


Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Сравнительный анализ частот ДНК-полиморфизмов, ассоциированных с заболеваниями и хозяйственно важными признаками, в геномах российских и зарубежных пород крупного рогатого скота

А.В. Игошин¹, Г.А. Ромашов¹, Е.Н. Черняева², Н.П. Елаткин², Н.С. Юдин¹, Д.М. Ларкин^{1,3} 

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² ООО «Мираторг-Генетика», Москва, Россия

³ Королевский ветеринарный колледж, Лондон, Великобритания

 dmlarkin@gmail.com

Аннотация. Генетический состав породы и ее генетические отличия от других пород определяют ее облик и характерные особенности, включая экономически важные признаки и встречаемость патологий. К настоящему времени выявлено множество локусов, контролирующих наиболее значимые фенотипы, что успешно используется в мировой практике для маркер-ассоциированной селекции в целях улучшения свойств пород. В настоящей работе проведен сравнительный анализ частот известных каузативных нуклеотидных замен, вставок и делеций, связанных с заболеваниями и хозяйственно ценными признаками, в российских и зарубежных породах крупного рогатого скота. Выявлены частоты вышеуказанных ДНК-полиморфизмов в популяциях российских пород крупного рогатого скота, выполнено их сравнение с частотами в зарубежных популяциях для пород, разводимых в Российской Федерации, а также с другими зарубежными породами. Наши результаты показывают схожесть частот большинства аллелей внутри пород (российского или зарубежного разведения), а также связь между представленностью аллелей исследуемых полиморфизмов и наличием определяемых ими фенотипических признаков. Были найдены и превышения по частотам ряда нежелательных аллелей в российских популяциях крупного рогатого скота, на которые стоит обратить внимание при селекционной работе с породами. Обнаружено, что аллели, отвечающие за повышенную фертильность породы герефорд, имеют повышенную частоту в популяциях российского разведения по сравнению с зарубежными популяциями. Интересно, что для азиатских турано-монгольских вагу и якутского скота наблюдалась меньшая связь между фенотипическими признаками и частотами известных каузативных аллелей по сравнению с европейскими породами. Наша работа указывает на конкретные генетические варианты, которые могут быть использованы для улучшения и/или поддержания качеств ряда пород крупного рогатого скота, разводимых в Российской Федерации.

Ключевые слова: крупный рогатый скот; селекция; порода; Российская Федерация; генетические варианты; SNP; инсерция; делеция.

Для цитирования: Игошин А.В., Ромашов Г.А., Черняева Е.Н., Елаткин Н.П., Юдин Н.С., Ларкин Д.М. Сравнительный анализ частот ДНК-полиморфизмов, ассоциированных с заболеваниями и хозяйственно важными признаками, в геномах российских и зарубежных пород крупного рогатого скота. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(3):298-307. DOI 10.18699/VJGB-22-28


Comparative analysis of allele frequencies for DNA polymorphisms associated with disease and economically important traits in the genomes of Russian and foreign cattle breeds

A.V. Igoshin¹, G.A. Romashov¹, E.N. Chernyaeva², N.P. Elatkin², N.S. Yudin¹, D.M. Larkin^{1,3} 

¹ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² LLC "Miratorg-Genetika", Moscow, Russia

³ Royal Veterinary College, London, United Kingdom

 dmlarkin@gmail.com

Abstract. The genetic makeup of a breed including its genetic differences from other breeds determines its appearance and characteristics, including economically important traits and resistance to pathologies. To date, many loci controlling significant phenotypes have been identified, which is successfully used in the world practice of marker-assisted selection to improve breed properties. The aim of this study was a comparative analysis of frequencies for known causative

nucleotide substitutions, insertions and deletions associated with disease and economically important traits in Russian and foreign cattle breeds. As a result, we identified frequencies of these DNA polymorphisms in the populations of Russian cattle breeds, compared them with those of foreign populations of the same breed, as well as other foreign breeds. Our results indicate similarities in frequencies for most of such alleles within breeds (populations of Russian and foreign breeding), as well as the relationship between the causative allele prevalence and the presence of phenotypic traits under the effect. We also found an excess of some undesirable alleles in the Russian cattle populations, which should be paid attention to when designing breeding programs. We found that the alleles increasing fertility in the Hereford breed have a higher frequency in the Russian Hereford population compared to the foreign counterpart. Interestingly, unlike for the European breeds, for Asian Turano-Mongolian Wagyu and Yakut cattle, there was a less clear link between phenotypic traits and frequencies of known causative alleles. Our work points to specific genetic variants that could be used to improve and/or maintain the performance of certain cattle breeds bred in the Russian Federation. Key words: cattle; selection; breed; Russian Federation; genetic variants; SNP, insertion; deletion.

For citation: Igoshin A.V., Romashov G.A., Chernyaeva E.N., Elatkin N.P., Yudin N.S., Larkin D.M. Comparative analysis of allele frequencies for DNA polymorphisms associated with disease and economically important traits in the genomes of Russian and foreign cattle breeds. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(3):298-307. DOI 10.18699/VJGB-22-28

Введение

Распространенные типы генетических вариаций, такие как однонуклеотидные полиморфизмы, вставки и делеции нуклеотидов, среди прочих могут оказывать «полезное» или «вредное» влияние на здоровье и продуктивность животных (Liu, Bickhart, 2012; Bourque et al., 2018). Поэтому секвенирование генома *Bos taurus* вызвало всплеск исследований генетического разнообразия пород крупного рогатого скота (КРС) и его связи с хозяйственно важными признаками, адаптациями и заболеваниями, что открыло возможности для использования полученных знаний при создании пород с необходимыми качествами и улучшения существующих пород (Ларкин, Юдин, 2016; Юдин, Ларкин, 2019). Согласно базе данных OMIA (www.omia.org; Lenffer et al., 2006), в настоящее время известны гены, контролирурующие 272 признака крупного рогатого скота, включая ряд заболеваний. Для 175 из них уже выявлены каузативные мутации в кодирующих и некодирующих областях ДНК, реализующие свой эффект путем различных механизмов, среди которых изменения в последовательности белка, в стабильности, экспрессии или процессинге РНК (Ibeagha-Awemu et al., 2008; Юдин, Воевода, 2015; Cierloch et al., 2017). На основании этой информации были разработаны тесты для генотипирования патологических мутаций и выбраковки животных-носителей из племенного стада (Романенкова и др., 2015; Форнара и др., 2019; Сабетова и др., 2021). С помощью такого подхода можно идентифицировать мутации в раннем возрасте для своевременной выбраковки животных или эмбрионов (Терлецкий и др., 2016). В то же время стоит учитывать, что «вредная» мутация может оказаться «полезной» для другого хозяйственно важного признака (Fasquelle et al., 2009). Идентификация аллелей генов, связанных с хозяйственно важными признаками, позволила проводить маркер-ориентированную селекцию по ним (Pighetti, Elliott, 2011; Abd El-Hack et al., 2018). Маркер-ориентированная селекция имеет особое значение для признаков, которые проявляются с возрастом или только у животных одного пола, например продуктивность или плодовитость (Зиновьева, 2016; Raina et al., 2020).

