

УДК 636.22/28:636.088.5:575.113

DOI: 10.33284/2658-3135-103-3-58

### **Гены-маркеры продуктивных характеристик молочного скота (обзор)**

***Е.И. Тарасова, С.В. Нотова***

*Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук (г. Оренбург)*

**Аннотация.** Наиболее экономически важными продуктивными характеристиками, способствующими развитию молочной промышленности, являются: надой молока, выработка молочного жира и белка, а также процентное содержание данных показателей. В последние годы большое внимание привлекают программы селекции крупного рогатого скота, основанные на молекулярно-генетических методах исследования. Стратегия гена-кандидата позволяет сфокусировать анализ на конкретных генах, участвующих в ключевых метаболических путях или физиологических процессах, которые могут оказывать воздействие на интересующие признаки. Основными являются гены, кодирующие белки и участвующие в процессах лактации, а также гены, регулирующие данные процессы. В обзоре представлена краткая характеристика генов, кодирующих казеины молока, полиморфизмы которых влияют на содержание белка и жира в молоке, что оказывает важную роль при производстве сыра. Также описываются гены, кодирующие факторы, регулирующие экспрессию белка молока. В их число входит пролактин, влияющий на надой молока; гормон роста, играющий ключевую роль при лактации; диацилглицерол-ацилтрансфераза 1, которая является ключевым ферментом синтеза триацилглицеролов, основной фракции молочных жиров, лептина, участвующего в регуляции секреции пролактина и некоторые другие.

**Ключевые слова:** крупный рогатый скот, молочная продуктивность, гены-маркеры, казеины молока, сывороточные белки, пролактин, лептин, гормон роста, диацилглицерол-ацилтрансфераза 1.

UDC 636.22/28:636.088.5:575.113

### **Gene markers of the productive characteristics of dairy cattle (review)**

***Ekaterina I Tarasova, Svetlana V Notova***

*Federal Research Centre of Biological Systems and Agrotechnologies of the Russian Academy of Sciences (Orenburg, Russia)*

**Summary.** The most economically important productive characteristics that contribute to the development of the dairy industry are milk yield, milk fat and protein production, as well as the percentage of these indicators. In recent years, cattle breeding programs based on molecular genetic research methods have attracted great attention. The strategy of the candidate gene allows you to focus the analysis on specific genes involved in key metabolic pathways or physiological processes that can affect the features of interest. The main ones are genes encoding proteins and participating in lactation processes, as well as genes that regulate these processes. The review provides a brief description of the genes encoding caseins of milk, the polymorphisms of which affect the protein and fat content in milk, which has an important role in the production of cheese. Genes encoding factors governing the expression of milk protein are also described. These include prolactin, which affects milk yield, growth hormone, which plays a key role in lactation, diacylglycerol-acyltransferase 1, which is a key enzyme for the synthesis of triacylglycerols, the main fraction of milk fat, leptin, which is involved in the regulation of prolactin secretion, and some others.

**Key words:** cattle, milk productivity, marker genes, milk caseins, whey proteins, prolactin, leptin, growth hormone, diacylglycerol acyltransferase 1.

### **Введение.**

Наиболее экономически важными продуктивными характеристиками, способствующими развитию молочной промышленности, являются: надой молока, выработка молочного жира и белка, а также процентное содержание данных показателей (Miglior F et al., 2017). За последние несколько десятилетий программы селекции крупного рогатого скота, основанные на молекулярно-генетических методах (Cole JB et al., 2011), привлекают всё большее внимание, в первую очередь потому, что трудно улучшить некоторые признаки с помощью традиционных процессов размножения.

Стратегия гена-кандидата позволяет сфокусировать анализ на конкретных генах, участвующих в ключевых метаболических путях или физиологических процессах, которые могут оказывать воздействие на интересующие признаки (Hayes BJ et al., 2013). Преимущество этого подхода по сравнению с традиционным отбором состоит в том, что животных можно отбирать точно, в раннем возрасте, на основе признаков, которые трудно или дорого измерить. В настоящее время геномный отбор широко используется в нескольких странах, наиболее изучаемой породой является голштинская (Jiang L et al., 2010). Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), которые были обнаружены с помощью секвенирования ДНК, считаются одними из наиболее полезных типов генетических маркеров (Mai MD et al., 2010). Затраты на анализ генотипирования SNP высокой плотности резко снизились в последние годы, но они всё ещё слишком высоки для расширения анализа до уровня популяции. Выбор группы из нескольких ассоциированных генов для определённой черты может быть актуальной стратегией для снижения стоимости анализа во время предварительного отбора молодых животных внутри стада, особенно при отборе новых черт, для которых генетическая оценка не выполнялась ранее (Маха J et al., 2012).

Восемьдесят семь процентов качественных признаков у крупного рогатого скота рецессивно наследуются. Неудивительно, что генетические условия являются специфическими для каждой породы, учитывая, что породы крупного рогатого скота развивались в относительной генетической изоляции и независимо друг от друга (Nielsen HM et al., 2006).

Исследования по поиску функционального маркера, который был бы важен для отбора, фокусируются главным образом на генах, кодирующих белки, участвующих в процессах лактации, а также на генах, которые регулируют эти сложные процессы.

### *Гены, кодирующие белки молока.*

*Казеины.* Содержание казеина в коровьем молоке колеблется от 2,4 % до 2,6 %, что составляет около 78 % всех белков молока (Ahmed AS et al., 2017). Четыре первичные фракции казеина имеют различные генетические варианты:  $\alpha$ S1 (CASA1, CSN1S1),  $\alpha$ S2 (CASA2, CSN1S2),  $\beta$  (CSN2, CASB),  $\kappa$  (CSN3, CASK) (Caroli A et al., 2010). Данные формы казеина различаются аминокислотным составом, количеством полиморфных вариантов, молекулярной массой, а также содержанием в молоке и количеством фосфора. Казеины кодируются одиночными аутосомными генами (Braunschweig M et al., 2000). Экспрессия генов  $\alpha$ S1,  $\beta$ ,  $\alpha$ S2,  $\kappa$  регулируется синхронно во время лактации, так как данные гены являются связанными.

Ген CSN1S1 кодирует  $\alpha$ -S1-казеин. В гене обнаружены 3 однонуклеотидные замены, связанные с качеством молока: rs109817504 (g.87141416A>G), rs110981354 (g.87155366C>G), rs43703010 (g.88307280A>G) (Шевцова А.А. и др., 2018; Ikonen T et al., 2001). При однонуклеотидной замене rs109817504, находящейся в промоторной области гена CSN1S1, аллель G способствует увеличению формирования твёрдости сыра при его производстве. Полиморфизм rs110981354 связан с заменой глутамина на гистидин в положении 155. При этом наблюдается положительное влияние на содержание жира и белков в молоке, увеличение которых связано с аллельным вариантом G. Аминокислотная замена Glu>Gly в кодоне 207 (rs43703010) отражается в повышении процентного содержания  $\alpha$ S1-казеина в молоке (Huang W et al., 2012; Balteanu VA et al., 2013). Кроме того, на молочную продуктивность также оказывает влияние полиморфный вариант в некодирующей части гена. При замене гуанина на цитозин в интроне 6 происходит инактивация донорного сайта

сплайсинга, приводящая к потере 6 экзона, кодирующего аминокислотные остатки, результатом данной потери является уменьшение плотности творожного сгустка и выхода сыра (Caroli A et al., 2008).

Для гена CSN1S2, кодирующего  $\alpha$ S2-казеин, не было выявлено существенных данных о его положительной или отрицательной роли во влиянии на молочную продуктивность (Raschia MA et al., 2018).

В гене CSN2, кодирующем  $\beta$ -казеин, были обнаружены однонуклеотидные замены: rs109299401 (g.87181542T>G), rs43703011 (g.4388A>C), rs43703012 (g.87181501G>T), rs43703013 (g.87181453G>C), которые связаны с увеличением надоя молока и общим содержанием белка, что подтверждает их роль в эффективности молочной продуктивности (Шевцова А.А. и др., 2018; Molee A et al., 2011). При полиморфизме rs43703011 аллель А2 отличается от аллеля А1 заменой g.4388A>C относительно референсной последовательности (рис. 1).

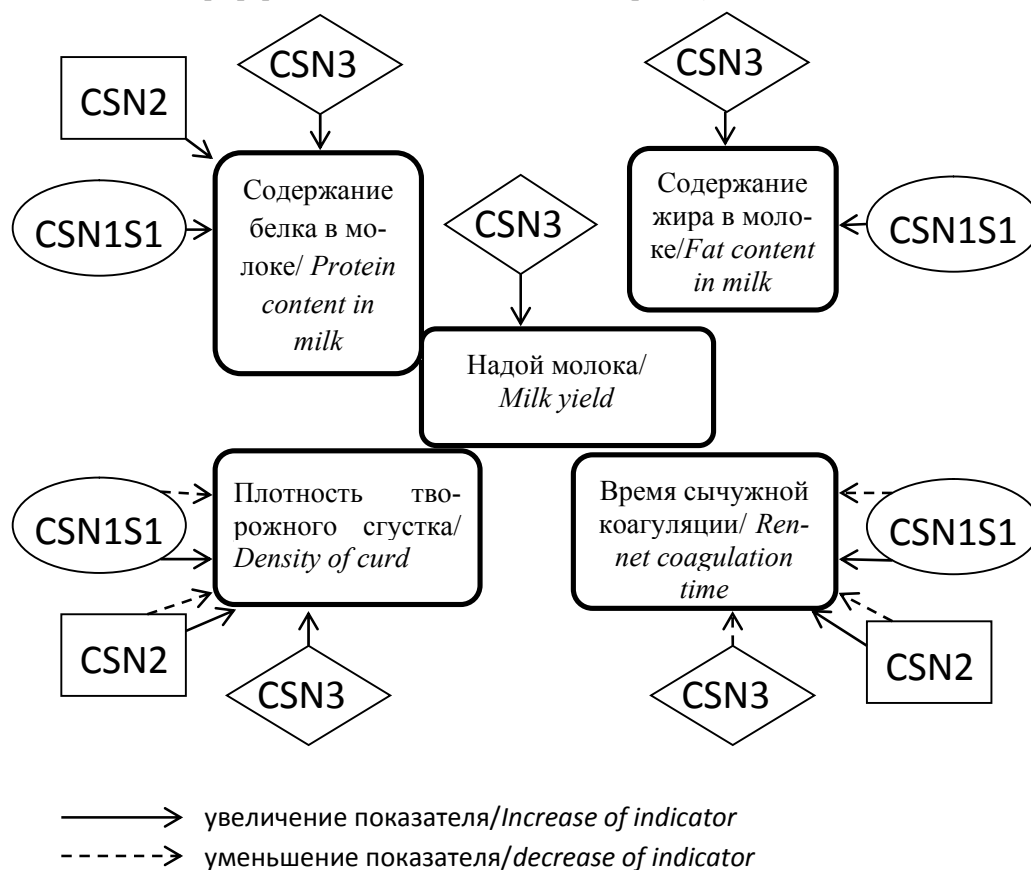


Рис. 1 – Влияние генов, кодирующих казеины молока, на продуктивные характеристики молочного скота

Figure 1 – Influence of genes encoding milk caseins on the productive characteristics of dairy cattle

Молоко от коров с аллелем А2 имеет повышенное время коагуляции при воздействии химозина и пониженную прочность сгустка, чем молоко от коров с аллелем А1 (Poulsen NA et al., 2013).

