

**ВКЛАД ГАПЛОТИПОВ В ФОРМИРОВАНИЕ ПЛЕМЕННЫХ
И ВОСПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫХ КАЧЕСТВ ЖИВОТНЫХ (обзор)**

Яковлев А.Ф.

*ВНИИ генетики и разведения с.-х. животных - филиал ФНЦ животноводства -
ВИЖ им. ак. Л.К. Эрнста, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

В последние десятилетия наблюдаются серьёзные проблемы с репродуктивной функцией коров. Был открыт ряд летальных гаплотипов, связанных с рецессивными расстройствами воспроизводства и других признаков. Частота вредных аллелей, переносимых производителями, возрастает в последовательных генерациях. Разработан ряд методов сканирования генома для оценки биоразнообразия внутри- и между породами. Полученные карты неравновесного сцепления генов с высоким разрешением и детали этих карт внесли большой вклад в понимание природы сложных сетей связей между генами гаплотипов и формированием фенотипических признаков. Разработка многоаллельной расчётной модели позволила учитывать вклад каждого гаплотипа в качестве аддитивной и доминантной переменной для геномного прогноза и оценки племенных качеств животных. Митохондриальная ДНК влияет на признаки скорости роста, качества продукции и плодовитости. Гаплотипы мтДНК играют важную роль в репродуктивной функции млекопитающих на этапах созревания яйцеклеток, развития эмбрионов и формирования хозяйственных признаков в постнатальные периоды. Следы интрогрессии в геноме современных пород животных, вызванные искусственным отбором, проявляются в признаках осложнений отёлов, дефектов конституции, эффективности использования корма и фертильности. Различия между микро- и макрохромосомами у птиц по неравновесному сцеплению генов объясняются разной скоростью рекомбинации, а различия в дифференцировке генов – более высокой частотой мутаций в микрохромосомах. Изучение гаплотипов в геномах животных имеет важное значение для понимания вариаций их влияния на формирование фенотипа, на этиологию и патогенез заболеваний. Так, генетическая вариабельность локуса PL8 у коров ассоциируется с проявлением межпородных и индивидуальных различий по иммунитету и устойчивости к инфекции. Обнаружение и идентификация предковых гаплотипов способствуют анализу эволюционной динамики различных популяций, а также выявлению геномных областей для использования в селекции

Ключевые слова: продуктивные животные, геномная селекция, прогноз племенной ценности, гаплотипы, устойчивость к заболеваниям

Проблемы биологии продуктивных животных, 2019, 2: 5-18

Используемые термины и обозначения

Геномная селекция – методология аналитического прогноза племенной ценности животных на основе информации о ДНК-маркерах, охватывающих весь геном.

Гомозиготные паттерны (островки ROH) – сегменты генома, в которых обе хромосомы идентичны.

Вариация числа копий (CNV, copy number variation) — вид генетического полиморфизма, к которому относят различия индивидуальных геномов по числу копий хромосомных сегментов.

Выравнивание геномов – анализ нуклеотидного пангенома, специальный формат для множественного выравнивания последовательностей, ориентированный на геномы родственных особей.

Выравнивание последовательностей – размещение последовательностей ДНК с целью увидеть места схожести, которые могут быть следствием функциональных или эволюционных взаимосвязей между оследовательностями.

Давление отбора — показатель интенсивности действия естественного отбора с точки зрения изменения генетической структуры популяций в ряду поколений.

Космиды (cosmides) – плазмиды, содержащие фрагмент ДНК фага лямбда включая cos-участок. Вместе с системами упаковки в фаговые частицы *in vitro* используются как векторные молекулы для клонирования генов и при построении геномных библиотек.

Лейкоцитарные антигены лошади (ELA – equine leukocyte antigen) – группа антигенов гистосовместимости у лошади, выявляемых с помощью серологического типирования.

Линейный дискриминантный анализ – создание прогностической модели принадлежности к группе на основе построения линейной комбинации предикторных переменных, обеспечивающей наилучшее разделение групп.

Локусы количественных признаков (QTL– quantitative trait loci) – полигенные структуры ДНК, либо содержащими гены, либо сцепленными с генами, которые отвечают за тот или иной количественный признак.

Метод секвенирования нового поколения (NGS, next generation sequencing) – высокопроизводительный метод прямого анализа генома эмбриона.

Мутация сдвига рамки считывания — тип мутации в последовательности ДНК, для которого характерна вставка или делеция нуклеотидов в количестве, не кратном трём.

Неравновесное сцепление генов (LD, linkage disequilibrium) – неслучайное распределение частот аллелей разных локусов, которое может быть обусловлено наличием адаптивного преимущества конкретной комбинации аллелей.

Однонуклеотидный полиморфизм (SNP – single nucleotide polymorphism) — отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (A, T, G или C) в геноме.

Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS – genome-wide association studies) – направление генетических исследований по поиску связей между фенотипическими признаками и множественными генетическими маркерами.

Фосмиды (fosmides) похожи на космиды, но основаны на бактериальной F-плазмиде. Фосмиды могут содержать вставки ДНК размером до 40 кб; часто источником вставки является случайная геномная ДНК. Библиотеку фосмид получают путем выделения геномной ДНК из организма-мишени и клонирования ее в вектор фосмидов.

Эффективная численность популяции (репродуктивная численность) – часть популяции, формирующая генофонд следующего поколения (число особей, реально участвующих в размножении). Любое отклонение от идеальной популяции (при $N_m = N_f$) приводит к тому, что эффективная численность популяции будет ниже ее фактической численности.

Введение

Гаплотип – это участок хромосомы или ДНК, который передаётся как единое целое от одного поколения к другому. Обычно речь идет о наборе однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) на одной хромосоме, которые наследуются вместе. В случае изменения порядка SNP в результате кроссинговера, принято считать, что сформировался новый гаплотип. У диплоидных особей имеются гаплотипы как от отца, так и от матери. Следует отметить, что естественный отбор слабо влияет на формирование новых гаплотипов. Большая часть генов и гаплотипов современных пород скота может быть прослежена до небольшого числа животных-основателей, которые широко использовались для искусственного осеменения. В результате животные в современных популяциях (крупный рогатый скот и другие продуктивные животные) тесно связаны по происхождению. Интенсивный искусственный отбор увеличивает эффективную численность популяций. Такие структуры делают популяции крупного рогатого скота восприимчивыми к распространению рецессивных расстройств.

Частота рецессивных вредных аллелей может незаметно возрасти и в конечном итоге приводить к снижению гетерозиготности популяций. Геномная селекция с использованием плотных массивов SNP позволяет получать всеобъемлющие данные генотипа, раскрывать генетическую архитектуру сложных признаков и быстро определять области генома, лежащие в основе проявления менделевских признаков. Популяции сельскохозяйственных животных предрасположены к распространению рецессивных заболеваний. Отдельные производители, носители таких генетических дефектов, генерируют десятки тысяч потомков через искусственное осеменение. Частота вредных аллелей, переносимых такими производителями, может значительно возрасти в течение нескольких поколений, так как фенотипически дефектные аллели проявляются, как правило, в результате перинатальной или ювенильной летальности гомозигот.

