

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І  
ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**

Факультет тваринництва та водних біоресурсів

**ДОПУСКАЄТЬСЯ ДО  
ЗАХИСТУ**

Завідувач кафедри генетики,  
розведення та біотехнології  
тварин

\_\_\_\_\_ Сергій РУБАН  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 р.

**БАКАЛАВРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

**на тему: «Зв'язок поліморфізму гену бета-лактоглобуліну з молочною продуктивністю овець»**

Спеціальність 204 «Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва

Гарант освітньої  
програми

д.с.-г. н., професор \_\_\_\_\_

Наталія ПРОКОПЕНКО

Керівник бакалаврської  
кваліфікаційної роботи

д.б.н., професор \_\_\_\_\_

Світлана КОСТЕНКО

Виконала

\_\_\_\_\_

Ангеліна ЛІЩЕНОВСЬК

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ БІОРЕСУРСІВ І  
ПРИРОДОКОРИСТУВАННЯ УКРАЇНИ**

Факультет тваринництва та водних біоресурсів

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри генетики,  
розведення та біотехнології тварин

Сергій РУБАН

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 р.

**ЗАВДАННЯ  
НА ВИКОНАННЯ БАКАЛАВРСЬКОЇ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ  
СТУДЕНТЦІ  
ЛІЩЕНОВСЬКІЙ АНГЕЛІНІ ОЛЕКСАНДРІВНІ**

Спеціальність 204 «Технологія виробництва і переробки продукції тваринництва»

Тема бакалаврської кваліфікаційної роботи: «Зв'язок поліморфізму гену бета-лактоглобуліну з молочною продуктивністю овець» затверджена наказом ректора НУБіП України від «25» 10. 2024 р. № 1910 «С».

Термін подання завершеної роботи на кафедру 15.05.2025 р.

Вихідні дані до бакалаврської кваліфікаційної роботи: спеціальна, періодична література та нормативна документація з питань досліджень.

Перелік питань, що підлягають дослідженню:

- 1) Значення та перспективи застосування маркер-асоційованої селекції у молочному вівчавстві;
- 2) Загальна характеристика, класифікація та опис генів, асоційованих з молочною продуктивністю овець;
- 3) Поліморфізм популяцій овець різних порід за геном  $\beta$ -лактоглобуліну;
- 4) Вплив поліморфізму гена  $\beta$ -лактоглобуліну на молочну продуктивність овець;
- 5) Включення основних генів-кандидатів у плани селекційної роботи по покращенню молочної продуктивності овець на основі маркер-асоційованої селекції.

Дата видачі завдання «15» травня 2024 р.

Керівник бакалаврської кваліфікаційної роботи д.б.н., професор \_\_\_\_\_ Світлана КОСТЕНКО

Завдання прийняла \_\_\_\_\_ Ангеліна ЛІЩЕНОВСЬКА

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1. Маркер-асоційована селекція у вівчарстві.....	11
1.1.1. Значення та перспективи застосування маркер-асоційованої селекції у вівчарстві.....	11
1.1.2. Переваги застосування геномної селекції для виробництва овечого молока.....	13
1.2. Гени, асоційовані з молочною продуктивністю овець .....	18
1.2.1. Загальна характеристика генів, асоційованих з молочною продуктивністю овець.....	18
1.2.2. Класифікація та опис генів, асоційованих з молочною продуктивністю овець.....	23
1.2.2.1. Ген SLC2A2 – транспорт поживних речовин з крові в молоко...	23
1.2.2.2. Ген CSN2 — непереносимість лактози.....	24
1.2.2.3. Ген SCD – утворення ненасичених жирних кислот.....	25
1.2.2.4. SOCS2 – індикатор маститу в молочній залозі.....	25
1.2.2.5. Гени-кандидати, асоційовані з молочною продуктивністю.....	26
1.3. Поліморфізм популяцій овець різних порід за геном бета-лактоглобуліну .....	28
1.4. Вплив поліморфізму гену бета-лактоглобуліну на молочну продуктивність овець .....	33
1.5. Включення основних генів у плани селекційно-плеємної роботи по покращенню молочної продуктивності овець на основі маркер-асоційованої селекції .....	35
РОЗДІЛ 2. ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА В-ЛАКТОГЛОБУЛІН ТА МОЛОЧНА ПРОДУКТИВНІСТЬ ОВЕЦЬ РІЗНИХ ГЕНОТИПІВ.....	40
ВИСНОВКИ І ПРОПОЗИЦІЇ.....	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	49

## РЕФЕРАТ

Робота представлена на 59 сторінках, містить 1 рисунок, 8 таблиць. Список використаних літературних джерел містить 82 найменувань.

**Ключові слова.** ВІВЦІ, ГЕН БЕТА-ЛАКТОГЛОБУЛІНУ, ГЕНОТИП, ПОЛІМОРФІЗМ, МОЛОЧНА ПРОДУКТИВНІСТЬ.

**Об'єкт дослідження:** поліморфізму гену бета-лактоглобуліну, молочна продуктивність.

**Метою роботи** було визначення впливу поліморфізму гену бета-лактоглобуліну на молочну продуктивність овець.

**Методи дослідження:** аналітичні, описові.

У роботі висвітлено питання впливу поліморфізму гену бета-лактоглобуліну на молочну продуктивність овець. Показано, що в популяціях овець різного генезису ген  $\beta$ -лактоглобуліну знаходиться у поліморфному стані і детермінується двома кодомінантними алелями ( $\beta$ -LGA,  $\beta$ -LGB). На сьогодні у досліджених генофондах за частотою прояву переважає алель  $\beta$ -LGB – 0,594; 0,538, а за концентрацією – гетерозиготний генотип  $\beta$ -LG A/B – 56,3%; 61,5%. Оскільки ген  $\beta$ -лактоглобуліну є одним із тих, що контролюють формування молочної продуктивності овець, то нами було досліджено рівень впливу його генотипів на цю продуктивну ознаку і встановлено, що протилежність у генезисі порід зумовлює різновекторний характер асоціацій між зазначеними факторами. Зокрема, у середовищі асканійської тонкорунної породи за середньодобовим надоем молока кращими є вівцематки з генотипом  $\beta$ -LG A/A – 594 мл проти 330 та 354 мл у ровесників, а за вмістом білка, молочного жиру, лактози, сухого знежиреного молочного залишка та щільністю молока перевага є за генотипом  $\beta$ -LG B/B ( $p < 0,05$ ). В асканійській каракульській породі за надоем молока, навпаки, кращими виявилися особини з генотипом  $\beta$ -LG B/B, а за іншими показниками – тварини з альтернативним генотипом. Гетерозиготні вівцематки за всіма показниками займали положення, близьке до середнього по стаду.

## ABSTRACT

The work is presented on 59 pages, contains 1 figures, 8 tables. The list of references includes 82 titles.

**Keywords:** SHEEP, BETA-LACTOGLOBULIN GENE, GENOTYPE, POLYMORPHISM, MILK PRODUCTIVITY.

**Object of study:** beta-lactoglobulin gene polymorphism, milk productivity.

The aim of the work was to determine the influence of beta-lactoglobulin gene polymorphism on milk productivity of sheep.

**Research methods:** analytical, descriptive.

The work highlights the issue of the influence of beta-lactoglobulin gene polymorphism on milk productivity of sheep. It is shown that in sheep populations of different genesis, the  $\beta$ -lactoglobulin gene is in a polymorphic state and is determined by two codominant alleles ( $\beta$ -LGA,  $\beta$ -LGB). Today, in the studied gene pools, the  $\beta$ -LGB allele prevails in terms of frequency of manifestation - 0.594; 0.538, and in terms of concentration - the heterozygous  $\beta$ -LG A/B genotype - 56.3%; 61.5%. Since the  $\beta$ -lactoglobulin gene is one of those that control the formation of milk productivity in sheep, we investigated the level of influence of its genotypes on this productive trait and found that the opposite in the genesis of breeds determines the multi-vector nature of the associations between the specified factors. In particular, in the environment of the Ascanian fine-wool breed, ewes with the  $\beta$ -LG A/A genotype are better in terms of average daily milk yield - 594 ml against 330 and 354 ml in peers, and in terms of protein content, milk fat, lactose, dry non-fat milk residue and milk density, the  $\beta$ -LG B/B genotype is superior ( $p < 0.05$ ). In the Askaniysk Karakul breed, on the contrary, individuals with the  $\beta$ -LG B/B genotype were better in terms of milk yield, and animals with an alternative genotype were better in terms of other indicators. Heterozygous ewes occupied a position close to the average for the herd in terms of all indicators.

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Генетична мінливість глобальної популяції овець нараховує приблизно 1300 порід, добре адаптованих до різних кліматичних умов в результаті відбору для виробництва молока, м'яса та вовни. Першочергово, овець розводили через те, що вони чудово відповідали вимогам країн третього світу щодо задоволення основних потреб людей в їжі та одязі за рахунок отриманого м'яса, молока та вовняного волокна, а також через невибагливість до умов утримання, короткий інтервал між поколіннями та слухняну поведінку. Однак з часом потреба людини в м'ясі та вовні зменшилася, а споживання було перенаправлено на яловичину, свинину та курятину, тому поголів'я овець за останні 15 років скоротилося навіть у країнах із традиційним вівчарством, як-от Австралія, Нова Зеландія, США, Франція, Англія, Іспанія. Можливість, яка залишилася сьогодні для вівчарства, полягала в задоволенні потреб споживачів щодо органічного м'яса ягняти високої якості, фірмових сирів і традиційних тканин, таких як ковдри, килими та одяг. Маючи на увазі ці вимоги, науковці працювали над дослідженням та покращенням геному овець. У результаті тривалої селекційної роботи продуктивність овець зростала, однак проявилася чутливість нових порід овець до паразитів, і подальша тенденція досліджень полягала вже в тому, щоб покращити розділ генетичних маркерів внутрішньої стійкості до паразитів. Породи овець також були придатною моделлю для лабораторних експериментів і біомедичних досліджень завдяки низьким вимогами до утримання та слухняною поведінкою, і часто використовувалися науковцями для отримання цінної інформації про подібні фізіологічні функції людини в області ембріонального розвитку, імунології, ендокринології та репродуктології [59].

Геном вівці вперше був розшифрований, починаючи з інформації про генну карту та дослідження для ідентифікації розташування генних маркерів на кожній хромосомі за допомогою гібридизації *in situ* та гібридних панелей соматичних клітин. Наступним кроком у геномі овець був зв'язок, виявлений за

картуванням генів, починаючи з 1994 року, з 19 групами зчеплення з 52 маркерами та генами-кандидатами RFLP. Зокрема, ген плодючості *Booroola* був картований за допомогою сканування генома овець. У результаті роботи International Mapping Flock (IMF) від AgResearch з Нової Зеландії кількість локусів на карті зчеплення овець експоненціально зростає, використовуючи родовід із трьох поколінь із дев'ятьма повними сім'ями сибів, які походять від одного самця шляхом перенесення ембріонів, було визначено 246 маркерів. Потім у 2001 році Maddox J.F. з колегами [45] продовжили дослідження та розробили карту зчеплення овець, охопивши 1093 локуси, а в 2012 році кількість виявлених локусів подвоїлася до 2528. Великий внесок зробила область досліджень у визначенні основних ресурсів і молекулярної інформації для опису всього геному овець, які використовувалися в генетичних дослідженнях. Ці дослідження значною мірою допомагають розробити геномні ресурси для овець і зробили доступною важливу молекулярну інформацію за участю Міжнародного консорціуму геноміки овець (ISGC), до складу якого входять вчені з Австралії, Канади, Китаю, Франції, Нової Зеландії, Великобританії та США. Однак, якими б всеосяжними не здавалися вже проведені генетичні дослідження, сьогодні слід продовжувати дослідницьку роботу щодо подальшого розкриття геному овець. Тому метою даної роботи є аналіз методів, перспектив застосування та проблем, пов'язаних із використанням ДНК-маркерів у MAS для генетичного покращення популяцій овець.

**Мета і завдання досліджень. Мета роботи** – визначення впливу поліморфізму гену бета-лактоглобуліну на молочну продуктивність овець.

Для виконання мети були поставлені наступні **завдання**:

- проаналізувати значення та перспективи застосування маркер-асоційованої селекції у молочному вівчакстві;
- систематизувати інформацію щодо загальної характеристики, класифікації та опису генів, асоційованих з молочною продуктивністю овець;

- дослідити поліморфізм популяцій овець різних порід за геном  $\beta$ -лактоглобуліну;
- дослідити вплив поліморфізму гена  $\beta$ -лактоглобуліну на молочну продуктивність овець;
- проаналізувати можливості включення основних генів-кандидатів у плани селекційної роботи по покращенню молочної продуктивності овець на основі маркер-асоційованої селекції.

*Об'єкт дослідження:* поліморфізму гену бета-лактоглобуліну, молочна продуктивність.

*Предмет дослідження* – зміни молочної продуктивності овець залежно від генотипу за геном бета-лактоглобуліну.

*Методи досліджень:* аналітичні, описові.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Показано, що в популяціях овець різного генезису ген  $\beta$ -лактоглобуліну знаходиться у поліморфному стані і детермінується двома кодомінантними алелями ( $\beta$ -LGA,  $\beta$ -LGB). У досліджених генофондах за частотою прояву переважає алель  $\beta$ -LGB – 0,594; 0,538, а за концентрацією – гетерозиготний генотип  $\beta$ -LG A/B – 56,3%; 61,5%. Виявлено, що у середовищі асканійської тонкорунної породи за середньодобовим надоем молока кращими є вівцематки з генотипом  $\beta$ -LG A/A – 594 мл проти 330 та 354 мл у ровесників, а за вмістом білка, молочного жиру, лактози, сухого знежиреного молочного залишка та щільністю молока перевага є за генотипом  $\beta$ -LG B/B ( $p < 0,05$ ). В асканійській каракульській породі за надоем молока, навпаки, кращими виявилися особини з генотипом  $\beta$ -LG B/B, а за іншими показниками – тварини з альтернативним генотипом. Гетерозиготні вівцематки за всіма показниками займали положення, близьке до середнього по стаду.

**Практичне значення одержаних результатів.** Рекомендовано проводити генотипування овець за геном бета-лактоглобуліну та відбирати тварин з генотипом A/A, що забезпечить отримання додаткового прибутку у розмірі 35,2 тис. грн. у розрахунку на 20 вівцематок.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачка самостійно здійснила аналіз літературних даних за темою, опрацювала методики та описала отримані результати аналізу літературних джерел, за допомоги наукового керівника сформуvala висновки та пропозиції.

**Структура і обсяг роботи.** Бакалаврська робота складається зі вступної частини, огляду літератури, експериментальної частини, висновків, пропозицій виробництву та списку літератури. Робота викладена на 62 сторінках і має 9 таблиць та 1 рисунок. Список літератури має 82 найменування.

