

Е. Н. Коновалова, О. В. Костюнина

Распространение генетических дефектов множественного артрогрипоза (AM) и дубликации развития (DD) среди российских популяций крупного рогатого скота абердин-ангусской породы

Аннотация. В данной статье рассматриваются генетические дефекты множественного артрогрипоза и дубликации развития. На базе ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л. К. Эрнста были изучены мутации, являющиеся причинами возникновения AM и DD, и на основании полученных знаний разработаны тест-системы, базирующиеся на применении метода ПЦР, для выявления мутантных аллелей. Посредством разработанных тест-систем нами проведено исследование 2585 голов крупного рогатого скота абердин-ангусской породы, в том числе 2244 быков, 270 коров и 71 ремонтная телка. Все животные принадлежали тридцати восьми хозяйствам, расположенным в Центральном и Северо-Западном Федеральных округах Российской Федерации. Все исследуемое поголовье проанализировано на наличие генетического дефекта дубликации развития (DD). Животные двенадцати популяций ($n=1206$) проанализированы также на наличие генетического дефекта множественного артрогрипоза (AM). Анализ показал наличие животных-носителей AM в трех из двенадцати исследуемых популяций в частотах 0,7–1,0%, а животных-носителей DD — во всех исследованных группах в частотах 0,7–38,2%. Полученные результаты, в частности, высокие частоты встречаемости животных-носителей DD, являются отражением беспорядочной в отношении генетических дефектов селекции животных и подтверждают необходимость разработки как мер диагностики, так и стратегии контроля генетических аномалий крупного рогатого скота абердин-ангусской породы на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: крупный рогатый скот, абердин-ангусская порода, генетический дефект, дубликация развития, множественный артрогрипоз, AM, DD.

Авторы:

Коновалова Е. Н. — кандидат биологических наук, konoval-elena@yandex.ru;

Костюнина О. В. — доктор биологических наук, kostolan@yandex.ru;

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста» (ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л. К. Эрнста); Россия, 142132, Московская обл., г.о. Подольск, п. Дубровицы, д. 60.

Введение. В настоящее время повышение рентабельности мясного скотоводства является одной из задач Государственной программы развития на 2013–2020 гг. [1]. Использование для этой цели крупного рогатого скота специализированных мясных пород является наиболее перспективным. Одной из таких пород является абердин-ангусская, животные которой обладают прекрасными акклиматизационными качествами и высокими показателями мясной продуктивности. Уже известны случаи, когда в результате использования племенного материала крупного рогатого скота абердин-ангусской породы достигалось повышение мраморности говядины до 60–70% [2]. Подобные факты доказывают неоспоримые преимущества от использования данной породы.

Однако, основной проблемой использования животных абердин-ангусской породы является наличие генетических дефектов, которые при своем

проявлении способны нанести весьма серьезный экономический ущерб.

В России изучение генетических дефектов, характерных для абердин-ангусской породы крупного рогатого скота, проводится относительно недавно [2–5], и особое внимание было уделено генетическим дефектам множественного артрогрипоза и дубликации развития [4, 5].

Множественный артрогрипоз (Arthrogriposis multiplex, AM) является летальным генетическим дефектом (I класса) и его проявление влечет за собой экономический ущерб, заключающийся в рождении мертворожденных телят или их ранней гибели [6].

Дубликации развития (Developmental duplication, DD) — генетический дефект II класса — не летальный, но его проявление крайне нежелательно вследствие необходимости дополнительных затрат на лечение больных животных [7].

В 2017–2018 гг. нами были разработаны тест-системы для идентификации мутантных аллелей, обуславливающих возникновение АМ и DD [4, 5] и изучены генетические дефекты множественного артрогрипоза и дубликации развития [8, 9].

Целью настоящей работы было проведение массового скрининга крупного рогатого скота абердин-ангусской породы, разводимого на территории Российской Федерации, по генетическим дефектам множественного артрогрипоза и дубликации развития для оценки распространения животных-носителей мутантных аллелей в России.

Материал и методы. В качестве материала исследований были использованы пробы ДНК из коллекции биоматериалов ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л. К. Эрнста, полученные от животных абердин-ангусской породы, разводимых на территории субъектов Центрального (популяции №№ 1–10, 12–38) и Северо-Западного (популяция № 11) федеральных округов Российской Федерации. Исследование проводилось на 38 популяциях абердин-ангусов (n=2585), в том числе 35 популяциях быков (n=2244), 2 популяциях коров (n=270) и 1 популяции ремонтных телок (n=71). Количество животных и их принадлежность к определенной группе отражены в таблице 1.

