

УДК 575.22:636.034

ОБЗОР ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С МОЛОЧНОЙ ПРОДУКТИВНОСТЬЮ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

^{1,2}Шевцова А.А., ^{1,2}Климов Е.А., ¹Ковальчук С.Н.

¹Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий,
Москва, e-mail: info-ceerb@mail.ru;

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва

В обзоре проанализированы общедоступные литературные данные ассоциативных исследований, позволивших выявить и оценить влияние полиморфных вариантов генов на показатели эффективности молочного производства. Представлены данные о влиянии полиморфных вариантов генов кластера казеинов, генов LGB, DGAT1, SCD1, FASN, ABCG2, MGST1, LEP, PRL, GH1 и некоторых транскрипционных факторов на эффективность качественных и количественных показателей молока. Приведены однонуклеотидные замены и другие полиморфные варианты ассоциированных генов, а также информация о белках искомым генов и их роли в организме животного при гомеостазе и лактации. Описаны фенотипические проявления значимых замен в исследованных генах и характер влияния каждого полиморфного варианта на показатели эффективности молочного производства. По данным настоящего обзора можно сделать вывод, что в настоящее время для улучшения производительности крупного рогатого скота следует прибегать к технологии генотипирования для повышения эффективности позитивной селекции по характеристикам молочной продуктивности. Между тем следует отметить, что в настоящее время развитие маркер-направленной селекции животных переживает кризис. Выявленные в ассоциативных исследованиях ДНК-маркеры не дают в основной своей массе глобального улучшения селекционного процесса. При этом молекулярные механизмы формирования параметров молочной продуктивности остаются слабо изученными. Необходимо проводить системный анализ молекулярных механизмов формирования параметров молочной продуктивности, что обеспечит адекватный выбор генов-кандидатов для ассоциативных исследований и дальнейшего их использования в селекции. При этом следует использовать как биоинформационные, так и экспериментальные методы и подходы, хорошо зарекомендовавшие себя в области медицинской генетики.

Ключевые слова: молочная продуктивность, молочный скот, гены, однонуклеотидные замены, генотипирование

REVIEW OF GENES VARIABILITY ASSOCIATED WITH MILK PRODUCTIVITY OF DAIRY CATTLE

^{1,2}Shevtsova A.A., ^{1,2}Klimov E.A., ¹Kovalchuk S.N.

¹Center of Experimental Embryology and Reproductive Biotechnologies, Moscow, e-mail: info-ceerb@mail.ru;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow

The review analyzes publicly available literature data of associative studies that made it possible to identify and evaluate the influence of polymorphic gene variants on the performance indicators of dairy production. The data on the influence of polymorphic variants of the casein cluster genes, the LGB, DGAT1, SCD1, FASN, ABCG2, MGST1, LEP, PRL, GH1 genes and some transcription factors on the efficiency of qualitative and quantitative indicators of milk are presented. Single nucleotide substitutions and other polymorphic variants of the associated genes are given, as well as information about the proteins of the desired genes and their role in the animal during homeostasis and lactation. Phenotypic manifestations of significant substitutions in the studied genes and the nature of the influence of each polymorphic variant on the performance indicators of dairy production are described. According to the data of this review, it can be concluded that currently, to improve the productivity of cattle, it is necessary to resort to the technology of genotyping to increase the efficiency of positive selection according to the characteristics of milk production. Meanwhile, it should be noted that at present, the development of marker-assistant selection of dairy cattle is in crisis. Identified in associative studies, DNA markers do not provide for the most part a global improvement in the selection process. At the same time, the molecular mechanisms of formation of parameters of milk production remain poorly studied. It is necessary to carry out a systematic analysis of the molecular mechanisms for the formation of parameters of milk production, which will ensure an adequate selection of candidate genes for associative research and their further use in selection. In this case, one should use both bioinformational and experimental methods and approaches that are well proven in the field of medical genetics.

Keywords: milk production, dairy cattle, genes, single nucleotide polymorphisms, genotyping

Молочная продуктивность является одним из важных показателей эффективности животноводства и определяется величиной удоя, содержанием белка и жира в молоке. Для различных пород крупного рогатого скота данные показатели специфичны и различаются между собой; при этом внутри породы молочная продуктив-

ность также сильно колеблется. Эффективность молочного животноводства зависит от многих факторов – климатических условий, условий содержания и выпаса животного, качества кормления и т.п. Кроме этого, на молочную продуктивность влияют индивидуальные и наследственные особенности коров [1].

