

KLEURSCHAKERINGEN BIJ DE

HUISKAT

COAT COLOUR VARIATION IN CATS

Manou Goeminne

Stamnummer: 01306241

Promotor: Prof. dr. Frank Coopman

Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad in Master of Science in de biowetenschappen:
land- en tuinbouwkunde - afstudeerrichting plantaardige en dierlijke productie

Academiejaar: 2018 - 2019



KLEURSCHAKERINGEN BIJ DE

HUISKAT

COAT COLOUR VARIATION IN CATS

Manou Goeminne

Stamnummer: 01306241

Promotor: Prof. dr. Frank Coopman

Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad in Master of Science in de biowetenschappen:
land- en tuinbouwkunde - afstudeerrichting plantaardige en dierlijke productie

Academiejaar: 2018 - 2019



De auteur en de promotor geven de toestemming deze scriptie voor consultatie beschikbaar te stellen en delen van de scriptie te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit deze scriptie.

The author and the promotor give the permission to use this thesis for consultation and to copy parts of it for personal use. Every other use is subject to the copyright laws, more specifically the source must be extensively specified when using the results from this thesis.

23 augustus 2019

Woord vooraf

Het schrijven van deze masterproef zou niet mogelijk geweest zijn zonder de steun en hulp van enkele mensen. In dit dankwoord wil ik graag mijn dank betuigen.

Vooreerst zou ik graag mijn promotor, Prof. dr. Frank Coopman bedanken voor het opvolgen en nalezen van mijn masterproef. Zijn opbouwende kritiek, uitvoerige feedback en informatie hebben mij heel goed vooruitgeholpen.

Verder wil ik ook meneer Chris Naessens, Secretaris Stamboom Felis Belgica, en zijn vrouw Saskia bedanken om mij te introduceren in de wereld van de kattenfokkerij en om steeds vol enthousiasme klaar te staan om mijn vragen te beantwoorden.

Een speciaal dankwoord gaat uit naar mijn ouders voor de kans die ze mij gegeven hebben om deze master in de biowetenschappen aan te vangen en voor hun onvoorwaardelijke steun tijdens mijn studies. Vervolgens wil ik ook nog mijn zus bedanken voor alle hulp, tips en leuke ontspanning tussen het werken door.

Samenvatting

De vachtkleur van katten wordt beïnvloed door meerdere genen. Deze masterproef bevat een uitgebreide literatuurstudie waarin uitvoerig wordt ingegaan op de verschillende genen die een rol spelen in de kleurvorming bij katten en hoe deze genen op elkaar inwerken. In kader van het onderzoek werd vervolgens een kleurenatlas opgesteld. Individuele DNA-testen voor de A-, B-, C-, D- en E- locus worden vanuit moleculair genetische laboratoria apart gerapporteerd en als monogene eigenschappen beschouwd. De kleurenatlas is een samenstelling van rapporten waarin de genen niet los van elkaar geïnterpreteerd worden maar als één coherent, interactief geheel. Er werden testen afgenomen bij 78 katten. Voor elk van deze katten is een rapport opgesteld. Dit rapport probeert een duidelijke verklaring te geven voor het biochemisch tot stand komen van het fenotype (de vachtkleur) op basis van het genotype. Verder werden ook de potentiële fenotypes van de nakomelingen in de rapporten opgenomen. Deze rapporten hebben geleid tot een kleurenatlas die gebruikt kan worden om de resultaten van katten te vergelijken met katten die reeds getest zijn. Uit de rapportering en literatuurstudie is gebleken dat er nog veel onderzoek nodig is om het genetisch en vooral biochemische plaatje te doen kloppen. Per deelnemende kat werd ook het DNA-profiel aangevraagd. Bij enkele katten werd op basis van hun uniek DNA-profiel een eenvoudige ouderschapscontrole uitgevoerd, die men kan raadplegen in de literatuurstudie.

Kernwoorden: Kat, vachtkleur variatie, fenotype, genotype, polygeen

Abstract

The coat color of cats is influenced by multiple genes. This master dissertation includes an extensive literature study that contains detailed information on the various genes that play a role in color formation in cats and how these genes interact. Molecular genetic laboratories treat individual DNA tests for the A-, B-, C-, D- and E-loci separately as monogenic traits. The color atlas, included in this master thesis, is a compilation of reports in which the genes aren't interpreted separately but as a coherent, interactive whole.

Tests were conducted on 78 cats and a report has been prepared for each of these cats. Every report provides a clear explanation for the biochemical coming about of the phenotype (the coat color) based on the genotype. Furthermore, the foreseen coat colors of the offspring were also included in the reports. These reports have led to a color atlas that can be used to compare the results of other cats with cats that already have been tested. From the color atlas and literature study it is stated that a lot of research is still needed to complete the genetic and especially biochemical picture.

The DNA profile of every cat was also requested from the laboratory. A simple parental test was performed on some cats based on their unique DNA profile, which can be consulted in the literature study.

Inhoud

WOORD VOORAF	2
SAMENVATTING.....	3
ABSTRACT	4
INHOUD	5
LIJST MET FIGUREN	7
LIJST MET TABELLEN	8
I. INLEIDING	9
II. LITERATUURSTUDIE.....	10
1 ONTSTAAN EN DOMESTICATIE VAN DE (HUIS-)KAT.....	10
1.1 GESCHIEDENIS VAN DE FELIDAE.....	10
1.2 DOMESTICATIE VAN DE KAT.....	12
2 ALGEMEEN: DE KATTENFOKKERIJ	13
3 VACHTPIGMENTATIE	17
3.1 VORMING VAN KLEURCELLEN.....	17
3.1.1 <i>De ontwikkeling, migratie en differentiatie van melanoblasten</i>	<i>17</i>
3.1.2 <i>Melanosomen</i>	<i>18</i>
3.1.3 <i>De interactie tussen melanocyt en keratinocyt.....</i>	<i>19</i>
3.1.4 <i>Epidermale versus folliculaire melanine eenheden</i>	<i>20</i>
3.2 MELANINEVORMING – DE EIGENLIJKE MELANOGENESE	21
3.2.1 <i>Tyrosinase als hoofdrolspeler in melanogenese.....</i>	<i>21</i>
3.2.2 <i>Eu-/phaeomelanine.....</i>	<i>21</i>
4 KLEURSCHAKERINGEN BIJ DE (HUIS-)KAT.....	24
4.1 DE BASISVACHTKLEUREN: LOCI A, B, C, D & E	24
4.1.1 <i>A-locus (ASIP) – Agouti-locus</i>	<i>24</i>
4.1.2 <i>E-locus (MC1R) – Extension locus.....</i>	<i>28</i>
4.1.3 <i>B-locus (TYRP1) – Brown locus</i>	<i>30</i>
4.1.4 <i>C-locus (TYR) – Color locus</i>	<i>32</i>
4.1.5 <i>D-locus (MLPH) – Dilution locus</i>	<i>35</i>
4.2 OVERIGE VACHTKLEUR- EN PATROON LOCI	37
4.2.1 <i>Kleurloosheid.....</i>	<i>37</i>
4.2.2 <i>T-locus – Tabby patronen.....</i>	<i>40</i>
4.2.3 <i>O-locus – Orange-locus</i>	<i>42</i>
4.3 VACHTKLEURSCHAKERINGEN BIJ WILDE KATACHTIGEN.....	44
5 KLEURGEASSOCIEERDE AANDOENINGEN.....	45
5.1 CONGENITALE DOOFHEID BIJ WITTE KATTEN	45
5.2 ALBINISME	45
5.3 TORTI EN CALICO KATER (X ₀ X ₀ Y).....	46
5.4 TYROSINE DEFICIËNTIE	46
III. MATERIAAL EN METHODE	48
1 PROBLEEMSTELLING.....	48
2 DOELSTELLING.....	48

3	VERZAMELEN DNA-MATERIAAL EN DATA	48
3.1	SWABS	49
3.2	FOTO'S	50
3.3	DNA-ANALYSES.....	50
4	VERWERKING INFORMATIE EN RAPPORTERING KLEUR.....	50
4.1	ALGEMENE INFORMATIE.....	51
4.2	DNA-PROFIEL	51
4.3	GENOTYPE.....	51
4.4	FOTO'S EN FENOTYPE.....	51
4.5	BIOCHEMISCHE VERKLARING	51
4.6	GENETISCHE POTENTIE	51
4.7	OPMERKING	51
IV.	RESULTATEN EN BESPREKING	53
1	DE KLEURENATLAS	53
1.1	DE A-LOCUS	53
1.2	DE B-LOCUS	54
1.3	DE C-LOCUS	54
1.4	DE D-LOCUS	55
1.5	DE E-LOCUS.....	56
2	WAARGENOMEN FENOTYPES.....	56
3	GENOTYPE- EN ALLELENFREQUENTIES	58
4	DISCORDANTE EN OPVALLENDE RESULTATEN	61
4.1	FENOTYPE: CHOCOLATE POINT – GENOTYPE: AA/BB/C ^s C ^s /DD/EE.....	61
4.2	FENOTYPE: SEPIA AGOUTI – GENOTYPE: AA/BB/C [?] /DD/EE	62
4.3	BASISVACHTKLEUR: ROOD	62
4.4	BASISVACHTKLEUR: CRÈME	64
4.5	FENOTYPE: TORTOISESHELL/SCHILDPAKAT	65
4.6	VACHTKLEUR: SILVER.....	65
4.6.1	<i>Fenotype: Silver Tabby en Silver Shaded</i>	<i>66</i>
4.6.2	<i>Fenotype: Smoke</i>	<i>67</i>
4.7	VACHTKLEUR: GOLDEN	68
4.8	FENOTYPE: WIT.....	68
4.9	VACHTPATRONEN	69
5	HET DNA-PROFIEL EN OUDERSCHAPSCONTROLE	71
V.	ALGEMEEN BESLUIT.....	74
VI.	REFERENTIELIJST	75

Lijst met figuren

Figuur 1: Fylogenetische boom van de Felidae (Bron: O'Brien et al., 2008).....	11
Figuur 2: Fylogenetische boom van 38 kattenrassen (Bron: O'Brien et al., 2008).....	14
Figuur 3: Brits korthaar, naam: Yvonne Van SteBergh (Bron: eigen foto)	15
Figuur 4: Siamees frontaal (links), lateraal (rechts), naam: Fragile (Bron: eigen foto's).....	16
Figuur 5: Maine Coon (frontaal), naam: Thor's My Maine Love (Bron: eigen foto).....	17
Figuur 6: Maine Coon (lateraal), naam: Thor's My Maine Love (Bron: eigen fot	17
Figuur 7: Stadium I tot IV van de maturatie van melanosomen (Bron: Raposo en Marks, 2007).....	18
Figuur 8: 15° Melanocyten, 16° keratinocyten, 17° haarpapil (Bron: vcbio.science.ru.nl)	19
Figuur 9: 1) Vorming, migratie en differentiatie van melanoblasten 2) Melanosomale componenten 3) Regulatie eu- en phaeomelaninesynthese 4) Transport van melanosomale componenten naar melanosomen 5) Transport van melanosomen naar dendriettoppen 6) Transport/verwerking van melanosomen naar/in keratinocyten (Bron: Bennett en Lamoreux, 2003)	20
Figuur 10: Melanogenese (Bron: Thiruvankadan et al., 2008).....	23
Figuur 11: Bengaal (links) en Scottish fold (rechts) met Agouti fenotype (A; A-). 'Agouti shift fenomeen' leidt tot wildkleur vacht. (Bron: eigen foto's).....	25
Figuur 12: Solid Brits langhaar, homozygoot voor het a-allel. (Bron: eigen foto).....	26
Figuur 13: Kat (a; aa) met 'Ghost striping' (Bron: Leonca, 2007).....	26
Figuur 14: Melanistische jaguar (E ^D ; E ^{D-}) (Bron: Praveen Siddannavar, 2017).....	28
Figuur 15: Melanistische jaguarundi (ED; ED-) (Bron: Fabio Manfredini, 2011)	28
Figuur 16: Amberkleurige Noorse boskat (Bron: Peterschmitt et al., 2009).....	29
Figuur 17: Normaal zwart wild-type (B; B-) Brits korthaar (links) en Devon Rex (rechts) (Bron: eigen foto's).....	30
Figuur 18: Oosterse korthaar (b; bb') met chocolate vachtkleur (Bron: eigen foto)	31
Figuur 19: Bicolor Brits korthaar (b'; b'b') met cinnamon vachtkleur (Bron: eigen foto)	31
Figuur 20: Een sable Burmees met het burmees (cbcb) fenotype (links) en een traditionele sealpoint Siamees (cscs) (rechts) (Bron: eigen foto's).....	33
Figuur 21: Albino kat met bleekblauwe ogen (Bron: quora.com).....	34
Figuur 22: a) Brits korthaar, verdund zwart tot blauw, b) Siamees, verdund chocolate tot lilac, c) Brits langhaar, verdund cinnamon tot fawn, d) Brits langhaar, verdund geelrood naar crème (Bron: eigen foto's)	36
Figuur 23: Dove Brits korthaar met oranje ogen en witte vacht (W; W-) (Bron: eigen foto).....	38
Figuur 24: De verschillende gradaties van Piebald white spotting (Bron: Robinson en Kerkut, 1977).....	39
Figuur 25: Brits korthaar met ticked fenotype (Ta; Ta-) en M-patroon op voorhoofd (Bron: eigen foto's)	40
Figuur 26: Brits korthaar met mackerel fenotype (Tm; TmTm/Tmtb) (Bron: eigen foto's)	41
Figuur 27: Maine Coon met blotched fenotype (tb; tbtb) (Bron: eigen foto's)	41
Figuur 28: Tortie Oosters korthaar (Bron: eigen foto).....	43
Figuur 29: Tortie Oosters korthaar (Bron: eigen foto).....	43
Figuur 30: Link tussen de fylogenetische stamboom en vachtpatronen van wilde katachtigen (Werdelin en Olsson, 1997)	44
Figuur 31: De vachtpatronen die terug te vinden zijn in de wilde Felidae zijn 1) flecks, 2) small blotches, 3) rosettes, 4) blotches, 5) vertical stripes, 6) uniform (Werdelin en Olsson, 1997)	44
Figuur 32: Twee zwarte katten uit hetzelfde nest. Eén kitten (rechts) kreeg een tyrosine-rijk dieet. De tweede kitten (links) kreeg een tyrosine-arme dieet en zijn vachtkleur werd roodbruin (Yu et al., 2001)	47
Figuur 33: Afname swab (Bron: eigen foto).....	50
Figuur 34: Kat met genotype BB en chocolate points (Kleurenatlas: MG-22)	61
Figuur 35: Kat met genotype BB/C? en sepia tabby ticked (Kleurenatlas: MG-65)	62
Figuur 36: Katten met genotype aa en agouti/tabby patroon (Kleurenatlas: MG-76 en MG-31).....	63
Figuur 37: 1° Shell 2° Shaded, 3° Smoke 4° Silver Tabby	67
Figuur 38: Baer test, uitgevoerd in DAC Malpertuus, Leenstraat 2A, 9070 Heusden (Kleurenatlas: MG-41)	69

Lijst met tabellen

Tabel 1: Waargenomen fenotypes.....	57
Tabel 2: Waargenomen basisvachtkleuren.....	58
Tabel 3: Genotypefrequenties	59
Tabel 4: Allelfrequenties.....	60
Tabel 5: Genotypes van katten met rode basisvachtkleur.....	63
Tabel 6: Genotypes van katten met crème basisvachtkleur	64
Tabel 7: Genotypes van de schildpadkatten	65
Tabel 8: Genotypes van de katten met een silver vachtkleur.....	66
Tabel 9: Genotypes van de katten met een smoke vachtkleur.....	67
Tabel 10: Genotypes van de katten met een golden vachtkleur	68
Tabel 11: Genotypes van de katten met een witte vachtkleur	68
Tabel 12: DNA-profielen (20 nucleobasen).....	72

I. INLEIDING

Katten komen voor in een brede waaier aan soorten, tekeningen en haarkleuren. Het is voor kattenfokkers en hun begeleidende dierenartsen niet eenvoudig om te begrijpen waarom hun fokdieren een bepaalde kleur vertonen en al zeker niet om in te schatten welke kleuren ze wel of niet kunnen verwachten in hun fokproducten (in combinatie met andere genotypes). DNA-testen voor de A-, B-, C-, D- en E- locus kunnen fokkers helpen om keuzes te maken omtrent de basisvachtkleuren van de kittens die men wenst of niet wenst. Deze individuele testen worden vanuit moleculair genetische laboratoria apart gerapporteerd. Door deze vorm van rapportering worden de vachtkleuren als monogene eigenschappen beschouwd en wordt de onderlinge invloed van genen niet weergegeven. Bijgevolg is heel wat kennis of onderzoekwerk vereist om de resultaten correct te interpreteren. Bovendien kunnen enkele andere belangrijke kleurloci bij de kat, zoals de O-en T-locus, nog niet standaard getest worden waardoor rapportering over deze genen en hun invloed op het uiteindelijke genotype ontbreekt.

De doelstelling van deze scriptie is op de eerste plaats een kleurenatlas te bekomen waarin de rapportering van de vachtkleurgenen gebeurt op harmonieuze/ alfabetische wijze. De genen worden niet los van elkaar geïnterpreteerd maar als één coherent, interactief geheel. Deze polygene aanpak wordt toegepast op zoveel mogelijk verschillende fenotypes. In elk rapport vindt men foto's terug van het dier in kwestie met daarbij het genotype en de biochemische verklaring van het fenotype.

Tot slot is het ook de bedoeling van de kleurenatlas om aan fokkers en liefhebbers mee te geven welke kleuren al dan niet kunnen voorkomen bij de nakomelingen van elke kat.

II. LITERATUURSTUDIE

1 Ontstaan en domesticatie van de (huis-)kat

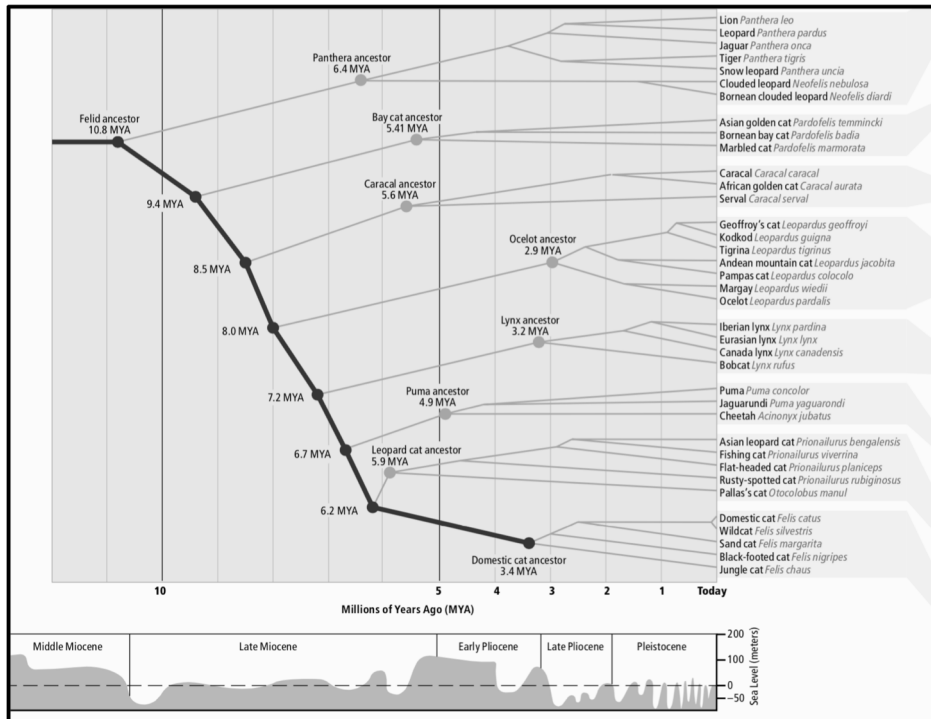
Om het tot stand komen van vachtkleuren en -patronen bij de huiskat beter te begrijpen dient men het ontstaan en de evolutie van de katachtigen van naderbij te bekijken. Genesteld in het genoom van elk individu zijn voetsporen terug te vinden van de voorouders. De familie Felidae is een verzameling van 37 succesvolle, carnivore roofdiersoorten verspreid over vijf continenten. Genomische data vullen geografische, paleontologische en geologische aspecten aan waardoor de origine van de huiskat gereconstrueerd kan worden (O'Brien en Johnson 2007; O'Brien et al. 2008).

1.1 Geschiedenis van de Felidae

Tot nog toe zijn er 37 soorten gekend behorende tot de Felidae, een familie die sommige van de meest succesvolle maar ook meest bedreigde diersoorten bevat.

Katten en hun wilde voorouders bestaan al meer dan 35 miljoen jaar. Alhoewel sommige soorten zoals de sabeltandtijger ondertussen reeds enige tijd uitgestorven zijn, worden katachtigen nog steeds rijkelijk vertegenwoordigd. De huiskat, *Felis catus*, is één van de meest recente leden van de Felidae. Vandaag de dag is deze diersoort één van de populairste huisdieren. Zowel onze affectie jegens katten als studies omtrent hun gedrag en biologie houden hun aantal in stand (Menotti-Raymond et al. 2007; Werdelin et al. 2010).

Voorheen werden de katachtigen geclassificeerd in twee hoofdgroepen, namelijk de grote katten waarvan de meesten tot het geslacht *Panthera* behoren en de kleinere katachtigen. Deze onderverdeling hield stand doorheen het merendeel van de twintigste eeuw. Hier kwam verandering in door gebruik te maken van nieuwe en toegankelijker technieken en analyses. De *Pseudaelurus* wordt gezien als de laatst gemeenschappelijke voorouder van alle levende katachtigen (Kitchener et al. 2017). Dit dier leefde in Eurazië tijdens het Mioceen tussen 5 tot 23 miljoen jaar geleden en heeft de Aziatische voorouder van de moderne huiskat voortgebracht (Werdelin et al. 2010). De fylogenie verdeelt het nakomelingschap van de *Pseudaelurus* in acht lijnen. In figuur 1 wordt de fylogenetische stamboom weergegeven (O'Brien en Johnson 2007; O'Brien et al. 2008; Serpell 2000).



Figuur 1: *Fylogenetische boom van de Felidae (Bron: O'Brien et al., 2008)*

De eerste groep katachtigen die 10,8 miljoen jaar geleden in Azië voortkwam uit de *Pseudaelurus*, bevat de vijf grote, brullende katachtigen (leeuw, tijger, luipaard, jaguar en sneeuwluipaard). Deze katachtigen behoren tot het geslacht *Panthera*. Een onvolledig verbeend tongbeen laat deze dieren toe te brullen en onderscheidt hun van andere katachtigen. Het verbeend tongbeen van kleinere katten zorgt ervoor dat deze kunnen spinnen maar niet brullen (Kitchener et al. 2017). De medium tot grote katten kunnen tot wel 350 kg wegen en worden over de hele wereld vertegenwoordigd. Het zijn roofdieren die het ecosysteem domineren, optimaal aangepast aan hun habitat (O'Brien en Johnson 2007).

Een tweede grote opsplitsing, die opnieuw plaats vond in Azië, leidde tot de Bay katachtigen behorende tot het geslacht *Pardofelis* (Werdelin et al. 2010). Deze groep vertoef nog steeds in het tropische Zuidoost-Azië. In deze groep zitten kleine tot middelgrote katten. Hun gewicht varieert tussen 2 en 16 kg (O'Brien en Johnson 2007). Tijdens het Mioceen lag het zeeniveau ongeveer 60 meter lager dan vandaag. Hierdoor was migratie naar Afrika mogelijk. Tegelijkertijd vond een verdere verspreiding van katachtigen plaats doorheen Azië tot in Alaska (O'Brien en Johnson 2007).

