

ГЕНЕТИКА, БИОТЕХНОЛОГИЯ

Обзорная статья

УДК 636.2:636.082:636.082.2

doi: 10.26897/2949-4710-2023-2-37-48



Маркер-ассоциированная и геномная селекция мясного скота

Марина Ивановна Селионова¹, Лилия Валерьевна Евстафьева¹,
Елена Николаевна Коновалова², Елена Валентиновна Белая³

¹ Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева, г. Москва, Россия

² Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста, г. Москва, Россия

³ Белорусский государственный педагогический университет имени М. Танка, г. Минск, Беларусь

Автор, ответственный за переписку: Марина Ивановна Селионова, selionova@rgau-msha.ru

Аннотация. В статье представлен обзор современных генетических технологий для совершенствования продуктивных качеств и прогнозирования племенной ценности мясного скота. В частности, в маркере ассоциированной селекции наиболее перспективным является отбор по желательным генотипам в генах миостатина (*MSTN*), кальпаина (*CAPN*), кальпастатина (*CAST*), гормона роста (*GH*), лептина (*LEP*), тироглобулина (*TG*), белка, связывающего жирные кислоты (*FABP*), С-рецептора ретиновой кислоты (*RORC*), диацил-глицерол-ацилтрансферазы (*DGAT1*), стерол-С₆ десатуразы (*SCD*). Современным и значительно более прогрессивным подходом является метод одношагового геномного наилучшего линейного несмещенного прогноза (Single Step Genomic Best Linear Unbiased Predictions, ssGBLUP), с помощью которого рассчитывается геномная оценка племенной ценности (Genomic Estimated Breeding Value, GEV) с использованием данных генотипирования ДНК-чипом, фенотипа и родословной. Для поиска новых генов продуктивности мясного скота в настоящее время более информативным признан полногеномный анализ ассоциаций (genome-wide association study, GWAS), основанный на использовании генетических маркеров, распределенных по всему геному и находящимся в неравновесном сцеплении, по меньшей мере – с одним из количественных признаков. Выявлены новые гены, ассоциированные с живой массой в разные периоды онтогенеза, среднесуточным приростом живой массы, остаточным потреблением корма, весом туши и содержания в ней мякоти. Большинство идентифицированных генов контролирует процессы клеточного деления, липидного и углеводного обмена. Накопление данных по полногеномным ассоциативным исследованиям и экзомному секвенированию способствовало развитию новых методов генетического анализа – геномной онтологии и геномных сетей. Использование геномных сетей привело к первому детальному пониманию генетической основы формирования сложных фенотипических признаков на основе сложного взаимодействия регуляторных сетей «главных» и «периферических» генов, контролирующих развитие определенного признака.

Ключевые слова: мясной скот, маркер-ассоциированная селекция, геномная селекция, полногеномный анализ ассоциаций, гены-кандидаты признаков продуктивности, геномные сети.

Для цитирования. Селионова М.И., Евстафьева Л.В., Коновалова Е.Н., Белая Е.Н. Маркер-ассоциированная и геномная селекция мясного скота // Тимирязевский биологический журнал. – 2023. – № 2. – С. 37-48. <http://dx.doi.org/10.26897/2949-4710-2023-2-37-48>

© Селионова М.И., Евстафьева Л.В., Коновалова Е.Н., Белая Е.Н., 2023

GENETICS, BIOTECHNOLOGY

Review article

doi: 10.26897/2949-4710-2023-2-37-48



Marker-assisted and Genomic Selection of Beef Cattle

Marina I. Selionova¹, Liliya V. Evstaf'eva¹, Elena N. Konovalova², Elena V. Belaya³

¹ Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy, Moscow, Russia

² Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst, Moscow, Russia

³ Belarusian State Pedagogical University named after Maxim Tank, Minsk, Belarus

Corresponding author: Marina I. Selionova, selionova@rgau-msha.ru

Abstract. This article provides an overview of modern genetic technologies for improving production traits and predicting breeding value in beef cattle. In particular, in marker-assisted selection the most promising is the selection

by desirable genotypes in the genes of myostatin (*MSTN*), calpain (*CAPN*), calpastatin (*CAST*), growth hormone (*GH*), leptin (*LEP*), thyroglobulin (*TG*), fatty acid binding protein (*FABP*), retinoic acid C-receptor (*RORC*), diacyl-glycerol acyl-transferase (*DGATI*), sterol-Co desaturase (*SCD*). A modern and much more advanced approach is the Single Step Genomic Best Linear Unbiased Predictions (ssGBLUP) method, which calculates a Genomic Estimated Breeding Value (GEBV) using DNA chip genotyping, phenotype and pedigree data. Genome-wide association studies (GWAS), based on the use of genetic markers distributed throughout the genome and in non-equilibrium linkage with at least one of the quantitative traits, are currently recognised as more informative for finding new genes for beef cattle productivity. New genes associated with live weight at different stages of ontogenesis, average daily live weight gain, residual feed intake, carcass weight and flesh content have been identified. Most of the identified genes control cell division, lipid and carbohydrate metabolism. The accumulated data on full-genome association studies and exome sequencing led to new methods of genetic analysis – gene ontology and gene networks. The use of gene networks provided the first detailed understanding of the genetic basis for the formation of complex phenotypic traits based on the complex interaction of regulatory networks of “major” and “peripheral” genes controlling the development of a particular trait.

Key words: beef cattle, marker-assisted selection, genomic selection, genome-wide association study, candidate genes for productivity traits, gene networks

For citation. Selionova M.I., Evstaf'eva L.V., Konovalova E.N., Belaya E.N. Marker-assisted and Genomic Selection of Beef Cattle. Timiryazev Biological Journal. 2023; 2: 37-48. (In Rus.) <http://dx.doi.org/10.26897/2949-4710-2023-2-37-48>

Введение

В настоящее время одним из перспективных приемов ускорения темпов совершенствования продуктивных качеств и прогнозирования племенной ценности сельскохозяйственных животных вообще, и мясного скота в частности, является маркер-ассоциированная (marker-assisted selection, MAS) и геномная селекция (genomic selection, GS). Она основана на знании о взаимосвязи между генотипом и фенотипом, позволяет практически сразу после рождения прогнозировать племенную ценность животных и отбирать для разведения наиболее перспективных особей.

Известно, что большинство хозяйственно ценных селекционных признаков носит полиморфный и полигенный характер, то есть контролируется многими генами и их аллельными вариациями. Поэтому локус количественного признака (Quantitative Trait Loci, QTL) является участком ДНК, либо содержащим гены, либо сцепленным с генами, которые отвечают за тот или иной количественный признак. Для поиска ассоциаций с признаками продуктивности мясного скота доказаны высокая информативность однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP) и их сканирование по всему геному [1-3]. Несмотря на значимые успехи в разработке подходов к полногеномному прогнозированию QTL, все еще остаются нерешенными вопросы, связанные с пониманием эффектов воздействия нуклеотидных замен на системы организма и регуляцию клеточных процессов, а также вопросы о том, как эти процессы связаны между собой [4, 5].

Маркер-ассоциированная селекция

В маркер-ассоциированной селекции мясного скота наиболее перспективными маркерами признаны гены миостатина (*MSTN*), кальпаина (*CAPN*), кальпастатина (*CAST*), гормона роста (*GH*), лептина (*LEP*), тироглобулина (*TG*), белка, связывающего жирные кислоты (*FABP*), С-рецептора ретиновой кислоты (*RORC*), диацил-глицерол-ацилтрансферазы (*DGATI*), стерол-Со десатуразы (*SCD*) [6-10]. Генотипирование по указанным генам включено в селекционные программы в странах Америки, Европы и Австралии [11, 12].

Одним из самых изученных для прогнозирования мясной продуктивности и наиболее используемым в селекции мясного скота является *MSTN*, ингибирующий рост мышечных волокон. Доказано, что феномен «двойного мускульного фенотипа», выявленный у бельгийской голубой породы скота, контролируется *MSTN* [13]. Исследования, проведенные на других породах мясного скота, показали целесообразность генотипирования SNP в гене миостатина для отбора животных с лучшими показателями мясной продуктивности без снижения качества говядины [14-17].

Другим важным генетическим маркером для использования в селекционных программах мясного скота являются гены *CAPN* и *CAST*. Установлено, что они контролируют процесс автолиза в мышечных волокнах, который обеспечивает проявление эффекта нежности мяса. Это стало обоснованием целесообразности генотипирования по данным генам для наиболее распространенных коммерческих пород мясного скота как во многих странах мира, так и в России [18-20].