Обратный эффект наблюдается для аллельного варианта CSN2 при замене аргинина на серин в 137 кодоне. Проявление данного полиморфизма отражается в уменьшении времени коагуляции молока и более высокой плотности творожного сгустка спустя 30 мин после добавления сы-

чужного фермента. (Bonfatti V et al., 2010a). Данный эффект способствует возможности использования молока в сыроделии (Zepeda-Batista JL et al., 2017). При полиморфизме rs109299401 у коров наблюдается уменьшение количества белков, при этом процентное соотношение казеина к общему количеству белка увеличено (Bonfatti V et al., 2010b).

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) (Шевцова А.А. и др., 2018; Miluchova M et al., 2018). При полиморфизмах rs43703015 и rs43703016 варианты А и В отличаются двумя аминокислотными заменами: Thr(A)>Ile(B) и Asp(A)>Ala(B). Процент белка и жира у гомозигот ВВ выше, чем у гомозигот АА. Животные с ВВ генотипом имеют преимущество по удою за 1-ю и 3-ю лактацию. Аллель В ассоциирован с повышенным содержанием казеинов, укороченным временем коагуляции и повышенной плотностью сгустка, что улучшает сыродельческие качества молока (Tsiaras AM et al., 2005).

Полиморфизм rs43703017, при котором наблюдается замена серина на глицин в положении 176, ассоциирован с повышенным содержанием процентного показателя жира и казеина.

Также молоко животных с аллельным вариантом данного полиморфизма отличается меньшим временем коагуляции молока и более высокой плотностью сгустка. Данные характеристики молока представляют ценность при использовании его в сыроделии. Также животные с данным генотипом отличаются более высоким удоем и количеством соматических клеток. Однако в случае голштинской породы данная замена не оказывает значительно эффекта (Singh LV et al., 2015).

*Сывороточные белки.* На сывороточные белки приходится 0,6-0,7 % от общего состава коровьего молока. Преобладающей фракцией (75 %) являются альбумины (бета-лактоглобулин и альфа-лактоглобулин). Остальные белки представлены иммуноглобулинами, лактопероксидазой и лактоферрином. Эти белки очень питательны из-за высокого содержания в их составе незаменимых аминокислот.

Гены, кодирующие сывороточные белки, короче и более просты по своей структуре по сравнению с генами казеина. У крупного рогатого скота ген бета-лактоглобулина (LGB) расположен в 11 хромосоме и имеет длину 4723 н. п. (Cecchinato A et al., 2012), а ген альфа-лактоглобулина картирован на 5 хромосоме. Хотя LGB не вовлечён в сычужную коагуляцию молока, различные варианты этого гена влияют на данный процесс. Наиболее распространёнными вариантами гена LGB у большинства молочных пород являются аллели С и Т (Neamt RI et al., 2017). Последовательность Т для данного белка считается стандартной. Различия между вариантами Т и С заключаются в замене глицина на аспарагиновую кислоту в положении 64 и замене аланина на валин в положении 118 белка (Долматова И.Ю. и др., 2010; Huang W et al., 2012). Варианты С и Т имеют разные свойства, влияющие на молоко.

Вариант Т этого белка денатурирует быстрее, чем вариант С, следовательно, термостабильность выше для последнего варианта (Sanchez MP et al., 2016). Известно, что каппа-казеин реагирует быстрее с вариантом Т, по сравнению с вариантом С (Fontanesi L et al., 2014; Wei J et al., 2015). В одном из исследований, проведённом на швейцарском скоте, было отмечено, что при полиморфизме rs109625694 (g. 106985714 C>T) гомозиготы ТТ демонстрировали более длительное время коагуляции сычужного фермента по сравнению с аллелями СС (Cecchinato A et al., 2012).

Лактоферрин (LF, также известный как лактотрансферрин (LTF)) является многофункциональным белком, выполняющим, главным образом, функцию барьера против бактериальных инфекций. Ген LF у крупного рогатого скота находится на хромосоме 22 и включает 17 экзонов (El-Domany WB et al., 2019). Большое внимание к изучению этого гена привлекла его связь с риском развития мастита (Zabolewicz T et al., 2014). В гене было идентифицировано более 140 SNP. Такая высокая вариабельность подразумевает, что маркер устойчивости к маститу, вероятно, существует в этом гене и, возможно, также является маркером надоя молока (Wojdak-Maksymiec K et al., 2013). В исследовании, проведённом на голштино-фризкой породе скота, было зафиксировано, что замена 586C>T ассоциирована с укороченным интервалом между отёлами и повышенным числом со-

матических клеток в молоке у дочерей, а замена 190G>A – с увеличенным интервалом между отёлами (O'Halloran F et al., 2010).

*Гены, кодирующие факторы, регулирующие экспрессию белка молока.*

*Пролактин.* Пролактин (PRL) – это пептидный гормон, высвобождаемый передней долей гипофиза, однако его секреция также связана с центральной нервной системой, иммунной системой и молочными железами. Пролактин состоит из 199 аминокислот (Lacasse P et al., 2016) и является многоцелевым гормоном, поскольку выполняет более 300 биологических функций. Основной функцией пролактина является инициирование и поддержание лактации, так как он отвечает за синтез основных компонентов молока (Lacasse P et al., 2012). Пролактин участвует в каждой стадии экспрессии генов молочного белка, то есть транскрипции, стабилизации мРНК, трансляции и посттрансляционных модификаций белков (Patel JB et al., 2017). Ген пролактина, расположенный на 23 хромосоме, представляет собой последовательность в 10 т. н. п., которая включает пять экзонов, разделённых четырьмя интронами. Множество исследований было проведено с использованием способа RFLP-RsaI (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов), направленного на изучение полиморфизма в экзоне 3, который представляет собой молчащий переход аденина в гуанин в кодоне 103, не изменяющим структуру полученного белка. Аллель А обычно встречается чаще, чем G (Lacasse P et al., 2015), хотя связь между определёнными генотипами и молочной продуктивностью коров остаётся неясной. В одном из исследований чёрно-белые коровы с генотипом AG показали самый высокий уровень надоя молока, в то время как коровы с генотипом GG показали наиболее высокое содержание жира (Uddin RM et al., 2013). Позднее было обнаружено 4 мутации SNP в положениях 6237, 6263, 6268 и 6297, две из которых (6237 и 6268) изменяли аминокислотную последовательность, что теоретически может повлиять на характеристики, связанные с синтезом молока, хотя такие эффекты ещё не подтверждены (Do DN et al., 2017).

*Пролактиновый рецептор.* Пролактин взаимодействует с клетками-мишенями, связываясь с рецептором PRL, расположенным в мембране. Рецептор пролактина – PRLR, обнаруженный более 20 лет назад, принадлежит к семейству рецепторов цитокинов класса I, который демонстрирует высокую гомологию с рецептором гормона роста (Lü A et al., 2011a). У крупного рогатого скота были обнаружены две изоформы PRLR, полученные в результате альтернативного сплайсинга: длинная форма длиной 557 аминокислот и короткая форма длиной 272 аминокислоты (Dong CH et al., 2013). Ген PRLR картирован на хромосоме 20. Первым идентифицированным полиморфизмом в гене рецептора бычьего пролактина является A/C-трансверсия (205 нуклеотид, интрон 9) в области, вовлечённой в альтернативный сплайсинг транскрипта (Sodhi M et al., 2011). При исследовании китайского голштинского скота аллель С имел самую низкую частоту (0,19), что в значительной степени уступало аллелю А (0,80). Влияние этого полиморфизма отражалось на показателе надоя молока и содержании белка (Shi L et al., 2019). Два других полиморфных сайта в гене бычьего PRLR предполагали аминокислотные замены: в экзоне 3 – мутация GT/AC с частотой 0,86/0,14 и в экзоне 7 – мутация T/C с частотой 0,45/0,55 (Lü A et al., 2011b).

*Соматотропная ось.*

Гормон роста (GH, т. е. соматотропин) синтезируется и секретируется передней долей гипофиза и стимулирует выработку инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) печенью, который обеспечивает большинство действий GH в тканях-мишенях (Jones JI and Clemmons DR, 1995).

Активация может осуществляться посредством GH внутриклеточных семейств Janускиназы (JAK) и сигнального преобразователя и активатора транскрипции (STAT), в частности STAT5, способствующего экспрессии гена IGF-1 (Argetsinger LS et al., 1993). Данный путь представляет особое значение для роста, дифференцировки и развития клеток в различных тканях, особенно для регулирования гонадотропина во время роста фолликулов в яичнике (Armstrong DG and Webb R, 1997).

Ось GH-IGF включает GH, рецептор GH (GHR), GH-связывающие белки (GHBP), IGF-1, IGF-2, IGF-рецепторы и шесть IGF-связывающих белков (IGFBPs) (Martinelli CE Jr et al., 2008; Blum WF et al., 2018).

Экспрессия генов рецепторов GH и IGF-1 осуществляется в некоторых тканях крупного рогатого скота с дифференциальной регуляцией, например, печени и репродуктивных тканях (Rhoads ML et al., 2008).

IGF-1 связан с шестью специфическими IGFBP в кровеносной системе (Hwa V et al., 1999). Продукция IGFBP-1 и -2 ингибируется GH, тогда как продукция IGFBP-3, -4 и -5 стимулируется GH.

IGFBP-3 продуцируется печёночными синусоидальными клетками на границе внутри сосудистого пространства. В кровотоке IGF-1 связывается с IGFBP-3, и этот бинарный комплекс, в свою очередь, с большим белком, называемым кислотно-лабильной субъединицей (ALS), с образованием тройного комплекса.

Тройной комплекс инактивирует как IGF-1, так и IGFBP-3 и продлевает период их полураспада в крови. Хотя IGF-1 связан с IGFBP-3, он не активен, но может высвободиться посредством химического равновесия или протеолиза в периферических тканях, и свободный IGF-1 затем связывается с рецепторами клеточной поверхности, вызывая сигнальный каскад внутри клетки. Однако IGFBP-3 также может действовать как гормон, связываясь либо со специфическим рецептором, либо с импортин-бета на поверхности клетки. Затем он перемещается в ядро клетки, где взаимодействует с ретиноид X рецептором и ядерным рецептором  $\gamma$ , образуя комплекс, который может регулировать транскрипцию и индуцировать апоптоз (Johnson MA et al., 2014; Ranke MB, 2015).

*GH-релизинг-гормон (GHRH).* Кодированный геном GHRH – гормон, высвобождающий гормон роста, представляет собой нейропептид, состоящий из 44 аминокислот, синтезируемый и высвобождаемый гипоталамусом (Connog EE et al., 2002). Ген картирован на 13 хромосоме и содержит пять экзонов, разделённых четырьмя интронами.

В связи с тем, что введение соматолиберина повышает уровень GH в сыворотке крови, тем самым увеличивая выработку молока, ген GHRH считается возможным маркером этого признака. В гене GHRH обнаружен единственный, хорошо описанный полиморфизм, распознаваемый рестриктазой HaeIII в интроне 1 (Komatsu M et al., 2012). Частоты двух возможных аллелей А и В значительно варьируются в зависимости от породы. Аллель А характеризуется самой высокой частотой встречаемости у крупного рогатого скота породы ангус (0,70), а самой низкой – у герефордов и лимузинов (0,07). Животные с генотипом АА отличаются более высоким уровнем содержания жира в молоке (Zhang B et al., 2012).

