

- Vilagran I., Yeste M., Sancho S., Castillo J., Oliva R., Bonet S. Comparative analysis of boar seminal plasma proteome from different freezability ejaculates and identification of Fibronectin 1 as sperm freezability marker. *Andrology*. 2015;3(2):345-356. DOI 10.1111/andr.12009.
- Wakayama S., Kamada Y., Yamanaka K., Kohda T., Suzuki H., Shimazu T., Tada M.N., Osada I., Nagamatsu A., Kamimura S., Nagatomo H., Mizutani E., Ishino F., Yano S., Wakayama T. Healthy offspring from freeze-dried mouse spermatozoa held on the International Space Station for 9 months. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017; 14(23):5988-5993. DOI 10.1073/pnas.1701425114.
- Wang S., Wang W., Xu Y., Tang M., Fang J., Sun H., Sun Y., Gu M., Liu Z., Zhang Z., Lin F., Wu T., Song N., Wang Z., Zhang W., Yin C. Proteomic characteristics of human sperm cryopreservation. *Proteomics*. 2014;14:298-310. DOI 10.1002/pmic.201300225.
- Watson P.F. The causes of reduced fertility with cryopreserved semen. *Anim. Reprod. Sci.* 2000;60-61:481-492.
- Wildt D. Genome resource banking for wildlife research, management, and conservation. *ILAR J.* 2000;41(4):228-234. DOI 10.1093/ilar.41.4.228.
- Woelders H. Animal genetic resources conservation in the Netherlands and Europe: poultry perspective. *Poult. Sci.* 2006;85:216-222.
- Wu Y., Guo L., Liu Z., Wei H., Zhou Y., Tan J., Peng J. Microelements in seminal and serum plasma are associated with fresh semen quality in Yorkshire boars. *Theriogenology*. 2019;132:88-94. DOI 10.1016/j.theriogenology.2019.04.002.

ORCID ID

Y.L. Silyukova orcid.org/0000-0003-1905-6373
O.I. Stanishevskaya orcid.org/0000-0001-9504-3916
N.V. Dementieva orcid.org/0000-0003-0210-9344

Acknowledgements. The study was supported by the Russian Science Foundation, project No. 19-16-00009.


Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received October 10, 2019. Revised November 13, 2019. Accepted December 4, 2019.

Полногеномные ассоциативные исследования распространения пороков развития и других селекционно значимых качественных признаков у потомства хряков крупной белой породы российской селекции

А.А. Траспов , О.В. Костюнина, А.А. Белоус, Т.В. Карпушкина, Н.А. Свеженцева, Н.А. Зиновьева

Федеральный научный центр животноводства – ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста, пос. Дубровицы, Подольский городской округ, Московская область, Россия

 e-mail: traspovalex@gmail.com


Аннотация. Выявление областей генома, прямо или опосредованно связанных с признаками пороков развития у домашних свиней, может способствовать идентификации генетических мишеней, используемых в качестве биомаркеров индивидуальных особенностей формирования экстерьера, их метаболического статуса, а также подверженности генетическим заболеваниям. Такие исследования напрямую связаны с повышением экономической эффективности, поскольку позволяют выявлять и исключать из селекционного процесса животных-носителей нежелательных генов, фенотип которых может не проявляться. В данной работе проведен поиск подобных целевых генов и геномных регионов с помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) с использованием ДНК-чипов PorcineSNP60K BeadChips (Illumina, San Diego, USA). Проанализировано 48 хряков свиней крупной белой породы селекционно-гибридного центра «Знаменский» Орловской области по 21 недостатку экстерьера и дефектам развития у 39 153 их потомков. Расчеты производили по линейной модели смешанного типа в программном пакете GEMMA. Из изначального сета в 61 000 SNP были отобраны 36 704 полиморфных SNP, в которых найдены 24 полиморфизма, входящих в 11 генов ($P < 0.1$), статистически значимо коррелирующих с признаками аномалий развития в геноме свиней, такими как атрезия анального отверстия (*ARMC7*, *FANCC*, *RND3*, *ENSSSCG00000017216*), проблемы с конечностями (*PAWR*, *NTM*, *OPCML*, *ENSSSCG00000040250*, *ENSSSCG00000017018*) и тремор поросят (*RIC3*, *ENSSSCG00000032665*). Также была выявлена коэкспрессия генов *NTM*, *OPCML* и *RND3*, участвующих в регуляции клеточной адгезии. Проведенная работа подтвердила актуальность применения подобного подхода в полногеномно-ассоциативных исследованиях для детектирования единичных SNP, связанных с отдельными признаками, даже для небольших выборок. Ключевые слова: маркер-зависимая селекция; количественные признаки; SNP-чипы; полногеномные ассоциативные исследования; пороки развития свиней.

