

УТВЕРЖДАЮ:

Директор

ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста,

академик РАН, доктор

биологических наук, профессор

Н.А. Зиновьева

2023 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста на диссертационную работу **Белой Елены Валентиновны** на тему: «**Генетическое маркирование признаков продуктивности мясного скота на основе полногеномного SNP-типирования**», представленной в диссертационный совет 35.1.001.01, на базе ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт племенного дела» на соискание учёной степени доктора биологических наук, по специальности 4.2.5. Разведение, селекция, генетика и биотехнология животных.

Актуальность темы исследования. Целенаправленное проведение селекционных мероприятий для увеличения производства говядины в настоящее время является одной из актуальных задач агропромышленного комплекса во всем мире. Во многих странах с развитой экономикой на повсеместной основе внедряется новое направление селекции, основанное на ассоциации генотипа животного с экономически важными признаками (живая масса, устойчивость к заболеваниям, конверсия корма и др.). С одной стороны, сегодня ученые-генетики и селекционеры обладают возможностью генопиления сельскохозяйственных животных по сотням тысяч и до нескольких миллионов нуклеотидов с помощью ДНК-чипов или полногеномного секвенирования, а также достаточно точно оценить фенотипические признаки продуктивности, что в совокупности позволяет с высокой точностью оценить генетический потенциал животных. С другой стороны — сложность биоинформационической обработки данных и их дороговизна являются ограничивающим фактором для применения такой оценки в селекционных программах с небольшими по численности породами локального значения, которые, тем не менее, представляют определенный интерес для селекции, так как хорошо адаптированы к особенностям местного климата, инфекционного фона и условиям содержания, что и обусловило выбор для

исследования казахской белоголовой аулиекольской пород крупного рогатого скота популяции Республики Казахстан. Также значительный интерес с точки зрения геномных механизмов управления количественными признаками представляет информация о генных сетях, формирующих аддитивное действие на признак. В этой связи актуальность проведенных исследований бесспорна и представляет значимый научно-практический интерес.

Целью исследований являлось изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с фенотипическими показателями мясной продуктивности скота аулиекольской и казахской белоголовой пород для совершенствования отбора животных при маркер ориентированной селекции.

Основные задачи исследований представляли собой комплекс молекулярно-генетических методов ориентированных на поиск маркеров, достоверно сопряженных с ростом и развитием скота (живой массой в разные возрастные периоды), среднесуточными приростами на основе технологии биочипов высокой плотности (150 тысяч мутаций); изучение геномной архитектуры QTL для мясной продуктивности; оценкой экономического эффекта при отборе особей по единичным и комплексным генотипам; разработка способа прогнозирования продуктивности скота аулиекольской и казахской белоголовой пород с использованием ряда QTL-ассоциированных при достоверном уровне SNP.

Связь темы диссертационной работы с научно-техническими программами. В диссертационной работы данные были получены при выполнении проектов, поддержанных Министерством образования и науки Республики Казахстан за период 2015-2017 гг. по теме «Скрининг на носительство мутаций, детерминирующих развитие наследственных заболеваний и разработка генетических маркеров для выявления мясной продуктивности племенного крупного рогатого скота отечественной селекции» (номер государственной регистрации 0115PK01596), а так же - «Породоспецифичное QTL-маркирование мясной продуктивности крупного рогатого скота аулиекольской и казахской белоголовой породы на основе полногеномного SNP-типирования» (номер государственной регистрации АР08052960) за период 2020-2022 гг. по бюджетной программе 217 «Развитие науки» подпрограмма 102 «Грантовое финансирование научных исследований» Республики Казахстан.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций производству, сформулированных в диссертационной работе. Впервые был проведен полногеномный поиск ассоциаций на основе технологии биочипов путем генотипирования 150 000 SNP для популяции крупного рогатого скота казахской белоголовой и аулиекольской породы. Достоверно установлены 120

