



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Genetiska analyser av kroppsmått hos häst

Chameli Lawrence



Examensarbete / SLU, Institutionen för husdjursgenetik,
438
Uppsala 2014

Examensarbete, 15 hp
– Kandidatarbete (Litteraturstudie)
Agronomprogrammet–Husdjur



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjursgenetik

Genetiska analyser av kroppsmått hos häst

Genetic analysis for body measurements in horses

Chameli Lawrence

Handledare:

Susanne Eriksson, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Examinator:

Gabriella Lindgren, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0553

Program: Agronomprogrammet–Husdjur

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Mark Robinson

Serienamn, delnr: Examensarbete / SLU, Institutionen för husdjursgenetik, 438

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Kroppsmått, exteriör, arvbarhet, kandidatgener

Key words: Body measurement, conformation, heritability, candidate genes

Sammanfattning

Det finns en stor variation av raser med olika form och storlek hos hästar. De olika hästraserna har förändrats genom åren delvis på grund av hästens olika användningsområden. Idag används hästen som fritidsaktivitet, inom sport med mera jämfört med förr då den användes mest inom jordbruket eller för militära syften. Hästens exteriör är av stor betydelse både för hästens välfärd och inom aveln för att bedöma förutsättningen att kunna prestera och långsiktigt vara hållbara. Hos vissa raser har förändringen av kroppsformen skett oerhört snabbt orsakat av bland annat intensiv selektion. Det är viktigt att få fram mer kunskap om genetiken bakom hästens exteriör för att undvika att använda hästar i avel med exteriöra egenskaper som har stark genetisk koppling till bland annat defekter och sjukdomar. Flera studier har skattat arvbarheter för olika kroppsmaat. Arvbarheten för exempelvis mankhöjd kan skilja markant mellan olika raser. Flera forskare har undersökt vilka kandidatgener som kan styra vissa kroppsmaat. Några av de gener som identifierats, exempelvis *HMGA2* och *LCORL*, som tros påverka exteriören hos häst har även tidigare associerats med längden hos människor och storleken på hundar.

Abstract

The horse is comprised of many breeds of different size and shape. The different breeds have been modified over the years partially because of the extensive use of the horse. Today the horse is mostly used for recreational use and in sports, compared to earlier when the main use for horses were for agriculture and military use. The conformation of the horse is of great importance for the welfare of the horse and in breeding to estimate the horse's ability to perform for sustainable periods of time. In some breeds the type of the conformation has changed extremely rapidly because of intense selection. It is of importance to obtain more knowledge about the genetics of the horse conformation in order to avoid using horses in breeding with conformation traits that are strongly linked genetically for instance to defects and diseases. Many studies have estimate heritabilities for different body measurements. The heritability for e.g. height of withers can differ significantly between breeds. Many researchers have examined which candidate genes affect certain body measurements. Some of the identified loci, e.g. *HMGA2* and *LCORL*, which are believed to be influenced by conformation traits have previously been associated to height in humans and size in dogs.

Introduktion

Hos hästar finns en stor variation av raser med olika storlekar som har formats genom aveln för att få ett specifikt utseende eller specifika funktioner. För att exempelvis förbättra hästens prestation selekteras komplexa egenskaper som kroppsstorlek och olika typer av skelettets uppbyggnad. Detta har lett till att det finns en mängd hästraser med olika storlekar och form. Hästraserna percheron och shire kan överstiga två meter i mankhöjd medan genomsnittet för en amerikansk miniatyrhäst är under en meter (Brooks et al. 2010).

Det finns en hel del kunskap om hur en häst ska utfodras för att kunna få en god tillväxt. Däremot finns inte lika mycket information om genetiken bakom kvantitativa egenskaper såsom kroppsform, exempelvis mankhöjd (Signer-Hasler et al. 2012). Arvbarheter för mankhöjd har skattats inom intervallet 0.20 – 0.89 (Koenen et al. 2001; van Bergen & van Arendonk 1993).

Mankhöjden har ändrats hos vissa raser genom åren, exempelvis är den spanska arabhästen högre idag än för tjugo år sedan (Fuentes et al. 1987 se Cervantes et al. 2009). Det är viktigt att få fram kunskap om genetikerna bakom hästens morfologi, bland annat för att undvika avel på hästar med exteriöra egenskaper som har stark genetisk koppling till defekter och sjukdomar. Till exempel hos Norska kallblodstravare är arvbarheten för översträckta knän relativt hög (0.42) och hade en signifikant påverkan på prestationen (Dolvik & Klemetsdal, 1999). Eftersom det är många andra faktorer, inte minst miljön, som kan påverka en viss egenskap är det av stor betydelse att kunna se hur mycket av generna respektive miljön som bidrar.

Var i genomet kan gener hittas som styr över hästens morfologi? Finns det kroppsmått som har hög arvbarhet? Syftet med den här litteraturstudien är att sammanställa de studier som beskriver vilka kandidatgener som kan styra vissa kroppsmått hos hästar samt vilka kroppsmått som har hög arvbarhet.

