

Идентификация гаплоблоков, потенциально ассоциированных с эмбриональной смертностью крупного рогатого скота черно-пестрого корня

О. А. Шевкунов[✉], О. В. Костюнина, О. А. Быкова, А. А. Зырянова

Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия

[✉]E-mail: Xoshyn@gmail.com

Аннотация. В современных реалиях в управлении большим поголовьем проблема воспроизводства крупного рогатого скота становится на одно из главенствующих мест. Долговременное стремление селекционеров во всех странах мира на увеличение показателей молочной продуктивности у молочного скота привела к деградации их репродуктивной способности. Сервис-период увеличился больше чем на 40 дней, индекс осеменения увеличился почти в 2 раза, межотельный период стал больше года на 3 месяца. Благодаря интенсивной селекции, направленной на производства молока, и снижению репродуктивной способности корова не каждый год приносит теленка, а процент стельных животных после первого осеменения резко снизился до 30 %. По степени потерь воспроизводительной функции у коров на первом месте стоит эмбриональная смертность, за счет которой происходит до 70 % потерь стельности в первые 45 дней после плодотворного осеменения. Ускорение темпов селекционного прогресса требует использования в животноводстве геномной селекции, что даст возможность провести анализ полногеномных ассоциаций (GWAS) с показателями продуктивного долголетия и фертильности коров и установить геномные регионы, подверженные наибольшему селекционному давлению для показателей продуктивного долголетия и репродуктивной функции молочного скота. **Цель работы** – идентификация гаплотипов, ответственных за репродуктивную функцию крупного рогатого скота. **Методы исследований.** Исследования проводились на голштинской породе крупного рогатого скота. Идентификация гомозиготных гаплотипов выполнялась при помощи пакета GMap в программном обеспечении R. **Научная новизна** работы заключается в выявлении гомозиготных гаплотипов, ответственных за раннюю эмбриональную смертность и влияющих на фертильность в популяции коров голштинской породы Уральского региона. **Результаты.** В ходе обработки полученных данных были выявлены хромосомы с гаплоблоками, которые могут отвечать за раннюю эмбриональную смертность и влиять на фертильность крупного рогатого скота.

Ключевые слова: крупный рогатый скот, гомозиготный гаплотип, эмбриональная смертность, воспроизводительная способность

Благодарности. Исследования выполнены при поддержке Российского научного фонда, проект № 22-76-10021.

Для цитирования: Шевкунов О. А., Костюнина О. В., Быкова О. А., Зырянова А. А. Идентификация гаплоблоков, потенциально ассоциированных с эмбриональной смертностью крупного рогатого скота черно-пестрого корня // Аграрный вестник Урала. 2024. Т. 24, № 08. С. 1082–1092. <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2024-24-08-1082-1092>.

Дата поступления статьи: 14.05.2024, **дата рецензирования:** 11.06.2024, **дата принятия:** 15.06.2024.

Identification of haploblocks potentially associated with embryonic mortality in Black-and-White cattle

O. A. Shevkunov[✉], O. V. Kostyunina, O. A. Bykova, A. A. Zyryanova

Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russia

[✉]E-mail: Xoshyn@gmail.com

Abstract. In modern realities, the problem of cattle reproduction is becoming one of the most important issues in managing a large herd. The long-term desire of breeders in all countries of the world to increase milk productivity in dairy cattle has led to the degradation of their reproductive capacity. The service period has increased by more than 40 days, the insemination index has increased almost 2 times, the intercalving period has become 3 months longer than a year. Due to intensive selection aimed at milk production and a decrease in reproductive capacity, a cow does not give birth to a calf every year, and the percentage of pregnant animals after the first insemination has sharply decreased to 30 %. In terms of the degree of loss of reproductive function in cows, embryonic mortality ranks first, due to which up to 70 % of pregnancy losses occur in the first 45 days after fruitful insemination. Accelerating the pace of breeding progress requires the use of genomic selection in animal husbandry, which will make it possible to conduct genome-wide association studies (GWAS) with indicators of productive longevity and fertility of cows and to identify genomic regions subject to the greatest selection pressure for indicators of productive longevity and reproductive function of dairy cattle. **Purpose of the work:** Identification of haplotypes responsible for reproductive function of cattle. **Research methods.** The studies were conducted on the Holstein breed of cattle. Identification of homozygous haplotypes was carried out using the GHap package in R software. **The scientific novelty of the work** lies in the identification of homozygous haplotypes responsible for early embryonic mortality and affecting fertility in a population of Holstein cows of the Ural type. **Results.** During the processing of the data obtained, chromosomes with haploblocks were identified, which may be responsible for early embryonic mortality and affecting the fertility of cattle.

Keywords: cattle, homozygous haplotype, embryonic mortality, reproductive ability

Acknowledgements. The research was supported by Russian Science Foundation, project No. 22-76-10021.

For citation: Shevkunov O. A., Kostyunina O. V., Bykova O. A., Zyryanova A. A. Identification of haploblocks potentially associated with embryonic mortality in Black-and-White cattle. *Agrarian Bulletin of the Urals*. 2024; 24 (08): 1082–1092. <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2024-24-08-1082-1092>. (In Russ.)

Date of paper submission: 14.05.2024, **date of review:** 11.06.2024, **date of acceptance:** 15.06.2024.

Постановка проблемы (Introduction)

Решение проблемы снижения воспроизводительных способностей крупного рогатого скота, поиск и интерпретация генетических механизмов, ответственных за фертильность сельскохозяйственных животных и нахождение ответов на проявление летальных исходов в сельском хозяйстве, имеет большое значение для отрасли животноводства. Сканирование участков ДНК с помощью биочипов различной плотности предоставляет возможность идентифицировать участки генома мутации, которые могут быть сопряжены с проблемами репродуктивной функции у животных, такими как нарушения развития, генетические аномалии и эмбриональная смертность [1–3].