Широкое использование современных технологий высокопроизводительного секвенирования (NGS, next generation sequencing) геномов крупного рогатого скота и полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, genome-wide association studies) в целях выявления полиморфизмов, ассоциированных с желательными проявлениями хозяйственно полезных признаков, позволило выявить ранее неизвестные аллельные варианты генов, связанных с молочной продуктивностью [2]. К сегодняшнему времени выявлено большое количество аллельных вариантов генов, влияющих на молочную продуктивность крупного рогатого скота. Некоторые признаки контролируются одним геном, другие многофакторны. Особый вклад вносят полиморфные варианты генов, кодирующих транскрипционные факторы – их влияние распространяется сразу на несколько показателей молочной продуктивности. Изменение экспрессии этих генов влияет на регуляцию лактации, жирность молока и содержание в нем белков, объем удоя и общее состояние животного.

Целью данного обзора являлся анализ имеющейся в литературных источниках информации о генах, связанных с молочной продуктивностью крупного рогатого скота, и их вариабельности. В данном обзоре приведены и систематизированы известные к настоящему времени данные об основных генах и их полиморфных вариантах, влияющих на показатели молочной продуктивности крупного рогатого скота.

Казеины

Молочные белки казеины являются преобладающими компонентами молока. Их доля в общем количестве молочных белков составляет более 75%. В свежем молоке казеин связан с кальцием и представлен преимущественно мицеллярной формой, разрушающейся при обработке молока. Существует четыре типа казеина: α S1, α S2, β и κ . Кодирующие их гены расположены на хромосоме 6 в порядке *CSN1S1*, *CSN1S2*, *CSN2*, *CSN3* и объединены в кластер CN [1].

Ген *CSN1S1* кодирует α -S1-казеин. В гене обнаружены 3 однонуклеотидные замены, связанные с качеством молока: rs109817504 (g.87141416A>G), rs110981354 (g.87155366C>G), rs43703010 (g.88307280A>G) [3]. Однонуклеотидная замена rs109817504 находится в промоторной области гена *CSN1S1* и влияет на параметры твердости сыра при производстве – аллель А уменьшает потенциальную твердость [4]. Замена rs110981354 связана с белково- и жирномолочностью, повышая данные показатели (аллель G) [5]. С про-

центным содержанием α S1-казеина также ассоциирована замена g.88307280A>G (rs43703010), приводящая к аминокислотной замене Glu>Gly. Вариант Gly/Gly считается наиболее благоприятным для получения молока с повышенным содержанием α S1-казеина [6]. Кроме того, в гене *CSN1S1* отмечен полиморфный вариант в некодирующей части, влияющий на молочную продуктивность. В первой позиции интрона 6 происходит замена G на C, при этом инактивируется донорный сайт сплайсинга. Это приводит к потере экзона 6, кодирующего аминокислотные остатки в позициях 35-42, и негативно отражается на реологических свойствах молока, плотности творожного сгустка и выходе сыра [7].

Для гена *CSN1S2*, кодирующего α S2-казеин, существенных данных о его положительной или отрицательной ассоциации с молочной продуктивностью обнаружено не было, несмотря на выраженную ассоциацию с молочностью других генов кластера CN.

Ген *CSN2* кодирует β -казеин. В гене обнаружены следующие однонуклеотидные замены: rs109299401 (g.87181542T>G), rs43703011 (g.4388A>C), rs43703012 (g.87181501G>T), rs43703013 (g.87181453G>C). Данные замены связаны с увеличением выхода молока и общим содержанием белка, что подтверждает основную роль кластера генов казеина в эффективности молочной продуктивности [8]. Для замен rs109299401 и rs43703011 была показана связь с содержанием белков и жиров в молоке. Замена rs43703011 (g.4388A>C) приводит к замене гистидина на пролин в кодоне 67 экзона 7. Такое молоко имеет более продолжительное время сычужной коагуляции и более низкую плотность белкового сгустка [9]. Противоположный эффект наблюдается для аллельного варианта *CSN2* с заменой rs43703013, которая уменьшает оба показателя. Данная замена ассоциирована с уменьшением времени коагуляции молока и более высоким показателем плотности творожного сгустка спустя 30 мин после добавления сычужного фермента, что свидетельствует о пригодности такого молока для сыроделия [10]. Кроме того, эффект полиморфного варианта rs109299401 в случае голштинской породы является противоположным – наблюдается уменьшение количества белков, а соотношение количества казеина к количеству всех белков увеличено [4].

