

17 Komisarek, J. The effects of polymorphisms in DGAT1, GH and GHR genes on reproduction and production traits in Jersey cows [Text] / J. Komisarek, A. Michalak, A. Walendowska // Animal Science Papers and Reports. - 2011. - Vol. 29(1). - P. 29-36.

18 Rahmatalla, S.A. The F279Y polymorphism of the GHR gene and its relation to milk production and somatic cell score in German Holstein dairy cattle [Text] / S.A. Rahmatalla [and etc.] // Journal of Applied Genetics. - 2011. - Vol. 52(4). - P. 459-465. doi: 10.1007/s13353-011-0051-3

19 Hines, H.C. Association of genetic markers in growth hormone and insulin-like growth factor I loci with lactation traits in Holsteins [Text] / H.C. Hines [and etc.] // Animal Genetics. - 1998. - Vol. 29(1). - P. 69-74.

20 Mehmannaavaz, Y. Association of IGF-1 gene polymorphism with milk production traits and paternal genetic trends in Iranian Holstein bulls [Text] / Y. Mehmannaavaz [and etc.] // African Journal of Microbiology Research. - 2010. - Vol. 4. - P. 110-114.

21 Szewczuk, M. Association of single nucleotide polymorphisms in genes coding insulin-like growth factor 1 system and milk production traits in Montbeliarde cows [Text] / M. Szewczuk // South African Journal of Animal Science. - 2016. - Vol. 46 (2). - P. 191-195. doi:10.4314/sajas.v46i2.10.

ТҮЙІН

Бұл мақалада *bGH*-AluI, *bGHR*-SspI және *bIGF-1*-SnaBI полиморфизмдерінің Қазақстан Республикасының аумағында кең таралған тұқымдардағы ет өнімділігінің фенотиптік деректерімен шетелдік абердин-ангус тұқымы және жергілікті қазақ ақбас және әуликөл тұқымдары ассоциацияларының талдау нәтижелері көрсетілген. Жануарлардың генотиптерін анықтау ПТР-РФПҰ әдісімен жүзеге асырылды. Алынған мәліметтерге статистикалық талдау "Microsoft Excel 2010" және "Statistica 6.0" компьютерлік бағдарламаларын қолдана отырып жүргізілді. 24 айлық қазақ ақбас тұқымында фенотиптік әсерді арттыратын таңбалаушы диплотиптер *bGH*-AluI^{LV}-*bIGF-1*-SnaBI^{AB} және *bGH*-AluI^{LV}-*bIGF-1*-SnaBI^{BB} диплотипі болып табылады. 24 айлық қазақ ақбас тұқымды малдарында фенотиптік әсердің төмендеуімен *bGH*-AluI^{LL}-*bIGF-1*-SnaBI^{AA} және *bGH*-AluI^{LL}-*bIGF-1*-SnaBI^{BB} диплотиптері сипатталды. *bGH*-AluI^{LV}-*bIGF-1*-SnaBI^{BB} және *bGH*-AluI^{LV}-*bIGF-1*-SnaBI^{AB} диплотиптері 24 айлық әуликөл тұқымды жануарлардың тірі массасына фенотиптік әсер етеді. Әуликөл тұқымды жануарлардың 24 айлығында 2 төмендететін диплотип - *bGH*-AluI^{LL}-*bIGF-1*-SnaBI^{AB} және *bGH*-AluI^{LL}-*bIGF-1*-SnaBI^{BB} анықталды. Аббердин-ангус тұқымды жануарларда *bGH*-AluI^{VV}-*bIGF-1*-SnaBI^{BB} диплотипі үшін арттырушы әсер бар. Осылайша, соматотропин каскады гендерінің гаплотиптерінің ішінен біз Қазақстанда өсірілетін ірі қара малдың ет өнімділігінің генетикалық маркерлерін таптық.

ӨОЖ:636.2.082.25:636.2.033:575.174.015
FTAXP: 34.23.59

DOI 10.56339/2305-9397-2023-1-2-24-34

Бейшова И.С., ауыл шаруашылығы ғылымдарының кандидаты, биология ғылымдарының докторы, қауымдастырылған профессор, негізгі автор, <https://orcid.org/0000-0001-5293-2190>
«Жәңгір хан атындағы Батыс Қазақстан аграрлық-техникалық университеті» КеАҚ, Орал қаласы, Жәңгір хан көшесі 51, 090009, Қазақстан, indira_bei@mail.ru

Белая Е. В., биология ғылымдарының кандидаты, доцент, <https://orcid.org/0000-0003-1786-0341>
БМ «Максим Танк атындағы Беларусь мемлекеттік педагогикалық университеті», Минск қ., Советская к-сі, 18, 220030, Беларусь, kolyuchka005@rambler.ru

Ульянова Т.В., PhD, <https://orcid.org/0000-0002-4814-2601>

«Жәңгір хан атындағы Батыс Қазақстан аграрлық-техникалық университеті» КеАҚ, Орал қаласы, Жәңгір хан көшесі 51, 090009, Қазақстан, tatyana.poddudinskaya@gmail.com

Ковальчук А. М., биология ғылымдарының кандидаты, <https://orcid.org/0000-0002-4106-4954>
«Жәңгір хан атындағы Батыс Қазақстан аграрлық-техникалық университеті» КеАҚ, Орал қаласы, Жәңгір хан көшесі, 51, 090009, Қазақстан, kovalchuk_s89@mail.ru

Абылгазинова А. Т., ауыл шаруашылығы ғылымдарының кандидаты, <https://orcid.org/0000-0002-1562-2123>

«Мал шаруашылығы және ветеринария ғылыми-өндірістік орталығы» ЖШС, Астана, Кенесары көшесі 40, 010000 Қазақстан, a.abylgazinova@list.ru

Beishova I. S., candidate of Agricultural Sciences, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, **the main author**, <https://orcid.org/0000-0001-5293-2190>

NJSC «West Kazakhstan Agrarian and Technical University named after Zhangir khan», Uralsk, st. Zhangir khan 51, 090009, Kazakhstan, indira_bei@mail.ru

Belaya A. V., candidate of biological sciences, docent, <https://orcid.org/0000-0003-1786-0341>

«Belarusian State Pedagogical University Named after Maxim Tank», Minsk, Sovetskaya street 18, 220030, Belarus, kolyuchka005@rambler.ru

Ulyanova T. V., PhD, <https://orcid.org/0000-0002-4814-2601>

NJSC «West Kazakhstan Agrarian and Technical University named after Zhangir khan», Uralsk, st. Zhangir khan 51, 090009, Kazakhstan, tatyana.poddudinskaya@gmail.com

Kovalchuk A. M., candidate of biological sciences, <https://orcid.org/0000-0002-4106-4954>

NJSC «West Kazakhstan Agrarian and Technical University named after Zhangir khan», Uralsk, st. Zhangir khan 51, 090009, Kazakhstan, kovalchuk_s89@mail.ru