*Гормон роста (GH).* Гормон роста (соматотропин) представляет собой плейотропно действующий полипептид, секреция которого в передней доле гипофиза регулируется, главным образом, антагонистическими гормонами гипоталамуса: гормоном, высвобождающим гормон роста, и соматостатином (Долматова И.Ю. и др., 2011; Kasuya E et al., 2016). Он представлен одной полипептидной цепью, состоящей из 191 аминокислоты. На N-конце молекула соматотропина может содержать аланин или фенилаланин. Ген, кодирующий гормон роста, картируется на хромосоме 19 генома и состоит из пяти экзонов и четырёх интронов общей длиной 1792 н. п. Соматотропин играет ключевую роль в регуляции лактации, поэтому его ген (GH), по-видимому, является отличным маркером генетических признаков, связанных с надоями молока. Был описан ряд полиморфизмов в бычьем GH а также их влияние на производительность молока (Grochowska R et al., 1999).

Наиболее интенсивно изучаемым полиморфизмом гена GH1 является замена G/C в начале экзона 5. Данная миссенс-мутация приводит к замене лейцина на валин в позиции 127 полипептида. Другой часто изучаемый полиморфизм состоит в одновременной вставке и переходе TC/G в интроне 3 в положении 838 (Falaki M et al., 1997). Ген GH1 оказывает влияние на количество белка, количество и процентное содержание жира, а также удой. При этом аллельный вариант С связан с более низким содержанием лактозы и казеинов в молоке (Grochowska R et al., 2001).

*Pit1 транскрипционный фактор.* Регулирует экспрессию гормона роста и пролактина в передней доле гипофиза. Он принадлежит к семейству белков, содержащих домен POU (факторы транскрипции, активирующие экспрессию генов-мишеней). Лocus гена Pit1 расположен в центральной части первой хромосомы. При замене А>G в экзоне 6 (HinfI полиморфизм) особи с генотипом AA по среднему удою за месяц превосходят животных с другими генотипами. Также у коров с генотипом АВ наблюдается более высокий удои, чем у животных с ВВ генотипом (Heidari M et al., 2012; Grossi DdoA et al., 2015).

*Рецептор гормона роста (GHR).* Гормон роста действует на клетки-мишени через цитокиновый рецептор, который характеризуется наличием трансмембранного домена, взаимодействующего с JAK-тирозинкиназой (Deng F et al., 2015). Киназа, активированная внутриклеточными передатчиками, фосфорилирует фактор транскрипции STAT5 (Varvio SL et al., 2008). Рецептор GH кодируется одним геном длиной 110 т. н. п., состоящим из 10 экзонов, картированных на хромосоме 20. Ген этого рецептора (GHR) характеризуется наличием нескольких экзонов, транскрипты которых подвергаются альтернативному сплайсингу (Maj A et al., 2008).

Аминокислотная последовательность белкового продукта одинакова, независимо от варианта экзона 1. Место сплайсинга транскриптов всех вариантов экзона 1 и экзона 2 расположено на 9-11 нуклеотидов выше от стартового кодона (Moisio S et al., 1998). Активность гормона роста зависит от рецептора, и поэтому его ген может быть возможным геном-маркером.

Оказалось, что экзон 10 чрезвычайно полиморфен в структурной части гена, в которой находится несколько SNP (Ge W et al., 2000). Например, однонуклеотидная замена Т на А в экзоне 8, приводящая к изменению аминокислотного остатка в позиции 279 (Phe279Tyr), способствует увеличению суточного удою (Blott S et al., 2003).

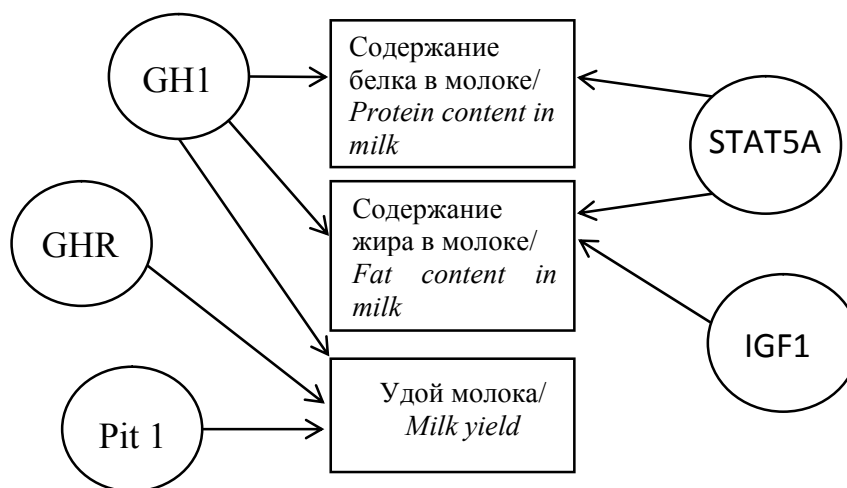
*Инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1).* Данный фактор, также известный как соматомедин С, представляет собой одну полипептидную цепь длиной 70 аминокислот. Он регулирует действие гормона роста на клетки-мишени. У КРС ген IGF-1 картирован на длинном плече хромосомы 5 (Daughaday WH et al., 1989). Он состоит из семи экзонов, разделённых длинными интронами. Из-за альтернативного сплайсинга экзона 1 и наличия двух разных промоторов, транскрипт имеет длину 750 н. п. Однако в промоторах не выявлено мотивов ТАТА или ССААТ, характерных для большинства промоторов или консервативных областей, богатых остатками GC. Всего было обнаружено 4 сайта начала транскрипции и ряд мутаций, хотя они ещё недостаточно изучены, особенно варианты, способствующие изменению показателя надоя молока. (Akis I et al., 2010). Однако из исследования на голштинском скоте известно, что при замене Т>С в интроне 4 гетерозиготы СТ имеют повышенный процент жира в молоке и количество молочного жира за первую лактацию, а также повышенную продолжительность сервис-периода после рождения второго телёнка по сравнению с гомозиготами СС (Abdolmohammadi A et al., 2014).

*STAT5A, транскрипционный фактор.* Сигнальные преобразователи и активаторы транскрипции (STAT) составляют семейство из семи транскрипционных факторов, которые активируются различными цитокинами, гормонами и факторами роста. STAT активируется посредством фосфорилирования тирозина, главным образом с помощью Jak-киназ, что приводит к их димеризации, транслокации в ядре и регуляции экспрессии целевого гена.

STAT5 был первоначально идентифицирован как транскрипционный фактор, который регулирует ген β-казеина в ответ на пролактин (PRL), но STAT5 активируется также рядом других цитокинов и факторов роста. Молекулярные механизмы, лежащие в основе STAT5-опосредованной транскрипции, включают взаимодействия и кооперацию со специфичными для последовательности факторами транскрипции и транскрипционными корегуляторами.

Белки STAT5 важны для роста и дифференцировки клеток, поскольку они опосредуют активность гормона роста и пролактина (основных регуляторов лактации), поэтому мутации в генах, кодирующих эти гормоны, могут изменить их поведение (Paukku K et al., 2004). STAT5A и STAT5B расположены на хромосоме 19 в q17 очень близко друг к другу. Ген STAT5A состоит из 15947 н. п., имеет 19 экзонов и кодируется 794 аминокислотами. Белок экспрессируется главным

образом в молочной железе, чем он отличается от гена STAT5B, экспрессия которого также была обнаружена в печени (Martens N et al., 2005). Полиморфные исследования бычьего STAT5A привели к открытию ряда мутаций, прежде всего SNP, что демонстрирует быструю эволюцию последовательности. Так, в исследовании He X с соавторами (2012) при замене 14217A>G аллель G был ассоциирован с повышенным содержанием белка в молоке, а аллель delCCT – с повышенным удоем и содержанием жира (рис. 2).



**Рис. 2 – Влияние генов соматотропной оси на продуктивные характеристики молочного скота**  
**Figure 2 – Influence of the somatotrophic axis genes on the productive characteristics of dairy cattle**

*Диацилглицерол-ацилтрансфераза 1 (DGAT1)*. DGAT1 является ключевым ферментом для синтеза триацилглицеролов, основной фракции молочных жиров. Локус бычьего гена DGAT1 обнаружен на хромосоме 14.

Полиморфизмы в гене *DGAT1*, возникающие в результате замены лизина на аланин в положении 232 (мутация K232A), связаны с различиями в кинетике ферментов, кодируемых двумя аллельными вариантами (Grisart B et al., 2002). В частности, Grisart B. с коллегами (2004) продемонстрировали, что вариант лизина, который представляет «дикий тип» и определяется как аллель K, характеризуется более высокой скоростью реакции фермента при синтезе триглицеридов по сравнению с аланиновым вариантом (аллель A), таким образом, увеличивая процент жира в молоке животного (Argov-Argaman N et al., 2013; Grisart B et al., 2002; Pretto D et al., 2013). Распределение частот аллелей в *DGAT1* мутации K232A было оценено у голоштинских коров и других молочных пород крупного рогатого скота (Vovenhuis H et al., 2016).

Были широко исследованы и другие полиморфизмы гена, влияющие на продуктивные характеристики (Gautier M et al., 2007; Barbosada Silva MVG et al., 2010). В частности, вариант лизина был связан с повышенным выходом жира и процентным содержанием жира и белка (Winter A et al., 2002), тогда как вариант аланина был связан с повышенным выходом молока и белка (Näslund J et al., 2008). Тем не менее, влияние *DGAT1* на признаки молочной продуктивности также может быть частично объяснено присутствием множества аллелей в локусе *DGAT1* или другими мутациями в близкородственных генах (Bennewitz J et al., 2004). Кроме того, ген *DGAT1* может также влиять на другие признаки, такие как тучность туш (Conte G et al., 2010), конформацию, репродукцию (Кауре В et al., 2007), энергию тела и метаболические особенности крови (Argov-Argaman N et al., 2013). Однако влияние *DGAT1* на непродуцированные признаки всё ещё остаётся спорным, сообщается об отсутствии связи между мутацией K232A и фертильностью, выживаемостью, эффективностью отёла и особенностями конформации, за исключением ширины ягодичной области (Lacorte GA et al., 2006). В промоторе VNTR обнаруживается различное число tandemных повторов (от 1 до 5 аллелей) при этом увеличение числа повторов приводит к повышению доли белков и жиров в молоке, но уменьшению удоя (Kühn C et al., 2004; Kuehn C et al., 2007).

*Лептин (LEP)*. Ген, кодирующий лептин, расположен на хромосоме 4. Лептин синтезируется преимущественно адипоцитами, то есть клетками жировой ткани. Его уровень в крови является



сигналом для центральной нервной системы об энергетических ресурсах организма. Помимо поддержания энергетического гомеостаза, лептин также регулирует эндокринные процессы и может участвовать в регуляции секреции пролактина (Metin Kiyici J et al., 2019). Лактация сопровождается повышенным потреблением пищи, изменением метаболизма и использованием энергетических ресурсов из жировой ткани, поэтому взаимодействие между гормонами, регулирующими маммогенез и выработку молока, а также теми, которые влияют на энергетический гомеостаз и метаболизм жиров имеют большое значение. Для данного гена была отмечена однонуклеотидная замена аденина на тимин в положении 252, связанная со снижением удоя молока (Giblin L et al., 2010) (табл. 1).