Каппа-казеин кодируется геном *CSN3*, в котором обнаружено четыре значимых для молочной продуктивности замены: rs43703015 (g.88532296C>T; Thr136Ile),

rs43703016 (g.88532332A>C; Asp148Ala), rs43703017 (g.87390632A>G), rs43706475 (g.87390479T>G; Ser125Ala) [5]. Однонуклеотидная замена rs43703015 связана с повышенным содержанием жира и лактозы, но при этом для остальных белков показатели уменьшены [11]. Этот результат согласуется с другими исследованиями, в которых также сообщается об уменьшении удоя [12] или отсутствии значительной ассоциации данного варианта с показателями качества молока. Показано, что замена rs43703015 отрицательно влияет на коагуляционные свойства молока, так как увеличивает время сычужной коагуляции белков и уменьшает показатель плотности творожного сгустка спустя 30 мин после добавления фермента [4]. На содержание белков в молоке также влияет замена rs43703017, однако роль ее противоречива. В случае голштинской и бурой швицкой пород данная замена оказывает умеренный или пренебрежимо малый эффект. Аллельный вариант с заменой rs43703017 ассоциирован с повышенным процентом жира и казеина, меньшим временем коагуляции молока и повышенной плотностью сгустка, что представляет ценность в сыроделии [5]. Кроме того, животные с таким генотипом имеют повышенный удой за 1-ю и 3-ю лактации. Также для такого молока отмечено повышенное содержание соматических клеток [13].

β-Лактоглобулин

β-Лактоглобулин является основным белком молочной сыворотки. Несмотря на то, что лактоглобулины не участвуют в процессе коагуляции молока, различные полиморфные варианты гена *LGB*, кодирующего β-лактоглобулин, оказывают влияние на свертываемость молока [14]. Ген *LGB* находится на 11 хромосоме; для него описано 11 полиморфных вариантов [1]. Две однонуклеотидные замены наиболее значимые и распространенные у молочного скота – rs110066229 (g.107168524A>G), приводящие к замещению аспарагиновой кислоты глицином в кодоне 64, и rs109625649 (g.107169806T>C) в экзоне 4, валин в положении 118 заменяется на аланин. Обе замены влияют на удой, а также на содержание жира и белка в молоке [15, 16]. Для замены rs109625649 показано, что сычужная коагуляция молока животных, гомозиготных по аллелю T, занимала больше времени по сравнению с таковой для животных, гомозиготных по аллелю C. Кроме того, каппа-казеин взаимодействует с аллелем rs11066229 лактоглобулина быстрее, чем с вариантом rs109625649, что следует учитывать при сыроделии [15].

Диацилглицерол-ацилтрансфераза 1

Диацилглицерол-ацилтрансфераза 1 (*DGAT1*) является одним из ключевых ферментов биосинтеза триглицеридов в адипоцитах. Дефицит *DGAT1* приводит к нарушению синтеза жирных кислот в жировой ткани и скелетных мышцах, а также уменьшению лактации вплоть до ее отсутствия. Ген, кодирующий диацилглицерол-ацилтрансферазу 1 у *Bos taurus*, известен как *DGAT1* и локализован в центромерном участке хромосомы 14 вместе с другими генами, определяющими молочную продуктивность и качество молока. Изучение аллельного полиморфизма гена *DGAT1* крупного рогатого скота позволило выявить в общей сложности около двух десятков однонуклеотидных замен, большинство из которых локализованы в некодирующих участках гена и, таким образом, не влияет на структуру самого фермента. Исключением является динуклеотидная замена GC>AA в экзоне 8 (позиция 10433/10434 в нуклеотидной последовательности гена *DGAT1* GenBank no. AJ318490), которая приводит к замене аминокислоты аланина на лизин в позиции 232 (Ala232Lys) [17]. Исследования, проведенные на разных породах крупного рогатого скота, выявили связь между наличием аллеля 232Lys и повышенным содержанием жира в молоке, преобладанием насыщенных жирных кислот пальмитиновой и стеариновой над ненасыщенными [8], повышенным содержанием внутримышечного жира и мраморностью говядины [1], пониженным содержанием белков в молоке и более низким удоём [17].