Выявлены ассоциации генов *LEP*, *FABP*, *RORC*, *DGATI* и *SCD* с различной интенсивностью отложения жира между мышечными волокнами, что определяет разную выраженность мраморности

говядины [21-23]. Тестирование по данным генам, а также на отсутствие генетических дефектов стало рекомендуемым для отбора и целенаправленного подбора животных, в генотипе которых присутствуют желательные для селекции аллели [24-26].

Геномная селекция

ДНК-чипы. Полногеномный анализ ассоциаций

В последнее десятилетие более перспективным и информативным признан полногеномный анализ ассоциаций (genome-wide association study, GWAS). При этом стоит отметить, что GWAS как метод начал использоваться уже после применения таких биоинформатических технологий, как генная онтология и генные сети (Gene Ontology, GeneNetwork), о которых сказано ниже. GWAS представляет собой дальнейшее развитие метода маркер-ассоциированной селекции и основывается на использовании генетических маркеров, распределенных по всему геному и находящихся в неравновесном сцеплении (linkage disequilibrium, LD), по меньшей мере – с одним из количественных признаков (QTL) [27-29].

Крупномасштабное генотипирование с покрытием всего генома стало возможным после разработки чипа BovineSNP50 BeadChip. Этому предшествовала огромная работа по секвенированию генома крупного рогатого скота (герефордская порода), который был завершен в 2009 г. Международным консорциумом (Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium (BGSAC), объединившим более 300 ученых из 25 стран мира во главе с Национальными институтами здравоохранения (National Institutes of Health) и Министерством сельского хозяйства США (U.S. Department of Agriculture). Размер генома составляет около 3 млрд пар оснований, включает в себя около 22000 генов, из которых 14000 являются общими для всех видов млекопитающих, и это один из самых крупных из когда-либо секвенированных геномов [30].

Для создания SNP-чипа был проведен широкий ресиквенс генома 392 животных 14 молочных и мясных пород крупного рогатого скота, 166 животных африканских пород и двух гибридных пород: Bos Taurus x Bos Indicus [31]. В результате было обнаружено 444792 SNP, из которых отобрано 54000 SNP с высокой степенью детектирования и частотой минорного аллеля (Minor Allele Frequency, MAF) более 5%. Данные SNP были использованы для разработки чипа, ставшего «золотым стандартом» в области генотипирования и получившего название BovineSNP50 BeadChip компании Иллюмина (Illumina Corporation, San Diego, CA).

Следует отметить, что полногеномное секвенирование геномов крупного рогатого скота продолжается до настоящего времени. Наиболее известным является проект «1000 Bulls Genome Project», цель которого – всесторонне охарактеризовать внутри- и межпородное генетическое разнообразие [32]. Идентифицировано несколько миллионов SNP, на основе которых компания Illumina анонсировала чипы малой (Bovine 3K и 6K, 2900 и 6909 SNP) и высокой плотности Bovine HD (777962 SNP). Позже были разработаны кастомные версии чипов: GGP (GeneSeek Inc.) и IDB (ICBF), которые включают в себя мажорные гены, мутации и рецессивные аллели.

Стоит отметить, что компания Illumina не является монополистом на рынке ДНК-чипов. Так, компания Affymetrix (Santa Clara, CA) предложила чипы высокой плотности для некоторых видов животных включая крупный рогатый скот: Axiom Genome – WideBos 1 ArrayPlate (648855 SNP). В настоящее время разрабатывается отечественный чип для генотипирования крупного рогатого скота [33].

Развитие генетических технологий, совершенствование методов обработки больших данных стали основой для начала внедрения геномной селекции в животноводстве. В 2004 г. в США был запущен первый проект, который получил финансовую поддержку на государственном уровне. Он оказался самым успешным биотехнологическим проектом за последние десятилетия XX в. благодаря организаторским способностям Курта Ван Тассела. Совместная работа Департамента государственного развития Министерства сельского хозяйства США (USDA-ARS), университетов и корпорации Illumina (Illumina Corporation, San Diego, CA) позволила создать платформу для доступного полногеномного генотипирования животных [34].

Сегодня геномный отбор рассматривается как отбор по генетическим маркерам, покрывающим весь геном, которые находятся в неравновесной связи хотя бы с одним из всех количественных признаков. Научное обоснование возможности геномного отбора представили Т.Н.Е. Meuwissen и соавторы, которые использовали смоделированные данные для анализа с большим количеством равномерно расположенных маркеров, пытаясь идентифицировать не QTL, а некоторые маркеры, которые случайно оказались тесно связанными с QTL. Расчеты включали в себя гаплотипы, анализ проводился методами BayesA и BayesB, которые предполагали различное распределение эффектов гаплотипов. После генотипирования 2200 животных исследователями была получена точность прогнозирования племенной ценности на уровне 0,85, что продемонстрировало перспективность использования данного подхода в животноводстве [35].

Методы, использующие либо эффекты SNP, либо геномные отношения, первоначально включали в себя анализ данных с использованием многоступенчатой модели, где генетическая оценка методом BLUP с использованием родословной сопровождалась извлечением фенотипов генотипированных животных, их геномным анализом и созданием индекса племенной ценности, который объединял результаты BLUP и геномного анализа [36]. Затем, параллельно с развитием технологий генотипирования, совершенствовались и прогнозные модели, использующие результаты генотипирования и BLUP. Накопление большого количества генотипов ведущими странами интенсивного молочного животноводства: США – более 2 млн генотипов (<https://www.uscdcb.com/>), Ирландия – более 1 млн генотипов (<https://www.icbf.com/wp/>), EuroGenomics (Германия, Франция, Голландия, Бельгия, Дания, Швеция, Финляндия, Польша, Испания) – более 1,6 млн (<http://www.eurogenomics.com/>), – потребовало разработки более эффективных методов обработки данных и построения прогнозных моделей.

Поскольку геномная информация может быть выражена в виде геномных взаимоотношений, было предложено заменить многоступенчатую модель оценки одноступенчатой моделью, которая дополнила BLUP матрицей отношений, объединяющей родословные и геномные данные [37]. Комбинированная матрица была впервые представлена в 2009 г. A.A. Legarra с соавт. [38], а полный анализ с использованием так называемого одношагового геномного BLUP (ssGBLUP), который используется до настоящего времени [39, 40], был продемонстрирован в 2010 г. I. Aguilar с соавт.

Разработанные перспективные модели позволили построить матрицу генотипов в соответствии с количеством маркеров, а не с количеством животных (SNP BLUP), использовать родословную и геномную структуру родства в едином расчетном пространстве (ssGBLUP), оптимизировать работу крупномасштабных баз данных за счет разделения потомства (APY) [41, 42].

При разработке моделей геномного отбора основное внимание уделяли тестированию моделей для повышения точности – в частности, повышению точности прогнозирования путем отбора отдельных SNP (или дифференциального взвешивания), предполагая, что большинство QTL-ассоциированных SNP могут быть идентифицированы по данным SNP.

Стандартным инструментом для традиционных GWAS является модель, в которой один маркер анализируется однократно как фиксированный эффект [40, 43]. Например, часто используемой эффективной смешанной моделью для GWAS является EMMAX. С тем, чтобы уменьшить ложные сигналы ввиду структуры популяции, в модель добавляется эффект животного с использованием родословной или данных полногеномного генотипирования [44, 45].

В качестве альтернативы во многих исследованиях используются байесовские методы – такие, как BayesB или BayesR, когда все SNP рассматриваются вместе, интерпретируя большие сигналы как маркеры для близлежащих QTL, в то время как в предыдущих исследованиях определяли значимость SNP с помощью Р-значения.

В последние годы в полногеномных ассоциативных исследованиях, как правило, оцениваются соотношения объясненной дисперсии (объясненной вариации) на участок генома, например, размером 1 Мб. При этом анализ влияния каждого маркера при прогнозировании племенной ценности или при определении ассоциаций происходит одновременно с другими маркерами. Безусловно, каждый SNP несет определенную долю компоненты генетической изменчивости, однако предполагается, что при влиянии множества SNP сумма всех эффектов незначительна. Поэтому данное обстоятельство не является ограничением для проведения полногеномного анализа ассоциаций по изучаемым показателям продуктивности животных [46].

Поиск генов-кандидатов признаков продуктивности мясного скота

Применение GWAS позволяет получить достаточно широкий спектр данных о SNP, ассоциированных с различными признаками, в том числе с признаками продуктивности крупного рогатого скота мясного направления. Так, при использовании чипа высокой плотности (Illumina 778K HD) выявлено 18 значимых SNP и 5 новых генов-кандидатов мясной продуктивности в породе шароле [47].

