

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА ПАРАОКСОНАЗА-1 (PON1) И ЕГО АССОЦИИ С ХОЗЯЙСТВЕННО-ПОЛЕЗНЫМИ ПРИЗНАКАМИ ГОЛШТИНСКОГО СКОТА

Сафина Н.Ю., Шакиров Ш.К., Гайнутдинова Э.Р., Фаттахова З.Ф.

**Реферат.** Исследования проводили с целью изучения однонуклеотидного полиморфизма (замена Arg→Gln) в промоторной области 4 хромосомы гена параоксоназа-1 (PON1), а также выявления ассоциаций разных генотипов PON1 с показателями живой массы, молочной продуктивности и воспроизводительной способности коров-первотелок голштинской породы. Работа выполнена в 2018–2019 гг. в Республике Татарстан на 148 коровах-первотелках. Генотипирование осуществляли методом ПЦР-ПДРФ по локусу гена PON1-*Bsc41*. Исследуемая популяция полиморфна, генетическое равновесие не нарушено. Распределение аллелей и генотипов было следующим: А – 0,564 и G – 0,436; AA – 31,8 % (48 гол.), GA – 49,3 % (73 гол.), GG – 18,9 % (28 гол.). Животные с генотипом GA гена PON1 были лучшими при контрольных взвешиваниях от 6 до 18 мес. и по среднесуточному приросту в период 0...18 мес. Особи этой же группы достоверно превосходили первотелок с генотипами AA и GG по таким показателям воспроизводства, как индекс плодovitости Дохи (56,2), межотельный и сервис-период (395,7 и 122 дн.), а также характеризовались самым ранним возрастом первого плодотворного осеменения (17,1 мес.). Наибольшей молочной продуктивностью за 305 дней лактации (7339,6 кг), выходом молочного жира (291,1 кг) и молочного белка (254,6 кг) характеризовались первотелки с генотипом GG. Использование при отборе и подборе родительских пар выявленных ассоциаций SNP гена PON1 с экономически важными признаками, позволит улучшить генетический потенциал потомства.

**Ключевые слова:** ген, генотип, параоксоназа-1, PON1, полиморфизм, первотелки, крупный рогатый скот, рост, воспроизводительные качества, удой, жир, белок.

**Введение.** Параоксоназа-1 (PON1) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 38-45 кДа. Это Ca<sup>+</sup>-зависимая эстераза, связанная с аполипопротеином А-1 (apoA-1) в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП) [1, 2, 3]. PON1 синтезируется исключительно в печени млекопитающих и секретируется в кровь [4]. Фермент PON1 может взаимодействовать с инсулином, стеапсином, гормоном роста, липопротеинлипазой и лептином [5, 6].

Интерес к параоксоназе-1 млекопитающих обусловлен обнаружением новых свойств фермента как антиоксиданта и детоксикатора [3, 7]. Параоксоназа-1 обладает цитопротекторными свойствами, снижающими окислительное повреждение клеточных мембран [8, 9]. Фермент PON1 способен гидролизовать специфические окисленные липиды [10], что приводит к снижению окислительного стресса в сывороточных липопротеинах, макрофагах и атеросклеротических поражениях [11]. Активность параоксоназы-1 так же связывают с овуляцией, фертильностью и здоровьем матки у коров [12, 13, 14]. В исследовании с отелившимися коровами, у животных с большей экспрессией PON1 овуляцию наблюдали раньше, чем у животных с меньшей экспрессией [13]. Кроме того, во время овуляции нарушается гомеостаз, что приводит к изменениям, которые вредны для других физиологических процессов [15]. Вследствие чего, ее сравнивают с воспалительной реакцией [16]. Таким образом, предполагается, что изменения активности циркулирующей параоксоназы-1 после отела связаны с различиями в фертильности, наблюдаемыми у лактирующих коров.

Ген *bovine* PON1, кодирующий одноименный фермент, расположен на 4 хромосоме и имеет длину 33168 п.о. Замена (Arg→Gln, A/

G) в положении 221 во фрагменте длиной 828 п.о. области промотора гена PON1 сопряжена с реакцией острой фазы, что делает этот маркер интересным для отбора коров с лучшим ответом на воспалительные процессы в организме [17, 18]. Полиморфные варианты гена PON1 связывались авторами с динамикой живой массы в мясных и помесных породах крупного рогатого скота [19]. Идентификация различных генотипов позволит оценить влияние полиморфизма гена PON1 на фертильность, прирост живой массы и молочную продуктивность крупного рогатого скота, что в дальнейшем может использоваться в селекции.