Таблица 1. Основные эффекты, вызываемые полиморфными вариантами генов-маркеров продуктивных характеристик молочного скота  
Table 1. Effects caused by polymorphic variants of marker genes of the productive characteristics of dairy cattle

Ген/Gene	Белок/Protein	Полиморфизм ДНК/ DNA polymorphism	Эффект/Effect
1	2	3	4
CSN1S1	$\alpha$ -S1-казеин / $\alpha$ -S1-casein	rs109817504 (g.87141416A>G)	Увеличение параметра формирования твёрдости при производстве сыра/ <i>Increasing the parameter of the hardness formation in cheese production</i>
		rs110981354 (g.87155366C>G; Gln155His)	Положительное влияние на содержание жира и белков в молоке / <i>Positive effect on the fat and protein content in milk</i>
		rs43703010 (g.88307280A>G; Glu207Gly)	Повышение содержания казеинов в молоке / <i>Increasing the content of casein in milk</i>
CSN2	$\beta$ -казеин/ $\beta$ -casein	rs109299401 (g.87181542T>G; Met108Leu)	Увеличение содержания казеинов / <i>Increased casein content</i>
		rs43703011 (g.4388A>C; His67Pro)	Увеличение времени сычужной коагуляции и понижение плотности белкового сгустка/ <i>Increased rennet coagulation time and decreased protein clot density</i>
		rs43703013 (g.87181453G>C; Ser137Arg)	Уменьшение времени сычужной коагуляции и увеличение плотности белкового сгустка/ <i>Reduced rennet coagulation time and increased protein clot density</i>
CSN3	Каппа-казеин/ Kappa casein	rs43703015 (g.88532296C>T; Thr136Ile) rs43703016 (g.88532332A>C; Asp148Ala)	Повышение удоя и процентного содержания белка и жира. Отрицательное влияние на коагуляционные свойства молока. Повышение плотности сгустка / <i>Increased milk yield and percentage of protein and fat. Negative effect on the coagulation properties of milk. Increase in clot density</i>
		rs43703016 (g.88532332A>C; Asp148Ala)	
		rs43703017 (g.87390632A>G; Ser176Gly)	Повышение процентного содержания жира и казеина. Уменьшение времени коагуляции молока / <i>Increase in the percentage of fat and casein. Reducing milk coagulation time</i>

Продолжение таблицы 1			
1	2	3	4
LGB	Бета лактоглобулин / Beta lactoglobulin	rs109625649 (g.106985714C>T) (экзон 4)	Повышенное время сычужной коагуляции молока у гомозигот ТТ по сравнению с гомозиготами СС / <i>Increased time of rennet coagulation of milk in TT homozygotes compared to CC homozygotes</i>
		rs110066229 (g.107168524A>G; Asp64Gly)	Негативное влияние на удой, а также на содержание жира и белка / <i>Negative effect on milk yield and fat and protein content</i>
		rs109625649 (g.107169806T>C; Val118Ala)	Ассоциирован с количеством жира и содержанием белка в молоке. Положительное влияние на скорость сычужной коагуляции / <i>Associated with the amount of fat and protein content in milk. Positive effect on the rate of rennet coagulation</i>
Lf	Лактоферрин / Lactoferrin	586C>T	Укороченный интервал между отёлами и повышение числа соматических клеток в молоке у дочерей / <i>Shortened calving interval and increased number of somatic cells in milk in daughters</i>
		190G>A	Увеличение интервала между отёлами / <i>Increasing the calving interval</i>
GH1	Гормон роста / Growth hormone	rs41923484 (g.49250310C>G; Leu127Val)	Ассоциирован с удоём, количеством жира и белка, а также процентом жира / <i>Associated with milk yield, fat and protein, and fat percentage</i>
GHR	Рецептор гормона роста / Growth hormone receptor	T>A (экзон 8), p279Phe>Tyr	Увеличение суточного удоя / <i>Associated with milk yield</i>
Pit1 или POU1F1	Гипофизарный фактор транскрипции 1 / Pituitary transcription factor 1	Замена A>G в экзоне 6 (HinfI полиморфизм) / Replacement A>G in exon 6 (HinfI polymorphism)	Повышение среднего удоя за месяц у особей с генотипом АА. Удой у коров с генотипом АВ выше, чем у животных с ВВ генотипом / <i>Increase in average milk yield per month in individuals with the AA genotype. Milk yield in cows with genotype AB is higher than in animals with BB genotype</i>
IGF1	Инсулиноподобный фактор роста 1 / Insulin-like growth factor 1	Замена T>C в интроне 4 / T>C substitution in intron 4	Гетерозиготы СТ имеют повышенный процент жира в молоке и количество молочного жира за первую лактацию, а также повышенную продолжительность сервис-периода после рождения второго телёнка по сравнению с гомозиготами СС / <i>CT heterozygotes have an increased percentage of fat in milk and the amount of milk fat during the first lactation, as well as an increased duration of the service period after the birth of the second calf compared to CC homozygotes</i>

Продолжение таблицы 1			
1	2	3	4
STAT5A	Сигнальный белок трансдуктор и активатор транскрипции 5A / Signal protein transducer and transcriptional activator 5A	14217A>G, 17266indelCCT	Аллель G ассоциирован с повышенным содержанием белка в молоке, а аллель delCCT – с повышенным удоем и содержанием жира / <i>Allele G is associated with increased protein content in milk, while delCCT allele is associated with increased milk yield and fat content</i>
DGAT1	Диацилглицерол-ацилтрансфераза 1 / Diacylglycerol acyltransferase 1	AA>GC (8 экзон); Lys232Ala	Ассоциирован с удоем, количеством жира, процентом жира и белка, а также соотношением триацилглицерин/фосфолипиды в молоке / <i>Associated with milk yield, amount of fat, percentage of fat and protein, and the ratio of triacylglycerol / phospholipids in milk</i>
		VNTR (CCCGCC) <sub>n</sub> в промоторе/ VNTR (CCCGCC) <sub>n</sub> in the promoter	Увеличение числа повторов приводит к повышению доли белков и жиров. Уменьшение удоя / <i>An increase in the number of repetitions leads to an increase in the proportion of protein and fat. Reduced milk yield</i>
LEP	Лептин / Leptin	c.252A>T	Снижение удоя / <i>Reduced milk yield</i>

### Выводы.

Идентификация генетических вариантов, влияющих на признаки молочной продуктивности, имеет решающее значение для понимания генетических механизмов, лежащих в основе фенотипических изменений и, следовательно, повышении эффективности размножения.

Геномный отбор широко применяется в молочном скотоводстве и вносит значительные изменения в систему отбора. Тем не менее, получение более глубоких знаний о генетической архитектуре интересующих признаков всё ещё важно, поскольку это действительно может привести к новому пониманию молекулярной физиологии значимых фенотипов и открыть возможности для более эффективной стратегии размножения (Egger-Danner C et al., 2015).

В обзоре представлены ключевые гены-маркеры, влияющие на продуктивные характеристики молочного скота. К ним относятся гены, кодирующие казеины молока, полиморфизмы которых влияют на содержание белка и жира в молоке, что оказывает важную роль при производстве сыра. (Pretto D et al., 2013). Гены, кодирующие факторы, регулирующие экспрессию белка молока. Например, пролактин, влияющий на надой молока, гормон роста, играющий ключевую роль при лактации, диацилглицерол-ацилтрансфераза 1, которая является ключевым ферментом синтеза триацилглицеролов, основной фракции молочных жиров, лептина, участвующего в регуляции секреции пролактина и некоторые другие (Viale E et al., 2017).

Определение значимых генов-маркеров может поддержать разработку программ разведения, использующих молекулярную информацию о локусах генов для генетической оценки животных по продуктивности молока и особенностям организма.

**Исследования выполнены в соответствии с планом НИР на 2019-2021 гг. ФГБНУ ФНЦ БСТ РАН (№ 0526-2019-0001)**

Литература

1. 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. [Dolmatova IYu, Gareeva I, Iliysov AG. Effects of genetic variants of beta-lactoglobulin gene in cattle milk production. Vestnik of the Bashkir state agrarian university. 2010;1:18-22. (In Russ)].
2. Долматова И.Ю., Ильясов А.Г. Полиморфизм гена гормона роста крупного рогатого скота в связи с молочной продуктивностью // Генетика. 2011. Т. 47. № 6. С. 814-820. [Dolmatova IYu, Iliysov AG. Association of cattle growth hormone gene polymorphism with milk productivity. Genetics. 2011;47(6):814-820 (In Russ)].
3. Шевцова А.А., Климов Е.А., Ковальчук С.Н. Обзор вариабельности генов, связанных с молочной продуктивностью крупного рогатого скота // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 11(1). С. 194-200. [Shevtsova AA, Klimov EA, Kovalchuk SN. Review of genes variability associated with milk productivity of dairy cattle. International journal of applied and fundamental research. 2018;11:194-200. (In Russ)]. doi: 10.17513/mjpf.12475
4. Abdolmohammadi A, Zamani P. SNP exploring in the middle and terminal regions of the IGF-1 gene and association with production and reproduction traits in Holstein cattle. Gene. 2014;540(1):92-95. doi:10.1016/j.gene.2014.02.011
5. Ahmed AS, Rahmatalla S, Bortfeldt R, Arends D, Reissmann M, Brockmann GA. Milk protein polymorphisms and casein haplotypes in Butana cattle. J Appl Genet. 2017;58(2):261-271. doi: 10.1007/s13353-016-0381-2
6. Akis I, Oztabak K, Gonulalp I, Mengi A, Un C. IGF-1 and IGF-1r gene polymorphisms in East Anatolian Red and South Anatolian Red cattle breeds. Genetika. 2010;46(4):497-501.
7. Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X et al. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. Cell. 1993;74(2):237-244. doi:10.1016/0092-8674(93)90415-m
8. Argov-Argaman N, Mida K, Cohen BC, Visker M, Hettinga K. Milk fat content and DGAT1 genotype determine lipid composition of the milk fat globule membrane. PLoS One. 2013;8(7):e68707. doi: 10.1371/journal.pone.0068707
9. Armstrong DG, Webb R. Ovarian follicular dominance: the role of intraovarian growth factors and novel proteins. Rev Reprod. 1997;2(3):139-146. doi: 10.1530/ror.0.0020139
10. Balteanu VA, Carsai TC, Vlaic A. Identification of an intronic regulatory mutation at the buffalo  $\alpha$ S1-casein gene that triggers the skipping of exon 6. Mol Biol Rep. 2013;40(7):4311-4316. doi: 10.1007/s11033-013-2518-2
11. Barbosa da Silva MV, Sonstegard TS, Thallman RM, Connor EE, Schnabel RD, Van Tas-sell CP. Characterization of DGAT1 allelic effects in a sample of North American Holstein cattle. Anim Biotechnol. 2010;21(2):88-99. doi: 10.1080/10495390903504625
12. Bennewitz J, Reinsch N, Paul S et al. The DGAT1 K232A mutation is not solely responsible for the milk production quantitative trait locus on the bovine chromosome 14. J Dairy Sci. 2004;87(2):431-442. doi: 10.3168/jds.s0022-0302(04)73182-3
13. Blott S, Kim JJ, Moisiso S et al. Molecular dissection of a quantitative trait locus: a phenylalanine-to-tyrosine substitution in the transmembrane domain of the bovine growth hormone receptor is associated with a major effect on milk yield and composition. Genetics. 2003;163(1):253-266.
14. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. Endocr Connect. 2018;7(6):R212-R222. doi: 10.1530/EC-18-0099
15. Bonfatti V, Di Martino G, Cecchinato A, Degano L, Carnier P. Effects of  $\beta$ -k-casein (CSN2-CSN3) haplotypes,  $\beta$ -lactoglobulin (BLG) genotypes, and detailed protein composition on coagulation properties of individual milk of Simmental cows. J Dairy Sci. 2010a;93(8):3809-3817. doi: 10.3168/jds.2009-2779

