

- 456-461. 2. Brophy B., Smolenski G., Wheeler T., Wells D., Huillier P., Laible G., 2003 – *Nature Biotechnology* 21, 157-162. 3. Campbell K.H.S., Fisher P., Chen W.C., Choi I., Kelly R.D.W., Lee J.-H., Xhu J., 2007 – *Theriogenology* 68, 214-231. 4. Chesne P., Adenot P.G., Viglietta C., Baratte M., Boulanger L., Renard J.P., 2002 – *Nature Biotechnology* 20, 366-369. 5. Cibelli J.B., Stice S.L., Golueke P.J., Kane J.J., Jerry J., Blackwell C., 1998 – *Science* 280, 1256-1258. 6. Crozet N., Smedt V., Ahmed-Ali M., Sevellec C., 1993 – *Theriogenology* 39, 206. 7. Duszewska A.M., 2005 – Uzyskiwanie zarodków bydłych *in vitro* i ocena rozwoju zarodków z wprowadzoną konstrukcją genową. Rozprawa habilitacyjna. Prace i Materiały Zootechniczne. Monografie i Rozprawy 13, 1-50. 8. Echelard Y., Destrempe M.M., Koster J.A., Blackwell C., Groen W., Pollock D., Williams J.L., Behboodi E., Pommer J., Meade H.M., 2002 – *Theriogenology* 57, 779. 9. Galli C., Lagutina I., Crotti G., Colleoni S., Turini P., Ponderato N., 2003 – *Nature* 424, 635. 10. Gandolfi F., Moor R.M., 1987 – *J. Reprod. Fertil.* 81, 23-28. 11. Garcia-Isperto I., López-Gatius F., Bech-Sabat G., Santolaria P., Yaniz J.L., Nogareda C., De Rensis F., López-Béjar M., 2007 – *Theriogenology* 67, 1379-1385. 12. Gordon J.W., Scangos G.A., Plotkin D.J., Barbosa J.A., Ruddle F.H., 1980 – *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 7380-7384. 13. Hammer R.E., Pursel V.G., Rexroad C., Wall R.J., Bolt D.J., Ebert K.M., Palmeter R.D., Brinster R.L., 1985 – *Nature* 315, 680-683. 14. Hansen P.J., 2007 – *Theriogenology* 67, 1518-1529. 15. Keefer C.L., Baldassarre H., Keyston R., Wang B., Bhatia B., Bilodeau A.S., Zhou J.F., Leduc M., Downey B.R., Lazaris A., Karatzas C.N., 2001 – *Biology Reproduction* 64, 849-856. 16. Krimpenfort P., Rademakers A., Eyestone W., Van de Achans A., Van de Broek S., Koiman P., Kootwijk E., Platenbury G., Pieger F., Strijker R., de Boer H., 1991 – *Biotechnology* 9, 844-847. 17. Lee B.C., Kim M.K., Jang G., Oh H.J., Yuda F., Kim H.J., 2005 – *Nature* 436, 641. 18. Lu K.H., Gordon I., Chen H.B., Gallagher M., McGovern H., 1988 – *Vet. Rec.* 122, 539-540. 19. Mattioli M., Bacci M.L., Galeati G., Seren E., 1989 – *Theriogenology* 31, 1201-1207. 20. Niemann H., Wrenzycki C., 2000 – *Theriogenology* 53, 21-23. 21. Park K.W., Lai L., Cheong H.T., Cabot R., Sun Q.Y., Wu G., Rucker E.B., Durtschi D., Bonk A., Samuel M., Rieke A., Day B.N., Murphy C.N., Carter D.B., Prather R.S., 2002 – *Biology of Reproduction* 66, 1001-1005. 22. Polejaeva I.A., Chen S.H., Vaught T.D., Page R.L., Mullins J., Ball S., 2000 – *Nature* 407, 86-90. 23. Squires E.L., Carnevale E.M., McCue P.M., Bruemmer J.E., 2003 – *Theriogenology* 59, 151-170. 24. Robl J.M., Wang Z., Kasinathan P., Kuroiwa Y., 2007 – *Theriogenology* 67, 127-133. 25. Roschlau K., Rommel P., Andreeva L., Zackel M., Roschlau D., Zackel B., Schwerin M., Huhn R., Gazarjan K.G., 1989 – *Journal Reproduction and Fertility* 38, suppl., 153-160. 26. Salamone D., 2005 – *New Scientist* 2481, 15. 27. Schnieke A.E., Kind A.J., Ritchie W.A., Mycock K., Scott A.R., Ritchie M., Wilmut I., Colman A., Campbell K.H.S., 1997 – *Science* 278, 2130-2133. 28. Shin T., Kraemer D., Pryor J., Liu L., Rugila J., Howe L., 2002 – *Nature* 415, 859. 29. Sperandio S., Lulii V., Bacci M.L., Forni M., Maione B., Spadafora C., Lavitrano M., 1996 – *Animal Biotechnology* 7, 59-77. 30. Thibier M., 2004 – *Embryo Transfer Newsletter* 22(4), 12-19. 31. Van Berkel P.H., Welling M.M., Geerts M., Van Veen H.A., Ravensbergen B., Salaheddine M., Pauwels E.K., Pieper F., Nuijens J.H., Nibbering P.H., 2002 – *Nature Biotechnology* 20, 484-487. 32. Wakayama T., Perry A.C., Zuccotti M., Johnson K.R., Yanagimachi R., 1998 – *Nature* 394, 369-74. 33. Wall R.J., Powell A.M., Paape M.J., Kerr D.E., Bannerman D.D., Pursel V.G., Wells K.D., Talbot N., Hawk H.W., 2005 – *Nature Biotechnology* 23(4), 445-451. 34. Wall R.J., 2002 – *Theriogenology* 57, 189-201. 35. Wilmut I., Schnieke A.E., McWhir J., Kind A.J., Campbell K.H.S., 1997 – *Nature* 358, 810-813. 36. Zhou Q., Renard J.P., Le Friec G., Brochard V., Beaujean N., Cherifi Y., 2003 – *Science* 302, 1179.

