

Т.А. Ларкина ✉

Г.В. Ширяев

Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных — филиал Федерального исследовательского центра животноводства — ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста, Пушкин, Санкт-Петербург, Россия

✉ tanya.larkina2015@yandex.ru

Поступила в редакцию:
25.03.2024

Одобрена после рецензирования:
12.07.2024

Принята к публикации:
28.07.2024

Review

DOI: 10.32634/0869-8155-2024-385-8-124-131

Tanya A. Larkina ✉
Gnennady V. Shiryaev

Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding — Branch of the L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry, Pushkin, St. Petersburg, Russia

✉ tanya.larkina2015@yandex.ru

Received by the editorial office:
25.03.2024

Accepted in revised:
12.07.2024

Accepted for publication:
28.07.2024

GWAS как инструмент обнаружения SNPs у крупного рогатого скота для изучения их связи с воспроизводством, продуктивностью, ростом, поведением, болезнями

РЕЗЮМЕ

Фундаментальная цель животноводства — это рентабельное производство продуктов питания для человека из здоровых животных, которое включает производство, воспроизводство. Метод полногеномного поиска ассоциаций (Whole-Genome Associated Study, GWAS) активно используется в различных областях, в том числе и в молекулярно-генетических исследованиях с.-х. животных. Полногеномный анализ ассоциаций создавался для идентификации геномных вариаций, связанных с экономически значимыми признаками у различных видов сельскохозяйственных животных. Данный метод геномной селекции дает новые приоритеты для улучшения продуктивных и воспроизводительных качеств домашнего скота.

Цель данной обзорной статьи — всесторонний анализ текущего состояния GWAS у крупного рогатого скота, сосредоточив внимание на выявлении SNP, связанных с воспроизводством, продуктивностью, ростом, поведением и генетически обусловленными заболеваниями. Объем статьи охватывает изучение результатов GWAS по всему миру, как у молочного, так и у мясного скота, с особым акцентом на идентификацию генов-кандидатов, QTL и областей генома, связанных с направлением продуктивности. Кроме того, этот обзор включает классификацию результатов GWAS на основе изученных конкретных признаков, предоставляя всесторонний обзор генетических детерминант воспроизводства, роста, поведения и признаков заболеваний крупного рогатого скота.

Ключевые слова: GWAS, SNP, КРС, воспроизводство, рост, поведение, болезнь

Для цитирования: Ларкина Т.А., Ширяев Г.В. GWAS как инструмент обнаружения SNPs у крупного рогатого скота для изучения их связи с воспроизводством, продуктивностью, ростом, поведением, болезнями. *Аграрная наука*. 2024; 385(8): 124–131.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-385-8-124-131>

© Ларкина Т.А., Ширяев Г.В.

GWAS as a tool for detecting SNPs in cattle to study their relationship to reproduction, productivity, growth, behavior, diseases

ABSTRACT

The fundamental goal of animal husbandry is the cost-effective production of human food from healthy animals, which includes production, reproduction. The method of whole-genome association study (GWAS) is actively used in various fields, including agriculture. Genome-wide association analyzes were generated as an identifier for genomic variations associated with economically significant traits in different livestock species. This method of genomic selection provides new priorities for improving the productive and reproductive qualities of livestock.

The purpose of this review article is a comprehensive analysis of the current state of GWAS in cattle, focusing on the identification of SNPs associated with reproduction, productivity, growth, behavior and genetically determined diseases. The scope of the article covers the study of GWAS results worldwide, both in dairy and beef cattle, with special emphasis on the identification of candidate genes, QTL and genome regions related to the direction of productivity. Additionally, the organization of this review will include a classification of GWAS results based on the specific traits studied, providing a comprehensive overview of the genetic determinants of reproduction, growth, behavior, and disease traits in cattle.

Key words: GWAS, SNP, cattle, reproduction, growth, behavior, disease

For citation: Larkina T.A., Shiryaev G.V. GWAS as a tool for detecting SNPs in cattle to study their relationship to reproduction, productivity, growth, behavior, diseases. *Agrarian science*. 2024; 385(8): 124–131 (in Russian).

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-385-8-124-131>

© Larkina T.A., G.V. Shiryaev

Введение/Introduction

В глобальном аспекте крупный рогатый скот (КРС) служит не только источником пищи, но и обеспечивает тяговую силу, материал для получения шерсти и иногда шерсти, а также оказывает поддержку культурных и религиозных практик.

Животноводство способствует повышению плодородия почвы, обеспечивает экологические преимущества. Однако с ростом населения и потребности в продуктах животного происхождения возрастает давление на ресурсы и окружающую среду, связанное с животноводством, поэтому необходимо повышать эффективность и устойчивость животноводства, улучшая генетический потенциал и здоровье животных [1].

Продукты животного происхождения являются важными компонентами здорового сбалансированного рациона человека, обеспечивая необходимым источником белка (включая определенные незаменимые аминокислоты, которые обычно не встречаются в растительной пище), энергией, минералами и витаминами [2].

Среди различных видов сельскохозяйственных животных КРС занимает особое место, так как обладает высокой продуктивностью и адаптивностью к локальным условиям среды обитания. КРС включает в себя множество пород, которые различаются по своим производственным, морфологическим, физиологическим и поведенческим характеристикам. Эти различия обусловлены генетической изменчивостью, которая формировалась под влиянием естественного и искусственного отбора, а также генетических событий, таких как мутации, рекомбинации, генетический дрейф и миграция.

Для изучения генетической изменчивости и ее связи с разными признаками у КРС широко используется метод полногеномного исследования ассоциаций (genome-wide association study, GWAS).

GWAS представляет собой биоинформатический подход, который позволяет оценить ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами (single nucleotide polymorphisms, SNP) и количественными или качественными признаками у большого количества индивидов. GWAS может быть проведен с использованием различных платформ генотипирования — начиная от массивов низкой плотности (10 тыс. SNPs) и заканчивая массивами высокой плотности до 600 тыс. SNPs, а также секвенированием всего генома. Этот метод позволяет обнаружить SNP, которые ассоциированы с различными важными в геномной селекции признаками сельскохозяйственных животных, идентифицировать гены-кандидаты и области генома, которые могут быть вовлечены в регуляцию этих признаков [3–6].

