

Hermostopienan vaikutus hevosen väriin, sairauksiin ja domestikaatio-
ominaisuuksiin

Nelli Sinkkonen

LuK-tutkielma (750376A)

Biologian laitos

Ekologian ja genetiikan tutkimusyksikkö

Oulun yliopisto

2018

Sisällysluettelo

1. Johdanto	3
2. Domestikaatiosyndrooma	
2.1. Domestikaatio	4
2.2. Hermostopiena	5
2.3. Domestikaatiosyndrooman sairaudet	6
3. Turkin värityksen muodostuminen	
3.1. Melanosyytit	6
3.2. Pohjavärit	7
3.2.1. Rautias	7
3.2.2. Ruunikko	8
3.2.3. Musta	8
3.3. Erikoisvärit	8
3.4. Valkokarvaiset hevoset	11
3.5. Väritysten historia	13
4. Värien yhteys sairauksiin	
4.1. Tiikerikirjavuus ja sairaudet	15
4.2. Overo-kirjavuus ja sairaudet	15
4.3. Kimo ja sairaudet	16
4.4. Hopeavärit ja sairaudet	17
5. Yhteenveto	17
6. Lähteet	18
Liitteet	21

1. Johdanto

Vielä nykyisinkään ei ole täyttä varmuutta, milloin hevoset (*Equus caballus*) on kesytetty ihmiskäyttöön. Useimmat lähteet ovat kuitenkin sitä mieltä, että kesyttäminen ajoittuu esihistorialliseen aikaan noin 5000 vuotta sitten (Librado ym. 2016). Kesyttämisen myötä hevosia pystyttiin hyödyntämään hyvin monipuolisesti: erilaisten jäännösten ja löydösten perusteella hevosia on hyödynnetty ravintona, kulkuvälineenä ja kuormajuhtana. Näiden lisäksi ne ovat vaikuttaneet huomattavasti sodankäyntiin ja tutkimusten mukaan indo-eurooppalaisten kielten leviämiseen (Gaunitz ym. 2018). Näistä käyttötarkoituksista huolimatta hevosten jalostuksessa on jo esihistoriallisesta ajasta lähtien harjoitettu tiettyjen värien suosimista, vaikka väritys ei vaikutakaan suoraan käyttötarkoitukseen (Librado ym. 2016).

Koska villihevosten kunnolliseen kesyyntymiseen menee monta sukupolvea, se tarkoittaa myös pitkäkestoista jalostusta, kun hevosista yritetään saada mahdollisimman säyseitä. Mitä vähemmän hevoset pelkäävät ihmisiä ja mitä paremmin hevoset tottelevat ihmisiä, sitä helpommin ihmiset voivat käyttää niitä hyödykseen. Domestikaatio tunnetaan ilmiönä, jossa fenotyypin pohjalta valinnan ja kesyttämisen yhteisvaikutuksesta myös eliön genotyyppiä on muunneltu (Cieslak ym. 2011). Ihmisille sopivan luonteen lisäksi kesyttämisen alkuajoista lähtien hevosten vaihtelevia värityksiä on ihannoitu, mikä on vaikuttanut paljon jalostukseen ja joidenkin rotujen yhtenäiseen väritykseen (Wutke ym. 2016). Pitkään aikaan ei tiedetty, että turkin väri voisi vaikuttaa enemmänkin eliöihin ja niiden geno- ja fenotyyppiin tai että täysin erilaiset fenotyyppiset ominaisuudet voisivat johtua samasta perinnöllisestä tekijästä.

Tutkielman tarkoitus on selvittää, kuinka geenit voivat samaan aikaan vaikuttaa enemmän kuin yhteen ominaisuuteen, eli ovat pleiotropisia. Onkin tärkeää tutkia genejä hyvin perusteellisesti, jotta oikeat geenit saadaan todistettua ilmiöiden aiheuttajaksi. Toisaalta on tärkeä myös tutkia, johtuuko sairaudet vain geneistä vai voiko taustalla olla jo varhaisessa alkionkehityksessä tapahtuneesta kehityshäiriöstä, mikä on johtanut muutoksiin myöhemmin syntyvässä yksilössä. Siksi on mielenkiintoista selvittää, kuinka paljon ihmisten harjoittama domestikaatio on lopulta vaikuttanut eliöihin. Hevoset eivät ole kuitenkaan ainoat eläimet, jotka ihmiset ovat domestikoineet, minkä takia tutkimusten pohjalta saatuja tuloksia voidaan vertailla eri domestikoitujen eläinten välillä. Domestikoitujen nisäkkäiden tutkimuksia voidaan lisäksi soveltaa myös ihmisiin, sillä samat geenit voivat aiheuttaa samankaltaisia sairauksia eri eläimissä, joihin myös ihmiset lasketaan.

2. Domestikaatiosyndrooma

2.1. Domestikaatio

Kesyntyminen ja domestikaatio eivät ole toistensa synonyymit, vaan kaksi toisiinsa liittyvää erillistä termiä. Kesyntymisellä viitataan käytöksen pohjalta tapahtuvaa sopeutumista ihmisten kanssa elämiseen, kun taas domestikaatiolla tarkoitetaan geneettistaustaista sopeutumista. Siksi myös hevosten domestikaatiota on voitu tutkia sekä mitokondrioiden että tuman DNA:n avulla. Vilà ym. (2001) tutkimuksessa havaittiin mitokondrio-DNA:n avulla, että hevosten domestikaatiossa on ollut monia emälinjoja, viitaten domestikaation tapahtuneen monessa eri populaatiossa. Myös Achilli ym. (2012) olivat saaneet tutkimuksissaan huomata, että domestikaatiossa oli monia emälinjoja, mutta Y-kromosomissa oli hyvin vähän muuntelua. Tämä tarkoittaa sitä, että hevosten domestikaatio pohjautuu muutamiin toisilleen läheistä sukua oleviin oreihin. Tutkimukset osoittavat myös, että monet hevosten haploryhmät kävivät läpi domestikaation ympäri Euraasiaa pronssikaudella noin 6000 vuotta sitten (Vilà ym. 2001, Achilli ym. 2012).

Monissa tutkimuksissa on todettu, että domestikaatio on tapahtunut laajimmillaan nykyisen Venäjän, Kaukasuksen ja Kazakstanin alueella. Siksi nykyhevosien ja viimeiseksi villihevoslajeiksi mielletyn przewalskinhevosen (*Equus przewalskii*) alkuperää on tutkittu paljon (Gaunitz ym. 2018). Przewalskinhevonen on erittäin uhanalainen laji, jonka populaatioita elää eläintarhojen lisäksi pääasiassa Mongoliassa (King ym. 2016). Kysymyksiin nykyhevosien ja przewalskinhevosen sukulaisuussuhteesta Albrechtsen ym. tutkimus on selvittänyt, mitä alkuperää nykyhevoset ovat. Tutkimuksessa käytetyn pääkomponenttianalyysin (PCA, Principal component analysis) tulos oli jokseenkin yllättävä. Przewalskinhevoset ja varhaiset hevosnäytteet jakautuivat omiin ryhmiin, kun taas nykyhevoset eivät muodostaneet yhtenäistä, monofyleettistä ryhmää. Tutkimuksessa paljastui myös, että przewalskinhevoset ovat periytyneet Botai-kulttuurin kesyhevosista, minkä takia przewalskinhevosten toinen yleisesti käytetty nimike mongolian villihevonen on virheellinen. Tämä selittää toisaalta myös, miksi Wade ym. (2009) tutkimuksessa przewalskinhevosia ei voitu erotella fylogeneettisesti muista hevosista, vaikka niiden karyotyyppi, eli kromosomi määrä, on eri kuin muilla hevosroduilla. Wutke ym. (2018) arvelivat, että przewalskinhevosten Y-kromosomin haplotyyppi Y-HT-2 on löydettävissä varhaisista kesyhevosista przewalskinhevosen aikaisemman laajemman levinneisyyden aikana tapahtuneen introgression seurauksena.

Gaunitz ym. (2018) tutkimuksessa havaittiin myös, että jostain toisesta hevospopulaatiosta, joka ei ollut sukua Botai-hevosille, on periytynyt viimeistään noin kolmetuhatta vuotta sitten kaikille nykyhevosille geneettistä materiaalia. Tutkimustulosten perusteella on selvitetty myös, että nykyhevosille ei ole periytynyt mitokondraalista DNA:ta przewalskinhevosista (Achilli ym. 2012). Tämä tukee vahvasti sitä, että przewalskinhevokset ovat eri alkuperästä kuin muut nykyiset hevoset ja nykyhevoset ja przewalskinhevokset ovat risteytyneet lajiutumisen jälkeen tai ne ovat lajiutuneet nykyhevosista, eikä toisinpäin kuin aikaisemmin luultiin (Wade ym. 2009).