Exteriör och olika kroppsmått

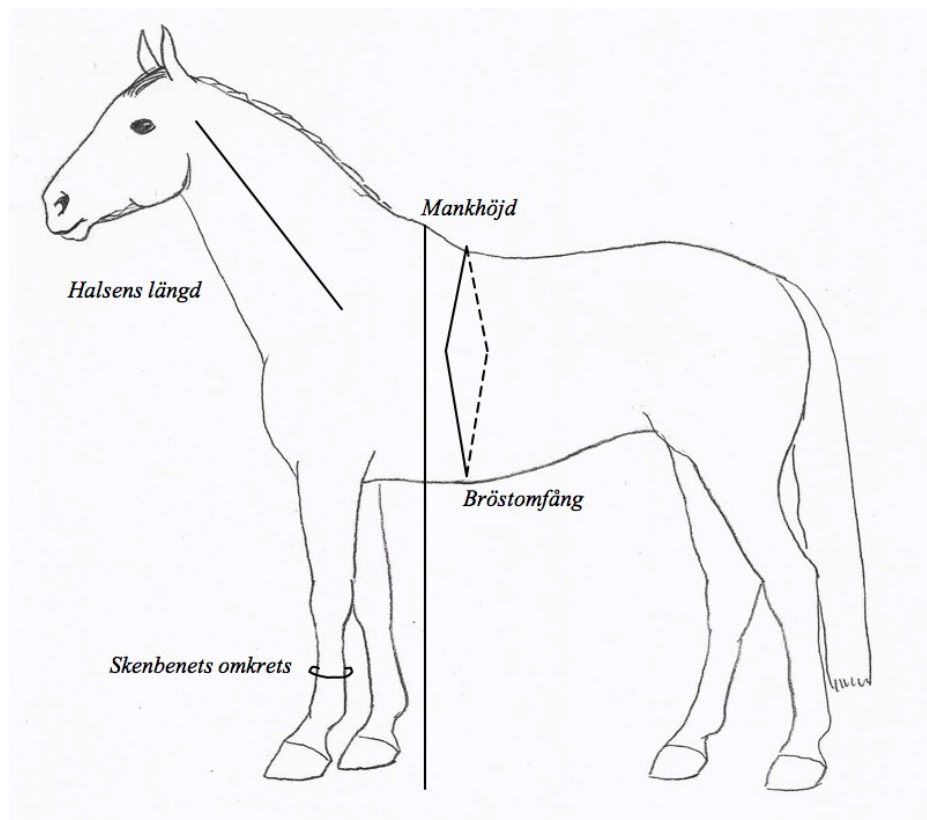
Storlek är en fenotyp som är enkel att studera och som resultat av selektion förekommer det en mångfald i storlek av form av både höjd och massa (Petersen et al. 2013). Förr i tiden bedrevs avel inom många hästraser för att passa militära syften. Exempelvis importerades arabhästen till Spanien huvudsakligen för militära ändamål men länge har uppfödare selekterat arabhästar för deras vackra drag. Kvarlevan från arabhästens roll inom det militära är huvudsakligen att klara uthållighetstävlingar som distansritt (Cervantes et al. 2009). Idag fokuserar uppfödare inte bara på skönhet inom aveln utan på funktionella kriterier, som till exempel hållbarhet, prestation och användbarhet (Cervantes et al. 2009; Brooks et al. 2010).

Hos nästan alla hästraser är storlek och kroppsform viktiga egenskaper och som man ofta selekterar för inom aveln. Det är viktigt att beakta hästens exteriör för att avgöra dess förutsättningar att tåla den belastning som den är avsedd för (Frykman et al. 1957). Dressyrprestation är ett mål som många raser selekterats för (Barrey et al. 2002). Det finns några exteriöra avvikelser som ökar risken att orsaka problem, exempelvis rörande huvudansättningen, hovens storlek och form samt om hästen kan röra sig i balans. Bristande balans har en stor negativ påverkan på hållbarheten. Om hästen har ett stupande bäcken, lodrätt lårben, en stor knävinkel och en liten hasvinkel i kombination, (även kallat att hästen står ”bakom sig”), kommer hästen ha svårt att röra sig i balans. En häst som rör sig i obalans på grund av exteriöra brister kan inte förbättras med träning (Frykman et al. 1957).

Det är kritiskt för genetiska studier att erhålla fenotyper av hög kvalitet. Genom att identifiera mönstret av variationer i form och storlek på skelettet hos hästar kan robusta och kvantifierbara morfologiska egenskaper härledas. Därefter kan dessa morfologiska egenskaper användas i genetiska analyser för att upptäcka gener som bidrar till dem (Brooks et al. 2010).

Mankhöjd är det mest studerade kroppsmåttet hos hästar (Molina et al. 1999). Andra vanliga kroppsmått i studier är bland annat halsens längd, längd på ben, bröstvidd, bröstomfång och omkrets på skenben (Figur 1) (Dario et al. 2006; Cervantes et al. 2009; Brooks et al. 2010; Sánchez et al. 2013). Valet av egenskaper i aveln är baserat på deras betydelse för bland annat hästens rörelser och prestation, ekonomiskt värde samt utvärdering av ortopedisk hälsa (Bowling & Ruvinsky 2000). Även om formen är viktigt för kvaliteten i aveln så är storleken för en

morfologisk egenskap viktigare enligt Cervantes et al. (2009). Kroppsstorleken är ett viktigt kriterium vid utvärdering av olika raser beträffande utseende och funktion och är avgörande för klassificering av hästar. Även för uppfödare är storleken på kroppen hos hästar en väsentlig parameter för att förbättra säljbarhet, funktion och prestanda (Metzger et al. 2013).



Figur 1. Exempel på vanliga kroppsmaat hos häst.

Cervantes et al. (2009) använde morfologiska egenskaper; som bland annat halsens längd, mankhöjd och bröstomfång, i sin studie och kom fram till att kön, ålder och avelsmål hade signifikanta effekter på vissa specifika kroppsmaat. Till exempel var maat som var relaterade till bröstkorset samt vinkel på korset signifikant större hos ston (Cervantes et al. 2009).

Makvandi-Nejad et al. (2012) utförde två så kallade genome-wide association studies (GWAS) från 16 olika raser samt fullblod av olika storlek. De menade att deras studier stödde en modell av hästens evolution där divergens och genetisk differentiering efter kroppsstorlek inträffade tidigt samt att bildandet av raser följdes därefter. Brooks et al. (2010) fann att storlek och tjocklek på hästens kropp har en begränsad variation inom vissa raser jämfört med den totala variationen över flera olika raser. En del av den återstående variationen inom raser är troligtvis mätfel, miljöfaktorer och segregering av kausala alleler i de loci som bidrar (Brooks et al. 2010). Kausala alleler är genvarianter av funktionella gener som påverkar en egenskap och förklarar en genetisk association som observerats (Raychaudhuri, 2011).

Genetik och arvbarheter

Olika arvbarheter hos olika raser

Arvbarheten för mankhöjd är beräknad att vara medel till hög hos ponnyraser (Metzger et al. 2013). Särskilt för haflinger och shetlandspanny där arvbarheten för mankhöjd har skattats till hela 0.79 och 0.89 (Miglior et al. 1998; van Bergen & van Arendonk, 1993). För shetlandspanny är arvbarheten för mankhöjd hög medan de flesta exteriöra egenskaper för ben (som vinkel på karled, hovform och storlek på benen) har låga arvbarheter (van Bergen & van Arendonk, 1993). Avelsmålen för shetlandspannyer skiljer sig från andra raser på så sätt att exempelvis hos holländska varmblod har uppfödare selekterat för ridegenskaper, vilket inte är fallet för uppfödare av shetlandspannyer (Koenen et al. 1995). Där sker aveln mer mellan ponnyer av lika storlek. Icke slumpmässiga parningar kan ge högre skattning av arvbarheten. Det förklarar förmodligen den höga arvbarheten för storlek hos shetlandspannyer (Falconer 1989 se van Bergen & van Arendonk 1993). Som det visas i tabell 1 skiljer sig arvbarheten för mankhöjd mellan de olika raserna. Exempelvis för tyskt varmblod skattades arvbarheten för mankhöjd till 0.20 medan den för shetlandspanny var betydligt högre på 0.89. Även arvbarheten för halsens längd skiljer sig då skattningar har sträckt sig mellan 0.05 – 0.31 beroende på ras (tabell 1).

