

Генетические маркеры в мясном овцеводстве

А.В. Дейкин¹✉, М.И. Селионова², А.Ю. Криворучко³, Д.В. Коваленко², В.И. Трухачев³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт овцеводства и козоводства», Ставрополь, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный аграрный университет», Ставрополь, Россия

Мясное животноводство, в том числе овцеводство, – важная отрасль сельского хозяйства. Повышение производительности и улучшение качества мяса рассматриваются сегодня как приоритеты развития отрасли. В последнее время значительные результаты в мясном овцеводстве получены благодаря использованию достижений генетики. В селекционных программах обычно отбирали производителей на основании качества потомства, родственников или предков. В то же время применение молекулярно-генетической технологии может вывести такие работы на новый методический уровень. На сегодняшний день все еще нерешенной остается проблема установления достоверной связи между признаками продуктивности и генетическими маркерами, поскольку в отличие, например, от моногенных заболеваний, признаки продуктивности обладают комплексным характером и их проявление зависит от баланса между различными физиологическими функциями, нарушение в котором, даже при кажущейся положительной роли преобладающего элемента, может привести к снижению продуктивности в целом. Селекция на основе генетических маркеров продуктивности направлена на работу с животными с высоким генетическим потенциалом по приросту живой массы и качеству мяса. В обзоре описаны перспективные гены – потенциальные маркеры продуктивности в мясном овцеводстве. Подробно рассмотрено использование гена гормона роста, каллипинина, кальпаина и кальпастатина в качестве перспективных генетических маркеров для селекции овец. Вместе с тем необходимо констатировать, что, несмотря на многочисленные сообщения о потенциальных генетических маркерах продуктивности, заметного влияния на повышение экономических показателей в овцеводстве молекулярно-генетические методы пока не оказали.

Ключевые слова: генетические маркеры продуктивности; гормон роста; каллипинин; кальпаин; кальпастатин.

Genetic markers in sheep meat breeding

A.V. Deykin¹✉, M.I. Selionova², A.Yu. Krivoruchko³, D.V. Kovalenko², V.I. Truhachev³

¹ Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² All-Russian Scientific Research Institute of Sheep and Goat Breeding, Stavropol, Russia

³ Stavropol State Agrarian University, Stavropol, Russia

Cattle breeding, including sheep farming, is an important sector of agriculture. Increasing productivity and improving meat quality are considered today as the priorities in the industry. Significant advances have been achieved in sheep breeding through the use of genetics. The commonplace of all selection programs is using manufacturers selected on the basis of the quality of the offspring, relatives or ancestors. At the same time, using the achievements of molecular genetics can lead breeding to a new methodological level. The problem of finding reliable communication between productivity features and genetic markers has not yet been solved, because productivity is a set of features (unlike, for example, monogenic diseases) and its expression depends on the balance between various physiological functions. By contrast, imbalance may cause reduced productivity as a whole even if there is a positive role of prevailing element. Selection on the basis of genetic markers of productivity aims to work with animals with high genetic potential for weight gain and meat quality. This review considers promising genes – potential markers of productivity in sheep farming, such as growth hormone gene, callipyge, calpain and calpastatin, which have promise as genetic markers for sheep selection. However, it should be stated that in spite of numerous reports about potential genetic markers of productivity there is still no data about the influence of molecular genetic methods on improving the economic performance of sheep selection.

Key words: genetic markers of productivity; growth hormone; callipyge phenotype; calpain; calpastatin.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Дейкин А.В., Селионова М.И., Криворучко А.Ю., Коваленко Д.В., Трухачев В.И. Генетические маркеры в мясном овцеводстве. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(5):576-583. DOI 10.18699/VJ16.139

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Deykin A.V., Selionova M.I., Krivoruchko A.Yu., Kovalenko D.V., Truhachev V.I. Genetic markers in sheep meat breeding. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2016;20(5):576-583. DOI 10.18699/VJ16.139

УДК 636.32/38:577.175.322

Поступила в редакцию 18.06.2015 г.

Принята к публикации 29.01.2016 г.

Опубликована онлайн 26.04.2016 г.

© АВТОРЫ, 2016

Технология, основанная на применении ДНК-маркеров, рассматривается как основной подход, позволяющий значительно ускорить процесс накопления генов, несущих желательные признаки по продуктивности, в особенности когда речь идет о признаках, которые трудно или дорого измерить, и тех, которые проявляются в позднейших стадиях жизни животных, а значит – повысить продуктивность и экономическую рентабельность мясного овцеводства. Маркерами в этом случае могут быть ДНК-последовательности, характеризующие: 1) различные аллельные варианты генов мясной продуктивности (к этой группе относятся дубликации, инсерции, протяженные делеции и др.); 2) точки SNP (single nucleotide polymorphism – однонуклеотидный полиморфизм), которые могут находиться в экзонах, интронах или регуляторных областях генов, но в любом случае оказывают достоверное влияние на проявление хозяйственно значимых признаков животного; 3) делеции/вставки нуклеотидов, приводящие к изменению хозяйственно значимых признаков животного.

Большинство показателей продуктивности животноводства являются комплексными, зависящими от суммарного действия значительного числа генов, каждый из которых играет небольшую роль, а также от взаимодействия между генами, при этом способность животного проявить генетический потенциал определяется и воздействием факторов окружающей среды.

В последнее время внимание исследователей было сосредоточено на геномной селекции (или селекции целостного генома), направленной на вычисление суммирующего воздействия многих генов, а также возможного эпистатического эффекта (Goddard, Hayes, 2007; Gardner et al., 2010). Данный подход, безусловно, перспективен, и в будущем именно на нем будут основаны селекция и ветеринария. Ограничением метода сегодня является непонимание принципов работы генома и фактических механизмов реализации в том или ином виде мультигенных признаков. Классическая селекция может использовать данные полногеномного анализа, но только как справочный материал, решения же до сих пор принимаются на основе анализа фенотипа.

Прорывным направлением в геномном анализе является применение на большом количестве животных (в таких исследованиях должны быть задействованы сотни тысяч животных) SNP-чипов (Phua et al., 2014), которые позволяют соотносить фенотипические признаки с наличием или отсутствием в геноме конкретных SNP, что, в свою очередь, позволяет создать базу данных для оценки важности каждого из исследованных SNP.