Для проведения GWAS необходимо иметь достаточное количество генотипированных и фенотипированных животных, а также подходящую платформу генотипирования, которая обеспечивает высокую плотность и равномерное покрытие генома.

В настоящее время широко используется Illumina BovineSNP50 BeadChip, который содержит около 50 тыс. SNP, распределенных по всему геному. Эта платформа имеет высокую точность и служит основой для геномных оценок в США и Канаде [7, 8].

Однако эта платформа не учитывает генетические различия между породами крупного рогатого скота, которые могут влиять на полиморфизм и частоту SNP. Так, тысячи SNP, которые были полиморфными у голштинов, были мономорфными у джерси и коричневого швицкого скота, что указывало на то, что необходимы наборы SNP

для конкретных пород или что в процессе выбора SNP необходимо учитывать все породы [9, 10].

Кроме того, с развитием технологий секвенирования стало возможным использовать более высокоплотные платформы генотипирования, такие как Illumina BovineHD BeadChip, который содержит около 800 тыс. SNP. Или даже секвенирование всего генома, которое позволяет обнаружить все варианты в геноме, включая структурные вариации.

Характеристика генетических вариаций и генетическая структура популяций по SNPs ключевых генов, отвечающих за здоровье и воспроизводство животных, позволяют определять особенности местных популяций и могут быть полезны в маркер-ассоциированной селекции (Marker-Assisted Selection, MAS).

MAS основана на использовании маркеров, связанных с интересующими признаками, для ускорения и повышения эффективности селекции. Однако для того чтобы маркеры были информативными, необходимо оценить их влияние на признаки, а также учитывать генетические взаимодействия между ними. Для этого применяется GWAS — метод, который позволяет одновременно оценить ассоциации между большим количеством SNP и признаками у КРС [11].

GWAS-анализ выявил множество генов-кандидатов и областей генома, связанных с различными продуктивными и репродуктивными признаками КРС, такими как количество и качество молока, фертильность, рост, ранняя половая зрелость [12–16]. Кроме того, GWAS играет важную роль в выявлении локусов количественных признаков (QTL), которые определяют изменчивость признаков у мясного скота, таких как особенности роста, масса тела, мраморность мяса [17].

Однако GWAS-анализ имеет ряд ограничений, которые снижают его точность и производительность. Одним из таких ограничений является высокое неравновесие связей между SNP, которое приводит к тому, что GWAS-анализ может обнаруживать ассоциации с не причинными SNP, находящимися в близости от причинных SNP, но не влияющими на признак напрямую. Это усложняет идентификацию и валидацию причинных вариантов генов, а также оценку их эффектов [18].

Другим ограничением является недостаточное генетическое разнообразие внутри популяций, которое снижает статистическую производительность GWAS-анализа при поиске ассоциаций, а также увеличивает риск ложных отрицательных результатов.

Для решения этих проблем используются различные стратегии, которые учитывают генетическую структуру популяций и комбинируют данные из разных источников.

Одной из таких стратегий является метаанализ, который объединяет результаты GWAS-анализов, проведенных на разных внутривидовых субпопуляциях, для повышения статистической мощности и уменьшения гетерогенности эффектов. Метаанализ позволяет отбирать варианты в цельногеномных последовательностях для геномной селекции КРС, особенно нацеленные на молочную продуктивность [19, 20].

Другой стратегией является совместный многопородный анализ, который использует данные от разных пород КРС, для повышения генетического разнообразия и точности картирования причинных вариантов, лежащих в основе выработки молока у молочного скота [21].

Для определения приоритетности генов-кандидатов на фертильность у молочных коров был использован

анализ на основе экспрессии генов, интегрирующий функциональную аннотацию GWAS [22].

Кроме изучения продуктивных и репродуктивных признаков, GWAS применяется для изучения генетических вариантов, связанных с устойчивостью к патогенам КРС. Это важно для обеспечения здоровья и благополучия животных, а также для снижения экономических потерь и использования антибиотиков. GWAS позволяет выявлять гены и QTLs, которые влияют на иммунный ответ и сопротивляемость к различным инфекционным заболеваниям, таким как мастит, бабезиоз, туберкулез, бруцеллез и др. [23].

Эти подходы в совокупности демонстрируют универсальность и потенциал GWAS в раскрытии генетической основы различных количественных и качественных признаков в разведении КРС. В целом GWAS вносит значительный вклад в понимание генетической архитектуры сложных признаков у КРС, предлагая ценную информацию для программ селекции.

Ниже рассмотрим частные случаи использования GWAS метода в изучении воспроизводства, молочной и мясной продуктивности, особенностей роста, поведения и наследственных заболеваний КРС.

Материалы и методы исследования / Materials and methods

Методологической основой исследований явились научные публикации авторов, которые с помощью GWAS выявляли и изучали QTLs, вовлеченные в формирование признаков воспроизводства, продуктивности, роста, поведения и наследственных заболеваний КРС.

В процессе изучения литературы использовались общие методы научного познания: наблюдение, анализ, сравнение, обобщение. Англоязычная база данных PubMed/NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) — ценный информационный ресурс для нахождения оригинальных публикаций по фундаментальной и практической генетике в животноводстве. Проведен анализ 58 литературных источников за последние 15 лет, отражающих современное состояние исследований по поиску QTLs, связанных с хозяйственно ценными признаками КРС, с помощью GWAS-метода.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Изучение репродуктивных качеств КРС с помощью GWAS

Интенсивный направленный отбор на увеличение молочной продуктивности привел к появлению современных молочных стад с очень высокими надоями, но с низкими показателями фертильности [24, 25]. Низкие репродуктивные показатели телок и коров могут в значительной степени снизить эффективность и общую рентабельность стада из-за дополнительных затрат на ветеринарную помощь и вынужденную выбраковку.

