

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290180 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.06

(22) Дата подачи заявки
2020.07.02

(51) Int. Cl. C12Q 1/06 (2006.01)
A23K 10/18 (2016.01)
A61K 35/74 (2015.01)
A23K 50/60 (2016.01)
A61K 35/741 (2015.01)
A01K 67/02 (2006.01)
A01K 67/027 (2006.01)

(54) БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ДЛЯ ЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ У ЖВАЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

(31) 62/869,616

(32) 2019.07.02

(33) US

(86) PCT/IL2020/050742

(87) WO 2021/001834 2021.01.07

(71) Заявитель:

ЗЕ НЭШНЛ ИНСТИТЮТ ФОР
БАЙОТЕКНОЛОДЖИ ИН ЗЕ НЕГЕВ
ЛТД. (IL)

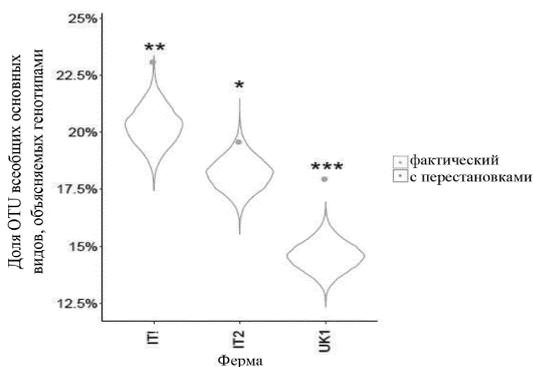
(72) Изобретатель:

Мизрахи Ицхак, Сассон Гоор (IL)

(74) Представитель:

Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова
М.Ю., Строкова О.В., Прищепный
С.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Раскрыт способ отбора жвачного животного, обладающего желательным наследственным признаком. Способ предусматривает анализ в микробиоме животного в отношении количества наследуемого микроорганизма, ассоциированного с наследственным признаком, при этом количество наследуемого микроорганизма указывает на то, обладает ли животное желательным наследственным признаком.



A1

202290180

202290180

A1

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ ДЛЯ ЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПРИЗНАКОВ У ЖВАЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

ОПИСАНИЕ

Родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается преимущество приоритета в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/869616, поданной 2 июля 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Заявление о перечне последовательностей

Файл ASCII под названием 82892 Sequence Listing.txt, созданный 1 июля 2020 г. и содержащий 335610 байтов, представленный одновременно с подачей настоящей заявки, включен в настоящий документ посредством ссылки.

Область и предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение согласно некоторым вариантам его осуществления относится к способу отбора жвачного животного по желательному наследуемому признаку на основе присутствия определенных бактерий в его микробиоме.

Микробиом рубца крупного рогатого скота, по существу, позволяет жвачному животному-хозяину переваривать свой корм, разлагая и ферментируя его. В этом смысле эти отношения уникальны и отличаются от взаимодействий хозяин - микробиом, которые развились между людьми и нетравоядными животными, где такой зависимости не существует. Считается, что эти строгие облигатные отношения между хозяином и микробиомом, которые были установлены примерно 50 миллионов лет назад, играют важную роль в физиологии хозяина. Несмотря на большое значение, влияние естественной генетической изменчивости хозяина, вызванной половым размножением и мейотической рекомбинацией, на сложную взаимосвязь компонентов микробиома рубца и физиологических особенностей хозяина плохо изучено. Известно, что существуют связи между конкретными компонентами микробиома рубца и физиологией животных, главным образом на примере способности животного извлекать энергию из своего корма [Kruger Ben Shabat S, et al., 2016. ISME J 10:2958-2972].

Эти недавние результаты позиционируют микробиом рубца крупного рогатого скота как новый рубеж в усилиях по повышению эффективности кормления дойных коров.

Поскольку человеческая популяция постоянно увеличивается, это может иметь важные последствия для вопросов продовольственной безопасности в качестве усилий по пополнению источников пищи, доступных для потребления человеком, при одновременном снижении воздействия на окружающую среду в глобальном масштабе. Несмотря на большое значение, сложная взаимосвязь компонентов микробиома рубца с генетикой и физиологией хозяина плохо изучена.

Предшествующий уровень техники включает в себя WO2019/030752, WO2017/187433 и WO2014/141274, Guan LL, et al., 2008. FEMS Microbiology Letters 288:85-9; Roehe R, et al., 2016. PLoS Genet 12:e1005846; Li Z, et al., 2016. Microbiology Reports 8:1016-102.

Сущность настоящего изобретения

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ отбора жвачного животного, обладающего желательным наследственным признаком, предусматривающий проведение анализа в микробиоме животного в отношении количества по меньшей мере одной наследуемой бактерии, которая ассоциирована с наследственным признаком, при этом количество наследуемой бактерии указывает на то, обладает ли животное желательным наследственным признаком, при этом наследуемая бактерия относится к любой из операционных таксономических единиц (OTU), представленных в таблице 1, причем признак представляет собой признак, соответствующий по меньшей мере одной наследуемой бактерии, как представлено в таблице 1, тем самым осуществляя отбор жвачного животного, обладающего желательным наследственным признаком.

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ регулирования стада жвачных животных, предусматривающий следующее:

(a) проведение анализа в микробиоме жвачного животного стада в отношении количества по меньшей мере одной наследуемой бактерии, связанной с наследственным признаком, при этом количество наследственных бактерий указывает на то, что животное обладает нежелательным наследственным признаком, при этом наследуемая бактерия относится к любой из операционных таксономических единиц (OTU), представленных в таблице 1, причем признак представляет собой признак, соответствующий по меньшей мере одной наследуемой бактерии, как представлено в таблице 1; и

(b) удаление животного с нежелательным признаком из стада.

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ разведения жвачного животного, предусматривающий разведение жвачного животного, отобранного в соответствии с описанными в настоящем документе способами, тем самым осуществляя разведение жвачного животного.

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ увеличения количества жвачных животных, характеризующихся наличием желательного микробиома, предусматривающий разведение самца и самки жвачных животных, при этом микробиом рубца любого из самцов и/или самок жвачных животных содержит наследственный микроорганизм, характеризующийся OTU, как представлено в таблице 3, выше заданного уровня, тем самым увеличивая количество жвачных животных, характеризующихся наличием желательного микробиома.

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ изменения признака жвачного животного, предусматривающий введение жвачному животному микробиологической композиции, которая содержит по меньшей мере один микроорганизм, характеризующийся операционной таксономической единицей (OTU), представленной в таблице 2, и последовательностью 16S рРНК, как указано в SEQ ID NO: 38-50 и 314-615, тем самым изменяя признак жвачного животного, при этом микробиологическая композиция не содержит микробиом жвачного животного, причем признак представляет собой признак, соответствующий по меньшей мере одному микроорганизму, как представлено в таблице 2.

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ изменения признака жвачного животного, предусматривающий введение жвачному животному средства, которое специфически отрицательно регулирует OTU, представленную в таблице 2, тем самым изменяя признак жвачного животного, причем признак представляет собой признак, соответствующий по меньшей мере одному микроорганизму, как представлено в таблице 2.

Согласно аспекту некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения предусмотрена микробиологическая композиция, содержащая по меньшей мере один микроорганизм, характеризующийся OTU, представленной в таблице 2, при этом микробиологическая композиция не является микробиомом.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения наследуемая бактерия относится к семейству *lachnospiraceae* или роду *prevotella*.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения жвачное животное представляет собой корову.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения способ дополнительно предусматривает применение отобранного животного или его потомства для разведения.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения анализ количества осуществляются путем анализа экспрессии по меньшей мере одного гена генома по меньшей мере одной бактерии.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения анализ количества осуществляются путем секвенирования ДНК, полученной из образца микробиома.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения микробиом включает в себя микробиом рубца или фекальный микробиом.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения отобранное жвачное животное представляет собой самку жвачного животного, причем способ предусматривает искусственное осеменение самки жвачного животного спермой самца жвачного животного.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения самец жвачного животного отобран в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения когда отобранное жвачное животное представляет собой самца жвачного животного, способ предусматривает осеменение самки жвачного животного спермой самца жвачного животного.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения наследуемый микроорганизм связан с наследственным признаком.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения микробиологическая композиция содержит не больше чем 20 видов микроорганизмов.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения микробиологическая композиция содержит не больше чем 50 видов микроорганизмов.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один микроорганизм характеризуется OTU, представленной в таблице 1.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один микроорганизм характеризуется последовательностью 16S рРНК, как представлено в SEQ ID NO: 7-37 и 51-313.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один микроорганизм характеризуется OTU, представленной в таблице 1.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения микробиологическая композиция содержит не больше чем 15 видов бактерий.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения микробиологическая композиция содержит не больше чем 20 видов бактерий.

Если не указано иное, все используемые в настоящем документе технические и/или научные термины имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, что описаны в настоящем документе, могут быть использованы при практическом применении или тестировании вариантов осуществления настоящего изобретения, иллюстративные способы и/или материалы описаны ниже. В случае противоречия настоящее описание изобретения, включая в себя определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными, и не предусмотрено, что они являются обязательно ограничивающими.

Краткое описание чертежей

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения описаны в настоящем документе только в качестве примера со ссылкой на прилагаемые графические материалы. Обращаясь теперь к подробностям графических материалов, следует подчеркнуть, что показанные детали приведены в качестве примера и в целях иллюстративного обсуждения вариантов осуществления настоящего изобретения. В этом отношении описание, приведенное вместе с графическими материалами, делает очевидным для специалистов в настоящей области техники то, как варианты осуществления настоящего изобретения могут быть реализованы на практике.

Фиг. 1А-С. Генетика хозяина объясняет состав основного микробиома наследуемыми микроорганизмами, служащими центрами в сетях взаимодействия микроорганизмов. Основной микробиом связан с генетикой животных, поскольку (А) изменчивость основного микробиома (ось Y) в значительной степени объясняется генетикой хозяина. Анализ канонических корреляций (ССА) провели между матрицей показателей основных компонентов первых 30 микроорганизмов (таблица OTU) и показателями основных компонентов генотипа хозяина на основе общего однонуклеотидного полиморфизма (SNP). Анализ выполнили для крупнейших ферм голштинской породы в этом исследовании (ось X). (В) Анализ наследуемости, основанный на матрице генетического родства (GRM), показал, что 39 микроорганизмов (ось X) значительно коррелируют с генотипом животного. Оценка наследуемости - h^2 (ось Y; гистограммы показывают среднюю оценку на микроорганизм) и Р-значения рассчитывали с использованием программного обеспечения для генетического анализа сложных признаков (GCTA) с последующей множественной коррекцией тестирования по методу Беньямини-Хохберга. Доверительные интервалы (95%) оценивали на основе оценок

наследуемости и GRM с Fast Confidence Intervals с использованием программного обеспечения Stochastic Approximation (FIESTA). (C) Наследуемые микроорганизмы занимают центральное место в сети взаимодействий микроорганизмов, о чем свидетельствует более высокая средняя связность (ось Y) этих микроорганизмов по сравнению с ненаследуемыми. Сеть взаимодействия была построена с использованием оценки разреженной обратной ковариации для экологической ассоциации и статистического вывода (SpiecEasi). Результаты представлены как среднее число взаимодействий микроорганизмов со стандартной ошибкой. Указанные значения P , $P < 0,05$ с *, $P < 0,005$ с **, $P < 0,0005$ с ***.

Фиг. 2A-D. Состав основного микробиома рубца связан с признаками хозяина и может в значительной степени предсказать их. (A) Анализ ассоциации между микроорганизмами и признаками хозяина выявил 339 микроорганизмов, ассоциированных по меньшей мере с одним признаком. Для того чтобы микроорганизм был ассоциирован с данным признаком, он должен был значимо и однонаправленно коррелировать с признаком в каждой из по меньшей мере четырех ферм (после корректировки множественного тестирования Беньямини-Хохберга), при этом ни одна ферма не демонстрировала значимой корреляции в противоположном направлении. (B) Большинство микроорганизмов, ассоциированных с признаком, связаны с концентрациями пропионата и ацетата в рубце, в то время как наследуемые микроорганизмы численно представлены среди микроорганизмов, сосуществующих с ацетатом, и среди микроорганизмов, обратно пропорционально коррелированных с пропионатом. (C) Анализ обогащения с использованием точного критерия Фишера показал, что основные микроорганизмы гораздо больше присутствуют (обогащены) в пределах микроорганизмов, ассоциированных с признаками, по сравнению с неосновным микробиомом ($P < 2,2E-16$). Указанные значения P , $P < 0,05$ с *, $P < 0,005$ с **, $P < 0,0005$ с ***. (D) Объясненная вариация (r^2) различных признаков хозяина в зависимости от состава основного микробиома. Оценки r^2 получали с помощью подхода машинного обучения, при котором значение признака было спрогнозировано для данного животного с использованием гребневой регрессии (наименьшая абсолютная усадка и оператор выбора), которая была построена для всех других животных на ферме (регрессия с исключением по одному). После этого между векторами наблюдаемых и прогнозируемых значений признака вычисляли значение r^2 прогнозирования. Указанные признаки хозяина были в значительной степени объяснены (путем прогнозирования) профилями численности основных микроорганизмов (OTU). Точки обозначают значение r^2 прогнозирования для отдельных ферм, а высота столбцов представляет собой среднее значение r^2 для отдельных ферм.

Фиг. 3. Наследуемые микроорганизмы, как правило, лучше объясняют экспериментальные переменные по сравнению с ненаследуемыми основными микроорганизмами. Ось X: экспериментальная переменная. Ось Y: значение R^2 гребневой регрессии для объяснения фенотипа. Точка: R^2 , когда наследуемые микроорганизмы используют как независимые переменные. Гистограмма и усы относятся к среднему значению и стандартной ошибке значений R^2 , полученных из 100 случайных образцов ненаследуемых основных микроорганизмов, которые использовали в качестве независимых переменных. Парный критерий суммы рангов Уилкоксона использовали для сравнения значений R^2 наследуемых микроорганизмов для объяснения различных экспериментальных переменных с параметрами ненаследуемых основных микроорганизмов (среднее значение R^2).

Фиг. 4. Объясненная вариация (r^2) различных признаков хозяина в зависимости от состава основного микробиома. Оценки r^2 получали с помощью подхода машинного обучения, при котором значение признака было спрогнозировано для данного животного с использованием модели случайного леса, которая была построена для всех других животных на ферме (регрессия с исключением по одному). После этого между векторами наблюдаемых и прогнозируемых значений признака вычисляли значение r^2 прогнозирования. Указанные признаки хозяина были в значительной степени объяснены (путем прогнозирования) профилями численности основных микроорганизмов (OTU). Точки обозначают значение r^2 прогнозирования для отдельных ферм, а высота столбцов представляет собой среднее значение r^2 для отдельных ферм.

Подробное описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение согласно некоторым вариантам его осуществления относится к способу отбора жвачного животного по желательному наследственному признаку на основе присутствия определенных бактерий в его микробиоме.

Прежде чем подробно объяснять по меньшей мере один вариант осуществления настоящего изобретения, следует понимать, что настоящее изобретение не обязательно ограничено в своем применении деталями, изложенными в последующем описании или проиллюстрированными примерами. Настоящее изобретение допускает другие варианты осуществления или может быть осуществлено на практике или реализовано различными способами.

Жвачные животные поддерживают длительные облигатные отношения с микробиомом своего рубца, насчитывающие 50 миллионов лет. В этих уникальных отношениях между хозяином и микробиомом способность хозяина переваривать свой корм

полностью зависит от его совместно эволюционировавшего микробиома. Этот необычный альянс поднимает вопросы о зависимости между генетикой и физиологией жвачных животных и структурой микробиома рубца, составом и метаболизмом.

Чтобы выяснить эту взаимосвязь, авторы настоящего изобретения исследовали связь генетики хозяина с филогенетическим и функциональным составом микробиома рубца. Они достигли этого, изучив популяцию из 1000 коров в четырех разных европейских странах, используя комбинацию данных микробиоты рубца и других фенотипов от каждого животного с генотипическими данными от подгруппы животных. Эта очень большая популяция открыла новые и неожиданные бактерии, которые можно использовать для регулирования желательных признаков у этих животных.

Таким образом, согласно первому аспекту настоящего изобретения предусмотрен способ отбора жвачного животного, обладающего желательным наследственным признаком, предусматривающий проведение анализа в микробиоме животного в отношении количества по меньшей мере одной наследуемой бактерии, которая ассоциирована с наследственным признаком, при этом количество наследуемой бактерии указывает на то, обладает ли животное желательным наследственным признаком, при этом наследуемая бактерия относится к любой из операционных таксономических единиц (OTU), представленных в таблице 1, причем признак представляет собой признак, соответствующий по меньшей мере одной наследуемой бактерии, как представлено в таблице 1, тем самым осуществляя отбор жвачного животного, обладающего желательным наследственным признаком.

Жвачные животные, предусмотренные настоящим изобретением, включают в себя, например, крупный рогатый скот (например, коров), коз, овец, жирафов, американских бизонов, европейских зубров, яков, водяных буйволов, оленей, верблюдов, альпак, лам, антилоп гну, антилоп, вилорогов и нильгаи.

Согласно конкретному варианту осуществления жвачное животное представляет собой представителя крупного рогатого скота, корову или быка – например, представителя крупного рогатого скота *Bos taurus* или представителя крупного рогатого скота голштино-фризской породы.

Согласно конкретному варианту осуществления животное, которое отбирают, представляет собой новорожденное, как правило, не старше одного дня. Согласно другому варианту осуществления животное, которое отбирают, не старше двух дней. Согласно другому варианту осуществления животное, которое отбирают, не старше трех дней. Согласно другому варианту осуществления животное, которое отбирают, не старше 1 недели. Согласно другому варианту осуществления животное, которое отбирают, не старше

2 недели. Согласно другому варианту осуществления животное, которое отбирают, не старше 1 месяца. Согласно другому варианту осуществления животное, которое отбирают, не старше 3 месяцев. Согласно другому варианту осуществления животное является взрослым.

Используемая в настоящем документе фраза «наследственный признак» (также называемый «наследуемым признаком») относится к признаку, изменчивость которого между особями в данной популяции частично (или полностью) обусловлена генетической изменчивостью. Из-за этих генетических изменчивостей относительная или абсолютная численность определенных микробиологических популяций в микробиоме (которые служат маркерами) статистически значимым образом одинакова от одного поколения к следующему.

Микроорганизм можно классифицировать как наследуемый, когда изменения его численности среди группы животных можно объяснить генетической изменчивостью среди животных.

Статистические методы, которые можно использовать в контексте настоящего изобретения, включают в себя без ограничения однокомпонентный подход GRM, MAF-стратифицированный GREML (GREMLLMS), LDL и MAF-стратифицированный GREML (GREMLLLDMS), однокомпонентный и MAF-Stratified LD - Скорректированное родство (LDAK-SC и LDAK-MS), расширенная генеалогия с пороговыми GRM, ковариационное сглаживание Treelet (TCS), регрессию оценки неравновесия по сцеплению (LD) и BOLT-REML.

Согласно конкретному варианту осуществления наследуемые бактерии представлены в таблице 1 ниже. Так, например, наследуемые бактерии могут относиться к семейству *lachnospiraceae* или к роду *prevotella*.

Согласно одному варианту осуществления признак является признаком, соответствующим бактериям, как представлено в таблице 1. Таким образом, признаком может быть содержание пропионата в рубце, ацетата в рубце, бутирата в рубце, молочной лактозы, надой, содержание молочного жира, pH рубца и содержание бета-гидроксимасляной кислоты в рубце (ВНВ).

В приведенной ниже таблице 1 также представлена корреляция между признаком хозяина и количеством конкретных бактерий в микробиоме рубца. Так, например, первая строка таблицы 1 относится к бактериям (с последовательностью 16S рРНК, как представлено в SEQ ID NO: 7), численность которых отрицательно коррелирует с содержанием пропионата в рубце. Если желательным признаком является низкое содержание пропионата в рубце, то выбранное животное будет содержать количество

бактерий с последовательностью 16S рРНК, как представлено в SEQ ID NO: 7, выше заданного уровня. Если желательным признаком является высокое содержание пропионата в рубце, у выбранного животного количество бактерий с последовательностью 16S рРНК, как представлено в SEQ ID NO: 7, будет ниже заданного уровня. Таким же образом можно выбрать другие бактерии в таблице 1 и соответствующие им признаки.

Согласно одному варианту осуществления животное может быть классифицировано как характеризующееся низким признаком (например, тот, который представлен в таблицах 1 или 2), когда оно характеризуется по меньшей мере на 0,05, 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6 стандартных отклонений ниже от среднего количества этого признака в стаде (в стаде, состоящем не менее чем из 15 животных).

Согласно одному варианту осуществления животное может быть классифицировано как характеризующееся высоким признаком (например, тот, который представлен в таблицах 1 или 2), когда оно характеризуется по меньшей мере на 0,05, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 или даже 6 стандартных отклонений выше от среднего количества этого признака в стаде (в стаде, состоящем не менее чем из 15 животных).

Используемый в настоящем документе термин «микробиом» относится к совокупности микроорганизмов (бактерий, грибов, простейших), их генетическим элементам (геномам) в определенной среде.

Образец микробиоты содержит образец микроорганизмов и их компонентов или продуктов из микробиома.

Согласно конкретному варианту осуществления микробиом представляет собой микробиом рубца. Согласно другим вариантам осуществления микробиом представляет собой фекальный микробиом.

Согласно другому варианту осуществления микробиом происходит от здорового животного (т.е. микробиом представляет собой непатогенный микробиом).

Для анализа микроорганизмов микробиома у животного берут образец микробиоты. Это осуществляется любыми способами, которые позволяют извлекать микроорганизмы или их компоненты или продукты из микробиома и подходят для соответствующего источника микробиома, например, рубца.

Рубец может быть собран с использованием способов, известных в настоящей области техники, включая в себя, например, использование желудочного зонда с вакуумным пробоотборником рубца. Как правило, рубец собирают после кормления.

Согласно некоторым вариантам осуществления вместо анализа образца рубца используют образец фекалий, который отражает микробиом рубца. Таким образом, согласно этому варианту осуществления анализируют фекальный микробиом.

Согласно одному варианту осуществления этого аспекта настоящего изобретения численность конкретных таксонов бактерий анализируют в образце микробиоты.

Ниже в настоящем документе описаны способы количественного определения уровней микроорганизмов (например, бактерий) различных таксонов.

Согласно некоторым вариантам осуществления определение уровня или набора уровней одного или нескольких типов микроорганизмов или их компонентов или продуктов предусматривает определение уровня или набора уровней одной или нескольких последовательностей ДНК. Согласно некоторым вариантам осуществления одна или несколько последовательностей ДНК содержат любую последовательность ДНК, которую можно использовать для дифференциации различных типов микроорганизмов. Согласно определенным вариантам осуществления одна или несколько последовательностей ДНК содержат последовательности гена 16S рРНК. Согласно определенным вариантам осуществления одна или несколько последовательностей ДНК содержат последовательности гена 18S рРНК. Согласно некоторым вариантам осуществления амплифицируют 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 1000, 5000 или больше последовательностей.

Таксономическое определение видов можно выполнить с использованием подходящей компьютерной программы (например, BLAST) по соответствующей справочной базе данных (например, справочной базе данных 16S рРНК).

При определении того, является ли нуклеиновая кислота или белок по существу гомологичными или характеризуется определенным процентом идентичности последовательности с последовательностью согласно настоящему изобретению, сходство последовательности можно определить с помощью общепринятых алгоритмов, которые, как правило, позволяют вводить небольшое количество пробелов для достижения наилучшего соответствия. В частности, «процентную идентичность» двух полипептидов или двух последовательностей нуклеиновых кислот определяют с использованием алгоритма Karlin and Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, 1993). Такой алгоритм включен в программы BLASTN и BLASTX Altschul et al. (J. Mol. Biol. 215:403-410, 1990). Поиск нуклеотидов BLAST можно проводить с помощью программы BLASTN для получения нуклеотидных последовательностей, гомологичных молекуле нуклеиновой кислоты согласно настоящему изобретению. В равной степени поиск белков BLAST можно проводить с помощью программы BLASTX для получения аминокислотных последовательностей, которые гомологичны полипептиду согласно настоящему изобретению. Чтобы получить выравнивание с пробелами для целей сравнения, используют Gapped BLAST, как описано в Altschul et al. (Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997). При

использовании программ BLAST и Gapped BLAST используют параметры по умолчанию соответствующих программ (например, BLASTX и BLASTN).

Согласно одному варианту осуществления, чтобы классифицировать микроорганизм как принадлежащий к конкретному роду, он должен характеризоваться по меньшей мере 90% гомологии последовательности, по меньшей мере 91% гомологии последовательности, по меньшей мере 92% гомологии последовательности, по меньшей мере 93% гомологии последовательности, по меньшей мере 94% гомологии последовательности, по меньшей мере 95% гомологии последовательности, по меньшей мере 96% гомологии последовательности, по меньшей мере 97% гомологии последовательности, по меньшей мере 98% гомологии последовательности, по меньшей мере 99% гомологии последовательности по отношению к эталонному микроорганизму, о котором известно, что он принадлежит к конкретному роду. Согласно конкретному варианту осуществления гомология последовательности составляет по меньшей мере 95%.

Согласно другому варианту осуществления, чтобы классифицировать микроорганизм как принадлежащий к конкретному виду, он должен характеризоваться по меньшей мере 90% гомологии последовательности, по меньшей мере 91% гомологии последовательности, по меньшей мере 92% гомологии последовательности, по меньшей мере 93% гомологии последовательности, по меньшей мере 94% гомологии последовательности, по меньшей мере 95% гомологии последовательности, по меньшей мере 96% гомологии последовательности, по меньшей мере 97% гомологии последовательности, по меньшей мере 98% гомологии последовательности, по меньшей мере 99% гомологии последовательности по отношению к эталонному микроорганизму, о котором известно, что он принадлежит к конкретному виду. Согласно конкретному варианту осуществления гомология последовательности составляет по меньшей мере 97%.

Согласно некоторым вариантам осуществления образец микробиоты непосредственно анализируют в отношении уровня или набора уровней одной или нескольких последовательностей ДНК. Согласно некоторым вариантам осуществления ДНК выделяют из образца микробиоты, и выделенную ДНК анализируют в отношении уровня или набора уровней одной или нескольких последовательностей ДНК. Способы выделения ДНК микроорганизма хорошо известны в настоящей области техники. Примеры включают в себя без ограничения фенол-хлороформную экстракцию и широкий спектр имеющихся в продаже наборов, включая в себя мини-набор QJAamp DNA Stool (Qiagen, Валенсия, Калифорния).

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень или набор уровней одной или нескольких последовательностей ДНК определяют путем амплификации

последовательностей ДНК с использованием ПЦР (например, стандартной ПЦР, полуколичественной или количественной ПЦР). Согласно некоторым вариантам осуществления уровень или набор уровней одной или нескольких последовательностей ДНК определяют путем амплификации последовательностей ДНК с использованием количественной ПЦР. Эти и другие основные процедуры амплификации ДНК хорошо известны специалистам в настоящей области техники и описаны в Ausubel et al. (Ausubel F M, Brent R, Kingston R E, Moore D, Seidman J G, Smith J A, Struhl K (eds). 1998. *Current Protocols in Molecular Biology*. Wiley: New York).

Согласно некоторым вариантам осуществления последовательности ДНК амплифицируют с использованием праймеров, специфических для одной или нескольких последовательностей, которые отличают отдельные типы микроорганизмов от других, отличающихся типов микроорганизмов. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательности гена 16S рРНК или их фрагменты амплифицируют с использованием праймеров, специфических для последовательностей гена 16S рРНК. Согласно некоторым вариантам осуществления последовательности 18S ДНК амплифицируют с использованием праймеров, специфических для последовательностей 18S ДНК.

