

**МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«ВСЕРОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЦЕНТР КАЧЕСТВА И
СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ И КОРМОВ»
(ФГБУ «ВГНКИ»)**

**ТЕСТИРОВАНИЕ НА НОСИТЕЛЬСТВО
НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
крупного рогатого скота
АБЕРДИН-АНГУССКОЙ ПОРОДЫ**



- **OS** (остеопетроз)
- **AM** (множественный артрогрипоз)
- **DM (MI)** (гипертрофия мускулатуры)
- **DD** (дупликация развития)
- **DW** (карликовость)
- **MA** (α -маннозидоз)

Материал для исследования: сперма нативная, замороженная; кровь венозная с ЭДТА

По вопросам тестирования поголовья КРС на носительство наследственных заболеваний обращаться:

- Солтынская Ирина Владимировна,
и.о. зав.отделом молекулярной биологии ФГБУ «ВГНКИ»;
- Крылова Екатерина Викторовна,
ведущий научный сотрудник отдела молекулярной биологии ФГБУ «ВГНКИ»

+7(499)-259-35-46
sequence@vgnki.ru

ДНК-тест «OS»

на носительство **ОСТЕОПЕТРОЗА** у крупного рогатого скота
(Osteopetrosis)

Порода: **АБЕРДИН-АНГУССКАЯ**

ОМИА: 000755-9913

Описание заболевания:

Остеопетроз («болезнь мраморных костей») обусловлен протяженной делецией в гене SLC4A2 хромосомы 4. Это моногенное **летальное** аутосомно-рецессивное заболевание опорно-двигательного аппарата. Гомозиготные по мутантному аллелю телята рождаются, как правило, мертвыми на 250-275 день беременности. Клинические признаки: небольшой размер тела, плоский череп, брахигнатия, пораженные премоляры, выступающий язык, кости конечностей не содержат полости костного мозга. Остеопетроз характеризуется увеличением массы скелета из-за образования чрезмерно плотных и хрупких костей, что является следствием недостатка количества и/или функции остеокластов. Увеличивается вероятность переломов, а также развиваются неврологическими осложнениями из-за сжатых черепных нервов, кальцинированных сосудов головного мозга и мозговых оболочек.



Интерпретация результатов:

Генотип	Описание
N/N (OSF)	нормальный генотип (присутствуют две нормальные копии гена, гомозигота). Животное здорово , не несет летальной мутации
N/M (OSC)	Присутствуют одна мутантная и одна нормальная копии генов (гетерозигота). Животное является носителем заболевания, не страдает от заболевания, но может передавать мутантную копию гена потомству.
M/M (OSA)	Присутствуют две копии мутантного гена (гомозигота по мутантному аллелю). Больные телята гибнут в первые недели жизни.

Согласно рекомендациям американских ассоциаций абердин-ангусской породы (American Angus Association, Red Angus Association of America):

Нормальный генотип быка или коровы обозначается **OSF**
Носитель мутантного аллеля **OSC**
Больное животное **OSA**

Выявляемая мутация:

Делеция 2781 п.н. в гене SLC4A2 хромосомы 4 затрагивает экзон 2 и почти половину экзона 3.

4:g. 114437192_114439942del. SLC4A2 кодирует белок анионообменник карбоната и хлорид-иона. В результате делеции нарушается транспортная функция белка, что приводит к подщелачиванию остеокластов и вызывает их преждевременную гибель.

Характер наследования заболевания: аутосомно-рецессивный. Носителем может являться как бык, так и корова. Животные-носители внешне ничем не отличаются от животных - не носителей синдрома.

ДНК-тест «МА»

на носительство **МАННОЗИДОЗА альфа** у крупного рогатого скота

(Mannosidosis alpha)

Порода: **АБЕРДИН-АНГУССКАЯ**

ОМИА: 000625-9913

Описание заболевания:

Маннозидоз альфа обусловлен однонуклеотидной заменой в гене MAN2B1 в хромосоме 7. Это моногенное **летальное** аутосомно-рецессивное лизосомальное заболевание. Характеризуется абортами и высокой неонатальной смертностью. Гомозиготные по мутантному аллелю телята рождаются без признаков физических недостатков. Затем в течение первого года развиваются прогрессирующие неврологические нарушения: атаксия, головокружения, тремор, агрессия и паралич перед смертью. Клинические проявления связаны с накоплением богатых маннозой соединений, вызванных дефицитом фермента альфа-маннозидазы.