De oudste voorouders van drie katachtige (de ocelot-, lynx- en poema-) lijnen werden teruggevonden in Noord-Amerika. Op dit ogenblik kwamen katten reeds voor in Azië, Europa, Afrika en Noord-Amerika. Naarmate het zeeniveau steeg, werden de continenten van elkaar gescheiden. Het habitat van de geïsoleerde katachtigen veranderde hierdoor aanzienlijk wat heeft bijgedragen tot het ontstaan van nieuwe kattensoorten zoals we ze vandaag de dag kennen. Door dit dynamisch evolutionair proces kwamen de lynx- en poemakatten tot stand zo'n 8 miljoen jaar geleden. Toen de zeeniveaus opnieuw daalden migreerden de Eurazische lynxsoorten en Amerikaanse cheeta's tijdens het Pliocene terug naar Azië (Novacek 1986; O'Brien en Johnson 2007). Na de laatste ijstijd, zo'n 12000 jaar geleden, waren cheeta's en

poema's met uitsterven bedreigd. Vijfenzeventig % van de vertebraten die leefden in Noord-Amerika verdwenen, maar de twee *Felidae* soorten werden in stand gehouden door migratie naar Zuid-Amerika (Hofreiter 2007). Later keerden ze terug naar het Noorden. De zevende en achtste lijn bevatten de kleine katten, respectievelijk behorende tot de geslachten *Prionailurus* en *Otocobus* en *Felis* (Werdelin et al. 2010).

1.2 Domesticatie van de kat

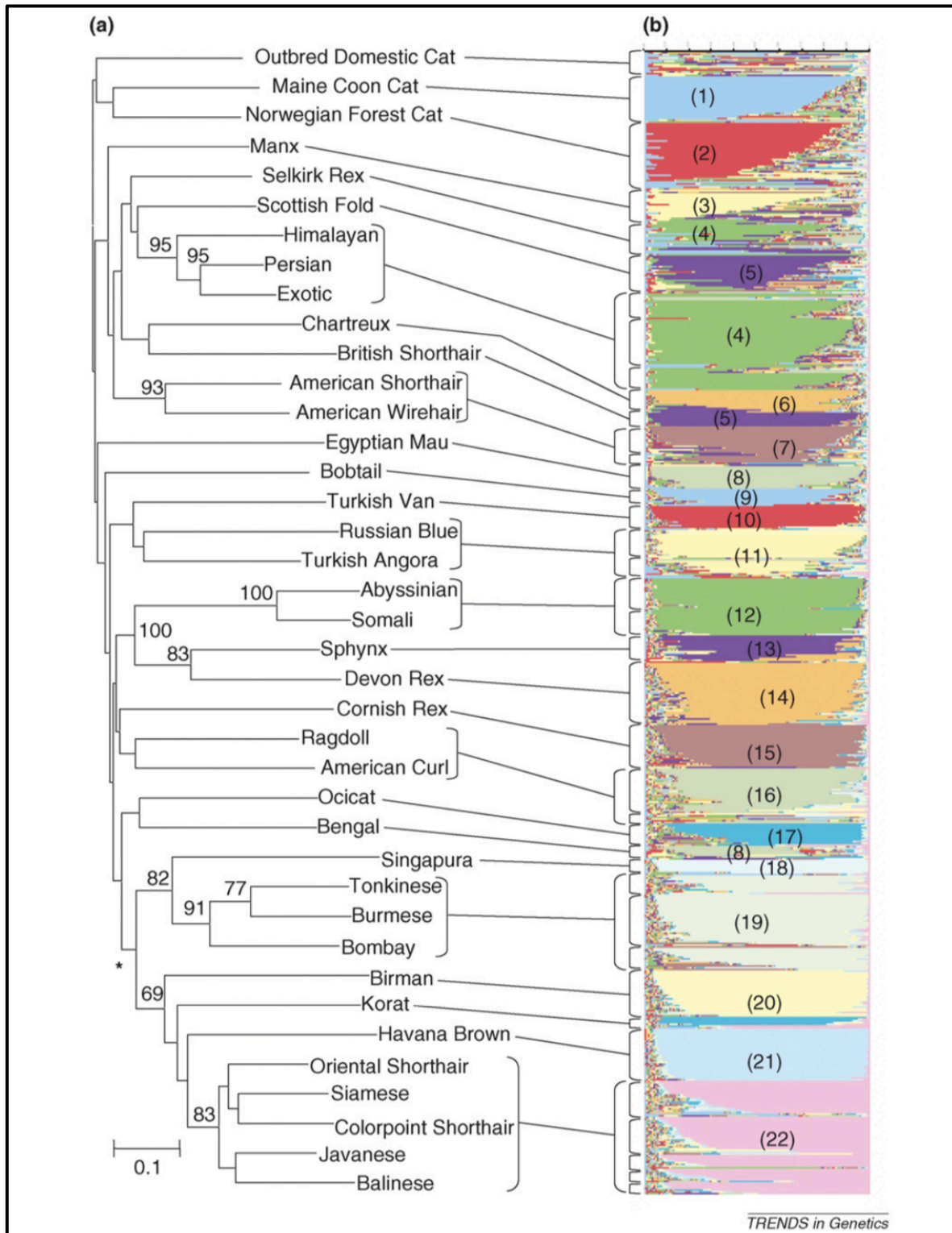
10 000 jaar geleden vond de domesticatie van de kat plaats in Zuidoost-Azië. De oudste archeologische vondsten die de samenleving van mens en kat aantonen dateren van 9500 jaar geleden in Cyprus (Vigne et al. 2004). Dit is zo'n 5000 jaar voor het ontstaan van de oude Egyptische beschaving die bekend staat als de start van de domesticatie van de kat. Men neemt aan dat katten zichzelf domesticeerden door vestigingen binnen te dringen en te koloniseren op zoek naar kleine prooien (Serpell 2000). Dit kwam de mensen ten goede aangezien hun oogst op deze wijze gespaard bleef van muizen, ratten en vogels. Onderzoek doet vermoeden dat katten simultaan getemd werden op verschillende locaties onder verscheidene omstandigheden.

2 Algemeen: De kattenfokkerij

Vanaf de industriële revolutie begonnen men katten selectief te fokken om zo de gewenste, zuivere rassen te bekomen. De eerste rassen die tot stand kwamen, waren onder meer de Siamees, Pers, Korat en de Egyptische Mau. In de late 20^e eeuw ontstonden de recentere rassen, zoals de American Curl en Devon Rex. De honderden miljoenen huiskatten die leven vandaag de dag behoren tot de enige soort van de familie Felidae die niet met uitsterven bedreigd wordt door toedoen van de mens (O'Brien et al. 2008). De fylogenetische boom van 34 kattenrassen wordt weergegeven in figuur 2. De structuur geeft een overzicht van de subtiele maar significante genetische verschillen tussen de moderne huiskattenrassen.

Van de miljoenen huiskatten in de wereld is het merendeel het resultaat van katten die zich voortplanten onder elkaar zonder manipulatie door de mens. Hun kittens bestaan uit een mix van genen, at random toebedeeld. Raskatten worden daarentegen gefokt met als doel dat ze voldoen aan de gepubliceerde rasstandaarden, waarbij vacht- en oogkleur veel aandacht krijgen. Deze standaarden omvatten niet alleen specifieke uiterlijke kenmerken maar ook rasgerelateerd gedrag. In deze standaarden worden te weinig gezondheidsbevorderende kenmerken gepromoot (Schmidt-Küntzel et al. 2005). Zo komt brachycefalie bijvoorbeeld meer en meer voor bij de Perzische kat als gevolg van selectieve fokprogramma's. De kop van deze dieren heeft een afwijkende vorm wat negatieve gevolgen met zich mee kan brengen, zoals tranende ogen, ademnood, afwijkende stand van de tanden met pijn en moeizaam eten tot gevolg. Selectief fokken van raszuivere dieren resulteert in een steeds groter verlies van genetische diversiteit, accumulatie van nadelige genen en anatomische afwijkingen die gepaard gaan met fysieke gezondheidsrisico's (Sonntag en Overall 2014).

Kattenfokkers zijn tegenwoordig echter steeds beter geïnformeerd betreffende de do's en don'ts om gezonde katten te produceren (Lyons 2010). Door hun angst voor ongewilde vachtkleuren- en patronen of ziektes, worden de studieboeken meer en meer opengeslagen. Genetische testen kunnen hulp bieden bij het traceren van ongewenste kenmerken en een betere genetische diversiteit, toename in heterozygositeit en verbeterde gezondheid promoten (Lyons et al. 2005a; Lyons et al. 2005b). De bewustwording van het belang van een goede gezondheid bij raskatten wordt des te belangrijker door nieuwe wetten die het fokken van katten regelen. Vanaf 1 april 2018 is het in België immers wettelijk verplicht om nieuwgeboren katten te laten steriliseren. In Vlaanderen moet dit gebeuren vóór de leeftijd van vijf maanden. Alle katten geboren na 1 september 2014 moeten gesteriliseerd of gecastreerd worden tegen 2020. Indien men dus een nieuwe kitten wil aanschaffen moet dit in de toekomst verplicht via een erkende fokker gebeuren. De verantwoordelijkheid van de fokker neemt dus exponentieel toe.



Figuur 2: Fylogenetische boom van 38 kattenrassen (Bron: O'Brien et al., 2008)

Er zijn veel verschillende rassen, waarvan sommigen moeilijker in stand te houden zijn dan anderen en sommigen meer ter discussie staan dan anderen. Om dit te illustreren worden drie van de meest begeerde kattenrassen in België kort besproken. Vooral de Brits Korthaar, Simees en Maine Coon zijn populair.

A. Brits Korthaar

Uiterlijke kenmerken

Brits Kortharen (figuur 3) zijn compacte, krachtige dieren met een volle borstkast, dikke staart en een ronde kop. De poten zijn stevig en kort tot gematigd lang, maar in proportie tot het lichaam. Ze hebben een korte en dense vacht. De ogen zijn groot, rond en staan ver uit elkaar. Alle vachtkleuren en patronen zijn toegestaan en bij de meeste vachtkleuren worden goud- of koperkleurige ogen verwacht. Witte katten mogen ook saffierblauwe ogen hebben. Indien een witte kat twee verschillende oogkleuren heeft mag één oog saffierblauw en één oog goudkleurig zijn (British Shorthair Show Standard 2019).



Figuur 3: Brits korthaar, naam: Yvonne Van SteBergh (Bron: eigen foto)

Erfelijke aandoeningen

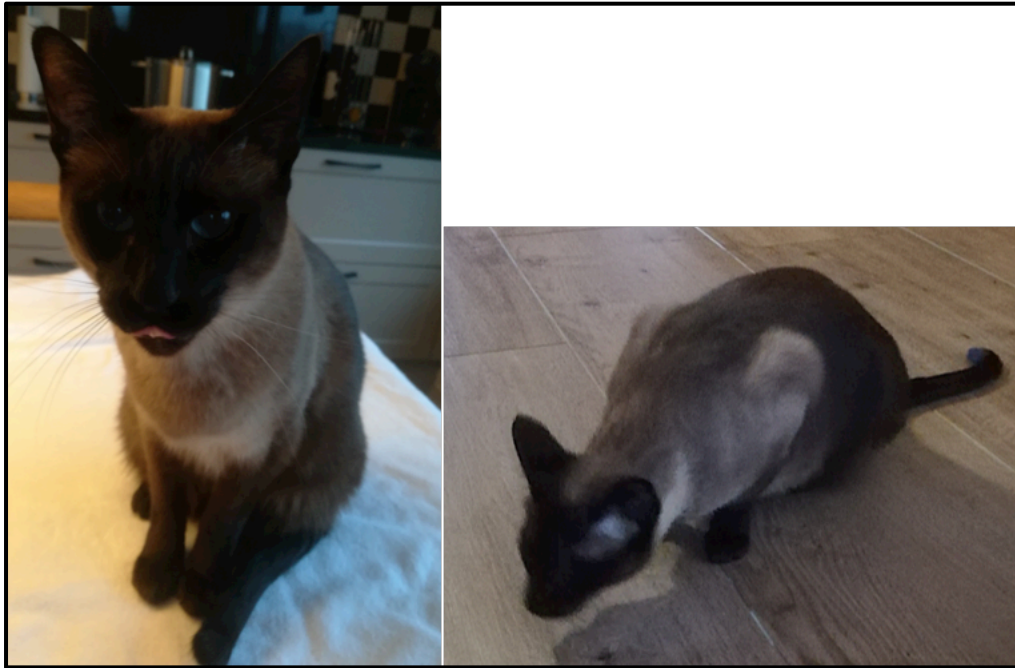
Brits Kortharen zijn over het algemeen robuuste dieren zonder al te veel gezondheidsproblemen. Het ras heeft echter wel een hoge prevalentie voor een hardconditie hypertrofische cardiomyopathie (HCM) genaamd (Ware 2007). Omdat het ras tot stand gekomen is door kruisingen met Perzen is er een kleine kans op polycysteuze nieren (PKD). Bij deze aandoening vormen zich talrijke cysten in de nieren. Het is een progressieve ziekte die kan leiden tot nierproblemen of -falen (Aleksic-Kovacevic et al. 2010; Volta et al. 2009)

B. Siamees

Uiterlijke kenmerken

Siamezen (figuur 4) zijn elegante, mediumgrote katten met een lang en slank lichaam dat bestaat uit fijne lijnen. De heupen zijn nooit wijder dan de schouders. De onderliggende beenderen zijn duidelijk zichtbaar, in het bijzonder in het gezicht. Het hoofd is in verhouding tot het lichaam en de ogen staan zeer dicht bij elkaar. Ook zijn de ogen steeds blauw,

amandelvormig en gemiddeld van grootte. Er dient een duidelijk kleurcontrast te zijn tussen de lichte kleur van het lichaam en de donkerdere points. De points zijn terug te vinden op de oren, poten, voetjes, staart en het masker. De originele siamees had schele ogen en knikken in de staart, maar deze eigenschappen worden tegenwoordig als fouten gezien en zijn niet meer gewenst door de fokkers (Siamese Show Standard 2019).



Figuur 4: Siamees frontaal (links), lateraal (rechts), naam: Fragile (Bron: eigen foto's)

Erfelijke aandoeningen

Er zijn een aantal ziektes beschreven bij dit ras. Sommige bloedlijnen zijn zeer vatbaar voor tumoren, in bijzonder voor maligne lymfomen wat een genetische predispositie doet vermoeden (Louwerens et al. 2005). Siamezen blijken ook vaak aan astma te leiden met een chronische hoest als gevolg en gevoelig te zijn aan progressieve retina atrofie (PRA) en heupdysplasie (Rah et al. 2005; Venema en Patterson 2010). Erfelijke stofwisselingsziektes zoals de ziekte van Niemann-Pick, mucopolysaccharidose (MPS) en gangliosidose (GM1) komen ook geregeld voor (Brown et al. 1994; Green en Little 1974; Kakkis et al. 2000).

C. Maine Coon

Uiterlijke kenmerken

De Maine Coon (figuur 5 en 6) is gemiddeld tot groot. Het is een gespierde, zwaargebouwde kat die door zijn lange, ruige vacht bestand is tegen een ruw klimaat. De kop is langer in de lengte dan in de breedte en de jukbeenderen zijn duidelijk zichtbaar. De kin is hoekig. Grote, expressieve ogen staan licht gekanteld naar het midden toe. Deze katten hebben grote, harige en puntige oren. Alle vachtkleuren zijn toegestaan maar de ogen moeten groen, goud of koperkleurig zijn. Alle witte katten of katten met witte vlekken mogen blauwe ogen of twee verschillende oogkleuren hebben (Maine Coon Cat Show Standard 2019).



Figuur 5: Maine Coon (frontaal), naam: Thor's My Maine Love (Bron: eigen foto)



Figuur 6: Maine Coon (lateraal), naam: Thor's My Maine Love (Bron: eigen foto)

Erfelijke aandoeningen

Alhoewel het een kat is die oorspronkelijk in het wild leefde en behoorlijk robuust is, zijn er ook bij de Maine Coon enkele erfelijke kwaaltjes die meer en meer naar voor komen. Het ras heeft net zoals de Brits Korthaar een hoge prevalentie voor HCM (MacDonald et al. 2008). En zoals de Siamees is de Maine Coon gevoelig voor heupdysplasie (Loder en Todhunter 2018).

3 Vachtpigmentatie

3.1 Vorming van kleurcellen

Kleurcellen of melanocyten zijn gekend voor hun rol in huid-, haar en veerpigmentatie bij vertebraten. Ze produceren het pigment melanine en distribueren het naar de omliggende keratinocyten. De biosynthese van melanine in de melanocyten wordt de melanogenese genoemd. Enzymen, betrokken bij melanine synthese, zijn uitsluitend aanwezig in melanocyten. In de dierwetenschappen is de kennis over de biologie, genetica en biochemische regulatie van kleurproductie door melanocyten vooral gebaseerd op informatie verzameld uit studies bij mensen en muizen (Sulaimon en Kitchel 2002).

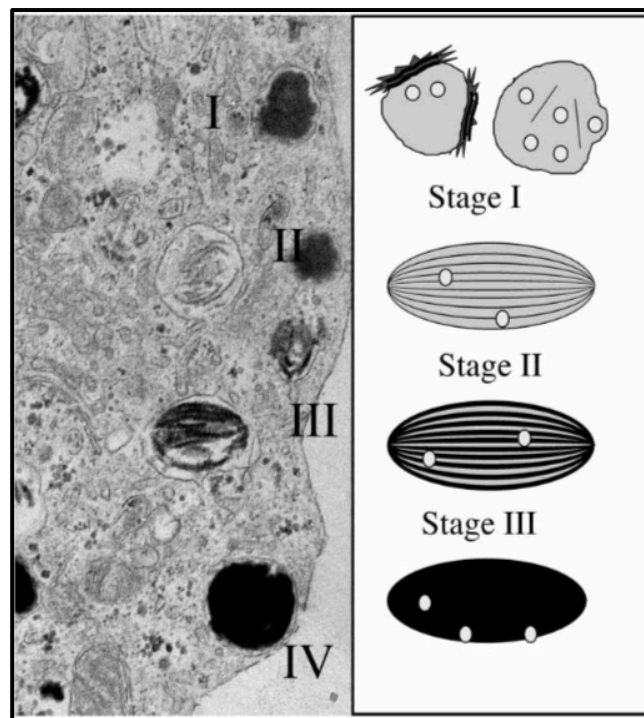
3.1.1 De ontwikkeling, migratie en differentiatie van melanoblasten

Reeds vroeg in de embryonale ontwikkeling vormen zich in de neurale lijst de precursoren van melanocyten. De cellen van de neurale lijst differentiëren in verschillende cellijnen die het ontstaan zullen geven aan neuronen, gladde spieren, kraakbeen en melanocyten (Geurts 1973). De precursoren van melanocyten worden melanoblasten genoemd. De melanoblasten die het retinaal pigment-epithelium (RPE) vormen ontstaan rechtstreek uit het neuraal

ectoderm aan de craniale zijde van de neurale lijst. Het RPE is een onderdeel van het oculair weefsel (Goding 2000). De huid- en haarfollikel melanocyten zijn eveneens afkomstig uit de neurale lijst maar hun precursoren migreren vanuit het dorsolateraal gedeelte doorheen het mesenchym van het embryo en nestelen zich in specifieke target sites (figuur 9-1). Deze sites domineren in het basaal epithelium van de epidermis, de haarzakjes, het oog, de *stria vascularis*, het vestibulair orgaan en de endolymfatische zak in het oor (Fitzpatrick en Szabo 1959; Sturm et al. 2001). Hier differentiëren de melanoblasten tot mature, melanine producerende melanocyten (Tobin 2010).

3.1.2 Melanosomen

De synthese van melanine in melanocyten vindt plaats in gespecialiseerde cytoplasmatische organellen, de melanosomen (figuur 9-3). Melanosomen ontstaan uit het endoplasmatisch reticulum van de melanocyt (Boissy en Nordlund 1997; Sulaimon en Kitchel 2002). Ze verzorgen de biosynthese, stockage en transfer van melanine. De biosynthese van pigment vindt plaats in deze organellen om eventuele schade aan de melanocyt te beperken (Box en Terzian 2008). Tijdens de maturatie van de melanosomen worden vier opeenvolgende ontwikkelingsstadia doorlopen, zodat uiteindelijk een volledig met melanine geladen melanosoom ontstaat. Deze maturatie vindt plaats in de perinucleaire ruimte van de melanocyt (Raposo en Marks 2002). Stadium I tot stadium IV worden weergegeven in figuur 7.



Figuur 7: Stadium I tot IV van de maturatie van melanosomen (Bron: Raposo en Marks, 2007)

In het eerste stadium bevatten de melanosomen nog geen melanine. Ze worden ook de premelanosomen genoemd en zijn sferische vesikels die nog geen melanine bevatten. In dit stadium wordt de vorming van intraluminaire vezels geïnitieerd. Het tweede stadium zorgt ervoor dat de premelanosomen een meer ellipsoïde vorm verkrijgen en de vorming van de intraluminaire vezels wordt vervolledigd. De vezels strekken zich uit over de gehele lengte van

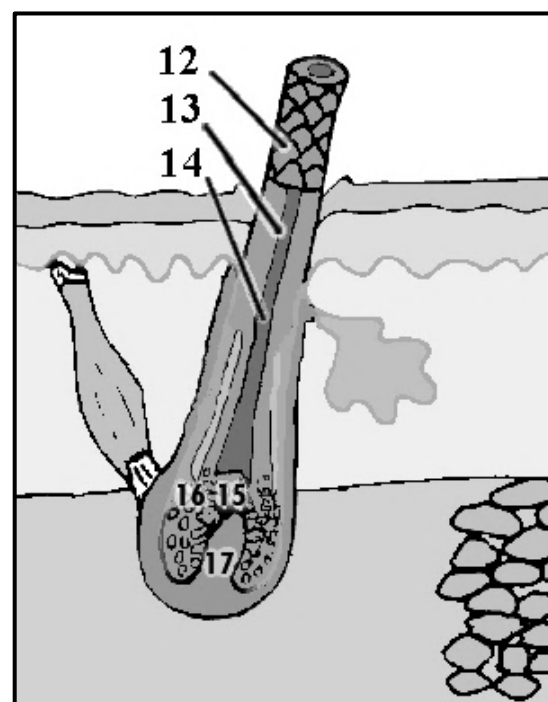
de organellen. Alhoewel de premelanosomen nog geen melanine bevatten, komt de tyrosinase activiteit wel al op gang. In het derde stadium start de melaninesynthese en het melanine wordt afgezet op de vezels waardoor deze kleur krijgen en breder worden. Tenslotte ontstaat in het vierde stadium een volledig met melanine geladen melanosoom. Hierdoor is de intraluminale structuur niet langer zichtbaar (Coudrier 2007; Jimbow et al. 1976; Raposo en Marks 2007).

3.1.3 De interactie tussen melanocyt en keratinocyt

In de basale laag van de epidermis en in de haarzakjes ontwikkelen de gedifferentieerde melanocyten dendritische uitlopers. Deze mature melanocyten gaan een verbinding aan met naburige cellen, keratinocyten genaamd. Dit contact is essentieel voor transfer van melanine (Ortonne en Prota 1993).

Eens de melanine geproduceerd is worden de melanosomen vanuit de melanocyten verplaatst naar de omliggende keratinocyten. Dit proces vindt plaats in de haar en huid en verloopt op een gelijkaardige manier. De melanosomen worden met behulp van actine filamenten naar de toppen van de dendrieten gebracht (figuur 9-5). Aan de periferie worden ze door middel van exocytose ter hoogte van de dendritische uitlopers naar de keratinocyten getransporteerd (figuur 9-6). Een driedelig eiwitcomplex is verantwoordelijk voor de coördinatie van dit gebeuren. Myosine-Va, gecodeerd door het MYO5A-gen, brengt de melanosomen over op actine filamenten. Het eiwit RAB27A is gebonden aan het oppervlak van melanosomen en recruteert melanofiline (MLPH). Dit is het derde proteïne van het eiwitcomplex, wat dienst doet als een bindingseiwit tussen het melanosoom en het MYO5A-gebonden actine filament. MLPH is essentieel voor de melanosoom distributie naar de dendritische uitlopers van de melanocyt en finaal de keratinocyten (Ishida et al. 2006; Sulaimon and Kitchel 2002).

In mensen en honden maakt één enkele epidermale melanocyt contact met respectievelijk 30 à 40 en 10 à 20 keratinocyten. Volgens Jimbow et al. (1976) staat elke folliculaire melanocyt in contact met ongeveer 36 folliculaire keratinocyten. De keratinocyten zelf zijn onderling verbonden via desmosomen, terwijl de verbinding melanocyt-keratinocyt enkel uit het contact van het dendritische membraan met het keratinocytmembraan bestaat. De plaats van melanocyten en keratinocyten in de haarfollikel wordt weergegeven in figuur 8.

