УДК: 636.034:636.082
DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.4.518

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА ПО ГЕНУ *MC4R* (РЕЦЕПТОР МЕЛАНОКОРТИНА 4)

Сафина Н.Ю.* – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. (ORCID 0000-0003-1184-3188); **Крупин Е.О.** – д-р ветеринар. наук, вед. науч. сотр. (ORCID 0000-0002-8086-1788)

Татарский научно-исследовательский институт сельского хозяйства
ФИЦ КазНЦ РАН

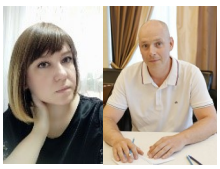
*natysafina@gmail.com

Ключевые слова: ген, аллель, гетерозиготность, биоразнообразие, полиморфизм, *MC4R*, рецептор меланокортина 4

Key words: gene, allele, heterozygosity, biodiversity, polymorphism, *MC4R*, melanocortin 4 receptor

Финансирование: *Статья подготовлена в рамках государственного задания: Эколого-генетические подходы к созданию и сохранению ресурсов растений и животных, расширению их адаптивного потенциала и биоразнообразия, разработка сберегающих агротехнологий с целью повышения устойчивости производства высококачественной продукции, достижения безопасности для здоровья человека и окружающей среды. Номер регистрации: 122011800138-7.*

Поступила: 16.10.2024 **Принята к публикации: 02.12.2024**
Опубликована онлайн:16.12.2024



РЕФЕРАТ

Целью работы являлось дать популяционно-генетическую характеристику крупного рогатого скота татарстанского типа холмогорской породы Республики Татарстан по гену *MC4R* (рецептор меланокортина 4). В результате проведенного генотипирования методом ПЦР-ПДРФ по локусу гена *MC4R* - *HpySE526I* установлено 2 аллеля и 3 генотипа. Частота встречаемости аллелей: C – 0,434 и G – 0,566; генотипов CC – 20,9; CG – 45,0 и GG – 34.1%. Тест хи-квадрат (χ^2) показал, что изучаемая популяция находится в генетическом равновесии. Отрицательный коэффициент Селендера (D) указывает на аутбридинг у популяции. Мониторинг работ по изучению полиморфизма гена 1069C>G (Leu286Val) указывает на значительную вариабельность соотношения полиморфных форм гена *MC4R* в различных популяция крупного рогатого скота в зависимости от его географической и породной принадлежности. В среднем по всем рассматриваемым породам крупного рогатого скота мировых популяций соотношение аллелей гена *MC4R* – 0,537 и 0,463 для аллеля C и G соответственно. Соотношение генотипов CC, CG и GG гена *MC4R* по всем анализируемым популяциям крупного рогатого скота в среднем составило 32,5; 42,3 и 25,2 %. Анализ, проведенный с использованием данных зарубежных ученых, и результатов, полученных в нашем исследовании, характеризует мировые популяции крупного рогатого скота как генетически биоразнообразные, обладающие генетическим полиморфизмом по гену *MC4R* с высокой степенью гетерозиготности. Исследование выполнено в рамках государственного задания, регистрационный номер 122011800138-7.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Генетическое разнообразие является одним из важнейших биологических богатств страны и необходимо для удовлетворения не только текущих, но и будущих потребностей в молоке и мясе различных видов скота. Генетическое сохранение пород животных требует надлежащего учета и предоставления информации о структуре популяции, а также о ресурсах генетического разнообразия среди разных пород животных и между ними. Изучение генетического разнообразия среди различных пород животных имеет решающее значение для генетического улучшения и устойчивого сохранения и понимания эволюции, так же адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды [1, 2].

