

S. 220–227. – DOI 10.36871/vet.san.hygiene.col.202002016. 2. *Izuchenie antibiotikorezistentnosti sal'monell, vydelennyh ot zhivotnyh i iz pishchevyh produktov zhivotnogo proiskhozhdeniya na territorii Rossijskoj Federacii* / O. N. Vitkova [i dr.] // *Veterinariya Kubani*. – 2015. – № 2. – S. 11–15. 3. *Sposob ekspress-detekcii zhiznesposobnyh mikroorganizmov v myase i myasnnyh produktah : patent 2755766 Rossijskaya Federaciya, MPK C1 G01N 33/12* / A. M. Abdullaeva, L. P. Blinkova, B. V. Usha, YU. D. Pahomov ; № 2020126113 ; zayavl. 05.08.2020 ; opubl. 05.08.2020 // *Byulleten'*. – № 27. – S. 10. 4. *Prodvizheniya idej po povysheniyu kachestva pishchevoj produkcii, racional'nogo potrebleniya pishchevoj produkcii, kak vazhnejshoj sostavlyayushchej ukrepleniya zdorov'ya* // *Rospotrebnadzor [Elektronnyj resurs]*. – 2020. – *Rezhim dosputa* : <https://zpp.rospotrebnadzor.ru/info/stat/202831>. – *Data dostupa* : 18.08.2020. 5. *Bacteriophages and bacteriocins as anti-contaminants of chicken meat products* / A. M. Abdullaeva [et al.] // *Journal of Hygienic Engineering and Design* : Macedonia. – 2020. – Vol. 33. 6. *Nonculturable forms of bacteria in lyophilized probiotic preparations* / L. P. Blinkova [et al.] // *Functional Foods in Health and Disease*. – 2014. – Vol. 4. № 2. – P. 66–76. 7. *FoodNet: An Active Surveillance System Bacterial Foodborne Diseases in the United States / United States department of Agriculture, Food Safety Inspection Service Report to Congress*. – 1998. 8. *Induction and resuscitation of viable but nonculturable bacteria from different taxonomic groups* / Yu. D. Pakhomov [et al.] // *Gorteria Journal*. – 2021. – Vol. 34, № 4. – P. 229–235. 9. *Conversion of viable but nonculturable Vibrio cholerae to the culturable state by co-culture with eukaryotic cells* / M. Senoh [et al.] // *Microbiol. and Immunol.* – 2010. – Vol. 54, № 9. – P. 502–507. 10. *Current perspectives on viable but non-culturable state in foodborne pathogens* / X. Zhao [et al.] // *Front : Microbiol.* – 2017. – Vol. 8, № 580. – P. 1–32. – DOI 10.3389/fmicb.2017.00580.

Поступила в редакцию 12.10.2022.

DOI 10.52368/2078-0109-2022-58-4-127-134
УДК 636.2.082.25:636.2.033:575.174.015

ГЕНОМНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ QTL-АССОЦИИРОВАННЫХ SNP С ОБЩИМИ ДЛЯ КАЗАХСКОЙ БЕЛОГОЛОВОЙ И АУЛИЕКОЛЬСКОЙ ПОРОД ФЕНОТИПИЧЕСКИМИ ЭФФЕКТАМИ

*Белая Е.В. ORCID ID 0000-0003-1786-0341, **Бейшова И.С. ORCID ID 0000-0001-5293-2190,
***Шулинский Р.С. ORCID ID 0000-0002-7699-8589, **Ковальчук А.М. ORCID ID 0000-0002-4106-4954,
**Ульянов В.А. ORCID ID 0000-0002-7500-1601

*УО «Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка»,
г. Минск, Республика Беларусь

**НАО «Западно-Казахстанский аграрно-технический университет имени Жангир хана»,
г. Уральск, Республика Казахстан

***Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

*В статье представлены результаты полногеномного поиска QTL-ассоциированных SNP с фенотипическими эффектами у казахского белоголового и аулиекольского скота. Было установлено 6 общих для двух пород участков генома (общей протяженностью 192,8 МБ п.н.), 7 породоспецифичных участков для казахской белоголовой (общей протяженностью 19,52 МБ п.н.) и 12 породоспецифичных – для аулиекольской породы (общей протяженностью 15,10 МБ п.н.). Из 479 общепородных QTL-ассоциированных SNP (161 по признаку живой массы при рождении, 224 по признаку живой массы при отъеме, 10 – живая масса в 12 месяцев и 84 – среднесуточный привес) только 44 локализованы в участках генома наибольшего сходства у двух пород и 1 – в участке, породоспецифичном для казахской белоголовой породы. Значительная часть установленных нами QTL-ассоциированных SNP описана также другими авторами, проводившими полногеномный поиск у других пород. При этом исследование в основном проведено на чипе Illumina BovineSNP50 BeadChip с меньшей плотностью покрытия, что отчасти объясняет отсутствие данных по другим, выявленным нами полиморфизмам. Гены-кандидаты, в которых локализованы QTL-ассоциированные SNP, общие для обеих пород, в основном кодируют внутриклеточные белки, транслируемые во всех типах тканей и участвующие в общеорганизменных метаболических и физиологических процессах. Относительно внутригеномной локализации, можно отметить, что по большей части общепородные QTL-ассоциированные SNP расположены внутри интронов либо в регуляторных областях генов-кандидатов. **Ключевые слова:** аулиекольская порода, казахская белоголовая порода, полногеномный поиск ассоциаций, полиморфный сайт, фенотипический эффект.*

GENOMIC LOCALIZATION OF QTL ASSOCIATED SNP WITH PHENOTYPIC EFFECTS COMMON TO KAZAKH WHITE-HEADED AND AULIEKOL BREEDS

*Belaya A.V., **Beishova I.S., ***Shulinski R.S., **Kovalchuk A.M., **Ulyanov V.A.