Wpływ polimorfizmu wybranych genów na występowanie mastitis u krów

Grażyna Sender,
Karima Galal Abdel Hameed

IGiHZ PAN w Jastrzębcu

Prowadzona przez wiele lat w hodowli zwierząt selekcja koncentrowała się przede wszystkim na doskonaleniu cech produkcyjnych, natomiast ignorowała zdrowie zwierząt. Doprowadziło to do znacznego wzrostu produktywności, jednak zapomniano, że najważniejszymi cechami, preferowanymi w selekcji naturalnej, jest sukces rozrodczy i zdrowie zwierząt, a także, że wzrost osiągnięty przez selekcję jednej cechy powoduje często spadek w innych cechach. Konsekwencją wzrostu produktywności zwierząt, osiągniętej poprzez selekcję, było pogorszenie ich zdrowia. Jednak wysoka produkcja nie jest możliwa bez dobrego zdrowia zwierząt, więc aby je zapewnić uzależniono się od interwencji weterynaryjnych i stosowania antybiotyków. Konsekwencją tych działań było

pojawienie się problemów zdrowotnych u ludzi wynikających z chorób odzwierzęcych, jak zakażenia bakteriami z grupy *E. coli* czy *Salmonella* poprzez kontakt z chorymi zwierzętami lub produktami pochodzącymi od chorych zwierząt.

Wraz ze wzrostem niebezpieczeństwa wystąpienia chorób odzwierzęcych, wzrasta także presja publiczna na poświęcanie większej uwagi zdrowiu zwierząt. Dodatkowo wzrastają również wymagania konsumentów, którzy poszukują produktów pochodzenia zwierzęcego wyprodukowanych w sposób naturalny. Nie bez znaczenia jest również coraz mniejsza efektywność antybiotyków, będąca rezultatem występowania u zwierząt chorób wywołanych bakteriami opornymi na działanie antybiotyków. Wszystko to razem stanowi ważny powód do skoncentrowania wysiłków prowadzących do wyhodowania zwierząt charakteryzujących się lepszą naturalną odpornością na choroby.

W Zakładzie Doskonalenia Zwierząt IGiHZ PAN w Jastrzębcu od lat trwają prace nad wykorzystaniem metod genetycznych służących wyhodowaniu zwierząt odpornych na zapalenie wymienia. Dotychczasowe metody stosowane w celu ograniczenia występowania mastitis, a polegające głównie na poprawie warunków środowiskowych utrzymania krów mlecznych oraz stosowania antybiotyków w leczeniu chorych zwierząt, nie przyniosły oczekiwanych wyników. Najnowsze metody statystyczne, na przykład wykorzystanie „modelu zwierzęcia” do szacowania wartości hodowlanej (genetycznej) liczby komórek somatycznych (wskaźnik mastitis), pozwoliły na potwierdzenie genetycznych różnic w podatności (oporności) krów na zapalenie wymienia w populacji bydła