При изучении эффективности трансформации корма для мясного скота на основе полногеномного подхода было установлено, что точность поиска QTL и выявление SNP, ассоциированных с потреблением корма и сухого вещества рациона, среднесуточным приростом, были выше при использовании чипа высокой плотности (Illumina 778K HD), чем при средней плотности (Illumina Bovine SNP50) [48]. В то же время использование чипов средней плотности также позволяет выявить SNP, демонстрирующие высокодостоверную связь со среднесуточными приростами и потреблением корма у ангусского, пьемонтского и шароле-ского скота и их помесей в различном сочетании [49, 50].

В работе R.G. Mateescu с соавт. для проведения GWAS животные абердин-ангусской породы были генотипированы с использованием Bovine SNP50 Infinium II BeadChip и проанализированы на признаки туши, качества и состава мяса. Всего для анализа было использовано 40 875 SNP. Установлена ассоциация

rs110527224 с интрамускулярным жиром, rs43319236, локализованного в пределах гена *PAX7*, с содержанием калия в мышцах, rs41996463, локализованного во внегенном пространстве, с содержанием карнозина в мышечной ткани [51]. Установлена ассоциация rs41595968 с признаками роста, туши и качества мяса у молодняка пород ангус, шароле, герефорд, симментальской, лимузин и гибридов ангус-герефорд, ангус-симментальской, шароле-ангус [52, 53].

В исследовании, проведенном на животных мясной породы скота канчим (Canchim) и их помесях с породой шароле ($n = 285$), были выявлены геномные регионы, ассоциированные с живой массой при рождении, в возрасте 210 (при отъеме) и 420 дней, соответственно 4, 12 и 10 SNP. Идентификация участков на расстоянии 250 кб от выявленных SNP показала наличие генов *DPP6* (dipeptidyl-peptidase 6) и *CLEC3B* (C-type lectin domain family 3 member B). Генная аннотация позволила определить участие данных генов в функциях развития мозга и скелета. Авторы делают заключение о том, что дальнейшие исследования позволят получить новые знания для раскрытия генетической архитектуры, лежащей в основе признаков роста у крупного рогатого скота мясных пород [54].

Однонуклеотидный полиморфизм rs29013292, локализованный во внегенном пространстве, идентифицирован Saatchi с соавт. как ассоциированный с живой массой в возрасте 12 мес. у 10 пород крупного рогатого скота в США (выборка составила 18274 животных, в том числе 3570 черных ангусов, 1761 красный ангус, 1328 брангусов, 200 шароле, 1374 гельбви, 2779 герефордов, 2239 лимузинов, 328 шортгорнов, 574 мейн-анжуйских и 4124 симментальских) [55].

Выполненные исследования с использованием чипа средней плотности (GeneSeek GGP Bovine 150 K), включающего в себя 150 000 SNP, позволили выявить в породах казахская белоголовая и аулиекольская соответственно 119 и 49 QTL-ассоциированных SNP с живой массой при рождении, 6 и 12 мес. Из них 58 и 9 SNP – полногеномных, 61 и 40 SNP – суггестивных. Их аннотация, показала, что генная архитектура живой массы в 6 мес. у казахской белоголовой породы определяется генами *ABLM1*, *RORA*, *INPP1*, *TCF20*, *NSBTAG00000051006*, *COL13A*, *KCNIP4*, *GABRR3*, *PAX7*, *TG*, у аулиекольской породы – *ENSBTAG00000032603*, *ATP13A1*, *DLGAP1*, *TRHDE*, *EIF5B*, *MCTP2*, *AFF3*, и *CLEC16A*, которые контролируют клеточные процессы, процессы биологической регуляции и общего метаболизма. Среди молекулярных функций белков этих генов большая доля приходится на функцию связывания, катализа и транспорта [56, 57].

Исследования геномной ассоциации для таких признаков, как остаточное потребление корма, суточное потребление сухого вещества, среднесуточный прирост и масса тела, были проведены в популяции 7573 животных из нескольких пород мясного скота, разводимых в Канаде, на основе 7853211 последовательностей всего генома. Результаты GWAS были использованы для выяснения генетической архитектуры признаков, связанных с эффективностью кормления у мясного скота. Установлено, что 20 генов-кандидатов, в том числе *PLA2G2A*, *PARD3*, *PTHLH*, *CMAS*, *GRPR*, *LGALS1*, *KDM8*, *NGFR*, *PLEKHA3*, *PIGP*, *ST8SIA1*, *PIK3CB*, *PPARGC1B*, *PPARGC1A*, *UGT2B17*, *PDK2*, *MRAS*, *BMP7*, *BID* и *MAPK1*, были общими для таких признаков, как суточное потребление сухого вещества и среднесуточный прирост. Функциональная аннотация выявленных генов показала, что они ассоциированы с углеводным обменом, а именно: с процессами поглощения моносахарида, окисления D-глюкозы, синтезом сиаловой кислоты, синтезом и поглощением углеводов. Для всех четырех признаков установлено 24 гена-кандидата, связанных с липидным обменом, включая *TFCP2L1*, *CLEC11A*, *P2RY13*, *DHRS4*, *BID*, *PIK3CB*, *NGFR*, *PLEKHA3*, *ST8SIA1*, *PARD3*, *PPARGC1B*, *CNTFR*, *ACSL6*, *MAPK1*, *MOGAT2*, *PIGP*, *BMP7*, *CFTR*, *ERLIN1*, *PLA2G2A*, *LGALS1*, *NR5A1*, *PPARGC1A* и *UGT2B17* [58].

С использованием нескольких методов геномного анализа: General Linear Model (GLM), Mixed Linear Model (MLM), Fixed and Random Model Circulating Probability Unification (FarmCPU), Bayesian-Information and Linkage-Disequilibrium Iteratively Nested Keyway (BLINK), генотипирования с помощью GGP Bovine 100 K BeadChip, – был проведен GWAS для признака «Вес туши» у мясного скота, разводимого в тропиках. Значимые SNP были выявлены в генах-кандидатах *EIF5*, *RGS20*, *TCEA1*, *LYPLA1* и *MRPL15*, для которых в ранее выполненных исследованиях также были определены ассоциации с признаками, связанными с энергией роста, массой туши и потреблением корма у нескольких пород крупного рогатого скота. При этом было показано, что две мультилокусные модели: FarmCPU и BLINK – превосходили однолокусные модели GLM и MLM [59].

Примененный GWAS для массы тела, среднесуточного прироста, выхода туши и содержания в ней мякоти у 1690 особей альпийской породы крупного рогатого скота Rendena позволил идентифицировать 8 значимых и 47 предположительно ассоциированных SNP, расположенных в 14 аутосомных хромосомах. При этом 3 наиболее значимые и 16 предполагаемых SNP были ассоциированы со среднесуточным приростом живой массы и располагались на 10 хромосоме. Среди значимых SNP некоторые были картированы внутри генов – таких, как *SLC12A1*, *CGNL1*, *PRTG* (*ADG*), *LOC513941* (*CF*), *NLRP2* (*CF* и *DP*), *CDC155* (*DP*). Авторы указывают, что расширение геномных исследований на местных породах может выявить до сих пор не обнаруженные генетические ассоциации [60].

GWAS для таких важных признаков, как остаточное потребление корма, среднесуточный прирост у ирландского мясного скота ($n = 1492$), позволил выявить 24 SNP, ассоциированных с изученными признаками. Полиморфизм rs43555985, расположенный в гене *GFRA2*, показал самую высокую ассоциацию с остаточным потреблением корма. Анализ экспрессионных количественных локусов (eQTL) для выявления функциональных эффектов полиморфизма в гене *GFRA2* установил, что он был связан с повышенной экспрессией в печени и оказывал влияние на базальную скорость метаболизма [61].

Генные сети

Большое количество выполненных исследований по проведению полногеномных ассоциативных исследований, а в последнее время – и экзомного секвенирования, привело к первому детальному пониманию генетической основы формирования сложных признаков. И на этом этапе в постгеномной информатике большое значение приобретает понятие «генная сеть». Под генной сетью понимается группа координированно функционирующих генов, обеспечивающих формирование фенотипических признаков организма: молекулярных, биохимических, физиологических [62, 63].

