

Мутантные гены окраса и их связь с заболеваемостью в популяции домашних кошек *Felis catus* L. юго-востока Беларуси

А.Н. Лысенко, Г.Г. Гончаренко, Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины (Гомель, Беларусь)

Ключевые слова: генетическая структура, гены окраса, кошка домашняя *Felis catus*, наследственные заболевания, популяция, характер наследования
Сокращения: *кб* — килобаза, *СФА* — Cat Fanciers' Association (Ассоциация любителей кошек), *ТІСА* — The International Cat Association (Международная регистрация кошек), *PKD* — polycystic kidney disease (поликистозное почечное заболевание)

Введение

Согласно последним данным, в мире насчитывается более 500 млн домашних кошек. Больше всего их в США — свыше 80 млн [11]. Только на корма для кошек в этой стране ежегодно тратится около 6 млрд долларов [9]. *Felis catus* становится наиболее распространенным домашним животным после собаки (*Canis familiaris* L).

За последние два столетия селекционерам удалось вывести около 57 пород *F. catus*, получивших признание крупнейших обществ любителей домашних кошек — СФА и ТІСА [12]. Такое большое разнообразие пород возникло благодаря искусственному отбору, производимому человеком по группе генов, ответственных за окраску меха, структуру волоса и морфологию [20].

Не так давно домашнюю кошку стали использовать как модельный объект для генетического анализа [14...16]. В 2002 г. стартовал проект «Геном кошек» (The feline genome project) [17]. Полученные молекулярно-генетические данные выявили, что среди млекопитающих наиболее близким геномом к приматам и человеку обладают именно кошки [13, 18, 19]. У кошек обнаружено свыше 250 наследственных заболеваний, многие из которых аналогичны таковым у человека [17].

Следует отметить, что на территории восточнославянских государств изучение и анализ наследственных отклонений и факторов, обуславливающих их развитие, у домашних кошек практически не проводились, поэтому определение спектра заболеваний в популяциях *F. catus* данного региона и выявление их связи с генами пигментогенеза является чрезвычайно актуальным направлением исследований.

Цель исследования

Выявить основные заболевания, встречающиеся у домашних кошек юго-востока Беларуси, и оценить связь этих заболеваний с генами, отвечающими за окраску и структуру шерсти у *F. catus*.

Материалы и методы

Исследование выполнено во втором по численности населения городе Республики Беларусь — Гомеле, являющемся крупнейшим культурно-промышленным центром.

Всего в г. Гомеле было проанализировано 831 взрослое животное *F. catus*. Для популяционно-генетического анализа использовали 2 выборки кошек. В первую включили кошек с различными заболеваниями, поступивших в учреждение «Гомельская городская ветеринарная станция» (n=145), во вторую — здоровых представителей вида *F. catus* (n=686).

Заболевания идентифицировали с помощью стандартных методик патолого-анатомического вскрытия, клинического осмотра, гематологических и рентгенологических исследований [1, 6, 8]. Названия болезней приведены в соответствии с их нозологической классификацией (табл. 1) [1, 6].

Заболевание	Число кошек с данным заболеванием
Аллергии:	
поллиноз (pollinosis)	3
аллергический дерматит (dermatitis allergica)	17
Новообразования (neoplasmata)	19
Демодекоз (demodicosis)	14
Стоматит (stomatitis)	14
Мочекаменная болезнь (urolithiasis)	12
Отит среднего и внутреннего уха (otitis)	10
Гельминтозы:	
нематодозы (nematodosis)	7
цестодозы (cestodosis)	1
трематодозы (trematodosis)	1
Бронхит (bronchitis)	9
Воспаление конъюнктивы (conjunctivitis)	8
Уроцистит (urocystitis)	6
Грыжи:	
пупочная (hernia omphalocele)	5
паховая (hernia inguinalia)	1
Экзема (aeksema)	5
Гастрит (gastritis)	4
Гингивит (gingivitis)	4
Остеопороз (osteoporosis)	4
Алопеция гнездная (alopecia areata)	3
Врожденная кишечная непроходимость (ileus)	2
Гепатит (hepatitis)	2
Лептоспироз (leptospirosis)	2
Врожденная гипоплазия суставов (hypoplasia artus)	1
Иммунодефицит (FIV)	1
Кальцивироз (calicivirus)	1
Врожденный поликистоз почек (polycystosis renis)	1
Железодефицитная анемия (hypoferremiac anaemia)	1
Гемофилия (haemophilia)	1
Мукополисахаридоз (mucopolysaccharidosis)	1
Всего	160

В каждой из выборок домашних кошек была изучена частота мутантных аллелей сцепленного 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 **l**, влияют на окраску шерстного покрова и характер его распределения. Аллель **l** в гомозиготе определяет длинную шерсть. Фенотипическое проявление аллелей и их взаимодействие подробно описаны нами ранее [3, 4] и имеются в других работах [2, 20].

