

Генетика и разведение животных

Рубрика

УДК 636.22/.28:575.27

К. В. Племяшов, А. Ф. Яковлев

Молекулярные маркеры в повышении воспроизводства молочного скота (обзор)

Аннотация. Проведен анализ маркирования признаков воспроизводства молочного скота, в основном, в связи с разработкой и внедрением геномной селекции. Поиск причинных мутаций расширяют очевидные возможности в повышении воспроизводительных качеств. Включение в селекцию маркеров, особенно ассоциаций SNP с показателями воспроизводства, окажется весьма полезным для животноводства. В настоящее время заметный эффект на улучшение воспроизводства оказывают использование в селекции гаплотипов и генетических дефектов, отвечающих за эмбриональную гибель. Гаплотипы представляет собой комбинацию аллелей в разных местах хромосом, которые передаются как сцепленная группа. Отрицательные эффекты ряда гаплотипов показали увеличение числа осеменений до оплодотворения на $3,4 \pm 1,5$ для ВН1, на $3,0 \pm 0,8$ — для НН2, и $3,2 \pm 0,4$ — для НН3 по сравнению со средними показателями. Одной из важных задач является поиск и проверка причинных мутаций для ВН1, НН2 и НН3, НН4, НН5, что позволит усовершенствовать диагностические тесты по мононуклеотидному полиморфизму (SNP), которые могут быть добавлены к коммерческим SNP-чипам и использоваться в селекции молочного скота.

Ключевые слова: молочный скот, воспроизводство, ДНК, мононуклеотидный полиморфизм, геномная оценка, маркеры, селекция.

Авторы:

Яковлев Александр Федорович — член-корреспондент РАН, заведующий отделом генетики и биотехнологии; «Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ имени академика Л. К. Эрнста»»; Россия, г. Санкт-Петербург, п. Тярлево, 196601, Московское шоссе, 55 а; e-mail: afyakov@mail.ru;

Племяшов Кирилл Владимирович — член-корреспондент РАН, директор «Всероссийского научно-исследовательского института генетики и разведения сельскохозяйственных животных — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ имени академика Л. К. Эрнста»»; Россия, г. Санкт-Петербург, п. Тярлево, 196601, Московское шоссе, 55 а; e-mail: spbvniigen@mail.ru.

Известно, что признаки воспроизводства имеют низкую наследуемость, поэтому генетический прогресс в повышении воспроизводства традиционными методами селекции остается либо медленным, либо ввиду отрицательной корреляции с молочной продуктивностью, ухудшается. Селекция на увеличение надоев приводит к более длительным интервалам между отелами и увеличением частоты заболеваний. В последние годы ведутся поиски этих причин на уровне молекулярных исследований генома. Генофонд молочных пород коров с внедрением искусственного осеменения переведен на широкое использование ограниченного числа элитных быков-производителей и жесткий отбор по небольшому числу признаков. Как следствие, такая селекция увеличивает средний ин-

бридинг на 1% через одно поколение. Такая динамика инбридинга, связанная с увеличением гомозиготности, является выигрышным для экспрессии рецессивных дефектов [1]. Поэтому почти все молочные породы скота характеризуются сегрегацией генетических аномалий, таких как дефицит адгезии лейкоцитов, комплексный порок позвоночника, синдактилия и др. Выявление этих полиморфных наследуемых дефектов стало стандартной методикой, направленной на снижение риска их проявления и частоты распространения. Однако, следует иметь в виду, что большинство этих гаплотипов генетических дефектов имеет низкую частоту и отвечает только за небольшую часть дисперсии воспроизводства [2]. Снижение показателей воспроизводства в течение долгого

времени остается одной из основных проблем в современном молочном животноводстве. Геномные регионы, несущие рецессивные вредные мутации, были обнаружены в ряде молочных пород крупного рогатого скота путем идентификации гаплотипов. Длина гаплотипов варьирует от 1 до 4,8 Мб с частотой от 1,7 до 9%. Наиболее важное значение для селекционеров представляют геномные данные по летальным рецессивным гаплотипам, которые никогда не встречаются в гомозиготном состоянии у живых животных. Так, в результате использования геномной оценки среди голштинского скота были обнаружены три основных гаплотипа, влияющих на рождаемость телят [3]. Гаплотипы представляют собой комбинацию аллелей в разных местах хромосом, которые передаются как сцепленная группа. Эти гаплотипы в гомозиготной форме являются причиной гибели эмбриона или плода. Отрицательные эффекты трех гаплотипов, известных как Brown Swiss haplotype 1 (BH1), Holstein haplotype 2 (HH2), и Holstein haplotype 3 (HH3) оценивались в пределах увеличения числа осеменений до оплодотворения на $3,4 \pm 1,5$ для BH1, на $3,0 \pm 0,8$ — для HH2, и $3,2 \pm 0,4$ — для HH3 по сравнению со средними показателями. Снижение показателей оплодотворяемости наблюдали до срока 100 дней стельности для HH2 и BH1 и до 60 дней — для HH3 [4]. Одной из важных задач является поиск и проверка причинных мутаций для BH1, HH2 и HH3, HH4, HH5, что позволит усовершенствовать диагностические тесты по SNP (single nucleotide polymorphism, мононуклеотидный полиморфизм) и которые могут быть добавлены к коммерческим SNP-чипам и использоваться в молочном животноводстве. Так, например, было детально выяснено влияние делеций в генах GART, SHBG и SLC37A2 гаплотипа HH3 на пренатальную смертность [5]. Одной из задач является определение причинных мутаций, лежащих в основе дефектного развития эмбриона крупного рогатого скота — носителей трех гаплотипов. Открытие предполагаемой причинной мутации в гене SMC2 для HH3-гаплотипа с отрицательными эффектами на фертильность животных бурой швицкой, голштинской и джерсейской пород позволило определять носителей животных с использованием коммерческих чипов путем генотипирования по SNP. Причинные мутации гаплотипов были обнаружены после повторного секвенирования носителей и не-носителей этих гаплотипов, так как гомозиготных животных по этим гаплотипам, как уже упоминалось, не существует. Обе мутации были единственными заменами нуклеотидов, создающие преждевременный стоп-кодон в кодирующих областях гена APAF1 гаплотипа HH1 [34] и гена CWC15 для

