

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Ассоциация трех однонуклеотидных полиморфизмов в гене *LPIN1* с показателями молочной продуктивности у коров ярославской породы

А.В. Игошин¹, Т.М. Мишакова¹, Р.Б. Айтназаров¹, А.В. Ильина², Д.М. Ларкин³, Н.С. Юдин¹ 

¹ Федеральное исследовательское учреждение Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Ярославский научно-исследовательский институт животноводства и кормопроизводства – филиал Федерального научного центра кормопроизводства и агроэкологии им. В.Р. Вильямса, пос. Михайловский, Ярославская область, Россия

³ Королевский ветеринарный колледж, Лондон, Великобритания

 yudin@bionet.nsc.ru

Аннотация. Липин-1 является членом эволюционно-консервативного семейства белков и экспрессируется преимущественно в жировой ткани и скелетных мышцах. С одной стороны, липин-1 – это фермент, который дефосфорилирует фосфатидную кислоту до диацилглицерина и таким образом участвует в метаболических путях биосинтеза запасных липидов в клетке, фосфолипидов мембраны и внутриклеточных сигнальных молекул. С другой стороны, липин-1 способен транспортироваться из цитоплазмы в ядро и служит коактиватором транскрипции генов липидного метаболизма. С использованием анализа ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) было показано, что ген липина-1 (*LPIN1*) является перспективным геном-кандидатом признаков молочной продуктивности у коров голштинской и бурой швицкой пород. Однако неясно, насколько его эффект зависит от породы. Ярославская молочная порода крупного рогатого скота была выведена в XVIII–XIX вв. в России путем разведения «в себе» северного великорусского скота, который был низкопродуктивным и малопродуктивным, но хорошо адаптированным к местным климатическим условиям и скудной кормовой базе. С помощью полногеномного генотипирования и секвенирования было показано, что ярославская порода обладает уникальной генетикой по сравнению с российскими и зарубежными породами крупного рогатого скота. Целью работы была оценка частоты аллелей и генотипов трех ОНП в гене *LPIN1* и исследование ассоциации этих ОНП с показателями молочной продуктивности у коров ярославской породы. Образцы крови от 142 коров ярославской породы были получены из двух хозяйств Ярославской области. Генотипирование ОНП выполняли методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов после проведения полимеразной цепной реакции. Ассоциации ОНП с удоем, выходом молочного жира и белка, а также с процентным содержанием жира и белка в молоке за 305 дней лактации были исследованы с первой по четвертую лактацию. Для статистического анализа использовали смешанную линейную модель с учетом родства между индивидами. При исследовании коров ярославской породы выявили три ОНП: rs110871255, rs207681322 и rs109039955 с частотой редкого аллеля 0.042–0.261. ОНП rs110871255 был ассоциирован с выходом жира за третью и четвертую лактации, rs207681322 был ассоциирован с удоем за вторую, третью и четвертую лактации, а также с выходом белка за третью лактацию. Таким образом, мы выявили достоверные ассоциации ОНП rs207681322 и rs110871255 в гене *LPIN1* с рядом показателей молочной продуктивности в ходе нескольких лактаций у коров ярославской породы. Ключевые слова: корова; ярославская порода; удой; процент жира; процент белка; выход жира; выход белка; ген *LPIN1*; однонуклеотидный полиморфизм; ассоциация.

Для цитирования: Игошин А.В., Мишакова Т.М., Айтназаров Р.Б., Ильина А.В., Ларкин Д.М., Юдин Н.С. Ассоциация трех однонуклеотидных полиморфизмов в гене *LPIN1* с показателями молочной продуктивности у коров ярославской породы. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;28(1):117-125. DOI 10.18699/vjgb-24-14

Association of three single nucleotide polymorphisms in the *LPIN1* gene with milk production traits in cows of the Yaroslavl breed

A.V. Igoshin¹, T.M. Mishakova¹, R.B. Aitnazarov¹, A.V. Ilina², D.M. Larkin³, N.S. Yudin¹ 

¹ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Federal Williams Research Center for Forage Production and Agroecology, Scientific Research Institute of Livestock Breeding and Forage Production, Yaroslavl Region, Russia

³ Royal Veterinary College, University of London, London, United Kingdom

 yudin@bionet.nsc.ru

Abstract. Lipin-1 is a member of the evolutionarily conserved family of proteins and is expressed predominantly in adipose tissue and skeletal muscle. On the one hand, lipin-1 is an enzyme that catalyzes the dephosphorylation of phosphatidic acid to diacylglycerol (DAG) and thus participates in the metabolic pathways of biosynthesis of storage lipids in the cell, membrane phospholipids, and intracellular signaling molecules. On the other hand, lipin-1 is able to be transported from the cytoplasm to the nucleus and is a coactivator of lipid metabolism gene transcription. It was shown, using the analysis

of single nucleotide polymorphism (SNP) associations, that the lipin-1 coding gene (*LPIN1*) is a promising candidate gene for milk production traits in Holstein and Brown Swiss cows. However, it is unclear how much of its effect depends on the breed. The Yaroslavl dairy cattle breed was created in the 18–19 centuries in Russia by breeding northern Great Russian cattle, which were short and poor productive, but well adapted to local climatic conditions and bad food base. It was shown by whole genome genotyping and sequencing that the Yaroslavl breed has unique genetics compared to Russian and other cattle breeds. The aim of the study was to assess the frequency of alleles and genotypes of three SNPs in the *LPIN1* gene and to study the association of these SNPs with milk production traits in Yaroslavl cows. Blood samples from 142 cows of the Yaroslavl breed were obtained from two farms in the Yaroslavl region. Genotyping of SNPs was carried out by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method. Associations of SNPs with 305-day milk yield, fat yield, fat percentages, protein yield, and protein percentages were studied from the first to the fourth lactation. Statistical tests were carried out using a mixed linear model, taking into account the relationship between individuals. We identified three SNPs – rs110871255, rs207681322 and rs109039955 with a frequency of a rare allele of 0.042–0.261 in Yaroslavl cows. SNP rs110871255 was associated with fat yield during the third and fourth lactations. SNP rs207681322 was associated with milk yield for the second, third and fourth lactations, as well as protein yield for the third lactation. Thus, we identified significant associations of SNPs rs207681322 and rs110871255 in the *LPIN1* gene with a number of milk production traits during several lactations in Yaroslavl cows.

Key words: cow; Yaroslavl breed; milk yield; fat percentage; protein percentage; fat yield; protein yield; *LPIN1* gene; single nucleotide polymorphism; association.

For citation: Igoshin A.V., Mishakova T.M., Aitnazarov R.B., Ilina A.V., Larkin D.M., Yudin N.S. Association of three single nucleotide polymorphisms in the *LPIN1* gene with milk production traits in cows of the Yaroslavl breed. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;28(1):117-125. DOI 10.18699/vjgb-24-14

Введение

Наиболее важными экономическими характеристиками в молочном животноводстве считаются показатели молочной продуктивности коров, включая удой, выход молочного жира и белка, а также процентное содержание жира и белка в молоке (Gutierrez-Reinoso et al., 2021). Все эти показатели являются сложными количественными признаками, которые контролируются множеством генов с небольшим влиянием на фенотип (Weller et al., 2017; Silpa et al., 2021; Bekele et al., 2023; Singh et al., 2023). В последнее время для выявления генов и мутаций, непосредственно влияющих на надой и состав молока, широко используются методы картирования локусов количественных признаков (QTL) (Khatkar et al., 2004; Weller, Ron, 2011; Lopdell, 2023), полногеномного исследования ассоциаций (GWAS) (Bekele et al., 2023; Chen S.Y. et al., 2023; Teng et al., 2023), секвенирования транскриптомов органов-мишеней (RNA-seq) (Fang et al., 2020; Ahmad et al., 2021), а также поиска следов отбора в геноме (Rajawat et al., 2022; Nayak et al., 2023; Persichilli et al., 2023).