Для цитирования: Траспов А.А., Костюнина О.В., Белоус А.А., Карпушкина Т.В., Свеженцева Н.А., Зиновьева Н.А. Полногеномные ассоциативные исследования распространения пороков развития и других селекционно значимых качественных признаков у потомства хряков крупной белой породы российской селекции. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020;24(2):185-190. DOI 10.18699/VJ20.612

Whole-genome association studies of distribution of developmental abnormalities and other breeding-valuable qualitative traits in offspring of the Russian large-white boars

A.A. Traspov , O.V. Kostyunina, A.A. Belous, T.V. Karpushkina, N.A. Svejenceva, N.A. Zinovieva

L.K. Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, Dubrovitz, Podolsk municipal district, Moscow region, Russia

 e-mail: traspovalex@gmail.com

Abstract. Identifying genome regions that are directly or indirectly associated with developmental defects and malformations in domesticated pigs can help identify genomic traits used as biomarkers of the structural and functional composition of the body, their metabolic status and genetic diseases as well. Such studies are directly related to the improvement of the economic efficiency, as they allow identification and exclusion of defect animals, who may carry target genes not appearing phenotypically, from the breeding process. In the current work, we have searched for these kind of target genes and genome regions with conducting the genome-wide association studies using PorcineSNP60K BeadChips (Illumina, San Diego, USA). A total of 48 boars of a large white breed of the nucleus farm "Znamenskoe" were analyzed for 21 traits of indicated shortcomings of the exterior and defects of development in 39,153 their offspring. Calculations were made using a mixed type linear model in package GEMMA. In this study, we selected only 36,704 polymorphic SNPs from an initial 61,000-strong SNP set. After GWAS, we obtained 24 alleles in 11 corresponding genes ($P < 0.1$) in the genome of pigs, which are significantly correlated with traits of developmental abnormalities such as

anal atresia (*ARMC7*, *FANCC*, *RND3*, *ENSSSCG00000017216*), limb problems (*PAWR*, *NTM*, *OPCML*, *ENSSSCG00000040250*, *ENSSSCG00000017018*) and tremor of piglets (*RIC3*, *ENSSSCG00000032665*). Also, co-expression of the *NTM*, *OPCML* and *RND3* genes was revealed. This study confirms the relevance of using the single SNP detection according to the single trait approach in associative studies, even for small sample numbers.

Key words: marker assign selection; quantitative trait loci; SNP-chips; genome-wide association studies; malformations.

For citation: Traspov A.A., Kostyunina O.V., Belous A.A., Karpushkina T.V., Svejenceva N.A., Zinovieva N.A. Whole-genome association studies of distribution of developmental abnormalities and other breeding-valuable qualitative traits in offspring of the Russian large-white boars. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2020;24(2):185-190. DOI 10.18699/VJ20.612 (in Russian)

Введение

В свиноводстве болезни приводят к большим экономическим потерям не только из-за затрат на медикаментозное лечение, но и вследствие снижения продуктивных показателей больных животных. На данный момент у домашних свиней насчитывается более 130 болезней как наследственной, так и инфекционной этимологии (<https://thepigsite.com/disease-guide>). Расширение знаний о причинах болезней позволит нивелировать их влияние на организм благодаря более совершенным программам разведения (Boddicker et al., 2012). Отклонения от нормального развития могут затрагивать различные органы и системы, ухудшая физическое состояние животного или даже приводя к смерти. Анатомические аномалии или дефекты, вызванные генетическими или экологическими факторами, встречаются по крайней мере у 1 % новорожденных поросят. В отдельных стадах такие аномалии могут встречаться с достаточно высокой частотой, приводя к значительным экономическим потерям (See et al., 2006).

Одна из стратегий снижения экономических потерь, обусловленных наследственными болезнями, – это выявление и исключение из разведения животных, генетически чувствительных к таким заболеваниям. Например, уже с начала 1990-х гг. селекционеры используют технологию маркерной селекции для выявления нежелательных аллелей гена *HAL*, вызывающего синдром стресса свиней, и гена *RN*, обуславливающего дефект «кислого мяса» (Salas, Mingala, 2017). Дополнение индексов племенной ценности (EBV) информацией, полученной на основании анализа непосредственно генотипа животного, делает возможным создание нового типа индекса – GEBV (genetic evaluation breeding value), характеризующегося более высокой точностью. Таким образом, дополнение традиционных методов оценки молекулярно-генетическими данными стало шагом вперед в направлении повышения интенсивности искусственного отбора (Племашов, 2014). Выявление молекулярных маркеров, ответственных за желательные фенотипические эффекты, облегчает селекционный процесс и ускоряет получение прибыли в производстве (Ernst, Steibel, 2013). Исследования ассоциаций ДНК-маркеров в свиноводстве привлекают внимание ученых как в нашей стране (Долматова, Сковородин, 2010), так и за рубежом (Bruun et al., 2006; Ciobanu et al., 2011). Понимание генетических механизмов, ответственных за конкретные генетические аномалии, поможет производителям племенной продукции в разработке методов отбора, поскольку разные типы маркеров в геноме отвечают за разные фенотипические признаки. Так, с помощью MAS

