Вавиловский журнал генетики и селекции
Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2026;30(7):1049-1058

doi 10.18699/vjgb-26-106

Генетические ассоциации врожденных дефектов поросят и их связь с генами-кандидатами доместикации

А.А. Борисова, Е.Д. Соловкова, В.С. Безуглов, О.Л. Макарикова, А.С. Пустынская, М.В. Патрушев

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия
annalexborisova@yandex.ru

Аннотация. Интенсивная селекция сельскохозяйственных животных на повышение продуктивности и снижение агрессии сопровождается ростом врожденных дефектов, однако молекулярные механизмы этого явления остаются неясными. В нашей предыдущей работе методом полногеномного поиска ассоциаций на выборке из 97 свиней пород ландрас и крупная белая было показано, что различные врожденные дефекты (гастроэнтерит, гипотрофия, мошоночная грыжа, крипторхизм и тремор) ассоциированы с одними и теми же генами – *AUTS2*, *TENM2*, *MACROD2* и *ERBB4*. В настоящей статье мы представляем функциональный анализ этих генов и проверяем гипотезу о том, что они могли стать непреднамеренными мишенями отбора в ходе доместикации. Функциональный анализ показал, что *AUTS2* и *TENM2* являются транскрипционными регуляторами, *MACROD2* – эпигенетическим регулятором, а *ERBB4* кодирует рецепторную тирозинкиназу, напрямую контролирующую миграцию клеток нервного гребня. Все четыре гена, предположительно, вовлечены в развитие производных клеток нервного гребня – эмбриональной структуры, из которой образуются соединительная ткань, энтеральная нервная система и структуры паховой области. Анализ литературных данных показал, что эти гены независимо подвергались отбору у разных доместицированных видов (свиньи, крупный рогатый скот, овцы, верблюды, гуси, утки, форель) по таким признакам, как многоплодие, скорость роста, мраморность мяса, длина шерсти, количество сосков и экстерьер. На основании этих данных мы предлагаем рабочую модель «единого эмбрионального сбоя», согласно которой изменения в плейотропных генах развития могут снижать устойчивость эмбриогенеза и повышать вероятность различных нарушений раннего развития. Эта гипотеза требует дальнейшей проверки на независимых выборках и в функциональных экспериментах. На данном этапе *AUTS2*, *TENM2*, *MACROD2* и *ERBB4* можно рассматривать как приоритетные гены-кандидаты для последующей валидации в исследованиях генетической природы врожденных дефектов и неонатальных патологий у свиней.

Ключевые слова: доместикация; селекция; врожденные дефекты; гены нейроразвития; *AUTS2*; *TENM2*; *MACROD2*; *ERBB4*; клетки нервного гребня; свиньи

Для цитирования: Борисова А.А., Соловкова Е.Д., Безуглов В.С., Макарикова О.Л., Пустынская А.С., Патрушев М.В. Генетические ассоциации врожденных дефектов поросят и их связь с генами-кандидатами доместикации. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(7):1049-1058. doi 10.18699/vjgb-26-106

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

Genetic associations of congenital defects in piglets and their association with domestication-related candidate genes

A.A. Borisova, E.D. Solovkova, V.S. Bezuglov, O.L. Makarikova, A.S. Pustynskaia, M.V. Patrushev

National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia
annalexborisova@yandex.ru

Abstract. Intensive selection of farm animals for increased productivity and reduced aggression is accompanied by a higher incidence of congenital defects, but the molecular mechanisms underlying this phenomenon remain unclear. In our previous genome-wide association study of 97 Landrace and Large White pigs, we showed that several congenital defects (gastroenteritis, hypotrophy, scrotal hernia, cryptorchidism, and tremor) were associated with the same genes: *AUTS2*, *TENM2*, *MACROD2*, and *ERBB4*. In the present article, we analyze the functions of these genes and examine the hypothesis that they may have become unintended targets of selection during domestication. Functional analysis showed that *AUTS2* and *TENM2* are transcriptional regulators, *MACROD2* is an epigenetic regulator, and *ERBB4* encodes a receptor tyrosine kinase that directly controls neural crest cell migration. All four genes are implicated, either directly or indirectly, in developmental processes involving neural crest cells or their derivatives. The neural crest is an embryonic cell population that gives rise to the enteric nervous system and multiple craniofacial, pigment-cell, and connective-tissue derivatives. A review of the literature showed that these genes have been associated with selection signals or economically important traits in various domesticated species (pigs, cattle, sheep, camels, geese, ducks, and trout), including litter size, growth rate, meat marbling, wool length, teat number, and body conformation. Based on these findings, we propose a working model of a "single embryonic disruption," according to which changes in pleiotropic

© Борисова А.А., Соловкова Е.Д., Безуглов В.С., Макарикова О.Л., Пустынская А.С., Патрушев М.В., 2026
Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

developmental genes may reduce the robustness of embryogenesis and increase the risk of various early developmental disorders. This hypothesis requires further validation in independent samples and functional experiments. At this stage, *AUTS2*, *TENM2*, *MACROD2*, and *ERBB4* can be considered priority candidate genes for further validation in studies of the genetic basis of congenital defects and neonatal disorders in pigs.

Key words: domestication; selection; congenital defects; neurodevelopmental genes; *AUTS2*; *TENM2*; *MACROD2*; *ERBB4*; neural crest cells; pigs

For citation: Borisova A.A., Solovkova E.D., Bezuglov V.S., Makarikova O.L., Pustynskaia A.S., Patrushev M.V. Genetic associations of congenital defects in piglets and their association with domestication-related candidate genes. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii = Vavilov J Genet Breed*. 2026;30(7):1049-1058. doi 10.18699/vjgb-26-106

Введение

Достижения современной селекции привели к беспрецедентному росту продуктивности сельскохозяйственных животных. Однако отбор на хозяйственно ценные признаки редко затрагивает только целевой фенотип. Вследствие генетических, физиологических и функциональных связей между признаками селекция часто сопровождается коррелированными ответами по поведенческим, физиологическим, репродуктивным и иммунологическим характеристикам (Rauw et al., 1998; van Marle-Köster, Visser, 2021). Поэтому в процессе доместикации и последующей селекции популяции приобретают не только признаки, целенаправленно отбираемые человеком, но и ряд побочных характеристик. В настоящей работе под доместикацией мы понимаем эволюционный процесс, в ходе которого животные подвергаются искусственному отбору и претерпевают наследственные изменения поведения, морфологии и физиологии (Ahmad et al., 2020).

Важно подчеркнуть, что такие коррелированные ответы могут быть разнонаправленными. С одной стороны, метаанализ экспериментов по селекции показывает, что отбор на быстрый рост нередко сопровождается снижением иммунной функции, что отражает энергетический компромисс между этими признаками (Van Der Most et al., 2011). С другой стороны, известны и положительные корреляции: у молочного крупного рогатого скота (КРС) определенные клеточные иммунные профили (CD4+:CD8+) связаны с улучшением репродуктивных показателей без ущерба для продуктивности (Banos et al., 2013), а анализ полиморфизмов в генах врожденного иммунитета (TLR4 и TLR5) у чешского симментала выявил ассоциации как с репродуктивными признаками, так и с удоем и содержанием белка в молоке (Novák et al., 2023). Таким образом, связь между селекцией на продуктивность и другими системами организма не является однозначной и зависит от биологической природы конкретных признаков.

Тем не менее в практическом животноводстве особое внимание привлекают именно нежелательные коррелированные эффекты интенсивной селекции. У КРС искусственный отбор на развитую мускулатуру привел к распространению аллелей, связанных с арахномелией, синдактилией и остеопетрозом (Ciepłoch et al., 2017), а интенсивная селекция на молочную продуктивность сопровождалась снижением фертильности (Zinovieva, 2016). За 10 лет в Иране зарегистрировано более 7000 случаев врожденных заболеваний у овец и коз, причем наиболее часто встречались черепно-лицевые и репродуктивные аномалии (Esmaeili et al., 2026).