Существует ряд методов сканирования генома для оценки структуры генетического разнообразия внутри- и между породами. Среди них расширение гомозиготности гаплотипов является надёжным подходом к обнаружению областей генома, подвергшихся изменениям при недавнем избирательном давлении отбора в селекции крупного рогатого скота (Vomba et al., 2015). Показано, что методический подход с анализом многих пород может привести к идентификации геномных связей в породах крупного рогатого скота, которые выбраны для одной и той же цели производства и, следовательно, для локализации геномных областей, представляющих интерес для производства молочной и мясной продукции. В процессе анализа высокого разрешения блочной структуры гаплотипов показано, что крупный рогатый скот и человек имеют большое сходство в структуре блоков LD (неравновесность сцепления) и гаплотипов в масштабе 1-100 kb (Villa-Angulo et al., 2009).

Кроме того, обнаружено неожиданное сходство в структуре блока гаплотипов между молочными и мясными породами скота. Наконец, для построения полной геномной карты блоков LD в породах крупного рогатого скота потребуется ~ 30000 равномерно распределённых SNP, а для описания структуры блока гаплотипов по всему геному крупного рогатого скота потребуется $\sim 580\,000$ SNP. Быстрое совершенствование методов генотипирования с высокой пропускной способностью делает возможным обнаружение многих тысяч маркеров SNP для исследований геномных ассоциаций. Для разных организмов генерируются карты LD с высоким разрешением и определяются характеристики структуры блоков гаплотипов, подтверждающие, что выяснение мелкомасштабной структуры LD на уровне популяции имеет решающее значение для понимания природы высоко нелинейных связей между генами и фенотипическими признаками, такими как, комплексные заболевания и локусы количественных признаков (QTL) (Jakobsson et al., 2008, McKay, 2007).

Развитие технологии карт LD и характеристика структуры блоков гаплотипов на уровне популяции являются полезными параметрами для исследований по поиску общегеномных ассоциаций (GWA) и для понимания природы сложной сети связей между генами и фенотипами (Barichello Fabiana, 2014). В этих исследованиях была получена одна из первых карт LD высокой плотности, определена блочная структура гаплотипов для популяции мясного скота и показано, что панель SNP высокой плотности может быть использована для осуществления геномной селекции. В настоящее время в практической селекции широко используются тесты для выявления гаплотипов, связанных с рецессивными расстройствами воспроизводства и других признаков (Hubert, 2015). В последнее десятилетие у коров голштинской породы наблюдается резкое снижение репродуктивной функции, и проблемы с фертильностью стали наиболее распространённой причиной их выбытия коров. Основными гаплотипами, связанными с воспроизводительными и другими показателями, считаются у айрширской породы скота – H1, H2; у бурой швицкой – BY1, BH2, BHD, BHM, BHP, BHW; у голштинской – HBR, HCD, HDR, YYO, YY1, HH5, YYB, YYS, HND, YYM, YYP, HNR; у джерсейской – JY1, JH2, JHP. У большинства гаплотипов определены функциональные (причинные) SNP и гены, а также частота гаплотипов (обычно, в пределах 0,01-13%) и локализация их в геноме и на хромосомах (Hubert, 2015). Периодически появляются

публикации о связи новых гаплотипов с хозяйственными признаками у различных пород (Hoff et al., 2017) и видов животных (Häggman, 2017). Имеется ряд обзорных статей о влиянии гаплотипов на снижение воспроизводительных качеств крупного рогатого скота (Зиновьева и др. 2017; Племяшов, Яковлев, 2017).

Как уже упоминалось выше, имеются основания предполагать, что, естественный отбор оказывает слабое влияние на формирование гаплогрупп. Главным фактором появления новых гаплотипов является генетический дрейф за счёт случайных изменений соотношения полов с носителями определённого маркера. При этом частота данного маркера может измениться либо до 100%, либо до его исчезновения. понятно, что чем меньше популяция, тем больше близкородственное скрещивание ускоряет эти процессы. Большой интерес вызывают данные об ошибочной идентификации гомозиготных островков (ROH) у крупного рогатого скота, вызванной неточностями оценки изменения числа копий или больших расстояний между маркерами (Nandolo et al., 2018). Алгоритмы обнаружения ROH зависят от сходства гаплотипов. пробелы в покрытиях и вариации числа копий (CNV) могут привести к неправильной идентификации гомозиготных островков, т.е. обнаружение островков ROH там, где их нет. Паттерны ROH, которые перекрывали области CNV или разрывы покрытия SNP, рассматривались как потенциальные артефакты. Оказалось, что значительная часть островков ROH в геноме крупного рогатого скота являются артефактами из-за пробелов в охвате CNV или SNP. Таким образом, CNV и пробелы в охвате необходимо должным образом учитывать и рассматривать с большой осторожностью при оценке процедур отбора с помощью паттернов ROH.

Оценка и прогнозирование племенных качеств с использованием данных по гаплотипам и SNP-маркерам

Разработана многоаллельная вычислительная модель, рассматривающая каждый гаплотип как аллель для геномного прогноза, основанного на разделении многоаллельных генотипических данных на аддитивные и доминантные переменные (Yang Da, 2015). На основе этой процедуры разработана смешанная модель дисперсионного анализа, в которой в двух реализациях (GBLUP – genomic BLUP и REML– restricted maximum likelihood estimation) используются гаплотипы и одиночные маркеры для геномного прогноза и оценки дисперсий. Многоаллельная генетическая разбивка заполняет теоретический пробел в генетическом анализе (путём предоставления общих прописей для разделения многоаллельных генотипических данных), обеспечивая использование гаплотипов для геномной оценки и прогноза племенной ценности животных. Фиксация комбинаций аллелей гаплотипов, а не аллелей SNP, может повысить точность геномного прогноза, если неравновесность сцепления между локусами количественного признака и SNP превышает допустимые уровни (Yang Da, 2015).

Проведена количественная оценка точности геномного прогноза с использованием гаплотипов по всему геному в смешанной популяции голштинского скота (Hess et al., 2017). Геномные прогнозы были более точными при использовании данных по коротким гаплотипам, в сравнении со SNP, но менее точными при использовании данных по более длинным гаплотипам (> 500 кб), в сравнении со SNP. Эта повышенная точность, вероятно, увеличит генетическую эффективность, изменив рейтинг кандидатов для селекции. Имеются, по крайней мере, три способа построения матриц отношений с использованием одиночных маркеров или гаплотипов различной длины (Ferdosi et al., 2016). Считалось, что при расчёте функции логарифмического правдоподобия определяются оптимальные длины гаплотипов для каждого признака и каждой матрицы отношений на основе гаплотипов. Построение матрицы отношений с использованием гаплотипов, содержащих множество SNP, может повысить точность получаемых оценок. Однако оптимальная длина гаплотипа, которая показывает правильную взаимосвязь между индивидуумами по каждому признаку, может быть определена непосредственно из получаемых данных.