Tabell 1. Arvbarheter (h^2) för några kroppsmått hos olika raser

Ras (antal)	h^2				Källa
	Mankhöjd	Omkrets skenben	Längd hals	Bröstomfång	
Andalusier (1 273)	0.58	0.35	-	0.56	Molina et al. (1999)
Hannoveranare (20 768)	0.49	-	0.31	-	Stock & Distl (2006)
Lipizaner (513)	0.52	0.36	0.05	0.26	Zechner et al. (2001)
Lusitano (18 076)	0.61	-	-	0.12	Vicente et al. (2014)
Murgese (1 816)	0.24	0.44	-	0.39	Dario et al. (2006)
PRE (12 381)	0.21	0.30	0.14	0.21	Sánchez et al. (2013)
Shetlandspanny (2 695)	0.89	-	0.31	0.18	van Bergen & van Arendonk (1993)
Svenskt vamblood (8 187)	0.67	0.55	-	-	Jönsson et al. (2014)
Tyskt varmblod (10 665)	0.20	-	0.21	-	Koenen et al. (1995)

Identifierade gener

Häst

Hästar bär på ett litet antal loci med alleler av stor genetisk effekt på hästens storlek. Gener som kontrollerar hästens storlek är i stora drag samma gener som har identifierats hos människor (Makvandi-Nejad et al. 2012). Den genetiska strukturen bakom variation i höjd hos hästar karaktäriseras däremot av få loci med stora effekter (Tetens et al. 2013).

Makvandi-Nejad et al. (2012) gjorde en studie på 16 olika hästraser, bland annat falabella,

fullblod, ardenner, percheron, clydesdale och shire. De fann fyra loci på kromosomerna 3, 6, 9 och 11 som tillsammans förklarade 83 % av variationen i hästens storlek (tabell 2). Dessutom identifierades två quantitative trait locus (QTL) hos fullblod där loci på kromosom 3 och 28 tillsammans förklarade 59 % av en skattad variation i storlek (Makvandi-Nejad et al. 2012). Både Makvandi-Nejad et al. (2012), Signer-Hasler et al. (2012) och Metzger et al. (2013) fann att SNP BIEC2-808543 på position 105,547,002 på kromosom 3 var associerad med storlek hos häst (tabell 3).

I en annan studie av Brooks et al. (2010) användes en principalkomponentanalys för att identifiera mönster i variation av 33 olika kroppsmätningar mellan olika raser. Brooks et al. (2010) fokuserade på två principalkomponenter. Principalkomponent 1 var en proportionell skala över den totala storleken, där huvud, hals, bål och lemmar ökar eller minskar i storlek koordinerat. Principalkomponent 2 kvantifierade variationen över kroppen som helhet i skelettets tjocklek och kroppsform. Resultatet visade att principalkomponent 1 förklarade 65.9 % av variationen i kroppsstorlek medan den andra förklarade en mycket mindre andel av variationen, endast 6.4 % (Brooks et al. 2010).

Tabell 2. Fyra identifierade loci associerat till hästens storlek (Makvandi-Nejad et al. 2012)

Kromosom	Position	Andel av varians förklarad	Gener i locus
3	105,547,002	0.685	<i>LCORL, NCAPG</i>
6	81,481,064	0.556	<i>HMG2</i>
9	75,550,059	0.567	<i>ZFAT</i>
11	23,259,732	0.589	<i>LASPI</i>
Totalt 4 loci tillsammans		0.835	

Signifikanta samband med hästens storlek hittades för SNPs inom och intill transkriptionsfaktorn *high mobility group AT-hook 2 (HMG2)* (Makvandi-Nejad et al. 2012). *HMG2* reglerar genuttryck, styr celltillväxt, proliferation och differentiering (Cleynen & Van de Ven, 2008).

I en studie av Signer-Hasler et al. (2012) användes 1 077 hästar av rasen Franches-Montagnes för att kartlägga loci som påverkar olika exteriöra egenskaper, framförallt mankhöjd. En QTL-region på kromosom 3 som var associerad med mankhöjd var även signifikant associerad till bland annat formen på benen, korrekthet av gångarter och huvudets uttryck. Regionen på kromosom 9 som också var associerad med mankhöjd var även associerad med längd på korset och längd på ryggen. De två QTL-regionerna på kromosom 3 och 9 är placerade nära gener med stora intergena regioner. Den stora effekten av dessa QTL-regioner hos hästar kommer i framtiden att underlätta identifiering av kausala mutationer (Signer-Hasler et al. 2012).

Signer-Hasler et al. (2012) menade att ur biologisk synpunkt är det rimligt att de två QTL-regionerna på kromosom 3 och 9 (tabell 3) även är signifikanta för andra egenskaper på kroppsformen. Generellt följer egenskaperna för kroppsform en viss proportionalitet som att en högre häst har längre rygg med ett längre kors jämfört med en liten häst. Från en biomekanisk

synpunkt är gångarternas korrekthet relaterat till hästens storlek. En för hög häst har svårare med balansen än en mindre häst och visar då mindre korrekta gångarter (Signer-Hasler et al. 2012).