Abylgazinova A. T., candidate of Agricultural Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-1562-2123>

LLP «Scientific and production center of animal husbandry and veterinary medicine», Astana, st. Kenesary 40, 010000, Kazakhstan, a.abylgazinova@list.ru

ҚАЗАҚТЫҢ АҚБАС ТҰҚЫМЫНДАҒЫ ӨНІМДІЛІК ӘЛЕУЕТІН ЕРТЕ БОЛЖАУ ҮШІН ТОЛЫҚ ГЕНОМДЫҚ SNP ІЗДЕУ GENOME-WIDE SNP SEARCH FOR EARLY PREDICTION OF PRODUCTIVITY POTENTIAL IN THE KAZAKH WHITE HEAD BREED

Аннотация

Бұл жұмыста қазақтың ақбас ірі қара малының іріктемесіне арналған GWAS нәтижелерінің мысалында маркер-ассоциацияланған селекциялық шаралар үшін жаңа тұқымға тән потенциалды генетикалық маркерлерді іздеу тәсілі көрсетілген. Бір локусты сызықтық модельді пайдалана отырып, ет өнімділігінің белгілері бар 100 740 полиморфты сайттар үшін ассоциацияларды толық геномдық іздеу нәтижелері ұсынылған. Жануарлардың генотиптеу 150 000 SNP бар GeneSeek GGP Bovine 150 K чипі арқылы жүргізілді (Neogen Corporation Company, Lincoln, NE, USA). Модельге сенімділік деңгейі 0,00001, 0,0001 және 0,005 мәнділік деңгейлерінде квантиль-квантиль графиктерді (QQ сызбасын) пайдалану арқылы бағаланды. Тірі туу салмағы және бөлу кезіндегі тірі салмақ және $p \leq 0,001$ 12 айдағы тірі салмақ және орташа тәуліктік салмақ белгілері бойынша модельді қолдану SNP-ге ену үшін $p \leq 0,005$ мәнділік деңгейінде мүмкіндік береді. Анықталған жоғары маңызды SNP фенотиптік әсерлері регрессия коэффициенті арқылы SNP-мен сипатталады. Алынған нәтижелер бұл тәсілді жас жануарлардағы ет өнімділігінің әлеуетін бағалауға мүмкіндік беретін шағын генетикалық панельдерді әзірлеу үшін әлеуетті кандидат гендері мен генетикалық маркерлерді іздеу кезінде қосымша ақпарат көзі ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

ANNOTATION

In this work, on the example of the GWAS results for a sample of Kazakh white-headed cattle, an approach is shown to the search for new breed-specific potential genetic markers for marker-associated breeding activities. The results of a genome-wide search for associations for 100,740 polymorphic sites with signs of meat productivity using a single-locus linear model are presented. Animals were genotyped using a GeneSeek GGP Bovine 150 K chip containing 150,000 SNPs (Neogen Corporation Company, Lincoln, NE, USA). The level of confidence in the model was assessed using quantile-quantile plots (QQ plot) at significance levels of 0.00001, 0.0001, and 0.005. It is shown that the application of the model allows significance levels $p \leq 0.005$ for SNP entry into the study for the traits live weight at birth and live weight at weaning, and $p \leq 0.001$ for the traits live

weight at 12 months and daily weight gain. The phenotypic effects of the detected SNPs of high significance were characterized by SNPs using a regression coefficient. The results obtained allow us to consider this approach as a source of additional information when searching for potential candidate genes and genetic markers for the development of small genetic panels that allow us to assess the potential of meat productivity in young animals.

Түйін сөздер: ассоциацияларды толық геномдық іздеу, қазақтың ақбастұқымы, полиморфты сайт, өнімділігі, фенотиптік әсерлер, генетикалық маркерлер.

Key words: genome-wide association studies, Kazakh white-headed breed, polymorphic site, meat productivity, phenotypic effects, genetic markers.

Кіріспе. Ауыл шаруашылығы ғылымының қазіргі даму кезеңіндегі геномдық селекция жануарлардың асыл тұқымды қасиеттерін бағалау өзекті, экономикалық тиімді және маңызды, сондай-ақ инновациялық және сенімді тәсілі болып табылады. Жануардың ДНҚ құрылымы, фенотиптері және оның сыртқы және өнімділік көрсеткіштері арасындағы нақты байланысты жүзеге асыруға негізделген [1]. Әсіресе, ғалым-селекционерлер мен зоотехниктердің басты назары – жануарлардың өнімділік қасиеттерін өмір бойы бағалау әдістерін іздеуге бағытталған [2]. Бір жағынан, малдың өнімділігіне сыртқы орта факторлары, сондай-ақ азықтандыру және бағып-ұстау шарттары әсер етеді, екінші жағынан, кез-келген сыртқы орта жағдайында ауылшаруашылық жануарларының өнімділік қабілетінің белгілі бір белгісінің дамуы және гендердегі арнайы локустардың аллельдік жағдайына тікелей байланысты. Мұндай гендер сандық белгілердің гендері деп аталады (Quantitative Trait Loci, QTL) [3]. Геномдағы бір нуклеотидті полиморфизмдердің (SNP) ақпараттылығы жоғары, яғни шаруашылық құнды белгілердің қажет ассоциациясымен байланысты SNP молекулалық-генетикалық маркерлер дәлелденді [4-7].

Алайда, әдістің шектеулігі әлі күнге дейін геномның жұмыс істеу принциптері мен белгілерді көрсетудің нақты механизмдерін жеткілікті деңгейде түсінбеу болып табылады.

Жұмыстың мақсаты әлеуетті QTL (Quantitative trait locus) анықтау үшін бір локусты регрессиялық модельді қолдана отырып, қазақтың ақбас тұқымындағы ет өнімділігі белгілері бар ассоциацияларды толық геномдық іздеу.

Зерттеу материалдары мен әдістері. Зерттеуге арналған материал 2018 жылы туған қазақтың ақбас тұқымды ірі қара малының 712 бұқашығының қан үлгілері: («Адлет-Т» ЖШС (n=206), «Племзавод Алабота» ЖШС (n=315), «Шалабай» ЖШС (n=91).

Іріктеме кездейсоқ қалыптасты. Туу кезіндегі тірі салмақ ($29 \pm 0,24$ кг), бөлу кезіндегі тірі салмақ (208 ± 2 кг), 12 айлығындағы тірі салмақ (321 ± 2 кг) және орташа тәуліктік салмақ ($0,803 \pm 0,004$ кг) белгілері зерттелді және орташа мәндері алынды.