У свиней данная проблема имеет особую практическую значимость. В этой отрасли удалось значительно увеличить многоплодие, количество функциональных сосков и длину туши (Rocha et al., 2025), но интенсивная селекция сопровождалась рядом неблагоприятных эффектов. Так, отбор на высокую скорость роста, улучшение конверсии корма и увеличение мышечной массы привел к задержке полового созревания, снижению репродуктивных показателей и ухудшению состояния конечностей (Rauw et al., 1998), а селекция на уменьшение толщины шпика генетически связана с предрасположенностью к кусанию хвостов (Kasper et al., 2020). Наряду с этими признаками в промышленных популяциях свиней существенную проблему представляют врожденные дефекты, молекулярные механизмы которых до сих пор остаются недостаточно ясными.

Спектр неонатальных дефектов у свиней

Свиноводство – технологически развитое направление животноводства, в котором из-за репродуктивных особенностей регистрируется большое количество дефектов, особенно врожденных. Согласно базе данных OMIA (Online Mendelian Inheritance in Animals, https://www.omia.org), для свиней в настоящее время известно более 80 менделевских признаков и заболеваний с идентифицированным каузальным генетическим вариантом (Tammen et al., 2024). Классическим примером является злокачественный гипертермический синдром, обусловленный мутацией в гене *RYR1* (Fujii et al., 1991). К числу других хорошо охарактеризованных моногенных нарушений относится врожденный гипотиреоз, обусловленный мутацией в гене *DUOX2* (Cao et al., 2019).

Наряду с изученными моногенными заболеваниями, в промышленных породах регистрируется целый спектр врожденных патологий с неясной этиологией, которые, вероятно, носят мультифакторный характер: гипотрофия, гастроэнтерит, мошоночная грыжа, крипторхизм, тремор, а также пороки развития конечностей (Schumacher et al., 2021). В обзорном исследовании (Krupová et al., 2021) обобщены данные по наиболее распространенным аномалиям – миофибриллярной гипоплазии (МФГ), грыжам, крипторхизму и атрезии ануса. Для каждого из этих состояний предложены гены-кандидаты, например *NREP*, *FBXO32* и *HOMER1* для МФГ, *GNRHR*, *GATA2* и *RLF* для крипторхизма и *GLI2* для атрезии ануса. Однако авторы подчеркивают, что эти гены объясняют скорее конечные патофизиологические механизмы, чем первичную причину нарушения развития.

В последние годы выполнен ряд GWAS-исследований, существенно уточнивших генетическую архитектуру этих состояний. Так, для пупочной грыжи в разных породах были идентифицированы значимые QTL на хромосоме 14, а также на других хромосомах, с предложением нескольких генов-кандидатов, вовлеченных в процессы клеточной адгезии и развития брюшной стенки (Grindflek et al., 2018; Yang et al., 2023). Для мошоночной грыжи анализ экспрессии в ткани пахового кольца выявил значимое снижение уровня транскриптов генов, кодирующих мышечные белки (*MYH1*, *DES* и *TNNI1*), что указывает на ослабление структурной целостности пахового канала как возможный механизм развития дефекта (Lorenzetti et al., 2024). Для миофибриллярной гипоплазии конечностей было показано, что заболевание ассоциировано с нарушением экспрессии генов, участвующих в формировании мышечной ткани и нейромышечных взаимодействиях (Schumacher et al., 2021). Кроме того, для врожденного тремора типа A-II и аплазии кожи были выявлены специфические генетические локусы и кандидатные гены, что поддерживает представление о сложном полигенном контроле данных патологий (Stenberg et al., 2020; Zhou et al., 2023).

Накопленные данные указывают на сложную генетическую архитектуру неонатальных дефектов у свиней, которые могут определяться как редкими мутациями с большим эффектом, так и полигенными взаимодействиями. Это ставит вопрос о том, какие общие биологические процессы или регуляторные сети объединяют выявленные гены-кандидаты и лежат в основе развития этих дефектов.

Единые генетические мишени для множественных врожденных дефектов

Наше исследование, направленное на выявление генетических маркеров неонатальных дефектов у свиней, выполнено методом полногеномного поиска ассоциаций на выборке из 97 голов пород ландрас и крупная белая (Solovkova et al., 2025). При анализе пяти основных дефектов (гастроэнтерит, гипотрофия, крипторхизм, мошоночная грыжа и тремор) мы обнаружили две ключевые закономерности. Во-первых, оказалось, что различные, внешне не связанные между собой дефекты ассоциированы с одними и теми же генами. Особенно выделились гены *AUTS2*, *TENM2* и *MACROD2*, которые фигурировали в ассоциациях с несколькими патологиями одновременно. Так, *AUTS2* был ассоциирован с гастроэнтеритом и дрожью при рождении, *TENM2* – с гастроэнтеритом, гипотрофией, дефектами тестикул и дрожью при рождении, а *MACROD2* – с гастроэнтеритом, гипотрофией и дефектами тестикул (Solovkova et al., 2025).

Важно отметить, что наш вывод о возможной общей генетической основе различных дефектов согласуется с данными мировой литературы, где описаны аналогичные случаи плейотропии у свиней. Так, *SOX9* рассматривается как один из генов, вовлеченных в формирование кифоза у свиней, и одновременно как ключевой регулятор половой дифференцировки, нарушения которого ассоциированы с интерсексуальностью (Lindholm-Perry et al., 2010; Riquet et al., 2020). Ген *FBXO32* идентифицирован как кандидат для синдрома врожденной миофибриллярной гипоплазии (Schumacher et al., 2021). Этот же ген был вовлечен в процессы ранней атрезии фолликулов у свиней (Zhang et al., 2024). Кроме того, GWAS-исследования показали, что крипторхизм и паховая/мошоночная грыжа имеют общие QTL-регионы (Sevillano et al., 2015). Эти примеры подтверждают, что один и тот же генетический локус может влиять на разные, на первый взгляд не связанные между собой патологии, что подтверждает правдоподобность нашей гипотезы.

Во-вторых, функциональный анализ показал, что многие из генов-кандидатов (включая *AUTS2*, *TENM2*, *ERBB4*) у млекопитающих являются известными регуляторами развития и функционирования нервной системы. Это говорит о том, что нарушения в генах, контролирующих развитие нервной системы, могут приводить к широкому спектру врожденных дефектов, затрагивающих разные ткани и органы. В исследовании (Bakoev et al., 2024) идентифицированы гены *BCL11B*, *CDNF*, *ULK4*, *CC2D2A*, *KCNK2*, ассоциированные с развитием нервной системы, которые также были связаны с дефектами конечностей у свиней. Полученные нами результаты, в частности роль *AUTS2* как гена, ассоциированного с врожденными аномалиями у свиней, согласуются с данными работы (Bakoev et al., 2021), в которой с применением методов машинного обучения анализировались врожденные аномалии у свиней пород ландрас и крупная белая, при этом *AUTS2* был идентифицирован в качестве главного гена-кандидата.

Биологические функции генов-кандидатов

AUTS2. Функцию гена *AUTS2* изначально связывали преимущественно с развитием нервной системы и предполагали, что его белковый продукт участвует в репрессии генов – например, в составе поликомб-репрессивных комплексов (Gao et al., 2014). Однако в 2014 г. было показано, что белок AUTS2 входит в состав комплекса PRC1.5-AUTS2, который активирует транскрипцию специфических генов-мишеней, таких как *Ebf1*, *Pou4f1* и *Pou4f2* (Gao et al., 2014). В этом комплексе AUTS2 напрямую рекрутирует коактиватор P300 – ключевой регулятор, запускающий экспрессию генов в ходе эмбриогенеза. Хроматин-иммунопреципитация подтвердила, что белок AUTS2 локализуется на промоторах активных генов в мозге мыши, выступая в роли транскрипционного регулятора (Gao et al., 2014). Функциональные эксперименты на других моделях подтверждают его ключевую роль в развитии. Нокдаун гена *Auts2* у *Danio rerio* приводит к уменьшению размеров головы и нарушению роста отростков нервных клеток (аксонов и дендритов) (Oksenberg et al., 2013), а отключение гена *Auts2* в клетках-предшественниках нервной системы мыши вызывает нарушения развития мозга, характерные для AUTS2-синдрома у человека (Gao et al., 2014).

