УДК 575.174.4

DOI: 10.31279/2222-9345-2018-7-32-59-64

Е. Н. Воронина, Е. А. Соколова, Н. А. Донченко, О. А. Фролова, Л. В. Ефимова

Voronina E. N., Sokolova E. A., Donchenko N. A., Frolova O. A., Efimova L. V.

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СВОЙСТВАМИ МОЛОКА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА¹

POLYMORPHIC GENE VARIANTS ASSOCIATED WITH THE PROPERTIES OF CATTLE MILK

Представлен обзор зарубежных и российских исследований по полиморфизму генов, ассоциированных с хозяйственно полезными признаками крупного рогатого скота различных пород, выявлению маркеров высокой молочной продуктивности и установлению их локализации в хромосомах. Современная геномная и маркерная селекция позволяет ускорить процесс качественного улучшения молочных стад крупного рогатого скота. Однако молекулярные механизмы образования молочной продуктивности крупного рогатого скота остаются не до конца изученными. У интродуцированных пород крупного рогатого скота, разводимых в других климатических и кормовых условиях, можно выявить иные маркеры, связанные с высокой молочной продуктивностью. В связи с чем проверка эффективности генетических маркеров, выявленных зарубежными исследователями, в условиях отдельно взятого региона является актуальной. Цель работы – изучение современных данных по полиморфным вариантам, влияющим на хозяйственные признаки крупного рогатого скота, и выявление наиболее перспективных для создания панели. Высокая молочная продуктивность обеспечивается сочетанием нескольких молекулярно-клеточных элементов продукции молока. Регулярное проведение ассоциативных исследований необходимо для смены приоритетов на положительный отбор крупного рогатого скота по одному маркеру, оказывающему прямое влияние на прибавку молочной продуктивности, и на отсекающий отбор по множеству маркеров, ассоциированных с негативным влиянием на молочную продуктивность, в части адаптивных реакций тканей и регуляции синтеза различных компонентов молока.

Ключевые слова: ген, селекция, молочная продуктивность, крупный рогатый скот, полиморфизм генов, полногеномный анализ.

An overview of foreign and Russian researches on genes polymorphism associated with the economic traits of various breeds' cattle, identifying markers of high milk productivity and establishing their localization in chromosomes is shown in the given paper. Modern genomic and marker selection allows speed up the process of qualitative improvement of cattle dairy herds. However, molecular mechanisms of the milk production formation in cattle remain not fully studied. Other markers associated with high milk production can be identified in the introduced breeds of cattle bred in other climatic and forage conditions. In this connection, verification of the effectiveness of genetic markers identified by foreign researchers in the conditions of a separate region is relevant. The purpose of the research is to study current data on polymorphic variants that affect the cattle economic traits and identify the most promising for the creation of a panel. High milk production is provided by a combination of several molecular-cell elements of milk production. Regular conducting of associative research is necessary to change priorities on the positive selection of cattle by one marker influencing the increase in milk production, and on the truncation selection on a variety of markers associated with a negative effect on milk productivity, in terms of adaptive tissue responses and coregulation of the synthesis of various milk components.

Key words: gene, selection, milk production, cattle, genes polymorphism, whole genome analysis.

Воронина Елена Николаевна –

кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории фармакогеномики
ФГБУН «Институт химической биологии
и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук»
г. Новосибирск
Тел.: 8(383)363-51-16
E-mail: voronina_l@mail.ru

Соколова Екатерина Алексеевна –

кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории фармакогеномики
ФГБУН «Институт химической биологии
и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук»
г. Новосибирск
Тел.: 8(383)363-51-16
E-mail: sokolova_ea@niboch.nsc.ru

Донченко Николай Александрович –

доктор ветеринарных наук,
руководитель подразделения
ФГБУН «Сибирский федеральный научный центр

Voronina Elena Nikolaevna –

Ph.D of Biological Sciences, Researcher
of Laboratory of Pharmacogenomics
FSBIN «Institute of Chemical Biology
and Fundamental Medicine of the Siberian branch
of the Russian Academy of Sciences»
Novosibirsk
Tel.: 8(383)363-51-16
E-mail: voronina_l@mail.ru

