

Селекция продуктивности кур влияет на гены иммунной системы

А.М. Бородин^{1, 2}, Я.И. Алексеев^{3, 4}✉, К.Е. Герасимов³, Н.В. Коновалова³, Е.В. Терентьева³, Д.Н. Ефимов^{1, 5},
Ж.В. Емануйлова¹, Л.И. Тучемский¹, А.А. Комаров¹, В.И. Фисинин⁵

¹ Селекционно-генетический центр «Смена», д. Березняки, Московская область, Россия

² Институт медико-биологических исследований, Нижний Новгород, Россия

³ ООО «Синтол», Москва, Россия

⁴ Институт аналитического приборостроения Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральный научный центр «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства» Российской академии наук, Сергиев Посад, Московская область, Россия

✉ e-mail: jalex@syntol.ru

Аннотация. Локусы количественных признаков, связанные с иммунными свойствами кур, представляют интерес с точки зрения получения устойчивых к инфекционным агентам животных при помощи маркер-опосредованной (геномной) селекции. В процессе подбора маркеров для геномной селекции у кур бройлерного типа выявлена нестандартная частота аллеля гена *RACK1* (SNP Gga_rs15788101) у кур линии Б5 мясного кросса селекции СГЦ «Смена» и возникло предположение о том, что этот ген вовлечен в селекцию. Поэтому было решено исследовать доступные полиморфизмы в трех генах, ответственных за титр IgY (*DMA*, *RACK1* и *CD1B*). Молекулярное типирование однонуклеотидных полиморфизмов трех локусов показало приближение к фиксации неблагоприятных аллелей генов *DMA* (SNP Gga_rs15788237) и *RACK1* и преобладание благоприятного аллеля гена *CD1B* (SNP Gga_rs16057130). При анализе гаплотипов выявлено сильное неравновесное сцепление этих генов. Это свидетельствует о том, что данные гены испытывают селекционное давление. Исследование белок-кодирующих последовательностей генов *CD1B* и *DMA* различных пород кур продемонстрировало негативную селекцию этих генов. Для того чтобы понять, является ли фиксация изученных аллелей результатом направленной селекции кур линии Б5 мясного кросса СГЦ «Смена», проведен анализ аналогичных локусов у кур яичной селекции «Хайсекс белый». Частоты аллелей в локусах гена *CD1B* (Gga_rs16057130) и гена *RACK1* (Gga_rs15788101) в геноме кур «Хайсекс белый» отличаются от частот аллелей, полученных для кур линии Б5 мясного кросса селекции СГЦ «Смена». Можно предположить, что фиксация аллеля в гене *DMA* (SNP Gga_rs15788237) связана с искусственным или естественным отбором, единым для кур мясной и яичной селекции. Изменения в локусах Gga_rs16057130 и Gga_rs15788101 у кур линии Б5 мясного кросса селекции СГЦ «Смена», скорее всего, связаны с искусственной селекцией признаков продуктивности бройлеров, которая в дальнейшем может привести к фиксации аллелей в этих локусах. Искусственная селекция кур ведет к деградации вариативности генов, кодирующих элементы иммунной системы и, как следствие, уменьшению резистентности к различным заболеваниям. Изучение негативного влияния селекции хозяйственных признаков на иммунитет должно способствовать снижению отрицательных последствий и поиску способов получения резистентных к заболеваниям животных. Ключевые слова: гены иммунной системы кур; фиксация аллелей; негативная селекция.

Для цитирования: Бородин А.М., Алексеев Я.И., Герасимов К.Е., Коновалова Н.В., Терентьева Е.В., Ефимов Д.Н., Емануйлова Ж.В., Тучемский Л.И., Комаров А.А., Фисинин В.И. Селекция продуктивности кур влияет на гены иммунной системы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(7):755-760. DOI 10.18699/VJ20.670

Chickens productivity selection affects immune system genes

A.M. Borodin^{1, 2}, Ya.I. Alekseev^{3, 4}✉, K.E. Gerasimov³, N.V. Konovalova³, E.V. Terentjeva³, D.N. Efimov^{1, 5},
Zh.V. Emanuilova¹, L.I. Tuchemskiy¹, A.A. Komarov¹, V.I. Fisinin⁵

¹ Breeding and Genetic Center "Smena", Bereznyaki, Moscow Region, Russia

² Institute of Medical and Biological Research, Nizhnii Novgorod, Russia

³ Limited liability company "Syntol", Moscow, Russia

⁴ Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

⁵ Federal Scientific Center "All-Russian Research and Technological Poultry Institute" of the Russian Academy of Sciences, Sergiev Posad, Moscow Region, Russia