Рецептор меланокортина-4 (MC4R) представляет собой полипептид, секретируемый вентромедиальным ядром гипоталамуса млекопитающих, принадлежит к самому маленькому семейству рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), которое имеет семитрансмембранную α-спираль [3, 4]. Его преобладающая экспрессия наблюдалась в центральной нервной системе, включая кору головного мозга, таламус, гипоталамус, ствол мозга и хорду [5]. MC4R принадлежит к суперсемейству GPCR и активирует аденилаткиназу, что приводит к увеличению внутриклеточных уровней цАМФ [6].

Ген рецептора меланокортина состоит из пяти членов (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R), которые участвуют в нескольких сигнальных путях, включая циклический аденозинмонофосфат, митоген-активируемую протеинкиназу, протеинкиназу С и янус-киназу – активатор транскрипции (JAK/STA) [7], и играют ключевую роль в пигментации, пищевом поведении, энергетическом балансе, стероидогенезе и половом поведении [8].

Ген MC4R – это единица наследования признака, которая получает стимуляцию от альфа-меланоцитстимулирующего гормона (α-MSH), гормона в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, благодаря которому сокращается потребление пищи/корма и возникает чувство насыщения. Ген MC4R регулирует потребление пищи/корма путем интеграции сигнала агониста (сытости), обеспечиваемого α-MSH, и сигнала антагониста (орексигенности), обеспечиваемого белком, родственным агути (AgRP) [9, 10]. Кроме того, исследования показывают, что MC4R подавляет потребление той пищи/корма, потребление которой стимулирует AgRP [8]. Ген *MC4R* выполняет функцию адренокортикотропного гормона и α-β- и γ-MSH, играющего важную роль в энергетическом гомеостазе и соматическом росте, или выполняет функцию рецептора в гептапептидном ядре [9]. Он также взаимодействует с нейропептидом Y, регулируя расход энергии и гомеостаз глюкозы в гипоталамусе, тем самым влияя на массу тела и потребление пищи/корма млекопитающими [11]. У мышей с нокаутом *MC4R* уровень секреции инсулина и потребление корма повышались, что вызывало у мышей синдром ожирения агути [12]. Более того, было хорошо изучено участие MC4R в регуляции деятельности внутренних органов и их чувствительности к инсулину за счет регулирования синтеза и мобилизации жира [13]. Молекулярные механизмы, связанные с сигнальными путями MC4R, способствуют регуляции аппетита посредством лептина, питания и энергетического гомеостаза [14].

Ген *MC4R* был отнесен к теломерной области *BTA 24*. Он представляет собой безинтронный ген с транскриптом размером 1808 п.н. (GenBank accession No. NC_007325), содержащим одну кодирующую область длиной 999 п.н. [15, 16].

Более 70 типов мутаций MC4R у людей, мышей, кроликов, коз, овец, свиней и крупного рогатого скота вызывают снижение функции MC4R вплоть до полной потери аппетита [6]. Кроме того, полиморфизмы гена *MC4R* влияют на живую массу, отложение внутримышечного жира и вкусовые качества мяса (мраморность или внутримышечный жир, нежность, цвет мяса и жира) что может повысить мясную продуктивность круп-

ного рогатого скота [18-20].

Изучение ассоциаций генов-кандидатов является шагом к познанию генетической основы продуктивных признаков и по сравнению с другими геномными подходами потенциально более легко и эффективно реализуется в селекционных проектах. Полиморфизм гена *MC4R* и его ассоциации с продуктивностью и племенными качествами широко изучен у свиней различной селекции [21-24].

В этом исследовании мы идентифицировали полиморфизм гена *MC4R* g.1069 C>G (рис. 1), который представляет собой миссенс-мутацию, локализованную в области 1 экзона (NW_001494269.2), заменяющую Leu на Val в положении, идентичном аминокислоте 286 бычьего белка рецептора меланокортина-4, у татарстанского типа холмогорской породы Республики Татарстан, и дали популяционно-генетическую характеристику различным популяциям.