Имеется возможность поиска носителей гаплотипов по генотипам SNP крупного рогатого скота при использовании линейного дискриминантного анализа. Такой анализ проведен для идентификации носителей гаплотипа на BTA19, которые, как известно, связаны с пониженной плодовитостью коров (Biffani et al., 2015). Для анализа использовано 3645 коров и быков бурой швицкой породы, генотипированных с 54К SNP-чипом. Было обнаружено, что частота ошибок зависит от числа SNP в модели и их плотности вокруг области гаплотипа на BTA19. Минимальный набор SNP для достижения точных прогнозов составил 5, при общей тестовой частоте ошибок 1,59, что свидетельствует о надёжном подходе для потенциальных применений в животноводстве.

Используя комбинацию повторного выравнивания целого генома и массивов генотипирования с высокой плотностью SNP, гаплотипы всего генома были реконструированы для двух из самых важных быков в истории молочного скотоводства: П.Р.А. Чиф (Pawnee Farm Arlinda Chief) и его сына В. Чиф Марк (Walkway Chief Mark), (Larkin et al., 2012). Было идентифицировано 49 хромосомных сегментов, в которых главные аллели показали убедительные доказательства отбора. Следовательно, реконструкция гаплотипов предкового пробанда путём повторного выравнивания всего генома в сочетании с генотипированием SNP с высокой плотностью может быть использована для быстрой идентификации аллелей генома предков, подвергшихся искусственному отбору.

подавляющее большинство клеточной энергии генерируется в процессе окислительного фосфорилирования, которое происходит в цепи переноса электронов в митохондриях. Белки электронно-транспортной цепи кодируются хромосомными и митохондриальными геномами. Митохондриальная ДНК связана с рядом признаков, которые включают толерантность к росту, физическим нагрузкам, качеству мяса, молока и признаков плодовитости. Гаплотипы мтДНК влияют на репродуктивную функцию млекопитающих с точки зрения качества яйцеклеток, эмбрионов и эффективности оплодотворения, а также на глубину мышц, соотношение жира и мышечной массы, прирост живой массы у растущих свиней и качество сосков у свиноматок (Tsai et al., 2016). Потенциально гаплотипы ДНК митохондрий являются генетическим источником для манипуляции фенотипами у домашних животных. Использование вспомогательных репродуктивных технологий, таких как перенос ядер и редактирование генома, потенциально позволяет смешивать благоприятные генетические признаки хромосом и сопоставлять их с характеристиками гаплотипов мтДНК. Отмечена степень влияния рецессивных гаплотипов на ряд хозяйственно-полезных признаков у крупного рогатого скота (Cole et al., 2016).

В исследовании гаплотипов очень важное значение имеет способ выделения ресурсов секвенирования с низким охватом и ориентацией на гаплотипы. Этим условиям наиболее соответствует использование программного пакета AlphaSeqOpt, который приоритезирует гаплотипы с использованием функции оценки, основанной на частоте гаплотипов (Ros-Freixedes et al., 2017). В области D-петли у 368 свиней было определено пять гаплотипов мтДНК, обозначаемых от А до Е. В конечном итоге, гаплотипы С, D и Е дали значительно большие помёты, а гаплотипы А и В имели самую низкую репродуктивную эффективность. Следовательно, гаплотипы мтДНК влияют на репродуктивную способность свиней и могут использоваться в качестве маркера для дополнения существующих методов отбора наиболее продуктивных свиней.

Некоторые гаплотипы мтДНК связаны с улучшением качества молока и мяса, другие виды гаплотипов – с жизнеспособностью, ростом и восприимчивостью к болезням. Использование данных секвенирования целых генотипов может увеличить способность обнаружения причинных вариаций (Daetwyler et al., 2014) и обеспечить надежные прогнозы фертильности.

Для выяснения географических и исторических аспектов расселения кур в Восточной Европе был проведен анализ полной последовательности митохондриальной ДНК у 86 представителей пород кур, традиционно выращиваемых на территории Восточно-Европейской

равнины (Duomin et al., 2017). Из последовательности D-петли 1231-1232 п.о. современных кур идентифицировано 35 переменных сайтов, которые представляли 22 гаплотипа. Все популяции, за исключением узбекских бойцовых кур, демонстрировали высокие значения нуклеотидного разнообразия гаплотипов, что свидетельствует о широких различиях в разнообразии матерей. Эти результаты свидетельствуют об относительно недавнем введении всех гаплотипов, отличных от гаплогруппы E1, в восточно-европейский пул куриных генов с существенным влиянием гаплогруппы C1, преимущественно распространённой в Южном Китае. Следует отметить, что узбекские бойцовые куры резко отличались по частоте ряда микросателлитов, регистрируемых ДНК-фингерпринтингом от других бойцовых пород (Яковлев и др., 2011).

Ожидается, что эффекты различных эволюционных факторов приведут к сохранению на протяжении многих поколений определенных геномных областей (гаплотипов) из-за развития технологий селекции. Обнаружение и идентификация ранних (предковых) гаплотипов могут быть использованы для уточнения эволюционной динамики различных популяций, а также для выявления селекционных маркеров и геномных областей, которые будут использоваться в программах сохранения и селекции животных. В исследованиях по идентификации гаплотипов предков выявлено наличие совпадающих паттернов у разных пород, что позволяет выявлять общие области у разных хромосом крупного рогатого скота и выявлять эволюционную динамику изученных популяций. Эти области, главным образом расположенные на хромосомах BTA5, BTA6, BTA7 и BTA21 (Sánchez-Molano et al., 2016), связаны с определенными признаками животных, такими как цвет шерсти, содержание молочного белка и жира. В дополнение к ранее проведенным исследованиям, выявление гаплотипов предков даёт полезную информацию для разработки программ воспроизводства и сохранения генетических ресурсов, в частности, с использованием идентификации маркеров селекции и других локусов, представляющих интерес как показатель общего генетического статуса популяций.

Один из подходов к гаплотипированию основан на получении библиотеки fosmid, которая представляет весь диплоидный геном в виде коллекции клонов гаплоидной ДНК размером 40 кб (Suk et al., 2017). Этот метод включает следующие этапы: генерация высокомолекулярных фрагментов ДНК размером 40 кб от геномной ДНК; клонирование fosmid и разделение на 96-луночные планшеты; подготовка библиотеки штрихового кодирования из пулов fosmid для секвенирования следующего поколения, вычислительный анализ последовательностей fosmid и сборка в смежные гаплоидные последовательности. Метод можно использовать в сочетании с секвенированием целого генома, а также без него, чтобы выделять многочисленные гетерозиготные SNP и структурные варианты в геномных областях, что приводит к гаплоидным контигам (перекрывающиеся сегменты ДНК) от нескольких сотен до нескольких Мб. Этот подход имеет широкий спектр применений, включая генетику популяций и родословных, клиническую интерпретацию мутаций в индивидуальных геномах, анализ онкологических геномов и очень сложных областей генов, связанных с заболеваниями, таких как районов главного комплекса гистосовместимости (МНС). Более того, секвенирование генома с определением гаплотипов позволяет описать и интерпретировать диплоидную природу биологии генома, например, путём анализа форм гаплоидных генов и аллелоспецифических явлений. Применение этого метода позволило на сегодняшний день описывать большинство геномов на основе молекулярных гаплотипов.