mlecznego hodowanego w Polsce [21]. Obecnie w wielu krajach w programach hodowlanych wykorzystuje się w selekcji krów różnice genetyczne buhajów pod względem przekazywania potomstwu oporności (podatności) na zapalenie wymienia. Podatność krów na zapalenie wymienia mierzy się za pomocą liczby komórek somatycznych w mleku, co jest wskaźnikiem zapalenia wymienia oraz informacją o częstości występowania klinicznych przypadków mastitis [23]. Liczba komórek somatycznych w mleku jest cechą najczęściej używaną w programach hodowlanych bydła mlecznego do selekcjonowania krów mniej podatnych na zapalenie wymienia. Bazując na związku pomiędzy wysoką liczbą komórek somatycznych w mleku a występowaniem infekcji gruczołu mlekowego, w programach hodowlanych bydła mlecznego dąży się do obniżenia liczby komórek. Do rozrodu wybierane są buhaje, których córki rzadziej chorowały na mastitis i charakteryzowały się niższą liczbą komórek somatycznych w mleku [23]. Ten rodzaj selekcji wydaje się być dość skuteczny, ponieważ obserwuje się tendencje do spadku częstości występowania mastitis u córek buhajów selekcjonowanych w ten sposób [5, 15]. Jednak ciągle dyskutuje się o słuszności obniżania liczby komórek somatycznych w mleku, ze względu na rolę jaką odgrywają w zwalczaniu infekcji bakteryjnych wymienia. W kilku doświadczeniach stwierdzono, że bardzo niska liczba komórek somatycznych w mleku może być niekorzystna z punktu widzenia odporności zwierzęcia [14, 18]. W przypadku eksperymentalnego zainfekowania wymienia krów gronkowcem złościstym stwierdzono, że lepiej radziły sobie ze zwalczaniem infekcji bakteryjnych krowy, które charakteryzowały się wyższą liczbą komórek somatycznych w mleku przed rozpoczęciem doświadczenia.

Innym sposobem wybierania do rozrodu buhajów, które przekazują potomstwu mniejszą skłonność do zachorowania na zapalenie wymienia jest selekcja wspomagana markerami (marker assisted selection – MAS), która wykorzystuje markery genetyczne do przewidywania wartości genetycznej zwierząt. Selekcja wspomagana markerami polega na wykorzystaniu markerów genetycznych, czyli znanych sekwencji DNA, do identyfikacji genów cech ilościowych, tzw. QTL (quantitative trait loci). Informacje o QTL mogą być wykorzystane w programach hodowlanych do zidentyfikowania osobników z korzystnym wpływem QTL na cechę [4]. W badaniach prowadzonych w Stanach Zjednoczonych i w Europie, od 1996 roku poszukuje się QTL powiązanych z opornością (podatnością) krów na zapalenie wymienia. Prace nad mapowaniem QTL powiązanych z liczbą komórek somatycznych w mleku i występowaniem klinicznych przypadków mastitis polegają na skanowaniu całego genomu bydła. Jednak pierwsze wyniki mapowania są niezadowalające, głównie z powodu przyjętej na początku badań dość dużej odległości (20 cM) pomiędzy markerami. Z badań tych wynika [1, 2], że najbardziej prawdopodobna pozycja QTL odpowiadających za liczbę komórek somatycznych w mleku znajduje się na chromosomie 23, blisko markera 513. Stwierdzono również QTL powiązane z liczbą komórek somatycznych na chromosomie 6, 7 i 10 [27]. Natomiast z badań Zang i wsp. [29] wynika, że QTL powiązane z częstością występowania klinicznych przypadków mastitis znajdują się na chromosomie 6 i 17, a powiązane z liczbą komórek somatycznych na 13, 14 i 26 chromosomie. W europejskich badaniach mapowania genomu bydła stwierdzono, że QTL odpowiedzialne za zdrowie wymienia występują na chromosomie 13 i 19 [16], natomiast

odpowiedzialne za skłonność krów do zachorowania na kliniczną postać mastitis występują na chromosomach 6, 3, 4, 14 i 27 [10].