2.2. Hermostopiena

Hermostopiena muodostuu varhain alkionkehityksessä. Hedelmöittyneestä munasolusta, tsygootista, kehittyy selkärankaisilla nopeasti blastula. Blastulasta muodostuu gastrula, kun sen soluissa tapahtuu uudelleenjärjestäytyminen, minkä seurauksena selkärankaisilla muodostuu alkiosolukerrosellinen gastrula. Gastrulan alkiosolukerrosista uloimpana on ektodermi, josta muodostuu myöhemmin muun muassa ihon epidermis, hermosto, leuat, hampaat ja sukusolut. Ektodermistä muodostuu gastrulaation jälkeen hermostolevy ja -putki. Tätä kutsutaan neurulaatioksi ja se jaetaan primaariseen ja sekundääriseen neurulaatioon, ollen osa organogeneesiä. Neurulaatio alkaa, kun mesodermin eli keskimmäisen solukerroksen soluista on muodostunut selkäjänteen aihe ja sen aiheuttamat signaalit johtavat dorsaalisen ektodermin paksuuntumiseen ja hermostolevyn muodostumiseen. Kun hermostolevy on muodostunut, se painuu pituussuunnassa kasaan, kunnes se muodostaa putkimaisen rakenteen, kun painaumien reunat kohtaavat ja kuoppa umpeutuu yhtenäiseksi ektodermiksi ja hermostoputkeksi. Samassa tapahtumassa kehittyvät hermostopienan solut. Hermostoputkesta muodostuu myöhemmin aivot ja selkäydin, kun taas hermostopienan solut lähtevät vaeltamaan ja muodostavat sikiössä muun muassa hermot, hampaat ja kallon luita (Campbell ym. 2015).

Domestikaatiosyndroomalla viitataan kesyeläinten, kuten hevosten, vaihteleviin ominaisuuksiin, jotka ovat kehittyneet kesyyntymisen seurauksena. Näitä ominaisuuksia ovat muun muassa erilaiset ulkoiset piirteet, kuten erilaiset värimuunnelmat karvoissa (Wilkins ym. 2014). Wilkins ym. (2014) tutkimuksessa ehdottavat mahdollisuutta, että ihminen on kesyttämällä aloittanut alkeellisen hevosten jalostuksen suosiessaan ihmisen näkökulmasta paremmin käyttäytyviä, kesympiä hevosia, sillä geenit ja alkionkehitys vaikuttavat myös kesyyntymiseen. Näiden kahden yhteisvaikutuksesta tutkimus ehdottaa, että domestikaatiosyndrooma johtuu alkion kehityksessä muuttuneesta solukehityksestä, mikä selittäisi syndrooman vaihtelevat ominaisuudet. Domestikaatiosyndroomaan liitettyjä sairauksia käsitellään paremmin kohdassa 2.3.

Domestikaatiosyndroomaa on tutkittu eri eläimillä, pääasiassa eri nisäkkäillä, kuten hiirillä. Ilmiö on tunnettu jo Darwinin ajoista, minkä takia pitkäaikaisia tutkimuksia on ehditty tekemään domestikaatiosta. Näiden tutkimusten perusteella on selvitetty, että domestikaation vaikutuksesta käytöksen lisäksi hormonivasteissa ja geeniekspressioissa tapahtuu muutoksia, mikä johtuu Wilkins ym. (2014) ehdottaman hypoteesin mukaan muuntuneista hermostopienan soluista. Tutkimuksen hypoteesi on hyvin argumentoitu, sillä kuten he ovat tutkimuksessa todenneet, domestikaatiosyndrooman eri ”oireet” selittyisivät solutasolla tapahtuneista muutoksista. Cieslak ym. (2011) tutkimuksessa on havainnoitu, kuinka alkion hermostopienan soluista muodostuu melanoblasteja, joista kehittyy myöhemmin alkiokehityksessä värisoluja, melanosyyttejä. Tämä yhteys on tärkeässä asemassa, kun tutkitaan esimerkiksi hevosten eri värejä, miten ne muodostuvat ja miten jotkin sairaudet vaikuttavat olevan linkittyneitä tiettyihin fenotyyppeihin.

2.3. Domestikaatiosyndrooman sairaudet

Domestikaatiosyndrooma vaikuttaa Wilkins ym. (2014) tutkimuksen mukaan värityksen ohella moniin eri ominaisuuksiin. Ominaisuuksiin kuuluivat luppakorvaisuuden kehittyminen, korvien koon pienentyminen, pienentyneet lihakset ja hampaat, käyttäytymisen muutokset, pienentyneet aivot tai kallo, muuttunut lisääntymiskierto ja kippurahäntäisyys. Samaisessa tutkimuksessa huomautettiin kuitenkin, että epistaasin ja pleiotropian takia mikään yksittäinen geeni tai muunnos ei vaikuta näihin kaikkiin ominaisuuksiin, mutta koska hermostopiena ja sen normaali kehittyminen ovat avainasemassa alkionkehityksessä, useat muutokset sen aikana voivat aiheuttaa vakavia seurauksia.

3. Turkin värityksen muodostuminen

3.1. Melanosyytit

Nisäkkäillä melanosyytit tuottavat pääasiassa kahta erilaista pigmenttiä, eumelaniinia ja feomelaniinia. Eumelaniini tuottaa ruskeita ja mustia värejä siinä missä feomelaniini tuottaa kellertävää ja punaista väriä (Cieslak ym. 2011). Melanosyyttien soluorganelleja, jotka tuottavat melanosyyttien pigmenttejä, kutsutaan melanosomeiksi (Raposo & Marks 2007). Ne tuottavat pigmenttiä muun muassa ihossa, karvojen juurissa ja silmän iiriksessä, minkä takia pigmentti ei aina jakaudu tasaisesti karvoissa (Viitanen 2007). Kuten Wilkins ym. (2014) tutkimuksessa on huomauttanut, domestikaation läpikäyneillä eläimillä on havaittu poikkeuksitta pigmentittömiä alueita karvoituksessa. Pigmenttömyys ilmenee useimmiten valkoisina karvoina tai joskus harvemmin myös harvoina ruskeina laikkuina. Heidän tutkimuksen hypoteesin mukaan

pigmentttömyys johtuu siitä, että hermostopienasta kulkeutuvat melanoblastit eivät kulkeudu normaalisti kohdekudokseen, mikä johtaa melanosyyttien ja siten myös pigmenttien puuttumiseen. Haase ym. (2009) ovat huomauttaneet, että Proto-onkogeeni c-kit- eli *KIT*-geenin eri alleelien aiheuttama valkokarvaisuus johtuu todennäköisesti melanosyyttien haploinsuffisienssistä. Se tarkoittaa sitä, että geeni toimii vain puolittain esimerkiksi vioittuneen tai deletoituneen alleelin takia.

Normaalisti dominoivaa E-alleelia tuottavat solut pystyvät muodostamaan mustan värin aiheuttavaa eumelaniinia, mutta vain e-alleelia sisältävät solut tuottavat mutatoituneen melanokortiini -reseptorin eli MC1R-geenin takia punaista väriä aiheuttamaa pheomelaniinia. MC1R vaatii melanotropiini-hormonia, joka kiinnittyy solun ulkopintaan ja sallii siten mustan värin aiheuttavan eumelaniinin tuoton solussa. Erilaiset mutaatiot voivat aiheuttaa joko MC1R-proteiinin vioittumisen tai melanotropiinin kykenemättömyyden kiinnittyä ulkopintaan, mikä voi vaikuttaa hevosen fenotyyppiin (Viitanen 2007).

3.2. Pohjavärit

Hevosilla on todettu periytyvän aina jokin tietty pohjaväri, joka voi muiden geenien yhteisvaikutuksesta kuitenkin muuttua hyvinkin erilaiseksi. Pohjaväri on aina joko ruskea rautias tai musta tai niiden sekoitus ruunikko, jossa hevosen peitinkarva on pääosin ruskea ja jouhet mustat. Pohjaväri riippuu siitä, kumpaa pigmenttiä melanosyytit tuottavat karvoissa. Rautias väri periytyy resessiivisenä värinä, joka merkitään e-alleelina. E-alleeli on saanut nimensä ekstensiolokuksen alleelista A-alleeli tuottaa agutiproteiinia, joka kilpailee E-alleelin mustaa väriä vastaan tuottamalla punaista sävyä. Yhdessä agutilokuksen A- ja a-alleelien kanssa mustan, ruunikon ja rautiaan karvan väritystä säätelee ainakin siis neljä alleelia (A, a, E ja e; Viitanen 2007). Agutiproteiinia koodaa *ASIP*-geeni, joka on lyhenne agouti signaling protein geenistä. Tällöin hevosen fenotyyppi ei aina kerro suoraan sen genotyypistä. Fenotyypillä tarkoitetaan sellaisia geenejä ja niiden alleeleja, joita voidaan havainnoida ulkoisesti eli vaikuttavat eliön ulkonäköön.