Российские породы КРС до сих пор были исследованы на наличие лишь нескольких наиболее распространенных

мутаций, ассоциированных с хозяйственно важными признаками и здоровьем (Романенкова и др., 2016, 2018; Усова и др., 2017; Суржикова и др., 2019). Целью нашей работы являлся анализ спектра и частот известных каузативных полиморфизмов ДНК у девяти российских пород крупного рогатого скота на основании данных полногеномного секвенирования и сравнения частот этих полиморфизмов с мировыми породами или зарубежными популяциями тех же самых пород для определения вариантов, по которым могла бы вестись селекция российских пород.

Материалы и методы

Список клинически и экономически значимых для КРС однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), вставок и делеций был составлен на основе информации из базы данных OMIA (www.omia.org; Lenffer et al., 2006) и практического руководства Ирландской федерации разведения скота (McClure M., McClure J., 2016). Геномные позиции полиморфизмов, указанные в координатах сборки *Bos taurus* UMD3.1, были переведены в координаты сборки ARS-UCD1.2 с использованием программы LiftOver (Kuhn et al., 2013). Для полиморфизмов, присутствующих в выборке российских пород, выполнена сверка референсных и альтернативных аллелей на соответствие указанным в публикациях. Для четырех из 12 возможных замен (T↔A и G↔C) проверка соответствия аллелям, указанным в источниках, осложнена, поскольку: 1) может иметь место смена референсного аллеля при переходе к новой сборке генома; 2) в публикации аллель может быть указан для цепи, комплементарной референсной. В подобных случаях мы сверяли аллели полиморфизмов в контексте кодонов (в случае замен в кодирующей части) или окрестных последовательностей. Например, согласно (Hirano et al., 2013) и базе OMIA, замена нуклеотида G на C в позиции BTA8:83909754, приводящая к замещению валина на лейцин, ведет к врожденной гипотрофии у телят. Однако, по всей видимости, данная замена была указана авторами для последовательности матричной РНК: в сборке ARS-UCD1.2 референсным является нуклеотид C, находящийся в составе триплета AAC, в мРНК соответствующий кодону GUU, кодирующему валин. Таким образом, в референсной сборке ARS-UCD1.2 «вредным» будет являться аллель G.

Таблица 1. Анализируемые выборки пород

Порода	Географическое происхождение	Численность выборки
Алтайская	Россия	20
Бурятская	»	19
Калмыцкая	»	13
Холмогорская	»	32
Якутская	»	30
Ярославская	»	22
Абердин-ангус (зарубежные)	Австралия, Канада, Новая Зеландия, США и пр.	401
Абердин-ангус (российские)	Россия (частично импортированы из США и Австралии)	46
Герефорд (зарубежные)	Австралия, Канада, Новая Зеландия, США и пр.	123
Герефорд (российские)	Россия	18
Вагю (зарубежные)	Австралия	9
Вагю (российские)	Россия	20
Северная финская	Финляндия	34
Западная финская	»	25
Восточная финская	»	25
Остальная выборка (>180 популяций/пород)	–	4409

В нашей работе мы использовали данные по SNP, вставкам и делециям у мировых пород проекта «1000 геномов быков» (1000 Bull Genomes Project) (Hayes, Daetwyler, 2019), включая полученные нами ранее результаты ресеквенирования восьми российских пород, а также исходные данные ресеквенирования («.fastq»-файлы) российской популяции абердин-ангусской породы (далее – ангус), предоставленные ООО «Мираторг-Генетика». При этом часть животных была импортирована из США и Австралии (табл. 1). Дополнительно мы использовали сведения по трем аборигенным финским породам, предоставленным Институтом природных ресурсов Финляндии (LUKE). Финляндия граничит с Россией и обладает во многом сходным, хотя и более мягким климатом, поэтому включение в исследование финских пород могло бы указать на особенности селекции, проявляющиеся в близких природных условиях двух стран.

Удаление последовательностей адаптеров из необработанных парных прочтений проводили в программе Trimmomatic-0.39. Очищенные прочтения были выравнены на референсную последовательность ARS-UCD1.2 с помощью BWA-MEM v.0.7.17 (Li, Durbin, 2009). Файлы, содержащие выравненные последовательности («.sam»-файлы), затем были преобразованы в «.bam»-формат и отсортированы с использованием программы SAMtools v.1.8 (Li et al., 2009). Далее библиотеки, принадлежащие одному и тому же животному, были объединены в один пул с применением модуля MergeSamFiles пакета Picard v.2.18.2 (<http://broadinstitute.github.io/picard>). Дубликаты были отмечены с помощью модуля MarkDuplicates вышеуказанной программы. Параметр OPTICAL_DUPLICATE_PIXEL_DISTANCE = 2500 был выбран в соответствии

с рекомендациями протокола проекта «1000 геномов быков». Рекалибровка качества оснований выполнена модулями BaseRecalibrator и PrintReads пакета GATK v.3.8 (McKenna et al., 2010) с использованием данных, предоставленных проектом «1000 геномов быков» (Hayes, Daetwyler, 2019). Идентификация полиморфизмов и объединение полученных gVCF-файлов осуществлены с помощью модулей HaplotypeCaller и GenotypeGVCFs программы GATK v.3.8 соответственно.

Извлечение SNP, инсерций и делеций из полногеномных VCF-файлов проводили с утилитой Tabix (Li, 2011), используя координаты полиморфизмов из ранее сформированного списка. Полученные VCF-файлы, содержащие выбранные полиморфизмы, были использованы для подсчета частот альтернативных аллелей в выборках в программе PLINK 2.0 (Purcell et al., 2007) с параметрами --vcf --chr-set 30 --freq --pheno --loop-cats. Подсчет осуществляли: 1) для пород, разводимых в России, а именно холмогорской, ярославской, алтайской, якутской, бурятской, калмыцкой, ангус, вагю и герефорд; 2) для зарубежных популяций тех же пород (при наличии); 3) для трех финских пород – северной финской, западной финской и восточной финской; 4) для совокупной выборки всех прочих мировых пород скота (см. табл. 1).

Наличие различий по частотам аллелей между перечисленными выборками проверяли с помощью точного теста Фишера, используя функцию 'fisher.test()' языка R. Таблицы сопряженности 2 × 2 составляли путем подсчета содержания референсного и альтернативного аллелей в хромосомном пуле каждой из двух исследуемых групп. Были выполнены три типа сравнений: 1) между породой, разводимой в России (либо зарубежной популяцией той

же породы, при наличии), и совокупной выборкой остальных мировых пород; 2) между породой, разводимой в Финляндии, и совокупной выборкой остальных мировых пород по аллелям, выявленным в первом типе сравнений; 3) только между российской популяцией и зарубежной популяцией той же породы. Для поправки на множественные сравнения использовали метод Storey и Tibshirani (Storey, Tibshirani, 2003) реализованный в функции 'qvalue()' языка R (Storey et al., 2020).