Ранее нами при анализе данных полногеномного генотипирования были выявлены следы отбора на хромосоме 11 в группе европейских молочных и комбинированных пород (бестужевская, голштинская, холмогорская, чернопестрая, ярославская), причем топовый однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) был локализован в гене *LPIN1* (Yurchenko et al., 2018a). Другие авторы также нашли следы отбора в этом гене при анализе данных полногеномного генотипирования ярославской и голштинской пород (Zinovieva et al., 2020). Надо отметить, что впоследствии, при анализе данных полногеномного секвенирования ярославской породы, нами не были идентифицированы следы отбора в районе гена *LPIN1* (Ruvinskiy et al., 2022). Однако это может быть связано как с высоким порогом достоверности ($q = 0.01$), так и с другим набором пород для сравнения (голландская, холмогорская, якутская).

Липин-1 является членом эволюционно-консервативного семейства, которое у большинства позвоночных представлено тремя белками (липины 1, 2 и 3) (Csaki et al.,

2013; Siniosoglou, 2013; Chen Y. et al., 2015; Сайдакова и др., 2021). Липин-1 экспрессируется преимущественно в жировой ткани и скелетных мышцах, в меньшей степени – в печени, мозге и других тканях (Reue, Zhang, 2008). С одной стороны, липин-1 является ферментом – фосфо-гидролазой, которая дефосфорилирует фосфатидную кислоту до диацилглицерина (ДАГ) и таким образом участвует в метаболических путях биосинтеза запасных липидов в клетке, фосфолипидов мембраны и внутриклеточных сигнальных молекул. С другой стороны, липин-1 способен транспортироваться из цитоплазмы в ядро и служит коактиватором транскрипции генов липидного метаболизма. Хотя липин-1 не имеет ДНК-связывающего домена, было показано, что он регулирует транскрипцию путем взаимодействия с другими транскрипционными факторами. Например, он стимулирует дифференцировку и функционирование адипоцитов, взаимодействуя с транскрипционным фактором PPARgamma (Kim et al., 2013), а также контролирует экспрессию генов окисления жирных кислот путем взаимодействия с транскрипционным фактором PPARalpha (Bartoso et al., 2011). Липин-1 связывается с белковым комплексом mTORC1 и таким образом регулирует активность транскрипционного фактора SREBP, который, в свою очередь, влияет на множество путей биосинтеза жирных кислот, триглицеридов и холестерина (Peterson et al., 2011).

Согласно базе данных Gene NCBI, у крупного рогатого скота ген липина-1 (*LPIN1*) занимает около 136 тыс. п. н. на хромосоме 11, состоит из 25 экзонов и кодирует восемь транскриптов, которые транслируются в белки размером от 895 до 1010 аминокислот (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/537224>). Экспрессия мРНК гена *LPIN1* в печени и молочной железе коровы существенно повышается на пике лактации по сравнению с ее началом и сухостойным периодом (Bionaz, Loog, 2008; Li et al., 2020). Содержание лактирующих голштинских коров на диете с добавлением рыбьего жира и соевого масла, которая приводила к снижению выхода молочного жира, вызывало у них повышение экспрессии мРНК *LPIN1* в подкожной жи-



Корова ярославской породы.

ровой ткани (Thering et al., 2009). Воздействие агониста PPAR α росиглитазона на клетки молочной железы коровы *in vitro* приводило к активации экспрессии мРНК *LPIN1* (Kadegowda et al., 2009).

Однонуклеотидные полиморфизмы rs137457402 и rs136905033 в этом гене были ассоциированы с содержанием пяти жирных кислот в молоке коров бурой швицкой породы (Pegolo et al., 2016). ОНП rs137457402 также был ассоциирован с процентным содержанием белка в молоке коров этой же породы (Cecchinato et al., 2014). В работе (Han B. et al., 2019) показана связь семи ОНП с удоем, процентным содержанием жира или белка, а также выходом жира или белка у китайских голштинов. Однако большинство этих ассоциаций были выявлены авторами только для первой или второй лактации. Два несинонимичных ОНП в шестом экзоне гена *LPIN1* были ассоциированы с процентным содержанием жира и белка в молоке коров-гибридов голштино-фризской и джерсейской пород из Новой Зеландии (Du et al., 2021). Все вышесказанное свидетельствует, что ген *LPIN1* является перспективным геном-кандидатом признаков молочной продуктивности. Однако неясно, насколько его эффект зависит от породы.

Ярославская молочная порода крупного рогатого скота (КРС) была выведена в XVIII–XIX вв. в России на территории бывшей Ярославской губернии (Дмитриев, 1978; Dmitriev, Ernst, 1989; Дунин, Данкверт, 2013; Столповский и др., 2022). Масть животных в основном черная, при этом голова, живот, нижняя часть конечностей и кончик хвоста – белые. Вокруг глаз имеются характерные черные отметины, напоминающие очки (см. рисунок). Порода создавалась путем разведения «в себе» северного великорусского скота, который был низкорослым и малопродуктивным, но хорошо адаптированным к местным климатическим условиям и скудной кормовой базе. Перво-

начально селекцию проводили по экстерьеру, затем – по удою и жирномолочности. В XIX–XX вв. ярославский скот скрещивали с тирольским, ангельским, симментальским, альгаузским, джерсейским, голландским и холмогорским скотом. В СССР проводили также скрещивание ярославских коров с быками остфризской и голштинской породы. Однако считается, что эти скрещивания оказали небольшое влияние, поскольку животные ярославской породы при этом сохранили свой специфический экстерьер (Дмитриев, 1978; Dmitriev, Ernst, 1989; Столповский и др., 2022).

В 2022 г. общая численность породы составляла около 30000 животных. Современный ярославский скот характеризуется высокой удойностью (6590 кг за 305 дней лактации) и жирномолочностью (4.13 %) (Шичкин и др., 2023). С помощью полногеномного генотипирования (Iso-Touru et al., 2016) и анализа микросателлитов (Abdelmanova et al., 2020) было показано, что ярославская порода обладает уникальной генетикой по сравнению с российскими и зарубежными породами КРС. Зарубежные породы оказали незначительное влияние на генофонд ярославского скота (Sermiyagin et al., 2018; Yurchenko et al., 2018b; Zinovieva et al., 2020).

Целью работы была оценка частоты аллелей и генотипов трех ОНП в гене *LPIN1* и исследование ассоциации этих ОНП с показателями молочной продуктивности у коров ярославской породы.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили образцы крови от 142 коров ярославской породы из двух хозяйств Ярославской области. При изучении фенотипических данных использовалась информация ИАС «СЕЛЕКС». Фенотипические данные были взяты из карточек зоотехнического учета.