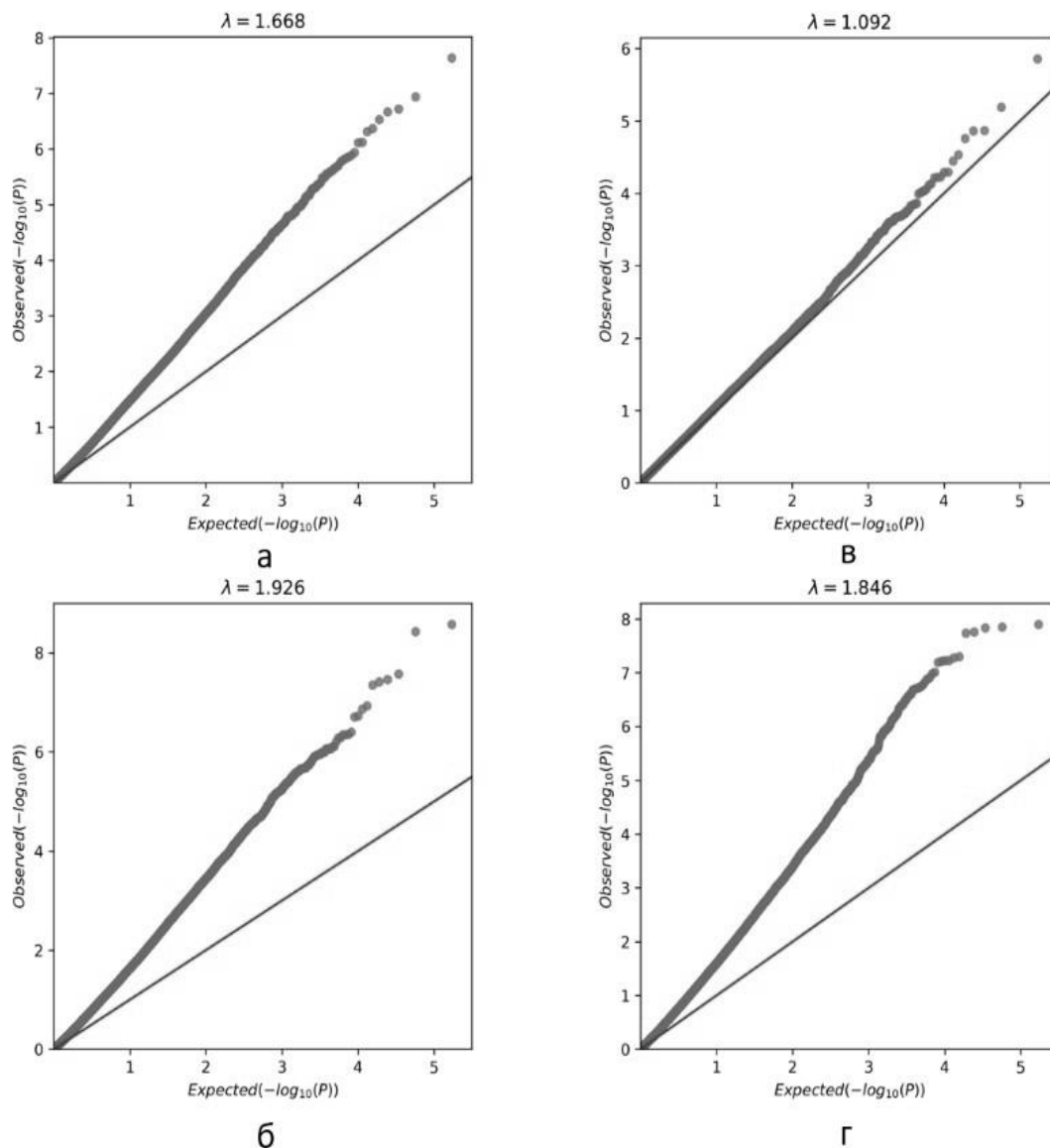
ДНҚ-ны бөлу QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, АҚШ) жиынтығының көмегімен жүргізілді. ДНҚ-ны Neogen Agrigenomics, Lincoln, NE, АҚШ, өндірушінің GeneSeek GGP Bovine 150 K (Neogen Corporation компаниясы, Lincoln, NE, АҚШ) хаттамасына сәйкес генотиптелді. Алынған мәліметтер GenomeStudio Illumina және Plink бағдарламалық жасақтамасымен өңделді [8].

Алдын ала талдау нәтижесінде 150 000 сайттың 100 740-ы сапалық тексеруден өтті. Генотип туралы деректер қайталанбаған, дұрыс танылмаған, қатемен анықталған және т.б. сайттар зерттеуден шығарылды. Кейінгі сапалық талдау одан әрі жұмысқа 88 855 полиморфты сайт кіруі мүмкін екенін көрсетті.

Ассоциацияны толық геномдық іздеу (GWAS) Plink құралдар жинағын қолдану арқылы жүзеге асырылды. Сызықтық регрессиялық тәуелділік пен детерминация коэффициенттерін есептеу жүргізілді. Полиморфты учаскелердің регрессия коэффициенттерінің маңыздылығы Вальд сынағы арқылы бағаланды. Полиморфты сайттар ықтимал маңызды деп саналды, олардың р мәні мәнділік деңгейінің ($p = 0,00001$) полиморфты сайттар санына бөлінуінен жоғары болды. Р-мәні мәнділік деңгейінің ($p = 0,000001$) полиморфты сайттар санына бөлінуінен жоғары болған, Вальд сынағының р-мәні 0,05-тен төмен болған. Алынған

полиморфты сайттар SNPChimpV3, Ensembl, ірі қара QTL дерекқорларын қолдана отырып, rs идентификаторларымен түсіндірілді. Алынған файлдарды пішімдеу және визуалдау интерпретацияланған Python бағдарламалау тілі арқылы жүзеге асырылды.

Нәтижелер және оларды талқылау. Модельге рұқсат етілген SNP мәнділік деңгейін анықтау үшін барлық таңдалған полиморфты сайттар үшін алынған p ($p < 0,05$) мәндері квантиль-квантиль (QQ plot) графигін қолдану арқылы тексерілді. Сандық мағынада нәтиже λ коэффициентінің мәнін пайдаланып анықталады, 1-ден жоғары мәндер p таңдалған полиморфты сайттарды пайдалана отырып, модельге сенімділік мүмкіндігін көрсетеді.