16. Bonfatti V, Di Martino G, Cecchinato A, Vicario D, Carnier P. Effects of  $\beta$ -k-casein (CSN2-CSN3) haplotypes and  $\beta$ -lactoglobulin (BLG) genotypes on milk production traits and detailed protein composition of individual milk of Simmental cows. *J Dairy Sci.* 2010b;93(8):3797-3808. doi: 10.3168/jds.2009-2778
17. Bovenhuis H, Visker MHPW, Poulsen NA et al. Effects of the diacylglycerol o-acyltransferase 1 (DGAT1) K232A polymorphism on fatty acid, protein, and mineral composition of dairy cattle milk. *J Dairy Sci.* 2016;99(4):3113-3123. doi: 10.3168/jds.2015-10462
18. Braunschweig M, Hagger C, Stranzinger G, Puhani Z. Associations between casein haplotypes and milk production traits of Swiss Brown cattle. *J Dairy Sci.* 2000;83(6):1387-1395. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)75007-7
19. Caroli A, Chessa S, Chiatti F et al. Short communication: Carora cattle show high variability in alpha(s1)-casein. *J Dairy Sci.* 2008;91(1):354-359. doi: 10.3168/jds.2007-0420
20. Caroli A, Rizzi R, Lühken G, Erhardt G. Short communication: milk protein genetic variation and casein haplotype structure in the Original Pinzgauer cattle. *J Dairy Sci.* 2010;93(3):1260-1265. doi: 10.3168/jds.2009-2521
21. Cecchinato A, Ribeca C, Maurmayr A et al. Short communication: Effects of  $\beta$ -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. *J Dairy Sci.* 2012;95(1):450-454. doi: 10.3168/jds.2011-4581
22. Cole JB, Wiggans GR, Ma L et al. Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary U.S. Holstein cows. *BMC Genomics.* 2011;12:408. doi: 10.1186/1471-2164-12-408
23. Connor EE, Ashwell MS, Dahl GE. Characterization and expression of the bovine growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. *Domest Anim Endocrinol.* 2002;22(4):189-200. doi: 10.1016/s0739-7240(02)00129-7
24. Conte G, Mele M, Chessa S et al. Diacylglycerol acyltransferase 1, stearoyl-CoA desaturase 1, and sterol regulatory element binding protein 1 gene polymorphisms and milk fatty acid composition in Italian Brown cattle. *J Dairy Sci.* 2010;93(2):753-763. doi: 10.3168/jds.2009-2581
25. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev.* 1989;10(1):68-91. doi:10.1210/edrv-10-1-68
26. Deng F, Xia C, Jia X et al. Comparative study on the genetic diversity of GHR gene in tibetan cattle and holstein cows. *Anim Biotechnol.* 2015;26(3):217-221. doi: 10.1080/10495398.2014.993082
27. Do DN, Bissonnette N, Lacasse P et al. Genome-wide association analysis and pathways enrichment for lactation persistency in Canadian Holstein cattle. *J Dairy Sci.* 2017;100(3):1955-1970. doi: 10.3168/jds.2016-11910
28. Dong CH, Song XM, Zhang L, Jiang JF, Zhou JP, Jiang YQ. New insights into the prolactin-RsaI (PRL-RsaI) locus in Chinese Holstein cows and its effect on milk performance traits. *Genet Mol Res.* 2013;12(4):5766-5773. doi: 10.4238/2013.November.22.3
29. Egger-Danner C, Cole JB, Pryce JE et al. Invited review: overview of new traits and phenotyping strategies in dairy cattle with a focus on functional traits. *Animal.* 2015;9(2):191-207. doi: 10.1017/S1751731114002614
30. El-Domany WB, Radwan HA, Ateya AI, Ramadan HH, Marghani BH, Nasr SM. Genetic Polymorphisms in LTF/EcoRI and TLR4/AluI loci as candidates for milk and reproductive performance assessment in Holstein cattle. *Reprod Domest Anim.* 2019;54(4):678-686. doi: 10.1111/rda.13408
31. Falaki M, Prandi A, Corradini C et al. Relationships of growth hormone gene and milk protein polymorphisms to milk production traits in Simmental cattle. *J Dairy Res.* 1997;64(1):47-56. doi: 10.1017/s0022029996001872

32. Fontanesi L, Calò DG, Galimberti G et al. A candidate gene association study for nine economically important traits in Italian Holstein cattle. *Anim Genet.* 2014;45(4):576-580. doi: 10.1111/age.12164
33. Gautier M, Capitan A, Fritz S, Eggen A, Boichard D, Druet T. Characterization of the DGAT1 K232A and variable number of tandem repeat polymorphisms in French dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2007;90(6):2980-2988. doi: 10.3168/jds.2006-707
34. Ge W, Davis ME, Hines HC, Irvin KM. Rapid communication: Single nucleotide polymorphisms detected in exon 10 of the bovine growth hormone receptor gene. *J Anim Sci.* 2000;78(8):2229-2230. doi: 10.2527/2000.7882229x
35. Giblin L, Butler ST, Kearney BM, Waters SM, Callanan MJ, Berry DP. Association of bovine leptin polymorphisms with energy output and energy storage traits in progeny tested Holstein-Friesian dairy cattle sires. *BMC Genet.* 2010;11:73. doi: 10.1186/1471-2156-11-73
36. Grisart B, Coppieters W, Farnir F et al. Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition. *Genome Res.* 2002;12(2):222-231. doi: 10.1101/gr.224202
37. Grisart B, Farnir F, Karim L et al. Genetic and functional confirmation of the causality of the DGAT1 K232A quantitative trait nucleotide in affecting milk yield and composition. *PNAS.* 2004;101(8):2398-2403. doi: 10.1073/pnas.0308518100
38. Grochowska R, Sørensen P, Zwierzchowski L, Snochowski M, Løvendahl P. Genetic variation in stimulated GH release and in IGF-I of young dairy cattle and their associations with the leucine/valine polymorphism in the GH gene. *J Anim Sci.* 2001;79(2):470-476. doi: 10.2527/2001.792470x
39. Grochowska R, Zwierzchowski L, Snochowski M, Reklewski Z. Stimulated growth hormone (GH) release in Friesian cattle with respect to GH genotypes. *Reprod Nutr Dev.* 1999;39(2):171-180. doi: 10.1051/rnd:19990202
40. Grossi DdoA, Buzanskas ME, Grupioni NV et al. Effect of IGF1, GH, and PIT1 markers on the genetic parameters of growth and reproduction traits in Canchim cattle. *Mol Biol Rep.* 2015;42(1):245-251. doi: 10.1007/s11033-014-3767-4
41. Hayes BJ, Lewin HA, Goddard ME. The future of livestock breeding: genomic selection for efficiency, reduced emissions intensity, and adaptation. *Trends Genet.* 2013;29(4):206-214. doi: 10.1016/j.tig.2012.11.009
42. He X, Chu MX, Qiao L et al. Polymorphisms of STAT5A gene and their association with milk production traits in Holstein cows. *Mol Biol Rep.* 2012;39(3):2901-2907. doi: 10.1007/s11033-011-1051-4
43. Heidari M, Azari MA, Hasani S, Khanahmadi A, Zerehdaran S. Effect of polymorphic variants of GH, Pit-1, and beta-LG genes on milk production of Holstein cows. *Genetika.* 2012;48(4):503-507.
44. Huang W, Peñagaricano F, Ahmad KR, Lucey JA, Weigel KA, Khatib H. Association between milk protein gene variants and protein composition traits in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2012;95(1):440-449. doi: 10.3168/jds.2011-4757
45. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev.* 1999;20(6):761-787. doi: 10.1210/edrv.20.6.0382
46. Ikonen T, Bovenhuis H, Ojala M, Ruottinen O, Georges M. Associations between casein haplotypes and first lactation milk production traits in Finnish Ayrshire cows. *J Dairy Sci.* 2001;84(2):507-514. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(01)74501-8
47. Jiang L, Liu J, Sun D et al. Genome wide e association studies for milk production traits in Chinese Holstein population. *PLoS One.* 2010;5(10):e13661. doi: 10.1371/journal.pone.0013661
48. Johnson MA, Firth SM. IGFBP-3: a cell fate pivot in cancer and disease. *Growth Horm IGF Res.* 2014;24(5):164-173. doi: 10.1016/j.ghir.2014.04.007
49. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995;16(1):3-34. doi: 10.1210/edrv-16-1-3
50. Kasuya E. Secretory pattern and regulatory mechanism of growth hormone in cattle. *Anim Sci J.* 2016;87(2):178-182. doi: 10.1111/asj.12418

51. Kaupe B, Brandt H, Prinzenberg EM, Erhardt G. Joint analysis of the influence of CYP11B1 and DGAT1 genetic variation on milk production, somatic cell score, conformation, reproduction, and productive lifespan in German Holstein cattle. *J Anim Sci.* 2007;85(1):11-21. doi: 10.2527/jas.2005-753
52. Komatsu M, Kojima M, Okamura H et al. Age-related changes in gene expression of the growth hormone secretagogue and growth hormone-releasing hormone receptors in Holstein-Friesian cattle. *Domest Anim Endocrinol.* 2012;42(2):83-93. doi: 10.1016/j.domaniend.2011.09.006
53. 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 Genet.* 2007;8:62. doi: 10.1186/1471-2156-8-62
54. Kühn C, Thaller G, Winter A et al. Evidence for multiple alleles at the DGAT1 locus better explains a quantitative trait locus with major effect on milk fat content in cattle. *Genetics.* 2004;167(4):1873-1881. doi: 10.1534/genetics.103.022749
55. Lacasse P, Lollivier V, Dessauge F, Bruckmaier RM, Ollier S, Boutinaud M. New developments on the galactopoietic role of prolactin in dairy ruminants. *Domest Anim Endocrinol.* 2012;43(2):154-160. doi: 10.1016/j.domaniend.2011.12.007
56. Lacasse P, Ollier S, Lollivier V, Boutinaud M. New insights into the importance of prolactin in dairy ruminants. *J Dairy Sci.* 2016;99(1):864-874. doi: 10.3168/jds.2015-10035
57. Lacasse P, Ollier S. The dopamine antagonist domperidone increases prolactin concentration and enhances milk production in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2015;98(11):7856-7864. doi: 10.3168/jds.2015-9865
58. Lacorte GA, Machado MA, Martinez ML et al. DGAT1 K232A polymorphism in Brazilian cattle breeds. *Genet Mol Res.* 2006;5(3):475-482.
59. Lü A, Hu X, Chen H, Dong Y, Pang Y. Single nucleotide polymorphisms of the prolactin receptor (PRLR) gene and its association with growth traits in Chinese cattle. *Mol Biol Rep.* 2011a;38(1):261-266. doi: 10.1007/s11033-010-0103-5
60. Lü A, Hu X, Chen H, Dong Y, Zhang Y, Wang X. Novel SNPs of the bovine PRLR gene associated with milk production traits. *Biochem Genet.* 2011b;49(3-4):177-189. doi: 10.1007/s10528-010-9397-1
61. Mai MD, Sahana G, Christiansen FB, Guldbrandtsen B. A genome-wide association study for milk production traits in Danish Jersey cattle using a 50K single nucleotide polymorphism chip. *J Anim Sci.* 2010;88(11):3522-3528. doi: 10.2527/jas.2009-2713
62. Maj A, Snochowski M, Siadkowska E et al. Polymorphism in genes of growth hormone receptor (GHR) and insulin-like growth factor-1 (IGF1) and its association with both the IGF1 expression in liver and its level in blood in Polish Holstein-Friesian cattle. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(6):981-989.
63. Martens N, Uzan G, Wery M, Hooghe R, Hooghe-Peters EL, Gertler A. Suppressor of cytokine signaling 7 inhibits prolactin, growth hormone, and leptin signaling by interacting with STAT5 or STAT3 and attenuating their nuclear translocation. *J Biol Chem.* 2005; 280(14):13817-13823. doi: 10.1074/jbc.M411596200
64. Martinelli CE Jr, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF [Physiology of the GH-IGF axis]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(5):717-725. doi: 10.1590/s0004-27302008000500002
65. Maxa J, Neuditschko M, Russ I, Förster M, Medugorac I. Genome-wide association mapping of milk production traits in Braunvieh cattle. *J Dairy Sci.* 2012;95(9):5357-5364. doi: 10.3168/jds.2011-4673
66. Metin Kiyici J, Akyüz B, Kaliber M, Arslan K, Aksel EG, Çınar MU. LEP and SCD polymorphisms are associated with milk somatic cell count, electrical conductivity and pH values in Holstein cows. *Anim Biotechnol.* 2019;1-6. doi: 10.1080/10495398.2019.1628767