✉ e-mail: jalex@syntol.ru

Abstract. The quantitative trait loci associated with the immune properties of chickens are of interest from the point of view of obtaining animals resistant to infectious agents using marker-assisted selection. In the process of selecting markers for genomic selection in broiler-type chickens, a non-standard genotype frequency of the *RACK1* gene allele (SNP Gga_rs15788101) in the B5 line of broiler-type chicken cross Smena 8 was identified and it was suggested that this gene was involved in selection. Therefore, it was decided to investigate the available polymorphisms in the three genes

responsible for the IgY titer (*DMA*, *RACK1* and *CD1B*). Molecular typing of single nucleotide polymorphisms of three loci revealed an approach to fixation of the unfavorable allele of the *DMA* gene (SNP Gga_rs15788237), an approach to fixation of the unfavorable allele of the *RACK1* gene and the prevalence of the favorable *CD1B* gene allele (SNP Gga_rs16057130). Analysis of the haplotypes revealed a strong linkage disequilibrium of these genes. This suggests that these genes experience selection pressure. Analysis of the protein-coding sequences of the *CD1B* and *DMA* genes of various breeds of chickens revealed a negative selection of these genes. In order to understand whether the fixation of the studied alleles is the result of artificial selection of the B5 line of the cross Smena 8, an analysis of similar loci in layer chickens Hisex White was carried out. The frequencies of the alleles at the loci of the *CD1B* gene (Gga_rs16057130) and the *RACK1* gene (Gga_rs15788101) in the Hisex White chicken genome differ from the frequencies of the alleles obtained for chickens of the B5 line of the cross Smena 8. It can be assumed that the fixation of the allele in the *DMA* gene (SNP Gga_rs15723) is associated with artificial or natural selection, consistent in broilers and layers. Changes in the loci Gga_rs16057130 and Gga_rs15788101 in the B5 line of the Smena 8 chickens are most likely associated with artificial selection of broiler productivity traits, which can subsequently lead to fixation of alleles at these loci. Artificial breeding of chickens leads to degradation of the variability of genes encoding elements of the immune system, which can cause a decrease in resistance to various diseases. The study of the negative impact of selection of economic traits on immunity should provide means to mitigate negative consequences and help find ways to obtain disease-resistant animals. Key words: chickens immune system genes; allele fixation; negative selection.

For citation: Borodin A.M., Alekseev Ya.I., Gerasimov K.E., Konovalova N.V., Terentjeva E.V., Efimov D.N., Emanuilova Zh.V., Tuchemskiy L.I., Komarov A.A., Fisinin V.I. Chickens productivity selection affects immune system genes. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(7):755-760. DOI 10.18699/VJ20.670

Введение

Селекция продуктивных признаков кур мясной селекции негативно влияет на устойчивость к инфекционным заболеваниям (Zekarias et al., 2002) и нарушает иммунную компетентность в отношении инфекционных агентов. Устойчивые к инфекциям куры обычно являются плохими продуцентами. Например, устойчивость к вирусу лейкоза у кур яичной селекции имеет обратную корреляцию с выходом яиц. Исключение составляет связь устойчивости к вирусу болезни Марека с повышенной яйценоскостью (Zekarias et al., 2002). В одном из исследований показано, что для кур мясной селекции характерно производство сильного кратковременного гуморального ответа, а для кур яичной селекции – долгосрочного гуморального ответа в сочетании с сильным клеточным ответом (Коепен et al., 2002). В другой работе показано, что генетическая селекция по улучшению ростовых характеристик бройлеров ведет к уменьшению гуморального иммунного ответа и увеличению клеточного и воспалительного ответа (Cheema et al., 2003). Также представлены данные, свидетельствующие о том, что интенсивная селекция не оказывает негативного влияния на иммунокомпетентность птицы (Emam et al., 2014). В то же время существует гипотеза, согласно которой ресурсы, необходимые для нормального функционирования физиологии иммунитета, направлены на обеспечение продуктивности птицы (Zekarias et al., 2002).

После того как было установлено, что титры антител наследуются генетически, найдены влияющие на это гены (Yonash et al., 2001; Kaiser et al., 2002). Локусы количественных признаков, связанные с иммунными свойствами у *Gallus gallus*, располагаются на различных хромосомах (Slawinska, Siwek, 2013; Zhang et al., 2015). Полногеномный поиск ассоциаций показал на хромосомах 1, 3, 5, 12 и 16 девять однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в локусах, ассоциированных с общей концентрацией иммуноглобулина Y (IgY) в сыворотке. Пять наиболее значимых из них расположены в узкой области, охватывающей 0.26 Мб хромосомы 16 в локусе MHC-B. Этот локус определяет устойчивость кур к вирусным, бактериальным и пара-

зитарным инфекциям. Вариабельность в локусе MHC-B связана с устойчивостью к различным патогенам (Iglesias et al., 2019). Учитывая, что число гаплотипов в этом локусе в сравнении с дикими предками кур у бройлеров, по данным Н. Nguyen-Phuc и коллег (2016), снижено почти на порядок, разница в резистентности к различным заболеваниям между ними может быть частично объяснена. Гены, лежащие в этой области, могут играть критическую роль в модуляции иммунного ответа (Zhang et al., 2015). Куры вырабатывают IgY, чтобы обеспечить потомству эффективный гуморальный иммунитет против наиболее распространенных патогенов до полного созревания собственной иммунной системы (Dias da Silva, Tambourgi, 2010). В процессе подбора маркеров для проведения геномной селекции у исходных линий кур бройлерного типа «Смена 8» выявлен нестандартный генотип аллелей гена *RACK1* и возникло предположение о его вовлеченности в селекцию. В связи с этим решено исследовать полиморфизмы в трех генах, ответственных за титр IgY.

