Вестник Курганской ГСХА. 2022. № 3 (43). С. 39-44
Vestnik Kurganskoj GSHA. 2022; (3-43): 39-44

Научная статья
УДК 636.082.12
Код ВАК 4.2.5

DOI: 10.52463/22274227_2022_43_39
EDN: RUPCDK

LOF-МУТАЦИИ СВИНЕЙ (ОБЗОР)

Ирина Валерьевна Виноградова[1], Ольга Сергеевна Романенкова[2], Ольга Васильевна Костюнина[3]✉
[1, 2, 3]Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста, Дубровицы, Россия
[1]sirnik07@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7465-5534
[2]y7tteaip@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2682-6164
[3]kostolan@yandex.ru✉, https://orcid.org/0000-0001-8206-3221

Аннотация. Одной из наиболее важных экономических характеристик в свиноводстве является плодовитость. Селекция, направленная на улучшение различных признаков, включая продуктивность, фертильность и устойчивость к болезням, также привела к росту частоты мутации потери функции LoF (Loss of function). ***Цель обзора*** – анализ и обобщение имеющейся в литературных источниках информации о LoF-мутациях свиней и перспективах разработки тест-систем для идентификации носителей вредных генетических вариантов. ***Методика.*** В качестве материалов для изучения были использованы литературные источники, в которых была освещена проблема распространения генетических заболеваний сельскохозяйственных животных и содержались результаты изучения LoF-мутаций свиней. ***Результаты.*** На основании генотипирования десятков тысяч животных с помощью чипов различной плотности были идентифицированы участки генома, ассоциированные с эмбриональной и ранней постэмбриональной смертностью: делеция 212 т.п.н. в гене *BBS9*, приводящая к гибели гомозиготных животных во второй половине супоросности; делеция в гене *SPTBN4*, приводящая к сильной мышечной слабости, параличу задних конечностей и тремору; мутация в гене *POLR1B*, вызывающая полную потерю функции соответствующего белка; делеция размером 1 п.н. в гене *URB1*; инсерция длиной 63 п.н. в гене *KIF21A* (имеющие ее поросята погибают незадолго до либо во время рождения и демонстрируют различные врожденные аномалии, включая деформированные и контрактурные суставы передних и задних конечностей, нижнюю брахигнатию и сколиоз); мутация в гене миостатина (*MSTN*) сама по себе не летальная, но пораженным ею животным свойственна гибель в результате раздавливания или снижение эффективности сосания; однонуклеотидные замены в генах *MYO7A, PNKP* и *TADA2A.* ***Научная новизна.*** В обзоре представлены гены-маркеры, влияющие на фертильность и устойчивость к болезням, требующие дальнейшего подробного изучения для включения в систему геномной селекции.

Ключевые слова: свиньи, пороки развития свиней, ДНК-маркер, LoF-мутации, рецессивный летальный гаплотип, эмбриональная смертность.
Благодарности: исследования выполнены при поддержке Министерства науки и высшего образования ГЗ 0445-2021-0008, № 121052600358-5.
Для цитирования: Виноградова И.В., Романенкова О.С., Костюнина О.В. LoF-мутации свиней (обзор) // Вестник Курганской ГСХА. 2022. № 3 (43). С. 39-44. https://doi.org/10.52463/22274227_2022_43_39

Scientific article

LOF-MUTATIONS IN PIGS (REVIEW)

Irina V. Vinogradova[1], Olga S. Romanenkova[2], Olga V. Kostyunina[3]✉
[1, 2, 3]Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst, Dubrovitsy, Russia
[1]sirnik07@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7465-5534
[2]y7tteaip@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2682-6164
[3]kostolan@yandex.ru✉, https://orcid.org/0000-0001-8206-3221