В нашей стране также ведутся исследования полиморфизма генов-маркеров экономически важных признаков различных видов сельскохозяйственных животных с их продуктивными и другими свойствами [20, 21, 22], однако ген PON1 отечественные ученые ранее не изучали.

Цель исследования – оценить ассоциации различных генотипов по гену *bovine* PON1 с хозяйственно-полезными признаками коров голштинской породы.

**Условия, материалы и методы исследований.** Исследования проводили в СХПК «Племенной завод им. Ленина» Атнинского района Республики Татарстан и Татарском научно-исследовательском институте сельского хозяйства – обособленном структурном подразделении ФИЦ «Казанский научный центр РАН». Для выявления полиморфизма гена PON1 (Arg→Gln) методом ПЦР-ПДРФ отобрали биологический материал 148 коров-первотелок, из которого экстрагировали ДНК с использованием готового набора «ДНК Сорб-Б» (ИнтерЛабСервис, Россия). Реакционную

смесь, содержащую очищенную ДНК и праймеры с олигонуклеотидной последовательностью (СибЭнзим, Россия): Forward: 5' - CGG-TAATCCCTGAAGAATGC -3'; Reverse: 5' - GCACTTCCTACCCCTGCTTTG -3' [17], подвергли амплификации в программируемых термоциклерах «Т-100 Thermal Cycler» и «Му Cycler» (Bio-Rad, США) при следующих температурно-временных режимах: денатурация – 5 мин., при 94 °С; отжиг (40 циклов) – 60 сек., при 94 °С, 60 сек., при 58 °С, 60 сек., при 72 °С; элонгация – 10 мин., при 72 °С. Дальнейшее расщепление, ПЦР-проб осуществляли в присутствии эндонуклеазы рестрикции *Bsc4I* (*Bacillus schlegelii* 4) (СибЭнзим, Россия) – изошизомер *BsII* (*Bacillus species*), предлагаемой Р.А. Silvera et al. [23], BSA и буфера W (СибЭнзим, Россия) в течение 16 ч при 55 °С. Электрофоретическое разделение выполняли в горизонтальной камере в агарозном геле 2,6 % в присутствии этидиума бромида (10 %). Выявленный полиморфизм визуализирован и документирован в системе «Gel&Doc» (Bio-Rad, США).

Частоту встречаемости аллельных вариантов и генотипов рассчитывали согласно методическим рекомендациям [24]. Значимость варибельности между ожидаемым и наблюдаемым распределением генотипов гена PON1 тестировали методом хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ) и на соответствие закону Харди-Вайнберга генетического равновесия в популяции. Из животных сформировали опытные группы в соответствии с установленными генотипами и провели исследования ассоциаций с хозяйственно-полезными признаками крупного рогатого скота.

Данные о живой массе во время контрольных взвешиваний, удое и воспроизводительных качествах брали из информационно-аналитической системы «СЕЛЭКС. Молочный скот w.6.1.0.0.» (АРМ Плинор, Россия). Анализ качественного состава молока проводили на оборудовании CombiFoss™ 7, MilkoScan™ 7 RM, Fossomatic™ 7 в АО ГПП «Элита» Высокогорского района Республики Татарстан. Для измерения использовали молоко, отобранное во время контрольных доек, содержащее консервант Broad Spectrum Microtabs® II.

Уровень достоверности различий определяли с использованием критерия *t*-Стьюдента.

**Анализ и обсуждение результатов исследований.** В изученной популяции были идентифицированы коровы с генотипами AA (106/252/311 п.о.), GA (90/106/221/252/311 п.о.) и GG (90/106/221/252 п.о.). Частота

встречаемости аллелей А составила 0,564 и G – 0,436 (табл. 1); генотипа AA – 31,8 % (47 гол.), GA – 49,3 % (73 гол.), GG – 18,9 % (28 гол.).

Генетическое равновесие в популяции по исследуемому гену PON1 согласно закону Харди-Вайнберга не нарушено. По результатам тестирования варибельности между ожидаемым и наблюдаемым распределением значение величины  $\chi^2$  находится ниже критического ( $\chi_{крит} = 5,99$ ).