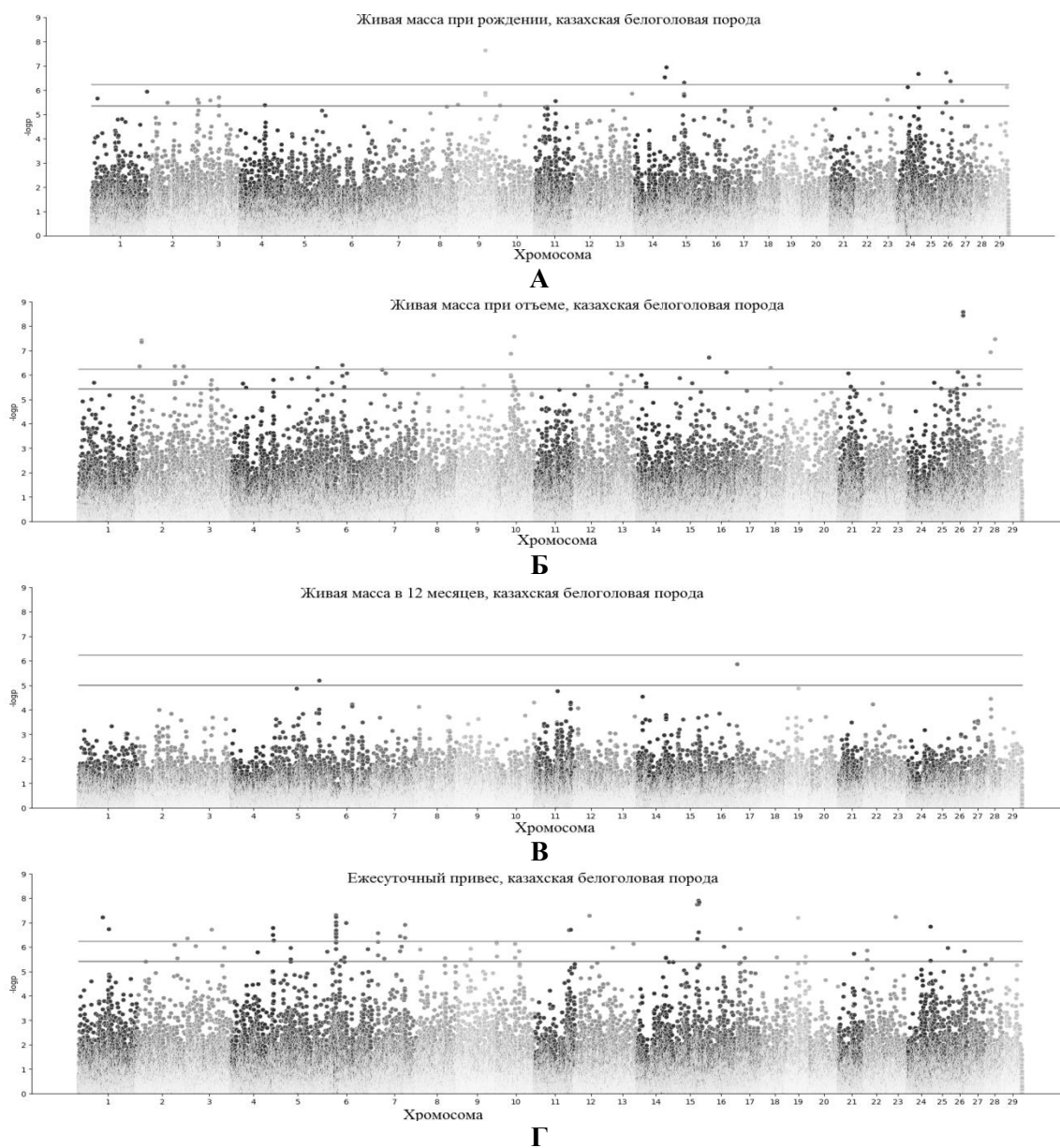


А – туу кезіндегі тірі салмақ; Б – бөлу кезіндегі тірі салмақ; В – 12 айлығындағы тірі салмақ; Г – орташа тәуліктік салмақ. Y осі бойынша бақыланатын мәндер p (кері ондық p логарифм арқылы түрлендірілген)

Сурет 1 – Квантиль-квантиль (QQ plot) графикасы, қазақтың ақбас тұқымы

1-суретте көрсетілгендей, туу кезіндегі тірі салмақ, бөлу кезіндегі тірі салмақ, 12 айлығындағы тірі салмақ және орташа тәуліктік салмақ белгілері үшін $\lambda > 1$ мәндері 1,668, 1,926, 1,092 және 1,846 құрайды, бұл модельдің сенімділік деңгейін $\alpha \leq 0,005$ деңгейінде көрсетеді. Статистикалық маңызды полиморфизмдердің таралуын және олардың

хромосомаларға таралуын визуалдау мақсатында Python бағдарламасын талданатын әрбір параметр үшін Манхэттен графиктері (Manhattan plot) құрастырылды.



А – туу кезіндегі тірі салмақ; Б – бөлу кезіндегі тірі салмақ; В – 12 айлығындағы тірі салмақ; Г- орташа тәуліктік салмақ. Бір локусты SNP регрессия моделін қолдана отырып, барлық SNP ассоциациялары ($-\log Q$ мәні). Әрбір хромосома үшін Q мәнінің теріс логарифмі (Y осі) қолданылады (Chr) (X осі); Y осінің 1 мәні мәнділік деңгейіне сәйкес келеді $p \leq 0,00001$, Y осінің 2 мәні мәнділік деңгейіне сәйкес келеді $p \leq 0,000001$

Сурет 2 – Статистикалық маңызды полиморфты сайттардың қазақтың ақбас тұқымындағы 29 аутосомада орналасуы

2- суретте көрсетілгендей, туу кезіндегі тірі салмақтың белгісі бойынша қазақтың ақбас тұқымында 9, 15 және 24-хромосомаларда бір полиморфизмнан табылды. 14 және 26 хромосомаларда 2 SNP анықталды. Бөлу кезіндегі тірі салмақ белгісі бойынша қазақ ақбас тұқымынан 16 маңызды SNP табылды. 2-хромосомада 5 SNP, 10, 16, 26, 28 хромосомаларында 2 SNP және 5, 6 және 18 хромосомаларында 1 анықталған. 12 айлығындағы тірі салмақтың белгісі бойынша қазақтың ақбас тұқымында 5 және 17 хромосомаларда $p \leq 0,0001$ мәнділік

деңгейі бар 1 SNP ғана табылды. Қазақтың ақбас тұқымынан орташа тәуліктік салмақ өсімі бойынша $p \leq 0,00001$ кезінде 36 маңызды SNP анықталды.

Әрбір SNP үшін регрессия коэффициенттері жеке SNP-дің белгіге үлес деңгейін және оның фенотиптік әсерінің сипатын бағалау үшін есептелді. Қазақтың ақбас тұқымында туу кезіндегі тірі салмақ белгісімен байланысты 7 SNP анықталды (1-кесте).