Результаты

Сформированный нами список клинически и экономически значимых полиморфизмов содержал 193 SNP и 63 инсерции/делеции. Поиск в VCF-файлах выявил присутствие в российских породах 38 SNP и одной инсерции из вышеупомянутых полиморфизмов (Приложение 1)¹, которые соответствовали не менее чем 21 фенотипическому признаку.

При сравнении с мировой выборкой 15 популяций по 39 полиморфизмам (всего 585 сравнений) в 229 случаях имелись статистически значимые ($q < 0.05$) различия в частотах аллелей (см. рисунок). Больше всего значимых различий с совокупной выборкой мировых пород было у зарубежных популяций пород ангус и герефорд (29 и 27 локусов соответственно). Из российских популяций наибольшее число отличий от мировой выборки имела якутская порода (16 локусов), а из финских – северная финская (20 локусов).

Наиболее значимое ($q = 4.24E-286$) различие с мировой выборкой по частотам аллелей наблюдалось для зарубежной популяции ангусов – по SNP rs109688013 в гене рецептора меланокортина-1 *MC1R*, носители альтернативного аллеля С которого имеют черный окрас шерсти (Klungland et al., 1995). Отличие от совокупной мировой выборки по данному локусу было статистически значимым для большинства остальных популяций, за исключением северной финской, а также отечественной и зарубежной популяций вагю. При этом оно было наивысшим среди 39 локусов для российской популяции ангусов ($q = 6.01E-35$), обеих популяций герефордов ($q = 6.22E-37$ для зарубежной и $7.34E-07$ для российской), для алтайской ($q = 1.99E-06$), холмогорской ($q = 9.27E-12$) и ярославской ($q = 2.76E-06$) пород. У зарубежных и отечественных ангусов частота аллеля С, дающего черный окрас, достигает 0.973 и 0.989, тогда как в остальных мировых породах – 0.339. В популяциях же алтайской, холмогорской, ярославской пород, отечественных и зарубежных герефордов он имеет частоту 0.026, 0.828, 0.772, 0 и 0.019 соответственно. В финских породах частота аллеля С варьирует от нулевой у западной финской до 0.052 у восточной финской и 0.258 у северной финской.

Из остальных локусов наибольшее отличие в исследуемых породах от глобальной популяции КРС проявляли полиморфизмы, связанные с молочными признаками, окрасом шерсти и нарушением свертываемости крови. Так, российская популяция вагю имела наиболее значимое ($q = 6.44E-21$) различие с мировой выборкой по частоте вставки 15 п. н. в позиции BTA27:16305660, приводя-

щей к нарушению функции гена *F11* и, как следствие, к дефициту фактора свертывания крови XI, кодируемого этим геном (Kunieda et al., 2005). У российских вагю частота данной вставки достигает 0.25, в то время как в глобальной популяции КРС она близка к нулю. Наиболее значимые различия с мировой выборкой для зарубежной популяции вагю ($q = 2.60E-05$) и якутской породы ($q = 2.21E-18$) наблюдались по SNP rs210634530 в гене микрофталмия-ассоциированного транскрипционного фактора MTF, который связан с проявлением фенотипа 'white spotting' – белой пятнистостью (Fontanesi et al., 2012). Частота нуклеотида Т, вызывающего белую пятнистость у якутской породы и зарубежных вагю, равна 0.083 и 0.111 соответственно, тогда как в мировой выборке она достигает 0.65. У бурятской и калмыцкой пород самое значимое отличие ($q = 6.81E-10$ и $2.33E-06$ соответственно) имел SNP rs109191047 в гене гормона роста *GHI*, ассоциированный с составом молока (Mullen et al., 2010). Частота нуклеотида G, повышающего содержание жира и белка в молоке, в мировой популяции составляет 0.100, достигая при этом в бурятской и калмыцкой породах 0.526 и 0.500 соответственно.

Сравнения между российской и соответствующей зарубежной популяциями, приведенные для животных пород ангус, герефорд и вагю, выявили четыре локуса, статистически значимо ($q < 0.05$) различающихся по частотам аллелей. Из них три SNP (rs43703017, rs43703015 и rs110014544) имели отличающиеся частоты в отечественной и зарубежной популяциях ангусов и определяли аллели гена каппа-казеина *CSN3*. Один SNP, расположенный в гене *CAPNI* (rs17872050), различался между популяциями герефордов и был связан с жесткостью мяса. Учитывая частотные различия на номинальном уровне значимости ($p < 0.05$), можно дополнительно отметить еще восемь локусов (табл. 2), среди которых миссенс-замена V311A (BTA26:34340886T > C) в гене *NHLRC2*, отличающаяся у ангусов и приводящая в гомозиготе к нотомелии – разновидности полимелии, при которой дополнительная конечность располагается вдоль или около срединной линии спины (Beever et al., 2014).

Обсуждение

Особенности генофонда пород

Генофонд сельскохозяйственных животных формируется под влиянием таких факторов, как селекция на улучшение продуктивных качеств, адаптация к условиям среды, гибридизация, *de novo* мутации, эффект основателя и генетический дрейф (Notter, 1999; Xu et al., 2015).

Как показано выше, значительная часть взятых в анализ полиморфизмов в исследуемых породах отличается от «среднемировой» выборки по частотам, отражая особенности генофонда конкретных популяций. Например, якутский скот демонстрирует наивысшую дивергенцию по частотам аллелей среди отечественных пород, выражающуюся как в большем числе различающихся локусов, так и в большей значимости различий, что согласуется с данными его филогении и анализа популяционной структуры (Yurchenko et al., 2018; Buggiotti et al., 2021).

Некоторые из исследуемых полиморфизмов вносят определяющий вклад в проявление характерных для поро-

¹ Приложения 1 и 2 см. по адресу:

<http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/pict-2022-26/appx6.pdf>



Частоты клинически и экономически значимых полиморфизмов в российских и зарубежных популяциях КРС.

Слева указаны гены, содержащие исследуемые полиморфные варианты. Более темный оттенок соответствует более высокой частоте референсного (зеленый) либо альтернативного (красный) аллеля. Справа указан фенотип, ассоциированный с этим аллелем. Названия полиморфизмов и численные значения их частот приведены в Приложении 2. Звездочками обозначены локусы, значимо различающиеся по частотам между указанной породой и глобальной популяцией КРС: **** $q < 1.0E-25$, **** $q < 1.0E-10$, *** $q < 1.0E-5$, ** $q < 1.0E-3$, * $q < 0.05$. Рамкой показаны локусы, отличающиеся ($p < 0.05$) между российской и зарубежной популяциями одной и той же породы: красный цвет – «вредный» аллель имеет большую представленность в отечественной популяции, синий – в зарубежной, черный – значение аллеля для свойств пород мясного направления не установлено.

