

Функциональная структура генома

УДК 636.4.033:636.082.12:575.113

doi: 10.15389/agrobiologia.2019.4.705rus

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ АРХИТЕКТУРЫ КОНВЕРСИИ КОРМА У ХРЯКОВ (*Sus scrofa*) ПОРОДЫ ДЮРОК НА ОСНОВЕ ПОЛНОГЕНОМНОГО АНАЛИЗА SNP*А.А. БЕЛОУС¹, А.А. СЕРМЯГИН¹, О.В. КОСТЮНИНА¹, G. BREM²,
Н.А. ЗИНОВЬЕВА¹

Конверсия корма (feed conversion ratio — FCR, кг/кг), которую рассчитывают как отношение количества потребленного корма к приросту живой массы, — важнейший показатель, определяющий экономическую эффективность производства свинины. Разработка автоматизированных кормовых станций сделала возможным проведение точного индивидуального учета потребления корма при групповом содержании свиней, что стало основой для интеграции показателя FCR в программы селекционно-племенной работы. Развитие методов высокопроизводительного генотипирования по десяткам тысяч однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) сделало возможным выявление генетических факторов, ассоциированных с хозяйственно полезными признаками животных, на уровне геномов. Проведенное ранее изучение различных популяций показало наличие в геноме свиней множественных QTLs для признака FCR, при этом участки генома, идентифицированные в разных исследованиях, лишь частично перекрывались. В настоящем сообщении мы представляем результаты полногеномного анализа в одной из российских популяций хряков породы дюрок, который показал наличие 30 SNPs, достоверно ассоциированных с показателем конверсии корма, а также позиционных и функциональных генов-кандидатов, продукты которых участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки различных типов клеток, в гематопозе и метаболизме липидов. Целью работы было выявление генетических факторов, влияющих на эффективность использования корма у хрячков породы дюрок, фенотипированных индивидуально по показателю конверсии корма и генотипированных по ~ 70 тыс. однонуклеотидных полиморфизмов на уровне генома. Исследования проводили на 715 хрячках породы дюрок, меченных электронными чипами. Потребление корма учитывали индивидуально с использованием автоматических кормовых станций MLPII («Schauer Agrotroic AG», Швейцария) и GENSTAR («Cooperl Arc Atlantique», Франция). Генотипирование выполняли с ДНК-чипом высокой плотности Porcine GGP HD (платформа GeneSeek Genomic Profiler, «Neogene», США), содержащим ~ 70 тыс. SNPs. После контроля качества для полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) отобрано 44810 SNP. Среднесуточные приросты живой массы (ADG) в исследуемой выборке свиней составили $962,0 \pm 5,1$ г/сут, конверсия корма (FCR) — $2,53 \pm 0,02$ кг/кг. По результатам GWAS-анализа выявили 30 достоверно значимых SNP, локализованных на SSC2, SSC3, SSC4, SSC6, SSC7, SSC12 и SSC15 ($p < 0,00001$), в том числе 3 SNP — с уровнем достоверности, превышающим порог для полногеномных исследований, включая H3GA0010441 ($p < 4,14 \times 10^{-7}$), ALGA0119936 ($p < 1,03 \times 10^{-6}$) на SSC3 и ASGA0028727 ($p < 1,17 \times 10^{-6}$) на SSC6. На SSC2, SSC6 и SSC15 обнаружены блоки, содержание соответственно 10 (в области 29,0-30,9 сМ, сборка генома Sscrofa10.2), 7 (79,1-80,3 сМ) и 3 SNPs (69,3-70,7 сМ). Аннотация генов-кандидатов, локализованных в непосредственной близости от достоверных SNPs, выявила гены, продукты которых принимают участие в гетерогенных биологических процессах (регуляция пролиферации и дифференцировки различных типов клеток, гематопоз, метаболизм липидов). Необходимо продолжение исследований по валидации обнаруженных ассоциаций в других популяциях свиней. Идентификация дополнительных QTLs для FCR корма расширит понимание геномной архитектуры этого важнейшего селекционного признака.

Ключевые слова: полногеномное ассоциативное исследование, конверсия корма, среднесуточный прирост, толщина шпика, хряки породы дюрок.

Увеличение продуктивности при снижении затрат кормов относится к главным целям селекции сельскохозяйственных животных (1, 2). Конверсия корма (feed conversion ratio, FCR), рассчитываемая как отношение количества потребленного корма к приросту живой массы, — важнейший показатель, определяющий экономическую эффективность производства свинины, так как затраты на корма достигают 70 % в себестои-

* При выполнении исследований использовалось оборудование ЦКП «Биоресурсы и биоинженерия сельскохозяйственных животных» ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста. Исследования выполнены при поддержке Минобрнауки России, уникальный номер проекта RFMEFI60417X0182.