Abstract. One of the most important economic characteristics in pig production is fertility. The breeding systems, aimed to improve various traits, including productivity, fertility, and disease resistance, have also increased the frequency of the LoF (Loss of function) mutation. ***The purpose of the review*** is to analyze and summarize the information available in the literature on LoF mutations in pigs and prospects for the development of test systems to identify carriers of harmful genetic variants. ***Methodology***. As materials for study, different literature sources were used, which highlighted the problem of spreading genetic diseases in farm animals and contained the results of studying LoF mutations in pigs. ***Results***. Based on the genotyping of dozens of thousands of animals using chips of various densities, the genome sections associated with embryonic and early postembryonic mortality were identified: a 212 kb deletion in the BBS9 gene, leading to death of homozygous affected animals in the second half of pregnancy; a deletion in the SPTBN4 gene resulting in severe muscle weakness, hind limb paralysis and tremor; a mutation in the POLR1B gene that causes a complete loss of function of the corresponding protein; 1 bp deletion in the URB1 gene; insertion segment 63 bp long in the KIF21A gene, (affected piglets die shortly before or during their birth and show various congenital anomalies, including deformed and contractural joints of the fore and hind limbs, lower brachygnathia and scoliosis); a mutation in the myostatin gene (MSTN), which is not in itself lethal, but affected animals are likely to die because of compression or reduced sucking efficiency; single nucleotide substitutions in the MYO7A, PNKP and TADA2A genes. ***Scientific novelty***. The review presents marker genes that affect fertility and disease resistance, and which require further detailed study to be included in the genomic selection system.

Keywords: pigs, congenital anomalies in pigs, DNA markers, LoF-mutations, lethal recessive haplotype, embryonic lethality.
Acknowledgments: the research was supported by the Ministry of Science and Higher Education GZ 0445-2021-0008, No. 121052600358-5.
For citation: Vinogradova I.V., Romanenkova O.S., Kostyunina O.V. Lof-mutations in pigs (review). Vestnik Kurganskoj GSHA. 2022; (3-43): 39-44. https://doi.org/10.52463/22274227_2022_43_39. (In Russ).

© Виноградова И.В, Романенкова О.С, Костюнина О.В., 2022

Введение. Плодовитость свиней в последние годы неуклонно растет [1]. Селекция, направленная на повышение фертильности, касается большого количества признаков, которые в совокупности влияют на общую фертильность животных. Наиболее важными для генетической изменчивости фертильности животных являются мутации потери функции LoF (Loss of function) в жизненно необходимых генах. В геноме человека примерно 33,3 % аннотированных генов имеют принципиальное значение для жизни [2]. Считается, что летальные рецессивные аллели существенно влияют на фертильность чистопородных популяций сельскохозяйственных животных [3].

Мутации, нарушающие функциональность белков, кодируемых основными генами, представляют собой LoF-мутации в генах, расположенных на аутосомах, гомозиготность по которым приводит к летальному исходу. Большинство LoF-мутаций вызывают раннюю гибель эмбриона из-за нарушений процессов имплантации или развития. Рост частоты некоторых LoF-мутаций может быть обусловлен широким использованием искусственного осеменения или являться последствием инбридинга [4].

В животноводстве популяции подвергались интенсивной селекции, что привело к относительно небольшим эффективным размерам популяций [5]. При небольшом эффективном размере популяции генетический дрейф может быстро увеличить частоту рецессивных аллелей и, как следствие, летальных исходов в популяции. Хотя геномный отбор позволил существенно улучшить различные признаки, включая продуктивность, фертильность и устойчивость к болезням [6], он не дает большого преимущества по сравнению с традиционным отбором, когда дело доходит до контроля частоты рецессивных летальных мутаций [7].

Возрастающий интерес к характеристике мутаций, связанных с летальностью, обусловлен в первую очередь их отрицательным влиянием на экономическую эффективность свиноводческих хозяйств. Ущерб обусловлен увеличением затрат на медикаментозное лечение и снижением продуктивных показателей больных животных. В некоторых отдельно взятых хозяйствах такие аномалии могут встречаться с достаточно высокой частотой и приводить к существенным экономическим потерям [8].

Таким образом, диагностика LoF-мутаций, приводящих к снижению или отсутствию функции белка и ассоциированных с летальными наследственными заболеваниями, становится одним из ключевых элементов в системе генетического мониторинга популяций сельскохозяйственных животных. В настоящее время в России проводятся исследования LoF-мутаций, связанных с воспроизводительной продуктивностью (ген эстрогенового рецептора, рецептора пролактина, фолликулостимулирующего гормона), заболеваниями и смертностью [9-11].