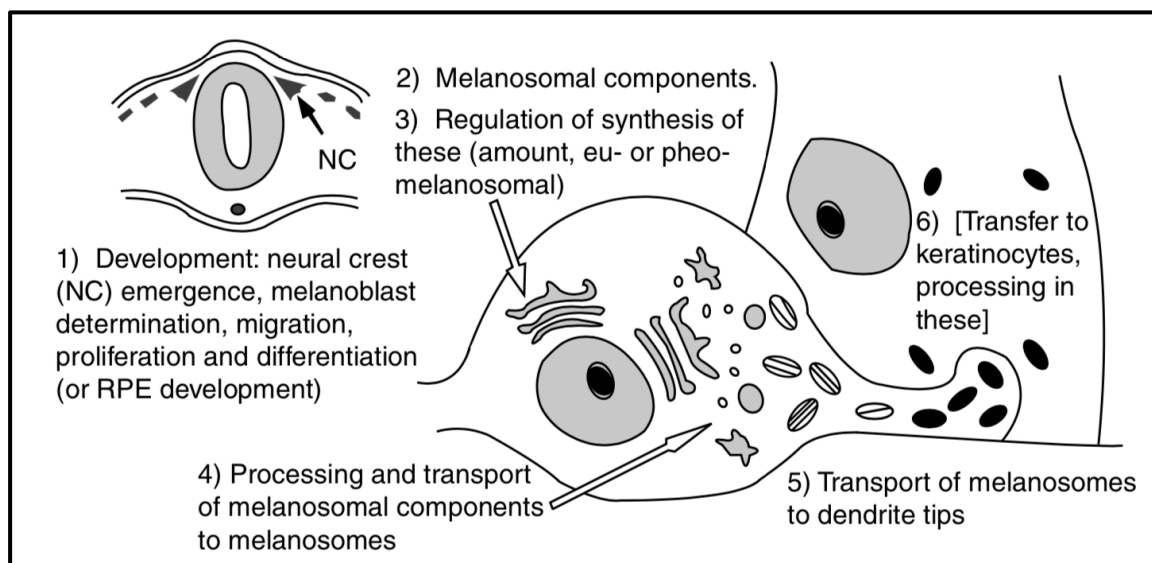


Figuur 8: 15° Melanocyten, 16° keratinocyten, 17° haarpapil (Bron: vcbio.science.ru.nl)

3.1.4 Epidermale versus folliculaire melanine eenheden

Melanocyten in haarzakjes verschillen op enkele vlakken van deze in de epidermis. In actieve haarzakjes bevinden de melanocyten zich in de wand van het infundibulum en in het gepigmenteerde deel van de bulbus. In de huid zijn melanocyten vertegenwoordigd in de dermis en de basale laag van de epidermis. Folliculaire melanocyten maken twee tot vier keer grotere melanosomen aan dan epidermale melanocyten. Bovendien zijn folliculaire melanocyten enkel actief tijdens een specifieke fase van de haarproductie. Epidermale melanocyten en keratinocyten vormen samen de 'epidermale melanine eenheid'. Een gelijkaardige symbiose vindt plaats tussen bulbus melanocyten en actieve haarfollikels. Deze vormen analoog de 'folliculaire melanine eenheid' (Ortonne en Prota 1993; Sulaimon en Kitchel 2002).

Epidermale melanocyten vervullen bovendien ook een sleutelrol in bescherming van de huid tegen de beschadigende effecten van UV-straling en in de preventie van huidkanker. Melanocyten kunnen namelijk UV stralen absorberen. Absorptie van deze stralen beschermt de functionele cellen zoals Langerhanscellen en basilaire keratinocyten. Melanocyten in haarfollikels hebben geen beschermend effect (Jimbow et al. 1976).



Figuur 9: 1) Vorming, migratie en differentiatie van melanoblasten 2) Melanosomale componenten 3) Regulatie eu- en phaeomelaninesynthese 4) Transport van melanosomale componenten naar melanosomen 5) Transport van melanosomen naar dendriettoppen 6) Transport/verwerking van melanosomen naar/in keratinocyten (Bron: Bennett en Lamoreux, 2003)

3.2 Melaninevorming – De eigenlijke melanogenese

Melanine van zoogdieren is samengesteld uit twee pigmenten, het zwart eumelanine en geelrode phaeomelanine. Het eumelanosoom is groot en ellipsvormig, en bezit een sterk georganiseerde matrix. Het phaeomelanosoom is daarentegen klein en rond, met een weinig georganiseerde matrix (Sturm et al. 2001; Thiruvankadan et al. 2008). De twee types melanine zijn biogenetisch gerelateerd. Ondanks de duidelijke verschillen in moleculaire grootte van de melanosomen en algemene eigenschappen hebben ze grotendeels een gemeenschappelijke metabolische pathway (Ortonne en Prota 1993). De synthese van beide soorten begint met de enzymatische oxidatie van het aminozuur tyrosine (Sulaimon en Kitchel 2002). In wat volgt wordt de melanogenese gedetailleerd beschreven. Een schematisch overzicht van de melanogenese wordt weergegeven in figuur 10.

3.2.1 Tyrosinase als hoofdrolspeler in melanogenese

Om melanine te kunnen vormen heeft het melanosoom nood aan drie verwante enzymen: tyrosinase (Tyr), tyrosinase-gerelateerd proteïne 1 (TyRP1) en tyrosinase-gerelateerd proteïne 2 (TyRP2 of dopachroom tautomerase). Tyrosinase is de meest kritische component van de melanogenese en initieert de initiële fases van dit hele proces (Jimbow et al. 1994; Boissy en Nordlund 1997).

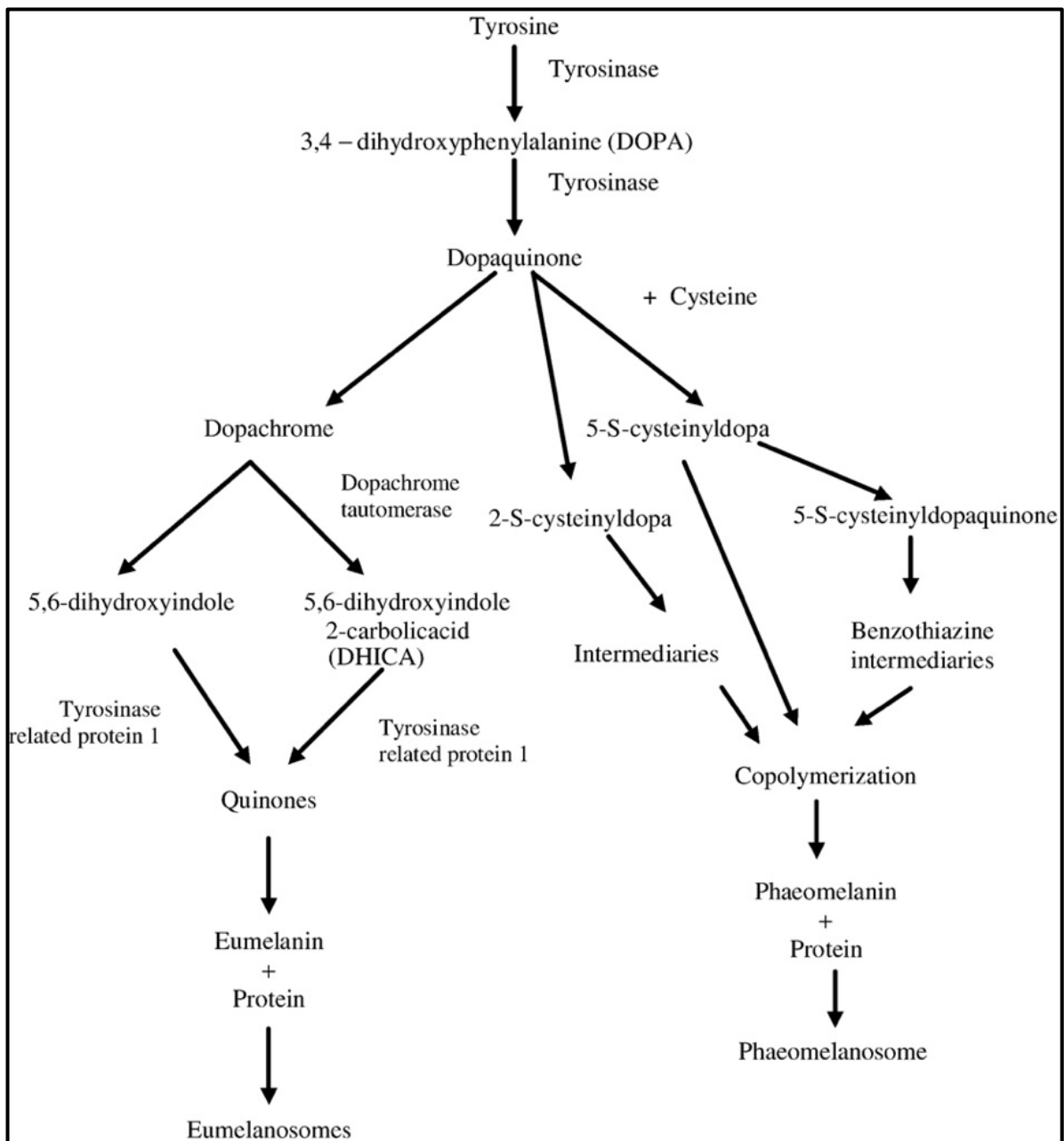
In zoogdieren is tyrosinase een multifunctioneel, koperafhankelijk glycoproteïne. Koperatomen, teruggevonden op de actieve site van tyrosinase, zijn essentieel voor zijn katalytische activiteit. Moleculen zoals monoxiden en cyaniden verhinderen tyrosinase activiteit door chelatie van koper aangezien de binding van koper met zuurstof zo op zijn beurt verhinderd wordt. Synthese van tyrosinase vindt plaats in de ribosomen van het ruw endoplasmatisch reticulum (RER). Tyrosinase-vorming wordt voltooid in het Golgi complex via glycosylering waarna het naar de melanosomen wordt getransporteerd. Glycosylering is van groot belang voor een normale structuur en werking van tyrosinase (Jimbow et al. 1976).

Tyrosinase katalyseert de eerst twee stappen in de biosynthetische pathway van de melanine synthese. L-tyrosine is de metabolische precursor van melanine. Het aminozuur kan verkregen worden na hydroxylering van zijn precursor L-fenylalanine of reeds als L-tyrosine aanwezig zijn. Na hydroxylering wordt dihydroxyfenylalanine (L-DOPA) gevormd. L-DOPA oxideert vervolgens tot L-DOPAquinone. Deze vorm is een reactief tussenproduct dat noodzakelijk is bij het volgen van de eumelanine en phaeomelanine weg (Cooksey et al. 1997; Furumura et al. 1996).

3.2.2 *Eu-/phaeomelanine*

Indien de melanocortine 1 receptor (MC1R; de E-locus, zie verder) wordt geactiveerd wordt cyclisch adenosinemonofosfaat (cAMP) vrijgegeven in de cel. cAMP is een secundaire boodschapper en zorgt voor intracellulaire signaaltransductie. De omzetting van dopaquinone naar dopachroom vraagt veel cAMP. Als MC1R wordt geactiveerd wordt veel cAMP verkregen, dopaquinone kan omgezet worden naar dopachroom en de cyclus wordt de eumelaninepathway opgestuurd. Indien er te weinig cAMP wordt gevormd en thiolen zoals

glutathion, cysteïne en thioredoxine aanwezig zijn zullen deze met quinone tussenproducten reageren en zo de melanine synthese van de eumelanine naar de phaeomelanine pathway omleiden (Sturm et al. 2001). In afwezigheid van thiolcomponenten ondergaat dopaquinone een spontane cyclisatie wat dopachroom oplevert. De omzetting van dopaquinone naar dopachroom verbruikt veel cAMP. TyRP2, ook wel dopachroom tautomerase genoemd, zet dopachroom om tot een stabielere intermediaire vorm, 5,6-dihydroxyindool-2-carboxylzuur (DHICA) (Aroca et al. 1990). Er kan ook een spontane decarboxylatie van dopachroom plaatsvinden wat leidt tot 5,6-dihydroxyindool (DHI). TyRP1 zet DHI en DHICA om en na polymerisatie wordt eumelanine gevormd (Ortonne en Prota 1993; Sulaimon en Kitchel 2002). Indien er wel cysteïne of cysteïnehoudende glutathionen aanwezig zijn wordt de phaeomelanine weg gevolgd. Cysteïnedopaquinone wordt gevormd. Na vorming van enkele intermediaire producten en polymerisatie wordt phaeomelanine bekomen (Thiruvankadan et al. 2008).



Figuur 10: Melanogenese (Bron: Thiruvankadan et al., 2008)

4 Kleurschakeringen bij de (huis-)kat

Kleurschakeringen bij katachtigen tonen zowel een opmerkelijke verscheidenheid als gemeenschappelijk onderliggende periodiciteit. Een gelijkaardige range van kleuren en patronen in verschillende huiskatrasen suggereren een goed geconserveerd mechanisme waarvan de weergave aangepast kan worden door middel van selectie. De genetische achtergrond van vachtkleuren is zeer complex. Heel wat genen zijn hierbij betrokken. Zo stelt Ishida et al. (2006) dat meer dan 127 loci de vachtkleur van muizen beïnvloeden en ook bij de *Felidae* familie zijn de kleurloci talrijk. Het is mogelijk bij enkele van deze loci de genetische varianten na te gaan aan de hand van DNA-testen en de mutagene status van deze genen te bepalen. Vijf genen met zeven gekende verschillende mutaties hebben effect op de basisvachtkleur van de huiskat. Voor deze genen, bekend als de Agouti- (A), Brown- (B), Color- (C), Dilute- (D) en Extensionlocus (E) is de genetische achtergrond gekend. Andere loci, die invloed hebben op de kleur of het vachtpatroon, kunnen nog niet standaard getest worden maar werden reeds deels gelocaliseerd. In deze scriptie wordt de nadruk gelegd op de vijf basisvachtkleuren. Vervolgens worden ook vier andere loci, Tabby (T), Spotting (S), White (W) en Orange (O), kort aangehaald (Lyons 2012).

4.1 De basisvachtkleuren: Loci A, B, C, D & E

4.1.1 A-locus (*ASIP*) – Agouti-locus

Elke kat heeft een bepaald haarkleurpatroon. Alleen zijn die patronen niet altijd zichtbaar. Het A-gen ofwel het Agouti-gen beslist of het patroon zichtbaar is.

De variatie van eumelanine/phaeomelanine in de vacht wordt gereguleerd met behulp van het ASIP-eiwit, gecodeerd door het ASIP-gen op de A- of Agouti-locus (Lyons 2012). Het Agouti-gen is verantwoordelijk voor de productie van een eiwit dat de verdeling van zwart pigment, eumelanine, binnen de haarschacht regelt. Dit Agouti-eiwit, ook wel het 'Agouti-signaling-peptide' (ASIP) genoemd, maakt de overschakeling tussen de synthese van het zwart eumelanine naar geelrode phaeomelanine, en omgekeerd, mogelijk (Menotti-Raymond et al. 2007; Peterschmitt et al. 2009; Schmidt-Küntzel et al. 2005). ASIP komt in alle kattenrassen voor (Lyons 2012). Net zoals bij andere vertebraten wordt melanisme (volledig zwart) bij katachtigen beïnvloed door twee verschillende genen (A- en E- locus), waarvan de producten interageren bij de regulatie van melanineproductie. Melanisme wordt in huiskatten veroorzaakt door de recessieve varianten van het Agouti-gen (Schneider et al. 2012).

Het Agouti-eiwit heeft een affiniteit voor de melanocortine 1 receptor (MC1R; de E-locus, zie verder), die in de wand van de melanocyt terug te vinden is (Lyons 2012; Schneider et al. 2012). De A-locus bevindt zich op chromosoom A3 (Eizirik et al. 2003; Gershony et al. 2014). ASIP doet dienst als antagonist en bindt met de MC1R-receptor waardoor de receptor geen binding meer kan aangaan met het α -Melanocyt stimulerend hormoon (α -MSH). De werking van de MC1R-receptor wordt geblokkeerd en de cAMP-concentratie in de cel kan niet toenemen. Hierdoor kan er weinig tot geen eumelanine worden gevormd. Agouti werkt de

invloed van α -MSH of andere agonisten van de MC1R-receptor tegen. Bijgevolg volgt de melanogenese de phaeomelanine-weg (Menotti-Raymond et al. 2007; Peterschmitt et al. 2009; Schmidt-Küntzel et al. 2005).

Tot nu toe zouden minstens drie onafhankelijke genetische varianten van melanisme bestaan in de kattenfamilie, waarvan één gerelateerd met de A-locus (Eizirik et al., 2003).

Het dominante wildtype allel (A) veroorzaakt het 'Agouti shift fenomeen' waardoor bepaalde haren in drie kleuren worden onderverdeeld. Een typisch wildkleur haar bestaat uit donkere eumelanine banden aan de basis en top van het haar afgewisseld door een lichtere phaeomelanine band in het centrum van het haar (Kaelin et al. 2012). Deze haren bevinden zich bij de kat in typerende zones zoals de poten, staart en de kopstreek maar kunnen evenzeer het gehele lichaam in beslag nemen. Op deze plaatsen kan een patroon dat bepaald wordt door andere genen, tot uiting komen. Kortom, dit wil zeggen dat katten die minstens één A-allel bezitten een Agouti grondkleur hebben die zich in een bepaald patroon toont (figuur 11).



Figuur 11: Bengaal (links) en Scottish fold (rechts) met Agouti fenotype (A; A-). 'Agouti shift fenomeen' leidt tot wildkleur vacht. (Bron: eigen foto's)

Het wildtype allel heeft via een mutatie aanleiding gegeven tot één ander gekend allel. Het A-allel is dominant t.o.v. dit hypermelanistisch, non-agouti a-allel (a; aa).

Bij huiskatten die homozygoot recessief zijn voor dit gemuteerde allel ontbreken de gele banden op de haren. Tijdens de groei van de haren wordt steeds dezelfde kleur melanine afgezet. In principe zijn de haren van wortel tot punt egaal gekleurd. Is de kat helemaal egaal gekleurd dan wordt dat ook wel 'solid' of 'self' genoemd (figuur 12).



Figuur 12: Solid Brits langhaar, homozygoot voor het *a*-allel. (Bron: eigen foto)

Het haarkleurpatroon is nog steeds aanwezig maar niet zichtbaar op de zwarte ondergrond. Bij sommige “self” katten valt toch een patroon te ontdekken. Het *a*-allel is dan niet in staat om het patroon geheel te laten verdwijnen. In dat geval valt het vachtpatroon nog net te onderscheiden in de achtergrond. Dit komt regelmatig voor bij zwarte kittens of volwassen dieren bij een bepaalde lichtinval. Dit fenomeen noemt men ‘ghost striping’ of ‘ghost pattern’ (figuur 13).



Figuur 13: Kat (*a*; *aa*) met ‘Ghost striping’ (Bron: Leonca, 2007)

Melanisme wordt in huiskatten dus veroorzaakt door de recessieve variant van het Agouti-gen. Het onderzoek van Eizirik et al. (2003) toont aan dat zwarte huiskatten homozygoot zijn voor een allel, ASIP- Δ 2 genaamd. Het ASIP- Δ 2-allel is uniek voor huiskatten en is bijgevolg afwezig in alle andere katachtigen, ongeacht hun vachtkleur. Dit mutant allel komt tot stand door een twee 2bp-deletie op NT posities 122-123 (Lyons 2012). De deletie zorgt voor één frameshiftmutatie, met een volledig functieverlies van het eiwit tot gevolg. Het ASIP- Δ 2- of a-

allel zorgt er bijgevolg voor dat de A-locus geen invloed meer kan uitoefenen op de werking van de MC1R. Hier is dus sprake van een volledige “Loss-Off-Function”-mutatie (LOF). Compleet functieverlies van het ASIP-eiwit wordt ook bij muizen, ratten en paarden geassocieerd met recessief zwart (Eizirik et al. 2003; Gershony et al. 2014; Schmidt-Küntzel et al. 2005; Schneider et al. 2012).

4.1.2 E-locus (MC1R) – Extension locus

De E-locus herbergt het extension gen dat codeert voor MCR1. Melanisatie wordt in huiskatten veroorzaakt door de recessieve varianten van Agouti. Dit in tegenstelling tot melanisatie bij de jaguar en jaguarundi, die verkregen wordt via Gain Of Function (GOF)MC1R - mutant (Eizirik et al. 2003). Eumelanine wordt geproduceerd wanneer de MC1R geactiveerd is door binding van het α -MSH of andere agonisten. Er wordt verondersteld dat het dominant E-allel (E; E-) gefixeerd is in het gen van (bijna) alle huiskatrasen. Huiskatten hebben twee kopiën van dit allel en kunnen nog steeds zowel rood (E niet gestimuleerd) als zwart (E gestimuleerd) pigment produceren. Het E-allel is dus neutraal en speelt “as such” geen cruciale rol in de vachtkleur van huiskatten (Kaelin et al. 2012; Peterschmitt et al. 2009).

Twee verschillende deleties in het MC1R-gen zijn betrokken in melanisatie bij jaguars en jaguarundis. Deze mutaties leiden tot het ontstaan van een E^D -allel (E^D ; E^D -) dat dominant is ten opzicht van het E-allel. Het E^D -allel komt bijgevolg enkel voor bij deze katachtigen. De binding van het α -MSH met MC1R is gegarandeerd en eumelanine wordt geproduceerd. Het mutant MC1R allel, MC1R- Δ 15, ontstaat door een 15bp deletie op de posities 301-315. Dit heeft twee nucleotide substituties, onmiddellijk grenzend aan de deletie, tot gevolg, wat zich uit door verandering van een CTG codon in ACG. Deze substituties resulteren in een Leu/Thr vervanging, waardoor de dominante sequentie zich van de wild-type jaguar sequentie onderscheidt (figuur 14).

Een tweede mutatie in MC1R, MC1R- Δ 24, die een deletie van acht codons veroorzaakt, werd teruggevonden in melanistische jaguarundis (figuur 15). Uit de resultaten van Eizirik et al. in 2003 blijkt ook dat de jaguar MC1R- Δ 15 en de jaguarundi MC1R- Δ 24 deleties overlappen met twee aminozuren, wat een kritische rol in MC1R-inactivatie suggereert .



Figuur 14: Melanistische jaguar (E^D ; E^D -) (Bron: Praveen Siddannavar, 2017)



Figuur 15: Melanistische jaguarundi (E^D ; E^D -) (Bron: Fabio Manfredini, 2011)

Een inactiverende recessieve mutatie (e; ee), zoals bij de Noorse boskat, leidt tot gele pigmentatie in dit kattenras (figuur 16). Amber is een gele, recessieve vachtkleur die voorkomt bij Noorse boskatten die homozygoot zijn voor het e-allel. Dit allel lijkt niet te bestaan bij andere kattenrassen.



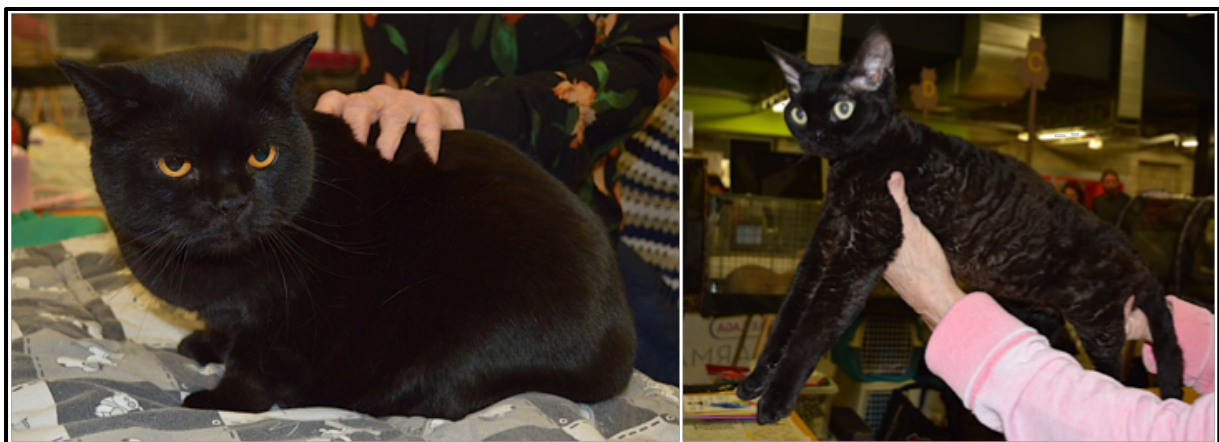
Figuur 16: Amberkleurige Noorse boskat (Bron: Peterschmitt et al., 2009)

Een c.250G>A mutatie vervangt een asparaginezuur op positie 84 met een asparagine (Lyons 2010; Lyons 2012). Er is sprake van een “Reduction-Of-Function”-mutatie (ROF). Deze mutatie vertoont namelijk een verminderd vermogen om α -MSH te binden en een veel lagere respons op melanocortine (Peterschmitt et al. 2009).