Изучение генома крупного рогатого скота отвечает задачам развития отрасли животноводства и решения проблем в рамках продовольственной безопасности Российской Федерации. Улучшение показателей в отрасли скотоводства, таких как

продуктивность и репродуктивная функция, стоит на первом месте, что повышает интерес ученых к генетическим исследованиям. Селекционная стратегия крупного рогатого скота молочного направления продуктивности предусматривает улучшение продуктивных качеств производства молока, оставляя без внимания снижение воспроизводительных качеств коров, что способствовало удлинению сервис-периода и снижению репродуктивной способности в целом. Генетический фактор является одной из распространенных причин такого существенного спада, поскольку мутации могут приводить к эмбриональной смертности и летальности на разных этапах развития животного – от эмбриона до новорожденного теленка. Проявление мутаций оказывает большое влияние на экономическую составляющую любого хозяйства – от незначительных проблем увеличения нагрузки на ветеринарных сотрудников до выбраковки животных. Стоит упомянуть, что чаще всего мутации с негативным

воздействием на репродуктивную функцию сельскохозяйственных животных характеризуются плейотропным эффектом, а значит, имеют положительную корреляцию с продуктивными качествами. Совершенствование генетического потенциала коров позволит улучшить уровень воспроизводительных способностей и резко снизить частоту возникновения мутаций, что сократит экономические потери хозяйств. Повышение приоритетов в изучении генома молочного крупного рогатого скота происходит по всему миру и одной из наиболее важных проблем является получение здорового молодняка. Генетические характеристики коров черно-пестрого корня, разводимых в Уральском регионе, остаются малоизученными, вместе с тем статистически фиксируемое по данному субъекту Российской Федерации снижение показателя выхода телят позволяет характеризовать обозначенную проблему как социально значимую. Полногеномные исследования, выполняемые на молочных коровах, преследуют своей целью идентификацию мутаций и геномных регионов, ассоциированных с фертильностью крупного рогатого скота, а также являющихся причинными для генетических дефектов в отечественных стадах, что характеризуется актуальностью и значимостью [4–9].

Раньше снижение репродуктивных качеств связывали с послеродовыми проблемами клинического характера, а также с развитием метаболического стресса, обусловленного лактацией. В настоящее время считается, что по меньшей мере половина такого снижения обусловлена генетическими факторами [10].

Поиск причин, влияющих на репродуктивную функцию коров, послужил толчком к идентификации гомозиготных регионов, мутации в которых зачастую являются летальными, что позволило определить летальные гаплотипы, связанные с рецессивными расстройствами репродуктивных и продуктивных признаков. Определение их локализации позволило разработать тесты для скрининга поголовья. Полногеномные исследования, направленные на оценку биоразнообразия внутри и между породами, позволили определить неравновесное сцепление генов, что вносит большой вклад в понимание природы сложных сетей связей между генами, гаплотипами и формированием фенотипических признаков [11].

Повышение уровня развития селекции, изучение молекулярно-генетических методов отбора и применение результатов исследований на практике позволили обратить вспять курс на снижение репродуктивных качеств крупного рогатого скота и оценить эффективность геномной селекции. Для понимания генетической архитектуры признаков фертильности был выполнен ряд полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) для поиска

локусов количественных признаков (QTL) и генов-кандидатов, мутации в которых могут быть ассоциированы с фертильностью молочного скота [12–14].

Развитие полногеномных методов анализа способствовало выявлению ряда гаплотипов, фиксируемых с довольно высокой частотой встречаемости, ассоциированных со снижением воспроизводительной способности коров, получивших название гаплотипов фертильности. В голштинской породе идентифицировано 22 гаплотипа фертильности, связанных со стельностью, для некоторых из них причинные мутации еще не определены.

Существенный сдвиг, произошедший в последние годы в маркировании признаков репродукции молочного скота, был связан с разработкой и внедрением геномной селекции. Также заметной практической эффективностью характеризуется скрининг поголовья по известным гаплотипам с целью идентификации скрытых носителей генетических дефектов. В целом включение обнаруживаемых ассоциаций SNP с показателями воспроизводства в геномную оценку является одним из перспективных направлений работы с геномом крупного рогатого скота [15–23].

С учетом актуальности данной темы нами было выполнено исследование, направленное на идентификацию гомозиготных гапоблоков, потенциально ассоциированных с эмбриональной смертностью крупного рогатого скота черно-пестрого корня Уральского региона.

Методология и методы исследования (Methods)

В процессе выполнения исследований сформирована экспериментальная выборка лактирующих коров голштинской породы. Для отбора использовали племенное поголовье коров АО «Каменское» Свердловской области разного возраста ($n = 431$, с 1-й по 3-ю лактацию). От животных экспериментальной выборки осуществляли отбор крови из яремной вены в вакуумные пробирки, содержащие консервант К2-ЭДТА, в объеме не менее 5 мл.

Полногеномное генотипирование поголовья крупного рогатого скота Уральского типа чернопестрой породы проводили в центре геномной селекции компании ООО «Мираторг-генетика» с использованием чипа Illumina Bovine SNP50V3 средней плотности в соответствии с протоколом производителя в образцах ДНК с концентрацией не менее 20 нг/мкл и соотношением A230/260 1.8–2.0. Выделение ДНК осуществлялось с помощью автоматической роботизированной станции. Для каждого образца проводили измерение концентрации и чистоты. Гарантия показателей: концентрация – не ниже 50 нг/мкл; чистота (A260/280) – не ниже 1,7; выход – не менее 2 мкг. Анализ данных генотипирования проводили в программе GenomeStudio v. 2.0. По окончании анализа формировали финал-репорт, содержащий сведения о генотипах более чем по 50

000 SNP. Осуществляли редактирование данных биочипов для построения файлов адаптированного расширения (.ped, .map, .fam, .bed, .bim). Контроль качества выполняли в программном пакете Plink 1.9 по параметрам качества генотипирования (выше 90 %), частоты минорных аллелей (не более 0,5 %), неравновесного сцепления генов (с шагом 50 кб), ошибок по Менделю (не более 1 %). Контроль качества генотипирования составил 0,98–0,99. Для повышения точности генотипирования SNP при проверке качества использовались показатели GenCall (GC) и GenTrain (GT). Для определения действительных генотипов для каждого SNP применяли баллы GC и GT с пороговым значением 0,5. Для проведения предварительных GWAS-исследований использовали пакет Gpart v.3. Проводили анализ воспроизводительных качеств коров с различными аллельными вариантами полиморфизмов, показавших наибольшую значимость при GWAS-исследовании. Обработку полученных в эксперименте данных проводили в программах Microsoft Excel, Biostatistics при расчете основных статистических и биометрических показателей. Этапы фазирования и статистической оценки гаплотипов были выполнены с использованием программного обеспечения SHAPEIT2. Пакет GPart в программном обеспечении R использовался для идентификации гапоблоков из фазированных данных SNP и для расчета его наблюдаемой и ожидаемой гомозиготности. Гапоблоки были сгенерированы путем сканирования окна 500 кб и скользящего шага каждые 100 кб. Значимость была рассчитана на основе отклонения наблюдаемых частот гапоблоков от ожидаемых. Физические области гапоблоков, проходящих порог Р-значения, были аннотированы в отношении функций генов с использованием референсного генома Bos Taurus UMD 3.1.1 в NCBI. [17, 20, 23].