Sokolova Ekaterina Alekseevna –

Ph.D of Biological Sciences, Junior Researcher
of Laboratory of Pharmacogenomics
FSBIN «Institute of Chemical Biology
and Fundamental Medicine of the Siberian branch
of the Russian Academy of Sciences»
Novosibirsk
Tel.: 8(383)363-51-16
E-mail: sokolova_ea@niboch.nsc.ru

Donchenko Nikolay Alexandrovich –

Doctor of Veterinary Science, Head of the Division
FSBSI «Siberian Federal Scientific Center
for Agrobiotechnologies of the Russian Academy

¹ Работа выполнена при частичной поддержке проекта КП ФНИ СО РАН II.1 (ГЗ № 0309-2018-0018) «Новые подходы высокопроизводительного типирования структурных вариантов ДНК для селекционных исследований и разведения крупного рогатого скота, свиней и кур».

агробιοтехнологий РАН»
Новосибирский район, пос. Краснообск
Тел.: 8(383)348-14-40
E-mail: tbc2009@yandex.ru

Фролова Ольга Анатольевна –
младший научный сотрудник отдела разведения
сельскохозяйственных животных
Красноярский научно-исследовательский институт
животноводства – обособленное подразделение
ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
г. Красноярск
Тел.: 8(391)227-15-78
E-mail: kristal_o@bk.ru

Ефимова Любовь Валентиновна –
кандидат сельскохозяйственных наук,
ведущий научный сотрудник отдела разведения
сельскохозяйственных животных
Красноярский научно-исследовательский институт
животноводства – обособленное подразделение
ФГБНУ ФИЦ «Красноярский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук»
г. Красноярск
Тел.: 8(391)227-15-78
E-mail: ljubow_wal@mail.ru

of Sciences»
Novosibirsk district, Krasnoobsk village
Тел.: 8(383)348-14-40
E-mail: tbc2009@yandex.ru

Frolova Olga Anatolyevna –
Junior Research Scientist of the Department
of Farm Animals Breeding
Krasnoyarsk Research Institute of Animal Husbandry –
separate division of FSBDI FRC «Krasnoyarsk Scientific
Center of the Siberian branch
of the Russian Academy of Sciences»
Krasnoyarsk
Тел.: 8(391)227-15-78
E-mail: kristal_o@bk.ru

Efimova Lyubov Valentinovna –
Ph.D of Agricultural Sciences, Principal Research
Scientist of the Department of Farm Animals Breeding
Krasnoyarsk Research Institute of Animal Husbandry –
separate division of FSBDI FRC «Krasnoyarsk Scientific
Center of the Siberian branch
of the Russian Academy of Sciences»
Krasnoyarsk
Тел.: 8(391)227-15-78
E-mail: ljubow_wal@mail.ru

Глобализация производства продуктов питания, включая сельскохозяйственное производство, привела к тому, что неконкурентоспособные породы крупного рогатого скота, равно как и предприятия, эксплуатирующие животных с низкой экономической отдачей, рискуют утратить рентабельность производства. Одним из важнейших факторов конкурентоспособности сельского хозяйства в условиях открытого рынка является эффективность селекционных процессов [1].

Современная геномная и маркерная селекция является необходимым условием для обеспечения оптимальной экономической эффективности при производстве молока. С другой стороны, молекулярные механизмы обеспечения молочной продуктивности крупного рогатого скота остаются не до конца изученными. Более того, в условиях местной кормовой базы, климата даже интродуцированные породы крупного рогатого скота могут обеспечивать высокую молочную продуктивность, ассоциируемую с совершенно иными генетическими маркерами. В связи с этим эффективность маркерной и геномной селекции в условиях отдельно взятого региона требует, как минимум, проверки эффективности генетических маркеров, выявленных зарубежными исследователями.