Det QTL på kromosom 3 som påverkade storleken befann sig nära de överlappande generna *ligand dependent nuclear receptor corepressor-like (LCORL)* och *non-SMC condensin I complex subunit G (NCAPG)*, även gemensamt kallat *LCORL/NCAPG* (Makvandi-Nejad et al. 2012; Signer-Hasler et al. 2012; Tetens et al. 2013). Andra studier har även påvisat att *LCORL/NCAPG* är en stark kandidat för kroppsstorlek (Makvandi-Nejad et al. 2012; Metzger et al. 2013; Tetens et al. 2013). SNP BIEC2-808543 på kromosom 3 nära kandidatgenen *LCORL* är en starkt förutsägande markör för kroppsstorleken på hästar, se sammanfattande tabell 3 (Metzger et al. 2013). C-allelen för SNP på kromosom 3 var associerad med ökad mankhöjd. Effekten av allel A vid en SNP på kromosom 9 var mindre på mankhöjden. Dessa alleler vid de två SNP på de olika kromosomerna stod för en total skillnad runt 3 cm i så kallade de-regressed avelsvärden för mankhöjd (Signer-Hasler et al. 2012) (deregressed avelsvärde är när bidraget från släktingar andra än avkommor tagits bort (Hayes et al. 2009)). Resultatet från studien av Metzger et al. (2013) visade att uttrycksnivåerna av *LCORL* minskade kraftigt hos större och tyngre hästar (som till exempel hannoveranare) med genotypen C/C.

QTL-regionen för mankhöjd på kromosom 9 befann sig även nära genen *zinc finger and AT hook domain containing (ZFAT)* (Signer-Hasler et al. 2012). Även Makvandi-Nejad et al. (2012) fann en association på kromosom 9 till *ZFAT*. Kandidatgenerna *LCORL/NCAPG* och *ZFAT* för mankhöjd har tidigare rapporterats påverka längden hos människa med samma position och verkan hos människor (Signer-Hasler et al. 2012).

Andra associerade SNPs på kromosom 11 från de 16 olika raserna befann sig i en gen-rik region med genen *LIM and SH3 protein 1 (LASP1)* (Makvandi-Nejad et al. 2012). För vidare forskning är *LASP1* en bra kandidatgen för storlek. Eftersom locuset är gen-tätt behövs noggrannare kartläggning för att identifiera kausala varianter eller varianter som bidrar till variationen i storlek (Makvandi-Nejad et al. 2012). Många alleler som kontrollerar storleken delas brett över raser med extrema storlekar och i vissa fall kan de bidra till variationen på storlek inom raser (Makvandi-Nejad et al. 2012).

I en studie av Petersen et al. (2013) undersöktes många olika raser där signifikanta resultat hittades på kromosom 11. Kandidatgenerna *NCAPG* på kromosom 3 och *HMG2* på kromosom 6 var två av dessa som påverkade storleken, som även flera andra studier visat. Petersen et al. (2013) fann även att *insulin-like growth factor 1 (IGF1)* på kromosom 28 var signifikant associerad med storlek hos rasen franchises-montagnes. Locus *IGF1* har även påvisats påverka variationen i kroppsstorlek hos hund (Sutter et al. 2007; Boyko et al. 2010).

År 2009 påbörjades en studie vid SLU om den ärftliga defekten krumma föl hos shetlandsponny (en felaktig skelettuppbyggnad som leder till rörelsestörning och hälta). År 2011 fann forskarna en stark kandidatgen för krumma föl. Sjukdomen följer en autosomal recessiv nedärvning (Hermans 1970).

Den genetiska grunden för variation i hästens storlek är inte känd men det finns en hypotes om att hästens populationsstruktur borde förenkla identifieringen av gener som styr över hästens storlek (Makvandi-Nejad et al. 2012). Genom-sekvensering ökar snabbt och i framtiden kommer den

begränsande faktorn i många genetiska studier inte längre vara genotypning utan att samla in fenotyper av hög kvalitet (Brooks et al. 2010). Kombinationen av analytisk förmåga, skicklighet att analysera genomsekvenserna, kvalitet och karakterisering av urval och fenotyper kommer fortfarande till störst del bestämma sannolikheten att lyckas kartlägga fenotypen (Carlson et al. 2004; Brooks et al. 2010).

Jämförelse med hund

Hundar är det domesticerade djur som uppvisar en större mångfald av kroppsstorlek än något annat landlevande ryggradsdjur. Flera gener och QTL har identifierats som påverkar bland annat skelettets storlek (Sutter et al. 2007). Tre loci på kromosomerna 7, 10 och 15 var signifikant associerade med storleken på hundar (Jones et al. 2008). Genen *HMGA2* har lokaliserats på kromosom 10 och är känd för att påverka kroppsstorleken hos hundar men även hos människor (Weedon et al. 2007; Boyko et al. 2010). Tidigare har både *HMGA2* och ett locus på kromosom 7, *SMAD2*, associerats med kroppsstorleken på hundar (Jones et al. 2008).

Andra studier har även visat att variationen i kroppsstorlek delvis förklaras av genen *IGF1* som har lokaliserats på kromosom 15 (Sutter et al. 2007; Boyko et al. 2010). *IGF1* kodar för en tillväxtfaktor som kontrollerar en signifikant andel av variationen i storlek mellan hundraser (Sutter et al. 2007). Enligt Sutter et al. (2007) förklarar genen *IGF1* ensam 10 – 15 % av variationen för kroppsstorlek.

Jämförelse med människa

Kroppslängden hos en människa är en klassisk polygen egenskap som är lätt att observera och har en hög arvbarhet (Silventoinen et al. 2003; Weedon et al. 2007; Visscher 2008). Enligt Visscher et al. (2010) har längd hos människa en arvbarhet runt 0.8. Baserat på en mängd olika associationsstudier av hela genomet har ca 200 loci upptäckts som var signifikant associerade med längd hos människor och som endast förklarade 20 % av äftligheten (Lango et al. 2010; Signer-Hasler et al. 2012). Tillgängligheten av den fullständiga sekvensen av människans genom har påskyndat analyser av kandidatgener inom kopplade regioner (Carlson et al. 2004).

HMGA2 var den första genen som associerades med längd hos människor (Weedon et al. 2007). Det är en stark biologisk kandidat som påverkar längden (Weedon et al. 2007; Cleynen & Van de Ven, 2008). Många studier har lokaliserat SNP rs8756 i genen *HMGA2* (Weedon et al. 2007; Gudbjartsson et al. 2008; Soranzo et al. 2009). Locuset *HMGA2* har i två studier även associerats till storleken på hundar (Jones et al. 2008; Boyko et al. 2010). I en annan studie hittades några gener som var starkt kopplade till skelettets storlek. En av de starkaste associationerna är SNP rs6817306 i *LCORL* (Soranzo et al. 2009).