Согласно некоторым вариантам осуществления уровень или набор уровней одной или нескольких последовательностей гена 16S рРНК определяют с использованием технологии филочипа. Использование филочипов хорошо известно в настоящей области техники и описано в Hazen et al. ("Deep-sea oil plume enriches indigenous oil-degrading bacteria." *Science*, 330, 204-208, 2010), полное содержание которой включено посредством ссылки. Вкратце, последовательности генов 16S рРНК амплифицируют и метят из ДНК, экстрагированной из образца микробиоты. Затем амплифицированную ДНК гибридизуют с чипом, содержащим зонды генов 16S рРНК микроорганизмов. Затем количественно определяют уровень связывания с каждым зондом, получая уровень в образце типа микроорганизма, соответствующего последовательности гена 16S рРНК с зондом. Согласно некоторым вариантам осуществления анализ филочипа выполняется коммерческим поставщиком. Примеры включают в себя без ограничения компанию Second Genome Inc. (Сан-Франциско, Калифорния).

Согласно некоторым вариантам осуществления определение уровня или набора уровней одного или нескольких типов микроорганизмов или их компонентов или продуктов предусматривает определение уровня или набора уровней одной или нескольких молекул РНК микроорганизма (например, транскриптов). Способы количественного определения уровней РНК-транскриптов хорошо известны в настоящей области техники и включают в себя без ограничения нозерн-анализ, полуколичественную ПЦР с обратной

транскриптазой, количественную ПЦР с обратной транскриптазой и анализ микрочипов. Эти и другие основные процедуры обнаружения транскриптов РНК описаны в Ausubel et al. (Ausubel F M, Brent R, Kingston R E, Moore D D, Seidman J G, Smith J A, Struhl K (eds). 1998. *Current Protocols in Molecular Biology*. Wiley: New York).

Согласно некоторым вариантам осуществления определение уровня или набора уровней одного или нескольких типов микроорганизмов или их компонентов или продуктов предусматривает определение уровня или набора уровней одного или нескольких белков микроорганизмов. Способы количественного определения уровней белка хорошо известны в настоящей области техники и включают в себя без ограничения вестерн-анализ и масс-спектрометрию. Эти и все другие основные процедуры обнаружения белков описаны в Ausubel et al. (Ausubel F M, Brent R, Kingston R E, Moore D D, Seidman J G, Smith J A, Struhl K (eds). 1998. *Current Protocols in Molecular Biology*. Wiley: New York).

Согласно некоторым вариантам осуществления определение уровня или набора уровней одного или нескольких типов микроорганизмов или их компонентов или продуктов предусматривает определение уровня или набора уровней одного или нескольких метаболитов микроорганизмов. Согласно некоторым вариантам осуществления уровни метаболитов определяют с помощью масс-спектрометрии. Согласно некоторым вариантам осуществления уровни метаболитов определяют с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Согласно некоторым вариантам осуществления уровни метаболитов определяют с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). Согласно некоторым вариантам осуществления уровни метаболитов определяют с помощью колориметрии. Согласно некоторым вариантам осуществления уровни метаболитов определяют спектрофотометрически.

Согласно некоторым вариантам осуществления определяют распределение семейств микроорганизмов в микробиоме. Однако определение характеристики может быть перенесено на более подробные уровни, например, до уровня рода и/или вида, и/или до уровня штамма или вариации (например, вариантов) в пределах вида, при желании (включая в себя наличие или отсутствие различных генетических элементов, таких как гены, наличие или отсутствие плазмид и т.д.). В качестве альтернативы можно использовать более высокие таксономические обозначения, такие как тип, класс или порядок. Цель состоит в том, чтобы определить, какие микроорганизмы (как правило, но также, возможно, грибы (например, дрожжи), простейшие и т.д.) присутствуют в образце жвачного животного, а также относительное распределение этих микроорганизмов, например, выраженное как процентное содержание от общего числа присутствующих

микроорганизмов, тем самым устанавливая паттерн микрофлоры или сигнатуру тестируемого животного.

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения, когда рассматривается множество таксонов, оценивается общий паттерн микрофлоры, т.е. не только идентифицируются конкретные таксоны, но и учитывается процентное содержание каждого составляющего таксона по сравнению со всеми обнаруженными таксонами и, как правило, или необязательно, друг к другу. Специалистам в настоящей области техники будет понятно, что существует много возможных способов выражения или компиляции таких данных, и все они охватываются настоящим изобретением. Например, формат «круговой диаграммы» можно использовать для сигнатуры микрофлоры; или отношения могут быть выражены численно или графически в виде соотношений или процентных содержаний всех обнаруженных таксонов и т.д. Кроме того, данные могут быть обработаны таким образом, чтобы учитывались только выбранные подмножества таксонов (например, ключевые индикаторы с сильными положительными корреляциями). Данные могут быть выражены, например, как процентное содержание от общего числа обнаруженных микроорганизмов, либо в процентах по массе и т.д.

Чтобы идентифицировать виды микроорганизмов, у которых значительная доля вариаций в профилях численности может быть ассоциирована с наследственными генетическими факторами, образец микробиоты анализируют, чтобы выявить таксоны (например, виды) микроорганизмов, демонстрирующих схожую численность (либо абсолютную, либо относительную) у животных, которые характеризуются схожим генетическим фоном.

Способы анализа сходства генетического фона двух жвачных животных можно осуществить с использованием анализов генотипирования, известных в настоящей области техники.

Используемый в настоящем документе термин «генотипирование» относится к процессу определения генетических изменчивостей среди особей вида. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) являются наиболее распространенным типом генетической изменчивости, которые используются для генотипирования, и по определению представляют собой различия в одном основании в определенном локусе, которые обнаруживаются более чем у 1% популяции. SNP обнаруживаются как в кодирующих, так и в некодирующих областях генома, и они могут быть связаны с представляющим интерес фенотипическим признаком, таким как представляющий интерес количественный фенотипический признак. Следовательно, SNP можно использовать в качестве маркеров представляющих интерес количественных фенотипических признаков. Другим

распространенным типом генетической изменчивости, который используют для генотипирования, являются «InDels» или вставки и делеции нуклеотидов различной длины. Как для генотипирования SNP, так и для генотипирования InDel существует множество способов определения генотипа среди индивидуумов. Выбранный способ, как правило, зависит от необходимой пропускной способности, которая зависит как от количества генотируемых индивидуумов, так и от количества тестируемых генотипов для каждого индивидуума. Выбранный способ также зависит от количества материала образца, доступного от каждого индивидуума или образца. Например, секвенирование можно использовать для определения присутствия или отсутствия маркеров, таких как SNP, т.е. такие как секвенирование по Сенгеру и технологии высокопроизводительного секвенирования (HTS). Секвенирование по Сенгеру может включать в себя секвенирование посредством обнаружения с помощью (капиллярного) электрофореза, при котором за один прогон можно проанализировать до 384 капилляров. Высокопроизводительное секвенирование включает в себя параллельное секвенирование тысяч или миллионов или более последовательностей одновременно. HTS можно определить как секвенирование следующего поколения, т.е. методы, основанные на твердофазном пиросеквенировании, или как секвенирование сверхнового поколения на основе однонуклеотидного секвенирования в реальном времени (SMRT). Доступны технологии HTS, например, предлагаемые Roche, Illumina и Applied Biosystems (Life Technologies). Другие высокопроизводительные технологии секвенирования описаны и/или доступны от Helicos, Pacific Biosciences, Complete Genomics, Ion Torrent Systems, Oxford Nanopore Technologies, Nabsys, ZS Genetics, GnuBio. Каждая из этих технологий секвенирования характеризуется своим собственным способом подготовки образцов перед фактической стадией секвенирования. Эти стадии можно включить в способ высокопроизводительного секвенирования. В некоторых случаях стадии, характерные для стадии секвенирования, можно включить в протокол подготовки образца до фактической стадии секвенирования по соображениям эффективности или экономии. Например, адаптеры, лигированные с фрагментами, могут содержать участки, которые можно использовать на последующих стадиях секвенирования (так называемые адаптеры секвенирования). Праймеры, которые используют для амплификации подгруппы фрагментов перед секвенированием, могут содержать части в своей последовательности, которые вводят участки, которые впоследствии можно использовать на стадии секвенирования, например, путем введения на стадии амплификации адаптера секвенирования или захватывающего фрагмента в ампликон, который можно использовать на следующей стадии секвенирования. В

зависимости от используемой технологии секвенирования стадии амплификации могут быть опущены.

Чипы с низкой и высокой плотностью предусмотрены для использования согласно настоящему изобретению, включая в себя чипы SNP, содержащие от 3000 до 800000 SNP. Например, чип «50К» SNP измеряет примерно 50000 SNP и обычно используется в животноводстве для определения генетической ценности или прогнозируемой геномной племенной ценности (GEBV). Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения можно использовать любой из следующих чипов SNP: BovineSNP50 v1 BeadChip (Illumina), Bovine SNP v2 BeadChip (Illumina), Bovine 3K BeadChip (Illumina), Bovine LD BeadChip (Illumina), Bovine HD BeadChip (Illumina), Geneseek^{RTM} Genomic ProfilerTM LD BeadChip или Geneseek^{RTM} Genomic ProfilerTM HD BeadChip.

Согласно одному варианту осуществления для измерения генетического сходства между животными рассчитывают генетическое родство между животными на основе данных SNP. С этой целью можно создать матрицу, которая оценивает генетическое родство между каждой уникальной парой животных. Эта матрица основана на подсчете общих аллелей, взвешенных по редкости аллеля:

$$A_{jk} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{(x_{ij} - 2p_i)(x_{ik} - 2p_i)}{2p_i(1-p_i)} \right), \text{ где } A_{jk} \text{ представляет оценку}$$

генетического родства между животными j и k ; x_{ij} и x_{ik} – количество эталонных аллелей у животных j и k соответственно; p_i – доля эталонного аллеля в популяции; n — общее количество SNP, использованных для оценки родства.

Согласно одному варианту осуществления микроорганизмы или OTU, которые демонстрируют значительный наследственный компонент, считаются таковыми, если их оценка наследуемости составляет $>0,01$, а значение $P < 0,1$. Следует понимать, что уровень достоверности может быть увеличен или уменьшен в соответствии со строгостью анализа. Таким образом, например, согласно другому варианту осуществления микроорганизмы, которые демонстрируют значительный наследственный компонент, считаются таковыми, если их оценка наследуемости составляет $>0,01$, а значение $P < 0,05$. Другие предполагаемые оценки наследуемости, предусмотренные авторами настоящего изобретения, включают в себя $>0,02$ и значение P , составляющее $<0,1$, $>0,03$ и значение P , составляющее $<0,1$, $>0,04$ и значение P , составляющее $<0,1$, $>0,05$ и значение P , составляющее $<0,1$, $>0,06$ и значение P , составляющее $<0,1$, $>0,07$ и значение P , составляющее $<0,1$, $>0,08$ и значение P , составляющее $<0,1$, $>0,09$ и значение P , составляющее $<0,1$, $>0,1$ и значение P , составляющее $<0,1$, $>0,2$ и значение P , составляющее

$<0,1, >0,3$ и значение P , составляющее $<0,1, >0,4$ и значение P , составляющее $<0,1, >0,5$ и значение P , составляющее $<0,1, >0,6$ и значение P , составляющее $<0,1, >0,7$ и значение P , составляющее $<0,1, >0,8$ и значение P , составляющее $<0,1$.

Другие предполагаемые оценки наследуемости, предусмотренные авторами настоящего изобретения, включают в себя $>0,02$ и значение P , составляющее $<0,05, >0,03$ и значение P , составляющее $<0,05, >0,04$ и значение P , составляющее $<0,05, >0,05$ и значение P , составляющее $<0,05, >0,06$ и значение P , составляющее $<0,05, >0,07$ и значение P , составляющее $<0,05, >0,08$ и значение P , составляющее $<0,05, >0,09$ и значение P , составляющее $0,05, >0,1$ и значение P , составляющее $0,05, >0,2$ и значение P , составляющее $0,05, >0,3$ и значение P , составляющее $0,05, >0,4$ и значение P , составляющее $0,05, >0,5$ и значение P , составляющее $0,05, >0,6$ и значение P , составляющее $0,05, >0,7$ и значение P , составляющее $0,05, >0,8$ и значение P , составляющее $0,05$.

Согласно конкретному варианту осуществления оценка наследуемости составляет $>0,7$, и значение P составляет $<0,05$.

Для повышения достоверности анализа анализ наследуемости может быть ограничен исключительно бактериальными таксонами, которые присутствуют по меньшей мере в 20%, 25%, 30%, 40%, 50% или более генотипированной подгруппы. Кроме того, анализы наследуемости для каждого бактериального таксона можно выполнять несколько раз, например, в несколько разных дней отбора образцов (например, 2, 3, 4, 5 или более дней). Только бактериальные таксоны, которые демонстрировали значительный наследственный компонент (например, оценка наследуемости $> 0,7$ и значение $p < 0,05$) во все дни отбора образцов, могут считаться наследственными.

Используемый в настоящем документе термин «OTU» относится к концевому листу филогенетического дерева и определяется последовательностью нуклеиновой кислоты, например, всего генома или конкретной генетической последовательностью, и всеми последовательностями, которые обладают идентичностью последовательности по отношению к этой последовательности нуклеиновой кислоты на уровне вида. Согласно некоторым вариантам осуществления конкретная генетическая последовательность может представлять собой последовательность 16S или часть последовательности 16S. Согласно другим вариантам осуществления полные геномы двух объектов секвенируют и сравнивают. Согласно другому варианту осуществления можно генетически сравнивать выбранные области, такие как мультилокусные метки последовательности (MLST), конкретные гены или наборы генов. Согласно вариантам осуществления 16S OTU, которые в среднем характеризуются более чем 97% идентичности нуклеотидов по всей 16S или некоторой вариабельной области 16S, считаются одной и той же OTU. См., например,

Claesson et al., 2010. Comparison of two next-generation sequencing technologies for resolving highly complex microbiota composition using tandem variable 16S rRNA gene regions. *Nucleic Acids Res* 38: e200. Konstantinidis et al., 2006. The bacterial species definition in the genomic era. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361: 1929-1940. Согласно вариантам осуществления, включающих в себя полный геном, MLST, определенные гены, отличные от 16S, или наборы генов OTU, которые характеризуются больше чем 95% средней идентичности нуклеотидов, считаются одной и той же OTU. См., например, Achtman and Wagner. 2008. Microbial diversity and the genetic nature of microbial species. *Nat. Rev. Microbiol.* 6: 431-440; Konstantinidis et al., 2006, ранее. The bacterial species definition in the genomic era. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361: 1929-1940. OTU можно определить путем сравнения последовательностей между организмами. Как правило, последовательности с идентичностью последовательностей менее 95% не считаются частью одной и той же OTU. OTU также могут характеризоваться любой комбинацией нуклеотидных маркеров или генов, в частности, высококонсервативными генами (например, генами «домашнего хозяйства») или их комбинацией. При таком получении характеристик используют, например, данные WGS или последовательность всего генома. Используемый в настоящем документе термин «тип» бактерии относится к OTU, которая может быть на уровне штамма, вида, клады или семейства.

Настоящее изобретение дополнительно предполагает анализ множества вышеописанных OTU. Таким образом, анализируют по меньшей мере одну OTU, по меньшей мере две, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15 или все вышеописанные OTU.

Следует понимать, что как только животное было классифицировано как содержащее достаточное количество наследуемых микроорганизмов, которые коррелируют с желательным фенотипом, оно может быть отобрано (например, отделено от остальной части стада) и классифицировано как характеризующееся этим фенотипом. Согласно одному варианту осуществления животное клеймят таким образом, чтобы было ясно, что оно содержит данный фенотип.

Помимо отбора конкретного животного с желательным фенотипом, авторы настоящего изобретения также предусматривают удаление (например, выбраковку) животных из стада, не имеющих желательного фенотипа. Животное можно клеймить как характеризующееся нежелательным фенотипом. Таким образом, настоящее изобретение можно использовать для регулирования стад, гарантируя, что процентное отношение

животных с желательным фенотипом в стаде будет максимальным и/или процентное отношение животных с нежелательным фенотипом в стаде будет минимальным.

Согласно одному варианту осуществления животное, которое считается обладающим желательным признаком, отбирают в качестве кандидата для разведения. Таким образом, животное можно считать пригодным в качестве донора гамет для естественного спаривания, искусственного осеменения или экстракорпорального оплодотворения.

Таким образом, согласно другому аспекту настоящего изобретения предусмотрен способ разведения жвачного животного, предусматривающий: осеменение самки жвачного животного, отобранной в соответствии с описанными в настоящем документе способами, спермой самца жвачного животного, тем самым осуществляя разведение жвачного животного.

Согласно одному варианту осуществления самец жвачного животного также был отобран, как описано в настоящем документе.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предусмотрен способ разведения жвачного животного, предусматривающий: осеменение самки жвачного животного спермой самца жвачного животного, отобранных, как описано в настоящем документе выше, и тем самым осуществляя разведение жвачного животного.

Скрещивание одного или нескольких быков крупного рогатого скота с коровами предпочтительно осуществляется путем искусственного осеменения, но в качестве альтернативы может осуществляться путем естественного осеменения.

Согласно одному варианту осуществления самка жвачного животного также была отобрана, как описано в настоящем документе.

Авторы настоящего изобретения обнаружили дополнительные наследуемые бактерии в микробиоме рубца. Наследуемые бактерии приведены в таблице 3. Путем разведения животных, микробиомы рубца которых содержат одну из этих наследуемых бактерий, можно гарантировать, что потомство этого животного также будет содержать эти бактерии в микробиоме рубца. Если наследуемые бактерии ассоциированы с определенным признаком (см. таблицу 1), то путем разведения животных, микробиомы рубца которых содержат одну из этих наследуемых бактерий и ассоциированный с ней признак, можно гарантировать, что потомство этого животного также будет содержать эту бактерию в своем микробиоме рубца и, следовательно, благодаря этому, этот признак.

Таким образом, согласно другому аспекту настоящего изобретения предусмотрен способ увеличения количества жвачных животных, характеризующихся желательным микробиомом, предусматривающий разведение самца и самки указанных жвачных

животных, при этом микробиом рубца любого из указанных самцов и/или указанных самок жвачных животных содержит наследуемый микроорганизм, характеризующийся OTU, как представлено в таблице 3, выше заданного уровня, тем самым увеличивая количество жвачных животных, характеризующихся желательным микробиомом.

Как упоминалось в настоящем документе выше, помимо отбора конкретного животного с желательным микробиомом, авторы настоящего изобретения также рассматривают возможность удаления (например, выбраковки) животных из стада, у которых нет желательного микробиома. Таким образом, настоящее изобретение можно использовать для регулирования стад, гарантируя, что процентное отношение животных с желательным микробиомом в стаде будет максимальным и/или процентное отношение животных с нежелательным микробиомом в стаде будет минимальным.

Авторы настоящего изобретения также обнаружили многочисленные бактерии, которые ассоциированы с признаками. Соответственно, авторы настоящего изобретения предлагают определять признаки жвачного животного путем изменения микробиома его рубца.

Согласно этому аспекту настоящего изобретения желательный микробиом представляет собой микробиом, который содержит наследуемые бактерии. Таким образом, авторы настоящего изобретения предполагают, что наследуемые бактерии сами по себе могут рассматриваться как наследственный признак.

Таким образом, согласно другому аспекту настоящего изобретения предусмотрен способ изменения признака жвачного животного, предусматривающий введение жвачному животному микробиологической композиции, которая содержит по меньшей мере один микроорганизм, характеризующийся операционной таксономической единицей (OTU), представленной в таблице 2, и характеризующийся последовательностью 16S рНК, как представлено в SEQ ID NO: 38-50 и 314-615, тем самым изменяя признак жвачного животного, при этом микробиологическая композиция не содержит микробиом жвачного животного, причем признак представляет собой признак, соответствующий указанному по меньшей мере одному микроорганизму, как представлено в таблице 2.

Согласно конкретному варианту осуществления бактерия представляет собой бактерию с последовательностью 16S рНК, как представлено в SEQ ID NO: 38-50 и 314-615.

Согласно одному варианту осуществления микробиологическая композиция содержит по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере

11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 по меньшей мере 20 или больше видов микроорганизмов, упомянутых в таблице 2.

Предпочтительно, микробиологические композиции согласно этому аспекту настоящего изобретения содержат по меньшей мере два вида микроорганизмов. Согласно одному варианту осуществления микробиологические композиции согласно этому аспекту настоящего изобретения содержат меньше чем 100 видов микроорганизмов, меньше чем 50 видов микроорганизмов, меньше чем 40 видов микроорганизмов, меньше чем 30 видов микроорганизмов. Иллюстративные диапазоны видов микроорганизмов включают в себя 2-100, 2-50, 2-25, 2-20, 2-15, 2-10.

Микробиологическую композицию можно получить непосредственно из образца микробиоты животного с высокой энергоэффективностью. В качестве альтернативы микробиологическую композицию можно создать искусственно путем добавления известных количеств различных микроорганизмов. Следует понимать, что микробиологическую композицию, полученную из образца микробиоты животного, можно подвергать манипуляциям перед введением путем увеличения количества конкретных видов (например, увеличения количества/или уменьшения количества конкретных видов). Согласно другому варианту осуществления микробиологические композиции не обрабатывают каким-либо образом, который служит для изменения относительного баланса между видами и таксонами микроорганизмов, содержащимися в них. Согласно некоторым вариантам осуществления перед введением микробиологическую композицию размножают *ex vivo* с использованием известных способов культивирования. Согласно другим вариантам осуществления перед введением микробиологическую композицию не размножают *ex vivo*.

Согласно одному варианту осуществления микробиологическая композиция не получена из фекального материала.

Согласно другому варианту осуществления микробиологическая композиция не содержит (или содержит только следовые количества) фекального материала (например, клетчатки).

Перед введением животное может предварительно получить лечение с помощью средства, которое снижает количество естественного микробиома рубца (например, путем лечения антибиотиками). Согласно конкретному варианту осуществления лечение значительно устраняет естественную микрофлору рубца по меньшей мере на 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или даже 90%.

Наряду с увеличением вышеупомянутых бактериальных популяций в микробиоме рубца животных, авторы настоящего изобретения дополнительно предусматривают уменьшение любого из видов бактерий, представленных в таблице 2, приведенной ниже, для изменения соответствующего признака.

Согласно конкретному варианту осуществления бактерия характеризуется последовательностью 16S рРНК, представленной в SEQ ID NO: 1-37 и 51-313.

Согласно одному варианту осуществления средство, снижающее численность бактерий, не является антибиотиком.

Согласно другому варианту осуществления средство, снижающее численность бактерий, представляет собой противомикробный пептид.

Согласно другому варианту осуществления средство, снижающее численность бактерий, представляет собой бактериофаг.

Согласно другому варианту осуществления средство, снижающее численность бактерий, способно отрицательно регулировать основной ген по меньшей мере одного из видов бактерий, описанных в настоящем документе ниже.

Так, например, авторы настоящего изобретения рассматривают возможность применения мегануклеаз, таких как нуклеазы «цинковые пальцы» (ZFN), эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции (TALEN) и система CRISPR/Cas, для отрицательной регуляции основного гена.

Система CRISPR-Cas. Многие бактерии и археи содержат адаптивные иммунные системы на основе эндогенной РНК, которые могут разрушать нуклеиновые кислоты вторгшихся фагов и плазмид. Эти системы состоят из генов коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами (CRISPR), которые продуцируют компоненты РНК, и CRISPR-ассоциированных (Cas) генов, которые кодируют белковые компоненты. РНК CRISPR (срРНК) содержат короткие участки гомологии со специфическими вирусами и плазмидами и действуют как проводники, направляющие нуклеазы Cas на деградацию комплементарных нуклеиновых кислот соответствующего патогена. Исследования системы CRISPR/Cas типа II *Streptococcus pyogenes* показали, что три компонента образуют комплекс РНК/белок и вместе достаточны для специфической в отношении последовательности нуклеазной активности: нуклеаза Cas9, срРНК, содержащая 20 пар оснований, гомологичных целевой последовательности, и трансактивирующая срРНК (tracrРНК) (Jinek et al. *Science* (2012) **337**: 816–821.). Кроме того, было продемонстрировано, что синтетическая химерная гидовая РНК (гРНК), состоящая из слияния срРНК и tracrРНК, может направлять Cas9 на расщепление ДНК-мишеней, комплементарных срРНК *in vitro*. Также было продемонстрировано, что транзиторную

экспрессию Cas9 в сочетании с синтетическими гРНК можно использовать для создания целевых двухцепочечных разрывов у различных видов (Cho *et al.*, 2013; Cong *et al.*, 2013; DiCarlo *et al.*, 2013; Hwang *et al.*, 2013a,b; Jinek *et al.*, 2013; Mali *et al.*, 2013).

Система CRISPR/Cas для редактирования генома содержит два отдельных компонента: гРНК и эндонуклеазу, т.е. Cas9.

Как правило, гРНК представляет собой последовательность из 20 нуклеотидов, кодирующую комбинацию целевой гомологичной последовательности (сгРНК) и эндогенной бактериальной РНК, которая связывает сгРНК с нуклеазой Cas9 (tracrРНК) в одном химерном транскрипте. Комплекс гРНК/Cas9 рекрутируется в целевую последовательность путем спаривания оснований между последовательностью гРНК и комплементарной геномной ДНК. Для успешного связывания Cas9 геномная целевая последовательность также должна содержать правильную последовательность мотива, примыкающего к протоспейсеру (PAM), непосредственно следующую за целевой последовательностью. Связывание комплекса гРНК/Cas9 локализует Cas9 в геномной целевой последовательности, так что Cas9 может разрезать обе цепи ДНК, вызывая двухцепочечный разрыв. Как и в случае с ZFN и TALEN, двухцепочечные разрывы, продуцируемые CRISPR/Cas, могут подвергаться гомологичной рекомбинации или NHEJ.

Нуклеаза Cas9 содержит два функциональных домена: RuvC и HNH, каждый из которых разрезает отдельную цепь ДНК. Когда оба этих домена активны, Cas9 вызывает двухцепочечные разрывы в геномной ДНК.

Существенным преимуществом CRISPR/Cas является то, что высокая эффективность этой системы в сочетании с возможностью легкого создания синтетических гРНК позволяет одновременно нацеленно воздействовать на несколько генов. Кроме того, большинство клеток, несущих мутацию, представляют биаллельные мутации в генах-мишенях.

Однако кажущаяся гибкость взаимодействий спариванием оснований между последовательностью гРНК и геномной целевой последовательностью ДНК позволяет разрезать с помощью Cas9 неполные совпадения с целевой последовательностью.

Модифицированные версии фермента Cas9, содержащие один неактивный каталитический домен, либо RuvC-, либо HNH-, называются «никазами». Имея только один активный домен нуклеазы, никаза Cas9 разрезает только одну цепь целевой ДНК, создавая одноцепочечный разрыв или «ник». Одноцепочечный разрыв или ник обычно быстро репарируется с помощью пути HDR с использованием неповрежденной комплементарной цепи ДНК в качестве матрицы. Однако два проксимальных противоположных разрыва цепи, введенные никазой Cas9, рассматриваются как двухцепочечный разрыв, в том, что

часто называют системой CRISPR «двойного ника». Двойной разрыв может репарироваться либо с помощью NHEJ, либо с помощью HDR, в зависимости от желательного эффекта на целевой ген. Таким образом, если специфичность и снижение нецелевых эффектов имеют решающее значение, использование никасы Cas9 для создания двойного разрыва путем конструирования двух гРНК с целевыми последовательностями, расположенными в непосредственной близости и на противоположных цепях геномной ДНК, уменьшит нецелевой эффект, поскольку любая гРНК сама по себе приведет к одноцепочечным разрывам, которые не изменяют геномную ДНК.

Модифицированные версии фермента Cas9, содержащие два неактивных каталитических домена (мертвый Cas9 или dCas9), не обладают нуклеазной активностью, но все же способны связываться с ДНК на основе специфичности гРНК. dCas9 можно использовать в качестве платформы для регуляторов транскрипции ДНК для активации или подавления экспрессии генов путем слияния неактивного фермента с известными регуляторными доменами. Например, связывание dCas9 отдельно с целевой последовательностью в геномной ДНК может мешать транскрипции гена.