породоспецифичных SNP, ассоциированных с живой массой животных при рождении, в 6 и 12 месяцев, среднесуточным приростом для казахской белоголовой породы, а также таковых 49 SNP – для особей аулиекольской породы. Из числа ассоциированных однонуклеотидных мутаций 59 и 9 SNP имели высокую ($p \leq 0,000001$) степень значимости, а также пограничный уровень значимости – 61 и 40 SNP ($p \leq 0,00001$) для казахской белоголовой и аулиекольской пород соответственно. Даны характеристика их распределения в различных функциональных областях генома по хромосомам и локализации на них. Впервые представлены результаты, характеризующие генетическую структуру популяции аулиекольской и казахской белоголовой пород казахстанского происхождения по SNP, на основе установленных породоспецифичных участках генома, ассоциированным с живой массой и среднесуточным приростом в разные возрастные периоды развития изучаемых животных.

Установлены биологические пути, в которых участвуют выявленные гены-кандидаты и их молекулярная функция. Выполнена количественная оценка, детерминирующая фенотипические эффекты выявленными генотипами SNP, при высокой и пограничной значимости на признаки роста и развития, живой массы и среднесуточных приростов. Получены результаты по влиянию парных сочетаний генотипов SNP на фенотипическую изменчивость усвоения корма. Даны экономической оценка от разведения животных аулиекольской и казахской белоголовой пород скота разных генотипов.

Полученные результаты исследований дополняют и расширяют базу знаний о генетических факторах, определяющих уровень признаков мясной продуктивности у крупного рогатого скота казахской белоголовой и аулиекольской породы и подтверждают возможность использования их в качестве ДНК-маркеров в отечественных селекционных программах. Даны рекомендации при ДНК-генотипировании скота по использованию предпочтительных генотипов в рамках маркер ориентированной селекции животных в Республике Казахстан.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, обусловлены комплексным подходом к проведению исследований с использованием современного оборудования, объемом представленных и уровнем достоверности исходных данных, репрезентативностью эмпирического материала, корректностью выбранных методик и проведенных расчетов. Научные положения диссертационной работы, а также выводы и предложения производству вполне обоснованы и сделаны на основе глубокого анализа экспериментальных данных и логичны в соответствии с фактическим материалом научно-хозяйственных опытов и результатов лабораторных исследований.

Степень достоверности выводов, рекомендаций производству и научных положений определяется применением системного подхода и анализа при проведении исследований, статистических методов отбора и обработки экспериментальных данных. Первичные материалы исследований, полученные в ходе работы, обработаны биоинформационными методами.

Значимость результатов исследования для науки и производства. Значимость результатов исследования заключается в том, что научно обоснованы целесообразность и перспективы использования методов разведения казахской белоголовой и аулиекольской породы, на основе молекулярно-генетической информации, для производства мяса говядины и в целях развития отрасли мясного скотоводства в условиях Казахстана.

Предложенные подходы к поиску новых генетических маркеров, детерминирующих продуктивность, и система оценки фенотипических эффектов на основе геномной информации, получаемой с помощью биочипа высокой плотности, может быть использована для поиска ДНК-маркеров продуктивности для других пород крупного рогатого скота мясного направления продуктивности, а также с определенной вероятностью и для других видов сельскохозяйственных животных.

Установлены генотипы по ряду однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированные с повышенной и пониженней изменчивостью мясной продуктивности крупного рогатого скота аулиекольской и казахской белоголовой пород, предложенные для внедрения в программы разведения пород. Оценка генетического потенциала мясной продуктивности молодняка по маркерам для казахской белоголовой породы – rs137106352/TT, rs109861235/GG, rs110044335/SCAI/AA и rs134498295/GBA3/TC; а также для аулиекольской породы –rs134908485/TT, rs109866465/KCNMA1/GG, rs110204857/SYT7/CC и rs29014908/CC позволит интенсифицировать процесс селекции в стадах, увеличить производство мяса, повысить экономическую эффективность от разведения новых генотипов животных.