JH1 [6]. Аналогичным образом, гаплотип рождаемости связан с Brachyspina — дефектом, который вызывает ранний аборт или роды телят с врожденными дефектами, обусловленный делецией в сайте 3329 п.о. в гене FANCI [7]. Вполне возможно, что некоторые перестройки, связанные с конечным действием гаплотипов, локализованы вне зоны экзонов. В работе [8] генотипировали 7937 животных голштинской породы (BovineSNP50 BeadChip). Определили 17 гомозиготных дефицитных гаплотипов, которые могут быть свободно объединены в восемь областей генома, несущих возможные летальные рецессивные аллели. Последствия выявленных гаплотипов были оценены по признакам сроков невозвращения в охоту и межотельного периода. Из восьми выявленных геномных регионов, шесть были подтверждены как имеющие влияние на воспроизводство. Информация может быть использована в практической селекции животных. Кроме того, идентификация причинных генов или полиморфизмов, ответственных за летальные эффекты, приведет к точной проверки особей, несущих летальный аллель. Восемь регионов хромосом были дополнительно исследованы с помощью секвенирования генома гетерозиготного быка и контрольных животных [9]. Шесть важных для воспроизводства кандидатов с причинными мутациями, в том числе и полиморфизмов ранее зарегистрированных, как например, в генах FANCI (Brachyspina), SLC35A3 (CVM), APAF1 (HH1) и три новых мутаций с повреждающим на структуру белка действием были определены в генах GART, SHBG and SLC37A2. Исследование этих мутаций и управление подбором будут иметь положительные последствия для повышения воспроизводства молочных коров. Таким образом, селекционерам следует обратить внимание на родословные животных и избегать спаривания носителей отдельных гаплотипов с носителями одного и того же гаплотипа. Пять новых рецессивных дефектов были обнаружены в популяциях коров голштинской, джерсейской и бурой швицкой пород путем изучения гаплотипов, которые имели высокую частоту, но никогда не были гомозиготными [10]. Были получены гаплотипы с более чем 75 маркерами. Ожидаемый эффект переноса дефектов от отца и деда по матери был намного ниже, например, для brachyspina. Очевидно, летальные эффекты могут включать оплодотворение, стельность и последующую потерю мертвого плода. Частота носителей была до 20% в бурой швицкой породе. Три дефекта, обнаруженные в голштинской породе, имеют частоту от 2,7 до 6,4 %. Исследование на подобные гаплотипы помогут помочь избежать селекционерам негативных подборов и снизить будущие частоты

генетических дефектов. Идентификация полиморфизма SNP для конкретных генов, участвующих в воспроизводстве, может повысить надежность геномных оценок для этих признаков с низкой наследуемостью. Это прежде всего SNP в генах, которые хорошо известны как участники репродуктивных процессов и в генах, которые дифференциально экспрессируются в различных тканях, связанных с репродуктивной функцией. В работе [11] в общей сложности обнаружено 40 SNP, которые были связаны ($P < 0,05$) с частотой наступления стельности дочерей. Среди них гены, участвующие в эндокринной системе, клеточной сигнализации, иммунной функции и ингибирования апоптоза. Из них 10 генов регулируется эстрадиолом. Кроме того, 22 SNP были связаны со скоростью оплодотворения нетелей, 33 — со скоростью оплодотворения коров, и 36 — с продолжительностью продуктивной жизни. Ряд SNP связаны с признаками продуктивности. Эффект замещения аллеля для SNP, связанных со скоростью оплодотворения нетелей и продолжительностью продуктивной жизни коров, совпадал с признаками частоты наступления стельности дочерей. Следует отметить, что эффект замещения аллелей для нескольких SNP, влияющих на хозяйственные признаки, имел противоположное направление. Поиск количественных признаков, связанных с признаками воспроизводства были предприняты с помощью анализа микросателлитов ДНК [12]. Двадцать шесть локусов количественных признаков (QTL) были обнаружены на 17 различных хромосомах. Наиболее достоверные результаты были получены для хромосом BTA7, BTA10 и BTA26. На каждой из этих хромосом было обнаружено более одного QTL, связанных с несколькими признаками воспроизводства. Анализ данных по выявлению нуклеотидных последовательностей позволил положения QTL на BTA04 сузить в голштинском скоте до двух регионов [13]. В этих двух регионах были выявлены в общей сложности 9 генов. Аннотированные SNP были представлены межгенными вариантами на 13-й хромосоме. Возможно, что это полиморфизмы пока еще не открытых генов или, скорее всего, сеть внутригенных вариантов, детерминирующих изменение этих регистрируемых признаков и SNP. На основе генотипирования 1225 быков джерсейской породы проведена идентификация геномных областей, связанных с индексом воспроизводства, в который включены 4 признака: число осеменений на зачатие, невозвращение в охоту через 56 дней, число дней от первого до последнего осеменения и число дней между отелом и первым осеменением [14]. Анализ ассоциаций проводили в два этапа: сначала геном животных был отсканирован