По всей видимости, *AUTS2* участвует в поддержании баланса между разными программами развития клеток – нейрональной дифференцировкой и активацией мезодермальных программ. В эмбриональных стволовых клетках мыши, гетерозиготных по мутации *Auts2*+/–, процесс

превращения в нервные клетки начинается преждевременно. При этом в них активируются гены, характерные для мезодермы – зародышевого листка, из которого формируются соединительная ткань, мышцы и структуры паховой области (Rothkoff et al., 2017). Таким образом, *AUTS2* необходим, чтобы клетки-предшественники, начавшие дифференцировку в нервные клетки, не активировали программы, предназначенные для формирования соединительной ткани.

Консервативная роль *AUTS2* в развитии соединительной ткани подтверждается и клиническими данными. В крупнейшем на сегодняшний день исследовании AUTS2-синдрома у человека у носителей мутаций, помимо задержки развития, зафиксированы паховые и пупочные грыжи, а также крипторхизм (Loberti et al., 2025). Таким образом, нарушения в этом гене у человека приводят к тем же врожденным дефектам, которые мы наблюдаем у свиней, что свидетельствует об эволюционной консервативности *AUTS2* в формировании соединительнотканных структур. Кроме того, *AUTS2* входит в число генов, ассоциированных с расстройствами аутистического спектра у человека, а его экспрессия в мозге изменяется в ответ на хронический социальный стресс у мышей (Kudryavtseva et al., 2018). Это говорит о сохранении функции *AUTS2* в регуляции социального поведения и его чувствительности к средовым воздействиям. Плотность содержания сельскохозяйственных животных в производственных условиях значительно отличается от плотности в естественных условиях, а сами животные подвергаются интенсивной селекции на поведенческие качества, поэтому данный фактор может быть напрямую связан с экспрессией *AUTS2*. Следовательно, селекционно-обусловленные изменения в работе этого гена могут повышать вероятность нарушений дифференцировки клеток мезодермы, что в условиях промышленного стресса проявляется в виде врожденных дефектов соединительной ткани.

TENM2. Долгое время этот ген оставался слабо изученным, однако накопленные данные указывают на его роль в развитии тканей – производных мезодермы и нервного гребня. У взрослых мышей ген *Tenm2* экспрессируется не только в нервной системе, но и в семенниках (Peppino et al., 2021). Поскольку крипторхизм – это нарушение опускания яичка, которое напрямую зависит от правильного формирования соединительной ткани в паховой области, обнаружение TENM2 в семенниках позволяет предположить его участие в развитии этих структур. Кроме того, белок TENM2 обнаружен в фибробластах – ключевых клетках соединительной ткани (Peppino et al., 2021). Это свидетельствует о его потенциальном участии в формировании и поддержании соединительной ткани, дефекты которой приводят к грыжам. Данные о роли гена в развитии были получены в эмбриональных исследованиях. Tucker с коллегами (2001) выявили, что в эмбриогенезе кур ген *Tenm2* экспрессируется в зачатках конечностей и позвонков – областях, где закладываются будущий скелет и мышцы, а его активность запускается FGF8 – ключевым фактором, контролирующим рост конечностей. Это говорит о том, что TENM2 является важным компонентом сигнальных каскадов, регулирующих формирование скелетно-мышечной системы.

MACROD2. В эмбриогенезе мыши экспрессия *MACROD2* детектируется на сроке 12.5 дня в нервной трубке, дорсальных корешковых и черепных ганглиях – структурах, тесно связанных с развитием производных клеток нервного гребня (Lo Re et al., 2018). На более поздних стадиях (E14.5–E18.5) экспрессия сохраняется в ганглиях, а также обнаруживается в эпителии кишечника, семенниках, легких и почках. У человека вариации в *MACROD2* ассоциированы с широким спектром нейропсихиатрических расстройств, включая расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и шизофрению (Lo Re et al., 2018), что подтверждает его критическую значимость для развития и функционирования нервной системы. Помимо того, подавление *MACROD2* в преадипоцитах человека снижает экспрессию адипогенных генов *ADIPOQ* и *CEBPA* (Chang et al., 2018), указывая на его потенциальную роль в развитии жировой ткани.

Таким образом, множественные ассоциации *MACROD2* с различными врожденными дефектами в нашем исследовании (Solovkova et al., 2025), его экспрессия в структурах, связанных с развитием нервного гребня (ганглии, кишечник, семенники), а также участие в адипогенезе позволяют рассматривать этот ген в качестве перспективного кандидата, потенциально вовлеченного в единый механизм эмбрионального сбоя.

ERBB4 кодирует рецепторную тирозинкиназу – белок на поверхности клетки, который после связывания сигнальных молекул запускает внутриклеточные каскады, контролирующие миграцию клеток. В развитии нервного гребня белок ERBB4 необходим, чтобы удерживать клетки-предшественники в определенных зонах и предотвращать их неконтролируемую миграцию (Golding et al., 2004). У мышей полный нокаут гена *ERBB4* приводит к тому, что клетки-предшественники соединительной ткани мигрируют в области головы, где они в норме отсутствуют, вызывая пороки черепно-лицевых структур (Golding et al., 2004). В исследовании на куриных эмбрионах получен аналогичный результат: искусственное подавление функции гена *ERBB4* на ранних стадиях развития вызывает ту же неконтролируемую миграцию клеток нервного гребня (Golding et al., 2004).

Дополнительное подтверждение значимости даже небольших изменений в этом гене получено в исследованиях на человеке: у пациентов с врожденными пороками сердца выявлены варианты в интронах гена *ERBB4*, которые не меняют структуру белка, но могут влиять на его экспрессию или сплайсинг (Golding et al., 2004; McBride et al., 2011). Это показывает, что даже изменения в некодирующих областях гена, не затрагивающие белок, могут иметь серьезные последствия для правильного формирования органов.

Предлагаемая модель: единый «эмбриональный сбой»

Обобщая приведенные выше сведения, мы предлагаем следующую модель. Клетки нервного гребня – это муль-

Таблица 1. Предполагаемые причины врожденных дефектов в рамках модели единого эмбрионального сбоя

Дефект	Предполагаемая причина
Повышенная восприимчивость к гастроэнтериту/энтерическим инфекциям	Нарушение иннервации кишечника (дефект энтеральной нервной системы – производной нервного гребня)
Грыжи	Дефект формирования соединительной ткани брюшной стенки (производная нервного гребня)
Крипторхизм	Нарушение развития соединительнотканных структур пахового канала (производная нервного гребня)

типотентные предшественники, которые в ходе эмбрионального развития млекопитающих мигрируют в разные области тела и дают начало множеству производных: соединительной ткани, гладкой мускулатуре, хрящам лицевого черепа, структурам паховой области, а также энтеральной нервной системе кишечника. Нарушения в генах, регулирующих развитие и миграцию клеток нервного гребня, могут приводить к широкому спектру врожденных дефектов, затрагивающих эти производные.

Совокупность имеющихся данных позволяет предположить, что закрепление в ходе селекции определенных аллелей этих генов может снижать их экспрессию, нарушать сплайсинг или изменять функции белка. Для *ERBB4* это, как показано, напрямую нарушает миграцию клеток нервного гребня. Для *AUTS2*, *TENM2* и *MACROD2* мы предполагаем, что изменения в их функционировании могут аналогичным образом нарушать развитие производных нервного гребня. Такие изменения в работе генов, вероятно, способны становиться причиной единого системного сбоя, который в зависимости от локализации и степени нарушения проявляется по-разному (табл. 1).