Таблица 1. Характеристики генотипированных ОНП

Идентификатор ОНП	Позиция (ARS-UCD1.2)	Локализация	Генотип	Частота генотипа	Аллель	Частота аллеля
rs110871255 (p.Met101Thr)	chr11:86127780	Экзон 5	GG	0.725	G	0.826
			GA	0.202	A	0.174
			AA	0.073		
rs207681322 (p.Pro395Ser)	chr11:86116295	Экзон 9	GG	0.931	G	0.958
			GA	0.054	A	0.042
			AA	0.015		
rs109039955	chr11:86082101	3'-нетранслируемый район	GG	0.537	G	0.739
			GA	0.404	A	0.261
			AA	0.059		

Выделение ДНК проводили стандартным методом фенол-хлороформной экстракции с предварительной протеолитической обработкой (Sambrook, Russell, 2006). Генотипирование ОНП rs110871255, rs109039955 и rs207681322 в гене *LPIN1* выполняли методом анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов после проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР-ПДРФ). Праймеры конструировали с помощью компьютерной программы Vector NTI (Lu, Moriyama, 2004). Специфичность каждой пары праймеров оценивали *in silico*, используя алгоритм primer-BLAST (Ye et al., 2012). Праймеры, условия ПЦР реакций и для эндонуклеазы рестрикции приведены в Приложении 1¹. Тест на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга и неравновесие по сцеплению между исследуемыми ОНП рассчитывали с помощью программы PLINK v1.9 (опция --ld) (Purcell et al., 2007). Для этого генотипические данные были приведены к ред-формату, принимаемому программой.

Исследования ассоциации с удоем, выходом молочного жира и белка, а также с процентным содержанием жира и белка в молоке за 305 дней лактации. В анализ были взяты данные по четырем лактациям. Если длительность лактации у коровы не достигала 305 дней, то удои, выход жира и выход белка за фактический период нормировали на 305 дней по формуле (Wiggans, Van Vleck, 1979):

$$\hat{Y}_{305} = \left[1 + F_n \times \left(\frac{305-n}{n} \right) \right] \times Y_n,$$

где \hat{Y}_{305} – ожидаемая продуктивность за 305 дней; n – фактическая длительность лактации в днях; Y_n – продуктивность за фактический период лактации; F_n – корректирующий фактор (Shook's factor) для n -го дня, учитывающий снижение продуктивности в течение лактации (Hillers, Williams, 1981). Корректирующий фактор для n -го дня рассчитывается на основе данных продуктивности животных с длительностью лактации ≥ 305 дней по формуле

$$F_n = RY / [LP \times (305 - n)],$$

где RY – разность между продуктивностью за 305 дней и за n -е количество дней; LP – продуктивность за n -й день. Посуточные данные, необходимые для расчета соответствующих величин, были вычислены из уравнений кумулятивных кривых продуктивности (Приложение 2). Процентное содержание белка и жира для неполных

¹ Приложения 1 и 2 см. по адресу:

<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2024-28/appx6.pdf>

лактаций рассчитывали из нормированных на 305 дней данных.

Для статистического анализа использовали смешанную линейную модель, реализованную в R-пакете “lme4qtl” (функция “relmatLmer”) (Ziyatdinov et al., 2018). Эта модель позволяет при тестировании учитывать генетические связи между индивидами путем моделирования полигенных эффектов на основе матрицы родства. Расчет матрицы родства проводили с помощью R-пакета “kinship2” (функция “kinship”) (Sinnwell et al., 2014) на основе данных по родословным животных из учетных карточек. Генотипы кодировали значениями 0, 1 и 2 в соответствии с предполагаемым аддитивным вкладом аллелей ОНП в признак. В качестве дополнительных предикторов использовали сезон рождения коровы и сезон отела, который предшествовал лактации. Поскольку для более коротких лактаций ошибка при расчете ожидаемого удоя за 305 дней была, вероятно, выше, анализ проводили с помощью взвешивания (опция “weights” функции “relmatLmer”) по числу дней. Для лактаций длительностью 305 дней и более был взят вес в 305, для лактаций меньшей длительности – равный фактическому количеству дней лактации. Для поправки на множественные сравнения применяли метод Бенджамини-Хохберга (Benjamini, Hochberg, 1995), реализованный в R-пакете “qvalue” (функция “qvalue” с параметром lambda = 0) (Storey et al., 2023).

Результаты

Были успешно амплифицированы целевые фрагменты для 136 (ОНП rs109039955), 130 (ОНП rs207681322) и 109 (ОНП rs110871255) животных. Все три исследованных ОНП оказались полиморфными в изученной выборке животных (табл. 1). Распределения генотипов ОНП rs207681322 и rs110871255 достоверно отклонялись от равновесия Харди-Вайнберга ($p = 0.0141$ и $p = 0.0039$ соответственно), а ОНП rs109039955 – нет. Неравновесие по сцеплению между изучаемыми ОНП составило: $r^2 = 0.098$, $D' = 0.853$ для rs109039955 и rs207681322; $r^2 = 0.003$, $D' = 0.061$ для rs109039955 и rs110871255; $r^2 = 0.001$, $D' = 0.088$ для rs207681322 и rs110871255.

По результатам статистических тестов выявлено в общей сложности шесть ассоциаций двух ОНП с тремя признаками молочной продуктивности со второй по четвертую лактацию (табл. 2). Ассоциаций всех трех ОНП

Таблица 2. Ассоциации исследованных ОНП с признаками молочной продуктивности с первой по четвертую лактацию и соответствующие фенотипические значения (среднее ± стандартное отклонение) для различных генотипов