Результаты (Results)

При выполнении исследований было обнаружено 65 гапоблоков в экспериментальной выборке животных. Анализ отобранных участков хромосом позволил выявить более 200 генов, локализованных в пределах гапоблоков. Данные гены выполняют функции, которые могут влиять на жизненно важные процессы в организме животных.

Исследования показали, что наибольшее количество генов располагалось на 7-й, 8-й, 18-й, 22-й, 23-й хромосомах. Предполагаем, это связано с большей вовлеченностью данных участков генома в метаболические процессы организма коров (таблицы 1, 2).

Гапоблоки на четвертой хромосоме содержат гены регуляции обмена веществ внутриклеточных образований, которые повышают резистентность организма к внешним и внутренним угрозам.

На пятой и шестой хромосомах гапоблоки включают гены, влияющие на такие заболевания, как агнозия, омодисплазия, координация внутренних часов организма, дефекты строения кожи и глухота.

Седьмая и восемнадцатая хромосомы на момент исследования не содержали генов, которые, возможно, отвечали за фертильность и эмбриональную смертность крупного рогатого скота.

На восьмой хромосоме в рамках исследуемых гапоблоков обнаружили гены, ответственные за формирование беременности и развитие плода. Это результат влияния групп генов на синтез и формирование интерферона.

Гены в гапоблоках на одиннадцатой хромосоме отвечают за формирование гуаниновых нуклеотидов и протеинкиназных киназ, участвуют в фосфорилировании белков, регуляции цитозольной концентрации ионов кальция.

Шестнадцатая хромосома включала в себя гапоблоки, кодирующие специфичную для последовательности активность связывания двухцепочечной ДНК, белок гидролизующий тиоэфир КоА пальмитоил-КоА, интегральный мембранный белок, который принадлежит к суперсемейству родопсинов класса А рецепторов, связанных с G-белком, ДНК-связывающих белков хромодомен-хеликазы, и белок, участвующий в развитии и функционировании почечных канальцев.

Двадцать вторая и двадцать третья хромосомы представлены большим количеством генов, ответственных за развитие клеточных мембран и их резистентность к внешним патогенам. Много генов внутри блоков отвечают за синтез белков, входящих в основные метаболические процессы клетки.

Блоки на двадцать четвертой хромосоме отвечают за активность ДНК-связывающего транскрипционного фактора, активность связывания цисрегуляторной области транскрипции и активность якоря цитоскелетных белков и мембран.

В ходе отбора наиболее перспективных для изучения эмбриональной смертности и влияния на фертильность были выбраны гапоблоки на хромосомах 8, 16, 22, 23 и 24.

Обсуждение и выводы (Discussion and Conclusion)

После проведения исследования и аннотации генов были отобраны гапоблоки, которые могут отвечать за эмбриональную смертность и фертильность коров голштинской породы. Эти гапоблоки находятся на 8-й, 16-й, 22-й, 23-й и 24-й хромосомах с шагом 500 кб.

На 8-й хромосоме гапоблоки содержали следующие гены: *IFN*, *KLHL9*, *IFNAC*, *IFNB3*, *IFNB1*, *IL6*, *PTPLAD2*, *KIAA1797*, *MIR491*.

Гены группы *IFN* относятся к различным группам интерферонов, которые напрямую влияют на формирование беременности и развитие эмбриона и плода у коров.

Таблица 1
Расположение изучаемых гапблоков
Table 1
Location of the studied haploblocks

CHR	BP1 (Mb)	BP2 (Mb)	Allele	N	FREQ	O.HOM	O.HET	E.HOM	RATIO	P-Value
8	22.8	23.3	AGAAAACCA	162	0.19	0	162	15.6	16.6	1,7
8	22.9	23.4	GAAAACCAAA	183	0.21	0	183	19.9	20.9	2,3
8	23	23.5	GAAAACCAAAGAA	181	0.21	0	181	19.5	20.4	3,5
8	23.1	23.6	GAAAACCAAAGAAAC	180	0.21	0	180	19.2	20.2	4,4
8	23.2	23.7	AACCAAAGAAACAAG	165	0.19	0	165	16.2	17.2	9,5
16	47.8	48.3	GGGGAAAAAG	162	0.19	0	162	15.5	16.5	1,8
16	47.9	48.4	GGGAAAAAGAA	161	0.19	0	161	15.3	16.3	2,2
16	48	48.5	AAAAAGAAAAAC	171	0.20	0	171	17.3	18.3	3,1
16	48.1	48.6	AAAGAAAACAA	172	0.20	0	172	17.5	18.5	2,5
16	48.2	48.7	AAGAAAACAAGAG	172	0.20	0	172	17.5	18.5	2,5
22	19.4	19.9	CTTGACACG	147	0.17	0	147	12.7	13.7	3,1
22	19.5	20	TTGACACGG	157	0.18	0	157	14.5	15.5	5,2
23	28.1	28.6	GGAGGAAAA	154	0.18	0	154	13.9	14.9	8,45
23	28.2	28.7	AGGAAAAAGA	154	0.18	0	154	13.9	14.9	8,45
23	28.3	28.8	GAAAAAGACG	154	0.18	0	154	13.9	14.9	8,45
23	28.4	28.9	AAAAGACG	154	0.18	0	154	13.9	14.9	8,45
23	28.5	29	AAAAGACGA	153	0.18	0	153	13.8	14.8	1
24	38.9	39.4	GAAGGGGAGAA	146	0.17	0	146	12.5	13.5	3,6
24	39.2	39.7	GAGAAAGGAG	148	0.17	0	148	12.9	13.9	2,5
24	39.3	39.8	AGAAAGGAG	151	0.17	0	151	13.4	14.4	1,5

Таблица 2
Список генов, локализованных в пределах хромосом
Table 2
List of genes located on haploblocks within a chromosome