для локусов количественных признаков, затем локусы количественных признаков были повторно проанализированы с использованием линейной смешанной модели. На первом этапе были обнаружены 6 QTL для признаков воспроизводства: один — на каждой из хромосом: BTA7, BTA20, BTA23, BTA25, и два QTL — на BTA9. На втором этапе индекс первого осеменения показал ассоциации с QTL регионов на BTA7, BTA9, и BTA25; число осеменений на одно оплодотворение для нетелей — на QTL на BTA9, для коров — на BTA20, BTA23 и BTA25, число дней от первого до последнего осеменения для нетелей — на BTA7 и на BTA9, невозвращение в охоту через 56 дней для нетелей — на BTA7 и BTA23 и для коров — на BTA23. Скрининг этих 6 регионов QTL для базового воспроизводства выявил, что различные признаки плодовитости самок имеют неоднозначные ассоциации с различными показателями общего индекса воспроизводства. Результаты данного исследования способствовали лучшему пониманию генетического контроля воспроизводства в разведении коров джерсейской породы. Полученные ассоциации после генотипирования часто показывают явные разногласия. Поэтому необходима проверка объективности ассоциаций прежде чем информация о маркерах включена в селекционные программы. Надежный способ подтвердить обнаруженную связь между генетическими маркерами и фенотипами является проверка результатов в различных популяциях. В результате генотипирования 3475 быков голштинской, северной красной и джерсейской пород предоставлены убедительные доказательства, что SNP для многих показателей воспроизводства локализованных на хромосомах BTA1, BTA4, BTA7, BTA9, BTA11 и BTA13, которые и следует отбирать для дальнейшего изучения [15]. Высокая пропускная способность анализа SNP при помощи микрочипов дают возможность регистрировать сотни маркеров в хромосоме. В исследовании [16], используя показатель невозвращения в охоту до 90 дней после осеменения, проведен анализ сцепления дисперсионным анализом и с дополнительным уточнением локализации QTL на 3 хромосоме в положении 19 См и подтверждено влияния этого QTL на оплодотворяемость (13,8% генетической вариации). В результате генотипирования красного скандинавского скота (чип K 50) было зарегистрировано 17388 SNP-маркеров, связанных с воспроизводительными качествами [17], входящих в индекс воспроизводства (число осеменений для оплодотворения коров и телок, продолжительность интервала от отела до первого осеменения коров, число дней с первого до последнего осеменения коров и телок и 56-дневный срок невозвращения

в охоту коров). Обнаруженные маркеры распределены по 25 хромосомам. Хромосомы с наиболее значимыми маркерами были протестированы в ассоциациях с основными признаками воспроизводства: BTA1 (822 SNP), BTA2 (220 SNP), BTA3 (83 SNP), BTA5 (195 SNP), две области на BTA6 (503 SNP), BTA13 (980 SNP), BTA15 (23 SNP), BTA20 (345 SNP), и BTA24 (104 SNP). Признаки воспроизводства, расположенные в области пика распределились следующим образом: BTA1 (IFLC, IFLH), BTA2 (AISH, IFLH, NRRH), BTA3 (AISH, NRRH), BTA5 (AISC, AISH, IFLH), BTA6 (region 1: AISH, NRRH; region 2: AISH, IFLH), BTA13 (IFLH, IFLC), BTA15 (IFLC, NRRH), and BTA24 (AISH, IFLH). Кроме того гены с наиболее значимыми SNP для воспроизводства были расположены на BTA6 (GPR125), BTA13 (ANKRD60), BTA15 (GRAMD1B), и BTA24 (ZNF521). Однако неизвестно, как гены/варианты, указанные в данном исследовании, регулируют отдельные признаки воспроизводства. Одним из примеров поиска маркеров является обнаруженная делеция у красного норвежского скота 660 kb четырех генов, включая делецию в RNA-SEN2B (субъединица В рибонуклеазы), которая является рецессивной летальной мутацией, вызывающей гибель эмбрионов. Такие исследования пополняют набор доказательств вклада генетических вариантов в снижение воспроизводительных качеств при селекции скота. Анализ влияния SNP на признаки продуктивности и воспроизводства позволил выделить 22 наиболее важных гаплотипов [18]. Область гена DGAT1 имеет наиболее высокую плотность маркеров. Были обнаружены отрицательные генетические корреляции между признаками продуктивности и воспроизводства. Однако ряд коррелятивных отношений были положительными, что дает надежду в селекции на признаки продуктивности и воспроизводства. В результате геномной оценки (чип 50K) 2093 проверенных быков голштинской породы в Италии и анализа признаков, входящих в индекс воспроизводства [19], получены достоверные ассоциации с признаками: костлявость (BTA3, BTA26), межотельный период (BTA 2,5, BTA8, BTA24, BTA28), невозвращение в охоту 56 дней (BTA4, BTA5, BTA12, BTA14 — 3 маркера, BTA19), дни до первого оплодотворения (BTA5, BTA7). Не было обнаружено общих SNP-маркеров для регистрируемых признаков воспроизводства. В другой работе [20] просканировано 12 быков отцов и 493 сыновей айрширской породы с определением связи со сроками оплодотворения, гибели телят и сроков невозвращения в охоту. Было зарегистрировано 171 маркер, локализованных на всех 29 аутосомах. Связи между маркерами

