

УДК 575.224:599.742.73:636.8.09

А. Н. Лысенко, Г. Г. Гончаренко, С. А. Зяцьков

**ЧАСТОТЫ МУТАНТНЫХ ГЕНОВ ОКРАСА
И ИХ СВЯЗЬ С ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ У ДОМАШНИХ КОШЕК *FELIS CATUS***

В результате проведенных в г. Гомеле исследований популяции *Felis catus* (L.) с использованием 7 генов, контролирующих окрас и структуру меха, был установлен спектр заболеваний, который встречается у домашних кошек в этом городе. Выявлено, что особи *Felis catus*, мутантные по генам окраса и по структуре меха, достоверно больше подвержены различным заболеваниям, чем особи с аллелями «дикого типа». Установлена достоверная связь черепаховых окрасов (генотип **Oo**) *Felis catus* с предрасположенностью к образованию опухолей различного генеза.

Введение

Во многих странах кошка остается незаменимым помощником человека, защищая хлебные запасы от грызунов. Подсчитано, что одна кошка, охотясь на мышей, спасает от них в год до 10 тонн зерна [1].

Сегодня кошка *Felis catus* L. становится наиболее распространенным домашним животным после собаки *Canis familiaris* L. Согласно последним данным, в мире более 500 миллионов кошек. Больше всего их в США – более 80 миллионов [2]. Только на корм для кошек в этой стране ежегодно тратится около 6 миллиардов долларов [1].

Несмотря на это, геном *Felis catus* начал изучаться сравнительно недавно. В начале 2002 года стартовал проект «Геном кошек» (The feline genome project) [3]. Согласно данным, полученным при интенсивных медицинских исследованиях в ветеринарной практике, у кошек обнаружено свыше 250 наследственных заболеваний, многие из которых аналогичны таковым у человека [4].

Не так давно домашняя кошка стала использоваться как модельный объект для генетического анализа [4], [5]–[7]. Полученные молекулярно-генетические данные выявили, что среди млекопитающих наиболее близким геномом к приматам и человеку обладают именно кошки [8]–[10].

За последние два столетия селекционерам удалось вывести около 57 пород *Felis catus*, признанных крупнейшими обществами любителей домашних кошек (CFA и TICA) [11]. Такое большое разнообразие пород возникло благодаря искусственному отбору, производимому человеком по группе генов, ответственных за окраску меха, структуру волоса и морфологию [12].

Целью настоящей работы было выявить основные заболевания, которые встречаются у домашних кошек г. Гомеля, оценить связь заболеваний *Felis catus* с генами, отвечающими за окраску и структуру шерсти *F. catus*.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось во втором по численности населения городе Республики Беларусь (Гомеле), насчитывающем более полумиллиона жителей и являющемся крупнейшим культурно-промышленным центром.

Всего было проанализировано 825 взрослых животных *Felis catus*. Для анализа животные были разбиты на 2 выборки. В первую выборку вошли особи с различными заболеваниями, поступившие в учреждение «Гомельская городская ветеринарная станция» – ГГВС (145 особей). Вторую выборку составили здоровые особи (680 животных).

Идентификация наблюдаемых заболеваний проводилась с помощью стандартных методик с применением методов патологоанатомического вскрытия, клинического осмотра, гематологических методов, рентгенографии [13]–[18].

На втором этапе наших исследований в каждой из выборок домашних кошек были изучены частоты встречаемости мутантных аллелей, сцепленных с полом локуса Orange, – доминантный аллель **O**, а также шести аутосомных локусов (Agouti – рецессивный аллель **a**, Dilute – рецессивный аллель **d**, Long hair – рецессивный аллель **l**, Piebald spotting – доминантный

аллель **S**, White – доминантный аллель **W**, Tabby – рецессивный аллель **t^b**). Все мутантные аллели, за исключением аллеля **I**, влияют на окраску шерстного покрова и характер его распределения. Аллель **I** в гомозиготе определяет длинную шерсть. Фенотипическое проявление аллелей и их взаимодействие подробно описаны нами ранее [19], [20] и имеются в других работах [12], [21].