До недавнего времени снижение воспроизводительной способности связывали с послеродовыми проблемами клинического характера, а также с развитием метаболического стресса, обусловленного лактацией. В настоящее время считается, что по крайней мере половина такого снижения обусловлена генетическими факторами [26]. Однако из-за полигенного характера наследования воспроизводительной функции и ее отрицательных генетических корреляций с показателями молочной продуктивности селекция на улучшение репродуктивной способности происходит медленно.

Исследования репродуктивных качеств КРС с помощью GWAS является одной из наиболее важных функциональных задач молочной промышленности [27, 28].

GWAS — один из основных методов выявления значимых генов за последних 15 лет, связанных с показателями воспроизводства. В ряде исследований обнаружены QTLs для репродуктивных признаков на хромосоме BTA 13. Выявлены гены *CACNB2*, *SLC39A12*, *ZEB1*, которые являются генами-кандидатами, ассоциированные с фертильностью голштинской породы коров.

Так, ген *CACNB2* кодирует β -субъединицу потенциал-зависимых кальциевых каналов (Ca^{+}), которая является вторичным медиатором, регулирующим большинство клеточных процессов. Ген *SLC39A12* кодирует белки-переносчики цинка, которые могут регулировать уровни свободного внутриклеточного цинка в яйцеклетке во время созревания. *ZEB1* играет важную роль в регуляции репродукции млекопитающих: более низкая экспрессия *ZEB1* приводит к снижению концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови, нарушению выброса ЛГ и неспособности к овуляции [29–31].

В исследовании китайских и скандинавских голштинов использовалось SNP-сканирование 54K, которое было разработано для покрытия распространенных SNP у основных пород КРС для достижения геномного прогнозирования в области воспроизводства.

Внутри гена может существовать множество SNPs, связанных с репродуктивными характеристиками. Так, важные ассоциации (например, в гене *CACNB2*) удалось изучить в популяциях, отличных от китайских и нордических голштинов. Таким образом, GWAS необходим для точного картирования причинных мутаций [32, 33].

Полногеномные исследования ассоциаций признаков фертильности были проведены для нескольких пород КРС. В разных популяциях сообщалось о ряде мажорных локусов [34, 35]. Так, у КРС датской джерси анализ полногеномной последовательности позволил идентифицировать различные QTL, влияющие на их национальный индекс плодovitости [36], который включает в себя такие характеристики, как количество осеменений на одно зачатие, интервал от отела до первого осеменения, 56-дневный период неосеменения, количество дней от первого до последнего осеменения. Эти QTLs были расположены на хромосоме КРС (BTA) 7, 9, 20, 23, 25. Большинство SNPs, которые имели высокую ассоциативную достоверность с индексом фертильности, были межгенными, за исключением одного миссенс-варианта в экзоне.

На территории Италии у голштинской породы коров были идентифицированы QTLs, ассоциированные с индексом фертильности с использованием данных чипа 50 K SNP на хромосомах BTA5 и BTA2 [37]. Локус на хромосоме BTA18 связан с легкостью отела у голштинской породы [38], другие QTLs, способствующие облегчению отела, были идентифицированы у немецкой породы *fleckvieh* на BTA14 и BTA 21 [39]. У *nordic red* породы коров идентифицированы QTLs, которые были связаны с легкостью отела, показателем мертворождения и индексом телосложения, включая рост [40].

Изучение показателей молочной продуктивности КРС с помощью GWAS

Молочная продуктивность является одним из основных признаков, по которому проводится селекция КРС. Этот признак имеет высокую экономическую значимость, а также отражает адаптацию животных к разным

условиям содержания и кормления. Молочная продуктивность определяется не только количеством молока, но и его качеством, включая содержание жира, белка, лактозы, соматических клеток и других компонентов.

Молочная продуктивность является сложным признаком, который зависит от множества генетических факторов и факторов окружающей среды, а также их взаимодействия. Поэтому для изучения генетической основы молочной продуктивности необходимо использовать современные методы генетического анализа, которые позволяют охватить всю геномную информацию о генетической структуре популяций.

Применение GWAS к изучению молочной продуктивности КРС привело к обнаружению множества QTLs и генов-кандидатов, связанных с разными компонентами этого признака. Например, в исследовании Cole с соавт. [41] было проведено сканирование высокой плотности с использованием 38 416 маркеров у 1755 голштинских коров, которые были фенотипированы по 14 признакам молочной продуктивности. Анализ показал, что большинство признаков обусловлены вкладом большого количества генов с аддитивным эффектом, а не моделью конечного локуса. Были обнаружены 49 QTLs, которые объясняли более 1% дисперсии признака, и 9 QTLs, которые объясняли более 5% дисперсии признака.

Самым значимым QTL был локус на 14-й хромосоме, который включает ген DGAT1, кодирующий ацил-КоА-диацилглицерол ацилтрансферазу 1, которая участвует в синтезе триглицеридов. Полиморфизм этого локуса был ассоциирован с содержанием жира, белка и лактозы в молоке, а также с удоем и массой тела.

В другом исследовании, проведенном Sahana [42], были картированы QTLs молочной продуктивности у КРС датской джерси с помощью полногеномного анализа. Выявлены 98 QTLs на 27 хромосомах, ассоциированных с содержанием жира и белка в молоке.

Информация о QTLs и генах-кандидатах, связанных с молочной продуктивностью, может быть особенно полезна для локальных пород коров, которые имеют свои особенности. Например, для КРС двойного назначения, который более адаптирован к различным условиям среды, чем специализированные породы, важно поддерживать баланс между молочными и репродуктивными свойствами, а также устойчивостью к маститу. Для таких пород, как синьцзян браун, адаптированной к региону Синьцзян на северо-западе Китая, были проведены GWAS-исследования, чтобы проанализировать генетическую архитектуру этих признаков.