(маркер-зависимая селекция) можно проводить не только выбраковку, но и целевой отбор животных, устойчивых к заболеваниям. К примеру, отбор индивидуумов с отсутствием рецепторов адгезии *E. coli* на поверхности кишечника (*K88*) позволяет получить от них потомство, устойчивое к колибактериозу (Nyachoti et al., 2012). Раскрытие механизмов появления генетических аномалий поможет производителям в разработке методик отбора животных с «желательными» генотипами.

Современные методы полногеномных исследований (детекция SNP, полногеномное секвенирование) находят применение в выявлении генетических факторов и, как следствие, в понимании биологических процессов, лежащих в основе развития экстерьера у свиней. С учетом возможного сцепленного наследования и коэкспрессии соседних генов, детекции отдельных SNP может быть недостаточно для детального изучения комплексных признаков заболеваний или резистентности к ним. Включение в селекционные программы ДНК-маркеров QTL в качестве дополнительного критерия позволяет повысить точность оценки племенной ценности животных в аспекте их продуктивности, с учетом потенциального носительства генетических дефектов или наличия резистентности к ряду заболеваний (Sermyagin et al., 2016, 2018).

Материалы и методы

Исследования проводили на хряках крупной белой породы и их потомках, разводимых в ООО «Знаменский селекционно-гибридный центр» Орловской области. Было произведено полногеномное генотипирование хряков ($n = 48$) с использованием ДНК-чипа средней плотности Porcine SNP60BeadChip (Illumina Inc., США). Контроль качества геномных данных выполняли в программном пакете Plink 1.9. Использовались параметры качества генотипирования 90 % для одного SNP (geno 0.1), для одного образца (mind 0.1), а также для частот минорных аллелей не более 0.5 % (maf 0.05) (Purcell et al., 2007). Всего фильтрацию прошли 36 704 полиморфных SNP.

База фенотипов потомков хряков была получена из ООО «Знаменский селекционно-гибридный центр». База данных содержала 31 нежелательный показатель для каждого животного. У потомков хряков ($n = 39\,153$) рассчитывали частоту встречаемости изучаемых признаков путем деления числа носителей фенотипического показателя на общее число потомков. Для проверки гипотезы о нормальном распределении использовали критерий согласия Пирсона (χ^2 для уровня значимости 0.05) с последующей нормализацией данных в пакете bestNormalize для языка R

(Peterson, 2017). В итоге мы получили 21 нормализованный показатель, характеризующий пороки экстерьера и другие нежелательные качественные показатели: крипторхизм (CR), недоношенность (AF), атрезия ануса (AA), черные и серые пятна на шкуре (BD, GD), недовес при рождении (LW), несоответствие породе (WB), общий вес при рождении (CW), проблемы с пищеварением (DP), гермафродитизм (HM), наличие пупочной и паховой грыж (CH, UH), низкий материнский индекс (LSI), пониженное либидо у хряков (LL), несовершенный эпителиогенез (SL), низкая интенсивность роста (SG), некачественное семя у хряков-производителей (LSQ), синдром спастического тремора поросят (TP), уродства (UP), искривление конечностей (CL) и аномалии копыт (HA).

Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) выполняли в программном пакете GEMMA, используя линейную модель смешанного типа для частот встречаемости:

$$y = W\alpha + x\beta + u + \epsilon;$$

$$u \sim \text{MVN}_n(0, \lambda\tau^{-1}K), \epsilon \sim \text{MVN}_n(0, \tau^{-1}I_n),$$

где y – ковариантный признак (наличие/отсутствие заболевания или другого изучаемого качественного признака в виде бинарных значений 0 или 1); $W = (w_1, \dots, w_c)$ – матрица коварианс (фиксированные эффекты), α – перехватывающий коэффициент, x – маркерные генотипы; β – эффект маркера, u – случайные эффекты; ϵ – ошибки; τ^{-1} – дисперсия остаточных ошибок; λ – отношение между двумя компонентами дисперсии; K – матрица родства, соотношенная с идентификационной матрицей I_n ; MVN_n – многомерное нормальное распределение.