67. Miglior F, Fleming A, Malchiodi F, Brito LF, Martin P, Baes CF. A 100-Year Review: Identification and genetic selection of economically important traits in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2017;100(12):10251-10271. doi: 10.3168/jds.2017-12968
68. Miluchová M, Gábor M, Candrák J, Trakovická A, Candráková K. Association of HindIII-polymorphism in kappa-casein gene with milk, fat and protein yield in holstein cattle. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(3):403-407. doi: 10.18388/abp.2017\_2313
69. Moio S, Elo K, Kantanen J, Vilkki J. Polymorphism within the 3' flanking region of the bovine growth hormone receptor gene. *Anim Genet.* 1998;29(1):55-57. doi: 10.1046/j.1365-2052.1998.00254.x
70. Molee A, Boonek L, Rungsakinnin N. The effect of beta and kappa casein genes on milk yield and milk composition in different percentages of Holstein in crossbred dairy cattle. *Anim Sci J.* 2011;82(4):512-516. doi: 10.1111/j.1740-0929.2011.00879.x
71. Näslund J, Fikse WF, Pielberg GR, Lundén A. Frequency and effect of the bovine acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase 1 (DGAT1) K232A polymorphism in Swedish dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2008;91(5):2127-2134. doi: 10.3168/jds.2007-0330
72. Neamt RI, Saplacan G, Acatincai S, Czisster LT, Gavojdian D, Ilie DE. The influence of CSN3 and LGB polymorphisms on milk production and chemical composition in Romanian Simmental cattle. *Acta Biochim Pol.* 2017;64(3):493-497. doi: 10.18388/abp.2016\_1454
73. Nielsen HM, Christensen LG, Odegård J. A method to define breeding goals for sustainable dairy cattle production. *J Dairy Sci.* 2006;89(9):3615-3625. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(06)72401-8
74. O'Halloran F, Berry DP, Bahar B, Howard DJ, Sweeney T, Giblin L. Polymorphisms in the bovine lactoferrin promoter are associated with reproductive performance and somatic cell count. *J Dairy Sci.* 2010;93(3):1253-1259. doi: 10.3168/jds.2009-2699
75. Patel JB, Chauhan JB. Polymorphism of the prolactin gene and its relationship with milk production in gir and kankrej cattle. *J Nat Sci Biol Med.* 2017;8(2):167-170. doi: 10.4103/jnsbm.JNSBM\_303\_16
76. Pauku K, Silvennoinen O. STATs as critical mediators of signal transduction and transcription: lessons learned from STAT5. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(6):435-455. doi: 10.1016/j.cytogfr.2004.09.001
77. Poulsen NA, Bertelsen HP, Jensen HB et al. The occurrence of noncoagulating milk and the association of bovine milk coagulation properties with genetic variants of the caseins in 3 Scandinavian dairy breeds. *J Dairy Sci.* 2013;96(8):4830-4842. doi: 10.3168/jds.2012-6422
78. Pretto D, De Marchi M, Penasa M, Cassandro M. Effect of milk composition and coagulation traits on Grana Padano cheese yield under field conditions. *J Dairy Res.* 2013;80(1):1-5. doi: 10.1017/S0022029912000453
79. Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(5):701-711. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.003
80. Raschia MA, Nani JP, Maizon DO, Beribe MJ, Amadio AF, Poli MA. Single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with milk yield in Argentinean Holstein and Holstein x Jersey cows. *J Anim Sci Technol.* 2018;60:31. doi: 10.1186/s40781-018-0189-1
81. Rhoads ML, Meyer JP, Kolath SJ, Lamberson WR, Lucy MC. Growth hormone receptor, insulin-like growth factor (IGF)-1, and IGF-binding protein-2 expression in the reproductive tissues of early postpartum dairy cows. *J Dairy Sci.* 2008;91(5):1802-1813. doi: 10.3168/jds.2007-0664
82. Sanchez MP, Govignon-Gion A, Ferrand M et al. Whole-genome scan to detect quantitative trait loci associated with milk protein composition in 3 French dairy cattle breeds. *J Dairy Sci.* 2016;99(10):8203-8215. doi: 10.3168/jds.2016-11437
83. Shi L, Liu L, Lv X et al. Polymorphisms and genetic effects of PRLR, MOGAT1, MINPP1 and CHUK genes on milk fatty acid traits in Chinese Holstein. *BMC Genet.* 2019;20(1):69. doi: 10.1186/s12863-019-0769-1



84. Singh LV, Jayakumar S, Sharma A et al. Comparative screening of single nucleotide polymorphisms in  $\beta$ -casein and  $\kappa$ -casein gene in different livestock breeds of India. *Meta Gene*. 2015;4:85-91. doi: 10.1016/j.mgene.2015.03.005
85. Sodhi M, Mukesh M, Mishra BP, Parvesh K, Joshi BK. Analysis of genetic variation at the prolactin-RsaI (PRL-RsaI) locus in Indian native cattle breeds (*Bos indicus*). *Biochem Genet*. 2011;49(1-2):39-45. doi: 10.1007/s10528-010-9383-7
86. Tsiaras AM, Bargouli GG, Banos G, Boscos CM. Effect of kappa-casein and beta-lactoglobulin loci on milk production traits and reproductive performance of Holstein cows. *J Dairy Sci*. 2005;88(1):327-334. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(05)72692-8
87. Uddin RM, Babar ME, Nadeem A et al. Genetic analysis of prolactin gene in Pakistani cattle. *Mol Biol Rep*. 2013;40(10):5685-5689. doi: 10.1007/s11033-013-2670-8
88. Varvio SL, Iso-Touru T, Kantanen J et al. Molecular anatomy of the cytoplasmic domain of bovine growth hormone receptor, a quantitative trait locus. *Proc Biol Sci*. 2008;275(1642):1525-1534. doi: 10.1098/rspb.2008.0181
89. 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. *J Dairy Sci*. 2017;100(9):7271-7281. doi: 10.3168/jds.2017-12666
90. Wei J, Wagner S, Lu D et al. Efficient introgression of allelic variants by embryo-mediated editing of the bovine genome. *Sci Rep*. 2015;5:11735. doi: 10.1038/srep11735
91. Winter A, Krämer W, Werner FAO et al. Association of a lysine-232/alanine polymorphism in a bovine gene encoding acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase (DGAT1) with variation at a quantitative trait locus for milk fat content. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(14):9300-9305. doi: 10.1073/pnas.142293799
92. Wojdak-Maksymiec K, Szyda J, Strabel T. Parity-dependent association between TNF- $\alpha$  and LTF gene polymorphisms and clinical mastitis in dairy cattle. *BMC Vet Res*. 2013;9:114. doi: 10.1186/1746-6148-9-114
93. Zabołewicz T, Barcewicz M, Brym P, Puckowska P, Kamiński S. Association of polymorphism within LTF gene promoter with lactoferrin concentration in milk of Holstein cows. *Pol J Vet Sci*. 2014;17(4):633-641. doi:10.2478/pjvs-2014-0094
94. Zepeda-Batista JL, Saavedra-Jiménez LA, Ruíz-Flores A, Núñez-Domínguez R, Ramírez-Valverde R. Potential influence of  $\kappa$ -casein and  $\beta$ -lactoglobulin genes in genetic association studies of milk quality traits. *Asian-Australas J Anim Sci*. 2017;30(12):1684-1688. doi: 10.5713/ajas.16.0481
95. Zhang B, Zhao G, Lan X, Lei C, Zhang C, Chen H. Polymorphism in GHRH gene and its association with growth traits in Chinese native cattle. *Res Vet Sci*. 2012;92(2):243-246. doi: 10.1016/j.rvsc.2011.01.023

#### References

1. Dolmatova IYu, Gareeva I, Iliysov AG. Effects of genetic variants of beta-lactoglobulin gene in cattle milk production. *Vestnik of the Bashkir State Agrarian University*. 2010;1:18-22.
2. Dolmatova IYu, Ilyasov AG. Association of cattle growth hormone gene polymorphism with milk productivity. *Russian Journal of Genetics*. 2011;47(6):814-820. doi: 10.1134/S1022795411060081
3. Shevtsova AA, Klimov EA, Kovalchuk SN. Review of genes variability associated with milk productivity of dairy cattle. *International journal of applied and fundamental research*. 2018;11:194-200. doi: 10.17513/mjpf.12475
4. Abdolmohammadi A, Zamani P. SNP exploring in the middle and terminal regions of the IGF-1 gene and association with production and reproduction traits in Holstein cattle. *Gene*. 2014;540(1):92-95. doi:10.1016/j.gene.2014.02.011