*«Belarusian State Pedagogical University Named after Maxim Tank», Minsk, Belarus

**NJSC «West Kazakhstan Agrarian and Technical University named after Zhanqir Khan», Uralsk, Kazakhstan

***Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

The article presents the results of a genome-wide search for QTL associated SNP with phenotypic effects in Kazakh white-headed and Auliekol cattle. There were determined 6 genomic regions common for the two breeds (with a total length of 192.8 mB bp), 7 breed-specific regions for the Kazakh white-headed (total length of 19.52 mB bp), and 12 breed-specific for the Auliekol breed (total length of 15, 10 mB bp). Of the 479 breed-wide QTL associated SNP (161 for birth weight, 224 for weaning weight, 10 for body weight at 12 months, and 84 for average daily weight gain), only 44 are

*in the regions of the genome most similar in the two breeds and 1 in the area breed-specific for the Kazakh white-headed breed. A significant part of the QTL associated SNP that we established was also described by other authors who conducted a genome-wide search in other breeds. At the same time, the studies were mainly carried out on the Illumina BovineSNP50 BeadChip with a lower coating density, which partly explains the lack of data on other polymorphisms that we detected. Candidate genes, which contain QTL associated SNP common to both breeds, mainly encode intracellular proteins that are translated into all types of tissues and are involved in general body metabolic and physiological processes. Regarding intragenic localization, it can be noted that for the most part, breed-wide QTL associated SNP are located within introns or in the regulatory regions of candidate genes. **Keywords:** Auliekol breed, Kazakh white-headed breed, genome-wide association search, polymorphic site, phenotypic effect.*

Введение. В последнее десятилетие, благодаря успехам молекулярной генетики и секвенирования ДНК крупного рогатого скота в США, были созданы SNP-чипы, позволяющие одновременно генотипировать животных по огромному количеству SNP-маркеров (50-700 тысяч). Эти SNP-чипы нашли широкое применение в селекции молочного скота, а сама технология получила название «геномная оценка». На сегодняшний день геномная оценка успешно внедрена во многих странах мира. Все страны с развитым скотоводством (США, Канада, Австралия, Новая Зеландия, Франция, Германия, скандинавские страны и др.) успешно проводят геномную оценку быков. На международном рынке предлагаются геномнооцененные быки, которые все чаще заменяют быков, оцененных традиционным способом. Базы данных геномной оценки быков из многих стран объединены в рамках международной организации INTERBULL, что позволяет добиться более высокой точности определения племенной ценности быков [1].

Первое крупномасштабное генотипирование стало возможным после внедрения бычьего чипа SNP 50k, который обеспечил доступную и точную технологию генотипирования. Многие последующие работы по методологии геномного отбора были сосредоточены на эффектах SNP и на создании матрицы геномных отношений (G) [2]. Эта концепция позволяла проводить сравнения между предсказаниями на основе родословной и генома.

В 2004 г. в США был запущен проект по внедрению геномной селекции в животноводческую отрасль, который получил финансовую поддержку на государственном уровне. Благодаря организаторским способностям Курта Ван Тассела, совместная работа Департамента государственного развития Министерства сельского хозяйства США (USDA-ARS), университетов и корпорации Illumina Corporation (San Diego, CA) позволила создать платформу для доступного полногеномного генотипирования животных.

Полногеномное секвенирование геномов крупного рогатого скота не прерывается уже несколько лет, начиная с 2007 года. В результате этой работы было идентифицировано несколько миллионов SNP, на основе которых Illumina анонсировала чипы малой Bovine 3K и 6K (2900 и 6909 SNP) и высокой плотности Bovine HD (777962 SNP). Позже организации, занимающиеся разведением молочного и мясного скотоводства, заказали индивидуальные версии чипов: GGP (GeneSeek Inc.) и IDB (ICBF), которые включают в себя мажорные гены, мутации и рецессивные аллели.

Однако, несмотря на очевидные успехи в применении ДНК чипов в геномной оценке, существуют серьезные проблемы с полным пониманием механизмов воспроизведения фенотипических эффектов одних и тех же SNP у представителей разных пород. Более того, в некоторых случаях один и тот же полиморфизм может по-разному проявлять себя в разных популяциях одной породы. Поэтому исследования, направленные на выявление и описание фенотипических эффектов SNP у разных пород, представляют значительный интерес.

Некоторыми шагами на пути к пониманию геномных механизмов управления количественными признаками является понимание того, какого рода, в каких генах и в каких функциональных участках генов локализованы SNP, проявляющие породоустойчивый фенотипический эффект.

Также один из ключевых вопросов, который в настоящее время плохо изучен, заключается в том, как QTL-ассоциированные SNP распределены по всему геному. В таком случае интерес вызывает вопрос, насколько одинаково обогащены QTL-ассоциированными SNP одинаковые и породоспецифичные участки генома у пород, близких по происхождению.