К сожалению, до сих пор темпы открытия новых точечных мутаций, влияющих на проявление хозяйственно значимых признаков, были незначительными. Это связано с:

- 1) невозможностью достаточно эффективно выделить большие регионы генома, идентифицированные как содержащие значимые нуклеотидные замены;
- 2) как правило, малоэффективным значением большинства значимых нуклеотидных замен;
- 3) трудностью получения статистически достоверных данных о влиянии конкретной нуклеотидной замены;

4) отсутствием до недавнего времени секвенированного и аннотированного генома для большинства домашних животных. Геном крупного рогатого скота (КРС) был секвенирован в 2009 г. (The Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium, 2009), а геном овцы – в 2012 г. (The International Sheep Genomics Consortium, 2010).

Сочетание расшифрованного генома с высокоплотным SNP-чипом дает возможность значительно ускорить поиск значимого генетического полиморфизма, в том числе по мясной продуктивности. Несмотря на указанные выше ограничения, открыто несколько генетических вариантов с относительно большим воздействием на признаки мясистости. Более того, были выявлены новые молекулярно-биологические и биохимические механизмы, ассоциированные с этими генетическими вариантами. Некоторыми авторами подробно рассмотрен также вопрос изменения вкусовых качеств мяса животных, характеризующихся повышенной мясистостью (Warner et al., 2010; Hopkins et al., 2011; Lambe et al., 2011).

Скелетная мускулатура: строение и функции

Для понимания воздействия генетической вариабельности, оказывающей влияние на скелетную мускулатуру, важно учитывать ее нормальное функционирование и особенности развития. Скелетная мускулатура отвечает своим функциям. Мышцы, к которым окружающая среда предъявляет требования сокращаться медленно на протяжении длительного времени, такие как постуральные (связанные с осанкой животного), характеризуются преобладанием в своем составе «медленных» мышечных волокон (волокон типа I). Они медленно устают, и основной тип их метаболизма – оксидативный. Клетки, составляющие эти мышцы, изобилуют митохондриями и имеют красноватый цвет.

Напротив, в мышцах, сокращающихся быстро, со значительной силой, таких как некоторые локомоторные мышцы, в большем количестве содержатся «быстрые» волокна (тип IIb и IIx). Работа этих мышц в значительной степени зависит от анаэробного гликолитического типа метаболизма. Они более белого цвета, и составляющие их клетки содержат меньше митохондрий (MacIntosh et al., 2006). Количество и тип мышечных волокон определяются на ранних и средних этапах развития плода. На поздних сроках развития плода и в период быстрого постнатального развития происходит повсеместная гипертрофия мышечных волокон за счет слияния одноядерных сателлитных клеток с многоядерными миофибриллами (MacIntosh et al., 2006).

Сателлитные клетки располагаются между сарколеммой и базальной мембраной миофибрилл и в зрелых мышцах обычно находятся в состоянии покоя, но при травмировании мышцы начинают пролиферировать и сливаться с миофибриллами, обеспечивая, таким образом, заживление мышечной ткани. Мышечные волокна составляют высокоорганизованные белки – в основном полимерный актин, миозин и сопутствующие им белки (MacIntosh et al., 2006; Tellam et al., 2012). Происходящий вследствие родов переход жвачных животных организмов из внутриутробной среды во внешнюю окружающую среду связан со значительными физиологическими изменениями.

Характеристика генов, влияющих на мясистость овец

Ген или локус, связанный с фенотипом	Фенотипическое проявление	Литературный источник
Миостатин (<i>MSTN</i>)	Усиливает рост мышц и уменьшает отложение жира	Clop et al., 2006; Johnson et al., 2009; Boman et al., 2010; Masri et al., 2011a, b
Каллипигия (<i>CLPG</i>)	Увеличивает размеры каудальных мышц и поджарость, повышает жесткость мяса	Byrne et al., 2010; Caiment et al., 2010; Everts et al., 2010; Warner et al., 2010; Bi, Kuang, 2012; Sun et al., 2012; Tellam et al., 2012
Карвэл (<i>Carwell, LoinMax</i>)	Утолщает мышцы, не оказывая влияния на отложение жира; возможные изменения формы мышц, сдвиг в сторону преобладания мышечных волокон IIb и IIx	Greenwood et al., 2006; Nicol et al., 2009; Masri et al., 2010
Texel Muscling QTL (TM-QTL)	Усиливает мясистость филейной части	Walling et al., 2004; Rius-Vilarrasa et al., 2009; Matika et al., 2011; Macfarlane et al., 2014
<i>Xinjiang</i>	Увеличивает мясистость	Liu et al., 2006
OAR1 QTL	Увеличивает размеры мышц или живой вес	Walling et al., 2004; McRae et al., 2005; Matika et al., 2011
Гормон роста (<i>GH</i>)	Суперэкспрессия гена <i>GH</i> приводит к ускоренному росту и развитию организма животного	Piper et al., 2001
Кальпаин (<i>CAPN1</i>)	Рост мышц и получение мяса с нежной текстурой после забоя	Sazili et al., 2004
Кальпастатин (<i>CAST</i>)	Маркер производительности по набору веса и качества мяса	Whipple et al., 1990; Shackelford et al., 1991a, b; Koohmaraie, 1992; Palmer et al., 1999

Скелетная мускулатура должна быстро приспособиться к воздействию на организм силы тяжести (постуральная поддержка), а также начать обеспечивать локомоторную функцию, и все это происходит на фоне смены источников энергии, использовавшихся во внутриутробной среде, на новые. Эти приспособительные механизмы чрезвычайно важны для новорожденных жвачных животных, которым требуется стоять, ходить и бегать уже через несколько часов после рождения.

Скелетная мускулатура овец претерпевает на поздних сроках внутриутробного развития изменения, которые приводят к тому, что у новорожденных она становится максимально схожей со скелетной мускулатурой взрослых, в том числе и по типу мышечных волокон (Vugne et al., 2010). Скелетная мускулатура проходит развитие согласно сложной и трудной программе, обеспечивающей способность соответствовать изменившейся среде и ее новым сигналам. Мутации, оказывающие влияние на мускулистость (мясистость), т.е. утолщение мышц в соответствии с параметрами скелета, как правило, изменяют траекторию описанной программы развития и меняют число, состав мышечных волокон, а также их гипертрофию. Было выявлено множество мутаций, повышающих мускулистость и оказывающих действие на описанную программу развития посредством новых механизмов (Zhang et al., 2013). Эти мутации представляют собой адекватные модели для изучения формирования и функций мышц (таблица).