У *F. catus*, как и у большинства млекопитающих, нормальный, или так называемый «дикий окрас», меха (серый полосатый, генотип А-Т-) возникает в результате специфического распределения гранул оранжевого (феомеланина) и черного (эумеланина) пигмента [3]. У кошек такого окраса черные пигментные кольца чередуются с желтыми по всей длине волоса. Именно такое расположение пигментных гранул дает типичную серую окраску, или агути. Кроме того, для кошек «дикого окраса» характерна полосатая тигровость за счет развития тонких полос, тянущихся по телу кошки параллельно друг другу вниз. Все остальные цветовые вариации окраса шерсти являются мутациями. Кошки с мутациями, обнаруженные на территории юго-востока Беларуси, представлены на рисунке 1.

Частоту рецессивных аллелей (*q*) определяли путем извлечения квадратичного корня из частот соответствующих мутантных фенотипов, а доминантных (*p*) — по формуле: $p = 1 - q$. Ошибки частот для рецессивных и доминантных аллелей определяли по следующим формулам:

$$\sqrt{\frac{1-q^2}{4n}} \text{ и } \sqrt{\frac{p(2-p)}{4n}}$$

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 не оранжевых животных с генотипом **oo**). Ожидаемые значения *a*, *b*, *c* были получены соответственно из соотношений:

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

Ошибку (*q O*) вычисляли по формуле:

$$\sqrt{\frac{q(2-3q)}{(3-4q)n}} \quad [5].$$

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

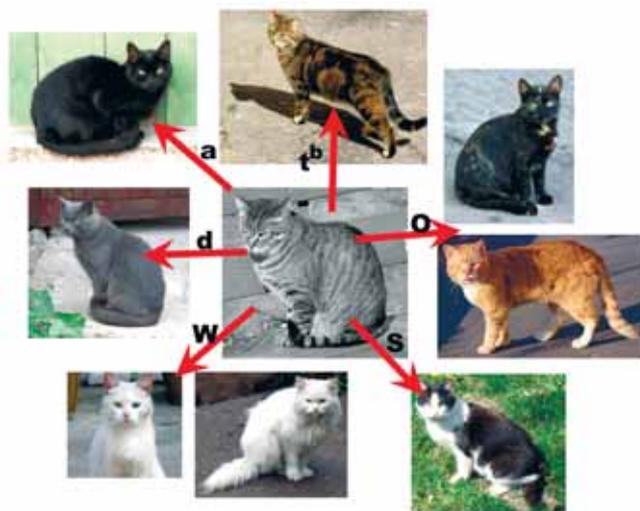


Рис. 1. Мутации в окрасе шерстного покрова кошек *F. catus*

Результаты и обсуждение

В ходе первого этапа исследования нами было выявлено 26 различных заболеваний, встречающихся у кошек в г. Гомеле. Среди них 8 оказались наследственными, из которых 3 имели моногенный характер наследования (мукополисахаридоз, гемофилия, врожденный поликистоз почек) и 5 — полигенный (грыжа, врожденная кишечная непроходимость, врожденная гипоплазия суставов, мочекаменная болезнь, новообразования различного генеза). Наследственный характер данных заболеваний был указан нами согласно работе О. Брайена с соавт. [7]. Следует отметить, что данные, указывающие на моногенный (аутосомно-доминантный) характер наследования PKD, были получены недавно с использованием молекулярно-генетических методов. В этих исследованиях установлена локализация гена PKD1 в 16-й хромосоме, определена полная последовательность транскрипта ДНК величиной 14 кб и охарактеризована структура соответствующего белка — полицистина [10].

Из приведенных данных видно, что чаще всего (от 8 до 19 случаев) встречались новообразования (опухоли) различного генеза, аллергический дерматит, демодекоз, стоматит, мочекаменная болезнь, отит среднего и внутреннего уха, бронхит, воспаление конъюнктивы. 10 заболеваний следует отнести к редким, поскольку они отмечены в одном или двух случаях. Среди наиболее часто встречающихся заболеваний наследственными оказались только два: опухоли и мочекаменная болезнь, а среди редких — пять: врожденная кишечная непроходимость, врожденная гипоплазия суставов, врожденный поликистоз почек, мукополисахаридоз, гемофилия. У некоторых кошек отмечено одновременно несколько патологий, в связи с этим общее число случаев заболевания больше размера взятой выборки (145).

Заслуживает внимания такая группа заболеваний, как гельминтозы, поскольку кошка живет рядом с человеком и может служить источником его заражения гельминтами. Структура выявленных гельминтозов (9 идентифицированных случаев) такова: нематодозов — 7 (аскаридоз — 6, анкилостоматоз — 1), цестодоз (дифиллоботриоз) — 1, трематодоз (описторхоз) — 1.

На втором этапе наших исследований мы оценили связь вышеперечисленных заболеваний с генами, отвечающими за окраску и структуру шерсти *F. catus* г. Гомеля.

Мы рассчитали частоты мутантных аллелей по 7 генам окраса и структуры меха отдельно у здоровых и больных животных (табл. 2).

Следует отметить высокие частоты для мутантных аллелей **a**, **I** и **d**, значения которых в исследуемых выборках варьировались от 38 до 86 %. Частота мутантных аллелей **S** и **O** не превышала средних значений — от 18 до 34 %. Мутантные аллели локусов **White** и **Tabby** встречались с низкой частотой.