3.2.1. Rautias

Rautiaiksi kutsutaan hevosia, joilla on ruskea peitinkarva. Rautiaan karvat voivat vaihdella aina jopa kellertävästä vaaleanruskeasta sävystä lähes mustaan ruskean sävyyn. Värien nimeäminen on usein yksinkertaista: jos karva on vaaleanruskeaa, väri on vaaleanrautias. Jos väri on hyvin musta, mutta varsinaisesti mustaa väri ei ole, kyse on sysirautiaasta ja niin edelleen. Jouhet ovat yleensä saman väriset kuin karvat, mutta ne voivat olla myös vaaleammat. Jos jouhet ja mahdollisesti myös jalat ovat harmahtavat, silloin puhutaan hamppuharjaisesta rautiaasta. Jos jouhet ovat selkeästi

vaaleammat tai jopa luonnonvalkoiset, silloin puhutaan liinakosta. Harvinaisemmissa tapauksissa rautiaalla voi olla myös tummemmat jouhet, mutta niille ei ole omaa nimitystä harvinaisuutensa takia (Viitanen 2007).

Rautias väri vaatii E-lokuksesta kaksi resessiivisesti periytyvää alleelia, e:tä, kromosomissa 3. Tämän takia rautioiden fenotyyppiä usein kuvataan genotyypillä E^eE^e . E-alleeli on mustaan väriin nähden dominoiva, sillä rautiaat voivat periä A- tai a-alleelin joko homotsygoottina tai heterotsygoottina ilman, että se vaikuttaa hevosen fenotyyppiin. Tällöin rautioiden genotyyppi voi olla $E^eE^e A^A A^a$, $E^eE^e A^A A^A$ tai $E^eE^e A^a A^a$ (Viitanen 2007).

3.2.2. Ruunikko

Ruunikolla hevosella tarkoitetaan hevosta, joka on muuten ruskea, mutta sen jouhet ja jalat ovat mustat. Tämä johtuu siitä, että vielä tuntemattomasta syystä mustina esiintyvillä alueilla agutiproteiini ei pystykään syrjäyttämään melanotropiinia, vaan melanotropiini pystyy kiinnittymään normaalisti aiheuttaen mustan värityksen. Myös ruunikoilla ruskea sävy voi vaihdella samaan tapaan kuten rautiailla. Ruunikoiden sierainten reunat, huulet ja korvankärjet ovat myös mustia, ellei tarkastellulla yksilöllä ole valkoisia merkkejä niillä alueilla. Ruunikkoväritys periytyy dominoivana alleelina E, minkä takia ruunikot voivat olla genotyyppejä $E^E E^e$ tai $E^E E^E$. Väritys vaatii kuitenkin ainakin yhden dominoivan A-alleelin, joka vaikuttaa mustan värin ilmenemiseen vain jalkojen karvoissa. Ruunikot voivat siksi olla joko heterotsygootteja ($E^E E^e A^A A^a$) tai dominoivan alleelin kannalta homotsygootteja ($E^E E^E A^A A^A$). Rautioiden tapaan myös ruunikoilla ruskean karvan sävy voi vaihdella hyvinkin paljon (Viitanen 2007).

3.2.3. Musta

Mustat hevoset ovat aina homotsygootteja a-alleelien kantajia, eli ovat genotyypiltään $A^a A^a$. Tämä on selitetty kohdassa 3.2.2 tarkemmin. Mustat hevoset voivat siksi olla genotyypiltään $E^E E^e A^a A^a$ tai $E^E E^E A^a A^a$. Koska musta väritys vaatii vain yhden E-alleelin, heterotsygootit E-alleelin mustat vanhemmat voivat saada mustien varsojen lisäksi rautiaita varsoja. Heterotsygootti ruunikko (molempien lokusten kannalta) ja musta voivat kuitenkin saada sekä ruunikkoja, mustia että rautiaita varsoja, sillä niillä on vaadittavat alleelit näitä kaikkia fenotyypejä varten (Viitanen 2007).

3.3. Erikoisvärit

Erikoisväreillä viitataan väreihin, joissa joku toinen geeni on muuntanut hevosen pohjavärin erilaiseksi. Tällaisia värejä ovat voikko-, hallakko- ja hopeavärit. Näiden lisäksi on niin sanotut

shamppanjavärit, jotka ovat suhteellisen harvinaisia (Viitanen 2007). Harvinaisia värejä ovat myös pearl, mushroom ja macchiato, joilla ei ole edes vakiintunutta suomennosta harvinaisuutensa takia (Viitanen 2007, Hauswirth ym. 2012). Toisinaan pearl-väryksestä käytetään nimitystä Barlink-tekijä. Erikoisvärit ansaitsevat nimen erikoisvärit, sillä vaikka ne muuttavat pohjavärin toisenlaiseksi, ne voivat ilmetä yhtä aikaa jonkin toisen erilaisen väryksen aiheuttavien geenien kanssa (Viitanen 2007). Kirjassaan Viitanen huomauttaakin, että periaatteessa kaikki yhdistelmät ovat mahdollisia, vaikkakin kaikkia väryksiä ei esiinny useimmissa hevosroduissa.

Kaikki erikoisväreihin luokitellut alleelit ovat dominoivia (Viitanen 2007). C-lokuksen C^{cr} -alleeli aiheuttaa voikkovärit ja Mariat ym. (2002) tutkimuksessa paikansivat pistemutaation kromosomin 21 Membrane-associated transporter protein eli *MATP*-geenissä, joka aiheuttaa aminohapon vaihtumisen ja siten vaalean fenotyypin muodostumisen. Voikon pohjaväri on rautias, ruunivoikon ruunikko ja mustanvoikon musta. Alleeli aiheuttaa sekä pigmentin vähenemistä että melaniinijyväsien koon ja muodon muuttumista. Yksi voikkoalleeli haalistaa feomelaniinia melko paljon rautiaissa ja ruunikoissa, mutta kaksinkertaisena alleelina väri haalistuu lähes kokonaan myös pohjaväriältään mustissa hevosissa. Yksi C^{cr} -alleeli aiheuttaa peitinkarvan näyttämään keltaiselta ja normaaleilla voikoilla jouhet vaalenevat valkoisiksi. Mustanvoikot näyttävät usein vaaleilta kulomustilta, tumman- tai mustanruunikoilta tai tummanrautialta (Viitanen 2007).

Valko- ja tuplavoikkoinakin tunnettu ilmiö aiheuttaa myös iiriksen värin haalistumisen vaaleansiniseksi ja ihon vaaleanpunaisen sävyn. Tuplavoikon väriset hevoset ovat peitinkarvaltaan hyvin vaaleita, joko kermanvaaleita tai jopa valkoisia. Samanperintäinen voikko, jonka pohjaväri on ruunikko, erottuu helpoimmin kahdesta muusta tummemman keltaisen tai jopa oranssihtavan karvan avulla niistä osista, jotka olisivat normaalilla ruunikolla mustia. Millekään näistä samanperintäisistä sävyistä ei ole vakiintunutta suomenkielistä nimeä, vaan niihin viitataan usein englanninkielisin nimin (Viitanen 2007). Pearl-värystä tavataan pääasiassa hevosissa, jotka ovat peräisin Pyreneiden niemimaalta. Väryys johtuu *MATP*-geenin mutaatiosta, jota on havaittu keskiajalta peräisin olevista näytteistä (Wutke ym. 2016). Väryys aiheutuu siis saman geenin eri alleelista, kuin mitä voikko väryys, minkä takia nämä kaksi väriä muistuttavat toisiaan ollen kuitenkin erilaiset. Mutaatio haalistaa punaista pigmenttiä, aiheuttaen sekä jouhiin että peitinkarvaan samanlaisen kiiltävän, helmimäisen himmeän sävyn (Viitanen 2007). Vaikka alleelia on tavattu muinaisissa näytteissä Pyreneiden niemimaan ulkopuolella, väri on mitä todennäköisimmin kadonnut geneettisen ajautumisen takia alueen ulkopuolella eläneistä hevospopulaatioista. Erityisesti geenin resessiivisyyden on arveltu johtaneen geenin katoamiseen muista kuin Pyreneiden niemimaalla eläneistä hevospopulaatioista (Wutke ym. 2016).