мости свинины (3, 4). Разработка автоматизированных кормовых станций сделала возможным проведение точного индивидуального учета потребления корма при групповом содержании свиней, что стало основой для интеграции показателя FCR в программы селекционно-племенной работы (5-7). Детальный анализ наследуемости конверсии корма, проведенный на трех породах свиней (8), выявил умеренную степень генетической изменчивости между отдельными породами ($h^2 = 0,30-0,54$). Индивидуальные различия свиней по показателю конверсии корма, основанные на генетических факторах, могут служить источником для выявления ДНК маркеров с целью прогнозирования этого показателя и его использования в селекции свиней (9-13).

На основании анализа генетического сцепления микросателлитных маркеров был идентифицирован ряд QTLs для показателя конверсии корма (14). Так, в кроссбредной популяции (мэйшан × крупная белая) были выявлены QTLs для FCR на SSC11 и SSC14 (15). В F_2 ресурсной популяции (белый дюрок × эрхуальская порода) с использованием 183 микросателлитов обнаружены 3 QTLs для FCR на SSC2, SSC7 и SSC9 (16). Исследование ресурсной популяции крупная белая × пьетрен с использованием 118 микросателлитных маркеров показало наличие QTLs для FCR на SSC7 (17). Картирование, проведенное в кроссбредной популяции свиней с использованием 88 информативных микросателлитов, выявило наличие QTL для FCR на SSC2, SSC6 и SSC7 (для периода откорма от 90 до 120 кг) и на SSC2, SSC4 и SSC14 (для периода откорма от 60 до 140 кг) (18). Однако большинство QTLs, идентифицированных на основании анализа сцепления, характеризовалось относительно низкой точностью локализации (в интервале более 20 сМ).

Повышение точности картирования QTL и идентификации соответствующих ДНК маркеров стало возможным благодаря созданию ДНК-чипа, позволяющего проводить одновременный анализ десятков тысяч SNPs (Porcine60K BeadChip, «Illumina, Inc.», США). У свиней породы дюрок было установлено наличие регионов, достоверно ассоциированных с FCR, на SSC4, SSC7, SSC8 и SSC14 (19), на SSC4 и SSC15 (20), а также на SSC12 (21). Полногеномные ассоциативные исследования (genome wide association study, GWAS), проведенные в F_2 ресурсной популяции, показали присутствие QTL для FCR на SSC7 (22). У терминальных хряков Максгро описаны 12 1-Mb регионов на SSC6, SSC7, SSC9, SSC11, SSC14 и SSC15, ответственных за более 0,5 % генетической изменчивости признака (23). Таким образом, проведенные ранее исследования показали наличие в геноме свиней множественных QTLs, связанных с конверсией корма, при этом участки генома, идентифицированные в разных работах, перекрывались лишь частично. Вовлечение в исследования новых популяций свиней расширяет понимание геномной архитектуры этого важного селекционного признака.

Нами впервые на популяции свиней российской репродукции изучена генетическая обусловленность наследования комплексного селекционно и экономически значимого показателя — конверсии корма с использованием технологии микроматриц. В настоящем сообщении мы представляем результаты полногеномного ассоциативного анализа в одной из российских популяций хряков породы дюрок, фенотипированных индивидуально по показателю конверсии корма и генотипированных по ~ 70 тыс. однонуклеотидных полиморфизмов на полногеномном уровне. В результате выявлены 30 SNPs, достоверно ассоциированные с показателем конверсии корма, а также позиционные и функциональные гены-кандидаты,

продукты которых участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки различных типов клеток, в гематопоезе и метаболизме липидов.

Целью нашей работы было изучение генетических факторов, влияющих на эффективность использования корма у хрячков породы дюрок.

Методика. Исследования проводили на базе ООО «СГЦ» (Воронежская область, п. Верхняя Хава) в период с октября 2017 по ноябрь 2018 года на 715 хряках породы дюрок, меченных электронными чипами. У всех животных отбирали пробы ткани (ушной выщип), которые консервировали 96 % спиртом и хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Средний возраст животных на начало и окончание эксперимента составил соответственно $77,6\pm 0,3$ и $156,2\pm 0,4$ сут. Хрячки содержались в станках с щелевыми полами группами по 15 гол. (площадь пола $1,30\text{ м}^2/\text{гол.}$) при температуре $18\text{ }^{\circ}\text{C}$. Животные имели неограниченный доступ к кормам и воде. Индивидуальный учет потребления корма осуществляли с использованием автоматических кормовых станций MLPPII-RAP («Schauer Agrotroinic AG», Швейцария) и GENSTAR («Cooperl Arc Atlantique», Франция).