## РОЗДІЛ І ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1. Маркер-асоційована селекція у вівчарстві

#### 1.1.1. Значення та перспективи застосування маркер-асоційованої селекції у вівчарстві

Більшість ознак, які розглядаються в програмах генетичного вдосконалення овець, є кількісними, тобто вони контролюються багатьма генами разом із факторами навколишнього середовища, а основні гени мають невеликий вплив на фенотип, що спостерігається. Типовими прикладами кількісних ознак є надоя молока. У класичних програмах генетичного вдосконалення відбір здійснюється на основі спостережуваних фенотипів кандидатів для відбору та/або їх родичів, але без знання того, які гени насправді відбираються. Тому розробку молекулярних маркерів зустріли з великим ентузіазмом, оскільки її вважали великим проривом, який обіцяє подолання цього ключового обмеження. Як писав Янг (1999): «До появи технології ДНК-маркерів ідея швидкого виявлення локусів, що контролюють комплекс мультигенних ознак, здавалася мрією. Раптом стало важко відкрити журнал з генетики, не знайшовши десятки статей, які прагнуть визначити багато, якщо не більшість, сільськогосподарських генів». Однак, незважаючи на значні ресурси, які були інвестовані в цю сферу, і незважаючи на величезний потенціал, який вона все ще представляє, за деякими винятками, MAS ще не принесла очікуваних переваг у комерційних програмах розведення тварин в розвинених країнах світу. У країнах, що розвиваються, де інвестиції в молекулярні маркери були набагато меншими, надання переваг відстало ще більше.

Увесь світ змінюється з глобалізацією і особлива увага суспільства спрямована на покращення показників здоров'я, безпеки харчових продуктів, добробуту тварин та умов навколишнього середовища. Ось чому у селекції молочних овець набувають актуальності нові важливі ознаки, які потрібно вдосконалити та прийняти як нові критерії для геномної селекції: здатність до

доїння та морфологія вим'я, стійкість до захворювань на мастит, внутрішніх паразитів та скрепі. Геномна оцінка полегшила завдання вівчарам, які поставили перед собою нові цілі селекції. Зважаючи на вимоги людини щодо складу молока, технологи повинні звернути увагу на склад жирних кислот і біоактивних пептидів у молоці овець, які повинні бути доведені до необхідного рівня для забезпечення цільової харчової цінності. Що стосується безпеки молока, важливим аспектом є наявність хвороботворних мікроорганізмів або забруднюючих речовин, таких як антибіотики або гормони, які необхідно контролювати та не допускати їх появи в овечому молоці. Іншою ціллю вівчарів є селекційні ознаки, які підвищують адаптивність овець до місцевих умов розведення щодо фізіологічного стану організму, якості вовни, довголіття та ефективності використання корму [75]. Здорова тварина також має чудову здатність до розмноження з такими важливими ознаками, які необхідно покращити шляхом геномного відбору, як-от статеві скоростиглість, плідність, плодючість, позасезонна здатність до ягніння та якість м'яса завдяки здатності ягняти до смоктання.

Класичні програми розведення молочних овець, які на даний момент застосовуються у світі, базувалися на традиційному кількісному підході до важливих генетичних переваг для виробництва молока [41, 42]. Стандартні методи використовували для покращення генетичного приросту та продуктивності молочних овець, починаючи з B.L.U.P. Методологія (Best Linear Unbiased Prediction), яка з часом еволюціонувала від моделі «Sire» до моделі тварин, «Mrode». Потім з'явилася модель «тестового дня», за якою слідувала модель «випадкової регресії». У наші дні класичні генетичні джерела, які брали участь у досягненні генетичного прогресу, були завершені селекцією за допомогою маркерів, і сьогодні найбільш оновлена програма селекції базується на геномній оцінці. Виробництво овечого молока поступово підвищувалось, а селекція молочних овець перенаправилась на такі ознаки, як склад молока, морфологію вим'я та кількість соматичних клітин, які були успішно удосконалені. Майстер-допоміжний відбір дуже допоміг у боротьбі зі скрепі

завдяки молекулярній генетиці. На початку можливість охопити інші важливі ознаки генетичного прогресу овечого молока була обмежена високими витратами і була необхідною для кращого управління традиційними програмами селекції, тісно пов'язаними з новим підходом до молекулярної генетики. Складніші дослідження полягали в тому, щоб покращити традиційні молочні ознаки, окрім ознак, які було дорого реєструвати у молочних овець. Тому найефективнішою стратегією було знайти нові поліморфні гени, які впливають на ознаки молочної продуктивності овець, що мають народногосподарське та економічне значення. Нова ера молекулярної селекції почалася з використанням селекції за допомогою маркерів (MAS), яка є маніпулюванням геномних ділянок, залучених до бажаної цікавої ознаки через маркери ДНК. Оскільки цільова ознака пов'язана з молекулярним маркером, що покращує ефективність відбору цільової ознаки, MAS має перевагу перед візуальним фенотиповим відбором тварин. Основна мета будь-якої програми підвищення продуктивності – вибрати ефективних тварин з бажаною ознакою. Так, геномний підхід виявився природним шляхом завдяки фону експериментальних популяцій, створених для виявлення QTL за допомогою масивів SNP високої щільності [43]. Точність і надійність QTL, відсутність достатнього зв'язку між маркером і цікавим геном (QTL), обмежена кількістю доступних молекулярних маркерів і обмежений діапазон їх поліморфізму, а також прогалини в знаннях між селекціонерами та молекулярними біологами можуть обмежувати ефективність MAS у відборі. За цього, загальногеномний відбір вимагає вищих витрат і є недоступним для більшості молочних порід овець, тому було важко знайти добре структуровані контрольні популяції для оцінки ефектів SNP для всіх видів ознак.

### **1.1.2. Переваги застосування геномної селекції для виробництва овечого молока**

Починаючи з 2009 року було проведено численні дослідження на дрібних жуйних, щоб відкрити геном тварин, і технологіями, які зробили можливим це

досягнення, стала розробка чіпа 50K овець SNP. Країнами традиційного вівчарства, які взяли участь і впровадили цю нову технологію оцінки генома, були Австралія, Нова Зеландія зі значною популяцією овець на світовому рівні, за якою йшла Франція, яка застосовувала геноміку для молочних овець і кіз. Можливість геномної оцінкою була використана у Сполученому Королівстві вівчарями, які мали інтуїтивно відчували переваги її застосування. Таким чином вівчарі можуть вирішити конкретні проблеми геномної селекції, які включають: невеликий розмір еталонної популяції, низький рівень дисбалансу зчеплення, мультипородні оцінки, відсутність запису фенотипу в багатьох країнах і граничні витрати-вигоди при історичних витратах на генотипування. У всьому світі, для задоволення харчових потреб людини, беручи до уваги демографічний вибух, зміну клімату та кризи, у сільському господарстві та тваринництві ми повинні знайти стійкі рішення цих проблем. Деякі з цих проблем будуть вирішені за допомогою вівчарів і козівників, які відберуть тварин, спеціалізованих на молочному, м'ясному та вовновому виробництві. Таким чином, зазначені цілі будуть реалізовані за допомогою генетичного вдосконалення тварин, а також функціональних ознак, таких як відтворення та стійкість до хвороб. Новий метод дослідження був відкритий, починаючи з 2007 року, із секвенуванням наступного покоління (NGS), що дозволило швидко виявити секвенування геномів овець і кіз. За допомогою передових технологій індустрії інформатики з'явилася можливість розробити SNP-чіпи високої щільності 54 K, які використовуються в мікрочіпах Міжнародним консорціумом геноміки овець (ISGC; [www.sheepmap.org](http://www.sheepmap.org)). Tosser-Klopp G. та ін. [78] зазначають, що Міжнародний консорціум генома кози (IGGC; [www.goatgenome.org](http://www.goatgenome.org)) наслідував приклад овець, а чіп 52K для кіз був розроблений «Illumina» (SNP50 BeadChip; [www.illumina.com](http://www.illumina.com)).

Геномна оцінка великих комерційних порід, яка допомагає фермерам і селекціонерам покращувати дрібних жуйних, використовуючи адекватні програми розведення відповідно до вимог тварин і людей, є проблемною з економічної точки зору. Тому, потрібні подальші дослідження дрібних жуйних

разом із родоводними даними, фенотипом і генотипом, які важливі для отримання геномних даних. Ефективність такої стратегії була продемонстрована у молочному скотарстві шляхом скорочення інтервалу генерації для плідників із їх відбором за молочними ознаками дочок. Під час тестування молодих бугаїв інтервал між поколіннями менший, і їх геном можна побачити одразу, що безпосередньо відображається на прибутку фермера. Приклад молочних корів може бути використаний для геномної селекції овець і кіз, для швидкого покращення генетичного прогресу найважливіших господарськи корисних ознак, визначених фенотипово пізніше в житті репродуктивних самок. Тоді як самок необхідно відбирати за такими основними господарськи корисними ознаками, як тривалість продуктивного життя, відтворення, материнські якості, сезонність розмноження, стійкість до хвороб і дуже хорошої молочності та якості молока. Досягнення цієї мети зупиняється високою ціною генотипування тварин у випадку розведення овець і кіз. Численні дослідження [57] показали, що на даний момент важко засвоїти цю сучасну технологію, і багато важливих господарськи корисних ознак визначаються фенотипово на ранніх етапах продуктивного життя, як-от параметри росту, ультразвукові вимірювання туші з негайними результатами для генетичного покращення. Геномна селекція овець і кіз нещодавно була застосована в країнах із традиціями у виробництві овечого молока з великою кількістю популяцій тварин, таких як Великобританія, Новій Зеландії та Франції. Після того як геномний тип еталонної популяції відомий, він стає еталоном для пов'язаних генетичних популяцій овець з інформацією про генотип, пов'язаною з фенотиповим проявом господарськи корисних ознак.

Враховуючи обмежені можливості більшості тваринників щодо розведення дрібних жуйних тварин для створення еталонної популяції, кілька країн мали можливість вивчити та створити їх для чистих порід овець і кіз. Розмір цієї геномної бази даних є вичерпним для відносно невеликої кількості особин із Західних Піренеїв із 1900 тваринами молочної породи овець, далі йдуть Великобританія – 2400 овець і Франція – 2700 кіз. Майже вдвічі більшою

є створена популяція молочних овець породи Лакон – 4800 тварин. У Новій Зеландії створена чистопородна еталонна популяція Ромні, яка налічує з 5300 особин. Водночас, незважаючи на невеликі контрольні популяції, геномне найкраще лінійне неупереджене передбачення (GBLUP) сприяло підвищенню точності оцінки племінної цінності, ніж BLUP на основі родоводу, хоча для деяких ознак підвищення точності було невеликим. Підвищення точності оцінки племінної цінності було визначено від 0,10 і 0,20 за ознаками молочної продуктивності овець породи Лакон. Підвищення точності оцінки племінної цінності у популяціях молочних кіз у Франції та Великобританії склало 0,06 для надою молока та 0,14 для вмісту жиру та білка у молоці. Ступінь порушення рівноваги зв'язків, оцінений за середніми значеннями  $r^2$  між сусідніми маркерами (50 кб), коливався від 0,10 до 0,18 для саанської та альпійської популяцій кіз [57] і був переважно між 0,08 та 0,12 у овець. Деякі вівці та кабани були винятком з вищим рівнем нерівноважності зв'язку ( $0,28 < r^2 < 0,30$ ), що, ймовірно, пов'язано з низьким ефективним розміром первинної популяції. Результати нерівноважності зв'язку показують, що для деяких порід додавання нових генотипів є обов'язковим і що більш щільна панель SNP може бути кориснішою, ніж поточний 50K Beadchip. Крім того, методи геномної оцінки можуть значно підвищити точність оцінки племінної цінності при застосуванні до дрібних жуйних і, отже, прискорити ефективність відбору.

Справжня перевага геномної селекційної цінності полягає в тому, що вона пропускає зміщення в оцінці, роблячи ранній відбір молодих кандидатів і маючи кращу точність. Метод розрахунку передбачає наявність невеликої еталонної популяції та необхідний для використання одноетапної методології, яка узагальнює дані про фенотип, генотип і родичів для розрахунку геномної племінної цінності. Важливою перевагою цього методу є те, що фенотипова інформація, яка надходить від усіх тварин та їх родичів, може бути проаналізована одночасно з іншими джерелами, з генотипом або без нього, маючи точність прогнозу між 22–37. За допомогою звичайної методології, яка використовувалася досі з інформацією про родичів для генетичної оцінки та

використанням одноетапного методу, зробленого на ознаках молочної продуктивності, було виявлено в невеликій контрольній популяції Західних Піренеїв, що останній мав кращу точність від 5 до 30 %. Невеликий розмір популяції характеризував безліч порід овець і кіз, і дослідники провели багатопородну геномну оцінку, змішуючи різні породи з загальними цілями селекції. Вони помітили, що всі породи, проаналізовані разом, мали дуже хороший прогноз лише у випадку використання однієї породи.

Численні дослідження показують, що точність геномного прогнозу нижча у випадку великих популяцій мультипородних і схрещених овець. Ось чому було необхідно використовувати SNP із більшою послідовністю, ніж 50К, яка давала кращу точність за допомогою моделі оцінки генома кількох порід. Відомо, що у випадку космополітичних порід овець це може спрацювати, використовуючи багатопородну геноміку для змішування кількох із них зі спільним генетичним спорідненістю з різних країн, зі схожими рисами, як-от кози Saanen та кроси з Англії, Франції, Канади та Італії або бурські кози з Франції. Генетичний приріст, отриманий за допомогою геномного порівняння з традиційним способом розведення овець, зростає майже на 18 % у контрольній популяції з 2000 тварин.

Сучасні технології використовуються для покращення генетичного приросту шляхом моделювання з генотипованими селекційними баранами, знаючи, що в минулому для генотипування визначалися вищі витрати. Багато досліджень було зосереджено на основних генах у овець і кіз, які були детермінантними та пов'язані з різними господарськи корисними ознаками продуктивності та відтворення, важливими для селекціонерів. Цей тип генів пов'язаний з маститом – захворюванням, яке впливає на виробництво молока овець і кіз і визначається геном *Socs2*. Для виробництва козячого молока було виявлено альфа-S1казеїн, який забезпечує більший вихід сиру під час сироваріння покращуючи молочну продуктивність. Ці гени були нещодавно виявлені та застосовані в селекційних програмах дрібних жуйних у Франції для попереднього відбору потомства. Сучасна технологія генотипування тварин є

ще досить дороговартісною процедурою, однак вартість секвенування та генотипування сьогодні все ж таки зменшилась, що значно допомогло примножити геномні дослідження у вівчарстві, частина з яких буде описана у наступних розділах.