Дана оценка мясной продуктивности казахской белоголовой и аулиекольской породы в зависимости от их генетического профиля.

Разработаны две тест-системы для ДНК-генотипирования молодняка казахской белоголовой и аулиекольской породы по SNP, сопряженными с повышенным уровнем реализации продуктивного потенциала по живой массе животных в 12-месячном возрасте. Практическая значимость полученных результатов подтверждена актом внедрения в производственный процесс (КХ «Айсулу», Республика Казахстан) и авторским свидетельством на полезную модель № 7611 от 25.11.2022 г. – РГП «Национальный институт интеллектуальной

собственности».

Наиболее существенные результаты, полученные лично соискателем.

Лично автором исследовано современное состояние проблемы, определены цели и задачи исследований, разработана программа научной работы и определены методы ее дальнейшей реализации. Соискателем проведен анализ и интерпретация полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), дана обработка фенотипической и генетической информации для популяции животных казахской белоголовой и аулиекольской пород, выполнены биометрические расчеты, проведена функциональная аннотация генов и их белковых продуктов. Печатные работы по теме диссертации подготовлены самостоятельно и в соавторстве.

Соответствие работы требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Диссертационная работа Белой Елены Валентиновны выполнена на высоком научно-методическом уровне и направлена на разработку приемов управления продуктивностью крупного рогатого скота и повышения производства говядины. Результаты, выводы и предложения производству аргументированы и с достаточной полнотой отражены в автореферате в 47 научных публикациях, из них 15 – в журналах, входящих в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты докторских и кандидатских диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и доктора наук», 6 – в изданиях, входящих в международные базы цитирования (Scopus, WoS), 3 монографии. Положения диссертации прошли широкую апробацию на 13-ти всероссийских и международных научно-практических конференциях.

Диссертационная работа Белой Елены Валентиновны является законченным трудом, направленным на изыскание дополнительных источников производства высококачественной говядины на основе методов маркер ориентированной селекции. Научный труд отличается внутренним единством и содержит новые результаты и материалы, которые свидетельствуют о значительном вкладе в науку и практику животноводства. Выводы и предложения производству, сформулированные автором, подтверждены экономическими расчетами и могут быть эффективно использованы в мясном скотоводстве.

Оценивая в целом диссертационную работу Белой Елены Валентиновны положительно, хотелось бы отметить некоторые недостатки и пожелания:

1. В подразделе 3.1.1 раздела результаты собственных исследований представлены графики квантиль-квантиль распределения (рис.2, 3). Для трех и двух изучаемых количественных признаков по казахской белоголовой и аулиекольской пород, соответственно, получены результаты весомого отклонения ожидаемого от наблюдаемого распределения, т.е. популяционная структура при

GWAS исследовании не учитывалась? Можно ли считать полученные ряды влияния достоверных SNP значимыми на изменчивость показателей у животных?

2. Для каких целей был проводился популяционный анализ для изучаемых пород скота на основе распределения аллелей и генотипов по SNP маркерам?

3. Почему для оценки влияния генотипов на изменчивость фенотипических показателей, выраженных как количественные признаки, применялись непараметрические методы статистики? Для какой цели был использован анализ продуктивности животных с предпочтительными генотипами относительно общей выборки?

4. Интерес представляет SNP rs135173498, расположенный в гене NIPAL1. Выявленная частота распределения для генотипов AA/GA/GG 0/57/436, по мнению автора, может быть связана с эмбриональной летальностью AA генотипа. Это единственный SNP, с похожей частотой распределения генотипов? Планируется ли дальнейшее исследование данного вопроса?

5. Как можно объяснить факт, что среди генов-кандидатов, содержащих QTL-ассоциированные SNP практически нет структурных генов, кодирующих, например, белки мышечной ткани?

6. Обращает на себя внимание тот факт, что из 119 QTL-ассоциированных SNP для животных казахской белоголовой и 49 – аулиекольской пород для разработки тест-системы для прогнозирования продуктивных качеств мясного скота по генетическим профилям QTL-ассоциированных SNP было отобрано только по 4 полиморфизма. Какими критериями отбора руководствовались авторы? И почему?