Для оценки племенной ценности с помощью Illumina 150K Bovine BeadChip генотипированы 403 коровы и проанализированы их родственные связи. Были обнаружены 12 значимых SNPs, связанных с шестью из 10 изучаемых признаков, включая выработку молочного жира, удои, длительность лактации и интервал между отелами. 7 из этих SNP перекрываются с известными QTLs, а ген-кандидат CDH2, связанный с адипогенезом жировой ткани, был предложен как потенциальный фактор, влияющий на молочную продуктивность [43].

Помимо SNPs, молочная продуктивность регулируется различными эпигенетическими механизмами, которые включают, например, модификацию ДНК и ядерных белков — гистонов, а также взаимодействие ДНК и РНК. Эти механизмы играют важную роль в клеточной дифференциации, развитии эмбрионов, онкогенезе и многих сложных заболеваниях.

Однако мало что известно об эпигенетической регуляции молочной продуктивности у молочного скота. Для выявления профиля экспрессии генов молочной продуктивности провели полногеномное исследование. Были использованы 12 коров с высокой и низкой молочной продуктивностью, для которых проведены полногеномное бисульфитное секвенирование и РНК-секвенирование в сухостойный период и период лактации. Обнаружены 10 877 и 6617 областей с дифференциальным метилированием, соответствующих 3601 и 2802 дифференциально метилированным генам (DMG), за два периода между двумя группами.

Кроме того, 156 дифференциально экспрессируемых генов (DEG) перекрываются с DMG при сравнении двух групп и 131 DEG перекрывается с DMG при сравнении двух периодов. Путем интеграции данных метилома, транскриптома и GWAS были предложены потенциальные гены-кандидаты для определения признаков молочной продуктивности у молочного скота, такие как DOCK1, PTK2 и PIK3R1. Эти гены участвуют в регуляции цитоскелета, сигнальных путей и метаболизма [44].

Для идентификации генов-кандидатов, связанных с разными компонентами молочной продуктивности, такими как содержание жира, белка, лактозы и соматических клеток в молоке, а также особенностями строения тела, проведено SNP-сканирование коров голштинской породы. Были использованы 2127 коров, генотипированных с помощью Illumina BovineSNP50 BeadChip (США), и 31 фенотипический признак, измеренный в течение первой лактации.

Выявлены 175 значимых SNPs на 22 хромосомах. К основным генам и областям хромосом относятся: GNAS/BTA13, DGAT1-NIBP/BTA14, MGMT/BTA26 и PDGFRA/BTA6, связанные с процентным содержанием жира и белка в молоке; INSR/BTA7, LOC520057/BTA7, GRIA3/BTAX, LRP1B/BTA2, влияющие на уровень соматических клеток в молоке; PHKA2/BTAX и REN/BTA16 принимают участие в формировании тела.

Эти результаты подтверждают связь между разными показателями молочной продуктивности и особенностями строения тела, а также показывают, что некоторые гены могут иметь плейотропный эффект на разные признаки [45].

Другим важным признаком, связанным с молочной продуктивностью, является возраст первого отела (AFC). Для изучения генетических факторов, влияющих на AFC, было проведено GWAS у 813 114 коров голштинской породы США первой лактации, используя 75 524 SNP. Были выявлены 2063 аддитивных эффекта и 29 эффектов доминирования, распределенных по всему геному. Три хромосомы (15, 19 и 23) имели наиболее значимые аддитивные эффекты, связанные с AFC, а также с содержанием жира и белка в молоке.

В этих регионах были обнаружены гены репродуктивных гормонов SHBG и PGR, которые могут регулировать половое созревание и цикл коров. Наиболее значимые эффекты генного доминирования были обнаружены на хромосомах 5 и 6 вблизи генов, связанных с ростом. Все эффекты доминирования были положительными, то есть гетерозиготы имели преимущество перед гомозиготами.

Результаты этого исследования показали, что AFC коров голштинской породы в США определяется большим количеством SNPs, которые также влияют на признаки молочной продуктивности. Выявлено, что среди анализируемых коров некоторые несли отрицательные рецессивные генотипы, по крайней мере по одному из

семи SNP, которые сильно увеличивали AFC и снижали удои. Такие коровы рекомендуются выбраковывать из популяции, чтобы улучшить рентабельность и экономическую эффективность молочного скотоводства [46].

Изучение показателей мясной продуктивности КРС с помощью GWAS

Мясная продуктивность является одним из ключевых признаков, по которому проводится селекция мясного скота. Этот признак включает не только массу и выход туши, но и ее качество, такое как площадь ребра, толщина шпика, мраморность и цвет мяса. Он зависит от множества генетических и окружающих факторов, а также их взаимодействия.

Применение GWAS к изучению мясной продуктивности привело к обнаружению множества QTLs и генов-кандидатов, связанных с разными компонентами этого признака.

Например, в исследовании Li с соавт. [47] было проведено интегративное исследование, объединяющее 10 488 742 SNP, 31 показатель плазмы крови и фенотипы качества туши у 1180 коров мясных пород. Анализ показал, что многие показатели плазмы крови были значимо связаны с разными качествами туши, такими как масса горячей туши (HCW), площадь ребра (REA), средняя толщина шпика (AFAT), выход постного мяса (LMY) и показатель мраморности туши (CMAR).

Эти данные отражали различные биологические процессы, такие как липидный, углеводный, аминокислотный и энергетический метаболизм, которые влияли на качество туши. Было обнаружено, что некоторые SNPs были связаны как с показателями плазмы, так и с качественными характеристиками туши, что указывает на аддитивную работу генов, которые формируют тушу.

В другом исследовании, проведенном Niu [48], был применен метод совокупного коэффициента правдоподобия (CLR) и GWAS для изучения сигнатур отбора и вариантов-кандидатов, влияющих на характеристики туши у 1233 быков-производителей пьемонтской породы. Анализ показал, что были идентифицированы 11 600 выбранных геномных регионов, перекрывающихся с 2214 генами-кандидатами, и большинство из них были сцеплены.

