Моногенные наследственные дефекты и их роль в воспроизводстве

Публикуется в авторской редакции

Наталия ЗИНОВЬЕВА,
доктор биологических наук
Николай СТРЕКОЗОВ,
доктор сельскохозяйственных наук
ВИЖ им. Л.К. Эрнста
Геннадий ЕСКИН,
доктор сельскохозяйственных наук
Ирина ТУРБИНА,
кандидат биологических наук
ОАО «ГЦВ»
Иван ЯНЧУКОВ
Александр ЕРМИЛОВ,
доктора сельскохозяйственных наук
ОАО «Московское» по племенной работе»

Генные и геномные технологии открывают новые возможности в повышении результативности селекционно-племенной работы в животноводстве. Методы ДНК-анализа находят применение в контроле достоверности происхождения, в повышении точности оценки племенной ценности, в оценке уровня фактической (генетической) гомозиготности, в контроле моногенных признаков, включая идентификацию животных – носителей рецессивных наследственных дефектов.

В статье, опубликованной в № 3 журнала, были рассмотрены области применения геномной оценки и ее роль в повышении результативности селекции, представлены первые результаты в направлении создания отечественной системы для популяции Московской области. Многочисленные отклики читателей на данную публикацию, а также интерес к другим аспектам применения ДНК-технологий послужили импульсом для написания серии статей, основанных как на анализе мировой науки и практики, так и на результатах собственных исследований авторов, иллюстрирующих возможности методов молекулярной генетики для решения практических задач животноводства.

Исследования выполнены при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России, уникальный идентификатор проекта RFMEFI-60414X0062.

Одним из основных факторов, определяющих эффективность молочного животноводства, является уровень воспроизводства стада. Однако в последние десятилетия во всем мире наблюдается стойкая тенденция к снижению воспроизводительной способности коров, и эта проблема становится одной из главных в современном молочном животноводстве. До недавнего времени в качестве определяющего негативного фактора рассматривали рост молочной продуктивности. Так, например, в США за период с 1960 до 2000 г. достигнуто практически удвоение удоя коров (с 6300 до 11 800 кг), при этом сервис-период увеличился с 126 до 169 дней, число осеменений, требующихся для достижения стельности, — с 1,8 до 3, интервал между отелами — с 13,5 до 14,9 месяцев, а степень стельности после первого осеменения снизилась с 62 до 34%. Аналогичные тенденции наблюдаются во всех странах с развитым молочным животноводством, в том числе и в России.

Недавние исследования показали, что лишь половина наблюдаемого снижения воспроизводительной способности у высокопродуктивных коров обусловлена непрямым ответом на действие селекции на повышение уровня молочной продуктивности, в частности вследствие отрицательного баланса энергии во время пика лактации. Определяющая роль в снижении воспроизводительных качеств коров в настоящее время отводится генетическим факторам. Это утверждение базируется на открытии в геноме человека рецессивных мутаций в последовательности ДНК, которые в гомозиготном состоянии могут быть летальными, приводя к эмбриональной гибели (мутации, приводящие к утрате функций, LoF-мутации). Было доказано, что геном обычного человека несет более 100 LoF-мутаций. Принимая во внимание высокое сходство геномов млекопитающих, следует ожидать наличие неменьшего числа таких мутаций и в геноме домашних животных.

Одним из основных факторов, обусловливающих возрастание негативного влияния LoF-мутаций на воспроизводительные качества коров, является наблюдаемый поступательный рост гомозиготности в культурных породах скота. Так, средний коэффициент инбридинга у голштинского скота США вырос с 0,4% в 1970 г. до 5,8% в 2012 г. Причинами этого являются относительно низкий исходный уровень генетического разнообразия в большинстве молочных пород как следствие их происхождения от ограниченного числа родоначальников, практикуемое в течение более 50 лет интенсивное использование посредством искусственного осеменения относительно небольшого числа выдающихся быков-производителей и жесткая селекция по ограниченному числу признаков. Так, некоторые голштинские быки, используемые в системе искусственного осеменения, имеют более

250 тыс. лактирующих дочерей и свыше 5 тыс. сыновей, оцененных по качеству потомства. По данным Департамента сельского хозяйства США, из приблизительно 5 тыс. быков, оцениваемых ежегодно по качеству потомства, почти 50% являются потомками десяти наиболее популярных быков.

Рецессивные генетические дефекты идентифицированы практически во всех основных породах крупного рогатого скота, при этом регулярно регистрируются случаи появления новых дефектов. Экономический вес таких дефектов обусловлен прежде всего их влиянием на фертильность коров, чем собственно на гибель плода. Селекционное значение имеют только те мутации, носителями которых являются интенсивно используемые быки-производители. Так, например, широкое распространение LoF-мутаций, обусловливающих хорошо известные дефекты «Дефицит лейкоцитарной адгезии» (BLAD) и «Комплексный порок позвоночника» (CVM), в популяциях голштинского и голштинизированного скота произошло вследствие активного использования знаменитого быка Carlin-MIvanhoeBell (USA000001667366). Только в США от него было получено более 79 тыс. дочерей, на которых имеются официальные данные о продуктивности, и более 1,2 тыс. оцененных сыновей. В качестве носителей мутаций, обусловливающих BLAD и CVM, был идентифицирован ряд выдающихся быков-производителей, оказавших существенное влияние на распространение соответствующих мутаций в популяциях **(таблица)**.