Существует ряд общедоступных инструментов, помогающих выбрать и/или сконструировать целевые последовательности, а также перечни биоинформационно определенных уникальных гРНК для различных генов у разных видов, таких как Target Finder лаборатории Feng Zhang, Target Finder лаборатории Michael Boutros (E-CRISP), инструменты RGEN: Cas-OFFinder, CasFinder: гибкий алгоритм для определения конкретных мишеней Cas9 в геномах и поиск оптимальных мишеней CRISPR, CRISPR Optimal Target Finder.

Чтобы использовать систему CRISPR, как гРНК, так и Cas9 должны быть экспрессированы в целевой клетке. Инсерционный вектор может содержать обе кассеты на одной плазмиде или кассеты экспрессируются из двух отдельных плазмид. Плазмиды CRISPR коммерчески доступны, такие как плаزمида px330 от Addgene.

Композиции, описанные в настоящем документе (например, микробиологические композиции), можно вводить сами по себе (например, с помощью катетера или шприца) или можно вводить вместе с кормом (например, в качестве кормовой добавки) животного или питьем животного.

Этим жвачным животным можно давать композицию кормовой добавки согласно настоящему изобретению в любое время и в любом количестве в течение их жизни. То есть жвачному животному можно давать композицию кормовой добавки согласно настоящему изобретению либо отдельно, либо как часть рациона, который включает в себя другие корма. Кроме того, жвачное животное можно кормить композицией кормовой добавки

согласно настоящему изобретению в любое время в течение его жизни. Жвачное животное можно кормить композицией кормовой добавки согласно настоящему изобретению непрерывно, через равные промежутки времени или периодически. Жвачное животное можно кормить композицией кормовой добавки согласно настоящему изобретению в таком количестве, чтобы она составляла весь, большую часть или меньшую часть корма в рационе жвачного животного в любой период жизни животного. Согласно одному варианту осуществления жвачное животное кормят композицией кормовой добавки согласно настоящему изобретению в таком количестве, чтобы она составляла большую часть корма в рационе животного в течение значительной части жизни животного.

Примеры дополнительных активных кормовых добавок для рубца, которые могут быть предоставлены вместе с кормовой добавкой согласно настоящему изобретению, включают в себя буферы, ферментативно растворимые вещества, эфирные масла, поверхностно-активные вещества, монензин натрия, органические кислоты и вспомогательные ферменты.

Кроме того, предусмотрена инкапсуляция микроорганизмов в наночастицы или микрочастицы с использованием способов, известных в настоящей области техники, включая в себя способы, раскрытые в EP085805, EP1742728 A1, WO2006100308 A2 и US 8449916, содержание которых включено посредством ссылки.

Композиции можно вводить перорально, ректально или любым другим способом, который полезен для организма, так чтобы микроорганизмы достигали рубца животного.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к новым способам выращивания жвачного животного путем кормления жвачного животного такой композицией кормовой добавки.

Используемый в настоящем документе термин «приблизительно» относится к \pm 10%.

Термины «содержит», «содержащий», «включает в себя», «включая в себя», «характеризующийся» и их сопряженные значения означают «включая в себя без ограничения».

Термин «состоящий из» означает «включая в себя и ограниченный этим».

Термин «состоящий по существу из» означает, что композиция, способ или структура могут включать в себя дополнительные ингредиенты, стадии и/или части, но только в том случае, если дополнительные ингредиенты, стадии и/или части не изменяют существенно основные и новые характеристики заявляемой композиции, способа или структуры.

Используемые в настоящем документе формы единственного числа включают в себя ссылки на множественное число, если контекст явно не требует иного. Например, термин «соединение» или «меньшее по мере одно соединение» может включать в себя множество соединений, включая в себя их смеси.

В настоящей заявке различные варианты осуществления настоящего изобретения могут быть представлены в формате диапазона. Следует понимать, что описание в формате диапазона предназначено только для удобства и краткости и не должно рассматриваться как жесткое ограничение объема настоящего изобретения. Соответственно, следует считать, что описание диапазона конкретно раскрывает все возможные поддиапазоны, а также отдельные числовые значения в пределах этого диапазона. Например, описание диапазона, такого как от 1 до 6, должно рассматриваться как конкретно раскрывающее поддиапазоны, такие как от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 4, от 2 до 6, от 3 до 6 и т.д., а также отдельные числа в пределах этого диапазона, например, 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Это применимо независимо от широты диапазона.

Всякий раз, когда в настоящем документе указан числовой диапазон, подразумевается включение в него любого цитируемого числового значения (дробного или целого числа) в пределах указанного диапазона. Фразы «в диапазоне/диапазоны между» первым указанным числом и вторым указанным числом и «в диапазоне/диапазоны от» первого указанного числа и «до» второго указанного числа используются в настоящем документе взаимозаменяемо и предназначены для включения в себя первого и второго указанных чисел и всех дробных и целых чисел между ними.

Используемый в настоящем документе термин «способ» относится к путям, средствам, техникам и процедурам для выполнения данной задачи, включая в себя без ограничения те пути, средства, техники и процедуры, которые либо известны, либо легко разрабатываются на основе известных путей, средств, техник и процедур практикующими специалистами в области химии, фармакологии, биологии, биохимии и медицины.

Понятно, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей подкомбинации или как подходящие в любом другом описанном варианте осуществления настоящего изобретения. Определенные признаки, описанные в контексте различных вариантов осуществления, не должны считаться существенными признаками этих

вариантов осуществления, за исключением случаев, когда вариант осуществления является неработоспособным без этих элементов.

Различные варианты осуществления и аспекты настоящего изобретения, изложенные в настоящем документе выше и заявленные в разделе формулы изобретения ниже, находят экспериментальную поддержку в следующих примерах.

ПРИМЕРЫ

Теперь приведена ссылка на следующие примеры, которые вместе с вышеприведенным описанием иллюстрируют некоторые варианты осуществления настоящего изобретения, не ограничивая его объем.

Как правило, используемая в настоящем документе номенклатура и лабораторные процедуры, используемые в настоящем изобретении, включают в себя молекулярные, биохимические, микробиологические и рекомбинантные методы ДНК. Такие методы подробно описаны в литературе. См., например, "Molecular Cloning: A laboratory Manual" Sambrook et al., (1989); "Current Protocols in Molecular Biology" Volumes I-III Ausubel, R. M., ed. (1994); Ausubel et al., "Current Protocols in Molecular Biology", John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1989); Perbal, "A Practical Guide to Molecular Cloning", John Wiley & Sons, New York (1988); Watson et al., "Recombinant DNA", Scientific American Books, New York; Birren et al. (eds) "Genome Analysis: A Laboratory Manual Series", Vols. 1-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1998); методологии, изложенные в патентах США №№ 4666828; 4683202; 4801531; 5192659 и 5272057; "Cell Biology: A Laboratory Handbook", Volumes I-III Cellis, J. E., ed. (1994); "Culture of Animal Cells - A Manual of Basic Technique" by Freshney, Wiley-Liss, N. Y. (1994), Third Edition; "Current Protocols in Immunology" Volumes I-III Coligan J. E., ed. (1994); Stites et al. (eds), "Basic and Clinical Immunology" (8th Edition), Appleton & Lange, Norwalk, CT (1994); Mishell and Shiigi (eds), "Selected Methods in Cellular Immunology", W. H. Freeman and Co., New York (1980); доступные иммунологические анализы подробно описаны в патентной и научной литературе, см., например, патенты США №№ 3791932; 3839153; 3850752; 3850578; 3853987; 3867517; 3879262; 3901654; 3935074; 3984533; 3996345; 4034074; 4098876; 4879219; 5011771 и 5281521; "Oligonucleotide Synthesis" Gait, M. J., ed. (1984); "Nucleic Acid Hybridization" Hames, B. D., and Higgins S. J., eds. (1985); "Transcription and Translation" Hames, B. D., and Higgins S. J., eds. (1984); "Animal Cell Culture" Freshney, R. I., ed. (1986); "Immobilized Cells and Enzymes" IRL Press, (1986); "A Practical Guide to Molecular Cloning" Perbal, B., (1984) and "Methods in Enzymology" Vol. 1-317, Academic Press; "PCR Protocols: A Guide To Methods And Applications", Academic Press, San Diego, CA (1990); Marshak et al., "Strategies

for Protein Purification and Characterization - A Laboratory Course Manual" CSHL Press (1996); все они включены посредством ссылки, как если бы они были полностью изложены в настоящем документе. Другие общие ссылки приведены в этом документе. Описанные в них процедуры считаются хорошо известными в настоящей области техники и приведены для удобства читателя. Вся информация, содержащаяся в них, включена в настоящий документ посредством ссылки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн экспериментов и подробности целей

Основная цель этого исследования заключалась в том, чтобы связать геном животного с микробиомом рубца, эффективностью кормления и выбросами метана у лактирующих молочных коров. В начале исследования были поставлены следующие вопросы: оказывает ли генетика хозяина существенное влияние на общий состав микробиома и в какой степени? Насколько постоянен микробиом рубца в разных географических регионах, породах и рационах? После открытия наследуемого основного микробиома рубца возникли следующие дополнительные исследовательские вопросы: взаимодействуют ли наследуемые микроорганизмы рубца с остальными основными микроорганизмами рубца? Как наследуемые микроорганизмы интегрируются в общую сеть взаимодействия фенотипа микроорганизм - хозяин?

Цели были решены в обсервационном исследовании, включающем в себя сбор фенотипических данных, описывающих метаболизм животных, эффективность пищеварения и выбросы метана и азота. Образцы рубцового содержимого и крови собирали для молекулярного анализа и последующего статистического анализа для выявления корреляций и генетических ассоциаций.

Окончательная отобранная популяция составила 1016 коров, чтобы обеспечить небольшой запас на случай, если какие-либо особи или образцы придется исключить.

Перспективные критерии включения для отбора животных заключались в том, что коровы должны быть в возрасте от 10 до 40 недель после отела, получать стандартный рацион в течение по меньшей мере 14 дней и не иметь проблем со здоровьем в течение текущей лактации. Перспективными критериями исключения данных были отсутствие образцов (например, молоко, кровь, рубец, фекалии), проблемы с обработкой образцов (например, недостаточный выход ДНК, проблемы с анализом, лабораторные ошибки) и неправдоподобные выбросы. Статистические выбросы определялись как значения, превышающие три стандартных отклонения от среднего значения. Все статистические выбросы исследовали и расчеты исправляли или анализы повторяли, где это необходимо.

В противном случае выбросы сохраняли для анализа данных, если только они не были неправдоподобными. Данные для любого исключенного образца опускали, но остальные данные для индивидуума сохраняли.

Шесть образцов молока отсутствовали из-за неисправного устройства для отбора образцов, а также отсутствовал один образец крови от коровы, у которой не удалось взять образец. Два образца рубцовой жидкости были потеряны во время лабораторного анализа. Две оценки потребления корма были сочтены неправдоподобными (200% от ожидаемого) из-за аномальных значений содержания алканов в фекалиях.

Работу с животными проводили четыре исследовательские группы в Великобритании (UK), Италии (IT), Швеции (SE) и Финляндии (FI). Всего было отобрано 1016 коров на семи фермах и собраны ассоциированные данные. В Великобритании взяли образцы у 409 коров на двух фермах (UK1: N = 243 и UK2: N = 164); в IT отобрали 409 коров на трех фермах (IT1: N = 185, IT2: N = 176 и IT3: N = 48); в SE отобрали 100 коров на одной ферме (SE1); и в FI взяли образцы у 100 коров на одной ферме (FI1).

Регистрацию и сбор биологических образцов проводили в течение 5 дней для каждой коровы, получавшей стандартный рацион в течение по меньшей мере 14 дней. Чтобы получить 1016 коров, отбор образцов проводили в течение 26 месяцев в ходе 78 сеансов, от 1 до 40 коров на сеанс. Во время регистрации и отбора образцов все коровы находились в установившейся лактации (между 10 и 40 неделями после отела), когда энергетический баланс близок к нулю, а выделение метана относительно стабильно (26).

Системы содержания и кормления

Коров на всех фермах содержали группами в коровниках беспривязного содержания, за исключением FI, где коров содержали индивидуально в течение периода отбора образцов. Чтобы свести к минимуму экологические вариации, всем коровам предлагали рационы, стандартизированные на фермах, т.е. все коровы на ферме получали один и тот же рацион в любой период отбора образцов, а любые изменения в составе рациона при смене партий корма производили по меньшей мере за 14 дней до начала отбора образцов. Рационы основывались на силосе из кукурузы, силосе из травы или сене из травы и концентратах в Великобритании и Италии, а в SE и FI были на основе силоса из трав и концентратов. Рационы предоставляли для кормления в виде полностью смешанных рационов без ограничений (TMR) в IT, SE и FI, а также в виде частично смешанных рационов без ограничений (PMR) вместе с концентратами во время роботизированного доения в Великобритании. PMR и TMR доставляли вдоль кормовых заграждений в Великобритании и Италии, а TMR доставляли в отдельные кормовые бункеры в SE и FI.

Регистрация молока и массы тела

Удои регистрировали при каждом доении и рассчитывали среднесуточное значение для каждой коровы. Коров доили два раза в день в доильных залах со станками типа «елочка» в IT и SE, два раза в день в их индивидуальном стойле в FI и на автоматических доильных станциях (Lely Astronaut A3, Lely UK Ltd., Сент-Неотс, Великобритания), в среднем 2,85 раза в день в Великобритании.

Образцы молока собирали у каждой коровы после четырех доений в течение периода отбора образцов, сохраняли с помощью микротаблеток II широкого спектра действия, содержащих бронопол и натамицин (D & F Control Systems Inc, Сан-Рамон, Калифорния) или бронопол (Valio Ltd., Финляндия), и хранили при 4°C до анализа. Образцы молока анализировали в отношении концентраций жира, белка, лактозы и мочевины с использованием приборов среднего инфракрасного диапазона (Foss Milkoscan, Foss, Дания или аналогичные). Средние концентрации компонентов молока рассчитывали путем взвешивания концентраций пропорционально соответствующим удоям от вечерних и утренних доек.

Массу тела регистрировали три (SE) или два (IT, FI) раза в течение каждого периода отбора образцов и автоматически при каждом доении в Великобритании. Для каждой коровы рассчитывали среднюю массу тела.

Измерение и оценка потребления корма

Потребление корма регистрировали индивидуально ежедневно в течение каждого периода отбора образцов с использованием кормушек Roughage Intake Control (RIC) (Insentec B.V., Marknesse, Нидерланды) в SE и вручную в FI. Потребление корма оценивали с использованием неперевариваемых маркеров (алканов) в корме и фекалиях (27) в Великобритании и Италии. Алканы (C30 и C32) вводили в виде концентратов, которыми кормили во время доения в Великобритании, и с помощью болусного пистолета, в то время как коровы были зафиксированы в хомутах для фиксации головы во время кормления в Италии. Валидацию метода алканов для оценки потребления корма обеспечивали одновременным прямым измерением индивидуального потребления корма 50 коровами в Великобритании с помощью кормушек RIC (Fullwood Ltd., Элсмир, Великобритания) и применением этого метода к отдельно кормящимся коровам в исследовательском стаде в Италии (28).

Сбор образцов рубца

Способ отбора рубцовой жидкости был стандартизирован во всех центрах и включал в себя использование зонда для рубца, специально разработанного для крупного рогатого скота (Ruminator; profs-products.com). Зонд содержит перфорированный латунный цилиндр, прикрепленный к армированной гибкой трубе, всасывающий насос и сборную емкость. Латунный цилиндр осторожно подталкивали к задней части рта коровы и слегка надавливали до тех пор, пока корова не проглотит устройство до кольца на трубке, указывающего на правильное положение в рубце. Первый литр рубцовой жидкости удаляли, чтобы избежать загрязнения слюной, а следующие 0,5 л оставляли для отбора образцов. Устройство тщательно промывали водопроводной водой между введением различным коровам.

Образцы рубцовой жидкости собирали в один из дней в течение периода отбора образцов между 2 и 5 часами после того, как корм был доставлен коровам утром. Для всех образцов немедленно регистрировали рН рубцовой жидкости. После перемешивания четыре аликвоты по 1 мл каждая пипеткой помещали в устойчивые к замораживанию пробирки (емкостью 2 мл), немедленно замораживали в жидком азоте или сухом льду, хранили при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ и лиофилизировали в течение одного месяца с даты отбора образцов. Четыре дополнительные аликвоты по 2,5 мл отбирали пипеткой в центрифужные пробирки с 0,5 мл 25% метафосфорной кислоты для анализа VFA и аммиака-N, центрифугировали при 1000 g в течение 3 мин и надосадочную жидкость переносили в свежие пробирки. Пробирки герметично закрывали и замораживали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ до лабораторного анализа.

Измерение летучих жирных кислот в рубце

Концентрации летучих жирных кислот определяли с помощью газовой хроматографии по методу Playne (29). Концентрацию аммиака-N определяли фотометрическим анализом на автоанализаторе Clinical Chemistry с использованием ферментативного ультрафиолетового метода (например, Randox Laboratories Ltd, Крамлин, Великобритания).

Экстракция ДНК

Общую геномную ДНК выделяли из 1 мл лиофилизированных образцов рубца в соответствии с Yu и Morrison (30). Этот метод сочетает в себе обстрел шариками со стадиями колоночной фильтрации с помощью мини-набора QIAamp DNA Stool (Qiagen, Хильден, Германия).

Секвенирование ампликона

Праймеры для ПЦР-амплификации генов 16S рРНК бактерий и архей, генов 18S рРНК реснитчатых простейших и генов ITS1 грибов разрабатывали *in silico* с использованием ecoPrimers (31), программного пакета OBITools (32) и базы данных, созданной из последовательностей, хранящихся в GenBank. Для каждого образца ПЦР-амплификации проводили в двух параллельных экспериментах. Восьминуклеотидную метку, уникальную для каждой ПЦР-копии, присоединяли к последовательности праймера, чтобы сделать возможным объединение всех продуктов ПЦР для секвенирования и последующего присвоения прочтений последовательности их соответствующим образцам. ПЦР-ампликоны объединяли в равных объемах и очищали с использованием набора для очистки ПЦР QIAquick (Qiagen, Германия). После подготовки библиотеки с использованием стандартного протокола только с пятью циклами ПЦР ампликоны секвенировали с использованием технологии MiSeq от Illumina (Fasteris, SA, Женева, Швейцария), которая давала 250-нуклеотидные прочтения спаренных концов для всех маркеров, кроме маркера архей, который секвенировали с помощью технологии HiSeq от Illumina, генерирующей 100-нуклеотидные прочтения спаренных концов.

Измерение выбросов метана и CO₂

Метан измеряли с помощью отбора образцов выдыхаемого воздуха во время доения в Великобритании (33) или когда коровы посещали прикормочную станцию в IT и SE (GreenFeed) (34). Метан измеряли в FI, помещая коров в дыхательные камеры на 5 дней (35). В IT, SE и FI углекислый газ измеряли одновременно с метаном.

Забор образцов крови и анализ

Образцы крови собирали одновременно с отбором образцов рубца с использованием яремной вены и сбора в вакуумированные пробирки (Vacutainer). Одну пробирку, содержащую гепарин лития или Na-EDTA в качестве антикоагулянта, собирали для метаболических параметров, а две пробирки, содержащие цитрат натрия, собирали для генотипирования. Пробирки осторожно переворачивали 8-10 раз после сбора для обеспечения оптимальной аддитивной активности и предотвращения образования тромбов. Пробирки охлаждали до 2-8°C сразу после сбора, помещая в охлажденную воду в холодильнике или в смесь льда и воды. Пробирки, собранные для определения метаболических параметров, центрифугировали в течение 10-15 мин (3500 g при 4°C) и полученную плазму делили на четыре аликвоты. Образцы крови, собранные для генотипирования, не центрифугировали. Все образцы хранили при -20°C до анализа.

Неэтерифицированные жирные кислоты плазмы, бета-гидроксибутират, глюкозу, альбумин, холестерин, мочевины и креатинин анализировали в каждом центре с использованием коммерческих наборов (Instrumentation Laboratory, Бедфорд, Массачусетс, США; Wako Chemicals GmbH, Нойс, Германия; Randox Laboratories Ltd, Крамлин, Великобритания). Образцы крови из каждого центра были отправлены в Италию для определения гаптоглобулина по методу Skinner et al. (36).

Количественная ПЦР генов 16S и 18S рРНК

ДНК разводили до 0,1 нг/мкл в 5 мкг/мл ДНК спермы сельди для амплификации с универсальными бактериальными праймерами UniF (GTGSTGCA YGGYYGTCGTCA - SEQ ID NO: 1) и UniR (ACGTCRTCCMCNCCTTCCTC - SEQ ID NO: 2) (37) и 1 нг/мкл в 5 мкг/мл ДНК спермы сельди для амплификации других групп (38). Количественную ПЦР проводили с использованием BioRad CFX96, как описано Ramirez-Farias et al. (39). Амплификацию генов 16S РНК архей проводили с использованием праймеров Met630f (GGATTAGATACCCSGGTAGT - SEQ ID NO: 3) и Met803r (GTTGARTCCAATTAACCGCA - SEQ ID NO: 4), как описано Hook et al. (40) и калибровали с использованием ДНК, выделенной из PS *Methanobrevibacter smithii*, подарком М. Р. Вруант, Университет Иллинойса. Эффективность амплификации общих бактерий оценивали с использованием матричной ДНК из *Roseburia hominis* A2-183 (DSM 16839T). Амплификацию гена 18S рРНК простейшего проводили с использованием праймеров 316f (GCTTTCGWTGGTAGTGTATT- SEQ ID NO: 5) и 539r (CTTGCCCTCYAATCGTWCT - SEQ ID NO: 6) (41) и калибровали с использованием ДНК, амплифицированной из содержимого бычьего рубца с праймерами 54f и 1747r (41). Численность бактерий рассчитывали из значений Ct четырех параллельных экспериментов с использованием универсального калибровочного уравнения для бактерий.

Генотипирование крупного рогатого скота

Из образцов крови экстрагировали геномную ДНК и провели ее количественную оценку для SNP-генотипирования. Всех животных генотипировали с помощью Bovine GGP HD (GeneSeek Genomic Profilers). 200 коров из Финляндии и Швеции генотипировали с использованием чипа Bovine GGP HD v1 (80K), который включал в себя 76,883 SNP, а 800 образцов из Великобритании и Италии генотипировали с использованием чипа Bovine GGP HD v2 (150K), который включал в себя 138,892 SNP, поскольку v1 чипа больше не был доступен у производителя. Чип v2 включает в себя все SNP, которые присутствовали в предыдущем v1 чипа, и в то же время предоставляет больше маркеров при тех же затратах

на окончательную обработку. Компания Neogen провела гибридизацию ДНК, сканирование изображений и сбор данных с чипов для генотипирования в соответствии с протоколами производителя (Illumina Inc.). У всех индивидуумов уровень определения был выше 0,90 (93,5% особей с уровнем определения выше 0,99). Более 99% SNP характеризовались уровнем определения выше 0,99 (93,2% SNP с уровнем определения выше 0,99). Распределение частоты минорных аллелей (MAF) свидетельствует о более чем 90% маркеров с $MAF > 5\%$ и почти 4% мономорфных SNP.

Количественная оценка и статистический анализ

Используемые статистические методы и программное обеспечение подробно описаны в последующих разделах, а также в подписях к фигурам и результатам. Статистическая значимость была заявлена при $P < 0,05$, $P < 0,01$ и $P < 0,001$ соответственно.

Использование данных микробиома, полученных из наборов праймеров, в статистическом анализе

Ассоциации разнообразия микробиологических доменов были основаны на данных секвенирования ампликонов из следующих наборов праймеров: Bact (бактерии), Arch (археи), Neos (грибы), Cili (простейшие). Ассоциации отдельных микроорганизмов (как OTU на уровне вида) основывались на данных секвенирования ампликонов из следующих наборов праймеров: ProkA (бактерии и археи), Neos (грибы), Cili (простейшие).

Преобразование промежуточных файлов fastq OBITools в готовый формат QIIME

Последовательности ампликонов первоначально обрабатывали с помощью OBITools (32), который удалял штрих-коды и разделял каждый образец из каждого из двух раундов секвенирования на отдельный файл FASTQ. Затем в пределах последовательностей ампликонов каждого домена отдельные последовательности образцов из обоих раундов объединяли в один файл FASTQ в формате, необходимом для дальнейшей обработки в QIIME (42) для отбора OTU. В частности, к заголовку каждой записи FASTQ добавляли префикс следующего формата *[round_id] [sample_id][running_number] [space]*.

Кластеризация последовательностей ампликонов маркерного гена микроорганизма и выбор репрезентативных OTU видов de novo

Последовательности маркерных генов, происходящие из набора праймеров каждого домена (археи, бактерии, прокариоты, инфузории, простейшие и грибы) подвергали

кластеризации с использованием порога сходства нуклеотидной последовательности 97% с использованием алгоритма UCLUST (43) в соответствии с командой QIIME: *pick_otus.py -m uclust -s 0,97*). Репрезентативные OTU для каждого кластера OTU выбирали с помощью команды QIIME: *pick_rep_set.py -m most_abundant*.

Присвоение таксономии OTU

OTU в пределах каждого домена присваивали таксономию с использованием классификатора проекта рибосомной базы данных (RDP) (44) в соответствии с командой QIIME: *assign_taxonomy.py -m rdp*. OTU из доменов ампликонов прокариот, архей и бактерий присваивали таксономию в соответствии с базой данных GreenGenes (45). OTU простейших инфузорий присваивали таксономию в соответствии с базой данных SILVA; выпуск 123 (46). OTU грибов присваивали таксономию в соответствии с базой данных Neocallimastigomycota ITS1 от Koetschan (47).

Создание таблиц OTU, подмножество образцов и подвыборка

Таблицы OTU домена ампликона создавали из встречаемости репрезентативных наборов OTU в каждом образце вместе с присвоенной им таксономией с помощью команды QIIME: *make_otu_table.py*. Затем каждую таблицу OTU разделили на подмножества, чтобы включить только образец от каждого животного (из двух образцов, секвенированных в двух разных раундах секвенирования), который получил самую высокую глубину последовательности. Далее таблицы OTU домена ампликона подвергали подвыборке до глубины 7000 прочтений для всех анализов, за следующими исключениями: разнообразие доменов (8000 прочтений) и численность микроорганизмов для ассоциации признаков (8000 прочтений) и анализ междоменного взаимодействия микроорганизмов, где подвыборку не проводили.

Корреляция встречаемости ячеек доменов микроорганизмов

Встречаемость микроорганизмов, полученная с помощью ПЦР, в каждом домене коррелировали друг с другом с использованием г-корреляции Спирмена с использованием *cor* функции R (48). Р-значения для всех междоменных корреляций в пределах каждой фермы были скорректированы с использованием процедуры Bonferroni-Hochberg (49) (BH).

Корреляция встречаемости ячеек доменов микроорганизмов с экспериментальными переменными

На каждой ферме каждая экспериментальная переменная коррелировала с встречаемостью ячеек каждого домена микроорганизма (r -корреляции Спирмена). Далее анализ продолжался только с парами экспериментальная переменная – встречаемость домена, направление корреляции которых было одинаковым на всех фермах. Впоследствии P -значения для корреляции выбранных пар экспериментальная переменная – встречаемость ячеек домена в пределах каждой фермы объединяли с помощью метаанализа с использованием процедуры взвешенной суммы z (50, 51), взвешенной по размеру фермы. Метаанализ проводили с использованием пакета *metap* R (52). Наконец, объединенные значения P скорректировали с использованием процедуры ВН.

Корреляция разнообразия доменов микроорганизмов с экспериментальными переменными

Отдельно на фермах каждую экспериментальную переменную коррелировали с разнообразием каждого домена микроорганизма как наблюдаемую встречаемость вида (r -корреляции Спирмена) с использованием праймеров, специфических для домена. Далее анализ продолжали только с парами экспериментальная переменная - разнообразие доменов, направление корреляции которых было одинаковым во всех фермах. Впоследствии P -значения для корреляции выбранных пар экспериментальная переменная - разнообразие домена на каждой ферме объединяли с помощью метаанализа с использованием процедуры взвешенной суммы z , взвешенной по количеству коров на каждой ферме.

Метаанализ проводили с помощью R -пакета *metap* (52). Наконец, объединенные значения P скорректировали с использованием процедуры ВН.

