

УДК 575.164:599.323.4

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МУТАНТНЫХ ГЕНОВ $Fgf5^{Sg0-Y}$, we И wal ИЗМЕНЯЕТ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЦИКЛОВ РОСТА ВОЛОС У МЫШИ

© 2012 г. А. П. Нестерова, И. И. Низамутдинов, Б. В. Конюхов

Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН

119991, Москва, ул. Губкина, д. 3

E-mail: nesterova.anastasia@gmail.com

Поступила в редакцию 12.11.10 г.

Окончательный вариант получен 03.03.11 г.

Ранее в нашей лаборатории было установлено, что мутантный ген *wellhaarig* (*we*) является модификатором мутантного гена *waved alopecia* (*wal*), значительно ускоряя выпадение волос у мыши. В настоящей работе показано, что мутантный ген *angora-Y* ($Fgf5^{Sg0-Y}$) удлиняет стадию анагена в первом и втором циклах роста волос у тройных гомозигот ($Fgf5^{Sg0-Y}/Fgf5^{Sg0-Y} we/we wal/wal$). Продолжительность стадии анагена направляющих волос первой генерации у тройных гомозигот на 4 дня больше по сравнению с длительностью этой стадии таких же волос у двойных гомозигот (+/+ *we/we wal/wal*). Волосы у двойных гомозигот выпадают на стадии катагена, а у тройных гомозигот – только в конце этой стадии или даже в телогене. Такое взаимодействие мутантных генов в морфогенезе волосяных фолликулов приводит к частичному восстановлению шерстного покрова у тройных гомозигот.

Ключевые слова: мутантные мыши, алопеция, циклы волосяных фолликулов, анаген, катаген, телоген.

У млекопитающих рост волос и их выпадение связаны с цикличностью развития волосяных фолликулов. В морфогенезе волосяного фолликула выделяют три основных фазы (стадии): анаген – период роста, катаген – фаза деструкции и ремоделирования волосяного фолликула и телоген – период покоя. Цикл развития волос повторяется много раз, и сбой в нем может привести как к выпадению волос (алопеция), так и чрезмерному их росту. Волосяные фолликулы имеют сходное строение у многих видов млекопитающих, поэтому мышь (*Mus musculus*) является традиционным модельным объектом для изучения аналогичных процессов развития волосяных фолликулов человека (Porter, 2003). Особую ценность представляют линии мышей, являющиеся носителями того или иного мутантного гена, нарушающего формирование волосяного покрова. Примерами таких мутантных линий мышей являются *waved alopecia* (*wal/wal*), *wellhaarig* (*we/we*) и *angora* ($Fgf5^{Sg0}/Fgf5^{Sg0}$).

Мутантный ген *waved alopecia* (*wal*) расположен на 14 хромосоме (Сорокина, Бландова, 1980). Белковый продукт этого гена неизвестен. У мышей *wal/wal* формируется волнистый шерстный покров с последующим облысением. У двухнедельных гомозигот заметны все стадии дегенерации волосяных фолликулов. Через месяц после рождения в коже мышей *wal/wal* происходит резкое уменьшение числа волосяных фолликулов. Оставшиеся фолликулы, как правило, искривлены и не происходит формирования нормальных

волос. В 2–4-х месячном возрасте в местах облысения нормальные фолликулы отсутствуют.

Мутантный ген *wellhaarig* (*we*) локализован на второй хромосоме, его белковый продукт также неизвестен. У мышей *we/we* в течение первых двух недель жизни развивается волнистый шерстный покров, в дальнейшем с возрастом волнистость волосяного покрова проходит. У мышей *we/we* аномалии волос первой генерации (G1) обусловлены нарушением дифференцировки клеток внутреннего корневого влагалища волоса (Конюхов, Куприянов, 1990). Взаимодействие гена *wal* с геном *we* приводит к развитию прогрессирующей алопеции: мыши *we/we wal/wal* с 1.5-месячного возраста и до старости, в основном, голые или имеют небольшие участки коротких волос (Мартынова и др., 2002).