и регистрируемыми признаками были проанализированы с помощью множественной регрессии. Локусы количественных признаков достоверно были обнаружены на 22 хромосомах. Несколько обнаруженных таких локусов были перекрыты признаками молочной продуктивности.

Имеются предположения, что признаки с низкой наследуемостью, такие как фертильность, имеют большую генетическую вариабельность от неаддитивных эффектов, чем признаки с более высокой наследуемостью, таких как надой молока. Проведено сканирование генома 7055 коров голштинской породы с использованием 408255 SNP-маркеров для выявления хромосомных регионов, связанных с аддитивной, доминантной и эпистатической изменчивостью удоя и межотельного интервала [21]. Результаты были впоследствии подтверждены в независимой выборке 3795 коров джерсейской породы. Определены геномные регионы с аддитивными эффектами на признаки воспроизводства хромосом BTA5, BTA 9, BTA 11, BTA 18, BTA 22, BTA 27, BTA 29 и X-хромосома. Доминантные эффекты отмечены на хромосомах BTA 1, BTA 2, BTA 3, BTA 7, BTA 23, BTA 25 и BTA 28. Следует отметить, что в целом наблюдали низкую статистическую достоверность для неаддитивных генетических эффектов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что отдельные неаддитивные эффекты вносят небольшой вклад в генетическую вариацию признаков воспроизводства.

При помощи 416 микросателлитов ДНК проанализировано 36 быков с более 2000 сыновьями и внуками с помощью метода наименьших квадратов регрессионного анализа внутри и между семьями [22]. Двадцать шесть локусов количественных признаков было обнаружено на 17 различных хромосомах. Наиболее достоверные результаты были обнаружены на хромосомах BTA1, BTA7, BTA10 и BTA26. Каждый из обнаруженных сайтов были связаны с более, чем одним признаком, относящихся к воспроизводству. Найдены доказательства сегрегации дополнительного QTL на BTA2, BTA9 и BTA24.

В исследовании связей SNP генов лептина, рецептора лептина, и нейропептида Y (NPY) была обнаружена ассоциация у голштинских коров с рядом признаков воспроизводства: число дней отела до осеменения и оплодотворения, число осеменений на оплодотворение, процент стельных животных в 100 дней после отела и межотельный интервал [23]. В связи с другими исследованиями о влиянии лептина на качество ооцитов и раннего развития эмбрионов [24] поддерживают воз-

возможность использования SNP лептина в качестве маркеров в молочном животноводстве. Следует отметить наличие связи полиморфизма гена лептина с продолжительностью использования молочных коров [25].

Ген инсулин-подобного фактора роста 1 (IGF-1) считается перспективным кандидатом на выявление полиморфизмов, влияющих на воспроизводительные признаки скота [26]. Была определена ассоциация SNP IGF-1 / SnaBI со сроками начала лютеиновой активности, отела до первого осеменения и от отела до оплодотворения. Частоты SNP IGF-1 / SnaBI аллели А и В 0,59 и 0,41, соответственно. Частоты генотипа — 0,31, 0,54 и 0,14 для АА, АВ и ВВ, соответственно. Коровы с генотипом АА имели более раннюю лютеиновую активность, чем животные с генотипом АВ и ВВ [31]. Наибольшее влияние на регулирование эстрального цикла оказывала экспрессия генов окситоцина и вазопрессина [27].

Путем сканирования целого генома выявлены связи между маркерами удоя и воспроизводительных качеств с проявлением плеiotропного эффекта [28]. В результате генотипирования SNP-чипами 50K и 777K и анализа обнаружено три гена-кандидата, влияющих на ускорение овуляции — (SMAD3, SMAD6 и IQCH), исследование полиморфизма которых могут быть использованы в качестве гаплотипа для отслеживания наследования аллелей высокой скоростью овуляции у потомков быка [29]. Соматотропная ось (GH-IGF) является ключевым регулятором роста развития животных, влияющих на производство молока, темпы роста, экстерьер и воспроизводство. Исследована количественная ассоциация выявлен-

ных полиморфизмов генов гормона роста (GH1) и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) с прямыми измерениями признаков лактации и воспроизводства голштинских коров. Шестнадцать SNP-кандидатов были выбраны после генотипирования. Несколько SNP были связаны с частотой наступления стельности после первого осеменения и в целом с частотой наступления стельности [30].