По сведениям других исследователей, частота встречаемости аллеля А гена PON1 у разных пород крупного рогатого скота в большинстве случаев была выше, чем аллеля G. Так, на породах ангус, герефорд и симментал в Китае встречаемость аллеля А варьировала от 0,515 до 0,545, G – от 0,455 до 485, среди генотипов гена PON1 по всем породам чаще всего отмечали гетерозиготный – GA (51 %) [19]. Однако по данным других китайских ученых, генотип AA практически отсутствовал в популяции помесных симментальских коров, тогда как количество представителей с гомозиготным генотипом GG достигало 84 %, соответственно, частота встречаемости аллеля G составляла 0,920, А – 0,080 [25]. Р.А.S. Silveira et al., изучавшие полиморфизм в двух популяциях голштинского скота Бразилии, зафиксировали значительное доминирование аллеля А (0,603...0,798) над G (0,202...0,397). Доля животных с генотипом AA была наибольшей (64,3 и 41,1 %), далее следовали гетерозиготные (GA) особи (30,9 и 38,2 %) и первотелки с GG генотипом (4,8 и 20,6 %) [17, 23].

Живая масса, зафиксированная при рождении телят с генотипом AA, несущественно превышала величину этого показателя у особей с генотипами GA и GG соответственно на 0,6 и 0,3 кг, или 1,9 и 0,9 % (табл. 2). При этом, например, по данным А.Г. Ji et al, достоверно наибольшей живой массой при рождении отличались телята пород ангус, герефорд и симментал с генотипом GA [19].

В дальнейшем во время контрольных взвешиваний в 6, 12 и 18 мес. максимальная в опыте живая масса была у телят с генотипом GA. Она превышала величину этого показателя у особей с генотипом AA соответственно на 5,1, 2,8 и 4,3 кг, с генотипом GG – на 5,4, 6,8 и 4,3 кг. В интервале 0...6 мес. наибольшие показатели абсолютного и среднесуточного прироста (142,2 кг и 790,0 г соответственно) отмечали у особей с генотипом GA, с 6 до 12 мес. – у животных с генотипом AA

Таблица 1 – Частота встречаемости аллелей и генотипов гена PON1

f	Частота генотипов						Частота аллелей		$\chi^2$
	n		%		n		%		
	AA		GA		GG		A	G	
$f_o^*$	47	31,8	73	49,3	28	18,9	0,564	0,436	0,001
$f_e$	47	31,8	73	49,2	28	19,0			

\* $f_o$  – наблюдаемое распределение,  $f_e$  – ожидаемое распределение

Таблица 2 – Динамика живой массы коров-первотелок с разными генотипами гена PON1

Показатель		Генотип		
		AA (n=47)	GA (n=73)	GG (n=28)
Живая масса, кг	при рождении	32,2±0,8	31,6±0,4	31,9±0,7
	6 мес.	168,7±3,8	173,8±3,9	168,4±4,0
	12 мес.	314,6±4,9	317,4±3,9	310,6±5,9
	18 мес.	417,0±6,8	421,3±4,4	417,0±6,2
Абсолютный прирост, кг	0...6 мес.	136,5±3,7	142,2±2,7	136,5±4,1
	6...12 мес.	145,9±3,4	143,6±2,8	142,2±4,5
	12...18 мес.	102,4±4,9	103,8±3,5	106,4±5,1
Среднесуточный прирост, г	0...6 мес.	758,3±20,5	790,0±14,7	758,3±22,9
	6...12 мес.	810,6±18,7	797,8±15,7	790,0±25,3
	12...18 мес.	568,9±27,1	576,7±19,6	591,1±28,4
	0...18 мес.	712,6±22,1	721,5±16,7	713,1±25,5

(145,9 кг и 810,6 г), с 12 до 18 мес. – у телят с генотипом GG (106,4 кг и 591,1 г). При этом во все периоды различия между группами были недостоверны. В среднем наибольший среднесуточный прирост с рождения до 18 месячного возраста отмечали у гетерозиготных GA-нетелей. Это соответствует результатам, представленным A.G. Ji et al., для пород ангус и симментал [19]. Следует отметить, что в наших исследованиях статистически значимых различий по живой массе между генотипами по гену PON1 не установлено.