## **1.2. Гени, асоційовані з молочною продуктивністю овець**

### **1.2.1. Загальна характеристика генів, асоційованих з молочною продуктивністю овець**

Овече молоко є важливим джерелом біологічно активних речовин, які мають оздоровчу функцію для організму. Цінний склад овечого молока обумовлений високим вмістом жирних кислот, імуноглобулінів, білків, гормонів, вітамінів і мінералів. Багато біопептидів, що містяться в молоці, мають антибактеріальні, противірусні та протизапальні властивості. Біоактивні речовини овечого молока також виявляють протиракові властивості. Овече молоко, завдяки вмісту *CLA* і оротової кислоти, запобігає виникненню діабету 2 типу, хвороби Альцгеймера і раку. Овече молоко, як продукт, багатий на біологічно активні речовини, можна використовувати як лікувальний засіб для підтримки організму в боротьбі з неврологічними та онкологічними захворюваннями. Однак, для того щоб овече молоко відповідало зазначеним якісним характеристикам, селекціонери постійно ведуть роботу щодо удосконалення таких господарськи корисних ознак, як величина надою, вміст білку та жиру в молоці, концентрація лактози та казеїну і ін. Адже молочна продуктивність овець, як і будь яких інших ссавців, обумовлена різними генами, які мають різну реакцію на кожен фактор середовища. Таким чином генетичний потенціал може бути виражений на оптимальному рівні та покращуватися з кожним поколінням лише за умови адекватної відповідності паратипових факторів. Сьогодні існують нові технології, пов'язані з молекулярними дослідженнями для виявлення за допомогою ПЛР-ПДФЛ генів, які впливають на молочну продуктивність овець [62].

Одним з них *POUIF1* – це складний білок, який кодує білок домену POU, необхідний для кінцевої диференціації та експансії соматотрофів, лактотрофів і тиреотрофів. Цей білок відіграє багато ролей, будучи фактором транскрипції, який регулює транскрипцію самого себе та інших гормонів та їх рецепторів, гормону росту (*GH*), пролактину (*PRL*), бета-субодиниці тиреотропного гормону (*TSH $\beta$* ), рецептора тиреотропного гормону (*TSHR*) і рецептора гормону вивільнення гормону росту (*GHRHR*). Було виявлено мутації гена *POUIF1*, які відповідають за захворювання, що призводять до метаболічних дефіцитів *GH*, *PRL* і *TSH*. Автори зазначають у своїх дослідженнях, що існує рецесивне та домінантне успадкування цього аутосомного гена, а гетерозиготні особи мають більш важкі симптоми захворювання. Мутації виявлені в POU-специфічних і POU-гомеодоменах з високою спорідненістю до зв'язування ДНК з генами *GH* і *PRL*. Той самий результат отримано також Моіолі В. з колегами [53], які наголошують про його застосовність у селекції за допомогою маркерів. Дослідники з усього світу розширили свої дослідження та виявили, що ці гени містять у своєму складі пальмдельфін (*PALMD*) і білок безіменного пальця 145 (*RFP145*), виявлені в італійських овець Altamura, і альфа-лактальбумін (*LALBA*), спостережений у іспанських овець Churra. Обидва автори зазначають, що *PALMD* відіграє свою роль у клітинному механізмі, синтезуючи цитозольний білок, який бере участь у мембранній динаміці, а ген *RFP145* відповідає за клітинний метаболізм. Гормон росту, який кодується геном *GH*, бере участь у процесі росту, а також у формуванні якісних ознак молока. Таким чином, дослідження продовжують з'являтися з новими відкриттями генів.

Останнім часом було проведено багато досліджень, щоб заповнити існуючу прогалину для молочних порід овець, маючи на увазі приклади молочної худоби. Складний механізм виробництва молока включає багато генів, відповідальних за різні завдання. Деякі з цих генів мали експресію в молочній залозі, а також відіграють важливу роль у транскриптомі молока. Деякі з них були вивчені Georgios B. та ін. [25] на хіоській породі (*DNAJ1*, *GHR*, *LYPLAL1*, *NUP35*, *OXCT1* і *RRP15*), які виявили, що вони впливають на надої молока,

причому кожен з них відіграє певну роль. Зокрема, DNAJ – це родина білків, які беруть участь у гідролізі АТФ, згортанні білка та транспортуванні білка, запобігає протеолітичній деградації. DNAJA1 є компонентом цієї родини і діє як ко-шаперон для запобігання апоптозу клітин у відповідь на клітинний стрес. Дослідження ролі, яку відіграє цей тип генів, продовжилося дослідженням транскриптому молока на породах Churra та Assaf, де два гени належать до однієї родини, DNAJA4 та DNAJB2, як функціональні кандидати на надої молока. Пізніше було помічено, що ці гени впливають на надої молока шляхом метаболічного апоптозу та апоптозу молочної залози, які негативно пов'язані з тривалістю лактації. На останніх стадіях лактації вплинуло зниження, і форма кривої добових надоїв відобразила це на молочних породах овець [72].

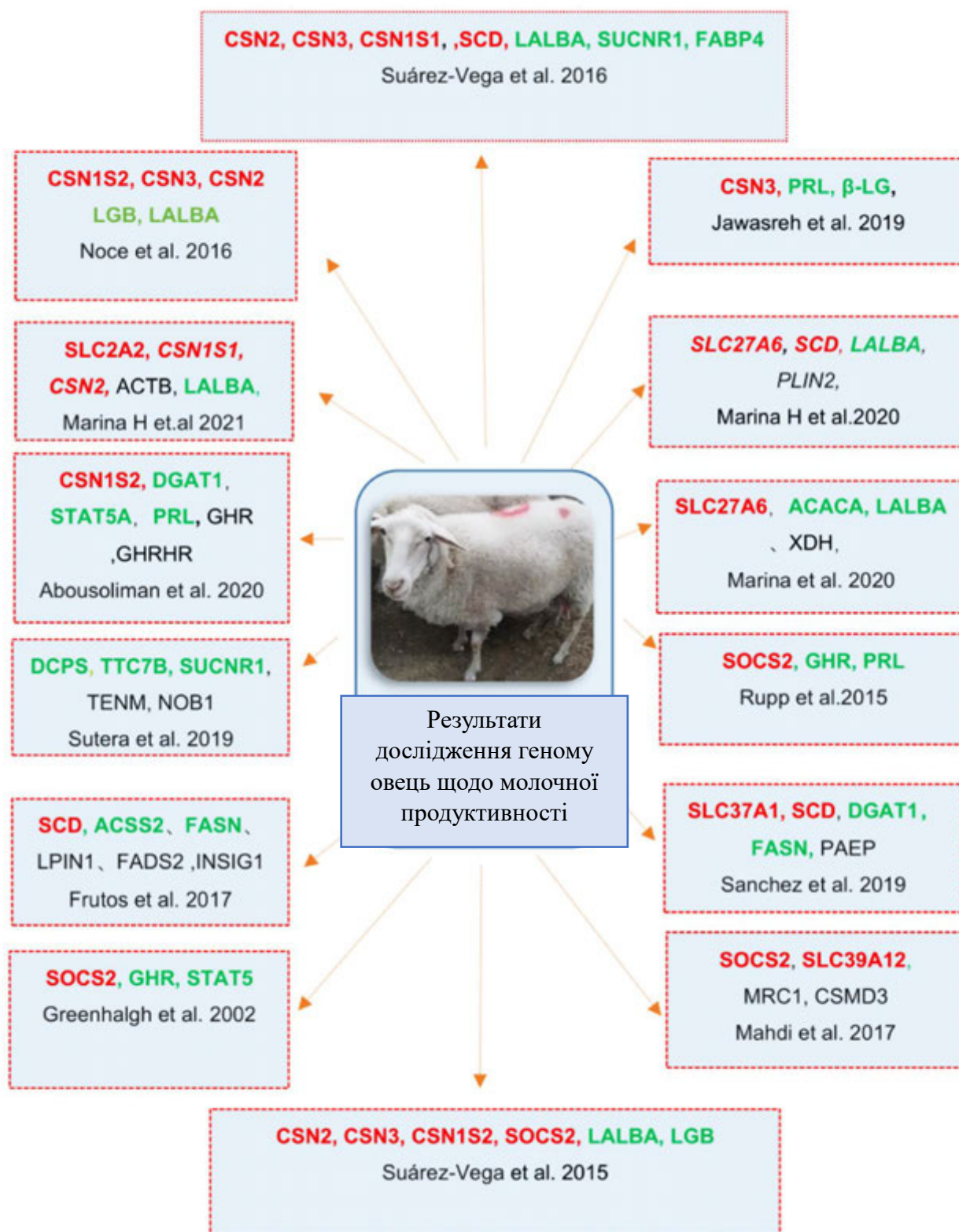
Рецептор гормону росту (GHR) відповідає за процес росту, і його експресія була виявлена в молочній залозі та транскриптомі молока, сильно експресована в печінці, порівняно з іншими тканинами, проаналізованими на експресію генів у овець atlas. Georgios B. та ін. [25] рекомендують подальше дослідження породи Chios, щоб підтвердити зв'язок гена *GHR* з механізмом регуляції отриманої кількості овечого молока. На молочній худобі були проведені дослідження, щоб пояснити роль, яку відіграє рецептор гормону росту (GHR), який був пов'язаний із збільшенням надою молока та зменшенням кількості соматичних клітин у молоці. Ідентифікацію унікальних і спільних сигналів селекції проводили шляхом порівняння молочних порід і м'ясної худоби для визначення *GHR* [28]. Наприклад, 3-оксоацид-КоА-трансфераза 1 (*OXCT1*) сприятливо пов'язана з виробництвом молока і стійкістю до маститу, і було запропоновано регулювати метаболізм молочних залоз і синтез молока під час маститної інфекції.

У своєму дослідженні Georgios B. з колегами [25] виявили експресію *OXCT1* у молочних залозах та імунних тканинах, високу експресію в корі нирок із подібною роллю в надоїх овечого молока. *OXCT1* і *NUP35*, виявлені в тканинах, пов'язаних з виробництвом молока, також були збагачені імунними тканинами порівняно з іншими проаналізованими тканинами. Найбільш

значущі маркери SNP, виявлені для надоїв у подібних дослідженнях на великій рогатій худобі, були розташовані в QTL, які перекриваються з іншими QTL, ідентифікованими в популяціях молочних овець.

Ознаки овечого молока мають багато різних фенотипових різноманітностей, які привернули увагу різних дослідників у всьому світі, щоб дослідити його прихований генетичний і геномний детермінізм. У генетичних порівняннях різних популяцій використовується все більше геномних підходів. Це може ідентифікувати гени, що регулюють досліджувані ознаки, і з розвитком сільськогосподарських технологій розуміння генетичних основ, що лежать в основі цільових ознак, різко зросло.

Багато досліджень із різноманітними породами молочних овець показали, що ген казеїну (CSN) є багатообіцяючим геном-кандидатом для ознак складу молока. Крім того, ген SCD, ген *SOCS2* і *SLC2A2* також були обрані як важливі гени-кандидати, що впливають на молочний жир, молочний білок або якість молока в останніх дослідженнях [76]. Ці гени будуть представлені та детально обговорені нижче, а деякі з останніх результатів досліджень щодо пошуку та розуміння високопотенційних генів овечого молока перераховані на рисунку 1. Ці потенційні гени також будуть представлені в основному тексті.



**Рис. 1.** Результати дослідження геному овець щодо молочної продуктивності, включаючи деякі потенційні гени [41, 42].

Повторно описані гени позначені червоним і зеленим кольорами. Червоним позначено важливі гени *SLC2A*, *CSN2*, *SCD* і *SOCS2*, як чітко обговорюється в тексті. Зелений колір вказує на виявлені гени, важливі для ознак молока в попередніх дослідженнях, але з незначними дослідженнями.

## 1.2.2. Класифікація та опис генів, асоційованих з молочною продуктивністю овець

### 1.2.2.1. Ген *SLC2A2* – транспорт поживних речовин з крові в молоко

*SLC2A2* (Solute Carrier Family member 2) є членом групи генів носіїв розчинених речовин (SLC). Група генів носіїв розчиненої речовини складається з різних родин транспортерів, які включають іонні канали та обмінники, його пасивні транспортери *SLC2A2* розташовані на хромосомах 1 і належать до пасивних транспортерів, які пов'язані з біологічним процесом метаболізму вуглеводів і регуляцією секреції інсуліну. Багато дослідників виявили, що цей ген пов'язаний із синтезом молока та лактацією [49].

У дослідженні Marina H. і ін. [46] GWAS і post-GWAS проводили у двох молочних порід овець, а також проводили різні аналізи для виявлення генів-кандидатів, пов'язаних з молочною продуктивністю та властивостями молока, а також ознаками придатності до сироваріння. Серед усіх виявлених SNP та QTL 11 QTL, раніше описаних на OAR24 (OAR24:26228200–38615161 bp), пов'язаних із ознаками вмісту жиру в молоці, були ідентифіковані тут як для порід Assaf (щодо FP), так і Churra.

Загалом 60 генів були визначені за пріоритетністю на основі ознак придатності овечого молока до сироваріння та молочної продуктивності загалом. Серед цих генів було виявлено, що *SLC2A2* є важливим геном-кандидатом. За допомогою аналізу GO та KEGG було виявлено, що цей ген бере участь у метаболічних процесах вуглеводів та їх трансмембранному транспорті в молочній залозі, оскільки білок *SLC2A2* працює як транспортний носій для транспортування глюкози та інших розчинних малих молекул. Потім ці розчинні малі молекули стають поживними компонентами овечого молока в молочній залозі. Крім того, у секреторних тканинах, таких як молочна залоза, транспортери  $Zn^{2+}$  групи *SLC* беруть участь у специфічних функціях, таких як синтез інсуліну та секреція деяких травних проферментів, перенесення поживних речовин із крові в молоко. Порушення метаболізму  $Zn^{2+}$  у цих тканинах спричиняє діабет і рак, а також зупиняє виділення  $Zn^{2+}$  у молоко. Інші

гени-переносники розчинених речовин, такі як гени *SLC27A6* і *SLC37A1*, також пов'язані з якісними характеристиками молока, такими як склад жирних кислот і вміст мінералів у молоці. Таким чином, функції генів групи SLC однозначно важливі, однак ще потребують подальшого ретельного вивчення.

#### 1.2.2.2. Ген CSN2 — непереносимість лактози

Казеїн (CSN) є основним білковим компонентом молока більшості молочних видів і становить близько 80 % від загального білка молока. Його функції включають транспортування кальцію та фосфату в молоко для забезпечення достатньої кількості кальцію та фосфору для формування кісток у молодих ягнят, а також задоволення потреби в амінокислотах. Казеїн включає  $\alpha$  S1-казеїн (*CSN1S1*),  $\alpha$  S2-казеїн (*CSN1S2*),  $\beta$ -казеїн (*CSN2*) і к-казеїн (*CSN3*). Овечий казеїн містить 45 %  $\beta$ -казеїну, представленого двома фосфорильованими формами,  $\beta$ 1-казеїном і  $\beta$ 2-казеїном, які мають подібний амінокислотний склад до коров'ячого  $\beta$ -казеїну, і мають значний вплив на молочний білок [80].

Науковці виявили, що молоко, яке містить  $\beta$ -казеїн A2 (*CSN2*), викликає менше або зовсім незначні симптоми непереносимості лактози (ЛІ), ніж молоко, що містить  $\beta$ -казеїни A1 і A2. Науковці провели дослідження одноразового прийому їжі, щоб оцінити вплив молока, яке містить білки A2  $\beta$ -казеїну, на толерантність шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Суб'єкти вживали кожен із чотирьох типів молока (молоко, що містить лише білок  $\beta$ -казеїну A2, звичайне молоко, молоко Джерсі та молоко без лактози) після нічного голодування. В аналізі 25 суб'єктів ЛІ загальна оцінка симптомів болю в животі була нижчою після вживання молока, що містить лише A2  $\beta$ -казеїн, порівняно з іншими трьома видами молока. Вони далі досліджували причини симптомів, і виявили, у людей, які вживали молоко A2 з  $\beta$ -казеїном, лише синтезувалось менше водню та, водночас, збільшувався час перебування молока у товстому кишківнику, що сприяло його перетравленню, а потім біль у животі, здуття живота та метеоризм зменшувалися або навіть зникали [70]. Цей висновок є дуже корисним для дослідження молочних порід овець, які можна використовувати для

виробництва овечого молока А2  $\beta$ -казеїну, і непереносимість лактози у людей не буде проявлятися болем в животі, здуттям та іншими симптомами.