Mapowanie QTL powiązanych z liczbą komórek somatycznych w mleku i częstością występowania klinicznych przypadków mastitis jest obecnie kontynuowane w sposób bardziej precyzyjny – przyjęto mniejszą odległość pomiędzy markerami. Prowadzenie tych badań jest bardzo długotrwałe, pracochłonne i kosztowne, ponieważ wymaga stworzenia rodzin referencyjnych. Tworzenie rodzin referencyjnych polega na krzyżowaniu osobników należących do odległych genetycznie ras (np. krzyżowanie prymitywnej rasy bydła i rasy udoskonalonej), jak również osobników o zróżnicowanej użyteczności w obrębie rasy. W przypadku tworzenia rodzin referencyjnych do mapowania QTL powiązanych z występowaniem mastitis idealną sytuacją byłoby skrzyżowanie linii selekcjonowanej na podatność na zapalenie wymienia z linią selekcjonowaną na oporność. W tak skrzyżowanych rasach lub liniach następuje segregacja cech i markerów, i do mapowania QTL wykorzystywane jest dopiero pokolenie F₂.

Innym sposobem poszukiwania genów lub markerów podatności (oporności) na zapalenie wymienia jest określenie genów, których produkty wpływają bezpośrednio na poziom badanej cechy. W tym przypadku konieczne jest wykorzystanie informacji o biologii i funkcji genów i ich produktów w organizmie. Tego typu badania pozwalają na dokładną analizę statystyczną dużej populacji zwierząt, ponieważ nie wymagają krzyżowania różnych ras czy też wyselekcjonowanych linii osobników odrębnych genetycznie.

Poszukiwanie genów powiązanych z podatnością (opornością) krów na zapalenie wymienia rozpoczęto od genów należących do głównego układu zgodności tkankowej (MHC), ponieważ wcześniej znaleziono powiązanie pomiędzy tymi genami i innymi chorobami bydła [11, 12, 28], a także z powodu istotnej funkcji genów MHC u ssaków, polegającej na regulacji odpowiedzi immunologicznej na pojawiające się infekcje bakteryjne i wirusowe. U bydła geny głównego układu zgodności tkankowej, nazywane BoLA (bovine lymphocyte antigen), znajdują się na 23 chromosomie. Produkty genów BoLA klasy II występują na limfocytach B, T, makrofagach płucnych, monocytach, komórkach gruczołu mlekowego i komórkach nabłonkowych w oskrzelach [6]. Regulują one immunologiczne rozpoznanie antygenów. Produkty genów BoLA klasy II odgrywają ważną rolę podczas prezentacji antygeny limfocytom T oraz wpływają na liczbę i rodzaj komórek T [3].

Wśród genów klasy II zainteresowano się genem *BoLA-DRB3*, jako potencjalnym genem kandydującym podatności na mastitis. W *locus BoLA-DRB3* w eksonie 2 zidentyfikowano 103 allele [20, 26]. W genie tym ekson 2 jest ważny funkcjonalnie, ponieważ koduje miejsce wiązania peptydów i w związku z tym wpływa na możliwość immunologicznego rozpoznawania obcych białek. Dotychczasowe badania wskazują na powiązanie miejsc polimorficznych w eksonie 2 genu *BoLA-DRB3* z występowaniem mastitis u krów [9, 13, 17, 23, 25]. Szczególnie zainteresowano się powiązaniem dwóch alleli *BoLA-DRB3.2*16* oraz *BoLA-DRB3.2*23* z występowaniem stanu zapalnego wymienia u krów. Kelm i wsp. [9] stwierdzili powiązanie allelu *BoLA-DRB3.2*16* z wyższą wartością hodowlaną liczby komórek somatycznych ($P \leq 0,05$) oraz wzrost częstości klinicznej postaci mastitis u osobników z allelem *BoLA-DRB3.2*8*. Odwrotną zależność, czyli spadek

częstości zapaleń z objawami klinicznymi, zanotowano u osobników z allelem *BoLA-DRB3.2*11* i *BoLA-DRB3.2*23*. Przeciwnie wyniki otrzymali Sharif i wsp. [25], wykazując wpływ allelu *BoLA-DRB3.2*16* na obniżenie liczby komórek somatycznych w mleku krów rasy holsztyńskiej w Kanadzie. Znaleźli również istotną zależność pomiędzy allelem *BoLA-DRB3.2*23* a częstszym występowaniem klinicznych zapaleń wywołanych bakteriami *E. coli*.