Материалы и методы

Для выделения ДНК использовали перо 100 кур породы корниш 79-й генерации линии B5 мясного кросса бройлерного типа «Смена 8» селекции СГЦ «Смена». В качестве источника ДНК кур яичной селекции применяли перо 48 кур кросса «Хайсекс белый» из СГЦ «Загорское ЭПХ» – филиала ФНЦ «ВНИТИП» РАН. ДНК выделяли из очина пера длиной 0.3–0.5 см в соответствии со стандартным протоколом к набору «М-Сорб» (кат. № HG-501, ООО «Синтол», Россия). В полимеразную цепную реакцию добавляли 1.5 мкл выделенной ДНК. Полимеразную цепную реакцию в реальном времени (ПЦР-РВ) проводили на приборе «АНК-М» (Институт аналитического приборостроения РАН, Россия). Для амплификации ДНК применяли реакционную смесь для ПЦР-РВ (кат. № M-428, ООО «Синтол», Россия). Типирование однонуклеотидных полиморфизмов ДНК кур проводили двумя методами. В первом использовали праймеры, содержащие в 3'-конце модифицированный LNA нуклеозид, комплементарный исследуемому SNP (Latorra et al., 2003). Во втором

Таблица 1. Исследуемые SNP: их позиция на хромосоме 16, гены, ответственные за титры IgY, и структуры праймеров и зондов для анализа методом ПЦР-РВ

SNP	Ген	Обозначение	Последовательности праймеров и зондов (5'→3')
Gga_rs16057130 G > A	<i>CD1B</i>	CF	GGATCTGTCCTCCCTTCC
		CR	CTTCCCAAACATCATCTCA
		CDA	(6FAM)TGCT(A-LNA)CACGAGG(BHQ1)
		CDG	(5R6G)TGCT(G-LNA)CACGAGG(BHQ1)
Gga_rs15788237 T > C	<i>DMA</i>	DMF	GGGACACATCAGTGAGGA
		DMR	AATGGACATCCCAACTGA
		DMA	(6FAM)CCCC(A-LNA)ACGATGT(BHQ1)
		DMG	(5R6G)CCCC(G-LNA)ACGATGT(BHQ1)
Gga_rs15788101 A > G	<i>RACK1</i>	RNF	GCAGCAGCCTCAGTCCAA
		RNR	GAGATAAAGCCCGTGAGGA
		RT	(6FAM)CTCA(T-LNA)ATCCCGTC(BHQ1)
		RC	(5R6G)CTCA(C-LNA)ATCCCGTC(BHQ1)

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4 жирным шрифтом выделен нуклеотидный вариант, который приводит к увеличенному титру антител IgY.

вводили два разных LNA-нуклеозида в 5'-концевую область зонда для ПЦР-РВ в положение, комплементарное исследуемому SNP. Несовпадение последовательности зонда и мишени сильно дестабилизирует, а совпадение, наоборот, значительно стабилизирует их взаимодействие. Это происходит из-за того, что наличие LNA-модификации значительно меняет термодинамические характеристики проб (You et al., 2006). Использование двух разных каналов детекции сигнала флуоресценции обеспечивает идентификацию SNP в одной пробирке, что повышает производительность анализа и упрощает интерпретацию данных. Последовательности праймеров и зондов для определения соответствующих полиморфизмов приведены в табл. 1.

В зондах в качестве флуоресцентных меток использовали красители 6-карбоксифлуоресцеин (6FAM) и 5-карбокситетрацилин (5R6G), в качестве гасителя флуоресценции – краситель BHQ1. В работе применяли геномный браузер Ensemble (<https://www.ensembl.org/index.html>) (Zerbino et al., 2018). Анализ неравновесного сцепления проводили при помощи веб-инструмента CubeX (Gaunt et al., 2007) и программы DNASp v.6 (Rozas et al., 2017). Анализ позитивной и негативной селекции вели с использованием программы HyPhy (Kosakovsky Pond, Frost, 2005) веб-сервера Datamonkey (<http://datamonkey.org>). Для этого использованы последовательности GenBank генов *CD1B* (AB268588.1, AY849318.1, NM_001024582.1, AB204802.1, AY375530.1), *DMA* (AB268588.1, FJ770458.1, NM_001099353.2, NM545127.1, AB426148.1), *RACK1* (AY393848.1, M24193.1, NM_001004378.2, CR386189.1, AY694127.1). Анализ нарушений вторичной структуры белков в результате мутаций проводили на сервере DimPred (Disorder inducing mutation prediction, http://www.iitm.ac.in/bioinfo/DIM_Pred/) (Anoosha et al., 2015). Моделирование трехмерных структур белков соответствующих генов осуществлялось на веб-сервере SWISS-MODEL (<http://www.expasy.ch/swissmod/SWISS-MODEL.html>) (Waterhouse et al., 2018).