Прогнозирование фенотипов и других экспериментальных переменных по основному микробиому

Численность основных микроорганизмов на каждой ферме использовали в качестве признаков, введенных в гребневую регрессию (56), чтобы предсказать каждый из признаков (отдельно). В подходе авторов настоящего изобретения использовали методологию k -проходной перекрестной проверки ($k = 10$), в которой каждый проход был исключен один раз из всего набора, и модель, построенную на основе всех остальных проходов (обучающий набор данных), использовали для прогнозирования значения признака исключенных образцов (животное). Это было реализовано с помощью функции *cv.glmnet*

(альфа = 0, k = 10) из пакета R *GLMNET* (57). Затем значение r^2 общего прогнозирования рассчитывали с использованием кода R

1- `model_fit$scvm[which(model_fit$glmnet.fit$lambda == model_fit$lambda.min)] / var(exp_covar)`. Процедуру перекрестной проверки повторяли 100 раз, а измерения R^2 усредняли.

Прогнозирование фенотипов по основному микробиому с поправкой на рацион

Чтобы оценить фенотипическую изменчивость, объясняемую основными микроорганизмами без учета влияния компонентов рациона, авторы настоящего изобретения повторили приведенный выше анализ с одним отличием. То есть до проведения регрессии как фенотипические значения, так и встречаемости OУT микроорганизмов скорректированы с учетом рациона. В частности, использовали гребневую регрессию (19), основанную на компонентах рациона в качестве независимых переменных и фенотипе или OУT в качестве зависимой переменной. После этого остатки фенотипа (прогнозируемый рационом фенотип – фактический фенотип) и остатки OУT (прогнозируемая рационом встречаемость OУT – фактическое количество OУT) использовали для введения в функцию *GLMNET* (20).

Прогнозирование фенотипов по компонентам рациона

Компоненты рациона на каждой ферме использовали в качестве признаков, введенных в гребневую регрессию (19) для прогнозирования каждого из фенотипов (отдельно). В подходе авторов настоящего изобретения использовали методологию k-проходной перекрестной проверки (k = 10), в которой каждый проход был исключен один раз из всего набора, и модель, построенную на основе всех остальных проходов (обучающий набор данных), использовали для прогнозирования значения признака исключенных образцов (животное). Это было реализовано с помощью функции *cv.glmnet* (альфа = 0, k = 10) из пакета R *GLMNET* (20). Затем значение r^2 общего прогнозирования рассчитывали с использованием кода R

1- `model_fit$scvm[which(model_fit$glmnet.fit$lambda == model_fit$lambda.min)] / var(exp_covar)`. Процедуру перекрестной проверки повторяли 100 раз, а измерения R^2 усредняли.

Прогнозирование фенотипов и других экспериментальных переменных по основному микробиому с использованием алгоритма случайного леса

В качестве дополнительного анализа, чтобы дополнительно проверить выводы авторов настоящего изобретения об объяснимости основного микробиома (путем прогнозирования) фенотипов хозяина и экспериментальных переменных, авторы настоящего изобретения повторили этот анализ с использованием регрессии случайного леса (RF).

Численность основных микроорганизмов на каждой ферме использовали в качестве характеристик, введенных в модель регрессии RF (21, 22), чтобы предсказать каждый из признаков (отдельно). Подход авторов настоящего изобретения следовал методологии перекрестной проверки с исключением по одному, где в каждой итерации один образец (животное) исключался из всего набора, а модель, построенную на всех других животных (обучающий набор), использовали для прогнозирования значения признака исключенного образца (животное). После этого значение R^2 прогнозирования между вектором фактических и прогнозируемых значений вычисляли с использованием функции R^2 пакета R CARET.

Контроль качества генотипов крупного рогатого скота

Генотипы двух типов пород обрабатывали независимо. Генотипы сначала подвергали фильтрации QC, включая в себя 5% аллеля минорной частоты, 5% пропуска генотипа и 5% индивидуального пропуска, следуя команде PLINK (54): *plink --noweb --cow --maf 0,05 --geno 0,05 --mind 0,05*. QC для генотипов, использованных для анализа ассоциации/наследуемости (голштинская порода, за исключением фермы UK2), показал неудовлетворительный пропуск 5377 SNP, неудовлетворительную частоту 14119 SNP и 48 из 635 особей, удаленных из-за низкого уровня генотипирования, в результате чего осталось 587 особей и 121066.

Тестирование ассоциации всеобщего прокариотического основного состава рубца с генетикой хозяина

В пределах каждой фермы извлекали первые 30 основных компонентов (PC) для основных OTU (R rgsomp). Кроме того, PC первого генотипа извлекали с использованием R *snpGdsPCA* (55). Затем провели анализ канонических корреляций (CCA) (56) между матрицами PC OTU и PCS генотипов, и рассчитали общую долю дисперсии OTU, учитываемую для переменных генотипов, по всем каноническим величинам. Затем это

фактическое значение сравнивали со значением 1000 случайных перестановок, где порядок РС фенотипов был перемешан.

Создание матрицы генетического родства

Матрицу генетического родства (GRM) создавали, включая в себя всех животных голштинской породы, кроме фермы UK2 (57), с использованием команды: *gcta64 --make-grm-bin --make-bed --autosome-num 29 --autosome*.

Оценка наследуемости

Для оценки наследуемости OTU встречаемости основных микроорганизмов нормализовали по квантилям и затем предоставили в GCTA для оценки фенотипической вариации, объясняемой всеми SNP с помощью метода GREML (57, 58), с фермами в качестве качественных ковариат и первых пяти РС GRM и компонентов рациона в качестве количественных ковариат согласно команде GCTA: *gcta64 --reml -pheno [phenotype_file] -mpheo [phenotype_index] --grm --autosome-num 29 -covar [farms_covars_file] --qcovar [quant_covariates_file]*.

Оценка доверительных интервалов наследуемости

Доверительные интервалы наследуемости на уровне 95% оценивали на основе оценок наследуемости и GRM с использованием собственных значений GRM и ферм в качестве ковариат с помощью программы FIESTA (59). Используемая команда: *fiesta.py --kinship_eigenvalues [GRM_eigenvalues_file] --kinship_eigenvectors [GRM_eigenvectors_file] --estimates_filename [heritability_estimates_file] --covariates [farms_covariate_file] --confidence 0.95 --iterations 100 --output_filename [otu_file]*.

SNP генома крупного рогатого скота – попытка ассоциации микроорганизмов

Фенотипы OTU на уровне видов микроорганизмов в подмножестве коров голштинской породы (за исключением когорты UK2, которая показала другой генетический состав с помощью PCA генотипов и анализа предков ADMIXTURE), данные об относительной численности преобразовали с использованием квантильной нормализации. Кроме того, в качестве непрерывной и категориальной ковариаты использовали основные компоненты пяти основных генотипов (РС) и идентичность фермы соответственно. Анализ проводили с использованием варианта смешанной линейной модели (*mlma*), где проверяемые SNP учитывали как фиксированный эффект вместе с ковариатами, а эффект GRM — как случайный. Ни одно значение p ассоциации не

превышало скорректированный по Бонферрони порог значимости ($9,076876e-10$) для количества фенотипов (455) и количества SNP, включенных в анализ ассоциации (121066).

Оценка матрицы родства

Матрицы генетического родства животных на ферме, оцененные на основе геномного родства, выведенного из общих однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), которые были отфильтрованы после описанной выше процедуры контроля качества. Для оценки использовали инструмент EMMAX со следующей командной строкой: *emmax-kin-intel64 -v -M 10 farm_genotypes_tped_file -o farm.hBN.kinf*

Прогнозирование генома

Прогнозирование генома выполняли на основе матрицы родства каждой фермы. Инструмент GAPIT использовали для прогнозирования фенотипических значений с функцией *GAPIT* (параметры *PCA.total=3*, *SNP.test=FALSE*). С помощью команды *createFolds* из пакета R *caret* (53) были созданы три прохода, в каждом из которых наблюдения опущены и предсказываются моделью, построенной из оставшихся двух проходов. R^2 оценивают между наблюдаемыми и прогнозируемыми значениями признаков, затем коррелируют с использованием функции R^2 вставки. Процесс повторяли 10 раз для данного признака на данной ферме, после чего рассчитывали среднее значение всех измерений.

Ассоциация численности микроорганизмов с экспериментальными переменными

Отдельно для каждой фермы и домена для OTU, занимающих более 10% животных на этой ферме, проводили попарную корреляцию (Спирмена) с каждой из экспериментальных переменных. После этого все P-значения, полученные в результате корреляционных тестов в пределах заданного домена и фермы, подвергли многократной коррекции с использованием процедуры ВН. Наконец, OTU, которая показала значительную корреляцию (с поправкой $P < 0,05$) с определенной экспериментальной переменной в большинстве (> 3) ферм с одинаковым знаком коэффициента γ и отсутствием значимой корреляции с противоположным знаком γ на остальных фермах, была идентифицирована как ассоциированная с этой переменной.

Вывод сети взаимодействия микроорганизмов внутри доменов

В пределах каждого домена и фермы создавали таблицу OTU с подмножеством образцов (животных), содержащих глубину по меньшей мере 5000 прочтений, с последующим удалением OTU, присутствующих у <50% животных. Необработанные встречаемости в таблице OTU были передавали в структуру R *SpiecEasi* (60), а ребра были идентифицированы с использованием функции *spiec.easi* (метод 'mb'). Ребрам присваивали веса с помощью функции *symBeta*, как это было предложено авторами пакета. После этого результирующая сеть была отфильтрована, чтобы включить только ребра, абсолютный вес которых был больше 0,2. Наконец, все отдельные фермы в пределах определенного домена были объединены, а ребра, соединяющие узлы (микроорганизмы) с одинаковой таксономической аннотацией, удаляли.

Вывод междоменной сети микроорганизмов

В пределах каждой фермы OTU из разных доменов сопоставляли друг с другом с использованием корреляции Спирмена с последующей коррекцией ВН для всех корреляций, изученных на ферме, и фильтрацией корреляций с исправленным $P < 0,05$. Затем агрегировали значимые корреляции по всем фермам. Наконец, корреляции с коэффициентом корреляции $r < 0,5$ удаляли.

Сравнение филогенетического родства основных прокариотических микроорганизмов со случайной выборкой

Множественное выравнивание последовательностей между всеми основными прокариотическими микроорганизмами рассчитывали с использованием MAFFT (61, 62) с параметрами по умолчанию. Матрицу расстояний на основе филогенетического дерева получали из выровненных последовательностей с использованием Fasttree (63, 64) с помощью команды: *fasttree -nt -makematrix*. После этого рассчитывали медиану филогенеза между основными микроорганизмами.

Затем той же процедуре подвергали случайные наборы ($n = 100$) последовательностей OTU. Значение P рассчитывали как $P = (I(mcsd > mrsd) + 1) / 101$, где *mcsd* представляет собой медиану основного филогенетического расстояния, а *mrsd* представляет собой вектор медианных филогенетических расстояний, рассчитанный для случайной выборки.

Изучение основного и связанного с признаками микробиома для таксономического обогащения

Рассчитывали отношение шансов (O.R.) каждого порядка прокариот, появляющегося в исследуемой группе (либо основной микробиом, либо микробиом, связанный с признаками), между исследуемой группой и всем каталогом прокариотических микробиомов. Далее порядки, показывающие O.R. > 1 (выше в исследуемой группе) отфильтровывали. Наконец, рассчитывали P-значение O.R. (точный критерий Фишера, двусторонний) и корректировали с использованием процедуры BH.

Сравнение наследуемых микроорганизмов со способностью других основных микроорганизмов объяснять экспериментальные переменные

Чтобы сравнить способность наследуемых микроорганизмов и других основных микроорганизмов объяснять экспериментальные переменные, авторы настоящего изобретения использовали гребневую регрессию, подходящую для наследуемых микроорганизмов в качестве независимых переменных, и экспериментальную переменную в качестве прогнозируемой переменной. Затем авторы настоящего изобретения сравнили это значение R^2 с другими значениями $1,00 R^2$, полученными из случайных образцов ненаследуемых основных микроорганизмов того же размера (39 случайных микроорганизмов). Гребневую регрессию выполняли с помощью пакета R `glmnet`. Затем авторы настоящего изобретения сравнили R^2 наследуемых микроорганизмов со средним значением R^2 ненаследуемых основных микроорганизмов для всех экспериментальных переменных в целом с использованием парного критерия суммы рангов Уилкоксона.

Тест на сезонность

На каждой ферме основные микроорганизмы скорректировали в отношении рациона. После этого образцы на ферме разделяли на две группы: зимние (от осеннего равноденствия до весеннего равноденствия) и летние (от весеннего равноденствия до осеннего равноденствия). После этого численность каждой OTU микроорганизмов сравнивали с использованием критерия сумм рангов Уилкоксона, который использовали для проверки различий между численностью данной OTU между двумя сезонами, с последующей поправкой на множественное сравнение с использованием метода Бонферрони. OTU основных микроорганизмов с скорректированным $P < 0,05$ по меньшей мере на одной ферме рассматривались как показывающие сезонную ассоциацию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа исследования состояла из 1016 животных, в том числе 816 молочных коров голштинской породы с двух британских и трех итальянских ферм. Кроме того, в Швеции и Финляндии взяли образцы двухсот молочных коров красной североευропейской породы. Коровы голштинской породы получали рацион на основе кукурузного силоса, в то время как коровы красной североευропейской породы получали эквивалентный по питательным веществам рацион, основанный на травяном силосе в качестве корма. Животных генотипировали с использованием общих однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и измеряли надой и состав молока; потребление и усвояемость корма; компоненты плазмы; выбросы метана и CO₂; и микробиом рубца на основе анализа гена *ss rRNA*.

Численность и встречаемость бактериальных сообществ, сообществ простейших, грибов и архей были взаимозависимыми и коррелировали с несколькими фенотипами хозяина способами, которые стали широко понятными, включая в себя метаболиты рубца, индексы молочной продуктивности и метаболиты плазмы. Чтобы сосредоточиться на взаимоотношениях хозяин-микробиом-фенотип, авторы настоящего изобретения приступили к исследованию (i) того, сколько и какие виды были общими в исследуемых крупных когортах животных, (ii) можно ли идентифицировать общую или основную группу, (iii) влиял ли геном хозяина на основную группу, и (iv) как основные и неосновные виды определяют фенотипические и производственные характеристики.

Таксономический анализ выявил основную группу микроорганизмов рубца (512 операционных таксономических единиц (OTU) на уровне вида микроорганизма, 454 прокариота, 12 простейших и 46 грибов), присутствующих по меньшей мере у 50% животных на каждой из семи исследованных ферм. Группа содержала одиннадцать порядков прокариот, один порядок грибов и два порядка простейших, которые имеют некоторое сходство с опубликованными основными сообществами микроорганизмов (4,15). Основная группа была общей для голштинской и североευропейской красной молочных пород, и результаты особенно полезны, поскольку они применимы к самой популярной и продуктивной породе дойных коров, используемой в развитых странах, голштинской, и более мелкой породе, используемой в северных европейских широтах, североευропейской красной. Однако результаты еще раз демонстрируют, что это сообщество микроорганизмов является репрезентативным для жвачных животных в целом, особенно в отношении видов бактерий и простейших. Это основное сообщество значительно обогащено порядком Bacteroidales, Spirochetales и WCHB1-4. Основной микробиом составляет менее 0,25% от общего пула видов микроорганизмов (512 из 250000 OTU), но он очень распространен и составляет 30-60% от общего микробиома. Основная

группа также тесно связана с общим микробиомом, о чем свидетельствует высокая корреляция между показателями бета-разнообразия идентифицированного основного микробиома и общим микробиомом на фермах (значение R от 0,45 до 0,7), это укрепляет представление о сильной связи между микроорганизмами в такой метаболически сложной экосистеме, где потенциально облегчаются множественные микробные взаимодействия. Эти основные микроорганизмы демонстрируют высококонсервативную структуру рангов численности в зависимости от географии, породы и рациона, где порядок численности видов остается почти одинаковым у разных особей. Кроме того, основные представители более тесно связаны друг с другом, чем с неосновными представителями микробиома, на что указывают различия в филогенетических расстояниях, определяемых деревом генов ss rРНК. Таким образом, такое родство между представителями основного микробиома рубца может указывать на то, что они имеют общий набор функциональных признаков, неотъемлемых для этой среды и потенциально совместимых с потребностями хозяина, как предполагается для родства видов в других экосистемах (16). Хотя микробиом рубца содержит многие сотни видов, эти основные виды, как правило, принадлежат к довольно узкой части всего бактериального филума (17).

Было обнаружено, что основным микробиом в значительной степени коррелирует с генетикой хозяина, как показал анализ канонических корреляций (ССА), который проводили для каждой фермы отдельно (фиг. 1А). Впоследствии применили строгий анализ наследуемости ко всем представителям основного микробиома для каждой породы отдельно, принимая во внимание фермы и компоненты рациона как затрудняющий интерпретацию эффект (ферма включает в себя другие затрудняющие интерпретацию эффекты, такие как местоположение и режим содержания). Кроме того, одну ферму голштинской породы (UK2) исключили из анализа, так как у нее был другой генетический фон (UK2). Настоящий анализ наследуемости дает количественную оценку в узком смысле, в отличие от исследований на близнецах, где тип наследуемости строго не определен (14). Это особенно верно для крупного рогатого скота, у которого низкая частота двойни, и эти особи часто рождаются больными, что делает их непригодными для таких исследований. В голштино-фризской породе (n = 650, исключая 166) идентифицировали 39 наследуемых основных OTU микроорганизмов, которые были равномерно распределены на кривой ранговой численности, что указывает на то, что виды с низкой численностью также могут быть связаны с геномом хозяина, и предполагает связь с его потребностями. В основном они принадлежат к порядкам Bacteroidales и Clostridiales, но также включают представителей пяти других бактериальных типов и двух грибов рода *Neocallimastix* (фиг. 1В). *Ruminococcus* и *Fibrobacter* входят в число основных наследуемых бактерий, что

согласуется с их ключевой ролью в лизисе целлюлозы, как и *Succinivibrionaceae*, который, по-видимому, является ключевым фактором, определяющим различия между животными в выбросах метана (18). Эти наследуемые OTU микроорганизмов показали значительные оценки наследуемости в диапазоне от 0,2 до 0,6 ($P < 0,05$ FDR) и выявили двукратное увеличение числа наследуемых видов микроорганизмов по сравнению с предыдущим исследованием (15), которое включало меньшую когорту животных. Кроме того, эти очень надежные результаты также подтверждают предыдущие результаты авторов настоящего изобретения в отношении наследуемых микроорганизмов рубца крупного рогатого скота, которые состоят из сходных таксонов. Более того, на основе матрицы генетического родства (GRM) нижний предел доверительного интервала наследуемости всех микроорганизмов, кроме одного, был выше 0,1. Только три бактерии, все относящиеся к *Prevotellaceae*, были идентифицированы как сильно наследуемые в пределах меньшей когорты коров северо-европейской красной породы. Таким образом, авторы настоящего изобретения идентифицировали почти в десять раз больше наследуемых OTU микроорганизмов на уровне вида, чем в сопоставимом исследовании человека (14), что еще раз подтверждает глубокое взаимодействие между хозяином-крупным рогатым скотом и резидентным микробиомом его рубца, предположительно отражая большую зависимость крупного рогатого скота от его микробиома кишечника, чем у человека.

В таблице 1 обобщенно приведены все наследуемые бактерии, которые ассоциированы с признаками.

Таблица 1

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направление корреляции	SEQ ID NO:	Таксономия
denovo1 359435	Пропионат в рубце	0,562909203	Отрицательная	7	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__RF16; g__; s__
denovo1 636556	Пропионат в рубце	0,666170664	Отрицательная	8	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__
denovo1 690942	Пропионат в рубце	0,530183154	Отрицательная	9	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Bacteroidaceae; g__BF311; s__

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направление корреляции	SEQ ID NO:	Таксономия
denovo1 708915	Ацетат в рубце	0,458024186	Отрицательная	10	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__
denovo1 803355	Молочная лактоза	0,302242926	Отрицательная	11	k__Bacteria; p__Lentisphaerae; c__[Lentisphaeria]; o__Victivallales; f__Victivallaceae; g__; s__
denovo1 803355	Надой	0,294008329	Отрицательная	12	k__Bacteria; p__Lentisphaerae; c__[Lentisphaeria]; o__Victivallales; f__Victivallaceae; g__; s__
denovo1 803355	Пропионат в рубце	0,520413813	Отрицательная	13	k__Bacteria; p__Lentisphaerae; c__[Lentisphaeria]; o__Victivallales; f__Victivallaceae; g__; s__
denovo2 090355	Пропионат в рубце	0,569716587	Отрицательная	14	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__
denovo2 64956	Пропионат в рубце	0,506248906	Отрицательная	15	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__
denovo1 359435	Ацетат в рубце	0,560982196	Положительная	16	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__RF16; g__; s__
denovo1 690942	Молочный жир	0,316869663	Положительная	17	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Bacteroidaceae; g__BF311; s__
denovo1 690942	Ацетат в рубце	0,521038537	Положительная	18	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Bacteroidaceae; g__BF311; s__
denovo1 690942	pH рубца	0,283654532	Положительная	19	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Bacteroidaceae; g__BF311; s__
denovo2 090355	ВНВ плазмы	0,319545607	Положительная	20	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__
denovo2 090355	Бутират в рубце	0,410797419	Положительная	21	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__
denovo2 090357	Ацетат в рубце	0,328619039	Положительная	22	k__Bacteria; p__Fibrobacteres; c__Fibrobacteria; o__Fibrobacterales;

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направление корреляции	SEQ ID NO:	Таксономия
					f__Fibrobacteraceae; g__Fibrobacter; s__succinogenes
denovo2 64956	Ацетат в рубце	0,396476088	Положительная	23	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__
denovo6 42135	Бутират в рубце	0,358083607	Положительная	24	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae
denovo1 636556	Ацетат в рубце	0,618988642	Положительная	25	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__
denovo1 708915	Пропионат в рубце	0,387638669	Положительная	26	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__
denovo1 803355	Ацетат в рубце	0,513679373	Положительная	27	k__Bacteria; p__Lentisphaerae; c__[Lentisphaeria]; o__Victivallales; f__Victivallaceae; g__; s__
denovo2 44987	Бутират в рубце	0,371548345	Положительная	28	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__

В таблице 2 обобщенно представлены все бактерии, которые коррелируют с признаком, идентифицированные в этом исследовании.

Таблица 2

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 359435	Пропионат в рубце	0,562909203	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__RF16; g__; s__	29	ДА
denovo1 636556	Пропионат в рубце	0,666170664	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria;	30	ДА

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__		
denovo1 690942	Пропионат в рубце	0,530183154	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Bacteroidaceae; g__BF311; s__	31	ДА
denovo1 708915	Ацетат в рубце	0,458024186	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	32	ДА
denovo1 803355	Молочная лактоза	0,302242926	Отрицат.	k__Bacteria; p__Lentisphaerae; c__[Lentisphaeria]; o__Victivallales; f__Victivallaceae; g__; s__	33	ДА
denovo1 803355	Надой	0,294008329	Отрицат.	k__Bacteria; p__Lentisphaerae; c__[Lentisphaeria]; o__Victivallales; f__Victivallaceae; g__; s__	34	ДА
denovo1 803355	Пропионат в рубце	0,520413813	Отрицат.	k__Bacteria; p__Lentisphaerae; c__[Lentisphaeria]; o__Victivallales; f__Victivallaceae; g__; s__	35	ДА

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo2 090355	Пропионат в рубце	0,569716587	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	36	ДА
denovo2 64956	Пропионат в рубце	0,506248906	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	37	ДА
denovo1 359435	Ацетат в рубце	0,560982196	Положительная	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__RF16; g__; s__	38	ДА
denovo1 690942	Молочный жир	0,316869663	Положительная	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Bacteroidaceae; g__BF311; s__	39	ДА
denovo1 690942	Ацетат в рубце	0,521038537	Положительная	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Bacteroidaceae; g__BF311; s__	40	ДА
denovo1 690942	pH рубца	0,283654532	Положительная	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Bacteroidaceae; g__BF311; s__	41	ДА

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo2 090355	ВНВ плазмы	0,319545607	Положительная	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	42	ДА
denovo2 090355	Бутират в рубце	0,410797419	Положительная	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	43	ДА
denovo2 090357	Ацетат в рубце	0,328619039	Положительная	k__Bacteria; p__Fibrobacteres; c__Fibrobacteria; o__Fibrobacterales; f__Fibrobacteraceae; g__Fibrobacter; s__succinogenes	44	ДА
denovo2 64956	Ацетат в рубце	0,396476088	Положительная	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	45	ДА
denovo6 42135	Бутират в рубце	0,358083607	Положительная	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	46	ДА
denovo1 636556	Ацетат в рубце	0,618988642	Положительная	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a; o__Aeromonadales;	47	ДА