Матрица родства рассчитывалась по формуле (в данном случае X – матрица $n \times P$ генотипов)

$$G_c = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p (x_i - 1_n \bar{x}_i)(x_i - 1_n \bar{x}_i)^T,$$

$$G_c = \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p \frac{1}{v_{x_i}} (x_i - 1_n \bar{x}_i)(x_i - 1_n \bar{x}_i)^T,$$

где x_i – каждая i -я колонка с генотипами каждого i -го SNP; \bar{x}_i – среднее для образца; v_{x_i} – варианса для каждого образца i -го SNP; 1_n – вектор для каждого $(n \times 1)$ первого образца.

В частности, SNP с меньшей малой частотой аллелей имеют тенденцию оказывать больший эффект (который обратно пропорционален его вариации в генотипе), и в подобном случае выбирается первая модель матрицы (Zhou, Stephens, 2012). Проверка альтернативной гипотезы $H_1: \beta \neq 0$ и $H_0: \beta = 0$ для каждого SNP, в свою очередь, проводилась по трем наиболее распространенным статистическим тестам (Wald, likelihood ratio test или score). В данной работе пакетом GEMMA была автоматически получена оценка максимального правдоподобия параметров λ и β (Maximum Likelihood Estimate) для дальнейшего вычисления соответствующего значения P (Zhou, Stephens, 2012). Фильтрация дисперсионных компонент λ была проведена с пороговым значением $P < 1e-10$. Для подтверждения достоверного влияния SNP и определения значимых регионов в геноме животных были применены тесты Бонферрони (BFR) с пороговым значением $P \leq 0.1$ ($P < 2.86 \times 10^{-6}$) и ожидаемой долей ложных отклонений В. Efron по количеству SNP отдельно для каждого

признака (Benjamini, Hochberg, 1995). При вычислении скорректированных индексов Q использовался список P -значений, полученных в результате одновременного тестирования многих гипотез (Wald, likelihood ratio или Score) (Benjamini, Hochberg, 1995). Q -значения измеряли долей ложно-положительных индексов P в случае прохождения порогового интервала (Storey et al., 2017). В данном исследовании основным критерием был установлен пороговый интервал $P < 0.1$.

Для поиска генов, ассоциированных с изучаемыми признаками, использовали данные VEP (variant effect predictor) (McLaren et al., 2016). Для визуализации значений P и геномного контроля λ были построены Manhattan и QQ графики в пакете qqman с помощью языка программирования R (Storey et al., 2017; Turner, 2017). Идентификацию генов и их функциональную аннотацию осуществляли по базе взаимосвязей STRING (<https://string-db.org/cgi/input.pl>). Матрицы гаплотипов были построены посредством программного пакета Haploview (Barrett et al., 2005).

Результаты

По результатам исследования были установлены значимые (согласно критериям BFR, с пороговым значением $P < 0.1$) ассоциативные связи для трех из 21 проанализированного качественного показателя хряков-производителей: атрезия ануса, AA; синдром спастического тремора поросят, TP; аномалии копыт, HA. Пять SNP с высокими значениями достоверности обнаружены для признака AA ($P = 1.16e-06 \dots 3.68e-09$), пять – для TP ($P = 1.721e-06 \dots 1.24e-08$) и четырнадцать – для HA ($P = 1.766e-06 \dots 1.737e-09$) (см. таблицу).

Для AA и TP ($\lambda \sim 1$) уровень инфляции статистики был на номинальном уровне, а для всех признаков коэффициент геномного контроля был близок к единице, как показано на графиках квантиль–квантиль (QQ-график, рис. 1). Однако у HA выявлено наличие близкорасположенных SNP, входящих в одинаковые группы генов со значительными превышениями P порога (ASGA0104521, $P = 1.737e-09$). Значимые нуклеотидные полиморфизмы были локализованы внутри отдельных генов. В ходе расчета LD между SNP с самыми высокими значениями P были отобраны полиморфизмы со значениями r^2 , наиболее близкими к 1 по отношению к ALGA0053356 ($P = 3.115e-07$, Pos 9:64845247). В результате в один блок с ним вошли ALGA0053410, MARC0024097, MARC0051180, DRGA0009397, что подтверждает ожидаемое функциональное родство отобранных SNP и генов, их включающих (рис. 2).