В промоторной части гена был обнаружен участок с варьирующими по числу tandemными повторами (VNTR, Variable Number of Tandem Repeats) с мотивом (CCCGCC)*n*, ассоциированный с изменением содержания жира и белка в молоке. Повышение количества tandemных повторов до 5 ассоциировано с увеличением содержания белков и жиров и снижением удоя. Особенно это выражено у голштинской породы коров [18].

Синтаза жирных кислот

Ген *FASN*, кодирующий синтазу жирных кислот, расположен на хромосоме 19 и включает 9 однонуклеотидных замен, ассоциированных с качеством молока. Замены g.17924A>G, g.13965C>T, g.16907T>C, g.18663T>C, g.8948C>T, g.14439T>C оказывают влияние на содержание жира и белка в молочной продукции, а также на удой молока [19]. В 1-м и 34-м экзонах гена были обнаружены замены 763G>C и 16009A>G,

соответственно. Гомозиготные по данным заменам животные имели повышенное содержание жира в молоке [20]. В экзоне 32 гена *FASN* была обнаружена однонуклеотидная замена g.14726C>A, в результате которой лейцин замещается на изолейцин. Данный аллельный вариант влияет на уровень полиненасыщенных жирных кислот в молоке [21].

Гормон роста и его рецептор

Ген *GHI*, кодирующий гормон роста, оказывает влияние на количество белка, количество и процентное содержание жира и удои. В экзоне 5 гена была обнаружена миссенс-мутация rs41923484 (g.49250310C>G), приводящая к замене лейцина на валин в позиции 127 полипептида [22]. Аллельный вариант С связан с более низким содержанием лактозы и казеинов в молоке [11]. Полиморфный вариант, влияющий на молочную продуктивность крупного рогатого скота, был также обнаружен и в гене рецептора гормона роста (*GHR*) [2]. Однонуклеотидная замена Т на А в экзоне 8, приводящая к изменению аминокислотного остатка в позиции 279 (Phe279Tyr), приводит к увеличению сutoчного удои [23].

Член 2 подсемейства G АТФ-связывающей кассеты

Белок ABCG2 (ATP-binding cassette subfamily G member 2), относится к суперсемейству АТФ-связывающих трансмембранных белков, участвующих в транспорте различных соединений через мембрану за счет гидролиза АТФ. Значимое влияние на качество молока оказывает однонуклеотидная замена А>С в экзоне 14 гена *ABCG2*, приводящая к замещению тирозина на серин в положении 581. Аллель С связан с повышенным удои и сниженным количеством белков; с повышенной частотой встречается у израильской голштинской породы (20%) [24].

Пролактин

Пролактин представляет собой гормон, влияющий на развитие и здоровье молочных желез и лактацию. В гене *PRL*, кодирующем гормон, обнаружена однонуклеотидная замена g.7545G>A в 4 экзоне. Данный аллельный вариант ассоциирован с повышенным удои [25].

Стеарил-коэнзим-А-десатураза 1

Стеарил-коэнзим-А-десатураза 1 является ферментом, регулирующим синтез мононенасыщенных жирных кислот, и кодируется геном *SCD1*. *SCD1* катализирует десатурацию пальмитиновой и стеариновой

кислот с образованием мононенасыщенных жирных кислот (пальмитолеиновой и олеиновой). Ген *SCD1* крупного рогатого скота расположен в 26-й хромосоме и состоит из 6 экзонов и 5 интронов. В экзоне 5 гена обнаружен однонуклеотидный полиморфный вариант g.10329T>C (rs41255693), приводящий к замене валина на аланин. Это приводит к изменению соотношения жирных кислот – миростолеиновой к миристиновой, а также влияет на содержанием казеина и остальных белков в молоке [21, 26]. Отмечен слабый негативный эффект на удои молока [11]. Дополнительно в 3'-некодирующей области *SCD1* было обнаружено 14 замен, формирующих несколько различных гаплотипов, которые влияют на соотношения различных насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в молоке [21].