Таблица 2. Различия между отечественными и зарубежными популяциями внутри породы

Локус	Аллель		Частота аллеля, ассоциированного с фенотипом		Порода	Фенотип	Показатели статистической значимости	
	референсный	альтернативный	Российская популяция	Зарубежная популяция			p	q
rs43705173	G*	A	0.853	0.971	Герефорд	Пониженная выживаемость эмбрионов	0.0086	0.1465
rs43703015	T*	C	0.304	0.157	Ангус	Более быстрая коагуляция молока под действием сычужного фермента, сниженная концентрация лактозы	0.0011	0.0353
rs43703016	C	A*	0.696	0.833	Ангус	Сниженная концентрация каппа-казеина	0.0024	0.0563
rs43703017	A	G*	0.283	0.113	Ангус	Ухудшенные коагуляционные свойства и повышенность жирность молока	4.88E-05	0.0057
rs110014544	G*	A	0.304	0.159	Ангус	Более быстрая коагуляция молока под действием сычужного фермента	0.0012	0.0353
rs41255587	G*	A	0.620	0.725	Ангус	Более нежное мясо	0.0385	0.3753
rs109221039	A*	G	0.793	0.894	Ангус	Более нежное мясо	0.0088	0.1465
rs208753173	G*	A	0.917	0.988	Герефорд	Сниженная фертильность	0.0298	0.349
rs110942700	T	C*	0.083	0.267	Герефорд	Пониженная выживаемость эмбрионов	0.0201	0.262
BTA26:34340886	T	C*	0.065	0.024	Ангус	Дубликации при развитии	0.037	0.3753
rs17871051	G*	A	0.722	0.894	Герефорд	Более нежное мясо	0.0127	0.1854
rs17872050	C*	T	0.500	0.799	Герефорд	Более нежное мясо	0.0003	0.0154

* Аллель, ассоциированный с указанным фенотипом.

ды признаков. Так, содержание в породах упомянутого ранее аллеля rs109688013-C гена *MC1R* хорошо соотносится с типичным окрасом их представителей. У ангусов, имеющих черную масть, частота данного аллеля близка к единице. У ярославского и холмогорского скота rs109688013-C тоже преобладает, по всей видимости, определяя черную и черно-пеструю масти, в основном характерные для этих животных. В то же время у герефордов, которым не свойствен черный окрас, частота аллеля С близка к нулю. Аналогично наблюдается соответствие между окрасом и частотой аллеля С в популяциях финских пород. В породах, имеющих преимущественно масти светлого оттенка (палевая, светло-бурая и рыжая, часто белые морда, брюхо и спина), она небольшая (0.053 в восточной финской) или нулевая (в западной финской). У северной финской породы с преимущественно белым окрасом (некоторые особи черно-пестрые) частота rs109688013-C равна 0.258. Породы, для которых типичны красная (калмыцкая) или бурая (алтайская, бурятская) масти, имеют rs109688013-C в низкой частоте (0.03–0.08). Однако в популяциях вагю, для которых, как правило, характерен черный окрас, частота данного аллеля далека от единицы и имеет значения 0.42 в российских и 0.67 в зарубежных, вероятно, отражая генетические особенности турано-монгольских

пород. Это несоответствие наблюдается и у якутского скота, которому свойствен черно-пестрый окрас, но при этом частота rs109688013-C исчезающе мала. Учитывая генетическую удаленность турано-монгольских пород от других пород, можно предположить, что в контроль окраски тела у них вовлечены иные локусы.

Также вклад в окрас вносит однонуклеотидный полиморфизм rs210634530 в гене *MITF*, аллель Т которого ассоциирован с признаком ‘white spotting’ – белой пятнистостью (пегостью). Наиболее высокая частота rs210634530-Т наблюдается в популяциях герефордского скота (фиксирован в российской выборке, 0.92 в мировых), для которого характерны белые голова и брюхо. Кроме того, данный аллель преобладает в популяциях холмогорской, ярославской, алтайской и калмыцкой пород, имеющих белую пятнистость в окрасе, а также ангусов. В остальных популяциях частота аллеля Т варьирует от низкой (якутская порода) до умеренной (бурятская, вагю). Связь с представленностью rs210634530-Т прослеживается и для финских пород. Как говорилось выше, многие особи западной финской и восточной финской имеют белые морду, спину и брюхо. Северная финская же имеет либо белую, либо реже черно-пеструю масть. Следует учитывать, что в контроль фенотипа ‘white spot-

ting' кроме SNP rs210634530, по-видимому, вовлечены дополнительные локусы (Fontanesi et al., 2012), в связи с чем связь аллельной частоты rs210634530-Т с этой мастью не столь выражена.

Некоторые из генетических особенностей пород носят не вполне очевидный, на первый взгляд, характер. Например, как отечественные, так и зарубежные популяции ангусов и вагю имеют с высокой (0.89–0.95) частотой аллель rs43703011-Г гена бета-казеина *CSN2*. Вариации гена *CSN2* по ряду несинонимичных позиций определяют его аллели – А1, А2, А3, В, С и т. д. Вышеупомянутый нуклеотид G SNP rs43703011 присутствует у нескольких аллелей гена *CNS2*, самый распространенный из которых – А2. Так называемое А2-молоко считается более предпочтительным для употребления в связи с лучшим усвоением и меньшими нежелательными эффектами со стороны пищеварительной системы человека (Jianqin et al., 2016). В последние годы селекционные программы во многих странах нацелены на повышение частоты аллеля А2 у молочного скота (Sebastiani et al., 2020). Учитывая, что ангус и вагю – мясные породы и не используются для производства молока, наблюдаемое у них преобладание нуклеотида G вряд ли может быть связано с селекцией на улучшение молочных качеств. Наиболее правдоподобным объяснением является отбор на показатели мясной продуктивности. Так, согласно (Hohmann et al., 2020), носительство аллеля А2 повышает дневной привес и вес при отъеме у немецких ангусов и симменталов. Таким образом, повышение частоты аллеля rs43703011-Г, а следовательно, и аллеля А2 гена *CSN2*, может быть полезно для улучшения не только молочных, но и мясных пород.

Некоторые из обнаруженных вариантов специфичны для одной породы и практически отсутствуют в других. Наиболее выраженная породоспецифичность характерна для клинически значимых полиморфизмов в генах *F11*, *IARS* и *NHLRC2*. Ранее упомянутая инсерция в гене *F11*, приводящая к дефициту фактора свертывания крови XI, встречается почти исключительно в популяциях зарубежных и российских вагю. При этом данная мутация встречается лишь у двух животных среди более чем 5 тысяч представленных в проекте «1000 геномов быков». Связь активности фактора XI со вставкой АТАТГТGCАГААТАТ была впервые продемонстрирована для вагю (Kunieda et al., 2005). Гомозиготный генотип по данной мутации сопряжен с ухудшением свертываемости крови и увеличением длительности кровотечений. В отечественной популяции вагю частота этой вставки равна 0.25, что согласуется с данными ранних публикаций по ее распространенности у японской черной породы (Watanabe et al., 2006; Ohba et al., 2008). В то же время у зарубежных вагю, в нашем исследовании представленных выборкой из Австралии, эта вставка имеет частоту 0.11.