Ранняя утрата эмбрионов, как правило, происходит у коров в течение первых 14 дней после оплодотворения. В этот период времени эмбрионы полностью зависят от среды матки. В работе [31] в результате анализа при помощи чипов эндометриальной ткани, собранной на 7-й день эстрального цикла, обнаружено 419 дифференциально экспрессированных генов с достоверными различиями между животными с высокой и низкой выживаемостью эмбрионов. Исследование этого направления могут пролить свет на причины ранней гибели эмбрионов.

Заключение. Приведенная информация свидетельствует о существенном сдвиге за последние годы в маркировании признаков воспроизводства молочного скота, в основном, в связи с разработкой и внедрением геномной селекции. Однако, заметную практическую эффективность пока приносит только использование в селекции маркеров по нескольким гаплотипам. Другие направления свидетельствуют об очевидном расширении возможностей повышения воспроизводительных качеств при действенной научной доводке отдельных маркеров. В целом, включение полученных ассоциаций SNP с показателями воспроизводства в геномную оценку, окажется весьма полезным.

Литература

1. Miglior F. Impact of inbreeding — Managing a declining Holstein gene pool / F. Miglior // In Proceedings of the 10th World Holstein Friesian Federation Conference Sydney. — Australia. — 2000. — P. 108–113.
2. VanRaden P. M. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes / P. M. VanRaden, K. M. Olson, D. J. Null, J. L. Hutchison // J. Dairy Sci. — 2011. — v. 94. — P. 6153–6161.
3. VanRaden P. M. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes / P. M. VanRaden, K. M. Olson, D. J. Null, J. L. Hutchison // J. Dairy Sci. — 2011. — V. 94. — № 12. — P. 6153–6161.
4. VanRaden P. M. / P. M. VanRaden, J. R. O'Connell, G. R. Wiggans, Weigel K. A. Genomic evaluations with many more genotype // Genetics, selection, evolution. — 2011. — V. 43. — № 1. — P. 10–21.
5. Fritz S., Capitan A., Djari A., Rodriguez S. C., Barbat A., Baur A., Grohs C., Weiss B., Boussaha M., Esquerri D., Klopp C., Rocha D., Boichard D. Detection of haplotypes associated with prenatal death in dairy cattle and identification of deleterious mutations in GART, SHBG and SLC37A2 // PLoS One. — 2013. — Doi: 10.1371/journal.pone.0065550.
6. Sonstegard T. S., Cole J. B., VanRaden P. M., Van Tassell C. P., Null D. J. Identification of a nonsense mutation in CWC15 associated with decreased reproductive efficiency in Jersey cattle // PLoS. — 2013. — Doi: 10.1371/journal.pone.0054872.