Det är ett stort antal gener som kontrollerar längd på människor men de har en mycket liten effekt (Perola 2011 se Makvandi-Nejad et al. 2012). I en studie har det uppskattats att hela 697 gener, med lika stor eller högre effekt än de identifierade, tillsammans skulle förklara ungefär 15.7 % av den fenotypiska variationen i längd eller 19.6 % av äftligheten på längden (Lango Allen et al. 2010). Längden är inte bara genetisk då andra huvudfaktorer bidrar som hormoner, miljö och nutrition (Silventoinen et al. 2003; Gudbjartsson et al. 2008).

Tabell 3. Sammanfattning av gener som påverkar exteriöra egenskaper hos olika djurslag

Djurslag	Kromosom	SNP	Position	Gener	Källa
Häst	3	BIEC2-808543	105,547,0002	<i>LCORL</i> , <i>NCAPG</i>	Signer-Hasler et al. 2012; Makvandi-Nejad et al. 2012; Metzger et al. 2013
	6		81,481,064	<i>HMGA2</i>	
	9	BIEC2-1105377	75,550,059	<i>ZFAT</i>	
	11		23,259,732	<i>LASPI</i>	
	28			<i>IGF1</i>	
Hund	7		46,696,633	<i>SMAD2</i>	Jones et al. 2008
	10		11,465,975	<i>HMGA2</i>	
	15		44,228,026	<i>IGF1</i>	
Människa	4	rs6817306		<i>LCORL</i>	Soranzo et al 2009
	12	rs8756		<i>HMGA2</i>	Soranzo et al 2009

Diskussion

I de studier som gjorts har ett antal kandidatgener hittats som är betydelsefulla för kroppsmått hos hästar. Man har sett att generna *LCORL*, *NCAPG*, *HMGA2*, *ZFAT* och *LASPI* har stor inverkan på hästens storlek (Makvandi-Nejad et al. 2012; Signer-Hasler et al. 2012; Petersen et al. 2013; Tetens et al. 2013). I flera studier har man visat att *LCORL* är en stark kandidat för hästens storlek, vilken även visat sig vara signifikant associerat till ryggradens längd hos människor (Soranzo et al. 2009; Makvandi-Nejad et al. 2012; Signer-Hasler et al. 2012; Metzger et al. 2013; Tetens et al. 2013). Metzger et al. (2013) menar att beroende på ras och population diskuteras olika kandidatgener. Däremot har de flesta studier gemensamt upptäckt QTL på kromosom 3 vid *LCORL* samt att den är starkt involverad i utvecklingen av kroppsstorlek inom och mellan olika raser (Signer-Hasler et al. 2012; Makvandi-Nejad et al. 2012; Metzger et al. 2013). Det är ännu inte känt hur BIEC2-808543 påverkar *LCORL* men en muterad transkriptionsfaktorbindningsställe kan leda till signifikanta förändringar av de relativa uttryckningsnivåerna. Spridningen av kroppsstorlek och uttrycksnivåerna indikerar att *LCORL* kanske är som en justerare för kroppsstorlek hos hästar (Metzger et al. 2013).

Enligt Makvandi-Nejad et al. (2012) är *LASPI* en bra kandidatgen för storlek för vidare forskning. De tre signifikanta loci, *LCORL*, *HMGA2* och *ZFAT*, som Makvandi-Nejad et al. (2012) identifierade har tidigare associerats med storlek hos människor. Detta menade Makvandi-Nejad et al. (2012) argumenterar emot de att vara falsk positiv. De menade att deras upptäckt även illustrerar bevarandet av bestämmelsen av storlek hos däggdjur. Detta gör det möjligt att jämföra evolutionen av dessa gener naturligt mot intensivt selekterade arter.

Vid jämförelse med både hund och människa kan man se att *HMGA2* har stor betydelse för kroppsstorleken. *HMGA2* påverkar kroppsformen hos hund, storleken hos häst och längden hos människa (Weedon et al. 2007; Cleynen & Van de Ven, 2008; Gudbjartsson et al. 2008; Soranzo et al. 2009; Boyko et al. 2010). Makvandi-Nejad et al. (2012) har en hypotes om att *HMGA2* eller *LCORL*, eller båda, styr variationen i storlek hos andra domesticerade däggdjur. De menar även

att hästen ger vägledning för att utforska genetiken kring storlek hos människor och andra däggdjur. En del forskare menar att de kandidatgener som upptäckts och dokumenterats och som har stor påverkan på kroppsformen även kontrollerar variationen hos många andra djurslag. Detta kan diskuteras då det förmodligen behövs mer forskning för att se om det stämmer.

Att den spanska arabhästen är högre idag än förr (Fuentes et al. 1987 se Cervantes et al. 2009), beror troligtvis på bland annat vilka egenskaper som selekterats för inom aveln. Cervantes et al. (2009) menade att faktorer som kön, ålder och avelsmål har signifikanta effekter på vissa specifika kroppsmaat. Eftersom den spanska arabhästen förr i tiden användes för militära syften (Cervantes et al. 2009) försökte man förmodligen få fram större hästar. Bland annat för att komma högre upp samt få hästar som orkade bära upp sin ryttare. Jag tror att när det gäller hästens storlek och andra kroppsformsegenskaper så har den ändrats, då människan genom avel och icke-slumpmässig parning påverkat detta mycket. Enligt Metzger et al. 2013 är det på grund av att man selekterat för specifika funktioner som hästar har modifierats inom raser till varierande morfologiska typer på skelettet. Människan har också länge selekterat för specifika funktioner just för nöjes skull, till exempel engelska fullblod för att de ska springa så snabbt som möjligt.

Miljöfaktorer som exempelvis typ av foder och dess kvalitet, klimat samt hur hästen tränas har säkerligen också en stor påverkan på hästens tillväxt, form och utveckling. Hästens exteriör har förändrats mycket och det har även gått fort. Om man ser till vad hästen användes till förr i tiden jämfört med idag ser man en stor förändring på hur olika raser har för exteriör och även konsekvenser av intensiv selektion där ett exempel är hovarnas mycket dåliga kvalitet hos engelskt fullblod.