Дики (Dickie, 1963) описала эффекты мутантного аутосомного рецессивного гена *angora* (*go*), спонтанно возникшего у мышей инбредной линии BALB/c в Джексонской лаборатории (США). Она установила, что у гомозигот по этому мутантному гену направляющие волосы первого порядка первой генерации (G1) были примерно вдвое длиннее, чем в норме. В питомнике “Столбовая” АМН СССР у мышей инбредной линии C57BL также был обнаружен сходный мутантный ген, обуславливающий у гомозигот длинношертность. Скрещивание таких мутантов с мышами *go/go*, полученными из Джексонской лаборатории, подтвердило не только аллельность, но и идентичность этих мутантных генов. Поэтому мутантный ген, обнаруженный у мышей в питомни-

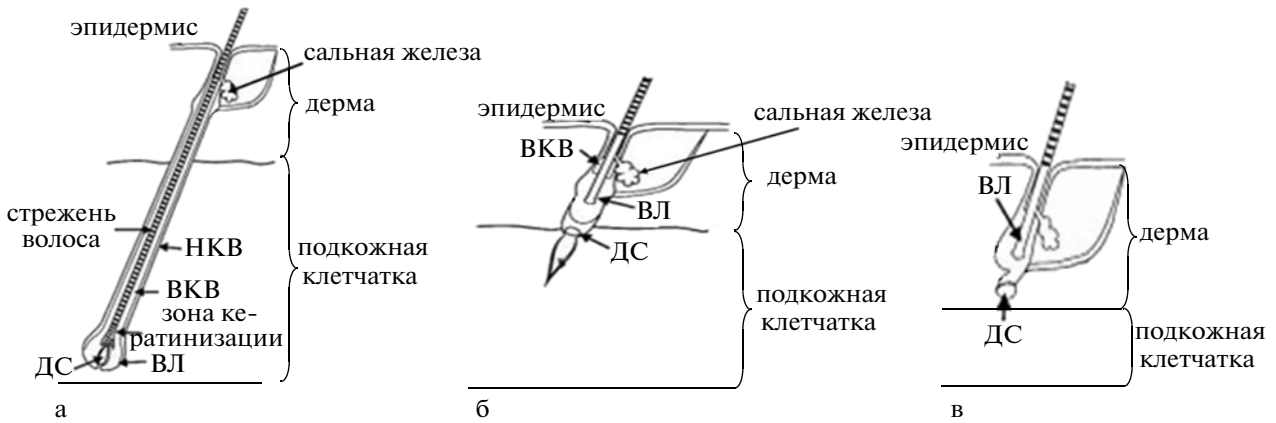


Рис. 1. Стадии цикла развития волосяного фолликула мыши (по Muller-Rover, 2001): а – анаген VI – катаген I; б – катаген VIII; в – телоген. ВКВ – внутреннее корневое влагалище, НКВ – наружное корневое влагалище, ВЛ – волосная луковица, ДС – дермальный сосочек.

ке “Столбовая” был назван *angora-Y (go-Y)* (Бландова и др., 1983).

В других работах было установлено, что ген *angora* локализован на 5 хромосоме мыши и является делецией гена, кодирующего фактор роста фибробластов 5 (FGF5). Мутантный ген *Fgf5^{go}* обуславливает увеличение длины волос у мыши и других млекопитающих. Ген *Fgf5^{go-Y}* является модификатором эффекта взаимодействия генов *we* и *wal*. У тройных гомозигот *Fgf5^{go-Y}/Fgf5^{go-Y} we/we wal/wal* по сравнению с мышами *+/+ we/we wal/wal* алопеция выражена значительно слабее (Конюхов и др., 2009).

В настоящей статье представлены данные о морфологических изменениях структуры и продолжительности стадий циклов волосяных фолликулов при взаимодействии мутантных генов *Fgf5^{go-Y}*, *we* и *wal* у двойных и тройных гомозигот.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

В работе были использованы мыши из коллекции вивария Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН: двойные гомозиготы черного окраса *a/a we/we wal/wal* (Конюхов и др., 2004) и тройные гомозиготы также черного окраса *a/a Fgf5^{go-Y}/Fgf5^{go-Y} we/we wal/wal* (Конюхов и др., 2009). В качестве контроля были использованы двойные гетерозиготы *a/a +/we+/wal* и мыши нормального генотипа C57BL/6.