Целью данного обзора являлся анализ и обобщение имеющейся в литературных источниках информации о LoF-мутациях свиней и перспективах разработки тест-систем для идентификации носителей вредных генетических вариантов.

Методика. В качестве материалов для изучения были использованы различные литературные источники, в которых была освещена проблема распространения генетических заболеваний сельскохозяйственных животных и содержались результаты изучения LoF-мутаций свиней. Поиск научных источников осуществлялся в базе данных PubMed®/The National Center for Biotechnology Information (NCBI) (https://pubmed.ncbi. nlm.nih.gov/). В поисковых запросах были использованы следующие основные комбинации ключевых слов: pigs, SNP-chips, genome-wide association studies, malformations lethal variants, LoF (loss of function), single nucleotide polymorphisms.

Результаты. Существенный прогресс в идентификации LoF-мутаций, ассоциированных с фертильностью, был достигнут с разработкой нового подхода, названного картированием гомозиготности. Он основан на генотипировании десятков тысяч SNP (single nucleotide polymorphism) с помощью чипов различной плотности и последующей идентификации регионов с потерей гомозиготности, то есть характеризующихся отсутствием одного из гомозиготных генотипов [12].

Благодаря этому новому подходу в породах крупного рогатого скота были идентифицированы участки генома, ассоциированные с эмбриональной и ранней постэмбриональной смертностью, получившие название гаплотипов фертильности. В голштинской породе молочного скота регистрируются летальные гаплотипы (HCD, HH0, HH1, HH2, HH3, HH4, HH5, HHB, HHC, HHD), оказывающие влияние на количество успешных осеменений (с наступлением стельности) и (или) ассоциированные с эмбриональной и ранней постэмбриональной смертностью на различных стадиях, встречающиеся с частотой от 0,01 до 2,95 % [13].

У свиней аналогичные исследования по поиску LoF-мутаций носят менее масштабный характер. Значительные усилия по идентификации рецессивных летальных мутаций предпринимаются научным коллективом Вагенингенского университета. Так, Derks и коллеги [14] описали рецессивную летальную делецию 212 т.п.н. в гене *BBS9* (SSC18: g.39817373_40029300 del, сборка Sscrofa11.1) у свиней крупной белой породы. Мутантный транскрипт приводит к сдвигу рамки счи-

тывания, вводящему 11 новых аминокислот перед преждевременным стоп-кодоном, в результате чего образуется укороченный белок BBS9 и снижается экспрессия нижестоящего гена *BMPER*, участвующего в процессах развития плода. Гомозиготные del/del животные погибают во второй половине супоросности, о чем свидетельствует значительное увеличение числа мумифицированных поросят в результате спаривания носителей, в то же время гетерозиготные носители отличаются повышенной скоростью роста. Частота носителей данной LoF-мутации в изученной популяции свиней крупной белой породы составляла 10,8 %.

Кроме того, Derks с соавторами при изучении 31638 голов одной синтетической линии свиней, генотипированных с использованием чипа Porcine 50K SNP, выявили сегмент размером 1,5 млн п.н. на хромосоме 6 (SSC6: 48,75-50,25, сборка Sscrofa11.1), демонстрирующий дефицит гомозиготности, связанный со снижением примерно на 24 % выживаемости в подсосный период. Частота носительства в исследуемой популяции составила 9,0 % [15]. Большинство поросят погибало в течение первых 24 часов после рождения. Авторами показано, что делеция сдвига рамки считывания в гене *SPTBN4* (SSC6: g.48801280delGACGGTGTACGCCGGT, сборка Sscrofa11.1) вводит 30 новых аминокислот и преждевременный стоп-кодон, производя поврежденный и укороченный спектрин-бета-неэритроцитарный белок 4 (SPTBN4). У мутантных особей отсутствуют последние 662 аминокислоты белка, включая домен гомологии плекстрина. Мутации в гене *SPTBN4* человека вызывают расстройство развития нервной системы с гипотонией, невропатией и глухотой [16]. Пораженные поросята страдают от сильной мышечной слабости, паралича задних конечностей и тремора, в результате чего они не могут питаться и погибают. Частота встречаемости носителей в исследуемой популяции составила 9 %.