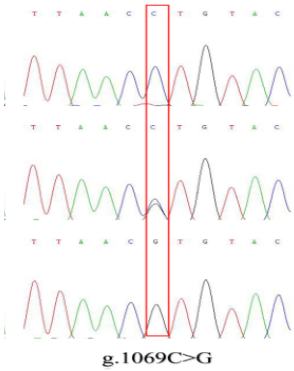


Рисунок 1 – Анализ участка цепи ДНК с SNP C1069G гена MC4R (Liu G. et al., 2020) [17].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Лабораторная часть эксперимента выполнялась в отделе физиологии, биохимии, генетики и питания животных ТатНИИСХ ФИЦ КазНЦ РАН. Объектом исследования служил биологический материал, полученный от 91 гол. коров татарстанского типа холмогорской породы СХПК «имени Вахитова» Кукморского района Республики Татарстан. Геномную ДНК экстрагировали из цельной крови посредством набора «АмплиСенс» ДНК-Сорб В, производимого ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Используя полученный материал, методом ПЦР-ПДРФ выявляли изучаемый однонуклеотидный полиморфизм C1069G (Leu286Val) гена *MC4R*. В реакционной смеси использовали праймеры F: 5' TGACTCGGTGATCTGTAGC 3' и R: 5' TTCACTCCATGCCCTACA 3 (Евроген, Россия), разработанные H. Liu и др. (2009) [19] и стандартный набор реагентов (СибЭнзим, Россия). Амплификацию проводили на оборудовании «Thermal Cycler 100» (BIO RAD, США) в отделе физиологии, биохимии, генетики и питания животных ТатНИИСХ ФИЦ КазНЦ РАН при оптимизированном температурно-временном протоколе, включающем следующие этапы:

предварительная денатурация – при температуре 94 °C 5 мин.;

35 циклов для накопления продукта: денатурация – 94 °C 60 сек., отжиг – 55 ° C 60 сек., элонгация – 72 °C 60 сек.;

заключительная элонгация – 72 °C 10 мин.

В своем эксперименте H. Liu с соав. использовали для гидролиза ПЦР-продукта длиной 741 п.о. эндонуклеазу *TaiI*, имеющую сайт узнавания ACGT↓ [19], получая в результате конечной реакции фрагменты 258, 483 и 741 п.о. В условиях импортозамещения мы использовали рестриктазу *HpySE526I* (СибЭнзим, Россия), распознающую олигонуклеотидную последовательность A↓CGT. Рестрикцию ампликонов длиной 741 п.о. проводили при температуре 37 °C в течение 16 ч. Разделение продуктов ПДРФ проводилось горизонтальным электрофорезом в 2 % агарозном геле в присутствии этидиума бромида в 1×TBE буфере. Регистрация результатов ПЦР-ПДРФ-анализа осуществлялась с использованием системы гель-документирования Gel Doc XR (BioRad, США).

Частоту отдельных аллелей определя-

ли по формуле Е.К. Меркурьевой (1970), расчеты встречаемости генотипов производили по биометрическим формулам согласно рекомендациям Е.К. Меркурьевой и Г.Н. Шангина-Березовского (1983). Так же тестировали генетическое равновесие в популяции согласно закону Харди -Вайнберга, вариабельность наблюдаемого и ожидаемого распределения проверяли по методу критерия хи-квадрат (χ^2). Оценку избытка гетерозигот в опытном поголовье проводили с использование коэффициент Селендера (D).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

В результате проведенного анализа ДНК методом ПЦР-ПДРФ крупного рогатого скота татарстанского типа холмогорской породы СХПК «имени Вахитова» Кукморского района Республики Татарстан выявлены следующие п.о., сочетание которых идентифицирует животных, как носителей того или иного генотипа: 481, 260 п.о. – CC; 741, 481, 260 п.о. – GC; 741 п.о. – GG. Частота встречаемости генотипов CC, CG и GG гена *MC4R* в исследуемой популяции составила 20,9; 45,0 и 31,4 % соответственно (табл. 1).