Несмотря на то что гастроэнтерит у поросят обычно имеет инфекционную природу (Chen Y. et al., 2023), восприимчивость к энтерическим инфекциям у свиней зависит и от генетических факторов, и от функционального состояния энтеральной нервной системы (ЭНС). Это подтверждается как классическими данными о наследуемом характере адгезии энтеротоксигенной *E. coli* к кишечному эпителию (Sellwood et al., 1975), так и выявленными ассоциациями с генами *FUT1*, *MUC13* (Meijerink et al., 2000; Goetstouwers et al., 2014). Более того, в недавнем обзоре (Sun N. et al., 2025) показано, что кишечные сенсорные нейроны, являющиеся частью ЭНС, играют ключевую роль в регуляции барьерной функции кишечника и иммунного ответа слизистой. Дисфункция ЭНС ассоциирована с воспалительными заболеваниями кишечника и может приводить к повышенной восприимчивости к инфекционным агентам. Таким образом, мы предполагаем, что генетически обусловленные нарушения развития ЭНС (вследствие закрепления определенных аллелей в генах *AUTS2*, *TENM2*, *MACROD2* и *ERBB4*) повышают уязвимость поросят к кишечным инфекциям.

Эта модель объясняет, почему генетически не связанные, на первый взгляд, дефекты имеют общие гены-кандидаты: это разные проявления одного и того же эмбрионального сбоя. Модель дает также гипотетический ответ на вопрос, почему эти дефекты возникают не у всех животных, а с некоторой вероятностью. Если выявленные нами варианты в генах *AUTS2*, *TENM2*, *MACROD2* и *ERBB4* действительно влияют на их работу, например, снижая экспрессию, то сами по себе они могут не вызывать дефектов, но делают развитие более уязвимым к дополнительному стрессу (инбридинг, неоптимальные условия содержания, внутриутробные инфекции).

Почему это произошло? Гипотеза о давлении селекции

Если предложенная нами модель эмбрионального сбоя верна, то закрепление неблагоприятных аллелей в высокопродуктивных породах свиней – не случайность, а прямое следствие селекции. По нашему мнению, интенсивная селекция свиней на снижение агрессии (поведенческая доместикация) и на высокую продуктивность непреднамеренно привела к фиксации аллелей в этих консервативных генах нейроразвития (*AUTS2*, *TENM2*, *MACROD2*, *ERBB4*), а следствием стало снижение устойчивости эмбрионального развития.

Важно подчеркнуть, что связь между отбором на поведение и изменениями в производных нервного гребня не является чисто теоретической. Классический эксперимент по доместикации серебристо-черных лисиц, длившийся более 50 лет, продемонстрировал, что интенсивный отбор исключительно на снижение агрессии и страха перед человеком способствовал развитию всего комплекса морфологических изменений, характерных для «доместицированного фенотипа»: депигментации, укорочения черепа, висячих ушей (Belyaev, 1979). Все эти признаки обусловлены изменениями в производных клеток нервного гребня (Wilkins et al., 2014). В эксперименте Беляева изменения затронули преимущественно внешние маркеры (депигментация, форма ушей и черепа). У свиней же спектр изменений оказался шире и включил в себя врожденные дефекты соединительной ткани – грыжи и крипторхизм. Остается неясным, связано ли это с более интенсивным селекционным давлением на продуктивные признаки, затронувшим дополнительные аспекты развития нервного гребня, или же с видовыми особенностями свиней.

Следует отметить, что в настоящее время существует ряд альтернативных гипотез, описывающих механизм доместикации. Одна из наиболее обсуждаемых – гипотеза «репродуктивного сбоя» (Gleeson, Wilson, 2023), согласно которой изменения, характерные для «доместицированного фенотипа», возникают не как прямой результат отбора на одомашненность, а как побочный эффект нарушения

Таблица 2. Конвергентный отбор на гены *AUTS2*, *TENM2*, *MACROD2* и *ERBB4* у домашних видов животных

Ген	Вид	Количество животных	Порода/популяция	Признак	Литературный источник
AUTS2	Свиньи	306	Мэйшань	Многоплодие	Sato et al., 2011
		318	Ландрас, крупная белая	Врожденные аномалии	Bakoev et al., 2021
	Радужная форель	176	Фермерские линии	Положительный отбор	Paul et al., 2024
	Утки	540	Пекинская	Масса тела	Li et al., 2020
		60	Пекинская	Высокое содержание постного мяса	Liang et al., 2023
TENM2	Свиньи	2659	Йоркшир	Репродуктивные признаки	Chitotombe et al., 2026
	Крупный рогатый скот	22 566	Ангус, шароле, голштин, лимузин	Длительность беременности	Purfield et al., 2019
	Гуси	63	Европейские породы	Главная мишень отбора при доместикации	Chen L. et al., 2023
	Верблюды	105	Канарская	Обхват тела (экстерьер)	Iglesias Pastrana et al., 2024
MACROD2	Свиньи	358	Дунляо черная	Масса тела, среднесуточный прирост	Sun K. et al., 2025
		223	Четырехпородный кросс	Мраморность мяса	Wang et al., 2023
	Овцы	256	Китайская Тан	Длина шерсти при рождении	Ma et al., 2024
		288	Лючжунская мясная	Количество сосков	Tao et al., 2021
	Крупный рогатый скот	375	Голштинская	Устойчивость к туберкулезу	González-Ruiz et al., 2019
ERBB4	Овцы	295	Казахская курдючная	Обхват пясти	Akhatayeva et al., 2025
		571	Ланьпинская чернокостная	Гиперпигментация, положительный отбор	Chong et al., 2024
	Крупный рогатый скот	43	Симментальская порода	Положительный отбор	Qanbari et al., 2014

репродуктивных режимов диких предков в условиях неволи – снятия сезонных ограничений на размножение, ослабления полового отбора и изменения социальных структур. Другая гипотеза – «паразит-опосредованная доместикация» (Oleinic et al., 2024) – предполагает, что эндопаразиты могут служить триггером доместикации, поскольку они влияют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, щитовидную железу и клетки нервного гребня, т. е. на те же физиологические системы, нарушения которых лежат в основе «синдрома доместикации». Кроме того, в литературе активно обсуждается подход, определяющий доместикацию как эволюцию нечеловеческой популяции в ответ на антропогенную нишу (Lord et al., 2025). В рамках этой концепции домашней считается популяция, которая не может поддерживать себя вне созданной человеком среды.

Дискуссия о механизмах доместикации продолжается, и наша работа вносит вклад в понимание молекулярных последствий этого процесса. Независимо от того, какой именно механизм лежит в основе доместикации, ключевым остается вопрос: какие гены оказались под давлением отбора? Если наши предположения верны, то гены *AUTS2*, *TENM2*, *MACROD2* и *ERBB4* могли подвергаться селекционному давлению не только у свиней, но и у других видов домашних животных. Литературный анализ показал, что каждый из этих локусов независимо был мишенью отбора у разных сельскохозяйственных видов (табл. 2).

Наиболее полные данные получены для гена *AUTS2*. У свиней он не только ассоциирован с врожденными дефектами в наших экспериментах (Solovkova et al., 2025) и в независимом исследовании (Bakoev et al., 2021), но и является единственным геном-кандидатом, ассоциированным с количеством желтых тел (овуляторной способностью). Специфический аллель (c.943C>T) встречается исключительно в породе мэйшань с рекордным многоплодием, а сам ген экспрессируется в клетках яичника (Sato et al., 2011). Это прямое свидетельство того, что исторический отбор на многоплодие целенаправленно менял аллельный спектр *AUTS2*. У радужной форели *AUTS2* вошел в число генов, находившихся под действием отбора во всех четырех одомашненных популяциях (Paul et al., 2024). У уток *AUTS2* ассоциирован с массой тела и долей мышц в ноге (Li et al., 2020; Liang et al., 2023). Таким образом, *AUTS2* предстает как универсальная, эволюционно консервативная мишень отбора на хозяйственно полезные признаки у млекопитающих, птиц и рыб.