При изучении крупных популяций свиней пород ландрас (n=28085) и дюрок (n=11255) на основании метода перекрывающихся скользящих окон для идентификации гаплотипов, которые демонстрируют дефицит гомозиготности, было выявлено пять относительно распространенных рецессивных летальных гаплотипов [17]. Обнаруженный гаплотип LA1 обусловлен мутацией в гене *POLR1B* (SSC3: g.43952776 T>G, сборка Sscrofa11.1), вызывающей пропуск экзона 14, в результате чего вводится глутаминовая кислота и преждевременный стоп-кодон во второй кодон терминального экзона и не происходит синтеза последних 370 аминокислот, что вызывает полную потерю функции белка POLR1B. Анализ воспроизводительных качеств свиней показал снижение многоплодия в гнездах носителей на 18,8 %, частота встречаемости LA1 составила 13,4 % [17].

Еще один генетический вариант как вероятная причина эмбриональной смертности, называемый гаплотип LA2, вызван делецией размером 1 п.н. рамки считывания в экзоне 38 гена *URB1* (SSC13: g.195977038 del C, сборка Sscrofa11.1), вводящей 26 новых аминокислот и преждевременный стоп-кодон, в результате чего синтезируется укороченный на последнюю 261 аминокислоту белок. Снижение многоплодия в гнездах носителей составляет 15,9 %. В исследуемой популяции свиней частота LA2 фиксировалась на уровне 8,4 % [17].

В другом случае анализ фенотипических данных показал снижение общего количества рожденных поросят при спаривании носителей с носителями на 15,1 %. Вместе с тем не было обнаружено значительного увеличения числа мертворожденных или мумифицированных поросят, что позволяет предположить гибель гомозигот на очень ранних сроках супоросности. Ассоциативные исследования позволили выявить один полиморфизм в гене *PNKP* (SSC6: g.54880241 G>T, сборка Sscrofa11.1), данный гаплотип встречался у свиней породы ландрас с частотой 4,7 % и получил название LA3 [17].

У свиней породы дюрок обнаружена мутация (SSC12: g.38922102 G>A, сборка Sscrofa11.1) в гене *TADA2A* (транскрипционный адаптер-Ada2), затрагивающая консервативный динуклеотидный сайт сплайсинга GT на 5'-конце интрона между экзонами 13 и 14. У носителей обнаруживают либо сохранение интрона 13 между экзонами 13-14, либо образуется пропуск экзона 13, приводящий к сдвигу рамки считывания, добавлению нового метионина и преждевременному стоп-кодону" в первом кодоне экзона 14. Мутантная мРНК кодирует укороченный на 101 аминокислоту белок TADA2A. Частота встречаемости носителей в исследуемой популяции составила 9,6 %, а снижение многоплодия в гнездах носителей составляет 21,6 % [17].

В 2004 году Genini и коллеги описали рецессивную форму множественного врожденного артрогрипоза у свиней крупной белой породы. Больные поросята погибают либо незадолго до либо во время рождения и демонстрируют различные врожденные аномалии, включая деформированные и контрактурные суставы передних и задних конечностей, нижнюю брахигнатию и сколиоз [18-19]. Fang и соавторы [20] идентифицировали инсерцию в гене *KIF21A* (член семейства кинезинов 21A) (SSC5: g. 70964237_70964238 ins AAGA-TAGAGGTTCTTTCCTCTAGACTTGAG-GTTCTCCTGGTGTGACAGATGGTTTCTTTCCTCT, сборка Sscrofa11.1). Предполагается, что вставка

длиной 63 п.н. вводит преждевременный стоп-кодон в гене *KIF21A* (p.Val41_Phe42insTer), который усекает 1614 аминокислот (~ 97 %) белка. Данная мутация сегрегирует в исследуемой популяции с частотой 1 %.