Микросомальная глутатион-S-трансфераза

Белок MGST1 относится к семейству глутатион-S-трансфераз, участвующих в детоксикации ксенобиотиков. MGST1 катализирует конъюгацию глутатиона с электрофилами и восстановления гидропероксидов липидов. Фермент локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и наружной мембране митохондрий, защищая органеллы от окислительного стресса [27]. В интроне гена *MGST1* была отмечена однонуклеотидная замена (g.93945738C>T), влияющая на процент жира и состав молока. Аллель С ассоциирован с повышенным содержанием жира, лактозы и белков и снижением удои [28].

Лептин

Лептин кодируется геном *LEP* и выделяется в кровь адипоцитами белой жировой ткани. Лептин связывается с рецептором в головном мозге и выполняет эндокринную функцию. Белок играет важную роль в гомеостазе и регуляции энергетического обмена, иммунных реакций, гемопоеза. Для данного гена было отмечено, что однонуклеотидная замена А>Т в 252 положении связана со снижением удои молока [23].

Транскрипционные факторы

На молочность крупного рогатого скота влияет варибельность не только генов, напрямую связанных с выходом или составом молока, но и замены в генах, кодирующих такие регуляторные единицы, как факторы транскрипции. Значимые замены, связанные с продукцией молока, были обнаружены в генах *RNASEH2B* (делеция), *EGF* (однонуклеотидный полиморфизм), *STAT5A*, *STAT5B*, *POU1F1* [8, 29].

Гены и полиморфные варианты, связанные с показателями молочной продуктивности крупного рогатого скота

Ген	Название	Замена	Эффект замены
CSN1S1	α -S1-казеин	rs109817504 (g.87141416A>G)	Увеличение параметра формирования твердости при производстве сыра
		rs110981354 (g.87155366C>G; Gln155His)	Положительное влияние на содержание жира и белков в молоке
		rs43703010 (g.88307280A>G; Glu207Gly)	Повышение содержания казеинов в молоке
CSN2	β -казеин	rs109299401 (g.87181542T>G; Met108Leu)	Увеличение содержания казеинов
		rs43703011 (g.4388A>C; His67Pro)	Увеличение времени сычужной коагуляции и понижение плотности белкового сгустка
		rs43703013 (g.87181453G>C; Ser137Arg)	Уменьшение времени сычужной коагуляции и увеличение плотности белкового сгустка
CSN3	каппа-казеин	rs43703015 (g.88532296C>T; Thr136Ile)	Повышенное содержание жира на удой, уменьшение процентного содержания белка. Отрицательное влияние на коагуляционные свойства молока
		rs43703017 (g.87390632A>G; Ser176Gly)	Повышение процентного содержания жира и казеина. Уменьшение времени коагуляции молока
LGB	β -лактоглобулин	rs110066229 (g.107168524A>G; Asp64Gly)	Негативное влияние на удой, а также на содержание жира и белка
		rs109625649 (g.107169806T>C; Val118Ala)	Положительное влияние на скорость сычужной коагуляции
GH1	Гормон роста	rs41923484 (g.49250310C>G; Leu127Val)	Увеличение содержания лактозы и казеинов в молоке
GHR	Рецептор гормона роста	T>A (экзон 8), p279Phe>Tyr	Увеличение суточного удоя
DGAT1	Диацилглицерол-ацилтрансфераза 1	AA>GC (8 экзон); Lys232Ala	Аллель AA ассоциирован с повышенным содержанием жира в молоке, но сниженным удоём
		VNTR (CCCGCC) _n в промоторе	Увеличение числа повторов приводит к повышению доли белков и жиров. Удой уменьшен
FASN	Синтаза жирных кислот	g.17924A>G, g.13965C>T, g.16907T>C, g.18663T>C, g.8948C>T, g.14439T>C	Изменение содержания удоя, жира и белка, в зависимости от генотипов и их сочетаний
		763G>C (1 экзон); 16009A>G (34 экзон)	Повышенное содержание жира в молоке для гомозиготных по заменам животных
		g.14726C>A; Leu>Ile	Связь с содержанием полиненасыщенных жирных кислот
ABCG2	АТФ-связывающий кассетный транспортёр	A>C (14 экзон); Tyr581Ser	Повышение выхода молока, снижение содержания белка
PRL	Пролактин	g.7545G>A (4 экзон)	Повышение удоя
SCD	Стеарил-коэнзим-А-десатураза	rs41255693(g.10329T>C (5 экзон); Val>Ala)	Изменение соотношения жирных кислот. Снижение содержания общих белков и казеинов в молоке
MGST1	Микросомальная глутатион-S-трансфераза	g.93945738C>T (интрон)	Снижение содержания жира, лактозы и белков, снижение удоя
LEP	Лептин	c.252A>T	Снижение удоя