Hallakkovärit haalistavat voikkovärien tapaan kaikkia pohjavärejä, jolloin rautiaasta tulee punahallakko, ruunikosta ruunihallakko ja mustasta hiirakko. Hallakot tunnistaa selkärangan kohdalla karvoissa ilmentyvän mustan juovan, siiman, avulla. Siima aiheuttaa myös keskijouhien mustumisen. Värikyseen liittyy myös muita karvojen tummentumia. Värin aiheuttaa kromosomin 8 Dn-lokuksen dominoivat alleeli, johon viitataan myös DN^{DN}-alleelina. Hallakkovärit, puna- ja ruunihallakko sekä hiirakko, voivat esiintyä samaan aikaan voikkovärien kanssa, koska ne periytyvät eri lokuksissa ja kumpikaan ei ole toista dominoivampi. Punahallakon ja voikon geenin yhdistelmää kutsutaan valkohallakoksi ja ruunihallakon ja voikon geenin yhdistelmää kutsutaan keltahallakoksi norjan vuonohevosilla. Muissa roduissa samoja nimityksiä ei käytetä kovinkaan paljoa. Hiirakon ja voikon yhdistelmällä ei ole omaa nimitystä, koska yhdistelmä ei usein aiheuta selkeästi erilaista fenotyyppiä tavalliseen hiirakkoon verrattuna (Viitanen 2007). Imsland ym. (2016) tutkimuksessa saatiinkin selville, että hallakoväriä aiheuttaa *T-Box 3*-, lyhyesti *TBX3*-geenin erikoinen ekspressio, joka vaikuttaa karvojen keranosyyttien ytimeen inhiboimalla pigmenttisynteesiä. Myös Encoding KIT ligand-, lyhyesti *KITLG*-geeni ekspressoituu epätasaisesti hallakkojen ihossa verrattuna muihin väreihin, jolloin melanosyytit ja siten myös pigmentti jakautuu epätasaisesti ihosoluissa.

Lisäksi on olemassa niin sanotut hopeavärit, joissa jouhien musta väri on korvautunut harmaalla tai hopeaa muistuttavalla värillä, joista värien nimet hopeanruunikko ja hopeanmusta juontuvat. Hopeavärit aiheuttaa *Z*-lokukseksi määritetty dominantti alleeli, joka merkitään *Z^Z*. Se vaikuttaa mustan värikyksen eumelaniiniin, minkä takia rautiaiden genotyypissä voi olla hopea-alleelit, mutta ne eivät näy rautiaan hevosen fenotyypissä (Viitanen 2007). Lokuksen geeniä, Premelanosome protein, kutsutaan lyhyesti *PMEL17*-geeniksi, joka sijaitsee kromosomissa 6, ja sen seurauksena intronissa 11 oleva missense mutaatio yhdessä intronin 9 mutaation kanssa johtaa hopeafenotyypin muodostumiseen (Brunberg ym. 2006). Samaisessa tutkimuksessa käsiteltiin, kuinka muutamissa amerikkalaisissa hevosroduissa, joissa tavataan hopeavärit, on linkittynyt myös silmäsairaus. Tätä käsitellään paremmin kohdassa 4.4.

Näiden värikysten lisäksi on olemassa myös shampanjavärikyset, joissa karvan perusväri vaihtuu huomattavasti vaaleammaksi ja metallinhoitoisemmaksi, sillä feomelaniini haalenee kullankeltaiseksi. Lisäksi shampanjaväristen hevosten iho on aina vaaleanpunainen haalistuneen feomelaniinin takia. Nämä värit ovat harvinaisempia, eikä niitä tavata kuin muutamilla roduilla (Viitanen 2007).

3.4. Valkokarvaiset hevoset

Väriytykset, joihin liittyy suuret valkoiset alueet valkoista karvaa, eivät johdu vain yhdestä geenistä tai sen alleeleista. Tämä on ollut mahdollista todeta jo siitä, että eri väriytyksissä on vaihtelevat alueet valkoisen karvan peitossa. Riippuen siitä minkälaisia alleeleja valkoisuutta aiheuttavista geneistä hevonen on perinyt, sillä ilmenee valkoista karvaa tietyillä ruumiinosilla. Värit, jotka lasketaan niin sanottuihin valkokarvaisiin hevosiin, ovat kimo, päistärikkö, valko- ja tiikerinkirjavat ja dominanttivalkoinen (Viitanen 2007). Haase ym. (2007) tutkimuksessa oli havaittu kromosomissa 3 lukuisia eri *KIT*-geenin mutaatioita, jotka johtivat valkoisen värin ilmentymisen hevosten fenotyypissä. Haase ym. tekemässä tutkimuksessa vuonna 2009 oli havaittu jo 14 eri *KIT*-geenin muunnosta, jotka kaikki aiheuttivat valkoista väritystä hevosilla. Hauswirth ym. (2013) tutkimuksessa on selvitetty, että paired box 3- eli *PAX3*-geenin mutaatio kromosomissa 6 aiheuttaa Appaloosilla valkoisen fenotyypin leopardikuvion lisäksi.

Samassa tutkimuksessa todettiin kolme *KIT*-geenin mutaatiota, jotka kaikki aiheuttavat valkoisen värin ilmentymistä karvanvärissä. Eräällä yksittäisellä hevosella oli havaittu *KIT*-geenin intronissa 8 mutaatio, joka aiheutti muuten rodulle epätyypillisen väriytyksen. Variantti eli alleeli nimettiin *W18*. Tutkimuksessa oli kolme toisilleen sukua olevaa hevosta, joiden valkoinen väritys johtui eksonin 8 missense mutaatiosta. Variantti nimettiin *W19*. Tämä saman variantin arveltiin olevan kaiken lisäksi letaali-alleeli. Viimeisin uusi alleeli oli *W20*, joka todettiin vaikuttavan yhdessä *W5* kanssa aiheuttaen lähes kokonaan valkoisen fenotyypin. Haase ym. (2009) ovat lisänneet, että valkea varsa normaalin perusvärin omaavilla vanhemmilla johtuu kaikista todennäköisimmin joko vanhemman sukusoluissa tai alkion kehityksessä tapahtuneessa *KIT*-geenin mutaatiosta.

Kokonaan valkoisia dominanttivalkoisia hevosia on melko vähän, sillä useimmat valkoiset hevoset ovat kimoja, jotka vaalenevat iän myötä perusväristään valkoisiksi (Haase ym. 2009). Kimo on dominoiva väritys, mistä johtuu myös hyvin erikoiset väriyhdistelmät, kuten esimerkiksi ruunivoikonpäistärikkökimo. Kimoutumisesta ja siihen liittyvästä kimosyövästä on selitetty tarkemmin kohdan 4 lopussa. Dominanttivalkoisuudesta puhutaan alleelina *W*, joka liittyy edellisessä kappaleessa mainittuna moniin eri *KIT*-geenin mutaatioihin, jotka eivät aina aiheuta kokonaan valkoista fenotyyppiä. Haase ym. (2009) tutkimuksessa selvitettiin, että *W* alleeli vaihtelee hevosrodusta riippuen ja ettei mikään muu tunnettu geeni tai sen alleeli aiheuttaisi dominanttivalkoista fenotyyppiä. Tutkimuksen johdannossa on huomautettu myös, että

dominanttivalkeisilla hevosilla viitataan kaikkiin hevosiin, joiden karvanväritys on vähintään 50 % valkoinen, yhdistäen kaikki valkokirjavuuden muodot.

Päistärrikön hevosen peitinkarvassa on sekaisin valkoista ja hevosen normaalia pohjaväriä, mikä voi olla oikeastaan mikä vain aina rautiaasta mustanvoikonkirjavaan. Vaaleita karvoja on eniten rungolla ja lautasilla, pään ollessa yleensä vain pohjavärin värinen. Vaaleiden karvojen määrä vaihtelee talvi- ja kesäkarvan mukaan niin, että karvanlähtöaikaan keväisin ja syksyisin valkoista karvaa on usein enemmän. Rn-lokukseksi määritelty alleeli aiheuttaa päistärrikön värin. Päistärriköä muistuttava rabicano aiheuttaa myös valkoista sekakarvaa hevosen perusvärin joukkoon, mutta värytykset ovat täysin eri geenin aiheuttamia (Viitanen 2007).