7. Charlier C., Agerholm J.S., Coppieters W., Karlskov-Mortensen P., Li W. A deletion in the bovine FANCI gene compromises fertility by causing fetal death and brachyspina // PLoS One. — 2012. — Doi: 10.1371/journal.pone.0043085.
8. Sahana G., Nielsen U. S., Aamand G. P., Lund M. S., Guldbrandtsen B. Novel harmful recessive haplotypes identified for fertility traits in Nordic Holstein cattle // PLoS One. — 2013. — Doi: 10.1371/journal.pone.0082909.
9. Fritz S., Capitan A., Djari A., Rodriguez S. C., Barbat A., Baur A., Grohs C., Weiss B., Boussaha M., Esquerré D., Klopp C., Rocha D., Boichard Detection of haplotypes associated with prenatal death in dairy cattle and identification of deleterious mutations in GART, SHBG and SLC37A2 // PLoS One. — 2013. — Doi: 10.1371/journal.pone.0065550.
10. VanRaden P. M. J Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes // J. Dairy Sci. — 2011. — V. 94. — № 12. — P. 6153–6161.
11. Cochran S. D., Cole J. B., Null D. J. and Hansen P.J. Discovery of single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with fertility and production traits in Holstein cattle // BMC Genet. — 2013. — Doi: 10.1186/1471-2156-14-49.
12. Høglund J. K., Guldbrandtsen B., Su G., Thomsen B., Lund M. S. Genome scan detects quantitative trait loci affecting female fertility traits in Danish and Swedish Holstein cattle // J. Dairy Sci. — 2009. — V. 92. — № 5. — P. 2136–2143.
13. Høglund J. K., Sahana G., Brøndum R. F., Guldbrandtsen B., Buitenhuis B., and Lund M.S. Fine mapping QTL for female fertility on BTA04 and BTA13 in dairy cattle using HD SNP and sequence data // BMC Genomics. — 2014. — V. 15. — № 1. — P. 790–796.
14. Høglund J. K., Guldbrandtsen B., Lund M. S., Sahana G. Identification of genomic regions associated with female fertility in Danish Jersey using whole genome sequence data // BMC Genet. — 2015. — № 16. — P. 60–69.
15. Høglund J. K., Sahana G., Guldbrandtsen B., Lund M. S. Validation of associations for female fertility traits in Nordic Holstein, Nordic Red and Jersey dairy cattle // BMC Genet. — 2014. — № 15. — P. 8–15.
16. Druet T., Fritz S., Boussaha M., Ben-Jemaa S., Guillaume F., Derbala D., Zelenika D., Lechner D., Boichard C., Gut I.G., Eggen A., Gautier M. Fine mapping of quantitative trait loci affecting female fertility in dairy cattle on BTA03 using a dense single-nucleotide polymorphism map // Genetics. — 2008. — V. 178. — № 4. — P. 2227–2235.
17. Kadri N. K., Goutam S., Charlier C., Iso-Touru T., Guldbrandtsen B., Karim L., Nielsen U. S., Panitz F., Aamand G.P, Schulman N., Georges M., Vilkkil J., Lund M.S. and Druet T. A 660-Kb Deletion with Antagonistic Effects on Fertility and Milk Production Segregates at High Frequency in Nordic Red Cattle: Additional Evidence for the Common Occurrence of Balancing Selection in Livestock // PLoS Genet. — 2014. — Doi: 10.1371/journal.pgen.1004049.
18. Strucken E. M., Bortfeldt R. H., Tetens J., Thaller G. and Brockmann G. A. Genetic effects and correlations between production and fertility traits and their dependency on the lactation-stage in Holstein Friesians // BMC Genet. — 2012. — № 13. — P. 108–117.
19. Minozzi G., Nicolazzi E. L., Stella A., Biffani S., Negrini R., Lazzari B., Ajmone-Marsan P. and Williams J. L. Genome Wide Analysis of Fertility and Production Traits in Italian Holstein Cattle // PLoS One. — 2013. — № 8. — P. 11–18.
20. Schulman N. F., Sahana G., Lund M. S., Viitala M. and Vilkkil J. H. Quantitative trait loci for fertility traits in Finnish Ayrshire cattle // Genet Sel Evol. — 2008. — V. 40. — № 2. — P. 195–214.
21. Aliloo H., Pryce J. E., González-Recio O., Cocks B. G. and Hayes B. J. Validation of markers with non-additive effects on milk yield and fertility in Holstein and Jersey cows // BMC Genet. — 2015. — № 16. — P. 89–105.
22. Høglund J. K., Guldbrandtsen B., Su. G., Thomsen B., Lund M. S. Genome scan detects quantitative trait loci affecting female fertility traits in Danish and Swedish Holstein cattle // J Dairy Sci. — 2009. — V. 92. — № 5. — P. 2136–2143.
23. Clempson A. M., Pollott G. E., Brickell J S., Bourne N. E., Munce N., Wathes D. C. Evidence that leptin genotype is associated with fertility, growth, and milk production in Holstein cows // J. Dairy Sci. — 2011. — V. 94. — № 7. — P. 3618–3628.
24. Boelhaue, M., Sinowatz, F., Wolf, E., and Paula-Lopes, F. F. Maturation of bovine oocytes in the presence of leptin improves development and reduces apoptosis of in vitro-produced blastocysts // Biol. Reprod. — 2005. — № 73. — P. 737–744.

25. Яковлев А. Ф., Дементьева Н. В., Терлецкий В. П. Связь молекулярно-генетических маркеров с продолжительностью использования молочных коров // Генетика и разведение животных. — 2014. — № 4. — Р. 3–7.
26. Nicolini P. Carriquiry M., Meikle A. A polymorphism in the insulin-like growth factor 1 gene is associated with postpartum resumption of ovarian cyclicity in Holstein-Friesian cows under grazing conditions // Acta Vet. Scand. — 2013. — Doi: 10.1186/1751-0147-55-11.
27. Kommadath A., Woelders H., Beerda B., Mulder H. A., A. C. de Wit, Veerkamp R. F., M. F. W. te Pas and Smits M. A. Gene expression patterns in four brain areas associate with quantitative measure of estrous behavior in dairy cows // BMC Genomics. — 2011. — № 12. — P. 200–210.
28. Schulman N. F., Sahana G., Lund M. S., Viitala S. M. Quantitative trait loci for fertility traits in Finnish Ayrshire cattle // Genet Sel Evol. — 2008. — V. 40. — № 2. — P. 195–214.
29. Brian W. K. and Morris C. A. A Major Gene for Bovine Ovulation Rate // PLoS One. — 2015. — Doi: 10.1371/journal.pone.0129025.
30. Mullen M. P., Lynch C. O., Waters S. M., Howard D. J., O'Boyle P., Kenny D.A., Buckley F., Horan B., Diskin M. G. Single nucleotide polymorphisms in the growth hormone and insulin-like growth factor-1 genes are associated with milk production, body condition score and fertility traits in dairy cows // Genet Mol Res. — 2011. — V. 10. — № 3. — P. 1819–1830.
31. Killeen A. P., Morris D. G., Kenny D. A., Mullen M. P., Diskin M. G. and Waters S.M. Global gene expression in endometrium of high and low fertility heifers during the mid-luteal phase of the estrous cycle // BMC Genomics. — 2014. — 15, 1. — P. 234–252.

Yakovlev A. F., Plemjashov K. V.