Транскрипционные факторы семейства *STAT* являются медиаторами большого количества сигнальных путей: клеточного иммунитета, пролиферации, дифференциации и апоптоза. В частности, факторы *STAT5* принимают участие в активации транскрипции при участии пролактина. Для гена *STAT5A* показана замена А>G в позиции 14217, ассоциированная с повышенным содержанием белка в молоке у голштинской породы, а также вставка ССТ в позиции 17266, связанная с повышенным удоем и процентным содержанием жира [29].

Ген *POUIF1* кодирует фактор транскрипции, необходимый для активации транскрипции гена пролактина. В шестом экзоне гена была выявлена варибельность (А>G), связанная с показателями удоя молока. Для голштинской и черно-пестрой породы крупного рогатого скота показано увеличение удоя для генотипов АА и АG по сравнению с GG [30].

Дальнейшее изучение полиморфных вариантов генов, кодирующих факторы транскрипции, связанные с параметрами молочной продуктивности, может выявить новые ассоциации.

Информация по описанным в статье генам и полиморфным вариантам суммирована в таблице.

Заключение

Генотип животного, а точнее, профиль полиморфных вариантов многих генов вносит вклад в развитие качественных и количественных характеристик молока. Несмотря на небольшое количество описанных в данном обзоре ДНК-маркеров молочной продуктивности, их использование в маркер-направленной селекции позволит улучшить продуктивность животных, а также эффективность производства качественной молочной продукции. Генотипирование крупного рогатого скота по генам-кандидатам контроля параметров молочной продуктивности с последующим отбором позволит усилить позитивную маркер-направленную селекцию в отношении увеличения хозяйственно ценных показателей молока.

Между тем следует отметить, что в настоящее время развитие маркер-направленной селекции животных переживает кризис. Выявленные в ассоциативных исследованиях ДНК-маркеры не дают в основной своей массе глобального улучшения селекционного процесса. Полученные в последние десятилетия результаты полногеномных исследований также не привнесли ничего нового в понимание роли генетического аппарата в формировании параметров молочной продуктивности. Таким образом, основная

масса проводимых в настоящее время исследований сводится к перебиранию на разных выборках ограниченного круга хорошо известных генов и оценки их роли в формировании небольшого числа хозяйственно ценных признаков. При этом молекулярные механизмы формирования параметров молочной продуктивности остаются слабо изученными. Таким образом, современные подходы не способны обеспечить быстрое решение данных задач. Требуется по-новому взглянуть на возможности достичь высоких результатов в выявлении эффективных ДНК-маркёров. Необходимо проводить системный анализ молекулярных механизмов формирования параметров молочной продуктивности, что обеспечит адекватный выбор генов-кандидатов для ассоциативных исследований и дальнейшего их использования в селекции. При этом следует использовать как биоинформационные, так и экспериментальные методы и подходы, хорошо зарекомендовавшие себя в области медицинской генетики.