Результаты и обсуждение

Проведено типирование SNP трех локусов, ответственных за повышенный титр IgY в линии Б5 кур мясного кросса бройлерного типа «Смена 8». Все три SNP локализованы внутри соответствующих генов. Выявлены фиксация аллеля, определяющего меньший титр IgY в локусе Gga_rs15788237, фиксация неблагоприятного аллеля в локусе Gga_rs15788101 и преобладание благоприятного аллеля в локусе Gga_rs16057130 (табл. 2).

Ген *CD1*. Белки CD1 представляют собой семейство сходных с белками MHC-класса I гликопротеинов, которые экспонируют чужеродные и собственные антигены для распознавания Т-клетками (Barral, Brenner, 2007). Анализ соотношения синонимичных (dS) и несинонимичных (dN) мутаций в 5'-кодирующих последовательностях гена *CD1* с помощью программы HyPhy у кур, имеющих различное происхождение, показал наличие негативной селекции в двух сайтах. В гене есть два участка с заменой кодонов, приводящих к замене аминокислот (табл. 3). Если замена неполярного валина на аланин может не отражаться на структуре и функции белка, то замена полярного серина на неполярный глицин может менять как структуру белка, так и его взаимодействие с лигандами. Анализ обеих мутаций на DIM-Pred-сервере продемонстрировал их деструктивное влияние на вторичную структуру белка. Аллельный вариант, кодирующий глицин, оказался сцеплен с благоприятным аллелем SNP Gga_rs16057130. Моделирование трехмерной структуры белка не показало видимых изменений в случае взаимных замен.

Ген *DMA* кодирует альфа-цепь гликопротеина, являющегося рецептором, который экспонирует чужеродные антигены специализированным Т-клеткам (Chazara et al., 2011). Анализ соотношения dN/dS гена позволил предположить один сайт негативной селекции, локализованный в этом гене (см. табл. 3). Замена Ser27Leu не нарушает вторичную структуру белка, но, вероятно, может влиять на взаимодействие с окружением и лигандами. Если сайт негативной селекции действительно присутствует в гене

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей у кур линии Б5 мясного кросса селекции СГЦ «Смена» ($n = 100$)

SNP	Ген	Генотип	Частота аллелей
Gga_rs16057130 G > A(1)	<i>CD1B</i>	GG = 0.09, AA = 0.47, GA = 0.44	G = 0.31, A = 0.69
Gga_rs15788237 T > C	<i>DMA</i>	TT = 0.92, CC = 0.00, TC = 0.08	T = 0.96, C = 0.04
Gga_rs15788101 A > G	<i>RACK1</i>	AA = 0.87, GG = 0.00, AG = 0.13	A = 0.935, G = 0.065

Таблица 3. Нуклеотидные замены в генах *CD1B* и *DMA*, приводящие к аминокислотным заменам

Ген	Нуклеотидная замена	Кодон	Аминокислотная замена
<i>CD1B</i>	T > C	GTG > GCG	Val202Ala
<i>CD1B</i>	G > A	GGC > AGC	Gly283Ser
<i>DMA</i>	CA > TG	TCA > TTG	Ser27Leu

DMA, возникает вопрос, почему при этом наблюдается преобладание неблагоприятного аллеля для титра IgY. Возможно, имеет место случай балансирующей селекции, когда изначально, как может показаться, селекция позитивная, а затем, если частота аллеля становится высокой, отрицательная. Фиксация аллеля в этом случае не достигается никогда, а аллели невозможно рассматривать как благоприятные или неблагоприятные (Hurst, 2009). Тем не менее вопрос остается открытым.

Ген *RACK1* кодирует субъединицу рецептора активированной киназы С1. При анализе соотношения dN/dS гена не выявлено признаков селекции, определяемой кодируемой частью гена. Это неудивительно, поскольку белок является очень консервативным и демонстрирует 100 % сходство с соответствующим белком человека. Предположительная причина селекции гена *RACK1* не установлена. Она может быть обусловлена как кодирующими участками, так и регуляторными областями в кодирующих и некодирующих областях (Chen, Blanchette, 2007; Koonin, Wolf, 2010). Структурная консервативность сама по себе может быть сильным селекционным фактором (Drake et al., 2006; Katzman et al., 2007), кроме того, возможно существование нескольких факторов.