Частоты рецессивных аллелей (q) определялись путем извлечения квадратичного корня из частот соответствующих мутантных фенотипов, а доминантных (p) – из соотношения: $p = 1 - q$. Ошибки частот для рецессивных и доминантных аллелей подсчитывались по следующим

формулам: $\sqrt{\frac{1-q^2}{4n}}$ и $\sqrt{\frac{p(2-p)}{4n}}$, где n – общее число исследованных животных, определенное

для каждого локуса с учетом того, что аллель **W** эпистатичен относительно всех аллелей, аллель **O** – относительно аллеля **a**. Кроме того, аллель **a**, находясь в гомозиготе, подавляет проявление аллелей **T** и **t^b**.

Частоту аллеля **O** определяли из соотношения: $q = \frac{2a+b}{2n}$, где a – фактически

наблюдаемое число животных с генотипом **O-** (оранжевые), b – фактически наблюдаемое число животных с генотипом **O/o** (черепаховые) и n – общее число исследованных по данному локусу животных ($n = a + b + c$, где c – число неоранжевых животных с генотипом **oo**). Ожидаемые значения a , b , c были получены из соотношений:

$$\frac{1}{2}qn(1+q); \quad qn(1-q) \quad \text{и} \quad \frac{1}{2}n(2-q)(1-q).$$

Ошибка (q **O**) вычислялась по формуле: $\sqrt{\frac{q(2-3q)}{(3-4q)n}}$.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью специализированного пакета анализа данных *Microsoft Excel* и программы *Statistica, версия 6.0*.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного исследования заболеваемости особей *Felis catus* в г. Гомеле нами было выявлено 28 различных заболеваний. Следует отметить, что исследование заболеваемости *Felis catus* на юго-востоке Беларуси ранее практически не проводилось.

Спектр заболеваний и встречаемость каждого из них у кошек *Felis catus* г. Гомеля приведены в таблице 1. Среди 28 обнаруженных заболеваний 8 оказались наследственными. Из них 6 имели моногенный характер наследования (грыжа, непроходимость кишечника, врожденный порок развития конечностей, аномалия развития почек, мукополисахаридоз, гемофилия) и 2 – полигенный (мочекаменная болезнь, опухоли различного генеза). Наследственный характер данных заболеваний отмечался нами согласно работе О'Брайена с соавторами [22].

Из таблицы 1 видно, что из 28 наблюдаемых заболеваний наиболее часто (от 8 до 19) встречались: опухоли различного генеза, дерматит, демодекоз, стоматит, мочекаменная болезнь, отит, бронхит, конъюнктивит. Из них наследственными оказались только два заболевания: опухоли различного генеза и мочекаменная болезнь. 12 заболеваний следует отнести к редким, поскольку они встречались 1–2 раза, причем наследственными из них было 5: непроходимость кишечника, врожденный порок развития конечностей, аномалия развития почек, мукополисахаридоз, гемофилия.

Следует отметить, что у некоторых кошек было встречено одновременно несколько заболеваний, в связи с этим общее число отмеченных случаев в таблице 1 больше размера взятой выборки (145).

Особого внимания заслуживает группа заболеваний, внесенных нами под одним названием – гельминтозы, поскольку кошка живет рядом с человеком и может являться источником заражения его гельминтами.