Разработаны и постоянно совершенствуются методы реконструкции генных сетей различных функционально важных метаболических систем организма. На основе аннотации многочисленных, подчас весьма разрозненных экспериментальных данных, полученных методами структурной и функциональной геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики, разработана специальная технология реконструкции генной сети человека, животных и растений. С ее помощью создана база данных GenNet (<http://www.wmgs.bionet.nsc.ru/mgs/gnw/genenetworks.shtml>). Она содержит описание 37 генных сетей, ответственных за различные жизненно важные функции организма, а также информацию о метаболических и регуляторных сигналах, контролирующих, интегрирующих и направляющих работу этих генных сетей [63].

Все процессы в организме являются результатом взаимодействия его генных сетей. Являясь дискретными и функционально автономными сообществами генов и продуктов их экспрессии, локальные генные сети интегрируются в одну общую сеть организма. Таким образом, в концепции биоинформатики каждая особь представляет собой сложную разветвленную сеть из множества локальных генных сетей, которую можно представить как «сеть сетей» [64].

До настоящего времени наше понимание клеточных регуляторных сетей остается неполным, но соответствующие связи, вероятно, включают в себя все уровни взаимодействий между клеточными молекулами включая транскрипционные сети, посттрансляционные модификации, белок-белковые взаимодействия и межклеточную передачу сигналов [65].

В некоторых случаях удалось выявить наиболее важные связи в регуляторных сетях генов, контролирующих развитие признака [66]. Однако имеются все еще ограниченные знания о том, как более слабые эффекты – такие, как экспрессионные QTL, формируют всю регуляторную сеть. Исследования показывают, что большинство уже составленных сетей, как правило, тесно взаимосвязано. Это явление охарактеризовано как «маленький мир» [67]. В частности, многие типы сетей имеют структуру, состоящую из отдельных блоков или узлов, объединенных как «близкими», так и «отдаленными» связями. В первом случае – «близких» узлов – любые два обычно соединяются всего за несколько шагов. Поэтому предполагается, что если это так в клеточных сетях, то любой ген, который экспрессируется в ткани, связанной с признаком, вероятно, находится всего в нескольких шагах от одного или нескольких основных генов. Таким образом, любой вариант, влияющий на экспрессию «периферического» гена, скорее всего окажет определенное влияние на регуляцию основных генов.

Важно отметить, что поскольку общий набор экспрессируемых генов может превышать количество ядерных генов в соотношении 100:1 и более, сумма небольших воздействий на «периферические» гены может значительно превышать генетический вклад вариантов, непосредственно влияющих на сами основные гены [68].

Интеграция различных локальных генных сетей в организме может быть горизонтальной и вертикальной. При этом иерархические генные сети каждого уровня взаимодействуют и регулируют работу сетей других уровней. В качестве интеграторов выступают нейрогуморальные и метаболические сигналы, а также специальные генные сети. Горизонтальная интеграция – это интеграция генных сетей на одном уровне. Примером вертикальной интеграции является генная сеть, регулирующая синтез стероидных гормонов, которая имеет 3 уровня иерархии: гипоталамус, гипофиз и периферические эндокринные железы [62, 63].

Выводы

Таким образом, полногеномное генотипирование на основе использования ДНК-чипов различной плотности и секвенирования с последующим GWAS-анализом выступает одним из основных подходов к поиску новых генов-кандидатов, ассоциированных с наиболее ценными хозяйственными признаками

продуктивности мясного скота. Значительное число фенотипических признаков контролируется чрезвычайно сложным образом, их формирование определяется генными сетями, то есть группами координированно функционирующих, взаимодействующих генов.

Понимание процесса взаимодействия генных сетей, выделение «главных» генов ценных признаков, совершенствование методов генотипирования и подходов в анализе генетических ассоциаций сделают геномную селекцию еще более мощным инструментом в повышении продуктивности мясного скота и экономической эффективности отрасли мясного скотоводства.

Список источников

1. Keogh K., Carthy T.R., McClure M.C., Waters S.M., Kenny D.A. (2021). Genome-wide association study of economically important traits in charolais and limousin beef cows. *Animal*. 15 (1), 100011. doi: 10.1016/j.animal.2020.100011.
2. Smith J.L., Wilson M.L., Nilson S.M., Rowan T.N., Oldeschulte D.L., Schnabel R.D. et al. (2019). Genome-wide association and genotype by environment interactions for growth traits in US gelbvieh cattle. *BMC Genomics*. 20 (1), 926-1013. doi: 10.1186/s12864-019-6231-y.
3. Srikanth K., Lee S-H., Chung K-Y., Park J-E., Jang G-W., Park M-R. et al. (2020). A gene-set enrichment and protein-protein interaction network-based GWAS with regulatory SNPs identifies candidate genes and pathways associated with carcass traits in hanwoo cattle. *Genes*. 11 (3), 316. doi: 10.3390/genes11030316.
4. Столповский Ю.А., Свищева Г.Р., Пискунов А.К. Геномная селекция. II. Перспективные направления // *Генетика*. – 2020. – № 56 (10). – С. 1107-1114. doi: 10.31857/S0016675820100124.
5. Колчанов Н.А., Игнат'ева Е.В., Подколотная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети // *Вавиловский журнал генетики*. – 2013. – № 4-2. – С. 833-850.
6. Butler A.A., Roith D.L. (2001). Control of growth by the somatotropic axis: growth hormone and the insulinlike growth factors have related and independent roles. *Annual review of physiology*. 63 (1), 141-164. doi: 10.1146/annurev.physiol.63.1.141.
7. Barendse W., Bunch R.J., Harrison B.E., Thomas M.B. (2006). The growth hormone 1 GH1: c. 457C>G mutation is associated with intramuscular and rump fat distribution in a large sample of Australian feedlot cattle. *Animal Genetics*. 37 (3), 211-214. doi: 10.1111/j.1365-2052.2006.01432.x.
8. Bhat Z.F., Morton J.D., Mason S.L., Bekhit A.E. – D.A. (2018). Role of calpain system in meat tenderness: A review. *Food Science and Human Wellnes*. 7 (3), 196-204. doi: 10.1016/j.fshw.2018.08.002.
9. Bartoň L., Bureš D., Kott T., Řehák D. (2016). Associations of polymorphisms in bovine DGAT1, FABP4, FASN, and PPARGC1A genes with intramuscular fat content and the fatty acid composition of muscle and subcutaneous fat in Fleckvieh bulls. *Meat Science*. 114, 18-23. doi: 10.1016/j.meatsci. 2015.12.004.
10. Jiang Z., Micha J.J., Tobey D.J. et al. (2008). Significant associations of stearoyl-CoA desaturase (SCD1) gene with fat deposition and composition in skeletal muscle. *International journal of biological sciences*. 4 (6), 345-351. doi: 10.7150/ijbs.4.345.
11. Cieplach A., Rutkowska K., Oprządek J., Polawska E. (2017). Genetic disorders in beef

References

1. Keogh K., Carthy T.R., McClure M.C., Waters S.M., Kenny D.A. Genome-wide association study of economically important traits in charolais and limousin beef cows. *Animal*. 2021; 15(1); 100011. doi: 10.1016/j.animal.2020.100011.
2. Smith J.L., Wilson M.L., Nilson S.M., Rowan T.N., Oldeschulte D.L., Schnabel R.D. et al. Genome-wide association and genotype by environment interactions for growth traits in US gelbvieh cattle. *BMC Genomics*. 2019; 20(1): 926-1013. doi: 10.1186/s12864-019-6231-y.
3. Srikanth K., Lee S-H., Chung K-Y., Park J-E., Jang G-W., Park M-R. et al. A gene-set enrichment and protein-protein interaction network-based GWAS with regulatory SNPs identifies candidate genes and pathways associated with carcass traits in hanwoo cattle. *Genes*. 2020; 11(3): 316. doi: 10.3390/genes11030316.
4. Stolpovskiy Yu.A., Svishcheva G.R., Piskunov A.K. Genomic selection. II. Promising trends. *Genetika*. 2020; 56(10): 1107-1114. doi: 10.31857/S0016675820100124 (In Rus.).
5. Kolchanov N.A., Ignat'eva E.V., Podkolodnaya O.A., Likhoshvay V.A., Matushkin Yu.G. Gene networks. *Vavilovskiy zhurnal genetiki*. 2013; 4-2: 833-850. (In Rus.).
6. Butler A.A., Roith D.L. Control of growth by the somatotropic axis: growth hormone and the insulinlike growth factors have related and independent roles. *Annual review of physiology*. 2001; 63(1): 141-164. doi: 10.1146/annurev.physiol.63.1.141.
7. Barendse W., Bunch R.J., Harrison B.E., Thomas M.B. The growth hormone 1 GH1: c. 457C>G mutation is associated with intramuscular and rump fat distribution in a large sample of Australian feedlot cattle. *Animal Genetics*. 2006; 37(3): 211-214. doi: 10.1111/j.1365-2052.2006.01432.x.
8. Bhat Z.F., Morton J.D., Mason S.L., Bekhit A.E. – D.A. Role of calpain system in meat tenderness: A review. *Food Science and Human Wellnes*. 2018; 7(3): 196-204. doi: 10.1016/j.fshw.2018.08.002.
9. Bartoň L., Bureš D., Kott T., Řehák D. Associations of polymorphisms in bovine DGAT1, FABP4, FASN, and PPARGC1A genes with intramuscular fat content and the fatty acid composition of muscle and subcutaneous fat in Fleckvieh bulls. *Meat Science*. 2016; 114: 18-23. doi: 10.1016/j.meatsci. 2015.12.004.
10. Jiang Z., Micha J.J., Tobey D.J. et al. Significant associations of stearoyl-CoA desaturase (SCD1) gene with fat deposition and composition in skeletal muscle. *International journal of biological sciences*. 2008; 4(6): 345-351. doi: 10.7150/ijbs.4.345.
11. Cieplach A., Rutkowska K., Oprządek J., Polawska E. Genetic disorders in beef cattle:

- cattle: a review A. Ciepluch et al. *Genes Genomics*. 39 (5), 461-471. doi: 10.1007/s13258-017-0525-8.
12. Mrode R., Ojango J.M.K., Okeyo A.M., Mwacharo J.M. (2019). Genomic selection and use of molecular tools in breeding programs for indigenous and crossbred cattle in developing countries: current status and future prospects (review article). *Frontiers Genetics Section Livestock Genomics*, doi: 10.3389/fgene.2018.00694.
13. Aiello D., Patel K., Lasagna E. (2018). The myostatin gene: An overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals. *Anim. Genet.* 49, 505-519. doi: 10.1111/age.12696.
14. Wiener P., Woolliams J.A., Frank-Lawale A. et al. (2009). The effects of a mutation in the myostatin gene on meat and carcass quality. *Meat Science*. 83 (1), 127-134. doi: 10.1016/j.meatsci.2009.04.010.
15. Allais S., Levéziel H., Payet-Duprat N. et al. (2010). The two mutations, Q204X and nt821, of the myostatin gene affect carcass and meat quality in young heterozygous bulls of French beef breeds. *Anim Sci.* 88 (2), 446-454. doi: 10.2527/jas.2009-2385.
16. Lee J., Kim J.M., Garrick D.J. (2019). Increasing the accuracy of genomic prediction in pure-bred Limousin beef cattle by including cross-bred Limousin data and accounting for an F94L variant in MSTN. *Animal Genetics*. 50 (6), 621-633. doi: 10.1111/age.12846.
17. Ceccobelli S., Perini F., Trombetta M.F. et al. (2022). Effect of Myostatin Gene Mutation on Slaughtering Performance and Meat Quality in Marchigiana Bulls. *Animals*. 12 (4), 518. doi: 10.3390/ani12040518.
18. Sun X., Wu X., Fan Y. et al. (2018). Effects of polymorphisms in CAPN1 and CAST genes on meat tenderness of Chinese Simmental cattle. *A.* 61 (4), 433-439. doi: 10.5194/aab-61-433-2018.
19. Węglarz A., Balakowska A., Kulaj D., Makulska J. (2020). Associations of CAST, CAPN1 and MSTN genes polymorphism with slaughter value and beef quality, a review. *Annals of Animal Science*. 20 (3), 757-774. doi: 10.2478/aoas-2020-0006.
20. Коновалова Е.Н., Романенкова О.С., Селионова М.И., Евстафьева Л.В. Анализ полиморфизмов генов миостатина, лептина и кальпаина 1 в российской популяции крупного рогатого скота абердин-ангусской породы // Материалы V научно-практической конференции с международным участием «Аграрная наука на современном этапе: состояние, проблемы, перспективы». г. Вологда, 21-25 февраля 2022 г. – Вологда, 2022. – С. 54-59.
21. Lusk J.L. (2007). Association of single nucleotide polymorphisms in the leptin gene with body weight and backfat growth curve parameters for beef cattle. *J. Anim. Sci.* 85(8), 1865-1872. doi: 10.2527/jas.2006-665.
22. Foote A.P., Hales K.E., Kuehn L.A. et al. (2015). Relationship of leptin concentrations with feed intake, growth, and efficiency in finishing beef steers. *Journal of Animal Science*. 93 (9), 4401-4407. doi: 10.2527/jas.2015-9339.
23. Barendse W., Bunch R.J., Kijas J.W., Thomas M.B. (2007). The effect of genetic variation of the retinoic acid receptor-related orphan receptor C gene on fatness in cattle. *Genetics*. 175 (2), 843-853. doi: 10.1534/genetics.106.064535.
- a review. *Genes Genomics*. 2017; 39(5): 461-471. doi: 10.1007/s13258-017-0525-8.
12. Mrode R., Ojango J.M.K., Okeyo A.M., Mwacharo J.M. Genomic selection and use of molecular tools in breeding programs for indigenous and crossbred cattle in developing countries: current status and future prospects (review article). *Frontiers Genetics Section Livestock Genomics*. 2019. doi: 10.3389/fgene.2018.00694.
13. Aiello D., Patel K., Lasagna E. The myostatin gene: An overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals. *Anim. Genet.* 2018; 49: 505-519. doi: 10.1111/age.12696.
14. Wiener P., Woolliams J.A., Frank-Lawale A. et al. The effects of a mutation in the myostatin gene on meat and carcass quality. *Meat Science*. 2009; 83(1): 127-134. doi: 10.1016/j.meatsci.2009.04.010.
15. Allais S., Levéziel H., Payet-Duprat N. et al. The two mutations, Q204X and nt821, of the myostatin gene affect carcass and meat quality in young heterozygous bulls of French beef breeds. *Anim Sci.* 2010; 88(2): 446-454. doi: 10.2527/jas.2009-2385.
16. Lee J., Kim J.M., Garrick D.J. Increasing the accuracy of genomic prediction in pure-bred Limousin beef cattle by including cross-bred Limousin data and accounting for an F94L variant in MSTN. *Animal Genetics*. 2019; 50(6): 621-633. doi: 10.1111/age.12846.
17. Ceccobelli S., Perini F., Trombetta M.F. et al. Effect of Myostatin Gene Mutation on Slaughtering Performance and Meat Quality in Marchigiana Bulls. *Animals*. 2022; 12(4): 518. doi: 10.3390/ani12040518.
18. Sun X., Wu X., Fan Y. et al. Effects of polymorphisms in CAPN1 and CAST genes on meat tenderness of Chinese Simmental cattle. *Arch. Anim. Breed.* 2018; 61(4): 433-439. doi: 10.5194/aab-61-433-2018.
19. Węglarz A., Balakowska A., Kulaj D., Makulska J. Associations of CAST, CAPN1 and MSTN genes polymorphism with slaughter value and beef quality, a review. *Annals of Animal Science*. 2020; 20(3): 757-774. doi: 10.2478/aoas-2020-0006.
20. Kononova E.N., Romanenkova O.S., Selionova M.I., Evstaf'eva L.V. Analysis of polymorphisms of the myostatin, leptin and calpain 1 genes in the Russian population of Aberdeen Angus cattle. Materialy V nauchno-praktich. konf. s mezhdunarodnym uchastiyem "Agrarnaya nauka na sovremennom etape: sostoyaniye, problemy, perspektivy". Vologda. 2022: 54-59. (In Rus.).
21. Lusk J.L. Association of single nucleotide polymorphisms in the leptin gene with body weight and backfat growth curve parameters for beef cattle. *J. Anim. Sci.* 2007; 85(8): 1865-1872. doi: 10.2527/jas.2006-665.
22. Foote A.P., Hales K.E., Kuehn L.A. et al. Relationship of leptin concentrations with feed intake, growth, and efficiency in finishing beef steers. *Journal of Animal Science*. 2015; 93(9): 4401-4407. doi: 10.2527/jas.2015-9339.
23. Barendse W., Bunch R.J., Kijas J.W., Thomas M.B. The effect of genetic variation of the retinoic acid receptor-related orphan receptor C gene on fatness in cattle. *Genetics*. 2007; 175(2): 843-853. doi: 10.1534/genetics.106.064535.