Большинство важных хозяйственно полезных признаков сельскохозяйственных животных относится к полигенным, т. е. количественный уровень каждого из них генетически определяется аллельными вариантами множества локусов, разбросанных по всему геному [2]. Одним из наиболее важных хозяйственно полезных признаков крупного рогатого скота, наследуемость которого осуществляется по полигенному типу, является молочная продуктивность. В связи с этим создание панели наиболее значимых локусов для быстрого скрининга и отбора

наиболее перспективных производителей, имеющих в геноме маркерные гены, ассоциированные с высокой молочной продуктивностью, является актуальным.

Исследование популяционной структуры 9 российских пород крупного рогатого скота с помощью полногеномного анализа SNP выявило наличие трех групп: первая – европейско-монгольская (Turano-Mongolian), для нее зафиксированы генетические потоки от других российских, южно-европейских и восточно-азиатских пород, к ней относятся якутская и калмыкская породы; вторая группа – российская, показавшая европейскую родословную, возникшую из голштинской, коричневой швейцарской и красной датской пород, к ней относятся черно-пестрая, костромская и суксунская породы; третья группа имеет самый низкий уровень интрогрессии заграничных пород, к ней относятся холмогорская, ярославская, бестужевская, красная горбатовская [3].

Надо отметить, что в последние годы проводятся крупные интродукции зарубежных пород в российские хозяйства, из-за чего происходит постепенная метизация стад. На данный момент наблюдаются популяции крупного рогатого скота, голштинизированные на 80 % и более, которые нельзя рассматривать в качестве холмогорской и черно-пестрой пород, правильнее их относить к голштинской породе отечественной селекции [4].

Таким образом, основной акцент в поиске SNP, ассоциированных с хозяйственными признаками, следует сконцентрировать на статьях по голштинской породе, а также ассоциативных данных, выявленных для разных пород.

Цель работы – изучение современных данных по полиморфным вариантам, влияющим на хозяйственные признаки крупного рогатого скота, и выявление наиболее перспективных для создания панели.

Международный консорциум «1000 геномов коров»² собирает данные о сотнях тысяч однонуклеотидных полиморфных вариантах для разных пород. Ассоциативные полногеномные исследования помогают уточнить нуклеотидные замены, ассоциированные с хозяйственными признаками, для которых ранее были описаны QTL (локусы, ассоциированные с количественными признаками). Так, например, поиск полиморфных вариантов, являющихся «причиной» возникновения QTL для жирности молока (породы Fleckvieh (FV) and Holstein (HOL)), позволил установить, что для BTA14 и BTA20 основными кандидатами в функциональные полиморфные локусы являются DGAT1 (rs109326954, p.A232K) и GHR (rs385640152, p.F279Y) соответственно [5]. Также в данном исследовании были выявлены варианты гена микросомальной глутатион-S-трансферазы 1 (MGST1, microsomal glutathione S-transferase 1) для BTA5 (наименьшее значение уровня статистической значимости для rs208248675), которые ранее были показаны как ассоциированные с составом молока в Новой Зеландии, полиморфный вариант rs109193501 в гене альфа субъединицы казеина (CSN1S1, casein alpha s1) для BTA6 и полиморфный вариант rs381989107 в гене бета-лактоглобулина (LGB beta-lactoglobulin), также известном как белок эндометрия, ассоциированный с прогестатеном (PAEP, progesterone associated endometrial protein) для BTA11, который находится в сцеплении с двумя миссенс-мутациями (p.G80D and p.V134A) в этом же гене (rs110066229 и rs109625649), приводящих к формированию двух вариантов белка А и В лактоглобулина.

Дальнейшее проведение мета-анализа полногеномного поиска ассоциаций для процентного содержания жира и белка в трех породах выявило несколько локусов, которые влияют на состав молока во всех изученных породах (Braunvieh (BV), Fleckvieh (FV) и Holstein (HOL)). Самый высокий уровень значимости показали уже упомянутые варианты DGAT1 (rs109326954, p.A232K) и GHR (rs385640152, p.F279Y), а также ABCG2 (ATP binding cassette subfamily G member 2) (p.Y581S, rs43702337), который встречается только в голштинской породе. Также в топ-25 полиморфных вариантов, кроме описанных выше, входили rs209373883 в гене MGST1 (номер rs из единой группы сцепления различался для разных пород), rs136426342 в гене SLC37A1, rs137372738 в гене FASN (fatty acid synthase), rs208624037 в гене AGPAT6 (1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 6) [6].