Tiikerinkirjavilla hevosilla on myös havaittu kirjavuuden johtuvan muista kuin vain *PAX3*-geenin mutaatiosta. Holl ym. (2016) tutkimuksessa kirjavuuden aiheuttavasta alleelistä käytettiin nimikettä *PATN1*, joka on lyhenne englanninkielisestä nimestä Pattern 1. Kyseisen tekijän havaittiin vaikuttavan erilaisten tiikerinkirjavuuden muotojen ilmenemiseen. Alleeli vaikutti olevan vahvasti kytkeytynyt Ring finger and WD repeat domain 3 eli *RFWD3*-geenin alleeliin, joka aiheuttaa tiikerinkirjavuutta kaikissa niissä roduissa, joissa tavataan leopardikirjavuutta ja olivat mukana tutkimuksessa. Tiikerinkirjavuudessa on paljon erilaisia kuviointeja, joilla on omat nimityksensä. Leopardinkirjavalla hevosella viitataan oikeaoppisesti sellaiseen hevoseen, jolla on valkoisella pohjalla ruskeita tai mustia täpliä, joiden koko vaihtelee.

Tobiano-kirjavuus eroaa paljon muista valkokirjavuuden muodoista sillä, että se johtuu Haase ym. (2008) tutkimuksen mukaan kahdesta eri kromosomissa tapahtuneesta mutaatioista. Toinen mutaatioista on *KIT*-geenissä tapahtuneen KM1-alleelin kehittyminen intronissa 13 ja toinen on inversiosta johtuva. Inversiossa pala kromosomia, tässä tapauksessa osa hevosen kromosomia 3, on kääntynyt syystä tai toisesta toisin päin, kuin mitä se normaalisti olisi. Inversiot ovat melko harvinaisia, sillä ne aiheuttavat usein häiriöitä, kun vastinkromosomi ei enää tunnista inversion sisältämää kromosomia ”parikseen”. *KIT*-geenin mutaatio ei kuitenkaan tutkimuksen mukaan yksin aiheuttanut aitoa tobiano-kirjavuutta, vaan värytyksessä vaati myös inversion tapahtuneen. Kyseinen värytyksessä on melko harvinainen, minkä takia tutkimuksessa arveltiin sen periytyneen yhteiseltä kantamuodolta noin 200 vuotta sitten.

Overo värytykset johtuvat eri geenien alleeleista, mutta niihin on linkitetty varsinkin Endoteeli reseptori tyyppi B (*EDNRB*) geenin mutaatiosta aiheutuva alleeli. Overo on jaettu neljään erilaiseen värytykseen: frame overo, sabino overo, calico overo ja splashed white overo. Värytyksessä on aina heterotsygoottinen, sillä homotsygoottisena tämä geenimutaatio johtaa joko sikiökuolemaan tai

sairaana, täysin valkean varsan syntymiseen (Finno ym. 2009). Väriytyksiä ja niihin kytkeytyneitä sairauksia on käsitelty enemmän kohdassa 4. Hevosen fenotyyppissä voi olla myös yhdistelmä overoa ja tobinoa, jota kutsutaan toveroksi, joka on ainakin American Paint Horse Association:in hyväksymä väritys.

Splashed white (overo) -väritys on hyvin vaihteleva väritys, sillä valkoisen karvan määrä riippuu paljon perimästä. Väritys on saanut kuitenkin nimensä siitä, kun homotsygootit splashed white -hevoset näyttävät siltä kuin hevonen olisi kastettu jalat edellä valkoiseen maaliin. Splashed White väriyksessä yleensä rautiaalla hevosella on suuri läsi, yksi tai molemmat silmät siniset ja jaloissa pitkät sukat (usein ainakin kolmessa jalassa). Väritys vaihtelee kuitenkin hyvin paljon, minkä takia splashed white on välillä hankala tunnistaa oikeaksi väriyukseksi ilman geenitestiä. Ääritapauksissa tämän väriyksen hevosella voi olla vain muutamia väriläikkiä selkärangan lähistöllä ja olla muuten täysin valkoinen (Hauswirth ym. 2012). Väritystä on käsitelty lisää kohdassa 4.

Sabino väriyksessä on splashed whiten tapaan monia eri muunnoksia, riippuen siitä, kuinka paljon valkoista karvoitusta on. Sabino 1-väriyksen aiheuttaa *KIT*-geenin mutaatio, joka aiheuttaa eksonin 17 ylihyppäämisen, jolloin tätä eksonia ei lueta, mikä siten vaikuttaa fenotyyppiin. Tutkimuksessa Brooks & Bailey (2005) olivat lisäksi selvittäneet, että homotsygoottina sabino 1-väriyksen alleeli aiheuttaa kokonaan valkoisen fenotyypin. Sabino-kirjavuus voi aiheuttaa myös suuren määrän valkoista sekakarvaa rungolle, jolloin hevonen voidaan määrittää väriltään väärin myös päistärikköksi (Viitanen 2007). Liitteissä on kuva 12 eri väriyksestä auttamaan niiden hahmottamista.

3.5. Väritysten historia

Ihmiset ovat keinotekoisella valinnalla suosineet luonnossa muuten harvinaisia värialleeleja, minkä takia geenien alleeleissa esiintyy fiksoitumista ja muutoin harvinaisemmat fenotyypit ovat yleisempiä (Cieslak ym. 2011). Librado ym. (2016) tutkimuksessa olikin huomioitu, kuinka varhaisissa kesyhevosissa oli havaittu näytteissä kuutta eri fenotyyppiä, joista kolmea oli havaittu ennen kesyyntymistä edeltävältä ajalta olevista näytteistä. Pronssi- ja rautakausilta peräisin olevissa DNA-näytteissä on havaittu yhdeksää eri fenotyyppiä. Botai-hevosissa on selvitetty, että leopardikuvion aiheuttavaa alleelia on tavattu jo silloin, mutta kyseistä väriä ei olla suosittu, mikä on johtanut värimuunnoksen puuttumiseen przewalskinhevosilta, jotka ovat hyvin tunnusomaisesti hallakkoja (Gaunitz ym. 2018). Hallakkovärejä pidetäänkin niin sanottuna villityyppeinä, sillä tyypillisesti nämä väriykset ilmenevät hyvin alkukantaisilla roduilla. Imsland ym. (2016) tutkimuksessa löysivätkin kaksi alleelia, jotka estivät hallakovärien esiintymisen. Lisäksi he huomasivat, että toinen alleeleista, *non-dun1*, oli lähes täydellisessä kytkentäepätasapainossa DN-alleelin kanssa ja että *non-dun2-*

alleelissa oli hyvin alhainen diversiteetti. Jälkimmäistä alleelia ei ollakaan havaittu kuin domestikoiduilla hevosilla, minkä takia sen oletetaan olevan varsin uusi alleeli.

Wutke ym. (2016) olivatkin huomanneet, että kaikki erikoisvärit paitsi hallakkovärit ja kirjavuutta aiheuttavat geenit leopardiväritystä aiheuttavaa geeniä lukuun ottamatta ovat ilmentyneet vasta kesyyntymisen jälkeen. Erityisesti tobiano-kirjavuutta aiheuttava alleeli *KMI* yleistyi hyvin nopeasti kesyyntymisen jälkeen. Alleelia havaittiin näytteistä, jotka olivat peräisin nykyisen Itä-Euroopan, Venäjän, Kazakstanin ja Kaukasuksen alueelta ja vahvistavat siten hypoteeseja hevosten kesyttämisen alkuperäispaikasta Botai-kulttuurin alueella, sillä kyseinen alleeli on vasta myöhemmin havaittu Keski-Euroopassa eläneistä hevosista. Väritys on levinnyt Eurooppaan todennäköisesti ihmisten liikkeessä Euraasiassa ja liikuttaessaan samalla hevosia paikasta toiseen, jolloin eri värien alleelit levisivät populaatioista toisiin. Tobiano-väritystä ei ole kuitenkaan havaittu ollenkaan pronssikauden aikaisista näytteistä, mutta sen on arveltu johtuvan väriin liittyvän pleiotropian aiheuttamista haitallisista ominaisuuksista, minkä takia väri harvinaistui. Lisäksi Bendrey (2014) huomauttaa, kuinka hevosten diffuusio Euraasiassa on ollut hyvin vahvaa hevosilla, mitä on tutkittu geneettisten markkereiden, kuten mitokondrio-DNA ja Y-kromosomin, lisäksi myös ihmisten historian kautta.

