

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Игошина Александра Владимировича на тему
«Полногеномный анализ температурного гомеостаза и холодовой адаптации у крупного
рогатого скота в условиях Сибири», представленную на соискание учёной степени
кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика

В представленном автореферате диссертации А.В. Игошина рассматривается проблематика совершенствования методов адаптации крупного рогатого скота (КРС) к холодному климату. Предметом исследования выступают генетические механизмы, которые помогают КРС сохранять температурный гомеостаз при низких температурах, а также поиск генов и ДНК-маркеров, связанных с холодовой адаптацией.

Автореферат оформлен в соответствии с установленными требованиями и изложен на 17 страницах компьютерного текста. В структуру документа включены: титульный лист, информационный список оппонентов, сведения о научном руководителе, данные ведущей организации, а также общая характеристика работы, содержащая указание актуальности исследований, степень разработанности темы, цели и задачи исследований, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследований, методологию и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, вклад автора и апробацию результатов. Иллюстративный материал представлен 4 рисунками и без таблиц.

Указано, что диссертационное исследование изложено на 129 страницах и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты исследований, заключение, предложения производству, библиографический список и без приложений. Иллюстративная часть диссертации содержит 8 таблиц и 20 рисунков. Библиографический список включает 371 источник, не указано, сколько представлены на иностранных языках. По результатам исследования опубликовано 5 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК: Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции, Вавиловский журнал генетики и селекции, остальные 3 журналы в международной системе индексации: Life ISSN: 2075-1729 Scopus, SCIE, BMC ISSN: 2730-6844, Genetics Scopus, SCIE, Animal Genetics ISSN: 0268-9146 Scopus.

Актуальность исследования обусловлена необходимостью создания высокопродуктивных пород крупного рогатого скота (КРС), адаптированных к холодному климату, особенно для северных территорий РФ. Способность животных сохранять температурный гомеостаз при низких температурах — ключевой показатель адаптации к холоду. Недостаточная адаптация приводит к гипотермии, ухудшению продуктивности и репродуктивных качеств, а также к повышенной смертности телят.

Генетические технологии (геномная и маркер-ориентированная селекция, геномное редактирование) могут улучшить адаптационные возможности КРС, но для их применения нужна информация о соответствующих генах и ДНК-маркерах. Число известных SNP-кандидатов, связанных с холодовой адаптацией, пока невелико.

Сибирские популяции герефордской и казахской белоголовой пород — перспективный объект для поиска таких генов и полиморфизмов. Выявление этих генетических маркеров может быть использовано для селекции КРС с улучшенными адаптивными качествами.

Научная новизна работы состоит в том, что впервые исследовали, как генетика помогает герефордам сибирской селекции и казахской белоголовой породе адаптироваться к сильному холоду. Выяснилось, что ген GRIA4 может играть важную роль в адаптации крупного рогатого скота к холодным условиям. Также обнаружили, что у герефордов из Сибири реже встречаются варианты генов (аллели SNP) из семейства STAT, которые плохо влияют на репродуктивные способности. Это может говорить о том, что эти животные генетически приспособились к суровому климату Сибири.

Практическая ценность исследований заключается в повышении эффективности селекционного процесса за счёт интеграции геномных данных, однако окончательный результат определяется именно фенотипическими показателями в конкретных условиях содержания. Внедрение современных технологий позволяет более точно прогнозировать племенную ценность на ранних этапах, но успех селекции зависит от комплексного учёта как генетических, так и паратипических факторов. Таким образом, оценка племенных животных служит важным, но не определяющим компонентом системы селекции, где решающую роль играет фенотипическая реализация генетического потенциала.

В ходе исследования реализованы ключевые задачи: провели полногеномный анализ ассоциаций (QWAS) адаптивной реакции на холод у герефордов сибирской селекции и казахской белоголовой породы, используя данные генотипирования на ДНК-чипах. Нашли гены и варианты ДНК, которые могут влиять на адаптацию к холоду, с помощью ресеквенирования животных с разными уровнями адаптации. Также сравнили частоты ДНК-полиморфизмов, связанных с хозяйственно важными признаками, у адаптированных к холоду герефордов и зарубежных герефордов. Все задачи связаны с целью исследования — выявить генетические механизмы, которые помогают крупному рогатому скоту адаптироваться к холоду в условиях Сибири.

В исследовании использованы следующие методы: GWAS с использованием данных генотипирования на ДНК-чипах, ресеквенирование животных с различным уровнем адаптации к холоду, сравнение частот ДНК-полиморфизмов у адаптированных к холоду и зарубежных герефордов.