Хромосома Chromosome	Гены Genes
8	LOC509166, LOC781948, IFN, KLHL9, LOC781732, LOC781778, LOC781815, LOC781853, IFNAC, LOC100298530, LOC100298573, LOC100335340, LOC100336573, LOC515953, LOC617135, LOC618859, LOC538620, LOC616463, LOC618985, LOC510726, LOC540442, LOC617112, LOC618943, LOC619092, LOC100299481, LOC783912, LOC523509, LOC616977, LOC784026, IFNB3, LOC100337470, LOC100300143, LOC100336340, LOC787343, IFNB1, LOC100337496, LOC100295404, LOC517108, LOC784525, LOC787588, IL6, LOC787664, LOC525550, PTPLAD2, KIAA1797, LOC100139990, MIR491
16	HES2, LOC782560, ACOT7, GPR153, HES3, LOC785548, RNF207, LOC616065, CHD5, KCNAB2, NPHP4,
22	OSBPL10, GPD1L, LOC100296399, CMTM8, CMTM7, LOC100298048, CMTM6, DYNC1L1, LOC514651, CNOT10, GRM7, LOC100299678, LOC782757, FRMD4B, LOC100140700, LMOD3, ARL6IP5, UBA3, TMF1, C22H3ORF64, FAM19A4, FAM19A1, LOC783001, SUCLG2, LOC100296442, KBTBD8, LOC100297257, LOC100140914, LOC100139569, LOC509580, ADAMTS9, LOC100299027,
23	FLOT1, TUBB2B, LOC100336520, NRM, MDC1, KIAA1949, DHX16, C23H6orf136, MGC165685, MRPS18B, PPP1R10, MIR2378, MIR877, PRR3, GNLI, RPP21, LOC516723, LOC787610, LOC512672, BOLA, BOLA-NC1, LOC614091, LOC100298822, LOC100125916, JSP.1, BOLA-N, LOC100295296, BOLA, LOC619014, LOC100337432, TRIM26, TRIM15, TRIM10, TRIM40, TRIM31, LOC504845, PPP1R11, ZNRD1, ZFP57, MOG, GABBR1, LOC786987, LOC786194, LOC517912, UBD, LOC506486, LOC538947, LOC528254, LOC100300211, LOC523768, LOC523769, LOC523389, LOC786846,
24	LOC781066, LOC615682, ZFP161, EPB41L3, TMEM200C

Ген *KLHL9* отвечает за активность убиквитин-протеинтрансферазы, также кодируемый им белок связывают с дистальной миопатией и немалиновой миопатией.

Интерлейкин-6 (*IL6*) недавно был идентифицирован как эмбриотрофический фактор у эмбрионов крупного рогатого скота, где он действует, главным образом опосредуя размер внутренней клеточной массы.

Ген *PTPLAD2* (*HACD4*) катализирует третью из четырех реакций цикла удлинения длинноцепочечных жирных кислот. Этот ферментативный процесс, связанный с эндоплазматическим ретикуломом, позволяет добавить два атома углерода в цепь длинноцепочечных и очень длинноцепочечных жирных кислот (ЖКОДЦ) за цикл. Этот фермент катализирует дегидратацию промежуточного соединения 3-гидроксиацил-КоА в транс-2,3-еноил-КоА в каждом цикле удлинения жирной кислоты. Таким образом, он участвует в производстве ЖКОДЦ с различной длиной цепи, задействованных в качестве предшественников мембранных липидов и липидных медиаторов во многих биологических процессах.

Ген *KIAA1797* (*Focad*) необходим для поддержания протеостатических уровней SKIC2 и SKIC3 в печени. Может быть вовлечен в регуляцию деградации РНК экзосомным комплексом.

Ген *MIR491* относится к микроРНК, представляющим собой короткие некодирующие РНК, участвующие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов в многоклеточных организмах, влияющие на стабильность и на трансляцию мРНК.

На 16-й хромосоме были найдены следующие гены: *HES2*, *ACOT7*, *GPR153*, *HES3*, *RNF207*, *CHD5*, *KCNAB2*, *NPHP4*.

HES2 отвечает за координацию фето-материнского взаимодействия в организме коров.

ACOT7 (ацил-КоА-тиоэстераза 7) представляет собой ген, кодирующий белок. Заболевания, связанные с *ACOT7*, включают височную эпилепсию и гиперинсулинемическую гипогликемию. Участвует в метаболизме жирных кислот.

HES3 принадлежит к семейству основных репрессоров транскрипции *Hes* «спираль – петля – спираль», которые играют центральную роль в поддержании клеток-предшественников и регуляции решений судьбы бинарных клеток в эмбрионе.

RNF207 играет роль в сердечном энергетическом метаболизме. Участвует в положительной регуляции активности калиевых каналов замедленного выпрямления, в позитивной регуляции экспрессии генов и позитивной регуляции активности потенциал-зависимых калиевых каналов, участвующих в реполяризации потенциала действия клеток сердечной мышцы желудочка.

Ген *CHD5* кодирует белок ремоделирования хроматина, который регулирует транскрипцию генов путем связывания с ДНК с помощью гистонов. Он участвует в сперматогенезе, регулируя гиперацетилирование гистонов и заменяя гистоны переходными белками в хроматине, что является важным этапом в сворачивании хроматина сперматозоидов и формировании функциональных сперматозоидов.

Ген *KCNAB2* – кодирующий белок. Потенциал-управляемые (Kv) калиевые каналы представляют собой наиболее сложный класс потенциал-управля-

емых ионных каналов как в функциональном, так и в структурном аспектах. Их различные функции включают регуляцию высвобождения нейромедиаторов, частоты сердечных сокращений, секреции инсулина, возбудимости нейронов, транспорта эпителиальных электролитов, сокращения гладких мышц и объема клеток.

Ген *NPHP4* участвует в организации апикальных соединений и в организации субапикальной актиновой сети в многоклеточных эпителиальных клетках. По-видимому, рекрутирует INT в базальные тела подвижных ресничек, которые впоследствии взаимодействуют с актин-модифицирующими белками.

На 22-й хромосоме расположен один ген, ассоциированный со здоровьем коров. *GRM7* – это L-глутамат, являющийся основным возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе и активирующий как ионотропные, так и метаболитические рецепторы глутамата. Глутаматергическая нейротрансмиссия участвует в большинстве аспектов нормальной функции мозга и может нарушаться при многих невропатологических состояниях.

В определенных нами участках гаплоблоков на 23-й хромосоме были аннотированы следующие гены: *FLOT1*, *TUBB2B*, *NRM*, *MDC1*, *KIAA1949*, *DHX16*, *C23H6orf136*, *MGC165685*, *MRPS18B*, *PPP1R10*, *MIR2378*, *MIR877*, *PRR3*, *GNL1*, *RPP21*, *BOLA*, *BOLA-NC1*, *JSP.1*, *BOLA-N*, *TRIM26*, *TRIM15*, *TRIM10*, *TRIM40*, *TRIM31*, *PPP1R11*, *ZNRD1*, *ZFP57*, *MOG*, *GABBR1*, *UBD*.