Рассматривая селекцию на основе генетических маркеров как способ повышения продуктивности мясного овцеводства, нельзя забывать об уже известных мутациях

генов, связанных с пороками или заболеваниями животных, поскольку большое животное не сможет реализовать даже самую перспективную генетическую программу по мясистости. Среди жвачных лучше всего изучены такие гены у крупного рогатого скота, менее охарактеризованы овцы и слабо исследованы козы. В базе данных генов наследственных заболеваний домашних животных (Online Mendelian Inheritance in Animals, OMIA) актуально на апрель 2014 г. <http://omia.angis.org.au/> количество известных генных вариантов с идентифицированными мутациями для крупного рогатого скота (93) почти в два раза выше, чем для овец (44), и в десять раз, чем для коз (8). В этой базе данных систематизированы также варианты генов, меняющих фенотип, в том числе пороков, предрасположенностей к заболеваниям, производственных черт и окрасов.

Поскольку генетических маркеров продуктивности в овцеводстве достаточно много, обнаружено более 50 целевых генов. Далее мы подробно рассмотрим гены, по которым есть сведения о полиморфизме, влияющем на мясную продуктивность в экспериментах на больших группах животных и представляющем наиболее яркий фенотип.

Гормон роста

Полноценный рост и развитие плода зависят от правильного взаимодействия с матерью через плаценту – орган, с помощью которого эмбрион получает питательные вещества, кислород и выводятся продукты метаболизма. Кроме того, плацента является эндокринным органом, который синтезирует широкий спектр стероидных и пептидных

гормонов, регулирующих развитие фетоплацентарной единицы и изменяющих материнскую физиологию для поддержания беременности (Gootwine, Rozov, 2006; Murphy et al., 2006).

Плацента многих видов животных, включая человека, приматов, грызунов и жвачных животных, выделяет гормоны, структурно связанные с гипофизом: гормон роста (*GH*) и пролактин (Anthony et al., 1995; Lacroix et al., 1996; Soares, 2004). У человека дублированные копии гена *GH* – *GH-N* и *GH-V* – отличаются по 13 аминокислотам (Lacroix et al., 2002): ген *GH-N* экспрессируется преимущественно в гипофизе, а ген *GH-V* – в плаценте (Chen et al., 1989). Продукты двух копий гена имеют аналогичную аффинность к рецептору *GH* (*GHR*) и схожую соматогенную активность, но оказывают разное действие на лактацию (Ray et al., 1990; Solomon et al., 2006). Дублированный ген *GH* обнаружен и в геноме овец (Valinsky et al., 1990; Gootwine et al., 1993). В отличие от человека, у которого нет аллеля с одной копией гена (вариант без дубликации), у овец обнаружен полиморфный для дублирования *GH* в форме двух аллелей, сегрегирующих в популяции: *GH1* с одной копией *GH-N* и *GH2*, содержащий как *GH2-N*, так и генные копии *GH2-Z*. Зрелые продукты этих двух копий гена отличаются по двум аминокислотам (Ofir, Gootwine, 1997): одна замена в положении 9, в зоне второго рецептор-связывающего сайта молекулы *GH* (Gly заменен на Arg), другая – в положении 63, в составе первого сайта связывания (Gly заменен на Ser по аналогии с белком человека *GH* (Kossiakoff, 2004)).

Примерно с 27 по 75-й день беременности трофэктодерма и синцитиальные клетки плаценты овцы содержат мРНК, которая включает два типа транскриптов, представляющих продукты генов *GH2-N* и *GH2-Z* (Lacroix et al., 1996, 1999). Неизвестно, имеют ли эти продукты сходную биологическую активность. Предполагалось (Wallis et al., 1998), что в то время как замещение аминокислот Gly → Arg в положении 9 может усилить сродство продукта гена копии *GH2-Z* к рецептору овечьего *GH* (*oGHR*), Gly → Ser в положении 63 может препятствовать связыванию с рецептором, что может привести к антагонистической активности между продуктами дублированных копий.

Роль копии *GH-Z* во время беременности еще не ясна. Результаты недавних исследований (Reicher et al., 2010) не подтверждают предположение об антагонистическом действии копии *GH2-Z* на активность *oGH* (гормон роста овцы), высказывавшееся ранее (Wallis et al., 1998). Напротив, белок с двойной заменой G9R/G63S усиливает сродство к рецептору и проявляет большую биологическую активность по отношению к белку аллеля *GH-N*, что может быть результатом комбинированного воздействия каждой из мутаций (G9R и G63S). Действительно, комплексный мутационный анализ молекулы *hGH* (гормон роста человека) (Walsh et al., 2004) показал аллостерическую связь между первым и вторым сайтами связывания молекулы *hGH*, что влияет на кинетику рецепторов гомодимеризации.

Экспрессия гена, продукт которого характеризуется более высоким связыванием и биологической активностью, может улучшить *GH*-зависимые плацентарные функции,

давая преимущество плоду, имеющему дублированный ген. Действительно, плацентарный продукт копии гена *GH-V* имеет преимущество над продуктом гипофиза *GH-N* в стимулировании клеток трофобластов человека в экспериментальной модели (Lacroix et al., 2005; Reicher et al., 2008), что свидетельствует о специфической роли для этого тканеспецифического *GH* варианта в поддержании беременности. В экспериментах на трансгенных животных показано, что суперэкспрессия гена *GH* приводит к ускоренному росту и развитию организма животного (Piper et al., 2001). Следовательно, можно ожидать, что изменения в уровне экспрессии или структуре гена могут приводить к как положительным, так и отрицательным эффектам на хозяйственно значимые признаки, в том числе на прирост живой массы.