Выделение ДНК проводилось из проб ткани (ушной выщип, кровь) животных при помощи методов, стандартно применяемых в лаборатории молекулярных основ селекции ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста.

Идентификацию носителей генетических дефектов АМ и DD проводили путем использования разработанных в ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л. К. Эрнста молекулярно-генетических тест-систем [4, 5].

Группы №№ 1–12 были исследованы на наличие генетических дефектов множественного артрогрипоза и дубликации развития, а популяции №№ 13–38 — только на генетический дефект дубликации развития.

Результаты и обсуждение. Результаты анализа представлены на рисунке 1. И если животные-носители генетического дефекта множественного артрогрипоза (АМС) встречались лишь в трех из двенадцати исследуемых популяций с небольшой частотой (0,7–1,0%), то животные-носители генетического дефекта дубликации развития (DDC) присутствовали во всех исследованных группах. Наибольшее количество DDC-животных (25,0–38,2%) было зарегистрировано в четырех популяциях (№№ 1, 9, 37, 38). В двадцати одной из исследуемых популяций (№№ 3, 5–8, 10–25) частота встречаемости носителей мутантного DD-аллеля находилась в пределах 0,7–10,0%, а в тринадцати популяциях (№№ 2, 4, 26–36) этот показатель составил 11,9–21,1%.

В среднем, частота встречаемости АМС-животных составила 0,2%, а DDC-животных — 11,8%.

Следует отметить, что в результате наших исследований животных, являющихся носителями одновременно двух рассматриваемых дефектов (АМ и DD), обнаружено не было.

Ранее мы уже проводили исследование российского крупного рогатого скота абердин-ангусской породы по генетическим дефектам множественного артрогрипоза и дубликации развития, по результатам которых частота встречаемости АМС-животных составляла 0,87–1,06% [4], DDC-животных — 0,9–12,8% [5].

Проведенный широкомасштабный скрининг показал, что частота встречаемости множественного

Таблица 1. Состав исследуемых популяций

№ п/п	Группа	Кол-во, гол.	№ п/п	Группа	Кол-во, гол.	№ п/п	Группа	Кол-во, гол.
1	быки	20	14	коровы	169	27	быки	37
2	быки	43	15	быки	32	28	быки	91
3	быки	103	16	быки	32	29	быки	49
4	быки	46	17	быки	32	30	быки	35
5	быки	30	18	быки	27	31	быки	57
6	быки	185	19	быки	24	32	быки	27
7	ремонтные телки	71	20	быки	102	33	быки	64
8	быки	150	21	быки	47	34	быки	34
9	быки	23	22	быки	28	35	быки	48
10	быки	152	23	быки	109	36	быки	38
11	быки	282	24	быки	24	37	быки	51
12	коровы	101	25	быки	40	38	быки	34
13	быки	89	26	быки	59			

артрогрипоза сопоставима с обнаруженной ранее, в то же время носители дефекта дупликации развития в ряде случаев встречались в несколько раз чаще.

На сегодняшний день самым обширным источником информации по генетическим дефектам крупного рогатого скота абердин-ангусской породы является Американская ассоциация абердин-ангусов (AAA). Мы провели анализ животных (коров и быков), зарегистрированных в базе данных этой ассоциации, по частотам встречаемости животных-носителей генетических дефектов множественного артрогрипоза и дупликации развития за все годы исследования рассматриваемых дефектов [10, 11]. Результаты представлены на рисунке 2.

Следует пояснить, что первый случай множественного артрогрипоза был зарегистрирован в 2002 году D. Steffen [8] и лишь в 2008 г. была идентифицирована мутация, обуславливающая возникновение заболевания и разработана тест-система для диагностики АМ [12]. Клинические случаи полимелии (дополнительных конечностей) впервые были описаны Denholm and Martin в 2011 году. Позднее (2013 г.) при помощи исследования геномных ассоциаций между больными и здоровыми телятами (GWAS, genome-wide association studies) были получены предварительные данные о мутации, являющейся причиной данной аномалии, и заболевание получило название дупликации развития [9]. В 2014 году мутация была раскрыта Beever J. E. et. al., и создан первый ДНК-тест для диагностики DD [13].