Распределение аллелей было следующим: C – 0,434 и G – 0,566. Наблюдаемая гетерозиготность находилась на уровне 0,451 в то время, как ожидаемая была выше – 0,491. Тестирование критерия хи-квадрат (χ^2) локуса гена *MC4R* g.1069 C>G показал, что изучаемая популяция находится в генетическом равновесии по исследуемому полиморфизму, так как полученный результат был намного ниже критического значения. Отрицательный коэффициент Селендера указывает на аутбридинг у популяции.

Таблица 1 – Распределение аллелей, генотипов и параметры разнообразия популяции по гену *MC4R*

SNP	Генотипы, % (n)			Аллели		H_o	H_e	D	χ^2
	CC	*CG*	*GG*	*C*	*G*				
1069C > G	20,9(19)	45,0(41)	34,1(31)	0,434	0,566	0,451	0,491	-0,083	0,63

$\chi^2 < \chi^2_{крит\ (0,05)}$ ($\chi^2_{крит} = 5,99$), H_o – наблюдаемая гетерозиготность, H_e – ожидаемая гетерозиготность, D – коэффициент Селендера.

Анализ работ по изучению полиморфизма g.1069 C>G указывает на значительную вариабельность соотношения полиморфных форм гена *MC4R* в различных популяция крупного рогатого скота в зависимости от его географической и породной принадлежности (табл. 2; рис. 2).

Генетическое биоразнообразие популяций крупного рогатого скота различных пород по гену *MC4R* весьма вариативно. Ученые разных стран, проводившие исследования полиморфизма гена *MC4R*, описывают результаты, имеющие большой разброс в данных по распределению частоты встречаемости аллелей C и G. Значения для аллеля C, приближенные к тем, что получили мы в своем исследовании, установлены в китайских популяциях симментальской породы и Jixi – 0,418 и 0,400 соответственно [25], и у скота Hanwoo в Корее – 0,404 [14]. Значительный перевес в сторону аллеля C отмечен в стадах пород East Anatolian Red, Zavot и голштинской помесной в Турции – до 0,639-0,828 [7], а также в китайских популяциях Jinnan – 0,625 [25]; Anxi, [19] Qinchuan [17] и Nanyang [26] – 0,775; 0,709 и 0,937 соответственно. В среднем по всем рассматриваемым породам крупного рогатого скота мировых популяций соотношение аллелей гена *MC4R* – 0,537 и 0,463 для аллеля C и G соответственно, что составляет разницу менее 14,0 %.

Изучаемый индонезийский скот Pasudan и Ongole [27, 28], корейский черный скот [18], а также популяции пород Ангус [19, 25], Juxi, Nanyang и Xianan [19] в Китае имели преимущественно в своем генотипе аллель G – от 0,615 до 0,710. В остальных популяциях наблюдается незначительный сдвиг (на 0,025-0,191) в сторону аллеля C гена *MC4R*.

Таблица 2 – Аллельный полиморфизм (g.1069 C>G) гена *MC4R* в мировых популяциях крупного рогатого скота

Порода скота	Аллели		Автор, год (страна)
	C	G	
Симментал	0,418	0,582	M. Huang et al., 2010 (Китай)
Ангус	0,361	0,639	
Шароле	0,596	0,405	
Лимузин	0,550	0,450	
Juxi	0,400	0,600	
Jinnan	0,625	0,375	
Qinchuan	0,567	0,434	
Qinchuan	0,550	0,450	H. Liu et al., 2009 (Китай)
Juxi	0,385	0,615	
Nanyang	0,290	0,710	
Xianan	0,365	0,635	
Jiaxian Red	0,585	0,415	
Ангус	0,330	0,670	
Anxi	0,775	0,225	
Qinchuan	0,709	0,292	G. Liu et al., 2020 (Китай)
Nanyang	0,937	0,064	C. Zhang et al., 2006 (Китай)
Korean Brown	0,533	0,468	Y. Lee et al., 2013 (Корея)
Korean Brindle	0,514	0,487	
Korean Black	0,357	0,643	
Hanwoo	0,404	0,597	J. Seong et al., 2012 (Корея)
Ангус	0,774	0,227	
Ongole Cattle	0,315	0,685	D. Maharani et al., 2018 (Индонезия)
Pasundan	0,340	0,660	A. Fadholly et al., 2024 (Индонезия)
Turkish Grey Steppe	0,572	0,429	S. Ardicli et al., 2023 (Турция)
East Anatolian Red	0,639	0,361	
Zavot	0,778	0,222	
Голштин помесный	0,828	0,172	