24. Matsuhashi T., Maruyama S., Uemoto Y. et al. (2011). Effects of bovine fatty acid synthase, stearoyl-coenzyme A desaturase, sterol regulatory element-binding protein 1, and growth hormone gene polymorphisms on fatty acid composition and carcass traits in Japanese Black cattle. *J. Anim. Sci.* 89 (1), 12-22. doi: 10.2527/jas.2010-3121.
25. Горлов И.Ф., Федюнин А.А., Сулимова Г.Е., Ранделин Д.А. Полиморфизм генов *bGH*, *RORC* и *DGAT* у мясных пород крупного рогатого скота России // Генетика. – 2014. – № 50 (12). – С. 1448-1454. doi: 10.7868/80016675814120030.
26. Игошин А.В., Ромашов Г.А., Черняева Е.Н., Елаткин Н.П., Юдин Н.С., Ларкин Д.М. Сравнительный анализ частот ДНК-полиморфизмов, ассоциированных с заболеваниями и хозяйственно важными признаками, в геномах российских и зарубежных пород крупного рогатого скота // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2022. – Т. 26, № 3. – С. 298-307. doi: 10.18699/VJGB-22-28.
27. Кузнецов В.М. Племенная оценка животных: прошлое, настоящее, будущее: Обзор // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2012. – № 4. – С. 18-57.
28. Зиновьева Н.А., Стрекозов Н.И., Янчуков И.Н., Ермилов А.Н., Ескин Г.В. Система геномной оценки скота: первые результаты // Животноводство России. – 2015. – № 3. – С. 27-29.
29. Столповский Ю.А., Пискунов А.К., Свищева Г.Р. Геномная селекция. I. Последние тенденции и возможные пути развития // Генетика. – 2020. – № 56 (9). – С. 1006-1017. doi: 10.31857/S0016675820090143.
30. Elsik C.G., Tellam Ross L., Worley K.C. et al. (2009). The Genome Sequence of Taurine Cattle: A Window to Ruminant Biology and Evolution. Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium. *Science*. 324 (5926), 522-528. doi: 10.1126/science.1169588.
31. Matukumalli L.K., Lawley C.T., Schnabel R.D. et al. (2009). Development and Characterization of a High Density SNP Genotyping Assay for Cattle. *PLOS ONE*. 4 (4), 5350-5355. doi: 10.1371/journal.pone.0005350.
32. Daetwyler H.D., Capitan A., Pausch H. et al. (2014). Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle. *Nat. Genet.* 46 (8), 858-865. doi: 10.1038/ng.3034.
33. Столповский Ю.А., Кузнецов С.Б., Солоднева Е.В., Шумов И.Д. Новая система генотипирования крупного рогатого скота на основе технологии ДНК-микрочипов // Генетика. – 2022. – Т. 58, № 8. – С. 857-871. doi: 10.31857/S0016675822080094.
34. Van Tassell C.P., Smith T.P.L., Matukumalli L.K., Taylor J.F. et al. (2008). SNP discovery and allele frequency estimation by deep sequencing of reduced representation libraries. *Nature Methods*. 5, 247-252. doi: 10.1038/nmeth.1185.
35. Meuwissen T.H., Hayes B.J., Goddard M.E. (2001). Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*. 157 (4), 1819-1829. doi: 10.1093/genetics/157.4.1819.
36. Van Raden P.M. (2008). Efficient methods to compute genomic predictions. *J. Dairy Sci.* 91, 4414-4423. doi: 10.3168/jds.2007-0980.
37. Legarra A., Christensen O.F., Aguilar I., Misztal I. (2014). Single Step, a general
24. Matsuhashi T., Maruyama S., Uemoto Y. et al. Effects of bovine fatty acid synthase, stearoyl-coenzyme A desaturase, sterol regulatory element-binding protein 1, and growth hormone gene polymorphisms on fatty acid composition and carcass traits in Japanese Black cattle. *J. Anim. Sci.* 2011; 89(1): 12-22. doi: 10.2527/jas.2010-3121.
25. Gorlov I.F., Fedyunin A.A., Sulimova G.E., Randelin D.A. Polymorphism of the *bGH*, *RORC* and *DGAT* genes in beef breeds of cattle in Russia. *Genetika*. 2014; 50(12): 1448-1454. doi: 10.7868/80016675814120030 (In Rus.).
26. Igoshin A.V., Romashov G.A., Chernyaeva E.N., Elatkin N.P., Yudin N.S., Larkin D.M. Comparative analysis of the frequencies of DNA polymorphisms associated with diseases and economically important traits in the genomes of Russian and foreign cattle breeds. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii*. 2022; 26; 3: 298-307. doi: 10.18699/VJGB-22-28 (In Rus.).
27. Kuznetsov V.M. Breeding assessment of animals: past, present, future (review). *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh*. 2012; 4: 18-57. (In Rus.)
28. Zinov'eva N.A., Strekozov N.I., Yanchukov I.N., Ermilov A.N., Eskin G.V. System of genomic assessment of livestock: first results. *Zhivotnovodstvo Rossii*. 2015; 3: 27-29. (In Rus.).
29. Stolpovskiy Yu.A., Piskunov A.K., Svishcheva G.R. Genomic selection. I. Recent trends and possible development paths. *Genetika*. 2020; 56(9): 1006-1017. doi: 10.31857/S0016675820090143 (In Rus.).
30. Elsik C.G., Tellam Ross L., Worley K.C. et al. The Genome Sequence of Taurine Cattle: A Window to Ruminant Biology and Evolution. Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium. *Science*. 2009; 324(5926): 522-528. doi: 10.1126/science.1169588.
31. Matukumalli L.K., Lawley C.T., Schnabel R.D. et al. Development and Characterization of a High Density SNP Genotyping Assay for Cattle. *PLOS ONE*. 2009; 4(4): 5350-5355. doi: 10.1371/journal.pone.0005350.
32. Daetwyler H.D., Capitan A., Pausch H. et al. Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle. *Nat. Genet.* 2014; 46(8): 858-865. doi: 10.1038/ng.3034.
33. Stolpovskiy Yu.A., Kuznetsov S.B., Solodneva E.V., Shumov I.D. A new system for genotyping cattle based on DNA microarray technology. *Genetika*. 2022; 58; 8: 857-871. doi: 10.31857/S0016675822080094 (In Rus.).
34. Van Tassell C.P., Smith T.P.L., Matukumalli L.K., Taylor J.F. et al. SNP discovery and allele frequency estimation by deep sequencing of reduced representation libraries. *Nature Methods*. 2008; 5: 247-252. doi: 10.1038/nmeth.1185.
35. Meuwissen T.H., Hayes B.J., Goddard M.E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*. 2001; 157(4): 1819-1829. doi: 10.1093/genetics/157.4.1819.
36. Van Raden P.M. Efficient methods to compute genomic predictions. *J. Dairy Sci.* 2008; 91: 4414-4423. doi: 10.3168/jds.2007-0980.
37. Legarra A., Christensen O.F., Aguilar I., Misztal I. Single Step, a general approach for genomic

approach for genomic selection. *Livest. Sci.* 166, 54-65. doi: 10.1016/j.livsci.2014.04.029.

38. Legarra A., Aguilar I., Misztal I. (2009). A relationship matrix including full pedigree and genomic information. *J. Dairy Sci.* 92, 4656-4663. doi: 10.3168/jds.2009-2061.

39. Aguilar I., Misztal I., Johnson D.L. et al. (2010). Hot topic: a unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *J. Dairy Sci.* 93, 743-752. doi: 10.3168/jds.2009-2730.

40. Stock J., Bennewitz J., Hinrichs D., Wellmann R. (2020). A Review of Genomic Models for the Analysis of Livestock Crossbred Data. *Front. Genet.* 11, 568. doi: 10.3389/fgene.2020.00568.

41. Misztal I., Tsuruta S., Lourenco D.A.L. et al. (2018). Manual for BLUPF90 family programs. University of Georgia. – URL: <http://nce.ads.uga.edu/wiki/doku.php?id=documentation>.

42. Aguilar I., Legarra A., Cardoso F. et al. (2019). Frequentist p-values for large-scale-single step genome-wide association, with an application to birth weight in American Angus cattle. *Genet. Sel. Evol.* 51 (31221101), 28. doi: 10.1186/s12711-019-0469-3.

43. Kennedy B.W., Quinton M., Van Arendonk J.A. (1992). Estimation of Effects of Single Genes on Quantitative Traits. *Journal of Animal Science.* 70 (7), 2000-2012.

44. Misztal I. (2018). Shortage of Quantitative Geneticists in Animal Breeding. *Journal of Animal Breeding and Genetics.* 124 (5), 255-56. doi: 10.1111/j.1439-0388.2007.00679.