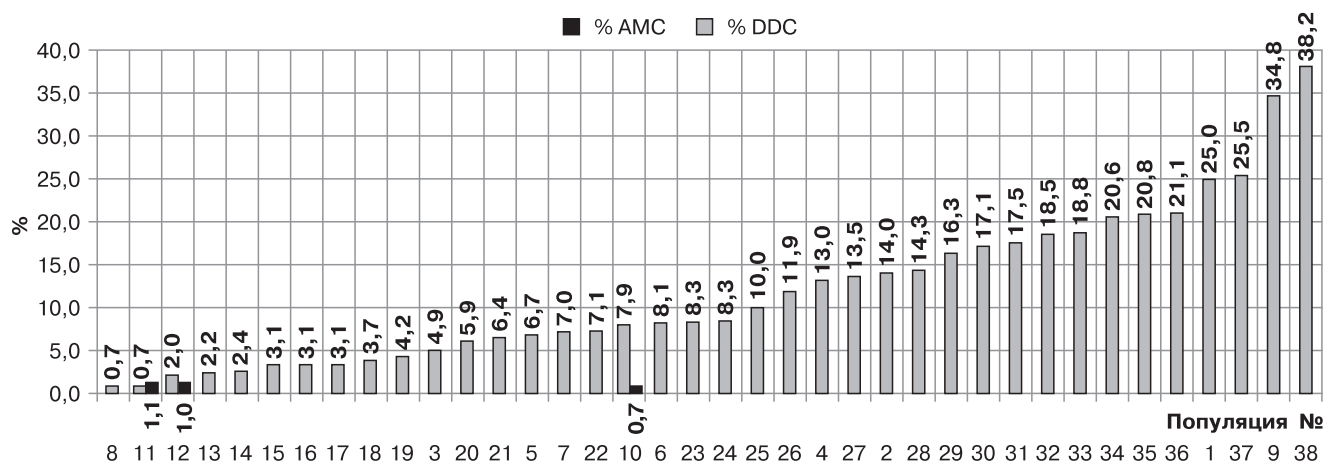


Рис. 1. Частоты встречаемости генетических дефектов АМ и DD на территории России.

Примечание: АМ — животные-носители множественного артрогрипоза (Arthrogriposis multiplex carriers), DD — животные-носители дупликации развития (Developmental duplication carriers)

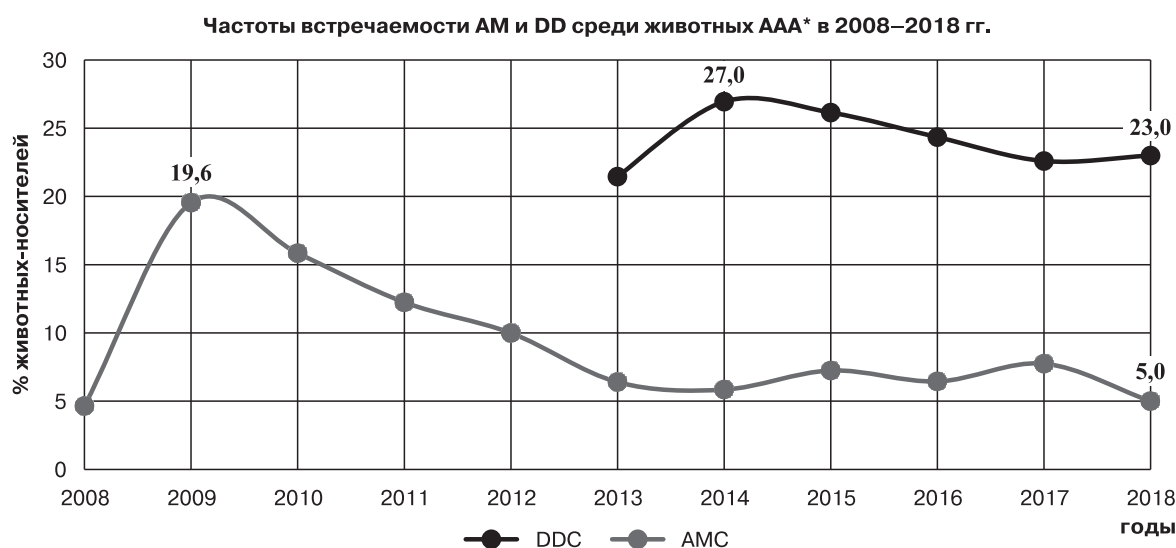


Рис. 2. Частота встречаемости животных-носителей множественного артрогрипоза и дупликации развития среди животных, зарегистрированных в Американской ассоциации абердин-ангусской породы.