Каллипиягия

Фенотипически у овец мутация callipyge – *CLPG* (callipygemuscle hypertrophy gen) проявляется мускульной гипертрофией, в первую очередь, в области таза и задних конечностей (Koohmaraie et al., 1995; Jackson et al., 1997a; Cockett et al., 2005). Мышцы у таких ягнят увеличены в разной степени, при этом гипертрофируются не все мышцы. Были подвергнуты сравнению 19 мышц, иссеченных у обычных и *CLPG* животных (Jackson et al., 1997b), общий вес иссеченных мускулов таза, торса и передних конечностей у ягнят с каллипиягией был больше, чем у обычных ягнят с одним общим родителем на 42, 50 и 14 % соответственно. Описываемая мышечная гипертрофия возникла после трехмесячного возраста (Jackson et al., 1997a), следовательно, для таких животных отсутствует повышенный риск возникновения дистоции. У овец с мутацией *CLPG* проявляются некоторые желательные хозяйственно значимые характеристики и свойства качества мяса: более высокий процент выхода мяса, большая филейная часть, мясо более постное, конечности их были оценены выше (Koohmaraie et al., 1995; Jackson et al., 1997c). Также у этих ягнят были лучше выражены (по сравнению с ягнятами обычной мускулистости) мясные формы цельных конечностей, филейной части, корейки на кости и лопаток на 11,8, 4,7, 2,5 и 2,3 % соответственно (Busboom et al., 1999). В дополнение к этому ягнята с каллипиягией были более продуктивными по мясу при меньшем ежедневном поглощении кормов (Jackson et al., 1997a), что проявлялось в снижении производственных затрат. Следовательно, широкое использование описываемых ягнят потенциально способно снизить стоимость молодой баранины для потребителей и повысить рентабельность овцеводства. К сожалению, отрицательным признаком, даже пороком, ягнят с каллипиягией является высокая жесткость мяса (Koohmaraie et al., 1995; Shackelford et al., 1997; Moore, Shimasaki, 2005). Повышенная мясистость *CLPG*-экспрессирующих животных происходит в основном за счет гипертрофии мышечных волокон. Гистологическое сравнение мышечных волокон (Carpenter et al., 1996) у животных, проявляющих каллипиягию, с нормальными мышечными волокнами показало, что у первых выявляются в среднем больший диаметр «быстрых» волокон как типа IIb, так и типа IIx и меньший диаметр «медленных» мышечных волокон. Помимо этого,

у *CLPG*-экспрессирующих овец процентное содержание мышечных волокон «быстрого» типа, использующих гликолиз, выше, чем «медленных» и «быстрых» волокон, имеющих оксидантно-гликолитический метаболизм. Таким образом, изменение в мышечной ткани у *CLPG*-экспрессирующих животных жестко ассоциировано с «быстрыми» волокнами, использующими гликолитический тип метаболизма, именно эти волокна и увеличиваются в диаметре и процентном отношении к другим типам мышечных волокон. Описываемая гипертрофия проявляется у ягнят с восьминедельного возраста, но не характерна для двухнедельных ягнят (Carpenter, Cockett, 2000), поэтому требуется обширное исследование постнатального развития овец с каллипигией.

Животные, экспрессирующие *CLPG*, представляют новый тип наследования, названный полярным супердоминированием (Cockett et al., 2005). Фенотип *CLPG* реализуется в потомстве, гетерозиготном по *CLPG*-мутации, причем указанный ген у этого потомства обязательно должен быть получен от отца (т. е. у потомков с генотипом $+M/CLPGP$, где *M* и *P* обозначают наследование аллеля по материнской и отцовской линиям соответственно). Другие три возможных генотипа ($+M/+P$, $CLPGM/+P$ или $CLPGM/CLPGP$) фенотипически нормальны.

Хотя гибридный дисгенез у *Drosophila* (Kidwell et al., 1977) и полярная летальность у мышей (Tomita, 1960) реализуются при наличии мутации в гетерозиготном состоянии, в зависимости от того был ли унаследован аллель от отца или матери, каллипигия у овец служит единственным известным на сегодня примером строгого полярного супердоминирования. Модель полярного супердоминирования для фенотипа каллипигии у овец была подтверждена в исследованиях на различных, не связанных друг с другом стадах (Freking et al., 2002), тем самым продемонстрировано, что полярное супердоминирование *CLPG*-мутации у овец представляет собой новый тип наследования. Недавно получены результаты длившегося десятилетия позиционального клонирования, имевшего своей целью идентифицировать *CLPG*-мутацию: была обнаружена точка *SNP^{CLPG} A- > -G*, которая и определяет возникновение аллеля *CLPG* (Freking et al., 2002; Smit et al., 2003). Этот полиморфный участок, который обозначают как *SNP^{CLPG}*, расположен внутри консервативной *12-bp* последовательности. Баран, у которого впервые произошла мутация, характерная для признака каллипигии, был мозаичен по этой мутации (Smit et al., 2003), но передавал ее потомкам.

Массовое исследование животных в российских хозяйствах позволит идентифицировать животных, содержащих такую мутацию, но не проявляющих соответствующий фенотип, если такие животные в популяции есть.

Кальпаин

В 1976 г. был изучен первый белок семейства кальпаинов (calpain), участвующий в декомпозиции мяса, происходящей после забоя животного. Система кальпаина представляет собой комплекс протеолитических и цитолитических белков. Эта система включает в себя кальций-зависимую протеазу, играющую значительную роль в росте мышц и получении мяса нежной текстуры после забоя (Sazili et al.,

2004). Кальпаины считаются иницирующим фактором декомпозиции мышечных волокон. Вообще ферменты кальпаина у живых овец регулируют рост мышц, влияя на декомпозицию мышечных волокон. После забоя ферменты кальпаина делают мясо более нежным за счет декомпозиции Z-дисков скелетной мускулатуры и ослабления связей между мышечными волокнами. Активность кальпаина зависит от Ca^{+2} , а протеолиз мышечных волокон, осуществляемый этой системой, обеспечивает более нежную текстуру мяса после забоя (Sazili et al., 2004). Различают два типа кальпаинов, каждый из которых является гетеродимером и содержит в своем составе общие субъединицы K30 и сильно различающиеся субъединицы K80. Кальпаин А (μ -кальпаин) максимально активируется при концентрации ионов кальция 50–100 мкМ, а кальпаин В (M -кальпаин) проявляет максимальную активность при концентрации ионов кальция, равной 1–2 мкМ (Shackelford et al., 1994).

Активность кальпаина В больше, чем активность кальпаина А, и при соответствующей концентрации кальция они оба являются гетеродимерами (Shackelford et al., 1994). Большинство исследователей уверены, что проблема нежной текстуры мяса может быть решена с помощью генетических методов, и кальпаин в этой связи играет наиболее важную роль (Ma et al., 1994; Koohmaraie et al., 1995). Поэтому наилучший способ предсказания нежности мяса должен быть основан на обнаружении индикаторов, способных количественно оценивать систему кальпаина. Более поздние исследования подтвердили тот факт, что кальпаиновая протеаза, действующая посредством декомпозиции белков титина и тубулина, – один из главных факторов в улучшении качества мяса и его нежной текстуры. Результаты исследований по секвенированию II регуляторной субъединицы гена кальпаина свидетельствовали о важности полиморфизма этого участка генома.

Проводятся и другие исследования, для того чтобы выявить влияние этого полиморфизма на качество мяса после забоя и особенности роста. В экспериментах на крупном рогатом скоте (Chung et al., 1999) амплифицирован участок гена кальпаина III из генома овцы и изучены точечные мутации в этой области при использовании *PCR-SSCP* метода. Установлена значимая разница между жировой прослойкой вокруг бедер, почек и сердца у животных с изучаемыми генотипами (Chung et al., 2001). Н.М. Zhang с коллегами (1996) сообщают об обнаружении ими при помощи *PCR-RFLP* и *HhaI* рестриктазы аллельного полиморфизма регуляторной субъединицы кальпаина КРС. В этом исследовании было выявлено три генотипа: *AA*, *AB* и *BB*.