Эффект фиксации аллелей с образованием протяженных областей гомозиготности (runs of homozygosity) в ответ на воздействие окружающей среды или искусственной селекции признаков продуктивности у кур выявлен недавно (Rubin et al., 2010; Fleming et al., 2016). Эти участки имеют среднюю длину 3 млн пар оснований и содержат определенное количество сцепленных SNP в гомозиготном состоянии (McQuillan et al., 2008; Keller et al., 2011; Hedrick, Garcia-Dorado, 2016). Поиск таких участков позволяет определить районы генома и гены, вовлеченные в естественный и искусственный отбор. У кур адаптация

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей в районе генома, несущего гены иммунитета, у кур яичной селекции «Хайсекс белый» ($n = 48$)

SNP	Ген	Генотип	Частота аллелей
Gga_rs16057130 G > A	<i>CD1B</i>	GG = 0.21, AA = 0.35, GA = 0.44	G = 0.43, A = 0.57
Gga_rs15788237 T > C	<i>DMA</i>	TT = 0.92, CC = 0.00, TC = 0.08	T = 0.96, C = 0.04
Gga_rs15788101 A > G	<i>RACK1</i>	AA = 0.25, GG = 0.06, AG = 0.69	A = 0.59, G = 0.41

к традиционным условиям производства в тропической среде ведет к естественному отбору животных с благоприятными генотипами с последовательным увеличением частоты соответствующих аллелей в следующих поколениях и затрагивает гены гомеостаза и иммунной системы (Marchesi et al., 2018). Для того чтобы понять, является ли фиксация изученных аллелей результатом направленной селекции кур мясного кросса СГЦ «Смена», проведен анализ аналогичных локусов у кур яичной селекции «Хайсекс белый» (табл. 4).

Аналогично результатам, полученным для генома кур «Смена 8», у кур яичного кросса «Хайсекс белый» отмечается фиксация аллеля в локусе Gga_rs15788237. Однако частоты аллелей в локусах Gga_rs16057130 и Gga_rs15788101 в геноме кур «Хайсекс белый» отличаются от частот аллелей, полученных для линии Б5 кур «Смена 8».

Исходя из полученных данных, можно предположить, что фиксация аллеля в гене *DMA* связана с искусственным или естественным отбором, единым для кур мясной и яичной селекции. Изменения в локусах Gga_rs16057130 и Gga_rs15788101 у кур линии Б5 мясного кросса селекции СГЦ «Смена», скорее всего, связаны с искусственной селекцией признаков продуктивности, характерных для бройлеров, которая в дальнейшем может привести к полной фиксации аллелей в этих локусах. В процессе фиксации аллелей может быть задействован так называемый генетический автостоп (genetic hitchhiking), или попутная селекция, когда аллель меняет частоту не потому, что находится под отбором, а потому что находится рядом с геном, который подвергается отбору (Smith, Haigh, 1974; Futuyma, 2013). При этом свою частоту может увеличивать как благоприятный, так и неблагоприятный аллель соседнего гена.

Таким образом, установлена возможность влияния искусственной селекции хозяйственных признаков на иммунную систему кур. Накапливается все больше данных о таком влиянии. Эффект возможного взаимодействия признаков продуктивности и адаптивного иммунитета изучен в работе J.J. Li и коллег (2017). Типирование антивиральных генов врожденного иммунитета *IFIH1* и *IFIT5* показало взаимодействие между признаками продуктивности кур и иммунной системы. Авторы также предполагают, что искусственный отбор коммерческих признаков может привести к пассивному отбору иммунных признаков.

В другом исследовании по идентификации участков искусственной селекции у кур (Ma et al., 2018) обнаружено два гена иммунитета: ген, кодирующий посредник апоптоза, *BCL2L14* и ген *CDH13*, кодирующий белок, участвующий в устойчивости к инфекции *Campylobacter jejuni*. Ресеквенирование генома бойцовых кур (Guo et al., 2016) продемонстрировало множество генов иммунитета, которые были вовлечены в селекцию. Авторы всех перечисленных работ сообщают о вовлечении в селекцию генов, напрямую не связанных с признаками продуктивности.