Цель работы - проведение полногеномного поиска QTL-ассоциированных SNP с одинаковыми фенотипическими эффектами у казахского белоголового и аулиекольского скота.

Материалы и методы исследований. Материалом для исследования послужили образцы волосных луковиц 712 бычков казахской белоголовой породы и 452 – аулиекольской. Особенностью пород является то, что аулиекольская была выведена с участием абердин-ангусской, шаролеизской, а также казахской белоголовой пород.

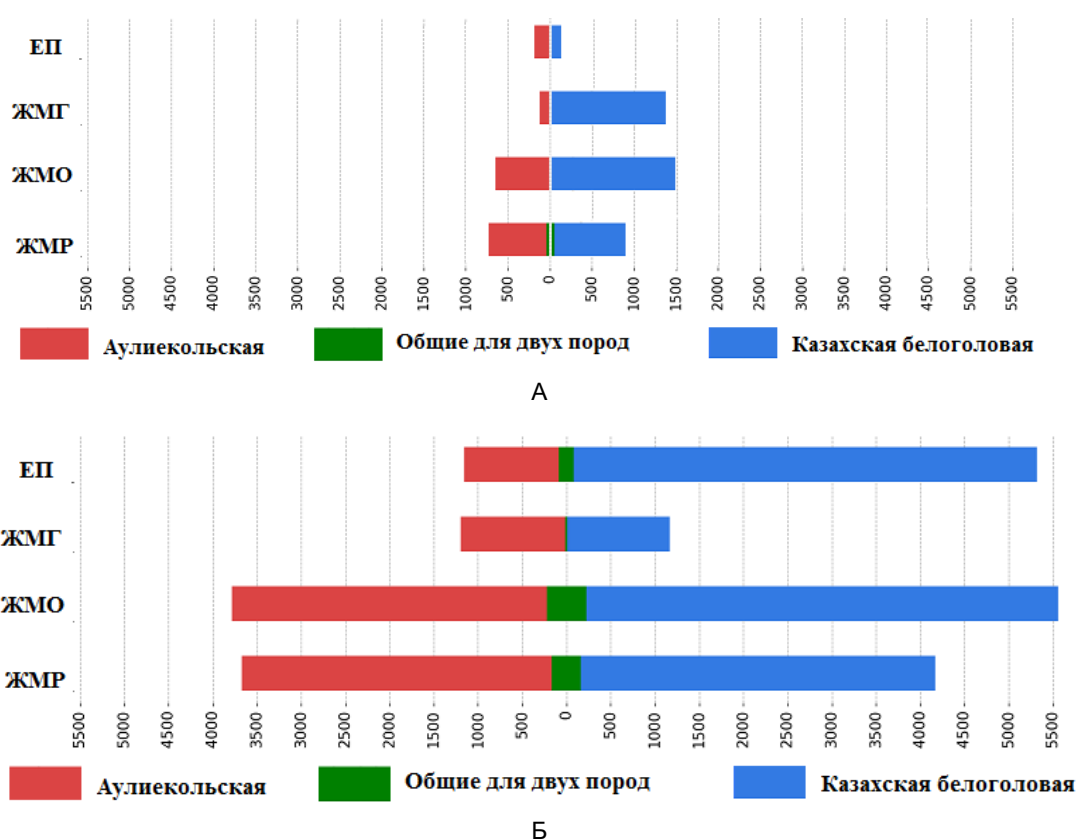
Данные о генотипах животных были получены с помощью ДНК-чипа GeneSeek GGP Bovine 150K, со средней плотностью покрытия 150000 SNP («Illumina Inc.», США).

Контроль качества и фильтрацию данных генотипирования для каждого SNP и каждого образца выполняли с использованием программного пакета PLINK 1.9.

Для поиска общих участков генома проводили исследование рядов гомозиготности (ROH). Ряды гомозиготности (ROH) оценивали для каждого животного, с помощью PLINK Cattle QTL database. Обрезка производилась на основе неравновесия по сцеплению (LD), но минимальная длина ROH была установлена на 1 Мб, чтобы исключить короткие ROH.

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) выполнен с использованием Plink (использована однолокусная линейная модель) для четырех показателей роста: живая масса при рождении (ЖМР), живая масса при отъеме (ЖМО), живая масса в 12 месяцев (ЖМГ) и среднесуточный привес (ЕП).

Результаты исследований. Нами был проведен полногеномный поиск ассоциаций при установленном уровне значимости $p \leq 0,000001$ и $p \leq 0,0000001$. Данный анализ позволил установить несколько десятков QTL-ассоциированных SNP с породоспецифичными фенотипическими эффектами. Однако при таком уровне значимости для входа в модель исследования не было выявлено ни одного SNP, у которого фенотипический эффект был бы одинаковым для казахской белоголовой и аулиекольской пород. Анализ наличия общих сайтов для соответствующих параметров обеих пород при работе со значениями $p \leq 0,001$ показал практически полное отсутствие таковых (см рисунок 1 А), а понижение уровня значимости до 0,01 позволило обнаружить такие сайты уже для всех исследуемых признаков (см. рисунок 1 Б).



Зеленая зона – общие полиморфные сайты для обеих пород. Следует считать количество сайтов только в одну (любую: левую или правую) сторону от 0.; А – $p = 0,001$, Б – $p = 0,01$

Рисунок 1 – Визуализация полиморфных сайтов, связанных с изучаемыми параметрами для обеих пород

Установлено, что при $p = 0,001$ единственный признак, по которому выявляются QTL-ассоциированные SNP – это живая масса при рождении.