### **1.2.2.3. Ген SCD – утворення ненасичених жирних кислот**

Упродовж багатьох років люди приділяли значну увагу ненасиченим жирним кислотам для запобігання ризику розвитку онкологічних захворювань. Жирні кислоти є одними з найважливіших біоактивних компонентів молока ссавців. Завдяки високій харчовій цінності та дії на фізико-хімічні процеси в організмі вони необхідні для розвитку нервової системи та росту молодого організму. Ці відкриття підвищили попит на овече молоко, оскільки жир овечого молока містить кілька компонентів, які забезпечують людям велику користь для здоров'я, зокрема велику кількість ненасичених жирних кислот і кон'югованої лінолевої кислоти (CLA) [40].

Pauciullo A. з колегами [63], вивчали SNP g.133A>C на групі з 303 буйволів, і дослідження асоціації з ознаками молочного жиру виявило сприятливий вплив алеля С. Гетерозиготний генотип (АС) мав найвищий вміст мононенасичених жирних кислот, жирних кислот з розгалуженим ланцюгом, олеїнової кислоти (C18:1 цис-9) і кислот з непарним ланцюгом, і найнижчий відсоток насичених жирних кислот, випадків тромбозу і атеросклерозу. Ці дані продемонстрували роль SNP g.133A>C у промоторі SCD та його зв'язок із синтезом жирних кислот, що забезпечує прогностичне розуміння генетичного фону метаболізму ліпідів і білків, включаючи можливість майбутнього відбору алелів з кількісними або якісними сприятливими ефектами.

### **1.2.2.4. SOCS2 – індикатор маститу в молочній залозі**

Мастит – це інфекційне захворювання, яке в основному викликається золотистим стафілококом і стрептококом, що вражають молочну залозу. Генетичний контроль сприйнятливості до маститу був широко доведений у молочних жуйних тварин, але генетична складова, що лежить в основі цього захворювання, досі в основному невідома. Спочатку було знайдено

ідентифікацію мутації в гені супресора цитокінового сигналу 2 (SOCS2) шляхом впровадження повногеномного дослідження асоціації. Було показано, що ця мутація викликає дефіцит функціональної активності білка SOCS2, що свідчить про порушення негативного контролю на шляхах сигналу JAK/STAT у тварин з маститом. QTL, асоційовані з SCC, були картографовані шляхом сканування геному 26 аутосом у 1009 молочних овець. Один дуже значущий QTL на хромосомі 3 був аналогічно картографований за допомогою двох асоціацій і аналізу зчеплення. Після подальшого дослідження лише один із 207 SNP був розташований у кодуєчій області гена SOCS2 з несинонімічною зміною амінокислоти. Заміна А на Т викликала заміну амінокислоти в положенні 96 (p.R96C). Дисперсійний аналіз підтвердив, що генотип, пов'язаний з мутацією Т, продемонстрував різке збільшення кількості соматичних клітин і надоїв молока, але також значно знизився вміст жиру в молоці. Було виявлено, що мутація розташована в домені SH2. Ця зміна може порушити тривимірну структуру домену та зруйнувати функції білка [15].

Багато досліджень описують важливість ролі білків SOCS2 у регуляції цитокінів, гормонів, таких як пролактин, гормон росту та еритропоетин, як негативного контролю залучених цитокінів сигнальних шляхів. У випадку інфікування овець маститом, високий рівень лейкоцитів у молоці тварин, які несуть мутацію p.R96C у гені SOCS2, демонстрував хронічне зростання лейкоцитів у молоці. Ця мутація також спричиняє позитивну експресію пролактину, що, як наслідок, збільшує синтез молока. Так само Harris J. з колегами [29] показали, що SOCS2 є ключовим регулятором сигнального шляху пролактину, і врівноважував дефіцит розвитку молочних залоз, створений у двох моделях з дефіцитом пролактину, тим самим демонструючи роль SOCS2 у контролі росту, розвитку молочних залоз і подальшого синтезу молока.

#### **1.2.2.5. Гени-кандидати, асоційовані з молочною продуктивністю**

З 2017 року проводилися різні геномні дослідження з метою з'ясування генетичної основи молочної продуктивності овець для виявлення конкретних

геномних варіантів, які б сприяли підвищенню виробництва овечого молока. Наприклад, Sutera A.M. з колегами [73] провели GWAS для ознак молочної продуктивності у 469 овець Валле-дель-Беліче, використовуючи повторні вимірювання. Автори виявили, що SNP rs425417915, який розташований у інтронній області гена TTC7B (домен повторів тетратрикопептиду 7B), асоціюється як з відсотком жиру, так і з відсотком білка, відіграючи вирішальну роль у метаболізмі ліпідів у великої рогатої худоби та, як повідомляється, пов'язаний із виходом молочного жиру у овець. Крім того, SNP rs417079368, пов'язаний з відсотком жиру та відсотком білка в аналізі, був вищим за значущий поріг для всього геному та був ідентифікований на 0,37 Мб гена SUCNR1 (сукцинатний рецептор 1). Дослідження показали, що *SUCNR1* пов'язаний із шляхами, асоційованими з придатністю овечого молока до сироваріння, і він експресується в багатьох тканинах і органах, зокрема в молочній залозі. Третій SNP, SNP rs398340969, був пов'язаний з MY і PY, і картований у внутрішньому регіоні гена *DCPS*, який, як виявлено, бере участь у клітинній відповіді на вітамін К3 у людей, і дуже сильно експресується в тканинах молочної залози [73]. Таким чином, три SNP були пов'язані з більш ніж однією ознакою. Добре відомо, що існує генетична кореляція між різними ознаками молочної продуктивності, і було б цікаво дослідити ефекти алельної заміни цих SNP на прояв господарськи корисних ознак, розглянутих в дослідженні.

У літературі також зустрічається опис інших релевантних генів-кандидатів, що впливають на молочну продуктивність, а саме *STAT5A*, *DGAT1*, *FABP3*, *ACACA*, *FSN*, *ACSS1* і *ACSS2* [55]. Однак для всіх зазначених вище генів ми не знайшли точних або навіть пов'язаних досліджень або пояснень того, як вони впливають на кількість або якість молока. Таким чином, їх актуальність ще потребує ретельного вивчення та підтвердження.

### 1.3. Поліморфізм популяцій овець різних порід за геном бета-лактоглобуліну

Молоко та молочні продукти від дрібних жуйних складають значну частину сільськогосподарської економіки в усьому світі. Однак козяче та овече молоко має особливий склад і властивості і, як наслідок, специфічні продуктивні призначення. Фактично, овече молоко використовується в основному для виробництва сиру. Існує сильний зв'язок між поліморфізмом молочного білка та надоєм, складом і технологічними аспектами молока. Таким чином, необхідно зробити доступною поглиблену інформацію щодо генетичних поліморфізмів молочних білків у овець, особливо враховуючи велике генетичне біорізноманіття їх порід.

$\beta$ -лактоглобулін – основний сироватковий білок коров'ячого, овечого, козячого і кінського молока. Його не вистачає в молоці людини, гризунів, кроликів і верблюдів, в якому, натомість, міститься інший основний сироватковий білок (кислий білок сироватки). Сироваткові білки показали високу поживну цінність, будучи цінним джерелом засвоєваних білків. Сироваткові білки овечого молока складають 17–22 % від загальної кількості молочних білків. Сироватка, отримана з овечого молока, особливо багата білками з високим вмістом  $\beta$ -лактоглобуліну та низьким вмістом  $\alpha$ -лактальбуміну [53].

$\beta$ -лактоглобулін є глобулярним білком із родини ліпокалінів, невеликих білків із багатьма властивостями, такими як здатність зв'язувати малі гідрофобні молекули. Хоча його біологічна функція досі не з'ясована,  $\beta$ -лактоглобулін забезпечує нащадків амінокислотами, також науковці припускають його можливу роль у транспортуванні ретинолу та жирних кислот.  $\beta$ -лактоглобулін був першим білком, в якому виявлено поліморфізм. Він складається з 162 амінокислот і утворює стабільні димери в молоці з молекулярною масою 18 кДа на мономер [36].

$\beta$ -лактоглобулін кодується геном BLG, який був картований на хромосомі 3 у овець. Цей ген експресується в молочній залозі тканиноспецифічним способом під час вагітності та лактації. Ген  $\beta$ -лактоглобуліну є високополіморфним у жуйних: у великої рогатої худоби відомо 12 поліморфних варіантів цього білка, причому варіанти А та В є найпоширенішими та зазвичай пов'язані з відмінностями у виході та якості молочного білка [81].

У овець поліморфізм  $\beta$ -лактоглобуліну широко досліджувався у багатьох порід у всьому світі. Описано три кодомінантні алелі (А, В і С) у цього виду, які відрізняються однією або кількома змінами амінокислот. Генетичний варіант А відрізняється від варіанта В амінокислотою послідовністю в положенні 20 (Tyr→His). Пізніше Erhardt G. [23] знайшов новий і рідкісний варіант, позначений як С, який є підтипом варіанта А з заміною однієї амінокислоти в положенні 148 (Arg→Gln). Варіанти А і В є найбільш поширеними і були виявлені в багатьох порід (табл. 1, 2 і 3).

Таблиця 1.1

**Резюме опублікованих алельних частот гена  $\beta$ -лактоглобуліну в різних порід овець в Азії**

Порода	Напрямок продуктивності	А	В	С	Посилання
1	2	3	4	5	6
Нагді	М'ясна	-	1.000	-	[21]
Гаррі	М'ясна	-	1.000	-	[21]
Музаффарнагар	М'ясна, килимова вовна	0.100	0.900	-	[3]
Зел	М'ясна	0.140	0.860	-	[82]
Джалауні	М'ясна, килимова вовна	0.160	0.840	-	[3]
Магра	Килимова вовна	0.193	0.807	-	[3]
Рампур Бушаір	Килимова вовна	0.273	0.727	-	[3]
Мандя	М'ясна	0.273	0.727	-	[3]
Гароль	М'ясна	0.277	0.723	-	[3]
Гянджам	М'ясна, килимова вовна	0.326	0.674	-	[3]
Афшарі	М'ясна	0.340	0.660	-	[22]
Авасі	Молочна	0.348	0.352	-	[1]
Могані	М'ясна	0.360	0.640	-	[22]
Чангангі	Килимова вовна	0.386	0.614	-	[3]
Патанваді	Килимова вовна	0.410	0.590	-	[32]
Джайсалмері	Килимова вовна	0.425	0.575	-	[3]
Кері	М'ясна килимова вовна	0.472	0.528	-	[3]
Архармерино	Тонкошерстна вовняна	0.480	0.520	-	[22]

<i>Продовження таблиці 1.1</i>					
1	2	3	4	5	6
Кендрапада	М'ясна	0.480	0.520	-	[32]
Сонаді	М'ясна, килимова вовна	0.499	0.501	-	[3]
Деккані	М'ясна, вовняна	0.500	0.500	-	[3]
Мадг'ял	М'ясна	0.500	0.500	-	[32]
Курді	М'ясна	0.510	0.490	-	[60]
Мальпура	Вовняна	0.510	0.490	-	[32]
Макоей	М'ясна, килимова вовна	0.530	0.470	-	[22]
Чхотанагпурі	Килимова вовна	0.531	0.469	-	[3]
Гезель	М'ясна, килимова вовна	0.560	0.440	-	[22]
Моркараман	М'ясна, килимова вовна	0.560	0.440	-	[2]
Марварі	Килимова вовна	0.562	0.438	-	[3]
Чокла	Килимова вовна	0.569	0.431	-	[3]
Авасі	Молочна	0.630	0.370	-	[9]
Налі	Килимова вовна	0.630	0.370	-	[32]
Каракуль	Пельтова, вовняна, м'ясна	0.714	0.286	-	[34]
Гьокчеада	Молочна, м'ясна, вовняна	0.763	0.237	-	[9]
Ківірчик	М'ясна, вовняна, молочна	0.776	0.224	-	[9]
Думба	Килимова вовна	0.950	0.050	-	[32]
Сакіз	Молочна, вовняна, м'ясна	0.976	0.024	-	[20]
Ноамі	М'ясна	1.000	-	-	[21]
Савакні	М'ясна	1.000	-	-	[21]

Таблиця 1.2

**Резюме опублікованих алельних частот гена  $\beta$ -лактоглобуліну в  
різних порід овець в Європі**

Порода	Напрямок продуктивності	A	B	C	Посилання
1	2	3	4	5	6
Сарда	Молочна	0.274	0.726	-	[64]
Чурра	Молочна	0.310	0.690	-	[27]
Рьон	М'ясна	0.324	0.676	-	[23]
Карранзана	Молочна	0.350	0.640	0.010	[8]
Вальє-дель-Беліче	Молочна	0.350	0.650	-	[26]
Валаська	Молочна, вовняна, м'ясна	0.353	0.647	-	[52]
Чорний меринос	Тонкошерстна вовняна	0.392	0.607	0.001	[66]
Румунський Расті Цигай	Молочна, вовняна, м'ясна	0.420	0.580	-	[38]
Романовська	М'ясна, вовняна	0.430	0.570	-	[44]
Гімесі Рачка	Молочна, вовняна, м'ясна	0.460	0.540	-	[38]
Білий меринос	Тонкошерстна вовняна	0.464	0.535	0.001	[66]

<i>Продовження таблиці 1.2</i>					
21	2	3	4	5	6
Лача	Молочна	0.470	0.530	-	[67]
Боснійська праменка	Молочна	0.470	0.530	-	[38]
Лакон	Молочна	0.473	0.527	-	[1]
Польський меринос	Тонкошерстна вовняна	0.480	0.520	-	[33]
Польський меринос	Тонкошерстна вовняна	0.498	0.502	-	[56]
Польська гора	Килимова вовна, молочна	0.500	0.500	-	[33]
Лача	Молочна	0.500	0.490	0.010	[8]
Комісана	Молочна	0.500	0.500	-	[11]
Угорський цигай	Молочна	0.510	0.490	-	[38]
Литовський чорноморд	М'ясна, вовняна	0.520	0.480	-	[37]
Масасе	Молочна	0.520	0.480	-	[50]
Плевен	Молочна	0.528	0.472	-	[23]
Словацький цигай	Молочна, вовняна, м'ясна	0.540	0.460	-	[38]
Бергшаф	М'ясна, грубошерстна вовняна	0.550	0.450	-	[33]
Сербський коканський цигай	Молочна, вовняна, м'ясна	0.550	0.450	-	[38]
Мериноленд	Тонкошерстна вовняна	0.579	0.246	0.175	[23]
Іспанський меринос	Тонкошерстна вовняна	0.580	0.410	0.010	[67]
Хорватський цигай	Молочна, вовняна, м'ясна	0.580	0.420	-	[38]
Манчега	Молочна	0.610	0.390	-	[47]
Джентіле ді Апулія	Вовняна, м'ясна	0.613	0.387	-	[10]
Серра-да-Ештрела	Молочна	0.620	0.378	0.002	[66]
Альтамурана	Молочна	0.625	0.375	-	[13]
Лакон	Молочна	0.630	0.370	-	[5]
Лечезе	Молочна	0.630	0.370	-	[14]
Рачка	Молочна, вовняна,	0.640	0.360	-	[38]
Фризська	Молочна	0.660	0.340	-	[33]
Болгарський цигай	Молочна, вовняна, м'ясна	0.680	0.320	-	[38]
Меринос	Тонкошерстна вовняна	0.684	0.316	-	[12]
Литовський корінний грубошерстий	М'ясна, вовняна	0.690	0.310	-	[37]
Східно-фризька	Молочна	0.690	0.310	-	[71]

Рідкісний варіант С був виявлений лише у кількох порід, таких як: мериноленд, лача, карранцана, іспанський меринос, серра-да-естрела, білий меринос і чорний меринос [8, 23, 66, 67]. Тоді Erhardt G. [23] припустив, що алель С, можливо, походить від іспанських мериносів, враховуючи, що і мериноленд, і угорський меринос, у яких виявлено алель С, містять кров іспанських мериносів. Ця гіпотеза може бути посилена виявленням алеля С у чорного мериносу та білого мериносу [66]. Як видно з таблиці 1, чотири породи овець із Саудівської Аравії були знайдені мономорфними: зокрема, у порід Ноамі та Савакві був знайдений лише алель А, тоді як породи Нагді та Гаррі були генотиповані як *BB* [21].