Список литературы

1. Casas E., Kehrl M.E. Jr. A review of selected genes with known effects on performance and health of cattle. *Frontiers in Veterinary Science*. 2016. Vol. 3. No.113.
2. Weller J.I., Ezra E., Ron M. A perspective on the future of genomic selection in dairy cattle. 2017. Vol. 100. No. 11. P. 1–12.
3. Ahmed A. Said, Rahmatalla S., Bortfeldt R., Arends D., Reissmann M., Brockmann G. A. Milk protein polymorphisms and casein haplotypes in Butana cattle. *Journal Applied Genetics*. 2017. Vol. 58. No. 2. P. 261–271.
4. Cecchinato A., Chessa S., Ribeca C., Cipolat-Gotet C., Bobbo T., Casellas J., Bittante G. Genetic variation and effects of candidate-gene polymorphisms on coagulation properties, curd firmness modeling and acidity in milk from Brown Swiss cows. *Animal*. 2015. Vol. 9. No. 7. P. 1104–1112.
5. Viale E., Tiezzi F., Maretto F., De Marchi M., Penasa M., Cassandro M. Association of candidate gene polymorphisms with milk technological traits, yield, composition, and somatic cell score in Italian Holstein-Friesian sires. *American Dairy Science Association*. 2017. Vol. 100. No. 9. P. 1–11.
6. Huang W., Penagaricano F., Ahmad K.R., Lucey J.A., Weigel K.A., Khatib H. Association between milk protein gene variants and protein composition traits in dairy cattle. *Journal Dairy Science*. 2012. Vol. 95. No. 1. P. 440–449.
7. Balteanu V.A., Carsai T.C., Vlaic A. Identification of an intronic regulatory mutation at the buffalo α S1-casein gene that triggers the skipping of exon 6. *Molecular Biology Reports*. 2013. Vol. 40. No. 7. P. 4311–4316.
8. Li S., Wang Q., Lin X., Jin X., Liu L., Wang C., Chen Q., Liu J., Liu H. The Use of «Omics» in Lactation Research in Dairy Cows. 2017. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 18. No. 983. P. 1–17.
9. Poulsen N.A., Bertelsen H.P., Jensen H.B., Gustavsson F., Glantz M., Lindmark Månsson H., Andrén A., Paulsson M., Bendixen C., Buitenhuis A.J., Larsen L.B. The occurrence of noncoagulating milk and the association of bovine milk coagulation properties with genetic variants of the caseins in 3 Scandinavian dairy breeds. *Journal Dairy Science*. 2013. Vol. 96. No. 8. P. 4830–4842.
10. Ketto I.A., Oyaas J., Adnoy T., Johansen A.G., Schuller R.B., Narvhus J., Skeie S.B. The influence of milk protein ge-