4.1.3 B-locus (TYRP1) – Brown locus

De B-locus staat voor het TYRP1 gen dat codeert voor het 'Tyrosinase related protein 1' (TYRP1). Zoals hierboven reeds aangegeven speelt dit eiwit een belangrijke rol in de vorming van eumelanine. TYRP1 zorgt voor de omzetting van het intermediaire bruin via de quinones naar het finale zwart melanine. Bruine vachtkleurfenotypes veroorzaakt door mutaties in TYRP komen voor in verscheidene zoogdiersoorten en zo ook bij alle huiskatrasen (Lyons et al. 2005a; Lyons 2012). De B-locus bevindt zich op chromosoom D4 (Schmidt-Küntzel et al. 2005). Naast het wildtype allel B zijn op dit moment nog twee mutante allelen gekend. In volgorde van dominantie gaat het om $B > b > b^l$. B staat voor 'Black', b voor 'brown' en b^l staat voor 'light brown'. In de kattenwereld noemt men de twee laatste respectievelijk 'chocolate' en 'cinnamon' (Lyons, 2012; Lyons et al., 2005a).

Het dominant B-allel (B; B-) zorgt voor de normale wild-type, zwarte eumelanine vachtkleur (figuur 17). Met "normaal" wordt "zoals bepaald door de andere genen" bedoeld. Het codeert voor een werkend enzym waardoor de eumelanine pathway volledig voltooid kan worden (Lyons 2012; Lyons et al. 2005a).



Figuur 17: Normaal zwart wild-type (B; B-) Brits korthaar (links) en Devon Rex (rechts) (Bron: eigen foto's)

Chocoladekleurige eumelanine wordt verkregen door de aanwezigheid van het sub-dominant b-allel (b; bb/bb^l). Zestien single nucleotide polymorfismes (SNP'en) werden door Lyons et al. (2005a) geïdentificeerd in het TYRP1-gen, waarvan slecht twee SNP's in exon 2 zorgen voor aminozuurveranderingen. De twee DNA polymorfismen worden geassocieerd met het chocolate b-allel. De transversiemutatie TYRP1-8C>G (= C naar G op NT positie 8) veroorzaakt opname van glycine in plaats van alanine op aminozuurpositie 3 van de codonsequentie (Lyons 2010; Lyons 2012; Schmidt-Küntzel et al. 2005). Een tweede DNA polymorfisme die geassocieerd wordt met het b-allel is een mutatie waarbij 18 aminozuren ingevoegd worden in intron 6. Hierdoor wordt de downstream splice-donor herkenningsite van exon 6 verstoord (Lyons et al. 2005a; Schmidt-Küntzel et al. 2005).

Beide mutaties geven aanleiding tot het b-allel. Het enzym is minder effectief waardoor de eumelanine pathway niet voltooid kan worden maar stopt bij een intermediaire vorm. Deze vorm leidt tot het bruine vachtpigment chocolate (figuur 18). Er is sprake van een ROF-mutatie.



Figuur 18: Oosterse korthaar (b; bb') met chocolate vachtkleur (Bron: eigen foto)

Eén nonsense mutatie op positie 298, die C door T vervangt, zorgt voor vervanging van aminozuur 100 door arginine met ontstaan van het UGA-stopcodon tot gevolg. In het verkort peptide ontbreken functionele bindingsites die van belang zijn voor de werking van TYRP1. De afwezigheid van deze sites zorgt voor een LOF-mutatie en voor het ontstaan van het cinnamon b^l-allel (b^l; b^lb^l). Het enzym werkt niet waardoor de eumaline pathway ook hier niet voltooid kan worden. De pathway stopt nog eerder dan bij bb-katten en zorgt voor een kaneelkleurige vacht (figuur 19) (Lyons 2010; Lyons 2012; Schmidt-Küntzel et al. 2005).



Figuur 19: Bicolor Brits korthaar (b^l; b^lb^l) met cinnamon vachtkleur (Bron: eigen foto)

4.1.4 C-locus (TYR) – Color locus

De C-locus herbergt het color gen en zijn mutaties. Het wordt ook vaak het albino gen genoemd. Anderen spreken dan weer van het chinchilla of concentratie gen. Deze locus beïnvloedt de biosynthese van melanine en de vorming en transport van melanosomen (Lyons 2012; Lyons et al. 2005b). Kortom, de C-locus beïnvloedt de mate waarin het kleur, dat op ander loci bepaald wordt, zich kan ontwikkelen. Zoals reeds voorheen in deze scriptie werd toegelicht is tyrosinase (TYR) een essentieel enzym voor de biosynthese van eu- en phaeomelanine alsook voor vorming van het eigenlijke eumelanine. Het TYR-gen codeert voor tyrosinase (TYR) (Lyons 2012; Menotti-Raymond et al. 2007). Mutaties van het color gen uiteten zich in verschillende gradaties van eumelanine en phaeomelanine pigmentatie als gevolg van een alteratie aan het TYR-gen en dus aan de werking van TYR. Ook albinisme is het resultaat van een recessieve mutatie in de C-locus die TYR beïnvloedt en melanine biosynthese voorkomt (Sato et al. 2007; Searle 1990).

Wat de huiskat betreft zijn er momenteel vijf allelen bekend. In volgorde van dominantie gaat het om $C > c^b = c^s > c^a > c$. Enkel allel C, c^b en c^s zijn van belang in kader van DNA-testen. Voor het c^a - en c-allel bestaat tot nu toe geen DNA-test waarmee de aanwezigheid van deze allelen kan worden aangetoond (Imes et al. 2006; Lyons 2012; Schmidt-Küntzel et al. 2005).

Het wild-type allel (C; C-) is dominant, ondersteunt de kleurvorming waardoor het gehele lichaam normaal is gekleurd. Bij de andere Color-allelen beïnvloedt het color gen de kleur wel. Er is dan sprake van reductie van de pigmentexpressie op bepaalde lichaamsdelen. Het dominant, wild-type C-allel zorgt voor normale productie van melanine in de vacht, ook wel 'full colour' genoemd.

De volgende twee mutaties leiden tot chinchilla-achtige allelen, waardoor een eiwit wordt gevormd dat bij hoge temperaturen niet goed of helemaal niet werkt. Daardoor kan het pigment slecht of niet gevormd worden op warme lichaamsdelen. De biochemische cyclus blokkeert wat leidt tot lichtere pigmentatie van de vacht op sommige delen van het lichaam. Deze reducties zijn het gevolg van twee onafhankelijke, temperatuurgevoelige mutaties die de activiteit van tyrosinase bepalen (Schmidt-Küntzel et al. 2005).

De burmees mutatie leidt tot het recessief, burmees allel (c^b ; $c^b c^b$). Hierbij wordt de zwarte vachtkleur gereduceerd tot sepia- of sealbruin en phaeomelanine kleurt geel. De points, zoals de neus, oren, poten, staart, zijn donkerder dan de rest van het lichaam. Deze vachtkenmerken zijn typerend maar niet vereist voor het Burmees en Sungapura ras (Imes et al. 2006; Lyons et al. 2005b). Oorspronkelijk waren alle Burmezen donkerbruin (B-/ $c^b c^b$), wat 'sable' genoemd wordt bij dit kattenras (figuur 20 links). Andere kleuren werden niet erkend. De eerste blauwe Burmees verscheen in 1955. Vandaag de dag zijn ze echter verkrijgbaar in een waaier aan kleuren.

De siamees mutatie leidt tot het recessief, siamees allel (c^s ; $c^s c^s$). Het c^s -allel is net zoals het c^b -allel recessief ten opzichte van het wild-type allel (Schmidt-Küntzel et al. 2005). Homozygotie leidt tot het fenotypes dat typerend is voor de Siamese kat (figuur 20 rechts). Dit kattenras is gekend omwille van zijn masker en pointed fenotype. Het c^s -allel zorgt voor een

groter kleurcontrast dan het c^b -allel. Het (donkere) sepia beperkt zich opnieuw tot de points, de rest van de vacht kleurt licht-beige tot gebroken wit. Ook bij Siamezen zijn andere vachtkleuren ondertussen toegelaten zolang de points en het masker zich onderscheiden van de rest van het lichaam. Dit vacht patroon is gefixeerd in erkende kattenrassen zoals Siamees, Birmaan, Balinees en pointed Perzen (Imes et al. 2006; Lyons et al. 2005b).



Figuur 20: Een sable Burmees met het burmees ($cbcb$) fenotype (links) en een traditionele sealpoint Siamees ($cscs$) (rechts) (Bron: eigen foto's)

Omwille van de codominantie van het c^b - en c^s -allel wordt bij heterozygote individuen gesproken van een intermediair fenotype. Katten met dit fenotype zijn tonkinees ($c^b c^s$) (Schmidt-Küntzel et al. 2005). Tonkinezen hebben een uiterlijk dat het midden houdt tussen dat van een Burmees en Siamees. Vandaag de dag zijn deze kattenrassen echter nog moeilijk van elkaar te onderscheiden (Lyons et al. 2005b).

Zoals reeds vermeld werd veroorzaken de siamees- en burmees-allelen temperatuurafhankelijk pigmentproductie en -expressie door aanpassingen aan het temperatuurgevoelig TYR-gen (Lyons et al. 2005b). Een donkere vachtkleur wordt waargenomen op de koudere extremiteiten van het lichaam en warmere delen worden progressief lichter door verlaging van de enzymactiviteit. Siamese katten die binnenshuis leven hebben een lichtere vachtkleur dan katten die buitenhuis leven. Deze katten zijn het donkerste in de winter (Schmidt-Küntzel et al. 2005).

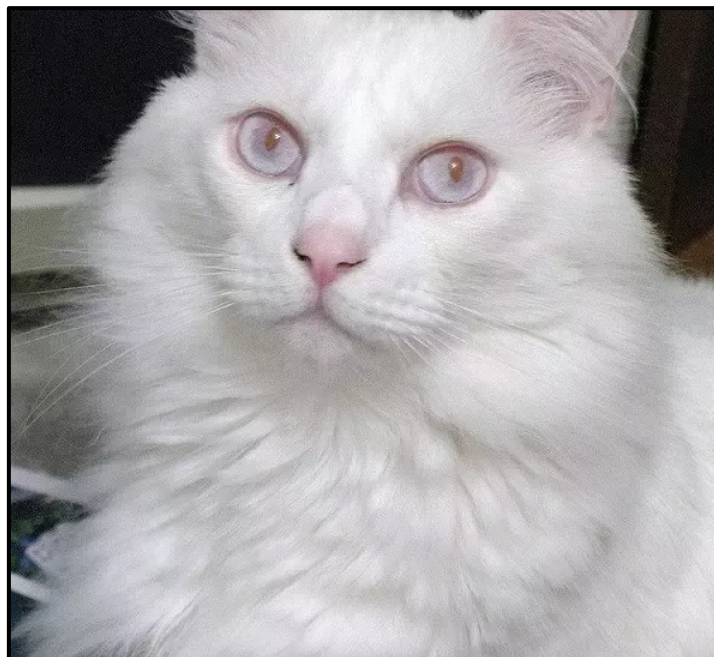
Vijf sequentie varianten werden door Schmidt-Küntzel et al. (2005) in de TYR-coderingsregio geïdentificeerd. Drie varianten waren transities en de andere twee transversies. Slecht twee van de vijf varianten zorgen voor een aminozuurwijziging. Deze onafhankelijke substituties worden respectievelijk geassocieerd met de thermosensitieve siamees c^s - en burmees c^b -allelen. Een transitie mutatie leidt tot substitutie van glycine door arginine op positie 302 en zorgt voor het ontstaan van het recessief siamees c^s -allel (Lyons 2012; Lyons et al. 2005b) De tweede mutatie die leidt tot substitutie van glycine door tryptofaan op positie 227, die door Lyons et al. (2005b) werd teruggevonden in burmeesgekleurde katten en zorgt voor het recessief burmees c^b -allel.

Door introductie van de aromatische ring van tryptofaan kan ruimtelijke beperking veroorzaakt worden, wat op zijn beurt de activiteit van TYR beïnvloedt. Door de extremere kleurvariatie in het siamees fenotype kan wordt verwacht dat de TYR-G302R substitutie een grotere invloed heeft op de activiteit van TYR dan de TYR-G227W substitutie in het burmese c^b -allel (Lyons 2012; Schmidt-Küntzel et al. 2005).

Albinisme is een autosomaal recessief overerfbare aandoening die gekarakteriseerd wordt door een gebrek aan pigment in haar, huid en ogen (Imes et al. 2006). Albino mutaties ($c^a c^a / cc$) verhinderen de melaninevorming.

Albino fenotypes zijn reeds gedocumenteerd in verschillende diersoorten, waaronder de huiskat. Twee vormen van albinisme zijn aanwezig bij de kat. De eerste vorm is volledig albinisme (cc) waarbij ook de ogen volledig vrij zijn van pigment wat leidt tot rode ogen. De ogen lijken rood omwille van het doorschemeren van bloedvaten in de pigmentloze iris. De tweede vorm is bleekblauw albinisme ($c^a c^a$). Hierbij wordt net voldoende pigment geproduceerd met een bleekblauwe schijn van de iris als gevolg (figuur 21) (Turner et al. 1981).

In homozygote individuen is melaninevorming afwezig, wat leidt tot een geheel wit individu met rode (cc) of bleekblauwe ogen ($c^a c^a$). Net zoals in andere diersoorten wordt het albino fenotype geassocieerd met tyrosinase (TYR) mutaties op de C-locus. Er werd door Imes et al. (2006) een cytosine deletie in TYR op positie 975 in exon 2 geïdentificeerd, wat een frameshiftmutatie veroorzaakt en aanleiding geeft tot een prematuur stop (OCH) codon, die negen codons downstream verwijderd is van de deletie. Het genetisch onderscheid tussen blauw ogige ($c^a c^a$) en rood ogige (cc) albino's werd tot nu toe nog niet beschreven in gepubliceerde rapporten (Lyons et al. 2005b). Het is onduidelijk hoeveel temperatuurafhankelijk albinisme allelen voorkomen bij de katachtigen (Beermann et al. 2004; Imes et al. 2006).



Figuur 21: Albino kat met bleekblauwe ogen (Bron: quora.com)

4.1.5 *D*-locus (MLPH) – Dilution locus

De al dan niet regelmatige verdeling van pigment in de haarschacht wordt bepaald door het dilute gen (Lyons 2012; Menotti-Raymond et al. 2007). Dilution, het Engelse woord voor verdunning, is een autosomaal recessief kenmerk dat zowel eu- als phaeomelaninetransport in de huiskat beïnvloedt. Het zorgt voor een verdunning van de normale vachtkleur (Ishida et al. 2006). Het gen codeert voor het enzym MLPH en bevindt zich bij de kat op chromosoom C1. MLPH is essentieel voor het melanosoomtransport van melano- naar keratinocyten. Een genetische defect in dit eiwit kan resulteren in recycling van de melanosomen door de melanocyten. Er vindt een verminderd transport naar de dendriettoppen plaats waardoor de hoeveelheid melanosomen die de keratinocyten ontvangen verlaagt. De pigmentkorrels die het haar bereiken klonteren samen en worden bijgevolg ongelijk verdeeld over de haarschacht. Dit zorgt op zijn beurt voor een verlaagd licht absorberend vermogen en dus voor een lichtere vachtkleur (Ishida et al. 2006; Lyons 2012; Menotti-Raymond et al. 2007).

Wild type katten (D; D-) hebben een non-dilute fenotype. In dit geval vindt een normale verdeling van de pigmentkorrels plaats in de vacht. Er wordt geen effect uitgeoefend op de andere vachtkleurgenen.

De dieren die homozygoot zijn voor het recessieve verdunnings-allel (d; dd) hebben samengeklonterde pigmentkorrels in hun haar. De mutant allel zorgt ervoor dat het gen interageert met andere vachtkleurgenen. De verdunning van zwart leidt tot blauw, chocolate wordt 'lilac' en cinnamon wordt 'fawn'. De kleur van het phaeomelanine in de vacht verandert van geelrood in 'crème' (figuur 22) (Ishida et al. 2006; Lyons 2012).

Door Ishida et al. (2006) werd één enkelvoudige basenpaardeletie geïdentificeerd op exon 2 positie 83 van MLPH, dat een frameshiftmutatie veroorzaakt en een vervroegd stop codon introduceert elf aminozuren downstream. Het verdunning-, d-allel in katten ontstaat als gevolg van deze mutatie. Door inkorting van het RAB27A bindingsdomein en eliminatie van het myosine-Va en actine bindingsdomein wordt de functionaliteit van MLPH aangetast (Lyons 2010; Lyons 2012).



Figuur 22: a) Brits korthaar, verdund zwart tot blauw, b) Siamees, verdund chocolate tot lilac, c) Brits langhaar, verdund cinnamon tot fawn, d) Brits langhaar, verdund geelrood naar crème (Bron: eigen foto's)

4.2 Overige vachtkleur- en patroon loci

4.2.1 Kleurloosheid

Onder de katachtigen bestaan drie gekende loci die kunnen leiden tot het fenotype van een volledig witte vacht. De W-, S- en C-loci zorgen respectievelijk voor dominant wit, white spotting en albinisme. Albinisme wordt veroorzaakt door de C-locus en ontstaat door een complete afwezigheid van pigment. Dit werd reeds eerder behandeld (in 4.1.4 C-locus) en zal hier niet meer verder besproken worden.

4.2.1.1 W-locus – Dominant White

Omwille van het bestaan van het Waardenburg syndroom bij de mens werden in het verleden studies verricht op witte katten in de hoop dat de kat gebruikt kon worden als model voor genetische, fysiologische en ontwikkelingsstudies van het gehoor bij de mens (Bergsma en Brown 1971).

Het gen voor dominant wit wordt gelinkt aan witte haarkleur. Dit gaat vaak gepaard met blauwe ogen en doofheid. Het mutante allel W, is dominant. Dominant wit (W; W-) is epistatisch ten opzichte van alle andere vachtloci. Het maskeert bijgevolg andere kleuren en patronen. Het “onderliggend” fenotype komt naar boven in een nakomeling als deze het dominant wit allel niet over erft. Non-white katten (Siamezen, Burmezen, solid katten...) dragen het recessief non-white allel w (w; ww). ww zorgt ervoor dat de normale haarkleur van de kat tot uiting kan komen (Cvejic et al. 2009).

Het dominant allel W wordt geassocieerd met ontwikkelingsdefecten omwille van een gebrek in de voorlopercellen van melanocyten, zenuwcellen en retinaal pigment-epithelium cellen die migreren naar de huid, oren en ogen tijdens het embryonaal ontwikkelingsproces. Het aantal voorlopercellen is erg gereduceerd maar niet altijd onbestaand. Dit kan resulteren in één of twee blauwe ogen of nog horende witte katten. Bij sommige rassen, zoals bij de Brits Korthaar, zijn oranje ogen ook mogelijk. De blauwe ogen ontstaan doordat er verminderde pigmentatie aanwezig is ter hoogte van de iris. Ook wordt dit gen vaak gerelateerd met degeneratieve veranderingen van het gehoor met als resultaat uni- of bilaterale doofheid. In figuur 23 wordt een Brits korthaar weergegeven die zijn witte vacht, oranje ogen en doofheid te danken heeft aan het dominant W-allel (David et al. 2014; Robinson en Kerkut 1977).

In 2014 werd het KIT gen geïdentificeerd als de W-locus op chromosoom B1. Er kwam aan het licht dat een endogeen retrovirus (FERV1) bij katachtigen verantwoordelijk is voor twee fenotypes, gerelateerd aan de W-locus, dominant wit en witte aftekeningen. De mutatie die leidt tot dominant wit betreft de insertie van een ‘long terminal repeat’ (LTR) van FERV1. Een insertie van een volledig FERV1 element op dezelfde plaats geeft aanleiding tot dieren met witte aftekeningen. Dominant wit wordt echter gerelateerd aan de W-locus en witte vlekken aan de S-locus. Het gen of de genen die zorgen voor witte vlekken is namelijk nog niet met

zekerheid gekend. Niet alle witte aftekeningen zijn het resultaat van het KIT-gen, want depigmentatie kan ook door mutaties in andere genen bekomen worden. In de resultaten van testen op witte vlekken spreekt men over de S-locus, ookal bevindt de mutatie door insertie van FERV1 zich op de W-locus.

KIT codeert voor 'mast/stem cell growth factor receptoren' (SCFR). Deze receptoren worden ook wel receptor tyrosinekinasen (RTK's) genoemd (David et al. 2014). Door Cable et al. (1995) werd geconstateerd dat mutaties van KIT bij de muis de vroege melanoblastmigratie of -differentiatie niet verhinderen maar een ernstig effect hebben op de overleving van melanoblasten tijdens de embryonale ontwikkeling.



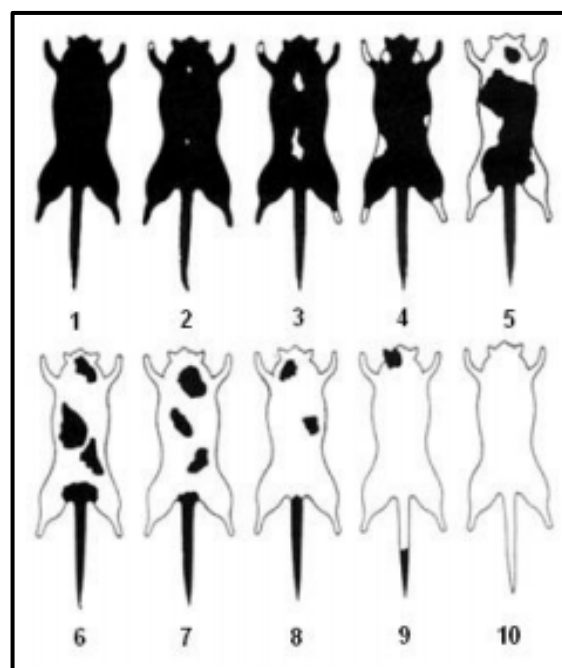
Figuur 23: Dove Brits korthaar met oranje ogen en witte vacht (W; W-) (Bron: eigen foto)

Alhoewel dit gen niet getest werd in kader van deze scriptie is het wel mogelijk de genetische achtergrond van de W-locus bij huiskatten te achterhalen. Dit kan in één van de drie CombiBreed laboratoria, gevestigd in Europa. Het hoofdkantoor bevindt zich in Wageningen – Nederland. In het dr. van Haeringen laboratorium b.v. in Wageningen werden eveneens de A-, B-, C-, D- en E-loci getest voor het onderzoeksgedeelte van deze masterproef. De CombiBreed test “Vachtkleur dominant & witte aftekeningen” (code K303) kost € 47,80.

4.2.1.2 S-locus – White Spotting

Overal op straat zie je katten lopen die niet alleen kleur hebben maar ook witte aftekeningen. Ook bij raskatten komt dit veel voor. 'Piebald white spotting' of gevlektheid is het gevolg van een gen en varieert sterk in de gradaties waarin zich manifesteert. Het gen kent twee allelen; S en s. Het dominant S-allel is verantwoordelijk voor witte gevlektheid bij de kat. De spots zijn het gevolg van een verminderde migratie van melanocyten tijdens embryonale ontwikkeling. De dominante allelen van het S- en W-locus hebben dus hetzelfde effect op de melanocytmigratie maar op een ander niveau. Indien een oog of oor zich in een witte spot bevindt bestaat de kans dat de kat een blauw oog heeft of doof is aan die zijde. Deze pleiotrofische effecten komen meestal samen voor (Lamoreux en Robinson 1971).