Для анализа были использованы различные инструменты и подходы: тест EMMAX для GWAS на основе отдельных SNP, тест HTR для GWAS на основе гаплотипов, метод геномного контроля, метод Бенджамини — Хохберга для поправки на множественные сравнения, F_{st} -анализ методом «скользящего окна» для выявления геномных районов, влияющих на различия между группами животных с разной адаптацией к холоду, анализ функционального обогащения с помощью веб-сервиса DAVID.

Обработка данных повторного секвенирования осуществлялась с применением программ NGSSNP и Variant Annotation Integrator. Аннотация геномных районов проводилась на основе файла разметки Bos_taurus.UMD3.1.94 проекта Ensembl.

Практическая значимость состоит в том, что полученные данные могут быть использованы в селекции крупного рогатого скота. После подтверждения ассоциаций на независимых выборках кандидатные SNP можно будет применять в маркер-ориентированной и геномной селекции. Это позволит улучшить адаптацию КРС к холодному климату и повысить их воспроизводительные качества в суровых условиях.

В работе проведена оценка адаптивной реакции на холод и массы тела у герефордов сибирской селекции и казахской белоголовой породы. Для этого использовались методы GWAS (с применением тестов EMMAX и HTR), повторное секвенирование, F_{st} -анализ методом «скользящего окна», анализ функционального обогащения с помощью веб-сервиса DAVID и другие инструменты.

В результате исследований с применением метода полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) установлено, что район генома, включающий гены MSANTD4 и GRIA4, демонстрирует статистически значимую ассоциацию с адаптивной терморегуляторной реакцией на экстремально низкие температуры у герефордов сибирской селекции и животных казахской белоголовой породы. Среди идентифицированных генетических элементов особое внимание привлекает ген GRIA4. Данный ген рассматривается как наиболее вероятный кандидат, вовлечённый в поддержание температурного гомеостаза в условиях гипотермии. GRIA4 кодирует субъединицу глутаматного AMPA-рецептора, который играет ключевую роль в передаче возбуждающих нейронных сигналов в центральной нервной системе. Примечательно,

что при проведении GWAS с целью выявления ассоциаций с фенотипом массы тела не было обнаружено значимых сигналов в районе локализации генов MSANTD4 и GRIA4. Данный факт позволяет предположить, что селекционное давление на аллельные варианты в указанном геномном регионе не будет оказывать негативного влияния на показатель массы тела животных. Детальный анализ данных ресеквенирования позволил идентифицировать ряд генетических локусов и однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ранее демонстрировавших ассоциацию с феноменами холодовой и тепловой адаптации у крупного рогатого скота и представителей других таксономических групп. В их число входят такие гены, как THBS1, COX17, IFNGR1, DDX23, PPT1, CCL5, ATF1, PLA1A, PRKAG1 и NR1I2. Сравнительный анализ частот аллелей SNP в популяциях герефордов сибирской селекции и зарубежных герефордов выявил достоверные различия по ряду локусов в генах семейства STAT. Указанные генетические варианты ассоциированы со снижением показателей выживаемости эмбрионов и оплодотворяемости ооцитов *in vitro*. Примечательно, что частота неблагоприятных аллелей в сибирской популяции герефордов оказалась существенно ниже, чем в зарубежных популяциях.

Тем не менее необходимо отметить ряд перспективных предложений: Необходимость репликации результатов в независимых когортах. Это критически важно для подтверждения надёжности и воспроизводимости выявленных ассоциаций. Репликация в более крупных и разнообразных выборках позволит убедиться, что обнаруженные генетические маркеры действительно связаны с адаптацией к холоду, а не являются результатом случайности или специфичны только для исследованной популяции. Отсутствие данных о функциональных механизмах. Хотя исследование идентифицирует генетические маркеры, ассоциированные с адаптацией к холоду, оно не даёт глубокого понимания молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе этих ассоциаций. Проведение дополнительных экспериментов (*in vitro* и *in vivo*), анализ экспрессии генов и белковых продуктов помогло бы прояснить, как именно выявленные генетические варианты влияют на способность животных адаптироваться к низким температурам.

Закключение. По актуальности темы, научному уровню, теоретической значимости полученных результатов диссертационная работа **Александра Владимировича Игошина** соответствует требованиям п. 9 -14, установленным «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор **Александр Владимирович Игошина** заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.7. Генетика.

Ведущий научный сотрудник
лаборатории ДНК-технологий Отдела генетики сельскохозяйственных животных
кандидат биол. наук Александр Евгеньевич Калашников

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт племенного дела»

Адрес: 141212 Московская область, Пушкинский район,
п. Лесные Поляны,
Тел.: 8 (495) 515-95-57,
Эл.почта: aekalashnikov@yandex.ru

подпись А.Е. Калашникова заверяю
Ученый секретарь ВНИИплем канд. с.-х. наук

06.10.25



И.М. Гупало