Проведенный мониторинг работ указывает на то, что генетическая структура популяций скота холмогорской породы татарстанского типа в Республики Татарстан, Nanyang [19], Симментал и Ангус [25] в Китае и Hanwoo в Корее [14] схожа. В этих стадах максимальное число особей являются носителями гетерозиготного генотипа CG – от 42,1 до 52,0 %, вторые по численности имеют генотип GG (34,9-45,0 %) и от 3,0 до 19,3 % поголовья представлено гомозиготным CC-типом.

Большое количество работ указывают на преобладание гомозиготного аллеля C в локусе гена *MC4R* - *HpySE526I* у крупного рогатого скота 9 пород различного направления продуктивности и ареала обитания [7, 14, 19, 25]. В исследовании Y. Lee et al. (2013) не установлены животные с генотипом CC [18].

Шесть изученных популяций отличались тем, что в своем генотипе имели гомозиготную комбинацию аллея G гена *MC4R*. Численность групп животных с генотипом GG в этих популяциях варьировала от 44,0 до 52,0 % – в породах Jixi [19, 25], Xianan и Ангус [19], Ongole Cattle [28] и Pasudan [27].

Соотношение генотипов CC, CG и GG гена *MC4R* по всем анализируемым популяциям крупного рогатого скота в среднем составило 32,5; 42,3 и 25,2 %, что свидетельствует о высокой частоте наблюдаемой гетерозиготности.

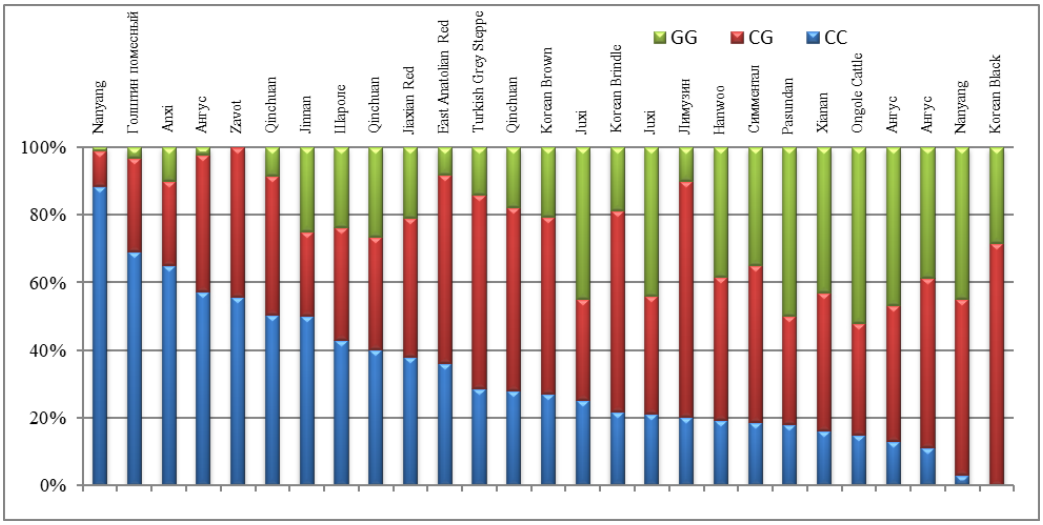


Рисунок 2 – Генетическая структура мировых популяций различных пород крупного рогатого скота по гену MC4R, %.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Анализ, проведенный с использованием данных зарубежных ученых, и результатов, полученных в нашем исследовании, характеризует мировые популяции крупного рогатого скота как генетически биоразнообразные, обладающие генетическим полиморфизмом по гену *MC4R* с высокой степенью гетерозиготности.