Нетели с генотипом GA отличались самым ранним возрастом первого плодотворного осеменения, опережая сверстниц на 0,7 мес. (табл. 3). В этой же группе отмечена наименьшая живая масса при первом осеменении. Самая высокая величина этого показателя в указанный период была у особей, несущих по локусу гена PON1- *Bsc4I* гомозиготный аллель А – 422,6 кг. Она была выше, чем у телок с генотипом GG, на 2,3 кг (0,5 %), с генотипом GA – на 9,5 кг (2,2 %;  $p < 0,05$ ).

Продолжительность сервис-периода у коров с генотипом GG значительно превышала физиологическую норму (80 дн.) и была больше, чем у гетерозиготных животных, на 49,5 дн. (28,9 %;  $p < 0,05$ ), по сравнению с особями с генотипом AA – на 46,1 дн. (26,9 %;  $p < 0,05$ ).

Продолжительность межотельного периода у подопытных коров-первотелок варьировала от 395,7 до 448,3 дн., вместо желательных 365 дн. У животных с генотипом GG она была достоверной выше, чем у гетерозиготных по

гена PON1 особей, на 52,6 дн. (30,7 %;  $p < 0,05$ ), по сравнению с первотелками с генотипом AA – на 43,6 дн. (9,7 %;  $p < 0,05$ ). P.A. Silvera et al. ранее отмечали наименьшую активность параоксоназы-1 в сыворотке крови гетерозиготных (GA) коров. У этих же животных наблюдали наименьшую длительность межотельного периода, а самым продолжительным он был у особей с генотипом GG [23].

Незначительная вариабельность индекса Дохи (52,3...56,2) в целом свидетельствует о высокой фертильности изучаемого поголовья. Наибольшая величина этого показателя отмечена у гетерозиготных по гену PON1 особей, она была достоверно выше, чем у первотелок с генотипом GG, на 3,9 (или 6,9 %;  $p < 0,05$ ).

Самый высокий удой за первую стандартную лактацию (305 дн.) наблюдали у животных с генотипом GG по гену PON1 (табл. 4). Он был выше, чем у гетерозиготных сверстниц, на 1370,9 кг (17,7 %;  $p < 0,001$ ), а по сравнению с особями с генотипом AA – на 1025,5 кг (13,2 %;  $p < 0,001$ ).

Анализ влияния полиморфизма гена PON1 на качественный состав молока показал, что наибольшим выходом молочного жира и белка характеризуются коровы-первотелки с генотипами GG. Это, в первую очередь, связано с повышенным уровнем их молочной продуктивности. У животных с генотипом AA величины этих показателей были достоверно меньше соответственно на 39,9 кг (13,7 %;  $p < 0,001$ ) и 33,7 кг (13,2 %;  $p < 0,001$ ), у гетерозиготных особей – на 50,3 кг (17,3 %;  $p < 0,001$ )

Таблица 3 – Показатели воспроизводительной способности коров-первотелок с разными генотипами PON1

Показатель	Генотип		
	AA (n=47)	GA (n=73)	GG (n=28)
Возраст первого осеменения, мес.	17,8±0,5	17,1±0,3	17,8±0,6
Живая масса при первом осеменении, кг	422,6±3,6*	413,1±3,2	420,3±6,6
Сервис-период, дн.	125,4±10,9	122,0±10,8	171,5±18,1*
Межотельный период, дн.	404,7±11,1	395,7±11,1	448,3±22,1*
Индекс Дохи	55,1±1,0	56,2±0,8*	52,3±1,8

\* $p < 0,05$  с группой с наименьшей величиной соответствующего показателя

Таблица 4 – Показатели молочной продуктивности и качественного состава молока коров-первотелок с разными генотипами PON1

Показатель		Генотип		
		AA (n=47)	GA (n=73)	GG (n=28)
Удой, кг		6715,3±126,9	6369,9±132,9	7740,8±225,8***
Массовая доля, %	жира	3,74±0,06	3,78±0,05	3,76±0,08
	белка	3,29±0,04	3,35±0,02	3,29±0,04
Выход, кг	молочного жира	251,2±4,9	240,8±6,1	291,1±10,1***
	молочного белка	220,9±4,2	213,4±4,8	254,6±8,6***

\*\*\* $p < 0,001$  с группой с наименьшей величиной соответствующего показателя

и 41,2 кг (16,2 %;  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Частота встречаемости аллеля А по локусу гена PON1-*Bsc4l* в исследуемой популяции составляла 0,564, G – 0,436, генотипов GA – 49,3 % (73 гол.) AA – 31,8 % (47 гол.), GG – 18,9 % (28 гол.). Изменение живой массы нетелей в зависимости от генотипа по гену PON1 установлено только на уровне тенденций.