При исследовании 14160 голов свиней породы дюрок, генотипированных с использованием биочипа Porcine 50K SNP, Derks и соавторы [21] выявили гаплотип на хромосоме 9, значительно влияющий на смертность поросят до отъема. Они оценили 316 поросят (281 живорожденный) в 31 гнезде, полученном при спаривании носителей. Из живорожденных поросят 81 голова не пережила подсосный период, причем 66 из них погибли в течение 5 дней после рождения, а некоторые дожили до конца подсосного периода. У погибших поросят отмечалась «нервная болезнь», проявляющаяся в нарушении равновесия. Вероятным причинным вариантом данного фенотипа является мутация в гене *MYO7A* (SSC9: g.11280403 C>T, сборка Sscrofa11.1). Данный вариант сегрегирует в исследуемой популяции с частотой носителей 8,2 %.

Одной из важных проблем в свиноводстве является хромота. Matika и коллеги [22] наблюдали тяжелый синдром хромоты у поросят крупной белой породы (терминальная линия). Синдром слабости ног сам по себе не летален, но пораженным животным свойственна гибель в результате раздавливания или снижение эффективности сосания. В целом по популяции частота встречаемости составляла 6,3 %, но была значительно выше в гнездах носителей (~ 25 %). Авторы обнаружили область на SSC15, содержащую мутацию (SSC15: g.94623834 G>A, сборка Sscrofa11.1), вызывающую преждевременный стоп-кодон в гене миостатина (*MSTN*). Гомозиготные поросята-носители страдают синдромом хромоты и не выживают после достижения живой массы 40 кг. В то же время гетерозиготные носители характеризуются большей глубиной мышц и меньшей толщиной жира по сравнению с гомозиготными поросятами-неносителями. Другими исследователями также отмечается тот факт, что, несмотря на негативные воздействия мутантного аллеля в гомозиготной форме, мутация сохранялась в стаде за счет положительного отбора по данному аллелю в гетерозиготной форме [17]. «Балансирующий отбор» может объяснить сегрегацию вредных аллелей в популяциях в силу их ассоциаций с экономически-значимыми признаками.

Выводы. Таким образом, развитие полногеномных методов предоставляет новые возможности в точной идентификации мутаций, ассоциированных с генами наследственных заболеваний, а также в выявлении новых потенциальных маркеров. Учитывая высокие частоты встречаемости носителей вредных аллелей в популяциях свиней, находящиеся на уровне 6,5-13,4 %, можно утверждать, что подобные исследования являются необходимыми в условиях современной маркер-ассоциативной селекции, основанной на глубоком понимании генетической структуры интересующих признаков. В Федеральном исследовательском центре животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста уже длительное время ведется работа по изучению значимых генов-маркеров свиней с помощью ДНК-чипов различной плотности, проводится разработка тест-систем для рутинного исследования больших поголовий животных.

Список источников

1 Genetic control of complex traits, with a focus on reproduction in pigs / L.J. Zak [et al.] // Molecular Reproduction and Development. 2017. Vol. 84 (9). Pp. 1004-1011. PMID: 28792084. DOI: 10.1002/mrd.22875.

2 OGEE v2: an update of the online gene essentiality database with special focus on differentially essential genes in human cancer cell lines / W.-H. Chen [et al.] // Nucleic Acids Research. 2017. Vol. 45. Pp. D940-D944. PMID: 27799467. DOI: 10.1093/nar/gkw1013.

3 Casas E., Kehrli M.E.Jr. A Review of Selected Genes with Known Effects on Performance and Health of Cattle // Frontiers in veterinary science. 2016. Vol. 3. Art. 113. PMID: 28018909. DOI: 10.3389/fvets.2016.00113.

4 Taylor J.F., Schnabel R.D., Sutovsky P. Review: Genomics of bull fertility // Animal. 2018. Vol. 12 (s1). Pp. s172-s183. PMID: 29618393. DOI: 10.1017/S1751731118000599.