Hos hästraser idag finns stora variationer på storlek och form. Hundar har en ännu bredare variation av storlek och form (Sutter et al. 2007). Genom tiderna har mankhöjd varit en egenskap som fokuserats mycket på inom aveln. Man bör ta hänsyn till flera faktorer i aveln och inte bara en då det aldrig är bra att enbart selektera på en egenskap. Hästens kroppsform är viktig inte bara för prestation utan även för hästens hälsa. Att ta hänsyn till kroppsformen är viktig för hästens hälsa på så sätt att vissa exteriöra avvikelser som har hög arvbarhet kan orsaka problem. Exempelvis felaktig benställning som krumma föl hos shetlandspionyer, vilket är ärftligt och orsakar problem som leder till hälta (Hermans 1970).

Genom att utföra genetiska analyser kan kandidatgener hittas för att se vilka kroppsmaat de styr samt vilken arvbarhet de har. Även för att se vilka som kan vara kopplade till defekter eller sjukdomar. Signifikanta platser på bland annat kromosomerna 3, 6, 9 och 11 verkar vara kopplat till hästens exteriör. Mankhöjd är ett kroppsmaat som har medel till hög arvbarhet hos många raser. Det skulle vara intressant att studera vilka gener för vilka kroppsmaat som kan vara kopplade till prestation, defekter eller sjukdomar. Dock behövs fler studier kring vilka kandidatgener som styr vissa kroppsmaat samt variationen i storlek hos hästar. Det behövs även fler studier för att säkerställa arvbarheter för olika kroppsmaat.

Litteraturförteckning

- Barrey, E., Desliens, F., Poirel, D., Biau, S., Lemaire, S., Rivero, J.L.L. & Langlois, B. (2002). Early evaluation of dressage ability in different breeds. *Equine vet. J., Suppl.*, vol 34, ss. 319-324.
- Bowling, A.T. & Ruvinsky, A. (2000). *The genetics of the horse*. New York: CABI.
- Boyko, A.R., Quignon, P., Li, L., Schoenebeck, J.J., Degenhardt, J.D., Lohmueller, K.E., Zhao, K., Brisbin, A., Parker, H.G., vonHoldt, B.M., Cargill, M., Auton, A., Reynolds, A., Elkahoulou, A.G., Castelhan, M., Mosher, D.S., Sutter, N.B., Johnson, G.S., Novembre, J., Hubisz, M.J., Siepel, A., Wayne, R.K., Bustamante, C.D. & Ostrander, E.A. (2010). A simple genetic architecture underlies morphological variation in dogs. *PLoS Biology*, vol 8 (8).
- Brooks, S.A., Makvandi-Nejad, S., Chu, E., Allen, J.J., Streeter, C., Gu, E., McCleery, B., Murphy, B.A., Bellone, R. & Sutter, N.B. (2010). Morphological variation in the horse: defining complex traits of body size and shape. *Animal Genetics*, vol 41 (2), ss. 159-165.
- Carlson, C.S., Eberle, M.A., Kruglyak, L. & Nickerson, D.A. (2004). Mapping complex disease loci in whole-genome association studies. *Nature*, vol 429, ss. 446-452.
- Cervantes, I., Baumung, R., Molina, A., Druml, T., Guitérrez, J.P., Sölkner, J. & Valera, M. (2009). Size and shape analysis of morphofunctional traits in the Spanish Arab horse. *Livestock Science*, vol 125, ss. 43-49.
- Cleynen, I. & van de Ven, W.J.M. (2008). The HMGA proteins: A myriad of functions (review). *International Journal of Oncology*, vol 32, ss. 289-305.
- Dario, C., Carnicella, D., Dario, M. & Bufano, G. (2006). Morphological evolution and heritability estimates for some biometric traits in the Murgesse horse breed. *Genetics and Molecular Research*, vol 5 (2), ss. 309-314.
- Dolvik, N.I. & Klemetsdal, G. (1999). Conformational traits of Norwegian Cold-blooded trotters: Heritability and the relationship with performance. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section A – Animal Science*, vol 49 (3), ss. 156-162.
- Falconer, D.S. (1989). *Introduction to quantitative genetics*. 3rd edition., Harlow: Longman Scientific & Technical
- Frykman, Å., Sveriges Veterinärförbund och Hästsektionen inom Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap. (1957). *Besiktning av häst*. Kopia 2012. Stockholm: Sveriges Veterinärförbund.
- Fuentes, F., Herrera, M., Aparicio, J.B. & Gonzalo, C. (1987). Morfoestructura del caballo ábare en España. *Arch. Zootec*, vol 36 (136), ss. 269-282.
- Gudbjartsson, D.F., Walters, G.B., Thorleifsson, G., Stefansson, H., Halldorsson, B.V., Zusmanovich, P., Sulem, P., Thorlacius, S., Gylfason, A., Steinberg, S., Helgadóttir, A., Ingason, A., Steinhorsdóttir, V., Olafsdóttir, E.J., Olafsdóttir, G.H., Jonsson, T., Borch-Johnsen, K., Hansen, T., Andersen, G., Jorgensen, T., Pedersen, O., Aben, K.K., Witjes, J.A., Swinkels, D.W., den Heijer, M., Franke, B., Verbeek, A.L.M., Becker, D.M., Yanek, L.R., Becker, L.C., Tryggvadóttir, L., Rafnar, T., Gulcher, J., Kiemeneý, L.A., Kong, A., Thorsteinsdóttir, U. & Stefansson, K. (2008). Many sequence variants affecting diversity of adult human height. *Nature Genetics*, vol 40 (5), ss. 609-615.
- Hayes, B.J., Bowman, P.J., Chamberlain, A.C., Verbyla, K. & Goddard, M.E. (2009). Accuracy of genomic breeding values in multi-breed dairy cattle populations. *Genetics Selection Evolution*, vol 41 (51), ss. 1-9.
- Hermans, W.A. (1970). A hereditary anomaly in Shetland ponies. *Netherland Journal of Veterinary Science*, vol 3, ss. 55-63.
- Jones, P., Chase, K., Martin, A., Davern, P., Ostrander, E.A. & Lark, K.G. (2008). Single-nucleotide-polymorphism-based association mapping of dog stereotypes. *Genetics Society of America*, vol 179,

ss. 1033-1044.