Крім того, більшість порід овець з Індії показали переважання алеля В; алель В, можливо, можна вважати родовим варіантом BLG в індійських овець. Фактично, у багатьох породах з Індії частота алеля В була вищою, ніж у порід із Південно-Західної Азії, Східної та Центральної Європи та середземноморських країн (табл. 1 і 2). Крім того, лише кілька досліджень поліморфізму BLG проводилися в інших країнах, крім Європи та Азії; породи овець з Африки, Америки та Океанії показали частоту алелі А в діапазоні від 0,704 до 0,950, а доказів алелі С не виявлено (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

**Зведення опублікованих алельних частот гена  $\beta$ -лактоглобуліну в різних порід овець з різним призначенням з інших країн**

Країна	Порода	Напрямок продуктивності	А	В	С	Посилання
Африка	Барки	Килимова вовна, м'ясо	0.704	0.296	-	[61]
	Оссімі	Килимова вовна, м'ясо	0.828	0.172	-	[61]
	Рахмані	Килимова вовна, м'ясо	0.950	0.050	-	[61]
Америка	Західноафриканська	М'ясна	0.900	0.100	-	[2]
Океанія	Кордон Лестер × Меринос	М'ясна, вовняна	0.750	0.250	-	[74]
	Хайфер	М'ясна, вовняна	0.840	0.160	-	[74]

#### 1.4. Вплив поліморфізму гена бета-лактоглобуліну на молочну продуктивність овець

Поліморфізми гена  $\beta$ -лактоглобулін (BLG) можуть бути корисними як інформативні молекулярні маркери надоїв і складу молока, а також реологічних властивостей молока. Однак вплив поліморфізму BLG на надої, склад і сироробні властивості є суперечливим, що вказує на перевагу або алеля А чи В, або відсутність зв'язку з кількісними ознаками.

У вівцематок породи Вальє-дель-Беліче генотип АА був пов'язаний з вищими надоями молока [26]. Подібний результат був виявлений у породи Сарда. У цьому випадку тварини з генотипами АА і АВ характеризувалися вищими надоями молока, ніж вівцематки ВВ. У овець східно-фризької породи спостерігали вищі надої під час першої лактації у особин генотипу АА, тоді як вівцематки генотипу ВВ характеризувалися вищими надоями молока у наступних лактаціях. У португальських молочних овець, вивчених Ramos A. з колегами [66], гомозиготні АА вівці показали нижчі показники надоїв і не виявили відмінностей між генотипами АВ і ВВ. Жодних відмінностей щодо параметрів молочної продуктивності між генотипами не виявлено у породи сарди [64], східно-фризької [71], польської гірської, польської мериносової, східно-фризької та бергшафської [33] та західноафриканських овець [2]. Деякі дослідження оцінювали перевагу алеля В. Пізніше цей результат підтвердили Corral J.M. з колегами [12] у овець породи меринос.

Що стосується якості молока, нещодавно Corral J.M. з колегами [12] продемонстрували, що мериносові вівці з генотипом АА характеризувалися вищим вмістом молочного жиру у молоці. Крім того, гетерозиготні тварини породи Серра-да-Естрела характеризувалися вищим вмістом жиру в молоці, ніж ті, що несуть генотип ВВ. Водночас, у вівцематок генотипу АА меріно вміст білка в молоці був вищий, ніж у тварин з генотипом АВ [66]. Було виявлено позитивний зв'язок між генотипом АВ та вмістом жиру та лактози в молоці іранської корінної породи овець Зел [82]. Попередні висновки Dario C. та ін. [13,

14] у порід Алматурана та Лечезе повідомили про перевагу генотипів AA та AB щодо вмісту жиру та сироваткового білка в молоці. Martínez H.J. та ін. [47] вказали на дуже значущий і позитивний вплив генотипів AA і AB на вміст білка молока і казеїну в овець породи Манчега. З іншого боку, Giaccone P. та ін. [26] повідомили про позитивний вплив генотипу BB на вміст білка і жиру в молоці овець, а Mroczkowski S. з колегами [56] виявили позитивний зв'язок між генотипом BB і вмістом білка в молоці порівняно з генотипами AA і AB у польських мериносів.

Водночас, не було виявлено жодного зв'язку між ознаками складу молока та генотипами BLG у польських гірських, польських мериносів, східно-фризьких, бергшафських [33], Мессесе [50], мериносів [67] та Чурра [27].

Відомо, що у породи Мессесе, варіант BB BLG може бути пов'язаний з вищою молочною продуктивністю з меншим вмістом казеїну та більшою загальною кількістю сироваткових білків. У той же час, генотипи AA і AB показали вищий вміст  $\beta$ -лактоглобуліну і загального казеїну і були пов'язані з кращою якістю молока також з точки зору сичужної здатності. На сьогодні лише в одному описаному у літературі дослідженні повідомлялось про взаємозв'язок між генотипами BLG і складом жирних кислот у молоці в овець. Зокрема, молоко овець, носіїв генотипу AB, характеризувалось найнижчою концентрацією середньоланцюгових жирних кислот і найвищим рівнем трансжирних кислот, мононенасичених жирних кислот і довголанцюгових жирних кислот, без істотних відмінностей щодо рівня поліненасичених жирних кислот [50].

Багато досліджень засвідчили перевагу молока, отриманого від овець генотипу AA, за придатністю до сироваріння завдяки коротшому часу згортання білкового згустку, кращій швидкості згортання сиру та сприятливому виходу сиру. Крім того, Garzón S.A.I. з колегами [24] повідомили про перевагу генотипів AA та AB порівняно з гомозиготами BB щодо часу згортання, середньої та максимальної твердості, швидкості згортання та виходу сиру у овець породи Манчега. Однак, ці результати суперечать даним Pilla F. і ін. [65],

які виявили, що алель В позитивно впливає на коагуляційні властивості сичужного ферменту молока. Водночас, Resio I. з колегами [67] не виявили жодного зв'язку між поліморфізмом BLG і сичужними властивостями молока (час згортання білкового згустку, час згортання сиру та твердість сиру). Також не виявили зв'язку між генетичними варіантами BLG і часом згортання сичуга в молоці овець порід Авасі та Моркараман і Çelik Ş. та Özdemir S [9].

### **1.5. Включення основних генів у плани селекційної роботи по покращенню молочної продуктивності овець на основі маркер-асоційованої селекції**

Упродовж багатьох років основні гени були включені в чіпи SNP з цінними генетичними даними в процесі попереднього відбору з метою збільшення кількості відкриттів інших генів у нових популяціях тварин. Щоб бути більш точним, уже відома генетична інформація значно допомогла зробити нові відкриття, пов'язавши вплив основних генів і QTL з важливими господарськи корисними ознаками тварин, включеними в селекційну оцінку, представлену адекватними моделями, які мали уникати упередженості. Таким прикладом є дослідження Martin P. з колегами [48], які вивчали основний ген FecL, пов'язаний із плодючістю овець породи Лакон. Автори роблять зауваження щодо необхідності розширення досліджень у цьому напрямку, щоб виявити великі QTL та основні гени, які дуже допоможуть у геномній оцінці популяції овець. Також науковці надають деякі рекомендації щодо досягнення цього бажаного генотипу все більшої кількості тварин за допомогою одноетапної методології GBLUP, щоб мати справу з мультиалельним геном або гаплотипом QTL, змішуючи їх для з'ясування їх кореляцій та переваг. Виробництво молока від дрібних жуйних мало різні селекційні цілі, і однією з них було покращення казеїну за генотипом казеїну альфа-s1 у відібраних кандидатів.

Існують деякі основні гени з плейотропним ефектом, як-от мутація *socs2*, яка дає велику кількість соматичних клітин, а також вищій надій молока, і тому ми повинні звернути увагу на такий тип комбінації, коли ми готуємось відстежувати цілі геномної оцінки. Штучне запліднення є домінуючою процедурою, коли ми беремо до уваги стада кіз і овець: 50 % для кіз і 23 % для овець. Дані про предків дуже важливі, і часто ця інформація відсутня, а її відсутність доповнюється природним схрещуванням із групами баранів із кількома батьками в системах інтенсивного вирощування. Інформація про родичів є дуже важливою для підвищення точності генетичного підсилення, яке тісно використовується для маркерів ДНК, які можна виявити, якщо будь-які відсутні ідентифікатори батьків для кожного тестованого кандидата [15].

У всьому світі використовуються набори батьківських SNP (BeadArray SNP50K) від різних дослідницьких груп, проведених у багатьох дослідницьких центрах, і після досліджень було виявлено, що лише деякі з цих наборів SNP збігаються та не мають повністю спільних генетичних маркерів. Ці дослідницькі центри, які брали участь, були з країн із традиціями у виробництві овечого м'яса: ISGC (<http://www.sheepmap.org/>), Ag Research у Новій Зеландії, Центр досліджень м'ясних тварин (USMARC) із США, CSIRO з Австралії та INRA з Франції. Ось чому в наступні роки це стане актуальним виявлення та збільшення кількості загальних маркерів, які можуть визначати найважливіші господарські корисні ознаки, шляхом виявлення нових спільних SNP між породами овець як для молочного, так і для м'ясного напрямів продуктивності. Такий самий шлях був використаний у козівництві із застосуванням Illumina Caprine BeadChip у кіз Sannen та Alpine у Франції, а потім в Англії та Італії, щоб збільшити кількість фермерів, які бажають все більше застосовувати цю процедуру, і таким чином мінімізувати витрати на визначення генотипу тварин. Технології, рекомендовані для використання з низькою вартістю для генотипування дрібних жуйних, були багатовидовим походженням BeadArray і платформою MassARRAY (Sequenom), починаючи зі справедливої ціни 10 євро за кожну тварину. Ще одна перевага цих технологій

полягала в тому, що генотиповане потомство, яке включене в геномну оцінку, дуже добре оцінюється великими вівчарськими фермами, які використовували багатобатьківське спаровування та ДНК-батьківство. Дослідження, проведені досі на інших видах, були закриті для реальних вимог маркетингу [15].

Ці нові сучасні стратегії спрямовані на вирішення деяких важливих проблем, які існують у розведенні дрібних жуйних, а дослідницький центр і консорціум активно беруть участь у наданні рішень, таких як Міжнародний консорціум геноміки овець і кіз. Управління диверсифікаційної геноміки приділило багато уваги покращенню генотипу тварин і дослідженню мінливості та різноманітності порід дрібних жуйних. Геномна інформація надходить з більшою точністю, тісно пов'язаною з племінними характеристиками порід овець і кіз, що вітається в деяких ситуаціях, коли вона неповна або відсутня. Геномна інформація дуже допомагає прийняти найбільш відповідне рішення, коли мова йде про те, як вибрати, яку тварину необхідно генетично зберегти, уникаючи упереджених оцінок племінної цінності та зберігаючи генетичне різноманіття. З важливими результатами та наслідками у покращенні тварин (банк генів) у всьому світі набув великого значення для генетичного збереження *in vivo* та *in vitro* [58]. Ось чому шляхом секвенування тварин слід уникати випадкового інбридингу, а специфічні та рідкісні генетичні варіанти можна ідентифікувати, коли в родоводі та на чіпах SNP можна виявити лише найпоширеніші генетичні варіанти. Геномні дослідження значною мірою допомагають у покращенні дрібних жуйних, а шляхом збереження – у збереженні різноманітності місцевих порід, дуже добре адаптованих до умов навколишнього середовища.

Геномний відбір прийшов із значним покращенням точності оцінки племінної цінності молодих тварин на ранньому етапі життя, завдяки зменшенню інтервалу між поколіннями та більш ретельному відбору кандидатів. Чудові результати були отримані у молочних корів з використанням геномних атрибутів селекції, близьких до звичайної генетичної оцінки для бугаїв, щоб підвищити точність відбору ознак із різною спадковістю, знаючи,

що до цього часу тестування потомства мало генерацію з довгими інтервалами, що спричиняло вищі матеріальні витрати. Фермери, які займаються племінним розведенням овець із дуже добре організованим пірамідальним потоком, скористалися такими найважливішими видами діяльності, як офіційний облік молока, додаткове природне парування з наступним штучним заплідненням. Ці пріоритети були встановлені для того, щоб мати кращу популяцію з генетичним покращенням, передану комерційній популяції баранами, народженими від штучного запліднення. Перша спроба покращити генетичний приріст, що передається від ядра до комерційної популяції, була зроблена у Франції на породі Лакон, і спостерігалось покращення від 5 до 7 років. Майже 40 років тому селекційні програми мали покращити молочну продуктивність овець шляхом оцінки племінної цінності за допомогою лінійної моделі, яка поєднує вихід молочного білку і жиру. Через шість років у породі Лакон генетичне покращення досягло майже 6 літрів молока та 100 г жиру на літр молока з більш ніж 400 баранами з дочками, перевіреними на молоко на 400 фермах [75].