При снижении порога значимости до $p = 0,01$ количество общих сайтов заметно возрастает до 479. Число общих для двух пород QTL-ассоциированных SNP составило 161, 224, 10 и 84 по признакам живой массы при рождении, живой массы при отъеме, живой массы в 12 месяцев и среднесуточного привеса соответственно.

В результате анализа ROH было установлено 6 общих для двух пород участков генома (общей протяженностью 192,8 мБ п.н.), 7 породоспецифичных участков для казахской белоголовой (общей протяженностью 19,52 мБ п.н.) и 12 породоспецифичных для аулиекольской породы (общей протяженностью 15,10 мБ п.н.).

Далее было соотнесено расположение всех обнаруженных общих для двух пород SNP с координатами общих и породоспецифичных участков генома. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Геномное распределение породоспецифичных для казахской белоголовой и аулиекольской пород QTL-ассоциированных SNP

Категория/длина (мБ)	Геномный адрес ROH	n SNP/ Плотность SNP/мБ
1	2	3
Породоспец. Аулиек./ 0,49	1:1529411-2023687	-
Породоспец. к.б./ 5,36	2:67226923/72583890	-
Породоспец. к.б./ 1,28	2:73165500/74444101	-
Общий/53,36	3:27226923-80583890	8/0,15
Породоспец. к.б./ 0,38	4:75834041/76217768	-
Общий/36,61	5:10025373-46633949	1/0,03
Породоспец. к.б./ 1,91	5:17125373/19033947	-
Породоспец. Аулиек./ 0,30	5:47722098- 48019679	-
Породоспец. Аулиек./ 0,07	5:48094474-48167401	-
Породоспец. Аулиек./ 6,62	5:53704130-60322619	-
Породоспец. Аулиек./ 0,40	5:60373086-60773086	-
Общий/36,54	6:24247306-60786013	30/0,82
Породоспец. к.б./ 3,94	6:64247306/68186013	1/0,25
Породоспец. Аулиек./ 0,11	6:68808196-68915932	-
Породоспец. Аулиек./ 6,36	6:68938945-75294644	-
Породоспец. Аулиек./ 0,20	6:76396527-76594160	-
Породоспец. Аулиек./ 1,59	6:76717175- 78311559	-
Породоспец. Аулиек./ 2,60	6:79054824-81652194	-
Породоспец. Аулиек./ 0,15	6:82162402- 82314634	-
Породоспец. Аулиек./ 0,63	14:24437778-25066322	-
Общий/28,35	14:41909059-70261140	4/0,14
Породоспец. к.б./ 0,35	14:81909059/82261140	-
Общий/7,68	20:53165500-60844101	-
Общий/30,26	24:55640220-85901225	5/0,17
Породоспец. к.б./ 1,88	26:48407133/50284551	-

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, из 479 общепородных QTL-ассоциированных SNP (161 по признаку живой массы при рождении, 224 по признаку живой массы при отъеме, 10 – живая масса в 12 месяцев и 84 - среднесуточный привес) только 44 локализованы в участках генома наибольшего сходства у двух пород и 1 – в участке, породоспецифичном для казахской белоголовой породы.

Наблюдаемое распределение можно было бы списать на то, что общие участки генома характеризуются большей суммарной протяженностью по отношению к породоспецифичным и составляют 192,8 мБ по отношению к 15,10 и 19,52 мБ у казахской белоголовой и аулиекольской пород соответственно. Однако, рассчитав плотность покрытия этих фрагментов QTL-ассоциированными SNP, можно отметить, что наибольшей плотностью характеризуется не самый протяженный участок 6:24247306-60786013. На данном участке расположено сразу 30 общепородных SNP, что позволяет охарактеризовать участок 6:24247306-60786013 как «горячую точку» для QTL. Анализ работ других авторов показал, что хромосома ВТА6 является лидером по числу QTL-ассоциированных SNP [3]. В таблице 2 эти SNP охарактеризованы более детально.

Таблица 2 - Характеристика общепородных QTL-ассоциированных SNP, расположенных в общих и породоспецифичных участках генома

Ассоциированный признак	β	P	RS	локализация	Ген
1	2	3	4	5	6
3:27226923-80583890; Общепородный участок генома					
ЖМО	7,558	0,009	rs110323065	интрон	LEPR
ЖМО	-9,608	5E-04	rs134443875	внегенная локализация	-
ЖМО	-6,113	0,009	rs135059389	внегенная локализация	-
ЖМО	-7,471	0,003	rs136069861	внегенная локализация	-
ЖМО	-10,67	0,002	rs42371486	интрон	ADGRL2
ЖМО	-6,711	0,006	rs43052949	внегенная локализация	-
ЖМО	-6,323	0,003	rs43052973	внегенная локализация	-
ЖМО	5,558	0,008	rs43344305	внегенная локализация	-