Анализ SNP, статистически значимо связанных с пороками развития поросят крупной белой породы, выявил несколько генов, имеющих отношение к различным биологическим процессам. Так, гены *ARMC7*, *FANCC* участвуют в репарации ДНК и клеточном цикле. *FANCC* принимает участие в передаче анемии Фанкони, *RND3* выступает как регулятор цитоскелетных структур клетки, препятствующих адгезии. *UBAP2* функционирует в процессе убиквитинирования и может проявлять повышенную экспрессию в надпочечниках и лимфатических узлах. Ген *PAWR* является опухолевым супрессором, который

Significant associations of single nucleotide polymorphisms (SNP) associated with the assessed traits in piglets and their positions in the *Sus scrofa* genome

Character	SNP	RS	Ch	Pos	P	A	a	β	AF	Gene
AA	ALGA0051997	rs81407818	9	27603177	2.666e-06	A	C	2.001394e-03	0.056	–
	ASGA0106167	rs81306460	10	31302650	1.158e-06	A	G	2.081251e-03	0.056	FANCC
	MARC0082230	rs81265837	12	6136945	1.419e-07	G	A	2.193750e-03	0.056	ARMC7
	ASGA0052617	rs81435284	12	6229056	1.419e-07	G	A	2.193750e-03	0.056	ENSSSCG00000017216
	ASGA0068580	rs80936660	15	1015164	3.681e-09	G	A	2.383802e-03	0.056	RND3
TP	H3GA0025901	rs81415828	9	1626616	1.24e-08	A	G	6.081343e-03	0.056	ENSSSCG00000032665
	ASGA0099429	–	9	4656663	1.24e-08	C	A	6.081343e-03	0.056	–
	ASGA0040658	rs81413027	9	1417890	3.107e-07	G	A	4.690571e-03	0.083	–
	MARC0013008	rs81275805	9	1438136	1.721e-06	G	A	3.828089e-03	0.097	RIC3
	ASGA0054790	rs81435622	12	45034446	9.638e-07	G	A	3.975254e-03	0.083	–
HA	ASGA0104521	rs81304512	2	141925578	1.737e-09	C	A	2.346000e-03	0.056	ENSSSCG00000040250
	ALGA0014069	rs81360100	2	85105474	1.755e-06	G	A	1.872074e-03	0.083	PAWR
	ASGA0027165	rs81386880	5	106682107	1.266e-07	A	G	2.036564e-03	0.069	–
	ASGA0090791	rs81309195	6	34358134	1.953e-06	A	G	1.764154e-03	0.1	–
	ALGA0053356	rs81412069	9	64845247	3.115e-07	A	C	2.010894e-03	0.083	NTM
	ALGA0053410	rs81412202	9	65286501	3.115e-07	A	C	2.010894e-03	0.083	NTM
	MARC0024097	rs81292427	9	65379314	3.115e-07	A	G	2.010894e-03	0.083	OPCML
	MARC0051180	rs81242341	9	65591835	3.115e-07	A	C	2.010894e-03	0.083	OPCML
	DRGA0009397	rs81294295	9	65650293	3.115e-07	A	G	2.010894e-03	0.083	–
	M1GA0012732	rs81415754	9	12012638	1.766e-06	A	C	1.807143e-03	0.083	–
	ALGA0053344	rs81412038	9	64410416	2.514e-06	G	A	1.799440e-03	0.1	ENSSSCG00000017018
	MARC0041414	rs81235185	16	60218765	1.766e-06	G	A	1.807143e-03	0.083	ENSSSCG00000017018
	MARC0112574	rs81283873	16	60220801	1.766e-06	G	A	1.807143e-03	0.083	–
	H3GA0055670	–	17	52247420	1.766e-06	G	A	1.807143e-03	0.083	–

Designations: SNP, single nucleotide polymorphism; RS, SNP identifier in the NIH dbSNP database; Ch, chromosome; Pos, position; P, validity; A, effector allele; a, reference allele; β, allele effect; AF, effector allele frequency; Gene, name of the gene housing the studied SNP.

селективно индуцирует апоптоз в раковых клетках через внутриклеточные и внеклеточные механизмы. *RIC3* влияет на свертывание и сборку рецепторных субъединиц в эндоплазматическом ретикулуме и адгезию на поверхности клетки.

Гены *NTM* и *OPCML* экспрессируются совместно и находятся на соседних участках 9-й хромосомы: 58700168–58967505 и 59037716–59271936 п. н. соответственно (www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100519556, www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100738337) (рис. 3). *NTM* способствует росту и адгезии на поверхности нейронов и тесно связан с родственным членом семейства, опиоидным связывающим белком-активатором клеточной адгезии *OPCML*.

Заключение

Полученные нами данные могут быть использованы при разработке селекционных программ, направленных на элиминацию пороков развития и других нежелательных

количественных и качественных признаков свиней, в том числе являющихся сложными признаками. Увеличение степени разрешения сканирования от 100000 SNP и выше, а также увеличение размера выборки от нескольких сотен животных и более сделает возможным выявление значительно большего количества SNP-кандидатов с высоким уровнем достоверности ($P < 0.01$), а также уменьшение «генетического шума» (false positive components). В итоге такой метод детекции позволит не только выявлять животных-носителей генов-кандидатов нежелательных признаков, но и создать дешевые тест-системы для их идентификации. Хряков-производителей, имеющих подобные генетические особенности, необходимо оценивать с помощью комплексных моделей расчета племенной ценности с учетом выявленных маркеров (GEBV) и выбраковывать в случае крайне низких показателей продуктивности, а их потомство исключать из воспроизводства.