Het S-gen zorgt ervoor dat een deel van de vacht wit is en dit kan voorkomen in heel verschillende hoeveelheden. Men weet nog niet hoe het S-gen precies werkt, wat wel reeds geweten is, is dat de progressie van het patroon gebeurt volgens een vast stramien. Het begint meestal aan de voetjes, zorgt voor een medaillon en een witte buikvlek. Figuur 24 geeft een schematische voorstelling weer van de verschillende gradaties waarin een kat witte vlekken kan krijgen. Een kat met de code ss heeft geen witte vlekken. Een kat met de code Ss is ongeveer 33% wit (figuur 24 nr. 2 tot nr.6) en een kat met de code SS kan leiden tot een volledig witte vacht. Een kat zoals nr. 5 in figuur 24 wordt 'bicolor' genoemd (Morrill en Todd 1978; Robinson en Kerkut 1977).



Figuur 24: De verschillende gradaties van Piebald white spotting (Bron: Robinson en Kerkut, 1977)

Maar zelfs al lijkt een kat volledig wit, meestal is er wel ergens een gekleurd bosje haar terug te vinden. Al is er maar één enkel gekleurd haar te vinden, dan heeft men te maken met het dominant S-allel en niet met het W-allel.

Indien men een geheel witte kat (S; SS) kruist met een geheel gekleurde kat (ss) krijgt men uitsluitend kitters met witte vlekken, maar nooit geheel witte kitters. Kruist men daarentegen

een witte kat met het W-gen (W ; W^-) met een gekleurde kat (w ; ww) krijg je geheel gekleurde en effen witte kittens. Bovendien dient vermeld te worden dat het W-gen epistatisch is ten opzichte van het S-gen. Bijgevolg kan het S-gen aanwezig zijn maar verborgen zitten onder de witte jas van het W-gen.

De vachtkleur dominant wit en witte aftekeningen worden, zoals reeds eerder werd aangehaald, gecontroleerd door het KIT-gen. Het gen of de genen die zorgen voor witte vlekken is nog niet met zekerheid gekend. Niet alle witte aftekeningen zijn het resultaat van het KIT-gen, want depigmentatie kan ook door mutaties in andere genen bekomen worden. In de resultaten van testen op witte vlekken spreekt men over de S-locus, ookal bevindt de mutatie door insertie van FERV1 zich op de W-locus.

4.2.2 T-locus – Tabby patronen

Het Agouti-gen beslist of er op bepaalde plaatsen een patroon zichtbaar is. Maar welk patroon op die plaatsen te zien is wordt bepaald door een ander gen, het tabby gen. Elke kat heeft de genen voor een zeker patroon ook al heeft de kat een effen fenotype. De tabby tekening komt tot stand door samenstelling van twee componenten: een lichte achtergrond waarin individuele haren duidelijke banden hebben en daarbovenop een donkere component waarin haren weinig of geen banden vertonen (Kaelin et al. 2012). Via drie tabby-allelen kunnen verschillende patronen bekomen worden. In volgorde van dominantie gaat het om $T^a > T^m > t^b$ (Peterschmitt et al. 2009).

Bij aanwezigheid van het dominant abyssinian- of ticked-allel (T^a ; T^a^-) zijn er helemaal geen strepen of vlekken aanwezig. De haren hebben wel agouti kleurbanden. Dit leidt tot een gespikkeld vacht waarbij kleine streepjes op het hoofd en de extremitätenpoten kunnen voorkomen (figuur 25). In dat geval is er sprake van incomplete dominantie ($T^a T^m$ / $T^a t^b$).



Figuur 25: Brits korthaar met ticked fenotype (T^a ; T^a^-) en M-patroon op voorhoofd (Bron: eigen foto's)

Het mackerel/spotted-allel (T^m ; $T^m T^m$ / $T^m t^b$) zorgt voor de typische lineaire, tabby strepen. Mackerel/spotted is het patroon met fijne strepen en is het meest voorkomende patroon bij

huiskatten. Het zijn verticale al dan niet gebroken strepen. Meestal zie je een combinatie van strepen en spots. In mackerel katten is de donkere component georganiseerd in nauwe verticale strepen met constante en regelmatige tussenruimtes (figuur 26) (Kaelin et al. 2012).



Figuur 26: Brits korthaar met mackerel fenotype (Tm ; $TmTm/Tmtb$) (Bron: eigen foto's)

Als derde en laatste bestaat het recessief blotched/spotted-allel (t^b ; t^{b^b}). Blotched/spotted is het patroon waarbij de strepen breed zijn en mogelijks met elkaar verbinden. In blotched katten is de donkere component uitgebreid in een minder georganiseerde structuur met wijde kranen. Ook hier kunnen de strepen breken in spots en zijn lineaire strepen op de extremiteiten, het hoofd en de staart mogelijk (Kaelin et al. 2012).



Figuur 27: Maine Coon met blotched fenotype (tb ; $tbtb$) (Bron: eigen foto's)

Spotted wordt zowel bij mackerel als bij blotched vermeld. Het patroon ontstaat namelijk doordat de mackerel of blotched strepen soms breken en vlekken vormen.

Er bestaat ook een tweede type spotted patroon, waarbij de spots tweekleurig zijn. In het midden zijn ze lichter met een donkere omranding. Mooie voorbeelden hiervan vind je bij de Bengalen (figuur 11 links). Het gen dat hiervoor verantwoordelijk is, is nog niet gekend. Volgens sommigen zou het gaan om een nieuw tabby gen of om meerder genen die er samen voor zorgen dat de vlekken een ander uiterlijk krijgen.

Helaas staat de genetische achtergrond van de T-locus tot nu toe onvoldoende beschreven in de literatuur en is het bijgevolg nog niet mogelijk om de genetische status te bepalen via een DNA-test.

4.2.3 *O-locus – Orange-locus*

Doorheen deze literatuurstudie wordt duidelijk dat er twee basiskleuren bestaan, rood (phaeo-) en zwart (eu-), waarvan alle andere kleuren afgeleid zijn. Het enige sex-linked kleurgene dat tot nu toe gekend is, is het 'eumelanine-inactivating X-linked orange' dat zich op het X – chromosoom bevindt. Dit geslachtsgebonden gen bepaalt mee de basiskleur van de kat, waardoor de basiskleuren bepaald worden door het geslacht van de kat (Lyons 2012). Bij aanwezigheid van dit Orange allel kan eumelanine niet tot uiting komen en zodoende is Orange epistatisch over aa.

Een kattin heeft twee X-chromosomen en beide chromosomen hebben een plaats waar de locus voor één van de twee basiskleuren zich bevindt. Een kater heeft maar één X-chromosoom, dus die kan maar één basiskleur hebben. Dit verklaart waarom een kater ofwel rood (X_oY) ofwel zwart (X_eY) als basiskleur heeft maar een kattin ook beide kleuren kan hebben (X_oX_e). Een kattin die zowel zwart als rood draagt noemt men tortie of schildpadkat (figuur 28). Het zwart en rood vormen geen grote vlekken maar komen at random voor (Whiting 1915). Dit mosaïcisme is het gevolg van de inactivatie van één X-chromosoom in de somatische cellen. X-inactivatie in vrouwelijke dieren leidt tot productie van twee celklassen. Eén klasse transcribeert de gecodeerde genen die overgeërfd zijn van het paternale X-chromosoom, de andere klasse transcribeert de genen van moederszijde. De vacht van heterozygote vrouwelijke dieren heeft bijgevolg een mozaïekpatroon van rood en zwart pigment (Opitz 2015).



Figuur 28: Tortie Oosters korthaar (Bron: eigen foto)

Een calicokat of lapjeskat is een schilpadkat met witte vlekken (figuur 29). Deze kattin is zowel drager van rood en zwart (X_oX_o) als van het dominant S-allel (S; Ss/SS). Bij de calicokattin vormen het zwart en rood wel echte vlekken (Opitz 2015; Whitig 1915).



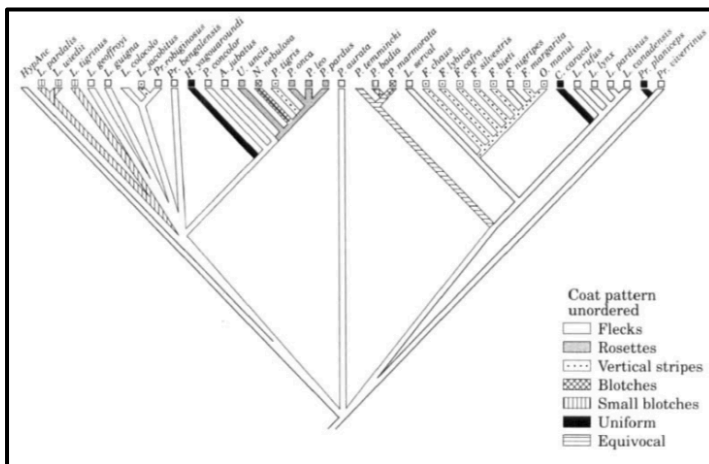
Figuur 29: Tortie Oosters korthaar (Bron: eigen foto)

In aanwezigheid van rood (O) wordt de epistase van het A-gen ten opzichte van het tabby-gen verworpen. Alle rode kattachtigen zijn Tabby's, ongeacht wat in de A-loci beschreven staat (Peterschmitt et al. 2009).

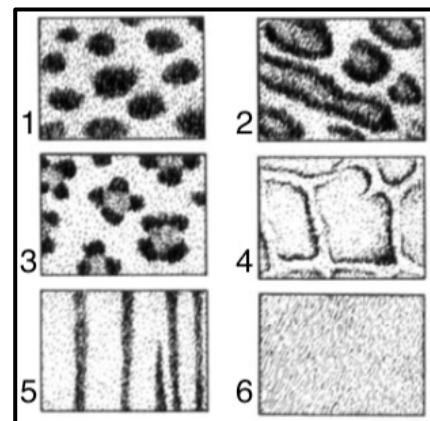
Helaas staat de genetische achtergrond van de O-locus tot nu toe onvoldoende beschreven in de literatuur en is het bijgevolg nog niet mogelijk om de genetische status te bepalen via een DNA-test.

4.3 Vachtkleurschakeringen bij wilde katachtigen

Bij '1.1 Geschiedenis van de Felidae' kwamen een reeks van wilde katachtigen aan bod. Niet alleen raskatten maar ook hun wilde verwanten worden gekenmerkt door bepaalde kleuren en patronen. In figuur 30 wordt de evolutie van vachtpatronen gelinkt aan de fylogenetische stamboom van de wilde katten. De zes verschillende vachtpatronen zijn terug te vinden in figuur 31.



Figuur 30: Link tussen de fylogenetische stamboom en vachtpatronen van wilde katachtigen (Werdelin en Olsson, 1997)



Figuur 31: De vachtpatronen die terug te vinden zijn in de wilde Felidae zijn 1) flecks, 2) small blotches, 3) rosettes, 4) blotches, 5) vertical stripes, 6) uniform (Werdelin en Olsson, 1997)

Alhoewel de fylogenetische stamboom van Werdelin en Olsson uit 1997 afwijkend is van de stamboom van O'Brien et al. (2008), die in deze literatuurstudie als meest correct werd beschouwd, zijn de bevindingen van Werdelin en Olsson (1997) niet onbelangrijk. De range van patronen voorkomend bij wilde katachtigen komt sterk overeen met de vachtpatronen bij raskatten. Ondanks de grote evolutionaire verschillen vertonen de leden van de Felidae toch een grote verwantschap op vlak van hun vachttekeningen.

5 Kleurgeassocieerde aandoeningen

Het fenotype en de gezondheid van een kat kunnen bepaald worden door zowel erfelijke als milieu-invloeden. Genetische testen zijn een belangrijk moleculair genetisch diagnostisch middel voor dierenartsen, fokkers en eigenaars van katten. In sommige gevallen kan ook de vachtkleur een indicatie zijn dat het dier aan een erfelijke aandoening lijdt. In wat volgt wordt een overzicht van enkele erfelijke ziektes gegeven. Daarnaast komen ook een verworven milieu gerelateerde aandoening aan bod die gepaard gaan met vachtkleurverandering.

5.1 Congenitale doofheid bij witte katten

Erfelijke congenitale doofheid onder katachtigen wordt bijna uitsluitend teruggevonden bij individuen met een witte vacht en blauwe- of oranjekleurige ogen. Zoals reeds eerder werd aangehaald is dit type doofheid het gevolg van het dominante W- en S-allel. Er bestaat een sterke correlatie tussen een witte vacht en doofheid. Dit laatste kan zowel uni- als bilateraal voorkomen (Robinson en Kerkut 1977).

Een kat met deze aandoening wordt kort na de geboorte doof door degeneratie van het binnenoor. De cochlea van het oor bevat melanocyten, die de ionenbalans reguleren. Horen is het resultaat van elektrische signalen, gestimuleerd door vibratie van de haarcellen in de cochlea. Transmissie van de signalen naar hersenen vereist continue regulatie van de ionenbalans. Indien de ionenbalans niet onderhouden wordt, zal het transitievermogen van de elektrische signalen naar de hersenen degenereren. Dit gebeurt binnen enkele dagen na geboorte en resulteert in onomkeerbare doofheid (Geigy et al 2007).

De kruising WW x WW is verboden in de kattenfokkerij omwille van de verhoogde kans op doofheid. Tegenwoordig moeten witte katten op doofheid getest worden vooraleer men ze als fokdier mag gebruiken. Om deze doofheid objectief vast te stellen is een BAER (Brainstem Auditory Evoked Response) test aangewezen (Cvejic et al. 2009).

Door de afwezigheid van pigment zijn witte dieren ook extra gevoelig voor UV-stralen. Hierdoor zijn ze gepredisponeerd voor onder andere dermatitis solaris (zonneallergie), solar keratosis (huidverharding door de zonnestralen), haemangiosarcoma (maligne tumor uitgaande van de bloedvaten) en squameus cel carcinoma (maligne tumor uitgaande van de squameuse cellen) (Baer en Helton 1993; Morgan 1939).

5.2 Albinisme

Naast dominant wit is er ook albinisme uitgaande van de C-locus. Ook deze kleurgeassocieerde aandoening werd reeds eerder besproken in deze literatuurstudie. Albinisme is een overerfbare congenitale aandoening met de afwezigheid van pigment in haar, huid en ogen tot gevolg. Het komt vaak voor bij raskatten zoals Siamezen, Balinezen, Sfinxen en Singapura's. $c^a c^a$ - en cc-katten hebben ook vaak huid- en zichtproblemen en zijn zeer

gevoelig voor UV-stralen (Beermann et al. 2004; Imes et al. 2006; Turner et al. 1981), met als gevolg dezelfde problemen als vermeld onder 5.1.

5.3 Torti en calico kater ($X_O X_o Y$)

Normaliter erft een kater slechts één X-chromosoom over van de maternale zijde. Zeldzame gevallen komen echter voor waarbij de kater twee X-chromosomen overerft en het genotype XXY heeft equivalent aan het humane Klinefelter syndroom. In dat geval ondergaan de somatische cellen van het mannelijk dier net zoals bij vrouwelijke dieren X-inactivatie. Indien één van de twee X-chromosomen het O-allel draagt resulteert dit in een torti of calico kater (Kuiper et al. 2003)

5.4 Tyrosine deficiëntie

Een tyrosine arm dieet zorgt bij zwarte katten voor een vachtkleurverandering van zwart naar roodbruin. Gelijkaardige kleurveranderingen vinden plaats in de zwarte haren van kittens tijdens de prenatale ontwikkeling indien de moeder onvoldoende tyrosine opneemt via de voeding. Afhankelijk van de hoeveelheid tyrosine in de voeding kan aan de behoefte voldaan worden door aanvulling met het essentieel aminozuur fenylalanine, de precursor van tyrosine. Ook bij andere vachtkleuren kan een kleurverandering plaatsvinden, maar dit meestal nauwelijks waarneembaar.

Reeds eerder werd aangehaald dat tyrosine een hoofdrolspeler is in de vorming van eu- en phaeomelanine (zie 3.2.1 Tyrosinase als hoofdrolspeler in melanogenese, 3.2.2 Eu-/Phaeomelanine). Een beperkte aanvoer van tyrosine/fenylalanine via de voeding leidt tot onvoldoende vorming van dopaquinone voor een volledige eumelaninevorming. Het geel tot roodbruin phaeomelanine zal bijgevolg domineren (Anderson et al. 2002; Yu et al. 2001). In figuur 32 worden twee kittens weergegeven. De dieren zijn afkomstig uit hetzelfde nest en waren beiden aanvankelijk zwart. Eén kitten (rechts) kreeg een voldoende tyrosine-rijk dieet en de zwarte vachtkleur werd bijgevolg in stand gehouden. De andere kitten (links) kreeg een tyrosine-arm dieet. Zijn vachtkleur veranderde na verloop van tijd en werd roodbruin.



Figuur 32: Twee zwarte katten uit hetzelfde nest. Eén kitten (rechts) kreeg een tyrosine-rijk dieet. De tweede kitten (links) kreeg een tyrosine-arme dieet en zijn vachtkleur werd roodbruin (Yu et al., 2001)

Dit effect is omkeerbaar door toediening van een voeding met voldoende tyrosine. Een commercieel dieet met een totale concentratie aan aromatische aminozuren van 23g/kg, waarvan ongeveer 45 % tyrosine, zou volstaan om een zwarte vachtkleur in stand te houden ongeacht de leeftijd (Zoran 2002).

III. MATERIAAL EN METHODE

1 Probleemstelling

Het is voor kattenfokkers en hun begeleidende dierenartsen niet eenvoudig om te begrijpen waarom hun fokdieren een bepaalde kleur vertonen en al zeker niet om in te schatten welke kleuren ze wel of niet kunnen verwachten in hun fokproducten in combinatie met andere genotypes. DNA-testen voor de A-, B-, C-, D- en E- locus kunnen fokkers helpen om keuzes te maken omtrent de basisvachtkleuren van de kittens die men wenst of niet wenst. Deze individuele testen worden vanuit moleculair genetische laboratoria apart gerapporteerd. Door deze vorm van rapportering worden de vachtkleuren als monogene eigenschappen beschouwd en wordt de onderlinge invloed van genen niet weergegeven. Bijgevolg is heel wat kennis of opzoekwerk vereist om de resultaten correct te interpreteren. Bovendien kunnen enkele andere belangrijke kleurloci bij de kat, zoals de O-en T-locus, nog niet standaard getest worden waardoor rapportering over deze genen en hun invloed op het uiteindelijke genotype ontbreekt. Een genuanceerdere rapportering bestaande uit een genetische en biochemische uitleg met daarbij een voorspelling van mogelijke uitkomsten van fokken met bepaalde genotypes, kan er voor zorgen dat het geheel gemakkelijker te interpreteren en beheren zou zijn voor de kattenfokkers en hun begeleidende dierenarts.

2 Doelstelling

De doelstelling van deze scriptie is op de eerste plaats een kleurenatlas te bekomen waarin de rapportering van de vachtkleurgenen gebeurt op harmonieuze/alfabetische wijze. De genen worden niet los van elkaar geïnterpreteerd maar als een coherent, interactief geheel. Deze polygene aanpak wordt toegepast op zoveel mogelijk verschillende fenotypes. In elk rapport vindt men foto's terug van het dier in kwestie met daarbij het genotype en de biochemische verklaring van het fenotype.

Daarnaast is het ook de bedoeling van de kleurenatlas om aan fokkers en liefhebbers mee te geven welke kleuren al dan niet kunnen voorkomen bij de nakomelingen van elke kat.

3 Verzamelen DNA-materiaal en data

Om de doelstelling van deze thesis te halen is het belangrijk om van zoveel mogelijk fenotypisch verschillende katten het genotype (A, B, C, D en E – locus) te bepalen. Op deze manier kan een voldoende grote en variërende verzameling bekomen worden. In het kader van deze thesis werd gemikt op 70 katten als start. Uiteindelijk werden stalen afgenomen bij 78 verschillende katten.

Aangezien het voor dit onderzoek belangrijk was om zoveel mogelijk verschillende vachtkleuren in de atlas te verwerken, werden de katten gekozen op basis van het vachtkleur, ongeacht het ras. Toch zijn voornamelijk Britse Kortharen getest. De redenen hiervoor zijn dat dit het bekendste, meest voorkomende ras is in België en dat alle mogelijk kleuren en patronen toegelaten zijn in dit ras.

Via de website www.vlaanderen.be werden verschillende fokkers in Vlaanderen opgezocht. De meeste gecontacteerde fokkers stelden graag hun katten ter beschikking van het onderzoek. Op de beurs 'Kattenshow F.v.K 2019' te Putte, georganiseerd door de Federatie voor Kattenliefhebbers, werd het merendeel van de deelnemers gevonden.

De eigenaars die hebben meegewerkt krijgen het uitgeschreven rapport van hun eigen kat via mail toegestuurd.

In deze studie komen voornamelijk gekleurde katten aan bod, maar ook drie volledig witte dieren werden in de studie opgenomen. Ook zij dragen verschillende kleurengen die fenotypisch verscholen zitten onder hun witte jas. Daarnaast werd ook één naaktkat, Sphynx, getest en beschreven. Bij deze kat zie je dan wel de huidskleur, maar niet de haarkleur. Door het afwezig zijn van het haar, kan ook zij haar fenotype niet tonen.

3.1 Swabs

Van alle katten werden twee swabs van het wangslimvlies genomen. De staalafname gebeurde met behulp van de collectie kit Copan eNAT™. Deze kit maakt het transport, de stabilisatie en bewaring van nucleïnezuren mogelijk.

De kit bevat een plastic applicator met nylonpunt. De zachte nylonvezels zorgen voor de opname van slijmvliescellen. Verder bevat de kit ook een plastic buisje met schroefdeksel. Het buisje bevat standaard één milliliter bewaringsmedium. Dit medium doodt eventueel aanwezige bacteriën en stabiliseert het DNA- materiaal.

De swabs werden gedurende enkele seconden over het wangslimvlies gewreven. Indien mogelijk werden de swabs langs de buitenzijde van de wang vastgenomen tussen de wangplooi om het contact met het wangslimvlies te vergroten. Sommige katten lieten dit niet toe en bij deze dieren werd het staafje simpelweg langs de binnenkant van de wang gewreven (figuur 33). Er werd op toegezien dat de katten niet op de staafjes beten en niet meer gegeten hadden het half uur voor de staalname.



Figuur 33: Afname swab (Bron: eigen foto)

Na staalafname werden de swabs zo snel mogelijk in het bijhorende buisje geplaatst. Op het buisje werd de naam van de kat en het staalnummer genoteerd. Ter controle werd dit staalnummer met bijhorende naam en beschrijving/fenotype van de kat in een lijst genoteerd. Op die manier konden later de foto's en genotypes bij de juiste kat geplaatst worden.

Tenslotte werden de swabs onmiddellijk opgeborgen in een kartonnen, afgesloten doos. De doos werd zo weinig mogelijk geopend om de invloed van licht op het DNA te minimaliseren.

3.2 Foto's

De katten werden vóór het nemen van de swab gefotografeerd. Dit vond plaats vóór de staalafname omdat de katten achteraf vaak te gestresseerd waren.

De katten werden zowel lateraal als frontaal in beeld gebracht. Op deze manier werd een totaalbeeld van de vachtkleuren van de kat vastgelegd. Indien extra zaken in beeld gebracht diende te worden of de kat moeilijk te fotograferen was werden extra foto's genomen.

3.3 DNA-analyses

Nadat alle swabs werden verzameld, werden ze opgestuurd naar het dr. van Haeringen laboratorium b.v. in Wageningen - Nederland.

4 Verwerking informatie en rapportering kleur

Voor elke kat is een rapport opgemaakt met daarop alle informatie die over het dier beschikbaar is, het resultaat van het onderzoek en bijhorende uitleg. De onderdelen van het rapport worden hieronder besproken.

4.1 Algemene informatie

Alle beschikbare informatie over de kat wordt weergegeven. Daaronder vallen het ras, de naam van de eigenaar, het stamboomnummer en/of de naam van de ouders en de locatie.

4.2 DNA-profiel

Bij elke kat wordt bovendien verwezen naar het DNA-profiel. Afhankelijk van de kat kan men dit ofwel terugvinden in de thesis ofwel raadplegen bij het onderzoekslabo. Aan de hand van het DNA-profiel kan men de afstamming van het individu controleren en het profiel bijgevolg gebruiken als ouderschapsverificatie.

4.3 Genotype

De vijf geanalyseerde loci worden binnen het genotype weergegeven in alfabetische volgorde. Achtereenvolgens worden dus de A-locus, de B-locus, de C-locus, de D-locus en de E-locus weergegeven. Per gen worden de allelen geklasseerd op dominantie van de verschillende allelen. De dominantiehiërarchie per locus kan teruggevonden worden in de literatuurstudie.