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__		
denovo1 708915	Пропионат в рубце	0,387638669	Положительная	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__ ; s__	48	ДА
denovo1 803355	Ацетат в рубце	0,513679373	Положительная	k__Bacteria; p__Lentisphaerae; c__[Lentisphaeria]; o__Victivallales; f__Victivallaceae; g__; s__	49	ДА
denovo2 44987	Бутират в рубце	0,371548345	Положительная	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	50	ДА
denovo1 003904	Валерат в рубце	0,292996955	Отрицат.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales; f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__	51	
denovo1 004279	Ацетат в рубце	0,387235172	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__flavefaciens	52	
denovo1 018333	Ацетат в рубце	0,536485658	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	53	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__ ; s__		
denovo1 01870	Пропионат в рубце	0,345790434	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	54	
denovo1 045128	Ацетат в рубце	0,578791411	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	55	
denovo1 046267	Пропионат в рубце	0,30770895	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__S24-7; g__ ; s__	56	
denovo1 065963	Пропионат в рубце	0,658373488	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__	57	
denovo1 070363	Пропионат в рубце	0,447040755	Отрицат.	k__Bacteria; p__Elusimicrobia; c__Endomicrobia; o__; f__ ; g__ ; s__	58	
denovo1 086049	Ацетат в рубце	0,410872244	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	59	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 096469	Ацетат в рубце	0,477090339	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Dialister; s__	60	
denovo1 15455	Пропионат в рубце	0,296121358	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__BS11; g__; s__	61	
denovo1 163072	Пропионат в рубце	0,422917201	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	62	
denovo1 178104	Ацетат в рубце	0,518874312	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	63	
denovo1 209472	Ацетат в рубце	0,571431102	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__	64	
denovo1 221142	Пропионат в рубце	0,539632299	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a; o__Aeromonadales;	65	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__		
denovo1 221444	ВНВ плазмы	0,305747467	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	66	
denovo1 221444	Ацетат в рубце	0,574278559	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	67	
denovo1 229628	Пропионат в рубце	0,583898459	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	68	
denovo1 239670	Пропионат в рубце	0,332414705	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__S24-7; g__ ; s__	69	
denovo1 240314	Пропионат в рубце	0,391739677	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	70	
denovo1 244578	Ацетат в рубце	0,526950919	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia;	71	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 256657	Пропионат в рубце	0,546554782	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	72	
denovo1 283388	Пропионат в рубце	0,324465923	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	73	
denovo1 29818	Ацетат в рубце	0,391932774	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	74	
denovo1 308850	Ацетат в рубце	0,360530961	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	75	
denovo1 31546	Ацетат в рубце	0,552484974	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	76	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 322523	Пропионат в рубце	0,328526465	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	77	
denovo1 325041	Ацетат в рубце	0,493200828	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	78	
denovo1 326222	Пропионат в рубце	0,385909986	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	79	
denovo1 329931	Молочный жир	0,427566538	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	80	
denovo1 329931	Ацетат в рубце	0,597323455	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	81	
denovo1 361244	Ацетат в рубце	0,566493969	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	82	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 366510	Пропионат в рубце	0,371684952	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	83	
denovo1 377006	Крахмал в рациионе	0,405050837	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	84	
denovo1 380399	Молочный жир	0,385571225	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	85	
denovo1 380399	ВНВ плазмы	0,328883904	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	86	
denovo1 380399	Ацетат в рубце	0,595652117	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	87	
denovo1 385456	Пропионат в рубце	0,604178171	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	88	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 389131	Молочный жир	0,385396271	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	89	
denovo1 389131	Ацетат в рубце	0,589883672	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	90	
denovo1 410364	Ацетат в рубце	0,470131286	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	91	
denovo1 411011	Пропионат в рубце	0,493109492	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	92	
denovo1 423479	Ацетат в рубце	0,599278408	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	93	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 432874	Общий белок рациона	0,366823421	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Butyrivibrio; s__	94	
denovo1 440570	Ацетат в рубце	0,579158536	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	95	
denovo1 444540	Ацетат в рубце	0,3728422	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__; s__	96	
denovo1 446200	Ацетат в рубце	0,275783872	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella	97	
denovo1 45213	Ацетат в рубце	0,436317109	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__; s__	98	
denovo1 462600	Пропионат в рубце	0,513658167	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	99	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__[Paraprevotellaceae]; g__; s__		
denovo1 464133	Ацетат в рубце	0,433939263	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	100	
denovo1 465009	Пропионат в рубце	0,433480186	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	101	
denovo1 470326	Пропионат в рубце	0,455541868	Отрицат.	k__Bacteria; p__Fibrobacteres; c__Fibrobacteria; o__Fibrobacterales; f__Fibrobacteraceae; g__Fibrobacter; s__succinogenes	102	
denovo1 473970	Пропионат в рубце	0,365568791	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__; s__	103	
denovo1 477974	СН4 г/кг ЕСМ	0,459205968	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__	104	
denovo1 477974	Ацетат в рубце	0,633050029	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes;	105	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__		
denovo1 494447	Органич. вещества рациона	0,246876495	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__ ; s__	106	
denovo1 497746	Ацетат в рубце	0,537025222	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Dialister; s__	107	
denovo1 503183	Молочный жир	0,374808564	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	108	
denovo1 503183	Ацетат в рубце	0,610725696	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	109	
denovo1 510345	Пропионат в рубце	0,260691489	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__ ; s__	110	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 513549	Ацетат в рубце	0,480926229	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	111	
denovo1 518048	Ацетат в рубце	0,381710542	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	112	
denovo1 550126	Ацетат в рубце	0,402592719	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	113	
denovo1 558177	Пропионат в рубце	0,367094432	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	114	
denovo1 558873	Пропионат в рубце	0,358494508	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__S24-7; g__; s__	115	
denovo1 559976	Ацетат в рубце	0,510525409	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	116	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 56185	Пропионат в рубце	0,545649043	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	117	
denovo1 563532	Пропионат в рубце	0,343537966	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__YRC22; s__	118	
denovo1 566947	Пропионат в рубце	0,560722816	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	119	
denovo1 570766	Пропионат в рубце	0,477650459	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__; s__	120	
denovo1 582440	Пропионат в рубце	0,383700701	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	121	
denovo1 603432	Ацетат в рубце	0,423375801	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	122	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 603971	Пропионат в рубце	0,660150537	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	123	
denovo1 613585	Пропионат в рубце	0,431310878	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	124	
denovo1 627012	Ацетат в рубце	0,44276672	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Coproccoccus; s__	125	
denovo1 637096	Крахмал в рационе	0,341073038	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__; s__	126	
denovo1 641807	Ацетат в рубце	0,656242697	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	127	
denovo1 645223	Пропионат в рубце	0,513982458	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	128	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__		
denovo1 645230	Пропионат в рубце	0,34542444	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__; s__	129	
denovo1 649599	Пропионат в рубце	0,341473091	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	130	
denovo1 654182	Пропионат в рубце	0,443483302	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	131	
denovo1 665986	Пропионат в рубце	0,467304701	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	132	
denovo1 67470	Пропионат в рубце	0,546722709	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__YRC22; s__	133	
denovo1 678620	Ацетат в рубце	0,457834467	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia;	134	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Clostridiales; f__Veillonellaceae		
denovo1 678621	Ацетат в рубце	0,453143204	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Deltaproteobacteria; o__Desulfovibrionales; f__Desulfovibrionaceae; g__Desulfovibrio; s__D168	135	
denovo1 685547	Пропионат в рубце	0,441467417	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae	136	
denovo1 70257	Пропионат в рубце	0,64071958	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	137	
denovo1 702990	Пропионат в рубце	0,403102807	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	138	
denovo1 713211	Общий белок рациона	0,321836219	Отрицат.	k__Bacteria; p__Actinobacteria; c__Coriobacteriia; o__Coriobacteriales; f__Coriobacteriaceae; g__; s__	139	
denovo1 717065	Ацетат в рубце	0,309478342	Отрицат.	k__Bacteria; p__Actinobacteria; c__Coriobacteriia;	140	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Coriobacteriales; f__Coriobacteriaceae; g__ ; s__		
denovo1 722008	Ацетат в рубце	0,355576877	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	141	
denovo1 72528	Пропионат в рубце	0,43370624	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__RF16; g__ ; s__	142	
denovo1 73062	Ацетат в рубце	0,646547401	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	143	
denovo1 74108	Пропионат в рубце	0,473424114	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__	144	
denovo1 756558	Ацетат в рубце	0,387368207	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	145	
denovo1 795734	Ацетат в рубце	0,613684022	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes;	146	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Dialister; s__		
denovo1 801715	Ацетат в рубце	0,526643757	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	147	
denovo1 803997	Пропионат в рубце	0,543134797	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	148	
denovo1 806325	Пропионат в рубце	0,450636906	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	149	
denovo1 8129	Пропионат в рубце	0,306158893	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__; s__	150	
denovo1 83477	Пропионат в рубце	0,476603738	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__BS11; g__; s__	151	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 843907	Пропионат в рубце	0,316263438	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	152	
denovo1 845242	Пропионат в рубце	0,56609256	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	153	
denovo1 863743	Ацетат в рубце	0,288796896	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	154	
denovo1 871583	Пропионат в рубце	0,491340511	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Christensenellaceae; g__; s__	155	
denovo1 872170	Ацетат в рубце	0,610285791	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Butyrivibrio; s__	156	
denovo1 875086	Пропионат в рубце	0,484306143	Отрицат.	k__Bacteria; p__Lentisphaerae; c__[Lentisphaeria];	157	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Z20; f__R4-45B; g__ ; s__		
denovo1 879715	ВНВ плазмы	0,3689923	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	158	
denovo1 879715	Ацетат в рубце	0,567492056	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	159	
denovo1 88900	Пропионат в рубце	0,365600767	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__YRC22; s__	160	
denovo1 891669	Пропионат в рубце	0,472238606	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	161	
denovo1 913481	Пропионат в рубце	0,321339869	Отрицат.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales; f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__	162	
denovo1 937263	Пропионат в рубце	0,686936954	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria;	163	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__Ruminobacter; s__		
denovo1 94317	Пропионат в рубце	0,38597929	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	164	
denovo1 951663	Пропионат в рубце	0,585375043	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__BS11; g__; s__	165	
denovo1 966905	Ацетат в рубце	0,563691443	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	166	
denovo1 988814	Ацетат в рубце	0,543337997	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	167	
denovo1 997498	Пропионат в рубце	0,333739375	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__RF16; g__; s__	168	
denovo2 021807	Молочный жир	0,418523841	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia;	169	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo2 021807	Ацетат в рубце	0,563277483	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	170	
denovo2 047686	Пропионат в рубце	0,279381292	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	171	
denovo2 06654	Ацетат в рубце	0,552168468	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	172	
denovo2 069744	Ацетат в рубце	0,323888336	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	173	
denovo2 070846	Пропионат в рубце	0,704788685	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__; s__	174	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo2 081094	Ацетат в рубце	0,437520305	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	175	
denovo2 091417	Пропионат в рубце	0,410316173	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	176	
denovo2 093314	Ацетат в рубце	0,328630235	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	177	
denovo2 141299	Пропионат в рубце	0,557235664	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__RF16; g__; s__	178	
denovo2 141307	Пропионат в рубце	0,520142205	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Deltaproteobacteria; o__Desulfovibrionales; f__Desulfovibrionaceae; g__Desulfovibrio; s__D168	179	
denovo2 162210	Пропионат в рубце	0,394654154	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__	180	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo2 163819	Крахмал в рационе	0,313965691	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__; s__	181	
denovo2 171865	Пропионат в рубце	0,48757474	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	182	
denovo2 190261	Ацетат в рубце	0,616742126	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	183	
denovo2 199124	Пропионат в рубце	0,602375547	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	184	
denovo2 222214	Пропионат в рубце	0,431163721	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	185	
denovo2 227499	Ацетат в рубце	0,415075077	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Coprococcus; s__	186	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo2 243771	Ацетат в рубце	0,336170773	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__S24-7; g__; s__	187	
denovo2 251647	Пропионат в рубце	0,369440664	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__	188	
denovo2 260584	СН4 г/кг ЕСМ	0,433582323	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__copri	189	
denovo2 260584	Ацетат в рубце	0,622291365	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__copri	190	
denovo2 266377	Пропионат в рубце	0,429903504	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	191	
denovo2 294592	Пропионат в рубце	0,481702579	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales;	192	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Lachnospiraceae; g__Moryella; s__		
denovo2 301555	Ацетат в рубце	0,576875105	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	193	
denovo2 308695	Ацетат в рубце	0,358194853	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	194	
denovo2 310307	Пропионат в рубце	0,46602001	Отрицат.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales; f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__	195	
denovo2 318873	Ацетат в рубце	0,589371688	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	196	
denovo2 323272	Пропионат в рубце	0,707206721	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__ ; g__ ; s__	197	
denovo2 345200	Пропионат в рубце	0,347403129	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5;	198	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__WCHB1-41; f__RFP12; g__ ; s__		
denovo2 358052	Ацетат в рубце	0,412232657	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	199	
denovo2 367108	Пропионат в рубце	0,554078933	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	200	
denovo2 367933	Ацетат в рубце	0,485296889	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	201	
denovo2 52478	Пропионат в рубце	0,332485918	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	202	
denovo2 78746	Пропионат в рубце	0,505548396	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__ ; g__ ; s__	203	
denovo2 79606	Пропионат в рубце	0,430582642	Отрицат.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes;	204	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Spirochaetales; f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__		
denovo2 79607	Пропионат в рубце	0,482914884	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__ ; s__	205	
denovo2 98878	Ацетат в рубце	0,375432167	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	206	
denovo3 08672	Пропионат в рубце	0,304212653	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__ ; s__	207	
denovo3 14717	Пропионат в рубце	0,455286996	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__S24-7; g__ ; s__	208	
denovo3 18201	Пропионат в рубце	0,442395106	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__ ; s__	209	
denovo3 33555	Крахмал в рационе	0,300984085	Отрицат.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales;	210	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__		
denovo3 3906	Пропионат в рубце	0,543649095	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a	211	
denovo3 3907	Пропионат в рубце	0,423673986	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	212	
denovo3 40240	Ацетат в рубце	0,34529075	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	213	
denovo3 4274	Ацетат в рубце	0,450366255	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	214	
denovo3 53603	Пропионат в рубце	0,388563116	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	215	
denovo3 58994	CH ₄ г/кг DMI	0,398359404	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a; o__Aeromonadales;	216	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__		
denovo3 58994	СН4 г/кг ЕСМ	0,497749934	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	217	
denovo3 58994	Молочный жир	0,356950411	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	218	
denovo3 58994	ВНВ плазмы	0,405162312	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	219	
denovo3 58994	Ацетат в рубце	0,665319959	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	220	
denovo3 58994	Капронат в рубце	0,591616637	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	221	
denovo3 70057	Пропионат в рубце	0,511502626	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	222	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__		
denovo3 84931	Пропионат в рубце	0,640016201	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__Succinivibrio; s__	223	
denovo3 84931	Валерат в рубце	0,375580447	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__Succinivibrio; s__	224	
denovo4 10508	Пропионат в рубце	0,561274623	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	225	
denovo4 33754	Пропионат в рубце	0,521852647	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__Ruminobacter; s__	226	
denovo4 45030	Молочный жир	0,512151933	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Dialister; s__	227	
denovo4 45030	Ацетат в рубце	0,641452155	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes;	228	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Dialister; s__		
denovo4 48814	Ацетат в рубце	0,499354901	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	229	
denovo4 54615	Ацетат в рубце	0,461721119	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	230	
denovo4 61510	ВНВ плазмы	0,288398481	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	231	
denovo4 61510	Ацетат в рубце	0,376978935	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	232	
denovo4 73355	Ацетат в рубце	0,393087759	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	233	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo4 77266	Ацетат в рубце	0,412943869	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Butyrivibrio; s__	234	
denovo4 81551	Ацетат в рубце	0,495255744	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	235	
denovo4 8352	Молочный жир	0,391618207	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	236	
denovo4 8352	Ацетат в рубце	0,522109983	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	237	
denovo4 88679	Пропионат в рубце	0,372724255	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__; s__	238	
denovo5 06833	Ацетат в рубце	0,488032742	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	239	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo5 10868	Пропионат в рубце	0,425120051	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	240	
denovo5 14676	ВНВ плазмы	0,32191085	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	241	
denovo5 14676	Ацетат в рубце	0,56089197	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	242	
denovo5 21876	Молочный жир	0,366620806	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	243	
denovo5 21876	Ацетат в рубце	0,677037116	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	244	
denovo5 23957	Пропионат в рубце	0,374482703	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5;	245	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__		
denovo5 48248	Ацетат в рубце	0,558045883	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	246	
denovo5 48248	Бутират в рубце	0,46748704	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	247	
denovo5 54901	Ацетат в рубце	0,653768974	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	248	
denovo5 57568	Пропионат в рубце	0,591191269	Отрицат.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales; f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__	249	
denovo5 60186	Пропионат в рубце	0,522971155	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	250	
denovo5 77780	Молочный жир	0,396155652	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	251	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo5 77780	ВНВ плазмы	0,350076414	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	252	
denovo5 77780	Ацетат в рубце	0,5749185	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	253	
denovo5 82588	Пропионат в рубце	0,415056541	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__	254	
denovo5 82825	Пропионат в рубце	0,408928227	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__; s__	255	
denovo5 82828	Пропионат в рубце	0,412953438	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	256	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo5 85153	Ацетат в рубце	0,463821548	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	257	
denovo5 93859	Ацетат в рубце	0,585514535	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__	258	
denovo6 1024	Пропионат в рубце	0,546728454	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	259	
denovo6 12360	Ацетат в рубце	0,586677066	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Dialister; s__	260	
denovo6 18436	Пропионат в рубце	0,652084467	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__	261	
denovo6 32834	Ацетат в рубце	0,422243766	Отрицат.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales;	262	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__		
denovo6 3840	Молочный жир	0,40431653	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	263	
denovo6 3840	Ацетат в рубце	0,597741912	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	264	
denovo6 49171	Ацетат в рубце	0,53239675	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Butyrivibrio; s__	265	
denovo6 50074	Ацетат в рубце	0,371700142	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	266	
denovo6 53342	Пропионат в рубце	0,514379445	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	267	
denovo6 71109	Пропионат в рубце	0,346521505	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia;	268	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Bacteroidales; f__S24-7; g__; s__		
denovo6 87413	Пропионат в рубце	0,254902834	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Robinsoniella; s__peoriensis	269	
denovo6 93429	Пропионат в рубце	0,541326536	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Clostridiaceae; g__02d06; s__	270	
denovo7 01009	Ацетат в рубце	0,485312522	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__	271	
denovo7 01155	Ацетат в рубце	0,551748499	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	272	
denovo7 45561	Ацетат в рубце	0,345512437	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	273	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo7 75642	Ацетат в рубце	0,453287022	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	274	
denovo7 80633	Пропионат в рубце	0,513383287	Отрицат.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales; f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__	275	
denovo7 98795	Ацетат в рубце	0,514550757	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	276	
denovo8 24434	Ацетат в рубце	0,409641295	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__	277	
denovo8 38513	Пропионат в рубце	0,290304066	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	278	
denovo8 48818	ВНВ плазмы	0,373967032	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	279	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo8 48818	Ацетат в рубце	0,631171318	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	280	
denovo8 62967	Пропионат в рубце	0,596570129	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__Ruminobacter; s__	281	
denovo8 64695	Пропионат в рубце	0,352757367	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Butyrivibrio; s__	282	
denovo8 64696	Пропионат в рубце	0,434873644	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	283	
denovo8 6669	Пропионат в рубце	0,320733412	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	284	
denovo8 77792	Ацетат в рубце	0,461658072	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	285	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo8 78102	Ацетат в рубце	0,356532674	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	286	
denovo8 79882	Молочный жир	0,372358455	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__	287	
denovo8 79882	Ацетат в рубце	0,559040641	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__	288	
denovo8 79882	Бутират в рубце	0,534352725	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__	289	
denovo8 82840	Молочный жир	0,392393181	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	290	
denovo8 82840	ВНВ плазмы	0,351298392	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	291	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo8 82840	Ацетат в рубце	0,573893107	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	292	
denovo8 86745	Пропионат в рубце	0,305731561	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__; s__	293	
denovo9 13272	Пропионат в рубце	0,399823549	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	294	
denovo9 2048	Пропионат в рубце	0,297580584	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__; s__	295	
denovo9 23356	Пропионат в рубце	0,45601525	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__	296	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo9 27104	Пропионат в рубце	0,631208194	Отрицат.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	297	
denovo9 27921	Пропионат в рубце	0,455798527	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__BS11; g__; s__	298	
denovo9 32996	Пропионат в рубце	0,401171823	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__YRC22; s__	299	
denovo9 38860	Пропионат в рубце	0,529522744	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__	300	
denovo9 42112	ВНВ плазмы	0,3660627	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	301	
denovo9 42112	Ацетат в рубце	0,614645075	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	302	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo9 42115	Ацетат в рубце	0,598150527	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	303	
denovo9 50635	Пропионат в рубце	0,398145697	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	304	
denovo9 53365	Пропионат в рубце	0,311686056	Отрицат.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	305	
denovo9 59148	Ацетат в рубце	0,602365866	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	306	
denovo9 7411	Ацетат в рубце	0,65399403	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	307	
denovo9 91253	Пропионат в рубце	0,340910992	Отрицат.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales;	308	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Ruminococcaceae; g__ ; s__		
denovo9 91831	Молочный жир	0,424935968	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	309	
denovo9 91831	Ацетат в рубце	0,599733351	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	310	
denovo9 99188	Ацетат в рубце	0,403369849	Отрицат.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	311	
denovo3 895	Ацетат в рубце	0,448826211	Отрицат.	Neocallimastigales; Neocallimastigaceae; Neocallimastix; Neocallimastix 1	312	
denovo1 2500	Пропионат в рубце	0,383491648	Отрицат.	D_0__Eukaryota; D_1__SAR; D_2__Alveolata; D_3__Ciliophora; D_6__Trichostomatia; D_7__Entodinium; D_8__uncultured rumen protozoa	313	
denovo1 003261	Пропионат в рубце	0,31024197	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	314	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 004279	Пропионат в рубце	0,45822073	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__flavefaciens	315	
denovo1 031054	Общее переварим. сухое вещество	0,351256814	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	316	
denovo1 035747	Молочный жир	0,423028216	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	317	
denovo1 035747	Ацетат в рубце	0,60470706	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	318	
denovo1 045128	Пропионат в рубце	0,649391594	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	319	
denovo1 065963	Ацетат в рубце	0,556977754	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	320	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__		
denovo1 070363	Ацетат в рубце	0,371014008	Положит.	k__Bacteria; p__Elusimicrobia; c__Endomicrobia; o__; f__ ; g__ ; s__	321	
denovo1 086049	Пропионат в рубце	0,456520588	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	322	
denovo1 107934	Пропионат в рубце	0,588685735	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	323	
denovo1 115149	ВНВ плазмы	0,3081968	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	324	
denovo1 140040	Бутират в рубце	0,317715069	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__ ; s__	325	
denovo1 15455	Ацетат в рубце	0,324548903	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	326	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__BS11; g__; s__		
denovo1 163072	Ацетат в рубце	0,404232389	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	327	
denovo1 177927	Ацетат в рубце	0,317239795	Положит.	k__Bacteria; p__Fibrobacteres; c__Fibrobacteria; o__Fibrobacterales; f__Fibrobacteraceae; g__Fibrobacter; s__succinogenes	328	
denovo1 189086	Бутират в рубце	0,349143313	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	329	
denovo1 197961	Бутират в рубце	0,36887195	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__YRC22; s__	330	
denovo1 221142	Ацетат в рубце	0,481511178	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	331	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 240314	Ацетат в рубце	0,44497999	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	332	
denovo1 240985	Ацетат в рубце	0,378863391	Положит.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales; f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__	333	
denovo1 244578	Пропионат в рубце	0,584095721	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	334	
denovo1 247348	Пропионат в рубце	0,372631843	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	335	
denovo1 256657	Ацетат в рубце	0,517626391	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	336	
denovo1 29818	Пропионат в рубце	0,450142194	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	337	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 302941	Ацетат в рубце	0,424417579	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	338	
denovo1 306025	Пропионат в рубце	0,351613548	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__; s__	339	
denovo1 308850	Пропионат в рубце	0,437781305	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	340	
denovo1 309148	Ацетат в рубце	0,330646664	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	341	
denovo1 31546	Пропионат в рубце	0,591716158	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	342	
denovo1 319394	Пропионат в рубце	0,465095106	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__; s__	343	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 325041	Пропионат в рубце	0,540144738	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	344	
denovo1 325386	Бутират в рубце	0,302042085	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	345	
denovo1 333663	СН4 г/день	0,409078292	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	346	
denovo1 333663	Молочный жир	0,424975846	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	347	
denovo1 369518	Бутират в рубце	0,356581063	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	348	
denovo1 385456	Молочный жир	0,465756002	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	349	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 385456	Бутират в рубце	0,398447374	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	350	
denovo1 387720	Ацетат в рубце	0,421938073	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	351	
denovo1 387720	Капронат в рубце	0,405112012	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	352	
denovo1 396891	Потребл. общего белка	0,253821016	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales	353	
denovo1 396891	Потребл. сухого вещества	0,263866226	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales	354	
denovo1 396891	Потребл. NDF	0,268139522	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales	355	
denovo1 396891	Потребл. органических веществ	0,262706108	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales	356	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 398878	Пропионат в рубце	0,298870834	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__s__	357	
denovo1 41080	Пропионат в рубце	0,517332574	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	358	
denovo1 419200	Пропионат в рубце	0,400050911	Положит.	k__Bacteria; p__Fibrobacteres; c__Fibrobacteria; o__Fibrobacterales; f__Fibrobacteraceae; g__Fibrobacter; s__	359	
denovo1 423479	Пропионат в рубце	0,648274629	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	360	
denovo1 440570	Пропионат в рубце	0,66519568	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	361	
denovo1 444540	Пропионат в рубце	0,408037685	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales;	362	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Lachnospiraceae; g__s__		
denovo1 446200	Пропионат в рубце	0,308484663	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella	363	
denovo1 45213	Пропионат в рубце	0,518888532	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__s__	364	
denovo1 45907	Молочный жир	0,291942886	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	365	
denovo1 464133	Пропионат в рубце	0,457847817	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	366	
denovo1 466475	Пропионат в рубце	0,326607017	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	367	
denovo1 473970	Ацетат в рубце	0,383804157	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia;	368	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Clostridiales; f__; g__; s__		
denovo1 47816	ВНВ плазмы	0,383723239	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__bromii	369	
denovo1 479708	Бутират в рубце	0,25170442	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	370	
denovo1 483010	Аммиак в рубце	0,390248359	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	371	
denovo1 494221	Бутират в рубце	0,23751816	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	372	
denovo1 497746	Пропионат в рубце	0,586832286	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Dialister; s__	373	
denovo1 513549	Пропионат в рубце	0,526567075	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria;	374	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__		
denovo1 518048	Пропионат в рубце	0,462527234	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	375	
denovo1 528840	Пропионат в рубце	0,295893868	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	376	
denovo1 544624	Пропионат в рубце	0,342893597	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	377	
denovo1 56185	Общее переварим. сухое вещество	0,328607403	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	378	
denovo1 566947	Ацетат в рубце	0,539294375	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	379	
denovo1 582440	Ацетат в рубце	0,363343548	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	380	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__ ; s__		
denovo1 603432	Пропионат в рубце	0,489196747	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	381	
denovo1 603794	Ацетат в рубце	0,450223852	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	382	
denovo1 613585	Ацетат в рубце	0,456247262	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__ ; s__	383	
denovo1 614905	Бутират в рубце	0,37436513	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__ ; s__	384	
denovo1 627012	Пропионат в рубце	0,526770855	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Coprococcus; s__	385	
denovo1 627012	Валерат в рубце	0,319795561	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia;	386	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Coprococcus; s__		
denovo1 629621	Пропионат в рубце	0,549089985	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	387	
denovo1 641807	Пропионат в рубце	0,745898239	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	388	
denovo1 645223	Ацетат в рубце	0,570542031	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__	389	
denovo1 649599	Ацетат в рубце	0,440932808	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__ ; s__	390	
denovo1 651093	Молочный жир	0,425341942	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__ ; g__ ; s__	391	
denovo1 651093	Ацетат в рубце	0,514876686	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia;	392	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Bacteroidales; f__; g__; s__		
denovo1 654182	Ацетат в рубце	0,445625932	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	393	
denovo1 656455	Ацетат в рубце	0,344416424	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__	394	
denovo1 656455	Изо-бутират в рубце	0,309976509	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__	395	
denovo1 659598	Общее переварим. сухое вещество	0,315908568	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	396	
denovo1 665986	Ацетат в рубце	0,432343776	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	397	
denovo1 678620	Пропионат в рубце	0,462827611	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia;	398	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Clostridiales; f__Veillonellaceae		
denovo1 678621	Пропионат в рубце	0,505615233	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Deltaproteobacteria; o__Desulfovibrionales; f__Desulfovibrionaceae; g__Desulfovibrio; s__D168	399	
denovo1 685547	Ацетат в рубце	0,432065341	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae	400	
denovo1 68993	Пропионат в рубце	0,471198549	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	401	
denovo1 70160	Бутират в рубце	0,404799028	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	402	
denovo1 70257	СН4 г/кг ЕСМ	0,440183538	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	403	
denovo1 70257	Ацетат в рубце	0,578441063	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	404	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 702990	Ацетат в рубце	0,362415744	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__ ; s__	405	
denovo1 716654	Бутират в рубце	0,392118605	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	406	
denovo1 717065	Пропионат в рубце	0,349678626	Положит.	k__Bacteria; p__Actinobacteria; c__Coriobacteria; o__Coriobacteriales; f__Coriobacteriaceae; g__ ; s__	407	
denovo1 722008	Пропионат в рубце	0,39329244	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	408	
denovo1 728005	Ацетат в рубце	0,399938247	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__ ; g__ ; s__	409	
denovo1 734495	Ацетат в рубце	0,406815731	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	410	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__ ; s__		
denovo1 756558	Пропионат в рубце	0,450342348	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	411	
denovo1 783497	Молочный жир	0,280243847	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	412	
denovo1 783497	Ацетат в рубце	0,307713795	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	413	
denovo1 795734	Пропионат в рубце	0,663197373	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Dialister; s__	414	
denovo1 801715	Пропионат в рубце	0,603317082	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	415	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 803997	СН4 г/кг ЕСМ	0,445222147	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	416	
denovo1 803997	Ацетат в рубце	0,648946495	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	417	
denovo1 804005	ВНВ плазмы	0,347544376	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__	418	
denovo1 858871	Пропионат в рубце	0,42688138	Положит.	k__Bacteria; p__Actinobacteria; c__Coriobacteriia; o__Coriobacteriales; f__Coriobacteriaceae; g__; s__	419	
denovo1 871583	Ацетат в рубце	0,528590935	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Christensenellaceae; g__; s__	420	
denovo1 874224	Бутират в рубце	0,330536348	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	421	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 875086	Ацетат в рубце	0,477798965	Положит.	k__Bacteria; p__Lentisphaerae; c__[Lentisphaeria]; o__Z20; f__R4-45B; g__; s__	422	
denovo1 880747	ВНВ плазмы	0,284202587	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	423	
denovo1 885363	Ацетат в рубце	0,334415115	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	424	
denovo1 88900	Ацетат в рубце	0,364886872	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__YRC22; s__	425	
denovo1 891669	Ацетат в рубце	0,411224939	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	426	
denovo1 934186	Пропионат в рубце	0,453892923	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia;	427	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 937263	Молочный жир	0,425557249	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__Ruminobacter; s__	428	
denovo1 94317	Ацетат в рубце	0,396862716	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	429	
denovo1 94317	Общее переварим. сухое вещество	0,314779367	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	430	
denovo1 958235	Бутират в рубце	0,3225831	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	431	
denovo1 966905	Пропионат в рубце	0,516081875	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	432	
denovo1 988814	Пропионат в рубце	0,587762831	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia;	433	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo2 000236	Пропионат в рубце	0,28821759	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	434	
denovo2 047207	pH рубца	0,296981224	Положит.	k__Bacteria; p__Tenericutes; c__Mollicutes; o__Anaeroplasmatales; f__Anaeroplasmataceae; g__Anaeroplasma; s__	435	
denovo2 059914	Пропионат в рубце	0,458257833	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Coprococcus; s__	436	
denovo2 069744	Пропионат в рубце	0,365985898	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	437	
denovo2 091417	Ацетат в рубце	0,41864429	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	438	
denovo2 093314	Пропионат в рубце	0,402781851	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	439	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo2 108360	Пропионат в рубце	0,35482363	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	440	
denovo2 11105	Пропионат в рубце	0,321584543	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	441	
denovo2 11107	Бутират в рубце	0,291938458	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	442	
denovo2 114712	Пропионат в рубце	0,413742415	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus	443	
denovo2 141307	ВНВ плазмы	0,327704061	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Deltaproteobacteria; o__Desulfovibrionales; f__Desulfovibrionaceae;	444	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				g__Desulfovibrio; s__D168		
denovo2 190261	Пропионат в рубце	0,680386922	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	445	
denovo2 199124	СН4 г/день	0,464116426	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	446	
denovo2 213203	Бутират в рубце	0,486910444	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	447	
denovo2 222214	Ацетат в рубце	0,370160329	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	448	
denovo2 227499	Пропионат в рубце	0,47000907	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Coproccoccus; s__	449	
denovo2 236813	Ацетат в рубце	0,348207567	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Alphaproteobacteria; o__Rickettsiales; f__; g__; s__	450	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo2 256055	Бутират в рубце	0,290090709	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	451	
denovo2 276897	Пропионат в рубце	0,390835926	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__flavefaciens	452	
denovo2 294592	Бутират в рубце	0,377541377	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Moryella; s__	453	
denovo2 301555	Пропионат в рубце	0,643034351	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	454	
denovo2 308695	Пропионат в рубце	0,411914834	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	455	
denovo2 310307	Ацетат в рубце	0,498419555	Положит.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales;	456	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__		
denovo2 318873	Пропионат в рубце	0,638857596	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	457	
denovo2 323272	ВНВ плазмы	0,344077548	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	458	
denovo2 323272	Ацетат в рубце	0,640150946	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	459	
denovo2 358052	Пропионат в рубце	0,442665202	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	460	
denovo2 364698	Пропионат в рубце	0,525371708	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	461	
denovo2 367933	Пропионат в рубце	0,412056477	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	462	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo2 4845	Пропионат в рубце	0,393559932	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__RF16; g__; s__	463	
denovo2 48780	Ацетат в рубце	0,364598961	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	464	
denovo2 52478	Ацетат в рубце	0,364526976	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	465	
denovo2 60384	Бутират в рубце	0,51037541	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Selenomonas; s__ruminantium	466	
denovo2 63528	Пропионат в рубце	0,504304326	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	467	
denovo2 65909	Аммиак в рубце	0,319264669	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes;	468	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Pseudobutyrvibrio; s__		
denovo2 75229	Бутират в рубце	0,459437764	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__ ; s__	469	
denovo2 78746	Ацетат в рубце	0,579715492	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__ ; s__	470	
denovo2 79606	Ацетат в рубце	0,506830229	Положит.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales; f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__	471	
denovo2 9865	Ацетат в рубце	0,386199974	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__	472	
denovo3 18201	Ацетат в рубце	0,379951828	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__ ; s__	473	
denovo3 18201	Общее переварим.	0,336182439	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia;	474	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
	сухое вещество			c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__ ; s__		
denovo3 40240	Пропионат в рубце	0,410201661	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	475	
denovo3 4274	Пропионат в рубце	0,512953367	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	476	
denovo3 58994	Молочная лактоза	0,306037064	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	477	
denovo3 58994	Надой	0,304875885	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteri a; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	478	
denovo3 68299	pH рубца	0,26132017	Положит.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales; f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__	479	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo3 84931	Ацетат в рубце	0,564184515	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__Succinivibrio; s__	480	
denovo3 90275	Пропионат в рубце	0,515550565	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__; s__	481	
denovo3 98343	ВНВ плазмы	0,324877083	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	482	
denovo4 01466	Ацетат в рубце	0,422574508	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales	483	
denovo4 45030	Пропионат в рубце	0,724129621	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Dialister; s__	484	
denovo4 54615	Пропионат в рубце	0,52957203	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	485	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo4 61510	Пропионат в рубце	0,486518382	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	486	
denovo4 73355	Пропионат в рубце	0,374963958	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	487	
denovo4 77266	Пропионат в рубце	0,46829132	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Butyrivibrio; s__	488	
denovo4 81551	Пропионат в рубце	0,570286521	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	489	
denovo4 8352	Пропионат в рубце	0,579102572	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	490	
denovo4 88679	Ацетат в рубце	0,39069299	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales;	491	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Ruminococcaceae; g__ ; s__		
denovo5 10868	Ацетат в рубце	0,380433591	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__ ; s__	492	
denovo5 21876	Молочная лактоза	0,266432444	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	493	
denovo5 21876	Надой	0,261277785	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	494	
denovo5 23957	Фекал. АИА	0,265907983	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__ ; s__	495	
denovo5 39849	Бутират в рубце	0,326387563	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	496	
denovo5 48248	Пропионат в рубце	0,639519141	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	497	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo5 54901	Валерат в рубце	0,338403312	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	498	
denovo5 60186	Ацетат в рубце	0,531430969	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	499	
denovo5 72244	Пропионат в рубце	0,314620973	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__	500	
denovo5 76104	Пропионат в рубце	0,515046107	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	501	
denovo5 77780	Валерат в рубце	0,327902528	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	502	
denovo5 78861	Ацетат в рубце	0,519759351	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria;	503	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__ ; s__		
denovo5 82588	Ацетат в рубце	0,401448048	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__	504	
denovo5 82825	Ацетат в рубце	0,361357135	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__ ; s__	505	
denovo5 82828	Ацетат в рубце	0,370970999	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__ ; s__	506	
denovo5 85153	Пропионат в рубце	0,47302605	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	507	
denovo6 12360	Пропионат в рубце	0,64942237	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Veillonellaceae; g__Dialister; s__	508	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo6 18436	ВНВ плазмы	0,362291131	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__	509	
denovo6 18436	Ацетат в рубце	0,576533933	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__	510	
denovo6 25380	Ацетат в рубце	0,357327061	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	511	
denovo6 50074	Пропионат в рубце	0,407983645	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	512	
denovo6 71109	Ацетат в рубце	0,375766807	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__S24-7; g__; s__	513	
denovo6 87413	Ацетат в рубце	0,25803144	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae;	514	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				g__Robinsoniella; s__peoriensis		
denovo6 93429	Ацетат в рубце	0,587090398	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Clostridiaceae; g__02d06; s__	515	
denovo7 01009	Пропионат в рубце	0,492077583	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__CF231; s__	516	
denovo7 06011	Пропионат в рубце	0,396731248	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	517	
denovo7 25148	Ацетат в рубце	0,380530847	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__RF16; g__; s__	518	
denovo7 3975	Ацетат в рубце	0,400643777	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales	519	
denovo7 45561	Пропионат в рубце	0,408239893	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	520	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo7 75642	Пропионат в рубце	0,497137849	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	521	
denovo7 78208	Ацетат в рубце	0,413518306	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__	522	
denovo7 82634	ВНВ плазмы	0,276418274	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	523	
denovo7 98795	Пропионат в рубце	0,588472259	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	524	
denovo8 24434	Пропионат в рубце	0,511495935	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__	525	
denovo8 46056	Ацетат в рубце	0,515949501	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	526	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo8 60783	Ацетат в рубце	0,268880063	Положит.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales; f__Spirochaetaceae; g__; s__	527	
denovo8 62967	Ацетат в рубце	0,5683119	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__Ruminobacter; s__	528	
denovo8 6669	Ацетат в рубце	0,350421556	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	529	
denovo8 78102	Пропионат в рубце	0,396606786	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	530	
denovo9 13272	Бутират в рубце	0,354018447	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	531	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo9 23356	Ацетат в рубце	0,480158539	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__	532	
denovo9 27104	Ацетат в рубце	0,581828353	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	533	
denovo9 27921	Ацетат в рубце	0,501293497	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__BS11; g__; s__	534	
denovo9 32996	Ацетат в рубце	0,388836757	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__YRC22; s__	535	
denovo9 38860	Ацетат в рубце	0,548715056	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__	536	
denovo9 50635	Фекал. АИА	0,343183563	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	537	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo9 50635	Общее переварим. сухое вещество	0,362391601	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	538	
denovo9 55218	Ацетат в рубце	0,383167576	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	539	
denovo9 59148	Пропионат в рубце	0,652175887	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	540	
denovo9 7411	Пропионат в рубце	0,72155158	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	541	
denovo9 91831	Валерат в рубце	0,348353311	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	542	
denovo9 99188	Пропионат в рубце	0,41515642	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	543	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 0298	Ацетат в рубце	0,446627797	Положит.	Neocallimastigales; Neocallimastigaceae; Caecomyces; Caecomyces 1; JX184808	544	
denovo1 4261	Ацетат в рубце	0,381333061	Положит.	Neocallimastigales; Neocallimastigaceae; Caecomyces; Caecomyces 1; JX184808	545	
denovo8 9488	Пропионат в рубце	0,412526673	Положит.	Neocallimastigales; Neocallimastigaceae; Neocallimastix; Neocallimastix 1	546	
denovo6 0876	СН4 г/кг ЕСМ	0,291241129	Положит.	D_0__Eukaryota; D_1__SAR; D_2__Alveolata; D_3__Ciliophora; D_6__Trichostomatia	547	
denovo9 8946	Ацетат в рубце	0,478640179	Положит.	D_0__Eukaryota; D_1__SAR; D_2__Alveolata; D_3__Ciliophora; D_6__Trichostomatia; D_7__Entodinium; D_8__uncultured rumen protozoa	548	
denovo1 018333	Пропионат в рубце	0,504686418	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	549	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 065229	Пропионат в рубце	0,42561654	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	550	
denovo1 178104	Пропионат в рубце	0,569265437	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	551	
denovo1 209472	Пропионат в рубце	0,648477877	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__	552	
denovo1 221444	Пропионат в рубце	0,639598923	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	553	
denovo1 229628	Ацетат в рубце	0,524255564	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	554	
denovo1 329931	Пропионат в рубце	0,676889517	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	555	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 361244	Пропионат в рубце	0,641170176	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	556	
denovo1 380399	Пропионат в рубце	0,665617449	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	557	
denovo1 389131	Пропионат в рубце	0,633162435	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	558	
denovo1 410364	Пропионат в рубце	0,50970428	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	559	
denovo1 465009	Ацетат в рубце	0,477463276	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	560	
denovo1 477974	Пропионат в рубце	0,670354828	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes;	561	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__		
denovo1 503183	Пропионат в рубце	0,662592355	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	562	
denovo1 550126	Пропионат в рубце	0,459225544	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	563	
denovo1 67470	Ацетат в рубце	0,554128968	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__YRC22; s__	564	
denovo1 73062	Пропионат в рубце	0,700333998	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	565	
denovo1 74108	Ацетат в рубце	0,487738355	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__	566	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo1 765358	Пропионат в рубце	0,459970552	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	567	
denovo1 83477	Ацетат в рубце	0,532381049	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__BS11; g__; s__	568	
denovo1 845242	Ацетат в рубце	0,503273966	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	569	
denovo1 872170	Пропионат в рубце	0,689041374	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Butyrivibrio; s__	570	
denovo1 879715	Пропионат в рубце	0,663997747	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	571	
denovo1 880747	Бутират в рубце	0,386242852	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	572	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo1 937263	Ацетат в рубце	0,559567187	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__Ruminobacter; s__	573	
denovo1 951663	Ацетат в рубце	0,61336496	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__BS11; g__; s__	574	
denovo2 021807	Пропионат в рубце	0,620162334	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	575	
denovo2 06654	Пропионат в рубце	0,624125572	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	576	
denovo2 070846	Ацетат в рубце	0,671998586	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__; s__	577	
denovo2 081094	Пропионат в рубце	0,459102553	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia;	578	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Bacteroidales; f__; g__; s__		
denovo2 141299	Ацетат в рубце	0,560394557	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__RF16; g__; s__	579	
denovo2 155406	Бутират в рубце	0,336120081	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__S24-7; g__; s__	580	
denovo2 171348	Аммиак в рубце	0,501053086	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella	581	
denovo2 199124	Ацетат в рубце	0,555826179	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	582	
denovo2 219162	Пропионат в рубце	0,468724668	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__albus	583	
denovo2 260584	Пропионат в рубце	0,578632322	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	584	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__copri		
denovo2 323272	Бутират в рубце	0,389107007	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	585	
denovo2 367108	Ацетат в рубце	0,587895876	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	586	
denovo2 52745	Бутират в рубце	0,34281236	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	587	
denovo2 79607	Ацетат в рубце	0,510661757	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__; s__	588	
denovo2 98878	Пропионат в рубце	0,415987035	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	589	
denovo3 3906	Ацетат в рубце	0,548221513	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria	590	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo3 58994	Пропионат в рубце	0,746007146	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	591	
denovo4 10508	Ацетат в рубце	0,524159592	Положит.	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__; s__	592	
denovo4 33754	Ацетат в рубце	0,445931277	Положит.	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__Ruminobacter; s__	593	
denovo4 48814	Пропионат в рубце	0,552274302	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	594	
denovo5 14676	Пропионат в рубце	0,565011486	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	595	
denovo5 21876	Пропионат в рубце	0,731554185	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales;	596	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo5 54901	Пропионат в рубце	0,707943995	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	597	
denovo5 77780	Пропионат в рубце	0,632992297	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	598	
denovo5 93859	Пропионат в рубце	0,590793546	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__	599	
denovo6 1024	Ацетат в рубце	0,520524849	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	600	
denovo6 32834	Пропионат в рубце	0,444985563	Положит.	k__Bacteria; p__Spirochaetes; c__Spirochaetes; o__Spirochaetales; f__Spirochaetaceae; g__Treponema; s__	601	
denovo6 3840	Пропионат в рубце	0,674716416	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia;	602	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo6 53342	Ацетат в рубце	0,503235417	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	603	
denovo7 01155	Пропионат в рубце	0,604131703	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	604	
denovo8 48818	Пропионат в рубце	0,718612527	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	605	
denovo8 77792	Пропионат в рубце	0,516901735	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	606	
denovo8 79882	Пропионат в рубце	0,643555038	Положит.	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Shuttleworthia; s__	607	
denovo8 82840	Пропионат в рубце	0,666185605	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes;	608	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
				c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__		
denovo9 42112	Пропионат в рубце	0,690761443	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	609	
denovo9 42115	Пропионат в рубце	0,668321198	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	610	
denovo9 91831	Пропионат в рубце	0,650983347	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	611	
denovo3 05923	Бутират в рубце	0,439449268	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	612	
denovo3 70057	Ацетат в рубце	0,538400419	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	613	