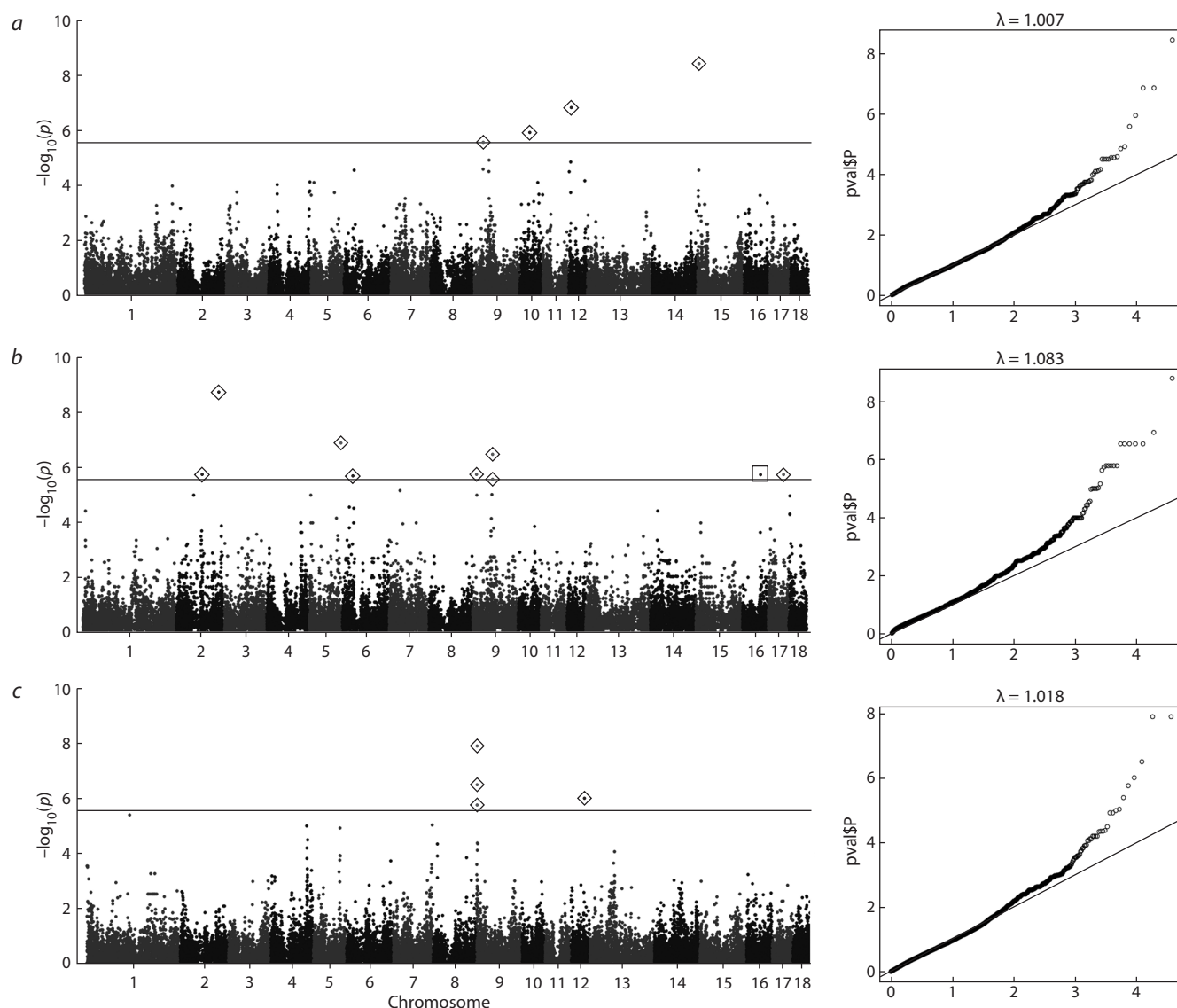


Fig. 1. Manhattan plot illustrating GWAS (genome-wide association study, top-left) and corresponding probability distributions of confidence P (Q-Q graph) in piglets of the studied populations of large white pigs (Znamenskiy Breeding Center):

a, anal atresia (AA); b, hoof problems (HA); and c, spastic tremor (TP). The solid line indicates the Bonferroni level (0.05). Reliable values satisfying the null Bonferroni hypothesis (BFR) are marked with diamonds.