Wutke ym. (2016) tutkimuksessa selvitettiin, että keskiajalla hevosissa suosittiin kuitenkin enemmän yksinkertaisen pohjaväriin fenotyyppisiä. Tällöin erikoisvärejä aiheuttavat alleelit harvinaistuivat, eikä niitä siksi tavata kaikissa nykyroduissa. On kuitenkin huomioitava, että monet keskiaikaiset näytteet ovat peräisin haudoista, jotka kuuluivat korkea-arvoisille henkilöille. Tällöin näytteet edustavat vain pienen populaation suosimia hevosia eikä kaikkia hevosia kaikissa sen aikaisissa säädöissä. Ajan saatossa eri tyyppisiä hevosia on kuitenkin tarvittu erilaisiin tehtäviin, minkä takia joissakin roduissa on selkeästi suosittu samalla jotain tiettyä väriä. Esimerkiksi haflinger tai myös haflinginhevonen, on hevosrotu, jossa yksilöt ovat hyvin samankaltaisia. Samoré ym. (1997) populattigeneettisessä tutkimuksessa havaittiin, että keskimääräisesti kyseisen hevosrodun edustajat ovat liinakkoja keskikokoisin merkein, kun ääripäinä olivat ”kirkas rautias” ja tummanrautias, mustat ja valkoiset jouhet sekä pienet ja suuret merkit. Värityksen periytyvyydelle olikin saatu laskettua tutkimuksen suurin heritabiliteetti, eli värien muuntelusta suurin osa on periytyvää.

4. Värien liittyminen sairauksiin

4.1. Tiikerinkirjavuus ja sairaudet

Pilkukkaat hevoset tunnetaan paremmin nimityksillä tiikerinkirjavat ja leopardikuvioiset hevoset. Kyseinen kirjavuus on nykyisin rajoittunut muutamiin rotuihin, vaikka väritystä on tavattu hyvin pitkään (Wutke ym. 2016). Leopardikuvioisilla hevosilla, kuten esimerkiksi appaloosilla, on todettu esiintyvän perinnöllistä yösokeussairautta (Congenital Stationary Night Blindness, CSNB). Se johtuu homotsygotista LP/LP mutaatiosta, jonka seurauksena *TRPM1*-geeniä (Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 1) ei kopioida normaalisti, mikä aiheuttaa yösokeutta. Siinä silmän verkkokalvoilla olevien sauvasolujen toiminta poikkeaa normaalien sauvasolujen toiminnasta. Mutaatio on Bellone ym. (2013) tutkimuksessa selvitetty johtuvan transposonin, eli niin sanotun hyppivän geenin, liittymisestä *TRPM1*-geeniin.

Normaalisti pimeässä sauvasoluissa tuotetaan glutamaattia, joka liittyy G-proteiini reseptoriin ja aktivoi verkkokalvolla olevat bipolaarisolut. Aktivoitu G-proteiini sulkee TRPM1-kationi-kanavat, toimien siten sauvasolujen kationi-kanavien inhibiittorina (Bellone ym. 2013). Muutos jännitteessä siirtyy sauvasolusta bipolaarisolun kautta gangliosoluun, jossa signaalointi muuttuu aktiopotentialiksi, jolloin siitä tulee hermoimpulssi näköhermoon (Leppäluoto ym. 2017). Fotoni avaa suljetut kanavat aiheuttaen glutamaatin erittymisen loppumisen ja se havaitaan elektoretinografian avulla (ERG) a-aaltona. Yösokeudessa TRPM1 ei transloidu, minkä takia glutamaatin inhibiittoritoimintaan ei pystytä reagoimaan, jolloin TRPM1 kanavat pysyvät auki, jännitemuutosta ei tapahdu ja hermoimpulssia ei synny näköhermoon. Normaalisti toimivissa sauvasoluissa jännitemuutos havaitaan ERG:llä b-aaltona, mitä ei havaittu homotsygooteilla LP alleelin kantajilla, jotka olivat leopardikuvioisia (Bellone ym. 2013). Mieleen nouseekin kysymys siitä, kuinka paljon ihminen on vaikuttanut tämän mutaation säilymiseen, kun Wutke ym. (2016) tutkimuksessa on selvitetty, että tiikerinkirjavia hevosia ei suosittu keskiajalla. Tämän takia tiikerinkirjavia hevosia ei kasvatettu systemaattisesti ja väri harvinaistui, mistä huolimatta LP alleeli säilyi nykyaikaan.

4.2. Overo-kirjavuus ja sairaudet

Hauswirth ym. (2012) tutkimuksessa splashed white -väriyksen aiheuttava(t) geeni(t) yritettiin löytää. Täysin varmoja tuloksia ei saatu, mutta todennäköisesti väriyksen aiheuttaa *MITF* ja *PAX3*-geenien alleelit yhdessä. Erikseen nämä geenit aiheuttavat samantyyppisiä valkoisia merkkejä, kuin splashed white -väriyksessä määritellään. Tutkimuksessa oli huomattu, että yhdellä hevosella oli

MITF^{prom1} ja *PAX3^{C70y}* alleelit periytyneet homotsygootteina, mikä oli johtanut hevosen kuuroutumiseen. Varsinaista syytä kuuroutumiselle ei olla vielä saatu selville.

PAX3^{C70y} alleelia on harvoin havaittu homotsygoottina. Tämä johtuu Hauswarth ym. (2012) hypoteesin mukaan siitä, että *PAX3*-geeni on hyvin konservoitunut ja mutaatiot siinä johtavat usein vakaviin alkiomuutoksiin, johtaen epänormaaliin kehittymiseen ja siksi sikiökuolemaan. Toisin sanoen *PAX3*-geenin mutaatiot ovat usein letaalialleeleja, minkä takia niitä harvoin tavataan. Kaiken lisäksi kyseinen alleeli on rotukohtainen, sillä tätä alleelia esiintyy vain quarter- ja painthevosilla.

Vaikka splashed white väriytykseen liittyy *MITF* ja *PAX*-geenien mutaatiot, lähes kaikissa overo väriytyksissä on myös *EDNRB*-geenin mutaatio. Tämä aiheuttaa homotsygoottisena Overo lethal white foal oireyhtymäksi, lyhyesti OLWS, nimisen sairauden. Yleisimmin mutaatio haittaa jo sikiön kehityksessä hermostopienan solujen normaalia migraatiota niin paljon, että se aiheuttaa sikiökuoleman. Jos varsa kuitenkin syntyy, hermostopienan solujen migraatio ei ole silti välttämättä onnistunut, jolloin varsan ihon melanosyytit ja suoliston solut eivät ole kehittyneet normaalisti. Tällainen epänormaali kehittyminen johtaa ainakin lähes täydelliseen valkoiseen karvan väriin ja krooniseen ummetukseen, kun suolisto ei ole kehittynyt. Suoliston toimimattomuus johtaakin varsan kuolemaan viimeistään muutaman päivän ikäisenä. On kuitenkin mahdollista, että homotsygootti varsa syntyy ilman OLWS suolisto-ongelmia (Finno ym. 2009).

Samassa tutkimuksessa (Hauswirth ym. 2012) olivat löytäneet myös yhden vuonna 2008 syntyneen freibergerinhevosen, joka erosi väriykseltään hyvin paljon muista tunnetuista väriyksistä. Väritys muistutti sekoitusta valkokirjavuudesta ja päistäriköstä, minkä takia väritys nimettiin macchiato-väriksi. Väritystä tutkittiin *de novo* ja se johtui eksonin 6 missense mutaatiosta *MITF*-geenissä, joka sijaitsee hevosen kromosomissa 16. Mutaatiota tutkittiin vielä tarkemmin, sillä saman mutaatio aiheuttaa ihmisillä Tietz oireyhtymän (johon liittyy albinismi ja kuurous, eri kuin Tietzen oireyhtymä). Kyseinen hevonen todettiin kuuroksi, mutta sen lisäksi sen sillä oli heikentynyt sperman liikkuvuus.