Для приготовления гистологических срезов использовали кусочки кожи передней области спины размером 10 × 5 мм, которые брали у мышей C57BL/6 на 7, 16, 20, 24, 30, 40, 45 и 50 дни после рождения, согласно данным о длительности разных стадий в цикле волос (Muller-Rover et al., 2001). Кусочки кожи у мышей генотипов *we/we wal/wal* и *Fgf5^{go-Y}/Fgf5^{go-Y} we/we wal/wal* брали с 7 по 40 день с интервалом в 2 дня, а также на 45, 50, 60 и 90-й день после рождения. Кусочки кожи брали у sibсов из двух или трех пометов. Фикса-

цию кусочков кожи проводили раствором Буэна в течение 24-х часов. Получали продольные и поперечные парафиновые серийные срезы кожи толщиной 7 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали по Маллори, эозином и гематоксилином (Соколов и др., 1988).

Стадии цикла волосяных фолликулов (ВФ) направляющих волос первой (G1) и второй генерации волос (G2) у мышей разных генотипов определяли согласно руководству по точной классификации стадий цикла развития волос у мыши, предложенной Мюллер-Ровер с соавторами (Muller-Rover et al., 2001). Такая классификация позволяет выделить шесть подстадий развития ВФ (анаген I–VI), восемь подстадий регрессии ВФ (катаген I–VIII) и стадию покоя (телоген) в цикле роста волоса.

Анаген (I–VI) характеризуется увеличением, а катаген (I–VII) уменьшением размера ВФ. Максимальной длины ВФ достигает во время анагена VI и сохраняет свою форму в течение катагена I и II. На этих стадиях цикла, начиная с анагена VI и до катагена II, дермальный сосочек расположен близко к подкожной мышце. В течение телогена ВФ имеет минимальную длину (рис. 1). На стадиях телогена и анагена I–II ВФ по всей длине окружен дермальными фибробластами и не достигает подкожной клетчатки. ВФ на стадии анагена I отличается от ВФ на стадии телогена по толщине и увеличенной прослойке кератиноцитов между дермальным сосочком (ДС) и основанием волоса. На стадии анагена II ВФ характеризуются расширенным ДС.

ВФ на стадии анагена III характеризуется тем, что волосная луковица окружает ДС, а внутреннее корневое влагалище (ВКВ) доходит до волосяного канала. Ключевым критерием для определения ВФ на стадии анагена IV–VI является расположение кончика стержня волоса на верхней границе ВКВ. К концу анагена (поздний анаген VI) стержень волоса выходит через волося-

Таблица 1. Начало стадий анагена, катагена и телогена фолликулов направляющих волос первой и второй генерации у мышей различных генотипов

Дни после рождения	C57BL/6 +/+ +/+ +/+	+/+ <i>we/wewal/wal</i>	<i>Fgf5^{580-Y}/Fgf5^{580-Y}</i> <i>we/we wal/wal</i>
5–7			
11–13		катаген G1 (100)	
14–16	катаген G1 (95)		катаген G1 (62)
17–19			
20–22	телоген G1 (73)	телоген G1 (74)	
23–25		анаген G2 (84)	телоген G1 (23)
26–28	анаген G2 (66)		анаген G2 (66)
30–32		катаген G2(62)	катаген G2 (62)
38–40	катаген G2 (72)		
48–50	телоген G2 (54)		телоген G2 (79)

Примечание: в скобках указан процент волосяных фолликулов, морфология которых соответствовала критериям данной стадии. Производили два повтора измерений числа волосяных фолликулов на двух разных сериях срезов кожи спины мышей каждого генотипа (при анализе 40 волосяных фолликулов в каждом образце).

ной канал на поверхность кожи. ВФ на стадиях анагена VI и катагена I не могут быть различимы с помощью световой микроскопии, поэтому в данной работе началом катагена считали стадию анагена VI–катагена I.

Основными параметрами, характеризующими ВФ на стадии катагена II–IV, являются форма ДС и луковицы. На V–VI стадиях катагена ВФ имеют “эпителиальную прослойку” между ними и дермальным сосочком. ВФ, находящиеся на стадиях катагена VI – VIII, также могут быть определены по длине проксимального по отношению к ДС остатка оболочки ВФ.