Исследованы функциональные гаплотипы промотора гена PLCz, транскрипционные характеристики которого связаны с качеством семени у голштинских быков. Биоинформационный анализ показал, что два локуса (g. -456 G> A и g. +65 T> C) находятся в сайтах связывания фактора транскрипции основной промоторной области (Pan et al., 2013). Исследования ассоциаций выявили, что эти две генетические вариации и комбинации их гаплотипов значительно влияют на качество спермы.

Регулярное снижение рождаемости с течением времени является всё более серьезной проблемой в современном молочном скотоводстве. Большинство молочных пород крупного рогатого скота представляют собой генетически обособленные популяции, образованные несколько веков назад от ограниченного числа основателей (Fritz et al., 2013). За последние 60 лет их генетический пул стал ещё более ограниченным вследствие широкого использования небольшого числа элитных производителей, искусственного осеменения и интенсивного отбора по небольшому числу признаков. Около 50% генофонда этих популяций основано на 10-20 предках. Такой тренд инбридинга, связанный с соответствующим увеличением гомозиготности, благоприятствует выражению рецессивных дефектов. Следовательно, почти все молочные породы крупного рогатого скота характеризуются сегрегацией генетических аномалий. Так, у голштинского скота наблюдаются BLAD, CVM, Syndactyly или Brachyspina и др. (Терлецкий и др. 2016). У скандинавского красного молочного скота обнаружен гаплотип, имеющий рецессивный способ наследования, который, при делеции размером около 500 кб с охватом трёх генов на ВТА23, вызывает летальный эффект по анализу мертворожденности (Sahana et al., 2016). Исследование ассоциаций на основе гаплотипов (Xu et al., 2012) показало, что гаплотипы GCC, образованные SNPEx12-2-SNPInt11-1-SNPEx11-1, TG, образованные SNPInt9-3-SNPInt9-2 и CC, образованные SNPInt5-1-SNPInt3-1, существенно связаны с процентным содержанием белка ($F = 4,15$, $P < 0,05$) и процентным содержанием жира ($F = 5,18 \sim 7,25$, $P = 0,01-0,02$). В совокупности эти результаты убедительно указывают на то, что ген UDP-глюкозо-6-дегидрогеназы (UGDH) может быть вовлечен в генетическую вариацию, лежащую в основе QTL для характеристик производства молока.

Искусственный отбор сыграл важную роль в геномных следах интрогрессии в геноме современных пород, особенно у молочного скота. В геномах современного датского красного молочного скота значительное влияние оказывают регионы, интродуцированные из пород голштинской и бурых швейцарских пород. Было обнаружено, что интрогрессированные части генома сильно варьируют и располагаются по всему геному (Zhang et al., 2018). Гаплотипы, интрогрессированные из голштинской и бурых пород, содержали или перекрывали известные гены, влияющие на производство молока, а также на содержание белка и жира (CD14, ZNF215, BCL2L12 и THRSP у коров голштинского происхождения, ITPR2, BCAT1, LAP3 и MED28 у бурых пород швейцарского происхождения). Геномные области с высокими сигналами интрогрессии также содержали гены QTL, связанные с признаками осложнений отела, дефектами конституции, эффективностью использования корма и характеристиками фертильности. Анализ смешанных местных пород крупного рогатого скота представляет собой привлекательную модель для определения геномных последствий интрогрессии с целью улучшения характеристик, представляющих интерес для местных пород.

Использование метаданных по генотипам симментальского скота и последовательностям нуклеотидов позволило выявить два вредных аллеля в SLC2A2 и SUGT1, которые ставят под угрозу до- и постнатальную выживаемость в гомозиготном состоянии (Pausch et al., 2015). Эти результаты инициировали поиск подходов, основанных на анализе генома, для улучшения репродукции симментальского скота. Сканирование генома на предмет отсутствия гомозиготности позволило выявить четыре гаплотипа со значительным дефицитом у гомозиготных взрослых животных. Отсутствие или снижение гомозиготности обусловило снижение до- и постнатальной смертности гомозигот. Мутация сдвига рамки считывания в SLC2A2 связана с гаплотипом, который ставит под угрозу выживание гомозиготных животных. Мутация нарушает усвоение глюкозы гомозиготными животными и тем самым вызывает задержку роста. Миссенс-мутация в SUGT1 плотно ассоциируется с гаплотипом, связанным с ранней эмбриональной смертностью.

Эти результаты послужили основой для программ спаривания с применением анализа генома, позволяющих избежать случайных спариваний носителей и улучшить репродуктивные качества и показатели роста у крупного рогатого скота симментальской

породы. Было проведено геномное картирование 10 признаков отёла и фертильности молочного скота голштинской породы с особым вниманием к локусам количественных признаков хромосомы 18 (Müller et al., 2017). Для этой цели был проведен комбинированный анализ неравновесия по сцеплению по всему геному с использованием данных по 10 признакам отёла и фертильности в виде оценочных значений показателей репродукции – длительности сервис-периода у коров, отцовской и материнской лёгкости отела, отцовской и материнской мертворожденности. По всему геному было определено 50 QTL. Наиболее значимый пик для лёгкости отела был обнаружен в районе 59 179 424 п.н. на хромосоме 18 (BTA18). Затем был проведен анализ смешанной линейной BLUP-модели. Подобная локализация была подтверждена на основе комбинированного анализа неравновесия по сцеплению по всему геному. Последний метод, основанный на анализе гаплотипа, позволил более точно картировать и определить аллели QTL, происходящие от предков и определять производные, которые необходимы для обнаружения нуклеотидов, лежащих в основе детерминации количественных признаков. Сканирование на гомозиготный дефицит гаплотипов у 25544 особей КРС симментальской породы выявило четыре гаплотипа, влияющих на репродуктивную функцию и эффективность выращивания молодняка (Pausch et al. 2015). Использование данных повторного секвенирования всего генома у 263 животных позволило точно определить предполагаемые мутации в двух из этих четырёх гаплотипов.