Другие примеры породоспецифичных вариантов – однонуклеотидные замены в генах *IARS* (ВТА8:83909754С > G) и *NHLRC2* (ВТА26:34340886Т > С). Мутация ВТА8:83909754С > G в гене *IARS* в гомозиготе приводит к врожденной гипотрофии у телят и повышению пренатальной смертности (Nigano et al., 2013, 2016). Данный вариант специфичен для вагю и, кроме нее, присутствует лишь у одного животного из выборки проекта «1000 гено-

мов быков». В российской и австралийской выборках этой породы его частота равна 0.075 и 0.056 соответственно. Мутация ВТА26:34340886Т > С в гене *NHLRC2*, приводящая в гомозиготе к нотомелии, породоспецифична для ангусов и была впервые обнаружена именно у этой породы (Beever et al., 2014). В выборке «1000 геномов быков», помимо ангусов, мутантный аллель найден только у одного животного неизвестной (crossbreed) породной принадлежности. В российской и зарубежной популяциях данной породы он представлен в частоте 0.065 и 0.024 соответственно.

Различия между отечественной и зарубежной популяциями одной породы

Наличие в нашем анализе зарубежных ангусов, герефордов и вагю может пролить свет на особенности селекции и адаптации отечественных популяций данных пород. В целом российские и зарубежные выборки одной и той же породы демонстрируют сходные профили частот аллелей, имея статистически подтверждаемые различия лишь по небольшому числу локусов. Выявленные различия могут быть обусловлены многими факторами или их сочетанием. Например, почти трехкратное превышение содержания у отечественных ангусов по сравнению с зарубежными аллеля ВТА26:34340886-С (здесь и далее см. табл. 2), приводящего к появлению дополнительных конечностей, может быть следствием эффекта основателя или дрейфа генов в целом, а также менее интенсивных усилий по элиминации данного варианта в российском стаде.

Межпопуляционные различия по локусам, связанным с репродукцией, могут быть результатом адаптации к условиям среды. В отечественной популяции герефордов аллели ряда полиморфизмов, негативно влияющие на выживаемость эмбрионов (rs43705173-Г и rs110942700-С) и фертильность (rs208753173-Г), имеют меньшую частоту в сравнении с зарубежной выборкой этой породы. Можно предположить, что российская выборка герефордов, в настоящее время представленная популяцией, разводимой в Западной Сибири с 1960-х гг. (Всяжих, Куринский, 1976), подвергалась действию отбора на улучшение репродуктивных показателей. В пользу этого предположения свидетельствуют данные А.И. Афанасьевой с коллегами (2015), согласно которым в условиях Алтайского края популяция герефордов сибирской селекции демонстрирует заметно меньшую частоту мертворождений (1.4 %) в сравнении с животными финской селекции (6.6 %), завезенными в 2011 г. Известно, что низкие температуры отрицательно влияют на воспроизводство крупного рогатого скота, снижая фертильность и повышая перинатальную смертность (Gwazdauskas, 1985; Мее, 2020). Поэтому популяционные отличия по упомянутым локусам могут отражать процесс генетической адаптации, направленной на компенсацию вызванного холодом ухудшения репродуктивных функций.

Отдельный интерес представляют однонуклеотидные полиморфизмы, связанные с мясными признаками и различающиеся в выборках ангусов (rs41255587 и rs109221039 в гене *CAST*) и герефордов (rs17871051 и rs17872050 в гене *CAPNI*). По всем четырем SNP миро-

вые популяции указанных пород имеют более высокую представленность аллелей, повышающих нежность мяса. Данный признак является важной гастрономической характеристикой, и его улучшение включено в программы по совершенствованию зарубежных мясных пород (Tatum 2006). В то же время нам неизвестно о ведении широкой селекционно-племенной работы такого рода в России, что, вероятно, и обуславливает наблюдаемые различия между выборками. Таким образом, российские популяции ангусов и герефордов имеют потенциал для улучшения мясных качеств путем селекции по локусам *CAST* и *CAPNI*.

Из исследованных локусов, различающихся между популяциями одной и той же породы, стоит также отметить четыре SNP (rs43703015, rs43703016, rs43703017 и rs110014544), которые определяют аллели гена каппа-казеина *CSN3* и частоты которых различны в российской и зарубежной выборках ангусов. Данные полиморфизмы ассоциированы с молочными признаками, в частности с концентрацией каппа-казеина в молоке и коагуляционными свойствами молока, что важно для сыроделия. При этом влияние аллелей *CSN3* на продуктивность мясного скота малоизученно. Исследования Tambasco с коллегами (Tambasco et al., 2003) и Curi с соавторами (Curi et al., 2005) не выявили какой-либо связи между аллелями *CSN3* и мясными признаками. Таким образом, наблюдаемые различия могут быть приурочены к эффекту основателя либо к отбору на хозяйственно важные признаки, имеющие пока еще не выявленную ассоциацию с полиморфизмами в гене *CSN3*.

Клинически значимые полиморфизмы, присутствующие в российских породах

В российских породах представлен ряд полиморфных вариантов, в гомозиготе вызывающих наследственные заболевания скота. Некоторые из которых (мутации в генах *F11*, *IARS* и *NHLRC2*) уже обсуждались выше в связи с их породоспецифичностью. Дополнительно упомянем варианты в генах *ROR2* и *LRP4*, связанные с проявлением межпальцевой гиперплазии (разрастание ткани между копытцами) и синдактилии (сращение пальцев, так называемое мулье копыто). В отличие от генов *F11*, *IARS* и *NHLRC2*, «вредные аллели» в *ROR2* (rs377953295-A) и *LRP4* (rs453049317-T) не породоспецифичны и достаточно распространены как в российских породах, так и в остальной мировой популяции КРС. Из российских популяций наибольшую представленность аллеля rs377953295-A в гене *ROR2* имеют калмыцкая (0.192) и алтайская (0.15) породы. В мировой выборке его частота достигает 0.13. Вариант rs453049317-T в гене *LRP4* имеет наивысшую частоту в алтайской породе (0.2) и отечественной популяции ангусов (0.12), тогда как в остальной совокупной мировой популяции она равна 0.076.

В настоящее время тестирование на генетические дефекты широко применяется в практике животноводства многих стран (Терлецкий и др., 2016). Так, тестирование на мутации в генах *F11* и *IARS* входит в программы генетического скрининга, рекомендованные Австралийской ассоциацией вагю (<https://www.wagyu.org.au/content/uploads/2020/08/Genetic-Conditions-in-Wagyu-FactSheet-2020.pdf>). Однако к устранению нежелательных

вариантов следует подходить с осторожностью. Например, существует предположение, что носительство мутаций, ассоциированных с синдактилией, улучшает молочную продуктивность коров, чем можно частично объяснить распространение данной патологии у крупного рогатого скота (Johnson et al., 2006).