На серийных срезах каждого образца кожи определяли стадии цикла у наиболее крупных волосяных фолликулов – направляющих волос первого и второго порядка. За начало стадии анагена, катагена и телогена принимали определенный день после рождения мыши, когда был фиксирован образец кожи и морфология более 50% фолликулов (при анализе 40 ВФ в каждом образце) впервые соответствовала критериям данной стадии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ гистологических срезов кусочков кожи спины мышей C57BL/6 в возрасте 7–50 дней подтвердил данные, описанные в литературе о сроках наступления и соотношении длительности стадий цикла первой и второй генерации волос у мышей нормального генотипа. Стадия катагена направляющих волос первой генерации у мышей C57BL/6 начинается на 16 день, а стадия телогена – на 20 день после рождения. У 12-дневных мышей *we/we wal/wal* фолликулы направляющих волос G1 вступают в стадию катагена и начинается выпадение волос в затылочной области (табл. 1). У 20-дневных мышей этого генотипа фолликулы направляющих волос G1 вступают в стадию телогена и развивается сильная алопеция.

Стержни волос искривлены, а гранулы меланина в стержнях всех типов волос дезориентированы (рис. 2, а, б). Аномалии развития волос, очевидно, связаны с эффектами мутантного гена *we*, которые проявляются в нарушении процессов кератинизации клеток внутреннего корневого влагалища.

У мышей *we/we wal/wal* были также обнаружены аномалии в развитии сальных желез волосяных фолликулов. Сальные железы волосяных фолликулов G1 на стадии катагена у мышей *we/we wal/wal* сильно увеличены в размере и окружают стержень волоса с двух сторон (рис. 2, г). На стадии анагена ВФ G2, размеры сальных желез уменьшаются, и снова увеличиваются в телогене ВФ G2. Увеличение сальных желез у мышей этого генотипа, возможно, является компенсаторным механизмом восстановления нормальной теплорегуляции, который развивается вследствие выпадения волос.

У 16-дневных мышей генотипа *Fgf5^{580-Y}/Fgf5^{580-Y} we/we wal/wal* фолликулы направляющих волос G1 еще находятся на стадии анагена V, когда стержень волоса достигает волосяного канала. У 18-дневных мышей этого генотипа ВФ вступают в стадию анагена VI – катагена I. Стадия телогена первой генерации волос у тройных гомозигот очень короткая и трудно уловимая: на 24 день после рождения многие фолликулы направляющих волос по-прежнему остаются в подкожной клетчатке (72%), но примерно четверть ВФ дегенерирует (23%). У 26-дневных тройных гомозигот большинство (66%) фолликулов направляющих волос вступают в стадию анагена II. Это указывает, что цикл второй генерации волос у мышей данного генотипа начинается примерно в 25-дневном возрасте. Следовательно, у мышей *Fgf5^{580-Y}/Fgf5^{580-Y} we/we wal/wal* стадия анагена направляющих волос G1 на 4 дня длиннее по сравнению с мышами +/+ *we/we wal/wal* и на 3 дня больше по сравне-