Примечание: AAA — Американская ассоциация абердин-ангусской породы.
АМ — животные-носители множественного артрогрипоза (Arthrogriposis multiplex carriers).
DD — животные-носители дупликации развития (Developmental duplication carriers)

Американская ассоциация абердин-ангусской породы располагает данными по количеству животных-носителей генетических дефектов АМ и DD, начиная с 2008 и 2014 гг., соответственно. Анализ показал, что наибольшая частота встречаемости животных-носителей пороков АМ и DD среди животных ААА регистрировалась в первые годы генетического тестирования (рис. 2). В последующие годы наблюдалась тенденция к снижению данного показателя, обусловленная, вероятнее всего, наличием контроля за генетическими дефектами, осуществляемого при помощи специально разработанной Политики Американской ассоциации абердин-ангусов в отношении генетических дефектов, в которой, помимо обязательной отметки о статусе животного по генетическим дефектам, четко прописаны правила регистрации и использования животных-носителей [14]. Следует отметить, что, несмотря на наличие подобного контроля в настоящее время в ААА все-таки присутствуют животные-носители АМ и DD в частоте 5,0 и 23,0%, соответственно.

Данные, полученные нашей лабораторией по частотам встречаемости животных-носителей множественного артрогриποза, имеют невысокие значения (0,7–1,0%), которые при отсутствии контроля могут возрасти.

Результаты анализа распространения дупликации развития находятся в широком диапазоне (0,7–38,2%). С одной стороны, высокие частоты встречаемости данного генетического дефекта вполне ожидаемы в связи с отсутствием методов контроля генетических дефектов в России, а с другой — такой высокий процент DD-животных является тревожным сигналом того, что в скором времени не исключено массовое появление животных с клиническими признаками дупликации развития.

Выводы. Как показывают результаты исследований, животные носители мутантных аллелей, обуславливающих проявление генетических дефектов множественного артрогриποза и дупликации развития, встречаются с разной частотой во многих популяциях крупного рогатого скота абер-

дин-ангусской породы, разводимых на территории Российской Федерации. Наличие даже небольшого количества животных-носителей генетических дефектов является основанием для их контроля, так как беспорядочное в отношении генетических дефектов разведение может привести к появлению животных с фенотипическим проявлением наследственных заболеваний и, как следствие, соответствующему экономическому ущербу.

Анализ распространения генетических дефектов АМ и DD среди животных, зарегистрированных в Американской ассоциации абердин-ангусов, демонстрирующий тенденцию снижения количества животных-носителей год от года, подтверждает правильность выбранной стратегии контроля, осуществляемой путем практического применения Политики данной ассоциации в отношении генетических дефектов.

Отсутствие в России аналогичного контроля подвергает нашу страну риску распространения животных с признаками множественного артрогриποза и дупликации развития.

Разработка собственных методов идентификации животных-носителей и скрининг поголовья крупного рогатого скота абердин-ангусской породы по генетическим дефектам множественного артрогриποза и дупликации развития дает возможность получать информацию о животных-носителях данных аномалий развития. Благодаря полученным знаниям появится возможность вести селекцию, позволяющую использовать животных-носителей мутаций АМ или DD без выбраковки путем предотвращения их скрещивания между собой, и получать от них здоровое потомство, что является гораздо лучшей стратегией по сравнению с простым выведением животных, от которых было получено потомство с аномалиями развития, из селекционного процесса, так как позволяет сохранить генетический потенциал стада. Данные мероприятия скажутся наилучшим образом как на здоровье животных, так и на рентабельности отрасли мясного скотоводства в целом.