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
5:10025373-46633949; Общепородный участок генома					
ЖМО	-5,31	0,007	rs29004006	интрон	SPATS2
6:24247306-60786013; Общепородный участок генома					
ЖМО	-10,23	0,002	rs109228503	внегенная локализация	-
ЖМО	-5,069	0,004	rs110167139	внегенная локализация	-
ЖМО	-8,839	0,001	rs133885165	внегенная локализация	-
ЖМО	7,011	9,00E-04	rs41595968	вышележащий вариант	-
ЕП	0,019	0,009	rs134263694	интрон	ABCG2
ЕП	-0,014	0,01	rs110974806	вышележащий вариант	FAM184B
ЕП	-0,014	0,01	rs134061493	интрон	FAM184B
ЖМО	5,656	0,001	rs109218410	интрон	HERC3
ЖМО	4,823	0,006	rs109563344	интрон	HERC3
ЖМО	-4,606	0,007	rs110212542	интрон	HERC3
ЖМО	-5,06	0,004	rs110377022	интрон	HERC3
ЖМО	-5,19	0,003	rs110537443	интрон	HERC3
ЖМО	4,823	0,006	rs110635021	интрон	HERC3
ЖМО	5,273	0,002	rs110865582	интрон	HERC3
ЕП	-0,014	0,01	rs110684574	интрон	LAP3
ЕП	-0,014	0,01	rs133185353	интрон	LAP3
ЕП	-0,014	0,01	rs134209622	интрон	LAP3
ЕП	-0,014	0,01	rs134678579	интрон	LAP3
ЕП	-0,014	0,01	rs134831868	интрон	LAP3
ЕП	-0,014	0,011	rs135355686	интрон	LAP3
ЕП	-0,014	0,011	rs137632853	интрон	LAP3
ЕП	-0,014	0,01	rs133017027	вышележащий вариант	MED28
ЕП	-0,014	0,01	rs137748179	3'-Нетранслируемая область	MED28
ЕП	-0,014	0,01	rs109501082	низлежащий вариант	FAM184B
ЕП	-0,014	0,01	rs109241256	3'-Нетранслируемая область	LAP3
ЕП	-0,014	0,01	rs110839532	3'-Нетранслируемая область	LAP3
ЕП	-0,014	0,01	rs41255599	3'-Нетранслируемая область	LAP3
ЖМО	-6,732	0,01	rs110090537	интрон	SLIT2
ЖМО	-5,067	0,007	rs109301158	интрон	TSPAN5
ЖМО	-5,373	0,004	rs134014306	интрон	TSPAN5
6: 6424 7306/68 186013; Породоспецифичный для казахской белоголовой породы					
ЖМР	-11,66	0,01	rs110108391	внегенная локализация	-
14:41909059-70261140; Общепородный участок генома.					
ЕП	0,016	0,004	rs109057768	интрон	EXT1
ЕП	0,025	0,008	rs132802721	внегенная локализация	-
ЖМР	0,753	0,005	rs135468636	интрон	BAALC
ЖМР	-8,467	0,009	rs43734861	внегенная локализация	-
24:55640220-85901225; Общепородный участок генома.					
ЖМО	5,366	0,011	rs42052364	интрон	BCL2

В результате снижения порога значимости до $p = 0,01$ при поиске общих для обеих пород QTL-ассоциированных SNP было установлено 479 полиморфизмов (161, 224, 10 и 84 по признакам живой массы при рождении, живой массы при отъеме, живой массы в 12 месяцев и среднесуточного привеса соответственно). По данным таблицы 2 видно, что из выявленных общих и породоспецифичных участков генома QTL-ассоциированные полиморфизмы расположены в основном в общепородных участках. Таким образом, можно сделать вывод о том, что общие для двух пород участки генома 3:27226923-80583890, 5:10025373-46633949, 6:24247306-60786013, 14:41909059-70261140 и 24:55640220-85901225 являются «горячими точками» для поиска генетических маркеров с породоустойчивыми фенотипическими эффектами, и эти данные подтверждаются результатами работ других исследователей [3].

Относительно белок-кодирующих генов, в которых локализованы общие для казахской белоголовой и аулиекольской пород QTL-ассоциированные SNP, можно отметить, что для некоторых установлено несколько полиморфных вариантов. К таким генам относятся FAM184B, HERC3, LAP3, MED28, TSPAN5. Некоторые полиморфизмы описаны другими авторами.

Полиморфизм rs109218410, локализованный в гене HERC3, был описан Snelling W.M. et al., как ассоциированный с массой тела при рождении ($p < 0,05$) у помеси мясного скота с ангусской, герфордской, симментальской, лимузинской, шароле, гелльви, красной ангусской и пинцгауэрской породой. Животных генотипировали с использованием чипа Illumina BovineSNP50 BeadChip и анализируют

вали на признаки роста. Значимость связи между генотипом и производительностью теленка определяли с помощью двустороннего t-критерия [4].

Применяя эффективный ускоренный подход смешанной модели ассоциации с матрицей отношений (EMMAX) с использованием аддитивных, доминантных и рецессивных моделей, Kiser J.N. et al. была установлена ассоциация rs110377022, локализованного в пределах гена HERC3 ($p=1.94E-13$) с коэффициентом оплодотворяемости телок голштинской породы. Животных генотипировали с использованием чипа Illumina BovineHD BeadChip, всего для анализа было использовано 590 553 SNP [5].

Кроме этих генов, общепородные QTL-ассоциированные SNP расположены в генах LEPR, SPATS2, ABCG2, LAP3, MED28, TSPAN5, EXT1, SLIT2 и BCL2.

