

## НОВАЯ МУТАЦИЯ В ГЕНЕ *MC1R* ПРИВОДИТ К УНИКАЛЬНОМУ ОКРАСУ “СЕРДОЛИК” У КУРИЛЬСКИХ БОБТЕЙЛОВ

© 2020 г. Э. О. Бычкова<sup>1,2,\*</sup>, Н. А. Голубева<sup>1,3</sup>, Е. А. Филиппова<sup>1</sup>,  
Л. О. Сангина<sup>1</sup>, А. В. Марков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Центр ветеринарной генетики “ЗООГЕН”, Санкт-Петербург, 194156 Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, кафедра генетики и биотехнологии,  
Санкт-Петербург, 199034 Россия

<sup>3</sup>Клуб любителей кошек “Котофей”, Санкт-Петербург, 190000 Россия

\*e-mail: elina@zoogen.org

Поступила в редакцию 09.02.2019 г.

После доработки 06.06.2019 г.

Принята к публикации 11.06.2019 г.

Курильский бобтейл – эндемичная порода короткохвостой кошки российского разведения, имеющая в своем фенотипе различные вариации рыжего окраса от ярко выраженного красного до дымчато-золотого. В этой породе нами была выявлена новая мутация в гене *MC1R*, приводящая к инактивации синтеза эумеланина в меланоцитах волосяных фолликул и формированию рыжего окраса, определяемого как “Сердолик”.

**Ключевые слова:** кошки, генетика окрасов, *MC1R*, рыжий, “Сердолик”.

**DOI:** 10.31857/S0016675820010026

Все разнообразие окрасов млекопитающих является результатом сочетания двух пигментов: эумеланина и феомеланина, периодичность и интенсивность синтеза которых в волосе образует множество уникальных оттенков. Механизм регуляции пигментации в волосе достаточно хорошо изучен [1], однако до сих пор остаются вопросы в тонкой регуляции формирования окрасов. Особое место в этом процессе занимают рыжие окрасы как пример многоступенчатого взаимодействия генов в процессе пигментообразования.

Впервые описанным, и до настоящего времени остающимся самым известным, рыжим окрасом, является истинно рыжий, или красный, определяемый доминантной мутацией в гене *Orange*, локализованной в X-хромосоме, приводящий также к характерному “черепаховому” окрасу у гетерозиготных кошек [2–5]. Однако в последнее время появились данные о классическом, менделевском, наследовании рыжего окраса, не коррелирующим с полом. Такие окрасы были выделены в отдельную группу под названием “янтарные”.

В ходе чистопородного разведения домашней кошки (*Felis catus*) пород Норвежская лесная и Бурма было выявлено выщепление окрасов янтарной группы: “Амбер” и “Рассет” соответственно, которые получили высокую оценку среди заводчиков и стали активно вводиться в племенную работу [6, 7]. Исследование механизма формирова-

ния таких окрасов показало, что они относятся к локусу *E* (extension) и связаны с мутациями в гене меланокортинового рецептора, *MC1R*, которые приводят к нарушению работы рецептора и невозможности синтеза эумеланина в меланоцитах волосяных фолликул [8–10]. При этом описанные мутации являются породоспецифичными и затрагивают различные доменные структуры рецептора: трансмембранную область у Норвежских лесных – аллель *e* [9] и цитоплазматическую у Бурм – аллель *e'* [10]. Для обеих мутаций показан рецессивный тип наследования, но достаточно слабо охарактеризовано эпистатическое взаимодействие с аллелями других генов.

Для короткохвостой породы Курильский бобтейл, имеющей российское происхождение, группой заводчиков в КЛК “Котофей” также были описаны окрасы, полученные из группы “золотых”. В связи с описанными данными исследование характера наследования и молекулярной составляющей янтарного окраса имеет высокую значимость как с точки зрения племенного разведения домашней кошки, так и со стороны более глубокого понимания механизмов формирования окрасов у млекопитающих, в частности – семейства кошачьих (Felidae).