Наиболее убедительное доказательство того, что *TENM2* является консервативной мишенью доместикации, получено в исследовании на гусях – одном из первых одомашненных видов птиц (Chen L. et al., 2023). При сравнении

геномов диких предков (сухоноса и серого гуся) с пятью породами домашних гусей ген *TENM2* оказался среди участков, наиболее сильно изменившихся под действием отбора во всей европейской группе. В этом регионе обнаружено 17 SNP, из которых 13 были полиморфны у диких гусей, но фиксированы у домашних, что является классической картиной «жесткой селекции». Авторы особо отмечают, что *TENM2* контролирует развитие нервной системы и формирование нейронных связей. У верблюдов полногеномный анализ ассоциаций выявил *TENM2* как регулятор зоометрических признаков (ширина, обхват тела). Авторы подчеркивают, что обнаруженные гены-кандидаты, включая *TENM2*, связаны с нейроразвитием и сенсорными функциями, а их вариации могут играть ключевую роль в формировании физических характеристик и поведения в процессе доместикации (Iglesias Pastrana et al., 2024). У свиней и КРС *TENM2* ассоциирован с репродуктивными признаками – многоплодием у свиноматок (Chitotombe et al., 2026) и длительностью беременности у КРС (Purfield et al., 2019).

Дополнительным подтверждением роли *TENM2* в патологии соединительной ткани служат данные исследования на бройлерах – виде, прошедшем интенсивную селекцию на скорость роста. У цыплят с бактериальным хондронекрозом с остеомиелитом – заболеванием, характеризующимся нарушением формирования соединительной и костной ткани, выявлено значительное снижение экспрессии *TENM2* в зоне роста большеберцовой кости. *TENM2* вошел в число 26 генов, ассоциированных с развитием соединительной ткани, хряща и скелета (de Oliveira et al., 2020). Эти данные показывают, что селекция на высокую скорость роста могла непреднамеренно затронуть *TENM2*, что выражается в нарушениях опорно-двигательного аппарата. Таким образом, *TENM2* независимо подвергался отбору при доместикации у двух филогенетически отдаленных классов позвоночных – млекопитающих (верблюды, КРС, свиньи) и птиц (гуси, бройлеры).

Данные, подтверждающие селекционное давление на *MACROD2*, были опубликованы в недавнем GWAS-исследовании на популяции свиней породы дунляо черная, где *MACROD2* был описан как один из ключевых кандидатных генов, ассоциированных с массой тела в 60 и 90 дней (BW60, BW90), а также со среднесуточным приростом в разные периоды (ADG0-60, ADG0-90) (Sun K. et al., 2025). Примечательно, что один и тот же QTL (quantitative trait locus – локус количественного признака) на хромосоме 17, локализованный в пределах гена *MACROD2*, был значимо ассоциирован с четырьмя различными признаками роста (масса тела в 60 и 90 дней, среднесуточный прирост с рождения до 60 и до 90 дней), что указывает на его плейотропный эффект. В другом независимом GWAS-исследовании на четырехпородном кроссе свиней *MACROD2* был выявлен как ген-кандидат, ассоциированный с мраморностью мяса (Wang et al., 2023). У овец *MACROD2* также многократно идентифицирован как мишень отбора. GWAS-исследование на китайских овцах породы Тан обнаружило ассоциацию *MACROD2* с длиной шерсти при рождении (Ma et al., 2024). В исследовании на китайских овцах породы Лючжунская мясная *MACROD2* был определен как ген, находящийся под действием положительного отбора, и ассоциирован с количеством сосков (Tao et al., 2021). У крупного рогатого скота *MACROD2* был идентифицирован как ген-кандидат, ассоциированный с устойчивостью к туберкулезу (González-Ruiz et al., 2019), что указывает на его возможную роль не только в регуляции метаболических признаков, но и в иммунном ответе на патогены. Таким образом, *MACROD2*, подобно *AUTS2* и *TENM2*, является мишенью селекционного давления у сельскохозяйственных животных.

ERBB4 дважды и независимо фигурировал как мишень отбора у овец. В первом исследовании *ERBB4* ассоциирован с обхватом пясти – экстерьерным признаком, напрямую связанным с развитием скелета и соединительной ткани у Казахской курдючной породы (Akhatayeva et al., 2025). Во втором *ERBB4* вошел в число генов с сильнейшим сигналом положительного отбора у Ланьпинской чернокостной породы овец. Частота отобранных аллелей была максимальной в популяции с уникальным фенотипом (черные кости, черное мясо), промежуточной – в местной нормальной популяции, минимальной – у других пород овец и диких баранов (Chong et al., 2024). У крупного рогатого скота *ERBB4* отнесен к генам, находившимся под действием положительного отбора в процессе доместикации и формирования пород. Сигналы селекции выявлены двумя независимыми методами (iHS и CLR), а сам ген отнесен авторами к группе, связанной с нейробиологическим функционированием и развитием меланоцитов – производных клеток нервного гребня (Qanbari et al., 2014). Учитывая его роль в развитии соединительной ткани и ассоциацию с врожденными дефектами у свиней, можно предположить, что он тоже подвергался селекционному давлению в свиноводстве, хотя прямые GWAS-данные пока отсутствуют.

Дополнительные подтверждения: связь с поведением и синдромы человека

Косвенным, но важным подтверждением нашей гипотезы служат два независимых наблюдения. Во-первых, крупный систематический обзор показал: около 50 % генов, ассоциированных с поведением у сельскохозяйственных животных, ортологичны генам, которые у человека ассоциированы с поведенческими, психическими и неврологическими расстройствами (например, тревожностью, шизофренией) (Alvarenga et al., 2021). Сохранение этих генетических сетей в ходе эволюции указывает на их фундаментальную роль в регуляции поведения, а также на то, что они могли подвергаться давлению отбора в процессе доместикации (Librado et al., 2017).

Вместе с тем необходимо отметить, что изменения в экспрессии генов при доместикации могут быть видоспецифичными. Сравнительный анализ транскриптомов мозга у трех пар одомашненных и диких видов (свиньи/кабаны, собаки/волки, кролики) показал, что большинство изменений уникальны для каждой пары (Albert et al., 2012). Поэтому данные по экспрессии генов у человека нельзя напрямую экстраполировать на свиней без дополнительных прове-

рок. Тем не менее наши результаты касаются не столько паттернов экспрессии, сколько сигналов отбора на уровне ДНК и ассоциаций с врожденными дефектами. В этом контексте данные по наследственным синдромам человека служат важной иллюстрацией того, что изучаемые гены входят в консервативные генетические сети, нарушения которых приводят к сходным фенотипам. В частности, AUTS2-синдром является показательным примером того, как мутации в одном гене приводят к широкому спектру дефектов. У человека тяжелые формы AUTS2-синдрома часто связаны с мутациями, нарушающими функцию гена (например, в 3′-регионе) (Biel et al., 2022). Гены *AUTS2* и его паралог *FBRSL1* функционируют в составе одних и тех же поликомб-репрессивных комплексов (Pauli et al., 2021). Аналогичные результаты получены для гена *MACROD2*: его вариации у человека ассоциированы с расстройствами аутистического спектра, шизофренией и синдромом дефицита внимания (Lo Re et al., 2018), а внутригенные делеции вызывают множественные врожденные аномалии, включая микроцефалию, полидактилию и пороки развития внутренних органов (Lombardo et al., 2019). Это указывает на то, что *MACROD2*, подобно *AUTS2*, входит в консервативную генную сеть, регулирующую развитие нервной системы и формирование других органов и тканей.