Ген LEPR (Leptin receptor) кодирует белок рецептора гормона лептина, производимого главным образом клетками жировой ткани. Белок LEPR представляет собой трансмембранный сигнальный рецептор. Это белок или комплекс, пронизывающий плазматическую мембрану, связывающийся с сигнальной молекулой во внеклеточном пространстве и передающий сигнал в цитоплазму. Гормон лептин регулирует массу жировой ткани, воздействуя на гипоталамус и влияя на аппетит и расходование энергии. В норме лептин подавляет аппетит и способствует снижению массы тела. Также лептин воздействует на процесс полового созревания. Видоизменения в рецепторе лептина влекут за собой ожирение, повышенную восприимчивость к заражению дизентерийной амёбой и нарушения полового созревания.

Ген LAP3 (Cytosol aminopeptidase) цитозольная аминопептидаза кодирует разновидность металлопротеаз, чья протеолитическая активность требует присутствия металла. Является компонентом цитоплазмы клетки. Белковый продукт гена BCL2 (Apoptosis regulator Bcl-2) является компонентом внутреннего и внешнего апоптотического сигнального пути. Для полиморфизма rs41255599, локализованного в гене LAP3 ($p=6.96E-7$), Bongiorno S et al. установили ассоциацию с легкостью отела, массой туши, потреблением сухого вещества, площадью длиннейших мышц, метаболической массой тела, среднесуточным привесом, процентом молочного белка у пьемонтского скота. Животных генотипировали с помощью чипа Illumina BovineSNP50 BeadChip однолокусной линейной модели. Был проведен семейный тест на ассоциацию [3].

Белок, кодируемый геном EXT1 (Exostosin-1), является компонентом аппарата Гольджи, плазматической мембраны и вакуолей, который катализирует перенос единицы сахара (моносахарида) от производного нуклеотида сахара к акцептору сахара или аминокислоты.

Ген SLIT2 (Slit guidance ligand 2) кодирует белок, осуществляющий связывание с одним или несколькими специфическими участками на молекуле рецептора, которая подвергается связыванию с гормоном, нейротрансмиттером, лекарственным средством или внутриклеточным мессенджером, для инициации изменения клеточной функции. Gebreyesus et al. выявили ассоциацию полиморфизма rs110090537, расположенного в белок-кодирующем гене SLIT2 (VARIANCE - 2.9%) с составом молока у голштинского скота китайской, датской и голландской селекции. Животных генотипировали с использованием Illumina BovineSNP50 и анализировали состав жирных кислот молока. Всего для анализа было использовано 464 130 SNP. Тест ассоциации с SNP был реализован с применением смешанной линейной модели GWAS G [6].

Ген TSPAN5 кодирует каркас/адапторный внутриклеточный белок, взаимодействующий с одним или несколькими другими белками, служащий регулятором или адаптером для действия одного белка на другой или для локализации белка в определенном месте клетки.

Белок, транслируемый с гена MED28 (субъединица 28 медиаторного комплекса), представляет собой медиаторный комплекс мембран, участвующий в общем (негеноспецифическом) процессе транскрипции.

Белковый продукт гена ABCG2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2) является членом надсемейства олигопептидных пермеазных белков, ответственных за транспорт широкого спектра субстратов через мембраны. Для rs134263694, расположенного в области гена ABCG2 H.G. Olsen et al. установлена ассоциация с процентом молочного белка ($p<0.001$) у норвежского красного крупного рогатого скота. Животных генотипировали с использованием массива Affymetrix 25K SNP, Illumina BovineSNP50 BeadChip, BovineHD BeadChip. Для стартового анализа отдельных маркеров в общей сложности были использованы 26 737 SNP на ВТА6. Полногеномный поиск ассоциаций был проведен посредством смешанного анализа ассоциаций на основе линейной модели. Для признаков, которые были значимы в первоначальных анализах, были проведены дополнительные анализы с использованием 65 156 маркеров в области 12 Мб на ВТА6 [7].

В работах других исследователей упоминаются также несколько полиморфизмов, локализованных в межгенном пространстве.

Так, Lu D et al. с применением чипа Illumina BovineSNP50 BeadChip установили ассоциацию rs110167139 ($p<0.001$) с массой тела при рождении при исследовании ангусского, пьемонтского скота и шароле и различных помесей крупного рогатого скота. Всего для анализа было использовано 38745 SNP. Использовалась однолокусная модель [8].

lung L.H.S. с использованием чипов Illumina Bovine LD BeadChip и GeneSeek Genomic Profiler Bovine 50k установлена ассоциация rs43734861 (VARIANCE – 1,27%) с молочной продуктивностью у голштинского скота бразильской селекции. Для анализа ассоциаций был использован взвешенный одноэтапный геномный метод BLUP [9].

Полиморфизм rs41595968 был описан S. Nishimura et al. как ассоциированный с массой тела в 12 месяцев, массой туши, среднесуточным привесом, костным весом, массой тела при рождении, метаболической массой тела ($p < 0.05$) у японских черных бычков. Для GWAS животных генотипировали с использованием BovineSNP50 BeadChip. Для анализа связи с массой туши использовали 39011 SNP. Анализ QTL был выполнен с использованием метода картирования интервалов с моделью линейной регрессии для полусестринских семей. Был использован подход линейной смешанной модели [10].

Как видим, значительная часть установленных нами QTL-ассоциированных SNP описана также другими авторами, проводившими полногеномный поиск у других пород. При этом исследования в основном проведены на чипе Illumina BovineSNP50 BeadChip с меньшей плотностью покрытия, что отчасти объясняет отсутствие данных по другим, выявленным нами полиморфизмам.