OTU_ID	Признак хозяина	Размер корреляции	Направл. корреляции	Таксономия	SEQ ID NO:	Передается по наследству ?
denovo3 98343	Бутират в рубце	0,454645617	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	614	
denovo5 06833	Пропионат в рубце	0,513928051	Положит.	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	615	

В таблице 3 обобщенно приведены все наследуемые бактерии, идентифицированные в этом исследовании.

Таблица 3

OUT ID	Таксономия	SEQ ID NO:	Ассоциированные признаки хозяина
denovo100870	Neocallimastigales; Neocallimastigaceae; Neocallimastix; Neocallimastix 1	616	
denovo57586	Neocallimastigales; Neocallimastigaceae; Neocallimastix; Neocallimastix 1; JX184608	617	
denovo1115154	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	618	
denovo1201408	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__flavofaciens	619	

OUT ID	Таксономия	SEQ ID NO:	Ассоциированные признаки хозяина
denovo123585	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	620	
denovo1273092	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__S24-7; g__; s__	621	
denovo1359435	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__RF16; g__; s__	622	Ацетат в рубце, пропионат в рубце
denovo1372339	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	623	
denovo1388751	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	624	
denovo1394963	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__; s__	625	
denovo1432073	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	626	
denovo1501742	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__; g__; s__	627	
denovo1502997	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	628	
denovo1542925	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__; s__	629	
denovo1636556	k__Bacteria; p__Proteobacteria; c__Gammaproteobacteria; o__Aeromonadales; f__Succinivibrionaceae; g__; s__	630	Ацетат в рубце, пропионат в рубце

OUT ID	Таксономия	SEQ ID NO:	Ассоциированные признаки хозяина
denovo1690942	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Bacteroidaceae; g__BF311; s__	631	Молочный жир, ацетат в рубце, рН рубца, пропионат в рубце
denovo1708915	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__ ; s__	632	Ацетат в рубце, пропионат в рубце
denovo1763836	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__ ; s__	633	
denovo1791215	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	634	
denovo1803355	k__Bacteria; p__Lentisphaerae; c__[Lentisphaeria]; o__Victivallales; f__Victivallaceae; g__ ; s__	635	Молочная лактоза, надой, ацетат в рубце, пропионат в рубце
denovo1869934	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus	636	
denovo1988452	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__S24-7; g__ ; s__	637	
denovo2004134	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__ ; s__	638	
denovo2090355	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	639	ВНВ плазмы, бутират в рубце, пропионат в рубце
denovo2090357	k__Bacteria; p__Fibrobacteres; c__Fibrobacteria; o__Fibrobacterales; f__Fibrobacteraceae; g__Fibrobacter; s__succinogenes	640	Ацетат в рубце
denovo2230574	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	641	

OUT ID	Таксономия	SEQ ID NO:	Ассоциированные признаки хозяина
denovo2327084	k__Bacteria; p__Tenericutes; c__Mollicutes; o__Anaeroplasmatales; f__Anaeroplasmataceae; g__Anaeroplasma; s__	642	
denovo2362621	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__; g__ ; s__	643	
denovo244987	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	644	Бутират в рубце
denovo264956	k__Bacteria; p__Verrucomicrobia; c__Verruco-5; o__WCHB1-41; f__RFP12; g__ ; s__	645	Ацетат в рубце, пропионат в рубце
denovo291726	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__S24-7; g__ ; s__	646	
denovo309598	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	647	
denovo470677	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Ruminococcaceae; g__Ruminococcus; s__albus	648	
denovo603054	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__Prevotellaceae; g__Prevotella; s__	649	
denovo642135	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae	650	Бутират в рубце
denovo670462	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Butyrivibrio; s__	651	
denovo706524	k__Bacteria; p__Bacteroidetes; c__Bacteroidia; o__Bacteroidales; f__[Paraprevotellaceae]; g__ ; s__	652	

OUT ID	Таксономия	SEQ ID NO:	Ассоциированные признаки хозяина
denovo789865	k__Bacteria; p__Fibrobacteres; c__Fibrobacteria; o__Fibrobacterales; f__Fibrobacteraceae; g__Fibrobacter; s__succinogenes	653	
denovo815036	k__Bacteria; p__Firmicutes; c__Clostridia; o__Clostridiales; f__Lachnospiraceae; g__Roseburia; s__faecis	654	

В целом, когда на отдельных фермах были выведены сети сосуществования микроорганизмов, стало очевидно, что наследуемые микроорганизмы значительно более связаны, чем ненаследуемые микроорганизмы, что согласуется с центральным положением наследуемых микроорганизмов в сетях сосуществования рубца (фиг. 1С).

Демонстрация здесь наследуемых, взаимодействующих микроорганизмов повышает возможности селекции животных для определенных микробиомов и, таким образом, фенотипических и производственных свойств, при условии, что основной состав может контролировать эти свойства. Сети сосуществования дополнительно исследовали на предмет связи основной численности с фенотипическими результатами.

Обнаруженные в настоящем документе ассоциации чрезвычайно сложны (фигура 2А): 339 микроорганизмов, в основном прокариоты, но также несколько простейших и грибов, ассоциированных с метаболизмом рубца и различными фенотипами хозяина. Полученная сеть (фигура 2А) включала только повторяющиеся корреляции значимости с одинаковой направленностью ($FDR < 0,05$) по меньшей мере на четырех фермах при независимом анализе. Как и следовало ожидать, учитывая пищевую зависимость жвачных животных от VFA, образующихся в результате ферментации в рубце, было обнаружено, что большое количество представителей основного микробиома ассоциировано с такими признаками, как концентрация ацетата и пропионата в рубце, и меньше коррелирует с продуктивными признаками, такими как производство молока и выделение метана (204, 254, 23 и 7 соответственно, фиг. 2В). Среди тех, кто связан с выбросами метана, есть *Succinivibrionaceae*, что подтверждает то, что ранее было обнаружено у крупного рогатого скота (18). Важно отметить, что по сравнению с общим микробиомом рубца прокариотические представители основного микробиома сильно обогащены микроорганизмами, ассоциированными с признаками (отношение шансов 388 и $P < 2,2e^{-16}$ согласно точному критерию Фишера между 332 связанными с признаками и 454

прокариотическими основными представителями; фигура 2С), подчеркивая важность и центральную роль, которую основной микробиом играет в функции хозяина и метаболизме микробиома. Два различных алгоритма машинного обучения применили для прогнозирования метаболизма рубца, рациона и характеристик хозяина на основе состава основного микробиома; гребневая регрессия (19, 20) и алгоритм случайного леса (21, 22) с использованием подходов, основанных на линейной регрессии и дереве принятия решений соответственно. Это позволило авторам настоящего изобретения исследовать степень согласия (r^2) между прогнозируемыми и фактическими значениями (фиг. 2D). Эти инструменты подчеркнули, что основной микробиом очень хорошо объясняет компоненты рациона и метаболиты рубца, при этом содержание пропионата приближается к согласию $r^2 = 0,9$ на некоторых фермах. Важно отметить, что выбросы метана также можно объяснить составом микробиома рубца, значения которого на некоторых фермах достигают $r^2 = 0,4$. Более того, несмотря на меньшую объяснимость, многие признаки хозяина, включая в себя метаболиты плазмы хозяина и состав молока, могут быть в некоторой степени объяснены составом основного микробиома (фиг. 2D). Результаты авторов настоящего исследования также показывают, что основной микробиом имеет более высокую способность прогнозирования, чем генотип животных-хозяев (на основе матрицы геномных взаимоотношений), как и состав рациона. В целом, в обоих алгоритмах машинного обучения наследуемые микроорганизмы в среднем демонстрировали значительно более высокую объясняющую способность для фенотипов хозяина и других экспериментальных переменных по сравнению с другими основными микроорганизмами (фиг. 3, фиг. 4, парный критерий суммы рангов Уилкоксона, $P < 0,005$), что еще раз подчеркивает центральную роль наследуемых микроорганизмов в экологии микроорганизмов рубца и хозяина. Важно отметить, что подавляющее большинство этих микроорганизмов проявляют стабильность во времени, и только небольшая их часть (39, 3 наследуемых и один связанный с признаками) проявляла сезонность, причем большинство из них проявляли это только на одной из ферм.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Настоящий пример показывает, что небольшое количество наследуемых микроорганизмов, определяемых хозяином, вносит большой вклад в объяснение экспериментальных переменных и фенотипов хозяина (фиг. 3), и предлагает программы разведения/генетические программы на основе микробиома, чтобы обеспечить устойчивое решение для повышения эффективности и снижения выбросов от жвачных сельскохозяйственных животных. Основываясь на генетических детерминантах

наследуемых микроорганизмов, можно оптимизировать их численность с помощью программ разведения. Другим и, возможно, более непосредственным применением этих данных может быть изменение колонизации в раннем возрасте - фактора, который, как было показано, влияет на состав и активность микробиома в более позднем возрасте (23-25). Инокуляция ключевых основных видов, связанных с эффективностью корма или выбросами метана, в качестве подхода с прецизионными пробиотиками может рассматриваться как способ дополнить наследуемый микробиом в направлении оптимизации функции рубца.

Настоящее исследование было сосредоточено на двух молочных породах крупного рогатого скота, но результаты, вероятно, применимы к мясным животным и другим видам жвачных животных. Учитывая большое значение рациона для производительности и состава микробиома рубца, в таких программах следует уделять особое внимание возможным режимам кормления. В этом контексте, отслеживание общего прогностического воздействия идентифицированных наследуемых микроорганизмов, ассоциированных с признаками, на производственные показатели должно привести к более эффективному и экологически безопасному животноводству жвачных животных.

Хотя настоящее изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами осуществления, очевидно, что специалистам в настоящей области техники будут очевидны многие альтернативы, модификации и вариации. Соответственно, предусмотрено, что охватываются все такие альтернативы, модификации и вариации, которые соответствуют сущности и широкому объему прилагаемой формулы изобретения.

Все публикации, патенты и заявки на выдачу патента, упомянутые в настоящем описании, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на выдачу патента были конкретно и отдельно указаны для включения в настоящее описание посредством ссылки. Кроме того, цитирование или идентификация любой ссылки в настоящей заявке не должны рассматриваться как допущение того, что такая ссылка доступна в качестве предшествующего уровня техники для настоящего изобретения. В той мере, в какой используются заголовки разделов, они не должны толковаться как обязательно ограничивающие. Кроме того, любой(ые) приоритетный(е) документ(ы) настоящей заявки настоящим полностью включен(ы) в настоящий документ посредством ссылки

ССЫЛКИ

1. H. Steinfeld, P. Gerber, T. Wassenaar, V. Caste, M. Rosales, C. de Haan C, 'Livestock's Long Shadow.' (FAO, Rome, 2006).
2. P.R. Myer, T.P. Smith, J.E. Wells, L.A. Kuehn, H.C.I. Freetly, Rumen microbiome from steers differing in feed efficiency. *Plos One* **10**, e0129174 (2015).
3. S.K. Shabat, G. Sasson, A. Doron-Faigenboim, T. Durman, S. Yaacoby, M.E. Berg Miller, B.A. White, N. Shterzer, I. Mizrahi, Specific microbiome-dependent mechanisms underlie the energy harvest efficiency of ruminants. *ISME J.* **10**, 2958-72 (2016).
4. G. Henderson, F. Cox, S. Ganesh, A. Jonker, W. Young, P.H. Janssen. Rumen microbial community composition varies with diet and host, but a core microbiome is found across a wide geographical range. *Sci. Rep.* **5**, 14567 (2015).
5. I. Mizrahi, *The Prokaryotes*. (Springer Berlin Heidelberg, 2013).
6. A.G. Williams, G. S. Coleman, *The rumen microbial ecosystem*, (Chapman & Hall, London, 1997).
7. C. J. Newbold, G. de la Fuente, A. Belanche, E. Ramos-Morales, E. N. R. McEwan, The role of ciliate protozoa in the rumen. *Front. Microbiol.* **6**, 1313 (2015).
8. R. J. Gruninger, A. K. Puniya, T.M. Callaghan, J.E. Edwards, N. Youssef, S.S. Dagar, K. Fliegerová, G.W. Griffith, R. Forster, A. Tsang, T. McAllister, M.S. Elshahed, Anaerobic fungi (phylum Neocallimastigomycota): advances in understanding their taxonomy, life cycle, ecology, role and biotechnological potential. *FEMS Microbiol. Ecol.* **90**, 1-17 (2014).
9. P.H. Janssen, M. Kirs, Structure of the archaeal community of the rumen. *Appl. Environ. Microbiol.* **74**, 3619-3625 (2008).
10. D.P. Morgavi, E. Rathahao-Paris, M. Popova, J. Bocard, K.F. Nielsen, H. Boudra, Rumen microbial communities influence metabolic phenotypes in lambs. *Front. Microbiol.* **6**, 1060 (2015).
11. B. J. Hayes, K. A. Donoghue, C. M. Reich, B. A. Mason, T. Bird-Gardiner, R. M. Herd, P. F. Arthur, Genomic heritabilities and genomic estimated breeding values for methane traits in Angus cattle. *J. Anim. Sci.* **94**, 902-908 (2016).
12. R. Roehe, R.J. Dewhurst, C.A. Duthie, J.A. Rooke, N. McKain, D.W. Ross, J.J. Hyslop, A. Waterhouse, T.C. Freeman, M. Watson, R.J. Wallace, Bovine host genetic variation influences rumen microbial methane production with best selection criterion for low methane emitting and efficiently feed converting hosts based on metagenomic gene abundance. *PLoS Genet.* **12**, e1005846 (2016).