Заключение

Обнаруженная нами ассоциация врожденных дефектов с генами *AUTS2*, *TENM2*, *MACROD2* и *ERBB4* не только согласуется с классической концепцией нежелательных коррелированных ответов на селекцию (Rauw et al., 1998), но и предлагает ее молекулярное объяснение. Мы предполагаем, что сам процесс доместикации, направленный одновременно на снижение агрессии и повышение продуктивности, непреднамеренно воздействовал на консервативные генетические сети, регулирующие общие процессы развития. Это сделало онтогенез более уязвимым, что проявляется как в классических нежелательных коррелированных ответах на селекцию, так и в «идиопатических» неонатальных патологиях.

Обобщая полученные данные, мы предлагаем рассматривать выявленные ассоциации в рамках модели «единого эмбрионального сбоя». В соответствии с этой моделью селекция на поведенческие и продуктивные признаки могла способствовать закреплению аллелей в плейотропных генах-регуляторах развития, включая *AUTS2*, *TENM2*, *MACROD2* и *ERBB4*. Такие варианты, вероятно, не вызывают летальных нарушений сами по себе, но могут снижать устойчивость эмбрионального развития и повышать чувствительность к стрессовым воздействиям. В обычных условиях они могут не проявляться, однако при дополнительной нагрузке, например при инбридинге, неоптимальных условиях содержания или инфекции, вероятность нарушений развития может возрастать.

Предложенная модель требует дальнейшей проверки на независимых выборках и в функциональных экспериментах. Тем не менее уже сейчас *AUTS2*, *TENM2*, *MACROD2* и *ERBB4* можно рассматривать как перспективные гены-кандидаты для дальнейшей валидации. С практической точки зрения это означает, что при оценке племенных животных целесообразно учитывать не только показатели продуктивности, но и генетические факторы, потенциально связанные с устойчивостью развития и риском врожденных дефектов у потомства.

Список литературы / References

Ahmad H.I., Ahmad M.J., Jabbir F., Ahmar S., Ahmad N., Elokil A.A., Chen J. The domestication makeup: evolution, survival, and challenges. *Front Ecol Evol.* 2020;8:103. doi 10.3389/fevo.2020.00103

Akhatayeva Z., Dossybayev K., Kozhakhmet A., Yermekova M., Kapassuly T., Yergali K., Kulboldin T., Torekhanov A., Kulataev B., Iskakov K., Kenzhebaev T., Lan X. Genome-wide association study for body conformation traits in Kazakh fat-tailed coarse-wool sheep. *Genes*. 2025;16(9):1023. doi 10.3390/genes16091023

Albert F.W., Somel M., Carneiro M., Aximu-Petri A., Halbwax M., Thalmann O., Blanco-Aguiar J.A., Plyusnina I.Z., Trut L., Villafuerte R., Ferrand N., Kaiser S., Jensen P., Pääbo S. A comparison of brain gene expression levels in domesticated and wild animals. *PLoS Genet*. 2012;8(9):e1002962. doi 10.1371/journal.pgen.1002962

Alvarenga A.B., Oliveira H.R., Chen S.Y., Miller S.P., Marchant-Forde J.N., Grigoletto L., Brito L.F. A systematic review of genomic regions and candidate genes underlying behavioral traits in farmed mammals and their link with human disorders. *Animals* (*Basel*). 2021;11(3):715. doi 10.3390/ani11030715

Bakoev S., Traspov A., Getmantseva L., Belous A., Karpushkina T., Kostyunina O., Usatov A., Tatarinova T.V. Detection of genomic regions associated malformations in newborn piglets: a machine-learning approach. *PeerJ*. 2021;9:e11580. doi 10.7717/peerj.11580

Bakoev S., Getmantseva L., Kolosova M., Bakoev F., Kolosov A., Romanets E., Shevtsova V., Romanets T., Kolosov Y., Usatov A. Identifying significant SNPs of the total number of piglets born and their relationship with leg bumps in pigs. *Biology* (*Basel*). 2024;13(12):1034. doi 10.3390/biology13121034

Banos G., Wall E., Coffey M.P., Bagnall A., Gillespie S., Russell G.C., McNeilly T.N. Identification of immune traits correlated with dairy cow health, reproduction and productivity. *PLoS One*. 2013;8(6):e65766. doi 10.1371/journal.pone.0065766

Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestication. *J Hered*. 1979;70(5):301-308. doi 10.1093/oxfordjournals.jhered.a109263

Biel A., Castanza A.S., Rutherford R., Fair S.R., Chifamba L., Wester J.C., Hester M.E., Hevner R.F. AUTS2 syndrome: molecular mechanisms and model systems. *Front Mol Neurosci*. 2022;15:858582. doi 10.3389/fnmol.2022.858582

Cao C., Zhang Y., Jia Q., Wang X., Zheng Q., Zhang H., Song R., … Zhang N., Wang Y., Wang H., Zhou Q., Zhao J. An exonic splicing enhancer mutation in DUOX2 causes aberrant alternative splicing and severe congenital hypothyroidism in Bama pigs. *Dis Model Mech*. 2019;12:dmm036616. doi 10.1242/dmm.036616

Chang Y.C., Hee S.W., Lee W.J., Li H.Y., Chang T.J., Lin M.W., Hung Y.J., Lee I.T., Hung K.Y., Assimes T., Knowles J.W., Nong J.Y., Lee P.C., Chiu Y.F., Chuang L.M. Genome-wide scan for circulating vascular adhesion protein-1 levels: MACROD2 as a potential transcriptional regulator of adipogenesis. *J Diabetes Investig.* 2018;9(5):1067-1074. doi 10.1111/jdi.12805

Chen L., Cao Y., Li G., Tian Y., Zeng T., Gu T., Xu W., Konoval O., Lu L. Population structure and selection signatures of domestication in geese. *Biology* (*Basel*). 2023;12(4):532. doi 10.3390/biology12040532

Chen Y., Zhang Y., Wang X., Zhou J., Ma L., Li J., Yang L., Ouyang H., Yuan H., Pang D. Transmissible gastroenteritis virus: an update review and perspective. *Viruses*. 2023;15(2):359. doi 10.3390/v15020359

Chitotombe T.T., Lin Q., Ayalew W., Zhang Z. Genome-wide association studies on the autosomes and chromosome X uncover ge-

netic basis of reproductive traits in Yorkshire pigs. *Animals* (*Basel*). 2026;16(5):750. doi 10.3390/ani16050750

Chong Y., Xiong H., Gao Z., Lu Y., Hong J., Wu J., He X., Xi D., Tu X., Deng W. Genomic and transcriptomic landscape to decipher the genetic basis of hyperpigmentation in Lanping black-boned sheep (*Ovis aries*). *BMC Genomics*. 2024;25(1):845. doi 10.1186/s12864-024-10772-7

Ciepłoch A., Rutkowska K., Oprządek J., Poławska E. Genetic disorders in beef cattle: a review. *Genes Genomics*. 2017;39(5):461-471. doi 10.1007/s13258-017-0525-8

de Oliveira H.C., Ibelli A.M.G., Guimarães S.E.F., Cantão M.E., Peixoto J.D.O., Coutinho L.L., Ledur M.C. RNA-seq reveals downregulated osteochondral genes potentially related to tibia bacterial chondronecrosis with osteomyelitis in broilers. *BMC Genet.* 2020; 21(1):58. doi 10.1186/s12863-020-00862-2

Esmaeili H., Joghataei S.M., Hamedi M., Lacasta D. Congenital anomalies in sheep and goats in Iran over ten years. *Vet J*. 2026;315: 106533. doi 10.1016/j.tvjl.2025.106533

Fujii J., Otsu K., Zorzato F., de Leon S., Khanna V.K., Weiler J.E., O'Brien P.J., MacLennan D.H. Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science*. 1991;253(5018):448-451. doi 10.1126/science.1862346

Gao Z., Lee P., Stafford J.M., von Schimmelmann M., Schaefer A., Reinberg D. An AUTS2-Polycomb complex activates gene expression in the CNS. *Nature*. 2014;516(7531):349-354. doi 10.1038/nature13921