- Jönsson, L., Näsholm, A., Roepstorff, L., Egenvall, A., Dalin, G. & Philipsson, J. (2014). Conformation traits and their genetic and phenotypic associations with health status in young Swedish warmblood riding horses. *Livestock Science*, vol 163, ss. 12-25.
- Koenen, E.P.C., van Veldhuizen, A.E. & Brascamp, E.W. (1995). Genetic parameters of linear scored conformation traits and their relation to dressage and show-jumping performance in the Dutch Warmblood Riding Horse population. *Livestock Production Science*, vol 43, ss. 85-94.
- Lango Allen, H., Estrada, K., Lettre, G., Berndt, S.I., Weedon, M.N., Rivadeneira, F., Willer, C.J., Jackson, A.U., Vedantam, S., Raychaudhuri, S., Ferreira, T., Wood, A.R., Weyant, R.J., Segrè, A.V., Speliotes, E.K., Wheeler, E., Soranzo, N., Park, J.H., Yang, J., Gudbjartsson, D., Heard-Costa, N.L., Randall, J.C., Qi, L., Vernon Smith, A., Mägi, R., Pastinen, T., Liang, L., Heid, I.M., Luan, J., Thorleifsson, G., Winkler, T.W., Goddard, M.E., Sin Lo, K., Palmer, C., Workalemahu, T., Aulchenko, Y.S., Johansson, A., Zillikens, M.C., Feitosa, M.F., Esko, T., Johnson, T., Ketkar, S., Kraft, P., Mangino, M., Prokopenko, I., Absher, D., Albrecht, E., Ernst, F., Glazer, N.L., Hayward, C., Hottenga, J.J., Jacobs, K.B., Knowles, J.W., Kutalik, Z., Monda, K.L., Polasek, O., Preuss, M., Rayner, N.W., Robertson, N.R., Steinthorsdottir, V., Tyrer, J.P., Voight, B.F., Wiklund, F., Xu, J., Zhao, J.H., Nyholt, D.R., Pellikka, N., Perola, M., Perry, J.R., Surakka, I., Tammesoo, M.L., Altmaier, E.L., Amin, N., Aspelund, T., Bhangale, T., Boucher, G., Chasman, D.I., Chen, C., Coin, L., Cooper, M.N., Dixon, A.L., Gibson, Q., Grundberg, E., Hao, K., Juhani Junttila, M., Kaplan, L.M., Kettunen, J., König, I.R., Kwan, T., Lawrence, R.W., Levinson, D.F., Lorentzon, M., McKnight, B., Morris, A.P., Müller, M., Suh Ngwa, J., Purcell, S., Rafelt, S., Salem, R.M., Salvi, E., Sanna, S., Shi, J., Sovio, U., Thompson, J.R., Turchin, M.C., Vandenput, L., Verlaan, D.J., Vitart, V., White, C.C., Ziegler, A., Almgren, P., Balmforth, A.J., Campbell, H., Citterio, L., De Grandi, A., Dominiczak, A., Duan, J., Elliott, P., Elosua, R., Eriksson, J.G., Freimer, N.B., Geus, E.J., Glorioso, N., Haiqing, S., Hartikainen, A.L., Havulinna, A.S., Hicks, A.A., Hui, J., Igl, W., Illig, T., Jula, A., Kajantie, E., Kilpeläinen, T.O., Koiranen, M., Kolcic, I., Koskinen, S., Kovacs, P., Laitinen, J., Liu, J., Lokki, M.L., Marusic, A., Maschio, A., Meitinger, T., Mulas, A., Paré, G., Parker, A.N., Peden, J.F., Petersmann, A., Pichler, I., Pietiläinen, K.H., Pouta, A., Ridderstråle, M., Rotter, J.I., Sambrook, J.G., Sanders, A.R., Schmidt, C.O., Sinisalo, J., Smit, J.H., Stringham, H.M., Bragi Walters, G., Widen, E., Wild, S.H., Willemsen, G., Zagato, L., Zgaga, L., Zitting, P., Alavere, H., Farrall, M., McArdle, W.L., Nelis, M., Peters, M.J., Ripatti, S., van Meurs, J.B., Aben, K.K., Ardlie, K.G., Beckmann, J.S., Beilby, J.P., Bergman, R.N., Bergmann, S., Collins, F.S., Cusi, D., den Heijer, M., Eiriksdottir, G., Gejman, P.V., Hall, A.S., Hamsten, A., Huikuri, H.V., Iribarren, C., Kähönen, M., Kaprio, J., Kathiresan, S., Kiemeny, L., Kocher, T., Launer, L.J., Lehtimäki, T., Melander, O., Mosley, T.H. Jr., Musk, A.W., Nieminen, M.S., O'Donnell, C.J., Ohlsson, C., Oostra, B., Palmer, L.J., Raitakari, O., Ridker, P.M., Rioux, J.D., Rissanen, A., Rivolta, C., Schunkert, H., Shuldiner, A.R., Siscovick, D.S., Stumvoll, M., Tönjes, A., Tuomilehto, J., van Ommen, G.J., Viikari, J., Heath, A.C., Martin, N.G., Montgomery, G.W., Province, M.A., Kayser, M., Arnold, A.M., Atwood, L.D., Boerwinkle, E., Chanock, S.J., Deloukas, P., Gieger, C., Grönberg, H., Hall, P., Hattersley, A.T., Hengstenberg, C., Hoffman, W., Lathrop, G.M., Salomaa, V., Schreiber, S., Uda, M., Waterworth, D., Wright, A.F., Assimes, T.L., Barroso, I., Hofman, A., Mohlke, K.L., Boomsma, D.I., Caulfield, M.J., Cupples, L.A., Erdmann, J., Fox, C.S., Gudnason, V., Gyllensten, U., Harris, T.B., Hayes, R.B., Jarvelin, M.R., Mooser, V., Munroe, P.B., Ouwehand, W.H., Penninx, B.W., Pramstaller, P.P., Quertermous, T., Rudan, I., Samani, N.J., Spector, T.D., Völzke, H., Watkins, H., Wilson, J.F., Groop, L.C., Haritunians, T., Hu, F.B., Kaplan, R.C., Metspalu, A., North, K.E., Schlessinger, D., Wareham, N.J., Hunter, D.J., O'Connell, J.R., Strachan, D.P., Wichmann, H.E., Borecki, I.B., van Duijn, C.M., Schadt, E.E., Thorsteinsdottir, U., Peltonen, L., Uitterlinden, A.G., Visscher, P.M., Chatterjee, N., Loos, R.J., Boehnke, M., McCarthy, M.I., Ingelsson, E., Lindgren, C.M., Abecasis, G.R., Stefansson, K., Frayling, T.M. & Hirschhorn, J.N. (2010). Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature*, vol 467, ss. 832-838.