Материалом нашего исследования послужила группа кошек породы Курильский бобтейл из ли-

нии “Гоша” питомника “Уральский Самоцвет”. В данной группе было выявлено пять типов рыжих окрасов, отличающихся яркостью и характером распределения пигмента по волосу и по телу. Один из этих окрасов — красный, как и для большинства пород кошек, связан с аллелем *O* гена *Orange* и наследуется согласно классической схеме наследования для доминантного аллеля *X*-сцепленного гена [4]. Четыре других окраса не проявляли особенностей наследования, характерных для локуса *O* и могли быть описаны классической менделевской моделью наследования. В ходе анализа вязок, родословных и экспертной оценки было показано, что все указанные окрасы являются производными одного аллеля, имеющего эпистатическое взаимодействие с локусами *A* (“агути”, ген *ASIP*) [11] и *SILV* (“серебро”) [12], вследствие чего наблюдается четыре визуально отличных окраса, которые были отнесены к группе “янтарных”.

Для выявления молекулярной природы наблюдаемых “янтарных” окрасов у Курильского бобтейла нами был проведен анализ на ранее описанные мутации в гене *MC1R* у Норвежской лесной и Бурмы: с.250G>A и с.439\_441del соответственно [9, 10]. Из выборки 28 кошек породы Курильский бобтейл, относящихся по окрасам к группе “янтарных”, ни у одной не было выявлено мутаций, характерных для Норвежской лесной или Бурмы. Таким образом аллель, отвечающий за формирование группы “янтарных” окрасов у Курильского бобтейла, ранее не был описан, поэтому для базового окраса, характеризующегося рыжим цветом шерсти с менделевским типом наследования, было дано название отличное от ранее упоминавшихся для других пород — “Сердолик”. Наблюдаемые окрасы данной породы можно описать следующим образом:

*Сердолик агути*. Общий тон окраса шерсти красно-оранжевый, апельсиновый, у некоторых кошек яркий, пламенный. Каждый волос имеет зонарность (тиктированность), характерную для агути. Типпинг не имеет черного пигмента. Наиболее интенсивный тон на спине по линии позвоночника. Рисунок на боках, как правило, четко выражен. На участках фона тон окраса менее интенсивный. Два ряда пятен на животе — пуговичная планка может быть совсем размыта. Дорсо-вентральное осветление четко выражено. На морде четко выражены отметины агути. Шерсть на горле значительно осветлена и напоминает белое горловое пятно, но в основании волоса на этом участке всегда присутствует персиковая прикорневая полоса (легкий тон). На передних и задних конечностях отчетливый красно-рыжий окрас шерсти на боковых поверхностях с полукольцами на внутренних частях, значительная белесость шерсти на каждом из пальцев около когтей. С плантарной стороны белесая шерсть вокруг поду-

шечек лап и пальцев, мякиши розовые, но имеют пятна черного пигмента в апикальных частях. Пяточная часть покрыта рыжей шерстью, теряющей тон к лапкам. Окрас проявляется уже у новорожденных котят и практически не меняется, кроме отдельных волосков с черным типингом на хвосте, которые с возрастом исчезают.

*Сердолик неагути*. Основной тон окраса — насыщенный коричнево-красно-оранжевый. Волосы лишены зонарности, но в них присутствует градиент распределения пигмента по длине, позволяющий проявляться рисунку. Кончик волоса не имеет черного пигмента. Тон окраса на спине и на животе практически одинаковый, отсутствует дорсо-вентральное распределение пигмента. Интенсивный красно-коричневый окрас шерсти на спине и боках с сохранением интенсивного рисунка, контрастный оранжево-красный фон и живот. Пуговичная планка может быть выражена или слегка размыта. Конечности прокрашены равномерно красно-коричневым тоном до кончиков пальцев. Подушечки красно-коричневые равномерно окрашенные. Шерсть между пальцами слегка осветлена. Рисунок на морде ослаблен, отметины агути не выражены. Осветление шерсти вокруг глаз (очки) выражено слабо. Полосы “маскара” сохранены. Осветление на подусниках и горле отсутствует, мордочка в целом выглядит более темной, чем у сердолика агути. Мочка носа прокрашена равномерно в коричнево-рыжий или коричневый цвет. Котята выглядят значительно темнее взрослых животных и могут напоминать окрас браун-тэбби.