В перечисленных выше работах не изучали, ведется ли отбор благоприятных или неблагоприятных аллелей генов. О возможности отбора неблагоприятных аллелей известно давно. Как искусственный, так и естественный отбор увеличивает частоту редких рецессивных аллелей, которые негативно влияют на жизнеспособность (Hocking, 2014). Примером таких проявлений являются заболевания скелета и мышц у растущих цыплят и множественная овуляция у взрослых родителей бройлеров (Hocking, 2014). Соответствующие гены этих заболеваний, скорее всего, присутствовали в исходных линиях. К другим негативным проявлениям искусственной селекции относят сниженную устойчивость к инфекционным заболеваниям, легочную гипертензию, остеопороз, которые могут являться результатом негативного плейотропного эффекта генов или попутной селекции (генетического автостопа) (Elferink et al., 2012). Ярким примером неожиданных проявлений отбора является 22 % увеличение массы тела кур от скрещивания кур линий белый леггорн, длительно отбирившихся для продукции яиц, содержащих два желтка (Abplanalp et al., 1977). Все это говорит о том, что при селекции затрагивается множество генов. В исследованных в работе генах обнаружена селекция двух неблагоприятных и одного благоприятного аллеля одного признака. Однако неблагоприятные аллели могут иметь преимущества в контексте искусственной селекции. Прогноз неблагоприятности аллеля опирается на варианты, которые значительно влияют на фенотип и являются неустойчивыми в дикой природе, в искусственных условиях они могут быть вполне жизнеспособными (Hedrick, Garcia-Dorado, 2016; Bosse et al., 2018).

Заключение

Искусственная селекция кур ведет к деградации вариативности генов, кодирующих элементы иммунной системы. Следствием этого может быть уменьшение резистентности к различным заболеваниям. Изучение негативного влияния селекции хозяйственных признаков на иммунитет должно способствовать снижению отрицательных последствий и поиску способов получения резистентных к заболеваниям животных.

Список литературы / References

Abplanalp H., Lowry D.C., Van Middelkoop J.H. Selection for increased incidence of double-yolked egg in white leghorn chickens. *Br. Poult. Sci.* 1977;18(5):585-595. DOI 10.1080/00071667708416407.
Anoosha P., Sakthivel R., Gromiha M.M. Prediction of protein disorder on amino acid substitutions. *Anal. Biochem.* 2015;491:18-22. DOI 10.1016/j.ab.2015.08.028.
Barral D.C., Brenner M.B. CD1 antigen presentation: how it works. *Nat. Rev. Immunol.* 2007;7(12):929-941. DOI 10.1038/nri2191.

Bosse M., Megens H.J., Derks M.F.L., de Cara Á.M.R., Groenen M.A.M. Deleterious alleles in the context of domestication, inbreeding, and selection. *Evol. Appl.* 2018;12(1):6-17. DOI 10.1111/eva.12691.
Chazara O., Tixier-Boichard M., Morin V., Zoorob R., Bed'hom B. Organisation and diversity of the class II DM region of the chicken MHC. *Mol. Immunol.* 2011;48(9-10):1263-1271. DOI 10.1016/j.molimm.2011.03.009.
Cheema M.A., Qureshi M.A., Havenstein G.B. A comparison of the immune response of a 2001 commercial broiler with a 1957 randombred broiler strain when fed representative 1957 and 2001 broiler diets. *Poult. Sci.* 2003;82(10):1519-1529. DOI 10.1093/ps/82.10.1519.
Chen H., Blanchette M. Detecting non-coding selective pressure in coding regions. *BMC Evol. Biol.* 2007;7(Suppl 1):S9. DOI 10.1186/1471-2148-7-S1-S9.
Dias da Silva W., Tambourgi D.V. IgY: a promising antibody for use in immunodiagnostic and in immunotherapy. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2010;135(3-4):173-180. DOI 10.1016/j.vetimm.2009.12.011.
Drake J.A., Bird C., Nemesh J., Thomas D.J., Newton-Cheh C., Raymond A., Excoffier L., Attar H., Antonarakis S.E., Dermitzakis E.T., Hirschhorn J.N. Conserved noncoding sequences are selectively constrained and not mutation cold spots. *Nat. Genet.* 2006;38(2):223-227. DOI 10.1038/ng1710.
Elferink M.G., Megens H.J., Vereijken A., Hu X., Crooijmans R.P., Groenen M.A. Signatures of selection in the genomes of commercial and non-commercial chicken breeds. *PLoS One.* 2012;7(2):e32720. DOI 10.1371/journal.pone.0032720.
Emam M., Mehrabani-Yeganeh H., Barjesteh N., Nikbakht G., Thompson-Crispi K., Charkhkar S., Mallard B. The influence of genetic background versus commercial breeding programs on chicken immunocompetence. *Poult. Sci.* 2014;93(1):77-84. DOI 10.3382/ps.2013-03475.
Fleming D.S., Koltes J.E., Markey A.D., Schmidt C.J., Ashwell C.M., Rothschild M.F., Persia M.E., Reecy J.M., Lamont S.L. Genomic analysis of Ugandan and Rwandan chicken ecotypes using a 600 K genotyping array. *BMC Genom.* 2016;17:407. DOI 10.1186/s12864-016-2711-5.
Futuyma D.J. Evolution: Third Edition. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc., 2013. 656 p.
Gaunt T.R., Rodrigues S., Day I.N. Cubic exact solutions for the estimation of pairwise haplotype frequencies: implications for linkage disequilibrium analyses and a web tool 'CubeX'. *BMC Bioinform.* 2007;8:428. DOI 10.1186/1471-2105-8-428.
Guo X., Fang Q., Ma C., Zhou B., Wan Y., Jiang R. Whole-genome resequencing of Xishuangbanna fighting chicken to identify signatures of selection. *Genet. Sel. Evol.* 2016;48(1):62. DOI 10.1186/s12711-016-0239-4.
Hedrick P.W., Garcia-Dorado A. Understanding Inbreeding Depression, Purging, and Genetic Rescue. *Trends Ecol. Evol.* 2016;31(12):940-952. DOI 10.1016/j.tree.2016.09.005.
Hocking P.M. Unexpected consequences of genetic selection in broilers and turkeys: problems and solutions. *Br. Poult. Sci.* 2014;55(1):1-12. DOI 10.1080/00071668.2014.877692.
Hurst L.D. Fundamental concepts in genetics: genetics and the understanding of selection. *Nat. Rev. Genet.* 2009;10(2):83-93. DOI 10.1038/nrg2506.
Iglesias G.M., Canet Z.E., Cantaro H., Miquel M.C., Melo J.E., Miller M.M., Berres M.E., Fulton J.E. Mhc-B haplotypes in "Campero-Inta" chicken synthetic line. *Poult. Sci.* 2019;98(11):5281-5286. DOI 10.3382/ps/pez431.
Kaiser M.G., Deeb N., Lamont S.J. Microsatellite markers linked to *Salmonella enterica* serovar enteritidis vaccine response in young F1 broiler-cross chicks. *Poult. Sci.* 2002;81(2):193-201. DOI 10.1093/ps/81.2.193.
Katzman S., Kern A.D., Bejerano G., Fewell G., Fulton L., Wilson R.K., Salama S.R., Haussler D. Human genome ultraconserved elements

