

 pismavavilov.ru

doi 10.18699/letvjgb-2025-11-02

Оригинальное исследование

Гены-кандидаты, ассоциированные с весом тела, у животных молочных пород крупного рогатого скота

Н.С. Юдин ¹, А.В. Игошин ¹, Д.М. Ларкин ²

Аннотация: Признаки, связанные с весом тела в разном возрасте, хорошо коррелируют с продуктивностью, здоровьем и продолжительностью хозяйственного использования крупного рогатого скота. В то же время у крупного рогатого скота вес тела – признак с высокой наследуемостью. Полногеномный анализ ассоциаций позволяет найти генетические варианты и потенциальные гены-кандидаты, контролируемые интересующий признак. Однако обзоры работ по изучению веса тела с помощью полногеномного анализа ассоциаций у животных молочных пород крупного рогатого скота практически отсутствуют. Целью этой работы было выявление потенциальных генов-кандидатов, ассоциированных с признаками веса тела, у животных молочных пород крупного рогатого скота на основании исследований по полногеномному анализу ассоциаций. Поиск литературы проведен с использованием поискового запроса “Cattle AND Dairy AND Weight AND Genome-wide AND Association AND Study”. Критерием для включения публикации в нашу работу служила идентификация хотя бы одного гена-кандидата, достоверно ассоциированного с признаком, связанным с весом тела у животных молочной породы крупного рогатого скота. Количество пересечений между списками генов-кандидатов подсчитывали с помощью программы Venn. Анализ взаимодействий между генами/белками проводили с использованием веб-ресурса GeneMANIA; перепредставленные термины геной онтологии были найдены с помощью веб-инструмента DAVID. Было обнаружено 20 генов, ассоциированных в одной публикации с разными признаками веса либо с одинаковым признаком, но в нескольких публикациях. Среди них наибольшее количество пересечений имели гены *TNNT3*, *DYRK4*, *AKAP3*, *GALNT8*, *NDUFA9* и *KCNA1*. Общие биохимические пути и белок-белковые взаимодействия были найдены для пар генов *TNNT3–TNNI2* и *FGF6–FGF23*. Общие белковые домены были обнаружены у пар *TNNT3–TNNI2*, *FGF6–FGF23* и *KCNA1–KCNA6*. При функциональной аннотации вышеупомянутого списка из 20 генов были выявлены перепредставленные термины геной онтологии, указывающие на обогащение списка генами, кодирующими белки комплекса тропонина (*TNNT3* и *TNNI2*), белки калиевых каналов внутреннего выпрямления (*KCNA1* и *KCNA6*), а также белки-рецепторы фактора роста фибробластов (*FGF6* и *FGF23*).

Ключевые слова: крупный рогатый скот; молочная порода; вес тела; полногеномный анализ ассоциаций; ген-кандидат

Для цитирования: Юдин Н.С., Игошин А.В., Ларкин Д.М. Гены-кандидаты, ассоциированные с весом тела, у животных молочных пород крупного рогатого скота. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;11(1):5-11. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-02

Финансирование: Работа выполнена при поддержке бюджетного проекта № FWNR-2022-0039.

Original article

Weight-associated candidate genes in dairy cattle

N.S. Yudin ¹, A.V. Igoshin ¹, D.M. Larkin ²

Abstract: Traits associated with body weight at different ages correlate strongly with the productivity, health, and longevity of cattle. At the same time, body weight is a trait with high heritability in cattle. Genome-wide association study can identify genetic variants and potential candidate genes that control the trait of interest. However, there are practically no reviews of genome-wide association studies of body weight traits in dairy cattle breeds. The aim of the review was to identify potential candidate genes associated with body weight traits in dairy cattle based on genome-wide association studies. Literature search was conducted using the query “Cattle AND Dairy AND Weight AND Genome-wide AND Association AND Study”. The criterion for inclusion in the review was the identification of at least one candidate gene significantly associated with a trait associated with body weight in dairy cattle. A web tool Venn was used to calculate the number of intersections between lists of candidate genes. Gene/protein interactions were analyzed using the GeneMANIA web resource. Overrepresented gene ontology terms were identified using the DAVID web tool. Twenty genes were identified that were associated in one publication with different weight traits, or with the same trait, but in several publications. We identified 20 genes that were associated in one publication with different weight traits, or with the same trait but in several publications. The genes *TNNT3*,

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Королевский ветеринарный колледж, Университет Лондона, Лондон, Великобритания
Royal Veterinary College, University of London, London, United Kingdom

 yudin@bionet.nsc.ru

© Юдин Н.С., Игошин А.В., Ларкин Д.М., 2025

DYRK4, *AKAP3*, *GALNT8*, *NDUFA9*, and *KCNA1* had the highest number of intersections among them. Shared biochemical pathways and protein-protein interactions have been identified between *TNNT3–TNNI2* and *FGF6–FGF23* gene pairs. Shared protein domains were found in the pairs *TNNT3–TNNI2*, *FGF6–FGF23* and *KCNA1–KCNA6*. Functional annotation of the above-mentioned list of 20 genes revealed overrepresented gene ontology terms, indicating the enrichment of the list with genes encoding troponin complex proteins (*TNNT3* and *TNNI2*), proteins of delayed rectifier potassium channels (*KCNA1* and *KCNA6*), as well as fibroblast growth factor receptor proteins (*FGF6* and *FGF23*).

Key words: cattle; dairy breed; body weight; genome-wide association study; candidate gene

For citation: Yudin N.S., Igoshin A.V., Larkin D.M. Weight-associated candidate genes in dairy cattle. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2025;11(1):5-11. doi 10.18699/letvjgb-2025-11-02 (in Russian)

Funding: This study was supported by a budget project No. FWNR-2022-0039.