*Золотой носитель сердолика*. Общий тон окраса насыщенный, с преобладанием от коричнево-рыжих до палевых тонов. Прикорневая зона волоса заполнена красным пигментом до основания и не имеет серой прительной полосы. Черный пигмент сосредоточен на верхней части головы и спины — “ремень” и рисунок на боках, черный кончик хвоста. Типпинг волос в этих зонах заполнен черным пигментом от 1/8 до 1/3 длины волоса. Горло, живот и внутренняя поверхность лап полностью рыжая, без примеси черного. Четко выражены отметины агути. “Очки” и шерсть на горле могут быть осветлены достаточно сильно. Подусники могут быть совсем светлые. Мочка носа розовая. Обводка намечена, но не всегда прорисована. На спинке носа в нижней трети есть осветленное треугольное пятно. Дорсо-вентральное осветление выражено. На груди и животе могут встречаться белесые участки. Рисунок на боках и конечностях хорошо выражен, прорисован более темно-коричневыми тонами по отношению к фону. Без выраженного черного. Подушечки лап черные или темно-коричневые. Шерсть между пальцами черная. На задних лапах черная шерсть ограничена областью между пальцами, далее до скакательного сустава преобладают рыжие волос-

ки. Котята рождаются более темными и могут напоминать окрас браун-тэбби. С возрастом тон окраса становится более ярким, с меньшим количеством черного. Но возрастное перецветание выражено значительно слабее, чем у кошек окраса “Амбер” Норвежской лесной.

*Серебристый носитель сердолика.* Окрас характеризуется переходом серебряного цвета в золотой в дорсо-вентральном направлении: спина и боковые поверхности тела окрашены черным пигментом на осветленном подшерстке с переходом рисунка от черного в коричнево-оранжевый на нижней части тела с желтым подшерстком. Серебряный окрас сосредоточен на спине и боках кошки. Золотой окрас занимает нижнюю часть тела – живот, внутренние поверхности лап, горло, подусники. В окрасе выражены все признаки агути: осветление шерсти вокруг глаз – “очки”, осветление подусников и горла, рисунок буквы М на лбу и ромбовидный рисунок от внешних углов глаз. Но эти признаки несколько размыты, степень проявления варьирует у разных особей. Мочка носа – от светло-рыжей до темно-розовой, обводка намечена, но не всегда прорисована. У некоторых кошек имеется небольшое треугольное просветление от края мочки носа вверх по спинке носа. Серебряный тон волос формируется черным пигментом, который занимает значительную длину волоса – до 3/4. По длине волоса выражена неравномерная тиккированность. Серебряные волоски занимают, в основном, верхнюю часть тела. Самый темный окрас на спине. Рыжие волоски могут встречаться одновременно с полностью черными. На нижней части тела начинают преобладать рыжие волосы. Граница перехода у многих животных выражена не четко. Рыжая шерсть покрывает живот, горло, щеки, часто подусники, оставляя серебристую полосу под глазами. Лапы как передние, так и задние с передней стороны имеют рыжий окрас до кончиков пальцев, с задней – серебристый. Подушечки лап черные, задняя поверхность подушечек передних лап часто розовая. Шерсть между пальцами и на задних лапах от скакательного сустава черная. Рисунок на боках может быть проявлен или размыт, особенно у полудлинношерстных кошек, более четко выражен на конечностях. При рождении котята выглядят “пестрыми” с более черной спинкой и светлым подшерстком. С возрастом они, практически не перецветают, но накопление феомеланинового пигмента становится заметнее. Подушечки лап у котят темно-розовые с пятнами черного пигмента, с возрастом становятся черными.