Заключение

Проведенный анализ показал распределение аллельных частот для наиболее важных с точки зрения клинической значимости и хозяйственной ценности полиморфизмов ДНК, присутствующих в российских породах крупного рогатого скота. Некоторые варианты, приводящие к распространенным наследственным заболеваниям у КРС, имеют существенную представленность в отечественных популяциях и, вероятно, должны быть устранены. В то же время отличия российского скота от зарубежных популяций по ряду локусов предположительно имеют адаптивное значение. Данные настоящего исследования могут быть востребованы при проведении селекционно-племенной работы по улучшению существующих и созданию новых отечественных пород скота.

Список литературы / References

- Афанасьева А.И., Князев С.С., Лотц К.Н. Воспроизводительная способность мясного скота герефордской породы сибирской и финской селекции в условиях Алтайского края. *Вестн. Алт. гос. аграр. ун-та*. 2015;8(130):86-89.
[Afanasyeva A.I., Knyazev S.S., Lotz K.N. Reproductive capacity of Hereford beef cattle of Siberian and Finnish breeding under the conditions of the Altai region. *Vestnik Altayskogo Gosudarstvennogo Agrarnogo Universiteta = Bulletin of the Altai State Agricultural University*. 2015;8(130):86-89. (in Russian)]
- Всяких А.С., Куринский М.С. Импортный скот в СССР. М.: Колос, 1976.
[Vsyakikh A.S., Kurinsky M.S. Imported Cattle in the USSR. Moscow: Kolos Publ., 1976. (in Russian)]
- Зиновьева Н.А. Гаплотипы фертильности голштинского скота. *С.-х. биология*. 2016;51(4):423-435. DOI 10.15389/agrobiol.2016.4.423rus.
[Zinovieva N.A. Haplotypes affecting fertility in Holstein cattle. *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya = Agricultural Biology*. 2016;51(4):423-435. DOI 10.15389/agrobiol.2016.4.423eng.]
- Ларкин Д.М., Юдин Н.С. Значимость геномных исследований для понимания истории формирования домашних животных. *Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология*. 2016;34(4):123-128. DOI 10.18821/0208-0613-2016-34-4-123-128.
[Larkin D.M., Yudin N.S. The genomes and history of domestic animals. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2016;31(4):197-202. DOI 10.3103/S0891416816040054.]
- Романенкова О.С., Волкова В.В., Костюнина О.В., Зиновьева Н.А. Диагностика гаплотипа HH5 в стадах голштинского и голштинизированного черно-пестрого скота России. *Молоч. и мясн. скотоводство*. 2018;6:13-15. DOI 10.25632/MMS.2018.2018.20295.
[Romanenkova O.S., Volkova V.V., Kostyunina O.V., Zinovieva N.A. Diagnostics of HH5 haplotype for Russian Holstein and Black-and-White cattle population. *Molochnoe i Myasnoe Skotvodstvo = Dairy and Beef Cattle Breeding*. 2018;6:13-15. DOI 10.25632/MMS.2018.2018.20295. (in Russian)]
- Романенкова О.В., Гладырь Е.А., Костюнина О.В., Зиновьева Н.А. Разработка тест-системы для диагностики гаплотипа фертильности крупного рогатого скота HH3, ассоциированного с ранней эмбриональной смертностью. *Достижения науки и техники АПК*. 2015;29(11):91-94.