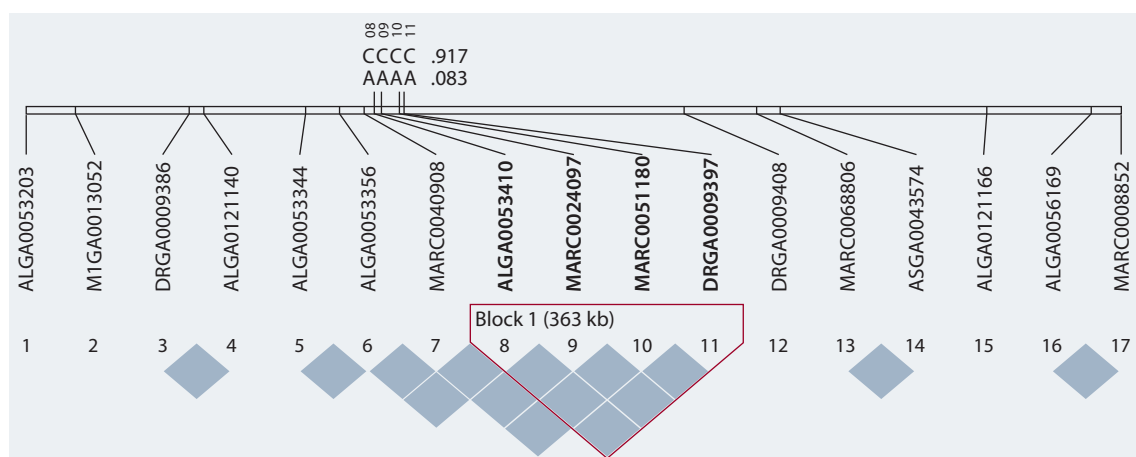


Fig. 2. Haploview LD chart illustrating 17 SNPs with the highest r^2 values of coupling between ALGA0053356 and four polymorphic variants – ALGA0053410, MARC0024097, MARC0051180, and DRGA0009397 to form a 363-kb haplotype block in group HA.

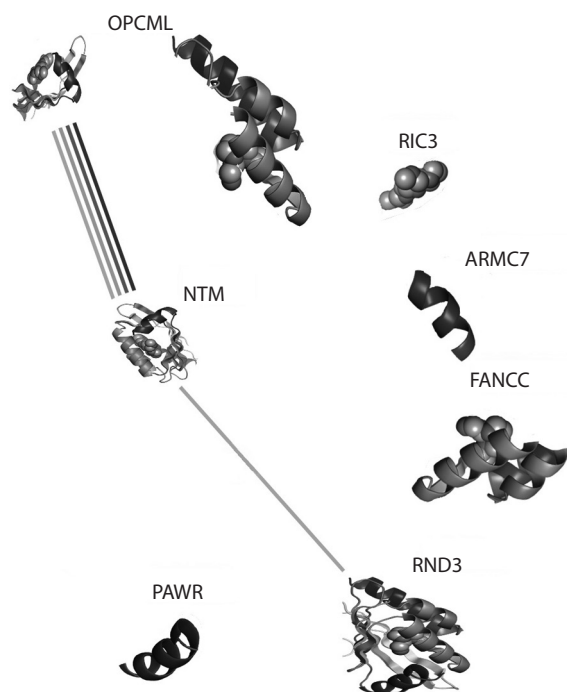


Fig. 3. String diagram (<https://string-db.org>) illustrating the strong protein-mediated interaction of the coexpressed *OPCML* and *NTM* genes, as well as their indirect effect on *RND3*.

Проделанная работа иллюстрирует необходимость проведения дополнительных исследований с использованием методов GWAS в аспекте характеристики популяций сельскохозяйственных животных по ДНК-маркерам и идентификации комплексных генотипов, ассоциированных с селекционно значимыми признаками как пороков развития, так и продуктивных качеств. Данное направление крайне необходимо в современных условиях высокоэффективного воспроизводства сельскохозяйственных животных.

Список литературы / References

Долматова А.В., Сквородин Е.Н. Использование ДНК-полиморфизма в селекции свиней. В: Материалы междунар. науч.-практ. конф. «Современные проблемы интенсификации производства свинины в странах СНГ», посвященной 75-летию юбилею заслуженного деятеля науки РФ, профессора В.Е. Улитко, 7–10 июля 2010 г. Ульяновск, 2010;138-143.
[Dolmatova A., Skovorodin E. The use of DNA polymorphism in the selection of pigs. In: Proc. of the Int. Sci. and Pract. Conf. “Modern Problems of Intensification of Pork Production in the CIS Countries”, dedicated to the 75th anniversary of the Honored scientist of the Russian Federation, professor V.E. Ulitko, July 7–10, 2010. Ulyanovsk, 2010;138-143. (in Russian)]

Племяшов К.В. Геномная селекция – будущее животноводства. Животноводство России. 2014;5:2-4.
[Plemyashov K. Genomic selection – the future of animal husbandry. Zhivotnovodstvo Rossii = Animal Husbandry of Russia. 2014;5:2-4. (in Russian)]

Barrett J., Fry B., Maller J., Daly M. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005;21(2):263-265. DOI 10.1093/bioinformatics/bth457.

Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J. R. Statist. Soc. B*. 1995;57(1):289-300. DOI 10.2307/2346101.

Boddicker N., Waide E.H., Rowland R.R.R., Lunney J.K., Garrick D.J., Reecy J.M., Dekkers J.C.M. Evidence for a major QTL associated with host response to porcine reproductive and respiratory syndrome virus challenge. *J. Anim. Sci.* 2012;90(6):1733-1746.

Bruun C.S., Jorgensen C.B., Nielsen V.H., Andersson L., Fredholm M. Evaluation of the porcine *melanocortin 4 receptor (MC4R)* gene as a positional candidate for a fatness QTL in a cross between Landrace and Hampshire. *Anim. Genet.* 2006;37(4):359-362. DOI 10.1111/j.1365-2052.2006.01488.x.

Ciobanu D.C., Lonergan S.M., Huff-Lonergan E.J. Genetics of meat quality and carcass traits. In: Rothschild M.F., Ruvinsky A. (Eds.). *The Genetics of the Pig*. 2nd ed. Wallingford: CAB International, 2011;355-389.

Ernst C.W., Steibel J.P. Molecular advances in QTL discovery and application in pig breeding. *Trends Genet.* 2013;29(4):215-224. DOI 10.1016/j.tig.2013.02.002.

McLaren W., Gil L., Hunt S., Riat H., Ritchie G., Thormann A., Flicek P., Cunningham F. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol.* 2016;17(1):122. DOI 10.1186/s13059-016-0974-4.

Nyachoti C., Kiarie E., Bhandari S., Zhang G., Krause D. Weaned pig responses to *Escherichia coli* K88 oral challenge when receiving a lysosome supplement. *J. Anim. Sci.* 2012;90(1):252-260. DOI 10.2527/jas.2010-3596.

Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M., Bender D., Maller J., Sklar P., Bakker P., Daly M., Sham P. PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 2007;81:559-575. DOI 10.1086/519795.

Peterson R.A. Estimating normalization transformations with bestNormalize. 2017. Available at: <https://github.com/petersonR/bestNormalize>

Salas R., Mingala C. Genetic factors affecting pork quality: halothane and rendement napole genes. *Anim. Biotechnol.* 2017;28(2):148-155. DOI 10.1080/10495398.2016.1243550. Epub 2016 Nov. 17.

See T., Max F., Rothschild C., Christains J. Swine Genetic Abnormalities. *Pork Information Gateway*. 2006; PIG 06-06-01.

Sermyagin A., Gladys E., Plemyashov K., Kudinov A., Dotsev A., Deniskova T., Zinovieva N. Genome-wide association studies for milk production traits in Russian population of Holstein and black-and-white cattle. In: Anisimov K.V. et al. (Eds.). *Proc. of the Sci.-Pract. Conf. “Research and Development – 2016”*, 14–15 Dec. 2016, Moscow, Russia. Springer Open, 2018;591-599. DOI 10.1007/978-3-319-62870-7_62.

Sermyagin A., Kovalyuk N., Ermilov A., Yanchukov I., Satsuk V., Dotsev A., Deniskova T., Brem G., Zinovieva N.A. Associations of *Bola-drb3* genotypes with breeding values for milk production traits in Russian dairy cattle population. *Selskokhozyaystvennaya Biologiya = Agricultural Biology*. 2016;51(6):775-781. DOI 10.15389/agrobiol.2016.6.775eng.

Storey J., Bass A., Dabney A., Robinson D. qvalue: Q-value estimation for false discovery rate control. R package version 2.10.1. 2017. <http://github.com/StoreyLab/qvalue>

Turner S. qqman: Q-Q and Manhattan Plots for GWAS Data. R package version 0.1.4. 2017. <https://CRAN.R-project.org/package=qqman>

Zhou X., Stephens M. Genome-wide efficient mixed-model analysis for association studies. *Nat. Genet.* 2012;44:821-824. DOI 10.1038/ng.2310.

Acknowledgements. This work was supported by the Russian Science Foundation, project 18-76-00034.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received April 24, 2019. Revised November 05, 2019. Accepted November 06, 2019.