В останні роки в селекції овець і кіз тенденція полягала в тому, щоб покращити функціональні ознаки, які впливають на молочну продуктивність, конформацію, відтворення, придатність до доїння, стійкість до маститу та хвороби скрепі, щоб зменшити витрати під час продуктивного життя та максимізувати ефект, створений геномною селекцією. Також існує багато переваг завдяки впровадженню геномною селекції шляхом зменшення витрат, зменшення генетичного інтервалу та постійного вдосконалення ядра порід овець і забезпечення плавного зв'язку з комерційними стадами з генетичним прогресом у кожному поколінні. Дуже добре відомо, що завдяки належному управлінню селекцією, контролюючи інбридинг, у програмі розведення овець молочного скотарства з'являться нові цікаві ознаки. Зараз проведено генотипування і секвенування всього генома овець і кіз, що дало можливість відсканувати їх геном за низькою ціною, щоб виявити за допомогою чіпа SNP високої щільності найважливіші генетичні маркери. Генетичне різноманіття тварин сьогодні можна пояснити за допомогою маркерів для особливих

випадків, коли характеристики важко виміряти, вони мають низьку спадковість або обмежені статтю, або може бути необхідним для принесення тварини в жертву. Багато важливих господарськи корисних ознак виявляються за допомогою маркерів під час генотипування молочних овець, якщо мова йде про тестування батьківства або ген PrP для стійкості до хвороби скрепі. Дослідницька сфера проводила дослідження, щоб виявити, як QTL впливає на прояв основних господарськи корисних ознак, таких як кількість соматичних клітин, вміст жирної кислоти в молоці, придатність вим'я до доїння, стійкість до нематод. Впровадження маркер-асоційованої селекції нещодавно почалося з діяльності, яка відбувається в Міжнародному геномному консорціумі овець (ISGC; <http://www.sheepmap.org>) з дуже хорошим управлінським контролем, у якому беруть участь 20 країн із потужним інструментом, таким як чіп SNP 60К. У Франції велика популяція лаконських овець брала участь у створенні важливої та репрезентативної еталонної популяції цієї породи завдяки точності, отриманій за допомогою геномної оцінки племінної цінності. Фактори, що впливають на розмір еталонної популяції, вивчалися шляхом оптимізації, і одним із них була щільність використаних маркерів [51].

Підсумовуючи вищенаведене, слід зазначити, що маркер-асоційована селекція у вівчарстві активно впроваджується у всьому світі. Потенційні переваги використання маркерів, пов'язаних з генами, що представляють інтерес, у програмах розведення, таким чином переходячи від селекції на основі фенотипу до селекції на основі генотипу, були очевидні протягом багатьох десятиліть. Однак реалізація цього потенціалу була обмежена відсутністю маркерів. З появою генетичних маркерів на основі ДНК наприкінці 1970-х років ситуація змінилася, і дослідники вперше змогли почати ідентифікувати велику кількість маркерів, розкиданих у генетичному матеріалі овець, і використовувати маркери для виявлення асоціацій із основними господарськи корисними ознаками, таким чином дозволивши MAS нарешті стати реальністю.

## РОЗДІЛ 2

### ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА В-ЛАКТОГЛОБУЛІН ТА МОЛОЧНА ПРОДУКТИВНІСТЬ ОВЕЦЬ РІЗНИХ ГЕНОТИПІВ

Встановлено [31], що у досліджених генераціях як серед асканійських мериносів, так і асканійських каракульських овець ген  $\beta$ -лактоглобуліну є поліморфним і контролюється двома алелями ( $\beta$ -LG<sup>A</sup> та  $\beta$ -LG<sup>B</sup>), котрі утворюють тири генотипи. При цьому генотип AA характеризується наявністю трьох сайтів рестрикції та, відповідно, чотирьох фрагментів довжиною 175 п. н., 170 п. н., 66 і 41 п. н. Для генотипу АВ характерна присутність чотирьох сайтів рестрикції, що призводить до формування п'яти фрагментів довжиною 236 п. н., 175 п. н., 170 п. н., 66 і 41 п. н., а генотип ВВ має два сайти рестрикції та три ділянки довжиною 236 п. н., 175 п. н. та 41 п. н.

За концентрацією перевагу отримав гетерозиготний генотип  $\beta$ -LG A/B – відповідно 56,3 та 61,5%. На другому місці знаходиться гомозигота  $\beta$ -LG B/B (31,2; 23,1%) і на останньому – гомозигота  $\beta$ -LG A/A (12,5; 15,4%) (табл. 2.1). Відповідно за частотою прояву алельних варіантів локусу в обох популяціях овець більшу частку отримав алель  $\beta$ -LGB (0,594; 0,538).

*Таблиця 2.1*

#### Параметри генетичної структури популяцій овець асканійської тонкорунної та асканійської каракульської порід за локусом $\beta$ - лактоглобуліна

Популяція	Генотип, %			Алель		Популяційно-генетичний параметр					
	A/A	A/B	B/B	A	B	Ho	He	Pic	ne	Fis	$\chi^2$
АТП	12,5	56,3	31,2	0,406	0,594	0,482	0,481	0,366	1,93	+0,37	0,78
АКП	15,4	61,5	23,1	0,462	0,538	0,497	0,500	0,374	1,99	+0,71	1,77

Щодо інших популяційно-генетичних параметрів, то встановлено досить високий ступінь гетерозиготності популяцій за геном  $\beta$ -LG ( $H_e = 0,481; 0,500$ ), що вказує на їх суттєву генетичну мінливість. З цим параметром пов'язаний

інший – рівень поліморфності локусу ( $n_e$ ), який являє собою число діючих ефективних алелів у популяції. В нашому прикладі в обох досліджених групах овець величина  $n_e$  склала 1,93; 1,99, що вказує на високі поліморфні властивості гену  $\beta$ -лактоглобуліну. Також встановлено високий показник інформаційного змісту поліморфізму гену  $\beta$ -LG (PIC = 0,366; 0,374). Це значення наближається до максимально можливого для діалельних генетичних систем і свідчить про оптимальні, з точки зору інформативності генетичного маркера, умови, необхідні для проведення асоціативних досліджень.

Індекс фіксації Райта (Fis) кількісно оцінює нестачу або надлишок фактичної гетерозиготності порівняно з теоретично обраховано. Характер величини даного параметра в обох стадах овець має однакове, правостороннє відхилення, що свідчить про домінуючий вплив відбору саме на користь гетерозиготних генотипів, а звідси і на зростання мінливості популяцій овець досліджених генофондів.

Порівняння фактичної і теоретичної гетерозиготності використовують також для встановлення стану генетичної рівноваги популяції за Харді-Вайнбергом. В цьому контексті показано, що за низьких значень  $\chi^2$  (1,77 та 0,78) популяції характеризуються наявністю генетичного балансу. Кожен структурний ген виконує в організмі певну функцію, яка через генетичний гомеостаз впливає на синтез білкових продуктів і, в результаті, визначає величину і якість продуктивної та фізіологічної ознаки.

Ген  $\beta$ -LG є геном-кандидатом молочної продуктивності тварин. Майже у всіх ссавців, окрім гризунів та приматів, основний сироватковий білок молока – це саме  $\beta$ -лактоглобулін. Його вміст у молоці овець складає більше 50%, що багато в чому визначає якість продукту. Взагалі, молоко овець – надзвичайно цінний продукт харчування людини. До його складу входить 5,6% білків, більше 5,0% жирів, 4,8% – вуглеводів, калорійність – 109,7 ккал. Воно майже у два рази поживніше за коров'яче, а вітамінів А та В у ньому набагато більше, ніж у молоці корів. Молоко овець характеризується також високим вмістом кальцію та цинку. З цієї сировини виготовляють різноманітні, надзвичайно цінні

продукти і не тільки. Наприклад, косметологи застосовують це молоко для отримання кремів, що відрізняються унікальними властивостями та корисністю.

Таким чином, овече молоко є високоякісним продуктом харчування людини і не тільки. Але останніми десятиліттями в нашій державі для розвитку відповідної підгалузі вівчарства приділяється мало уваги. Зокрема, відсутні спеціалізовані породи овець вітчизняної селекції з цього напрямку продуктивності, а в середовищі існуючих племінна робота на розвиток даної ознаки майже не проводиться, не кажучи вже про сучасну геномну селекцію. Тому нами започатковано дослідження зі встановлення можливих асоціацій між молекулярно-генетичними маркерами та рівнем розвитку основних продуктивних ознак овець асканійського походження, в тому числі й ознаки молочної продуктивності вівцематок.

На початковому етапі було встановлено рівень наступних ознак молочної продуктивності овець двох порід: відсоток жиру, сухого знежиреного молочного залишку (СЗМЗ), білка та лактози, щільність молока (табл. 2.2).

*Таблиця 2.2*

**Середні показники молочної продуктивності овець досліджуваних порід**

Порода	Загальний надій, мл	Жир, %	СЗМЗ, %	Щільність, г/см <sup>3</sup>	Білок, %	Лактоза, %
АТП	371,09±23,98	6,28±0,746	12,25±0,072	41,09±0,602	4,63±0,03	6,68±0,035
АКП	337,87±16,63	7,16±0,900	12,10±0,14	39,68±0,720	4,58±0,056	6,59±0,07
Разом	354,48±16,61	6,72±0,441	12,17±0,078	40,38±0,709	4,61±0,025	6,64±0,045

В результаті показано, що загальний середньодобовий надій по всіх досліджених тваринах склав 354,48 мл, при цьому вівці асканійської тонкорунної породи перевершували кара-кульських за величиною середньодобового надою (371,09 мл проти 337,87 мл), СЗМЗ (12,25) проти 12,10%), білка (4,63% проти 4,58%) та лактози (6,68% проти 6,59%), також молоко тонкорунних овець мало більшу щільність. Проте, каракульські

вівцематки позитивно відрізнялися більшим вмістом жиру в молоці (7,16% проти 6,28%).

Щодо рівня впливу гену  $\beta$ -LG на окремі ознаки молочної продуктивності вівцематок, визначеного однофакторним дисперсійним аналізом, встановлено наступне (табл. 2.3). Сумарна сила впливу генотипів цього локусу в межах окремих порід має доволі суттєві відмінності. Зокрема, в АТП ця сила за більшістю показників, окрім вмісту жиру, займає значення, близькі до середньої величини ( $\eta^2 = 38,0\text{--}46,0\%$ ), а в АКП така залежність більше, ніж у два рази нижча ( $\eta^2 = 18,0\text{--}21,0\%$ ). Вважаємо, що такі суттєві відмінності зумовлені генетичними особливостями порід.

Таблиця 2.3

**Сила впливу ( $\eta^2$ ) генотипів гену  $\beta$ -LG на ознаки молочної продуктивності вівцематок, %**

Ознака продуктивності	Порода	
	АТП	АКП
Середньодобовий надій, мл	38,0	18,0
Вміст жиру, %	13,0	3,0
СЗМЗ, %	45,0	21,0
Щільність молока, г/см <sup>3</sup>	46,0	11,0
Вміст білка, %	45,0	21,0
Вміст лактози, %	46,0	21,0

Стосовно асоціацій між окремими генотипами гену  $\beta$ -лактоглобуліну та ознаками молочної продуктивності овець двох різноякісних за характером вовнового покриву порід встановлено, що в групі овець, представленої особинами асканійської тонкорунної породи, за рівнем надою молока найбільше виділялася малочисельна група з рідкісним генотипом  $\beta$ -LG A/A (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

**Рівень ознак молочної продуктивності овець асканійської тонкорунної породи різних генотипів за геном  $\beta$ -лактоглобуліну**

Ознака	Генотип			Середнє по вибірці
	A/A	A/B	B/B	
n	2	9	5	16
Надій, мл/добу	594,4±220,630	330,8±29,341	354,25±36,670	371,1±35,470
Жир, %	5,9±0,459	6,2±0,192	6,6±0,334	6,3±0,159
СЗМЗ, %	11,5±0,288	12,3±0,116*	12,4±0,145*	12,2±0,108*
Білок, %	4,3±0,113	4,7±0,044*	4,7±0,056*	4,6±0,041*
Лактоза, %	6,3±0,149	6,7±0,062*	6,7±0,074*	6,7±0,058*
Щільність, г/см <sup>3</sup>	38,4±0,788	41,5±0,455*	41,4±0,357*	41,1±0,380**

\* по відношенню до генотипу  $\beta$ -лактоглобуліну A/A

Її перевага над іншими групами складала 40,4–43,8%. Але за іншими складовими продуктивності тварини цієї групи вірогідно ( $p < 0,05$ ) поступалися генотипам  $\beta$ -LG A/B та  $\beta$ -LG B/B. Тобто, за поживністю кращими є продуценти – носії алелю  $\beta$ -LGB. Тому, на наш погляд, більш цікавими для селекціонерів повинні бути тварини саме з цим алельним геном. Стосовно групи овець асканійської каракульської породи, то картина абсолютно протилежна (табл. 2.5). За загальним надоем молока вівцематки з генотипом  $\beta$ -LG A/A, на відміну від своїх ровесниць асканійської тонкорунної породи, суттєво поступалися особинам з іншими генотипами локусу  $\beta$ -лактоглобуліну. Різниця на користь останніх складала 25,0–41,5% ( $P < 0,05$ ). Проте, за вмістом жиру, білка, лактози, сухого знежиреного молочного залишку та щільністю молока вірогідно в кращий бік виділялася малочисельна група тварин з генотипом  $\beta$ -LG A/A. Тобто в цілому можна зробити попередній висновок про те, що між генетичними маркерами локусу  $\beta$ -лактоглобуліну та окремими ознаками молочної продуктивності овець асканійської тонкорунної та асканійської каракульської порід існують певні асоціації.

Таблиця 2.5

**Рівень ознак молочної продуктивності овець асканійської  
каракульської породи різних генотипів за геном  $\beta$ -лактоглобуліну**

Ознака	Генотип			Середнє по вибірці
	A/A	A/B	B/B	
n	4	16	6	26
Надій, мл/добу	240,3±41,210	318,9±26,706	407,1±62,099	327,2±24,078
Жир, %	7,7±1,200	7,8±0,411	7,1±0,228	7,6±0,307
СЗМЗ, %	12,5±0,182	12,1±0,119	11,8±0,151*	12,1±0,093
Білок, %	4,7±0,075	4,6±0,045	4,5±0,058*	4,6±0,036
Лактоза, %	6,8±0,096	6,6±0,065	6,4±0,084*	6,6±0,051
Щільність, г/см <sup>3</sup>	41,0±1,110	39,3±0,606	38,6±0,669*	39,4±0,449

\* по відношенню до генотипу  $\beta$ -лактоглобуліну A/A

Проте, залежно від походження та напрямку вовнової продуктивності порід ці зв'язки можуть мати свій породоспецифічний характер.

## ВИСНОВКИ І ПРОПОЗИЦІЇ

1. Геномне відкриття стало однією з найсучасніших методологій підходу для пояснення найглибшого та найскладнішого механізму генів у житті тварин. Кожна нова додана інформація є дуже корисною, оскільки покращує генетичний прогрес, досягнутий кожним поколінням у виробництві овечого молока. Геноміка народилася нещодавно і повинна була розвиватися в тому ж ритмі, що й інформатика, надаючи багато даних, які необхідно кількісно оцінити, знайшовши зв'язок між ними. Впровадження геноміки овець мало успіх переважно завдяки дуже хорошему управлінському контролю, в якому беруть участь 20 країн у потужній конгрегації під назвою Міжнародний геномний консорціум овець (ISGC; <http://www.sheerpharmpar.org>). Впровадження маркер-асоційованої селекції сьогодні, забезпечить завтра зменшення витрат шляхом скорочення генетичного інтервалу і постійного покращення племінного ядра порід овець. Геномні бази даних овець створять плавний зв'язок між комерційними отарами та цінним племінним ядром порід овець, покращуючи генетичний прогрес у кожному наступному поколінні.