Кальпастатин

Показано (Sorimachi et al., 1989), что фермент кальпастатин входит в состав кальпаинового семейства ферментов, но играет отличную от других ферментов роль, а также выступает в качестве специфического ингибитора кальций-зависимых протеаз. В последнее время в его функции стали включать рост, истощение и снижение массы, происходящие после забоя. Таким образом, выраженность структуры и нежности мяса находится под влиянием

функций фермента кальпастина (Sorimachi et al., 1989), по гену которого обнаружен полиморфизм, а разные аллели влияют на функционирование этой ферментативной системы. В последние годы в связи с вопросом улучшения качества мяса было много сообщений о связи уровня кальпастина в мышцах и нежности текстуры мяса (Tait et al., 2014a, b). Выявлены генотипы овцы, обладатели которых быстрее набирали массу. В.R. Palmer с коллегами (1999) также сообщали о том, что овцы с генотипом *AC* набирали 123 г/день, что на 18 % больше, чем у овец гибридных пород Dorset и Соорвортх, имеющих генотип *AA*.

Таким образом, полиморфизм овец по гену кальпастина может применяться в качестве маркера производительности по набору веса и качества мяса. Результаты подобных исследований показали, что животные со сниженной активностью кальпастина дают мясо повышенной мягкости (Whipple et al., 1990; Shackelford et al., 1991a, b; Koohmaraie et al., 1995; Palmer et al., 1998). Ген кальпастина локализован на пятой хромосоме овец, и его размер составляет около 100 тыс. п. о. Он включает в себя четыре экзона, в экзоне I было обнаружено два аллельных варианта (Palmer et al., 1998). Ген кальпастина отвечает за ферментную систему, и любые изменения в этой системе приводят к различным заболеваниям (Ma et al., 1994). Кальпаин - кальпастиновая система оказывает влияние на различные процессы, например, в скелетной мускулатуре она играет значительную роль в регуляции катаболизма и анаболизма белков, развитии и распаде мускулатуры, органогенезисе, клеточном цикле, возникновении катаракты, движении мышечных волокон и смерти клеток. Исследования показывают, что механизмы инактивации кальпастина после забоя животного имеют большую значимость.

Впервые полиморфизм этого гена у овец был изучен (Palmer et al., 1998) с применением метода *PCR-RFLP*, позволившего измерить частоту встречаемости М и N аллелей у овец породы Dorset Horn. Она составила 0,77 и 0,23 соответственно. Результаты исследования пород овец Dorset Down и Соорвортх по определению зависимости между нежностью мяса и генетическим разнообразием кальпастина показывают, что кальпастин ускоряет рост и улучшает качество мяса (Palmer et al., 1999).

В другом исследовании (Suleman, 2012) изучена распространенность разных аллельных вариантов этого гена у различных пород. Показано, что аллель С гена кальпастина значительно как ускоряет рост ягнят, так и увеличивает прибавление ими мышечной массы. Изучение полиморфизма экзона I гена кальпастина овец породы Kurdish с применением *PCR-SSCP* позволило выявить генотипы *aa*, *ab* и *ac*, встречающиеся с частотой 0,55, 0,32 и 0,13 соответственно.

Средний прирост массы в день для генотипа *ab* (215,22 г) оказался достоверно больше ($p < 0,05$), чем для генотипов *aa* (204,88 г) и *ac* (172,62 г) (Nassiry et al., 2006).

Полиморфизм экзона I гена кальпастина при изучении его у овец породы Karakul с помощью *PCR-RFLP* и рестрикции ферментом *MspI* выявил частоту встречаемости аллелей М и N 0,79 и 0,21 соответственно, гетерозиготность овец породы Karakul в среднем составляет 33 % (Eftekhari Shahroudi et al., 2006).

В исследованиях на крупном рогатом скоте сравнивались по гену кальпастина геномы пород Taurus и Bos Indicus. Результаты исследований показали, что различия в активности гена кальпастина – главный фактор, приводящий к отличию в нежности мяса. Мясо породы Bos Taurus нежнее, чем породы Bos Indicus (Koohmaraie, 1992).

Мясистость является основным показателем продуктивности для мясных пород овец, в то же время это комплексный признак, на формирование которого оказывают влияние как генетические, так и природно-климатические факторы и условия содержания. Генетика и молекулярная биология представляют в настоящее время доступный инструмент для проведения целенаправленной, а значит высокоэффективной селекции сельскохозяйственных животных. Простейшие ДНК-маркеры могут позволить отобрать животных российской селекции для формирования перспективного ядра. Многообещающие генетические маркеры мясности – аллельные варианты генов гормона роста, кальпаина и кальпастина и SNP-каллипингии. Безусловно, для развертывания в России селекции на их основе необходимо исследовать встречаемость вариантов этих генов среди отечественных пород овец и активнее использовать методы молекулярной биологии в овцеводстве.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Anthony R.V., Liang R., Kayl E.P., Pratt S.L. The growth hormone/prolactin gene family in ruminant placenta. J. Reprod. Fertil. Suppl. 1995;49:83-95.
- Bi P., Kuang S. Meat science and muscle biology symposium: Stem cell niche and postnatal muscle growth. J. Anim. Sci. 2012;90(3):924-935.
- Boman I.A., Klemetsdal G., Nafstad O., Blichfeldt T., Våge D.I. Impact of two myostatin (MSTN) mutations on weight gain and lamb carcass classification in Norwegian White Sheep (Ovis aries). Genet. Sel. Evol. 2010;42:4.
- Busboom J.R., Wahl T.I., Snowder G.D. Economics of callipyge lamb production. J. Anim. Sci. 1999;77(Suppl. 2):243-248.
- Byrne K., Vuocolo T., Gondro C., White J.D., Cockett N.E., Hadfield T., Bidwell C.A., Waddell J.N., Tellam R.L. A gene network switch enhances the oxidative capacity of ovine skeletal muscle during late fetal development. BMC Genomics. 2010;11(1):378.
- Caiment F., Charlier C., Hadfield T., Cockett N., Georges M., Baurain D. Assessing the effect of the CLPG mutation on the microRNA catalog of skeletal muscle using high-throughput sequencing. Genome Res. 2010;20(12):1651-1662.
- Carpenter C.E., Cockett N.E. Histology of longissimus muscle from 2-week-old and 8-week-old normal and callipyge lambs. Can. J. Anim. Sci. 2000;80(3):511-514.
- Carpenter C.E., Rice O.D., Cockett N.E., Snowder G.D. Histology and composition of muscles from normal and callipyge lambs. J. Anim. Sci. 1996;74(2):388-393.
- Chen E.Y., Liao Y.C., Smith D.H., Barrera-Saldaña H.A., Gelinas R.E., Seeburg P.H. The human growth hormone locus: nucleotide sequence, biology, and evolution. Genomics. 1989;4(4):479-497.
- Chung H.Y., Davis M.E., Hines H.C. A DNA polymorphism of the bovine calpastatin gene detected by SSCP analysis. Anim. Genet. 1999;30(1):80.
- Chung H.Y., Davis M.E., Hines H.C. Genetic variants detected by PCR-RFLP in intron 6 of the bovine calpastatin gene. Anim. Genet. 2001;32(1):53.
- Clop A., Marcq F., Takeda H., Pirottin D., Tordoir X., Bibé B., Bouix J., Caiment F., Elsen J.-M., Eychenne F., Larzul C., Laville E.,