Введение

Вес тела включен в селекционные индексы племенной ценности быков молочных пород крупного рогатого скота (КРС) во многих развитых странах в силу его влияния на производственные характеристики, здоровье и продолжительность хозяйственного использования животных (Tempelman, Lu, 2020). У КРС голштинской породы показана положительная корреляция веса телочек при рождении с удоем (Berry et al., 2003), потреблением сухого вещества и энергетическим балансом (Veerkamp et al., 2000), а также с репродуктивными показателями и здоровьем (Yin, König, 2018). Выживаемость новорожденных телят и легкость отела умеренно коррелируют с массой тела коров (Johanson et al., 2011). В исследовании (Han et al., 2021) показано, что более тяжелые телки давали больше молока в первую лактацию, но при этом они сильнее снижали массу тела, сталкивались с повышенным риском выбраковки и не производили больше молока в долгосрочной перспективе.

Полногеномный анализ ассоциаций (ПГАА) позволяет выявить значимые генетические варианты и потенциальные гены-кандидаты хозяйственно важных признаков КРС (Sahana et al., 2023). Принцип ПГАА основан на тестировании связи между генотипами и фенотипом, выполняемом для множества локусов исследуемого генома. Как правило, для ПГАА используют биочипы со множеством равномерно распределенных однонуклеотидных полиморфизмов, которые расположены близко к функциональным мутациям и находятся в неравновесии по сцеплению с причинными локусами, которые непосредственно влияют на признак. Известно, что вес тела – признак с высокой наследуемостью у КРС (Coffey et al., 2006). Это обстоятельство способствовало многочисленным исследованиям ПГАА признаков, связанных с весом тела у животных мясных пород КРС (Raza et al., 2019, 2020; Naserkheil et al., 2022). Однако в литературе практически отсутствуют обзоры работ по изучению этих признаков с помощью ПГАА у животных молочных пород КРС.

Цель настоящей работы – выявление на основании исследований ПГАА потенциальных генов-кандидатов, ассоциированных с весом тела у животных молочных пород КРС для планирования дальнейших экспериментов и проведения маркер-ориентированной и геномной селекции.

Материалы и методы

Поиск и отбор литературы были проведены в соответствии с общепринятыми критериями, предъявляемыми к систематическим обзорам (Page et al., 2021). Мы выполнили систематический поиск литературы, опубликованной в базах

данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar до 1 ноября 2024 г., с использованием поискового запроса “Cattle AND Dairy AND Weight AND Genome-wide AND Association AND Study”. Критерием для включения публикации в нашу работу служила идентификация хотя бы одного гена-кандидата, достоверно ассоциированного с признаком, связанным с весом тела у животных молочной породы КРС. Для расчета количества пересечений между списками генов-кандидатов использовали программу Venn (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>).

Анализ взаимодействий между генами/белками проводили с помощью веб-ресурса GeneMANIA (Franz et al., 2018) посредством исследования совместной экспрессии и локализации, физических и генетических взаимодействий, а также общих белковых доменов и биохимических путей. Гены считали связанными совместной экспрессией, если их уровни экспрессии были схожими в разных условиях эксперимента. Гены считали связанными совместной локализацией, если они экспрессируются в одной и той же ткани или если их белковые продукты идентифицированы в одном месте клетки. Гены считали связанными физическим взаимодействием, если было обнаружено, что они контактируют при исследовании белок-белковых взаимосвязей. Гены считали связанными генетическим взаимодействием, если было обнаружено, что эффекты нарушения одного гена модифицируются нарушениями во втором гене.

Перепредставленные термины генной онтологии были выявлены с помощью веб-инструмента DAVID (Sherman et al., 2022). DAVID позволяет находить термины генной онтологии, которыми насыщены аннотации генов из исследуемого списка. При анализе использовали словари клеточных компонентов и молекулярных функций. В качестве контрольного (референсного) набора был список генов вида *Bos taurus*. Термины считали достоверными при пороге $p < 0.05$ и кратности обогащения > 70 .

Результаты и обсуждение

Гены-кандидаты, ассоциированные с весом тела у животных молочных пород

В результате проведенного поиска литературы для детального анализа нами было отобрано восемь публикаций (табл. 1). Из них семь статей посвящено исследованию голштинской и голштино-фризской породы, а в одной был выполнен анализ, помимо голштинской, красных молочных пород. Минимальный размер выборки составлял 763 животных (Doran et al., 2014), максимальный – 53 644 животных (Cole et al., 2014). Фенотипические признаки включают

Таблица 1. Характеристика исследований по полногеномному анализу ассоциаций признаков веса у животных молочных пород КРС**Table 1.** Characteristics of genome-wide association studies of weight traits in dairy cattle genome-wide association study

Порода	Размер выборки	Число SNP	Признак (число генов-кандидатов)	Литературный источник
Голштинская (Германия)	15 921	45 613	Вес при рождении (51), вес в 2–3 мес. (12), вес в 13–14 мес. (38)	Yin, König, 2019
Голштинская (Австралия и Новая Зеландия)	1782	624 930	Вес в возрасте 250 дней (3)	Pryce et al., 2012
Голштинская (Германия)	53 644	43 188	Вес при рождении (20)	Cole et al., 2014
Голштинская (КНР)	971	114 658	Ежемесячные показатели веса с рождения до 12 мес. (187)	Ma et al., 2023
Голштино-фризская (Ирландия)	763	42 477	Убойный вес (184)	Doran et al., 2014
Голштинская (Израиль)	1749	40 498	Ежегодный привес (1)	Gershoni et al., 2021
Голштино-фризская (Ирландия, Великобритания, Нидерланды, Швеция)	1629	37 590	Вес в возрасте 44 недели (4)	Veerkamp et al., 2012
Голштинская (Дания, Финляндия, Швеция)	5519	13 396 556*	Суточные привесы в возрасте менее и более 550 дней (17)	Mao et al., 2016
Красные молочные породы (Danish Red, Swedish Red, Finnish Ayrshire)	4410	13 396 556*	Суточные привесы в возрасте менее и более 550 дней (8)	Mao et al., 2016

* Импутация по данным полногеномного секвенирования данных генотипирования на биочипе Illumina 50k Bovine BeadChip.