Несколько высококонсервативных миссенс-вариантов были идентифицированы в генах OR5M13D, NCAPG и TEX2. Эти гены могут быть вовлечены в регуляцию роста, развития и метаболизма мышечной ткани. Это исследование подтвердило полигенную генетическую архитектуру признаков туши и предоставило новое понимание генетической основы сложных признаков мясного скота.

В третьем исследовании, проведенном Liu с соавт. [49], был проведен GWAS-анализ для поиска генов, участвующих в формировании формы тела коров голштинской породы в Китае. Выявлены гены CDH12, TARP, PCDH9, DTND1 и ARAP2 в качестве генов-кандидатов, которые могут влиять на крепость поясницы. Гены LOC781835, FSTL4, ATG4C, SH3BP4, DMP1 и DSPP, которые могут влиять на положение таза, и гены USP6NL, CNTN3, LOC101907665, UPF2 и ECHDC3 были выбраны в качестве генов-кандидатов, которые могут влиять на межкопытную щель. Однако для более полного понимания генетической архитектуры мясной продуктивности необходимо проводить дальнейшие исследования с использованием более высокоплотных платформ генотипирования, секвенирования всего генома, а также сравнения разных пород и популяций мясного скота.

Изучение показателей роста КРС с помощью GWAS

Показатели роста КРС являются важными факторами, по которым проводится селекция мясного и молочного скота. Эти признаки включают в себя вес при рождении (BWT), вес при отъеме (WW), вес годовалых особей (YW), прирост массы тела до и после отъема (WG и PWG) и другие.

Так, в исследовании Zepeda-Batista [50] было проведено GWAS для идентификации новых QTLs, связанных с особенностями роста мексиканского КРС браунви. Выявлены 17 значимых SNPs, связанных с BWT, WW и YW, на трех хромосомах (BTA 11, BTA 22 и BTA 27). В этих регионах были выявлены четыре мажорных гена — MCM2, TPRA1, GALM и NRG1, которые участвуют в процессах, связанных с эмбриональным развитием, ростом костей и тканей, клеточной адгезией.

В работе Gutiérrez-Gil [49] проведен GWAS-анализ для выявления генетических вариантов, влияющих на ростовые признаки у мясного скота шароле. Обнаружены 18 значимых SNPs, расположенных на 13 хромосомах, которые были связаны с BWT, WW, YW, WG и PWG.

Наиболее важными генами в этих регионах были TRAF6, CDH11, KLF7, MIR181A-1 и PRCP, которые были связаны с перинатальной и постнатальной выживаемостью, клеточной адгезией, ростом костей, регуляцией адипогенеза и аппетитом.

В исследовании Snelling с соавт. [52] был проведен GWAS для изучения вариантов, влияющих на показатели роста у 150 быков-производителей семи пород: черный ангусс, шароле, гельбви, герефорд, лимузене, красный ангусс, симментальская, используя 50 тыс. SNPs. Был обнаружен 231 значимый SNP на 29 хромосомах, связанных с BWT, WW, YW, WG и PWG. Геномное расположение этих SNPs совпадало с ранее исследованными QTLs, влияющими на ростовые признаки.

К основным генам относятся: GHR/BTA20, MC4R/BTA18, PLAG1/BTA14, LCORL/BTA6, NCAPG/BTA6, FABP4/BTA14, связанные с BWT, WW и YW; CAPN1/BTA29, CAST/BTA7, CALM1/BTA26, связанные с WG и PWG. Это гены-кандидаты, которые могут быть вовлечены в регуляцию роста, развития и метаболизма мышечной и жировой ткани у КРС различных пород.

Изучение болезней КРС с помощью GWAS

Распространенные заболевания животных, такие как кетоз, мастит, молочная лихорадка, метрит, несут для производителей колоссальные финансовые потери в результате снижения продуктивности молока и мяса. Существуют сопутные затраты, связанные со снижением рождаемости.

Полногеномные исследования, идентифицирующие гены-кандидаты, связанные со здоровьем КРС, раскрывают понимание генетической архитектуры заболеваний. Такой формат точного картирования и анализа имеет важное экономическое значение для мясной и молочной промышленности с целью рентабельности отрасли. Изучение генов, влияющих на проявление болезней и анализ SNPs в этих генах, помогает в корректировке и улучшении здоровья КРС [48].

Двустороннее сходящееся косоглазие с экзофтальмом (BCSE) представляет собой порок развития глаз и считается легким, но прогрессирующим заболеванием, поражающим КРС в первые два года жизни.

Это наследственное заболевание редко описывается у КРС и напоминает аутосомно-доминантные наследуемые формы прогрессирующей наружной офтальмоплегии (ПЭО) человека. У немецкого КРС были обнаружены

две связанные области генома, которые могут быть ответственны за развитие и (или) прогрессирование BCSE. Целью исследования было фенотипически охарактеризовать BCSE у голштинского KPC из Германии и Швейцарии, а также идентифицировать связанные области генома с помощью GWAS.

Клинико-патологический фенотип 52 коров голштинской породы, пораженных BCSE, соответствовал фенотипу, описанному у швейцарской бурой породы, но, кроме того, были обнаружены признаки дегенерации и клеточной инфильтрации в глазных мышцах.

Данные GWAS ставят под сомнение моногенный тип наследования и указывают на более сложное наследование BCSE у голштинского скота. Анализ данных показал взаимодействие SNPs в гене ABCC4 с маркерами в межгеномном пространстве у NCOR2 и DNAJC3, которые возможно являются функциональными генами-кандидатами BCSE [50].

У KPC швейцарской бурой моногенное аутосомно-доминантное наследование BCSE оказалось наиболее вероятным при комплексном сегрегационном анализе. В исследовании Distl с соавт. [51], проводившемся с октября 1993 года по май 1995-го, были изучены в общей сложности 200 больных коров. Исследование связи между показателями молочной продуктивности и BCSE проводилось в общей сложности на 10 960 коровах. Не было обнаружено связи между показателями молочной продуктивности и возникновением BCSE у коров. Сцепление или плейотропия локуса BCSE с QTLs молочной продуктивности не доказано.