В исследовании голштинской породы в США было также показано, что вариант GHR (rs385640152, p.F279Y) является ключевым для концентрации жира и белка в молоке. Также полиморфный вариант Ala232Glu в гене DGAT1 был определяющим в вариативности жирности молока [7]. Надо отметить, что данное исследование включало не только полногеномный

поиск ассоциаций, но и сегрегационный анализ для 30 семейств.

Еще один полногеномный поиск ассоциаций, проведенный во Франции для нескольких пород – Montbéliarde (MON), Normande (NOR) и Holstein (HOL), включал более 8 тысяч голов [8]. В данном исследовании оценивалось не только суммарное содержание белка, но и отдельных фракций белков – альфа-казеина, бета-казеина, каппа-казеина, альфа-лактоальбумина и бета-лактоглобулина. Несколько вариантов в геноме было выявлено для всех трех изучаемых пород (в генах SLC37A1, ALPL, PAEP и AGPAT6), однако в некоторых районах для каждой породы с наименьшим значением уровня статистической значимости фигурировали разные SNP (MGST1 на BTA5 и PICALM на BTA29), а также два QTL содержали по несколько значимых вариантов (DGAT1 на BTA14 и три области на BTA6 (область ABCG2, область около 46 Mbp и кластер гена казеина (CSN1S1, CSN2, CSN1S2, CSN3)).

Проведение мета-анализа полногеномных данных на 9662 особях молочного скота из пород голштинская, джерсейская, микс (кроссы между голштинской и джерсейской) и австралийской красной и других пород с использованием кластерного анализа и метода главных компонент позволил идентифицировать 21 SNP, группирующихся в два кластера по схожести влияния на хозяйственно полезные признаки. Один состоял из генов DGAT1 (ARS-BFGL-NGS-4939), MGST1 (BOVINEHD0500026655), PAEP (ARS-BFGL-NGS-31097) и GPAT4 (ARS-BFGL-NGS-57448), каждый из которых имеет аллели, ассоциированные со снижением количества молока и белка в молоке, но увеличением количества жира, что, как предполагают, связано с конкуренцией за «питательный субстрат» в молочной железе. А другой кластер состоял из генов CSN2 (BOVINEHD4100005283), MUC1 (BOVINEHD0300005120), GHR (BOVINEHD2000009021) и SDC2 (BOVINEHD1400019659), каждый из которых имеет аллели, ассоциированные с увеличением количества белка, но снижением выхода молока. Также в данном исследовании были выявлены SNP, представляющие гены CAPN1 (BOVINEHD2900013167) и CAST (BOVINEHD0700027958), влияющие на нежность говядины [9].

В 2016 году был проведен полногеномный поиск ассоциаций для российской популяции голштинской породы. Племенную ценность (Estimated Breeding Value, EBV) определяли по показателям молочной продуктивности и воспроизводительным качествам: удой за 305 суток лактации (MY), массовая доля жира (FC) и белка (PC), количество молочного жира (FY) и белка (PY), возраст первого отела (CA), трудность отела (CD), кратность осеменений (CR), продолжительность сервис-периода (DO) и стельности (GL), межотельный период (CI) [10]. Было выявлено два полиморфных варианта, ассоциированных с удоем и количеством молоч-

² <http://www.1000bullgenomes.com>

ного белка в 13 (rs29017970) и 17 хромосомах (ARS-BFGLNGS-50172). Для массовой доли жира было описано по два локуса в 9 и 14 хромосомах (BTA-104917, BTB-01604502, ARS-BFGLNGS-107379, ARS-BFGLNGS-4939), при этом локус на 14 хромосоме находится рядом с геном DGAT1, описанным в других исследованиях. Также уже известный локус на 5 хромосоме (BTA-58382) в гене SLC16A7 показал ассоциацию с количеством молочного белка.