Gleeson B.T., Wilson L.A.B. Shared reproductive disruption, not neural crest or tameness, explains the domestication syndrome. *Proc Biol Sci*. 2023;290(1995):20222464. doi 10.1098/rspb.2022.2464

Goetstouwers T., Van Poucke M., Coppieters W., Nguyen V.U., Melkebeek V., Coddens A., Van Steendam K., Deforce D., Cox E., Peelman L.J. Refined candidate region for F4ab/ac enterotoxigenic *Escherichia coli* susceptibility situated proximal to *MUC13* in pigs. *PLoS One*. 2014;9(8):e105013. doi 10.1371/journal.pone.0105013

Golding J.P., Sobieszczuk D., Dixon M., Coles E., Christiansen J., Wilkinson D., Gassmann M. Roles of erbB4, rhombomere-specific, and rhombomere-independent cues in maintaining neural crest-free zones in the embryonic head. *Dev Biol.* 2004;266(2):361-372. doi 10.1016/j.ydbio.2003.11.003

González-Ruiz S., Strillacci M.G., Durán-Aguilar M., Cantó-Alarcón G.J., Herrera-Rodríguez S.E., Bagnato A., Guzmán L.F., Milián-Suazo F., Román-Ponce S.I. Genome-wide association study in Mexican Holstein cattle reveals novel quantitative trait loci regions and confirms mapped loci for resistance to bovine tuberculosis. *Animals* (*Basel*). 2019;9(9):636. doi 10.3390/ani9090636

Grindflek E., Hansen M.H.S., Lien S., van Son M. Genome-wide association study reveals a QTL and strong candidate genes for umbilical hernia in pigs on SSC14. *BMC Genomics*. 2018;19(1):412. doi 10.1186/s12864-018-4812-9

Iglesias Pastrana C., Navas González F.J., Macri M., Martínez Martínez M.D.A., Ciani E., Delgado Bermejo J.V. Identification of novel genetic loci related to dromedary camel (*Camelus dromedarius*) morphometrics, biomechanics, and behavior by genome-wide association studies. *BMC Vet Res*. 2024;20(1):418. doi 10.1186/s12917-024-04263-w

Kasper C., Ribeiro D., Almeida A.M.D., Larzul C., Liaubet L., Murani E. Omics application in animal science – a special emphasis on stress response and damaging behaviour in pigs. *Genes*. 2020;11(8):920. doi 10.3390/genes11080920

Krupová Z., Krupa E., Žáková E., Zavadilová L., Kašná E. Candidate genes for congenital malformations in pigs. *Acta Fytotechn Zootechn*. 2021;24(4):309-314. doi 10.15414/afz.2021.24.04.309-314

Kudryavtseva N.N., Kovalenko I.L., Smagin D.A., Galyamina A.G., Babenko V.N. Abnormal social behaviors and dysfunction of autism-related genes associated with daily agonistic interactions in mice. In: Gerlai R.T. (Ed.) Molecular-Genetic and Statistical Techniques for Behavioral and Neural Research. Academic Press, 2018;309-344. doi 10.1016/B978-0-12-804078-2.00014-3

Li G.-S., Liu W.-W., Zhang F., Zhu F., Yang F.-X., Hao J.-P., Hou Z.-C. Genome-wide association study of bone quality and feed efficiency-related traits in Pekin ducks. *Genomics*. 2020;112(6):5021-5028. doi 10.1016/j.ygeno.2020.09.023

Liang S., Guo Z., Luo D., Tang J., Ji Z., Xie M., Hou S. Two variants of *AUTS2* gene are associated with high lean meat percentage in Pekin ducks. *Gene*. 2023;848:146864. doi 10.1016/j.gene.2022.146864

Librado P., Gamba C., Gaunitz C., Der Sarkissian C., Pruvost M., Albrechtsen A., Fages A., … Ludes B., Crubézy E., Leeb T., Willerslev E., Orlando L. Ancient genomic changes associated with domestication of the horse. *Science*. 2017;356(6336):442-445. doi 10.1126/science.aam5298

Lindholm-Perry A.K., Rohrer G.A., Kuehn L.A., Keele J.W., Holl J.W., Shackelford S.D., Wheeler T.L., Nonneman D.J. Genomic regions associated with kyphosis in swine. *BMC Genet*. 2010;11:112. doi 10.1186/1471-2156-11-112

Lo Re O., Mazza T., Vinciguerra M. Mono-ADP-ribosylhydrolase MACROD2 is dispensable for murine responses to metabolic and genotoxic insults. *Front Genet*. 2018;9:654. doi 10.3389/fgene.2018.00654

Loberti L., Adamo L., Antolini E., Casamassima G., Destrèe A., Brunetti-Pierri N., Genevieve D., … Longo I., Baldassarri M., Mencarelli M.A., Renieri A., Pinto A.M. *AUTS2*-related syndrome: insights from a large European cohort. *Genet Med*. 2025;27(6): 101375. doi 10.1016/j.gim.2025.101375

Lombardo B., Esposito D., Iossa S., Vitale A., Verdesca F., Perrotta C., Di Leo L., Costa V., Pastore L., Franzé A. Intragenic deletion in MACROD2: a family with complex phenotypes including microcephaly, intellectual disability, polydactyly, renal and pancreatic malformations. *Cytogenet Genome Res*. 2019;158(1):25-31. doi 10.1159/000499886

Lord K.A., Larson G., Allaby R.G., Karlsson E.K. A universally applicable definition for domestication. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2025;122(22):e2413207122. doi 10.1073/pnas.2413207122

Lorenzetti W.R., Ibelli A.M.G., Peixoto J. de O., Savoldi I.R., Mores M.A.Z., de Souza Romano G., do Carmo K.B., Ledur M.C. The downregulation of genes encoding muscle proteins have a potential role in the development of scrotal hernia in pigs. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):822. doi 10.1007/s11033-024-09766-1

Ma L., Zhao W., Ma Q., Wang J., Zhao Z., Zhang J., Gu Y. Genome-wide association study of birth wool length, birth weight, and head color in Chinese Tan sheep through whole-genome re-sequencing. *Animals* (*Basel*). 2024;14(23):3495. doi 10.3390/ani14233495

McBride K.L., Zender G.A., Fitzgerald-Butt S.M., Seagraves N.J., Fernbach S.D., Zapata G., Lewin M., Towbin J.A., Belmont J.W. Association of common variants in ERBB4 with congenital left ventricular outflow tract obstruction defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011;91(3):162-168. doi 10.1002/bdra.20764

Meijerink E., Neuenschwander S., Fries R., Dinter A., Bertschinger H.U., Stranzinger G., Vögeli P. A DNA polymorphism influencing alpha α(1,2)fucosyltransferase activity of the pig FUT1 enzyme determines susceptibility of small intestinal epithelium to *Escherichia coli* F18 adhesion. *Immunogenetics*. 2000;52(1-2):129-136. doi 10.1007/s002510000263

Novák K., Valčíková T., Samaké K., Bjelka M. Association of variants in innate immune genes *TLR4* and *TLR5* with reproductive and milk production traits in Czech Simmental cattle. *Genes*. 2023;15(1):24. doi 10.3390/genes15010024

Oksenberg N., Stevison L., Wall J.D., Ahituv N. Function and regulation of *AUTS2*, a gene implicated in autism and human evolution. *PLoS Genet*. 2013;9(1):e1003221. doi 10.1371/journal.pgen.1003221

Oleinic R., Posedi J., Beck R., Šprem N., Škorput D., Pokorny B., Škorjanc D., Prevolnik Povše M., Skok J. Testing the "parasite-mediated domestication" hypothesis: a comparative approach to the wild boar and domestic pig as model species. *PeerJ*. 2024;12:e18463. doi 10.7717/peerj.18463

Paul K., Restoux G., Phocas F. Genome-wide detection of positive and balancing signatures of selection shared by four domesticated

rainbow trout populations (*Oncorhynchus mykiss*). *Genet Sel Evol*. 2024;56(1):13. doi 10.1186/s12711-024-00884-9