Мастит — наиболее часто встречающееся заболевание у молочного скота, негативно влияющее на благополучие животных и производство молока. GWAS выявил множество локусов, связанных с количеством соматических клеток (SCS) и маститом у KPC. Для исследования пятнистой (RS) и бурой (RB) пород коров в Румынии использовали SNP-чип Axiom Bovine v3 (> 63 тыс.) и 33 330 записей признаков от 690 коров. Выявили 14 значимых SNPs, ассоциированных с маститом, которые расположены в 12 генах — AKAP8, CLHC1, MEGF10, SATB2, GATA6, SPATA6, COL12A1, EPS8, LUZP2, RAMAC, IL12A и ANCRD55, и 3 SNPs обнаружены в генах ZDHC19, DAPK1 и MMP7 [52].

Изучение поведения KPC с помощью GWAS

Поведение — это сложный признак, поэтому понимание его генетической структуры имеет первостепенное значение для разработки эффективных стратегий селекции. Послушный темперамент KPC облегчает процесс обращения с животным и связан с качеством мяса, продуктивностью [46].

Целью исследования Araujo с соавт. было проведение полногеномного секвенирования и SNP-сканирования североамериканского ангусского скота в годовалом возрасте с использованием гаплотипов и связью с темпераментом (YT). Были использованы около 266 тыс. YT-записей и 70 тыс. животных, генотипированных с использованием панели 50 тыс. SNP.

Было обнаружено, что YT KPC является высокополигенным признаком: гены и локусы количественных признаков широко распространены по всему геному. Были построены маплеты Манхэттена для отображения процента общей аддитивной генетической дисперсии, объясняемой некластеризованными SNP и гаплотипами из блоков с различными порогами LD.

Основные выявленные гены-кандидаты, именованные ATXN10, ADAM10, VAX2, ATP6V1B1, CRISPLD1,

CAPRIN1, FA2H, SPEF2, PLXNA1 и CACNA2D3, участвуют в важных биологических процессах и метаболических путях, связанных с поведенческими особенностями, социальным взаимодействием и агрессивностью у KPC [52].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе агрессивного поведения, примитивны и сходны у представителей подтипа позвоночных. Лидийская порода KPC отбиралась с XVIII века для проявления агонистических реакций на основе таких черт, как агрессивность, свирепость и бойкость, все они демонстрируют значительные показатели наследуемости. Этот интенсивный отбор, возможно, привел к сдвигам в частотах определенных аллелей.

В исследовании авторы сосредоточены на картировании недавних признаков отбора, связанного с агрессивностью в хромосоме X, путем сравнения образцов KPC с двумя неспециализированными испанскими породами, демонстрирующими «прирученное» поведение.

Наиболее значимые маркеры были выявлены вокруг гена моноаминоксидазы A (MAOA), таким образом, были дополнительно исследованы ассоциации трех функционально важных областей, расположенных вблизи промотора этого гена. Был обнаружен полиморфизм, состоящий из переменного числа tandemных повторов нуклеотида C (VTX: 105 462 494) и демонстрирующий меньшее количество повторов у лидийской породы по сравнению с прирученными испанскими породами KPC. Анализы *in silico* показали, что вариант *delsins C g.105462 494* может кодировать белок связывания Sp1, один из основных факторов транскрипции, контролирующей основной промотор и экспрессию гена MAOA [53].

Выводы/Conclusions

В данной статье приведены примеры анализа с помощью GWAS по изучению различных признаков воспроизводства, продуктивности, особенностей роста, поведения и болезней у KPC. GWAS является мощным инструментом для обнаружения SNPs, которые связаны с разными фенотипическими признаками, а также для идентификации генов-кандидатов, которые могут быть вовлечены в регуляцию этих признаков.

В статье освещены преимущества и ограничения GWAS, перспективы его развития и улучшения. GWAS позволяет раскрыть генетическую архитектуру сложных признаков, которые определяют продуктивность и адаптацию KPC, а также позволяет учитывать генетические взаимодействия и эпигенетические факторы, которые могут влиять на экспрессию генов и фенотипы.

Примеры успешного применения GWAS для изучения воспроизводства, молочной и мясной продуктивности, признаков роста, поведенческих особенностей и заболеваемости KPC показали, что данная информация может быть полезна для геномной селекции и повышения рентабельности отрасли скотоводства. Обозначены некоторые проблемы и вызовы, с которыми сталкивается GWAS, такие как множественное тестирование, контроль за ложными отклонениями, генетическая гетерогенность и плейотропия.

В заключение можно сказать, что GWAS является эффективным и перспективным методом для изучения генетической основы экономически значимых признаков KPC, который позволит улучшить продуктивность и адаптацию к условиям содержания и кормления.

Все авторы несут ответственность за работу и представленные данные. Все авторы внесли равный вклад в работу. Авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

All authors bear responsibility for the work and presented data. All authors made an equal contribution to the work. The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism. The authors declare no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках проекта Российского научного фонда № 21-76-10042.