Молочная продуктивность коров по первой стандартной лактации (305 дн.) была больше у животных с генотипом по исследуемому гену GG. У таких первотелок удой достоверно превышал величину этого показателя у сверстниц с генотипами AA и GA в среднем на 1025,5...1370,9 кг (13,2...17,7 %), выход молочного жира за лактацию – на 39,9...50,3 кг (13,7...17,3 %), молочного белка – на 33,7...41,2 кг (13,2...16,2 %).

У коров с желательным по молочной продуктивности гомозиготным генотипом GG, уровень фертильности в целом был ниже, чем у остального поголовья. Статистически значимая разница ( $p < 0,05$ ) с другими группами животных по продолжительности межотельного и сервис-периода составила 46,1...49,5 и 43,6...52,6 дн. соответственно, по индексу Дохи – 1,1...3,9 ед.

**Сведения об источнике финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания: Мобилизация генетических ресурсов растений и животных, создание новаций, обеспечивающих производство биологически ценных продуктов питания с максимальной безопасностью для здоровья человека и окружающей среды. Номер регистрации: АААА-А18-118031390148-1.

#### Литература

1. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. Identity of K-45 with paraoxonase / M.C. Blatter, R.W. James, S. Messer, et al. // *European Journal of Biochemistry*. 1993. Vol. 211. P. 871-879.
2. Enzymatic assessment of paraoxonase 1 activity on HDL subclasses: a practical zymogram method to assess HDL function / A. Gugliucci, R. Caccavello, K. Kotani, et al. // *Clinica Chimica Acta*. 2013. Vol. 415. P. 162-168.
3. Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И. Параоксоназа: молекулярно-генетические аспекты и клиническое значение // *Успехи современной биологии*. 2012. Т. 132. № 3. С. 282-296.
4. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins / M.I. Mackness, B. Mackness, P.N. Durrington, et al. // *Current Opinion in Lipidology*. 1996. Vol. 7(2). P. 69-76.
5. Association between IGF-I, IGF-IR and GHRH gene polymorphisms and growth and carcass traits in beef cattle / R.A. Curi, H.N.de Oliveirab, A.C. Silveira, et al. // *Livestock Production Science*. 2005. No. 94. P. 159-167.
6. Effects of GHR gene polymorphisms on growth and carcass traits in Zebu and crossbred beef cattle / R.A. Curi, D.A. Palmieria, L.Suguisawa, et al. // *Livestock Science*. 2006. Vol. 101. P. 94-100.
7. HDL-associated paraoxonase-1 can redistribute to cell membranes and influence sensitivity to oxidative stress / S.P. Deakin, S. Bioletto, M.-L. Bochaton-Piallat, et al. // *Free Radical Biology and Medicine*. 2011. Vol. 50. P. 102-109.
8. Cho K.H. A reconstituted high density lipoprotein containing the V156E mutant of apolipoprotein A-I exhibits anti-atherosclerotic activity in Apo-E deficient mice // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2009. Vol. 16 (3). P. 217-229.
9. Fuhrman B., Gantman A., Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) deficiency in mice is associated with reduced expression of macrophage SR-BI and consequently the loss of HDL cytoprotection against apoptosis // *Atherosclerosis*. 2010. No. 211(1). P. 61-68.
10. Aviram M., Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences // *Current Opinion in Lipidology*. 2005. No. 16(4). P. 393-399.
11. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice / O. Rozenberg, M. Rosenblat, R. Coleman, et al. // *Free Radical Biology and Medicine*. 2003. No. 34(6). P. 774-784.
12. Schneider A., Correa M.N., Butler W.R. Short communication: acute phase proteins in Holstein cows diagnosed with uterine infection // *Research in Veterinary Science*. 2013. Vol. 95. P. 269-271.
13. Associations between resumption of postpartum ovarian activity, uterine health and concentrations of metabolites and acute phase proteins during the transition period in Holstein cows / A.R.T. Krause, L.F.M. Pfeifered, P. Montagnerad, et al. // *Animal Reproduction Science*. 2014. Vol. 145. P. 8-14. doi: 10.1016/j.anireprosci.2013.12.016.
14. Rincón J.A.A. Exogenous paraoxonase-1 during oocyte maturation improves bovine embryo development in vitro // *Reproduction in Domestic Animals*. 2016. No. 51(5). P. 1-4. doi: 10.1111/rda.12730
15. The periovulatory period in cattle: progesterone, prostaglandins, oxytocin and ADAMTS proteases / J.E.