вес тела в разном возрасте, а также ежегодные или суточные привесы. Большинство работ было проведено с использованием стандартного биочипа Illumina BovineSNP50 BeadChip, по одной работе – с использованием биочипов Illumina 150K Bovine Beadchip (Ma et al., 2023) и Illumina High Density Bovine SNP chip (Pryce et al., 2012). Еще в одной работе использована импутация по данным полногеномного секвенирования (Mao et al., 2016).

В вышеперечисленных статьях было экстрагировано всего 525 генов-кандидатов, связанных с признаками веса/привеса (см. табл. 1). Путем пересечения списков нами выявлено 20 генов, ассоциированных либо с разными признаками веса/привеса в одной статье, либо с одинаковым признаком, но более чем в одной работе (табл. 2). Из них ген *TNNT3* имел четыре таких пересечения, а гены *DYRK4*, *AKAP3*, *GALNT8*, *NDUFA9* и *KCNA1* – три. Следует отметить, что 9 из 20 генов, *AKAP3*, *CCND2*, *DYRK4*, *FGF23*, *FGF6*, *GALNT8*, *KCNA1*, *KCNA6*, *TIGAR*, которые мы нашли на пересечении ранее с помощью ПГАА, были ассоциированы с метаболической массой тела (масса тела в степени 0.75) у голштинов (Hardie et al., 2017). Этот показатель оценивает количество метаболически активной ткани в организме и хорошо коррелирует с убойным весом у животных молочных пород КРС (Mehtio et al., 2021).

Гены *TNNT3* и *TNNI2*

Гены *TNNT3* и *TNNI2* кодируют субъединицы тропонинового комплекса, являющегося необходимым компонентом аппарата мышечного сокращения (Mullen, Barton, 2000). Вероятно, эти гены вовлечены в контроль массы тела/мышечной массы также и у животных мясных пород КРС. В. Santiago с коллегами (2023) провели сравнительное протеомное исследование образцов скелетной мышечной ткани (длиннейшей мышцы груди) кастрированных и некастрированных бычков, полученных от скрещивания пород ангус и нелоре. Показано, что некастрированные бычки, которые при этом заметно превосходят кастрированных по среднесуточному

привесу, массе туши и живой массе, имеют значимо большую экспрессию продуктов генов *TNNT3* и *TNNI2* (Santiago et al., 2023). В другой работе проведен сравнительный транскриптомный анализ тканей длиннейшей мышцы спины у яков и у гибридов яка и КРС. Было обнаружено, что у гибридов значимо повышена экспрессия шести сплайс-изоформ гена *TNNI2*, чем могут быть объяснены лучшие показатели роста и развития скелетной мускулатуры у гибридов по сравнению с чистокровными яками (Cao et al., 2025). Примечательны данные R.J. Schilder с коллегами (2011), полученные на модели крыс. Они показали, что при повышении массы тела животных *TNNT3* меняет профиль альтернативного сплайсинга. Причем сходный эффект наблюдается как при действительном повышении массы тела крыс, так и при искусственном – с помощью жилетов с утяжелителями. Ученые полагают, что ген *TNNT3* выполняет роль молекулярного сенсора массы тела, который позволяет изменять адаптацию мышечной ткани в ответ на возросшие нагрузки. Вероятно, нарушение этой функции гена *TNNT3* приводит к ожирению (Schilder et al., 2011).

Гены в районе ~0.5 млн п. н. на 5-й хромосоме

Десять из двадцати генов нашего списка (*KCNA1*, *KCNA6*, *GALNT8*, *NDUFA9*, *AKAP3*, *DYRK4*, *FGF6*, *FGF23*, *TIGAR*, *CCND2*) попадают в район на 5-й хромосоме длиной ~0.5 млн п. н. (BTA5:105.26–105.79 м. п. н.). Ранее для этого же района нами была показана ассоциация с живым весом у животных герефордской мясной породы КРС (Igoshin et al., 2019). Однако в нашей работе сигналы ассоциации были в основном сконцентрированы около гена *CCND2*, кодирующего белок циклин D2, участвующий в контроле клеточного цикла и являющийся стимулятором клеточной пролиферации (Zhao et al., 2021). Также у герефордской породы, по данным С.М. Seabury с коллегами (2017), *CCND2* ассоциирован со среднесуточным привесом. Кроме того, имеются данные о связи этого гена с отложением жира у свиней (Li et al., 2022; Oliveira et al., 2022), набором мышечной массы у кур (Willson

Таблица 2. Описание и хромосомная локализация генов, ассоциированных с весом тела, у животных молочных пород крупного рогатого скота**Table 2.** Description and chromosomal localization of weight-associated genes in dairy cattle breeds