Величину FCR рассчитывали для каждого животного как отношение потребленного корма к приросту живой массы за весь период выращивания. Значения по параметрам начальной и конечной живой массы хрячков, среднесуточных приростов и продолжительности тестирования на станциях проверялись на соответствие нормальному распределению ($M\pm 3\sigma$). Учитывая различия в продолжительности периода выращивания между группами, неоднородность формирования групп животных по живой массе (как при постановке, так и при снятии с откорма), а также интенсивность приростов, для получения сопоставимых значений конверсии корма использовали уравнение множественной линейной регрессии показателя FCR, рассчитанное в программе STATISTICA 10 («StatSoft, Inc.», США):

$$FCR_{(r)} = 4,6738 - 0,0158x_1 - 0,0170x_2 + 0,0183x_3 - 0,0024x_4,$$

где $FCR_{(r)}$ — регрессионное значение конверсии корма; x_1 — продолжительность периода откорма на станции; x_2 — живая масса в начале откорма; x_3 — живая масса в конце откорма; x_4 — величина среднесуточного прироста живой массы за период; 4,6738 — свободный член уравнения, константная величина.

Для выделения ДНК из проб ткани свиней использовали набор ДНК-Экстран 2 (ООО «НПФ Синтол», Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Концентрацию двухцепочечной ДНК определяли с помощью флуориметра Qubit 2.0 («Invitrogen/Life Technologies», США). Для определения качества ДНК измеряли соотношение OD_{260}/OD_{280} (спектрофотометр NanoDrop8000, «ThermoFisher Scientific», США). Для анализа использовали ДНК с $OD_{260}/OD_{280} = 1,6-1,8$. Кроме того, качество ДНК оценивали посредством гель-электрофореза в 1 % агарозном геле.

Полногеномное генотипирование проводили с ДНК-чипом высокой плотности Porcine GGP HD (платформа GeneSeek Genomic Profiler, «Neogene», США), содержащим ~ 70 тыс. SNPs. Контроль качества и фильтрацию данных генотипирования для каждого SNP и каждого образца выполняли с программным пакетом PLINK 1.9 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>), применяя следующие фильтры (в скобках даны соответствующие команды в программе PLINK): качество генотипирования по всем исследуемым SNPs для индивидуума не ниже 90 % (--mind); качество генотипирования для каждого из исследованных SNPs по всем индивидуумам не ниже 90 % (--geno); частота встречаемости минорных аллелей (MAF) 0,03 (--maf); отклонение SNP генотипов от распределения Харди-Вайнберга в совокупности протестированных образцов с достоверностью $p\text{-value} < 10^{-6}$

(--hwe). После контроля качества для GWAS-анализа отобрали 44810 SNPs.

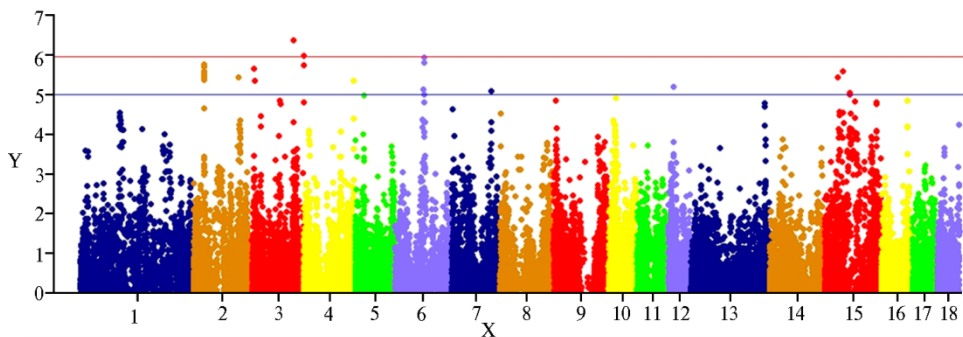
Для выявления ассоциаций SNP маркеров с показателем FCR применяли регрессионный анализ в PLINK 1.90 (--assoc --adjust --qt-means). Для подтверждения достоверного влияния SNP и определения значимых регионов в геноме свиней использовали тест для проверки нулевых гипотез по Бонферрони при пороговом значении $p < 1,12 \times 10^{-6}$, $0,05/44810$. Данные визуализировали в пакете qqman с помощью языка программирования R (24). Для поиска генов-кандидатов, локализованных в области идентифицированных SNP, использовали геномный ресурс Sscrofa10.2 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000003025.5/, дата обращения 02.04.2019). Функциональные аннотации генов выполняли с привлечением базы данных GeneCards (<http://www.genecards.org/>, дата обращения 02.04.2019). Расчет средних арифметических (M) и стандартных ошибок средних ($\pm SEM$), коэффициента вариации (C_v , %) осуществляли в MS Excel 2013.

Результаты. Начальная и конечная живая масса хрячков, используемых в исследованиях, составила соответственно $35,3 \pm 0,2$ и $110,5 \pm 0,5$ кг при среднесуточных приростах за контрольный период $962,0 \pm 5,1$ г, средняя конверсия корма — $2,53 \pm 0,02$ кг/кг (табл. 1).