Таблица 1 – Спектр заболеваний у кошек *Felis catus* и их встречаемость в г. Гомеле

Заболевание	Количество особей с данным заболеванием
опухоли	19
дерматит	17
демодекоз	14
стоматит	14
мочекаменная болезнь	12
отит	10
гельминтозы	9
бронхит	9
конъюнктивит	8
цистит	6
грыжа	6
экзема	5
гастрит	4
зубной камень	4
аллергия	3
алопеция	3
хронич. недостаток кальция	2
непроходимость кишечника	2
вирусная инфекция	2
гепатит	2
остеопороз	2
кальцивироз	1
врожд. порок развития конечностей	1
иммунодефицит	1
аномалия развития почек	1
ЖДА	1
гемофилия	1
мукополисахаридоз	1
Всего	160

Среди 9 идентифицированных случаев гельминтоза встречались: аскаридоз – у 6 особей, дифиллоботриоз – у 1, анкилостоматоз – у 1, описорхоз – у 1. Следует подчеркнуть, что гельминтозы не могут быть наследственными заболеваниями, поскольку после проведения дегельминтизации животного не происходит передачи данного заболевания потомству на генетическом уровне.

На втором этапе наших исследований мы осуществили попытку оценить связь вышеперечисленных заболеваний *Felis catus* с генами, отвечающими за окраску и структуру шерсти *F. catus*. Нами были рассчитаны частоты встречаемости мутантных аллелей по 7 генам окраса и структуры меха отдельно у здоровых и больных особей. Полученные данные по частотам встречаемости аллелей приведены в таблице 2.

Исходя из данных, представленных в таблице 2, следует отметить высокие частоты для мутантных аллелей a, l и d, значения которых в исследуемых выборках варьировали от 38 до 86%. Мутантные аллели S и O характеризовались средним значением частот встречаемости, поскольку в исследованных популяциях имелись величины от 18 до 34%. Мутантные аллели локусов White и Tabby встречались с низкой частотой.

Таблица 2 – Аллельные частоты по семи генам окраса и структуры меха для здоровых и больных особей *Felis catus* г. Гомеля

Аллель	Соотношение фенотипов		Частота мутантного аллеля	
	здоровые	больные	здоровые	больные
a	278/588	76/103	0,688 ± 0,015	0,859 ± 0,025
d	95/666	35/136	0,378 ± 0,018	0,507 ± 0,037
l	135/686	57/145	0,444 ± 0,017	0,627 ± 0,032
O	165/666	48/136	0,183 ± 0,013	0,298 ± 0,037
S	302/666	60/136	0,327 ± 0,014	0,336 ± 0,03
W	20/686	9/145	0,015 ± 0,003	0,032 ± 0,01
tb	5/320	-	0,125 ± 0,028	-

Наглядное изображение результатов сравнительного анализа частот встречаемости мутантных аллелей среди здоровых и больных кошек г. Гомеля приведено в виде диаграммы на рисунке 1.

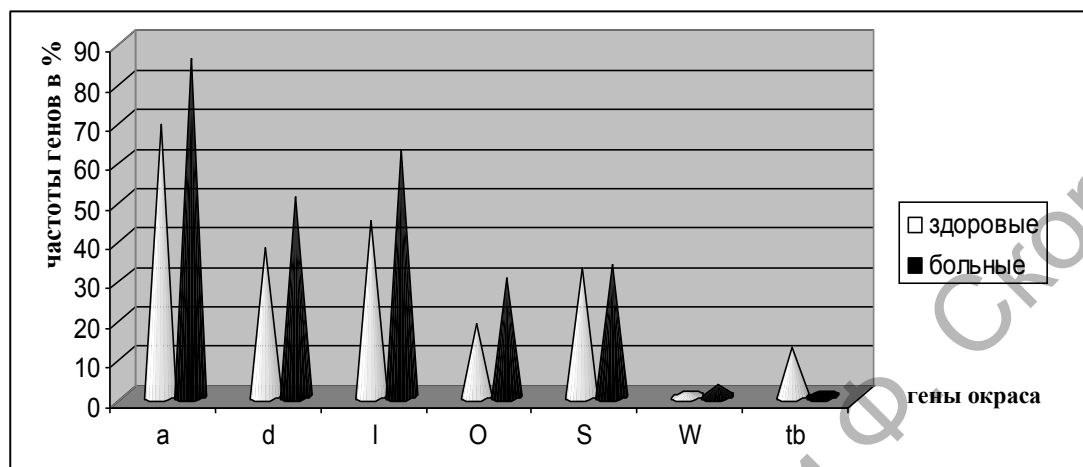


Рисунок 1 – Сравнительный анализ генетической структуры среди здоровых и больных особей *Felis catus* г. Гомеля