- [Romanenkova O.V., Gladyr E.A., Kostyunina O.V., Zinovieva N.A. Development of test system for diagnostics of cattle fertility haplotype HH3 associated with early embryonic mortality. *Dostizheniya Nauki i Tekhniki APK = Achievements of Science and Technology of AIC*. 2015;29(11):91-94. (in Russian)]
- Романенкова О.В., Гладырь Е.А., Костюнина О.В., Зиновьева Н.А. Скрининг российской популяции крупного рогатого скота на наличие мутации в *APAF1*, ассоциированной с гаплотипом фертильности HH1. *Достижения науки и техники АПК*. 2016;30(2):94-97.
- [Romanenkova O.V., Gladyr E.A., Kostyunina O.V., Zinovieva N.A. Screening of cattle for the presence of mutation in *APAF1* gene, which is associated with fertility haplotype HH1. *Dostizheniya Nauki i Tekhniki APK = Achievements of Science and Technology of AIC*. 2016;30(2):94-97. (in Russian)]
- Сабетова К.Д., Подречнева И.Ю., Белокуров С.Г., Щеголев П.О., Кофиади И.А. Тест-система для диагностики *BLAD*-мутации в популяциях крупного рогатого скота. *Генетика*. 2021;57(8):934-940. DOI 10.31857/S0016675821080130.
- [Sabetova K.D., Podrechnaya I.Yu., Belokurov S.G., Schegolev P.O., Kofiadi I.A. Test system for *BLAD* mutation diagnosis in cattle populations. *Russ. J. Genet.* 2021;57(8):936-941. DOI 10.1134/S1022795421080135.]
- Суржикова Е.С., Шарко Г.Н., Михайленко Т.Н. Аллельный спектр генов *CSN3*, *PIT-1*, *PRL* крупного рогатого скота чернопестрой породы. *Новости науки в АПК*. 2019;3:136-139. DOI 10.25930/2218-855X/032.3.12.2019.
- [Surzhikova E.S., Sharko G.N., Mikhailenko T.N. Allelic spectrum of *CSN3*, *PIT-1*, *PRL* genes in horned cattle of Black-and-White breed. *Novosti Nauki v APK = Science News of AIC*. 2019;3:136-139. DOI 10.25930/2218-855X/032.3.12.2019. (in Russian)]
- Терлецкий В.П., Буралхив Б.А., Усенбеков Е.С., Елубаева М., Тыщенко В.И., Бейшова И.С. Скрининг на носительство мутаций, детерминирующих развитие наследственных заболеваний у племенного крупного рогатого скота. *Акт. вопросы вет. биологии*. 2016;3:3-7.
- [Terletskiy V.P., Buralkhiyev B.A., Usenbekov Y.S., Yelubayeva M., Tyshchenko V.I., Beyshova I.S. Screening for mutations that determine the development of hereditary diseases in breeding cattle. *Aktual'nye Voprosy Veterinarnoi Biologii = Actual Questions of Veterinary Biology*. 2016;3:3-7. (in Russian)]
- Усова Т.П., Усманова Н.Н., Литвина Н.И., Усов Н.В. Распространение *BLAD*-синдрома у быков-производителей голштинской породы отечественной и импортной селекции. *Вестн. Рос. гос. аграр. заоч. ун-та*. 2017;25:20-24.
- [Usova T.P., Usmanova N.N., Litvina N.I., Usov N.V. The spread of *BLAD*-syndrome of breeding bulls of Holstein breed of Russian and import selection. *Vestnik Rossiyskogo Gosudarstvennogo Agrarnogo Zaochnogo Universiteta = Bulletin of the Russian State Agricultural Correspondence University*. 2017;25:20-24. (in Russian)]
- Форнара М.С., Костюнина О.В., Филипченко А.А., Сермягин А.А., Зиновьева Н.А. Система определения полиморфизма *SUGT1*, ассоциированного с гаплотипом фертильности симментальского скота FH4. *Ветеринария, зоотехния и биотехнология*. 2019;3:92-97. DOI 10.26155/vet.zoo.bio.201903015.
- [Fornara M.S., Kostyunina O.V., Filipchenko A.A., Sermyagin A.A., Zinoviyeva N.A. Polymorphism determination system of gene *SUGT1* associated with Fleckvieh fertility haplotype FH4. *Veterinariya, Zootekhniya i Biotekhnologiya = Veterinary Medicine, Zootechnics and Biotechnology*. 2019;3:92-97. DOI 10.26155/vet.zoo.bio.201903015. (in Russian)]
- Юдин Н.С., Воевода М.И. Молекулярно-генетические маркеры экономически важных признаков у молочного скота. *Генетика*. 2015;51(5):600-612. DOI 10.7868/S0016675815050082.
- [Yudin N.S., Voevoda M.I. Molecular genetic markers of economically important traits in dairy cattle. *Russ. J. Genet.* 2015;51(5):506-517. DOI 10.1134/S1022795415050087.]
- Юдин Н.С., Ларкин Д.М. Происхождение, селекция и адаптация российских пород крупного рогатого скота по данным полногеномных исследований. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2019;23(5):559-568. DOI 10.18699/VJ19.525.
- [Yudin N.S., Larkin D.M. Whole genome studies of origin, selection and adaptation of the Russian cattle breeds. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019;23(5):559-568. DOI 10.18699/VJ19.525. (in Russian)]
- Abd El-Hack M.E., Abdelnour S.A., Swelum A.A., Arif M. The application of gene marker-assisted selection and proteomics for the best meat quality criteria and body measurements in Qinchuan cattle breed. *Mol. Biol. Rep.* 2018;45(5):1445-1456. DOI 10.1007/s11033-018-4211-y.
- Beever J.E., Marron B.M., Parnell P.F., Teseling C.F., Steffen D.J., Denholm L.J. Developmental Duplications (DD): 1. Elucidation of the underlying molecular genetic basis of polymelia phenotypes in Angus cattle. In: Proc. XXVIII World Buiatrics Congress. Cairns, 2014.
- Bourque G., Burns K.H., Gehring M., Gorbunova V., Seluanov A., Hammell M., Imbeault M., Izsvák Z., Levin H.L., Macfarlan T.S., Mager D.L., Feschotte C. Ten things you should know about transposable elements. *Genome Biol.* 2018;19:199. DOI 10.1186/s13059-018-1577-z.
- Buggiotti L., Yurchenko A.A., Yudin N.S., Vander Jagt C.J., Vorobieva N.V., Kusliy M.A., Vasiliev S.K., Rodionov A.N., Boronetskaya O.I., Zinovieva N.A., Graphodatsky A.S., Daetwyler H.D., Larkin D.M. Demographic history, adaptation, and NRAP convergent evolution at amino acid residue 100 in the world northernmost cattle from Siberia. *Mol. Biol. Evol.* 2021;38(8):3093-3110. DOI 10.1093/molbev/msab078.
- Cieplach A., Rutkowska K., Oprzkadek J., Poławska E. Genetic disorders in beef cattle: a review. *Genes Genomics*. 2017;39(5):461-471. DOI 10.1007/s13258-017-0525-8.
- Curi R.A., de Oliveira H.N., Gimenes M.A., Silveira A.C., Lopes C.R. Effects of *CSN3* and *LGB* gene polymorphisms on production traits in beef cattle. *Genet. Mol. Biol.* 2005;28(2):262-266. DOI 10.1590/S1415-47572005000200015.
- Fasquelle C., Sartelet A., Li W., Dive M., Tamma N., Michaux C., Druet T., Huijbers I.J., Isacke C.M., Coppieters W., Georges M., Charlier C. Balancing selection of a frame-shift mutation in the *MRC2* gene accounts for the outbreak of the Crooked Tail Syndrome in Belgian Blue Cattle. *PLoS Genet.* 2009;5(9):e1000666. DOI 10.1371/journal.pgen.1000666.
- Fontanesi L., Scotti E., Russo V. Haplotype variability in the bovine *MITF* gene and association with piebaldism in Holstein and Simmental cattle breeds. *Anim. Genet.* 2012;43(3):250-256. DOI 10.1111/j.1365-2052.2011.02242.x.
- Gwazdauskas F.C. Effects of climate on reproduction in cattle. *J. Dairy Sci.* 1985;68(6):1568-1578. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(85)80995-4.
- Hayes B.J., Daetwyler H.D. 1000 Bull Genomes Project to map simple and complex genetic traits in cattle: applications and outcomes. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2019;7:89-102. DOI 10.1146/annurev-animal-020518-115024.
- Hirano T., Kobayashi N., Matsuhashi T., Watanabe D., Watanabe T., Takasuga A., Sugimoto M., Sugimoto Y. Mapping and exome sequencing identifies a mutation in the *IARS* gene as the cause of hereditary perinatal weak calf syndrome. *PLoS One*. 2013;8(5):e64036. DOI 10.1371/journal.pone.0064036.
- Hirano T., Matsuhashi T., Takeda K., Hara H., Kobayashi N., Kita K., Sugimoto Y., Hanzawa K. *IARS* mutation causes prenatal death in Japanese Black cattle. *Anim. Sci. J.* 2016;87(9):1178-1181. DOI 10.1111/asj.12639.
- Hohmann L.G., Weimann C., Scheper C., Erhardt G., König S. Associations between maternal milk protein genotypes with preweaning calf growth traits in beef cattle. *J. Anim. Sci.* 2020;98(10):skaa280. DOI 10.1093/jas/skaa280.
- Ibeagha-Awemu E.M., Kgwatalala P., Ibeagha A.E., Zhao X. A critical analysis of disease-associated DNA polymorphisms in the genes of