Символ гена	Полное название	Хромосома	Локализация гена (п. н.) ^а	Литературный источник
<i>TNNT3</i>	Тропонин Т3, быстрый скелетный мышечный	29	49579057–49594681	Doran et al., 2014; Mao et al., 2016; Yin, König, 2019 ^б
<i>DYRK4</i>	Регулируемая фосфорилированием тирозина киназа с двойной специфичностью 4	5	105528478–105577743	Doran et al., 2014; Yin, König, 2019 ^б
<i>AKAP3</i>	Якорный белок А-киназы 3	5	105495981–105523869	
<i>GALNT8</i>	Полипептид N-ацетилгалактосаминилтрансфераза 8	5	105400923–105441611	
<i>NDUFA9</i>	Субъединица А9 НАДН: убихинон оксидоредуктазы	5	105474046–105495864	
<i>KCNA1</i>	Член подсемейства А потенциал-зависимых калиевых каналов	5	105263614–105271979	
<i>KCNA6</i>	Член подсемейства А потенциал-зависимых калиевых каналов	5	105327366–105370526	Yin, König, 2019 ^б
<i>TSPAN32</i>	Тетраспанин 32	29	49265270–49282239	Doran et al., 2014; Yin, König, 2019 ^б
<i>CTSD</i>	Катепсин D	29	49712746–49722179	
<i>LSP1</i>	Лимфоцит-специфический белок 1	29	49598905–49636903	
<i>FGF6</i>	Фактор роста фибробластов 6	5	105667368–105679381	
<i>TNNI2</i>	Тропонин I, быстрый скелетный мышечный	29	49645742–49648340	
<i>CCND2</i>	Циклин D2	5	105763348–105786522	
<i>TIGAR</i>	Индукцированная гликолизом регуляторная фосфатаза TP53	5	105728270–105747498	
<i>FGF23</i>	Фактор роста фибробластов 23	5	105716618–105728073	
<i>PLAG1</i>	Фактор транскрипции PLAG1	14	23323709–23375679	Pryce et al., 2012; Mao et al., 2016
<i>RFX6</i>	Регуляторный фактор X6	9	33719317–33842656	Cole et al., 2014; Doran et al., 2014
<i>SCO2</i>	Фактор сборки цитохром-С-оксидазы 2	5	119822432–119824250	Gershoni et al., 2021; Ma et al., 2023
<i>CETN3</i>	Центрин 3	7	89936060–89953545	Veerkamp et al., 2012; Ma et al., 2023
<i>CYP19A1</i>	Цитохром P450 19A1	10	59102240–59156621	Mao et al., 2016 ^г

Примечание. ^а Согласно референсной сборке генома KPC ARS-UCD2.0, ^б ассоциирован с весом при рождении и весом в 2–3 месяца; ^в ассоциирован с весом при рождении; ^г ассоциирован с суточными привесами в возрасте менее и более 550 дней у голштинской и красных молочных пород. Гены ассоциированы либо с разными признаками веса/привеса в одной статье, либо с одинаковым признаком, но более чем в одной работе.

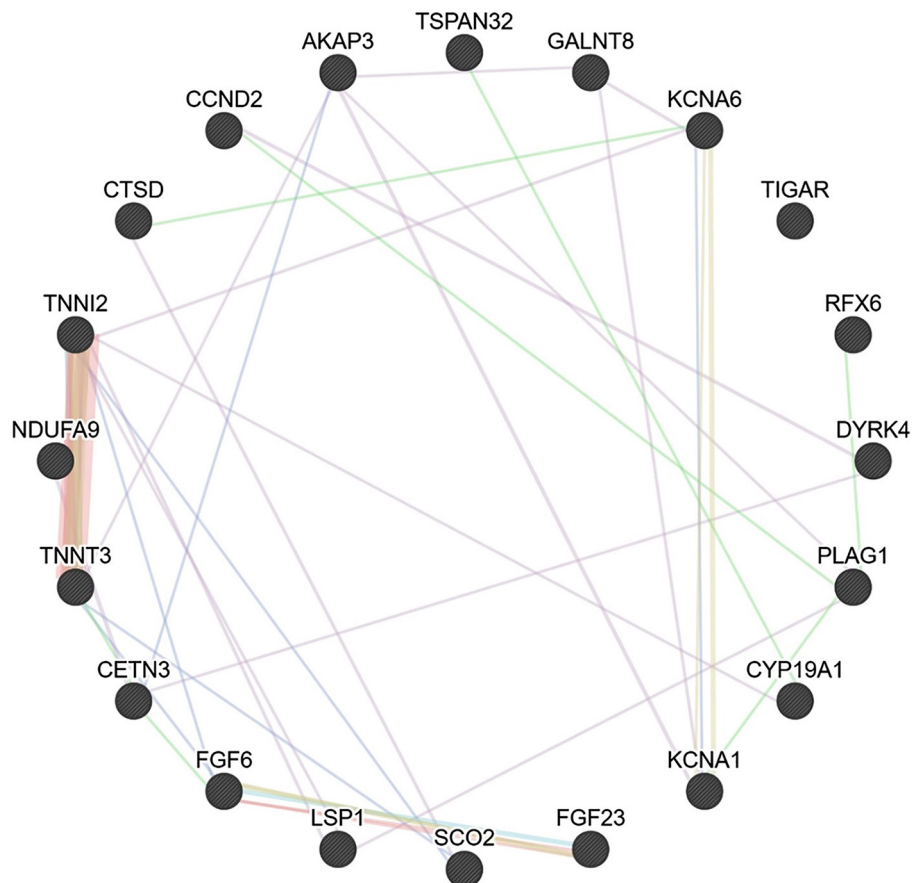
et al., 2018), весом тела у мышей (Brown, Moore, 2012) и ростом и индексом массы тела у человека (Steinthorsdottir et al., 2014). Исходя из вышесказанного, мы предложили *CCND2* в качестве основного гена-кандидата, вовлеченного в контроль массы тела у животных исследуемой породы. Таким образом, можно предположить, что сигналы ассоциации в других генах – это результат эффекта неравновесия по сцеплению. Это возможно, с учетом, что в обоих исследованиях они были выявлены в голштинской породе, для которой вследствие инбридинга и интенсивной селекции характерны достаточно протяженные гаплотипы (Kim, Kirkpatrick, 2009).