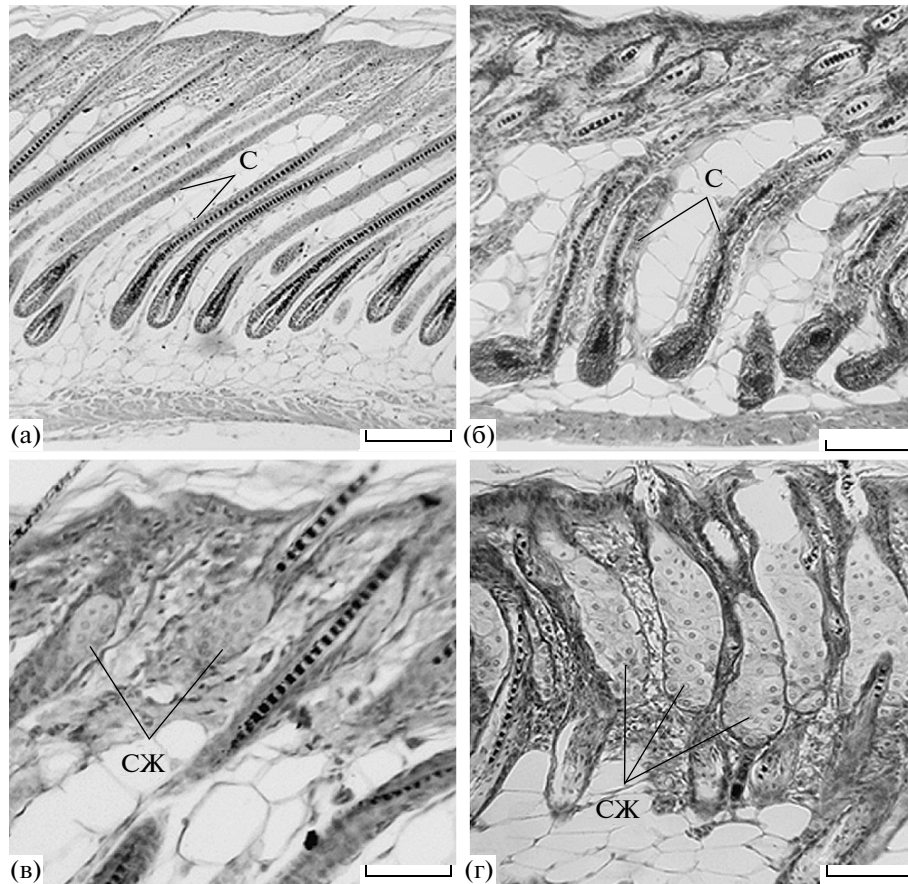


Рис. 2. Нарушения развития стержней направляющих волос первой генерации и размеров сальных желез у мышей генотипа *we/we wal/wal*: а – фолликулы первой генерации направляющих волос у 10-дневных мышей C57BL/6, стержни (С) волос нормального строения; б – фолликулы первой генерации направляющих волос у 10-дневных мышей генотипа *we/we wal/wal*, стержни волос изогнуты, нарушена ориентация гранул меланина; в – нормальные сальные железы (СЖ) у 15-дневных мышей C57BL/6; г – увеличенные сальные железы у 15-дневных мышей генотипа *we/we wal/wal*. Масштаб: а, б – 200 мкм, в, г – 80 мкм.

нию с мышами нормального генотипа. Стадия катагена у тройных гомозигот также длится дольше, а стадия телогена значительно короче, чем у двойных гомозигот *+/+ we/we wal/wal* (табл. 1).

Вторая генерация волос (G2) у мышей нормального генотипа развивается менее синхронно по сравнению с первой. У 14-дневных мышей C57BL/6 96% волосяных фолликулов G1 одновременно вступают в стадию катагена. У 38-дневных мышей в стадию катагена вступают только 72% волосяных фолликулов G2. Начало телогена волосяных фолликулов G2 также растянуто во времени.

У мышей мутантных генотипов асинхронность развития волосяных фолликулов направляющих волос G2 выражена значительно сильнее, чем у мышей нормального генотипа. Выпадение волос G2 у мышей *we/we wal/wal* происходит бессистемно. У 50-дневных мышей *we/we wal/wal* формируется мозаичный шерстный покров, состоящий из участков кожи покрытой волосами и голых участков. На голых участках кожи циклическое развитие волосяных фолликулов прекращается. У мы-

шей *Fgf5^{go-Y}/Fgf5^{go-Y} we/we wal/wal* выпадение волос G2 также растянуто во времени но наступает позже, чем у мышей генотипа *+/+ we/we wal/wal* (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

У мыши рост волос первой и второй генерации проходит по достаточно четкому временному графику (Paus et al., 1999; Muller-Rover et al., 2001). Волосы следующих генераций имеют независимые циклы и растут асинхронно. Морфогенез первой генерации волосяных фолликулов у мыши начинается в позднем эмбриогенезе и заканчивается стадией анагена. Стадия анагена завершается волнообразно: для ВФ кожи головы и передних конечностей на 14 день, а для ВФ кожи спины на 15–17 дни после рождения. У 9-недельных мышей и животных старшего возраста имеются только небольшие участки шерстного покрова с таким синхронным циклом роста волос (Chase et al., 1951).