5 Hall S.J.G. Effective population sizes in cattle, sheep, horses, pigs and goats estimated from census and herdbook data // Animal. 2016. Vol. 10 (11). Pp. 1778-1785. PMID: 27160794. DOI: 10.1017/S1751731116000914.

6 Genetic gain and economic values of selection strategies including semen traits in three- and four-way crossbreeding systems for swine production / D. Gonzalez-Pena [et al.] // Journal of Animal Science. 2015. Vol. 93 (3). Pp. 879-891. PMID: 26020866. DOI: 10.2527/jas.2014-8035.

7 Genomic Selection and Reproductive Efficiency in Dairy Cattle / J. Dalton [et al.] // Dairy Cattle Reproduction Conference. Salt Lake City, 2015. Pp. 16-31.

8 Полногеномные ассоциативные исследования распространения пороков развития и других селекционно значимых качественных признаков у потомства хряков крупной белой породы российской селекции / А.А. Траспов [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2020. № 24 (2). С. 185-190. PMID: 33659798. DOI: 10.18699/VJ20.612.

9 Максимов А.Г., Максимов Н.А. Генотипирование свиноматок по генам гипофизарного фактора транскрипции и меланокортинового рецептора 4 в связи с репродуктивными качествами // Вестник Курганской ГСХА. 2022. № 1 (41). С. 39-45. DOI: 10.52463/22274227_2022_41_39.

10 Ассоциации полиморфизма WUR10000125 с мясными, откормочными и воспроизводительными качествами у свиней пород ландрас и крупная белая / О.В. Костюнина [и др.] // Сельскохозяйственная биология. 2019. Т. 54. № 4. С. 713-722. DOI: 10.15389/agrobiology.2019.4.713eng.

11 Поиск геномных областей, несущих летальные рецессивные варианты у свиней породы дюрок / О.В. Костюнина [и др.] // Сельскохозяйственная биология. 2020. Т. 55. № 2. С. 275-284. DOI: 10.15389/agrobiology.2020.2.275rus.

12 Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes / P.M. Van Raden [et al.] // Journal of Dairy Science. 2011. Vol. 94. P. 6153-6161. PMID: 22118103. DOI: 10.3168/jds.2011-4624.

13 Haplotype tests for recessive disorders that affect fertility and other traits / J.B. Cole [et al.] // AIP research report genomic3 (09-13). 2018. URL: https://www.aipl.arsusda.gov/reference/recessive_haplotypes_ARR-G3.html (дата обращения: 15.03.2022).

14 Balancing selection on a recessive lethal deletion with pleiotropic effects on two neighboring genes in the porcine genome / M.F.L. Derks [et al.] // PLoS Genetics. 2018. Vol. 14 (9). e1007661. PMID: 30231021. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007661.

15 Detection of a Frameshift Deletion in the SPTBN4 Gene Leads to Prevention of Severe Myopathy and Postnatal Mortality in Pigs / M.F.L. Derks [et al.] // Frontiers in Genetics. 2019. Vol. 10. Art. 1226. PMID: 31850074. DOI: 10.3389/fgene.2019.01226. eCollection 2019.

16 Ortiz-Gonzalez X., Wierenga K. SPTBN4 Disorder // GeneReviews®. 2020. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559435/ (дата обращения: 15.03.2022).

17 Loss of function mutations in essential genes cause embryonic lethality in pigs / M.F.L. Derks [et al.] //PLoSGenetics.2019.Vol. 15 (3). e1008055. PMID: 30875370. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008055. eCollection 2019 Mar.

18 Arthrogryposis multiplex congenita (AMC), a hereditary disease in swine, maps to Chromosome 5 by linkage analysis / S. Genini [et al.] // Mammalian Genome. 2004. Vol. 15. Pp. 935-941. PMID: 15672597. DOI: 10.1007/s00335-004-2403-3.

19 Haubitz M., Neuenschwander S., Vögeli P. Porcine arthrogryposis multiplex congenita (AMC): New diagnostic test and narrowed candidate region // Molecular and Cellular Probes. 2012. Vol. 26 (6), Pp. 248-252. PMID: 22405934. DOI: 10.1016/j.mcp.2012.02.005.