Нельзя также исключать и роль других генов из вышеуказанного района в контроле массы тела животных. Например, В. Ху с коллегами (2021) на модели мышей обнаружили гиперметилирование промотора и снижение экспрессии мРНК гена *FGF6* у животных с ожирением. Исследователи искусственно индуцировали сверхэкспрессию *FGF6* в скелетной мускулатуре мышей, благодаря чему у них произошло увеличение мышечной и снижение жировой массы в условиях высокожировой диеты по сравнению с контролем. При этом общий вес тела был ниже в тестовой группе (Ху et

al., 2021). R. Marsell с коллегами (2009) измеряли сывороточный уровень белка *FGF23*, также относящегося к семейству факторов роста фибробластов, в выборке пожилых людей. Было показано, что уровень *FGF23* в сыворотке крови положительно коррелирует с массой тела.

Прочие гены

Ген *TIGAR* также может быть ассоциирован с весом у КРС. По данным исследования на модели мышей, сверхэкспрессия *TIGAR* у животных вызывает ожирение (Zhang et al., 2024). Белковый продукт гена *CTSD* – катепсин D – участвует в деградации полипептидных гормонов и факторов роста (Benes et al., 2008). Однонуклеотидный полиморфизм в гене *PLAG1* ранее был ассоциирован с весом туши у животных мясной японской черной породы (Nishimura et al., 2012). Ген *CYP19A1* кодирует цитохром P450-зависимую монооксигеназу, участвующую в синтезе холестерина и стероидов, в том числе эстрадиола. Мутации в этом гене приводят к нарушению роста и дифференцировки клеток (Glubb et al., 2017). Информация об участии других генов в контроле признаков, связанных с весом тела, в доступной литературе отсутствует.



Сеть взаимодействий между 20 генами/белками, ассоциированными с весом тела, у животных молочных пород крупного рогатого скота.

Сиреневым цветом показаны сходные паттерны экспрессии (41.32 %), красным – физические взаимодействия (26.39 %), желтым – общие белковые домены (14.90 %), синим – биохимические пути (9.77 %), фиолетовым – совместная локализация (5.56 %), зеленым – генетические взаимодействия (2.06 %)

A network of interactions between 20 genes and the proteins they encode associated with body weight in dairy cattle

Lilac shows similar expression patterns (41.32 %), red shows physical interactions (26.39%), yellow shows shared protein domains (14.90 %), blue shows biochemical pathway (9.77 %), violet shows co-localization (5.56 %), and green shows genetic interactions (2.06 %)

Анализ взаимодействий и функциональная аннотация генов

Результаты анализа взаимодействий между генами/белками, ассоциированными с весом, с помощью веб-ресурса GeneMANIA приведены на рисунке. Различные виды взаимодействий охватывают все гены, за исключением *TIGAR*. Физические взаимодействия и общие биохимические пути были обнаружены между парами генов *TNNT3–TNNI2*, а также *FGF6–FGF23*. Общие белковые домены были найдены у пар белков *TNNT3–TNNI2*, *FGF6–FGF23* и *KCNA1–KCNA6*.

В нашей работе был использован веб-инструмент DAVID для идентификации клеточных компонентов и молекулярных функций, которые могут участвовать в генетическом контроле признаков веса у животных молочных пород КРС (табл. 3). Мы выявили перепредставленные термины, связанные с белками комплекса тропонина *TNNT3* и *TNNI2*, ко-

торые входят в состав миофиламентов и тонких филаментов поперечно-полосатых мышц (Pepper, Galkin, 2022).

Гены *KCNA1* и *KCNA6* кодируют калиевые каналы внутреннего выпрямления. Через эти каналы ионы калия проходят только внутрь клетки, а не наружу, как в случае «типичных» калиевых каналов. Считается, что этот ток ионов внутрь клетки может играть важную роль в стабилизации мембранного потенциала покоя возбудимых клеток (Hibino et al., 2010). У человека мутации в этих генах приводят к наследственным заболеваниям опорно-двигательного аппарата (Maggi et al., 2021).

Белок *FGF6* экспрессируется главным образом в миоцитах и их предшественниках. Он играет ключевую роль в процессах миогенеза и ангиогенеза, регенерации мышц, а также транспорте железа и липидном метаболизме (Smith, Jerome-Majewska, 2024). Белок *FGF23* выделяется остеоцитами в костной ткани и регулирует гомеостаз и транспорт фосфатов в почках. Нарушение его секреции приводит к

Таблица 3. Перепредставленные термины генной онтологии, выявленные при анализе 20 генов, контролирующих вес тела у животных молочных пород КРС**Table 3.** Overrepresented gene ontology terms identified in the analysis of the 20 genes controlling body weight in dairy cattle breeds

Термин	Ген	Кратность обогащения	P
GO:0005861~ комплекс тропонина	<i>TNNT3, TNNI2</i>	252.73	0.007
GO:0005865~ тонкий филамент поперечно-полосатой мышцы	<i>TNNT3, TNNI2</i>	113.73	0.02
GO:0036379~ миофиламент	<i>TNNT3, TNNI2</i>	103.39	0.02
GO:0005251~ калиевые каналы внутреннего выпрямления	<i>KCNA1, KCNA6</i>	83.85	0.03
GO:0005104~ связывание рецептора фактора роста фибробластов	<i>FGF6, FGF23</i>	74.86	0.03

хронической почечной недостаточности, которая сопровождается атрофией скелетной мускулатуры (Elsurer Afsar et al., 2023).