4.4 Foto's en fenotype

Per kat worden enkele foto's op de fiche geplaatst. Zoals hierboven reeds beschreven, werd een laterale en een frontale opname gemaakt. Indien de kop niet geheel in vooraanzicht weergegeven kon worden en belangrijke kleuren of patronen niet zichtbaar waren, word nog een derde foto toegevoegd.

Op basis van de foto's en stamboomgegevens wordt het fenotype beschreven.

4.5 Biochemische verklaring

Er wordt, uitgaande van het genotype, een biochemische verklaring gegeven waarom deze kat zijn specifieke vachtkleur vertoont.

4.6 Genetische potentie

Er wordt beschreven welke kleurvarianten de kat kan doorgeven aan zijn nakomelingen en de voorwaarden waaraan de partner moet voldoen om deze varianten tot uiting te laten komen.

4.7 Opmerking

Bestaan er onderlinge verwantschappen tussen de verschillende testdieren dan wordt dit hier vermeld. Indien de kat ziek is of andere bijzonderheden heeft wordt ook dat weergegeven in dit onderdeel.

In het geval dat het waargenomen fenotype niet overeenkomt met de verwachting die voorkomt uit het genotype en de daarvan afgeleide biochemische cyclus, wordt deze kat in een zogenaamde “onderzoeksmodus” geplaatst. Alle tekst in dit rapport wordt in **vet** en *cursief* weergegeven.

IV. RESULTATEN EN BESPREKING

1 De Kleurenatlas

De rapporten van de katten zijn verzameld in de kleurenatlas, die apart is aangeleverd (bijlage 1).

In de kleurenatlas worden de genotypes weergegeven in alfabetische volgorde van de onderzochte kleurloci. De volgorde is als volgt: De A-, B-, C-, D-, E-locus. Per gen worden de allelen geklasseerd op dominantie van de verschillende allelen.

In de biochemische verklaring van het onderzocht genotype worden de vijf loci achtereenvolgend behandeld. In wat volgt wordt de biochemische verklaring van elke mogelijke allelencombinatie per loci opgelijst. Op basis van deze informatie wordt de biochemische verklaring naargelang het genotype van de kat samengesteld.

1.1 De A-locus

A/A: Katten die minstens één wildtype A-allel bezitten hebben een agouti grondkleur met onderliggend een bepaald patroon. Het genproduct van de A-locus heeft een periodieke negatieve werking op de MC1R-receptor. De receptor kan slechts gedeeltelijk geactiveerd worden met het 'Agouti shift fenomeen' tot gevolg. Hierdoor bestaan wildtype haren uit donkere eumelanine banden aan de basis en top afgewisseld door een lichtere phaeomelanine band in het centrum van het haar. Op deze plaatsen kan een patroon tot uiting komen dat door andere genen wordt veroorzaakt. Deze kat is homozygoot voor dit kenmerk waardoor nakomelingen eveneens een patroon zullen vertonen en bijgevolg nooit solid kunnen zijn.

A/a: Katten die minstens één wildtype A-allel bezitten hebben een agouti grondkleur met onderliggend een bepaald patroon. Het genproduct van de A-locus heeft een periodieke negatieve werking op de MC1R-receptor. De receptor kan slechts gedeeltelijk geactiveerd worden met het 'Agouti shift fenomeen' tot gevolg. Hierdoor bestaan wildtype haren uit donkere eumelanine banden aan de basis en top afgewisseld door een lichtere phaeomelanine band in het centrum van het haar. Op deze plaatsen kan een patroon tot uiting komen dat door andere genen wordt veroorzaakt. Deze kat is heterozygoot voor dit kenmerk en kan in combinatie met een andere drager (homozygoot of heterozygoot) van het non-agouti a-allel zowel kittens met patroon als solid kittens voortbrengen.

a/a: Het genproduct van de A-locus heeft geen invloed op de werking van de MC1R-receptor. Bij een huiskat die homozygoot recessief is voor het a-allel wordt tijdens de groei van de haren steeds dezelfde kleur melanine afgezet. Deze kat wordt solid of self genoemd. Patronen zijn aanwezig maar niet langer (duidelijk) zichtbaar. De kat is homozygoot voor dit kenmerk en kan in combinatie met een andere drager (homozygoot of heterozygoot) van het recessieve a-allel nakomelingen voortbrengen met een effen vachtkleur.

1.2 De B-locus

B/B: Door een goed functionerend TYRP1-eiwit kan de eumelanine pathway voltooid worden resulterend in zwart pigment. De eumelanine-gekleurde delen van de vacht kunnen zwart kleuren en vertonen geen lichtere tint zoals chocolate of cinnamon. De kat is fokzuiver voor dit kenmerk en kan bijgevolg geen chocolate- of cinnamonkleurige nakomelingen krijgen.

B/b: Door een goed functionerend TYRP1-eiwit kan de eumelanine pathway voltooid worden resulterend in zwart pigment. De eumelanine-gekleurde delen van de vacht kunnen zwart kleuren en vertonen geen lichtere tint zoals chocolate of cinnamon. De kat is niet fokzuiver voor dit kenmerk. Er is een b-allel aanwezig en in combinatie met een andere drager van het recessief b- of b'-allel (homozygoot of heterozygoot) kan de kat chocolatekleurige nakomelingen voortbrengen.

B/b': Door een goed functionerend TYRP1-eiwit kan de eumelanine pathway voltooid worden resulterend in zwart pigment. De eumelanine-gekleurde delen van de vacht kunnen zwart kleuren en vertonen geen lichtere tint zoals chocolate of cinnamon. De kat is echter niet fokzuiver voor dit kenmerk. Er is een b'-allel aanwezig en in combinatie met een andere drager van het recessief b'-allel (homozygoot of heterozygoot) kan de kat cinnamonkleurige nakomelingen voortbrengen.

b/b: TYRP-1 is minder effectief waardoor de eumelanine pathway niet voltooid kan worden maar stopt bij een intermediaire vorm. Deze vorm leidt tot het bruine vachtpigment chocolate. De kat is homozygoot voor dit kenmerk. In combinatie met een andere drager van het recessieve b- of b'-allel (homozygoot of heterozygoot) kunnen nakomelingen voortgebracht worden met een chocolate vachtkleur.

b/b': TYRP-1 is minder effectief waardoor de eumelanine pathway niet voltooid kan worden maar stopt bij een intermediaire vorm. Deze vorm leidt tot het bruine vachtpigment chocolate. De kat is heterozygoot voor dit kenmerk en draagt ook het cinnamon b'-allel. In combinatie met een andere drager van het recessieve b- of b'-allel (homozygoot of heterozygoot) kunnen nakomelingen voortgebracht worden met een chocolate of cinnamon vachtkleur.

b'/b': TYRP-1 is inactief waardoor de eumelanine pathway niet voltooid kan worden maar stopt bij een intermediaire vorm. Deze vorm leidt tot het cinnamon vachtpigment. De kat is homozygoot voor dit kenmerk. In combinatie met een andere drager van het recessieve b'-allel (homozygoot of heterozygoot) kunnen nakomelingen voortgebracht worden met een cinnamon vachtkleur.

1.3 De C-locus

C/C: Het dominant, wild-type C-allel zorgt voor normale werking van TYR met een normale melanine biosynthese tot gevolg. Er vindt geen reductie van pigmentexpressie plaats en het

gehele lichaam is normaal gekleurd. Dit wordt ook wel 'full colour' genoemd. De kat is homozygoot voor dit kenmerk en kan enkel 'full colour' nakomelingen krijgen.

C/c^s : Het dominant, wild-type C-allel zorgt voor normale werking van TYR met een normale melanine biosynthese tot gevolg. Er vindt geen reductie van pigmentexpressie plaats en het gehele lichaam is normaal gekleurd. Dit wordt ook wel 'full colour' genoemd. Er is echter ook een c^s -allel aanwezig. De kat is heterozygoot voor dit kenmerk en kan in combinatie met een drager van het recessief c^s - of c^b -allel (homozygoot of heterozygoot), nakomelingen voortbrengen met respectievelijk de Siamese ($c^s c^s$) of Tonkinese ($c^s c^b$) vachtkleur.

C/c^b : Er zijn geen katten met dit genotype terug te vinden in de kleurenatlas.

c^s/c^s : Het recessief c^s -allel zorgt een verminderde werking van TYR. Er wordt een eiwit gevormd dat bij hoge temperaturen niet goed of helemaal niet werkt. Daardoor kan het pigment slecht of niet gevormd worden op warme lichaamsdelen. De biochemische cyclus blokkeert wat leidt tot een reductie van pigmentexpressie met lichtere pigmentatie van de vacht, op sommige "koudere" delen van het lichaam, tot gevolg. Homozygotie leidt tot het siamees vachtkleur. Het donkere melanine beperkt zich tot de points, de rest van de vacht heeft een lichtere kleur of kleurt wit. In combinatie met een drager van het recessief c^s - of c^b -allel (homozygoot of heterozygoot) kunnen nakomelingen verkregen worden met respectievelijk de Siamese of Tonkinese vachtkleur.

$c^s c^b$: Er zijn geen katten met dit genotype terug te vinden in de kleurenatlas.

c^b/c^b : Het recessief c^b -allel zorgt een verminderde werking van TYR. Er wordt een eiwit gevormd dat bij hoge temperaturen niet goed of helemaal niet werkt. Daardoor kan het pigment slecht of niet gevormd worden op warme lichaamsdelen. De biochemische cyclus blokkeert wat leidt tot een reductie van pigmentexpressie met lichtere pigmentatie van de vacht, op sommige delen van het lichaam, tot gevolg. Homozygotie leidt tot het burmees vachtkleur. Het donkere melanine beperkt zich tot de points, de rest van de vacht heeft een iets lichtere kleur. In combinatie met een drager van het recessief c^s - of c^b -allel (homozygoot of heterozygoot) kunnen nakomelingen verkregen worden met respectievelijk de Tonkinese of Burmees vachtkleur.

1.4 De D-locus

D/D : Er vindt een normaal transport plaats naar de dendriettoppen van de melanocyten waardoor de keratinocyten een normale hoeveelheid melanosomen ontvangen. De pigmentkorrels die het haar bereiken worden gelijk verdeeld over de haarschacht. De D-locus draagt enkel het dominante allel D. Er vindt geen verdunning van de kleur plaats en de vachtkleur komt volledig tot uiting. De kat is homozygoot voor dit kenmerk. Alle nakomelingen zullen drager zijn van het dominante allel en dus geen verdunde kleur vertonen.

D/d: Er vindt een normaal transport plaats naar de dendriettoppen van de melanocyten waardoor de keratinocyten een normale hoeveelheid melanosomen ontvangen. De pigmentkorrels die het haar bereiken worden gelijk verdeeld over de haarschacht. De D-locus draagt zowel het dominante allel D als het recessieve allel d. Er vindt geen verdunning van de kleur plaats en de vachtkleur komt volledig tot uiting. De kat is heterozygoot voor dit kenmerk en kan in combinatie met een andere drager van het recessieve d-allel (homozygoot of heterozygoot) nakomelingen voortbrengen met een verdunde vachtkleur.

d/d: Er vindt een verminderd transport plaats naar de dendriettoppen van de melanocyten waardoor de hoeveelheid melanosomen die de keratinocyten ontvangen verlaagt. De pigmentkorrels die het haar bereiken klonteren samen en worden bijgevolg ongelijk verdeeld over de haarschacht. Het verdunnings-allel is homozygoot aanwezig. Dit zorgt ervoor dat de vachtkleur verbleekt wordt van zwart tot blauw. De kat kan in combinatie met een andere drager van het recessieve d-allel (homozygoot of heterozygoot) nakomelingen voortbrengen met een verdunde vachtkleur.

1.5 De E-locus

E/E: MC1R is functioneel en zorgt ervoor dat de gekleurde delen zowel zwart (eumelanine; E gestimuleerd) als rood (phaeomelanine; E niet gestimuleerd) kunnen zijn, afhankelijk van het eiwit dat zich op deze functionele receptor bindt. Het dominant E-allel is gefixeerd in het gen van alle huiskatten (behalve Noorse Boskatten). Huiskatten zijn bijgevolg homozygoot voor dit kenmerk.

E/e: Er zijn geen katten met dit genotype terug te vinden in de kleurenatlas.

e/e: Er zijn geen katten met dit genotype terug te vinden in de kleurenatlas.

2 Waargenomen fenotypes

In dit onderzoek werden van 78 katten telkens 2 swabs afgenomen. In totaal zijn er 20 rassen vertegenwoordigd. Daarnaast werden ook 12 niet-raskatten getest.

De swabs werden geanalyseerd voor de vijf kleurloci. Bij één kat was de monsterkwaliteit niet voldoende om een resultaat te bekomen. Eén kat kreeg geen resultaat voor de B-locus en de A-locus. Bij twee andere katten was er geen resultaat voor enkel de C-locus en bij nog drie andere voor enkel de B-locus. Daarnaast werd bij vijf andere katten geen resultaat verkregen voor enkel de A-locus. Bij alle andere katten was de monsterkwaliteit voldoende om alle loci te testen.

De populatie van 78 katten bevat 48 verschillende fenotypes met 14 verschillende basisvachtkleuren. Het aantal katten per fenotype en per basisvachtkleur staat hieronder opgelijst, respectievelijk in tabel 1 en 2.

Tabel 1: Waargenomen fenotypes

Fenotype	Aantal katten
Black	5
Black bicolour (bont)	3
Black golden shaded (tipped)	1
Black point	1
Black silver shaded (tipped)	5
Black silver tabby blotched	1
Black silver tabby mackerel	1
Black smoke	1
Black tabby blotched	2
Black tabby blotched and white	4
Black tabby mackerel/spotted	2
Black tabby spotted	1
Black tabby ticked	1
Blue	4
Blue bicolour	2
Blue golden shaded (tipped)	3
Blue golden tabby blotched	1
Blue mink (Sphynx)	1
Blue point	1
Blue silver tabby mackerel	1
Blue tabby mackerel	1
Blue tabby blotched	1
Blue tabby (mackerel) point	1
Chocolate smoke	1
Chocolate point	1
Lilac bicolour	2
Lilac tabby (spotted) point	1
Lilac tabby (ticked)	1
Cinnamon harlequin	1
Fawn	1
Fawn bicolour	1
Sable	1
Seal bicolour	1
Sepia agouti	1
Red silver tabby blotched	1
Red tabby blotched	1

Red tabby mackerel/spotted	1
Red tabby mackerel	2
Cream	1
Cream bicolour	1
Tortoiseshell (black)	2
Tortoiseshell (black tabby blotched and white)	1
Tortoiseshell (black tabby mackerel/spotted and white)	3
Tortoiseshell (blue cream)	1
Tortoiseshell (blue tortie harlequin)	1
Tortoiseshell (blue tortie silver tabby blotched and white)	1
Tortoiseshell (chocolate)	1
Tortoiseshell (lilac cream)	1
Tortoiseshell (lilac cream/lilac tortie point)	1
White	3

Tabel 2: Waargenomen basisvachtkleuren

Basisvachtkleur	Aantal katten
Zwart	28
Blauw	16
Chocolate	2
Lilac	4
Cinnamon	1
Fawn	2
Seal/sepia/sable	3
Rood	5
Crème	2
Tortoiseshell (zwart+rood)	6
Tortoiseshell (blauw+crème)	3
Tortoiseshell (chocolate+rood)	1
Tortoiseshell (lilac+crème)	2
Wit	3

3 Genotype- en Allelenfrequenties

Er werd getracht een zo heterogeen mogelijke database van katten op te stellen. De dieren die deelnamen aan het onderzoek, werden dus vooral gekozen door gericht te zoeken naar zoveel mogelijk verschillende fenotypes.

In tabel 1 worden 48 verschillende fenotypes weergegeven. Maar individuen met hetzelfde fenotype hebben niet altijd en vaak zelfs zelden hetzelfde genotype. Om na te gaan of een heterogene populatie op fenotypisch gebied een sterk variërende heterogene populatie op genotypisch gebied met zich meebrengt, werden de genotype- en allelenfrequenties bepaald. De 47 (absolute) genotypefrequenties staan opgelijst in tabel 3. De allelenfrequenties zijn terug te vinden in tabel 4. Per locus is de som gelijk aan 100%.

Indien er voor een allel geen uitsluitend testresultaat werd gevonden omwille van de monsterkwaliteit of andere factoren wordt dit allel aangeduid met een vraagteken '?'.

Tabel 3: Genotypefrequenties

Genotype	Aantal
AA/BB/CC/DD/EE	3
AA/BB/C?/DD/EE	1
AA/Bb/CC/DD/EE	1
AA/BB/CC/Dd/EE	2
AA/B?/CC/Dd/EE	1
AA/BB/CC/dd/EE	4
AA/BB/Cc ^s /Dd/EE	1
AA/BB/Cc ^s /dd/EE	1
Aa/BB/CC/DD/EE	4
Aa/BB/CC/Dd/EE	6
Aa/Bb/CC/Dd/EE	2
Aa/BB/Cc ^s /DD/EE	1
Aa/B?/c ^s c ^s /DD/EE	1
Aa/BB/CC/dd/EE	1
Aa/Bb/Cc ^s /dd/EE	1
Aa/bb/c ^s c ^s /dd/EE	2
aa/BB/CC/DD/EE	3
aa/BB/CC/Dd/EE	2
aa/BB/CC/?/?/EE	1
aa/B?/Cc ^s /DD/EE	1
aa/Bb/CC/Dd/EE	3
aa/Bb'/CC/Dd/EE	2
aa/Bb/Cc ^s /Dd/EE	1
aa/bb'/cc/Dd/EE	1
aa/bb'/Cc ^s /Dd/EE	1
aa/b'b'/CC/DD/EE	1
aa/BB/CC/dd/EE	1
aa/BB/C?/dd/EE	1
aa/Bb/CC/dd/EE	3

aa/Bb'/CC/dd/EE	4
aa/bb/CC/dd/EE	1
aa/bb'/CC/dd/EE	2
aa/b'b'/CC/dd/EE	2
aa/bb/Cc ^s /dd/EE	1
aa/BB/c ^s c ^s /DD/EE	1
aa/BB/c ^s c ^s /Dd/EE	3
aa/Bb/c ^s c ^s /dd/EE	1
aa/bb/c ^s c ^s /dd/EE	1
aa/bb/c ^b c ^b /Dd/EE	1
aa/Bb/c ^b c ^b /dd/EE	1
??/Bb/CC/DD/EE	1
??/BB/Cc ^s /DD/EE	1
??/BB/CC/Dd/EE	1
??/B'/CC/Dd/EE	1
??/BB/CC/dd/EE	1
??/Bb/c ^s c ^s /dd/EE	1
??/??/??/??/??	1

Tabel 4: Allelfrequenties

Locus	Allel	Aantal	Frequentie
A-locus	A	45	28,85%
	a	97	62,18%
	?	14	8,97%
B-locus	B	103	66,02%
	b	31	19,87%
	b'	16	10,26%
	?	6	3,85%
C-locus	C	119	76,29%
	c ^s	29	18,59%
	c ^b	4	2,56%
	?	4	2,56%
D-locus	D	65	41,67%
	d	87	55,77%
	?	4	2,56%
E-locus	E	154	98,72%
	e	0	0,00%
	?	2	1,28%

4 Discordante en opvallende resultaten

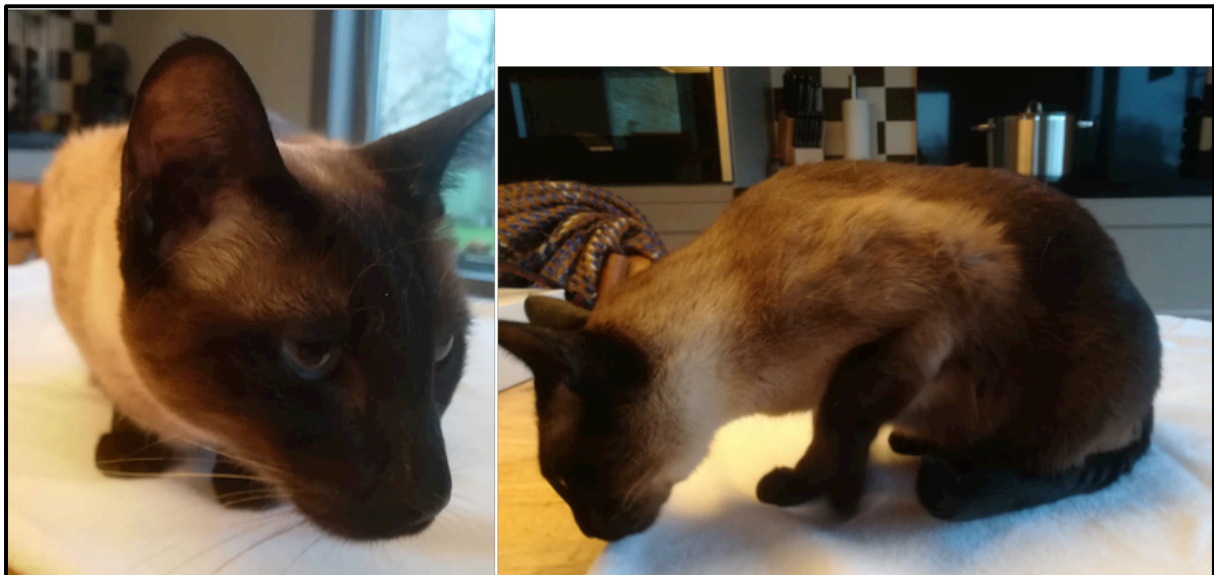
Tijdens het koppelen van de resultaten van de genetische testen aan de fenotypes werden enkele opvallende resultaten en discordanties vastgesteld.

De fiches van de katten waarbij het resultaat van de genetische test niet overeenkomt met het waargenomen fenotype, werden in de kleurenatlas in onderzoeksmodus (**Vet** en *cursief*) geplaatst.

Zoals reeds eerder werd vermeld, werd voor een aantal allelen geen uitsluitend testresultaat teruggevonden. Deze allelen worden aangeduid met een vraagteken '?'. Voor dieren waarbij dit van toepassing is wordt aanbevolen een heronderzoek uit te voeren zodat deze allelen met zekerheid bepaald kunnen worden. In dit onderzoek worden enkele uitspraken gedaan over allelen die gekend zijn of die met honderd% zekerheid te bepalen zijn via het fenotype van het individu of het genotype van de ouders.

4.1 Fenotype: Chocolate point – Genotype: aa/BB/c^sc^s/DD/EE

De Siamees met dossiernummer MG-22 in de kleurenatlas, is chocoladebruin gekleurd in haar points, maar is genotypisch zwart (figuur 34). Men zou dus verwachten dat de kat het genotype bb heeft. Het is mogelijk dat het Color-gen dit fenotype zou kunnen veroorzaken door het zwart tot chocoladebruin te reduceren. Een heronderzoek wordt aanbevolen om vast te stellen of het genotype werkelijk BB is of dat er zich een fout voorgedaan heeft tijdens de eerste test en de kat genotypisch bb is.



Figuur 34: Kat met genotype BB en chocolate points (Kleurenatlas: MG-22)

4.2 Fenotype: Sepia agouti – Genotype: AA/BB/C[?]/DD/EE

De Singapura met dossiernummer MG-65 in de kleurenatlas, is sepia agouti (figuur 35). Dit sepia kleur wordt vaak teruggevonden bij homozygotie voor de c^b - en c^s - allelen op de C-locus. Hierbij wordt de zwarte vachtkleur gereduceerd tot sepiabruin en phaeomelanine kleurt geel. De points, zoals de neus, oren, poten, staart, zijn donkerder dan de rest van het lichaam. Op basis van het kleur zou men vermoeden dat de kat genotypisch $c^b c^b$ of $c^s c^s$ is in plaats van C[?].

De neus, oren en poten zijn echter niet donkerder dan de rest van het lichaam. Deze typisch burmese/siamese kleuring van de points is dus niet van toepassing bij deze kattin. Ze heeft wel degelijk een sepia tekening, maar dit beperkt zich niet tot de points. Aangezien de kat minstens één C-allel draagt en genotypisch zwart (BB) is wordt een andere verklaring gezocht voor het sepia kleur bij dit dier.

