

Разведение собак и молекулярные инструменты: использование и проблемы

G. Leroy¹, Z. Trainin²

Введение:

В последние десятилетия разведение поддерживается быстро растущим числом инструментов, предоставляющих молекулярно-генетическую информацию. Эти инструменты могут быть основаны на нейтральных вариациях внутри генома собаки (тестирование на происхождение, определение породы, оценка генетической изменчивости между и внутри пород и отдельных особей) или целевые функциональные изменения (генетический тест, определяющий носителей наследственных заболеваний или черт, представляющих интерес). Однако такая растущая доступность может ввести в заблуждение заводчиков и заинтересованные стороны, которые могут не знать о рисках, связанных с неправильным использованием этих инструментов. Поэтому настоятельно необходимо разработать адаптированные руководства, которые будут инструкциями для клубов и заводчиков.

За последние 20 лет геномика превратилась из перспективной области в основную область исследования для большинства животноводов. Собака была одним из первых видов млекопитающих, геном которого был полностью выделен уже в 2005 году. Параллельно разрабатывалось все больше генетических инструментов для помощи заводчикам. Не вдаваясь в подробности о процессах их развития, в конечном итоге мы должны больше сосредоточиться на текущем и потенциальном использовании этих инструментов, не только с точки зрения эффективности, но, скорее, с экономической и этической точки зрения.

Во-первых, следует напомнить, что вариации в геноме не всегда связаны с изменением фенотипа. Некоторые происходящие мутации могут не иметь конкретного воздействия. Когда эти мутации не расположены рядом с выбранным геном, они не подвергаются отбору и поэтому считаются нейтральными. Это упоминание важно, потому что геномные инструменты можно разделить на две категории, сосредоточив внимание либо на нейтральных вариациях, либо на функциональных. Если целью анализа функциональных вариаций является выявление или прогнозирование фенотипических признаков, таких как окрас шерсти или возникновение заболеваний, цели исследования нейтральных вариаций больше связаны с оценкой изменчивости и разнообразия между и внутри пород и отдельных особей.

Нейтральные вариации

Инструменты и тесты, относящиеся к нейтральным вариациям, обычно основаны на молекулярных маркерах (местах на хромосоме, где некоторые изменения можно наблюдать с помощью автоматизированной процедуры), которые выбраны, чтобы быть наиболее репрезентативными для всего генома изучаемой породы.

Увеличение количества используемых маркеров повышает точность (и стоимость) анализа, в то время как требуемая точность зависит от цели инструмента:

Генетическая идентификация и тестирование на родительство на сегодняшний день являются наиболее распространенными генетическими тестами в собаководстве. В целом, они требуют ограниченного набора маркеров для обеспечения дифференциации между отдельными особями, и совместимости между двумя родителями и их предполагаемым потомством. Международная группа ISAG (International Society for Animal Genetics) включает около двадцати маркеров микросаттелитов для идентификации собак. Наиболее важным является совместное использование различными лабораториями во всем мире общих наборов маркеров для того, чтобы иметь возможность стандартизировать все результаты.

Учитывая, что генетически родственные собаки имеют больше общих аллелей, чем не родственные, иницирована разработка различных инструментов оценки связи между породами и отдельными особями. В последние несколько лет некоторые лаборатории стали серийно делать генетические тесты, которые способны определить породы, участвовавшие в происхождении данной собаки-метиса. Эффективность такого теста зависит, конечно, от количества используемых маркеров (что должно быть гораздо важнее числа для генетической идентификации), а также от генетического фона собаки. Довольно легко определить происхождение кросса первого поколения, но это становится сложнее, когда предки собаки-метиса происходят из редких пород десять поколений назад.

Следуя тому же принципу, можно рассмотреть несколько дополнительных видов использования нейтральных вариаций. Например, определение породы может быть использовано для проверки, действительно ли собака без родословной, внешне похожая на определенную породу, относится к этой породе. Это может представлять интерес для открытия регистров для линий, которые не зарегистрированы, увеличивая (таким образом) генетическое разнообразие в породе.

В масштабах популяции нейтральные маркеры также использовались в многочисленных исследованиях для оценки генетических отношений между породами, например об их истории (vonHoldt et al. 2010). На практике это может быть использовано для определения породы, которая будет использоваться для восстановления некоторого разнообразия внутри данной породы (Farell et al. 2015). Для международного признания породы в настоящее время МКФ требует генетическое исследование для оценки степени генетической оригинальности породы-кандидата.

И наконец, это может представлять интерес для оценки уровня генетической изменчивости в породе или отдельной особи, учитывая, например, связь между генетической изменчивостью и здоровьем. Однако точность такого анализа в значительной степени зависит от выбора маркеров и особей, в то время как до сих пор для этой цели не существует какой-либо конкретной процедуры. Кроме того, связь между генетической изменчивостью и здоровьем собак до сих пор неясна, этот вопрос требует дальнейших исследований.

Функциональные изменения

Наибольший интерес клубов, заводчиков и владельцев, скорее всего, будет сконцентрирован на тестах, затрагивающих функциональные изменения. Здесь точность вообще не связана с количеством используемых маркеров, так как в большинстве этих тестов рассматривается только одна область генома. Тем не менее, используемый маркер не всегда соответствует мутации, представляющей интерес. Но он может находиться в области, близкой к мутации. Также интересующее качество может быть сложный режим наследования (несколько генов, влияние окружающей среды). Эти различные параметры могут снизить эффективность различных функциональных генетических инструментов.