1. Характеристика фенотипических показателей в исследованной выборке хрячков (*Sus scrofa*) породы дюрок ($n = 715$, ООО «СГЦ», Воронежская обл., п. Верхняя Хава, октябрь 2017-ноябрь 2018 года)

Показатель	$M \pm SEM$	Min	Max	C_v , %
Начальная живая масса, кг	$35,3 \pm 0,2$	19,9	53,0	15,7
Конечная живая масса, кг	$107,3 \pm 0,5$	75,0	157,0	10,9
ADG, г/сут	$962,0 \pm 5,1$	547,5	1507,7	14,0
ADFI, г/сут	2411 ± 15	1318	3762	16,4
FCR, кг/кг	$2,53 \pm 0,02$	1,33	4,03	16,2

Примечание. ADG, г/сут — среднесуточный прирост; ADFI, г/сут — среднесуточное потребление корма; FCR, кг/кг — конверсия корма; M — среднее значение; SEM — ошибка среднего; Min — минимальное значение, Max — максимальное значение; C_v , % — коэффициент вариации (отношение среднеквадратического отклонения σ случайной величины к ее ожидаемому значению).



Результаты GWAS-анализа для показателя конверсии корма в исследованной выборке хрячков (*Sus scrofa*) породы дюрок: ось X — номер хромосомы свиней; ось Y — обращенный десятичный логарифм уровня достоверности $-\log_{10}(p)$; верхняя горизонтальная линия — порог достоверности для полногеномных ассоциаций, $-\log_{10}(p) = 1,2 \times 10^{-6}$; нижняя горизонтальная линия — порог достоверности для суггестивных ассоциаций $-\log_{10}(p) = 1,02 \times 10^{-5}$ ($n = 715$, ООО «СГЦ», Воронежская обл., п. Верхняя Хава, октябрь 2017-ноябрь 2018 года).

В результате проведенного GWAS-анализа мы идентифицировали 30 SNPs на SSC2, SSC3, SSC4, SSC6, SSC7, SSC12 и SSC15, достоверно ассоциированных с показателем FCR ($p < 0,00001$), при этом на SSC2, SSC6 и SSC15 были обнаружены блоки из 3-10 SNPs. Для трех SNPs (H3GA0010441, ALGA0119936 на SSC3 и ASGA0028727 на SSC6) достоверность превышала порог для полногеномных исследований ($p < 1,2 \times 10^{-6}$) (рис., табл. 2).

2. Достоверно значимые ($p < 0,00001$) SNPs, ассоциированные с конверсией корма у хряков породы дюрок, и потенциальные гены-кандидаты ($n = 715$, ООО «СГЦ», Воронежская обл., п. Верхняя Хава, октябрь 2017-ноябрь 2018 года)