Заключение

Использование ПГАА позволило идентифицировать ряд генов-кандидатов, ассоциированных с признаками веса тела у животных молочных пород КРС. В настоящей работе обобщена информация об этих генах и проведена их функциональная аннотация. Нами выявлено 20 генов, которые были ассоциированы либо с разными признаками веса в одной статье, либо с одинаковым признаком, но в нескольких публикациях. Среди них наибольшее количество совпадений имел ген *TNNT3*, далее по рангу шли гены *DYRK4*, *AKAP3*, *GALNT8*, *NDUFA9* и *KCNA1*. Физические взаимодействия и общие биохимические пути были обнаружены между парами генов *TNNT3-TNNI2*, а также *FGF6-FGF23*. Общие белковые домены были найдены у пар *TNNT3-TNNI2*, *FGF6-FGF23* и *KCNA1-KCNA6*. Список, включающий 20 генов, характеризовался значимо перепредставленным количеством связей с терминами генной онтологии, относящимися к белкам комплекса тропонина *TNNT3* и *TNNI2*, которые входят в состав миофиламентов и тонких филаментов поперечно-полосатых мышц, а также с белками калиевых каналов внутреннего выпрямления *KCNA1* и *KCNA6*. Представленные нами результаты позволяют лучше понять генетическую архитектуру и биологические механизмы, регулирующие признаки веса тела у КРС. Они также могут быть использованы для проведения маркер-ориентированной и геномной селекции на улучшение этих признаков у животных молочных пород.

Список литературы / References

Benes P., Vetvicka V., Fusek M. Cathepsin D – many functions of one aspartic protease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68(1):12-28. doi 10.1016/j.critrevonc.2008.02.008

Berry D.P., Buckley F., Dillon P., Evans R.D., Rath M., Veerkamp R.F. Genetic relationships among body condition score, body weight, milk yield, and fertility in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2003;86(6):2193-2204. doi 10.3168/jds.S0022-0302(03)73809-0

Brown S.D.M., Moore M.W. The International Mouse Phenotyping Consortium: past and future perspectives on mouse phenotyping. *Mamm Genome*. 2012;23(9-10):632-640. doi 10.1007/s00335-012-9427-x

Cao M., Ding Z., Wang X., Guo S., Kang Y., Hu L., Zhang B., Pei J., Ma Y., Guo X. Full-length transcriptome sequencing of the longissimus dorsi muscle of yak and cattle-yak using nanopore technology. *Int J Biol Macromol*. 2025;284(1):138071. doi 10.1016/j.ijbiomac.2024.138071

Coffey M.P., Hickey J., Brotherstone S. Genetic aspects of growth of Holstein-Friesian dairy cows from birth to maturity. *J Dairy Sci*. 2006;89(1):322-329. doi 10.3168/jds.S0022-0302(06)72097-5

Cole J.B., Waurich B., Wensch-Dorendorf M., Bickhart D.M., Swalve H.H. A genome-wide association study of calf birth weight in Holstein cattle using single nucleotide polymorphisms and phenotypes predicted from auxiliary traits. *J Dairy Sci*. 2014;97(5):3156-3172. doi 10.3168/jds.2013-7409

Doran A.G., Berry D.P., Creevey C.J. Whole genome association study identifies regions of the bovine genome and biological pathways involved in carcass trait performance in Holstein-Friesian cattle. *BMC Genomics*. 2014;15(1):837. doi 10.1186/1471-2164-15-837

Elsurer Afsar R., Afsar B., Ikizler T.A. Fibroblast growth factor 23 and muscle wasting: a metabolic point of view. *Kidney Int Rep*. 2023;8(7):1301-1314. doi 10.1016/j.ekir.2023.04.027

Franz M., Rodriguez H., Lopes C., Zuberi K., Montojo J., Bader G.D., Morris Q. GeneMANIA update 2018. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(W1):W60-W64. doi 10.1093/nar/gky311

Gershoni M., Weller J.I., Ezra E. Genetic and genome-wide association analysis of yearling weight gain in Israel Holstein dairy calves. *Genes (Basel)*. 2021;12(5):708. doi 10.3390/genes12050708

Glubb D.M., O'Mara T.A., Shamsani J., Spurdle A.B. The association of CYP19A1 variation with circulating estradiol and aromatase inhibitor outcome: can CYP19A1 variants be used to predict treatment efficacy? *Front Pharmacol*. 2017;8:218. doi 10.3389/fphar.2017.00218

Han L., Heinrichs A.J., De Vries A., Dechow C.D. Relationship of body weight at first calving with milk yield and herd life. *J Dairy Sci*. 2021;104(1):397-404. doi 10.3168/jds.2020-19214

Hardie L.C., VandeHaar M.J., Tempelman R.J., Weigel K.A., Armentano L.E., Wiggans G.R., Veerkamp R.F., de Haas Y., Coffey M.P., Connor E.E., Hanigan M.D., Staples C., Wang Z., Dekkers J.C.M., Spurlock D.M. The genetic and biological basis of feed efficiency in mid-lactation Holstein dairy cows. *J Dairy Sci*. 2017;100(11):9061-9075. doi 10.3168/jds.2017-12604