Мутация, вызывающая эволюционно маловероятную замену в SUGT1, прекрасно ассоциируется с гаплотипом, который ставит под угрозу успех осеменения. Мутация не была обнаружена в гомозиготном состоянии у 10 363 животных ($P = 1,79 \times 10^{-5}$) и, таким образом, может вызывать летальность гомозиготных эмбрионов. Мутация смещения рамки считывания в SLC2A2, который кодирует мембранный транспортер глюкозы (GLUT2), ставит под угрозу выживание теленка. Мутация приводит к преждевременному прекращению трансляции и активирует сайты с критическим сплайсингом, который продуцирует множественные варианты экзонов с преждевременным прекращением трансляции. У поражённых телят наблюдается замедление роста, напоминающее фенотипическое проявление синдрома Фанкони-Биккеля у людей (OMIM 227810), которое также вызвано мутациями в SLC2A2. Таким образом, использование исчерпывающих данных по геномным последовательностям позволило выявить два вредных аллеля в SLC2A2 и SUGT1, которые нарушают до- и постнатальное выживание в гомозиготном состоянии. Эти результаты служат основой для геномных подходов к предотвращению случайного спаривания носителей и для улучшения репродуктивных качеств и эффективности выращивания молодняка КРС симментальской породы.

У КРС обнаружено 10 новых SNP в 5'-транскрипционной области CIDEC (активатор клеточной смерти), которые расположены в распознающих последовательностях (потенциальных цис-действующих элементах) из 22 факторов транскрипции, а девять гаплотипов представляют девять различных комбинаций полиморфного потенциала цис-действующих элементов (Wang et al., 2015). Результаты показали, что у особей с H8-H8 диплотипом были более высокие показатели массы тела и темпов роста ($P < 0,01$) в возрасте 18 мес., чем у особей с H1-H8. Была оценена транскрипционная активность различных гаплотипов *in vitro*. Гаплотип H8 имел более высокую, 1,9-кратную ($P < 0,001$) транскрипционную активность, чем гаплотип H1. Можно предположить, что гаплотипы потенциальных цис-действующих элементов могут влиять на транскрипционную активность CIDEC, что влияет на признаки роста крупного рогатого скота.

Летальные генетические изменения могут увеличиваться по частоте в результате мутаций, генетического дрейфа и генетического автостопа. Хотя индивидуальные эффекты часто невелики, кумулятивный эффект пагубной генетической изменчивости может существенно повлиять на состояние популяции. Несколько кандидатов гаплотипов свиней были идентифицированы с использованием популяционных гаплотипов и внутрисемейного анализа (Howard et al., 2017). Шесть регионов были идентифицированы как содержащие

предполагаемые летальные рецессивные гаплотипы, которые влияли на число живых потомков у свиней. Вполне вероятно, что эти области были связаны, по крайней мере, с четырьмя предполагаемыми летальными рецессивными вариантами, каждая из которых находилась на другой хромосоме. Была разработана статистическая структура, которая обеспечивала достаточную мощность для выявления летальных рецессивных вариантов у видов, которые производят большие полносемейные потомства. Применение этой методики обеспечивает эффективное удаление из популяции летальных рецессивных аллелей. В трёх популяциях были проанализированы 24000 свиней на предмет отсутствия или истощения гомозиготных гаплотипов. Идентифицировано 145 гаплотипов (размером 0,5-4 Мб) в геноме с полным отсутствием или истощением гомозиготных животных (Derks et al., 2017). Тридцать пять гаплотипов показали отрицательный эффект, по крайней мере, на один из проанализированных репродуктивных признаков (общее число рождённых, число мертворожденных поросят и число мумифицированных плодов). Следовательно, хотя летальное рецессивное изменение присутствует, частота этих аллелей неизменно низка в этих популяциях. Тем не менее, из-за кумулятивного воздействия вредных вариантов воспроизводится большое количество поражённого потомства.

Касаясь особенностей птиц, необходимо отметить, что на подобном физическом расстоянии LD, гомозиготность гаплотипов, структура гаплоглона и распределение гаплотипов были ниже для микрохромосом по сравнению с макрохромосомами (Megens et al., 2009). Гетерозиготность, генетическая дифференциация и производные частоты аллелей были также выше для микрохромосом. Различия в LD между микро- и макрохромосомами объяснялись разной скоростью рекомбинации и вариацией генотипа. Различия в дифференцировке генотипа лучше всего объясняются более высокой частотой мутаций в микрохромосомах.

Для поиска нежелательных вариантов гаплотипов проанализировано более 22 000 кур четырёх чистокровных линий, которые были генотипированы на 60-kb SNP-чипе (Derks et al., 2018). Идентификация и анализ 79 гаплотипов выявили значительный дефицит у гомозиготных носителей. Предполагалось, что этот дефицит связан с гаплотипами, которые потенциально могут иметь летальные рецессивные варианты. Из 4219 предполагаемых вредных вариантов было выявлено 152 мутации, которые, вероятно, индуцируют эмбриональную летальность в гомозиготном состоянии. Обнаруженные летальные вариации свидетельствовали об очистке селекции, а вредные аллели обычно были представлены в регионах с низкой рекомбинацией. Однако мутации, которые были предположительно эволюционно недопустимыми, могут иметь положительный эффект в популяциях коммерческих кур. Ожидается, что негативные аллели будут очищены из популяции путём отбора и, таким образом, в целом останутся на низкой частоте в популяции (Zhang et al., 2016). В совокупности эти исследования представляют собой уникальную перспективу в отношении функциональных и вредных вариантов в коммерческих линиях, которые могут улучшить существующие методы геномного размножения, чтобы снизить частоту нежелательных вариантов в популяции.

Гаплотипы и резистентность к заболеваниям

Обнаружение генетических биомаркеров, связанных с устойчивостью к болезням и с повышенным иммунитетом, имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий борьбы с вирусными и бактериальными инфекциями у разных видов животных. Анализ гаплотипов в геномах животных имеет важное значение для описания и интерпретации генетических вариаций и их влияния на формирование фенотипа и патогенез заболеваний.

Исследования продемонстрировали связь гаплотипа главного комплекса гистосовместимости-B (MHC-B) у цыплят с устойчивостью к различным вирусным патогенам, в том числе вируса гриппа типа А (AIV), вируса болезни Марека (MDV), вируса птичьего

лейкоза, вируса болезни Ньюкасла и вируса саркомы Рауса (Hunt et al., 2010). Это говорит о том, что врожденный иммунитет играет основную роль, поскольку макрофаги являются ключевыми игроками в этом усиленном иммунном ответе.