Конечно, при использовании инструментов функциональных изменений в разведении собак, наибольший интерес вызывают тесты на генетические заболевания. В самом простом случае такой тест позволяет выявить носителей и потенциально больных особей. Это крайне полезно для заводчиков, поскольку позволяет правильно выбирать производителей. Таким образом, это может помочь клубам применять адекватные стратегии в разведении. Тем не менее, следует отметить, что не всегда все так просто. Есть примеры, когда, например, представлены две формы данного заболевания, несущие за собой две различные мутации (и только одна имеет тест). Кроме того, во многих случаях, в которых имеет место более сложное наследование болезни (неполная пенетрантность, несколько задействованных генов), эффективность инструмента ухудшается. Например, генетический тест должен рассматриваться в качестве теста на восприимчивость в случае неполной пенетрантности, т.к. у особи, несущей поврежденный аллель (аллели), проявляется только определенная доля заболевания.

В некоторых случаях некоторые заболевания (дисплазия тазобедренного сустава или пателла) зависят от сочетания как внешних, так и генетических факторов (Farell et al. 2015). Здесь также могут использоваться некоторые специфические инструменты, основанные на принципах генетической оценки. Они сочетают генетическую, фенотипическую и внешнюю информацию, которые обеспечивают индекс оценки генетической предрасположенности особи к развитию данной черты.

Разумеется, не все выявленные функциональные мутации непременно связаны с наследственными заболеваниями. Несколько тестов были разработаны в отношении окраса шерсти, а некоторые мутации связаны с размером собаки или формой черепа. Эти тесты могут представлять определенный интерес для выбора потенциальных производителей. Поскольку некоторые мутации были выявлены в связи с аномальным поведением, в течение нескольких лет мы можем ожидать серийного проведения генетических тестов на поведенческие признаки.

За последние десятилетия у собак были выявлены сотни мутаций, касающихся строения, здоровья и других качеств. За большинством этих открытий последовало возрастающее число коммерческих тестов. Последнее время заводчикам и владельцам предлагаются комплексы, которые включают более 100 генетических тестов в одном наборе. В разведении собак поднимаются многочисленные вопросы. Во-первых, учитывая количество существующих тестов,

заводчикам и владельцам может быть трудно определить те тесты, которые необходимы в их конкретном случае. Поскольку частота нарушений может изменяться в разных субпопуляциях, использование определенного теста может быть рекомендовано только для определенного национального поголовья. В то же время в другой стране он может не представлять интереса, так как та же мутация там не выделена. В этой связи нужны руководства, которые будут постоянно обновляться в зависимости от состояния здоровья или наличия новых тестов. Кроме того, приоритеты должны определяться в масштабе породы, так как (i) неправильная программа разведения по данному заболеванию может иметь пагубные последствия для здоровья породы, увеличивая заболеваемость другими заболеваниями, и (ii) эти генетические тесты могут иметь высокую стоимость, и навязывание слишком масштабного их использования может, в некоторых случаях, иметь обратные последствия, отталкивая заводчиков от породы. Используемые тест(ы), а также устанавливаемые ограничения или стимулы, должны зависеть от численности поголовья и частоты, способа наследования и влияния заболевания на здоровье. Следовательно, стратегии разведения должны разрабатываться в соответствии с контекстом, характерным для каждой породы (Leroy and Rognon 2012). Для того чтобы реагировать на все возможные проблемы, первостепенное значение имеет создание руководств для клубов и заводчиков. Это одна из целей программы DogWellNet, предложенной во время второго семинара по охране здоровья собак в феврале 2015 года. Мозговой центр, который мог бы инициировать эти руководства, должен состоять из исследователей, ветеринаров, благотворительных ассоциаций, заводчиков, клубов и, конечно, МКФ. Они должны сыграть главную роль в их координации и применении.

Помимо растущего числа генетических инструментов и их последствий для собак и разведения, остается один важный вопрос, касающийся роли заводчика в последующие годы. Генетика будет, и на самом деле уже является одним из ключевых компонентов в разведении собак. Тем не менее, собаки не могут быть сведены к комплекту генов, которые соединяются по желанию. Многие в генетике остаются не открытым, и в большинстве случаев улучшение окружающей среды будет продолжать играть определенную роль в формировании здоровья собаки, строения и поведения. Генетические инструменты являются, и будут продолжать служить дополнительным инструментом для заводчиков. Нам по-прежнему будет нужен талант заводчика для работы над улучшением и воспитанием наших собак.

Библиография:

Farell L.L., Schoenebeck J.J. et al. (2015) The challenges of pedigree dog health: approaches to combating inherited disease. *Canine Genetics and Epidemiology* 2015, 2:3

Leroy G., Rognon X. (2012) Assessing the impact of breeding strategies on inherited disorders and genetic diversity in dogs. *The Veterinary Journal* 194(3) 343-348.

vonHoldt B. M., Pollinger J.P. et al. (2010) Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication. *Nature* 464, 898–902.