- are ultraselected. *Science*. 2007;317(5840):915. DOI 10.1126/science.1142430.
- Keller M.C., Visscher P.M., Goddard M.E. Quantification of inbreeding due to distant ancestors and its detection using dense single nucleotide polymorphism data. *Genetics*. 2011;189(1):237-249. DOI 10.1534/genetics.111.130922.
- Koenin M.E., Boonstra-Blom A.G., Jeurissen S.H. Immunological differences between layer and broiler type chickens. *Vet. Immunol. Immunophatol.* 2002;89(1-2):47-56. DOI 10.1016/S0165-2427(02)00169-1.
- Koonin E.V., Wolf Y.I. Constraints and plasticity in genome and molecular-phenome evolution. *Nat. Rev. Genet.* 2010;11(7):487-498. DOI 10.1038/nrg2810.
- Kosakovsky Pond S.L., Frost S.D. Not so different after all: a comparison of methods for detecting amino acid sites under selection. *Mol. Biol. Evol.* 2005;22(5):1208-1222. DOI 10.1093/molbev/msi105.
- Latorra D., Campbell K., Wolter A., Hurley J.M. Enhanced allele-specific PCR discrimination in SNP genotyping using 3' locked nucleic acid (LNA) primers. *Hum. Mutat.* 2003;22(1):79-85. DOI 10.1002/humu.10228.
- Li J.J., Wang Y., Yang C.W., Ran J.S., Jiang X.S., Du H.R., Hu Y.D., Liu Y.P. Genotypes of IFIH1 and IFIT5 in seven chicken breeds indicated artificial selection for commercial traits influenced antiviral genes. *Infect. Genet. Evol.* 2017;56:54-61. DOI 10.1016/j.meegid.2017.10.019.
- Ma Y., Gu L., Yang L., Sun C., Xie S., Fang C., Gong Y., Li S. Identifying artificial selection signals in the chicken genome. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196215. DOI 10.1371/journal.pone.0196215.
- Marchesi J.A.P., Buzanskas M.E., Cantão M.E., Ibelli A.M.G., Peixoto J.O., Joaquim L.B., Moreira G.C.M., Godoy T.F., Sbardella A.P., Figueiredo E.A.P., Coutinho L.L., Munari DP., Ledur M.C. Relationship of runs of homozygosity with adaptive and production traits in a paternal broiler line. *Animal*. 2018;12(6):1126-1134. DOI 10.1017/S1751731117002671.
- McQuillan R., Leutenegger A.L., Abdel-Rahman R., Franklin C.S., Pericic M., Barac-Lauc L., Smolej-Narancic N., Janicijevic B., Polasek O., Tenesa A., Macleod A.K., Farrington S.M., Rudan P., Hayward C., Vitart V., Rudan I., Wild S.H., Dunlop M.G., Wright A.F., Campbell H., Wilson J.F. Runs of Homozygosity in European Populations. *Am. J. Hum. Genet.* 2008;83(3):359-372. DOI 10.1016/j.ajhg.2008.08.007.
- Nguyen-Phuc H., Fulton J.E., Berres M.E. Genetic variation of major histocompatibility complex (MHC) in wild Red Junglefowl (*Gallus gallus*). *Poult. Sci.* 2016;95(2):400-411. DOI 10.3382/ps/pev364.
- Rozas J., Ferrer-Mata A., Sánchez-DelBarrio J.C., Guirao-Rico S., Librado P., Ramos-Onsins S.E., Sánchez-Gracia A. DnaSP 6: DNA Sequence Polymorphism Analysis of Large Data Sets. *Mol. Biol. Evol.* 2017;34(12):3299-3302. DOI 10.1093/molbev/msx248.
- Rubin C.-J., Zody M.C., Eriksson J., Meadows J.R., Sherwood E., Webster M.T., Jiang L., Ingman M., Sharpe T., Ka S., Hallböök F., Besnier F., Carlborg Ö., Bed'hom B., Tixier-Boichard M., Jensen P., Siegel P., Lindblad-Toh K., Andersson L. Whole-genome resequencing reveals loci under selection during chicken domestication. *Nature*. 2010;464(7288):587-591. DOI 10.1038/nature08832.