Ген *FLOT1* кодирует белок, локализующийся в кавеолах, представляющих собой небольшие домены на внутренней клеточной мембране. Этот белок играет роль в переносе везикул и клеточной морфологии.

TUBB2B – тубулин является основным компонентом микротрубочек цилиндра, состоящего из латерально связанных линейных протофиламентов, состоящих, в свою очередь, из гетеродимеров альфа- и бета-тубулина. Играет решающую роль в правильном направлении аксонов как в центральных, так и в периферических аксоновых трактах. Участвует в миграции нейронов.

NRM – белок, кодируемый этим геном, содержит трансмембранные домены и находится во внутренней ядерной мембране, где он тесно связан с ядром.

MDC1 – белок, кодируемый этим геном, содержит N-концевой домен вилки, два C-концевых (BRCT) мотива *BRCA1* и центральный домен с 13 повторами последовательности примерно из 41 аминокислоты. Кодируемый белок необходим для активации контрольных точек клеточного цикла внутри S-фазы и G2/M-фазы в ответ на повреждение ДНК.

KIAA1949 – ген, кодирующий регуляторную субъединицу протеинфосфатазы 1 18, которая ме-

няет активность протеинфосфатазы 1 в отношении специфических субстратов и направляет фермент в разные клеточные местоположения.

DHX16 – бокс-белки DEAD, характеризующиеся консервативным мотивом Asp-Glu-Ala-Asp (DEAD), являются предполагаемыми РНК-хеликазами. Они принимают участие в таких клеточных процессах, как инициация трансляции, ядерный и митохондриальный сплайсинг, сборка рибосом и сплайсосом, задействованы в эмбриогенезе, сперматогенезе, росте и делении клеток.

Ген *C23Hborf136* кодирует белок, функции которого не охарактеризованы, но предполагается его участие в клеточной мембране.

MGC165685 способствует дестабилизации микротрубочек и ускоряет их динамику; эта активность может быть независимой от активности ацетилирования. Необходим для нормальной функции жгутиков сперматозоидов. Способствует направленной клеточной локомоции и хемотаксису посредством AP2A2-зависимого ацетилирования альфа-тубулина в покрытых клатрином ямках, которые концентрируются на переднем крае мигрирующих клеток.

Ген *PPP1R10* кодирует белок, связывающий протеинфосфатазу 1, регулирующий активность протеинфосфатазы 1 и играющий важную роль в различных клеточных процессах, таких как апоптоз, репарация ДНК, ход клеточного цикла.

MIR2378, *MIR877* представляют собой короткие (20–24 нт) некодирующие РНК, участвующие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов в многоклеточных организмах.

Ген *PRR3* обеспечивает активность связывания РНК и отвечает за первичную гипероксалурию.

GNLI – ген, кодирующий белок, идентифицированный в области I класса главного комплекса гистосовместимости человека. Заболевания, связанные с *GNLI*, включают множественные доброкачественные окружные складки кожи на конечностях и синдром Гольдберга – Шпринтцена.

RPP21 представляет собой ген, ответственный за активность рибонуклеазы Р. С геном *RPP21* связано такое заболевание, как анауксетическая дисплазия.

BOLA, *BOLA-NC1*, *BOLA-N* – эти гены действует как фактор сборки митохондриального железо-серного кластера (Fe-S), облегчающий вставку кластера (Fe-S) в подмножество митохондриальных белков. Заболевания, связанные с *BOLA*, включают синдром множественной митохондриальной дисфункции 2 с гиперглициемией и баланопостит.

Ген *JSP.1* кодирует белок, который является частью мембраны.

TRIM26 – белок, кодируемый этим геном, является членом семейства трехчастных мотивов (TRIM). Мотив TRIM включает три цинксвязывающих до-

мена: RING, B-box типа 1 и B-box типа 2, а также область спиральной спирали. Белок локализуется в цитоплазматических тельцах. Хотя функция белка неизвестна, домен RING предполагает, что белок может обладать ДНК-связывающей активностью. Заболеванием, связанным с *TRIM26*, является простой герпес.

TRIM15 – белок, кодируемый этим геном, является членом семейства трехчастных мотивов (TRIM). Мотив TRIM включает три цинксвязывающих домена: RING, B-box типа 1 и B-box типа 2, а также область спиральной спирали. Белок локализуется в цитоплазме. С геном *TRIM15* связано такое заболевание, как веноокклюзионная болезнь печени с иммунодефицитом.

TRIM10 – белок, кодируемый этим геном, является членом семейства трехчастных мотивов (TRIM). Мотив TRIM включает три цинксвязывающих домена: RING, B-box типа 1 и B-box типа 2, а также область спиральной спирали. Этот белок локализуется в цитоплазматических тельцах. Исследования на мышах показывают, что он играет роль в терминальной дифференцировке эритроидных клеток

Ген *TRIM40* кодирует член семейства белков трехчастного мотива (TRIM). Кодируемый белок может играть роль негативного регулятора воспаления и канцерогенеза в желудочно-кишечном тракте.

Ген *TRIM31* кодирует белок, который функционирует как убиквитин-белковая лигаза E3. Он демонстрирует измененную экспрессию в некоторых опухолях и может быть негативным регулятором роста клеток. Заболеванием, связанным с *TRIM31*, является болезнь мойя-мойя.

Ген *PPP1R11* кодирует специфический ингибитор протеинфосфатазы-1 (PP1) с различной чувствительностью к металлозависимой и независимой формам PP1.

Ген *ZNRD1* кодирует субъединицу ДНК-направленной РНК-полимеразы I. Кодируемый белок содержит два потенциальных цинксвязывающих мотива и может играть роль в регуляции пролиферации клеток. Кодируемый белок может участвовать в развитии рака и вируса иммунодефицита человека.

ZFP57 кодирует белок «цинковых пальцев», содержащий домен KRAB, действующий как репрессор транскрипции. Мутации в гене *ZFP57* ассоциированы с транзиторным неонатальным сахарным диабетом I типа.

MOG – продукт этого гена представляет собой мембранный белок, экспрессируемый на поверхности клеток олигодендроцитов и на внешней поверхности миелиновых оболочек. Благодаря такой локализации он является основным антигеном-мишенью, участвующим в иммуноопосредованной демиелинизации. Этот белок может участвовать в

формировании и поддержании миелиновой оболочки, а также в межклеточной коммуникации.