Интерпретация результатов:

Генотип	Описание
N/N (MAF)	нормальный генотип (присутствуют две нормальные копии гена, гомозигота). Животное здорово , не несет летальной мутации
N/M (MAC)	Присутствуют одна мутантная и одна нормальная копии генов (гетерозигота). Животное является носителем заболевания, не страдает от заболевания, но может передавать мутантную копию гена потомству.
M/M (MAA)	Присутствуют две копии мутантного гена (гомозигота по мутантному аллелю). Больные телята гибнут в первые недели жизни.

Согласно рекомендациям американских ассоциаций абердин-ангусской породы (American Angus Association, Red Angus Association of America):

Нормальный генотип быка или коровы обозначается

MAF

Носитель мутантного аллеля

MAC

Больное животное

MAA

Выявляемая мутация:

Однонуклеотидная замена тимина на цитозин в гене MAN2B1 в хромосоме 7.

7:g.13957949, c.961T>C, p.Phe321Leu. Ген MAN2B1 кодирует лизосомальную α -маннозидазу, которая участвует в катаболизме N-связанных гликопротеинов посредством последовательной деградации сложных олигосахаридов и, следовательно, играет важную роль в метаболизме маннозы. Замена фенилаланина на лейцин в 321 положении приводит к образованию функционально неактивного белка. Дефицит α -D-маннозидазы приводит к глобальным нарушениям обмена веществ у крупного рогатого скота.

Характер наследования заболевания: аутосомно-рецессивный. Носителем может являться как бык, так и корова. Животные-носители внешне ничем не отличаются от животных - не носителей синдрома.

ДНК-тест «DD»

на носительство **ДУПЛИКАЦИИ РАЗВИТИЯ** (полимелия) у крупного рогатого скота (Developmental Duplications = Polymelia)

Порода: **АБЕРДИН-АНГУССКАЯ**

ОМИА: 001465-9913

Описание заболевания:

Дупликация развития обусловлена однонуклеотидной заменой в гене NHLRC2 в хромосоме 26. Это моногенное аутосомно-рецессивное заболевание с неполной пенетрантностью (56%) и вариабельной экспрессивностью. DD является дефектом эмбриональной нейруляции, включающим как черепной, так и спинальный дисрафизм (расщепление дужек позвонков). Гомозиготные телята рождаются с дополнительными конечностями (с одной или несколькими), как правило, дублируется передняя нога, прикрепленная вдоль спинной срединной линии. Кроме того, встречаются черепно-лицевой дисморфогенез различной степени тяжести (от нарушений размеров челюсти до черепно-лицевого дублирования «два лица» или «две головы»), зрелые тератомы, липомы, дермоидные кисты. Основными экономическими последствиями этого синдрома являются потери от затруднения отела (высокая смертностью телят) и стоимость хирургических ампутаций, которые необходимы во многих выживших случаях. Отсутствие большого количества гомозигот по DD указывает на значительную эмбриональную смертность этого генотипа.



Распространенность:

По литературным данным частота встречаемости аллеля среди американских производителей **3%**, частота носителей **6%**, в Австралии частота носителей – **15%**

Интерпретация результатов:

Генотип	Описание
N/N (DDF)	нормальный генотип (присутствуют две нормальные копии гена, гомозигота). Животное здорово , не несет летальной мутации
N/M (DDC)	Присутствуют одна мутантная и одна нормальная копии генов (гетерозигота). Животное является носителем заболевания, не страдает от заболевания, но может передавать мутантную копию гена потомству.
M/M (DDA)	Присутствуют две копии мутантного гена (гомозигота по мутантному аллелю). Больные телята гибнут в первые недели жизни.

Согласно рекомендациям американских ассоциаций абердин-ангусской породы (American Angus Association, Red Angus Association of America):

Нормальный генотип быка или коровы обозначается

DDF

Носитель мутантного аллеля

DDC

Выявляемая мутация:

Однонуклеотидная замена тимина на цитозин в гене NHLRC2 в хромосоме 26.