Hibino H., Inanobe A., Furutani K., Murakami S., Findlay I., Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev*. 2010;90(1):291-366. doi 10.1152/physrev.00021.2009

Igoshin A.V., Yudin N.S., Belonogova N.M., Larkin D.M. Genome-wide association study for body weight in cattle populations from Siberia. *Anim Genet*. 2019;50(3):250-253. doi 10.1111/age.12786

Johanson J.M., Berger P.J., Tsuruta S., Misztal I. A Bayesian threshold-linear model evaluation of perinatal mortality, dystocia, birth weight, and gestation length in a Holstein herd. *J Dairy Sci*. 2011;94(1):450-460. doi 10.3168/jds.2009-2992

Kim E.S., Kirkpatrick B.W. Linkage disequilibrium in the North American Holstein population. *Anim Genet*. 2009;40(3):279-288. doi 10.1111/j.1365-2052.2008.01831.x

Li J., Wu J., Jian Y., Zhuang Z., Qiu Y., Huang R., Lu P., Guan X., Huang X., Li S., Min L., Ye Y. Genome-wide association studies revealed significant QTLs and candidate genes associated with backfat and loin muscle area in pigs using imputation-based whole genome sequencing data. *Animals (Basel)*. 2022;12(21):2911. doi 10.3390/ani12212911

Ma Z., Chang Y., Brito L.F., Li Y., Yang T., Wang Y., Yang N. Multitrait meta-analyses identify potential candidate genes for growth-related traits