SSC	Число SNP	SNP	Позиция	p	Ген-кандидат (позиции)
2	10	INRA0059415	28977392	$2,57 \times 10^{-6}$	<i>ABTB2</i> 28,946,563 ... 29,149,547; <i>NAT10</i>
		ASGA0082316	29159639	$2,84 \times 10^{-6}$	29,153,541 ... 29,194,433; <i>CAPRIN1</i> 29,199,142 ...
		ALGA0012786	29501376	$3,92 \times 10^{-6}$	29,242,779; <i>LMO2</i> 29,401,270 ... 29,422,801;
		WU_10.2_2_30191053	30191053	$2,00 \times 10^{-6}$	<i>KLAA1549L</i> 29,617,451 ... 29,746,696; <i>CD59</i>
		ASGA0097788	30337163	$4,32 \times 10^{-6}$	29,777,121 ... 29,797,735; <i>FBXO3</i> 29,800,868 ...
		WU_10.2_2_30595322	30595322	$3,19 \times 10^{-6}$	29,812,278; <i>HIPK3</i> 30,028,373 ... 30,057,948;
		WU_10.2_2_30650235	30650235	$3,19 \times 10^{-6}$	<i>DEPDC7</i> 30,336,221 ... 30,344,776; <i>TCP1L1</i>
		ALGA0012822	30781606	$2,01 \times 10^{-6}$	30,353,850 ... 30,399,032; <i>CSTF3</i> 30,402,895 ...
		ASGA0009813	30860286	$1,72 \times 10^{-6}$	30,418,796; <i>QSER1</i> 30,443,575 ... 30,528,992;
		ALGA0012826	30894959	$3,28 \times 10^{-6}$	<i>PRRG4</i> 30,549,353 ... 30,569,161; <i>CCDC73</i>
1	1	ALGA0015465	124437922	$3,73 \times 10^{-6}$	30,598,386 ... 30,748,173; <i>EIF3M</i> 30,748,559 ...
					30,772,863; <i>WTJ</i> 30,902,160 ... 30,946,266
3	1	H3GA0008543	7379529	$2,24 \times 10^{-6}$	<i>CCDC112</i> 124,337,488 ... 124,341,509; <i>TICAM2</i>
		WU_10.2_3_8562889	8562889	$4,56 \times 10^{-6}$	124,610,898 ... 124,613,028; <i>TMED7</i> 124,682,078 ...
1	2	H3GA0010441a	116920902	$4,14 \times 10^{-7}$	124,691,898
		WU_10.2_3_144118805	144118805	$1,83 \times 10^{-6}$	<i>LAMTOR4</i> 7,350,308 ... 7,402,741
		ALGA0119936a	144165225	$1,03 \times 10^{-6}$	<i>COL26A1</i> 8,559,750 ... 8,703,022; <i>MYL10</i>
4	7	WU_10.2_4_140678150	140678150	$4,40 \times 10^{-6}$	8,726,761 ... 8,738,595
		WU_10.2_6_79124865	79124865	$7,22 \times 10^{-6}$	<i>CLIP4</i> 116,931,705 ... 117,021,159
6	7	WU_10.2_6_79310063	79310063	$7,22 \times 10^{-6}$	<i>RBAK</i> 144,137,154 ... 144,154,400
		ASGA0087502	80148516	$9,87 \times 10^{-6}$	<i>LMO4-201</i> 141,341,709...141,354,291
		ASGA0028727a	80164977	$1,17 \times 10^{-6}$	<i>MED18</i> 79,123,55...79,156,756; <i>PHACTR4</i>
		ALGA0035788	80216205	$1,57 \times 10^{-6}$	79,256,482...79,343,715; <i>RCC1</i>
		ALGA0114520	80246537	$1,57 \times 10^{-6}$	79,351,068...79,378,340; <i>TRNAUIAP</i>
		WU_10.2_6_80303210	80303210	$1,57 \times 10^{-6}$	79,381,689...79,406,923; <i>RAB42</i>
					79,417,316...79,419,319; <i>TAF12</i>
					79,432,412...79,441,136; <i>YTHDF2</i>
					79,553,445...79,583,689; <i>OPRD1</i>
					79,611,950...79,662,042; <i>EPB41</i>
7	1	H3GA0022804	109049333	$7,98 \times 10^{-6}$	79,809,404...79,916,611; <i>TMEM200B</i>
		WU_10.2_12_15902684	15902684	$6,47 \times 10^{-6}$	79,916,247...79,920,674; <i>SRSF4</i>
15	1	MARC0002947	35674169	$3,69 \times 10^{-6}$	79,952,072...79,979,921; <i>MECR</i>
		DRGA0015116	50414290	$2,54 \times 10^{-6}$	79,986,968...80,018,140;
		H3GA0044471	69276645	$1,02 \times 10^{-5}$	<i>PTPRU</i> 80,024,234...80,106,252
3	3	H3GA0044472	69300270	$9,18 \times 10^{-6}$	<i>DIO2</i> 109,299,323...109,308,576
		ALGA0085736	70725225	$9,18 \times 10^{-6}$	<i>MARCH10</i> 15,861,982...15,944,352
					<i>PTPN18</i> 35,772,241...35,792,658
			<i>TENM3</i> 50,292,659...50,995,047		
			<i>KCNJ3</i> 69,329,216...69,481,280; <i>NR4A2</i> 70,671,034		
			... 70,689,181; <i>GPD2</i> 70,841,147...70,946,575		

Примечание. а — SNP с уровнем достоверности, превышающим порог для полногеномных ассоциаций. Указаны позиции в сборке генома Scrofa10.2 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000003025.5/).

Наиболее интересные позиционные и функциональные гены-кандидаты, идентифицированные в непосредственной близости от значимых SNPs, включают гены *ABTB2*, *CAPRIN1* (локализованы на SSC3 внутри блока из 10 SNP-кандидатов в области 29,0-30,9 сМ), *RBAK* (локализован на SSC3 в непосредственной близости (-10825) от полногеномного SNP ALGA0119936), *PTPRU*, *MECR*, *MED18*, *PHACTR4* и *RCC1* (локализованы на SSC6 внутри блока из 7 SNP-кандидатов в области 79,1-80,3 сМ). Продукт *ABTB2* обладает активностью гетеродимеризации белков, продукт *CAPRIN1* участвует в регуляции пролиферации и миграции различных типов клеток. Белок, кодируемый *LMO2*, играет центральную роль в развитии гематопоэза, кодируемый *RBAK* — взаимодействует с андрогеновым рецептором, влияющим на пролиферацию и дифференцировку клеток, а также фактором транскрипции E2F, играющим решающую роль в контроле клеточного цикла. *PTPRU* является сигнальной молекулой, регулирующей широкий спектр клеточных процессов, включая рост, дифференци-

ровку, митотический цикл. Среди известных функций *MECR* — участие в метаболизме и биосинтезе жирных кислот. Продукт *MED18* — один из компонентов медиаторного комплекса, вовлечен в регуляцию транскрипции, также установлено его участие в метаболизме липидов. Функции белка, кодируемого *PHACTR4*, включают участие в пролиферации клеток нервной системы, а также взаимодействие с α -актином скелетных мышц, вовлеченных в моторику у разных типов клеток. У человека установлена связь полиморфизмов в генах *CAPRIN1*, *LMO2*, *MECR*, *PTPRU*, *PHACTR4* и *RCC1* с систолическим давлением, в *LMO2*, *PTPRU* и *ABTB2* — с концентрацией протеинов в крови, в *CAPRIN1*, *LMO2*, *MED18*, *PHACTR4* и *РВАК* — с эритроцитарными характеристиками. Известно, что уровень систолического давления ассоциирован с интенсивностью роста в ювенальный период (25). В свою очередь, установлена связь гематологических параметров с интенсивностью роста свиней (26, 27), коррелирующей, как известно, с конверсией корма (5). Показана связь содержания протеинов (гликопротеина и гаптоглобина) в крови свиней с интенсивностью роста и эффективностью использования корма (28).