Мы провели полное секвенирование гена *MC1R* кошек Курильского бобтейла с окрасами “Сердолик”, опираясь на данные, полученные другими авторами, об участии гена меланокортинового рецептора в аналогичных окрасах [9, 10]. Ранее в результате анализа последовательностей

гена *MC1R* от 68 кошек различных окрасов, 12 из которых имели базовый окрас “Сердолик”, была выявлена 30-ти нуклеотидная делеция с.640\_669del (GenBank Nucleotide ID MN238631) в кодирующей области гена, приводящая к удалению десяти аминокислот р.214\_223del (ACQHARGIAR) в области третьей цитоплазматической петли рецептора [13] и нарушению механизма активации синтеза эумеланина, являясь центральным звеном в передаче экзоплазматического сигнала [14]. В данной работе мутация гена *MC1R* – аллель *e<sup>c</sup>* (*extension carnelian*), была выявлена у всех кошек породы Курильский бобтейл с окрасами “Сердолик” и не была обнаружена ни у одной кошки этой породы с другими окрасами. Таким образом, можно говорить, что базовый окрас “Сердолик” Курильских бобтейлов определяется выявленной впервые мутацией, при этом различия в особенностях проявления такого окраса связаны с эпистатическим взаимодействием гена *MC1R* с другими генами, участвующими в формировании цвета шерсти (*ASIP*, локус *SILV*). Такие взаимодействия ранее были описаны у собак [1], лошадей [15], человека [16] и других видов. Интересно отметить, что у кошек, в отличие от, например, собак [17, 18], до настоящего времени не обнаружено общепородных, свойственных виду в целом, модификаций гена *MC1R*, а описываемые аллели локуса *E* (ген *MC1R*) у Норвежских лесных, Бурм и Курильских бобтейлов имеют ярко выраженную породоспецифичность и широкий спектр модификаций базового окраса, поэтому дальнейшие исследования необходимо направить на более подробное изучение взаимодействия локуса *E* (аллели *e*, *e<sup>c</sup>*, *e<sup>c</sup>*) с аллелями окрасов других генов, а также поиск аналогичных аллелей в других породах кошек.

Полученные данные позволят проводить перспективную селекционную работу в питомниках Курильских бобтейлов, направленных на выведение уникальных линий окрасов “Сердолик”.

Авторы выражают благодарность вице-президенту КЛК “Котофей”, фелинологу, международному эксперту WCF по всем группам кошек О.С. Мироновой, заводчику кошек породы Курильский бобтейл питомника MauKuril В.О. Губиной и фотографу Т. Никитиной.

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kaelin C.B., Barsh G.S.* Genetics of pigmentation in dogs and cats // *Ann. Review of Animal Biosciences*. 2013. V. 1. P. 125–156. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-031412-103659>