13. J. A. Rooke, R.J. Wallace, C.A. Duthie, N. McKain, S.M. de Souza, J.J. Hyslop, D.W. Ross, T. Waterhouse, R. Roehe, Hydrogen and methane emissions from beef cattle and their rumen microbial community vary with diet, time after feeding and genotype. *Br. J Nutr.* **112**, 398 (2014).
14. J. K. Goodrich, S. C. Di Rienzi, A. C. Poole, O. Koren, W. A. Walters, J. G. Caporaso, R. Knight, R. E. Ley, Conducting a microbiome study. *Cell* **158**, 250-262 (2014).
15. G. Sasson, S. Kruger Ben-Shabat, E. Seroussi, A. Doron-Faigenboim, N. Shterzer, S. Yaacoby, M. E. Berg Miller, B. A. White, E. Halperin, I. Mizrahi Heritable bovine rumen bacteria are phylogenetically related and correlated with the cow's capacity to harvest energy from its feed. *MBio.* **8**, (2017).
16. A. C. Martiny, K. Treseder, G. Pusch, Phylogenetic conservatism of functional traits in microorganisms. *ISME J* **7**, 830 (2013).
17. J. E. Edwards, N. R. McEwan, A. J. Travis, R. J. Wallace, 16S rDNA library-based analysis of ruminal bacterial diversity. *Antonie van Leeuwenhoek* **86**, 263 (2004).
18. R.J. Wallace, J.A. Rooke, N. McKain, C.A. Duthie, J.J. Hyslop, D. W. Ross, A. Waterhouse, M. Watson, R. Roehe, The rumen microbial metagenome associated with high methane production in cattle. *BMC Genomics* **16**, 839 (2015).
19. D.W. Marquardt, D.S. Ronald "Ridge regression in practice." *The American Statistician* **29.1**, 3-20 (1975).
20. J. Friedman, T. Hastie, R. Tibshirani. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J. Statist. Software* **33.1**, 1. (2010).
21. A. Liaw, M. Wiener, Classification and regression by randomForest. *R News* **2**, 18-22 (2002).
22. L. Breiman, Random forests. *Machine Learning* **45**, 5-32 (2001).
23. D. R. Yáñez-Ruiz, B. Macías, E. Pinloche, C. J. Newbold. The persistence of bacterial and methanogenic archaeal communities residing in the rumen of young lambs. *FEMS Microbiol. Ecol.* **72**, 272–278. (2010).
24. C. Foditsch, R.V. Pereira, E. K. Ganda, M. S. Gomez, E. C. Marques, T. Santin, R. C. Bicalho, Oral administration of *Faecalibacterium prausnitzii* decreased the incidence of severe diarrhea and related mortality rate and Increased weight gain in preweaned dairy heifers. *Plos One* **10**, e0145485 (2015).
25. D. R. Yanez-Ruiz, L. Abecia, C. J. Newbold, Manipulating rumen microbiome and fermentation through interventions during early life: a review. *Front. Microbiol.* **6**, 1133 (2015).
26. P.C. Garnsworthy, J. Craigon, J. Hernandez-Medrano, N. Saunders, On-farm methane measurements during milking correlate with total methane production by individual dairy cows. *J. Dairy Sci.* **95**, 3166-3180 (2012).

27. Y. Unal, P.C. Garnsworthy, Estimation of intake and digestibility of forage-based diets in group-fed dairy cows using alkanes as markers. *J. Agri. Sci.* **133**, 419-425 (1999).
28. P. Bani, F. Piccioli Cappelli, A. Minuti, V. Ficuciello, V. Lopreiato, P. C. Garnsworthy and E. Trevisi, Estimation of dry matter intake by n-alkanes in dairy cows fed TMR: effect of dosing technique and faecal collection time. *Animal Prod. Sci.* **54**, 1747-1751 (2014).
29. M.J. Playne, Determination of ethanol, volatile fatty acids, lactic and succinic acids in fermentation liquids by gas chromatography. *J. Sci. Food Agric.* **36**, 638-644 (1985).
30. Z. Yu, M. Morrison, Improved extraction of PCR-quality community DNA from digesta and fecal samples. *BioTechniques* **36**, 808-812 (2004).
31. T. Riaz, W. Shehzad, A. Viari, F. Pompanon, P. Taberlet, E. Coissac, ecoPrimers: inference of new DNA barcode markers from whole genome sequence analysis. *Nucl. Acids Res.* **39**, e145-e145 (2011).
32. F. Boyer, C. Mercier, A. Bonin, B. Y. Le, P. Taberlet, E. Coissac, obitools: a unix-inspired software package for DNA metabarcoding. *Mol. Ecol. Resources* **16**, 176-182 (2016).
33. P.C. Garnsworthy, J. Craigon, J. Hernandez-Medrano, N. Saunders, Variation among individual dairy cows in methane measurements made on farm during milking. *J. Dairy Sci.* **95**, 3181-3189 (2012).
34. P. Huhtanen, E. Cabezas-Garcia, S. Utsumi, S. Zimmerman, Comparison of methods to determine methane emissions from dairy cows in farm conditions. *J. Dairy Sci.* **98**, 3394-3409 (2015).
35. E. Negussie, J. Lehtinen, P. Mantysaari, A. R. Bayat, A. E. Liinamo, E. A. Mantysaari, M. H. Lidauer, Non-invasive individual methane measurement in dairy cows. *Animal* **11**, 890-899 (2017).
36. J. Skinner, R. Brown, L. Roberts, Bovine haptoglobin response in clinically defined field conditions. *Veter. Rec.* **128**, 147-149 (1991).
37. H. Maeda, C. Fujimoto, Y. Haruki, T. Maeda, S. Koikeguchi, M. Petelin, S. Takashiba, Quantitative real-time PCR using TaqMan and SYBR Green for *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *tetQ* gene and total bacteria. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **39**, 81-86 (2003).
38. Z. Fuller, P. Louis, A. Mihajlovski, V. Rungapamestry, B. Ratcliffe, A.J. Duncan, Influence of cabbage processing methods and prebiotic manipulation of colonic microflora on glucosinolate breakdown in man. *Br. J. Nutr.* **98**, 364-372 (2007).
39. C. Ramirez-Farias, K. Slezak, Z. Fuller, A. Duncan, G. Holtrop, P. Louis, Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br. J. Nutr.* **101**, 541-550 (2009).

40. S.E. Hook, K.S. Northwood, A.D.G. Wright, B.W. McBride, Long-term monensin supplementation does not significantly affect the quantity or diversity of methanogens in the rumen of the lactating dairy cow. *Appl. Environ. Microbiol.* **75**, 374-380 (2009).
41. J. T. Sylvester, S. K. Karnati, Z. Yu, M. Morrison, J. L. Firkins, Development of an assay to quantify rumen ciliate protozoal biomass in cows using real-time PCR. *J. Nutr.* **134**, 3378-3384 (2004).
42. J. G. Caporaso, J. Kuczynski, J. Stombaugh, K. Bittinger, F. D. Bushman, E. K. Costello, N. Fierer, A. G. Pena, J. K. Goodrich, J. I. Gordon, G. A. Huttley, S. T. Kelley, D. Knights, J. E. Koenig, R. E. Ley, C. A. Lozupone, D. McDonald, B. D. Muegge, M. Pirrung, J. Reeder, J. R. Sevinsky, P.J. Turnbaugh, W. A. Walters, J. Widmann, T. Yatsunenko, J. Zaneveld, R. Knight. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nature Meth.* **7**, 335-336 (2010).
43. R. C. Edgar, Search and clustering orders of magnitude faster than BLAST. *Bioinformatics* **26**, 2460-2461 (2010).
44. J. R. Cole, Q. Wang, J. A. Fish, B. Chai, D. M. McGarrell, Y. Sun, C. T. Brown, A. Porras-Alfaro, C. R. Kuske, J. M. Tiedje. Ribosomal Database Project: data and tools for high throughput rRNA analysis. *Nucl. Acids Res.* **42**, D633-D642 (2014).
45. T. Z. DeSantis, P. Hugenholtz, N. Larsen, M. Rojas, E. L. Brodie, K. Keller, T. Huber, D. Dalevi, P. Hu, G. L. Andersen. Greengenes, a chimera-checked 16S rRNA gene database and workbench compatible with ARB. *Appl. Environ. Microbiol.* **72**, 5069-5072 (2006).
46. C. Quast, E. Pruesse, P. Yilmaz, J. Gerken, T. Schweer, P. Yarza, J. Peplies, F. O. Glockner. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucl. Acids Res.* **41**, D590-D596 (2012).
47. C. Koetschan, S. Kittelmann, J. Lu, D. Al-Halbouni, G. N. Jarvis, T. Muller, M. Wolf, P. H. Janssen. Internal transcribed spacer 1 secondary structure analysis reveals a common core throughout the anaerobic fungi (Neocallimastigomycota). *PloS One* **9**, e91928 (2014).
48. R Core Team R: A Language and Environment for Statistical Computing. (2015).
49. Y. Benjamini, Y. Hochberg, Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J. Royal Stat. Soc. Series B (Methodological)* **57**, 289-300 (1995).
50. D. V. Zaykin, Optimally weighted Z-test is a powerful method for combining probabilities in meta-analysis. *J. Evol. Biol.* **24**, 1836-1841 (2011).
51. R. Rosenthal, Combining results of independent studies. *Psychol. Bull.* **85**, 185 (1978).
52. Michael Dewey (2018). metap: meta-analysis of significance values. R package version 1.0.

53. Max Kuhn. Contributions from Jed Wing, Steve Weston, Andre Williams, Chris Keefer, Allan Engelhardt, Tony Cooper, Zachary Mayer, Brenton Kenkel, the R Core Team, Michael Benesty, Reynald Lescarbeau, Andrew Ziem, Luca Scrucca, Yuan Tang, Can Candan and Tyler Hunt. (2018). caret: Classification and Regression Training. R package version 6.0-80. [www\(dot\)CRAN.R-project\(dot\)org/package=caret](http://www(dot)CRAN.R-project(dot)org/package=caret).
54. S. Purcell, B. Neale, K. Todd-Brown, L. Thomas, M. A. Ferreira, D. Bender, J. Maller, P. Sklar, P. I. de Bakker, M. J. Daly, P. C. Sham. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Human Gen.* **81**, 559-575 (2007).
55. X. Zheng, snpgdsGRM: Genetic Relationship Matrix (GRM) for SNP genotype data. In 'SNPRelate: Parallel Computing Toolset for Relatedness and Principal Component Analysis of SNP Data' Version 1.14.0.
56. Carter T. Butts (2018). yacca: Yet Another Canonical Correlation Analysis Package. R package version 1.1.1. [www\(dot\)CRAN.R-project\(dot\)org/package=yacca](http://www(dot)CRAN.R-project(dot)org/package=yacca).
57. J. Yang, S. H. Lee, M. E. Goddard, P. M. Visscher, GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *Amer. J. Human Genet.* **88**, 76-82 (2011).
58. J. Yang, B. Benyamin, B. P. McEvoy, S. Gordon, A. K. Henders, D. R. Nyholt, P. A. Madden, A. C. Heath, N. G. Martin, G. W. Montgomery, M. E. Goddard, P. M. Visscher. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. *Nature Genetics* **42**, 565-569 (2010).
59. R. Schweiger, E. Fisher, E. Rahmani, L. Shenhav, S. Rosset, E. Halperin Using stochastic approximation techniques to efficiently construct confidence intervals for heritability. *J. Comput. Biol.* **25**, 794-808 (2018).
60. Z. D. Kurtz, C. L. Muller, E. R. Miraldi, D. R. Littman, M. J. Blaser, R. A. Bonneau. Sparse and compositionally robust inference of microbial ecological networks. *PLoS Comput. Biol.* **11**, e1004226 (2015).
61. K. Katoh, K. Misawa, K. I. Kuma, T. Miyata, MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform. *Nucl. Acids Res.* **30**, 3059-3066 (2002).
62. K. Katoh, D. M. Standley, MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Molec. Biol. Evol.* **30**, 772-780 (2013).
63. M. N. Price, P. S. Dehal, A. P. Arkin, FastTree: computing large minimum evolution trees with profiles instead of a distance matrix. *Molec. Biol. Evol.* **26**, 1641-1650 (2009).
64. M. N. Price, P. S. Dehal, A. P. Arkin, FastTree 2—approximately maximum-likelihood trees for large alignments. *PloS One* **5**, e9490 (2010).

65. R.J. Wallace, C.A. McPherson. Factors affecting the rate of breakdown of bacterial protein in rumen fluid. *Br. J. Nutr.* **58**, 313-323 (1987).
66. R.A. Leng, J.V. Nolan, Nitrogen metabolism in the rumen. *J. Dairy Sci.* **67**, 1072-1089 (1984).
67. C.J. Newbold, K. Hillman, The effect of ciliate protozoa on the turnover of bacterial and fungal protein in the rumen of sheep. *Lett. Appl. Microbiol.* **11**, 100-102 (1990).
68. I. Tapio, T.J. Snelling, F. Strozzi, R.J. Wallace, The ruminal microbiome associated with methane emissions from ruminant livestock. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* **8**, 7 (2017).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ отбора жвачного животного, обладающего желательным наследственным признаком, предусматривающий проведение анализа в микробиоме животного в отношении количества по меньшей мере одной наследуемой бактерии, которая ассоциирована с указанным наследственным признаком, при этом количество указанной наследуемой бактерии указывает на то, обладает ли животное желательным наследственным признаком, при этом указанная наследуемая бактерия относится к любой из операционных таксономических единиц (OTU), представленных в таблице 1, причем признак представляет собой признак, соответствующий указанной по меньшей мере одной наследуемой бактерии, как представлено в таблице 1, тем самым осуществляя отбор жвачного животного, обладающего желательным наследственным признаком.

2. Способ регулирования стада жвачных животных, предусматривающий следующее:

(а) проведение анализа в микробиоме жвачного животного стада в отношении количества по меньшей мере одной наследуемой бактерии, которая ассоциирована с указанным наследственным признаком, при этом количество указанной наследуемой бактерии указывает на то, что животное обладает нежелательным наследственным признаком, при этом указанная наследуемая бактерия относится к любой из операционных таксономических единиц (OTU), представленных в таблице 1, причем признак представляет собой признак, соответствующий указанной по меньшей мере одной наследуемой бактерии, как представлено в таблице 1; и

(b) удаление животного с указанным нежелательным признаком из стада.

3. Способ по пп. 1 или 2, при котором указанная наследуемая бактерия относится к семейству *lachnospiraceae* или роду *prevotella*.

4. Способ по пп. 1 или 2, при котором жвачное животное представляет собой корову.

5. Способ по любому из пп. 1-4, дополнительно предусматривающий применение отобранного животного или его потомства для разведения.

6. Способ по любому из пп. 1-5, при котором указанный анализ количества осуществляют путем анализа экспрессии по меньшей мере одного гена генома указанной по меньшей мере одной бактерии.

7. Способ по любому из пп. 1-6, при котором указанный анализ количества осуществляют путем секвенирования ДНК, полученной из образца указанного микробиома.

8. Способ по любому из пп. 1-7, при котором указанный микробиом содержит микробиом рубца или фекальный микробиом.

9. Способ разведения жвачного животного, предусматривающий разведение жвачного животного, отобранного согласно способам по любому из пп. 1-8, тем самым осуществляя разведение жвачного животного.

10. Способ по п. 9, при котором когда указанное жвачное животное, которое было отобрано, является самкой жвачного животного, способ предусматривает искусственное осеменение указанной самки жвачного животного спермой от самца жвачного животного.

11. Способ по п. 10, при котором указанный самец жвачного животного был отобран согласно способам по любому из пп. 1-8.

12. Способ по п. 9, при котором когда отобранное жвачное животное представляет собой самца жвачного животного, способ предусматривает осеменение самки жвачного животного спермой указанного самца жвачного животного.

13. Способ увеличения количества жвачных животных, обладающих желательным микробиомом, предусматривающий разведение самца и самки указанных жвачных животных, при этом микробиом рубца любого из указанных самцов и/или указанных самок жвачных животных содержит наследуемый микроорганизм, характеризующийся OTU, как представлено в таблице 3, выше заданного уровня, тем самым увеличивая количество жвачных животных, обладающих желательным микробиомом.

14. Способ по п. 13, при котором указанный наследуемый микроорганизм ассоциирован с наследственным признаком.

15. Способ изменения признака жвачного животного, предусматривающий введение жвачному животному микробиологической композиции, которая содержит по меньшей мере один микроорганизм, характеризующийся операционной таксономической единицей (OTU), представленной в таблице 2, и характеризующийся последовательностью 16S рПНК, как представлено в SEQ ID NO: 38-50 и 314-615, тем самым изменяя признак жвачного животного, при этом микробиологическая композиция не содержит микробиом жвачного животного, причем признак представляет собой признак, соответствующий указанному по меньшей мере одному микроорганизму, как представлено в таблице 2.

16. Способ по п. 15, при котором указанная микробиологическая композиция содержит не больше чем 20 видов микроорганизмов.

17. Способ по п. 15, при котором указанная микробиологическая композиция содержит не больше чем 50 видов микроорганизмов.

18. Способ по п. 15, при котором указанный по меньшей мере один микроорганизм характеризуется OTU, представленной в таблице 1.

19. Способ изменения признака жвачного животного, предусматривающий введение жвачному животному средства, которое специфически отрицательно регулирует OTU, представленную в таблице 2, тем самым изменяя признак жвачного животного, причем признак представляет собой признак, соответствующий указанному по меньшей мере одному микроорганизму, как представлено в таблице 2.

20. Способ по п. 19, при котором указанный по меньшей мере один микроорганизм характеризуется последовательностью 16S рПНК, как представлено в SEQ ID NO: 7-37 и 51-313.

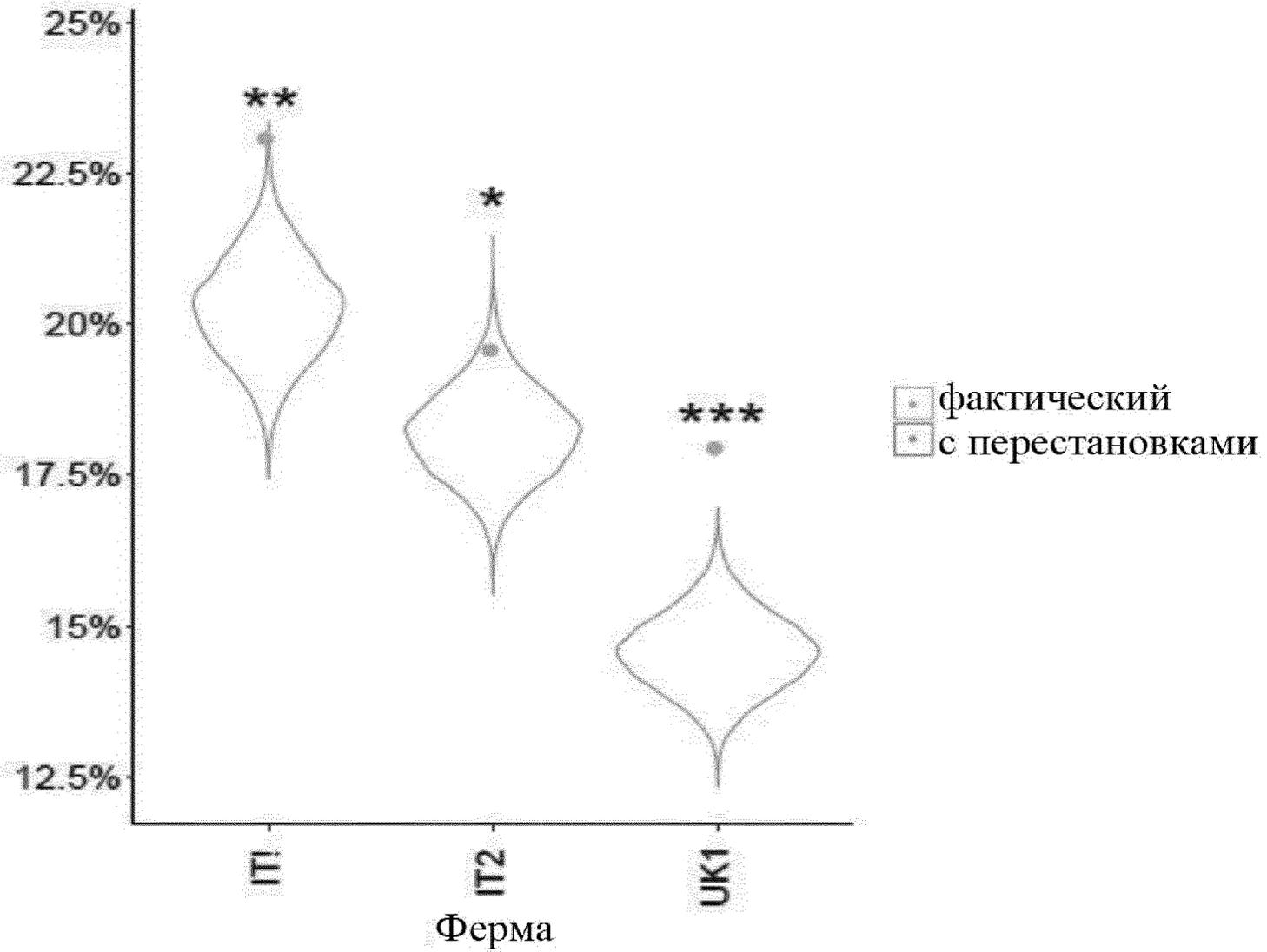
21. Способ по п. 19, при котором указанный по меньшей мере один микроорганизм характеризуется OTU, представленной в таблице 1.

22. Микробиологическая композиция, содержащая по меньшей мере один микроорганизм, характеризующийся OTU, представленной в таблице 2, причем микробиологическая композиция не является микробиомом.

23. Микробиологическая композиция по п. 22, содержащая не больше чем 15 видов бактерий.

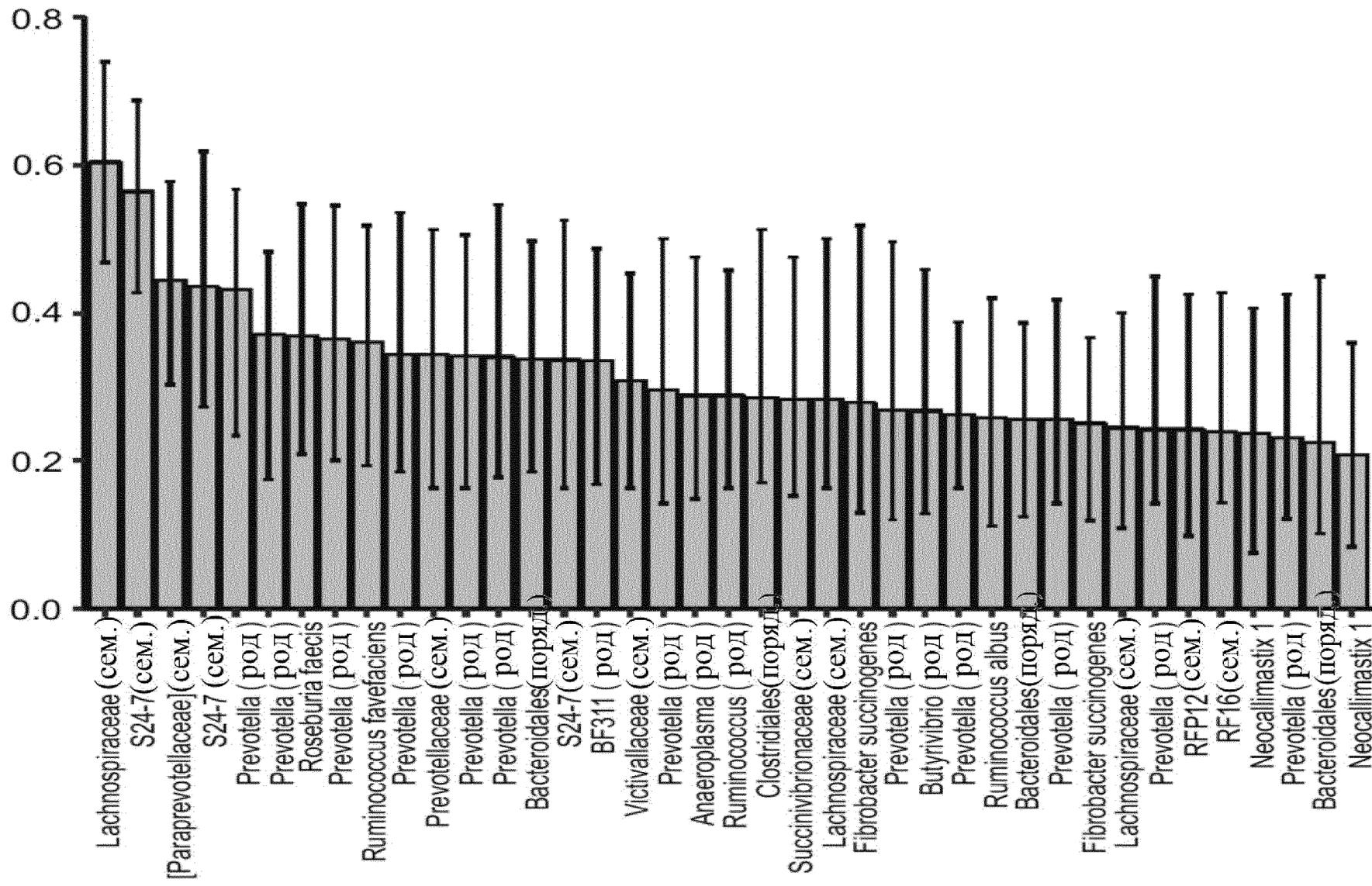
24. Микробиологическая композиция по п. 22, содержащая не больше чем 20 видов бактерий.