Таким образом, проведенные нами полногеномные исследования в популяции хряков породы дюрок выявили наличие 30 SNPs, достоверно ассоциированных с показателем конверсии корма, которые локализованы на SSC2, SSC3, SSC4, SSC6, SSC7, SSC12 и SSC15 ($p < 0,00001$), при этом на SSC2, SSC6 и SSC15 обнаружены блоки из 3-10 SNPs. Анализ геномных регионов в области локализации достоверных SNPs показал наличие нескольких позиционных и функциональных генов-кандидатов, продукты которых принимают участие в регуляции пролиферации и дифференцировки различных типов клеток, гематопозе, метаболизме липидов. Для валидации обнаруженных ассоциаций в других популяциях свиней необходимы дополнительные исследования. Идентификация QTLs по признаку конверсии корма расширяет наше понимание геномной архитектуры этого важнейшего селекционного признака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kanis E., De Greef K.H., Hiemstra A., van Arendonk J.A. Breeding for societally important traits in pigs. *J. Anim. Sci.*, 2005, 83(4): 948-957 (doi: 10.2527/2005.834948x).
2. Ito T., Fukawa K., Kamikawa M., Nikaidou S., Taniguchi M., Arakawa A., Tanaka G., Mikawa S., Furukawa T., Hirose K. Effects of correcting missing daily feed intake values on the genetic parameters and estimated breeding values for feeding traits in pigs. *Animal Science Journal*, 2018, 89: 12-20 (doi: 10.1111/asj.12891).
3. Hoque M.A., Suzuki K. Genetic parameters for production traits and measures of residual feed intake in Duroc and Landrace pigs. *Animal Science Journal*, 2008, 79: 543-549 (doi: 10.1111/j.1740-0929.2008.00562.x).
4. Hoque M.A., Suzuki K., Kadowaki H., Shibata T., Oikawa T. Genetic parameters for feed efficiency traits and their relationships with growth and carcass traits in Duroc pigs. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 2007, 124(3): 108-116 (doi: 10.1111/j.1439-0388.2007.00650.x).
5. Maselyne J., Saeys W., Van Nuffel A. Quantifying animal feeding behaviour with a focus on pigs. *Physiol. Behav.*, 2015, 138: 37-51 (doi: 10.1016/j.physbeh.2014.09.012).
6. Schulze V., Roehe R., Looft H., Kalm E. Effects of continuous and periodic feeding by electronic feeders on accuracy of measuring feed intake information and their genetic association with growth performances. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 2001, 118: 403-416 (doi: 10.1046/j.1439-0388.2001.00158.x).
7. Lorenzo Bermejo J., Roehe R., Schulze V., Looft H., Kalm E. Genetic change of feed intake curves in growing pigs using non-linear two-stage genetic analysis and linear random regression models. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 2003, 120: 217-227 (doi: 10.1046/j.1439-0388.2003.00396.x).
8. Do D.N., Strathe A.B., Jensen J., Mark T., Kadarmideen H.N. Genetic parameters for different measures of feed efficiency and related traits in boars of three pig breeds. *J. Anim. Sci.*, 2013, 91(9): 4069-4079 (doi: 10.2527/jas.2012-6197).
9. Brown-Brandl T., Rohrer G., Eigenberg R. Analysis of feeding behavior of group housed grow-