26:g.34618072T>C, c.932T>C, p.Val311Ala. Замена валина на аланин в 311 положении приводит к образованию функционально неактивного белка, который, по всей видимости, регулирует транскрипцию генов во время нейруляции.

Характер наследования заболевания: аутосомно-рецессивный. Носителем может являться как бык, так и корова. Животные-носители внешне ничем не отличаются от животных - не носителей синдрома.

ДНК-тест «АМ»

на носительство **МНОЖЕСТВЕННОГО АРТРОГРИПОЗА** у крупного рогатого скота (Arthrogryposis multiplex)

Порода: **АБЕРДИН-АНГУССКАЯ**

ОМИА: 001465-9913

Описание заболевания:

Множественный артрогрипоз обусловлен протяженной делецией в генах HES4, ISG15, AGRN хромосомы 16. Это моногенное **летальное** аутосомно-рецессивное заболевание опорно-двигательного аппарата. Гомозиготные по мутантному аллелю телята рождаются мертвыми или умирают вскоре после рождения. Клинические признаки включают в себя множественные деформации: позвоночник (шейный, грудной и поясничный отделы) согнут и скручен (кифосколиоз), тяжелые фиксированные контрактуры суставов, возможны также деформация грудной клетки, расщелина носа или неба, сухожильные контрактуры и деформации сердца. В результате мутации уменьшается количество альфамотонейронов в сегментах С6-С2 спинного мозга, что приводит к нарушению иннервации скелетных мышц. Уменьшается подвижность плода в матке, скелетные мышцы не развиваются должным образом (снижается их масса) и теленок рождается с малым весом и со скрученными конечностями. Передние ноги согнуты, задние чаще разогнуты и зафиксированы, что создает трудности в отеле.



Интерпретация результатов:

Генотип	Описание
N/N (AMF)	нормальный генотип (присутствуют две нормальные копии гена, гомозигота). Животное здорово , не несет летальной мутации
N/M (AMC)	Присутствуют одна мутантная и одна нормальная копии генов (гетерозигота). Животное является носителем заболевания, не страдает от заболевания, но может передавать мутантную копию гена потомству.
M/M (AMA)	Присутствуют две копии мутантного гена (гомозигота по мутантному аллелю). Больные телята гибнут в первые недели жизни.

Согласно рекомендациям американских ассоциаций абердин-ангусской породы (American Angus Association, Red Angus Association of America):

Нормальный генотип быка или коровы обозначается	AMF
Носитель мутантного аллеля	AMC
Больное животное	AMA

Выявляемая мутация:

Делеция 23363п.н. охватывает часть гена HES4, весь ген ISG15 и первые два экзона AGRN хромосомы 16. AGRN кодирует белок, имеющий ключевое значение в развитии мышечной ткани и мотонейронов. ISG15 кодирует убиквитин-подобный белок, который активирует неспецифический иммунитет (хемотаксис нейтрофилов, продукцию интерферонов альфа и бета). Функция HES4 неизвестна. Отсутствие 23тыс.п.н. приводит к полной потере функции всех трех белков у гомозиготных телят.

Характер наследования заболевания: аутосомно-рецессивный. Носителем может являться как бык, так и корова. Животные-носители внешне ничем не отличаются от животных - не носителей синдрома.

ДНК-тест «DM (M1)»

на носительство **ГИПЕРТРОФИИ МУСКУЛАТУРЫ** у крупного рогатого скота

(Muscular hypertrophy = Double muscling)

Порода: **АБЕРДИН-АНГУССКАЯ**

ОМИА: 000683-9913

Описание заболевания:

Гипертрофия мускулатуры обусловлена делецией 11 п.н. в ген MSTN хромосомы 2. Это моногенное аутосомно-рецессивное заболевание. Фенотип DM характеризуется значительным увеличением мышечной массы примерно на 20% (увеличение количества мышечных волокон), что приводит к увеличению доли «дорогих» кусков мяса. Мясо становится более нежным (меньше содержится соединительной ткани), более постным за счет уменьшения подкожного и внутримышечного жира (так называемого мрамора), что представляет определенный экономический интерес. Наряду с очевидными преимуществами двойная мускулатура имеет и недостатки: снижение рождаемости, низкая жизнеспособность телят, затруднение отела, отмечается высокая эмбриональная смертность гомозиготных особей. Гипертрофия мускулатуры, а также уменьшенных внешних и внутримышечных отложений жира характерно и для гетерозиготных по DM животных.