- netic polymorphism on the physical properties of cultured milk. *International Dairy Journal*. 2018. Vol. 78. P. 130–137.
11. Cecchinato A., Ribeca C., Chessa S., Cipolat-Gotet C., Maretto F., Casellas J., Bittante G. Candidate gene association analysis for milk yield, composition, urea nitrogen and somatic cell scores in Brown Swiss cows. *Animal*. 2014. Vol. 8. No. 7. P. 1062–1070.
 12. Kucerova J., Matejcek A., Jandurova O.M., Sorensen P., Némcová E., Stipkova M., Kott T., Bouška J., Frellich J. Milk protein genes CSN1S1, CSN2, CSN3, LGB and their relation to genetic values of milk production parameters in Czech Fleckvieh. *Czech Journal Animal Science*. 2006. Vol. 51. No. 6. P. 241–247.
 13. Перчун А.В., Лазебная И.В., Белокуров С.Г., Рузина М.Н., Сулимова Г.Е. Полиморфизм генов CSN3, BPRL и BGH у коров костромской породы в связи с показателями молочной продуктивности // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 11. С. 304–308.
 14. Heck J.M.L., Schennink A., van Valenberg H.J.F., Bovenhuis H., Visker M.H.P.W., van Arendonk J.A.M., van Hooijdonk A.C.M. Effects of milk protein variants on the protein composition of bovine milk. *Journal Dairy Science*. 2009. Vol. 92. No. 3. P. 1192–1202.
 15. Cecchinato A., Ribeca C., Maurmayr A., Penasa M., De Marchi M., Macciotta N.P.P., Mele M., Secchiari P., Pagnacco G., Bittante G. Effects of β -lactoglobulin, stearoyl-coenzyme A desaturase 1, and sterol regulatory element binding protein gene allelic variants on milk production, composition, acidity, and coagulation properties of Brown Swiss cows. *Journal Dairy Science*. 2012. Vol. 95. No. 1. P. 450–454.
 16. Долматова И.Ю., Гареева И.Т., Ильясов А.Г. Влияние полиморфных вариантов гена бета-лактоглобулина крупного рогатого скота на молочную продуктивность // *Вестник Башкирского государственного аграрного университета*. 2010. № 1. С. 18–22.
 17. Argov-Argaman N., Mida K., Cohen B. C., Visker M., Hettling K. Milk fat content and DGAT1 genotype determine lipid composition of the milk fat globule membrane. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. No. 7.
 18. Kuehn C., Edel C., Weikard R., Thaller G. Dominance and parent-of-origin effects of coding and non-coding alleles at the acylCoA:diacylglycerol-acyltransferase (DGAT1) gene on milk production traits in German Holstein cows. *BMC Genetics*. 2007. Vol. 8. No. 62. P. 1–9.
 19. Alim M.A., Wang P., Wu X.P., Li C., Cui X.G., Zhang S.L., Zhang Q., Zhang Y., Sun D. X. Effect of FASN gene on milk yield and milk composition in the Chinese Holstein dairy population. *Animal Genetics*. 2014. Vol. 45. No. 1. P. 111–113.
 20. Roy R., Ordavas L., Zaragoza P., Romero A., Moreno C., Altarriba J., Rodellar C. Association of polymorphisms in the bovine FASN gene with milk-fat content. *Animal Genetics*. 2006. Vol. 37. P. 215–218.
 21. Marchitelli C., Contarini G., De Matteis G., Crisa A., Pariset L., Scata M.C., Catillo G., Napolitano F., Moiola B. Milk fatty acid variability: effect of some candidate genes involved in lipid synthesis. *Journal Dairy Research*. 2013. Vol. 80. No. 2. P. 165–173.
 22. Долматова И.Ю., Ильясов И.Г. Полиморфизм гена гормона роста крупного рогатого скота в связи с молочной продуктивностью // *Генетика*. 2011. Т. 47. № 6. С. 814–820.
 23. Banos G., Woolliams J.A., Woodward B.W., Forbes A.B., Coffey M.P. Impact of Single Nucleotide Polymorphisms in Leptin, Leptin Receptor, Growth Hormone Receptor, and Diacylglycerol Acyltransferase (DGAT1) Gene Loci on Milk Production, Feed, and Body Energy Traits of UK Dairy Cows. *Journal of Dairy Science*. 2008. Vol. 91. No. 8. P. 3190–3200.
 24. Ron M., Cohen-Zinder M., Peter C., Weller J.I., Erhardt G. A Polymorphism in ABCG2 in *Bos indicus* and *Bos taurus* Cattle Breeds. *Journal of a Dairy Science*. 2006. Vol. 89. No. 12. P. 4921–4923.
 25. Dong C.H., Song X.M., Zhang L., Jiang J.F., Zhou J.P., Jiang Y.Q. New insights into the prolactin-RsaI (PRL-RsaI) locus in Chinese Holstein cows and its effect on milk performance traits. *Genetics and Molecular Research*. 2013. Vol. 12. No. 4. P. 5766–5773.
 26. Signorelli F., Orru L., Napolitano F., De Matteis G., Scatà M.C., Catillo G., Marchitelli C., Moiola B. Exploring polymorphisms and effects on milk traits of the DGAT1, SCD1 and GHR genes in four cattle breeds. *Livestock Science*. 2009. Vol. 125. P. 74–79.
 27. Johansson K., Järvliden J., Gogvadze V., Morgenstern R. Multiple roles of microsomal glutathione transferase 1 in cellular protection: a mechanistic study. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010. Vol. 49. No. 11. P. 1638–1645.
 28. Littlejohn M.D., Tiplady K., Fink T.A., Lehnert K., Lopdell T., Johnson T., Couldrey C., Keehan M., Sherlock R.G., Harland C., Scott A., Snell R.G., Davis S.R., Spelman R.J. Sequence-based Association Analysis Reveals an MGST1 eQTL with Pleiotropic Effects on Bovine Milk Composition. *Scientific Report*. 2016. Vol. 6. No. 25376. P. 1–14.
 29. He X., Chu M.X., Qiao L., He J.N., Wang P.Q., Feng T., Di R., Cao G.L., Fang L., An Y.F. Polymorphisms of STAT5A gene and their association with milk production traits in Holstein cows. *Molecular Biology Report*. 2012. Vol. 39. No. 3. P. 2901–2907.
 30. Heidari M., Azari M.A., Hasani S., Khanahmadi A., Zerehdaran S. Effect of polymorphic variants of GH, Pit-1, and beta-LG genes on milk production of Holstein cows. *Russian Journal of Genetics*. 2012. Vol. 48. No. 4. P. 503–507.