Z badań wykonanych w Instytucie Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN w Jastrzębcu wynika, że krowy będące nosicielkami allelu *BoLA-DRB3.2*16* są bardziej odporne, natomiast będące nosicielkami *BoLA-DRB3.2*23* – bardziej podatne na zapalenie wymienia mierzone za pomocą liczby komórek somatycznych. Jednak bardziej szczegółowa diagnoza stanów zapalnych wymienia, a więc ustalenie przyczyn zakażenia, wskazuje, że nosicielki allelu *BoLA-DRB3.2*23* były bardziej podatne na podkliniczne stany zapalenia wymienia wywołane *Str. dysgalactiae*, natomiast nosicielki allelu *BoLA-DRB3.2*16* były bardziej podatne na utajone stany zapalne wymienia wywołane koagulazo-negatywnymi gronkowcami [8, 23].

Prowadzone w Instytucie Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN w Jastrzębcu badania genów warunkujących podatność na mastitis dotyczą również polimorfizmu genu laktoferyny. Laktoferyna jest białkiem wielofunkcyjnym, ale jej głównym zadaniem jest zapobieganie infekcjom bakteryjnym. Jest to powodowane prawdopodobnie dużym powinowactwem tego białka do jonów Fe^{3+} , czerpaniem ich ze środowiska i pozbywaniem bakterii żelaza koniecznego do ich wzrostu [7]. Mechanizm działania laktoferyny nie został jeszcze do końca poznany, wiadomo jednak, że poziom tego białka wzrasta znacznie podczas infekcji gruczołu mlekowego. Gen laktoferyny występuje w 22 chromosomie bydła [19]. Celem badań prowadzonych w IGIHZ w Jastrzębcu było poszukiwanie związku pomiędzy polimorfizmem genu laktoferyny w intronie 6 a występowaniem zapalenia wymienia u krów mlecznych. Najniższą liczbę komórek somatycznych stwierdzono w grupie krów z genotypem BB laktoferyny, różniącą się istotnie ($P \leq 0,01$) od liczby komórek somatycznych w grupie krów homozygot AA i heterozygot. Najwyższą liczbą komórek somatycznych charakteryzowały się heterozygoty i różniły się istotnie ($P \leq 0,01$) od pozostałych zwierząt. Krowy z genotypem BB laktoferyny były najmniej podatne na stany zapalne wymienia mierzone za pomocą liczby komórek somatycznych, jednak frekwencja allelu B była stosunkowo niewielka i wynosiła 0,20 [24].

Podsumowując przegląd badań dotyczących poszukiwania genów podatności (oporności) na zapalenie wymienia należy podkreślić, że w dalszych badaniach będą dominowały dwa kierunki:

- Po pierwsze, będzie to wybór cechy, na podstawie której będziemy określać podatność (oporność) krów na zapalenie wymienia. Dotychczas w badaniach wykorzystywano głównie liczbę komórek somatycznych lub częstość występowania klinicznych przypadków mastitis. W nielicznych tylko badaniach miarą związku podatności (oporności) na mastitis było występowanie infekcji bakteryjnych wymienia. Wydaje się jednak, że prowadzone na dużą skalę badania genetycznych uwarunkowań zakażenia gruczołu mlekowego pozwolą odpowiedzieć na wiele pytań związanych z podatnością (opornością) na mastitis, ponieważ pewne geny mogą być powiązane z podatnością na zapalenie wymienia wywoływane jednym

rodzajem bakterii chorobotwórczych, natomiast nie mają związku z podatnością na stan zapalny wymienia wywołany przez inne bakterie.

- Po drugie, będzie to wybór sposobu selekcjonowania zwierząt opornych na zapalenie wymienia. Możemy prowadzić selekcję zwierząt z korzystnym allelem, w przypadku zidentyfikowania kilku genów posiadających duży wpływ na podatność (oporność) na mastitis. Genami kandydatami z dużym wpływem na cechę mogą być, na przykład, gen *BoLA-DRB3* czy gen laktoferyny. Druga możliwość, to wybór najlepszego skumulowanego wpływu wielu genów, w przypadku znalezienia genów o małym wpływie na podatność (oporność) na mastitis. Prawdopodobne jest zastosowanie tych metod jednocześnie, w celu wyhodowania zwierząt posiadających naturalną odporność na infekcje bakteryjne wywołujące stan zapalny wymienia.