- Meish F., Milenkovic D., Tobin J., Charlier C., Georges M. A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. *Nat. Genet.* 2006;38(7): 813-818.
- Cockett N.E., Smit M.A., Bidwell C.A., Segers K., Hadfield T.L., Snowden G.D., Georges M., Charlier C. The callipyge mutation and other genes that affect muscle hypertrophy in sheep. *Genet. Sel. Evol.* 2005;37(Suppl. 1):S65-S81.
- Eftekhari Shahroudi F.E., Nassiry M.R., Valizadh R., Moussavi A.H., Tahmoorespour M., Ghiasi H. Genetic polymorphism at MTR1A, CAST and CAPN loci in Iranian Karakul sheep. *Iran J. Biotechnol.* 2006;4:117-122.
- Everts A.K.R., Wulf D.M., Wheeler T.L., Everts A.J., Weaver A.D., Daniel J.A. Enhancement technology improves palatability of normal and callipyge lambs. *J. Anim. Sci.* 2010;88(12):4026-4036.
- Freking B.A., Murphy S.K., Wylie A.A., Rhodes S.J., Keele J.W., Leymaster K.A., Jirtle R.L., Smith T.P.L. Identification of the single base change causing the callipyge muscle hypertrophy phenotype, the only known example of polar overdominance in mammals. *Genome Res.* 2002;12(10):1496-1506.
- Gardner G.E., Williams A., Siddell J., Ball A.J., Mortimer S., Jacob R.H., Pearce K.L., Hocking Edwards J.E., Rowe J.B., Pethick D.W. Using Australian sheep breeding values to increase lean meat yield percentage. *Anim. Prod. Sci.* 2010;50(12):1098.
- Goddard M.E., Hayes B.J. Genomic selection. *J. Anim. Breed. Genet. Z. Für. Tierz. Zücht.* 2007;124(6):323-330.
- Gootwine E., Rozov A. Seasonal effects on birth weight of lambs born to prolific ewes maintained under intensive management. *Livest. Sci.* 2006;105(1-3):277-283.
- Gootwine E., Sise J.A., Penty J.M., Montgomery G.W. The duplicated gene copy of the ovine growth hormone gene contains a PvuII polymorphism in the second intron. *Anim. Genet.* 1993;24(4):319-321.
- Greenwood P.L., Davis J.J., Gaunt G.M., Ferrier G.R. Influences on the loin and cellular characteristics of the m. longissimus lumborum of Australian Poll Dorset-sired lambs. *Aust. J. Agric. Res.* 2006; 57(1):1.
- Hopkins D.L., Toohey E.S., Lamb T.A., Kerr M.J., Ven R. van de, Refshauge G. Explaining the variation in the shear force of lamb meat using sarcomere length, the rate of rigor onset and pH. *Meat Sci.* 2011;88(4):794-796.
- Jackson S.P., Green R.D., Miller M.F. Phenotypic characterization of rambouillet sheep expressing the callipyge gene: I. Inheritance of the condition and production characteristics. *J. Anim. Sci.* 1997a; 75(1):14-18.
- Jackson S.P., Miller M.F., Green R.D. Phenotypic characterization of Rambouillet sheep expressing the callipyge gene: II. Carcass characteristics and retail yield. *J. Anim. Sci.* 1997b;75(1):125-132.
- Jackson S.P., Miller M.F., Green R.D. Phenotypic characterization of rambouillet sheep expression the callipyge gene: III. Muscle weights and muscle weight distribution. *J. Anim. Sci.* 1997c;75(1): 133-138.
- Johnson P.L., Dodds K.G., Bain W.E., Greer G.J., McLean N.J., McLaren R.J., Galloway S.M., Stijn T.C. van, McEwan J.C. Investigations into the GDF8 g+6723G-A polymorphism in New Zealand Texel sheep. *J. Anim. Sci.* 2009;87(6):1856-1864.
- Kidwell M.G., Kidwell J.F., Sved J.A. Hybrid dysgenesis in *Drosophila melanogaster*: a syndrome of aberrant traits including mutation, sterility and male recombination. *Genetics.* 1977;86(4):813-833.
- Koohmaraie M. The role of Ca(2+)-dependent proteases (calpains) in post mortem proteolysis and meat tenderness. *Biochimie.* 1992; 74(3):239-245.
- Koohmaraie M., Shackelford S.D., Wheeler T.L., Lonergan S.M., Doumit M.E. A muscle hypertrophy condition in lamb (callipyge): characterization of effects on muscle growth and meat quality traits. *J. Anim. Sci.* 1995;73(12):3596-3607.
- Kossiakkoff A.A. The structural basis for biological signaling, regulation, and specificity in the growth hormone-prolactin system of hormones and receptors. *Adv. Protein Chem.* 2004;68:147-169.