- ing-finishing pigs. *Computers and electronics in agriculture*, 2013, 96(1): 246-252 (doi: 10.1016/j.compag.2013.06.002).
10. Белоус А.А., Сермягин А.А., Костюнина О.В., Требунских Е.А., Зиновьева Н.А. Генетические и паратипические факторы, характеризующие эффективность использования корма у свиней породы дюрок. *Сельскохозяйственная биология*, 2018, 53(4): 712-722 (doi: 10.15389/agrobiology.2018.4.712rus).
 11. Chen Y., Piper E., Zhang Y., Tier B., Graser H.U., Luxford B.G., Moran C. A single nucleotide polymorphism in suppressor of cytokine signalling-2 is associated with growth and feed conversion efficiency in pigs. *Animal Genetics*, 2011, 42(2): 219-221 (doi: 10.1111/j.1365-2052.2010.02107.x).
 12. Duthie C., Simm G., Doeschl-Wilson A., Kalm E., Knap P.W., Roehe R. Quantitative trait loci for chemical body composition traits in pigs and their positional associations with body tissues, growth and feed intake. *Animal Genetics*, 2008, 39(2): 130-140 (doi: 10.1111/j.1365-2052.2007.01689.x).
 13. Oliveira Peixoto J., Facioni Guimaraes S.E., Savio Lopes P., Menck Soares M.A., Vieira Pires A., Gualberto Barbosa M.V., Almeida Torres R., Almeida e Silva M. Associations of leptin gene polymorphisms with production traits in pigs. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 2006, 123: 378-383 (doi: 10.1111/j.1439-0388.2006.00611.x).
 14. *Pig QTL Data Base*. Интернет-ресурс: <http://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/SS/index>. Дата обращения 11.03.2019.
 15. Houston R.D., Haley C.S., Archibald A.L., Rance K.A. A QTL affecting daily feed intake maps to Chromosome 2 in pigs. *Mamm. Genome*, 2005, 16: 464-470 (doi: 10.1007/s00335-004-4026-0).
 16. Zhang Z.Y., Ren J., Ren D.R., Ma J.W., Guo Y.M., Huang L.S. Mapping quantitative trait loci for feed consumption and feeding behaviors in a White Duroc × Chinese Erhualian resource population. *J. Anim. Sci.*, 2009, 87(11): 3458-3463 (doi: 10.2527/jas.2008-1694).
 17. Gilbert H., Riquet J., Gruaud J., Billon Y. Detecting QTL for feed intake traits and other performance traits in growing pigs in a Piétrain—Large White backcross. *Animal*, 2010, 4(8): 1308-1318 (doi: 10.1017/S1751731110000339).
 18. Shirali M., Duthie C.-A., Doeschl-Wilson A., Knap P.W., Kanis E., van Arendonk J.A., Roehe R. Novel insight into the genomic architecture of feed and nitrogen efficiency measured by residual energy intake and nitrogen excretion in growing pigs. *BMC Genetics*, 2013, 14: Article number 121 (doi: 10.1186/1471-2156-14-121).
 19. Sahana G., Kadlecová V., Hornshøj H., Nielsen B., Christensen O.F. A genome-wide association scan in pig identifies novel regions associated with feed efficiency trait. *J. Anim. Sci.*, 2013, 91: 1041-1050 (doi: 10.2527/jas.2012-5643).
 20. Wang K., Liu D., Hernandez-Sanchez J., Chen J., Liu C., Wu Z., Fang M., Li N. Genome wide association analysis reveals new production trait genes in a male Duroc population. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0139207 (doi: 10.1371/journal.pone.0139207).
 21. Ding R., Yang M., Wang X., Quan J., Zhuang Z., Zhou S., Li S., Xu Z., Zheng E., Cai G., Liu D., Huang W., Yang J., Wu Z. Genetic architecture of feeding behavior and feed efficiency in a Duroc pig population. *Front. Genet.*, 2018, 9: 220 (doi: 10.3389/fgene.2018.00220).
 22. Guo Y.M., Zhang Z.Y., Ma J.W., Ai H.S., Ren J., Huang L.S. A genomewide association study of feed efficiency and feeding behaviors at two fattening stages in a White Duroc × Erhualian F population. *J. Anim. Sci.*, 2015, 93(4): 1481-1489 (doi: 10.2527/jas.2014-8655).
 23. Reyer H., Shirali M., Ponsuksili S., Murani E., Varley P.F., Jensen J., Wimmers K. Exploring the genetics of feed efficiency and feeding behaviour traits in a pig line highly selected for performance characteristics. *Molecular Genetics and Genomics: MGG*, 2017, 292(5): 1001-1011 (doi: 10.1007/s00438-017-1325-1).
 24. Turner S.D. qqman: an R package for visualizing GWAS results using Q-Q and Manhattan plots. *Journal of Open Source Software*, 2018, 3(25): 731 (doi: 10.21105/joss.00731).
 25. Kagura J., Adair L.S., Munthali R.J., Pettifor J.M., Norris S.A. association between early life growth and blood pressure trajectories in Black South African children. *Hypertension*, 2016, 68(5): 1123-1131 (doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08046).
 26. Bhattarai S., Nielsen J.P. Association between hematological status at weaning and weight gain post-weaning in piglets. *Livestock Science*, 2015, 182: 64-68 (doi: 10.1016/j.livsci.2015.10.017).
 27. Serem J.K., Wahome R.G., Gakuya D.W., Kiama S.G., Gitao G.C., Onyango D.W. Growth performance, feed conversion efficiency and blood characteristics of growing pigs fed on different levels of *Moringa oleifera* leaf meal. *Journal of Veterinary Medicine and Animal Health*, 2017, 9(11): 327-333 (doi: 10.5897/JVMAH2017.0570).
 28. Clapperton M., Bishop S.C., Cameron N.D., Glass E.J. Associations of acute phase protein levels with growth performance and with selection for growth performance in Large White pigs. *Animal Science*, 2005, 81(2): 213-220 (doi: 10.1079/ASC50180213).