Исследования были проведены в рамках выполнения задания Министерства образования и науки АААА-А18-118021590138-1 в 2019 году

Литература

1. Государственная программа развития сельского хозяйства и регулирования рынков сельскохозяйственной продукции, сырья и продовольствия на 2013–2020 годы: утв. постановлением Правительства Российской Федерации от 14.07.2012. — № 717. — С. 66.
2. Коновалова Е. Н. Генетические дефекты мясных пород крупного рогатого скота и стратегии их контроля / Е. Н. Коновалова, Е. А. Гладырь, О. В. Костюнина, Н. А. Зиновьева // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2017. — №7. — С. 42–52.

3. Konovalova E. N. Congenital defects of beef cattle breeds and general principles of their prevention / E. N. Konovalova, E. A. Gladyr', O. V. Kostyunina // Journal of Agriculture and Environment. — 2017. — № 2(3). — P. 3.
4. Коновалова Е. Н. Генетический дефект множественного артрогрипоза и его ДНК-диагностика у крупного рогатого скота абердин-ангусской породы / Е. Н. Коновалова, О. В. Костюнина, О. С. Романенкова // Достижение науки и техники АПК. — 2018. — № 2. — Т. 32. — С. 58–61.
5. Коновалова Е. Н. ДНК-диагностика генетического дефекта дубликации развития (DD) у крупного рогатого скота абердин-ангусской породы / Е. Н. Коновалова, О. В. Костюнина // Молочное и мясное скотоводство. — 2018. — № 4. — С. 20–23.
6. Gholap P. N. Genetic Diseases in Cattle: A Review / P. N. Gholap, D. S. Kale, A. R. Sirothia // Research Journal of Animal, Veterinary and Fishery Sciences. — 2014. — Vol. 2. — № 2. — P. 24–33.
7. McClure M. Genetic Disease and Trait Information for IDB / M. McClure, J. McClure // Genotyped Animals in Ireland. — 2016. — P. 43.
8. OMIA — Online Mendelian inheritance in animals. [Электронный ресурс]. URL: <http://omia.org/OMIA002135/9913> (дата обращения: 21.01.2016).
9. OMIA — Online Mendelian Inheritance in Animals. [Электронный ресурс]. URL: <http://omia.org/OMIA002103/9913/> (дата обращения 07.02.2017).
10. American Angus Association. Arthrogryposis Multiplex Information. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.angus.org/pub/am/aminfo.aspx> (дата обращения 04.02.2019).
11. Genetic conditions and factors. Carriers of developmental duplication (DDC) American Angus Association. // [Электронный ресурс]. URL: <http://www.angus.org/Pub/DefectsAnnList.aspx?def=CAAAAIrpx7RV6QI2glZdxl%2fU1QA%3d&car=BgAAAK5Q0D8%2b90xmLBMJB9TqTUw%3d> (дата обращения 04.02.2019).
12. Beever J. E. Likely presence of lethal genetic defect in a specific line of Angus cattle. 2008. [Электронный ресурс]. URL: http://www.angus.org/pub/am/aaa_notice.pdf (дата обращения: 05.03.2017).
13. Beever J. E., Marron B. M. et al. Developmental Duplications (DD): 1. Elucidation of the underlying molecular genetic basis of polymelia phenotypes in Angus cattle. Proc. XXVIII World Buiatrics Congress, Cairns Australia: Abstract 0106, 2014.
14. American Angus Association. BREEDER'S REFERENCE GUIDE. Guidance for Angus Breeders. Revised November. 2, 2018. P. 55–63. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.angus.org/pub/brg.pdf>. (дата обращения 05.02.2019).

Konovalova E., Kostyunina O.

Spread of the arthrogryposis multiplex (AM) and developmental duplication (DD) genetic defects among the Russian populations of aberdeen angus cattle

Abstract. In this paper it have been described the genetic defects of arthrogriposis multiplex (AM) and developmental duplication (DD). In 2018 in L.K. Ernst Federal Science Center, the mutations caused AM and DD were studied, and on the base of obtained knowledges, it have been developed PCR test systems for the detection of the mutant alleles. By means the developed test systems we carried out the investigation of 2585 heads of cattle including 2244 bulls, 270 cows and 71 repair heifers. All animals belonged to thirty-eight populations breeding in different subjects of Russian Federation (Central and North-West Federal districts). All investigated livestock (n=2585) was analyzed on Developmental duplication genetic defect. The animals of twelve populations

(n=1206) have been also investigated on genetic defect of arthrogriposis multiplex. The analysis has shown the presence the animals-carriers of arthrogriposis multiplex in three of twelve investigated populations in frequencies of 0.7–1.0%, and animals-carriers of genetic defect developmental duplication — in all populations in frequencies of 0.7–38.2%. The obtained results is the reflection of the chaotic in relation of genetic defects animals selection and confirm the necessity of development as the diagnostic measures as a strategy of the genetic anomalies control in Aberdeen Angus cattle on territory of Russian Federation.