Доля OTU всеобщих основных
видов, объясняемых генотипами



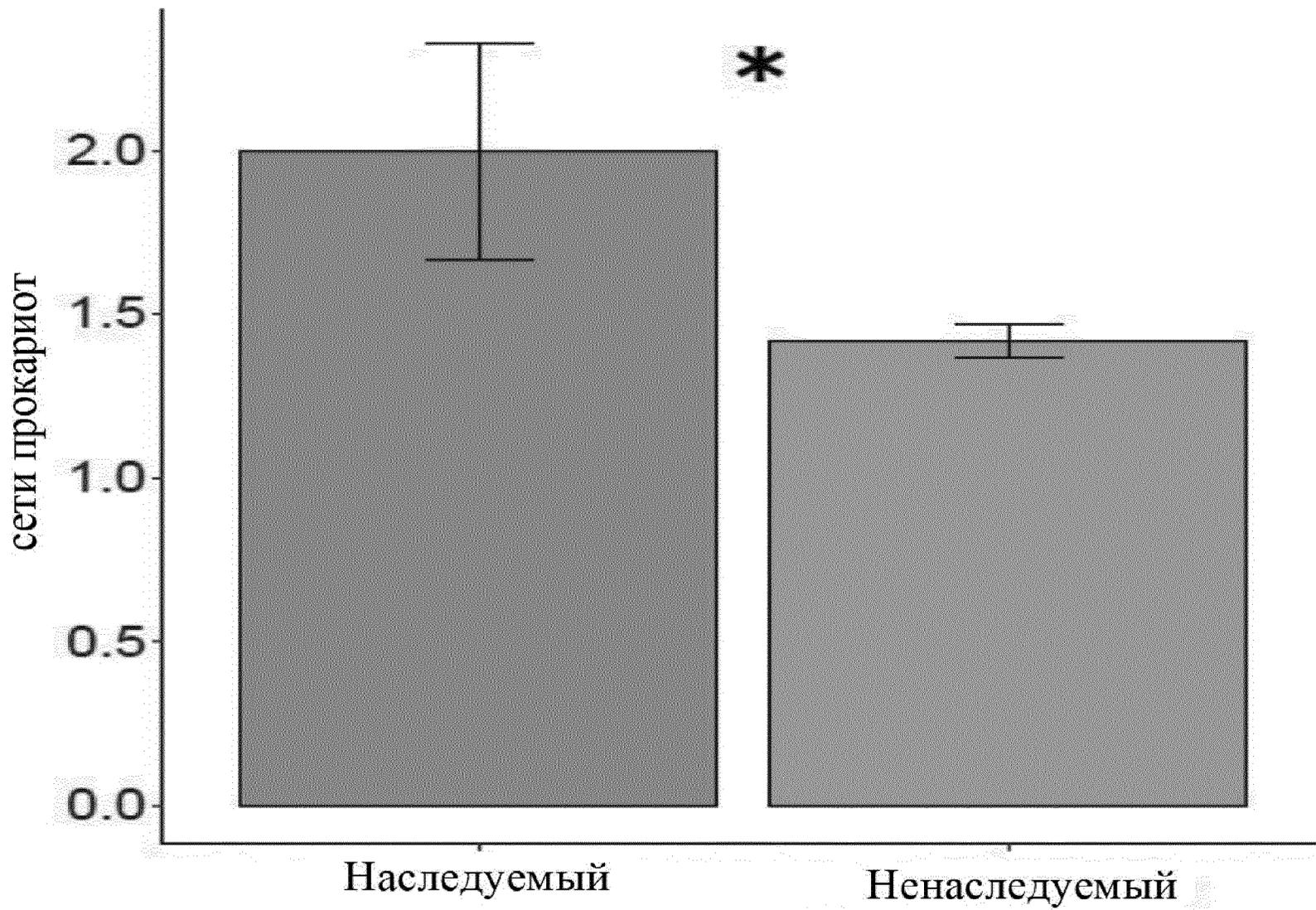
ФИГУРА 1А

Оценка наследуемости (h^2) с 95% С.И.

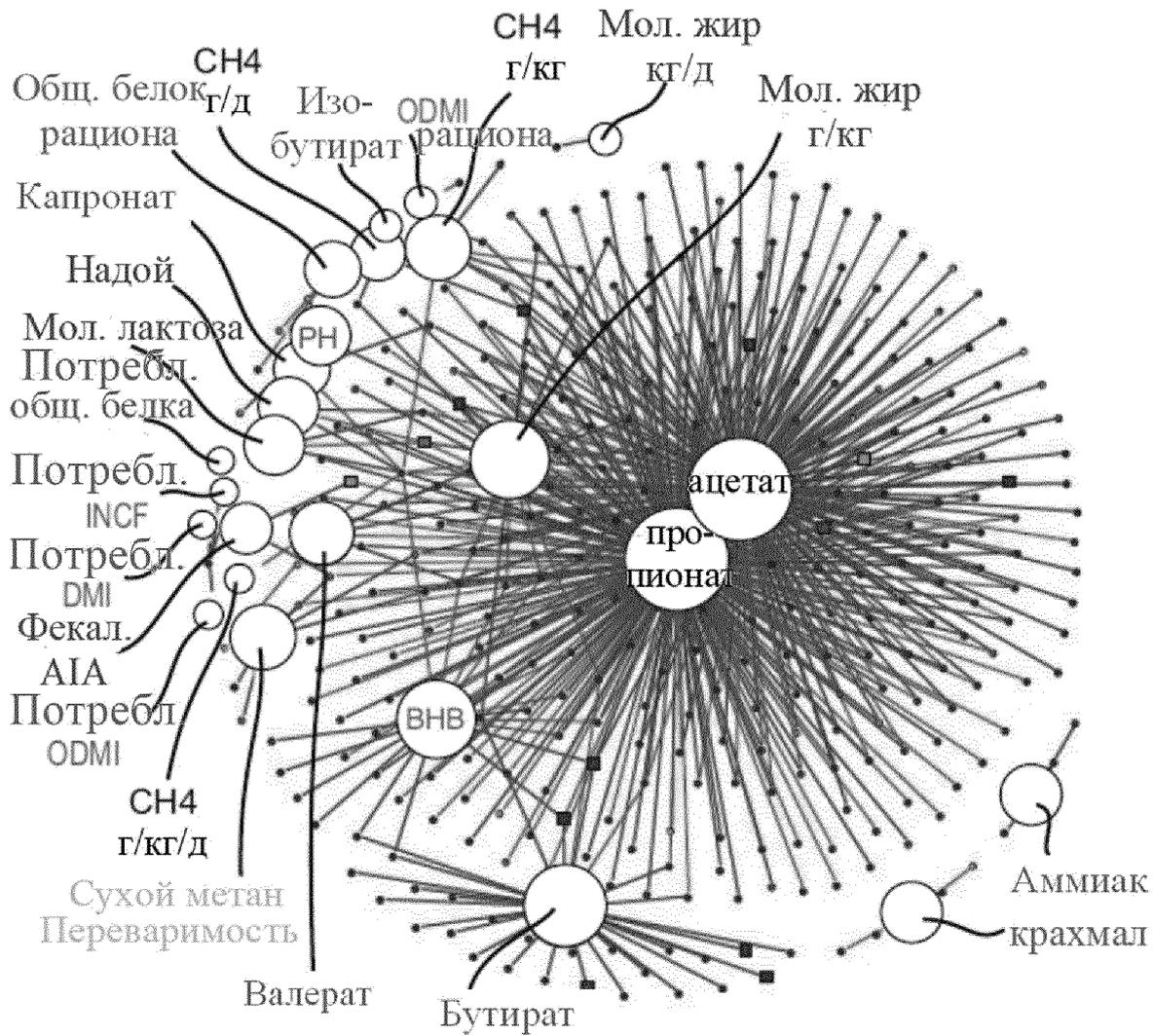


ФИГУРА 1В

Количество взаимоотношений на один
микроорганизм (взаимосвязь) в пределах
сети прокариот

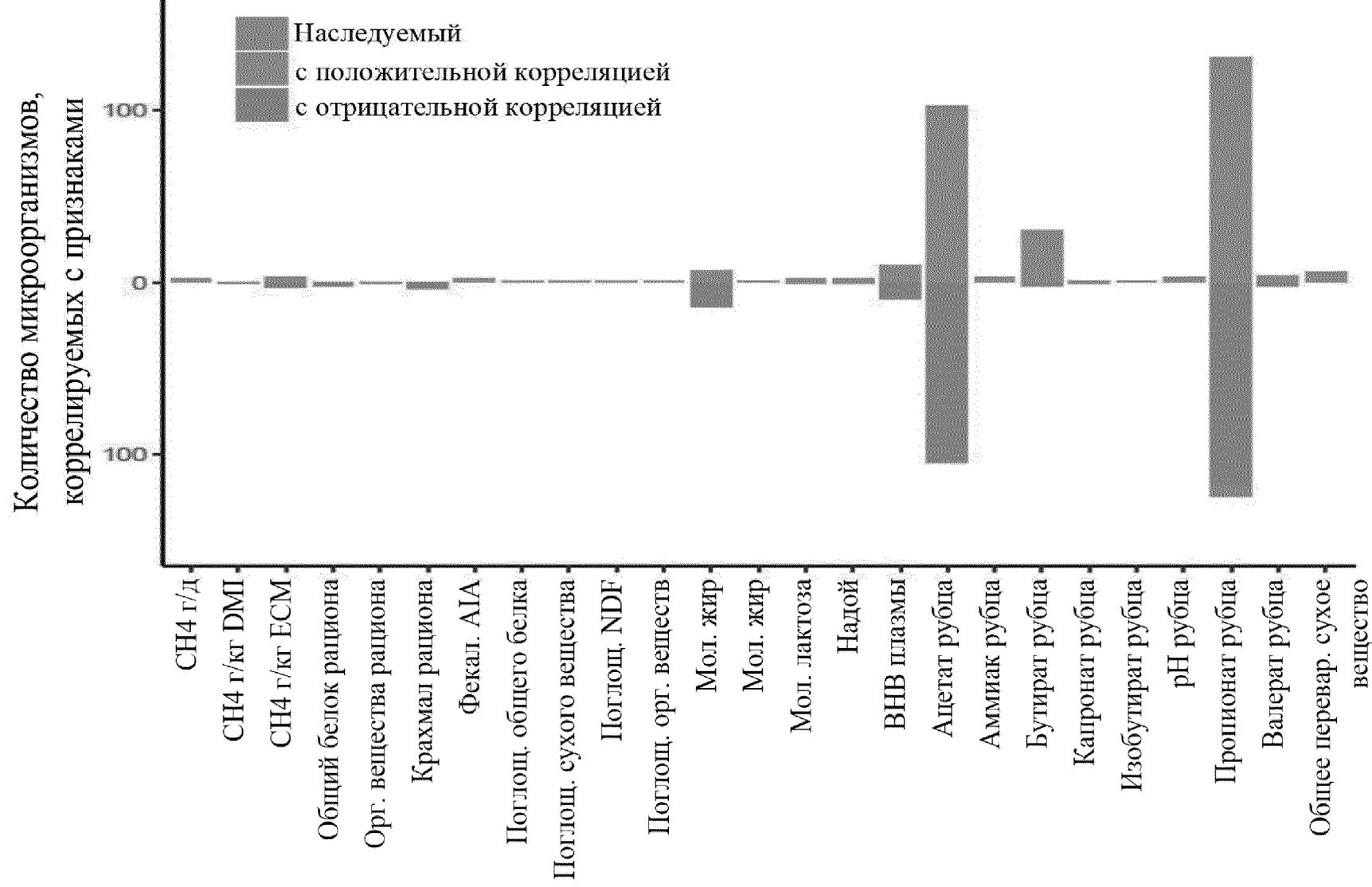


ФИГУРА 1С

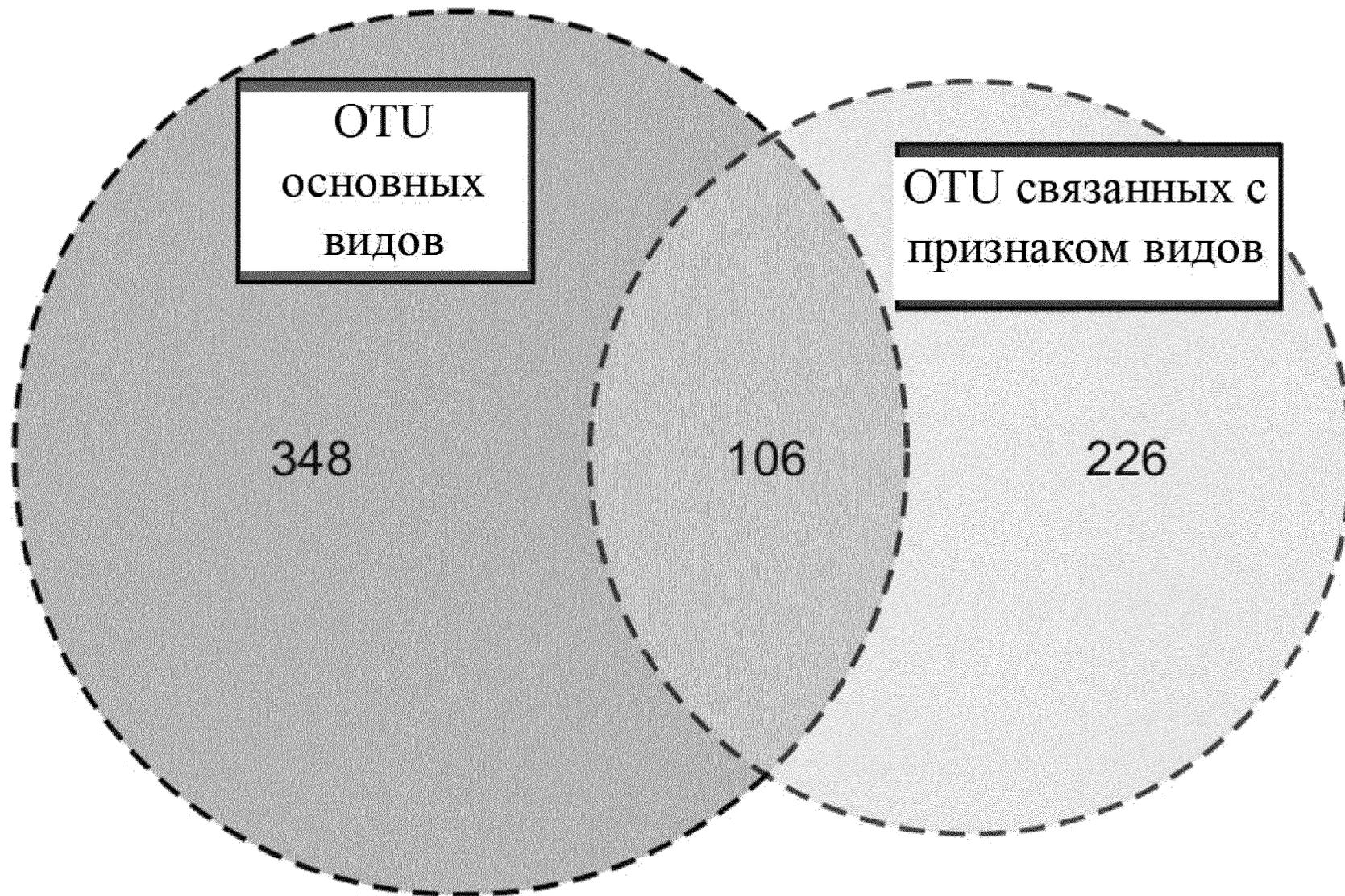


Категория признака	Порядок микроорганизмов	Домен микроорганизмов
Физиология животного	● Aeromonadales	● прокариоты
CO2	● Anaeroplasmatales	* грибы
Рацион	● Bacteroidales	+ простейшие
Переваримость	● Caecomyces	Ассоциация с хозяином
Эффективность	● Clostridiales	■ Наследуемые
Фекальные метаболиты	● Coriobacteriales	● Ненаследуемые
Потребление пищи	● Trichostomatia	
Продукция метана	● Entodinium	
Продукция молока	● Desulfovibrionales	
Метаболиты плазмы	● Eridomicrobia	
Метаболиты рубца	● Fibrobacterales	
	● Gammaproteobacteria	
	● Neocallimastix	
	● Rickettsiales	
	● Spirochaetales	
	● Victivallales	
	● WCHB1-41	
	● Z20	

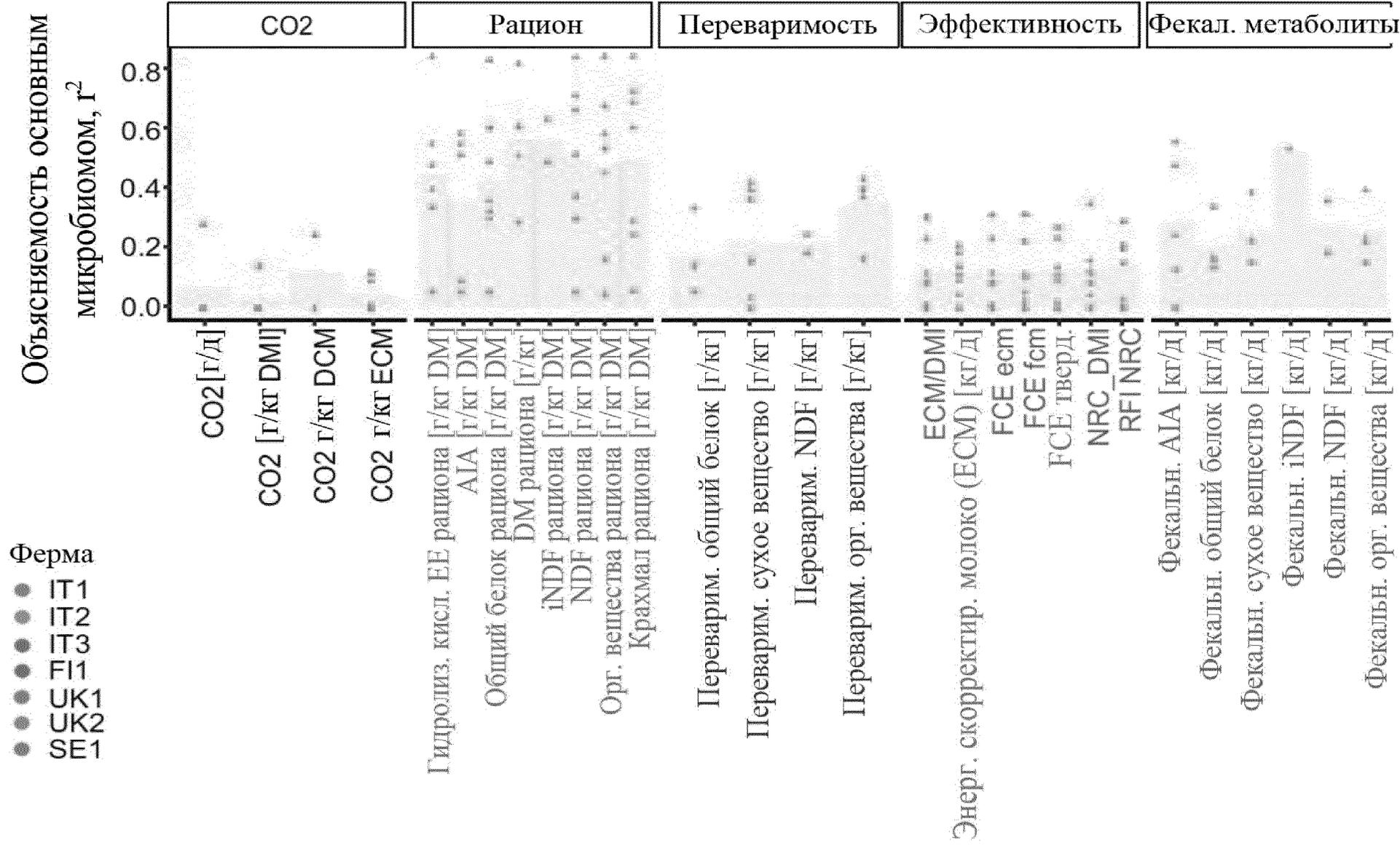
ФИГУРА 2А



ФИГУРА 2В



ФИГУРА 2С



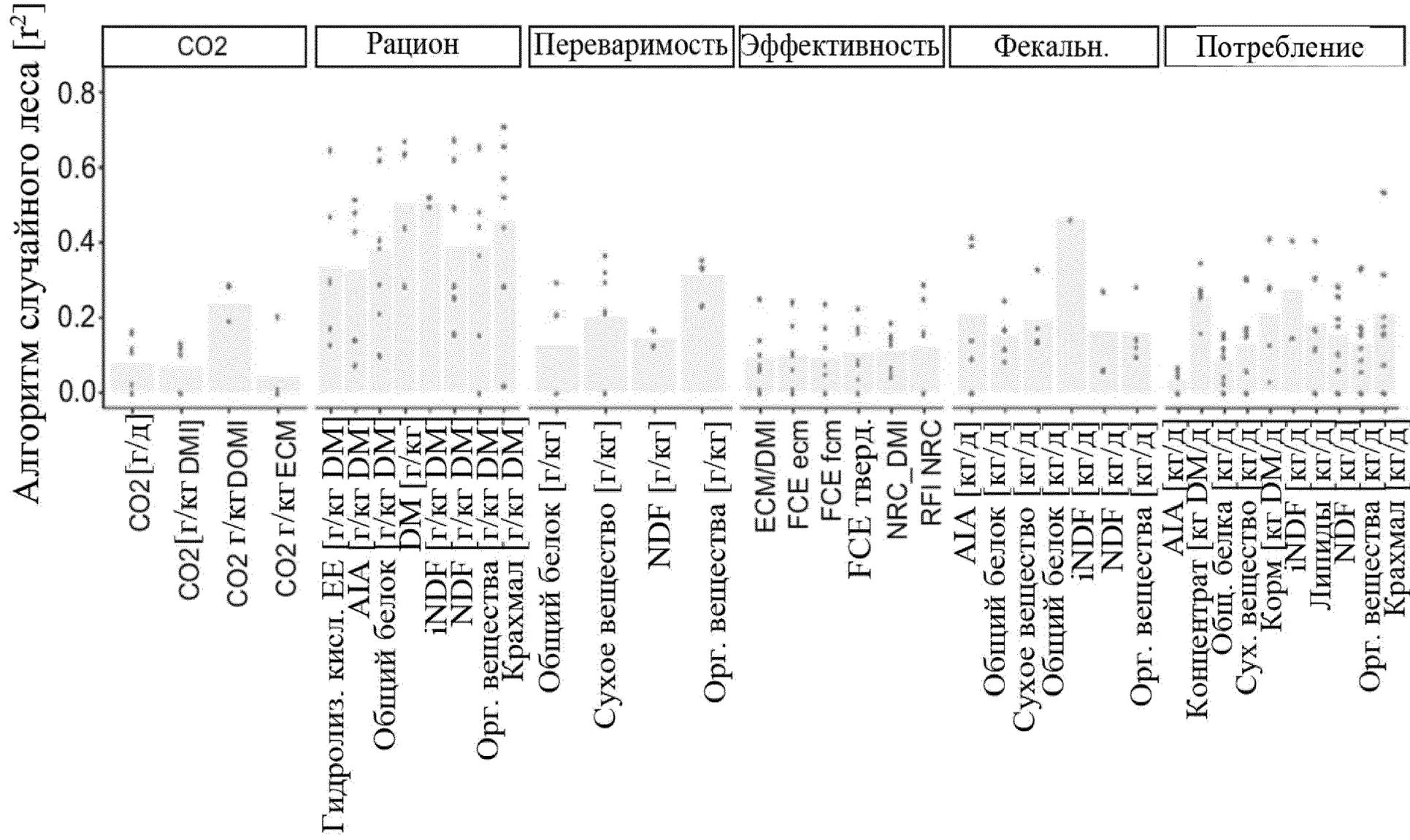
ФИГУРА 2D

Потребл. корма	Продукц. метана	Продукц. молока	Другие параметры	Метабол. плазмы	Физиол. рубца
Потребл. АІА [кг/д]					
Потребл. концентрата [кг DM/д]					
Потребл. общ. белка [кг/д]					
Потребл. сух. вещества [кг/д]					
Потребл. корма [кг DM/д]					
Потребл. iNDF [кг/д]					
Потребл. липидов [кг/д]					
Потребл. NDF [кг/д]					
Потребл. орг. вещества [кг/д]					
Потребл. крахмала [кг/д]					
	CH4 [Г/д]				
	CH4 [Г/кг DMІ]				
	CH4 [Г/кг DOMІ]				
	CH4 [Г/кг ЕСM]				
Мол. жир [Г/кг]					
Мол. жир [кг/д]					
Мол. FCM [кг/д]					
Молоко [кг/д]					
Мол. лактоза [Г/кг]					
Мол. лактоза [кг/д]					
Мол. белок [Г/кг]					
Мол. белок [кг/д]					
Мочевина-N молока [мг/100 мл]					
			Дни лактации		
			Кол-во лактаций		
			Живая масса [кг]		
Альбумин [ммоль/л]					
ВНВ [ммоль/л]					
Глюкоза крови [ммоль/л]					
Холестерин [ммоль/л]					
Креатинин [ммоль/л]					
Гаптоглобулин [ммоль/л]					
NEFA [ммоль/л]					
Мочевина [ммоль/л]					
			Ацетат		
			Аммиак		
			Бутират		
			Каронат		
			Изобутират		
			Изовалерат		
			Пропионат		
			pH рубца		
			Валерат		

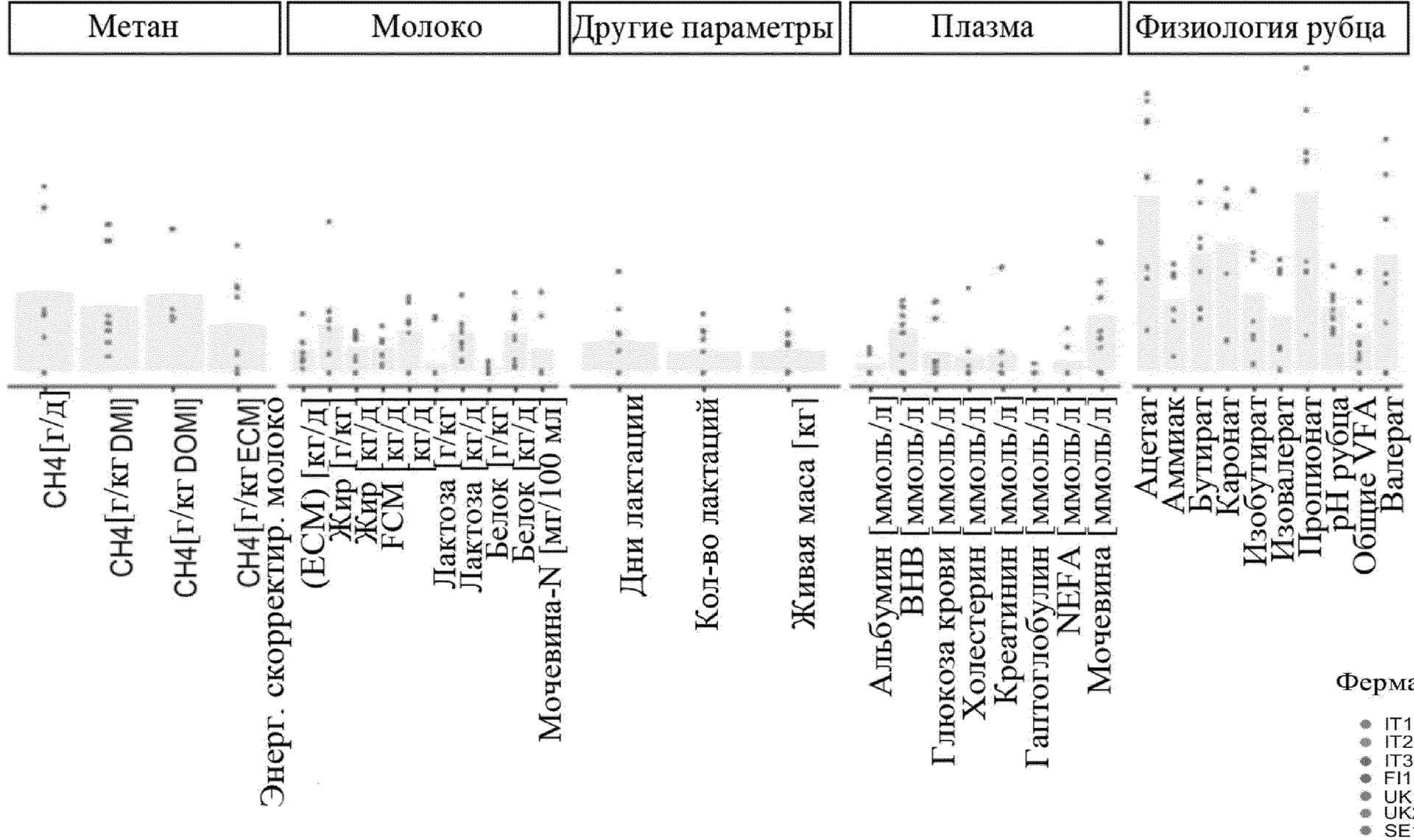
ФИГУРА 2D (продолжение)



ФИГУРА 3



ФИГУРА 4



ФИГУРА 4 (продолжение)