Singapurakatten worden verondersteld altijd sepia agouti te zijn. Dit is het gevolg van een lage genetische diversiteit door inteelt (Lyons en Kurushima 2012). Een mogelijk verklaring zou kunnen zijn dat er zich binnen het Singapura ras een extra mutatie heeft voorgedaan die sepia agouti veroorzaakt. Een heronderzoek wordt aanbevolen om de allelen op de C-locus met zekerheid te bepalen.



Figuur 35: Kat met genotype BB/C[?] en sepia tabby ticked (Kleurenatlas: MG-65)

4.3 Basisvachtkleur: Rood

Er werd bij vijf katten een rode basisvachtkleur vastgesteld. Dit komt niet overeen met de kleurgenotypes van deze katten. Het is mogelijk dat een ander gen aanwezig is dat verantwoordelijk is voor de rode vachtkleur van deze dieren. De genotypes van de katten kunnen teruggevonden worden in tabel 5. Daarbij wordt ook het dossiernummer van de katten vermeld zodat men deze kan terugvinden in de kleurenatlas.

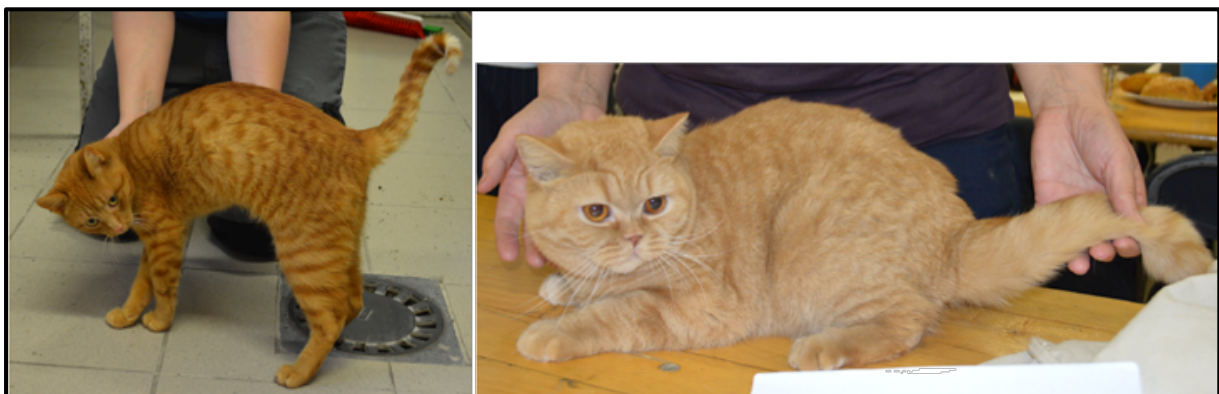
Tabel 5: Genotypes van katten met rode basisvachtkleur

Dossiernummer	Genotype	Fenotype
MG-74	A/A B/b C/C D/D E/E	Red tabby mackerel
MG-64	A/a B/B C/C D/d E/E	Red tabby blotched
MG-61	A/a B/B C/C D/d E/E	Red silver tabby blotched
MG-76	a/a B/B C/C D/d E/E	Red tabby mackerel/spotted
MG-31	a/a B/b C/C D/d E/E	Red tabby mackerel

Zoals reeds in deze literatuurstudie werd beschreven (in 4.2.3 O-locus - Orange-locus) wordt de basiskleur (zwart en/of rood) van een kat vastgelegd op de geslachtsgebonden O-locus. Een mogelijke verklaring voor de rode vachtkleur kan zijn dat de vijf katten afhankelijk van hun geslacht, één (katter, X_OY) of twee (kattin, X_OX_O) Orange allelen hebben. Bij aanwezigheid van dit allel kan eumelanine niet tot uiting komen en wordt de phaeomelanineweg gevolgd met een rode vachtkleur tot gevolg.

Het is dus mogelijk dat het Orange gen verantwoordelijk is voor de rode vachtkleur bij deze dieren. Helaas is de genetische achtergrond van de O-locus nog onvoldoende gekend en is het dus nog niet mogelijk om de genetische status te bepalen via een DNA-test.

De katten met dossiernummer MG-76 en MG-31 zijn homozygoot recessief voor het A-gen. Men zou verwachten dat deze katten een solid vachtkleur zouden vertonen. Dit is echter niet het geval, een agouti/tabby patroon is zichtbaar (figuur 36). In aanwezigheid van rood (O) wordt de epistase van het A-gen ten opzichte van het tabby-gen verworpen. Alle rode kattachtigen zijn Tabby's, ongeacht wat in de A-loci beschreven staat (Peterschmitt et al. 2009). Indien het Orange gen verantwoordelijk is voor de rode vachtkleur van deze dieren kan dit een verklaring zijn voor hun agouti/tabby patroon.



Figuur 36: Katten met genotype aa en agouti/tabby patroon (Kleurenatlas: MG-76 en MG-31)

De kat met dossiernummer MG-61 heeft als basiskleur red silver. De oorzaak en het effect van silver wordt uitgelegd in 4.6 Golden en silver (shaded).

4.4 Basisvachtkleur: Crème

Er werd bij zeven katten een crème basisvachtkleur vastgesteld. Dit komt eveneens niet overeen met de kleurgentypes van deze katten (tabel 6).

Tabel 6: Genotypes van katten met crème basisvachtkleur

Dossiernummer	Genotype	Fenotype
MG-42	aa/Bb'/CC/dd/EE	Cream
MG-19	aa/bb/Cc ^s /dd/EE	Cream bicolour
MG-50	Aa/BB/CC/dd/EE	Tortoiseshell, blue tortie silver tabby blotched and white
MG-53	aa/Bb'/CC/dd/EE	Tortoiseshell, blue cream
MG-3	aa/Bb'/CC/dd/EE	Tortoiseshell, blue harlequin
MG-2	aa/bb/CC/dd/EE	Tortoiseshell, lilac cream
MG-38	aa/bb/c ^s c ^s /dd/EE	Tortoiseshell, lilac tortie point

Het is mogelijk dat ook het Orange gen verantwoordelijk is voor de vachtkleur van deze dieren. Beide katten zijn homozygoot recessief voor de D-locus met verdunning van zwart tot blauw, chocolate tot lilac en rood tot crème tot gevolg.

De katten met dossiernummer MG-50, -53, -3, -2 en -38 zijn schilpadkatten. Hoe dit fenotype tot stand komt wordt uitgelegd in 4.6 Fenotype: Tortoiseshell/schildpadkat.

4.5 Fenotype: Tortoiseshell/schildpadkat

Aan dit onderzoek namen twaalf tortie/schildpad katten deel. Opnieuw wordt gekozen voor het Orange-gen als verklaring voor dit fenotype. De genotypes van de katten kunnen teruggevonden worden in tabel 7.

Tabel 7: Genotypes van de schildpadkatten

Dossiernummer	Genotype	Fenotype
MG-72	Aa/BB/CC/DD/EE	Tortoiseshell, black tabby blotched and white
MG-6	Aa/Bb/CC/Dd/EE	Tortoiseshell, black tabby mackerel/spotted and white
MG-52	AA/BB/Cc ^s /Dd/EE	Tortoiseshell, black tabby mackerel/spotted and white
MG-21	??/B?/CC/Dd/EE	Tortoiseshell, black tabby mackerel/spotted and white
MG-48	aa/Bb/Cc ^s /Dd/EE	Tortoiseshell, black
MG-24	aa/BB/c ^s c ^s /Dd/EE	Tortoiseshell, black
MG-50	Aa/BB/CC/dd/EE	Tortoiseshell, blue tortie silver tabby blotched and white
MG-53	aa/Bb'/CC/dd/EE	Tortoiseshell, blue cream
MG-3	aa/Bb'/CC/dd/EE	Tortoiseshell, blue harlequin
MG-12	aa/bb'/cc/Dd/EE	Tortoiseshell, chocolate
MG-2	aa/bb/CC/dd/EE	Tortoiseshell, lilac cream
MG-38	aa/bb/c ^s c ^s /dd/EE	Tortoiseshell, lilac tortie point

Zoals reeds in deze literatuurstudie werd beschreven (in 4.2.3 O-locus - Orange-locus) is het Orange gen of het 'eumelanine-inactivating X-linked orange' geslachtsgebonden. Het bevindt zich op het X-chromosoom. Dit verklaart waarom een kater (XY) ofwel rood ofwel zwart als basiskleur heeft maar een kattin (XX) ook beide kleuren kan hebben. Een kattin die zowel zwart (eumelanine) als rood (phaeomelanine) draagt noemt men tortie of schildpadkat (X_oX_o) (4.2.3 figuur 28).

Het dier met dossiernummer MG-61 heeft chocolate (bb') en rood als basiskleuren. De katten met dossiernummer MG-50, -53, -3, -2 en -38 zijn schildpadkatten waarbij de basisvachtkleuren een verdunning ondergaan van zwart tot blauw, chocolate tot lilac en rood tot crème omwille van het genotype dd.

Voor de kat met dossiernummer MG-21 wordt een heronderzoek aanbevolen om de allelen op de A- en B-loci met zekerheid te bepalen.

4.6 Vachtkleur: Silver

Er werd bij tien katten een 'silver' vachtkleur vastgesteld. Dit komt niet overeen met de kleurgenotypes van deze katten. Het is mogelijk dat een ander gen aanwezig is dat verantwoordelijk is voor de zilvere vachtkleur van deze dieren. De genotypes van de katten kunnen teruggevonden worden in tabel 8.

Tabel 8: Genotypes van de katten met een silver vachtkleur

Dossiernummer	Genotype	Fenotype
MG-18	AA/BB/CC/DD/EE	Black silver shaded (tipped)
MG-4	AA/BB/CC/Dd/EE	Black silver shaded (tipped)
MG-8	AA/BB/CC/Dd/EE	Black silver shaded (tipped)
MG-15	Aa/BB/CC/Dd/EE	Black silver shaded (tipped)
MG-60	Aa/BB/CC/Dd/EE	Black silver tabby blotched
MG-61	Aa/BB/CC/Dd/EE	Red silver tabby blotched
MG-50	Aa/BB/CC/dd/EE	Tortoiseshell, blue tortie silver tabby blotched and white
MG-1	Aa/Bb/CC/Dd/EE	Black silver shaded (tipped)
MG-26	??/BB/CC/dd/EE	Black silver tabby mackerel
MG-33	??/Bb/CC/DD/EE	black silver tabby mackerel

De zilveren vacht bij sommige katten wordt veroorzaakt door een gen met de naam Inhibitor. De dominante vorm van het Silver/Inhibitor gen zorgt bij katten voor onderdrukking van de melanineproductie in het onderste gedeelte van het haar. In contrast tot het silver gen bij andere zoogdieren heeft het gen van de huiskat een grotere invloed op de phaeo- dan eumelanineproductie. Bij een wildtype kat (A./I.) zullen de eumelanine banden verschijnen, maar de gele phaeomelanine banden zijn kleurloos (Turner en Robinson 1980). Dit verschijnsel noemt men 'tipping'. Silver voorkomt de synthese van phaeomelanine niet, wat duidelijk zichtbaar is in rode silver tabby's. Wel wordt het rood eerder oranje. De locus zou interageren met andere genen waardoor verschillende gradaties van tipping kunnen voorkomen. Bij de kat werd het Silver gen gelokaliseerd op chromosoom D2 (Menotti-Raymond et al. 2009).

Volgens Menotti-Raymond et al. (2009) is het SLC18A2 een mogelijk kandidaat gen, verantwoordelijk voor silver tipping bij katten. Mutaties in gerelateerde genen zijn verantwoordelijk voor de hypopigmentatie van de crème en champagne vachtkleur bij paarden, hypopigmentatie bij de muis en voor de bleke huid bij Europese volkeren.

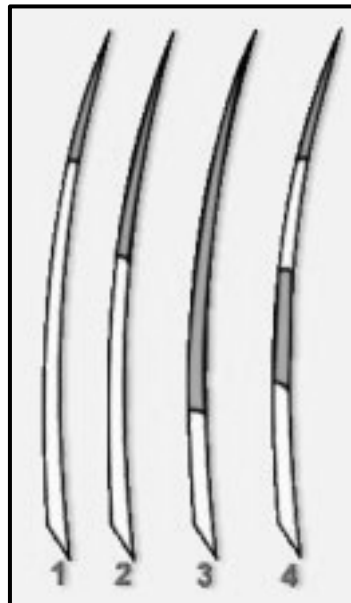
Het is dus mogelijk dat het Inhibitor gen verantwoordelijk is voor de zilver vachtkleur bij deze dieren. Helaas is de genetische achtergrond van de I-locus nog onvoldoende gekend en is het dus nog niet mogelijk om de genetische status te bepalen via een DNA-test.

Voor de dieren met dossiernummer MG-26 en -33 wordt een heronderzoek aanbevolen om de allelen op de A-locus met zekerheid te bepalen.

4.6.1 Fenotype: Silver Tabby en Silver Shaded

Katten met een dominant allel voor zowel het Agouti als het Silver gen (A./I.) kunnen silver tabby of silver shaded zijn. Het verschil zit in de bandbreedte van de kleurbanden. Eén derde

van de haarschacht is gekleurd, de basis is opnieuw wit (figuur 37 2°) . Bij silver tabby's wordt de agouti banden behouden (figuur 37 4°) (Menotti-Raymond et al. 2009; Turner en Robinson 1980). In tabel 8 kan men van beide fenotypes vijf voorbeelden terugvinden.



Figuur 37: 1° Shell 2° Shaded, 3° Smoke 4° Silver Tabby

Silver tabby en shaded hebben hetzelfde genotype, er zal dus waarschijnlijk nog een andere (onbekend) gen verantwoordelijk zijn voor het onderscheid tussen deze vachttypes. Sommige fokkers verwijzen hiervoor naar het 'wide band' gen (Wb). Dit is echter nog niet wetenschappelijk onderbouwd.

4.6.2 Fenotype: Smoke

Er werd bij twee katten een 'smoke' vachtkleur vastgesteld. Dit komt niet overeen met de kleurgenotypes van deze katten. Het is mogelijk dat een ander gen aanwezig is dat verantwoordelijk is voor de smoke vachtkleur van deze dieren. De genotypes van de katten kunnen teruggevonden worden in tabel 9.

Tabel 9: Genotypes van de katten met een smoke vachtkleur

Dossiernummer	Genotype	Fenotype
MG-56	aa/BB/CC/DD/EE	Black smoke
MG-58	aa/bb'/Cc ^s /Dd/EE	Chocolate smoke

Tot nu toe werd er telkens over het Inhibitor gen gesproken in aanwezigheid van het dominant agouti allel. Maar ook non-agouti dieren kunnen een bijzondere vachtkleur vertonen in combinatie met Silver. Bij katten die homozygoot recessief zijn voor het non-agouti allel zal het Inhibitor gen ervoor zorgen dat het haar opnieuw niet volledig gekleurd is. De gekleurde

tip neemt nu echter drie vierde van de haarschacht in beslag (figuur 37 3°). Het onderste deel van het haar blijft wit. Smoke katten lijken een donkerdere vacht te hebben dan silver tabbies of silver shaded individuen (Turner en Robinson 1980).

Het is dus mogelijk dat het Inhibitor gen verantwoordelijk is voor de smoke vachtkleur bij deze dieren.

4.7 Vachtkleur: Golden

Er werd bij vijf katten een 'golden' basisvachtkleur vastgesteld. Dit komt niet overeen met de kleurgenotypes van deze katten. Het is mogelijk dat een ander gen aanwezig is dat verantwoordelijk is voor de gouden vachtkleur van deze dieren. De genotypes van de katten kunnen teruggevonden worden in tabel 10.

Tabel 10: Genotypes van de katten met een golden vachtkleur

Dossiernummer	Genotype	Fenotype
MG-27	??/BB/CC/Dd/EE	Black golden shaded (tipped)
MG-28	AA/BB/CC/dd/EE	Blue golden shaded (tipped)
MG-41	AA/BB/CC/dd/EE	Blue golden tabby (blotched)
MG-43	AA/BB/CC/dd/EE	Blue golden shaded (tipped)
MG-7	AA/BB/Ccs/dd/EE	Blue golden shaded (tipped)

Over dit fenotype staat nog niet veel beschreven in de literatuur. Er wordt door fokkers gespeculeerd dat golden katten het 'wide band' gen bezitten en homozygoot recessief zijn voor Silver. Het bestaan van het 'wide band' gen is echter niet wetenschappelijk onderbouwd.

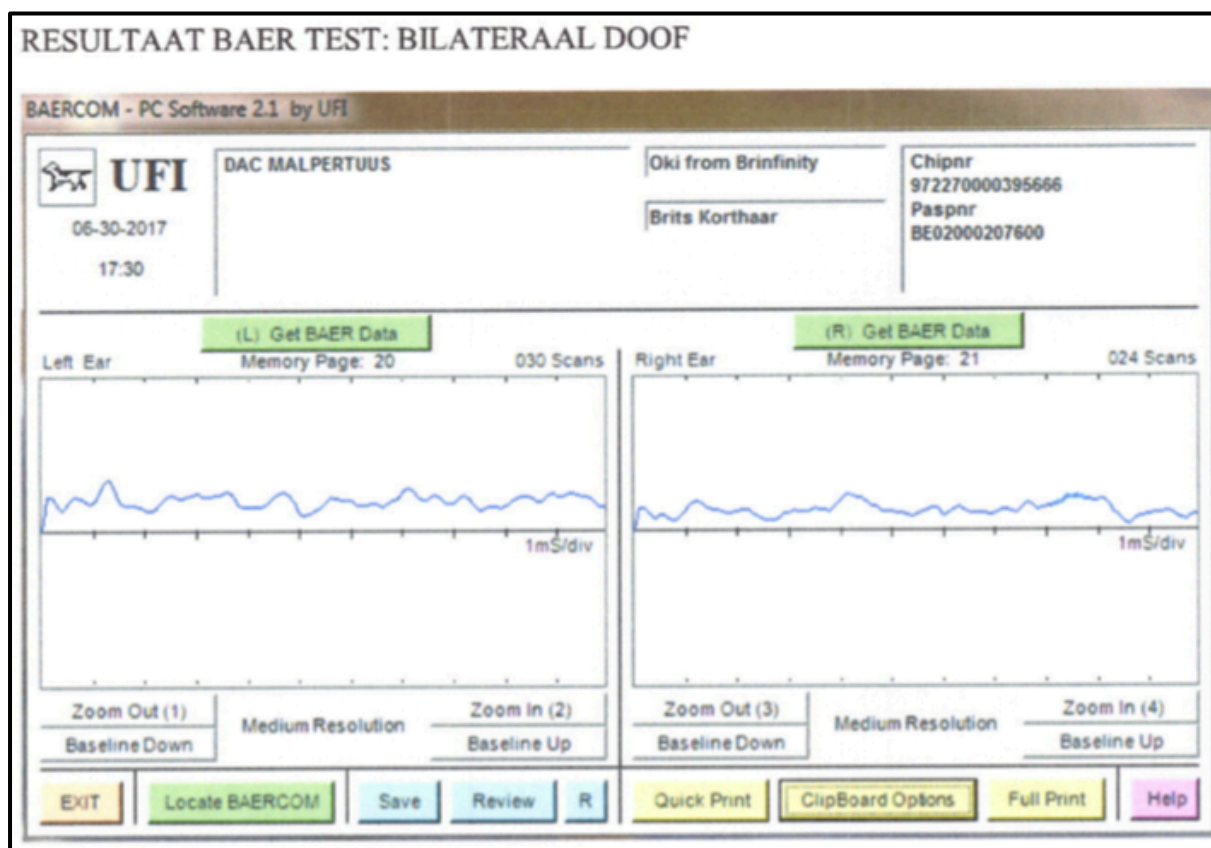
4.8 Fenotype: Wit

Drie witte individuen namen deel aan het onderzoek. De witte vachtkleur komt niet overeen met de kleurgenotypes van deze katten (tabel 11). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat deze dieren drager zijn van het W-allel op de W-locus. In deze literatuurstudie wordt de W-locus uitgebreid besproken in 1.6.1.1 W-locus – Dominant White en 1.8 Congenitale doofheid. Het dominant wit W-allel is epistatisch ten opzichte van alle andere vachtloci. Het maskeert bijgevolg andere kleuren en patronen. Het "onderliggend" fenotype komt naar boven in een nakomeling als deze het dominant wit allel niet over erft.

Tabel 11: Genotypes van de katten met een witte vachtkleur

Dossiernummer	Genotype	Fenotype
MG-36	Aa/B? ^s /c ^s c ^s /DD/EE	White
MG-66	aa/BB/CC/DD/EE	White
MG-41	a? ^s /b? ^s /C? ^s /D? ^s /E?	White

De kater met dossiernummer MG-41 is congenitaal doof. Deze aandoening is het gevolg van het dominant W-allel. Tegenwoordig moeten witte katten hierop getest vooraleer men ze als fokdier mag gebruiken. Om deze doofheid objectief vast te stellen is een BAER (Brainstem Auditory Evoked Response) test aangewezen. Ook bij deze kat werd de test afgenomen met als resultaat bilaterale doofheid (figuur 38).



Figuur 38: Baer test, uitgevoerd in DAC Malpertuus, Leenstraat 2A, 9070 Heusden (Kleurenatlas: MG-41)

De kruising WW x WW is verboden in de kattenfokkerij omwille van de verhoogde kans op doofheid (Cvejic et al. 2009).

Voor de kat met dossiernummer MG-36 wordt een heronderzoek aanbevolen om de allelen op de B-locus met zekerheid te bepalen. Ook voor het dier met dossiernummer MG-41 wordt een heronderzoek aanbevolen. Bij deze kat was de monster kwaliteit van de stalen onvoldoende en kon geen enkel allel van het kleurgetype bepaald worden. Aan de hand van het genotype van de moeder was een gedeeltelijke reconstructie mogelijk. Voor de drie witte katten wordt aangeraden de O-locus te laten testen. Dit gen werd niet opgenomen in het onderzoek maar het is wel mogelijk de genetische achtergrond van deze locus te laten achterhalen.

4.9 Vachtpatronen

Zoals reeds werd uitgelegd in 4.2.2 T-locus - Tabby patronen heeft elke kat het gen voor een bepaalde vachttekening. Of deze tekening zichtbaar is is afhankelijk van andere genen. Helaas

staat de genetische achtergrond van de T-locus tot nu toe onvoldoende beschreven in de literatuur en is het bijgevolg nog niet mogelijk om de genetische status te bepalen via een DNA-test.

In de kleurenatlas wordt in elk rapport onder opmerkingen vermeld wel (tabby) patroon zichtbaar is, wat enkel mogelijk is indien de kat een dominant A-allel bezit op de A-locus. Zonder DNA-test kan de juiste link tussen de T-locus en het vachtpatroon echter niet met zekerheid aangetoond worden.

5 Het DNA-profiel en ouderschapscontrole

Een DNA-profiel is net zo uniek als een vingerafdruk. Kattenfokkers vertrouwen op DNA-profielen om de correctheid van hun stambomen te verzekeren. Op basis hiervan kunnen genetische aandoeningen achterhaald worden, maar het kan ook gebruikt worden bij ouderschapscontroles.

In wat volgt worden de DNA-profielen van verschillende katten uit de kleurenatlas met elkaar vergeleken om een ouderschapscontrole te simuleren. De dieren met dossiernummer MG-11 en -17 worden uitgekozen respectievelijk als het moeder- en vaderdier. Voor drie proefdieren, met dossiernummer MG-5, -12 en -13, wordt een vereenvoudigde ouderschapstest uitgevoerd. Dit gebeurt op basis van 20 nucleobasenparen uit het DNA-profiel. Indien de vooropgestelde ouderdieren werkelijk de ouders zijn van één van deze dieren dient de nakomeling telkens één nucleotide van de moeder en één van de voeder te hebben overgeërfd. Indien dit niet het geval is, is de kans groot dat het proefdier een andere biologische vader en/of moeder heeft.

- Kattin MG-12 is daadwerkelijk een nakomeling van kattin MG-11 en kater MG-17.
- Kattin MG-13 is een nakomeling van kattin MG-11, maar niet van kater MG-17.
- Kattin MG-5 is geen nakoming van kattin MG-11 of kater MG-17.

In tabel 12 worden de DNA-profielen van de vijf katten weergegeven. Indien bepaalde nucleotideparen geen mogelijke combinaties zijn van het DNA van de ouderdieren staat het betreffende basenpaar bij kattin MG-12 **vet gedrukt** en bij kattin MG-5 *cursief*. Het 'incorrect' basenpaar van het betreffend ouderdier wordt op dezelfde manier weergegeven (**vet**/*cursief*).