20 A 63-bp insertion in exon 2 of the porcine KIF21A gene is associated with arthrogryposis multiplex congenital / Z.-H. Fang [et al.] // Animal Genetics. 2020. Vol. 51 (5). Pp. 820-823. PMID: 32686171. DOI: 10.1111/age.12984.

21 A natural knockout of the MYO7A gene leads to pre-weaning mortality in pigs / M.F.L. Derks [et al.] // Animal Genetics. 2021. Vol. 52 (4). Pp. 514-517. PMID: 33955556. DOI: 10.1111/age.13068.

22 Balancing selection at a premature stop mutation in the myostatin gene underlies a recessive leg weakness syndrome in pigs / O. Matika [et al.] // PLoS Genetics. 2019. Vol. 15 (1). e1007759. PMID: 30699111. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007759. eCollection 2019 Jan.

Reference

1 Zak L.J. et al. Genetic control of complex traits, with a focus on reproduction in pigs. *Molecular Reproduction and Development.* 2017; (84-9): 1004-1011. PMID: 28792084. DOI: 10.1002/mrd.22875.

2 Chen W.-H. et al. OGEE v2: an update of the online gene essentiality database with special focus on differentially essential genes in human cancer cell lines. *Nucleic Acids Research.* 2017; (45): D940–D944. PMID: 27799467. DOI: 10.1093/nar/gkw1013.

3 Casas E., Kehrli M.E. Jr. A Review of Selected Genes with Known Effects on Performance and Health of Cattle. *Frontiers in veterinary science.* 2016; (3-113). PMID: 28018909. DOI: 10.3389/fvets.2016.00113. eCollection 2016.

4 Taylor J.F., Schnabel R.D., Sutovsky P. Review: Genomics of bull fertility. *Animal.* 2018; (12-s1): s172-s183. PMID: 29618393. DOI: 10.1017/S1751731118000599.

5 Hall S.J.G. Effective population sizes in cattle, sheep, horses, pigs and goats estimated from census and herdbook data. *Animal: an international journal of animal bioscience.* 2016; (10-11): 1778-1785. PMID: 27160794. DOI: 10.1017/S1751731116000914.

6 Gonzalez-Pena D. et al. Genetic gain and economic values of selection strategies including semen traits in three- and four-way crossbreeding systems for swine production. *Journal of Animal Science.* 2015; (93-3): 879-891. PMID: 26020866. DOI: 10.2527/jas.2014-8035.

7 Dalton J. et al. Genomic Selection and Reproductive Efficiency in Dairy Cattle. *Dairy Cattle Reproduction Council Proceedings.* 2015; 16-31.

8 Traspov A.A. et al. Polnogenomnye assotsiativnye issledovaniya rasprostraneniya poro-kov raz-

vitiya i drugikh selektsionno znachimykh kachestvennykh priznakov u potomstva khryakov krupnoi beloi porody rossiiskoi selektsii [Whole-genome association studies of distribution of developmental abnormalities and other breeding-valuable qualitative traits in offspring of the Russian large-white boars]. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2020; (24-2): 185-190. (In Russ). PMID: 33659798. DOI: 10.18699/VJ20.612.

9 Maksimov A.G., Maksimov N.A. Genotipirovanie svinomatok po genam gipofizarnogo faktora transkriptsii i melanokortinovogo retseptora 4 v svyazi s reproduktivnymi kachestvami [Genotyping of sows by genes of pituitary transcription factor and melanocortin receptor 4 in connection with the reproductive qualities]. *Vestnik Kurganskoj GSHA.* 2022; (1-41): 39-45. (In Russ). DOI: 10.5246 3/22274227_2022_41_39.

10 Kostyunina O.V. et al. Assotsiatsii polimorfizma WUR10000125 s myasnymi, otkormochnymi i vosproizvoditel'nymi kachestvami u svinei porod landras i krupnaya belaya [Study of WUR10000125 polymorphism association with meat, fattening and reproductive traits of landrace and large white pig breeds]. *Agricultural Biology.* 2019; (54-4): 713-722. (In Russ). DOI: 10.15389/agrobiology.2019.4.713eng.