Literatura: 1. Ashwell M.S., Rexroad C.E., Miller R.H., VanRaden P.M., 1996 – Anim. Genet. 27, 235-242. 2. Ashwell M.S., Van Tassel C.P., 1999 – J. Dairy Sci. 82, 2497-2502. 3. Batra T.R., Lee A.J., Gavora J.S., Stear M.J., 1989 – J. Dairy Sci. 72, 2115-2124. 4. Bishop M.D., Kappes S.M., Keele J.W., Stone R.T., Sunden S.L.F., Hawkins G.A., Toldo S.S., Fries R., Grosz M.D., Yoo J., Beattie C.W., 1994 – Genetics 136, 619-639. 5. Boettcher P.J., Hansen L.B., Vanraden P.M., Ernst C.A., 1992 – J. Dairy Sci. 75, 1127-1137. 6. Buczek J., Deptuła W., Gliński Z., Jarosz J., Stosik M., Wernicki A., 2000 – Immunologia porównawcza i rozwojowa zwierząt. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa. 7. Fang W., Oliver S.P., 1999 – FEMS Microbiol. Lett. 176, 91-96. 8. Hameed K.G.A., 2006 – Association of *BoLA-DRB3* polymorphism with occurrence of mastitis caused by *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae*. Praca doktorska wykonana w IGIHZ PAN. 9. Kelm S.C., Detilleux J.C., Freeman A.E., Kehrli M.E., Dietz A.B., Fox L.K., Butler J.E., Kasckovics I., Kelley D.H., 1997 – J. Dairy Sci. 80, 1767-1775. 10. Klungland H., Sabry A., Heringstand B., Olsen H., 2001 – Mammalian Genome 12, 837-842. 11. Lewin H.A., Wu M.C., Stewart J.A., Nolan T.J., 1988 – Immunogenetics 27, 338-344. 12. Lunden A., Sigurdardottir S., Edfors-Lilija I., Danell B., Rendel J., Andersson L., 1990 – Anim. Genet. 21, 221-232. 13. Ostergard H., Kristensen B., Andersen S., 1989 – Livest. Prod. Sci. 22, 49-53. 14. Piccinini R., Bronzo C., Moroni P., Luzzago C., Zecconi A., 1999 – J. Dairy Res. 66, 501-510. 15. Rupp R., Boichard D., 1999 – J. Dairy. Sci. 82, 2198-2202. 16. Schrooten C., Bovenhuis H., Coppieters W., Arendonk J.A.M., 2000 – J. Dairy Sci. 83, 795-806. 17. Schukken Y.H., Mallard B.A., Dekkers J.C.M., Leslie K.E., Stear M.J., 1994 – J. Dairy Sci. 77, 639-647. 18. Schukken Y.H., Leslie K.E., Barnum D.A., Mallard B.A., Lumsden J.H., Dick P.C., Vessie G.H., Kehrli Jr. M.E., 1999 – J. Dairy Sci. 82, 2393-2401. 19. Schwerin W., Solinas-Toldo S., Eggen A., Bruner R., Seyfert H.M., Fries R., 1994 – Mamm. Genome 5, 486-489. 20. Sena L., Schneider M.P.C., Brenig B., Honeycutt R.L., Womack J.E., 2003 – Anim. Genet. 34, 1-10. 21. Sender G., 2001 – Prace Mat. Zoot. 12, zesz. specj., 1-61. 22. Sender G., Korwin-Kossakowska A., Stepińska U., 2003 – Medycyna Wet. 59, 853-856. 23. Sender G., Korwin-Kossakowska A., Gralak B., 2005 – Medycyna Wet. 61, 540-542. 24. Sender G., Korwin-Kossakowska A., Hameid K.G.A., Prusak B., 2006 – Medycyna Wet. 62, 563-566. 25. Sharif S., Mallard B.A., Wilkie B.N., Sargeant J.M., Scott H.M., Dekkers J.C.M., Leslie K.E., 1998 – Anim. Genet. 29, 185-193. 26. Takeshima S., Nakai Y., Ohta M., Aida Y., 2002 – J. Dairy Sci. 85, 1630-1632. 27. Tassel Van C.P., Ashwell M.S., Sonstegard T.S., 2000 – J. Dairy Sci. 83, 1865-1872. 28. Xu A., van Eijk M.J.T., Park C., Lewin H.A., 1993 – J. Immunol. 151, 6977-6985. 29. Zang Q., Boichard D., Hoeschele I., Ernst C., Eggen A., Murkove B., Pfister-Genskow M., Witte L.A., Grignola F.E., Uimari P., Thaller G., Bishop M.D., 1998 – Genetics 149, 1959-1973.