4.3. Kimo ja sairaudet

Kimoilla on havaittu esiintyvän hyvin usein ihosyöpää eli melanoomaa. Tämä ilmiö on hyvin yleinen, Pielberg ym. (2008) mukaan jopa 80 %:lle yli 15 vuotiaista kimoista on kehittynyt melanooma, ja siksi sitä kutsutaankin kimosyöpäksi. Pielberg ym. (2008) tutkimuksessa kimosyöpää tutkittiin monilla eri roduilla, mutta suurin osa aineistosta oli peräisin tyypillisesti lähes poikkeuksetta kimoutuvista lipizzanhevosista. Tutkimuksessa saatiin selvitettyä, että kaikilla tutkituilla kimoilla on yhteinen esi-isä, jolta kimoutumisen aiheuttava mutaatio on peritty. Tällä alueella, joka johtaa

kimoutumiseen, huomattiin olevan neljä eri geeniä: Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3 eli *NR4A3*, syntaxin 17 eli *STX17*, thioredoxin domain-containing-4' eli *TXNDC4* ja inversin eli *INVS*. Näistä kaksi ensimmäisenä mainittua geeniä arvellaan tutkimuksen mukaan aiheuttavan melanosyyttien säilymisen sen jälkeen, kun niissä pitäisi tapahtua apoptoosi, eli hallittu solukuolema. Tämä johtaa solujen kertymiseen ja siten syöpäkasvainten muodostumiseen. Tämä toisaalta selittäisi myös, minkä takia hevosten melanooma harvoin johtaa kuolemaan. Tutkimus osoitti myös yhteyden *ASIP*-geenin resessiiviseen alleeliin, eli A^a-alleeliin, joka edesauttaisi syövän kehittymisen. Kuitenkaan Pielberg ym. (2008) eivät pystyneet tutkimaan asiaa kovinkaan tarkasti, koska tutkimuksen aineisto oli suurimmaksi osaksi peräisin lipizzanhevosista, jotka syntyvät lähes aina mustina, jolloin vertailtavaa A^a-alleelia ja sen vaikutusta syöpään ei voitu tutkia (mustan värin syntyminen on käsitelty kohdassa 3.2.3.).

4.4. Hopeavärit ja sairaudet

Brunberg ym. (2006) tutkimuksessa oli huomioitu, kuinka varsinkin kalliovuortenhevosilla, jotka ovat tyypillisesti hopeanruunikkoja tai -mustia, on usein epänormaalisti kehittyneet silmät. Tämä johtuu sairaudesta, joka tunnetaan Anterior Segment Dysgenesis eli ASD, joka tunnetaan hevosilla myös Multiple Congenital Ocular Anomalies nimellä, lyhyesti MCOA:na (Reissmann & Ludwig 2013). Sairaus ei vaikuta silmän fenotyyppiin vaan sen morfologiaan, sekä heterotsygoottisena että homotsygoottisena perittynä, vaikkakin ensimmäisenä mainituilla on lievemmat oireet. Oireisiin kuuluvat esimerkiksi rakot, verkkokalvon kehityshäiriöt, erilaiset kehityshäiriöt iiriksessä (Ségard ym. 2013). Sairauden ajateltiin johtuvan kalliovuortenhevosien perustajavaikutuksesta, mutta sairautta on tavattu tutkimuksissa myös islanninhevosilla ja ranskalaisissa comtoishevosissa, jolloin teoria perustajavaikutuksesta hylättiin ja hypoteesi yhteydestä *PMEL17*-geeniin muodostettiin (Ségard ym. 2013).

5. Yhteenveto

Lukuisten tutkimusten perusteella voidaan todeta, että jotkin sairaudet ovat todella linkittyneet tiettyihin väriytyksiin. Kun tähän liitetään domestikaatiosyndrooma ja sen vaikutukset eliöihin, tutkimuksia on hankala toteuttaa, vaikka niitä tarvittaisiin, jotta voitaisiin tavoittaa kattava ymmärrys domestikaation todellisista vaikutuksista. Varsinkin *KIT*-geenin eri alleelien aiheuttama valkoinen karvoitus aiheuttaa monenlaisia sairauksia homotsygoottina, mutta kuten monet tutkimukset huomauttavat, lisää tarkempia tutkimuksia täytyy tehdä eri alleelien aiheuttamista muutoksista. Mutta jo nykyisten tutkimusten pohjalta voidaan sanoa, että hermostopiena näyttelee suurta roolia tutkielmassa käsitellyissä ilmiöissä.

6. Lähteet

- Achilli, A., Olivieri, A., Soares, P., Lancioni, H., Kashani, B. H., Perego, U. A., Nergadze, S. G., Carossa, V., Santagotino, M., Capomaccio, S., Felicetti, M., Al-Achkar, W., Penedo, MC., Verini-Supplizi, A., Houshmand, M., Woodward, S. R., Semino, O., Silvestrelli, M., Giulotto, E., Pereira, L., Bandelt, H-J. & Torroni, A. (2012). Mitochondrial genomes from modern horses reveal the major haplogroups that underwent domestication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(7), 2449-2454.
- American Paint Horse Association (2018) Paint-hevosten värytykset < <http://apha.com/breed/tovero/>> (haettu 10.12.2018)
- Azor, P. J., Alaeddine, F., Brooks, S. A., Schlumbaum, A., Rieder, S., Leeb, T., Bailey, E., Mevissen, M., Burger, D., Poncet, P-A. & Haase, B. (2007). Allelic heterogeneity at the equine KIT locus in dominant white (W) horses. *PLoS Genetics*, 3(11), 2101-195.
- Bellone, R. R., Holl, H., Setaluri, V., Devi, S., Maddodi, N., Archer, S., Sandmeyer, L., Ludwig, A., Foerster, D., Pruvost, M., Reissmann, M., Bortfeldt, R., Adelson, D. L., Lim, S. L., Nelson, J., Haase, B., Engensteiner, M., Leeb, T., Forsyth, G., Mienaltowski, M. J., Mahadevan, P., Hofreiter, M., Paijmans, J. L. A., Gonzalez-Fortes, G., Grahn, B. & Brooks, S. A. (2013). Evidence for a retroviral insertion in TRPM1 as the cause of congenital stationary night blindness and leopard complex spotting in the horse. *PLoS ONE* 8(10) e78280
- Bendrey, R. (2014). Population genetics, biogeography, and domestic horse origins and diffusions. *Journal of Biogeography*, 41(8), 1441-1442.
- Brooks, S., & Bailey, E. (2005). Exon skipping in the KIT gene causes a sabino spotting pattern in horses. *Mammalian Genome*, 16(11), 893-902.
- Brunberg, E., Andersson, L., Cothran, G., Sandberg, K., Mikko, S., & Lindgren, G. (2006). A missense mutation in PMEL17 is associated with the silver coat color in the horse. *BMC Genetics*, 7(1), 46.
- Campbell, N., Reece, J., Urry, L., Cain, M., Wasserman, S., Minorsky, P. & Jackson, R. (2015) *Campbell Biology, Global edition*. 10. p. Pearson Education Limited, Harlow.
- Cieslak, M., Reissmann, M., Hofreiter, M., & Ludwig, A. (2011). Colours of domestication. *Biological Reviews*, 86(4), 885-899.
- Cook, D., Bellone, R., Brooks, S., & Bailey, E. (2008). Missense mutation in exon 2 of SLC36A1 responsible for champagne dilution in horses. *PLoS Genetics*, 4(9), e1000195.
- Finno, C. J., Spier, S. J., & Valberg, S. J. (2009). Equine diseases caused by known genetic mutations. *The Veterinary Journal*, 179(3), 336-347.
- Imsland, F., McGowan, K., Rubin, C-J., Henegar, C., Sundström, E., Berglund, J., Schwochow, D., Gustafson, U., Imsland, P., Lindblad-Toh, K., Lindgren, G., Mikko, S., Millon, L., Wade, C., Schubert, M., Orlando, L., Penedo, MC., Barsh, G. S. & Andersson, L. (2016). Regulatory mutations in TBX3 disrupt asymmetric hair pigmentation that underlies dun camouflage color in horses. *Nature Genetics*, 48(2), 152-158.
- Gaunitz, C., Fages, A., Hanghøj, K., Albrechtsen, A., Khan, N., Schubert, M., Seguin-Orlando, A., Owens, I. J., Felkel, S., Bignon-Lau, O., de Barros Damgaard, P., Mitnik, A., Mohaseb, A. F., Davoudi, H., Alquraishi, S., Alfarhan, A.H., Al-Rasheid, K. A. S., Crubézy, E., Benecke, N., Olsen, S., Brown, D., Anthony, D., Massy, K., Pitulko, V., Kasparov, A., Brem, G., Hofreiter, M., Mukhtarova, G., Baimukhanov, N., Lõugas, L., Onar, V., Stockhammer, P. W., Krause, J., Boldgiv,