Tabel 12: DNA-profielen (20 nucleobasen)

Loci	MG-13	MG-12	MG-5	MG-11 (kattin)	MG-17 (kater)
chrA1.13728185	G G	G G	G G	G G	G G
chrA1.147652232	G G	G G	G G	G G	G G
chrA1.161489899	A A	A A	<u>A G</u>	<u>A A</u>	<u>A A</u>
chrA1.182274661	G G	A G	A A	A G	A G
chrA1.203180122	A A	G A	A A	G A	A A
chrA1.225272697	A A	G G	G A	G A	G A
chrA1.254445788	G G	A A	G G	G A	G A
chrA1.277751565	G G	A G	A A	A G	A G
chrA1.35096216	A G	A A	G G	A G	A G
chrA1.8645803	G A	G A	G A	G A	G G
chrA1.90886901	C C	A C	<u>A A</u>	<u>C C</u>	A C
chrA2.105639377	A C	A C	A A	A C	A C
chrA2.127940273	A G	G G	G G	A G	A G
chrA2.14510517	A G	A A	A A	A G	A G
chrA2.171182940	A A	C C	<u>C C</u>	C A	A A
chrA2.177549293	A G	A A	A A	A G	A G
chrA2.21472877	G G	A A	A G	A G	G G
chrA2.217930062	G A	G A	<u>A A</u>	<u>G G</u>	G A
chrA2.33979426	G G	A A	G G	A G	G G
chrA2.65750322	G G	A A	<u>A A</u>	A G	G G

De nucleotiden in het DNA-profiel van de kattin MG-13 komen telkens overeen met die van één van de ouderdieren. Op basis hiervan kan besloten worden dat het dier daadwerkelijk een nakomeling is van kattin MG-11 en kater MG-17.

Niet alle nucleotiden in het DNA-profiel van de kattin MG-12 komen overeen met die van de ouderdieren. Op vier verschillende loci (chrA2.171182940, chrA2.21472877, chrA2.33979426, chrA2.65750322) komt geen mogelijke combinatie voor van de nucleotiden van de ouderdieren. Er valt telkens één nucleotide van het moederdier terug te vinden, maar niet van het vaderdier. Op basis hiervan kan besloten worden dat het dier een nakomeling is van kattin MG-11, maar waarschijnlijk niet van kater MG-17.

Ook de nucleotiden in het DNA-profiel van de kattin MG-5 komen niet altijd overeen met die van de ouderdieren. Op vijf verschillende loci komt geen mogelijke combinatie voor van de nucleotiden van de ouderdieren. In twee gevallen (chrA2.171182940, chrA2.65750322) valt telkens één nucleotide van het moederdier terug te vinden, maar niet van het vaderdier. Maar ook wat het moederdier betreft, valt er op twee loci (chrA1.90886901, chrA2.217930062) geen nucleotide terug te vinden afkomstig van kattin MG-11. Op locus chrA1.161489899 valt niet met zekerheid te zeggen of de adenine (A), aanwezig in het basenpaar van het proefdier,

afkomstig is van het moeder- of vaderdier. Op basis van deze vaststellingen kan besloten worden dat het dier waarschijnlijk geen nakomeling is van kattin MG-11 en kater MG-17.

De bevindingen gebaseerd op tabel 12 komen overeen met wat verwacht werd. Dit vereenvoudigd DNA-profiel is onvoldoende om deze vaststellingen met zekerheid te maken, maar simuleert hoe een ouderschapscontrole in zijn werk gaat.

V. ALGEMEEN BESLUIT

Het hoofddoel van deze studie was om een duidelijk overzicht te geven van de vachtkleuren die voorkomen bij huiskatten en hoe deze tot stand komen. De kleurenatlas zorgt ervoor dat de vachtkleur niet langer als een monogeen kenmerk maar als een polygeen kenmerk wordt benaderd. De onderlinge interactie van de kleurgenen op de Agouti- (A), Brown- (B), Color- (C), Dilute- (D) en Extensionlocus (E) wordt in kaart gebracht.

Toch bleek het fenotype bij heel wat dieren niet overeen te stemmen met wat verwacht werd op basis van het kleurengenotype. Er werden maar liefst 46 discordante of opvallende resultaten teruggevonden bij 38 van de 78 dieren. Hoewel het hier af en toe ging om een onbekend allel als gevolg van een mindere monsterkwaliteit, werd al snel duidelijk dat er nog veel onduidelijkheden bestaan omtrent de werking en het bestaan van kleurgenen. In heel wat gevallen werd verwezen naar een extra gen dat verantwoordelijk zou kunnen zijn voor de finale vachtkleur. Zo kwam onder meer de I-locus ter sprake. Bovendien kunnen enkele andere belangrijke kleurloci, zoals de O-en T-locus, nog niet standaard getest worden waardoor rapportering over deze genen en hun invloed op het uiteindelijke genotype ontbreekt.

De W- en S-locus werden niet getest in kader van deze scriptie, maar het is wel mogelijk de genetische achtergrond van deze loci bij huiskatten te achterhalen. De vachtkleur dominant wit en witte aftekeningen worden gecontroleerd door het KIT-gen. De genen die zorgen voor witte vlekken zijn echter nog niet allemaal gekend en niet alle witte aftekeningen zijn het resultaat van het KIT-gen. In de resultaten van testen op witte vlekken spreekt men over de S-locus, ookal bevindt de mutatie door insertie van FERV1 zich op de W-locus.

Uit de combinatie van de literatuurstudie en het uitgevoerd onderzoek kan geconcludeerd worden dat het biochemisch ontstaan van bepaalde kleuren nog onduidelijk is en verder dient uitgeklaard te worden. De talrijke opvallende en discordante resultaten zijn een teken van een gebrek aan kennis, waardoor vertekende fenotypes verwacht kunnen worden aan de hand van de onderzochte genotypes. De kleurenatlas bevat verschillende vachtkleurfenotypes die de basis kunnen vormen voor verder onderzoek.

VI. REFERENTIELIJST

- Aleksic-Kovacevic, S., Kukolj, V., Kureljusic, B., Marinkovic, D., Knezevic, D., Ignjatovic, I., ... Gledic, D. (2010). Role of hepatic stellate cells (HSCs) in the development of hepatic fibrosis in cats with polycystic kidney disease (PKD). *Acta veterinaria*, 60(4), 391–400. <https://doi.org/10.2298/AVB1004391A>
- Anderson, P. J. B., Rogers, Q. R., & Morris, J. G. (2002). Cats Require More Dietary Phenylalanine or Tyrosine for Melanin Deposition in Hair than for Maximal Growth. *The Journal of Nutrition*, 132(7), 2037–2042. <https://doi.org/10.1093/jn/132.7.2037>
- Aroca, P., Garcia-Borron, J. C., Solano, F., & Lozano, J. A. (1990). Regulation of mammalian melanogenesis I: partial purification and characterization of a dopachrome converting factor: dopachrome tautomerase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1035(3), 266–275. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(90\)90088-E](https://doi.org/10.1016/0304-4165(90)90088-E)
- Baer, K. E., & Helton, K. (1993). Multicentric Squamous Cell Carcinoma in situ Resembling Bowen's Disease in Cats. *Veterinary Pathology*, 30(6), 535–543. <https://doi.org/10.1177/030098589303000607>
- Beermann, F., Orlow, S. J., & Lamoreux, M. L. (2004). The Tyr (albino) locus of the laboratory mouse. *Mammalian Genome*, 15(10), 749–758. <https://doi.org/10.1007/s00335-004-4002-8>
- Bennett, D., & Lamoreux, M. L. (2003). The Color Loci of Mice – A Genetic Century. *Pigment Cell Res*, 16, 333–344.
- Bergsma, D. R., & Brown, K. S. (1971). White Fur, Blue Eyes, and Deafness in the Domestic Cat. *Journal of Heredity*, 62(3), 171–183. <https://doi.org/10.1093/jhered/62.3.171>
- Boissy, R. E., & Nordlund, J. J. (1997). Molecular Basis of Congenital Hypopigmentary Disorders in Humans: A Review. *Pigment Cell Res*, 10, 12–24.
- Box, N. F., & Terzian, T. (2008). The role of p53 in pigmentation, tanning and melanoma. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 21(5), 525–533. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2008.00495.x>
- Brown, D. E., Thrall, M., Walkley, S. U., & Wenger, D. A. (1994). Feline Niemann-Pick disease type C. *American Journal Of Pathology*, 144(6), 1412–1415.
- Cable, J., Jackson, I. J., & Steel, K. P. (1995). Mutations at the W locus affect survival of neural crest-derived melanocytes in the mouse. *Mech Dev.*, 50, 139–150.

- Cooksey, C. J., Garratt, P. J., Land, E. J., Pavel, S., Ramsden, C. A., Riley, P. A., & Smit, N. P. M. (1997). Evidence of the Indirect Formation of the Catecholic Intermediate Substrate Responsible for the Autoactivation Kinetics of Tyrosinase. *Journal of Biological Chemistry*, 272(42), 26226–26235. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.42.26226>
- Coudrier, E. (2007). Myosins in melanocytes: to move or not to move? *Pigment Cell Research*, 20(3), 153–160. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.2007.00376.x>
- Cvejic, D., Steinberg, T. A., Kent, M. S., & Fischer, A. (2009). Unilateral and Bilateral Congenital Sensorineural Deafness in Client-Owned Pure-Breed White Cats. *J Vet Intern Med*, 23, 392–395.
- David, V. A., Menotti-Raymond, M., Wallace, A. C., Roelke, M., Kehler, J., Leighty, R., ... Ryugo, D. K. (2014). Endogenous Retrovirus Insertion in the KIT Oncogene Determines White and White spotting in Domestic Cats. *G3 Genes|Genomes|Genetics*, 4(10), 1881–1891. <https://doi.org/10.1534/g3.114.013425>
- Eizirik, E., Johnson, W. E., Menotti-Raymond, M., Hannah, S. S., & O'Brien, S. J. (2003). Molecular Genetics and Evolution of Melanism in the Cat Family. *Current Biology*, 13, 448–453.
- Fitzpatrick, T. B., & Szabo, G. (1959). The melanocyte: Cytology and cytochemistry. *The journal of investigative dermatology*, 197–209.
- Furumura, M., Sakai, C., Abdel-Malek, Z., Barsh, G. S., & Hearing, V. J. (1996). The interaction of agouti signal protein and melanocyte stimulating hormone to regulate melanin formation in mammals. *Pigment Cell Research*, 9, 191–203. <https://doi.org/8948501>
- Geigy, C. A., Heid, S., Steffen, F., Danielson, K., Jaggy, A., & Gaillard, C. (2007). Does a pleiotropic gene explain deafness and blue irises in white cats? *The Veterinary Journal*, 173(3), 548–553. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.07.021>
- Gershony, L. C., Penedo, M. C. T., Davis, B. W., Murphy, W. J., Helps, C. R., & Lyons, L. A. (2014). Who's behind that mask and cape? The Asian leopard cat's Agouti (ASIP) allele likely affects coat colour phenotype in the Bengal cat breed. *Animal Genetics*, 45(6), 893–897. <https://doi.org/10.1111/age.12206>
- Geurts, R. (1973). De haarkleur bij het paard. *Centrum voor landbouwpubicaties en landbouwdocumentatie*, 18–31.
- Goding, C. R. (2000). Mitf from neural crest to melanoma: signal transduction and transcription in the melanocyte lineage. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 14, 1712–1728.

- Green, P. D., & Little, P. B. (1974). Neuronal Ceroid-lipofuscin Storage in Siamese Cats. *Can J Comp Med.*, 38(2), 207–212.
- Hofreiter, M. (2007). Pleistocene Extinctions: Haunting the Survivors. *Current Biology*, 17(15), 609–611. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.06.031>
- Imes, D. L., Geary, L. A., Grahn, R. A., & Lyons, L. A. (2006). Albinism in the domestic cat (*Felis catus*) is associated with a tyrosinase (TYR) mutation. *Animal Genetics*, 37(2), 175–178. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2005.01409.x>
- Ishida, Y., David, V. A., Eizirik, E., Schäffer, A. A., Neelam, B. A., Roelke, M. E., ... Menotti-Raymond, M. (2006). A homozygous single-base deletion in *MLPH* causes the dilute coat color phenotype in the domestic cat. *Genomics*, 88(6), 698–705. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2006.06.006>
- Jimbow, K., Hara, H., Vinayagamoorthy, T., Luo, D., Dakour, J., Yamada, K., ... Chen, H. (1994). Molecular Control of Melanogenesis in Malignant Melanoma: Functional Assessment of Tyrosinase and Lamp Gene Families by UV Exposure and Gene Co-Transfection, and Cloning of a cDNA Encoding Calnexin, A Possible Melanogenesis “Chaperone”. *The Journal of Dermatology*, 21(11), 894–906. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.1994.tb03309.x>
- Jimbow, K., Quevedo, W. C., Fitzpatrick, T. B., & Szabo, G. (1976). Some Aspects Of Melanin Biology: 1950–1975. *Journal of Investigative Dermatology*, 67(1), 72–89. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12512500>
- Kaelin, C. B., Xu, X., Hong, L. Z., David, V. A., McGowan, K. A., Schmidt-Kuntzel, A., ... Menotti-Raymond, M. (2012). Specifying and Sustaining Pigmentation Patterns in Domestic and Wild Cats. *Science*, 337(6101), 1536–1541. <https://doi.org/10.1126/science.1220893>
- Kakkis, E. D., Schuchman, E., He, X., Wan, Q., Kania, S., Wiemelt, S., ... Haskins, M. E. (2001). Enzyme Replacement Therapy in Feline Mucopolysaccharidosis I. *Molecular Genetics and Metabolism*, 72(3), 199–208. <https://doi.org/10.1006/mgme.2000.3140>
- Kitchener, A. C., Breitenmoser-Würsten, C., Eizirik, E., Gentry, A., Werdelin, L., Wilting, A., ... Tobe, S. (2017). A revised taxonomy of the Felidae. The final report of the Cat Classification Task Force of the IUCN/ SSC Cat Specialist Group. *Cat News*, (11), 0–80.
- Kuiper, H., Hewicker-Trautwein, M., & Distl, O. (2003). Cytogenetic and histologic examination of four tortoiseshell cats. *DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 110(11), 457–461.

- Lamoreux, L., & Robinson, R. (1971). Cat gene frequencies in Richmond, California. *Genetica*, 42(1), 61–64. <https://doi.org/10.1007/BF00154840>
- Lee, H.-O., Levorse, J. M., & Shin, M. K. (2003). The endothelin receptor-B is required for the migration of neural crest-derived melanocyte and enteric neuron precursors. *Developmental Biology*, 259(1), 162–175. [https://doi.org/10.1016/S0012-1606\(03\)00160-X](https://doi.org/10.1016/S0012-1606(03)00160-X)
- Loder, R. T., & Todhunter, R. J. (2018). Demographics of hip dysplasia in the Maine Coon cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 20(4), 302–307. <https://doi.org/10.1177/109861X17705554>
- Louwerens, M., London, C. A., Pedersen, N. C., & Lyons, L. A. (2005). Feline Lymphoma in the Post-Feline Leukemia Virus Era. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(3), 329.
- Lyons, L. A. (2010). Feline Genetics: Clinical Applications and Genetic Testing. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(4), 203–212. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2010.09.002>
- Lyons, L. A. (2012). Genetic testing in domestic cats. *Molecular and Cellular Probes*, 26(6), 224–230. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2012.04.004>
- Lyons, L. A., Foe, I. T., Rah, H. C., & Grahn, R. A. (2005). Chocolate coated cats: TYRP1 mutations for brown color in domestic cats. *Mammalian Genome*, 16(5), 356–366. <https://doi.org/10.1007/s00335-004-2455-4>
- Lyons, L. A., Imes, D. L., Rah, H. C., & Grahn, R. A. (2005). Tyrosinase mutations associated with Siamese and Burmese patterns in the domestic cat (*Felis catus*). *Animal Genetics*, 36(2), 119–126. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2005.01253.x>
- Lyons, L. A., & Kurushima, J. D. (2012). A Short Natural History of the Cat and Its Relationship with Humans. *The Cat*, 1254–1262. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0660-4.00042-9>
- MacDonald, K. A., Kittleson, M. D., & Kass, P. H. (2008). Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Left Ventricular Mass in Maine Coon Cats with Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Vet Intern Med*, 22, 335–341.
- Menotti-Raymond, M., David, V. A., Pflueger, S. M., Lindblad-Toh, K., Wade, C. M., O'Brien, S. J., & Johnson, W. E. (2007). Patterns of molecular genetic variation among cat breeds. *Genomics*, 91(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.08.008>
- Menotti-Raymond, M., David, V. A., Eizirik, E., Roelke, M. E., Ghaffari, H., & O'Brien, S. J. (2009). Mapping of the Domestic Cat “SILVER” Coat Color Locus Identifies a Unique

- Genomic Location for Silver in Mammals. *Journal of Heredity*, 100(suppl_1), S8–S13.
<https://doi.org/10.1093/jhered/esp018>
- Morgan, E. (1939). Colour in Animals and its Significance in Tropical Countries. *The Veterinary Journal*, 95(7), 280–282. [https://doi.org/10.1016/S0372-5545\(17\)35558-X](https://doi.org/10.1016/S0372-5545(17)35558-X)
- Morrill, R. B., & Todd, N. B. (1978). Mutant allele frequencies in domestic cats of Denver, Colorado. *Journal of Heredity*, 69(2), 131–134.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a108898>
- Nordlund, J. J., Boissy, R. E., Hearing, V. J., King, R. A., Oetting, W. S., & Ortonne, J. P. (2007). *The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology* (2de editie). Blackwell Publishing Ltd.
- Novacek, M. J. (1986). A Biogeographic Event: The Great American Biotic Interchange. *Science*, 231(4741), 1021–1022. <https://doi.org/10.1126/science.231.4741.1021>
- O'Brien, S. J., & Johnson, W. E. (2007). The evolution of cats. *Scientific American*, 297(1), 68–75. Geraadpleegd van <http://www.bionica.info/biblioteca/O%27brien2007EvolutionCats.pdf>
- O'Brien, S. J., Johnson, W. E., Driscoll, C., Pontius, J., Pecon-Slattery, J., & Menotti-Raymond, M. (2008). State of cat genomics. *Trends in Genetics*, 24(6), 268–279.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2008.03.004>
- Opitz, J. M. (2015). Of mice and cats (both calico): Mary F Lyon, FRS (1925-2014). *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(9), 1957–1961.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37141>
- Ortonne, J.-P., & Prota, G. (1993). Hair Melanins and Hair Color: Ultrastructural and Biochemical Aspects. *Journal of Investigative Dermatology*, 101(1), 82–89.
- Peterschmitt, M., Grain, F., Arnaud, B., Deléage, G., & Lambert, V. (2009). Mutation in the melanocortin 1 receptor is associated with amber colour in the Norwegian Forest Cat. *Animal Genetics*, 40(4), 547–552. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2009.01864.x>
- Rah, H., Maggs, D. J., Blankenship, T. N., Narfstrom, K., & Lyons, L. A. (2005). Early-Onset, Autosomal Recessive, Progressive Retinal Atrophy in Persian Cats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(5), 1742. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1019>
- Raposo, G., & Marks, M. S. (2002). The Dark Side of Lysosome-Related Organelles: Specialization of the Endocytic Pathway for Melanosome Biogenesis. *Traffic*, 3, 237–248.
- Robinson, R., & Kerkut, G. A. (1977). *Genetics for Cat Breeders: International Series in Pure and Applied Biology*. Oxford, Engeland: Pergamon Press.

- Sato, S., Otake, T., Suzuki, C., Saburi, J., & Kobayashi, E. (2007). Mapping of the Recessive White Locus and Analysis of the Tyrosinase Gene in Chickens. *Poultry Science*, 86(10), 2126–2133. <https://doi.org/10.1093/ps/86.10.2126>
- Schmidt-Küntzel, A., Eizirik, E., O'Brien, S. J., & Menotti-Raymond, M. (2005). Tyrosinase and Tyrosinase Related Protein 1 Alleles Specify Domestic Cat Coat Color Phenotypes of the albino and brown Loci. *Journal of Heredity*, 96(4), 289–301. <https://doi.org/10.1093/jhered/esi066>
- Schneider, A., David, V. A., Johnson, W. E., O'Brien, S. J., Barsh, G. S., Menotti-Raymond, M., & Eizirik, E. (2012). How the Leopard Hides Its Spots: ASIP Mutations and Melanism in Wild Cats. *Plos One*, 7(12), 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050386>
- Searle, A. G. (1990). Comparative genetics of albinism. *Ophthalmic Paediatrics and Genetics*, 11(3), 159–164. <https://doi.org/10.3109/13816819009020974>
- Serpell, J. A. (2000). *The domestic cat: The biology of its behaviour* (2de editie). Cambridge, Verenigd Koninkrijk: Cambridge University Press.
- Sonntag, Q., & Overall, K. L. (2014). Key determinants of dog and cat welfare: behaviour, breeding and household lifestyle. *Rev Sci Tech.*, 33(1), 213–220.
- Sturm, R. A., Teasdale, R. D., & Box, N. F. (2001). Human pigmentation genes: identification, structure and consequences of polymorphic variation. *Gene*, 277, 49–62.
- Sulaimon, S. S., & Kitchell, B. E. (2002). Review article The biology of melanocytes. *Veterinary Dermatology*, 14, 57–65.
- Thiruvankadan, A. K., Kandasamy, N., & Panneerselvam, S. (2008). Coat colour inheritance in horses. *Livestock Science*, 117(2–3), 109–129. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2008.05.008>
- Tobin, D. J. (2010). The cell biology of human hair follicle pigmentation. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 24(1), 75–88. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2010.00803.x>
- Turner, P., & Robinson, R. (1980). Melanin inhibitor: a dominant gene in the domestic cat. *Journal of Heredity*, 71(6), 427–428. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a109401>
- Turner, P., Robinson, R., & Dyte, C. E. (1981). Blue-eyed albino: A new albino allele in the domestic cat. *Genetica*, 56(1), 71–73. <https://doi.org/10.1007/BF00126932>

- Venema, C., & Patterson, C. (2010). Feline Asthma: What's New and where might Clinical Practice be Heading? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(9), 681–692. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.07.012>
- Vigne, J. D. (2004). Early Taming of the Cat in Cyprus. *Science*, 304(5668), 259–259. <https://doi.org/10.1126/science.1095335>
- Virtual Classroom Biology, Radboud Universiteit Nijmegen*. (2011). Geraadpleegd op 10 mei 2019, van <https://www.vcbio.science.ru.nl/fesem/applets/hair/>
- Volta, A., Manfredi, S., Gnudi, G., Gelati, A., & Bertoni, G. (2010). Polycystic kidney disease in a Chartreux cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(2), 138–140. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.06.001>
- Ware, W. (2011). Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine. In *Cardiovascular Disease in Small Animal Medicine* (pp. 300–319).
- Werdelin, L., & Olsson, L. (1997). How the leopard got its spots: a phylogenetic view of the evolution of felid coat patterns. *Biological Journal of the Linnean Society*, 62(3), 383–400. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8312.1997.tb01632.x>
- Werdelin, L., Yamaguchi, N., Johnson, W. E., & O'Brien, S. J. (2010). Phylogeny and evolution of cats (Felidae). In D. Macdonald & A. Loveridge (Red.), *The biology and conservation of wild felid* (pp. 59–82). Geraadpleegd van https://www.researchgate.net/publication/266755142_Phylogeny_and_evolution_of_cats_Felidae
- What is the link between a cat's eye color and auditory function? (2015). Geraadpleegd op van https://www.quora.com/What-is-the-link-between-a-cats-eye-color-and-auditory-function?fbclid=IwAR1Ui77_0u8wAeAMg0lus03cEOLLkPu03jmEGS9Rip9gE7byJbbLbuUwYfM
- Whiting, P. W. (1915). Shorter articles and discussions: the tortoiseshell cat. *The American Naturalist*, 49, 518–520.
- Yu, S., Rogers, Q. R., & Morris, J. G. (2001). Effect of low levels of dietary tyrosine on the hair colour of cats. *Journal of Small Animal Practice*, 42, 176–180.
- Zoran, D. L. (2002). The carnivore connection to nutrition in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(11), 1559–1567. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.1559>