- cattle, goat, sheep, and pig. *Mamm. Genome*. 2008;19(4):226-245. DOI 10.1007/s00335-008-9101-5.
- Jianqin S., Leiming X., Lu X., Yelland G.W., Ni J., Clarke A.J. Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk. *Nutr. J.* 2016;15:35. DOI 10.1186/s12937-016-0147-z.
- Johnson E.B., Steffen D.J., Lynch K.W., Herz J. Defective splicing of *Megf7/Lrp4*, a regulator of distal limb development, in autosomal recessive mulefoot disease. *Genomics*. 2006;88(5):600-609. DOI 10.1016/j.ygeno.2006.08.005.
- Klungland H., Våge D.I., Gomez-Raya L., Adalsteinsson S., Lien S. The role of melanocyte-stimulating hormone (MSH) receptor in bovine coat color determination. *Mamm. Genome*. 1995;6(9):636-639. DOI 10.1007/BF00352371.
- Kuhn R.M., Haussler D., Kent W.J. The UCSC genome browser and associated tools. *Brief. Bioinform.* 2013;14(2):144-161. DOI 10.1093/bib/bbs038.
- Kunieda M., Tsuji T., Abbasi A.R., Khalaj M., Ikeda M., Miyadera K., Ogawa H., Kunieda T. An insertion mutation of the bovine *FII* gene is responsible for factor XI deficiency in Japanese black cattle. *Mamm. Genome*. 2005;16(5):383-389. DOI 10.1007/s00335-004-2462-5.
- Lenffer J., Nicholas F.W., Castle K., Rao A., Gregory S., Poidinger M., Mailman M.D., Ranganathan S. OMIA (Online Mendelian Inheritance in Animals): an enhanced platform and integration into the Entrez search interface at NCBI. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(1):D599-D601. DOI 10.1093/nar/gkj152.
- Li H. Tabix: fast retrieval of sequence features from generic TAB-delimited files. *Bioinformatics*. 2011;27(5):718-719. DOI 10.1093/bioinformatics/btq671.
- Li H., Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009;25(14):1754-1760. DOI 10.1093/bioinformatics/btp324.
- Li H., Handsaker B., Wysoker A., Fennell T., Ruan J., Homer N., Marth G., Abecasis G., Durbin R. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. *Bioinformatics*. 2009;25(16):2078-2079. DOI 10.1093/bioinformatics/btp352.
- Liu G.E., Bickhart D.M. Copy number variation in the cattle genome. *Funct. Integr. Genomics*. 2012;12(4):609-624. DOI 10.1007/s10142-012-0289-9.
- McClure M., McClure J. Genetic Disease and Trait Information for IDB Genotyped Animals in Ireland. Bandon: Irish Cattle Breeding Federation, 2016.
- McKenna A., Hanna M., Banks E., Sivachenko A., Cibulskis K., Kernysky A., Garimella K., Altshuler D., Gabriel S., Daly M., DePristo M.A. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res.* 2010;20(9):1297-1303. DOI 10.1101/gr.107524.110.
- Mee J.F. Investigation of bovine abortion and stillbirth/perinatal mortality – similar diagnostic challenges, different approaches. *Ir. Vet. J.* 2020;73:20. DOI 10.1186/s13620-020-00172-0.
- Mullen M.P., Berry D.P., Howard D.J., Diskin M.G., Lynch C.O., Berkowicz E.W., Magee D.A., MacHugh D.E., Waters S.M. Associations between novel single nucleotide polymorphisms in the *Bos taurus* growth hormone gene and performance traits in Holstein-Friesian dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2010;93(12):5959-5969. DOI 10.3168/jds.2010-3385.
- Notter D.R. The importance of genetic diversity in livestock populations of the future. *J. Anim. Sci.* 1999;77(1):61-69. DOI 10.2527/1999.77161x.
- Ohba Y., Takasu M., Nishii N., Takeda E., Maeda S., Kunieda T., Kitagawa H. Pedigree analysis of factor XI deficiency in Japanese black cattle. *J. Vet. Med. Sci.* 2008;70(3):297-299. DOI 10.1292/jvms.70.297.
- Pighetti G.M., Elliott A.A. Gene polymorphisms: the keys for marker assisted selection and unraveling core regulatory pathways for mastitis resistance. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*. 2011;16(4):421-432. DOI 10.1007/s10911-011-9238-9.
- Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A.R., Bender D., Maller J., Sklar P., de Bakker P.I.W., Daly M.J., Sham P.C. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* 2007;81(3):559-575. DOI 10.1086/519795.
- Raina V.S., Kour A., Chakravarty A.K., Vohra V. Marker-assisted selection vis-à-vis bull fertility: coming full circle – a review. *Mol. Biol. Rep.* 2020;47(11):9123-9133. DOI 10.1007/s11033-020-05919-0.
- Sebastiani C., Arcangeli C., Ciullo M., Torricelli M., Cinti G., Fisichella S., Biagetti M. Frequencies evaluation of β -casein gene polymorphisms in dairy cows reared in Central Italy. *Animals (Basel)*. 2020;10(2):252. DOI 10.3390/ani10020252.
- Storey J.D., Bass A.J., Dabney A., Robinson D. qvalue: Q-value estimation for false discovery rate control. R Packag. version 2.24.0. 2020. DOI 10.18129/B9.bioc.qvalue.
- Storey J.D., Tibshirani R. Statistical significance for genome-wide experiments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100(16):9440-9445. DOI 10.1073/pnas.1530509100.
- Tambasco D.D., Paz C.C.P., Tambasco-Studart M., Pereira A.P., Alencar M.M., Freitas A.R., Coutinho L.L., Packer I.U., Regitano L.C.A. Candidate genes for growth traits in beef cattle crosses *Bos taurus* \times *Bos indicus*. *J. Anim. Breed. Genet.* 2003;120(1):51-56. DOI 10.1046/j.1439-0388.2003.00371.x.
- Tatum J.D. Pre-Harvest Cattle Management Practices for Enhancing Beef Tenderness. Colorado State Univ., 2006.
- Watanabe D., Hirano T., Sugimoto Y., Ogata Y., Abe S., Ando T., Ohtsuka H., Kunieda T., Kawamura S. Carrier rate of Factor XI deficiency in stunted Japanese black cattle. *J. Vet. Med. Sci.* 2006;68(12):1251-1255. DOI 10.1292/jvms.68.1251.
- Xu L., Bickhart D.M., Cole J.B., Schroeder S.G., Song J., Tassell C.P., Sonstegard T.S., Liu G.E. Genomic signatures reveal new evidences for selection of important traits in domestic cattle. *Mol. Biol. Evol.* 2015;32(3):711-725. DOI 10.1093/molbev/msu333.
- Yurchenko A., Yudin N., Aitnazarov R., Plyusnina A., Brukhin V., Soloshenko V., Lhasaranov B., Popov R., Paronyan I.A., Plemyshev K.V., Larkin D.M. Genome-wide genotyping uncovers genetic profiles and history of the Russian cattle breeds. *Heredity (Edinb.)*. 2018;120(2):125-137. DOI 10.1038/s41437-017-0024-3.

ORCID ID

N.S. Yudin orcid.org/0000-0002-1947-5554
D.M. Larkin orcid.org/0000-0001-7859-6201

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Российской Федерации в лице Минобрнауки России (Соглашение о предоставлении гранта в форме субсидии № 075-15-2021-1004).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 30.11.2021. После доработки 20.12.2021. Принята к публикации 30.12.2021.