FUNDING

The work was carried out within the framework of the Russian Science Foundation Project No. 21-76-10042.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

- Mottet A., de Haan C., Falcucci A., Tempio G., Opio C., Gerber P. Livestock: On our plates or eating at our table? A new analysis of the feed/food debate. *Global Food Security*. 2017; 14: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2017.01.001>
- White R.R., Hall M.B. Nutritional and greenhouse gas impacts of removing animals from US agriculture. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017; 114(48): E10301–E10308. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707322114>
- Bögeholz A. et al. GWAS Hits for Bilateral Convergent Strabismus with Exophthalmos in Holstein Cattle Using Imputed Sequence Level Genotypes. *Genes*. 2021; 12(7): 1039. <https://doi.org/10.3390/genes12071039>
- Araujo A.C. et al. Haplotype-Based Single-Step GWAS for Yearling Temperament in American Angus Cattle. *Genes*. 2022; 13(1): 17. <https://doi.org/10.3390/genes13010017>
- Freebern E. et al. GWAS and fine-mapping of livability and six disease traits in Holstein cattle. *BMC Genomics*. 2020; 21: 41. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-6461-z>
- Abdellaoui A., Yengo L., Verweij K.J.H., Visscher P.M. 15 years of GWAS discovery: Realizing the promise. *The American Journal of Human Genetics*. 2023; 110(2): 179–194. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.12.011>
- Wiggans G.R. et al. Selection of single-nucleotide polymorphisms and quality of genotypes used in genomic evaluation of dairy cattle in the United States and Canada. *Journal of Dairy Science*. 2009; 92(7): 3431–3436. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1758>
- Wiggans G.R. et al. Selection and management of DNA markers for use in genomic evaluation. *Journal of Dairy Science*. 2010; 93(5): 2287–2292. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2773>
- Van Tassel C.P. et al. SNP discovery and allele frequency estimation by deep sequencing of reduced representation libraries. *Nature Methods*. 2008; 5(3): 247–252. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1185>
- Matukumalli L.K. et al. Development and Characterization of a High Density SNP Genotyping Assay for Cattle. *PLoS ONE*. 2009; 4(4): e5350. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005350>
- Reis H.B.D. et al. Genome-Wide Association (GWAS) Applied to Carcass and Meat Traits of Nellore Cattle. *Metabolites*. 2023; 14(1): 6. <https://doi.org/10.3390/metabo14010006>
- Fan H. et al. Pathway-Based Genome-Wide Association Studies for Two Meat Production Traits in Simmental Cattle. *Scientific Reports*. 2016; 5: 18389. <https://doi.org/10.1038/srep18389>
- Jiang L. et al. Genome Wide Association Studies for Milk Production Traits in Chinese Holstein Population. *PLoS ONE*. 2010; 5(10): e13661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013661>
- Stegemiller M.R. et al. Genome-Wide Association Analyses of Fertility Traits in Beef Heifers. *Genes*. 2021; 12(2): 217. <https://doi.org/10.3390/genes12020217>
- Melo T.P.d., de Camargo G.M.F., de Albuquerque L.G., Carvalheiro R. Genome-wide association study provides strong evidence of genes affecting the reproductive performance of Nellore beef cows. *PLoS ONE*. 2017; 12(5): e0178551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178551>
- Zhuang Z. et al. Weighted Single-Step Genome-Wide Association Study for Growth Traits in Chinese Simmental Beef Cattle. *Genes*. 2020; 11(2): 189. <https://doi.org/10.3390/genes11020189>
- Ma L., Cole J.B., Da Y., Van Raden P.M. *Symposium review: Genetics, genome-wide association study, and genetic improvement of dairy fertility traits. Journal of Dairy Science*. 2019; 102(4): 3735–3743. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15269>
- Teissier M. et al. Use of meta-analyses and joint analyses to select variants in whole genome sequences for genomic evaluation: An application in milk production of French dairy cattle breeds. *Journal of Dairy Science*. 2018; 101(4): 3126–3139. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13587>
- Kim H.J., de las Heras-Saldana S., Moghaddar N., Lee S.-H., Lim D., van der Werf J.H.J. Genome-wide association study for carcass traits in Hanwoo cattle using additional relatives' information of non-genotyped animals. *Animal Genetics*. 2022; 53(6): 863–866. <https://doi.org/10.1111/age.13251>
- Raven L.-A., Cocks B.G., Hayes B.J. Multibreed genome wide association can improve precision of mapping causative variants underlying milk production in dairy cattle. *BMC Genomics*. 2014; 15: 62. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-62>
- Cai Z., Christensen O.F., Lund M.S., Ostensen T., Sahana G. Large-scale association study on daily weight gain in pigs reveals overlap of genetic factors for growth in humans. *BMC Genomics*. 2022; 23: 133. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08373-3>
- Abanda B. et al. Genetic Analyses and Genome-Wide Association Studies on Pathogen Resistance of *Bos taurus* and *Bos indicus* Cattle Breeds in Cameroon. *Genes*. 2021; 12(7): 976. <https://doi.org/10.3390/genes12070976>
- Dobson H., Smith R.F., Royal M.D., Knight C.H., Sheldon I.M. The High-producing Dairy Cow and its Reproductive Performance. *Reproduction in Domestic Animals*. 2007; 42(S2): 17–23. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2007.00906.x>
- Liu A. et al. Variance components and correlations of female fertility traits in Chinese Holstein population. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2017; 8: 56. <https://doi.org/10.1186/s40104-017-0189-x>
- Rojas Canadas E. et al. Associations between postpartum phenotypes, cow factors, genetic traits, and reproductive performance in seasonal-calving, pasture-based lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 2020; 103(1): 1016–1030. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-16001>
- Struck T.J., Mannakee B.K., Gutenkunst R.N. The impact of genome-wide association studies on biomedical research publications. *Human Genomics*. 2018; 12: 38. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0172-4>
- Visscher P.M. et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *The American Journal of Human Genetics*. 2017; 101(1): 5–22. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>
- Liu A. et al. Genome-Wide Association Studies for Female Fertility Traits in Chinese and Nordic Holsteins. *Scientific Reports*. 2017; 7: 8487. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09170-9>
- Clapham D.E. Calcium Signaling. *Cell*. 2007; 131(6): 1047–1058. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.028>
- Parekh A.B. Decoding cytosolic Ca²⁺ oscillations. *Trends in Biochemical Sciences*. 2011; 36(2): 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2010.07.013>
- Zhou L., Ding X., Zhang Q., Wang Y., Lund M.S., Su G. Consistency of linkage disequilibrium between Chinese and Nordic Holsteins and genomic prediction for Chinese Holsteins using a joint reference population. *Genetics Selection Evolution*. 2013; 45: 7. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-45-7>
- Pausch H. et al. Genome-Wide Association Study Identifies Two Major Loci Affecting Calving Ease and Growth-Related Traits in Cattle. *Genetics*. 2011; 187(1): 289–297. <https://doi.org/10.1534/genetics.110.124057>
- Schulman N.F. et al. Mapping of fertility traits in Finnish Ayrshire by genome-wide association analysis. *Animal Genetics*. 2011; 42(3): 263–269. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2010.02149.x>
- Höglund J.K., Guldbandsen B., Lund M.S., Sahana G. Identification of genomic regions associated with female fertility in Danish Jersey using whole genome sequence data. *BMC Genomics*. 2015; 16: 60. <https://doi.org/10.1186/s12863-015-0210-3>
- Minozzi G. et al. Genome Wide Analysis of Fertility and Production Traits in Italian Holstein Cattle. *PLoS ONE*. 2013; 8(11): e80219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080219>
- Müller M.-P. et al. Genome-wide mapping of 10 calving and fertility traits in Holstein dairy cattle with special regard to chromosome 18. *Journal of Dairy Science*. 2017; 100(3): 1987–2006. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11506>
- Pausch H., Emmerling R., Schwarzenbacher H., Fries R. A multi-trait meta-analysis with imputed sequence variants reveals twelve QTL for mammary gland morphology in Fleckvieh cattle. *Genetics Selection Evolution*. 2016; 48: 14. <https://doi.org/10.1186/s12711-016-0190-4>
- Sahana G., Höglund J.K., Guldbandsen B., Lund M.S. Loci associated with adult stature also affect calf birth survival in cattle. *BMC Genomics*. 2015; 16: 47. <https://doi.org/10.1186/s12863-015-0202-3>
- Cole J.B. et al. Distribution and location of genetic effects for dairy traits. *Journal of Dairy Science*. 2009; 92(6): 2931–2946. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1762>
- Sahana G., Guldbandsen B., Bendixen C., Lund M.S. Genome-wide association mapping for female fertility traits in Danish and Swedish Holstein cattle. *Animal Genetics*. 2010; 41(6): 579–588. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2010.02064.x>
- Zhou J. et al. Genome-wide association study of milk and reproductive traits in dual-purpose Xinjiang Brown cattle. *BMC Genomics*. 2019; 20: 827. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6224-x>
- Dong W. et al. Integrative analysis of genome-wide DNA methylation and gene expression profiles reveals important epigenetic genes related to milk production traits in dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 2021; 138(5): 562–573. <https://doi.org/10.1111/jbg.12530>
- Cole J.B. et al. Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary U.S. Holstein cows. *BMC Genomics*. 2011; 12: 408. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-408>
- Prakapenka D., Liang Z., Da Y. Genome-Wide Association Study of Age at First Calving in U.S. Holstein Cows. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(8): 7109. <https://doi.org/10.3390/ijms24087109>