Заключение. Поиск генетических маркеров с породоустойчивыми фенотипическими эффектами целесообразно проводить в участках генома, общих для различных пород. В частности, «горячими точками» для поиска QTL-ассоциированных SNP, с общими для казахской белоголовой и аулиекольской пород фенотипическими эффектами, можно рассматривать участки: 3:27226923-80583890, 5:10025373-46633949, 6:24247306-60786013, 14:41909059-70261140 и 24:55640220-85901225, характеризующиеся наибольшим сходством у обеих пород.

Гены-кандидаты, в которых локализованы QTL-ассоциированные SNP, общие для обеих пород, в основном кодируют внутриклеточные белки, транскрибируемые во всех типах тканей и участвующие в общеорганизменных метаболических и физиологических процессах.

Относительно внутригенной локализации, можно отметить, что по большей части общепородные QTL-ассоциированные SNP расположены внутри интронов либо в регуляторных областях генов-кандидатов.

Установлено 479 полиморфизмов, являющихся QTL-ассоциированными при $p = 0,01$ для казахской белоголовой и аулиекольской пород одновременно (161, 224, 10 и 84 по признакам живой массы при рождении, живой массы при отъеме, живой массы в 12 месяцев и среднесуточного привеса соответственно). Из них 27 описано как QTL для других пород.

Conclusion. The search for genetic markers with breed-resistant phenotypic effects should be carried out in the genome regions common to different breeds. In particular, the “hot spots” for the search for QTL associated SNP, with phenotypic effects common to the Kazakh White-headed and Auliekol breeds, can be considered areas: 3:27226923-80583890, 5:10025373-46633949, 6:24247306-60786013, 14:41909059-70261140, and 24:55640220-85901225, which are characterized by the greatest similarity in both breeds.

Candidate genes, in which QTL associated SNP are localized, are common to both breeds; they mainly encode intracellular proteins that are translated into all types of tissues and are involved in general metabolic and physiological processes.

Regarding intragenic localization, it can be noted that for the most part, breed-wide QTL associated SNP are located within introns or in the regulatory regions of candidate genes.

479 polymorphisms were found that are QTL associated at $p = 0.01$ for the Kazakh white-headed and Auliekol breeds simultaneously (161, 224, 10, and 84 in terms of live weight at birth, at weaning, at 12 months and average daily weight gain, respectively). Of these, 27 are described as QTL for other breeds.

Список литературы. 1. Полногеномный анализ межстадной *Fst*-гетерогенности голштинизированного скота / М. Г. Смарданов [и др.] // *Генетика*. – 2016. – Т. 52, № 2. – С. 198–205. 2. VanRaden, P. M. Efficient methods to compute genomic predictions / P. M. VanRaden // *J. Dairy Sci.* – 2008. – Vol. 91. – P. 4414–4423. – DOI 10.3168/jds.2007-0980. 3. Identification of a short region on chromosome 6 affecting direct calving ease in Piedmontese cattle breed / S. Bongiorno [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (12). – P. 1–7. – DOI 10.1371/journal.pone.0050137. 4. Genome-wide association study of growth in crossbred beef cattle / W. M. Snelling [et al.] // *Journal of animal science*. – 2010. – Vol. 88 (3). – P. 837–848. – DOI 10.2527/jas.2009-2257. 5. Validation of 46 loci associated with female fertility traits in cattle / J. N. Kiser [et al.] // *BMC genomics*. – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 1–13. – DOI 10.1186/s12864-019-5935-3. 6. Multi-population GWAS and enrichment analyses reveal novel genomic regions and promising candidate genes underlying bovine milk fatty acid composition / G. Gebreyesus [et al.] // *BMC genomics*. – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 1–16. – DOI 10.1186/s12864-019-5573-9. 7. Fine mapping of a QTL on bovine chromosome 6 using imputed full sequence data suggests a key role for the group-specific component (GC) gene in clinical mastitis and milk production / H.G. Olsen [et al.] // *Genetics, Selection, Evolution: GSE*. – 2016. – Vol. 48 (1). – P. 1–16. – DOI 10.1186/s12711-016-0257-2. 8. Genome-wide association analyses for growth and feed efficiency traits in beef cattle / D. Lu [et al.] // *Journal of animal science*. – 2013. – Vol. 91 (8). – P. 3612–3633. – DOI 10.2527/jas.2012-5716. 9. Genome-wide association study for milk production traits in a Brazilian Holstein population / L. H. S. lung [et al.] // *Journal of dairy science*. – 2019. – Vol. 102 (6). – P. 5305–5314. – DOI 10.3168/jds.2018-14811. 10. Genome-wide association study identified three major QTL for carcass weight including the PLAG1-CHCHD7 QTN for stature in Japanese Black cattle / S. Nishimura [et al.] // *BMC Genet.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1–11. – DOI 10.1186/1471-2156-13-40.