- Fortune E.L., Willis, P.J., Bridges et al. // *Animal Reproduction*. 2009. No. 6. P. 60-71.
16. Espey, L.L. Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction // *Biology of Reproduction*. 1994. Vol. 50. P. 233-238.
17. Characterization of single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the bovine paraoxonase 1 (PON1) gene affecting serum enzyme activity in dairy cows / P.A.S. Silveira, E. Schwegler, P. Montagner, et al. // *The Veterinary Journal*. 2015. Vol. 205(1). P. 101-103. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.04.028.
18. Wedel A., Ziegler-Heitbrock H.W. The CEBP family of transcription factors // *Immunobiology*. 1995. No. 193(2-4). P. 171-185.
19. Association between PON1 Gene SNPs and Growth and Carcass Traits in Beef Cattle / A.G. Ji, Y.H. Huai, Z.K. Zhou, et al. // *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 2008. Vol. 21 No. 8. P. 1097-1102.
20. Studying the association of polymorphic variants of LEP, TG5, CSN3, LGB genes with signs of dairy productivity of cattle / F.F. Zinnatov, F.F. Zinnatova, A.H. Volkov, et al. // *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020. T. 11. No 2. P. 1428-1432.
21. Характеристика быков-производителей с разными генотипами диацилглицерол-о-ацилтрансферазы по происхождению / С.В. Тюлькин, Л.Р. Загидуллин, Т.М. Ахметов, и др. // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2017. Т. 230. № 2. С. 155-158.
22. Молекулярная диагностика полиморфизма генов ESR и PRLR, влияющих на репродуктивные качества свиней / И.И. Гиниятуллин, Л.А. Рахматов, Т.М. Ахметов и др. // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2016. Т. 225. № 1. С. 107-108.
23. Polymorphisms in the anti-oxidant paraoxonase-1 (PON1) gene associated with fertility of postpartum dairy cows / P.A.S. Silveira, W.R. Butler, S.E. la Count, et al. // *Theriogenology*. 2019. Vol. 125. P. 302-309. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.11.024.
24. Меркурьева Е.К., Шангин-Березовский Г.Н. Генетика с основами биометрии. М.: Колос, 1983. 400 с.
25. Identification of Polymorphisms in the Bovine Paraoxonase 1 Gene / J. Zhang, S. Zhao, Z. Lei, et al. // *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2013. Vol. 12 (2). P. 229-233. doi: 10.36478/javaa.2013.229.233.

**Сведения об авторах:**

Сафина Наталья Юрьевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела агробиологических исследований, e-mail: natysafina@gmail.com  
 Шакиров Шамиль Касымович – доктор сельскохозяйственных наук, главный научный сотрудник отдела агробиологических исследований, e-mail: intechkorm@mail.ru  
 Гайнутдинова Эльза Равилевна – младший научный сотрудник отдела агробиологических исследований, e-mail: elga120574@mail.ru  
 Фаттахова Зилия Фидаилевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела агробиологических исследований, e-mail: fattahova.zf@mail.ru  
 Татарский научно-исследовательский институт сельского хозяйства – обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия

**POLYMORPHISM OF PARAOXONASE-1 GENE (PON1) AND ITS ASSOCIATION WITH ECONOMIC TRAITS OF HOLSTEIN CATTLE**

**Safina N.Yu., Shakirov Sh.K., Gaynutdinova E.R., Fattakhova Z.F.**

**Abstract.** The purpose of the research was to study the polymorphism of the paraoxonase-1 gene with the replacement of A with G in the promoter region, as well as to evaluate the growth, milk productivity and reproductive ability of Holstein heifers with different genotypes on this gene. The work was performed in 2018–2019 in the Republic of Tatarstan on 148 first-calf cows. Genotyping was conducted by PCR-RFLP in *Bsc4I* locus of PON1 gene. The studied population was polymorphic, the genetic balance was not disturbed. The distribution of alleles and genotypes was as follows: A – 0.564 and G – 0.436; AA – 31.8 % (48 animals), GA – 49.3 % (75 animals), GG – 18.9 % (28 animals). Animals with GA genotype of PON1 gene were not significantly better in terms of growth dynamics (kg) in control weighing from 6 to 18 months and of daily gain (g) in 6-18 months period. The cows from the same group were statistically significantly superior to heifers with AA and GG in terms of reproductive ability: fertility index of Dohi (56.2), calving interval (395.7 days), service period (122 days), and were distinguished by the early age of the first successful insemination (17.1 months). It was found that first-calf heifers with the GG genotype were better in milk yield per 305 days of lactation (7339.6 kg), milk fat yield (291.1 kg) and milk protein yield (254.6 kg). The identified associations of PON1 gene polymorphism can be used for the selection of parental pairs for targeted breeding to improve economically useful signs of Holstein cattle.

**Keywords:** gene; genotype; paraoxonase-1; PON1; polymorphism; heifers; cattle; growth; reproductive ability; milk yield; fat; protein.

**References**

1. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. Identity of K-45 with paraoxonase / M.C. Blatter, R.W. James, S. Messer, et al. // *European Journal of Biochemistry*. 1993. Vol. 211. P. 871-879.
2. Enzymatic assessment of paraoxonase 1 activity on HDL subclasses: a practical zymogram method to assess HDL function / A. Gugliucci, R. Caccavello, K. Kotani, et al. // *Clinica Chimica Acta*. 2013. Vol. 415. P. 162-168.
3. Efimtseva E.A., Chelpanova T.I. Paraoksonaza: molekulyarno-geneticheskie aspekty i klinicheskoe znachenie. [Paraoxonase: Molecular genetic aspects and clinical value] // *Uspekhi sovremennoy biologii. - Advances in modern biology*. 2012. Vol 132. No 3. P. 282–296.
4. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins / M.I. Mackness, B. Mackness, P.N. Durrington, et al. // *Current Opinion in Lipidology*. 1996. Vol. 7(2). P. 69-76.
5. Association between IGF-I, IGF-IR and GHRH gene polymorphisms and growth and carcass traits in beef cattle. / R.A. Curi, H.N.de Oliveirab, A.C. Silveira and others. // *Livestock Production Science*. 2005. No. 94. P. 159-167.
6. Effects of GHR gene polymorphisms on growth and carcass traits in Zebu and crossbred beef cattle. / R.A. Curi, D.A. Palmieria, L.Sugisawa and others. // *Livestock Science*. 2006. Vol. 101. P. 94-100.