Таблица 2. Стадии цикла волосающихся фолликулов, на которых начинается выпадение волос у двойных и тройных гомозигот

Генотип	Анаген G1	Катаген G1	Телоген G1	Анаген G2	Катаген G2	Телоген G2
$+/+we/we\ wal/wal$		14–16			30–37	
$Fgf5^{Sgo-Y}/Fgf5^{Sgo-Y}we/we\ wal/wal$		21–23	24–26			38–45

Примечание: цифрами указаны дни после рождения.

У мыши известно более 100 мутантных генов, нарушающих развитие и рост волос (Nakamura et al., 2001). К ним относятся мутантные гены *angora* (*Fgf5^{Sgo}*), *wellhaarig* (*we*) и *waved alopecia* (*wal*). В последнее время японскими исследователями было установлено, что мутантные мыши с нокаутированным геном *Sox21* (генотип *Sox21^{-/-}*) характеризуются циклической алопецией, эпидермальной гиперплазией и увеличением сальных желез. У нормальных мышей (*Sox21^{+/+}*) наблюдается сильно выраженная экспрессия гена *Sox21* в волосающихся фолликулах и кутикуле волоса в течение стадии анагена (Kiso et al., 2009). Этот факт еще раз показывает, что много генов участвует в контроле развития волосающихся фолликулов у млекопитающих.

Причиной выпадения волос (алопеции) у млекопитающих часто является генетически детерминированное сокращение продолжительности стадии анагена (роста) волос и преждевременное начало последующих стадий катагена и телогена. Проведенный нами гистологический анализ показал, что в результате взаимодействия мутантных генов *Fgf5^{Sgo-Y}*, *we* и *wal* значительно изменяется продолжительность стадий в морфогенезе волосающихся фолликулов у тройных гомозигот (*Fgf5^{Sgo-Y}/Fgf5^{Sgo-Y}we/we\ wal/wal}*) по сравнению с двойными гомозиготами ($+/+we/we\ wal/wal$). Ген *we* усиливает эффекты гена *wal* у двойных гомозигот (*we/we\ wal/wal*), что приводит к более раннему началу стадии катагена первой генерации направляющих волос. Ген *Fgf5^{Sgo-Y}*, взаимодействуя с генами *we* и *wal* у тройных гомозигот, наоборот, приводит к значительному удлинению стадии анагена первой генерации направляющих волос.

Сопоставление данных гистологического и визуального анализов развития алопеции у мышей сложных мутантных генотипов, позволяет сделать вывод, что у двойных гомозигот *we/we\ wal/wal* выпадение волос G1 и G2 происходит на стадии катагена (табл. 2). В то же время у мышей *Fgf5^{Sgo-Y}/Fgf5^{Sgo-Y}we/we\ wal/wal}* так же, как у мышей нормального генотипа, выпадение волос первой генерации начинается на стадии позднего катагена и продолжается в телогене.

Нарушения циклов волосающихся фолликулов у изученных нами мышей со сложными мутантными генотипами имеют сходство с таковыми в результате действия других мутантных генов. Алопеция у мышей генотипа *we/we\ wal/wal* развивается сходно с развитием алопеции в результате

эффектов мутантного гена *Ctst^{lnkt}* (Roth et al., 2000; Benavides et al., 2002). У мышей *Ctst^{lnkt}/Ctst^{lnkt}* волосы начинают выпадать с 21 дня после рождения, и в 28–30 дневном возрасте практически выпадают все волосы. У 7-недельных животных волосы снова отрастают и появляется короткий шерстный покров. У взрослых мышей имеются признаки частичной алопеции (Potts et al., 2004). Мутантный ген *Ctst^{lnkt}* у гомозигот приводит к нарушению синтеза трихогиалина, эластина и коллагена и интенсивному апоптозу клеток внутреннего корневого влагалища стержня волоса уже на стадии анагена (Tobin et al., 2002).