ОНП	Номер лактации	Генотип, число животных*	Удой, кг	Выход жира, кг	Выход белка, кг	Жир, %	Белок, %
rs110871255	1	GG (78)	4698 ± 838	218.7 ± 45.5	148.5 ± 26.5	4.66 ± 0.56	3.17 ± 0.20
		GA (21)	4936 ± 818	225.4 ± 43.1	155.9 ± 24.4	4.57 ± 0.47	3.17 ± 0.23
		AA (7–8)	4441 ± 607	196.2 ± 34.9	142.5 ± 13.3	4.54 ± 0.69	3.30 ± 0.18
		q-значение	0.7893	0.9428	0.6785	0.5054	0.3326
	2	GG (69)	5016 ± 692	230.9 ± 33.7	160.2 ± 22.0	4.63 ± 0.52	3.20 ± 0.22
		GA (20)	5341 ± 1011	245.9 ± 50.1	176.6 ± 35.8	4.62 ± 0.53	3.30 ± 0.24
		AA (7)	5237 ± 851	247.3 ± 56.7	166.2 ± 28.9	4.69 ± 0.53	3.18 ± 0.22
		q-значение	0.3782	0.1826	0.3406	0.4299	0.7893
	3	GG (56)	5367 ± 617	242.9 ± 35.3	168.2 ± 24.7	4.54 ± 0.56	3.13 ± 0.22
		GA (15)	5925 ± 1209	275.1 ± 38.4	196.0 ± 41.8	4.72 ± 0.58	3.31 ± 0.22
		AA (6)	5903 ± 843	281.8 ± 51.5	191.3 ± 20.9	4.79 ± 0.71	3.26 ± 0.23
		q-значение	0.0825	0.0135	0.072	0.2986	0.1826
	4	GG (41)	5485 ± 861	251.1 ± 42.8	179.2 ± 28.4	4.61 ± 0.69	3.27 ± 0.18
		GA (12)	6222 ± 885	291.9 ± 30.7	203.1 ± 28.4	4.74 ± 0.54	3.27 ± 0.21
		AA (4)	5836 ± 419	269.9 ± 41.7	186.1 ± 23.6	4.61 ± 0.49	3.18 ± 0.20
		q-значение	0.1826	0.0348	0.2986	0.5931	0.4299
rs207681322	1	GG (117–118)	4784 ± 873	220.9 ± 46.3	150.8 ± 25.9	4.63 ± 0.52	3.17 ± 0.21
		GA (7)	5034 ± 801	211.2 ± 48.8	153.7 ± 18.2	4.16 ± 0.41	3.07 ± 0.15
		AA (2)	5502 ± 503	239.6 ± 4.50	164.4 ± 12.0	4.37 ± 0.32	2.99 ± 0.06
		q-значение	0.211	0.6785	0.5911	0.3264	0.1728
	2	GG (106)	5106 ± 791	232.8 ± 37.1	163.2 ± 25.4	4.58 ± 0.50	3.20 ± 0.23
		GA (5)	6148 ± 739	278.2 ± 55.2	201.7 ± 29.3	4.50 ± 0.41	3.28 ± 0.18
		AA (2)	5655 ± 1059	257.0 ± 73.6	166.9 ± 32.1	4.51 ± 0.46	2.95 ± 0.01
		q-значение	0.043	0.12	0.1343	0.7904	0.3326
	3	GG (85)	5458 ± 835	245.5 ± 39.7	174.0 ± 29.1	4.53 ± 0.62	3.19 ± 0.23
		GA (4)	7116 ± 1560	289.7 ± 50.4	224.1 ± 61.0	4.11 ± 0.39	3.13 ± 0.16
		AA (1)	8195	303.6	238.7	3.70	2.91
		q-значение	2.54E-04	0.1826	0.021	0.104	0.3406
	4	GG (55)	5587 ± 883	258.7 ± 44.1	182.1 ± 29.9	4.66 ± 0.64	3.26 ± 0.19
		GA (3)	6320 ± 303	277.0 ± 44.6	199.6 ± 19.2	4.37 ± 0.57	3.15 ± 0.17
		AA (1)	8836	304.3	264.2	3.44	2.99
		q-значение	0.021	0.6399	0.12	0.111	0.1826
rs109039955	1	GG (73)	4732 ± 841	218.5 ± 48.1	149.9 ± 25.1	4.61 ± 0.51	3.18 ± 0.20
		GA (52)	4812 ± 855	217.5 ± 39.7	150.9 ± 26.3	4.54 ± 0.51	3.15 ± 0.21
		AA (8)	4883 ± 697	232.2 ± 29.4	152.4 ± 16.2	4.80 ± 0.74	3.14 ± 0.21
		q-значение	0.6087	0.6785	0.7977	0.7782	0.3264
	2	GG (66)	5067 ± 713	230.0 ± 36.5	163.3 ± 24.9	4.55 ± 0.47	3.23 ± 0.24
		GA (44)	5260 ± 856	238.1 ± 39.9	166.9 ± 28.5	4.55 ± 0.50	3.18 ± 0.22
		AA (7)	5475 ± 838	260.1 ± 46.9	177.0 ± 30.0	4.78 ± 0.75	3.24 ± 0.25
		q-значение	0.1826	0.1728	0.3148	0.7904	0.624
	3	GG (51)	5415 ± 697	243.2 ± 37.5	172.7 ± 26.8	4.50 ± 0.53	3.19 ± 0.24
		GA (35)	5541 ± 1053	245.6 ± 41.0	175.1 ± 37.0	4.48 ± 0.60	3.16 ± 0.21
		AA (6)	6101 ± 1322	278.2 ± 45.1	192.3 ± 34.1	4.65 ± 0.84	3.18 ± 0.24
		q-значение	0.23	0.1849	0.4253	0.9213	0.6087
	4	GG (35)	5560 ± 974	251.8 ± 41.7	181.7 ± 32.3	4.56 ± 0.55	3.27 ± 0.20
		GA (20)	5815 ± 652	268.3 ± 46.7	186.7 ± 22.8	4.61 ± 0.67	3.21 ± 0.18
		AA (6)	5668 ± 1901	266.3 ± 61.1	181.1 ± 56.7	4.88 ± 1.07	3.21 ± 0.21
		q-значение	0.7114	0.5911	0.9722	0.7893	0.3148

Примечание. Жирным шрифтом выделены ассоциации, достигающие статистической значимости ($q < 0.05$).

* В учет взяты животные, имеющие соответствующие фенотипические данные. Заметно меньшее число животных, генотипированных по ОНП rs110871255, связано с ограниченным количеством ДНК, доступной для анализа.

с признаками за первую лактацию не выявлено. Один ОНП (rs207681322) был ассоциирован с удоем ($q = 0.043$) за вторую лактацию. За третью лактацию один ОНП (rs110871255) был ассоциирован с выходом жира ($q = 0.0135$) и еще один (rs207681322) – с удоем ($q = 2.54E-04$) и выходом белка ($q = 0.021$). За четвертую лактацию один ОНП (rs110871255) был ассоциирован с выходом жира ($q = 0.0348$), а другой (rs207681322) – с удоем ($q = 0.021$).

Таким образом, ОНП rs110871255 был ассоциирован с выходом жира за третью и четвертую лактации, ОНП rs207681322 – с удоем за вторую, третью и четвертую лактации, а также с выходом белка за третью лактацию.

Обсуждение

При исследовании коров ярославской породы мы выявили три ОНП – rs110871255, rs207681322 и rs109039955 с частотой редкого аллеля 0.042–0.261. Распределения генотипов в локусах rs207681322 и rs110871255 существенно отличались от ожидаемых по равновесию Харди–Вайнберга за счет избытка редких гомозигот, что может быть связано с инбридингом, дрейфом генов или влиянием отбора в популяциях сельскохозяйственных животных (Hedrick, 2005). Отклонения от равновесия Харди–Вайнберга часто наблюдают при исследованиях микросателлитных ДНК-маркеров или ОНП у разных пород КРС (Melka, Schenkel, 2012; Madilindi et al., 2020; Ocampo et al., 2021). Следует отметить, что тесты на отклонения от равновесия Харди–Вайнберга используют для проверки случайного скрещивания в популяциях, а тесты на отклонения от ожидаемой частоты гомозигот применяют для оценки коэффициентов инбридинга (Haldane, 1954; Robertson, Hill, 1984). Неравновесие по сцеплению между изученными нами ОНП у коров ярославской породы существенно отличается от описанного ранее для этих же ОНП у китайских голштинов (Han B. et al., 2019). Известно, что паттерны неравновесия по сцеплению существенно варьируют между породами крупного рогатого скота (Porto-Neto et al., 2014).