Pauli S., Berger H., Ufartes R., Borchers A. Comparing a novel malformation syndrome caused by pathogenic variants in *FBRSL1* to AUTS2 syndrome. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:779009. doi 10.3389/fcell.2021.779009

Peppino G., Ruiu R., Arigoni M., Riccardo F., Iacoviello A., Barutello G., Quaglino E. Teneurins: role in cancer and potential role as diagnostic biomarkers and targets for therapy. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(5):2321. doi 10.3390/ijms22052321

Purfield D.C., Evans R.D., Carthy T.R., Berry D.P. Genomic regions associated with gestation length detected using whole-genome sequence data differ between dairy and beef cattle. *Front Genet*. 2019; 10:1068. doi 10.3389/fgene.2019.01068

Qanbari S., Pausch H., Jansen S., Somel M., Strom T.M., Fries R., Nielsen R., Simianer H. Classic selective sweeps revealed by massive sequencing in cattle. *PLoS Genet*. 2014;10(2):e1004148. doi 10.1371/journal.pgen.1004148

Rauw W.M., Kanis E., Noordhuizen-Stassen E.N., Grommers F.J. Undesirable side effects of selection for high production efficiency in farm animals: a review. *Livest Prod Sci*. 1998;56(1):15-33. doi 10.1016/S0301-6226(98)00147-X

Riquet J., Rousseau S., Mercat M.J., Pailhoux E., Larzul C. Les anomalies congénitales héréditaires chez le porc. *INRA Prod Anim*. 2020;29(5):329-338. doi 10.20870/productions-animales.2016.29.5.3001

Rocha I.M., Câmara G.M.D.S., Genuíno M.V.H., Bessa A.F.D.O., Teixeira R., Chardulo L.A.L., Curi R.A., Baldassini W.A., Pereira G.L., Grossi D.D.A., Buzanskas M.E. Genetic parameters for litter and carcass traits in Landrace and Yorkshire pigs. *Livest Sci*. 2025;302: 105843. doi 10.1016/j.livsci.2025.105843

Rothkoff G., Reisman M., Tal N., Shani O., Nissim-Rafinia M., Meshorer E., Shifman S. Isoform dependent functions of *AUTS2* during neuronal differentiation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(3): S372-S373. doi 10.1016/j.euroneuro.2016.09.401

Sato S., Hayashi T., Kobayashi E. Characterization of porcine *autism susceptibility candidate 2* as a candidate gene for the number of corpora lutea in pigs. *Anim Reprod Sci*. 2011;126(3-4):211-220. doi 10.1016/j.anireprosci.2011.05.003

Schumacher T., Röntgen M., Maak S. Congenital splay leg syndrome in piglets – current knowledge and a new approach to etiology. *Front Vet Sci*. 2021;8:609883. doi 10.3389/fvets.2021.609883

Sellwood R., Gibbons R.A., Jones G.W., Rutter J.M. Adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to pig intestinal brush borders: the existence of two pig phenotypes. *J Med Microbiol*. 1975;8(3):405-411. doi 10.1099/00222615-8-3-405

Sevillano C.A., Lopes M.S., Harlizius B., Hanenberg E.H.A.T., Knol E.F., Bastiaansen J.W.M. Genome-wide association study using deregressed breeding values for cryptorchidism and scrotal/inguinal hernia in two pig lines. *Genet Sel Evol*. 2015;47(1):18. doi 10.1186/s12711-015-0096-6

Solovkova E.D., Bezuglov V.S., Borisova A.A., Frolova A.A., Prokopenko A.V., Bulanov S.S., Sazonov A.E., Patrushev M.V. Genome-wide association analysis of pathologies in piglets of Landrace and Large White breeds. *Nanobiotechnol Rep*. 2025;20:831-837. doi 10.1134/S2635167625601652

Stenberg H., Jacobson M., Malmberg M. A review of congenital tremor type A-II in piglets. *Anim Health Res Rev*. 2020;21(1):84-88. doi 10.1017/S146625232000002X

Sun K., Hong Y., Zhang W., Dong J., Wen Z., Hu Z., Tan X., Li H., Zhao A., Huang M., Huang T. Single- and multiple-locus model genome-wide association study for growth traits in Dongliao black pigs. *Anim Biosci*. 2025;38(11):2312-2323. doi 10.5713/ab.25.0126

Sun N., Cao L.-S., Xia W.-Y., Wang J.-M., Wu Q.-F. Gut sensory neurons as regulators of neuro-immune-microbial interactions: from molecular mechanisms to precision therapy for IBD/IBS. *J Neuroinflammation*. 2025;22(1):172. doi 10.1186/s12974-025-03500-9

Tammen I., Mather M., Leeb T., Nicholas F.W. Online Mendelian inheritance in animals (OMIA): a genetic resource for vertebrate animals. *Mamm Genome*. 2024;35(4):556-564. doi 10.1007/s00335-024-10059-y

Tao L., He X.Y., Wang F.Y., Pan L.X., Wang X.Y., Gan S.Q., Di R., Chu M.X. Identification of genes associated with litter size combining genomic approaches in Luzhong mutton sheep. *Anim Genet*. 2021;52(4):545-549. doi 10.1111/age.13078

Tucker R.P., Chiquet-Ehrismann R., Chevron M.P., Martin D., Hall R.J., Rubin B.P. Teneurin-2 is expressed in tissues that regulate limb and somite pattern formation and is induced in vitro and in situ by FGF8. *Dev Dyn*. 2001;220(1):27-39. doi 10.1002/1097-0177(2000)9999:9999<::AID-DVDY1084>3.0.CO; 2-B

Van Der Most P.J., De Jong B., Parmentier H.K., Verhulst S. Trade-off between growth and immune function: a meta-analysis of selection experiments. *Funct Ecol*. 2011;25(1):74-80. doi 10.1111/j.1365-2435.2010.01800.x

van Marle-Köster E., Visser C. Unintended consequences of selection for increased production on the health and welfare of livestock. *Arch Anim Breed.* 2021;64(1):177-185. doi 10.5194/aab-64-177-2021

Wang H., Wang X., Li M., Sun H., Chen Q., Yan D., Dong X., Pan Y., Lu S. Genome-wide association study reveals genetic loci and candidate genes for meat quality traits in a four-way crossbred pig population. *Front Genet.* 2023;14:1001352. doi 10.3389/fgene.2023.1001352

Wilkins A.S., Wrangham R.W., Fitch W.T. The "domestication syndrome" in mammals: a unified explanation based on neural crest cell behavior and genetics. *Genetics*. 2014;197(3):795-808. doi 10.1534/genetics.114.165423

Yang H., Wang L., Yin L., Tang Z., Wang Z., Liu X.-D., Xiang T., Yu M., Liu X.-L., Li C. Searching for new signals for susceptibility to umbilical hernia through genome-wide association analysis in three pig breeds. *Anim Genet*. 2023;54(6):798-802. doi 10.1111/age.13347

Zhang J., Qin X., Wang C., Zhang Y., Dou Y., Xu S., Liu J., Pan Z. Comparative transcriptome profile analysis of granulosa cells from porcine ovarian follicles during early atresia. *Anim Biotechnol*. 2024; 35(1):2282090. doi 10.1080/10495398.2023.2282090

Zhou F., Wang S., Qin H., Zeng H., Ye J., Yang J., Cai G., Wu Z., Zhang Z. Genome-wide association analysis unveils candidate genes and loci associated with aplasia cutis congenita in pigs. *BMC Genomics*. 2023;24(1):701. doi 10.1186/s12864-023-09803-6

Zinovieva N.A. Haplotypes affecting fertility in Holstein cattle. *Agric Biol*. 2016;51(4):423-435. doi 10.15389/agrobiology.2016.4.423eng

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 18.04.2026. После доработки 03.08.2026. Принята к публикации 04.08.2026.