Key words: cattle, Aberdeen Angus breed, genetic defect, Developmental duplication, Arthrogriposis multiplex, AM, DD.

Authors:

Konovalova E. — PhD (Biol. Sci.); konoval-elena@yandex.ru;

Kostyunina O. — PhD (Biol. Sci.); kostolan@yandex.ru.

Federal Science Center for Animal Husbandry named after Academy Member L. K. Ernst; Dubrovitsy 60, Podolsk Municipal District, Moscow Region, 142132 Russia.

References

1. The state program for the development of agriculture and regulation of markets for agricultural products, raw materials and food for 2013-2020: approved. Decree of the Government of the Russian Federation dated 14.07.2012. — № 717. — p. 66.
2. Konovalova E. N. Genetic defects of cattle meat breeds and strategies for their control / E. N. Konovalova, E. A. Gladyr, O. V. Kostyunina, N. A. Zinovyeva // Veterinary science, zootechny and biotechnology. — 2017. — № 7. — P. 42–52.
3. Konovalova E. N. Congenital defects of beef cattle breeds and general principles of their prevention / E. N. Konovalova, E. A. Gladyr, O. V. Kostyunina // Journal of Agriculture and Environment. — 2017. — № 2 (3). — P. 3.
4. Konovalova E. N. Genetic defect of multiple arthrogriposis and its DNA diagnosis in cattle of the Aberdeen-Angus breed / E. N. Konovalova, O. V. Kostyunina, O. S. Romanenkova // Achievement of science and technology of the AIC. — 2018. — № 2. — V. 32. — P. 58–61.
5. Konovalova E.N. DNA diagnostics of the genetic defect of development duplication (DD) in Aberdeen-Angus cattle / E.N. Konovalova, O.V. Kostyunina // Dairy and Beef Cattle Breeding. — 2018. — №4. — P. 20–23.
6. Gholap P. N. Genetic Diseases in Cattle: A Review / P. N. Gholap, D. S. Kale, A. R. Sirothia // Research Journal of Animal, Veterinary and Fishery Sciences. — 2014. — Vol. 2. — № 2. — P. 24–33.
7. McClure M. Genetic Disease and Trait Information for IDB / M. McClure, J. McClure // Genotyped Animals in Ireland. — 2016. — P. 43.
8. OMIA — Online Mendelian inheritance in animals. [Electronic resource]. URL: <http://omia.org/OMIA002135/9913> (access date: 01/21/2016).
9. OMIA — Online Mendelian Inheritance in Animals. [Electronic resource]. URL: <http://omia.org/OMIA002103/9913/> (access date 07.02.2017).
10. American Angus Association. Arthrogriposis Multiplex Information. [Electronic resource]. URL: <http://www.angus.org/pub/am/aminfo.aspx> (contact date 02/04/2019).
11. Genetic conditions and factors. Carriers of developmental duplication (DDC) American Angus Association. // [Electronic resource]. URL: <http://www.angus.org/Pub/DefectsAnmList.aspx?def=CAAAAIrxp7RV6Q12glZdxl%2fU1QA%3d&car=BgAAAK5Q0D8%2b90xmLBMJB9TqTUw%3d> (access date: 04.02.2019).
12. Beever J. E. Likely presence of lethal genetic defect in a specific line of Angus cattle. 2008. [Electronic resource]. URL: http://www.angus.org/pub/am/aaa_notice.pdf (access date: 05.03.2017).
13. Beever J. E., Marron B. M. et al. Developmental Duplications (DD): 1. Elucidation of the phenotypes in Angus cattle. Proc. XXVIII World Buiatrics Congress, Cairns Australia: Abstract 0106, 2014.
14. American Angus Association. BREEDER'S REFERENCE GUIDE. Guidance for Angus Breeders. Revised November. 2, 2018. P. 55–63. [Electronic resource]. URL: <http://www.angus.org/pub/brg.pdf>. (the date of circulation 05.02.2019).