GABBR1 кодирует рецептор гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), являющейся основным тормозным нейромедиатором в центральной нервной системе млекопитающих. Он функционирует как гетеродимер с рецептором ГАМК(B) 2. Дефекты этого гена могут лежать в основе заболеваний головного мозга, таких как шизофрения и эпилепсия. Заболевания, связанные с *GABBR1*, включают расстройства нервного развития с задержкой речи и различными когнитивными нарушениями, а также аутосомно-доминантную несиндромальную умственную отсталость.

Ген *UBD* кодирует белок, который содержит два убиквитиноподобных домена и, по-видимому, имеет функцию, аналогичную убиквитину. Посредством ковалентного присоединения кодируемый белок нацеливается на другие белки для деградации 26S протеасомы. Этот белок задействован в широком спектре клеточных процессов, таких как образование агресом, каспазозависимый апоптоз, митотическая регуляция и созревание дендритных клеток.

Гаплоглоки на 24-й хромосоме содержат всего три гена: *ZFP161*, *EPB41L3*, *TMEM200C*.

Ген *ZFP161* обеспечивает активность ДНК-связывающего транскрипционного фактора и активность связывания цис-регуляторной области транскрипции. Участвует в негативной регуляции транскрипции. Заболевания, связанные с

ZFP161, включают голопрозэнцефалию и тератому взрослых.

EPB41L3 – предполагается, что этот ген обеспечит активность якоря цитоскелетных белков и мембран, является структурным компонентом цитоскелета и участвует в нескольких процессах, включая развитие нервной системы, обслуживание паранодального соединения, и локализация белка в паранодальной области аксона. Расположен в межклеточных соединениях и плазматической мембране. Биомаркер менингиомы. Заболеванием, связанным с *EPB41L3*, является доброкачественная менингиома.

TMEM200C – ген белка, который является частью мембраны.

Исследования показали, что многие гены на данном этапе развития нашей работы не имеют полностью доказанного влияния на репродуктивные функции коров голштинской породы. Дальнейшее изучение гаплоглоков покажет их значимость в селекции крупного рогатого скота.

Поиск и отбор генов, которые могут быть ассоциированы с ранней эмбриональной смертностью и фертильностью крупного рогатого скота, – одна из важнейших задач генетиков и селекционеров в условиях динамично меняющегося мира. Повышение выхода телят и получение здорового молодняка крупного рогатого скота является первостепенной целью при создании конкурентноспособного поголовья для обеспечения продовольственной безопасности Российской Федерации.

Библиографический список

1. Гетманцева Л. В., Шевцова В. С., Колосова М. А., Романенкова О. С., Костюнина О. В. Исследование гаплотипов фертильности у голштинских коров голландского происхождения в условиях ростовской области // Главный зоотехник. 2020. № 4. С. 36–40. DOI: 10.33920/sel-03-2004-05.
2. Форнара М. С., Костюнина О. В., Филипченко А. А., Сермягин А. А., Зиновьева Н. А. Система определения полиморфизма *SUGT1*, ассоциированного с гаплотипом фертильности симментальского скота FH4 // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2019. № 3. С. 92–97. DOI: 10.26155/vet.zoo.bio.201903015.
3. Исупова Ю. В., Ачкасова Е. В. Перспективы использования оценки геномной племенной ценности в селекции молочного скота в условиях Удмуртской Республики // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2021. № 4 (90). С. 307–311.
4. Нарышкина Е. Н., Сермягин А. А. Оценка генетической и геномной вариабельности признаков фертильности быков-производителей на основе локусов в геноме, ассоциированных с давлением отбора (обзор) // Достижения науки и техники АПК. 2020. № 9. С. 64–72. DOI: 10.24411/0235-2451-2020-10912
5. Романенкова О. С., Волкова В. В., Костюнина О. В., Зиновьева Н. А. Исследование Российской популяции голштинского и голштинизированного черно-пестрого купного рогатого скота на наличие мутации в гене *TFB1M*, ассоциированного с гаплотипом HH5 // Биотехнология в растениеводстве, животноводстве и сельскохозяйственной микробиологии: сборник тезисов докладов 19-й Всероссийской конференции молодых ученых, посвященной памяти академика РАСХН Георгия Сергеевича Муромцева. Москва, 2019. С. 119–120.
6. Кузнецова М. К., Кислякова Е. М., Исупова Ю. В. Достоверность учёта данных как один из способов повышения точности при оценке племенной ценности // Аграрная Россия. 2022. № 1. С. 27–30. DOI: 10.30906/1999-5636-2022-1-27-30.
7. Лукьянов А. А., Тюлебаев С. Д., Косилов В. И. Использование возможностей геномной оценки крупного рогатого скота в РФ // Актуальные проблемы ветеринарной медицины и зоотехнии: сборник материалов Национальной научно-практической конференции с международным участием, посвященной

80-летию доктора сельскохозяйственных наук, профессора кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы и фармакологии ФГБОУ ВО Оренбургский ГАУ Ляпина Олега Абдулхаковича. Оренбург, 2022. С. 132–137.

8. Абдельманова А. С., Сермягин А. А., Доцев А. В., Родионов А. Н., Столповский Ю. А., Зиновьева Н. А. Полногеномные исследования структуры популяций российских локальных пород черно-пестрого корня // Генетика. 2022. Т. 58, № 7. С. 786–797. DOI: 10.31857/S0016675822070025.

9. Ганиев А. С., Сибатуллин Ф. С., Шайдуллин Р. Р., Фаизов Т. Х. Сервис-период и молочная продуктивность коров с разными генотипами CSN3 и DGAT1 // Ученые записки КГАВМ им. Н. Э. Баумана. 2018. № 2. С. 67–72.

10. Иванова И. П., Троценко И. В. Применение селекционно-генетических параметров в племенной работе с молочным скотом // Вестник КрасГАУ. 2019. № 3 (144). С. 65–70.

11. Яковлев А. Ф. Вклад гаплотипов в формирование племенных и воспроизводительных качеств животных (обзор) // Проблемы биологии продуктивных животных. 2019. № 2. С. 5–18. DOI: 10.25687/1996-6733.

12. Недашковский И. С., Контэ А. Ф., Сермягин А. А. Параметры генетической взаимосвязи по STR- и SNP-маркерам недостатков экстерьера дочерей голштинских быков-производителей с уровнем гомозиготности и геномного инбридинга отцов // Достижения науки и техники АПК. 2024. Т. 38, № 2. С. 46–52.