Мы обнаружили достоверные ассоциации двух ОНП с признаками молочной продуктивности – выходом молока, жира и белка в ходе нескольких лактаций. Так, мы выявили, что аллель А ОНП rs207681322 положительно влиял на удои и выход белка. Ранее аналогичные ассоциации этого аллеля были выявлены для первой или второй лактации у китайских голштинов (Han B. et al., 2019). Аллель А rs110871255 в нашем исследовании положительно влиял на показатель выхода молочного жира. У животных голштинской породы этот же аллель был ассоциирован с повышенным процентным содержанием жира в ходе второй лактации (Han B. et al., 2019).

Обращая на себя внимание факт, что, в отличие от исследования (Han B. et al., 2019), мы обнаружили ассоциации не в первую, а в последующие лактации. Это может быть связано с влиянием как генетических факторов (разные породы), так и средовых (разные условия разведения). Необходимо подчеркнуть, что по вопросу влияния наследственных факторов на показатели молочной продуктивности в ходе лактаций до сих пор нет единого мнения. Ряд авторов считает, что наследуемость этих при-

знаков у голштинов в первую лактацию выше, чем в последующие (Dimov et al., 1995; Yamazaki et al., 2016; Lee et al., 2020). Однако недавнее наиболее крупномасштабное исследование почти 3.5 млн записей от более 1 млн коров голштинской породы выявило повышение наследуемости удоя, а также выхода жира и белка именно в третью и четвертую лактации по сравнению с первой и второй (Williams et al., 2022), что хорошо согласуется с нашими результатами. Наследуемость надоя в отдельные дни тестов была существенно выше за третью лактацию по сравнению с первой у голштинизированного местного скота из Таиланда (Buaban et al., 2020) и коров породы Sahiwal из Кении (Platsia et al., 2007).

Обнаруженные нами ассоциации соответствуют данным других авторов о влиянии гена *LPIN1* на лактацию, биосинтез липидов и общий уровень метаболизма. Экспрессия мРНК *LPIN1* достоверно повышалась в период лактации в молочной железе у человека (Mohammad, Raymond, 2013), свиней (Lv et al., 2015) и мышей (Han L.Q. et al., 2010). ОНП в гене *LPIN1* ассоциирован с процентным содержанием висцерального и внутримышечного жира у свиней (He et al., 2009). Мутация в гене *LPIN1*, которая приводит к экспрессии усеченного варианта белка, вызывает липодистрофию у крыс (Mul et al., 2011). Мыши fld с мутациями в гене *LPIN1* имеют фенотип, сходный с наследственной липодистрофией у человека, которая характеризуется потерей подкожного жира, стеатозом печени, инсулинорезистентностью и т. д. (Péterfy et al., 2001). В то же время сверхэкспрессия липина-1 в жировой ткани или скелетной мускулатуре вызывает ожирение у трансгенных мышей (Phan, Reue, 2005). Причем если экспрессия липина в жировой ткани стимулирует способность адипоцитов к накоплению жира, то в мышечной ткани его экспрессия влияет на показатели энергозатрат всего тела (температура, потребление пищи и кислорода). Подавление экспрессии липина-1 в мышечных клетках *in vitro* приводило к инсулинорезистентности (Huang et al., 2017). При этом наблюдалась отрицательная корреляция между уровнями мРНК *LPIN1* в жировой ткани и концентрациями глюкозы и инсулина в крови у человека и мыши (Suviolahti et al., 2006). Эти же авторы выявили ассоциацию ОНП в гене *LPIN1* с уровнем инсулина в крови в семьях с дислипидемией (Suviolahti et al., 2006). По их мнению, липин-1 играет существенную роль в гомеостазе глюкозы и генетические варианты в гене *LPIN1* влияют на показатели метаболизма. Действительно, генетические варианты в гене *LPIN1* у человека ассоциированы с развитием ряда метаболических синдромов (Brahe et al., 2013; Zhang et al., 2013).

Заключение

Таким образом, мы выявили достоверные ассоциации ОНП rs207681322 и rs110871255 в гене *LPIN1* с рядом показателей молочной продуктивности в ходе нескольких лактаций у коров ярославской породы, которые ранее были найдены другими авторами у животных голштинской породы. Полученные результаты могут быть использованы в маркер-ориентированной и геномной селекции в молочном животноводстве.