В течение длительного времени большое количество исследований проводилось методом «генов-кандидатов». Часть из них была сконцентрирована на полиморфных вариантах, которые описаны выше, например варианты DGAT1 (rs109326954, p.A232K) и GHR (rs385640152, p.F279Y), показавшие ассоциацию с содержанием жира и белка в молоке в крупном ассоциативном исследовании голштинской породы в Китае (n=1222) [11] и Румынии (n=390) [12]. Однако важно отметить, что некоторые полногеномные исследования ассоциаций указывают на то, что данные варианты не являются казуальными, так как для разных пород варианты SNP, попадающие в топ ассоциированных из области данных генов, часто разные [8].

Вместе с тем некоторые из приведенных вариантов предполагают связь с другими особенностями формирования молока. Так, полиморфный вариант ABCG2 (p.Y581S, rs43702337) вовлечен в секрецию ряда лекарств в молоко – таких антибиотиков, как Fluoroquinolone и Enrofloxacin [13].

Ю. В. Мукий и др. в своем опыте прогено-типировали 103 быка голштинизированной черно-пестрой породы крупного рогатого скота ОАО «Невское» на наличие нуклеотидной замены C(G), находящейся в интроне гена KCNQ3, в

rs41580517. Ими было установлено доминирование аллеля G по сравнению с аллелем C в исследуемой выборке животных. Проанализированы данные по влиянию исследуемой замены на количество молочного жира и массовой доли жира в молоке дочерей быков по отношению к сверстницам. Оказалось, что при разных генотипах CC, GG, CG показатели молочной продуктивности у коров изменялись. А так как замена C/G находится в SNP rs41580517, то очевидна его ассоциация с содержанием жира в молоке коров. Таким образом, установлено влияние гена KCNQ3 на содержание жира в молоке коров черно-пестрой породы [14].

В таблице показаны несколько полиморфных вариантов генов, которые ассоциируются с показателями качества молока в нескольких полногеномных ассоциативных исследованиях.

Суммарно высокая молочная продуктивность обеспечивается сочетанием нескольких молекулярно-клеточных элементов продукции молока, таких как:

- 1) высокая активность ограниченного количества биохимических или клеточных реакций, обеспечивающих продукцию какого-то из компонентов молока;
- 2) повышение продукции остальных компонентов молока в качестве элемента поддержания гомеостаза (компонентного баланса молока) и обеспечивается сцепленной регуляцией продукции всех компонентов молока;
- 3) адаптивно-компенсаторная реакция со стороны различных органов и тканей в рамках обеспечения функциональной активности молочной железы необходимым количеством кислорода, аминокислотами, витаминами, АТФ и т. д.

Таблица – Полиморфные варианты генов, ассоциированные с молочной продуктивностью

Ген	SNP	Хромо-сома	Признак
DGAT1	rs109326954, p.A232K ARS-BF-GLNGS-4939	14	Массовая доля жира и белка, удой
GHR	rs385640152, p.F279Y BOVINEHD2000009021	20	Массовая доля жира и белка
MGST1	rs208248675 BOVINEHD0500026655	5	Массовая доля жира
CSN1S1	rs109817504	6	Массовая доля жира и белка
PAEP (LGB)	rs381989107 находится в сцеплении с двумя миссенс-мутациями (p.G80D and p.V134A) ARS-BFGL-NGS-31097	11	Показатели молочной продуктивности и массовая доля жира
ABCG2	rs43702337, p.Y581S	6	Массовая доля белка
SLC37A1	rs136426342	1	Массовая доля белка
FASN	rs137372738	19	Массовая доля жира
AGPAT6	rs208624037	27	Массовая доля жира
SLC16A7	Нармаp48395-BTA-58382	5	Количество молочного белка
TRAFFD1	ARS-BFGLNGS-50172	17	Удой за 305 суток, количество молочного белка
LOC104973750	Нармаp54246-rs29017970	13	Удой за 305 суток, количество молочного белка

С одной стороны, расширение количества анализируемых SNP должно повышать вероятность выявления «ключевой» ассоциации, позволяющей проводить маркерную селекцию на повышение молочной продуктивности коров, при условии, что именно эта ассоциация будет тем самым основным элементом, обеспечивающим значительный прирост синтеза одного из компонентов молока, при проведении положительного отбора. С другой стороны, элиминация «негативных» мутаций, которые затрагивают гены, вовлеченные во второй и третий элементы продукции молока, позволит с боль-

шей эффективностью реализовывать генетический потенциал молочной продуктивности коров.