В результате мутации гена *Dsg3*, кодирующего синтез десмоглеина – одного из белков межклеточных контактов, закоривающего волосающую фолликул в телогене, у мышей генотипа *Dsg3^{bal}/Dsg3^{bal}* также развивается циклическая алопеция (Koch et al., 1997, 1998; Pulkkinen et al., 2002). У человека нарушение функции белков межклеточных контактов кератиноцитов лежит в основе тяжелого заболевания, одним из сопутствующих симптомов которого является алопеция (McKoy et al., 2000).

Возможно, одной из причин алопеции у мышей *we/we\ wal/wal* так же, как у мышей *Ctst^{lnkt}/Ctst^{lnkt}*, может быть нарушение структурных белков стержня волоса (например, трихогиалина). Косвенным доказательством этого является тот факт, что эффекты гена *we* проявляются в клетках внутреннего корневого влагалища, и у мышей *we/we* нарушена структура трихогиалиновых гранул (Конюхов, Куприянов, 1990). У мышей генотипа *wal/wal* волосающиеся фолликулы также искривлены и встречаются дермальные кисты, которые возникают из наружного корневого влагалища ВФ (Сорокина, Бландова, 1980).

Гистологический анализ развития волосающихся фолликулов у тройных гомозигот *Fgf5^{Sgo-Y}/Fgf5^{Sgo-Y}we/we\ wal/wal}* показал, что мутантный ген *Fgf5^{Sgo-Y}* ослабляет эффект взаимодействия генов *we* и *wal*. У тройных гомозигот по сравнению с мышами *we/we\ wal/wal* стадия анагена длится дольше, уменьшается интенсивность выпадения волос, большая часть стержней волос на стадиях катагена и телогена остаются в коже и размеры сальных желез не увеличиваются. У мышей *Fgf5^{Sgo-Y}/Fgf5^{Sgo-Y}we/we\ wal/wal}* мутантный ген *Fgf5^{Sgo-Y}* удлиняет стадию роста ВФ и тем самым снижает скорость кератинизации клеток стержней волос и регрессии волосающихся фолликулов.