45. Li J., Wang Y., Mukibi R., Karisa B., Plastow G.S., Li C. Integrative analyses of genomic and metabolomic data reveal genetic mechanisms associated with carcass merit traits in beef cattle. *Scientific Reports*. 2022; 12: 3389. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06567-z>

46. Niu Q. *et al.* Integration of selection signatures and multi-trait GWAS reveals polygenic genetic architecture of carcass traits in beef cattle. *Genomics*. 2021; 113(5): 3325–3336. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.07.025>

47. Liu J., Xu L., Ding X., Ma Y. Genome-Wide Association Analysis of Reproductive Traits in Chinese Holstein Cattle. *Genes*. 2024; 15(1): 12. <https://doi.org/10.3390/genes15010012>

48. Zepeda-Batista J.L., Núñez-Domínguez R., Ramírez-Valverde R., Jahuey-Martínez F.J., Herrera-Ojeda J.B., Parra-Bracamonte G.M. Discovering of Genomic Variations Associated to Growth Traits by GWAS in Braunvieh Cattle. *Genes*. 2021; 12(11): 1666. <https://doi.org/10.3390/genes12111666>

49. Jahuey-Martínez F.J. *et al.* Genomewide association analysis of growth traits in Charolais beef cattle. *Journal of Animal Science*. 2016; 94(11): 4570–4582. <https://doi.org/10.2527/jas.2016-0359>

50. Snelling W.M. *et al.* Genome-wide association study of growth in crossbred beef cattle. *Journal of Animal Science*. 2010; 88(3): 837–848. <https://doi.org/10.2527/jas.2009-2257>

51. Distl O., Gerst M. Association Analysis between Bilateral Convergent Strabismus with Exophthalmus and Milk Production Traits in Dairy Cattle. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 2000; 47(1): 31–36. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2000.00259.x>

52. Ilie D.E. *et al.* Genome-Wide Association Studies for Milk Somatic Cell Score in Romanian Dairy Cattle. *Genes*. 2021; 12(10): 1495. <https://doi.org/10.3390/genes12101495>

53. Eusebi P.G., Sevane N., Cortés O., Contreras E., Cañon J., Dunner S. Aggressive behavior in cattle is associated with a polymorphism in the MAOA gene promoter. *Animal Genetics*. 2020; 51(1): 14–21. <https://doi.org/10.1111/age.12867>

ОБ АВТОРАХ

Татьяна Александровна Ларкина

кандидат биологических наук, младший научный сотрудник
tanya.larkina2015@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4574-4639>

Геннадий Владимирович Ширяев

кандидат сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник
gs-2027@yandex.ru

Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных — филиал Федерального исследовательского центра животноводства — ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста, Московское шоссе, 55А, Санкт-Петербург, Пушкин, 196601, Россия

ABOUT THE AUTHORS

Tatyana Aleksandrovna Larkina

Candidate of Biological Sciences, Junior Researcher
tanya.larkina2015@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4574-4639>

Gennady Vladimirovich Shiryayev

Candidate of Agricultural Sciences, Senior Researcher
gs-2027@yandex.ru

Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding — Branch of the L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry, 55A Moskovskoe highway, Pushkin, St. Petersburg, 196601, Russia