Секвенирование РНК демонстрирует крупномасштабную временную дисрегуляцию экспрессии генов в стимулированных макрофагах, полученных из гаплотипов кур (Irizaguy et al., 2017). Для упорядочения РНК очищенных макрофагов, к каждой группе гаплотипов применяли широкомасштабный подход к секвенированию РНК (гаплотипы В2 против В19) во время дифференцировки и после стимуляции. Результаты показали, что большое количество генов проявляет расходящуюся экспрессию между клетками гаплотипа В2 и В19 как до-, так и после стимуляции. Эти различия в экспрессии генов, по-видимому, регулируются сложными эпигенетическими механизмами, которые нуждаются в дальнейшем исследовании. Макрофаги цыплят с гаплотипом В2 активируют Т-лимфоциты более эффективно, чем макрофаги от восприимчивых к болезням птиц В19 (Collisson et al., 2017). Устойчивость к респираторным патогенам, включая инфекцию, вызванную коронавирусом, и частота клинических заболеваний у кур коррелировали с комплексом В (МНС) и дифференциальными ответами макрофагов *ex vivo*. В данном исследовании активация Т-лимфоцитов *in vitro*, измеренная по высвобождению IFN γ , была значительно выше в гаплотипах В2 и В19. Инфекция АIV макрофагов цыплят была необходима для активации Т-лимфоцитов и предварительного воздействия *in vivo* на плазмиду NP АIV с усиленными ответами на инфицированные макрофаги. Это исследование показывает, что проявленная активация Т-лимфоцитов частично связана с представлением антигена макрофагами, а также с высвобождением цитокинов инфицированными макрофагами, причём гаплотипы В2 демонстрируют более сильную активацию. Эти ответы присутствовали как в CD4, так и в CD8 Т-лимфоцитах. Напротив, Т-лимфоциты, стимулированные CopA, показали большее высвобождение IFN γ клетками с гаплотипом В19, что дополнительно указывает на то, что более высокие ответы в гаплотипах В2 на инфекцию связаны с макрофагами, но не с Т-клетками.

Таким образом, резистентность цыплят с гаплотипом В2, как представляется, напрямую связана с более энергичным врожденным иммунным ответом и ролью макрофагов в активации адаптивного иммунитета. В2- гаплотипы цыплят оказались более устойчивы к птичьей коронавирусной инфекции, чем гаплотипы В19 и эти различия в устойчивости к болезням наблюдались на ранней стадии после заражения и в предыдущих исследованиях (Banat et al., 2013). Клонировали почти полноразмерные транскрипты ВG периферических Т-клеток из четырех гаплотипов (В2, В15, В19 и В21) и сравнивали их с генами ВG гаплотипа В12, которые ранее были детально изучены (Chen et al., 2018). В каждом гаплотипе был обнаружен доминантный ген ВG, но со значительными уровнями субдоминантных транскриптов в трех гаплотипах (В2, В15 и В19). Для трех гаплотипов (В15, В19 и В21) большинство последовательностей тесно связаны с ВG8, ВG9 и ВG12 от гаплотипа В12.

Проведены исследования структуры гаплотипа и полиморфизма числа копий генов бета-дефензина 7, связанных с врожденным иммунитетом, у различных пород кур (Lee et al., 2017). Обнаружены гаплотипы перед регионами гена AvBD6, которые ассоциированы с дублированием гена AvBD7.

Был изучен полиморфизм при выраженных DQ и DR Loci в пяти распространенных гаплотипах МНС лошадей (Miller et al., 2017) Полиморфизм генов DQ и DR МНСII класса в пяти общих гаплотипах лейкоцитарных антигенов (ELA) определяли путем секвенирования транскриптов мРНК, выделенных из лимфоцитов у восьми лошадей, гомозиготных по ELA. Десять выраженных генов МНС класса II были обнаружены у лошадей гаплотипа ELA-A3, переносимых донорскими лошадьми библиотеки лошадиных бактериальных искусственных хромосом (BAC) и эталонной последовательности генома – четыре DR-гена и шесть генов DQ. В других четырех гаплотипах ELA содержалось по меньшей мере восемь выраженных полиморфных локусов МНС класса II. Определение последовательностей геномной ДНК этих четырех гаплотипов МНС методами нового поколения (NGS) выявили стоп-кодоны в гене

DQA3 – в гаплотипах ELA-A2, ELA-A5 и ELA-A9. Идентификация аллельных рядов локусов лошадей MHC класса II поможет в сравнительных исследованиях сохранения и эволюции MHC млекопитающих, а также может помочь в интерпретации ассоциаций между классами MHC и заболеваниями лошади.

Проведен обширный анализ ассоциаций генома свиней (GWA) для определения локусов, влияющих на уровень липидов в крови. Наиболее важные ассоциированные однонуклеотидные полиморфизмы были использованы для анализа неравновесности по сцеплению (LD) и гаплотипов (Frederiksen et al., 2017). На хромосоме 3 (SSC3) *Sus Scrofa* были идентифицированы три отдельных гаплогруппы, которые влияют на соотношение между уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и общим уровнем холестерина (HDL-C/CT), триглицеридов (TG) и уровня липопротеинов низкой плотности (LDL-C). Аддитивные генетические эффекты были обнаружены для гаплотипов HDL-C/CT и LDL-C. Показано, что некоторые гаплотипы гёттинггенских мини-свиней оказывают положительное влияние на уровень липидов в крови.

Известно, что интерлейкин 8 является мощным медиатором воспаления. 29 полиморфных сайтов в промоторной области гена *Interleukin 8* крупного рогатого скота разделяются на два различных гаплотипа, обозначенных как IL8-h1 и IL8-h2. Популяционный генетический анализ выявил значительные различия между породами по частоте этих гаплотипов. Кроме того, функциональная характеристика показала, что IL8-h2 более активен в эпителиальных клетках молочной железы, стимулированных бактериальным эндотоксином LPS (Stojkovic et al., 2016). Дальнейшие исследования *in vivo* показали, что генетическая вариабельность локуса IL8 объясняет межпородные и индивидуальные различия в иммунитете и их устойчивости к инфекции.

Заключение

Нарушение репродуктивных функций у коров становится наиболее распространённой причиной выбытия коров из стада. Частота рецессивных аллелей может незаметно возрасти вместе с летальными гомозиготами. Частота вредных аллелей, переносимых производителями, возрастает в последовательных генерациях. Разработан ряд методов сканирования генома для оценки разнообразия внутри- и между породами. Развитие карт неравновесия по сцеплению и характеристика структуры блока гаплотипов на уровне популяции являются полезными параметрами для полногеномного анализа ассоциаций и для понимания природы сложных сетевых связей между фенотипами и генами. Обнаружение и идентификация предковых гаплотипов способствуют анализу эволюционной динамики популяций, а также выявлению геномных областей для использования в селекции. Разработка многоаллельных вычислительных процедур заполняет теоретический пробел в генетическом анализе, предоставляет широкие возможности для разделения многоаллельных генотипических данных и обеспечивает использование анализа гаплотипов для ранней геномной оценки и прогноза племенных качеств животных. Исследования роли гаплотипов в патогенезе заболеваний открывают пути для разработки новых подходов к профилактике и лечению болезней.