Интерпретация результатов:

Генотип	Описание
N/N (DMF)	нормальный генотип (присутствуют две нормальные копии гена, гомозигота). Животное здорово , не несет летальной мутации
N/M (DMC)	Присутствуют одна мутантная и одна нормальная копии генов (гетерозигота). Животное является носителем заболевания, не страдает от заболевания, но может передавать мутантную копию гена потомству.
M/M (DMA)	Присутствуют две копии мутантного гена (гомозигота по мутантному аллелю). Больные телята гибнут в первые недели жизни.

Согласно рекомендациям американских ассоциаций абердин-ангусской породы (American Angus Association, Red Angus Association of America):

Нормальный генотип быка или коровы обозначается

DMF (M1F)

Носитель мутантного аллеля

DMC (M1C)

Выявляемая мутация:

Делеция 11 п.н. в ген MSTN хромосомы 2, встречается также в породах бельгийская голубая, аквитанская светлая, девонская, санта-гертруда, мюррей, лимузин.

2:g.6218379delATGAACACTCC, c.821-831delTGAACTCCA, p.Glu275ArgfsX14.

Миостатин или фактор роста и дифференцировки 8 (GDF8) представляет собой отрицательный регулятор массы скелетных мышц. Наблюдается высокое генетическое разнообразие в гене MSTN, выявлено девять мутаций, инактивирующих этот ген. Делеция 11 п.н. приводит к сдвигу рамки считывания, формируется укороченный функционально неактивный белок. Потеря функции MSTN вызывает значительное увеличение мышечной массы.

Характер наследования заболевания: аутосомно-рецессивный. Носителем может являться как бык, так и корова. Животные-носители внешне ничем не отличаются от животных - не носителей синдрома.

ДНК-тест «DW»

на носительство **КАРЛИКОВОСТИ** у крупного рогатого скота (Dwarfism)

Порода: **АБЕРДИН-АНГУССКАЯ**

ОМИА: 000299-9913

Описание заболевания:

Карликовость обусловлена однонуклеотидной заменой в гене PRKG2 хромосомы 6. Это моногенное аутосомно-рецессивное заболевание. У ангусов карликовость характеризуется как форма ахондроплазии. Гомозиготные телята при рождении имеют нормальный вес, через несколько месяцев наблюдается существенные диспропорции: аномально короткие ноги и крупные тела. Клинические признаки: непропорционально укороченные конечности (уменьшается эндохордиальное окостенение), изменения в развитии черепа (плоская и широкая голова), аномалии позвонков поясничного отдела. Рост мягких тканей тела не меняется, в отличие от костей и хрящей, поэтому возможен их относительный избыток.



Интерпретация результатов:

Генотип	Описание
N/N (DWF)	нормальный генотип (присутствуют две нормальные копии гена, гомозигота). Животное здорово , не несет летальной мутации
N/M (DWC)	Присутствуют одна мутантная и одна нормальная копии генов (гетерозигота). Животное является носителем заболевания, не страдает от заболевания, но может передавать мутантную копию гена потомству.
M/M (DWA)	Присутствуют две копии мутантного гена (гомозигота по мутантному аллелю). Больные телята гибнут в первые недели жизни.

Согласно рекомендациям американских ассоциаций абердин-ангусской породы (American Angus Association, Red Angus Association of America):

Нормальный генотип быка или коровы обозначается

DWF

Носитель мутантного аллеля

DWC

Больное животное

DWA

Выявляемая мутация:

Нонсенс-мутация в гене PRKG2 в хромосоме 6. 6: g.97667351C>T, c.2032C>T; p.Arg678X. В результате мутации цитозин (CGA/arginine) меняется на тимин (TGA/STOP codon) в 15 экзоне, что приводит к появлению стоп-кодона в положении 678 в киназном домене. Происходит замещение аргинина и укорочение белка на 85 аминокислот. В результате снижается активность фермента и нарушается развитие хондроцитов, что приводит к патологиям в хрящевой и костной ткани.

Характер наследования заболевания: аутосомно-рецессивный. Носителем может являться как бык, так и корова. Животные-носители внешне ничем не отличаются от животных - не носителей синдрома.