5. Ahmed AS, Rahmatalla S, Bortfeldt R, Arends D, Reissmann M, Brockmann GA. Milk protein polymorphisms and casein haplotypes in Butana cattle. *J Appl Genet.* 2017;58(2):261-271. doi: 10.1007/s13353-016-0381-2
6. Akis I, Oztabak K, Gonulalp I, Mengi A, Un C. IGF-1 and IGF-1r gene polymorphisms in East Anatolian Red and South Anatolian Red cattle breeds. *Genetika.* 2010;46(4):497-501.
7. Argetsinger LS, Campbell GS, Yang X et al. Identification of JAK2 as a growth hormone receptor-associated tyrosine kinase. *Cell.* 1993;74(2):237-244. doi:10.1016/0092-8674(93)90415-m
8. Argov-Argaman N, Mida K, Cohen BC, Visker M, Hettinga K. Milk fat content and DGAT1 genotype determine lipid composition of the milk fat globule membrane. *PLoS One.* 2013;8(7):e68707. doi: 10.1371/journal.pone.0068707
9. Armstrong DG, Webb R. Ovarian follicular dominance: the role of intraovarian growth factors and novel proteins. *Rev Reprod.* 1997;2(3):139-146. doi: 10.1530/ror.0.0020139
10. Balteanu VA, Carsai TC, Vlaic A. Identification of an intronic regulatory mutation at the buffalo  $\alpha$ S1-casein gene that triggers the skipping of exon 6. *Mol Biol Rep.* 2013;40(7):4311-4316. doi: 10.1007/s11033-013-2518-2
11. Barbosa da Silva MV, Sonstegard TS, Thallman RM, Connor EE, Schnabel RD, Van Tas-sell CP. Characterization of DGAT1 allelic effects in a sample of North American Holstein cattle. *Anim Biotechnol.* 2010;21(2):88-99. doi: 10.1080/10495390903504625
12. Bennewitz J, Reinsch N, Paul S et al. The DGAT1 K232A mutation is not solely responsible for the milk production quantitative trait locus on the bovine chromosome 14. *J Dairy Sci.* 2004;87(2):431-442. doi: 10.3168/jds.s0022-0302(04)73182-3
13. Blott S, Kim JJ, Moisisio S et al. Molecular dissection of a quantitative trait locus: a phenylalanine-to-tyrosine substitution in the transmembrane domain of the bovine growth hormone receptor is associated with a major effect on milk yield and composition. *Genetics.* 2003;163(1):253-266.
14. Blum WF, Alherbish A, Alsagheir A et al. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect.* 2018;7(6):R212-R222. doi: 10.1530/EC-18-0099
15. Bonfatti V, Di Martino G, Cecchinato A, Degano L, Carnier P. Effects of  $\beta$ -k-casein (CSN2-CSN3) haplotypes,  $\beta$ -lactoglobulin (BLG) genotypes, and detailed protein composition on coagulation properties of individual milk of Simmental cows. *J Dairy Sci.* 2010a;93(8):3809-3817. doi: 10.3168/jds.2009-2779
16. Bonfatti V, Di Martino G, Cecchinato A, Vicario D, Carnier P. Effects of  $\beta$ -k-casein (CSN2-CSN3) haplotypes and  $\beta$ -lactoglobulin (BLG) genotypes on milk production traits and detailed protein composition of individual milk of Simmental cows. *J Dairy Sci.* 2010b;93(8):3797-3808. doi: 10.3168/jds.2009-2778
17. Bovenhuis H, Visker MHPW, Poulsen NA et al. Effects of the diacylglycerol o-acyltransferase 1 (DGAT1) K232A polymorphism on fatty acid, protein, and mineral composition of dairy cattle milk. *J Dairy Sci.* 2016;99(4):3113-3123. doi: 10.3168/jds.2015-10462
18. Braunschweig M, Hagger C, Stranzinger G, Puhani Z. Associations between casein haplotypes and milk production traits of Swiss Brown cattle. *J Dairy Sci.* 2000;83(6):1387-1395. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)75007-7
19. Caroli A, Chessa S, Chiatti F et al. Short communication: Carora cattle show high variability in  $\alpha$ (s1)-casein. *J Dairy Sci.* 2008;91(1):354-359. doi: 10.3168/jds.2007-0420
20. Caroli A, Rizzi R, Lühken G, Erhardt G. Short communication: milk protein genetic variation and casein haplotype structure in the Original Pinzgauer cattle. *J Dairy Sci.* 2010;93(3):1260-1265. doi: 10.3168/jds.2009-2521
21. Cecchinato A, Ribeca C, Maurmayr A et al. Short communication: Effects of  $\beta$ -lactoglobulin, stearoyl-coenzyme A desaturase 1, and sterol regulatory element binding protein gene allel-

ic variants on milk production, composition, acidity, and coagulation properties of Brown Swiss cows. *J Dairy Sci.* 2012;95(1):450-454. doi: 10.3168/jds.2011-4581

22. Cole JB, Wiggans GR, Ma L et al. Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary U.S. Holstein cows. *BMC Genomics.* 2011;12:408. doi: 10.1186/1471-2164-12-408

23. Connor EE, Ashwell MS, Dahl GE. Characterization and expression of the bovine growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor. *Domest Anim Endocrinol.* 2002;22(4):189-200. doi: 10.1016/s0739-7240(02)00129-7

24. Conte G, Mele M, Chessa S et al. Diacylglycerol acyltransferase 1, stearoyl-CoA desaturase 1, and sterol regulatory element binding protein 1 gene polymorphisms and milk fatty acid composition in Italian Brown cattle. *J Dairy Sci.* 2010;93(2):753-763. doi: 10.3168/jds.2009-2581

25. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocr Rev.* 1989;10(1):68-91. doi:10.1210/edrv-10-1-68

26. Deng F, Xia C, Jia X et al. Comparative study on the genetic diversity of GHR gene in tibetan cattle and holstein cows. *Anim Biotechnol.* 2015;26(3):217-221. doi: 10.1080/10495398.2014.993082

27. Do DN, Bissonnette N, Lacasse P et al. Genome-wide association analysis and pathways enrichment for lactation persistency in Canadian Holstein cattle. *J Dairy Sci.* 2017;100(3):1955-1970. doi: 10.3168/jds.2016-11910

28. Dong CH, Song XM, Zhang L, Jiang JF, Zhou JP, Jiang YQ. New insights into the prolactin-RsaI (PRL-RsaI) locus in Chinese Holstein cows and its effect on milk performance traits. *Genet Mol Res.* 2013;12(4):5766-5773. doi: 10.4238/2013.November.22.3

29. Egger-Danner C, Cole JB, Pryce JE et al. Invited review: overview of new traits and phenotyping strategies in dairy cattle with a focus on functional traits. *Animal.* 2015;9(2):191-207. doi: 10.1017/S1751731114002614

30. El-Domany WB, Radwan HA, Ateya AI, Ramadan HH, Marghani BH, Nasr SM. Genetic Polymorphisms in LTF/EcoRI and TLR4/AluI loci as candidates for milk and reproductive performance assessment in Holstein cattle. *Reprod Domest Anim.* 2019;54(4):678-686. doi: 10.1111/rda.13408

31. Falaki M, Prandi A, Corradini C et al. Relationships of growth hormone gene and milk protein polymorphisms to milk production traits in Simmental cattle. *J Dairy Res.* 1997;64(1):47-56. doi: 10.1017/s0022029996001872

32. Fontanesi L, Calò DG, Galimberti G et al. A candidate gene association study for nine economically important traits in Italian Holstein cattle. *Anim Genet.* 2014;45(4):576-580. doi: 10.1111/age.12164

33. Gautier M, Capitan A, Fritz S, Eggen A, Boichard D, Druet T. Characterization of the DGAT1 K232A and variable number of tandem repeat polymorphisms in French dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2007;90(6):2980-2988. doi: 10.3168/jds.2006-707

34. Ge W, Davis ME, Hines HC, Irvin KM. Rapid communication: Single nucleotide polymorphisms detected in exon 10 of the bovine growth hormone receptor gene. *J Anim Sci.* 2000;78(8):2229-2230. doi: 10.2527/2000.7882229x

35. Giblin L, Butler ST, Kearney BM, Waters SM, Callanan MJ, Berry DP. Association of bovine leptin polymorphisms with energy output and energy storage traits in progeny tested Holstein-Friesian dairy cattle sires. *BMC Genet.* 2010;11:73. doi: 10.1186/1471-2156-11-73

36. Grisart B, Coppieters W, Farnir F et al. Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition. *Genome Res.* 2002;12(2):222-231. doi: 10.1101/gr.224202

37. Grisart B, Farnir F, Karim L et al. Genetic and functional confirmation of the causality of the DGAT1 K232A quantitative trait nucleotide in affecting milk yield and composition. *PNAS.* 2004;101(8):2398-2403. doi: 10.1073/pnas.0308518100

38. Grochowska R, Sørensen P, Zwierzchowski L, Snochowski M, Løvendahl P. Genetic variation in stimulated GH release and in IGF-I of young dairy cattle and their associations with the leucine/valine polymorphism in the GH gene. *J Anim Sci.* 2001;79(2):470-476. doi: 10.2527/2001.792470x
39. Grochowska R, Zwierzchowski L, Snochowski M, Reklewski Z. Stimulated growth hormone (GH) release in Friesian cattle with respect to GH genotypes. *Reprod Nutr Dev.* 1999;39(2):171-180. doi: 10.1051/rnd:19990202
40. Grossi DdoA, Buzanskas ME, Grupioni NV et al. Effect of IGF1, GH, and PIT1 markers on the genetic parameters of growth and reproduction traits in Canchim cattle. *Mol Biol Rep.* 2015;42(1):245-251. doi: 10.1007/s11033-014-3767-4
41. Hayes BJ, Lewin HA, Goddard ME. The future of livestock breeding: genomic selection for efficiency, reduced emissions intensity, and adaptation. *Trends Genet.* 2013;29(4):206-214. doi: 10.1016/j.tig.2012.11.009
42. He X, Chu MX, Qiao L et al. Polymorphisms of STAT5A gene and their association with milk production traits in Holstein cows. *Mol Biol Rep.* 2012;39(3):2901-2907. doi: 10.1007/s11033-011-1051-4
43. Heidari M, Azari MA, Hasani S, Khanahmadi A, Zerehdaran S. Effect of polymorphic variants of GH, Pit-1, and beta-LG genes on milk production of Holstein cows. *Genetika.* 2012;48(4):503-507.
44. Huang W, Peñagaricano F, Ahmad KR, Lucey JA, Weigel KA, Khatib H. Association between milk protein gene variants and protein composition traits in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2012;95(1):440-449. doi: 10.3168/jds.2011-4757
45. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev.* 1999;20(6):761-787. doi: 10.1210/edrv.20.6.0382
46. Ikonen T, Bovenhuis H, Ojala M, Ruottinen O, Georges M. Associations between casein haplotypes and first lactation milk production traits in Finnish Ayrshire cows. *J Dairy Sci.* 2001;84(2):507-514. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(01)74501-8
47. Jiang L, Liu J, Sun D et al. Genome wide association studies for milk production traits in Chinese Holstein population. *PLoS One.* 2010;5(10):e13661. doi: 10.1371/journal.pone.0013661
48. Johnson MA, Firth SM. IGFBP-3: a cell fate pivot in cancer and disease. *Growth Horm IGF Res.* 2014;24(5):164-173. doi: 10.1016/j.ghir.2014.04.007
49. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev.* 1995;16(1):3-34. doi: 10.1210/edrv-16-1-3
50. Kasuya E. Secretory pattern and regulatory mechanism of growth hormone in cattle. *Anim Sci J.* 2016;87(2):178-182. doi: 10.1111/asj.12418
51. Kaupe B, Brandt H, Prinzenberg EM, Erhardt G. Joint analysis of the influence of CYP11B1 and DGAT1 genetic variation on milk production, somatic cell score, conformation, reproduction, and productive lifespan in German Holstein cattle. *J Anim Sci.* 2007;85(1):11-21. doi: 10.2527/jas.2005-753
52. Komatsu M, Kojima M, Okamura H et al. Age-related changes in gene expression of the growth hormone secretagogue and growth hormone-releasing hormone receptors in Holstein-Friesian cattle. *Domest Anim Endocrinol.* 2012;42(2):83-93. doi: 10.1016/j.domaniend.2011.09.006
53. 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 Genet.* 2007;8:62. doi: 10.1186/1471-2156-8-62
54. Kühn C, Thaller G, Winter A et al. Evidence for multiple alleles at the DGAT1 locus better explains a quantitative trait locus with major effect on milk fat content in cattle. *Genetics.* 2004;167(4):1873-1881. doi: 10.1534/genetics.103.022749
55. Lacasse P, Lollivier V, Dessauge F, Bruckmaier RM, Ollier S, Boutinaud M. New developments on the galactopoietic role of prolactin in dairy ruminants. *Domest Anim Endocrinol.* 2012;43(2):154-160. doi: 10.1016/j.domaniend.2011.12.007