- in Holstein heifers. *J Dairy Sci.* 2023;106(12):9055-9070. doi 10.3168/jds.2023-23462
- Maggi L., Bonanno S., Altamura C., Desaphy J.F. Ion channel gene mutations causing skeletal muscle disorders: pathomechanisms and opportunities for therapy. *Cells.* 2021;10(6):1521. doi 10.3390/cells10061521
- Mao X., Sahana G., De Koning D.J., Gulbrandsen B. Genome-wide association studies of growth traits in three dairy cattle breeds using whole-genome sequence data. *J Anim Sci.* 2016;94(4):1426-1437. doi 10.2527/jas.2015-9838
- Marsell R., Mirza M.A., Mallmin H., Karlsson M., Mellström D., Orwoll E., Ohlsson C., Jonsson K.B., Ljunggren O., Larsson T.E. Relation between fibroblast growth factor-23, body weight and bone mineral density in elderly men. *Osteoporos Int.* 2009;20(7):1167-1173. doi 10.1007/s00198-008-0780-2
- Mehtio T., Pitkanen T., Leino A.M., Mantysaari E.A., Kempe R., Negussie E., Lidauer M.H. Genetic analyses of metabolic body weight, carcass weight and body conformation traits in Nordic dairy cattle. *Animal.* 2021;15(12):100398. doi 10.1016/j.animal.2021.100398
- Mullen A.J., Barton P.J. Structural characterization of the human fast skeletal muscle troponin I gene (*TNNI2*). *Gene.* 2000;242(1-2):313-320. doi 10.1016/S0378-1119(99)00519-3
- Naserkheil M., Manzari Z., Dang C.G., Lee S.S., Park M.N. Exploring and identifying candidate genes and genomic regions related to economically important traits in Hanwoo cattle. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(12):6075-6092. doi 10.3390/cimb44120414
- Nishimura S., Watanabe T., Mizoshita K., Tatsuda K., Fujita T., Watanabe N., Sugimoto Y., Takasuga A. Genome-wide association study identified three major QTL for carcass weight including the PLAG1-CHCHD7 QTN for stature in Japanese Black cattle. *BMC Genet.* 2012;13:40. doi 10.1186/1471-2156-13-40
- Oliveira H.C., Derks M.F.L., Lopes M.S., Madsen O., Harlizius B., van Son M., Grindflek E.H., Godia M., Gjuvsland A.B., Otto P.I., Groenen M.A.M., Guimaraes S.E.F. Fine mapping of a major backfat QTL reveals a causal regulatory variant affecting the *CCND2* gene. *Front Genet.* 2022;13:871516. doi 10.3389/fgene.2022.871516
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., ... Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n160. doi 10.1136/bmj.n71
- Pepper L., Galkin V.E. Actomyosin Complex. In: Harris J.R., Marles-Wright J. (Eds) *Macromolecular Protein Complexes IV. Subcellular Biochemistry.* Vol. 99. Springer, 2022;421-470. doi 10.1007/978-3-031-00793-4_14
- Pryce J.E., Arias J., Bowman P.J., Davis S.R., Macdonald K.A., Waghorn G.C., Wales W.J., Williams Y.J., Spelman R.J., Hayes B.J. Accuracy of genomic predictions of residual feed intake and 250-day body weight in growing heifers using 625,000 single nucleotide polymorphism markers. *J Dairy Sci.* 2012;95(4):2108-2119. doi 10.3168/jds.2011-4628
- Raza S.H.A., Khan R., Abdelnour S.A., Abd El-Hack M.E., Khafaga A.F., Taha A., Ohran H., Mei C., Schreurs N.M., Zan L. Advances of molecular markers and their application for body variables and carcass traits in Qinchuan cattle. *Genes (Basel).* 2019;10(9):717. doi 10.3390/genes10090717
- Raza S.H.A., Khan S., Amjadi M., Abdelnour S.A., Ohran H., Alanazi K.M., Abd El-Hack M.E., Taha A.E., Khan R., Gong C., Schreurs N.M., Zhao C., Wei D., Zan L. Genome-wide association studies reveal novel loci associated with carcass and body measures in beef cattle. *Arch Biochem Biophys.* 2020;694:108543. doi 10.1016/j.abb.2020.108543
- Sahana G., Cai Z., Sanchez M.P., Bouwman A.C., Boichard D. Invited review: good practices in genome-wide association studies to identify candidate sequence variants in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2023;106(8):5218-5241. doi 10.3168/jds.2022-22694
- Santiago B., Baldassini W., Neto O.M., Chardulo L.A., Torres R., Pereira G., Curi R., Chiaratti M.R., Padilha P., Alessandroni L., Gagaoua M. Post-mortem muscle proteome of crossbred bulls and steers: relationships with carcass and meat quality. *J Proteomics.* 2023;278:104871. doi 10.1016/j.jpro.2023.104871
- Schilder R.J., Kimball S.R., Marden J.H., Jefferson L.S. Body weight-dependent troponin T alternative splicing is evolutionarily conserved from insects to mammals and is partially impaired in skeletal muscle of obese rats. *J Exp Biol.* 2011;214(9):1523-1532. doi 10.1242/jeb.051763
- Seabury C.M., Oldeschulte D.L., Saatchi M., Beever J.E., Decker J.E., Halley Y.A., Bhattarai E.K., Molaei M., Freetly H.C., Hansen S.L., Yampara-Iquise H., Johnson K.A., Kerley M.S., Kim J., Loy D.D., Marques E., Neibergs H.L., Schnabel R.D., Shike D.W., Spangler M.L., Weaber R.L., Garrick D.J., Taylor J.F. Genome-wide association study for feed efficiency and growth traits in U.S. beef cattle. *BMC Genomics.* 2017;18(1):386. doi 10.1186/s12864-017-3754-y
- Sherman B.T., Hao M., Qiu J., Jiao X., Baseler M.W., Lane H.C., Imamichi T., Chang W. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Res.* 2022;50(W1):W216-W221. doi 10.1093/nar/gkac194
- Smith J., Jerome-Majewska L.A. Reprint of: fibroblast growth factor 6. *Differentiation.* 2024;139:100805. doi 10.1016/j.diff.2024.100805
- Steinthorsdottir V., Thorleifsson G., Sulem P., Helgason H., Grarup N., Sigurdsson A., Helgadóttir H.T., ... Kong A., Gudbjartsson D.F., Pedersen O., Thorsteinsdóttir U., Stefansson K. Identification of low-frequency and rare sequence variants associated with elevated or reduced risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2014;46(3):294-298. doi 10.1038/ng.2882
- Tempelman R.J., Lu Y. Symposium review: genetic relationships between different measures of feed efficiency and the implications for dairy cattle selection indexes. *J Dairy Sci.* 2020;103(6):5327-5345. doi 10.3168/jds.2019-17781
- Veerkamp R.F., Oldenbroek J.K., Van der Gaast H.J., Van der Werf J.H. Genetic correlation between days until start of luteal activity and milk yield, energy balance, and live weights. *J Dairy Sci.* 2000;83(3):577-583. doi 10.3168/jds.s0022-0302(00)74917-4
- Veerkamp R.F., Coffey M., Berry D., de Haas Y., Strandberg E., Bovenhuis H., Calus M., Wall E. Genome-wide associations for feed utilization complex in primiparous Holstein-Friesian dairy cows from experimental research herds in four European countries. *Animal.* 2012;6(11):1738-1749. doi 10.1017/S1751731112001152
- Willson N.L., Forder R.E.A., Tearle R., Williams J.L., Hughes R.J., Natrass G.S., Hynd P.I. Transcriptional analysis of liver from chickens with fast (meat bird), moderate (F1 layer x meat bird cross) and low (layer bird) growth potential. *BMC Genomics.* 2018;19(1):309. doi 10.1186/s12864-018-4723-9
- Xu B., Liu C., Zhang H., Zhang R., Tang M., Huang Y., Jin L., Xu L., Hu C., Jia W. Skeletal muscle-targeted delivery of Fgf6 protects mice from diet-induced obesity and insulin resistance. *JCI Insight.* 2021;6(19):e149969. doi 10.1172/jci.insight.149969
- Yin T., König S. Genetic parameters for body weight from birth to calving and associations between weights with test-day, health, and female fertility traits. *J Dairy Sci.* 2018;101(3):2158-2170. doi 10.3168/jds.2017-13835
- Yin T., König S. Genome-wide associations and detection of potential candidate genes for direct genetic and maternal genetic effects influencing dairy cattle body weight at different ages. *Genet Sel Evol.* 2019;51(1):4. doi 10.1186/s12711-018-0444-4
- Zhang T., Linghu K.G., Tan J., Wang M., Chen D., Shen Y., Wu J., Shi M., Zhou Y., Tang L., Liu L., Qin Z.H., Guo B. TIGAR exacerbates obesity by triggering LRRK2-mediated defects in macroautophagy and chaperone-mediated autophagy in adipocytes. *Autophagy.* 2024;20(8):1741-1761. doi 10.1080/15548627.2024.2338576
- Zhao M., Nakada Y., Wei Y., Bian W., Chu Y., Borovjagin A.V., Xie M., Zhu W., Nguyen T., Zhou Y., Serpooshan V., Walcott G.P., Zhang J. Cyclin D2 overexpression enhances the efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for myocardial repair in a swine model of myocardial infarction. *Circulation.* 2021;144(3):210-228. doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049497

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 29.11.2024. После доработки 24.12.2024. Принята к публикации 25.12.2024.