2. Проаналізовано специфічну функцію чотирьох генів, SLC2A2, CSN2, SCD і SOCS2, і серед цих генів ген SLC2A2 відповідає за транспортування розчинних молекул із крові до молочної залози, ген CSN відіграє роль у синтезі казеїну, ген A2-CSN2 демонструє стійкість до непереносимості лактози, ген SCD бере участь у синтезі ненасичених жирних кислот та вмісту жиру у молоці, а також мутація гена SOCS2 діє на індикатор високого SCC та маститу в молочних овець, що також доведено як негативний регуляторний фактор, який бере участь у шляхах JAK/STAT. Для більшості зацікавлених людей ще одним важливим і значущим кроком є пошук деяких генів, пов'язаних зі смаком овечого молока, оскільки деякі люди не люблять пити овече молоко через його специфічний запах. Якщо будуть знайдені гени, що регулюють риси специфічного смаку, науковці зможуть допомогти промисловості виводити овець продуцентів молока без таких запахів і смаків.

3. Доступна література не містить переконливих даних щодо впливу різних генотипів  $\beta$ -лактоглобуліну на ознаки молочної продуктивності та коагуляційні властивості овець. Іноді результати різних досліджень не можна порівнювати один з одним з багатьох причин: розмір популяції, порода, частота розглянутих генотипів, статистичні моделі, що використовуються для аналізу даних. Крім того, суперечливі звіти про асоціацію генетичних варіантів BLG з ознаками молочної продуктивності можуть бути наслідком відсутності знань про спорідненість досліджуваних тварин. Незважаючи на ці суперечливі результати, включення молекулярно-генетичних маркерів у селекцію для покращення продуктивності худоби також є метою вівчарства для покращення економіки молочного вівчарства в усьому світі.

4. В популяціях овець різного генезису ген  $\beta$ -лактоглобуліну знаходиться у по-ліморфному стані і детермінується двома кодомінантними алелями ( $\beta$ -LGA,  $\beta$ -LGB). На сьогодні у досліджених генофондах за частотою прояву переважає алель  $\beta$ -LGB – 0,594; 0,538, а за концентрацією – гетерозиготний генотип  $\beta$ -LG A/B – 56,3%; 61,5%. За рівнем поліморфності локусу та ступенем гетерозиготності величина цих показників в залежності від різного спрямування вовнової продуктивності овець майже не відрізняється, 1,93–1,99; та 0,481–0,500 відповідно. Порівняння фактичного і теоретично розрахованого розподілу генотипів виявило наявність генетичної рівноваги популяцій за цим геном. Тобто, селекційно-племінна робота, що здійснюється в стадах, не має суттєвого впливу на стан їх генетичної структури за дослідженим поліморфним геном.

5. Оскільки ген  $\beta$ -лактоглобуліну є одним із тих, що контролюють формування молочної продуктивності овець, то нами було досліджено рівень впливу його генотипів на цю продуктивну ознаку і встановлено, що протилежність у генезисі порід зумовлює різновекторний характер асоціацій між зазначеними факторами. Зокрема, у середовищі асканійської тонкорунної породи за середньодобовим надоєм молока кращими є вівцематки з генотипом  $\beta$ -LG A/A – 594 мл проти 330 та 354 мл у ровесників, а за вмістом білка,

молочного жиру, лактози, сухого знежиреного молочного залишка та щільністю молока перевага є за генотипом  $\beta$ -LG В/В ( $p < 0,05$ ). В асканійській каракульській породі за надоем молока, навпаки, кращими виявилися особини з генотипом  $\beta$ -LG В/В, а за іншими показниками – тварини з альтернативним генотипом. Гетерозиготні вівцематки за всіма показниками займали положення, близьке до середнього по стаду.

7. У овець різного походження та напряму продуктивності маркери гену  $\beta$ -LG мають різний рівень впливу на розвиток молочної продуктивності овець досліджених генофондів. Отримані дані в комплексі з іншими існуючими методами оцінки генотипу овець можуть бути використані в якості біохімічного тесту стану генофонду породи, а також для прогнозу на їх основі рівня розвитку ознак молочної продуктивності тварин.

**Пропозиції виробництву.** Рекомендовано проводити генотипування овець за геном бета-лактоглобуліну та відбирати тварин з генотипом А/А.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Anton B.I., Zsolnai A. Identification of the variant C of  $\beta$ -lactoglobulin in sheep using a polymerase chain reaction- restriction fragment length polymorphism method. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 1999. Vol. 116(6). P. 525–528. doi:10.1046/j.1439-0388.1999.00207.x
2. Aranguren-Méndez J.A., Portillo M.G., Yáñez L.F., Rincón X., Villasmil-Ontiveros Y. Polimorfismo genético de la beta-lactoglobulina en ovejas tropicales en Venezuela y su efecto sobre la producción láctea. *AICA*. 2012. Vol. 2. P. 193–196. doi:10.1007/978-3-030-91405-9\_29
3. Arora R., Bhatia S., Mishra B.P., Sharma R., Pandey A.K., Prakash B., Jain A. Genetic polymorphism of the  $\beta$ -lactoglobulin gene in native sheep from India. *Biochemical Genetics*. 2010. Vol. 48(3-4). P. 304–311. doi:10.1007/s10528-009-9323-6
4. Balteanu V.A., Vlaic A., Pop F.D., Carsai T.C., Pascal C., Creanga St., Zaharia N., Padeanu I., Voia O.S., Sauer M., Sauer I.V. The study of  $\alpha$ S1-casein genetic marker polymorphism in Carpathian goat breed. *Animal Science Papers and Reports*. 2010. Vol. 53. P. 321–325.
5. Barillet F., Mahé M.F., Pellegrini O., Grosclaude F., Bernard S. Polymorphisme genetique des proteines du lait en race ovine de Lacaune. In: Fifth International symposium on machine milking of small ruminants, Budapest, Hungary, 1993. P. 1–9.
6. Barillet F., Marie C., Jacquin M., Lagriffoul G., Astruc J.M. The French Lacaune dairy sheep breed: Use in France and abroad in the last 40 years. *Livestock Production Science*. 2001. Vol. 71. P. 17–29. doi:10.1016/S0301-6226(01)00237-8
7. Bowles D., Carson A., Isaac P. 2014. Genetic distinctiveness of the Herdwick sheep breed and two other locally adapted hill breeds of the UK. *PLoS One*. 2014. Vol. 9. P. e87823. doi:10.1371/journal.pone.0087823
8. Calavia M.C. Componentes y fenotipos de las caseninas y proteínas del lactosuero de leche de oveja (razas Lacha y Carranzana) comportamiento de las

mismas durante la coagulación por quimosina y estabilidad térmica de la  $\beta$ -lactoglobulina. Ph.D. thesis Universidad de Zaragoza, Spain, 1997.

9. Çelik Ş., Özdemir S.  $\beta$ -lactoglobulin variants in Awassi and Morkaraman sheep and their association with the composition and rennet clotting time of the milk. *Turkish Journal of Veterinary & Animal Sciences*. 2006. Vol. 30(6). P. 539–544.

10. Chessa S., Bolla P., Dario C., Caroli A., Pieragostini E. Milk protein polymorphisms in the ovine breed Gentile di Puglia. *Scienza e Tecnica Lattiero-Casearia*. 2003. Vol. 54(3). P. 191–198.

11. Chiofalo L., Micari P., Girmenia A.M. Polymorphism genetico del locus  $\beta$ -lattoglobulina nella razza ovina Comisana allevate in Sicilia. *Zootecnica e Nutrizione Animale*. 1986. Vol. 12. P. 73–80.

12. Corral J.M., Padilla J.A., Izquierdo M. Associations between milk protein genetic polymorphisms and milk production traits in Merino sheep breed. *Livestock Science*. 2010. Vol. 129(1). P. 73–79. doi:10.1016/j.livsci.2010.01.007

13. Dario C., Carnicella D., Bufano G. Effect of  $\beta$ -lactoglobulin genotypes on ovine milk composition in Altamura breed. *Archivos de Zootecnia*. 2005. Vol. 54(1). P. 105–108. doi:10.1016/j.smallrumres.2007.06.007

14. Dario C., Carnicella D., Dario M., Bufano G. Genetic polymorphism of  $\beta$ -lactoglobulin gene and effect on milk composition in Leccese sheep. *Small Ruminant Research*. 2008. Vol. 74(1). P. 270–273. doi:10.1016/j.smallrumres.2007.06.007

15. Dodds K.G., Tate M.L., Sise J.A. Genetic evaluation using parentage information from genetic markers. *Journal of Animal Science*. 2005. Vol. 83. P. 2271–2279. doi:10.2527/2005.83102271x

16. de Roos A.P.W. Genomic Selection in Dairy Cattle. PhD Thesis. Wageningen University Wageningen, The Netherlands, 2011.

17. do Rosário Marques M., Santos I.C., Carolino N., Belo C.C., Renaville R., Cravador A. Effects of genetic polymorphisms at the growth hormone gene on milk yield in Serra da Estrela sheep. *Journal of Dairy Research*. 2006. Vol. 73. P. 394–405. doi:10.1017/S0022029906001932

18. Dettori M.L., Pazzola M., Pira E., Paschino P., Vacca G.M. The sheep growth hormone gene polymorphism and its effects on milk traits. *Journal of Dairy Research*. 2015. Vol. 82. P. 169–176. doi:10.1017/S0022029915000047
19. Duchemin S.I., Colombani C., Legarra A., Baloché G., Larroque H., Astruc J.M., Barillet F., Robert-Granié C., Manfredi E. Genomic selection in the French Lacaune dairy sheep breed. *Journal of Dairy Science*. 2012. Vol. 95. P. 2723–2733. doi:10.3168/jds.2011-4980
20. Elmaci C., Oner Y., Balcioglu M.S.  $\beta$ -lactoglobulin gene types in Karacabey Merino sheep breeds using PCR-RFLP. *Journal of Applied Animal Research*. 2007. Vol. 32(2). P. 145–148. doi:10.1080/09712119.2007.9706865
21. El-Shazly S.A., Mahfouz M.E., Al-Otaibi S.A., Ahmed M.M. Genetic polymorphism in  $\beta$ -lactoglobulin gene of some sheep breeds in the Kingdom of Saudi Arabia (KSA) and its influence on milk composition. *African Journal of Biotechnology*. 2012. Vol. 11(19). P. 4330–4337. doi:10.5897/AJB11.3278
22. Elyasi G., Shodja J., Nassiry M.R., Tahmasebi A., Pirahary O., Javanmard A. Polymorphism of  $\beta$ -lactoglobulin gene in Iranian sheep breeds using PCR-RFLP. *Journal of Molecular and Genetic Medicine*. 2010. Vol. 2(1). P. 6–9. doi:10.3923/jmolgene.2010.6.9
23. Erhardt G. Evidence for a third allele at the  $\beta$ -lactoglobulin ( $\beta$ -Lg) locus of sheep milk and its occurrence in different breeds. *Animal Genetics*. 1989. Vol. 20(3). P. 197–204. doi:10.1111/j.1365-2052.1989.tb00857.x
24. Garzón S.A.I., Martínez H.J., Aparicio R.F., Méndez M.D., Montoro A.V. Relación entre la  $\beta$ -lactoglobulina y los índices tecnológicos en ganado ovino Manchego (Relationship between  $\beta$ -lactoglobulin and technological indexes in Manchega sheep breed). *Archivos de zootecnia*. 1993. Vol. 42(157). P. 155–160.
25. Georgios B., Clark E.L., Bush S.J., Dutta P., Bramis G., Arsenos G., Hume D.A., Psifidi A. Genetic and genomic analyses underpin the feasibility of concomitant genetic improvement of milk yield and mastitis resistance in dairy sheep. *PLoS One*. 2019. Vol. 14. P. e0214346. doi:10.1371/journal.pone.0214346

26. Giaccone P., Di Stasio L., Macciotta N.P., Portolano B., Todaro M., Cappio-Borlino A. Effect of  $\beta$ -lactoglobulin polymorphism on milk-related traits of dairy ewes analysed by a repeated measures design. *Journal of Dairy Research*. 2000. Vol. 67(3). P. 443–448. doi:10.1017/S0022029900004210
27. Gutiérrez-Gil B., Arranz J.J., Othmane M.H., de la Fuente L.F., San Primitivo F. Influencia del genotipo de la b-lactoglobulina ovina sobre caracteres cualitativos y rendimiento quesero individual en la raza Churra. *ITEA*. 2001. Vol. 22. P. 15–17. doi:10.1051/gse:2004033
28. Gutierrez-Gil B., Arranz J.J., Wiener P. An interpretive review of selective sweep studies in Bos Taurus cattle populations: Identification of unique and shared selection signals across breeds. *Frontiers in Genetics*. 2015. Vol. 6. P. 167. doi:10.3389/fgene.2015.00167
29. Harris J., Stanford P.M., Sutherland K., Oakes S.R., Naylor M.J., Robertson F.G., Blazek K.D., Kazlauskas M., Hilton H.N., Wittlin S. Socs2 and Elf5 mediate prolactin-induced mammary gland development. *Molecular Endocrinology*. 2006. Vol. 20. P. 1177–1187. doi:10.1210/me.2005-0473
30. Hayes B.J., Bowman P.J., Chamberlain A.J., Goddard M.E. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. *Journal of Dairy Science*. 2009. Vol. 92. P. 433–443. doi:10.3168/jds.2008-1646
31. Iovenko V., Skrepets K., Yakovchuk H., Svistula I. Polymorhhism of the  $\beta$ -lactoglobulin gene and dairy productivity of different sheeps genotypes. *Breeding and Genetics*. 2021. Vol. 62. P. 95–105. doi:10.31073/abg.62.13
32. Jyotsana B., Kumar R., Kumari R., Meena A.S., Prince L.L.L., Prakash V., Kumar S.  $\beta$ -lactoglobulin gene polymorphism in Indian sheep breeds of different agro-climatic regions. *Indian Journal of Animal Sciences*. 2014. Vol. 84(10). P. 1133–1136. doi:10.56093/ijans.v84i10.44330
33. Kawecka A., Radko A. Genetic polymorphism of  $\beta$ -lactoglobulin in sheep raised for milk production. *Journal of Applied Animal Research*. 2011. Vol. 39(1). P. 68–71. doi:10.1080/09712119.2011.565223