Распространению рецессивных генетических дефектов в популяциях зачастую способствует тот факт, что они являются сцепленными с генами хозяйственно полезных признаков. Основываясь на анализе около 3 млн учетных записей продуктивных параметров 1,7 млн дочерей быков с известными генотипами по CVM в американской популяции голштинов, Kue с соавторами (2005) установили, что у дочерей скрытых носителей удой за лактацию был выше в среднем на 160 кг, выход молочного жира и белка — соответственно на 4 и 5 кг.

Учитывая, что проявление рецессивных генетических дефектов возможно только в случае перехода мутантного аллеля в гомозиготное состояние, основной стратегией элиминации негативного влияния LoF-мутаций является недопущение спаривания быков и коров — скрытых носителей (от такого спаривания следует ожидать появления 25% эмбрионов с гомозиготным по LoF-мутации генотипом, характеризующихся смертностью на разных стадиях стельности). Определяющую роль в разработке такой стратегии играет ДНК-диагностика генов наследственных заболеваний.

Быки-производители, внесшие заметный вклад в распространение мутаций, обусловливающих наследственные дефекты BLAD и CVM

Родоначальник		Быки-производители — скрытые носители мутаций
USA000001441440 (007H000543) Pennstate **IVANHOE** Star(1963)	CVM	USA000001667366 Carlin-M Ivanhoe **BELL** (1974), F1
		USA000001964484 **SOUTHWIND** Bell Of Bar-Lee (1984), F2
		NLDM000316419721 Delta Cleitus **JABOT** 2247419 (1989), F2
		USA 000002065871 Highlight **CONVERSE**-ET (1987), F3
		USA000002249055 Wa-Del **CONVINCER** (1994), F3
		USA M1912270 Emprise **BELL ELTON** 1912270 (1983), F2
		DK234042 **KOL NIXON**
		DK 230104 **T BURMA**
	BLAD	USA000001667366 Carlin-M Ivanhoe **BELL** (1974), F1
		USA000001882141 Stan-**BITZIE** Kirk Bell Boss (1981), F2
		USA M1912270 Emprise **BELL ELTON** 1912270 (1983), F2

ОАО «Головной центр по воспроизводству сельскохозяйственных животных» и ОАО «Московское» по племенной работе» проводят постоянный мониторинг быков на носительство рецессивных генетических дефектов. Как показано на **рисунке** на примере CVM, внедрение ДНК-диагностики позволило полностью элиминировать носителей данного дефекта (ВИЖ им. Л.К. Эрнста является единственным держателем лицензии VikingGenetics на проведение ДНК-диагностики на CVM).

Следует, однако, отметить, что в мире постоянно регистрируются новые летальные генетические дефекты. Их идентификации способствует прогресс, достигнутый в развитии инструментальных методов исследования генома. Так, если более чем за 20-летний период — с 1984 по 2006 г. — в голштинской породе были идентифицированы мутации, лежащие в основе четырех селекционно значимых летальных генетических дефектов: дефицит уридинмонофосфатсинтазы, DUMPS (1984), BLAD (1992), CVM (2001), брахиспинальный синдром, BY (2010), то с 2011 по 2014 г. были идентифицированы и подтверждены по крайней мере еще пять новых дефектов (им будет посвящена наша следующая статья).

Элиминация наследственного дефекта CVM среди быков-производителей в РФ (по данным ВИЖ им. Л.К. Эрнста)

Принимая во внимание, что носителями генетических дефектов зачастую являются выдающиеся быки-производители, обладающие высоким генетическим потенциалом по продуктивным показателям, позитивный статус быков по LoF-мутации не следует рассматривать как причину для их незамедлительного исключения из воспроизводства. Основой в этом случае должен стать подбор, исключающий использование быков — скрытых носителей для осеменения коров и телок, отцы которых являются носителями аналогичного генетического дефекта, а также обязательное проведение ДНК-диагностики коров быкопроизводящей группы и ремонтных бычков. С этой целью ВИЖ им. Л.К. Эрнста проводит работу по ретроспективному анализу банка ДНК быков-производителей племпредприятий, входящих в ОАО «ГЦВ» (в настоящее время банк содержит образцы ДНК более 5 тыс. быков-производителей, содержащихся на племпредприятиях с 2004 по 2015 г.), на наличие генетических дефектов, регистрируемых породными ассоциациями во всем мире. Результаты этой работы по мере ее выполнения станут доступными племпредприятиям — владельцам быков.

Таким образом, ДНК-диагностика является действенным инструментом в предотвращении негативного влияния LoF-мутаций на воспроизводство стад. ЖР