- Lacroix M.C., Devinoy E., Cassy S., Servely J.L., Vidaud M., Kann G. Expression of growth hormone and its receptor in the placental and feto-maternal environment during early pregnancy in sheep. *Endocrinology.* 1999;140(12):5587-5597.
- Lacroix M.C., Devinoy E., Servely J.L., Puissant C., Kann G. Expression of the growth hormone gene in ovine placenta: detection and cellular localization of the protein. *Endocrinology.* 1996;137(11): 4886-4892.
- Lacroix M.C., Guibourdenche J., Fournier T., Laurendeau I., Igout A., Goffin V., Pantel J., Tsatsaris V., Evain-Brion D. Stimulation of human trophoblast invasion by placental growth hormone. *Endocrinology.* 2005;146(5):2434-2444.
- Lacroix M.C., Guibourdenche J., Frenod J.L., Muller F., Evain-Brion D. Human placental growth hormone—a review. *Placenta.* 2002;23 (Suppl. A):S87-S94.
- Lambe N.R., Richardson R.I., Macfarlane J.M., Nevison I., Haresign W., Matika O., Bünger L. Genotypic effects of the Texel Muscling QTL (TM-QTL) on meat quality in purebred Texel lambs. *Meat Sci.* 2011;89(2):125-132.
- Liu G.-Q., Dai R., Ren H.-X., Wang X.-H., Liu S.-R., Sun Y.-L., Yang L.-G. [Polymorphism analysis of genes associated with hind-quarters muscular development on chromosome 18 in Xinjiang meat sheep]. *Yi Chuan Hered. Zhongguo Yi Chuan Xue Hui Bian Ji.* 2006;28(7):815-820.
- Ma H., Yang H.Q., Takano E., Hatanaka M., Maki M. Amino-terminal conserved region in proteinase inhibitor domain of calpastatin potentiates its calpain inhibitory activity by interacting with calmodulin-like domain of the proteinase. *J. Biol. Chem.* 1994;269(39): 24430-24436.
- Macfarlane J.M., Lambe N.R., Matika O., Johnson P.L., Wolf B.T., Haresign W., Bishop S.C., Bünger L. Effect and mode of action of the Texel muscling QTL (TM-QTL) on carcass traits in purebred Texel lambs. *Anim. Int. J. Anim. Biosci.* 2014;1-9.
- MacIntosh B.R., Gardiner P.F., McComas A.J. Skeletal muscle: form and function. Champaign, IL: Human Kinetics, 2006.
- Masri A.Y., Lambe N.R., Macfarlane J.M., Brotherstone S., Haresign W., Bünger L. Evaluating the effects of a single copy of a mutation in the myostatin gene (c.*1232G > A) on carcass traits in crossbred lambs. *Meat Sci.* 2011a;87(4):412-418.
- Masri A.Y., Lambe N.R., Macfarlane J.M., Brotherstone S., Haresign W., Bünger L. Evaluating the effects of the c.*1232G > A mutation and TM-QTL in Texel × Welsh Mountain lambs using ultrasound and video image analyses. *Small Rumin. Res.* 2011b;99(2-3): 99-109.
- Masri A.Y., Lambe N.R., Macfarlane J.M., Brotherstone S., Haresign W., Rius-Vilarrasa E., Bünger L. The effects of a loin muscling quantitative trait locus (LoinMAXTM) on carcass and VIA-based traits in crossbred lambs. *Animal.* 2010;4(03):407.
- Matika O., Sechi S., Pong-Wong R., Houston R.D., Clop A., Williams J.A., Bishop S.C. Characterization of OAR1 and OAR18 QTL associated with muscle depth in British commercial terminal sire sheep: Characterization of sheep muscle depth QTL. *Anim. Genet.* 2011;42(2):172-180.
- McRae A.F., Bishop S.C., Walling G.A., Wilson A.D., Visscher P.M. Mapping of multiple quantitative trait loci for growth and carcass traits in a complex commercial sheep pedigree. *Anim. Sci.* 2005; 80(02):135-141.
- Moore R.K., Shimasaki S. Molecular biology and physiological role of the oocyte factor, BMP-15. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005;234(1-2): 67-73.
- Murphy V.E., Smith R., Giles W.B., Clifton V.L. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr. Rev.* 2006;27(2):141-169.
- Nassiry M.R., Tahmoorespour M., Javadmanesh A., Soltani M., Foroutani F.S. Calpastatin polymorphism and its association with daily gain in Kurdi sheep. *Iran J. Biotechnol.* 2006;4:188-192.
- Nicol L., Bishop S.C., Pong-Wong R., Bendixen C., Holm L.-E., Rhind S.M., McNeilly A.S. Homozygosity for a single base-pair