11 Kostyunina O.V. et al. Poisk genomnykh oblastei, nesushchikh letal'nye retsessivnye varianty u svinei porody dyurok [Search for genomic regions carrying the lethal genetic variants in the duroc pigs]. *Agricultural Biology.* 2020; (55-2): 275-284. (In Russ). DOI: 10.15389/agrobiology.2020.2.275rus.

12 Van Raden P.M. et al. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes. *Journal of Dairy Science.* 2011; (94): 6153-6161. PMID: 22118103. DOI: 10.3168/jds.2011-4624.

13 Cole J.B. et al. Haplotype tests for recessive disorders that affect fertility and other traits. AIP research report genomic3 (09-13). Updated Dec. 1, 2018. URL: https://www.aipl.arsusda.gov/reference/recessive_haplotypes_ARR-G3.html (accessed: 15.03.2022).

14 Derks M.F.L. et al. Balancing selection on a recessive lethal deletion with pleiotropic effects on two neighboring genes in the porcine genome. *PLoS Genetics.* 2018; (14-9): e1007661. PMID: 30231021. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007661.

15 Derks M.F.L. et al. Detection of a Frameshift Deletion in the SPTBN4 Gene Leads to Prevention of Severe Myopathy and Postnatal Mortality in Pigs. *Frontiers in Genetics.* 2019; (10): Art. 1226. PMID: 31850074. DOI: 10.3389/fgene.2019.01226. eCollection 2019.

16 Ortiz-Gonzalez X., Wierenga K. SPTBN4 Disorder. *GeneReviews®* [Internet]. 2020. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559435/ (accessed: 15.03.2022).

17 Derks M.F.L. et al. Loss of function mutations in essential genes cause embryonic lethality in pigs. *PLoS Genetics*. 2019; (15-3): e1008055. PMID: 30875370. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008055. eCollection 2019 Mar.

18 Genini S. et al. Arthrogryposis multiplex congenita (AMC), a hereditary disease in swine, maps to Chromosome 5 by linkage analysis. *Mammalian Genome*. 2004; (15): 935-941. PMID: 15672597. DOI: 10.1007/s00335-004-2403-3.

19 Haubitz M., Neuenschwander S., Vögeli P. Porcine arthrogryposis multiplex congenita (AMC): New diagnostic test and narrowed candidate region. *Molecular and Cellular Probes*. 2012; (26-6): 248-252. PMID: 22405934. DOI: 10.1016/j.mcp.2012.02.005.

20 Fang Z.-H. et al. A 63-bp insertion in exon 2 of the porcine KIF21A gene is associated with arthrogryposis multiplex congenital. *Animal Genetics*. 2020; (51-5): 820-823. PMID: 32686171. DOI: 10.1111/age.12984.

21 Derks M.F.L. et al. A natural knockout of the MYO7A gene leads to pre-weaning mortality in pigs. *Animal Genetics*. 2021; (52-4): 514-517. PMID: 33955556. DOI: 10.1111/age.13068.

22 Matika O. et al. Balancing selection at a premature stop mutation in the myostatin gene underlies a recessive leg weakness syndrome in pigs. *PLoS Genetics*. 2019; (15-1): e1007759. eCollection 2019 Jan. PMID: 30699111. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007759.

Информация об авторах

И.В. Виноградова – кандидат биологических наук; AuthorID 619956.
О.С. Романенкова – кандидат биологических наук; AuthorID 745206.
О.В. Костюнина – доктор биологических наук; AuthorID 147325.

Information about the author

I.V. Vinogradova – Candidate of Biological Sciences; AuthorID 619956.
O.S. Romanenkova – Candidate of Biological Sciences; AuthorID 745206.
O.V. Kostyunina – Doctor of Biological Sciences; AuthorID 147325.

Статья поступила в редакцию 16.05.2022; одобрена после рецензирования 16.06.2022; принята к публикации 25.08.2022.

The article was submitted 16.05.2022; approved after reviewing 16.06.2022; accepted for publication 25.08.2022.