7. Оценка экономического эффекта для изучаемых пород проводилась весьма оригинальным методом в том числе с учетом парных сочетаний SNP генотипов. Насколько обоснованно, по Вашему мнению, давать оценку рентабельности по данным генотипам, если аддитивная генетическая изменчивость в целом может эlimинировать их влияние?

Хотелось бы высказать пожелание расширить рекомендации по применению генетических маркеров с разной частотой встречаемости в селекционном процессе при работе с изученными породами скота. Так же для полноты характеристики объекта исследования стоило бы внести в литературный обзор историю происхождения, характеристику популяции и хозяйственно-полезные качества аулиекольской и казахской белоголовой пород крупного рогатого скота.

Отмеченные нами замечания не имеют принципиального значения и в целом не снижают научной ценности и положительной оценки представленной работы.

Сделанные автором выводы и практические предложения являются логическим завершением проведенных научных поисков и исследований. Диссертация Белой Е.В. охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается взаимосвязанностью выводов.

Указанные пожелания и замечания не являются принципиальными и не затрагивают основных положений диссертации, защищаемых автором, не снижают общей высокой положительной оценки рецензируемой работы.

Заключение. Диссертационная работа Белой Еленой Валентиновной: «Генетическое маркирование признаков продуктивности мясного скота на основе полногеномного SNP-типирования» выполнена на весьма актуальную тему, затрагивающую изучение полиморфизма генов, сопряженных с изменчивостью фенотипических показателей мясного скота, поиск желательных генотипов для животных казахской белоголовой и аулиекольской породы и представляет собой законченное исследование в области мясного скотоводства, что соответствует паспорту специальности 4.2.5. Разведение, селекция, генетика и биотехнология животных: пункту 3 «Изучение молекулярно-генетических механизмов, определяющих биологические и хозяйственно-полезные качества животных, включая продуктивность и резистентность животных к заболеваниям», пункту 4 «Совершенствование методов селекции животных на основе использования генетических, геномных, постгеномных технологий и оценки селекционно-генетических параметров (изменчивость, наследуемость, повторяемость, сопряженность признаков), пункту 7 «Поиск генетических механизмов управления процессом разведения пород и популяций сельскохозяйственных животных с использованием массивов больших данных и подходов крупномасштабной селекции».

Диссертация «Генетическое маркирование признаков продуктивности мясного скота на основе полногеномного SNP-типирования» соискателя Белой Елены Валентиновны соответствует п. 9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (ред. от 18.03.2023) «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней»), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 4.2.5. Разведение, селекция, генетика и биотехнология животных.

Отзыв ведущей организации обсужден на совместном заседании отдела популяционной генетики и генетических основ разведения животных, отдела физиологии и биохимии сельскохозяйственных животных, протокол № 2 от 02.06.2023 г.

Зав. отделом физиологии и биохимии
сельскохозяйственных животных,
ведущий научный сотрудник, доктор
биологических наук (03.03.01, 06.02.08)

Боголюбова Надежда
Владимировна

Зав. отделом популяционной генетики и
генетических основ разведения
животных, ведущий научный сотрудник,
кандидат сельскохозяйственных наук
(06.02.07)

Сермягин Александр
Александрович

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный
исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста»
Почтовый адрес: Россия, 142132, Московская обл., г. Подольск, пос.
Дубровицы, д. 60, тел. +7 496 765-11-63, эл. почта priemnaya-vij@mail.ru,
info@vij.ru

Подписи в.н.с., доктора биологических
наук Боголюбовой Н.В., в.н.с., кандидата
сельскохозяйственных наук Сермягина
А.А. заверяю:
кандидат сельскохозяйственных наук,
ученый секретарь ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им.
Л.К. Эрнста

Сивкин Николай Викторович