56. Lacasse P, Ollier S, Lollivier V, Boutinaud M. New insights into the importance of prolactin in dairy ruminants. *J Dairy Sci.* 2016;99(1):864-874. doi: 10.3168/jds.2015-10035
57. Lacasse P, Ollier S. The dopamine antagonist domperidone increases prolactin concentration and enhances milk production in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2015;98(11):7856-7864. doi: 10.3168/jds.2015-9865
58. Lacorte GA, Machado MA, Martinez ML et al. DGAT1 K232A polymorphism in Brazilian cattle breeds. *Genet Mol Res.* 2006;5(3):475-482.
59. Lü A, Hu X, Chen H, Dong Y, Pang Y. Single nucleotide polymorphisms of the prolactin receptor (PRLR) gene and its association with growth traits in Chinese cattle. *Mol Biol Rep.* 2011a;38(1):261-266. doi: 10.1007/s11033-010-0103-5
60. Lü A, Hu X, Chen H, Dong Y, Zhang Y, Wang X. Novel SNPs of the bovine PRLR gene associated with milk production traits. *Biochem Genet.* 2011b;49(3-4):177-189. doi: 10.1007/s10528-010-9397-1
61. Mai MD, Sahana G, Christiansen FB, Guldbandsen B. A genome-wide association study for milk production traits in Danish Jersey cattle using a 50K single nucleotide polymorphism chip. *J Anim Sci.* 2010;88(11):3522-3528. doi: 10.2527/jas.2009-2713
62. Maj A, Snochowski M, Siadkowska E et al. Polymorphism in genes of growth hormone receptor (GHR) and insulin-like growth factor-1 (IGF1) and its association with both the IGF1 expression in liver and its level in blood in Polish Holstein-Friesian cattle. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(6):981-989.
63. Martens N, Uzan G, Wery M, Hooghe R, Hooghe-Peters EL, Gertler A. Suppressor of cytokine signaling 7 inhibits prolactin, growth hormone, and leptin signaling by interacting with STAT5 or STAT3 and attenuating their nuclear translocation. *J Biol Chem.* 2005; 280(14):13817-13823. doi: 10.1074/jbc.M411596200
64. Martinelli CE Jr, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF [Physiology of the GH-IGF axis]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(5):717-725. doi: 10.1590/s0004-27302008000500002
65. Maxa J, Neuditschko M, Russ I, Förster M, Medugorac I. Genome-wide association mapping of milk production traits in Braunvieh cattle. *J Dairy Sci.* 2012;95(9):5357-5364. doi: 10.3168/jds.2011-4673
66. Metin Kiyici J, Akyüz B, Kaliber M, Arslan K, Aksel EG, Çinar MU. LEP and SCD polymorphisms are associated with milk somatic cell count, electrical conductivity and pH values in Holstein cows. *Anim Biotechnol.* 2019;1-6. doi: 10.1080/10495398.2019.1628767
67. Miglior F, Fleming A, Malchiodi F, Brito LF, Martin P, Baes CF. A 100-Year Review: Identification and genetic selection of economically important traits in dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2017;100(12):10251-10271. doi: 10.3168/jds.2017-12968
68. Miluchová M, Gábor M, Candrák J, Trakovická A, Candráková K. Association of HindIII-polymorphism in kappa-casein gene with milk, fat and protein yield in holstein cattle. *Acta Biochim Pol.* 2018;65(3):403-407. doi: 10.18388/abp.2017\_2313
69. Moio S, Elo K, Kantanen J, Vilkki J. Polymorphism within the 3' flanking region of the bovine growth hormone receptor gene. *Anim Genet.* 1998;29(1):55-57. doi: 10.1046/j.1365-2052.1998.00254.x
70. Molee A, Boonek L, Rungsakinnin N. The effect of beta and kappa casein genes on milk yield and milk composition in different percentages of Holstein in crossbred dairy cattle. *Anim Sci J.* 2011;82(4):512-516. doi: 10.1111/j.1740-0929.2011.00879.x
71. Näslund J, Fikse WF, Pielberg GR, Lundén A. Frequency and effect of the bovine acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase 1 (DGAT1) K232A polymorphism in Swedish dairy cattle. *J Dairy Sci.* 2008;91(5):2127-2134. doi: 10.3168/jds.2007-0330
72. Neamt RI, Saplacan G, Acatincai S, Czisster LT, Gavojdian D, Ilie DE. The influence of CSN3 and LGB polymorphisms on milk production and chemical composition in Romanian Simmental cattle. *Acta Biochim Pol.* 2017;64(3):493-497. doi: 10.18388/abp.2016\_1454

73. Nielsen HM, Christensen LG, Odegård J. A method to define breeding goals for sustainable dairy cattle production. *J Dairy Sci.* 2006;89(9):3615-3625. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(06)72401-8
74. O'Halloran F, Berry DP, Bahar B, Howard DJ, Sweeney T, Giblin L. Polymorphisms in the bovine lactoferrin promoter are associated with reproductive performance and somatic cell count. *J Dairy Sci.* 2010;93(3):1253-1259. doi: 10.3168/jds.2009-2699
75. Patel JB, Chauhan JB. Polymorphism of the prolactin gene and its relationship with milk production in gir and kankrej cattle. *J Nat Sci Biol Med.* 2017;8(2):167-170. doi: 10.4103/jnsbm.JNSBM\_303\_16
76. Pauku K, Silvennoinen O. STATs as critical mediators of signal transduction and transcription: lessons learned from STAT5. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004;15(6):435-455. doi: 10.1016/j.cytogfr.2004.09.001
77. Poulsen NA, Bertelsen HP, Jensen HB et al. The occurrence of noncoagulating milk and the association of bovine milk coagulation properties with genetic variants of the caseins in 3 Scandinavian dairy breeds. *J Dairy Sci.* 2013;96(8):4830-4842. doi: 10.3168/jds.2012-6422
78. Pretto D, De Marchi M, Penasa M, Cassandro M. Effect of milk composition and coagulation traits on Grana Padano cheese yield under field conditions. *J Dairy Res.* 2013;80(1):1-5. doi: 10.1017/S0022029912000453
79. Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(5):701-711. doi: 10.1016/j.beem.2015.06.003
80. Raschia MA, Nani JP, Maizon DO, Beribe MJ, Amadio AF, Poli MA. Single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with milk yield in Argentinean Holstein and Holstein x Jersey cows. *J Anim Sci Technol.* 2018;60:31. doi: 10.1186/s40781-018-0189-1
81. Rhoads ML, Meyer JP, Kolath SJ, Lamberson WR, Lucy MC. Growth hormone receptor, insulin-like growth factor (IGF)-1, and IGF-binding protein-2 expression in the reproductive tissues of early postpartum dairy cows. *J Dairy Sci.* 2008;91(5):1802-1813. doi: 10.3168/jds.2007-0664
82. Sanchez MP, Govignon-Gion A, Ferrand M et al. Whole-genome scan to detect quantitative trait loci associated with milk protein composition in 3 French dairy cattle breeds. *J Dairy Sci.* 2016;99(10):8203-8215. doi: 10.3168/jds.2016-11437
83. Shi L, Liu L, Lv X et al. Polymorphisms and genetic effects of PRLR, MOGAT1, MINPP1 and CHUK genes on milk fatty acid traits in Chinese Holstein. *BMC Genet.* 2019;20(1):69. doi: 10.1186/s12863-019-0769-1
84. Singh LV, Jayakumar S, Sharma A et al. Comparative screening of single nucleotide polymorphisms in  $\beta$ -casein and  $\kappa$ -casein gene in different livestock breeds of India. *Meta Gene.* 2015;4:85-91. doi: 10.1016/j.mgene.2015.03.005
85. Sodhi M, Mukesh M, Mishra BP, Parvesh K, Joshi BK. Analysis of genetic variation at the prolactin-RsaI (PRL-RsaI) locus in Indian native cattle breeds (*Bos indicus*). *Biochem Genet.* 2011;49(1-2):39-45. doi: 10.1007/s10528-010-9383-7
86. Tsiaras AM, Bargouli GG, Banos G, Boscós CM. Effect of kappa-casein and beta-lactoglobulin loci on milk production traits and reproductive performance of Holstein cows. *J Dairy Sci.* 2005;88(1):327-334. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(05)72692-8
87. Uddin RM, Babar ME, Nadeem A et al. Genetic analysis of prolactin gene in Pakistani cattle. *Mol Biol Rep.* 2013;40(10):5685-5689. doi: 10.1007/s11033-013-2670-8
88. Varvio SL, Iso-Touru T, Kantanen J et al. Molecular anatomy of the cytoplasmic domain of bovine growth hormone receptor, a quantitative trait locus. *Proc Biol Sci.* 2008;275(1642):1525-1534. doi: 10.1098/rspb.2008.0181
89. 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. *J Dairy Sci.* 2017;100(9):7271-7281. doi: 10.3168/jds.2017-12666

90. Wei J, Wagner S, Lu D et al. Efficient introgression of allelic variants by embryo-mediated editing of the bovine genome. *Sci Rep.* 2015;5:11735. doi: 10.1038/srep11735
91. Winter A, Krämer W, Werner FAO et al. Association of a lysine-232/alanine polymorphism in a bovine gene encoding acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase (DGAT1) with variation at a quantitative trait locus for milk fat content. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(14):9300-9305. doi: 10.1073/pnas.142293799
92. Wojdak-Maksymiec K, Szyda J, Strabel T. Parity-dependent association between TNF- $\alpha$  and LTF gene polymorphisms and clinical mastitis in dairy cattle. *BMC Vet Res.* 2013;9:114. doi: 10.1186/1746-6148-9-114
93. Zabolewicz T, Barcewicz M, Brym P, Puckowska P, Kamiński S. Association of polymorphism within LTF gene promoter with lactoferrin concentration in milk of Holstein cows. *Pol J Vet Sci.* 2014;17(4):633-641. doi:10.2478/pjvs-2014-0094
94. Zepeda-Batista JL, Saavedra-Jiménez LA, Ruíz-Flores A, Núñez-Domínguez R, Ramírez-Valverde R. Potential influence of  $\kappa$ -casein and  $\beta$ -lactoglobulin genes in genetic association studies of milk quality traits. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2017;30(12):1684-1688. doi: 10.5713/ajas.16.0481
95. Zhang B, Zhao G, Lan X, Lei C, Zhang C, Chen H. Polymorphism in GHRH gene and its association with growth traits in Chinese native cattle. *Res Vet Sci.* 2012;92(2):243-246. doi: 10.1016/j.rvsc.2011.01.023

**Тарасова Екатерина Ивановна**, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований и металломики в животноводстве, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, д. 29; e-mail: ekaterina45828@mail.ru

**Нотова Светлана Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора, Федеральный научный центр биологических систем и агротехнологий Российской академии наук, 460000, г. Оренбург, ул. 9 Января, д. 29; e-mail: snotova@mail.ru

Поступила в редакцию 21 августа 2020 г.; принята после решения редколлегии 14 сентября 2020 г.; опубликована 30 сентября 2020 г. / Received: 21 August 2020; Accepted: 14 September 2020; Published: 30 September 2020