- Makvandi-Nejad, S., Hoffman, G.E., Allen, J.J., Chu, E., Gu, E., Chandler, A.M., Loredó, A.I., Bellone, R.R., Mezey, J.G., Brooks, S.A. & Sutter, N.B. (2012). Four loci explain 83% of size variation in the horse. *PLoS ONE*, vol 7 (7).
- Metzger, J., Schrimpf, R., Philipp, U. & Distl, O. (2013). Expression levels of *LCORL* are associated with body size in horse. *PLoS ONE*, vol 8 (2).
- Miglior, F., Pagnacco, G. & Samoré, B. (1998). A total merit index for the Italian Haflinger horse using breeding values predicted by a multi-trait animal model. *Proc. 6th WCGALP*, vol 24, ss. 416-419.
- Molina, A., Valera, M., Santos, D. & Rodero, A. (1999). *Livestock Production Science*, vol 60, ss. 295-303.
- Petersen, J.L., Mickelson, J.R., Rendahl, A.K., Valberg, S.J., Andersson, L.S., Axelsson, J., Bailey, E., Bannasch, D., Binns, M.M., Borges, A.S., Brama, P., da Câmara Machado, A., Capomaccio, S., Cappelli, K., Cothran, E.G., Distl, O., Fox-Clipsham, L., Graves, K.T., Guérin, G., Haase, B., Hasegawa, T., Hemmann, K., Hill, E.W., Leeb, T., Lindgren, G., Lohi, H., Lopes, M.S., McGivney, B.A., Mikko, S., Orr, N., Penedo, M.C.T., Piercy, R.J., Raekallio, M., Rieder, S., Røed, K.H., Swinburne, J., Tozaki, T., Vaudin, M., Wade, C.M. & McCue, M.E. (2013). Genome-wide analysis reveals selection for important traits in domestic horse breeds. *PLoS Genetics*, vol 9(1), ss. 1-17.
- Raychaudhuri, S. (2011). Mapping Rare and Common Causal Alleles for Complex Human Diseases. *Cell press*, vol 147 (1), ss. 57-69.
- Sánchez, M.J., Gómez, M.D., Molina, A. & Valera, M. (2013). Genetic analyses for linear conformation traits in Pura Raza Español horses. *Livestock science*, vol 157, ss. 57-64.
- Signer-Hasler, H., Flury, C., Haase, B., Burger, D., Simianer, H., Leeb, T. & Rieder, S. (2012). A Genome-Wide Association Study Reveals Loci Influencing Height and Other Conformation Traits in Horses. *PLoS ONE*, vol 7 (5).
- Soranzo, N., Rivadeneira, F., Chinappen-Horsley, U., Malkina, I., Richards, J.B., Hammond, N., Stolk, L., Nica, A., Inouye, M., Hofman, A., Stephens, J., Wheeler, E., Arp, P., Gwilliam, R., Jhamai, P.M., Potter, S., Chaney, A., Ghorri, M.J.R., Ravindrarajah, R., Ermakov, S., Estrada, K., Pols, H.A.P., Williams, F.M., McArdle, W.L., van Meurs, J.B., Loos, R.J.F., Dermitzakis, E.T., Ahmadi, K.R., Hart, D.J., Ouwehand, W.H., Wareham, N.J., Barroso, I., Sandhu, M.S., Strachan, D.P., Livshits, G., Spector, T.D., Uitterlinden, A.G. & Deloukas, P. (2009). Meta-analysis of genome-wide scans for human adult stature identifies novel loci and associations with measures of skeletal frame size. *PLoS Genetics*, vol 5 (4).
- Stock, K.F. & Distl, O. (2006). Genetic correlations between conformation traits and radiographic findings in the limbs of German Warmblood riding horses. *Genet. Sel. Evol.*, vol 38, ss. 657-671.
- Sutter, N.B., Bustamante, C.D., Chase, K., Gray, M.M., Zhao, K., Zhu, L., Padhukasahasram, B., Karlins, E., Davis, S., Jones, P.G., Quignon, P., Johnson, G.S., Parker, H.G., Fretwell, N., Mosher, D.S., Lawler, D.F., Satyaraj, E., Nordborg, M., Lark, K.G., Wayne, R.K. & Ostrander, E.A. (2007). A single IGF1 allele is a major determinant of small size in dogs. *Science*, vol 316, ss. 112-115.
- Tetens, J., Widmann, P., Kühn, C. & Thaller, G. (2013). A genome-wide association study indicates *LCORL/NCAPG* as a candidate for withers height in German Warmblood horses. *Animal Genetics*, vol 44 (4), ss. 467-471.
- van Begen, H.H.J.M. & van Arendonk, J.A.M. (1993). Genetic parameters for linear type traits in Shetland Ponies. *Livestock Production Science*, vol 36, ss. 273-284.
- Vicente, A.A., Carolino, N., Ralão-Duarte, J. & Gama, L.T. (2014). Selection for morphology, gaits and functional traits in Lusitano horses: I. Genetic parameter estimates. *Livestock science*, vol 164, ss. 1-12.
- Visscher, P.M. (2008). Sizing up human height variation. *Nature genetics*, vol 40 (5), ss. 489-490.

- Visscher, P.M., McEvoy, B. & Yang, J. (2010). From Galton to GWAS: quantitative genetics of human height. *Genet. Res., Camb.*, vol 92, ss. 371-379.
- Weedon, M.N., Lettre, G., Freathy, R.M., Lindgren, C.M., Voight, B.F., Perry, J.R.B., Elliott, K.S., Hackett, R., Guiducci, C., Shields, B., Zeggini, E., Lango, H., Lyssenko, V., Timpson, N.J., Burt, N.P., Rayner, N.W., Saxena, R., Ardlie, K., Tobias, J.H., Ness, A.R., Ring, S.M., Palmer, C.N.A., Morris, A.D., Peltonen, L., Salomaa, V., Smith, G.D., Groop, L.C., Hattersley, A.T., McCarthy, M.I., Hirschhorn, J.N. & Frayling, T.M. (2007). A common variant of *HMG2* is associated with adult and childhood height in the general population. *Nature Genetics*, vol 39 (10), ss. 1245-1250.
- Zechner, P., Zohman, F., Sölkner, J., Bodo, I., Habe, F., Marti, E. & Brem, G. (2001). Morphological description of the Lipizzan horse population. *Livestock Production Science*, vol 69, ss. 163-177.