Кесте 1 – Қазақтың ақбас тұқымындағы туу кезіндегі тірі салмақ белгісі үшін жоғары мәнділігі бар SNP

№	SNP, позициясы	Ген	β	p	Хромосома	Сілтеме
1	rs110121593	-	-1,013	2,298E-08	9	-
2	rs110627550	-	-1,039	1,151E-07	14	-
3	rs109045679	-	0,8616	2,962E-07	14	-
4	rs42297407	-	-1,041	4,881E-07	15	-
5	rs135472008	-	-1,011	2,15E-07	24	-
6	rs110560119		-1,58	1,906E-07	26	[9]
7	rs42098655	<i>VTI1A</i>	1,086	4,291E-07	26	[10]

Туу кезіндегі тірі салмақпен байланысты 7 SNP-дің тек 2 полиморфизмі аз оң регрессия коэффициентіне ие. Біздің деректер басқа авторлардың деректерімен ішінара сәйкес келеді. Осылайша, rs110560119 туралы Nayeri және т.б. авторлар QTL дерекқорында QTL ретінде канадалық голштин ірі қара малдарындағы сүттегі ақуыздың пайызымен ассоциацияланған [9]. *VTI1A* кодтау генінің ақуызында локализацияланған жалғыз rs42098655 полиморфизмі сүттегі пальмитолеин қышқылының құрамымен ассоциацияланған ретінде QTL дерекқорында тіркелген [10]. Бұл полиморфизмді Ghebreyesus G және т.б. авторлар 50K BeadChips көмегімен қытай, дат және германдық голштин малдарында $p = 2.29E-06$ мәнділік деңгейімен анықтады. *VTI1A* (homology domain-containing protein) гені везикулалардың құрамын жасушадан тыс ортаға шығару үшін везикул мембранасы мен плазмалық мембрананың қосылуына жауапты ақуызды кодтайды. Қазақтың ақбас тұқымдасының бөлу кезіндегі тірі салмақпен айтарлықтай байланысты SNP сипаттамалары 2-кестеде көрсетілген.

Кесте 2 – Қазақтың ақбас тұқымын бөлу кезіндегі тірі салмақ белгісі үшін мәнділігі жоғары SNP

№	SNP, позициясы	Ген	β	p	Хромосома
1	rs132836864	<i>INPP1</i>	-6,173	4,522E-07	2
2	rs110951928	-	5,66	4,541E-07	2
3	rs109707992	-	7,827	3,874E-08	2
4	rs136141734	-	8,044	4,506E-08	2
5	rs41644179	<i>TCF20</i>	8,138	4,457E-07	2
6	rs110505907	<i>ENSBTAG00000000662</i>	9,077	5,221E-07	5
7	rs137469616	<i>KCNIP4</i>	-6,53	4,017E-07	6
8	rs108952461	<i>RORA</i>	-7,974	2,689E-08	10
9	rs29018232	-	-6,666	1,371E-07	10
10	rs43028806	-	-9,617	1,887E-07	16
11	rs43043247	-	-9,61	1,971E-07	16
12	rs133026938	-	-5,718	5,137E-07	18
13	rs135609679	<i>ABLIM1</i>	-7,008	2,676E-09	26
14	rs109503096	<i>ABLIM1</i>	-6,959	3,754E-09	26
15	rs110512293	-	-9,053	1,184E-07	28
16	rs41652498	<i>COL13A1</i>	6,392	3,464E-08	28

Бөлу кезіндегі тірі салмақпен ассоциациясын зерттеу нәтижесінде жоғары маңызы бар 16 SNP табылды. Олардың 10-ы -5,718-ден -9,617-ге дейінгі теріс регрессия коэффициентімен сипатталады және 6 SNP 5,66-дан 9.077-ге дейінгі оң регрессия коэффициентімен сипатталады. Теріс және оң β мәндері бір-біріне өте сәйкес келеді, бұл SNP жоғарылату және төмендету белгілеріне шамамен бірдей фенотиптік үлесті көрсетуі мүмкін. QTL базасында *gs* деректерін іздеу полиморфизм деректерінің ешқайсысын анықтаған жоқ. Демек, алынған нәтижелер белгілі бір ғылыми жаңалыққа ие.

Қазақтың ақбас тұқымындағы орташа тәуліктік салмақ белгісі бойынша жоғары мәнділігі бар SNP негізгі GWAS сипаттамалары 3-кестеде келтірілген.

Кесте 3 – Қазақтың ақбас тұқымындағы орташа тәуліктік салмақ белгісі үшін мәнділігі жоғары SNP

№	SNP, позициясы	Ген	β	p	Хромосома	Сілтеме
1	rs41640538	-	-0,016	1,873E-07	1	-
2	rs42803877	-	0,0171	6,144E-08	1	-
3	rs109989857	-	-0,019	4,481E-07	3	-
4	rs42255362	-	0,0181	1,948E-07	3	-
5	rs110717472	-	-0,021	5,489E-07	4	-
6	rs134116208	<i>DPP6</i>	-0,02	1,672E-07	4	-
7	rs133630581	<i>DPP6</i>	-0,017	3,243E-07	4	-
8	rs134106481	-	-0,022	1,046E-07	6	[11]
9	rs110749552	<i>HERC3</i>	0,0166	3,963E-07	6	[12]
10	rs110775914	<i>HERC3</i>	0,0166	3,963E-07	6	-
11	rs109478631	<i>HERC3</i>	0,0168	3,202E-07	6	-
12	rs110377022	<i>HERC3</i>	0,0169	2,846E-07	6	[13]
13	rs133157501	<i>FAM13A</i>	0,0172	2,499E-07	6	[14]
14	rs110537443	<i>HERC3</i>	0,0173	2,098E-07	6	-
15	rs110212542	<i>HERC3</i>	0,0178	5,955E-08	6	-
16	rs109218410	<i>HERC3</i>	0,018	1,301E-07	6	[15]
17	rs110865582	<i>HERC3</i>	0,0189	9,803E-08	6	-
18	rs133492448	<i>HERC3</i>	0,0194	5,037E-08	6	-
19	rs43526428	<i>PWWP2A</i>	0,0172	3,671E-07	7	[16]
20	rs42302949	<i>EDIL3</i>	0,0173	4,232E-07	7	-
21	rs134258946	<i>OR7E200</i>	0,0184	2,732E-07	7	-
22	rs42301758	<i>EDIL3</i>	0,019	1,246E-07	7	-
23	rs110435062	-	0,0175	1,979E-07	11	[17]
24	rs110622349	-	0,0217	2,051E-07	11	-
25	rs109460597	-	0,0291	5,279E-08	12	-
26	rs109983886	<i>PDHX</i>	-0,021	1,748E-08	15	-
27	rs110148203	-	-0,021	1,262E-08	15	-
28	rs110939642	<i>PDHX</i>	-0,021	1,417E-08	15	-
29	rs41629417	<i>LDLRAD3</i>	-0,019	1,468E-08	15	-
30	rs41634432	<i>SLC1A2</i>	-0,016	2,504E-07	15	-
31	rs42402189	<i>ELP4</i>	-0,016	4,701E-07	15	-
32	rs136617917	<i>DNAJC24</i>	0,0213	1,832E-08	15	-
33	rs42459781	-	-0,019	1,802E-07	17	-
34	rs110340988	<i>MYOCD</i>	-0,019	6,408E-08	19	-
35	rs136531048	<i>ENSBTAG00000037687</i>	0,0186	5,943E-08	23	-
36	rs109464179	<i>ADGRF2</i>	0,0181	1,477E-07	24	-