45. Freebern E., Santos D.J.A., Fang L. et al. (2020). GWAS and fine-mapping of livability and six disease traits in Holstein cattle. *BMC Genomics.* 21 (31931710), 41. doi: 10.1186/s12864-020-6461-z.

46. Misztal I., Lourenco D., Legarra A. (2020). Current status of genomic evaluation. *J. Anim. Sci.*, 98 (32267923), 1-14. doi: 10.1093/jas/skaa101.

47. Jahuey-Martínez F.J., Parra-Bracamonte G.M., Sifuentes-Rincón A.M., Moreno-Medina V.R. (2019). Signatures of selection in Charolais beef cattle identified by genome-wide analysis. *J. Anim. Breed. Genet.* 136 (5), 378-389. doi: 10.1111/jbg.12399.

48. Seabury C.M., Oldeschulte D.L., Saatchi M. et al. (2017). Genome-wide association study for feed efficiency and growth traits in U.S. beef cattle. *BMC Genomic.* 18 (386). doi: 10.1186/s12864-017-3754-y.

49. Lu D., Sargolzaei M., Kelly M. et al. (2012). Linkage disequilibrium in Angus, Charolais, and Crossbred beef cattle. *Front. Gene.* 3, 152. doi: 10.3389/fgene.2012.00152.

50. Lu D., Akanno E.C., Crowley J.J., Schenkel F. et al. (2016). Accuracy of genomic predictions for feed efficiency traits of beef cattle using 50K and imputed HD genotypes. *J. Anim. Sci.* 94 (4), 1342-1353. doi: 10.2527/jas.2015-0126.

51. Mateescu R.G., Garrick D.J., Reecy Mateescu J.M. (2017). Network Analysis Reveals Putative Genes Affecting Meat Quality in Angus Cattle. *Frontiers in genetic.* 8, 171-175. doi: 10.3389/fgene.2017.00171.

52. Akanno E.C., Chen L., Abo-Ismael M.K. et al. (2018). Genome-wide association scan for heterotic quantitative trait loci in multi-breed and crossbred beef cattle. *Genet. Sel. Evol.* 50 (48). doi: 10.1186/s12711-018-0405-y.

selection. *Livest. Sci.* 2014; 166: 54-65. doi: 10.1016/j.livsci.2014.04.029.

38. Legarra A., Aguilar I., Misztal I. A relationship matrix including full pedigree and genomic information. *J. Dairy Sci.* 2009; 92: 4656-4663. doi: 10.3168/jds.2009-2061.

39. Aguilar I., Misztal I., Johnson D.L. et al. Hot topic: a unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *J. Dairy Sci.* 2010; 93: 743-752. doi: 10.3168/jds.2009-2730.

40. Stock J., Bennewitz J., Hinrichs D., Wellmann R. A Review of Genomic Models for the Analysis of Livestock Crossbred Data. *Front. Genet.* 2020; 11: 568. doi: 10.3389/fgene.2020.00568.

41. Misztal I., Tsuruta S., Lourenco D.A.L. et al. Manual for BLUPF90 family programs. University of Georgia, 2018. URL: <http://nce.ads.uga.edu/wiki/doku.php?id=documentation>.

42. Aguilar I., Legarra A., Cardoso F. et al. Frequentist p-values for large-scale-single step genome-wide association, with an application to birth weight in American Angus cattle. *Genet. Sel. Evol.* 2019; 51(31221101): 28. doi: 10.1186/s12711-019-0469-3.

43. Kennedy B.W., Quinton M., Van Arendonk J.A. Estimation of Effects of Single Genes on Quantitative Traits. *Journal of Animal Science.* 1992; 70(7): 2000-2012.

44. Misztal I. Shortage of Quantitative Geneticists in Animal Breeding. *Journal of Animal Breeding and Genetics.* 2018; 124(5): 255-256. doi: 10.1111/j.1439-0388.2007.00679.

45. Freebern E., Santos D.J.A., Fang L. et al. GWAS and fine-mapping of livability and six disease traits in Holstein cattle. *BMC Genomics.* 2020; 21(31931710): 41. doi: 10.1186/s12864-020-6461-z.

46. Misztal I., Lourenco D., Legarra A. Current status of genomic evaluation. *J. Anim. Sci.* 2020; 98(32267923): 1-14. doi: 10.1093/jas/skaa101.

47. Jahuey-Martínez F.J., Parra-Bracamonte G.M., Sifuentes-Rincón A.M., Moreno-Medina V.R. Signatures of selection in Charolais beef cattle identified by genome-wide analysis. *J. Anim. Breed. Genet.* 2019; 136(5): 378-389. doi: 10.1111/jbg.12399.

48. Seabury C.M., Oldeschulte D.L., Saatchi M. et al. Genome-wide association study for feed efficiency and growth traits in U.S. beef cattle. *BMC Genomic.* 2017; 18(386). doi: 10.1186/s12864-017-3754-y.

49. Lu D., Sargolzaei M., Kelly M. et al. Linkage disequilibrium in Angus, Charolais, and Crossbred beef cattle. *Front. Gene.* 2012; 3: 152. doi: 10.3389/fgene.2012.00152.

50. Lu D., Akanno E.C., Crowley J.J., Schenkel F. et al. Accuracy of genomic predictions for feed efficiency traits of beef cattle using 50K and imputed HD genotypes. *J. Anim. Sci.* 2016; 94(4): 1342-1353. doi: 10.2527/jas.2015-0126.

51. Mateescu R.G., Garrick D.J., Reecy Mateescu J.M. Network Analysis Reveals Putative Genes Affecting Meat Quality in Angus Cattle. *Frontiers in genetic.* 2017; 8: 171-175. doi: 10.3389/fgene.2017.00171.

52. Akanno E.C., Chen L., Abo-Ismael M.K. et al. Genome-wide association scan for heterotic quantitative trait loci in multi-breed and crossbred beef cattle. *Genet. Sel. Evol.* 2018; 50(48). doi: 10.1186/s12711-018-0405-y.