На рисунке хорошо видно, что среди больных особей *Felis catus* наблюдаются более высокие значения частот мутантных аллелей по 6 генам (Agouti, Dilute, Long hair, Orange, Piebald spotting, White). Отличия в аллельных частотах варьировали от 1% для аллеля S до 18% для l. Причем различия в аллельных частотах по 4 генам (Agouti, Orange, Dilute, Long hair) оказались статистически высокодостоверными ($P < 0,001$).

Следует также отметить, что особей немутантного, «дикого», окраса (генотип A-) среди здоровых кошек оказалось 31%, а среди больных – только 14%. Столь высокое отличие по данному генотипу неслучайно и может говорить о большей устойчивости «дикого» окраса кошек к различным болезням.

В то же время следует особо подчеркнуть, что обнаруженные глистные инвазии не показали какой-либо связи с тем или иным мутантным геном окраса и структуры меха *Felis catus*, поскольку все гельминтозы встречались с одинаковой частотой у особей с различным окрасом.

Таким образом, проведенный нами анализ выявил существенное отличие генетической структуры здоровых и больных особей *Felis catus* г. Гомеля. Домашние кошки, несущие в своем генотипе мутантные аллели генов окраса и структуры меха, достоверно больше подвержены различным заболеваниям, чем особи с аллелями «дикого типа». Это может объясняться тем, что мутация в гене затрагивает не только определенную цветовую вариацию шерсти, но и процессы развития, и регуляцию различных систем организма.

В ходе проведенных нами исследований был получен еще один интересный результат, касающийся связи мутантных по генам окраса генотипов и болезней кошек. Оказалось, что среди спектра различных генотипов больных кошек только один – Oo («черепаховые» кошки) – достоверно предрасположен к развитию опухолей различного генеза, поскольку из 15 черепаховых опухолей были встречены у 10 (66,7%), тогда как во всей выборке из 145 кошек опухоли найдены только у 19 (13,1%).

Выводы

Таким образом, в результате проведенной работы было установлено, что у домашних кошек г. Гомеля встречается 28 заболеваний, из них 8 оказались наследственными (6 – с моногенным характером наследования и 2 – с полигенным).

Выявлено, что особи *Felis catus*, мутантные по генам окраса и структуры меха, достоверно больше подвержены различным заболеваниям, чем особи с аллелями «дикого типа».

Установлена достоверная связь «черепаховых» (мозаичных) окрасов (генотип Oo) *Felis catus* с предрасположенностью к образованию опухолей различного генеза.

Исследования проводились в рамках темы ГБЦМ 11-32 «Разработка молекулярно-генетических технологий для диагностики возбудителей описторхоза в окончательных и промежуточных хозяевах», а также были поддержаны грантом Президента Республики Беларусь для деятелей науки, образования и здравоохранения (№ 147 рп 2007) и грантом стипендиального фонда Президента РБ по поддержке талантливой молодежи (№ 32 рп 2009).

Авторы статьи выражают глубокую признательность за оказанную помощь при проведении исследований сотрудникам учреждения «Гомельская городская ветеринарная станция».