Орташа тәуліктік салмақтық өсім бойынша анықталған 36 полиморфизмнің 14-і -0,022-ден -0,016-ға дейінгі диапазонда β теріс регрессия коэффициентімен және 0,0166-дан 0,0291-ге дейінгі диапазонда оң β бар 22 SNP-мен сипатталады. *HERC3* (HECT and RLD domain containing E3 ubiquitin protein ligase 3) генінің полиморфты нұсқаларына қатысты басқа авторлар алған деректер үлкен қызығушылық тудырады. Біздің зерттеуіміз осы геннің 9 полиморфты нұсқасы үшін маңызды ассоциациясын құрды, олардың үшеуі QTL базасында расталды. Осылайша біз *HERC3* генінде орналасқан және оң регрессия коэффициенті ($\beta=0,018$) бар жоғары мәндік SNP ($p=1,301 \text{ E-}07$) ретінде сипатталған rs109218410 бір нуклеотидті полиморфизмді анықтадық. Сол полиморфизмді Snelling W.M. және т.б. авторлар QTL ретінде ангус, герефорд, симментал, лимузин, шароле, қызыл ангус, пинцгау ($p<0,05$) етті тұқымдарының ірі қара малдарының туу кезіндегі тірі салмағымен ассоциацияланған [15].

Kiser J.N. және т.б. авторлар rs110377022 екінші полиморфизмін анықтады, *HERC3* генінде орналасқан және оң регрессия коэффициенті бар ($\beta=0,0169$) жоғары мәндік SNP ($p=2,846 \text{ E-}07$) ретінде сипатталды. Авторлар rs110377022 голштин малдарындағы ұрықтану коэффициенті және алғашқы төлдеу жасымен ассоциациясын анықтады ($p<1,94 \text{ E-}13$) [13].

Ilie D.E. және т.б. авторлар *HERC3* генінде орналасқан және оны оң регрессия коэффициенті бар ($\beta=0,0166$) жоғары мәндік SNP ($p=3,963 \text{ E-}07$) ретінде сипаттаған rs110749552 үшінші бір нуклеотидті полиморфизм анықталды. Полиморфизм румындық шұбар және румындық қоңыр тұқымдардағы соматикалық жасушалардың, дене салмағының көрсеткішімен ассоциацияланған QTL ретінде анықталған ($p<4,27 \text{ E-}07$) [12].

HERC3 гені убиквитин-протеинлигаза ақуызын кодтайды. Протеасома кез-келген ақуызды емес, тек убиквитинмен "белгіленген" ақуыздарды ыдырататыны белгілі. Убиквитинлигазалар субстрат ақуыздарын арнайы таниды және олардың полиубиквитинациясына қатысады (убиквитин молекулаларының тізбектерін қосу), бұл протеасомаларда соңғысының деградациясына әкеледі. Убиквитинлигазалар реттеуші маңызы бар моноубиквитинация және мультиубиквитинация сияқты убиквитин ақуыздарының басқа модификацияларын жүзеге асырады. Адам геномында 500-ден астам убиквитинлигаза гендері табылды. Құрамында HECT-домені бар убиквитинлигазалары шамамен 350 аминқышқылдарының қалдықтары бар C-терминал доменінің ерекше құрылымымен сипатталады [18-20].

Olsen H.G. және т.б. авторлар rs133157501 полиморфизмі анықталды, *FAM13A* генінде орналасқан және оны оң регрессия коэффициентімен ($\beta=0,0172$) жоғары маңызды SNP ($p=2,499 \text{ E-}07$) ретінде сипаттадық. Olsen H.G. және т.б. оны норвегиялық қызыл мүйізді ірі қара малдарындағы сүт протеинінің пайызымен байланысты QTL ретінде анықтады ($p<0,010$) [14]. *FAM13A* гені табиғаты мен қызметі белгісіз ақуызды кодтайды.

Генаралық кеңістікте орналасқан және оны теріс регрессия коэффициенті ($\beta=-0,022$) жоғары маңызды SNP ($p=1,046 \text{ E-}07$) ретінде rs134106481 полиморфизмін Buitenhuis B. және т.б. авторлар сипаттаған. Бұл полиморфизмді авторлар даттық голштин және даттық джерси тұқымдарындағы сүттегі калий мөлшерімен байланысты QTL ретінде бекітілген ($p=4,90 \text{ E-}02$) [11].

Cole J.B. және т.б. rs43526428 полиморфизмі анықталды, ол *PWWP2A* (Reverse transcriptase domain-containing protein) генінде орналасқан және оны оң регрессия коэффициенті ($\beta=0,0172$) бар жоғары мәндік SNP ($p=3,671 \text{ E-}07$) ретінде сипаттадық. Полиморфизмді авторлар бұзаулаудың жеңілдігімен, сүт майы мен ақуыздылығымен, сүт өнімділігімен, аяқ-қол конформациясымен, қуаттылығымен, өнімділік кезең ұзақтығымен, сүт майының пайыздық мөлшерімен, сегізкөз кеңдігімен, желіннің құрылысымен, өлі туумен және т.б. QTL ассоциацияланған деп жазды. $p<0,05$) [16].

Dadousis C. және т.б. авторлар rs110435062 полиморфизмі анықталды, ол генаралық кеңістікте орналасқан және оны оң регрессия коэффициентімен ($\beta=0,0175$) жоғары мәндік SNP ($p=1,979 \text{ E-}07$) ретінде сипаттадық. Dadousis C. және т.б. авторлар оны итальяндық қоңыр швейцариялық ірі қара малында ірімшік ақуызын алумен ассоциациясымен QTL ретінде сипаттады ($p=1,69 \text{ E-}05$) [17].

Қорытынды. Қазақтың ақбас тұқымындағы ассоциацияларды толық геномдық іздеу нәтижесінде туу кезіндегі тірі салмақпен байланысты жоғары маңызы бар 7 SNP, бөлу кезіндегі тірі салмақпен байланысты 16 SNP, орташа тәуліктік салмақпен байланысты 36 SNP