53. Jahuey-Martínez F.J., Parra-Bracamonte G.M., Sifuentes-Rincón A.M. et al. (2016). Genome-wide association analysis of growth traits in Charolais beef cattle. *J Anim Sci.* 94, 4570-4582. doi: 10.2527/jas.2016-0359.
54. Buzanskas M.E., Grossi D.A., Ventura R.V. et al. (2014). Genome-Wide Association for Growth Traits in Canchim Beef Cattle. *PLoS ONE.* 9 (4), e94802. doi: 10.1371/journal.pone.0094802.
55. Saatchi M., Schnabel R.D., Taylor J.F., Garrick D.J. (2014). Large-effect pleiotropic or closely linked QTL segregate within and across ten US cattle breeds. *BMC Genomics.* 15, 442. doi: 10.1186/1471-2164-15-442.
56. Беляя Е.В., Ковальчук А.М., Юлдашбаев Ю.А., Селионова М.И. Породоспецифичные гены-кандидаты, маркирующие признаки мясной продуктивности у крупного рогатого скота казахской белоголовой породы // Зоотехния. – 2021. – № 12. – С. 7-10. doi: 10.25708/ZT.2021.19.40.003.
57. Беляя 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. doi: 10.31043/2410-2733-2022-2-33-39.
58. Zhang F., Wang Y., Mukibi R. et al. (2020). Genetic architecture of quantitative traits in beef cattle revealed by genome wide association studies of imputed whole genome sequence variants: I: feed efficiency and component traits. *BMC Genomics.* 21 (36). doi: 10.1186/s12864-019-6362-1.
59. Adhikari M., Kantar M.B., Longman R.J. et al. (2023). Genome-wide association study for carcass weight in pasture-finished beef cattle in Hawai'i. *Front. Genet.* 14, 1168150. doi:10.3389/fgene.2023.1168150.
60. Mancin E., Tuliozi B., Pegolo S. et al. (2022). Genome Wide Association Study of Beef Traits in Local Alpine Breed Reveals the Diversity of the Pathways Involved and the Role of Time Stratification. *Front. Genet.* 12, 746665. doi: 10.3389/fgene.2021.746665.
61. Higgins M.G., Fitzsimons C., McClure M.C. et al. (2018). GWAS and eQTL analysis identifies a SNP associated with both residual feed intake and GFRA2 expression in beef cattle. *Sci Rep.* 8 (1), 14301. doi: 10.1038/s41598-018-32374-6.
62. Ananko E.A., Podkolodny N.L., Stepanenko I.L. et al. (2002). GeneNet: a database on structure and functional organisation of gene networks. *Nucleic Acids Res.* 1, 30 (1): 398-401. doi: 10.1093/nar/30.1.398.
63. Колчанов Н.А., Подколodная О.А., Игнат'ева Е.В., Суслов В.В., Хлебодарова Т.М., Проскура А.Л., Воронич Е.С., Дубовенко Е.А. Интеграция генных сетей, контролирующих физиологические функции организма // Вестник ВОГИС. – 2005. – № 9 (2). – С. 179-199.
64. Tchuraev R.N. (2006). Epigenetics: gene and epigenetic networks in ontogeny and phylogeny. *Russian journal of genetics.* 42 (9): 1066-1083. doi: 10.1134/S1022795406090122.
65. Zambon A.C., Gaj S., Ho I. et al. (2012). GO-Elite: a flexible solution for pathway and ontology over-representation. *Bioinformatics.* 28, 2209-2210. doi: 10.1093/bioinformatics/bts366.
66. Chatterjee M., Ganguly S., Saha P. et al. (2016). Polymorphisms in Pfcrt and Pfmdr-1 genes after five years' withdrawal of chloroquine for the treatment
53. Jahuey-Martínez F.J., Parra-Bracamonte G.M., Sifuentes-Rincón A.M. et al. Genome-wide association analysis of growth traits in Charolais beef cattle. *J Anim Sci.* 2016; 94: 4570-4582. doi: 10.2527/jas.2016-0359.
54. Buzanskas M.E., Grossi D.A., Ventura R.V. et al. Genome-Wide Association for Growth Traits in Canchim Beef Cattle. *PLoS ONE.* 2014; 9(4): e94802. doi: 10.1371/journal.pone.0094802.
55. Saatchi M., Schnabel R.D., Taylor J.F., Garrick D.J. Large-effect pleiotropic or closely linked QTL segregate within and across ten US cattle breeds. *BMC Genomics.* 2014; 15: 442. doi: 10.1186/1471-2164-15-442.
56. Belaya E.V., Koval'chuk A.M., Yuldashbaev Yu.A., Selionova M.I. Breed-specific candidate genes marking traits of meat productivity in Kazakh white-headed cattle. *Zootekhnika.* 2021; 12: 7-10. doi: 10.25708/ZT.2021.19.40.003 (In Rus.).
57. Belaya E.V. Biological functions of breed-specific SNP markers of meat productivity in Kazakh white-headed and Auliekol cattle. *Genetika i razvedenie zhivotnykh.* 2022; 2: 33-39. doi: 10.31043/2410-2733-2022-2-33-39 (In Rus.).
58. Zhang F., Wang Y., Mukibi R. et al. Genetic architecture of quantitative traits in beef cattle revealed by genome wide association studies of imputed whole genome sequence variants: I: feed efficiency and component traits. *BMC Genomics.* 2020; 21: 36. doi: 10.1186/s12864-019-6362-1.
59. Adhikari M., Kantar M.B., Longman R.J. et al. Genome-wide association study for carcass weight in pasture-finished beef cattle in Hawai'i. *Front. Genet.* 2023; 14: 1168150. doi: 10.3389/fgene.2023.1168150.
60. Mancin E., Tuliozi B., Pegolo S. et al. Genome Wide Association Study of Beef Traits in Local Alpine Breed Reveals the Diversity of the Pathways Involved and the Role of Time Stratification. *Front. Genet.* 2022; 12: 746665. doi: 10.3389/fgene.2021.746665.
61. Higgins M.G., Fitzsimons C., McClure M.C. et al. GWAS and eQTL analysis identifies a SNP associated with both residual feed intake and GFRA2 expression in beef cattle. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 14301. doi: 10.1038/s41598-018-32374-6.
62. Ananko E.A., Podkolodny N.L., Stepanenko I.L. et al. GeneNet: a database on structure and functional organisation of gene networks. *Nucleic Acids Res.* 2002; 1; 30(1): 398-401. doi: 10.1093/nar/30.1.398.
63. Kolchanov N.A., Podkolodnaya O.A., Ignat'eva E.V., Suslov V.V., Khlebodarova T.M., Proskura A.L., Voronich E.S., Dubovenko E.A. Integration of gene networks that control the physiological functions of the body. *Vestnik VOGIS.* 2005; 9(2): 179-199. (In Rus.).
64. Tchuraev R.N. Epigenetics: gene and epigenetic networks in ontogeny and phylogeny. *Russian journal of genetics.* 2006; 42(9): 1066-1083. doi: 10.1134/S1022795406090122.
65. Zambon A.C., Gaj S., Ho I. et al. GO-Elite: a flexible solution for pathway and ontology over-representation. *Bioinformatics.* 2012; 28: 2209-2210. doi: 10.1093/bioinformatics/bts366.
66. Chatterjee M., Ganguly S., Saha P. et al. Polymorphisms in Pfcrt and Pfmdr-1 genes after five years' withdrawal of chloroquine for the treatment

of *Plasmodium falciparum* malaria in West Bengal, India. *Infection, Genetics and Evolution*. 44, 281–285. doi: 10.1016/j.meegid.2016.07.021.

67. *Strogatz S.H.* (2001). Exploring Complex Networks. *Nature*. 410, 268–276. doi: 10.1038/35065725.

68. Колчанов Н.А., Игнат'ева Е.В., Подкологная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети // Вавиловский журнал генетики. – 2013. – Т. 17, № 4 (2). – С. 833–850.

Информация об авторах

Марина Ивановна Селионова, доктор биол. наук, профессор РАН, заведующий кафедрой разведения, генетики и биотехнологии животных, Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева; 127550, Российская Федерация, г. Москва, ул. Тимирязевская, 52; e-mail: selionova@rgau-msha.ru; orcid: 0000-0002-9501-8080.

Лилия Валерьевна Евстафьева, старший преподаватель, кафедра разведения, генетики и биотехнологии животных, Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева; 127550, Российская Федерация, г. Москва, ул. Тимирязевская, 52; e-mail: lilmo@inbox.ru; orcid: 0009-0001-5045-1235.

Елена Николаевна Коновалова, кандидат биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории и молекулярной генетики, Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста; 142132, Российская Федерация, Московская область, городской округ Подольск, пос. Дубровицы, 60; e-mail: konoval-elena@yandex.ru; orcid: 0000-0002-2170-5259.

Елена Валентиновна Белая, кандидат биол. наук, доцент, Белорусский государственный педагогический университет имени Максима Танка; 220030, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Советская, 18; e-mail: Belaya005@rambler.ru; orcid: 0000-0003-1786-0341.

Статья поступила в редакцию 12.05.2023

Одобрена после рецензирования 10.08.2023

Принята к публикации 09.10.2023

of *Plasmodium falciparum* malaria in West Bengal, India. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016; 44: 281–285. doi: 10.1016/j.meegid.2016.07.021.

67. *Strogatz S.H.* Exploring Complex Networks. *Nature*. 2001; 410: 268–276. doi: 10.1038/35065725.

68. *Kolchanov N.A., Ignat'eva E.V., Podkolodnaya O.A., Likhoshvay V.A., Matushkin Yu.G.* Gene networks. *Vavilovskiy zhurnal genetiki*. 2013; 17; 4(2): 833–850. (In Rus.).

About authors

Marina I. Selionova, DSc (BIO), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Animal Breeding, Genetics and Biotechnology, Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy (49, Timiryazevskaya Str., Moscow, 127434, Russian Federation; E-mail: selionova@rgau-msha.ru; orcid: 0000-0002-9501-8080).

Liliya V. Evstaf'eva, Senior Lecturer, Department of Animal Breeding, Genetics and Biotechnology, Russian State Agrarian University – Moscow Timiryazev Agricultural Academy (49, Timiryazevskaya Str., Moscow, 127434, Russian Federation; E-mail: lilmo@inbox.ru; orcid: 0009-0001-5045-1235).

Elena N. Konovalova, CSc (Bio), Senior Research Associate of the Laboratory of Molecular Genetics, Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst (60, Dubrovitsy v., Podolsk Urban District, Moscow Region, 142132, Russian Federation; E-mail: konoval-elena@yandex.ru; orcid: 0000-0002-2170-5259).

Elena V. Belaya, CSc (Bio), Associate Professor, Belarusian State Pedagogical University named after Maxim Tank (18, Sovetskaya Str., Minsk, Belarus, e-mail: Belaya005@rambler.ru; orcid: 0000-0003-1786-0341).

The article was submitted to the editorial office 12 May 2023

Approved after reviewing 10 Aug 2023

Accepted for publication 09 Oct 2023