7. HDL-associated paraoxonase-1 can redistribute to cell membranes and influence sensitivity to oxidative stress / S.P. Deakin, S. Bioletto, M.-L. Bochaton-Piallat and others. // *Free Radical Biology and Medicine*. 2011. Vol. 50. P. 102-109.
8. Cho K.H. A reconstituted high density lipoprotein containing the V156E mutant of apolipoprotein A-I exhibits anti-atherosclerotic activity in Apo-E deficient mice. // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2009. Vol. 16(3). P. 217-229.
9. Fuhrman B., Gantman A., Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) deficiency in mice is associated with reduced expression of macrophage SR-BI and consequently the loss of HDL cytoprotection against apoptosis. // *Atherosclerosis*. 2010. No. 211(1). P. 61-68.
10. Aviram M., Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. // *Current Opinion in Lipidology*. 2005. No. 16(4). P. 393-399.
11. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. / O. Rozenberg, M. Rosenblat, R. Coleman and others. // *Free Radical Biology and Medicine*. 2003. No. 34(6). P. 774-784.
12. Schneider A., Correa M.N., Butler W.R. Short communication: acute phase proteins in Holstein cows diagnosed with uterine infection. // *Research in Veterinary Science*. 2013. Vol. 95. P. 269-271.
13. Associations between resumption of postpartum ovarian activity, uterine health and concentrations of metabolites and acute phase proteins during the transition period in Holstein cows. / A.R.T. Krause, L.F.M. Pfeifer, P. Montagner and others. // *Animal Reproduction Science*. 2014. Vol. 145. P. 8-14. doi: 10.1016/j.anireprosci.2013.12.016.
14. Rincón J.A.A. Exogenous paraoxonase-1 during oocyte maturation improves bovine embryo development in vitro. // *Biology of Reproduction*. 2016. No. 51(5). P. 1-4. doi: 10.1111/rda.12730.
15. The periovulatory period in cattle: progesterone, prostaglandins, oxytocin and ADAMTS proteases. / J.E. Fortune E.L. Willis, P.J. Bridges et al. // *Animal Reproduction*. 2009. No. 6. P. 60-71.
16. Espey L.L. Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction. // *Biology of Reproduction*. 1994. Vol. 50. P. 233-238.
17. Characterization of single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the bovine paraoxonase 1 (PON1) gene affecting serum enzyme activity in dairy cows. / P.A.S. Silveira, E. Schwegler, P. Montagner and others. // *The Veterinary Journal*. 2015. Vol. 205(1). P. 101-103. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.04.028.
18. Wedel A., Ziegler-Heitbrock H.W. The CEBP family of transcription factors. // *Immunobiology*. 1995. No. 193(2-4). P. 171-185.
19. Association between PON1 Gene SNPs and Growth and Carcass Traits in Beef Cattle / A.G. Ji, Y.H. Huai, Z.K. Zhou and others. // *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 2008. Vol. 21 No. 8. P. 1097-1102.
20. Studying the association of polymorphic variants of LEP, TG5, CSN3, LGB genes with signs of dairy productivity of cattle. / F.F. Zinnatov, F.F. Zinnatova, A.H. Volkov and others. // *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 11. No 2. P. 1428-1432.
21. Kharakteristika bykov-proizvoditeley s raznymi genotipami diatsilglitserol-o-atsiltransferazy po proiskhozhdeniyu. [Characteristics of sires with different genotypes of diacylglycerol-o-acyltransferase by origin]. / S.V. Tyulkin, L.R. Zagidullin, T.M. Akhmetov and others. // *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Baumana/ - Scientific notes of Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman*. 2017. Vol. 230. No. 2.P. 155-158.
22. Molekulyarnaya diagnostika polimorfizma genov ESR i PRLR, vliyayuschikh na reproduktivnye kachestva sviney. [Molecular diagnosis of polymorphism of ESR and PRLR genes affecting the reproductive qualities of pigs]. / I.I. Giniyatullin, L.A. Rakhmatov, T.M. Akhmetov and others. // *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Baumana/ - Scientific notes of Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Bauman*. 2016. Vol. 225.No. 1.P. 107-108.
23. Polymorphisms in the anti-oxidant paraoxonase-1 (PON1) gene associated with fertility of postpartum dairy cows / P.A.S. Silveira, W.R. Butler, S.E. la Count and others. // *Theriogenology*. 2019. Vol. 125. P. 302-309. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.11.024.
24. Merkureva E.K., Shangin-Berezovskiy G.N. *Genetika s osnovami biometrii*. [Genetics with the basics of biometrics]. M.: Kolos, 1983. P. 400.
25. Identification of Polymorphisms in the Bovine Paraoxonase 1 Gene / J. Zhang, S. Zhao, Z. Lei, et al. // *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2013. Vol. 12 (2). P. 229-233. doi: 10.36478/javaa.2013.229.233.

**Authors:**

Safina Natalya Yurevna – Ph.D. of Biological sciences, researcher, Agrobiological research Department, e-mail: natysafina@gmail.com  
 Shakirov Shamil Kasymovich - Doctor of Agricultural sciences, Professor, chief researcher of Agrobiological research Department, e-mail: intechkorm@mail.ru  
 Gaynutdinova Elza Ravilevna - junior researcher, Agrobiological research Department, e-mail: elga120574@mail.ru  
 Fattakhova Zilya Fidailevna - Ph.D. of Biological sciences, senior researcher, Agrobiological research Department, e-mail: fattakhova.zf@mail.ru  
 Tatar Scientific Research Institute of Agriculture, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia

**Acknowledgements.**

This research was supported by the FASO Russia project “Mobilization of the genetic resources of plants and animals, the creation of innovations, ensuring the production of biologically valuable food products with maximum safety for human health and the environment”. Registration №: AAAA-A18-118031390148-1.