- Slawinska A., Siwek M. Meta - and combined - QTL analysis of different experiments on immune traits in chickens. *J. Appl. Genet.* 2013; 54(4):483-7. DOI 10.1007/s13353-013-0177-6.
- Smith J.M., Haigh J. The hitch-hiking effect of a favorable gene. *Genet. Res.* 1974;23(1):23-35. DOI 10.1017/S0016672308009579.
- Waterhouse A., Bertoni M., Bienert S., Studer G., Tauriello G., Gumienny R., Heer F.T., de Beer T.A.P., Rempfer C., Bordoli L., Lepore R., Schwede T. SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(W1):W296-W303. DOI 10.1093/nar/gky427.
- Yonash N., Cheng H.H., Hillel J., Heller D.E., Cahaner A. DNA microsatellites linked to quantitative trait loci affecting antibody response and survival rate in meat-type chickens. *Poult. Sci.* 2001;80(1):22-28. DOI 10.1093/ps/80.1.22.
- You Y., Moreira B.G., Behlke M.A., Owczarzy R. Design of LNA probes that improve mismatch discrimination. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(8):e60. DOI 10.1093/nar/gkl175.
- Zekarias B., Ter Huurne A.A., Landman W.J., Rebel J.M., Pol J.M., Gruys E. Immunological basis of differences in disease resistance in the chicken. *Vet. Res.* 2002;33(2):109-125. DOI 10.1051/vetres:2002001.
- Zerbino D.R., Achuthan P., Akanni W., Amode M.R., Barrell D., Bhai J., Billis K., Cummins C., Gall A., Girón C.G., Gil L., Gordon L., Haggerty L., Haskell E., Hourlier T., Izuogu O.G., Janacek S.H., Juettemann T., To J.K., Laird M.R., Lavidas I., Liu Z., Loveland J.E., Maurel T., McLaren W., Moore B., Mudge J., Murphy D.N., Newman V., Nuhn M., Ogeh D., Ong C.K., Parker A., Patricio M., Riat H.S., Schuilenburg H., Sheppard D., Sparrow H., Taylor K., Thormann A., Vullo A., Walts B., Zadissa A., Frankish A., Hunt S.E., Kostadima M., Langridge N., Martin F.J., Muffato M., Perry E., Ruffier M., Staines D.M., Trevanion S.J., Aken B.L., Cunningham F., Yates A., Flicek P. Ensembl 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D754-D761. DOI 10.1093/nar/gkx1098.
- Zhang L., Li P., Liu R., Zheng M., Sun Y., Wu D., Hu Y., Wen J., Zhao G. The identification of loci for immune traits in chickens using a genome-wide association study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0117269. DOI 10.1371/journal.pone.0117269.

ORCID ID

A.M. Borodin orcid.org/0000-0002-1478-1261
Ya.I. Alekseev orcid.org/0000-0002-1696-7684
K.E. Gerasimov orcid.org/0000-0003-3945-4969
N.V. Konovalova orcid.org/0000-0003-4316-1077
E.V. Terentjeva orcid.org/0000-0003-2777-0948

D.N. Efimov orcid.org/0000-0002-4152-2476
Zh.V. Emanuilova orcid.org/0000-0002-8855-2947
L.I. Tuchemskiy orcid.org/0000-0002-6951-2843
A.A. Komarov orcid.org/0000-0002-1026-7513
V.I. Fisinin orcid.org/0000-0003-0081-6336

Благодарности. Работа выполнена по государственному заданию ФГБУ Селекционно-генетический центр «Смена» № 075-01297-20-00 от 18.12.2019.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 02.03.2020. После доработки 31.08.2020. Принята к публикации 02.09.2020.