Таким образом, полученные данные о влиянии мутантных генов на циклы ВФ показывают, что ген *Fgf5^{50-Y}* уменьшает эффект взаимодействия генов *we* и *wal* и приводит к частичному восстановлению волосяного покрова у тройных гомозигот.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бландова З.К., Душкин В.А., Малашенко А.М., Шмидт Е.Ф. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований. М.: Наука, 1983. 190 с.
- Конюхов Б.В., Малинина Н.А., Мартынова М.Ю. Ген *we* — модификатор гена *wal* у мыши // Генетика. 2004. Т. 40. № 7. С. 968–974.
- Конюхов Б.В., Нестерова А.П., Малинина Н.А. Ген *angora* ослабляет эффект взаимодействия мутантных генов *wallhaarig* и *waved alopecia* у мыши // Генетика. 2009. Т. 45. № 5. С. 717–720.
- Конюхов Б.В., Курпьянов С.Д. Мутантный ген *wallhaarig* нарушает дифференцировку клеток волосяных фолликулов мыши // Онтогенез. 1990. Т. 21. № 1. С. 56–62.
- Мартынова М.Ю., Исаев Д.А., Конюхов Б.В. Анализ действия мутантного гена *wallhaarig* у химерных мышей // Генетика. 2002. Т. 38. № 11. С. 1511–1517.
- Соколов В.Е., Скурят Л.Н., Степанова Л.В. и др. Руководство по изучению кожного покрова млекопитающих. М.: Наука, 1988. 279 с.
- Сорокина Ю.Д., Бландова З.К. Наследственное изменение кожного и шерстного покрова у мышей *VALB/c-wal*. Биологическая характеристика лабораторных животных и экстраполяция на человека экспериментальных данных. Материалы Всесоюз. конф. М., 1980. С. 79–80.
- Benavides F., Starost M.F., Flores M. et al. Impaired hair follicle morphogenesis and cycling with abnormal epidermal differentiation in *nack* mice, a cathepsin L-deficient mutation // Am. J. Pathol. 2002. V. 161. No. 2. P. 693–703.
- Chase H.B., Rauch H., Smith V.W. Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse // Physiol. Zool. 1951. V. 24. P. 1–9.
- Dickie M.M. New mutation: *angora* // Mouse News Letter. 1963. No. 29. P. 39.
- Koch P.J., Mahoney M.G., Ishikawa H. et al. Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (*desmoglein 3*) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris // J. Cell Biol. 1997. V. 137. № 5. P. 1091–1102.
- Koch P.J., Mahoney M. G., Cotsarelis G. et al. Desmoglein 3 anchors telogen hair in the follicle // J. Cell. Sci. 1998. V. 111. P. 2529–2537.
- Kiso M., Tanaka S., Saba R. et al. The disruption of *Sox21*-mediated hair shaft cuticle differentiation causes cyclic alopecia in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. V. 106. № 23. P. 9292–9297.
- McKoy G., Protonotarios N., Crosby A. et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) // Lancet. 2000. V. 355. № 9221. P. 2119–2124.
- Muller-Rover S., Handjiski B., Carina van der Veen et al. A comprehensive guide for the accurate classification of murine hair follicles in distinct hair cycle stages // J. Invest. Dermatol. 2001. V. 117. P. 3–15.
- Nakamura M., Sundberg J.P., Paus R. Mutant laboratory mice with abnormalities in hair follicle morphogenesis, cycling and/or structure: annotated tables // Exp. Dermatol. 2001. V. 10. P. 369–390.
- Paus R., Cotsarelis G. The biology of hair follicles // N. Engl. J. Med. 1999. V. 341. P. 491–497.
- Porter R. Mouse models for human hair loss disorders // J. Anat. 2003. V. 202. P. 125–131.
- Potts W., Bowyer J., Jones H. et al. Cathepsin L-deficient mice exhibit abnormal skin and bone development and show increased resistance to osteoporosis following ovariectomy // Int. J. Exp. Path. 2004. V. 85. P. 85–96.
- Pulkkinen L., Choi Y. W., Simpson A. et al. Loss of cell adhesion in *Dsg3bal-Pas* mice with homozygous deletion mutation (*2079del14*) in the desmoglein 3 gene // J. Invest. Dermatol. 2002. V. 119. No. 6. P. 1237–1243.
- Roth W., Deussing J., Botchkarev V.A. et al. Cathepsin L deficiency as molecular defect of furless: hyperproliferation of keratinocytes and perturbation of hair follicle cycling // FASEB J. 2000. V. 14. No. 13. P. 2075–2086.
- Tobin D.J., Foitzik K., Reinheckel T. et al. The lysosomal protease cathepsin L is an important regulator of keratinocyte and melanocyte differentiation during hair follicle morphogenesis and cycling // Am. J. Pathol. 2002. V. 160. No. 5. P. 1807–1821.

Interaction of Mutant Genes *Fgf5^{50-Y}*, *we*, and *wal* Changes the Duration of Hair Growth Cycles in Mice

A. P. Nesterova, I. I. Nizamutdinov, and B. V. Konyukhov

Vavilov Institute of General Genetics Russian Academy of Sciences, ul. Gubkina 3, Moscow, 119991 Russia
e-mail: nesterova.anastasia@gmail.com

Abstract—Mutant gene *wallhaarig* (*wa*) was acting as a modifier of the mutant gene *waved alopecia* (*wal*), substantially increasing hair loss rate in mice, as was previously shown in our laboratory. The current paper is devoted to a study of mutant gene *angora-Y* (*Fgf5^{50-Y}*), which had extended anagen stage of the first and second generations hair growth cycles in triple heterozygotes (*Fgf5^{50-Y}/Fgf5^{50-Y} we/we wal/wal*). First generation guard hair in triple homozygotes had their anagen stage 4 days longer than the same stage in double homozygotes (*+/+ we/we wal/wal*). Hair loss started at a catagen stage in double homozygotes, while it started in triple homozygotes at the end of the same stage or even in a telogen. Such mutant gene interaction in hair follicle morphogenesis led to a partial recovery of a body hair coat in triple homozygotes.

Keywords: mutant mice, alopecia, hair follicle cycles, anagen, catagen, telogen