13. Лешонок О. И., Ткаченко И. В., Севостьянов М. Ю. Особенности экстерьера и продолжительность хозяйственного использования потомков голштинских быков-производителей в Свердловской области // Достижения науки и техники АПК. 2024. Т. 38, № 1. С. 52–56.

14. Модоров М. В., Файрушина К. Р., Клещева А. А. Воспроизводство племенного голштинизированного черно-пестрого скота в Свердловской области // Достижения науки и техники АПК. 2022. Т. 36, № 8. С. 67–71.

15. Guarini A. R., Lourenco D. A. L., Brito L. F., Sargolzaei M., Baes C. F., Miglior F., Misztal I., Schenkel F. S. Genetics and genomics of reproductive disorders in Canadian Holstein cattle // Journal of Dairy Science. 2019. No. 102, Iss. 2. Pp. 1341–1353. DOI: 10.3168/jds.2018-15038.

16. Garcia A. O., Otto P. I., Glatzl Junior L. A., Rocha R. F. B., Dos Santos M. G., de Oliveira D. A., da Silva M. V. G. B., Panetto J. C. D. C., Machado M. A., Verneque R. D. S., Guimarães S. E. F. Pedigree reconstruction and population structure using SNP markers in Gir cattle // Journal of Applied Genetics. 2023. Vol. 64. Pp. 329–340. DOI: 10.1007/s13353-023-00747-x.

17. Ma L., Cole J. B., Da Y., VanRaden P. M. Genetics, genome-wide association study, and genetic improvement of dairy fertility traits // Journal of Dairy Science. 2019. Vol. 102, Iss. 4. Pp. 3735–3743. DOI: 10.3168/jds.2018-15269.

18. Huang M., Liu X., Zhou Y., Summers R. M., Zhang Z. BLINK: a package for the next level of genome-wide association studies with both individuals and markers in the millions // Gigascience. 2019. Vol. 8, No. 2. Article number g154. DOI: 10.1093/gigascience/giy154.

19. Pausch H., Schwarzenbacher H., Burgstaller J., Flisikowski K., Wurmser K., Jansen S., Jung S., Schnicke A., Wittek T., Rudy K. Homozygous haplotype deficiency reveals deleterious mutations compromising reproductive and rearing success in cattle // BMC Genomics. 2015. No. 16. Article number 312. DOI: 10.1186/S12864-015-1483-7.

20. Wang J., Zhou Z., Zhang Z., Li H., Liu D., Zhang Q., Bradbury P. J., Buckler E. S., Zhang Z. Expanding the BLUP alphabet for genomic prediction adaptable to the genetic architectures of complex traits // Heredity. 2018. Vol. 121. Pp. 648–662. DOI: 10.1038/s41437-018-0075-0.

21. Sahana G., Nielsen U. S., Aamand G. P., Lund M. S., Guldbrandtsen B. Novel Harmful Recessive Haplotypes Identified for Fertility Traits in Nordic Holstein Cattle // PLoS ONE. 2013. Vol. 8, Iss. 12. Article number 82909. DOI: 10.1371/journal.pone.0082909.

22. Sugimoto M., Gotoh Y., Kawahara T., Sugimoto Y. Molecular Effects of Polymorphism in the 3'UTR of Unc5 homolog C Associated with Conception Rate in Holsteins // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, Iss. 7. Article number 0131283. DOI: 10.1371/journal.pone.0131283.

23. VanRaden M., Olson K. M., Null D. J., Hutchison J. L. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes // Journal of Dairy Science. 2011. Vol. 94, Iss. 12. Pp. 6153–6161. DOI: 10.3168/JDS.2011-4624.

Об авторах:

Олег Александрович Шевкунов, специалист по работе с РИНЦ, Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия; ORCID 0000-0003-2975-0633, AuthorID 956848.

E-mail: Xoshyn@gmail.com

Ольга Васильевна Костюнина, доктор биологических наук, профессор кафедры биотехнологии и пищевых продуктов, Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия; ORCID 0000-0001-8206-3221, AuthorID 147325. *E-mail: kostolan@yandex.ru*

Ольга Александровна Быкова, доктор сельскохозяйственных наук, профессор кафедры биотехнологии и пищевых продуктов, Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия; ORCID 0000-0002-0753-1539, AuthorID 663503. *E-mail: olbyk75@mail.ru*

Анастасия Андреевна Зырянова, аспирант кафедры биотехнологии и пищевых продуктов, Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия; ORCID 0009-0008-1435-8210, AuthorID 1123090. *E-mail: agata.lis.00@mail.ru*