Список литературы / References

- Дмитриев Н.Г. Породы скота по странам мира. Л.: Колос, 1978
[Dmitriev N.G. Breed Cattle by Countries of the World. Leningrad: Kolos Publ., 1978 (in Russian)]
- Дунин И.М., Данкверт А.Г. (Ред.) Справочник пород и типов сельскохозяйственных животных, разводимых в Российской Федерации. М.: ВНИИплем, 2013
[Dunin I.M., Dankvert A.G. (Eds.) Breeds and Types of Farm Animals in the Russian Federation. Moscow: All-Russia Research Institute of Animal Breeding, 2013 (in Russian)]
- Сайдакова С.С., Морозова К.Н., Киселева Е.В. Липины: характеристика и функциональная роль в организме. *Цитология*. 2021; 63(1):17-29. DOI 10.31857/S0041377121010090
[Saydakova S.S., Morozova K.N., Kiseleva E.V. Lipin family proteins: structure, functions, and related diseases. *Cell Tissue Biol*. 2021;15(4):317-325. DOI 10.1134/S1990519X21040076]
- Столповский Ю.А., Гостева Е.Р., Солоднева Е.В. Генетические и селекционные аспекты истории развития скотоводства на территории России. М.: Акварель, 2022
[Stolpovsky Yu.A., Gosteva E.R., Solodneva E.V. Genetic and Selection Aspects of the History of the Development of Cattle Breeding on the Territory of Russia. Moscow: Akvarel' Publ., 2022 (in Russian)]
- Шичкин Г.И., Тяпугин Е.Е., Дунин И.М., Герасимова Е.В., Козлова Н.А., Мышкина М.С., Семенова Н.В., Дунин М.И., Тяпугин С.Е. Состояние молочного скотоводства в Российской Федерации. В: Ежегодник по племенной работе в молочном скотоводстве в хозяйствах Российской Федерации. М.: ВНИИплем, 2023;3-20
[Shichkin G.I., Tyapugin E.E., Dunin I.M., Gerasimova E.V., Kozlova N.A., Myshkina M.S., Semenova N.V., Dunin M.I., Tyapugin S.E. The state of dairy cattle breeding in the Russian Federation. In: Yearbook on Breeding Work in Dairy Cattle Breeding in Farms of the Russian Federation. Moscow: All-Russia Research Institute of Animal Breeding, 2023;3-20 (in Russian)]
- Abdelmanova A.S., Kharzinzova V.R., Volkova V.V., Mishina A.I., Dotssev A.V., Sermyagin A.A., Boronetskaya O.I., Petrikeeva L.V., Chinarov R.Y., Brem G., Zinovieva N.A. Genetic diversity of historical and modern populations of Russian cattle breeds revealed by microsatellite analysis. *Genes (Basel)*. 2020;11(8):940. DOI 10.3390/genes11080940
- Ahmad S.M., Bhat B., Bhat S.A., Yaseen M., Mir S., Raza M., Iqbal M.A., Shah R.A., Ganai N.A. SNPs in mammary gland epithelial cells unraveling potential difference in milk production between Jersey and Kashmiri cattle using RNA sequencing. *Front. Genet*. 2021;12:666015. DOI 10.3389/fgene.2021.666015
- Barroso E., Rodríguez-Calvo R., Serrano-Marco L., Astudillo A.M., Balsinde J., Palomer X., Vázquez-Carrera M. The PPAR β/δ activator GW501516 prevents the down-regulation of AMPK caused by a high-fat diet in liver and amplifies the PGC-1 α -Lipin 1-PPAR α pathway leading to increased fatty acid oxidation. *Endocrinology*. 2011;152(5):1848-1859. DOI 10.1210/en.2010-1468
- Bekele R., Taye M., Abebe G., Meseret S. Genomic regions and candidate genes associated with milk production traits in Holstein and its crossbred cattle: a review. *Int. J. Genomics*. 2023;2023:8497453. DOI 10.1155/2023/8497453
- Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol*. 1995;57(1):289-300. DOI 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031
- Bionaz M., Looor J.J. *ACSL1*, *AGPAT6*, *FABP3*, *LPIN1*, and *SLC27A6* are the most abundant isoforms in bovine mammary tissue and their expression is affected by stage of lactation. *J. Nutr*. 2008;138(6):1019-1024. DOI 10.1093/jn/138.6.1019
- Brahe L.K., Ångquist L., Larsen L.H., Vimaleswaran K.S., Hager J., Viguerie N., Loos R.J., Handjieva-Darlenska T., Jebb S.A., Hlavaty P., Larsen T.M., Martinez J.A., Papadaki A., Pfeiffer A.F., van Baak M.A., Sørensen T.I., Holst C., Langin D., Astrup A., Saris W.H. Influence of SNPs in nutrient-sensitive candidate genes and gene-diet interactions on blood lipids: the DiOGenes study. *Br. J. Nutr*. 2013;110(5):790-796. DOI 10.1017/S0007114512006058
- Buaban S., Puangdee S., Duangjinda M., Boonkum W. Estimation of genetic parameters and trends for production traits of dairy cattle in Thailand using a multiple-trait multiple-lactation test day model. *Asian-Australas. J. Anim. Sci*. 2020;33(9):1387-1399. DOI 10.5713/ajas.19.0141
- Cecchinato A., Ribeca C., Chessa S., Cipolat-Gotet C., Maretto F., Casellas J., Bittante G. Candidate gene association analysis for milk yield, composition, urea nitrogen and somatic cell scores in Brown Swiss cows. *Animal*. 2014;8(7):1062-1070. DOI 10.1017/S1751731114001098
- Chen S.Y., Gloria L.S., Pedrosa V.B., Doucette J., Boerman J.P., Brito L.F. Unravelling the genomic background of resilience based on variability in milk yield and milk production levels in North American Holstein cattle through GWAS and Mendelian randomization analyses. *J. Dairy Sci*. 2023;107:1035-1053. DOI 10.3168/jds.2023-23650
- Chen Y., Rui B.B., Tang L.Y., Hu C.M. Lipin family proteins – key regulators in lipid metabolism. *Ann. Nutr. Metab*. 2015;66(1):10-18. DOI 10.1159/000368661
- Csaki L.S., Dwyer J.R., Fong L.G., Tontonoz P., Young S.G., Reue K. Lipins, lipinopathies, and the modulation of cellular lipid storage and signaling. *Prog. Lipid Res*. 2013;52(3):305-316. DOI 10.1016/j.plipres.2013.04.001
- Dimov G., Albuquerque L.G., Keown J.F., Van Vleck L.D., Norman H.D. Variance of interaction effects of sire and herd for yield traits of Holsteins in California, New York, and Pennsylvania with an animal model. *J. Dairy Sci*. 1995;78(4):939-946. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(95)76709-1
- Dmitriev N.G., Ernst L.K. (Eds.) Animal Genetics Resources of the USSR. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 1989
- Du X., Zhou H., Liu X., Li Y., Hickford J.G.H. Sequence variation in the bovine lipin-1 gene (*LPIN1*) and its association with milk fat and protein contents in New Zealand Holstein-Friesian \times Jersey (HF \times J)-cross dairy cows. *Animals (Basel)*. 2021;11(11):3223. DOI 10.3390/ani11113223
- Fang L., Cai W., Liu S., Canela-Xandri O., Gao Y., Jiang J., Rawlik K., Li B., Schroeder S.G., Rosen B.D., Li C.J., Sonstegard T.S., Alexander L.J., Van Tassell C.P., Van Raden P.M., Cole J.B., Yu Y., Zhang S., Tenesa A., Ma L., Liu G.E. Comprehensive analyses of 723 transcriptomes enhance genetic and biological interpretations for complex traits in cattle. *Genome Res*. 2020;30(5):790-801. DOI 10.1101/gr.250704.119
- Gutierrez-Reinoso M.A., Aponte P.M., Garcia-Herreros M. Genomic analysis, progress and future perspectives in dairy cattle selection: a review. *Animals (Basel)*. 2021;11(3):599. DOI 10.3390/ani11030599
- Haldane J.B.S. An exact test for randomness of mating. *J. Genet*. 1954; 52:631-635. DOI 10.1007/BF02985085
- Han B., Yuan Y., Liang R., Li Y., Liu L., Sun D. Genetic effects of *LPIN1* polymorphisms on milk production traits in dairy cattle. *Genes (Basel)*. 2019;10(4):265. DOI 10.3390/genes10040265
- Han L.Q., Li H.J., Wang Y.Y., Zhu H.S., Wang L.F., Guo Y.J., Lu W.F., Wang Y.L., Yang G.Y. mRNA abundance and expression of *SLC27A*, *ACC*, *SCD*, *FADS*, *LPIN*, *INSIG*, and *PPARGC1* gene isoforms in mouse mammary glands during the lactation cycle. *Genet. Mol. Res*. 2010;9(2):1250-1257. DOI 10.4238/vol9-2gmr814
- He X.P., Xu X.W., Zhao S.H., Fan B., Yu M., Zhu M.J., Li C.C., Peng Z.Z., Liu B. Investigation of *Lpin1* as a candidate gene for fat deposition in pigs. *Mol. Biol. Rep*. 2009;36(5):1175-1180. DOI 10.1007/s11033-008-9294-4
- Hedrick P.W. Genetics of Populations. Jones & Bartlett Learning, 2005
- Hillers J.K., Williams G.F. "Shook" factors and lactation milk yield. *Extension Bull. (Wash. State Univ.)*. 1981;EB0779