Molecular markers in the increase of dairy cattle reproduction

Abstract. *The analysis of the signs marking the reproduction of dairy cattle mainly in connection with the development and implementation of genomic selection. Search causal mutations expand the obvious possibilities for increasing reproductive qualities. The inclusion of selection markers, particularly SNP associations with indicators of reproduction would be of great benefit to the livestock. Currently a significant effect on the improvement of reproduction have use in selection of haplotypes and genetic defects responsible for fetal death. Haplotype is a combination of alleles at different locations of the chromosomes that are passed as a linkage group. The negative effects of a number of haplotypes showed an increase in the number of inseminations before fertilization at $3,4 \pm 1,5$ for BH1, at $3,0 \pm 0,8$ — for HH2, and $3,2 \pm 0,4$ — for HH3 compared with the average. One important task is to find and test the causal mutations for BH1, HH2 and HH3, HH4, HH5 that will improve the diagnostic tests on the mononucleotide polymorphism (SNP), which can be added to commercial SNP-chips and used in breeding dairy cattle.*

Keywords: dairy cattle, reproduction, SNP, genomic evaluation, markers, selection.

Authors:

Yakovlev Alexandr Fyodorovich — Dr., Prof., Head of the Department of Genetics and Biotechnology of the Russian research institute of farm animal genetics and breeding — branch of the L. K. Ernst Federal science center for animal husbandry, St.Petersburg, p.Tjarlevo, Moskovskoe shosse 55a; 196601; e-mail: afyakov@mail.ru;

Plemjashov Kirill Vlsdimirovich — Dr. Habil. (Vet. Sci.), corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, director of the Russian research institute of farm animal genetics and breeding — branch of the L. K. Ernst Federal science center for animal husbandry, St.Petersburg, p.Tjarlevo, Moskovskoe shosse 55a; 196601; e-mail: spbvniigen@mail.ru.

References

1. Miglior F. Impact of inbreeding — Managing a declining Holstein gene pool / F. Miglior // In Proceedings of the 10th World Holstein Friesian Federation Conference Sydney. — Australia. — 2000. — P. 108–113.
2. VanRaden P. M. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes / P. M. VanRaden, K. M. Olson, D. J. Null, J. L. Hutchison // J. Dairy Sci. — 2011. — v. 94. — P. 6153–6161.
3. VanRaden P. M. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes / P. M. VanRaden, K. M. Olson, D. J. Null, J. L. Hutchison // J. Dairy Sci. — 2011. — V. 94. — № 12. — P. 6153–6161.
4. VanRaden P. M. / P. M. VanRaden, J. R. O'Connell, G. R. Wiggans, Weigel K. A. Genomic evaluations with many more genotype // Genetics, selection, evolution. — 2011. — V. 43. — № 1. — P. 10–21.
5. Fritz S., Capitan A., Djari A., Rodriguez S. C., Barbat A., Baur A., Grohs C., Weiss B., Boussaha M., Esquerré D., Klopp C., Rocha D., Boichard D. Detection of haplotypes associated with prenatal death in dairy cattle and identification of deleterious mutations in GART, SHBG and SLC37A2 // PLoS One. — 2013. — Doi: 10.1371/journal.pone.0065550.
6. Sonstegard T. S., Cole J. B., VanRaden P. M., Van Tassell C. P., Null D. J. Identification of a nonsense mutation in CWC15 associated with decreased reproductive efficiency in Jersey cattle // PLoS. — 2013. — Doi: 10.1371/journal.pone.0054872.
7. Charlier C., Agerholm J.S., Coppieters W., Karlskov-Mortensen P., Li W. A deletion in the bovine FANCI gene compromises fertility by causing fetal death and brachyspina // PLoS One. — 2012. — Doi: 10.1371/journal.pone.0043085.
8. Sahana G, Nielsen U. S., Aamand G. P., Lund M. S., Guldbrandtsen B. Novel harmful recessive haplotypes identified for fertility traits in Nordic Holstein cattle // PLoS One. — 2013. — Doi: 10.1371/journal.pone.0082909.
9. Fritz S, Capitan A, Djari A, Rodriguez S. C., Barbat A., Baur A., Grohs C., Weiss B., Boussaha M., Esquerré D., Klopp C., Rocha D., Boichard D. Detection of haplotypes associated with prenatal death in dairy cattle and identification of deleterious mutations in GART, SHBG and SLC37A2 // PLoS One. — 2013. — Doi: 10.1371/journal.pone.0065550.
10. VanRaden P. M. J Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes // J. Dairy Sci. — 2011. — V. 94. — № 12. — P. 6153–6161.
11. Cochran S. D., Cole J. B., Null D. J. and Hansen P.J. Discovery of single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with fertility and production traits in Holstein cattle // BMC Genet. — 2013. — Doi: 10.1186/1471-2156-14-49.
12. Høglund J. K., Guldbrandtsen B., Su G., Thomsen B., Lund M. S. Genome scan detects quantitative trait loci affecting female fertility traits in Danish and Swedish Holstein cattle // J. Dairy Sci. — 2009. — V. 92. — № 5. — P. 2136–2143.
13. Høglund J. K., Sahana G., Brøndum R. F., Guldbrandtsen B., Buitenhuis B., and Lund M.S. Fine mapping QTL for female fertility on BTA04 and BTA13 in dairy cattle using HD SNP and sequence data // BMC Genomics. — 2014. — V. 15. — № 1. — P. 790–796.
14. Høglund J. K., Guldbrandtsen B., Lund M. S., Sahana G. Identification of genomic regions associated with female fertility in Danish Jersey using whole genome sequence data // BMC Genet. — 2015. — № 16. — P. 60–69.
15. Høglund J. K., Sahana G., Guldbrandtsen B., Lund M. S. Validation of associations for female fertility traits in Nordic Holstein, Nordic Red and Jersey dairy cattle // BMC Genet. — 2014. — № 15. — P. 8–15.
16. Druet T., Fritz S., Boussaha M., Ben-Jemaa S., Guillaume F., Derbala D., Zelenika D., Lechner D., Boichard C., Gut I.G., Eggen A., Gautier M. Fine mapping of quantitative trait loci affecting female fertility in dairy cattle on BTA03 using a dense single-nucleotide polymorphism map // Genetics. — 2008. — V. 178. — № 4. — P. 2227–2235.
17. Kadri N. K., Goutam S., Charlier C., Iso-Touru T., Guldbrandtsen B., Karim L., Nielsen U. S., Panitz F., Aamand G.P, Schulman N., Georges M., Vilkkilä J., Lund M.S. and Druet T. A 660-Kb Deletion with Antagonistic Effects on Fertility and Milk Production Segregates at High Frequency in Nordic Red Cattle: Additional Evidence for the Common Occurrence of Balancing Selection in Livestock // PLoS Genet. — 2014. — Doi: 10.1371/journal.pgen.1004049.
18. Strucken E. M., Bortfeldt R. H., Tetens J., Thaller G. and Brockmann G. A. Genetic effects and correlations between production and fertility traits and their dependency on the lactation-stage in Holstein Friesians // BMC Genet. — 2012. — № 13. — P. 108–117.