References

1. Getmantseva L. V., Shevtsova V. S., Kolosova M. A., Romanenkova O. S., Kostyunina O. V. An investigation of fertility haplotypes in Holstein cows of Dutch origin under environments of the Rostov region. *Head of Animal Breeding*. 2020; 4: 36–40. DOI: 10.33920/sel-03-2004-05. (In Russ.)
2. Fornara M. S., Kostyunina O. V., Filipchenko A. A., Sermyagin A. A., Zinov'eva N. A. System for determining SUGT1 polymorphism associated with fertility of simutal cattle FH4 happtotype. *Veterinary, Zootechnics and Biotechnology*. 2019; 3: 92–97. DOI: 10.26155/vet.zoo.bio.201903015. (In Russ.)
3. Isupova Yu. V., Achkasova E. V. Prospects for the use of assessment of genomic breeding value in the selection of dairy cattle in the conditions of the Udmurt Republic. *Izvestia Orenburg State Agrarian University*. 2021; 4 (90): 307–311. (In Russ.)
4. Naryshkina E. N., Sermyagin A. A. Assessment of genetic and genomic variability of fertility traits in stud bulls based on loci associated with selection pressure (review) *Achievements of Science and Technology of AIC*. 2020; 9: 64–72. DOI: 10.24411/0235-2451-2020-10912. (In Russ.)
5. Romanenkova O. S., Volkova V. V., Kostyunina O. V., Zinov'eva N. A. Study of the Russian population of Holstein and Holsteinized black-and-white cattle for the presence of a mutation in the TFB1M gene associated with the HH5 haplotype. *Biotechnology in crop production, livestock production and agricultural microbiology: a collection of abstracts of the 19th All-Russian Conference of Young Scientists, dedicated to the memory of Academician of the Russian Academy of Sciences Georgy Sergeevich Muromtsev*. Moscow, 2019. Pp. 119–120. (In Russ.)
6. Kuznetsova M. K., Kislyakova E. M., Isupova Yu. V. Reliability of data accounting as one of the ways to increase accuracy in assessing breeding value *Agrarian Russia*. 2022; 1: 27–30. DOI: 10.30906/1999-5636-2022-1-27-30. (In Russ.)
7. Luk'yanov A. A., Tyulebaev S. D., Kosilov V. I. Using the possibilities of genomic assessment of cattle in the Russian Federation. *Current problems of veterinary medicine and animal science: a collection of materials from the National Scientific and Practical Conference with international participation, dedicated to the 80th anniversary of Doctor of Agricultural Sciences, Professor of the Department of Veterinary and Sanitary Expertise and Pharmacology Orenburg GAU Lyapina Olega Abdulkhakovicha*. Orenburg, 2022. Pp. 132–137. (In Russ.)
8. Abdel'manova A. S., Sermyagin A. A., Dotsev A. V., Rodionov A. N., Stolpovskiy Yu. A., Zinov'eva N. A. Genome-Wide Studies of the Population Structure of Russian Local Black-and-White Root Breed. *Russian Journal of Genetics*. 2022; 58 (7): 786–797. DOI: 10.31857/S0016675822070025. (In Russ.)
9. Ganiev A. S., Sibagatullin F. S., Shaydullin R. R., Faizov T. Kh. Service period and milk productivity of cows of different genotypes CSN3 and DGAT1. *Academic Notes of Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N. E. Bauman*. 2018; 2: 67–72. (In Russ.)
10. Ivanova I. P., Trotsenko I. V. The application of selection and genetic parameters in breeding work with dairy cattle. *Bulletin of KrasSAU*. 2019; 144 (3): 65–70. (In Russ.)
11. Yakovlev A. F. Contribution of haplotypes in the formation of breeding and reproductive traits of animals. *Problems of Productive Animal Biology*. 2019; 2: 5–18. DOI: 10.25687/1996-6733. (In Russ.)
12. Nedashkovskiy I. S., Konte A. F., Sermyagin A. A. Parameters of genetic correlation by STR and SNP markers of defects in the exterior of daughters of holstein sires with the level of homozygosity and genomic inbreeding of fathers. *Achievements of Science and Technology of AIC*. 2024; 38 (2): 46–52. (In Russ.)
13. Leshonok O. I., Tkachenko I. V., Sevostyanov M. Yu. Features of the exterior and duration of economic use of the descendants of holstein bulls in the Sverdlovsk region. *Achievements of Science and Technology of AIC*. 2024; 38 (1): 52–56. (In Russ.)
14. Modorov M. V., Fairushina K. R., Kleshcheva A. A., Tkachenko I. V., Leshonok O. I., Sevostyanov M. Yu. Reproduction of breeding holsteinized black-and-white cattle of the Sverdlovsk region. *Achievements of Science and Technology of AIC*. 2022; 36 (8): 67–71. (In Russ.)

15. Guarini A. R., Lourenco D. A. L., Brito L. F., Sargolzaei M., Baes C. F., Miglior F., Misztal I., Schenkel F. S. Genetics and genomics of reproductive disorders in Canadian Holstein cattle. *Journal of Dairy Science*. 2019; 102 (2): 1341–1353. DOI: 10.3168/jds.2018-15038.
16. Garcia A. O., Otto P. I., Glatzl Junior L. A., Rocha R. F. B., Dos Santos M. G., de Oliveira D. A., da Silva M. V. G. B., Panetto J. C. D. C., Machado M. A., Verneque R. D. S., Guimarães S. E. F. Pedigree reconstruction and population structure using SNP markers in Gir cattle. *Journal of Applied Genetics*. 2023; 64: 329–340. DOI: 10.1007/s13353-023-00747-x.
17. Ma L., Cole J. B., Da Y., VanRaden P. M. Genetics, genome-wide association study, and genetic improvement of dairy fertility traits. *Journal of Dairy Science*. 2019; 102 (4): 3735–3743. DOI: 10.3168/jds.2018-15269.
18. Huang M., Liu X., Zhou Y., Summers R. M., Zhang Z. BLINK: a package for the next level of genome-wide association studies with both individuals and markers in the millions. *GigaScience*. 2019; 8 (2): giy154. DOI: 10.1093/gigascience/giy154.
19. Pausch H., Schwarzenbacher H., Burgstaller J., Flisikowski K., Wurmser K., Jansen S., Jung S., Schnicke A., Wittek T., Rudy K. Homozygous haplotype deficiency reveals deleterious mutations compromising reproductive and rearing success in cattle. *BMC Genomics*. 2015; 16: 312. DOI: 10.1186/S12864-015-1483-7.
20. Wang J., Zhou Z., Zhang Z., Li H., Liu D., Zhang Q., Bradbury P. J., Buckler E. S., Zhang Z. Expanding the BLUP alphabet for genomic prediction adaptable to the genetic architectures of complex traits. *Heredity*. 2018; 121: 648–662. DOI: 10.1038/s41437-018-0075-0.
21. Sahana G., Nielsen U. S., Aamand G. P., Lund M. S., Guldbandsen B. Novel Harmful Recessive Haplotypes Identified for Fertility Traits in Nordic Holstein Cattle. *PLoS ONE*. 2013; 8 (12): 82909. DOI: 10.1371/journal.pone.0082909.
22. Sugimoto M., Gotoh Y., Kawahara T., Sugimoto Y. Molecular Effects of Polymorphism in the 3'UTR of Unc5 homolog C Associated with Conception Rate in Holsteins. *PLoS ONE*. 2015; 10 (7): 0131283. DOI: 10.1371/journal.pone.0131283.
23. VanRaden M., Olson K. M., Null D. J., Hutchison J. L. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes. *Journal of Dairy Science*. 2011; 94 (12): 6153–6161. DOI: 10.3168/JDS.2011-4624.

Authors' information:

Oleg A. Shevkunov, RSCI specialist, Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russia; ORCID 0000-0003-2975-0633, AuthorID 956848. *E-mail: Xoshyn@gmail.com*

Olga V. Kostyunina, doctor of biological sciences, professor of the department of biotechnology and food products, Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russia; ORCID 0000-0001-8206-3221, AuthorID 147325. *E-mail: kostolan@yandex.ru*

Olga A. Bykova, doctor of agricultural sciences, professor of the department of biotechnology and food products, Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russia; ORCID 0000-0002-0753-1539, AuthorID 663503. *E-mail: olbyk75@mail.ru*

Anastasiya A. Zyryanova, graduate student of the department of biotechnology and food products, Ural State Agrarian University, Ekaterinburg, Russia; ORCID 0009-0008-1435-8210, AuthorID 1123090. *E-mail: agata.lis.00@mail.ru*