2. *Doncaster L.* On the inheritance of tortoiseshell and related colors in cats // *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society.* 1904. V. 13. P. 35–38.
3. *Wright S.* COLOR INHERITANCE IN MAMMALS: X., The cat – curious fssociation of deafness with blue-eyed white color and of femaleness with tortoise-shelled color, long known – variations of tiger pattern present interesting features // *J. Heredity.* 1918. V. 9. № 3. P. 139–144.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a111923>
4. *Schmidt-Küntzel A., Nelson G., David V.A. et al.* A domestic cat X chromosome linkage map and the sex-linked orange locus: Mapping of orange, multiple origins and epistasis over nonagouti // *Genetics.* 2009. V. 181. № 4. P. 1415–1425.  
<https://doi.org/10.1534/genetics.108.095240>
5. *Grahn R.A., Lemesch B.M., Millon L.V. et al.* Localizing the X-linked orange colour phenotype using feline resource families // *Animal Genet.* 2005. V. 36. № 1. P. 67–70.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2005.01239.x>
6. The cat fanciers' association. Norwegian Forest Cat Show Standard (revised 2014), 2018. URL: <http://cfa.org/Portals/0/documents/breeds/standards/norwegian.pdf>.
7. New Zealand Cat Fancy. NZCF SH Standard of Points – Burmese, 2017. URL: <http://nzcf.com/sop/SH-18-BUR-2017.pdf>.
8. *Schiöth H.B., Phillips S.R., Rudzish R. et al.* Loss of function mutations of the human melanocortin 1 receptor are common and are associated with red hair // *Biochem. Biophys. Res. Communications.* 1999. V. 260. № 2. P. 488–491.  
<https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.0935>
9. *Peterschmitt M., Grain F., Arnaud B. et al.* Mutation in the melanocortin 1 receptor is associated with amber colour in the Norwegian Forest Cat // *Animal Genet.* 2009. V. 40. № 4. P. 547–552.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2009.01864.x>
10. *Gustafson N.A., Gandolfi B., Lyons L.A.* Not another type of potato: *MC1R* and the russet coloration of Burmese cats // *Animal Genet.* 2017. V. 48. № 1. P. 116–120.  
<https://doi.org/10.1111/age.12505>
11. *Eizirik E., Yuhki N., Johnson W. E. et al.* Molecular genetics and evolution of melanism in the cat family // *Current Biol.: CB.* 2003. V. 13. № 5. P. 448–453.
12. *Menotti-Raymond M., David V.A., Eizirik E. et al.* Mapping of the domestic cat “SILVER” coat color locus identifies a unique genomic location for silver in mammals // *J. Heredity.* 2009. V. 100. Suppl. 1. S8–S13.  
<https://doi.org/10.1093/jhered/esp018>
13. *Wolf-Horrell E.M., Boulanger M.C., D’Orazio J.A.* Melanocortin 1 receptor: Structure, function, and regulation // *Frontiers in Genet.* 2016. V. 7. P. 95.  
<https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00095>
14. *D’Mello S.A.N., Finlay G.J., Baguley B.C., Askarian-Amiri M.E.* Signaling pathways in melanogenesis // *Intern. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 7. P. 15–21.  
<https://doi.org/10.3390/ijms17071144>
15. *Rieder S., Taourit S., Mariat D. et al.* Mutations in the agouti (ASIP), the extension (MC1R), and the brown (TYRP1) loci and their association to coat color phenotypes in horses (*Equuscaballus*) // *Mammalian Genome: Official J. Intern. Mammalian Genome Society.* 2001. V. 12. № 6. P. 450–455.  
<https://doi.org/10.1007/s003350020017>
16. *Swope V.B., Jameson J.A., McFarland K.L. et al.* Defining MC1R regulation in human melanocytes by its agonist  $\alpha$ -melanocortin and antagonists agouti signaling protein and  $\beta$ -defensin 3 // *J. Invest. Dermat.* 2012. V. 132. № 9. P. 2255–2262.  
<https://doi.org/10.1038/jid.2012.135>
17. *Newton J.M., Wilkie A.L., He L. et al.* Melanocortin 1 receptor variation in the domestic dog // *Mammalian Genome: Official J. Intern. Mammalian Genome Society.* 2000. V. 11. № 1. P. 24–30.
18. *Dreger D.L., Schmutz S.M.* A new mutation in *MC1R* explains a coat color phenotype in 2 “old” breeds: Saluki and Afghan hound // *J. Heredity.* 2010. V. 101. № 5. P. 644–649.  
<https://doi.org/10.1093/jhered/esq061>

## A New Mutation in the *MC1R* Gene Leads to a Unique Color “Carnelian” in Kurilian Bobtails

E. O. Bychkova<sup>a, b, \*</sup>, N. A. Golubeva<sup>a, c</sup>, E. A. Filippova<sup>a</sup>, L. O. Sangina<sup>a</sup>, and A. V. Markov<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Center of Veterinary Genetics “ZOOGEN”, Saint-Petersburg, 194156 Russia

<sup>b</sup>Department of Genetics and Biotechnology, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, 199034 Russia

<sup>c</sup>AKLK “Kotofey”, Saint-Petersburg, 190000 Russia

<sup>\*</sup>e-mail: elina@zoogen.org

Kurilian bobtail is an endemic breed of short-tailed cat of Russian breeding, having in its phenotype different variations of red color from strong red to smoky-gold. In this breed, we identified a new mutation in the *MC1R* gene, which leads to inactivation of eumelanin synthesis in hair follicles melanocytes and a change the color to red, defined as “Carnelian”.

**Keywords:** cats, genetics of colors, MC1R, red, Carnelian.