анықталды. Туу кезіндегі тірі салмақ белгісі үшін жоғары маңызы бар 7 полиморфизмнің 2-і регрессия коэффициентінің оң мәнімен сипатталады (белгіге фенотиптік әсерді арттырады). 16 сипатталған SNP-ден бөлу кезіндегі тірі салмақ белгісі үшін регрессия коэффициентінің оң мәні 6-мен сипатталады. Орташа тәуліктік салмақ бойынша 36 жоғары SNP-ден 22 регрессия коэффициентінің оң мәнімен сипатталады. Нәтижелер бұл тәсілді жас жануарлардағы ет өнімділігінің әлеуетін бағалауға мүмкіндік беретін шағын генетикалық панельдерді әзірлеу үшін әлеуетті кандидат гендері мен генетикалық маркерлерді іздеу кезінде қосымша ақпарат көзі ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Алғыс. Жұмыс Қазақстан Республикасы Ауыл шаруашылығы министрлігінің 2021-2023 жылдарға арналған бағдарламалық-нысаналы қаржыландыру ғылыми-техникалық бағдарламасы аясында «Етті мал шаруашылығындағы генетикалық ресурстарды сақтау мен жетілдірудің селекциялық процесін тиімді басқарудың технологияларын әзірлеу» ЖТН BR10764981 аясында жүзеге асырылды, мемлекеттік тіркеу нөмірі 0121 РК00759; сондай-ақ Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің 2020-2022 жылдарға арналған жас ғалымдарға арналған гранттық қаржыландыру жобасы «Толық геномдық SNP-чиптеу негізінде әулікөл және қазақтың ақбас тұқымдарының ірі қара малдарының ет өнімділігін тұқымдық айрықша QTL-таңбалау» ЖТН AP08052960, мемлекеттік тіркеу нөмірі 0120PK00043.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Селионова, М.И. Перспективы использования геномных технологий в селекции овец (аналитический обзор) [Текст] / М.И. Селионова, М.М. Айбазов, Т.В. Мамонтова // Сборник научных трудов Ставропольского научно-исследовательского института животноводства и кормопроизводства. – 2014. – Т. 3. – № 7. – С.107-112.

2 Племяшов, К. Геномная селекция - будущее животноводства [Текст] / К. Племяшов // Животноводство России. - 2014. - № 5. - С.2-4.

3 Эрнст, Л.К. Биологические проблемы животноводства в XXI веке [Текст] / Л.К. Эрнст, Н.А. Зиновьева // Всероссийский научно-исследовательский институт животноводства имени академика Л.К. Эрнста. – Москва, 2008. – 508 с.

4 Булгаков, А.В. Чипирование крупного рогатого скота [Текст] / А.В. Булгаков // Молодежная наука 2017: технологии и инновации: материалы Всероссийской научно-практической конференции. - Пермь. - 2017. - С.168-169.

5 Geletu, U.S. Quality of Cattle Meat and Its Compositional Constituents [Text] / U.S. Geletu [and etc.] // Vet Med Int. – 2021. – Vol. 2021:e7340495. – P.1-9. doi: 10.1155/2021/7340495.

6 Ladeira, G.C. Random-effect meta-analysis of genetic parameter estimates for carcass and meat quality traits in beef cattle [Text] / G.C. Ladeira [and etc.] // Trop Anim Health Prod. – 2021. – Vol. 53(4):e420. – P. 1-8. doi: 10.1007/s11250-021-02862-5.

7 Duan, X. Genome-Wide Association Analysis of Growth Curve Parameters in Chinese Simmental Beef Cattle [Text] / X. Duan [and etc.] // Animals (Basel). – 2021. – Vol. 11(1):e192. – P. 1-15. doi: 10.3390/ani11010192.

8 Purcell, S. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses [Text] / S. Purcell [and etc.] // Am J Hum Genet. - 2007. - Vol. 81(3). - P.559-575. doi: 10.1086/519795.

9 Nayeri, S. Genome-wide association for milk production and female fertility traits in Canadian dairy Holstein cattle [Text] / S. Nayeri [and etc.] // BMC genetics. - 2016. - Vol. 17(1):e75. - P. 1-11. doi: 10.1186/s12863-016-0386-1.

10 Gebreyesus, G. Combining multi-population datasets for joint genome-wide association and meta-analyses: The case of bovine milk fat composition traits [Text] / G. Gebreyesus [and etc.] // Journal of dairy science. - 2020. - Vol. 102(12). - P. 11124-11141. doi: 10.3168/jds.2019-16676.

11 Buitenhuis, B. Estimation of genetic parameters and detection of quantitative trait loci for minerals in Danish Holstein and Danish Jersey milk [Text] / B. Buitenhuis [and etc.] // BMC genetics. - 2015. - Vol. 16:e52. - P. 1-8. doi: 10.1186/s12863-015-0209-9.

12 Ilie, D.E. Genome-Wide Association Studies for Milk Somatic Cell Score in Romanian Dairy Cattle [Text] / D.E. Ilie [and etc.] // Genes. - 2021. - Vol. 12(10):e1495. - P. 1-16. doi: 10.3390/genes12101495.

13 Kiser, J.N. Validation of 46 loci associated with female fertility traits in cattle [Text] / J.N. Kiser [and etc.] // BMC genomics. - 2019. - Vol. 20(1):e576. - P. 1-13.doi: 10.1186/s12864-019-5935-3.

14 Olsen, H.G. Fine mapping of a QTL on bovine chromosome 6 using imputed full sequence data suggests a key role for the group-specific component (GC) gene in clinical mastitis and milk production [Text] /H.G. Olsen [and etc.] // Genetics, Selection, Evolution. - 2016. - Vol. 48(1):e79. - P. 1-16.doi: 10.1186/s12711-016-0257-2.

15 Snelling, W.M. Genome-wide association study of growth in crossbred beef cattle [Text] / W.M. Snelling [and etc.] // Journal of animal science. - 2010. - Vol. 88(3). - P. 837-848.doi: 10.2527/jas.2009-2257.

16 Cole, J.B. Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary U.S. Holstein cows [Text] / J.B. Cole [and etc.] // BMC Genomics. - 2011. - Vol. 12:e408. - P. 1-17. doi:10.1186/1471-2164-12-408

17 Dadousis, C. Genome-wide association study for cheese yield and curd nutrient recovery in dairy cows [Text] / C. Dadousis [and etc.] // Journal of dairy science. - 2017. - Vol. 100(2). - P. 1259-1271. doi: 10.3168/jds.2016-11586.

18 Sun, Y. E3 ubiquitin ligases as cancer targets and biomarkers [Text] / Y. Sun // Neoplasia. - 2006. - Vol. 8(8). - P. 645-654. doi: 10.1593/neo.06376.

19 Bernassola, F. The HECT family of E3 ubiquitin ligases: multiple players in cancer development [Text] / F. Bernassola [and etc.] // Cancer Cell. - 2008. - Vol. 14(1). - P. 10-21.doi: 10.1016/j.ccr.2008.06.001.

20 Lakshmanan, M. Molecular targeting of E3 ligases – a therapeutic approach for cancer [Text] / M. Lakshmanan [and etc.] // Expert Opinion on Therapeutic Targets. – 2008. – Vol. 12(7). – P. 855-870.doi: 10.1517/14728222.12.7.855.

REFERENCES

1 Selionova, M.I. Perspektivy ispol'zovaniya genomnyh tekhnologij v selekcii ovec (analiticheskij obzor) [Tekst] / M.I. Selionova, M.M. Ajbazov, T.V. Mamontova // Sbornik nauchnyh trudov Stavropol'skogo nauchno-issledovatel'skogo instituta zhivotnovodstva i kormoproizvodstva. – 2014. – T. 3. – № 7. – S.107-112.