REFERENCES

1. Banat G.R., Tkalcic S., Dzielawa J.A. et al. Association of the chicken MHC B haplotypes with resistance to avian coronavirus. *Dev. Comp. Immunol.* 2013, 39(4): 430-437. DOI: 10.1016/j.dci.2012.10.006. Epub 2012 Nov 23
2. Barichello F., Marcos E.B., Maurício A.M. Linkage disequilibrium and haplotype block structure in a composite beef cattle breed. *BMC Genomics.* 2014, 15(Suppl. 6-7). <<https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-S7-S6>>
3. Biffani S., Corrado D., Nicolò M. et al. Predicting haplotype carriers from SNP genotypes in *Bos taurus* through linear discriminant analysis. *Genet. Sel. Evol.* 2015, 47 <<https://doi.org/10.1186/s12711-015-0094-8>>

4. Bomba L., Nicolazzi E.L., Milanese M. et al. Relative extended haplotype homozygosity signals across breeds reveal dairy and beef specific signatures of selection. *Genet. Sel. Evol.* 2015, 47: 25. DOI: 10.1186/s12711-015-0113-9
5. Chen Lei, Michaela Fakiola, Karen Staines et al. Alleles of chicken BG genes, members of the butyrophilin gene family, in peripheral T cells. *Front. Immunol.* 2018, 1. <<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00930>>
6. Cole J.B. Null D.J., VanRaden P.M. Phenotypic and genetic effects of recessive haplotypes on yield, longevity, and fertility. *J. Dairy Sci.* 2016, 99(9): 7274-7288. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10777>
7. Collisson E., Griggs Y. et al. Macrophages from disease resistant B2 haplotype chickens activate T lymphocytes more effectively than macrophages from disease susceptible B19 birds. *Dev. Comp. Immunol.* 2017, 67: 249-256. DOI: 10.1016/j.dci.2016.09.013
8. Daetwyler H.D., Capitan A., Pausch H. et al. Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle. *Nat. Genet.* 2014, 46: 858-865.
9. Derks M.F.L., Megens H.J., Bosse M. et al. A systematic survey to identify lethal recessive variation in highly managed pig populations. *BMC Genomics.* 2017, 18: 858. DOI: 10.1186/s12864-017-4278-1
10. Derks M.F.L., Megens H.J., Bosse M. et al. A survey of functional genomic variation in domesticated chickens. *Genet. Sel. Evol.* 2018, 50. <<https://doi.org/10.1186/s12711-018-0390-1>>
11. Dyomin A.G., Danilova J.M. et al. Mitochondrial DNA D-loop haplogroup contributions to the genetic diversity of East European domestic chickens from Russia. *J. Anim. Breed. Genet.* 2017, 134(2): 98-108. DOI: 10.1111/jbg.12248
12. Ferdosi M.H., Henshall J., Bruce T. Study of the optimum haplotype length to build genomic relationship matrices. *Genet. Sel. Evol.* 2016, 48: 75. <<https://doi.org/10.1186/s12711-016-0253-6>>
13. Frederiksen S.D., Karlskov-Mortensen P., Sameer D.P.
14. Fritz S., Aurelien C., Anis D. et al. Detection of haplotypes with prenatal death in dairy cattle and identification of deleterious mutations in GART, SHBG and SLC37A2. *PLoS One.* 2013. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065550>>
15. Häggman J., Uimari P. Novel harmful recessive haplotypes for reproductive traits in pigs. *J. Anim. Breed. Genet.* 2017, 134(2): 129-135. DOI: 10.1111/jbg.12240
16. Hess M., Druet T., Hess A. Fixed-length haplotypes can improve genomic prediction accuracy in an admixed dairy cattle population. *Genet. Sel. Evol.* 2017, 49: 54. <<https://doi.org/10.1186/s12711-017-0329-y>>
17. Hoff J.L., Decker R.D., Schnabel J.E. Candidate lethal haplotypes and causal mutations in Angus cattle. *BMC Genomics.* 2017, 18: 799. <<https://doi.org/10.1186/s12864-017-4196-2>>
18. Howard D.M., Ricardo P.-W., Knap P.W. et al. Use of haplotypes to identify regions harbouring lethal recessive variants in pigs. *Genet. Sel. Evol.* 2017, 49. <<https://doi.org/10.1186/s12711-017-0332-3>>
19. Hubert P. Schwarzenbacher H., Burgstaller J. et al. Homozygous haplotype deficiency reveals deleterious mutations compromising reproductive and rearing success in cattle. *BMC Genomics.* 2015, 16: 312. <<https://doi.org/10.1186/s12864-015-1483-7>>
20. Hunt H.D.; Jadhao S.; Swayne D.E. Major histocompatibility complex and background genes in chickens influence susceptibility to high pathogenicity avian influenza virus. *Avian. Dis.* 2010, 54(Suppl.): 572-575. <<https://doi.org/10.1637/8888-042409-ResNote>>
21. Irizarry K.J.L., Downs E., Bryden R. RNA sequencing demonstrates large-scale temporal dysregulation of gene expression in stimulated macrophages derived from MHC-defined chicken haplotypes. *PLoS One.* 2017, 12. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179391>>
22. Jakobsson M., Scholz S.W., Scheet P. et al. Genotype, haplotype and copy-number variation in worldwide human populations. *Nature.* 2008, 451: 998-1003. DOI:1038/nature06742
23. Larkin D.M., Daetwyler H.D., Hernandez A.G. et al. Whole-genome resequencing of two elite sires for the detection of haplotypes under selection in dairy cattle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012, 109(20): 7693-7698. DOI: 10.1073/pnas.1114546109
24. Lee M.O., Romanov M.N., Plemyashov K.V. et al. Haplotype structure and copy number polymorphism of the beta-defensin 7 genes in diverse chicken breeds. *Anim. Genet.* 2017, 48: 490-492. DOI: 10.1111/age.12552
25. McKay S.D., Schnabel R.D., Murdoch B.M. et al. Whole genome linkage disequilibrium maps in cattle. *BMC Genetics.* 2007, 8: 74-10. DOI:1186/1471-2156-8-74.
26. Megens H.-J., Richard P.M.A., Crooijmans J., Bastiaansen W.M. et al. Comparison of linkage disequilibrium and haplotype diversity on macro- and microchromosomes in chicken. *BMC Genetics.* 2009, 10. <<https://doi.org/10.1186/1471-2156-10-86>>