- Huang S., Huang S., Wang X., Zhang Q., Liu J., Leng Y. Downregulation of lipin-1 induces insulin resistance by increasing intracellular ceramide accumulation in C2C12 myotubes. *Int. J. Biol. Sci.* 2017;13(1):1-12. DOI 10.7150/ijbs.17149
- Ilatsia E.D., Muasya T.K., Muhuyi W.B., Kahi A.K. Genetic and phenotypic parameters for test day milk yield of Sahiwal cattle in the semi-arid tropics. *Animal.* 2007;1(2):185-192. DOI 10.1017/S175173110739263X
- Iso-Touru T., Tapio M., Vilkki J., Kiseleva T., Ammosov I., Ivanova Z., Popov R., Ozerov M., Kantanen J. Genetic diversity and genomic signatures of selection among cattle breeds from Siberia, eastern and northern Europe. *Anim. Genet.* 2016;47(6):647-657. DOI 10.1111/age.12473
- Kadegowda A.K., Bionaz M., Piperova L.S., Erdman R.A., Looor J.J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation and long-chain fatty acids alter lipogenic gene networks in bovine mammary epithelial cells to various extents. *J. Dairy Sci.* 2009;92(9):4276-4289. DOI 10.3168/jds.2008-1932
- Khatkar M.S., Thomson P.C., Tammen I., Raadsma H.W. Quantitative trait loci mapping in dairy cattle: review and meta-analysis. *Genet. Sel. Evol.* 2004;36(2):163-190. DOI 10.1186/1297-9686-36-2-163
- Kim H.E., Bae E., Jeong D.Y., Kim M.J., Jin W.J., Park S.W., Han G.S., Carman G.M., Koh E., Kim K.S. Lipin1 regulates PPAR γ transcriptional activity. *Biochem. J.* 2013;453(1):49-60. DOI 10.1042/BJ20121598
- Lee Y.M., Dang C.G., Alam M.Z., Kim Y.S., Cho K.H., Park K.D., Kim J.J. The effectiveness of genomic selection for milk production traits of Holstein dairy cattle. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 2020;33(3):382-389. DOI 10.5713/ajas.19.0546
- Li Q., Liang R., Li Y., Gao Y., Li Q., Sun D., Li J. Identification of candidate genes for milk production traits by RNA sequencing on bovine liver at different lactation stages. *BMC Genet.* 2020;21(1):72. DOI 10.1186/s12863-020-00882-y
- Lopdell T.J. Using QTL to identify genes and pathways underlying the regulation and production of milk components in cattle. *Animals (Basel).* 2023;13(5):911. DOI 10.3390/ani13050911
- Lu G., Moriyama E.N. Vector NTI, a balanced all-in-one sequence analysis suite. *Brief. Bioinform.* 2004;5(4):378-388. DOI 10.1093/bib/5.4.378
- Lv Y., Guan W., Qiao H., Wang C., Chen F., Zhang Y., Liao Z. Veterinary Medicine and Omics (Veterinomics): metabolic transition of milk triacylglycerol synthesis in sows from late pregnancy to lactation. *OMICS.* 2015;19(10):602-616. DOI 10.1089/omi.2015.0102
- Madilindi M.A., Banga C.B., Bhebe E., Sanarana Y.P., Nxumalo K.S., Taela M.G., Magagula B.S., Mapholi N.O. Genetic diversity and relationships among three Southern African Nguni cattle populations. *Trop. Anim. Health Prod.* 2020;52(2):753-762. DOI 10.1007/s11250-019-02066-y
- Melka M.G., Schenkel F.S. Analysis of genetic diversity in Brown Swiss, Jersey and Holstein populations using genome-wide single nucleotide polymorphism markers. *BMC Res. Notes.* 2012;5:161. DOI 10.1186/1756-0500-5-161
- Mohammad M.A., Haymond M.W. Regulation of lipid synthesis genes and milk fat production in human mammary epithelial cells during secretory activation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013;305(6):E700-E716. DOI 10.1152/ajpendo.00052.2013
- Mul J.D., Nadra K., Jagalur N.B., Nijman I.J., Toonen P.W., Médard J.J., Grès S., de Bruin A., Han G.S., Brouwers J.F., Carman G.M., Saulnier-Blache J.S., Meijer D., Chrast R., Cuppen E. A hypomorphic mutation in *Lpin1* induces progressively improving neuropathy and lipodystrophy in the rat. *J. Biol. Chem.* 2011;286(30):26781-26793. DOI 10.1074/jbc.M110.197947
- Nayak S.S., Panigrahi M., Rajawat D., Ghildiyal K., Sharma A., Parida S., Bhushan B., Mishra B.P., Dutt T. Comprehensive selection signature analyses in dairy cattle exploiting purebred and crossbred genomic data. *Mamm. Genome.* 2023;34(4):615-631. DOI 10.1007/s00335-023-10021-4
- Ocampo R.J., Martínez J.F., Martínez R. Assessment of genetic diversity and population structure of Colombian Creole cattle using microsatellites. *Trop. Anim. Health Prod.* 2021;53(1):122. DOI 10.1007/s11250-021-02563-z
- Pegolo S., Cecchinato A., Mele M., Conte G., Schiavon S., Bittante G. Effects of candidate gene polymorphisms on the detailed fatty acids profile determined by gas chromatography in bovine milk. *J. Dairy Sci.* 2016;99(6):4558-4573. DOI 10.3168/jds.2015-10420
- Persichilli C., Senczuk G., Mastrangelo S., Marusi M., van Kaam J.T., Finocchiaro R., Di Civita M., Cassandro M., Pilla F. Exploring genome-wide differentiation and signatures of selection in Italian and North American Holstein populations. *J. Dairy Sci.* 2023;106(8):5537-5553. DOI 10.3168/jds.2022-22159
- Péterfy M., Phan J., Xu P., Reue K. Lipodystrophy in the *fld* mouse results from mutation of a new gene encoding a nuclear protein, lipin. *Nat. Genet.* 2001;27(1):121-124. DOI 10.1038/83685
- Peterson T.R., Sengupta S.S., Harris T.E., Carmack A.E., Kang S.A., Balderas E., Guertin D.A., Madden K.L., Carpenter A.E., Finck B.N., Sabatini D.M. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell.* 2011;146(3):408-420. DOI 10.1016/j.cell.2011.06.034
- Phan J., Reue K. Lipin, a lipodystrophy and obesity gene. *Cell Metab.* 2005;1(1):73-83. DOI 10.1016/j.cmet.2004.12.002
- Porto-Neto L.R., Kijas J.W., Reverter A. The extent of linkage disequilibrium in beef cattle breeds using high-density SNP genotypes. *Genet. Sel. Evol.* 2014;46(1):22. DOI 10.1186/1297-9686-46-22
- Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A., Bender D., Maller J., Sklar P., de Bakker P.I., Daly M.J., Sham P.C. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* 2007;81(3):559-575. DOI 10.1086/519795
- Rajawat D., Panigrahi M., Kumar H., Nayak S.S., Parida S., Bhushan B., Gaur G.K., Dutt T., Mishra B.P. Identification of important genomic footprints using eight different selection signature statistics in domestic cattle breeds. *Gene.* 2022;816:146165. DOI 10.1016/j.gene.2021.146165
- Reue K., Zhang P. The lipin protein family: dual roles in lipid biosynthesis and gene expression. *FEBS Lett.* 2008;582(1):90-96. DOI 10.1016/j.febslet.2007.11.014
- Robertson A., Hill W.G. Deviations from Hardy-Weinberg proportions: sampling variances and use in estimation of inbreeding coefficients. *Genetics.* 1984;107(4):703-718. DOI 10.1093/genetics/107.4.703
- Ruvinskiy D., Igoshin A., Yurchenko A., Ilina A.V., Larkin D.M. Resequencing the Yaroslavl cattle genomes reveals signatures of selection and a rare haplotype on BTA28 likely to be related to breed phenotypes. *Anim. Genet.* 2022;53(5):680-684. DOI 10.1111/age.13230
- Sambrook J., Russell D.W. *The Condensed Protocols from Molecular Cloning: a Laboratory Manual.* New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2006
- Sermiyagin A.A., Dotsev A.V., Gladyr E.A., Traspov A.A., Denisikova T.E., Kostyunina O.V., Reyer H., Wimmers K., Barbato M., Paronyan I.A., Plemiyashov K.V., Sölkner J., Popov R.G., Brem G., Zinovieva N.A. Whole-genome SNP analysis elucidates the genetic structure of Russian cattle and its relationship with Eurasian taurine breeds. *Genet. Sel. Evol.* 2018;50(1):37. DOI 10.1186/s12711-018-0408-8
- Silpa M.V., König S., Sejian V., Malik P.K., Nair M.R.R., Fonseca V.F.C., Maia A.S.C., Bhatta R. Climate-resilient dairy cattle production: applications of genomic tools and statistical models. *Front. Vet. Sci.* 2021;8:625189. DOI 10.3389/fvets.2021.625189
- Singh A., Malla W.A., Kumar A., Jain A., Thakur M.S., Khare V., Tiwari S.P. Review: genetic background of milk fatty acid synthesis in bovines. *Trop. Anim. Health Prod.* 2023;55(5):328. DOI 10.1007/s11250-023-03754-6
- Siniouoglou S. Phospholipid metabolism and nuclear function: roles of the lipin family of phosphatidic acid phosphatases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013;1831(3):575-581. DOI 10.1016/j.bbalip.2012.09.014