- References.** 1. *Polnogenomnyj analiz mezhstadnoj Fst-geterogenosti golshтинизированного скота* / M. G. Smardanov [i dr.] // *Genetika*. – 2016. – Т. 52, № 2. – С. 198–205. 2. *VanRaden, P. M. Efficient methods to compute genomic predictions* / P. M. VanRaden // *J. Dairy Sci.* – 2008. – Vol. 91. – P. 4414–4423. – DOI 10.3168/jds.2007-0980. 3. *Identification of a short region on chromosome 6 affecting direct calving ease in Piedmontese cattle breed* / S. Bongiorno [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7 (12). – P. 1–7. – DOI 10.1371/journal.pone.0050137. 4. *Genome-wide association study of growth in cross-bred beef cattle* / W. M. Snelling [et al.] // *Journal of animal science*. – 2010. – Vol. 88 (3). – P. 837–848. – DOI 10.2527/jas.2009-2257. 5. *Validation of 46 loci associated with female fertility traits in cattle* / J. N. Kiser [et al.] // *BMC genomics*. – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 1–13. – DOI 10.1186/s12864-019-5935-3. 6. *Multi-population GWAS and enrichment analyses reveal novel genomic regions and promising candidate genes underlying bovine milk fatty acid composition* / G. Gebreyesus [et al.] // *BMC genomics*. – 2019. – Vol. 20 (1). – P. 1–16. – DOI 10.1186/s12864-019-5573-9. 7. *Fine mapping of a QTL on bovine chromosome 6 using imputed full sequence data suggests a key role for the group-specific component (GC) gene in clinical mastitis and milk production* / H.G. Olsen [et al.] // *Genetics, Selection, Evolution: GSE*. – 2016. – Vol. 48 (1). – P. 1–16. – DOI 10.1186/s12711-016-0257-2. 8. *Genome-wide association analyses for growth and feed efficiency traits in beef cattle* / D. Lu [et al.] // *Journal of animal science*. – 2013. – Vol. 91 (8). – P. 3612–3633. – DOI 10.2527/jas.2012-5716. 9. *Genome-wide association study for milk production traits in a Brazilian Holstein population* / L. H. S. Lung [et al.] // *Journal of dairy science*. – 2019. – Vol. 102 (6). – P. 5305–5314. – DOI 10.3168/jds.2018-14811. 10. *Genome-wide association study identified three major QTL for carcass weight including the PLAG1-CHCHD7 QTN for stature in Japanese Black cattle* / S. Nishimura [et al.] // *BMC Genet.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1–11. – DOI 10.1186/1471-2156-13-40.

Поступила в редакцию 18.10.2022.

DOI 10.52368/2078-0109-2022-58-4-134-140

УДК 636.2.082.25:636.2.033:575.174.015

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДУКТИВНЫХ КАЧЕСТВ МЯСНОГО СКОТА ПО QTL-АССОЦИИРОВАННЫМ SNP

*Белая Е.В. ORCID ID 0000-0003-1786-0341, **Бейшова И.С. ORCID ID 0000-0001-5293-2190, ***Бабенко А.С. ORCID ID 0000-0002-5513-970X, ****Шулинский Р.С. ORCID ID 0000-0002-7699-8589, **Ульянова Т.В. ORCID ID 0000-0002-4814-2601

*УО «Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка», г. Минск, Республика Беларусь

**НАО «Западно-Казахстанский аграрно-технический университет имени Жангир хана», г. Уральск, Республика Казахстан

***Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

****Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты оценки возможностей прогнозирования мясной продуктивности казахского белоголовой и аулиекольского скота по повышающим аллелям QTL-ассоциированных SNP. Было отобрано по 4 полиморфных сайта для каждой из пород. Приоритет при отборе мишеней отдавали тем, которые обладали более высокой частотой встречаемости альтернативного аллеля (не менее 15%), расположением в разных функциональных областях генома и генов, распределением по хромосомам, а также принадлежностью к известным QTL. Анализ генотипов выборки показал, что гомозиготность по всем 4 минорным аллелям (повышающим) одновременно не была выявлена ни у одного животного в выборке. Также не удалось выявить животных, несущих 7 аллелей одновременно. Наличие 3 и более «повышающих» аллелей у животных казахской белоголовой породы вне зависимости от конкретного полиморфного варианта свидетельствовало о том, что его показатель живой массы в 12 месяцев превысит средний по выборке на 10 кг, а в сравнении с животными, не несущими ни одного такого аллеля, - на 15 кг. Выявление 5 и более повышающих аллелей, вероятно, может свидетельствовать об еще большем увеличении живой массы животного в 12 месяцев (20 кг). В случае аулиекольской породы, как и у казахской белоголовой, наблюдается приближение значения признака к верхней границе нормы признака по мере увеличения числа повышающих аллелей. В таком случае, можно утверждать, что для разработки и применения небольших диагностических панелей с целью прогноза повышенной продуктивности животных, достаточно обнаружения от 3 до 6 повышающих аллелей. Однако, в силу недостаточного количества данных, стоит относиться к этим данным с осторожностью на данном этапе работы. Увеличение выборки позволит в дальнейшем получить более конкретные данные. **Ключевые слова:** аулиекольская порода, казахская белоголовая порода, полногеномный поиск ассоциаций, аллель, полиморфизм.

EFFECTIVENESS OF PREDICTING THE PRODUCTIVE QUALITIES OF BEEF CATTLE BY QTL ASSOCIATED SNP

*Belaya A.V., **Beishova I.S., ***Babenka A.S., ****Shulinski R.S., **Ulyanova T.V.

*Belarusian State Pedagogical University Named after Maxim Tank», Minsk, Republic of Belarus

**NJSC «West Kazakhstan Agrarian and Technical University named after Zhangir khan», Uralsk, Kazakhstan

***Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

****Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus