

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *NIPAL1* rs135173498 КАК МАРКЕР ЭМБРИОНАЛЬНОЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У АУЛИЕКОЛЬСКОГО СКОТА

© 2025 г. Е. В. Белая^{1,*}, Е. А. Климанова², В. М. Норкина², И. С. Бейшова³

¹Белорусский государственный педагогический университет им. Максима Танка, Минск, 220030
Республика Беларусь

²Новосибирский государственный аграрный университет, Новосибирск, 630039 Россия

³Западно-Казахстанский аграрный технический университет им. Жангир хана, Уральск, 090009
Республика Казахстан

*e-mail: Kolyuchka005@rambler.ru

Поступила в редакцию 26.06.2024 г.

После доработки 09.09.2024 г.

Принята к публикации 12.09.2024 г.

Установлено, что у крупного рогатого скота аулиекольской породы SNP *G/A* rs135173498, ассоциированный с живой массой при рождении (*p*-value = 2,71E-06), характеризуется отсутствием живорожденных телят, гомозиготных по редкому генотипу при значительном объеме выборки в 497 животных. При этом телята с гетерозиготным генотипом не характеризовались снижением живой массы при рождении относительно значений этого показателя по выборке в целом. Проанализированы возможные механизмы развития фенотипического эффекта SNP rs135173498 гена *NIPAL1* как фактора эмбриональной летальности у аулиекольского крупного рогатого скота и, предположительно, у пород казахской белоголовой, aberдин-ангусской и шароле.

Ключевые слова: GWAS, QTL, 3'-нетранслируемые участки, rs135173498/*NIPAL1*, генетический маркер, полногеномный поиск ассоциаций, эмбриональная летальность, крупный рогатый скот.

DOI: 10.31857/S0016675825010068 **EDN:** VEPCSW

Снижение плодовитости крупного рогатого скота является основной причиной выбраковки коров и фактором ухудшения экономической эффективности скотоводства. Тем не менее длительное время эмбриональная смертность не рассматривалась как причина снижения репродуктивной функции крупного рогатого скота. Только благодаря достижениям биотехнологии в области трансплантации эмбрионов было показано, что до 70% всех воспроизводительных потерь у крупного рогатого скота происходит за счет эмбриональной смертности, которая наступает в течение первого эмбрионального периода. Генетические исследования сельскохозяйственных животных свидетельствуют о присутствии в популяциях рецессивных аллелей, приводящих к abortируемости эмбрионов и снижающих жизнеспособность новорожденных. Поэтому в настоящее время выявление мутаций, приводящих к нарушению функций белкового продукта гена (LoF, loss-of-function) и снижающих в том числе fertильность крупного рогатого скота, имеет такое же важное значение, как поиск мутаций, ассоциированных с хозяйствственно-полезными признаками.

К наиболее известным LoF-мутациям, обусловливающим наследственные аномалии и вызывающим эмбриональную и раннюю постэмбриональную смертность, в молочных породах крупного рогатого скота относятся LoF-мутации, вызывающие дефицит уридинмонофосфатсингтазы (DUMPS), дефицит лейкоцитарной адгезии (BLAD), комплексный порок позвоночника (CVM), брахиопинальный синдром (BY) у представителей голштинской породы, а также синдром Вивера у бурой швицкой породы. Основная опасность отрицательных последствий таких генетических мутаций связана с использованием системы искусственного осеменения коров, при котором от одного быка – носителя летальных генов – могут быть получены десятки тысяч потомков, несущих в своем генотипе мутантный аллель, частота которого может резко увеличиться в течение малого числа поколений, что приведет к существенному повышению процента гибели племенного молодняка [1].

Новый подход, названный картированием гомозиготности и основанный на генотипировании десятков тысяч SNP (single nucleotide polymorphism) с помощью чипов средней и высокой плотности

(например, чип Bovine SNP50 v.2 BeadChip производства “Illumina”, США, позволяющий проводить анализ 54609 SNP), позволил выявить существенное количество LoF-мутаций, ассоциированных с эмбриональной летальностью [2].

Данный метод позволяет идентифицировать регионы, характеризующиеся отсутствием одного из гомозиготных генотипов. Подобные участки гена рассматриваются в качестве кандидатов для локализации генов, несущих LoF-мутации. Предложенный метод позволяет осуществлять идентификацию летальных генетических дефектов в течение очень короткого периода и при наличии ограниченного числа случаев их проявления. Выявленные посредством картирования гомозиготности дефекты получили название гаплотипов фертильности. При этом, если для диагностики генетических дефектов используется ДНК-чип, то результаты интерпретируются как идентификация соответствующих гаплотипов (HHD, HNB, HNC, HH0), в то время как при прямом анализе причинной мутации речь идет об идентификации собственно генетических дефектов.

В настоящее время установлены гаплотипы, ассоциированные с фертильностью коров различных пород крупного рогатого скота: голштинской, джерсейской, бурой швицкой, монбельярдской, айрширской, симментальской, у красного нордического скота [3–8]. Так, в настоящее время у коров голштинской породы установлены гаплотипы, ассоциированные с фертильностью, такие как HH13 в гене *KIR2DS1* (нонсенс-вариант p.Gln159), HH21 в гене *NOTCH3* (делеция p.Cys44del), делеция в *RIOX1* (p.Ala133_Glu142del), а также миссенс-вариант в гене *PCDH15* (p.Leu) [9]. У айрширской породы крупного рогатого скота с нарушением фертильности и эмбриональной смертностью плодов ассоциирован гаплотип АН1, обусловленный мутацией, нарушающей сплайсинг в гене *UBE3B* [10, 11]. У крупного рогатого скота красной датской породы в 2016 г. обнаружена LoF-мутация в первом экзоне гена холинергического рецептора никотиновой субъединицы бета 1 *CHRNBI* (OMIA 002022-9913) на ВТА 19, представляющая собой делецию одной пары нуклеотидов (c.55delG), приводящую к образованию преждевременного стоп-кодона (p.Ala19Profs47) во втором экзоне гена и нарушению синтеза 96.0% белка. Соответствующий синдром получил название “множественный артрогрипоз”. И по мнению Н. А. Зиновьевой, принимая во внимание экспоненциальный рост числа исследований в области структурной и функциональной геномики животных, в частности крупного рогатого скота, в ближайшее время следует ожидать открытия новых генетических дефектов [12].

Ранее нами был проведен полногеномный поиск ассоциаций с признаками живой массы на разных возрастах у крупного рогатого скота казахской

белоголовой и аулиекольской породы [13]. Среди прочих выявленных генов-кандидатов внимание привлекает расположенный на ВТА6 QLT-ассоциированный ген ENSBTAG00000009423 *NIPAL1* (NIPA like domain containing 1 – первый содержащий NIPA-подобный домен), содержащий SNP *G/A* rs135173498 пограничной значимости ассоциации с признаком живой массы при рождении (*p-value* = 2,71E-06). Особенностью данного гена-кандидата явилось отсутствие живорожденных телят, гомозиготных по редкому генотипу при значительном объеме выборки в 497 животных. При этом телята с гетерозиготным генотипом не характеризовались снижением живой массы при рождении относительно значений этого показателя по выборке в целом, а также практически не отличались от гомозигот дикого типа по данному показателю. Эти наблюдения наводят на мысль о возможной эмбриональной летальности у телят с гомозиготным генотипом. Цель настоящей работы – проведение анализа влияния rs135173498 на биологическую функцию белкового продукта гена *NIPAL1* для оценки возможности применения rs135173498/*NIPAL1* в качестве генетического маркера эмбриональной летальности у крупного рогатого скота аулиекольской и, возможно, других пород.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явился полиморфизм rs135173498 гена *NIPAL1*, ассоциированный по данным SNP-картирования с живой массой при рождении крупного рогатого скота аулиекольской породы. Предметом исследования явились возможные биологические механизмы развития эмбриональной летальности у гомозиготных носителей rs135173498. Информация об ассоциации rs135173498/*NIPAL1* с живой массой при рождении, а также частотах встречаемости аллелей и генотипов у телят аулиекольской породы получена в результате полногеномного поиска ассоциаций, детально описанного в наших более ранних работах [13–15]. В частности, выделение геномной ДНК и генотипирование проводили в Neogen Agrigenomics, Lincoln, NE, USA) в соответствии с протоколом производителя GeneSeek GGP Bovine 150 K, который содержит 150000 SNP (Neogen Corporation Company, Lincoln, NE, USA). Полученные результаты в GenomeStudio преобразовывались в формат Plink (.bed, .bim, .fam) [16].

Ассоциативный поиск был выполнен с использованием Plink – набора инструментов для анализа ассоциаций всего генома, а именно расчета линейной регрессионной зависимости, а также коэффициентов детерминации. Значимость коэффициентов регрессии полиморфных сайтов оценивали с использованием теста Вальда. Потенциальными значимыми считали сайты, *p*-значение которых

было выше частного от деления уровня значимости (0.05) на количество полиморфных сайтов, а также p -значение теста Вальда у них было меньше 0.05. Оценку проведенного анализа ассоциаций проводили с использованием визуальной оценки квартиль-квартиль графиков, а также коэффициента λ (рис. 1). Графики квантиль-квантиль (QQ plot), построенные для оценки достоверности модели при уровне доверия $p \leq 0.005$, демонстрируют значения $\lambda = 1.539$, что позволяет рассматривать доверительный уровень модели при $p = 0.005$ как приемлемый.

Полученные полиморфные сайты были аннотированы идентификаторами rs с использованием базы данных SNPChimpV3, с помощью Ensembl, базы данных QTL крупного рогатого скота и Panther Classification System. Форматирование полученных файлов, а также визуализация производились с помощью интерпретируемого языка программирования Python (библиотеки pandas, numpy, scipy, matplotlib, seaborn).

Информация о распределении белка NIPAL1 в клетке получена с помощью базы GeneCards. Данные по локализации в GeneCards формируются на основании высокопроизводительных скринингов на основе микроскопии, прогнозов первичной последовательности и автоматического интеллектуального анализа текста. Оценка достоверности локализации присваивается на основе типа свидетельства и источника и визуализируется как в таблице, так и в схематическом изображении ячейки. Шкала достоверности имеет цветовую кодировку:

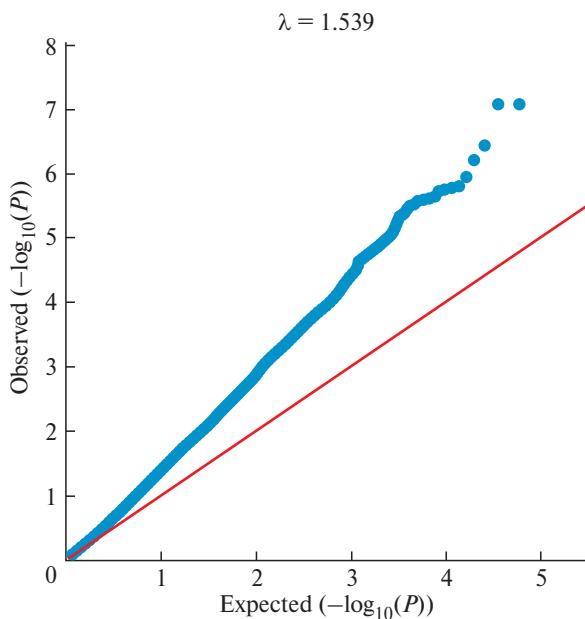


Рис. 1. Графики квантиль-квантиль (QQ plot). Пояснение к осям: Y – наблюдаемые значения p (преобразованы с помощью обратного десятичного логарифма p , [15]).

от светло-зеленого (1) для низкой достоверности до темно-зеленого (5) для высокой достоверности. Белый цвет (0) указывает на отсутствие признаков локализации. Анализ белок–белковых взаимодействий белкового продукта гена *NIPAL1* выполнен с помощью базы данных string-db.org.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ биологических процессов, в которых участвует белковый продукт гена *NIPAL1*, позволил установить, что единственным биологическим процессом, контролируемым данным геном, является локализация. Полученные данные согласуются с результатами анализа распределения белка NIPAL1 в клетке, полученными с помощью базы GeneCards (<https://www.genecards.org/>) и демонстрирующими аппарат Гольджи и плазматическую мембрану как основное место локализации белка NIPAL1 (рис. 2), что согласуется также с литературными данными [17]. Подобно эндоплазматическому ретикулуму, аппарат Гольджи является местом созревания и сортировки белков, получаемых из эндоплазматического ретикулума (ЭПР). И белок NIPAL1, будучи клеточным компонентом мембран, участвующим в трансмембранных переносах неорганических катионов и, в частности, катионов магния, играет одну из ключевых ролей в реализации метаболических функций аппарата Гольджи, что подтверждается широким спектром его белок–белковых взаимодействий.

Карта белок–белковых взаимодействий белка NIPAL1 дана на рис. 3. На нем отражаются прогнозируемые взаимодействия интересующего белка на основании экспериментальных данных и таких баз, как Uniprot, Ensembl и др. Выстраиваемые схемы взаимодействий имеют цветовую кодировку линий, соединяющих белки. Источники информации представлены желтыми (анализ научной литературы), голубыми (из баз данных) и розовыми (экспериментальные данные) линиями. Прогнозируемые взаимодействия отмечены красными (слияние генов, при котором две или более последовательностей ДНК, кодирующих разные белки, объединяются в одну новую последовательность, которая транскрибируется и транслируется в химерный белок) и синими линиями (совместная встречаемость связанных белков у вида – представление о встречаемости показывает наличие или отсутствие связанных белков у разных видов за счет вычисления предсказания белок–белковых взаимодействий, основанных на анализе частоты совместного появления двух белков в различных протеомах). Дополнительно черными линиями указаны ко-экспрессии (представление ко-экспрессии показывает гены, которые совместно экспрессируются у того же или у других видов), фиолетовыми – гомологичные белки, светло-зелеными – отображение списка важных групп взаимодействия

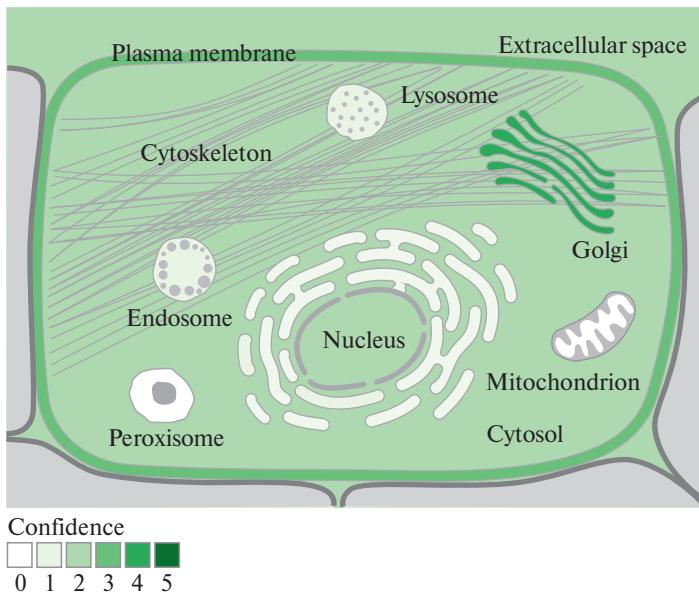


Рис. 2. Внутриклеточная локализация NIPAL1 (GeneCards). Шкала достоверности имеет цветовую кодировку: от светло-зеленого (1) для низкой достоверности до темно-зеленого (5) для высокой достоверности; белый цвет (0) указывает на отсутствие признаков локализации.

белков на основании извлеченного из рефератов научной литературы.

Из схемы, приведенной на рис. 3, можно выделить десять наиболее вероятных участников белок–белкового взаимодействия протеина NIPAL1 у крупного рогатого скота по данным string-db.org. Из них шесть (SLC10A4, TMEM144, SLC35B3, SLC35C2, CNNM2 и NIPAL1) выполняют

функцию трансмембранных транспортных белков (выделены красным). NIPAL1 совместно с CNNM2 являются трансмембранными переносчиками ионов магния (отмечены фиолетовым цветом). Для белков NFXL1, CWH43, FRYL, DCUN1D4, PTPRU совместная с NIPAL1 функция не установлена (окрашены в белый). Однако по NFXL1, CWH43, FRYL, DCUN1D4 имеется публикация об ассоциации данных белков с массой тела у кур [18]. Прогнозируемое взаимодействие наблюдается у белков CWH43 и DCUN1D4 (красная линия). Для белков NFXL1, FRYL, DCUN1D4 и NIPAL1 указана совместная экспрессия (черные соединительные линии). Также все рассмотренные на рис. 3 белки связаны светло-зеленой линией, что свидетельствует о встречаемости данных белков в публикациях.

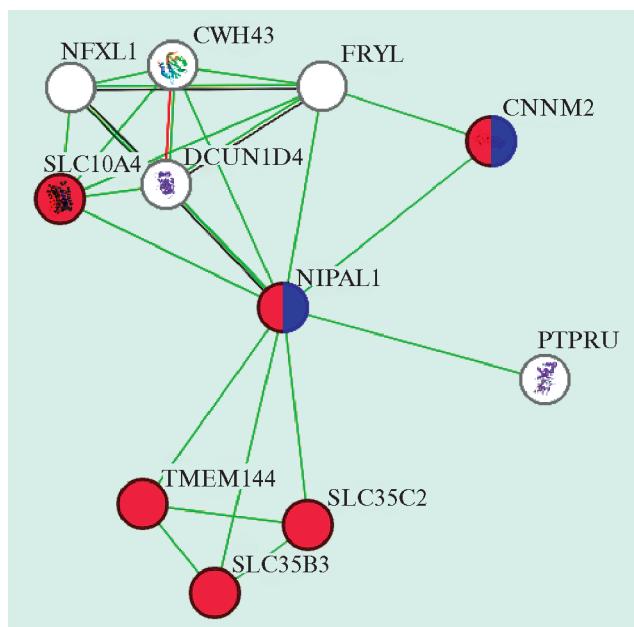


Рис. 3. Белок–белковые взаимодействия белкового продукта гена NIPAL1, построенные с помощью string-db.org (у крупного рогатого скота).

ОБСУЖДЕНИЕ

Понимание фенотипических последствий полиморфизма rs135173498, приводящих к эмбриональной летальности, лежит не только в биохимических и цитологических характеристиках белка NIPAL1, но и в его локализации в 3'-области (3'-UTR) гена *NIPAL1*, которая представляет собой некодирующий участок мРНК, расположенный после кодирующей области, и является жизненно важным элементом, регулирующим экспрессию генов [19]. Наиболее известно, что 3'-нетранслируемые области (3'-UTR) информационных РНК (мРНК) регулируют процессы, “заявленные” на мРНК, такие как локализация мРНК, стабильность мРНК и трансляция. Кроме того, 3'-UTR могут устанавливать 3'-UTR-опосредованные белок–белковые

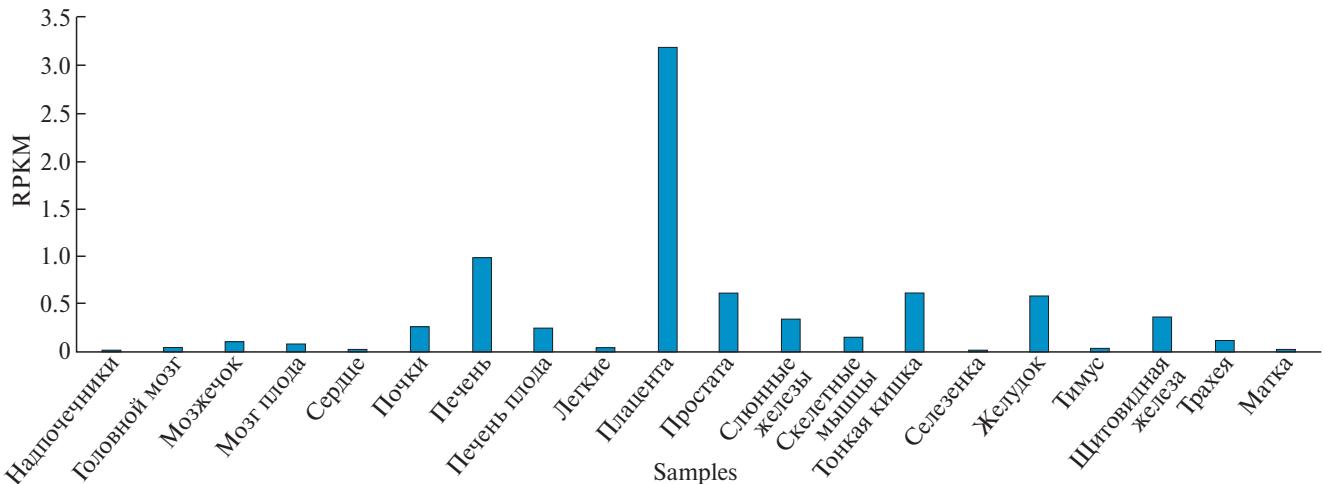


Рис. 4. Уровень экспрессии NIPAL1 в 20 различных тканях человека (цит. по [20]).

взаимодействия (ББВ) и таким образом могут передавать генетическую информацию, закодированную в 3'-UTR, белкам. В работе Mayg C. показано, что эта функция регулирует различные свойства белков, включая образование белковых комплексов или посттрансляционные модификации, но также предполагается, что они изменяют конформации белков. Следовательно, передача информации, опосредованная 3'-UTR, может регулировать свойства белка, которые не закодированы в аминокислотной последовательности [20].

По данным авторов, функции 3'-UTR реализуются на трех уровнях: 1) 3'-UTR регулируют процессы на уровне информационной РНК (мРНК), 2) 3'-UTR регулируют свойства белка, опосредуя 3'-UTR-зависимые белок–белковые взаимодействия (ББВ), 3) 3'-UTR регулируют различные свойства белка, опосредуя 3'-UTR-зависимые белок–белковые взаимодействия [20]. На уровне информационной РНК (мРНК) 3'-UTR регулируют посттрансляционные процессы путем связывания с различными эффекторными белками. РНК-связывающие белки связываются с 3'-UTR мРНК и привлекают различные эффекторные белки. Далее происходит привлечение экзосомы, которое в свою очередь приводит к дестабилизации мРНК, тогда как моторный белок приводит к регуляции локализации мРНК с помощью движения по микротрубочкам.

Регуляция свойств белка через 3'-UTR-зависимые ББВ позволяет альтернативным 3'-UTR определять альтернативные функции белков, несмотря на то, что кодируемые белки имеют идентичные аминокислотные последовательности. В этом случае 3'-UTR-зависимые ББВ опосредуются только длинной изоформой 3'-UTR, а не короткой изоформой 3'-UTR. Механизм 3'-UTR-регуляции различных свойств белка путем образования

3'-UTR-зависимого белкового комплекса заключается в 3'-UTR-зависимых посттрансляционных модификациях и в 3'-UTR-зависимом сворачивании белка [20]. В пользу гипотезы об ассоциации rs135173498/*NIPAL1* с эмбриональной летальностью свидетельствует также факт, что ген *NIPAL1* (по данным NCBI) экспрессируется в 20 типах тканей человека. При этом наибольший уровень экспрессии наблюдался в плаценте (рис. 4) [21].

Анализ распределения аллелей и генотипов rs135173498/*NIPAL1* в настоящем исследовании позволил установить, что относительная частота минорного аллеля *A* в исследованной популяции составляет 0.058 ± 0.0 , что значительно ниже по сравнению с MAF_E, предоставляемой базой данных Ensembl.org. В то же время относительная частота аллеля дикого типа *G* в изученной популяции аулиекольского скота достигла 0.942 ± 0.0 . Наблюдаемое распределение животных с генотипами *AA/GA/GG* составило $0/57/436$, что практически соответствовало теоретически рассчитанному равновесному распределению $2/54/437$ ($\chi^2 = 1.86$). Однако, как было отмечено выше, ни одного живорожденного теленка с генотипом rs135173498/*NIPAL1/AA* обнаружено не было.

Нами установлено, что полиморфизм rs135173498 расположен в участке генома 6:64247306/68186013, породоспецифичном для казахской белоголовой породы, которая является одной из трех пород-прародителей аулиекольской (казахская белоголовая, шароле и абердин-ангусская) [22]. Следовательно, данная мутация может приводить к эмбриональной летальности также у телят этих трех пород, что обуславливает интерес к дальнейшему расширению исследования rs135173498/*NIPAL1* как возможного маркера эмбриональной летальности у аулиекольской, казахской белоголовой, шароле и абердин-ангусской пород крупного рогатого скота.

Будучи локализованным в участке 3'-UTR, полиморфизм rs135173498/*NIPAL1*, вероятно, влияет на посттрансляционные белок–белковые взаимодействия мРНК, снижая эффективность функции белка *NIPAL1* и приводя к нарушениям работы комплекса Гольджи в клетках плаценты; и, таким образом, способствует повышенной abortируемости гомозиготных зародышей с генотипом rs135173498/*NIPAL1/AA*, что, возможно, является причиной наблюдалемого распределения генотипов в исследованной выборке. Полученные данные позволяют рассматривать rs135173498/*NIPAL1* как потенциальный генетический маркер эмбриональной летальности у крупного рогатого скота аулиекольской породы. Тем не менее целесообразно дополнить исследование анализом генотипов abortируемого материала. С учетом происхождения аулиекольской породы от трех пород-прародительниц можно предположить наличие аналогичного фенотипического эффекта генотипа rs135173498/*NIPAL1/AA* также у казахской белоголовой, шароле и абердин-ангусской пород. Или у некоторых из них. В таком случае проведение скрининговых мероприятий, направленных на элиминацию животных носителей аллеля rs135173498/*NIPAL1/A* из поголовья и исключение их из селекционного процесса, может принести значительный экономический эффект за счет сокращения abortируемости эмбрионов.

Работа выполнена в рамках АР19680057 “Изучение хозяйствственно-полезных признаков и характеристика генофонда крупного рогатого скота казахской белоголовой породы методом ресеквенирования и транскриптомного анализа”, Республика Казахстан.

Исследование одобрено локальной Комиссией по биологической этике НАО “Западно-Казахстанский аграрный технический университет им. Жан-Гир хана”, (4 марта 2024 г., протокол № 2).

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шайдуллин Р.Р., Фаизов Т.Х., Ганиев А.С.* Характер распространения летальных генов у молочного скота // Уч. записки КГАВМ им. Н. Э. Баумана. 2015. № 2. С. 242–244.
<https://doi.org/cyberleninka.ru/article/n/harakter-rasprostraneniya-letalnyh-genov-u-molochnogo-skota>
- Charlier C., Coppieters W., Rollin F. et al.* Highly effective SNP-based association mapping and management of recessive defects in livestock // Nat. Genet. 2008. V. 40. P. 449–454.
<https://doi.org/10.1038/ng.96>
- Van Raden P.M., Olson K.M., Null D.J. et al.* Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes // J. Dairy Sci. 2011. № 94. P. 6153–6161.
<https://doi.org/10.3168/jds.2011-4624>
- Fritz S., Capitan A., Djari A. et al.* Detection of haplotypes associated with prenatal death in dairy cattle and identification of deleterious mutations in gart, shbg and slc37a2 // PLoS One. 2013. V. 8. № 6.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065550>
- Cooper T.A., Wiggans G.R., Van Raden P.M. et al.* Genomic evaluation of ayrshire dairy cattle and new haplotypes affecting fertility and stillbirth in holstein, brown swiss and ayrshire breeds // <http://aipl.arsusda.gov>
- Sonstegard T.S., Cole J.B., Van Raden P.M. et al.* Identification of a nonsense mutation in cwc15 associated with decreased reproductive efficiency in jersey cattle // PLoS One. 2013. V. 8. № 1. P. 1–6.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054872>
- McClure M., Kim E., Bickhart D. et al.* Fine mapping for weaver syndrome in brown swiss cattle and the identification of 41 concordant mutations across nrcam, pnpla8 and cttnbp2 // PLoS One. 2013. V. 8. № 3. P. 1–16.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059251>
- Kadri N.K., Sahana G., Charlier C. et al.* A 660-Kb deletion with antagonistic effects on fertility and milk production segregates at high frequency in nordic red cattle: Additional evidence for the common occurrence of balancing selection in livestock // PLoS Genet. 2014. V. 10. № 1. P. 1–11.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004049>
- Häfliger I.M., Spengeler M., Seefried F.R. et al.* Four novel candidate causal variants for deficient homozygous haplotypes in holstein cattle // Sci. Rep. 2022. № 12. P. 1–13.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-09403-6>
- Cooper T.A., Wiggans G.R., Null D.J. et al.* Genomic evaluation, breed identification, and discovery of a haplotype affecting fertility for ayrshire dairy cattle // J. Dairy Sci. 2014. V. 97. № 6. P. 3878–3882.
<https://doi.org/10.3168/jds.2013-7427>
- Гладырь Е.А., Терновская О.А., Костюнина О.В.* Скрининг гаплотипа фертильности АН1 айрширской породы крупного рогатого скота Центрального и Северо-Западного регионов России // АгроЗооТехника. 2018. Т. 1. № 4. С. 1–13.
<https://doi.org/10.15838/alt.2018.1.4.1>
- Зиновьева Н.А.* Гаплотипы фертильности голштинского скота // С.-х. биология. 2016. Т. 51. № 4. С. 423–435.
<https://doi.org/10.15389/agrobiology.2016.4.423rus>
- Белая Е.В., Наметов А.М., Шамшидин А.С.* Полногеномный поиск ассоциаций с QTL мясной продуктивности у скота казахской белоголовой и аулиекольской