Літэратура

1. Bateson, P. The Domestic cat. The biology of its behavior / P. Bateson, D. C. Turner. – Cambridge : Cambridge University Press, 1998. – 256 p.
2. Fagle, B. The New Encyclopedia of the cat / B. Fagle, D. Headon. – New York : DK Adult, 2001. – 272 p.
3. The Feline Genome Project / S. J. O'Brien [etc.] // *Annu Rev Genet.* – 2002. – V. 36. – P. 657–686.
4. Nicholas, F. W. Mendelian inheritance in animals (MIA) / F. W. Nicholas, S. C. Brown, P. R. L. Tissier // *Ann. Hum. Genet.* – 2003. – V. 53. – P. 89–140.
5. O'Brien, S. J. Genetic mapping in mammals: chromosome map of domestic cat / S. J. O'Brien, W. G. Nash // *Science.* – 1982. – V. 216. – P. 257–265.
6. Comparative gene mapping in the domestic cat (*Felis catus*) / S. J. O'Brien [etc.] // *J Hered.* 1997a. – V. 88. – P. 408–414.
7. O'Brien, S. J. Comparative genomics: lessons from cats / S. J. O'Brien, J. Wienberg, L. A. Lyons // *Trends Genet.* 1997b. – V. 13. – P. 393–399.
8. Second-Generation Integrated Genetic Linkage/Radiation Hybrid Maps of the Domestic Cat (*Felis catus*) / M. Menotti-Raymond // *Journal of Heredity.* – 2003. – V. 94(1). – P. 95–106.
9. Genome maps 10. Comparative genomics. Mammalian radiations / S. J. O'Brien [etc.] // *Science*, 1999a. – V. 286. – P. 463–478.
10. The promise of comparative genomics in mammals / S. J. O'Brien [etc.] // *Science*, 1999b. – V. 286. – P. 458–462, 479–481.
11. Patterns of molecular genetic variation among cat breeds / M. Menotti-Raymond [etc.] // *Genomics.* – 2008. – V. 91. – P. 1–11.
12. Robinson, R. Genetics for Cat Breeders / R. Robinson. – London : Pergamon Press, 1977. – 202 p.
13. Тилли, Л. Болезни кошек и собак / Л. Тилли, Ф. Смит. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 848 с.
14. Практикум по общей ветеринарной хирургии / И. А. Калашни [etc.]. – М. : Агропромиздат, 1988. – 303 с.
15. Абрамова, Л. А. Фармакотерапевтический справочник ветеринарного врача / Л. А. Абрамова. Ростов н/Д : Феникс, 2003. – 204 с.
16. Щербаков, Г. Г. Внутренние незаразные болезни животных / Г. Г. Щербаков, А. В. Коробов. – СПб. : Лань, 2002. – 21 с.
17. Кондрахин, И. П. Внутренние незаразные болезни животных / И. П. Кондрахин, Г. А. Таланов, В. В. Пак. – М. : КолоС, 2003. – 431 с.
18. Курятова, Е. В. Диспансеризация собак и кошек : метод. указания / Е. В. Курятова, П. С. Кисиленко, Н. С. Кухаренко. – Благовещенск : ДальГАУ, 2004. – С. 4–17.
19. Гончаренко, Г. Г. Генетика. Анализ наследственных закономерностей на генах меха кошек *Felis catus* / Г. Г. Гончаренко, С. А. Зятков. – Гомель : ГГУ им. Ф. Скорины, 2007. – 108 с.
20. Зятков, С. А. Характер наследования и механизмы взаимодействия генов окраски меха у домашних кошек / С. А. Зятков // *Изв. Гомел. гос. ун-та им. Ф. Скорины*, 2007. – № 6(45). – С. 81–86.
21. Бородин, П. М. Кошки и гены / П. М. Бородин. – М. : Зоосалон, 1995. – 144 с.
22. Генетика кошки / С. О'Брайен [др.]. – Новосибирск : ВО «Наука», 1993. – 213 с.

Summary

The spectrum of diseases, that *Felis catus domestidus* living in Gomel the second city by population in Belarus have, was determined in the result of carried out research of *Felis catus* population with use of 7 genes, which control colour and structure of fur was determined.

Поступила в редакцию 01.09.11.