2 Plemyashov, K. Genomnaya selekciya - budushchee zhivotnovodstva [Tekst] / K. Plemyashov // ZHivotnovodstvo Rossii. - 2014. - № 5. - S.2-4.

3 Ernst, L.K. Biologicheskie problemy zhivotnovodstva v XXI veke [Tekst] / L.K. Ernst, N.A. Zinov'eva // Vserossiyskij nauchno- issledovatel'skij institut zhivotnovodstva imeni akademika L.K. Ernsta. – Moskva, 2008. - 508 s.

4 Bulgakov, A.V. CHipirovanie krupnogo rogatogo skota [Tekst]/A.V. Bulgakov// Molodezhnaya nauka 2017: tekhnologii i innovacii: materialy Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. - Perm'. - 2017. - S.168-169.

5 Geletu, U.S. Quality of Cattle Meat and Its Compositional Constituents [Text] / U.S. Geletu [and etc.] // Vet Med Int. – 2021. – Vol. 2021:e7340495. – P.1-9. doi: 10.1155/2021/7340495.

6 Ladeira, G.C. Random-effect meta-analysis of genetic parameter estimates for carcass and meat quality traits in beef cattle [Text] / G.C. Ladeira [and etc.] // Trop Anim Health Prod. – 2021. – Vol. 53(4) :e420. – P. 1-8. doi: 10.1007/s11250-021-02862-5.

7 Duan, X. Genome-Wide Association Analysis of Growth Curve Parameters in Chinese Simmental Beef Cattle [Text] / X. Duan [and etc.] // Animals (Basel). – 2021. – Vol. 11(1):e192. – P. 1-15. doi: 10.3390/ani11010192.

8 Purcell, S. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses [Text] / S. Purcell [and etc.] // Am J Hum Genet. - 2007. - Vol. 81(3). - P.559-575. doi: 10.1086/519795.

9 Nayeri, S. Genome-wide association for milk production and female fertility traits in Canadian dairy Holstein cattle [Text] / S. Nayeri [and etc.] // BMC genetics. - 2016. - Vol. 17(1):e75. - P. 1-11.doi: 10.1186/s12863-016-0386-1.

- 10 Gebreyesus, G. Combining multi-population datasets for joint genome-wide association and meta-analyses: The case of bovine milk fat composition traits [Text] / G. Gebreyesus [and etc.] // Journal of dairy science. - 2020. - Vol. 102(12). - P. 11124-11141.doi: 10.3168/jds.2019-16676.
- 11 Buitenhuis, B. Estimation of genetic parameters and detection of quantitative trait loci for minerals in Danish Holstein and Danish Jersey milk [Text] / B. Buitenhuis [and etc.] // BMC genetics. - 2015. - Vol. 16:e52.- P. 1-8. doi: 10.1186/s12863-015-0209-9.
- 12 Ilie, D.E. Genome-Wide Association Studies for Milk Somatic Cell Score in Romanian Dairy Cattle [Text] / D.E. Ilie [and etc.] // Genes. - 2021. - Vol. 12(10):e1495. - P. 1-16.doi: 10.3390/genes12101495.
- 13 Kiser, J.N. Validation of 46 loci associated with female fertility traits in cattle [Text] / J.N. Kiser [and etc.] // BMC genomics. - 2019. - Vol. 20(1):e576. - P. 1-13.doi: 10.1186/s12864-019-5935-3.
- 14 Olsen, H.G. Fine mapping of a QTL on bovine chromosome 6 using imputed full sequence data suggests a key role for the group-specific component (GC) gene in clinical mastitis and milk production [Text] /H.G. Olsen [and etc.] // Genetics, Selection, Evolution. - 2016. - Vol. 48(1):e79. - P. 1-16.doi: 10.1186/s12711-016-0257-2.
- 15 Snelling, W.M. Genome-wide association study of growth in crossbred beef cattle [Text] / W.M. Snelling [and etc.] // Journal of animal science. - 2010. - Vol. 88(3). - P. 837-848.doi: 10.2527/jas.2009-2257.
- 16 Cole, J.B. Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary U.S. Holstein cows [Text] / J.B. Cole [and etc.] // BMC Genomics. - 2011. - Vol. 12:e408. - P. 1-17. doi:10.1186/1471-2164-12-408
- 17 Dadousis, C. Genome-wide association study for cheese yield and curd nutrient recovery in dairy cows [Text] / C. Dadousis [and etc.] // Journal of dairy science. - 2017. - Vol. 100(2). - P. 1259-1271. doi: 10.3168/jds.2016-11586.
- 18 Sun, Y. E3 ubiquitin ligases as cancer targets and biomarkers [Text] / Y. Sun // Neoplasia. - 2006. - Vol. 8(8). - P. 645-654. doi: 10.1593/neo.06376.
- 19 Bernassola, F. The HECT family of E3 ubiquitin ligases: multiple players in cancer development [Text] / F. Bernassola [and etc.] // Cancer Cell. – 2008. – Vol. 14(1). – P. 10-21.doi: 10.1016/j.ccr.2008.06.001.
- 20 Lakshmanan, M. Molecular targeting of E3 ligases – a therapeutic approach for cancer [Text] / M. Lakshmanan [and etc.] // Expert Opinion on Therapeutic Targets. – 2008. – Vol. 12(7). – P. 855-870.doi: 10.1517/14728222.12.7.855.

РЕЗЮМЕ

В работе, на примере результатов GWAS для выборки казахского белоголового скота показан подход к поиску новых породоспецифичных потенциальных генетических маркеров для мероприятий маркер-ассоциированной селекции. Приведены результаты полногеномного поиска ассоциаций для 100 740 полиморфных сайтов с признаками мясной продуктивности с помощью однолокусной линейной модели. Животные были генотипированы с помощью чипа GeneSeek GGP Bovine 150 K, который содержит 150 000 SNP (Neogen Corporation Company, Lincoln, NE, USA). Оценка уровня доверия к модели проведена с помощью графиков квантиль-квантиль (QQ plot) при уровнях значимости 0,00001, 0,0001 и 0,005. Показано, что применение модели допускает уровни значимости $p \leq 0,005$ для входа SNP в исследование по признакам живая масса при рождении и живая масса при отъеме, и $p \leq 0,001$ по признакам живая масса в 12 месяцев и среднесуточный привес. Фенотипические эффекты обнаруженных SNP высокой значимости охарактеризованны SNP с помощью коэффициента регрессии. Полученные результаты позволяют рассматривать данный подход, как источник дополнительной информации при поиске потенциальных генов кандидатов и генетических маркеров для разработки небольших генетических панелей, позволяющих оценить потенциал мясной продуктивности у молодых животных.