Наглядное изображение результатов сравнительного анализа частот мутантных аллелей среди здоровых и больных кошек г. Гомеля приведено на рисунке 2. На данной диаграмме хорошо видно, что у больных кошек более высокие значения частот мутантных аллелей по 6 генам (**Agouti**, **Dilute**, **Long hair**, **Orange**, **Piebald spotting**, **White**). Различия в аллельных частотах варьировались от 1 % для аллеля **S** до 18 % для **I**. Причем различия в аллельных частотах по 4 генам (**Agouti**, **Orange**, **Dilute**, **Long hair**) оказались статистически достоверными ($p < 0,001$).

Особей немутантного «дикого» окраса среди здоровых кошек оказалось 310 (45 %), в то время как среди больных только 27 (19 %). Столь существенное различие по данному генотипу неслучайно и однозначно указывает на большую устойчивость кошек «дикого» окраса к различным болезням.

Интересно отметить, что обнаруженные глистные инвазии не показали какой-либо связи с тем или иным мутантным геном окраса и структуры меха *F. catus*, поскольку все гельминтозы встречались с одинаковой частотой у особей с различным окрасом.

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 у одного — **Oo** (черепаховый окрас) отмечена достоверная предрасположенность к развитию опухолей различного генеза: из 15 кошек с черепаховым окрасом опухоли были встречены у 10 (66,7 %) животных, из остальных 130 больных кошек опухоли были найдены только у 9 (6,9 %). Иными словами, подверженность кошек с генотипом **Oo** к развитию различных новообразований почти в 10 раз выше, чем у особей с другими генотипами.

В целом, проведенный анализ выявил существенное различие в генетической структуре здоровых и больных представителей вида *F. catus* в г. Гомеле. 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, а также регуляцию различных систем организма.

Аллель	Соотношение фенотипов		Частота мутантного аллеля		p
	здоровые	больные	здоровые	больные	
a	278/588	76/103	0,688±0,015	0,859±0,025	<0,001
d	95/666	35/136	0,378±0,018	0,507±0,037	<0,001
l	135/686	57/145	0,444±0,017	0,627±0,032	<0,001
O	165/666	48/136	0,183±0,013	0,298±0,037	<0,001
S	302/666	60/136	0,327±0,014	0,336±0,03	>0,05
W	20/686	9/145	0,015±0,003	0,032±0,01	<0,05
t^b	5/388	0/60	0,114±0,025	0	—

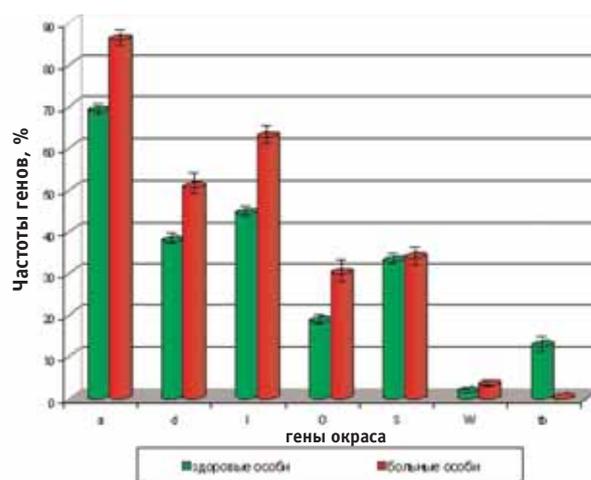


Рис. 2 Сравнительный анализ генетической структуры здоровых и больных домашних кошек г. Гомеля

Выводы

В результате проведенной работы было установлено, что у домашних кошек г. Гомеля встречаются 26 заболеваний, из них 8 оказались наследственными (3 — с моногенным характером наследования, 5 — с полигенным). Выявлено, что особи *F. catus*, мутантные по генам окраса и структуры меха, достоверно больше подвержены различным заболеваниям, чем особи с аллелями «дикого типа». Установлена достоверная связь черепаховых окрасов (генотип **Oo**) *F. catus* с предрасположенностью к новообразованиям (опухолям) различного генеза.

Исследования проведены в рамках темы ППНИ «Разработка молекулярно-генетических технологий для диагностики возбудителей описторхоза в окончательных и промежуточных хозяевах» (№ 0111158), 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 благодарят сотрудников учреждения «Гомельская городская ветеринарная станция» за оказанное содействие при проведении данных исследований.
Библиографию см. на сайте издательства <http://logospress.ru>

SUMMARY

A.N. Lysenko, G.G. Goncharenko. Mutant Genes of Coat Color and Connection with Illness in Population Domestic Cats *Felis catus* L. South-West of Belarus. Was established that from 26 diseases noted at domestic cats of Gomel 8 was hereditary (3 — monogenic and 5 — polygenic). Individuals of domestic cats *F. catus* bearing in the genotype mutant alleles genes of coat color and fur structure are more subject various diseases, rather than to the individual with alleles «wild type». Also was established connection of tortoise color (genotype **Oo**) *F. catus* with predisposition to formation of tumors different derivations.