34. Kevorkian S., Manea M.A., Georgescu S.E., Dinischiotu A., Costache M. Genotyping of  $\beta$ -lactoglobulin gene in Karakul sheep breed. *Animal Science Papers and Reports*. 2008. Vol. 41(1). P. 112–116.
35. Kon E., Filardo G., Tschon M., Fini M., Giavaresi G., Reggiani L.M., Chiari C., Nehrer S., Martin I., Salter D.M., Ambrosio L., Marcacci M. Tissue engineering for total meniscal substitution: Animal study in sheep model results at 12 months. *Tissue Engineering, Parts A*. 2012. Vol. 18. P. 1573–1582. doi:10.1089/ten.TEA.2011.0572
36. Kontopidis G., Holt C., Sawyer L. Invited review:  $\beta$ -lactoglobulin: binding properties, structure, and function. *Journal of Dairy Science*. 2004. Vol. 87(4). P. 785–796. doi:10.3168/jds
37. Kučinskiene J., Vagonis G., Malevičiūtė J., Tapio I. Genetic polymorphism of  $\beta$ -lactoglobulin in Lithuanian Blackface and Lithuanian Native Coarsewooled sheep. *Veterinarija ir Zootechnika*. 2005. Vol. 29(51). P. 90–92.
38. Kusza S., Sziszkosz N., Nagy K., Masala A., Kukovics S., András J. Preliminary result of a genetic polymorphism of  $\beta$ -lactoglobulin gene and the phylogenetic study of ten Balkan and Central European indigenous sheep breeds. *Acta Biochimica Polonica*. 2015. Vol. 62(1). P. 109–112. doi:10.18388/abp.2014\_846
39. Lazar C., Pelmu R., Rotar M.-C., Popa F. Review regarding the genomic evolution in sheep milk production and their application to improve the selection criteria. *Emirates Journal of Food and Agriculture*. 2020. Vol. 691. doi:10.9755/ejfa.2020.v32.i10.2177
40. Li C., Sun D., Zhang S., Wang S., Wu X., Zhang Q., Liu L., Li Y., Qiao L. Genome wide association study identifies 20 novel promising genes associated with milk fatty acid traits in Chinese Holstein. *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. P. e96186. doi:10.1371/journal.pone.0096186
41. Li R., Ma Y., Jiang L. Review: Research Progress of Dairy Sheep Milk Genes. *Agriculture*. 2022. Vol. 12(2). P. 169. doi:10.3390/agriculture12020169
42. Li R., Ma Y., Jiang L. Review: Research Progress of Dairy Sheep Milk Genes. *Agriculture*. 2022. Vol. 12. P. 169. doi:10.3390/agriculture12020169

43. Long M., Wang B., Yang Z., Lu X. Genome-Wide Association Study as an Efficacious Approach to Discover Candidate Genes Associated with Body Linear Type Traits in Dairy Cattle. *Animals (Basel)*. 2024. Vol. 14(15). P. 2181. doi:10.3390/ani14152181
44. Mácha J., Novackova I. Geneticky polymorfismus beta- laktoglobulinu V mléce ovci. *Zivocisna Vyroba*. 1974. Vol. 19. P. 883–888.
45. Maddox J.F., Davies K.P., Crawford A.M., Hulme D.J., Vaiman D., Cribiu E.P., Freking B.A., Beh K.J., Cockett N.E., Kang N., Riffkin C.D., Drinkwater R., Moore S.S., Dodds K.G., Lumsden J.M., van Stijn T.C., Phua S.H., Adelson D.L., Burkin H.R., Broom J.E., Buitkamp J., Cambridge L., Cushwa W.T., Gerard E., Galloway S.M., Harrison B., Hawken R.J., Hiendleder S., Henry H.M., Medrano J.F., Paterson K.A., Schibler L., Stone R.T., van Hest B. An enhanced linkage map of the sheep genome comprising more than 1000 loci. *Genome Research*. 2001. Vol. 11. P. 1275–1289. doi:10.1101/gr.gr-1350r
46. Marina H., Pelayo R., Suarez-Vega A., Gutierrez-Gil B., Esteban-Blanco C., Arranz J.J. Genome-wide association studies (GWAS) and post-GWAS analyses for technological traits in Assaf and Churra dairy breeds. *Journal of Dairy Science*. 2021. Vol. 104. P. 11850–11866. doi:10.3168/jds.2021-20510
47. Martínez H.J., Garzón S.A., Méndez M.D., Aparicio R.F., Vera V.A. Influencia de las variantes genéticas de la  $\beta$ -lactoglobulina sobre el pH, caseína total y rendimiento en cuajada en ovejas de raza Manchega ( $\beta$ -lactoglobulin genetic variants influence on pH, total casein and curd yield in Manchega sheep breed). *Archivos de Zootecnia*. 1993. Vol. 42. P. 245–252.
48. Martin P., Raoul J., Bodin L. Effects of the FecL major gene in the Lacaune meat sheep population. *Genetics Selection Evolution*. 2014. Vol. 46. P. 48. doi:10.1186/1297-9686-46-48
49. Ma X.Y., Liang S.S., Liang A.X., Rushdi H.E., Deng T.X. Evolutionary Analysis of OAT Gene Family in River and Swamp Buffalo: Potential Role of SLCO3A1 Gene in Milk Performance. *Genes*. 2021. Vol. 12. P. 1394. doi:10.3390/genes12091394

50. Mele M., Conte G., Serra A., Buccioni A., Secchiari P. Relationship between beta-lactoglobulin polymorphism and milk fatty acid composition in milk of Massese dairy ewes. *Small Ruminant Research*. 2007. Vol. 73(1). P. 37–44. doi:10.1016/j.smallrumres.2006.10.021
51. Meuwissen T.H.E., Hayes B.J., Goddard M.E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Gene*. 2001. Vol. 157. P. 1819–1829. doi:10.1093/genetics/157.4.1819
52. Miluchová M., Trakovická A., Gábor M. Polymorphism and genetic structure of LGB gene (RsaI) in Valachian sheep population. *Animal Science Papers and Reports*. 2011. Vol. 44(1). P. 303–305.
53. Moatsou G., Hatzinaki A., Samolada M., Anifantakis E. Major whey proteins in ovine and caprine acid wheys from indigenous Greek breeds. *International Dairy Journal*. 2005. Vol. 15. P. 123–131. doi:10.1016/j.idairyj.2004.06.005
54. Moioli B., Scatà M.C., Steri R., Napolitano F., Catillo G. Signatures of selection identify loci associated with milk yield in sheep. *BMC Medical Genetics*. 2013. Vol. 14. P. 76. doi:10.1186/1471-2156-14-76
55. Morris C.A., Cullen N.G., Glass B.C., Hyndman D.L., Manley T.R., Hickey S.M., McEwan J.C., Pitchford W.S., Bottema C.D., Lee M.A. Fatty acid synthase effects on bovine adipose fat and milk fat. *Mammalian Genome*. 2007. Vol. 18. P. 64–74. doi:10.1007/s00335-006-0102-y
56. Mroczkowski S., Korman K., Erhardt G., Piwczynski D., Borys B. Sheep milk protein polymorphism and its effect on milk performance of Polish Merino. *Archiv für Tierzucht / Archives Animal Breeding*. 2004. Vol. 47(6; SPI). P. 114–121.
57. Mucha S., Mrode R., MacLaren-Lee I., Coffey M., Conington J. Estimation of genomic breeding values for milk yield in UK dairy goats. *Journal of Dairy Science*. 2015. Vol. 98. P. 8201–8208. doi:10.3168/jds.2015-9682

58. Mucha S., Windig J.J. Effects of incomplete pedigree on genetic management of the Dutch Landrace goat. *Journal of Animal Breeding and Genomics*. 2009. Vol. 126. P. 250–256. doi:10.1111/j.1439-0388.2008.00757.x
59. Mukherjee P., Roy S., Ghosh D., Nandi S.K. Role of animal models in biomedical research: a review. *Laboratory Animal Research*. 2022. Vol. 38(1). P. 18. doi:10.1186/s42826-022-00128-1
60. Nassiry M.R., Shahroudi F.E., Tahmoorespur M., Javadmanesh A. Genetic variability and population structure in beta- lactoglobulin, calpastain and calpain loci in Iranian Kurdi sheep. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2007. Vol. 10(7). P. 1062–1067. doi:10.3923/pjbs.2007.1062.1067
61. Othman O.E., El Fiky S.A., Hassan N.A., Mahfouz E.R., Balabel E.A. Genetic polymorphism of whey protein genes  $\beta$ -LG and  $\alpha$ -LA in three Egyptian sheep breeds. *Journal of Applied Biological Sciences*. 2012. Vol. 6(3). P. 25–30.
62. Ozmen O., Kul S., Unal E.O. Polymorphism of sheep POU1F1 gene exon 6 and 3'UTR region and their association with milk production traits. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 2014. Vol. 15. P. 331.
63. Pauciullo A., Cosenza G., Steri R., Coletta A., La Battaglia A., Di Berardino D., Macciotta N.P.P., Ramunno L. A single nucleotide polymorphism in the promoter region of river buffalo stearoyl CoA desaturase gene (SCD) is associated with milk yield. *Journal of Dairy Research*. 2012. Vol. 79. P. 429–435. doi:10.1017/S0022029912000507
64. Pietrolà E., Carta A., Fraghì A., Piredda G., Pilla F. Effect of  $\beta$ -lactoglobulin locus on milk yield in Sarda ewes. *Zoot. Nutr. Anim.* 2000. Vol. 26. P. 129–133.
65. Pilla F., Dell'Aquila S., Taibi L., Tripaldi C., Puppo S., Napolitano F., Pallotta M.L., Angelucci M., Girolami A. Influenza del polimorfismo genetico della  $\beta$ -lattoglobulina su alcune caratteristiche fisico-chimiche e tecnologiche del latte di pecora. In: Proc. XI Congress Associazione Scientifica Produzione Animale. Avenue Media Ed, Bologna, 1995. P. 207– 208.

66. Ramos A., Matos C.A.P., Russo-Almeida P.A., Bettencourt C.M.V., Matos J., Martins A., Pinheiro C., Rangel-Figueiredo T. Candidate genes for milk production traits in Portuguese dairy sheep. *Small Ruminant Research*. 2009. Vol. 82. P. 117–121. doi:10.1016/j.smallrumres.2009.02.007
67. Recio I., Fernandez-Fournier A., Martin-Alvarez P.J., Ramos M.  $\beta$ -lactoglobulin polymorphism in ovine breeds: influence on cheesemaking properties and milk composition. *Lait*. 1997. Vol. 77(2). P. 259–265. doi:10.1051/lait:1997218
68. Rupp R., Mucha S., Larroque H., McEwan J., Conington J. Genomic application in sheep and goat breeding. *Animal Frontiers*. 2016. Vol. 6. P. 39–44. doi:10.2527/af.2016-0006
69. Sabour M.P., Lin C.Y., Lee A.J., McAllister A.J. Association between milk protein genetic variants and genetic values of Canadian Holstein bulls for milk yield traits. *Journal of Dairy Science*. 1996. Vol. 79(6). P. 1050–1056. doi:10.3168/jds.S0022-0302(96)76458-5
70. Skrzypczak E., Babicz M., Pastwa M. Effect of Prolactin Receptor (PRLR) and Beta-Casein (CSN2) Gene Polymorphism on the Chemical Composition of Milk Sows. *Folia Biologica*. 2015. Vol. 63. P. 135–144. doi:10.3409/fb63\_2.135
71. Staiger E.A., Thonney M.L., Buchanan J.W., Rogers E.R., Oltenacu P.A., Mateescu R.G. Effect of prolactin,  $\beta$ -lactoglobulin, and  $\kappa$ -casein genotype on milk yield in East Friesian sheep. *Journal of Dairy Science*. 2010. Vol. 93(4). P. 1736–1742. doi:10.3168/jds.2009-2630
72. Stefanon B., Colitti M., Gabai G., Knight C.H., Wilde C.J. Mammary apoptosis and lactation persistency in dairy animals. *Journal of Dairy Research*. 2002. Vol. 69. P. 37–52. doi:10.1017/s0022029901005246
73. Sutera A.M., Riggio V., Mastrangelo S., Di Gerlando R., Sardina M.T., Pong-Wong R., Tolone M., Portolano B. Genome-wide association studies for milk production traits in Valle del Belice sheep using repeated measures. *Animal Genetics*. 2019. Vol. 50. P. 311–314. doi:10.1111/age.12789

74. Thomas A.S., Dawe S.T., Walker R.A. Milk protein polymorphism in Hyfer and Border Leicester X Merino sheep. *Milchwissenschaft*. 1989. Vol. 44. P. 686–688. doi:10.1007/978-3-030-17971-7\_97
75. Tiesnamurti B., Handiwirawan E., Santoso S., Tresia G., Shiddieqy M., Fanindi A., Ibrahim A., Romjali E. The adaptability of Garut sheep grazing on oil palm and rubber plantations in tropical conditions of Indonesia. *Veterinary World*. 2024. Vol. 17. P. 1889–1903. doi:10.14202/vetworld.2024.1889-1903
76. Tong J.J., Thompson I.M., Zhao X., Lacasse P. Effect of 17beta-estradiol on milk production, hormone secretion, and mammary gland gene expression in dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 2018. Vol. 101. P. 2588–2601. doi:10.3168/jds.2017-13353
77. Toral P.G., Hervas G., Suarez-Vega A., Arranz J.J., Frutos P. Isolation of RNA from milk somatic cells as an alternative to biopsies of mammary tissue for nutrigenomic studies in dairy ewes. *Journal of Dairy Science*. 2016. Vol. 99. P. 8461–8471. doi:10.3168/jds.2016-11184
78. Tosser-Klopp G., Bardou P., Bouchez O., Cabau C., Crooijmans R., Dong Y., Donnadiou-Tonon C., Eggen A., Heuven H.C.M., Jamli S., Jiken A.J., Klopp C., Lawley C.T., McEwan J., Martin P., Moreno C.R., Mulsant P., Nabihoudine I., Pailhoux E., Palhière I., Rupp R., Sarry J., Sayre B.L., Tircazes A., Wang J., Wang W., Zhang W., International Goat Genome Consortium. Design and characterization of a 52K SNP chip for goats. *PLoS One*. 2014. Vol. 9. P. E86227. doi:10.1371/journal.pone.0086227
79. Vacca G., Dettori M., Balia F., Luridiana S., Mura M., Carcangiu V., Pazzola M. Sequence polymorphisms at the growth hormone GH1/GH2-N and GH2-Z gene copies and their relationship with dairy traits in domestic sheep (*Ovis aries*). *Molecular Biology Reports*. 2013. Vol. 40. P. 5285–5294. doi:10.1007/s11033-013-2629-9
80. Zhou C.H., Li C., Cai W.T., Liu S.L., Yin H.W., Shi S.L., Zhang Q., Zhang S.L. Genome-Wide Association Study for Milk Protein Composition Traits in

a Chinese Holstein Population Using a Single-Step Approach. *Frontiers in Genetics*. 2019. Vol. 10. P. 72. doi:10.3389/fgene.2019.00072

81. Yang F., Li L., Liu H., Cai Y., Wang G. Polymorphism in the exon 4 of  $\beta$ -lactoglobulin variant B precursor gene and its association with milk traits and protein structure in Chinese Holstein. *Molecular Biology Reports*. 2012. Vol. 29. P. 3957–3964. doi:10.1007/s11033-011-1175-6

82. Yousefi S., Azari M.A., Zerehdaran S., Samiee R., Khataminejhad R. Effect of  $\beta$ -lactoglobulin and  $\kappa$ -casein genes polymorphism on milk composition in indigenous Zel sheep. *Archiv fur Tierzucht*. 2013. Vol. 56. P. 216–224. doi:10.7482/0003-9 438-56-021