27. Miller D., Tallmadge R.L., Binns M. et al. Polymorphism at expressed DQ and DR loci in five common equine MHC haplotypes. *Immunogenetics*. 2017, 69: 145-156. DOI: 10.1007/s00251-016-0964-4
28. Müller M-P., Rothhammer S., Seichter D. et al. Genome-wide mapping of 10 calving and fertility traits in Holstein dairy cattle with special regard to chromosome 18. *J. Dairy Sci.* 2017, 100(3): 1987-2006. DOI: 10.3168/jds.2016-11506
29. Nandolo W., Utsunomiya Y.T., Mészáros G. Misidentification of runs of homozygosity islands in cattle caused by interference with copy number variation or large intermarker distances. *Genet. Sel. Evol.* 2018, 50: 43. DOI: 10.1186 / s12711-018-0414-x
30. Pan Q., Ju Z., Huang J. et al. PLCz functional haplotypes modulating promoter transcriptional activity are associated with semen quality traits in Chinese Holstein bulls. *PLoS One*. 2013, 8(3). DOI: 10.1371/journal.pone.0058795
31. Pausch H., Schwarzenbacher H., Burgstaller J. et al. Homozygous haplotype deficiency reveals deleterious mutations compromising reproductive and rearing success in cattle. *BMC Genomics*. 2015, 16. <<https://doi.org/10.1186/s12864-015-1483-7>>
32. Plemyashov K.V., Yakovlev A.F. [Molecular markers in enhancing the reproduction of dairy cattle: a review]. *Genetika i razvedenie zhivotnykh - Genetics and animal breeding*. 2017, 4: 2-5. (In Russian)
33. Ros-Freixedes R., Gonen S., Gorjanc G. A method for allocating low-coverage sequencing resources by targeting haplotypes rather than individuals. *Genet. Sel. Evol.* 2017, 49: 78. <<https://doi.org/10.1186/s12711-017-0353-y>>
34. Sánchez-Molano E., Tsiokos D., Chatziplis D. A practical approach to detect ancestral haplotypes in livestock populations. *BMC Genetics*. 2016, 17: 91. <<https://doi.org/10.1186/s12863-016-0405-2>>
35. Suk E.K., Schulz S., Mentrup B. Next generation sequencing approach to haplotype-resolve whole genomes. *Methods Mol. Biol.* 2017, 1551: 223-269. DOI: 10.1007/978-1-4939-6750-6_13
36. Sahana G., Iso-Touru T., Xiaoping W. et al. A 0.5-Mbp deletion on bovine chromosome 23 is a strong candidate for stillbirth in Nordic Red cattle. *Genet. Sel. Evol.* 2016, 48. <<https://doi.org/10.1186/s12711-016-0215-z>>
37. Stojkovic B., McLoughlin R.M., Meade K.G. In vivo relevance of polymorphic Interleukin 8 promoter haplotype for the systemic immune response to LPS in Holstein-Friesian calves. *Vet. Immunol. Immunopath.* 2016, 182. DOI: 10.1016/j.vetimm.2016.09.006
38. Terletskii V.P., Dement'eva N.V., Tyshchenko V.I. et al. [Distribution of lethal recessive mutations in breeding cattle in the Leningrad region]. *Veterinariya - Veterinary Medicine*. 2016, 3: 37-41. (In Russian)
39. Tsai T., St John J.C. The role of mitochondrial DNA copy number, variants, and haplotypes in farm animal developmental outcome. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2016, 56(Suppl.): 133-146. DOI: 10.1016/j.domaniend.2016.03.005
40. Tsai T., Rajasekar S., St. John J.C. The relationship between mitochondrial DNA haplotype and the reproductive capacity of domestic pigs (*Sus scrofa domestica*). *BMC Genetics*. 2016, 17: 67. <<https://doi.org/10.1186/s12863-016-0375-4>>
41. Villa-Angulo R., Matukumalli L.K. Gill C.A. et al. High-resolution haplotype block structure in the cattle genome. *BMC Genetics*. 2009, 10: 19. <<https://doi.org/10.1186/1471-2156-10-19>>
42. Wang J., Hua L.C., Pan H. et al. Haplotypes in the promoter region of the CIDEC gene associated with growth traits in Nanyang cattle. *Sci. Rep.* 2015, 20. DOI: 10.1038/srep12075
43. Xu Q., Gui M., Dongxiao S. et al. Detection of genetic association and functional polymorphisms of *UGDH* affecting milk production trait in Chinese Holstein cattle. *BMC Genomics*. 2012, 13. DOI: 10.1186/1471-2164-13-590
44. Yakovlev A.F., Tyshchenko V.I., Dement'eva N.V. et al. [Genetic heterogeneity and divergence of breeds of chickens having warring bird roots]. *Sel'skokhosyaistvennaya biologiya - Agricultural Biology*. 2011, 4: 52-56. (In Russian)
45. Yang Da. Multi-allelic haplotype model based on genetic partition for genomic prediction and variance component estimation using SNP markers. *BMC Genetics*. 2015, 16: 144. <<https://doi.org/10.1186/s12863-015-0301-1>>
46. Zhang M., Zhou L., Bawa R. et al. Recombination rate variation, hitchhiking, and demographic history shape deleterious load in poplar. *Mol. Biol. Evol.* 2016, 33: 2899-2910. DOI: 10.1093/molbev/msw169
47. Zhang Q., Mario P.L., Calus M. et al. Human-mediated introgression of haplotypes in a modern dairy cattle breed genetics. *Genetics*. 2018, 209(4): 1305-1317. <<https://doi.org/10.1534/genetics.118.301143>>
48. Zinov'eva N., Strekozov N., Eskin G. et al. [Fertility haplotypes in Holstein cattle]. *Zhivotnovodstvo Rossii - Animal Husbandry in Russia*. 2017, 2: 17-20. (In Russian)

Contribution of haplotypes in the formation of breeding and reproductive traits of animals

Yakovlev A.F.

Institute of Farm Animal Genetics and Breeding, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT. In recent decades, there have been serious problems with the reproductive function of cows. A number of lethal haplotypes associated with recessive disorders of reproduction and other signs were discovered. The frequency of harmful alleles carried by bull-sires increases in successive generations. A number of genome scanning methods have been developed to assess biodiversity within and between breeds. The obtained maps of disequilibrium linkage of genes with high resolution and the details of these maps made a great contribution to understanding the nature of the complex networks of connections between the haplotype genes and the formation of phenotypic traits. The development of a multi-allele calculation model made it possible to take into account the contribution of each haplotype as an additive and dominant variables for genomic evaluation and prediction of animal breeding traits. Mitochondrial DNA influences the traits of growth rate, product quality and fertility. The mtDNA haplotypes play an important role in the reproductive function of mammals during the stages of egg maturation, embryo development and the formation of productive traits in postnatal periods. Traces of introgression in the genome of modern breeds of animals, caused by artificial selection, manifest themselves in signs of complications of calving, defects in the constitution, feed utilization efficiency and fertility. The differences in non-equilibrium gene linkage between micro- and macro chromosomes in birds are explained by different recombination rates, and the differences in genotype differentiation are due to a higher mutation rate in micro chromosomes. The study of haplotypes in animal genomes is important for understanding the variations in their influence on the phenotype formation, on the etiology and pathogenesis of diseases. Thus, the genetic variability of the IL8 locus in cows is associated with the manifestation of interbreed and individual differences in immunity and resistance to infection. Detection and identification of ancestral haplotypes contribute to the analysis of the evolutionary dynamics of various populations, as well as to the identification of genomic regions for use in animal breeding.

Keywords: productive animals, genomic selection, prediction of breeding value, haplotypes, resistance to diseases

Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh - Problems of Productive Animal Biology, 2019, 2: 5-18

Поступило в редакцию: 16.04.2019

Получено после доработки: 22.04.2019

Яковлев Александр Федорович, зав. отд., д.б.н., тел. +7(812)465-80-12, afyakov@mail.ru