- mutation in the oocyte-specific GDF9 gene results in sterility in Thoka sheep. *Reproduction*. 2009;138(6):921-933.
- Ofir R., Gootwine E. Ovine growth hormone gene duplication – structural and evolutionary implications. *Mamm. Genome*. 1997;8(10):770-772.
- Palmer B.R., Morton J.D., Roberts N., Ilian M.A., Bickerstaffe R. Marker-assisted selection for meat quality and the ovine calpastatin gene. *Proc. N. Z. Soc. Anim. Prod.* 1999;59:266-268.
- Palmer B.R., Roberts N., Hickford J.G., Bickerstaffe R. Rapid communication: PCR-RFLP for MspI and NcoI in the ovine calpastatin gene. *J. Anim. Sci.* 1998;76(5):1499-1500.
- Phua S.H., Brauning R., Baird H.J., Dodds K. Identifying chromosomal selection-sweep regions in facial eczema selection-line animals using an ovine 50K-SNP array. *Anim. Genet.* 2014;45(2):240-247.
- Piper L.R., Bell A.M., Ward K.A., Brown B.W. Effect of ovine growth hormone transgenesis on performance of Merino sheep at pasture. I. Growth and wool traits to 12 months of age. *Proc. Assoc. Adv. Anim. Breed. Gen.* 2001;14:257-260.
- Ray J., Okamura H., Kelly P.A., Cooke N.E., Liebhaber S.A. Human growth hormone-variant demonstrates a receptor binding profile distinct from that of normal pituitary growth hormone. *J. Biol. Chem.* 1990;265(14):7939-7944.
- Reicher S., Niv-Spector L., Gertler A., Gootwine E. Pituitary and placental ovine growth hormone variants differ in their receptor-binding ability and in their biological properties. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2008;155(2):368-377.
- Reicher S., Seroussi E., Gootwine E. A mutation in gene CNGA3 is associated with day blindness in sheep. *Genomics*. 2010;95(2):101-104.
- Rius-Vilarrasa E., Roehle R., Macfarlane J., Lambe N., Matthews K., Haresign W., Matika O., Bünger L. Effects of a quantitative trait locus for increased muscularity on carcass traits measured by subjective conformation and fat class scores and video image analysis in crossbred lambs. *Anim. Int. J. Anim. Biosci.* 2009;3(11):1532-1543.
- Sazili A., Lee G., Parr T., Sensy P., Bardsley R., Buttery P. The effect of altered growth rates on the calpain proteolytic system and meat tenderness in cattle. *Meat Sci.* 2004;66(1):195-201.
- Shackelford S.D., Koohmaraie M., Cundiff L.V., Gregory K.E., Rohrer G.A., Savell J.W. Heritabilities and phenotypic and genetic correlations for bovine postrigor calpastatin activity, intramuscular fat content, Warner-Braztler shear force, retail product yield, and growth rate. *J. Anim. Sci.* 1994;72(4):857-863.
- Shackelford S.D., Koohmaraie M., Miller M.F., Crouse J.D., Reagan J.O. An evaluation of tenderness of the longissimus muscle of Angus by Hereford versus Brahman crossbred heifers. *J. Anim. Sci.* 1991a;69(1):171-177.
- Shackelford S.D., Koohmaraie M., Whipple G., Wheeler T.L., Miller M.F., Crouse J.D., Reagan J.O. Predictors of beef tenderness: development and verification. *J. Food Sci.* 1991b;56(5):1130-1135.
- Shackelford S.D., Wheeler T.L., Koohmaraie M. Effect of the callipyge phenotype and cooking method on tenderness of several major lamb muscles. *J. Anim. Sci.* 1997;75(8):2100-2105.
- Smit M., Segers K., Carrascosa L.G., Shay T., Baraldi F., Gyapay G., Snowden G., Georges M., Cockett N., Charlier C. Mosaicism of Solid Gold supports the causality of a noncoding A-to-G transition in the determinism of the callipyge phenotype. *Genetics*. 2003;163(1):453-456.
- Soares M.J. The prolactin and growth hormone families: pregnancy-specific hormones/cytokines at the maternal-fetal interface. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2004;2:51.
- Solomon G., Reicher S., Gussakovsky E.E., Jomain J.-B., Gertler A. Large-scale preparation and in vitro characterization of biologically active human placental (20 and 22K) and pituitary (20K) growth hormones: placental growth hormones have no lactogenic activity in humans. *Growth Horm. IGF Res.* 2006;16(5-6):297-307. Epub 2006 Sep 28.
- Sorimachi H., Imajoh-Ohmi S., Emori Y., Kawasaki H., Ohno S., Minami Y., Suzuki K. Molecular cloning of a novel mammalian calcium-dependent protease distinct from both m- and mu-types. Specific expression of the mRNA in skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 1989;264(33):20106-20111.
- Suleman M. Calpastatin (CAST) gene polymorphism in Kajli, Lohi and Thalli sheep breeds. *Afr. J. Biotechnol.* 2012;4(47):10655-10660.
- Sun W., Hudson N.J., Reverter A., Waardenberg A.J., Tellam R.L., Vuocolo T., Byrne K., Dalrymple B.P. An always correlated gene expression landscape for ovine skeletal muscle, lessons learnt from comparison with an “equivalent” bovine landscape. *BMC Res. Notes*. 2012;5(1):632.
- Tait R.G., Shackelford S.D., Wheeler T.L., King D.A., Casas E., Thallman R.M., Smith T.P.L., Bennett G.L. μ -Calpain, calpastatin, and growth hormone receptor genetic effects on preweaning performance, carcass quality traits, and residual variance of tenderness in Angus cattle selected to increase minor haplotype and allele frequencies. *J. Anim. Sci.* 2014a;92(2):456-466.
- Tait R.G., Shackelford S.D., Wheeler T.L., King D.A., Keele J.W., Casas E., Smith T.P.L., Bennett G.L. CAPN1, CAST, and DGAT1 genetic effects on preweaning performance, carcass quality traits, and residual variance of tenderness in a beef cattle population selected for haplotype and allele equalization. *J. Anim. Sci.* 2014b;92(12):5382-5393.
- Tellam R.L., Cockett N.E., Vuocolo T., Bidwell C.A. Genes contributing to genetic variation of muscling in sheep. *Front. Genet.* 2012;3:164.
- The Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium, Elsik C.G., Tellam R.L., Worley K.C., Gibbs R.A., Muzny D.M., Weinstein G.M., Adelson D.L., Eichler E.E., Elmtski L., Guigó R., ... , White S.N., Wilming L.G., Wunderlich K.R., Yang J., Zhao F.Q. The genome sequence of taurine cattle: a window to ruminant biology and evolution. *Science*. 2009;324(5926):522-528.
- The International Sheep Genomics Consortium, Archibald A.L., Cockett N.E., Dalrymple B.P., Faraut T., Kijas J.W., Maddox J.F., McEwan J.C., Hutton Oddy V., Raadsma H.W., Wade C., Wang J., Wang W., Xun X. The sheep genome reference sequence: a work in progress. *Anim. Genet.* 2010;41:449-453.
- Tomita T. One-side cross sterility between inbred strains of mice. *Jpn. J. Genet.* 1960;35:291.
- Valinsky A., Shani M., Gootwine E. Restriction fragment length polymorphism in sheep at the growth hormone locus is the result of variation in gene number. *Anim. Biotechnol.* 1990;1(2):135-144.
- Walling G.A., Visscher P.M., Wilson A.D., McTeir B.L., Simm G., Bishop S.C. Mapping of quantitative trait loci for growth and carcass traits in commercial sheep populations. *J. Anim. Sci.* 2004;82(8):2234-2245.
- Wallis M., Lioupis A., Wallis O.C. Duplicate growth hormone genes in sheep and goat. *J. Mol. Endocrinol.* 1998;21(1):1-5.
- Walsh S.T.R., Sylvester J.E., Kossiakoff A.A. The high- and low-affinity receptor binding sites of growth hormone are allosterically coupled. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2004;101(49):17078-17083.
- Warner R.D., Greenwood P.L., Pethick D.W., Ferguson D.M. Genetic and environmental effects on meat quality. *Meat Sci.* 2010;86(1):171-183.
- Whipple G., Koohmaraie M., Dikeman M.E., Crouse J.D., Hunt M.C., Klemm R.D. Evaluation of attributes that affect longissimus muscle tenderness in *Bos taurus* and *Bos indicus* cattle. *J. Anim. Sci.* 1990;68(9):2716-2728.
- Zhang H.M., DeNise S.K., Ax R.L. Rapid communication: a novel DNA polymorphism of the bovine calpain gene detected by PCR-RFLP analysis. *J. Anim. Sci.* 1996;74(6):1441.
- Zhang L., Liu J., Zhao F., Ren H., Xu L., Lu J., Zhang S., Zhang X., Wei C., Lu G., Zheng Y., Du L. Genome-wide association studies for growth and meat production traits in sheep. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66569.