- Sinnwell J.P., Therneau T.M., Schaid D.J. The kinship2 R package for pedigree data. *Hum. Hered.* 2014;78(2):91-93. DOI 10.1159/000363105
- Storey J.D., Bass A.J., Dabney A., Robinson D. qvalue: Q-value estimation for false discovery rate control. R Package version 2.34.0. 2023. DOI 10.18129/B9.bioc.qvalue. (<https://bioconductor.org/packages/qvalue>)
- Suviolahti E., Reue K., Cantor R.M., Phan J., Gentile M., Naukkarienen J., Soro-Paavonen A., Oksanen L., Kaprio J., Rissanen A., Salomaa V., Kontula K., Taskinen M.R., Pajukanta P., Peltonen L. Cross-species analyses implicate Lipin 1 involvement in human glucose metabolism. *Hum. Mol. Genet.* 2006;15(3):377-386. DOI 10.1093/hmg/ddi448
- Teng J., Wang D., Zhao C., Zhang X., Chen Z., Liu J., Sun D., Tang H., Wang W., Li J., Mei C., Yang Z., Ning C., Zhang Q. Longitudinal genome-wide association studies of milk production traits in Holstein cattle using whole-genome sequence data imputed from medium-density chip data. *J. Dairy Sci.* 2023;106(4):2535-2550. DOI 10.3168/jds.2022-22277
- Thering B.J., Graunard D.E., Piantoni P., Looor J.J. Adipose tissue lipogenic gene networks due to lipid feeding and milk fat depression in lactating cows. *J. Dairy Sci.* 2009;92(9):4290-4300. DOI 10.3168/jds.2008-2000
- Weller J.I., Ron M. Invited review: quantitative trait nucleotide determination in the era of genomic selection. *J. Dairy Sci.* 2011;94(3):1082-1090. DOI 10.3168/jds.2010-3793
- Weller J.I., Ezra E., Ron M. Invited review: a perspective on the future of genomic selection in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2017;100(11):8633-8644. DOI 10.3168/jds.2017-12879
- Wiggans G.R., Van Vleck L.D. Extending partial lactation milk and fat records with a function of last-sample production. *J. Dairy Sci.* 1979;62(2):316-325. DOI 10.3168/jds.S0022-0302(79)83242-7
- Williams M., Sleator R.D., Murphy C.P., McCarthy J., Berry D.P. Exploiting genetic variability in the trajectory of lactation yield and somatic cell score with each progressing parity. *J. Dairy Sci.* 2022;105(4):3341-3354. DOI 10.3168/jds.2021-21306
- Yamazaki T., Hagiya K., Takeda H., Osawa T., Yamaguchi S., Nagamine Y. Effects of stage of pregnancy on variance components, daily milk yields and 305-day milk yield in Holstein cows, as estimated by using a test-day model. *Animal.* 2016;10(8):1263-1270. DOI 10.1017/S1751731116000185
- Ye J., Coulouris G., Zaretskaya I., Cutcutache I., Rozen S., Madden T.L. Primer-BLAST: a tool to design target-specific primers for polymerase chain reaction. *BMC Bioinformatics.* 2012;13:134. DOI 10.1186/1471-2105-13-134
- Yurchenko A.A., Daetwyler H.D., Yudin N., Schnabel R.D., Vander Jagt C.J., Soloshenko V., Lhasaranov B., Popov R., Taylor J.F., Larkin D.M. Scans for signatures of selection in Russian cattle breed genomes reveal new candidate genes for environmental adaptation and acclimation. *Sci. Rep.* 2018a;8(1):12984. DOI 10.1038/s41598-018-31304-w
- Yurchenko A., Yudin N., Aitnazarov R., Plyusnina A., Brukhin V., Soloshenko V., Lhasaranov B., Popov R., Paronyan I.A., Plemyshev K.V., Larkin D.M. Genome-wide genotyping uncovers genetic profiles and history of the Russian cattle breeds. *Heredity (Edinb).* 2018b;120(2):125-137. DOI 10.1038/s41437-017-0024-3
- Zhang R., Jiang F., Hu C., Yu W., Wang J., Wang C., Ma X., Tang S., Bao Y., Xiang K., Jia W. Genetic variants of *LPIN1* indicate an association with Type 2 diabetes mellitus in a Chinese population. *Diabet. Med.* 2013;30(1):118-122. DOI 10.1111/j.1464-5491.2012.03758.x
- Zinovieva N.A., Dotsev A.V., Sermyagin A.A., Deniskova T.E., Abdelmanova A.S., Kharzinova V.R., Sölkner J., Reyer H., Wimmers K., Brem G. Selection signatures in two oldest Russian native cattle breeds revealed using high-density single nucleotide polymorphism analysis. *PLoS One.* 2020;15(11):e0242200. DOI 10.1371/journal.pone.0242200
- Ziyatdinov A., Vázquez-Santiago M., Brunel H., Martinez-Perez A., Aschard H., Soria J.M. lme4qtl: linear mixed models with flexible covariance structure for genetic studies of related individuals. *BMC Bioinformatics.* 2018;19(1):68. DOI 10.1186/s12859-018-2057-x

ORCID

A.V. Igoshin orcid.org/0000-0002-1896-0072
R.B. Aitnazarov orcid.org/0000-0001-6929-7648
A.V. Ilina orcid.org/0000-0002-5046-1812
D.M. Larkin orcid.org/0000-0001-7859-6201
N.S. Yudin orcid.org/0000-0002-1947-5554

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 01.12.2023. После доработки 15.01.2024. Принята к публикации 15.01.2024.