Если гипотеза верна, то регулярное проведение ассоциативных исследований необходимо для смены приоритетов на положительный отбор крупного рогатого скота по одному маркеру, оказывающему прямое влияние на прибавку молочной продуктивности, и отсекающий отбор по множеству маркеров, ассоциированных с негативным влиянием на молочную продуктивность, в части адаптивных реакций тканей и корегуляции синтеза различных компонентов молока.

Литература

1. Теоретические аспекты обеспечения инфекционного благополучия в птицеводстве и свиноводстве путем использования методов селекции и молекулярно-генетического анализа ДНК / В. Н. Афонюшкин, Н. А. Донченко, П. В. Бушмелева, М. А. Барсукова, О. А. Фролова // Ветеринарный врач. 2018. № 4. С. 63–67.
2. Современные методы генетического контроля селекционных процессов и сертификация племенного материала в животноводстве : учеб. пособие / Н. А. Зиновьева, П. М. Кленовицкий, Е. А. Гладырь, А. А. Никишов. М. : РУДН, 2008. С. 9.
3. Whole-genome SNP analysis elucidates the genetic structure of Russian cattle and its relationship with Eurasian taurine breeds / A. A. Sermyagin [et al.] // Genet. Sel. Evol. 2018. Vol. 50, № 1. Dec. P. 3.
4. Evaluation of current gene pool of Kholmogor and Black-and-white cattle breeds based on whole genome SNP analysis / A. V. Dotsev [et al.] // Vavilov J. Genet. Breed. 2018. Vol. 22, № 6. Sep. P. 742–747.
5. Evaluation of the accuracy of imputed sequence variant genotypes and their utility for causal variant detection in cattle / H. Pausch [et al.] // Genet. Sel. Evol. 2017. Vol. 49, № 1. P. 1–14.
6. Meta-analysis of sequence-based association studies across three cattle breeds reveals 25 QTL for fat and protein percentages in milk at nucleotide resolution / H. Pausch, R. Emmerling, B. Gredler-Grandl, R. Fries, H. D. Daetwyler, M. E. Goddard // BMC Genomics. 2017. Vol. 18, № 1. P. 1–11.
7. Determination of quantitative trait nucleotides by concordance analysis between quantitative trait loci and marker genotypes of US Holsteins / J. I. Weller [et al.] // J. Dairy Sci. 2018. Vol. 101, № 10. Oct. P. 9089–9107.
8. Within-breed and multi-breed GWAS on imputed whole-genome sequence variants reveal candidate mutations affecting milk protein composition in dairy cattle / M. P. Sanchez [et al.] // Genet. Sel. Evol. 2017. Vol. 49, № 1. P. 1–16.

References

1. Theoretical aspects of infectious well-being in poultry and pig breeding through the use of breeding methods and molecular genetic analysis of DNA / V. N. Afonyushkin, N. A. Donchenko, P. V. Bushmeleva, M. A. Barsukova, O. A. Frolova // Veterinary doctor. 2018. № 4. P. 63–67.
2. Modern methods of genetic control of breeding processes and certification of breeding material in animal husbandry : training manual / N. A. Zinovieva, P. M. Klenovitsky, E. A. Gladyr, A. A. Nikishov. M. : PUPP, 2008. P. 9.
3. Whole-genome SNP analysis elucidates the genetic structure of Russian cattle and its relationship with Eurasian taurine breeds / A. A. Sermyagin [et al.] // Genet. Sel. Evol. 2018. Vol. 50, № 1. Dec. P. 3.
4. Evaluation of current gene pool of Kholmogor and Black-and-white cattle breeds based on whole genome SNP analysis / A. V. Dotsev [et al.] // Vavilov J. Genet. Breed. 2018. Vol. 22, № 6. Sep. P. 742–747.
5. Evaluation of the accuracy of imputed sequence variant genotypes and their utility for causal variant detection in cattle / H. Pausch [et al.] // Genet. Sel. Evol. 2017. Vol. 49, № 1. P. 1–14.
6. Meta-analysis of sequence-based association studies across three cattle breeds reveals 25 QTL for fat and protein percentages in milk at nucleotide resolution / H. Pausch, R. Emmerling, B. Gredler-Grandl, R. Fries, H. D. Daetwyler, M. E. Goddard // BMC Genomics. 2017. Vol. 18, № 1. P. 1–11.
7. Determination of quantitative trait nucleotides by concordance analysis between quantitative trait loci and marker genotypes of US Holsteins / J. I. Weller [et al.] // J. Dairy Sci. 2018. Vol. 101, № 10. Oct. P. 9089–9107.
8. Within-breed and multi-breed GWAS on imputed whole-genome sequence variants reveal candidate mutations affecting milk protein composition in dairy cattle / M. P. Sanchez [et al.] // Genet. Sel. Evol. 2017. Vol. 49, № 1. P. 1–16.

9. Genome-wide comparative analyses of correlated and uncorrelated phenotypes identify major pleiotropic variants in dairy cattle / R. Xiang, I. M. MacLeod, S. Bolormaa, M. E. Goddard // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, № 1. P. 1–12.
10. Полногеномный анализ ассоциаций с продуктивными и репродуктивными признаками у молочного скота в Российской популяции голштинской породы / А. А. Сермягин [и др.] // *Sel'skokhozyaistvennaya Biol.* 2016. Vol. 51, № 2. P. 182–193.
11. Effects of DGAT1 and GHR on milk yield and milk composition in the Chinese dairy population / D. Sun, J. Jia, Y. Ma, Y. Zhang, Y. Wang, Y. Yu // *Anim. Genet.* 2009. P. 997–1000.
12. Influence of DGAT1 K232A Polymorphism on Milk Fat Percentage and Fatty Acid Profiles in Romanian Holstein Cattle / A. Tăbăran [et al.] // *Anim. Biotechnol.* 2015. Vol. 26, № 2. P. 105–111.
13. Effect of bovine ABCG2 Y581S polymorphism on concentrations in milk of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin / J. A. Otero, D. García-Mateos, A. de la Fuente, J. G. Prieto, A. I. Álvarez, G. Merino // *J. Dairy Sci.* 2016. Vol. 99, № 7. P. 5731–5738.
14. Мукий Ю. В., Емельянов И. В. Влияние гена KCNQ3 на содержание жира в молоке коров // *Вестник Новгородского государственного университета.* 2014. № 76. С. 12–14.
9. Genome-wide comparative analyses of correlated and uncorrelated phenotypes identify major pleiotropic variants in dairy cattle / R. Xiang, I. M. MacLeod, S. Bolormaa, M. E. Goddard // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, № 1. P. 1–12.
10. A full genomic analysis of associations with productive and reproductive traits in dairy cattle in the Russian Holstein population / A. A. Sermyagin [et al.] // *Sel'skokhozyaistvennaya Biol.* 2016. Vol. 51, № 2. P. 182–193.
15. Effects of DGAT1 and GHR on milk yield and milk composition in the Chinese dairy population / D. Sun, J. Jia, Y. Ma, Y. Zhang, Y. Wang, Y. Yu // *Anim. Genet.* 2009. P. 997–1000.
16. Influence of DGAT1 K232A Polymorphism on Milk Fat Percentage and Fatty Acid Profiles in Romanian Holstein Cattle / A. Tăbăran [et al.] // *Anim. Biotechnol.* 2015. Vol. 26, № 2. P. 105–111.
17. Effect of bovine ABCG2 Y581S polymorphism on concentrations in milk of enrofloxacin and its active metabolite ciprofloxacin / J. A. Otero, D. García-Mateos, A. de la Fuente, J. G. Prieto, A. I. Álvarez, G. Merino // *J. Dairy Sci.* 2016. Vol. 99, № 7. P. 5731–5738.
14. Muky Yu. V., Yemelyanov I. V. Influence of the KCNQ3 gene on the fat content in cow's milk // *Bulletin of Novgorod State University.* 2014. № 76. P. 12–14.