- пород // Главный зоотехник. 2022. № 7. С. 3–11.
<https://doi.org/10.33920/sel-03-2207-01>
14. Белая Е.В. Биологические функции породоспецифичных SNP-маркеров мясной продуктивности у крупного рогатого скота казахской белоголовой и аулиекольской пород // Генетика и разведение животных. 2022. № 2. С. 33–39.
<https://doi.org/10.31043/2410-2733-2022-2-33-39>
 15. Белая Е.В., Бейшова И.С., Селионова М.И. и др. Полногеномный поиск QLT-ассоциированных SNP для прогнозирования наследственного потенциала продуктивности у казахского белоголового скота // Вестник АПК Ставрополья. 2022. № 3(47). С. 18–25.
<https://doi.org/10.31279/2222-9345-2022-11-47-18-25>
 16. Purcell S.M., Neale B., Todd-Brown K. et al. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // Am. J. Hum. Genet. 2007. V. 81. P. 559–575.
<https://doi.org/10.1086/519795>
 17. Manialawy Y., Khan S.R., Bhattacharjee A. et al. The magnesium transporter nipal1 is a pancreatic islet-expressed protein that conditionally impacts insulin secretion // J. Biol. Chem. 2020. V. 295.
 18. Dadousis C., Somavilla A., Ilska J.J. et al. A genome-wide association analysis for body weight at 35 days measured on 137,343 broiler chickens // Genet. Sel. Evol. 2021. V. 53(1). P. 1–14.
<https://doi.org/10.1186/s12711-021-00663-w>
 19. Wei W., Gao W., Li Q. et al. Comprehensive characterization of posttranscriptional impairment-related 3'-utr mutations in 2413 whole genomes of cancer patients // NPJ Genom. Med. 2022. V. 7. P. 1–12.
<https://doi.org/10.1038/s41525-022-00305-0>
 20. Mayr C. What are 3' utrs doing? // Cold. Spring. Harb. Perspect Biol. 2019. № 10. P. 1–15.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034728>
 21. Duff M.O., Olson S., Wei X. et al. Genome-wide identification of zero nucleotide recursive splicing in drosophila // Nature. 2015. №. 521(7552). P. 376–379.
<https://doi.org/10.1038/nature14475>
 22. Beishova I., Dossybayev K., Shamshidin A. et al. Distribution of homozygosity regions in the genome of Kazakh cattle breeds // Diversity. 2022. V. 14(4). P. 1–11.
<https://doi.org/10.3390/d14040279>

Polymorphism of the *NIPAL1* Gene rs135173498 as a Marker of Embryonic Lethality in Auliekol Cattle

A. V. Belyaeva^{1,*}, E. A. Klimanova², V. M. Norkina², I. S. Beishova³

¹ Belarusian State Pedagogical University named after Maxim Tank, Minsk, 220030 Republic of Belarus

² Novosibirsk State Agrarian University, Novosibirsk, 630039 Russia

³ Zhangir Khan West Kazakhstan Agrarian Technical University, Uralsk, 090009 Republic of Kazakhstan

*e-mail: Kolyuchka005@rambler.ru

It was found that in Auliekol cattle, SNP G/A rs135173498 associated with live weight at birth (*p*-value = 2.71E-06) is characterized by the absence of live-born calves homozygous for the rare genotype with a significant sample size of 497 animals. At the same time, calves with a heterozygous genotype were not characterized by a decrease in live weight at birth relative to the values of this indicator for the sample as a whole. The article analyzes possible mechanisms for the development of the phenotypic effect of SNP rs135173498 of the *NIPAL1* gene as a factor of embryonic lethality in Auliekol cattle, and, presumably, in the Kazakh Whitehead, Aberdeen Angus and Charolais breeds.

Keywords: GWAS, QTL, 3' untranslated regions, rs135173498/*NIPAL1*, genetic marker, genome-wide association study, embryonic lethality, cattle.