ИФГБНУ Федеральный научный центр животноводства — Поступила в редакцию
ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста, 18 февраля 2019 года

142132 Россия, Московская обл., г.о. Подольск, пос. Дубровицы, 60,
 e-mail: belousa663@gmail.com, alex_sermyagin85@mail.ru,
 kostolan@yandex.ru, n_zinovieva@mail.ru ✉;

STUDY OF GENETIC ARCHITECTURE OF FEED CONVERSION RATE IN DUROC YOUNG BOARS (*Sus scrofa*) BASED ON THE GENOME-WIDE SNP ANALYSIS

A.A. Belous¹, A.A. Sermyagin¹, O.V. Kostyunina¹, G. Brem², N.A. Zinovieva¹

¹*Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, 60, pos. Dubrovitsy, Podolsk District, Moscow Province, 142132 Russia, e-mail belousa663@gmail.com, alex_sermyagin85@mail.ru, kostolan@yandex.ru, n_zinovieva@mail.ru (✉ corresponding author);*

²*Institut für Tierzucht und Genetik, University of Veterinary Medicine (VMU), Veterinärplatz, A-1210, Vienna, Austria, e-mail gottfried.brem@agrobiogen.de*

ORCID:

Belous A.A. orcid.org/0000-0001-7533-4281

Brem G. orcid.org/0000-0002-7522-0708

Sermyagin A.A. orcid.org/0000-0002-1799-6014

Zinovieva N.A. orcid.org/0000-0003-4017-6863

Kostyunina O.V. orcid.org/0000-0001-8206-3221

The authors declare no conflict of interests

Acknowledgements:

The equipment of the Center for Biological Resources and Bioengineering of Farm Animals (Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry) was used for the study.

Supported financially by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, a unique project number RFMEFI60417X0182

Received February 18, 2019

doi: 10.15389/agrobiology.2019.4.705eng

Abstract

Feed conversion (feed conversion ratio — FCR, kg/kg), calculated as the ratio of the amount of feed intake to the body weight gain, is the most important trait that determines the economic efficiency of pork production. The development of automated feeding stations allows researchers to carry out an accurate individual measurements of feed intake in the group-housed pigs, which became the basis for the integration of the FCR in the breeding programs. The development of high-throughput genotyping methods for tens of thousands of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) made it possible to identify genetic factors associated with economically important animal traits at genome-wide level. Previous studies, performed in different pig breeds have shown the presence in the genome of the pig of multiple QTLs for FCR, while the regions of the genome identified in different studies were only partially overlapped. In this report, we present the genome-wide association studies results in one of the Russian Duroc boar population, which revealed the presence of 30 SNPs that were significantly associated with the feed conversion rate, as well as positional and functional candidate genes whose products are involved in the regulation of proliferation and differentiation various types of cells in lipid hematopoiesis and metabolism. The aim of the present work was to study the genetic factors affecting the feed efficiency in Duroc young boars, phenotyped individually for feed conversion rates and genotyped by ~ 70 thousand single-nucleotide polymorphisms at the genome-wide level. The study was performed on 715 young Duroc boars marked with electronic chips. Individual values of feed intake were recorded using automatic feeding stations MLP-RAP («Schauer Agrotrotron AG», Switzerland) and GENSTAR («Cooperl Arc Atlantique», France). Genotyping was performed using a high-density DNA chip GGP Porcine HD (GeneSeek Genomic Profiler platform, Neogene, USA) containing of ~ 70 thousand SNPs. After quality control, 44810 SNPs were selected for genome-wide association studies (GWAS). Average daily gain (ADG) in the studied pigs amounted to 962.04±5.06 g/day, and feed conversion (FCR) was 2.53±0.2 kg/kg. Based on the GWAS analysis, 30 significant ($p < 0.00001$) SNPs localized at SSC2, SSC3, SSC4, SSC6, SSC7, SSC12 and SSC15 were identified, including three genome-wide significant SNPs, the H3GA0010441 ($p < 4.14 \times 10^{-7}$), ALGA0119936 ($p < 1.03 \times 10^{-6}$) on SSC3, and ASGA0028727 ($p < 1.17 \times 10^{-6}$) on SSC6. At SSC2, SSC6 and SSC15, the SNPs' blocks, consisting 10 (in the region of 29.0-30.9 cM, Sscrofa genome assembly 10.2), 7 (79.1-80.3 cM) and 3 SNPs (69.3-70.7 cM), respectively, were identified. Annotation of candidate genes localized in close proximity to significant SNPs revealed genes whose products are involved in heterogeneous biological processes, such as regulation of proliferation and differentiation of different cell types, hematopoiesis, lipid metabolism. The additional studies aimed at validation of detected associations in other populations of pigs are necessary. Identification of novel QTLs for feed conversion rate will enhance our understanding of the genomic architecture of this important breeding trait.

Keywords: genome-wide association studies, feed conversion rate, average daily gain, back fat, Duroc boars.