19. Minozzi G., Nicolazzi E. L., Stella A., Biffani S., Negrini R., Lazzari B., Ajmone-Marsan P. and Williams J. L. Genome Wide Analysis of Fertility and Production Traits in Italian Holstein Cattle // PLoS One. — 2013. — № 8. — P. 11–18.
20. Schulman N. F., Sahana G., Lund M. S., Viitala M. and Vilkki J. H. Quantitative trait loci for fertility traits in Finnish Ayrshire cattle // Genet Sel Evol. — 2008. — V. 40. — № 2. — P. 195–214.
21. Aliloo H., Pryce J. E., González-Recio O., Cocks B. G. and Hayes B. J. Validation of markers with non-additive effects on milk yield and fertility in Holstein and Jersey cows // BMC Genet. — 2015. — № 16. — P. 89–105.
22. Höglund J. K., Guldbrandtsen B., Su. G., Thomsen B., Lund M. S. Genome scan detects quantitative trait loci affecting female fertility traits in Danish and Swedish Holstein cattle // J Dairy Sci. — 2009. — V. 92. — № 5. — P. 2136–2143.
23. Clempson A. M., Pollott G. E., Brickell J S., Bourne N. E., Munce N., Wathes D. C. Evidence that leptin genotype is associated with fertility, growth, and milk production in Holstein cows // J. Dairy Sci. — 2011. — V. 94. — № 7. — P. 3618–3628.
24. Boelhaue, M., Sinowatz, F., Wolf, E., and Paula-Lopes, F. F. Maturation of bovine oocytes in the presence of leptin improves development and reduces apoptosis of in vitro-produced blastocysts // Biol. Reprod. — 2005. — № 73. — P. 737–744.
25. Jakovlev A. F., Dement'eva N. V., Terleckij V. P. Genetic nature of hereditary diseases cattle and molecular genetic methods of diagnosis // Genetika i razvedenie zhivotnyh. — 2014. — № 4. — P. 3–7.
26. Nicolini P. Carriquiry M., Meikle A. A polymorphism in the insulin-like growth factor 1 gene is associated with postpartum resumption of ovarian cyclicity in Holstein-Friesian cows under grazing conditions // Acta Vet. Scand. — 2013. — Doi: 10.1186/1751-0147-55-11.
27. Kommadath A., Woelders H., Beerda B., Mulder H. A., A. C. de Wit, Veerkamp R. F., M. F. W. te Pas and Smits M. A. Gene expression patterns in four brain areas associate with quantitative measure of estrous behavior in dairy cows // BMC Genomics. — 2011. — № 12. — P. 200–210.
28. Schulman N. F., Sahana G., Lund M. S., Viitala S. M. Quantitative trait loci for fertility traits in Finnish Ayrshire cattle // Genet Sel Evol. — 2008. — V. 40. — № 2. — P. 195–214.
29. Brian W. K. and Morris C. A. A Major Gene for Bovine Ovulation Rate // PLoS One. — 2015. — Doi: 10.1371/journal.pone.0129025.
30. Mullen M. P., Lynch C. O., Waters S. M., Howard D. J., O'Boyle P., Kenny D.A., Buckley F., Horan B., Diskin M. G. Single nucleotide polymorphisms in the growth hormone and insulin-like growth factor-1 genes are associated with milk production, body condition score and fertility traits in dairy cows // Genet Mol Res. — 2011. — V. 10. — № 3. — P. 1819–1830.
31. Killeen A. P., Morris D. G., Kenny D. A., Mullen M. P., Diskin M. G. and Waters S.M. Global gene expression in endometrium of high and low fertility heifers during the mid-luteal phase of the estrous cycle // BMC Genomics. — 2014. — 15, 1. — P. 234–252.