- B., Undrakhbold, S., Erdenebaatar, D., Lepetz, S., Mashkour, M., Ludwig, A., Wallner, B., Merz, V., Merz, I., Zaibert, V., Willerslev, E., Librado, P., Outram, A. K. & Orlando, L. (2018). Ancient genomes revisit the ancestry of domestic and przewalski's horses. *Science*, 360(6384), 111-114.
- Haase, B., Brooks, S., Schlumbaum, A., Azor, P. J., Bailey, E., Alaeddine, F., Mevissen, M., Burger, D., Poncet, P.A., Rieder, S. & Leeb, T. (2007). Allelic heterogeneity at the equine KIT locus in dominant white (W) horses. *PLoS Genetics*, 3(11)
- Haase, B., Jude, R., Brooks, S. A., & Leeb, T. (2008). An equine chromosome 3 inversion is associated with the tobiano spotting pattern in german horse breeds. *Animal Genetics*, 39(3), 306-309.
- Haase, B., Brooks, S. A., Tozaki, T., Burger, D., Poncet, P-A., Rieder, S., Hasegawa, T., Penedo, C. & Leeb, T. (2009). Seven novel KIT mutations in horses with white coat colour phenotypes. *Animal Genetics*, 40(5), 623-629.
- Hauswirth, R., Haase, B., Blatter, M., Brooks, S. A., Burger, D., Drögemüller, C., Gerber, V., Henke, D., Janda, J., Jude, R., Magdesian, K. G., Wilkinson-White, L., Penedo, MC, Rieder, S. & Leeb, T. (2012). Mutations in MITF and PAX3 cause "splashed white" and other white spotting phenotypes in horses. *PLoS Genetics*, 8(4), 1002653.
- Hauswirth, R., Jude, R., Haase, B., Bellone, R. R., Archer, S., Holl, H., Brooks, S. A., Tozaki, T., Penedo, M. C. T., Rieder, S. & Leeb, T. (2013). Novel variants in the KIT and PAX3 genes in horses with white-spotted coat colour phenotypes. *Animal Genetics*, 44(6), 763-765.
- Holl, H. M., Brooks, S. A., Archer, S., Brown, K., Malvick, J., Penedo, M. C. T., & Bellone, R. R. (2016). Variant in the RFWD3 gene associated with PATN1, a modifier of leopard complex spotting. *Animal Genetics*, 47(1), 91-101.
- King, S.R.B., Boyd, L., Zimmermann, W. & Kendall, B.E. 2015. Equus ferus (errata version published in 2016). The IUCN Red List of Threatened Species 2015: e.T41763A97204950.
- Librado, P., Gamba, C., Gaunitz, C., Der Sarkissian, C., Pruvost, M., Albrechtsen, A., Fages, A., Khan, N., Schubert, M., Jagannathan, V., Serres-Armero, A., Kuderna, L. F. K., Povolotskya, I. S., Seguin-Orlando, A., Lepetz, S., Neuditschko, M., Thèves, C., Alquraishi, S., Alfarhan, A. H., Al-Rasheid, K., Rieder, S., Samashev, Z., Francfort, H-P., Benecke, N., Hofreiter, M., Ludwig, A., Keyser, C., Marques-Bonet, T., Ludes, B., Crubézy, E., Leeb, T., Willerslev, E. & Orlando, L. (2017). Ancient genomic changes associated with domestication of the horse. *Science*, 356(6336), 442-445.
- Leppäluoto, J., Kettunen, R., Rintamäki, H., Vakkuri, O., Vierimaa, H. & Lätti, S. (2017). Anatomia ja fysiologia: rakenteesta toimintaan. Helsinki: Sanoma Pro.
- Mariat, D., Taourit, S., & Guérin, G. (2003). A mutation in the MATP gene causes the cream coat colour in the horse. *Genetics, Selection, Evolution : GSE*, 35(1), 119-133.
- Pielberg, G. R., Golovko, A., Sundström, E., Curik, I., Lennartsson, J., Seltenhammer, M. H., Druml, T., Binns, M., Fitzsimmons, C., Lindgren, G., Sandberg, K., Baumung, R., Vetterlein, M., Strömberg, S., Grabherr, M., Wade, C., Lindblad-Toh, K., Pontén, F., Heldin, C-H., Sölkner, J. & Andersson, L. (2008) A cis-acting regulatory mutation causes premature hair graying and susceptibility to melanoma in the horse. *Nature Genetics*, 40, 1004-1009.
- Raposo, G., & Marks, M. S. (2007). Melanosomes — dark organelles enlighten endosomal membrane transport. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(10), 786-797.

- Reissmann, M., & Ludwig, A. (2013). *Pleiotropic effects of coat colour-associated mutations in humans, mice and other mammals*. *Seminars in Cell and Developmental Biology* 24 (2013), 576-586.
- Samoré, A. B., Pagnacco, G., & Miglior, F. (1997). *Genetic parameters and breeding values for linear type traits in the haflinger horse*.
- Santschi, E. M., Vrotsos, P. D., Purdy, A. K., & Mickelson, J. R. (2001). Incidence of the endothelin receptor B mutation that causes lethal white foal syndrome in white-patterned horses. *American Journal of Veterinary Research*, 62(1), 97-103.
- Segard, E. M., Depecker, M. C., Lang, J., Gemperli, A. & Cadoré, J-L. (2013). *Ultrasonographic features of PMEL17 (silver) mutant gene-associated multiple congenital ocular anomalies (MCOA) in comtois and rocky mountain horses*. *Veterinary Ophthalmology* 16(6), 429-435.
- Viitanen, J. (2007). *Hevosien värit*. Vudeka, Vaasa.
- Vilà, C., Leonard, J. A., Götherström, A., Marklund, S., Sandberg, K., Lidén, K., Wayne, R. K. & Ellegren, H. (2001). Widespread origins of domestic horse lineages. *Science*, 291(5503), 474-477.
- Wade, C. M., Giulotto, E., Sigurdsson, S., Zoli, M., Gnerre, S., Imsland, F., Lear, T. L., Adelson, L., Bailey, E. & Bellone, R. R. (2009). Genome sequence, comparative analysis, and population genetics of the domestic horse. *Science*, 326(5954), 865-867.
- Wilkins, A. S., Wrangham, R. W., & Fitch, W. T. (2014). The “Domestication syndrome” in mammals: A unified explanation based on neural crest cell behavior and genetics. *Genetics*, 197(3), 795-808.
- Wutke, S., Benecke, N., Sandoval-Castellanos, E., Döhle, H-J., Friederich, S., Gonzalez, J., Hallsson, J. H., Hofreiter, M., Lõugas, L., Magnell, O., Morales-Muniz, J., Orlando, L., Pálsdóttir, A. H., Reissmann, M., Ruttkay, M., Trinks, A. & Arne Ludwig. (2016). Spotted phenotypes in horses lost attractiveness in the middle ages. *Scientific Reports (Nature Publisher Group)*, 6, 38548.
- Wutke, S., Sandoval-Castellanos, E., Benecke, N., Döhle, H-J., Friederich, S., Gonzalez, J., Hofreiter, M., Lõugas, L., Magnell, O., Malapinas, A-S., Morales-Muñiz, A., Orlando, L., Reissmann, M., Trinks, A. & Ludwig, A. (2018). Decline of genetic diversity in ancient domestic stallions in Europe. *Science Advances*, 4(4)



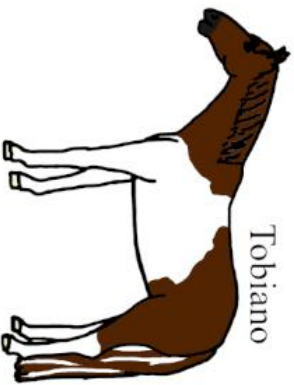
Overo



Hiirakko



Rautias



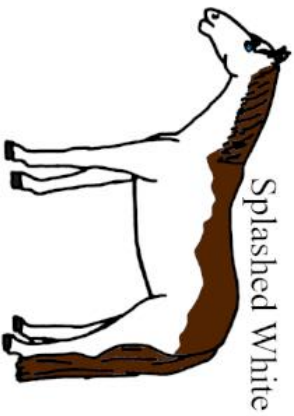
Tobiano



Hopcanruunikko



Ruunikko



Splashed White



Voikko



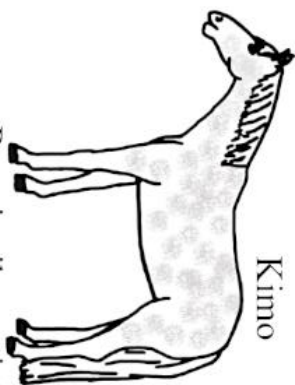
Musta



Tiikerinkirjavy



Ruunivoikonpäästä-rikkö



Kimo