POPULATION-GENETIC CHARACTERISTICS OF CATTLE BY THE MC4R (MELANOCORTIN 4 RECEPTOR) GENE

Safina N.Yu. * – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher (ORCID 0000-0003-1184-3188), **Krupin E.O.** – Doctor of Veterinarian Sciences, Leading Researcher (ORCID 0000-0002-8086-1788)

Tatar Scientific Research Institute of Agriculture "Kazan Scientific Center of Russia Academy of Sciences"

*natysafina@gmail.com

Financing: *This research was supported by the Ecological and genetic approaches to the creation and conservation of plant and animal resources, the expansion of their adaptive potential and biodiversity, the development of conservation agrotechnologies to increase the sustainability of high-quality products, achieve safety for human health and the environment. FASO Russia project. Registration number: 122011800138-7.*

ABSTRACT

The aim of the work was to provide a population genetic characteristic of the Kholmogorsky breed of the Tatarstan type of the Republic of Tatarstan for the *MC4R* gene (melanocortin 4 receptor). As a result of genotyping by the PCR-RFLP method for the *MC4R - HpySE526I* gene locus, 2 alleles and 3 genotypes were identified. The frequency of alleles: C - 0.434 and G - 0.566; and frequency of genotypes: CC - 20.9, CG - 45.0 and GG - 34.1%. The chi-square test (χ^2) showed that the studied population the Hardy–Weinberg genetic equilibrium is not disturbed. A negative Selender coefficient (D) indicates outbreeding in the population. Monitoring of works on studying the polymorphism of the gene 1069C>G (Leu286Val) shows a significant variability in the ratio of polymorphic forms of the *MC4R* gene in different cattle populations depending on their geographic and breed affiliation. On average, for all the considered cattle breeds of the world populations, the

frequency of alleles of the *MC4R* gene is 0.537 and 0.463 for the allele C and G, respectively. The ratio of the CC, CG and GG genotypes of the *MC4R* gene for all analyzed cattle populations averaged 32.5, 42.3 and 25.2%. The analysis carried out using the data of foreign scientists and the results obtained in our study characterizes the world populations of cattle as genetically biodiverse, possessing genetic polymorphism for the *MC4R* gene with a high degree of heterozygosity**.** This research was supported by FASO Russia project, registration number 122011800138-7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Safina N. Dairy productivity of Holstein cattle with different genotypes of the paraoxonase-1 (PON1) gene / N. Safina, Sh. Shakirov, E. Gaynutdinova et al. // E3S Web of Conferences. – 2021. Vol. 282. – P. 02007. DOI 10.1051/e3sconf/202128202007

2.Safina N.Polymorphism of the glutathioneperoxidase-1 gene (GPX-1 g. 189 T/C) and biochemical parameters of the blood serum of Holstein cattle / N. Safina, Sh. Shakirov, E. Gaynutdinova et al. // E3S web of conferences. – 2023. – Vol. 462. – P. 01018. DOI 10.1051/e3sconf/202346201018

3.Gantz I. Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor / I. Gantz, H. Miwa, Y. Konda et al. // J. Biol. Chem. – 1993. – Vol. 268 (20). – P. 15174–15179.

4.Ju S.H. Understanding melanocortin-4 receptor control of neuronal circuits: toward novel therapeutics for obesity syndrome / S.H. Ju, G.-B. Cho, J.-W. Sohn et al. // Pharmacol. Res. – 2018. – Vol. 129. – P. 10–19. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.004

5.Cone R.D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system / R.D. Cone // Nat. Neurosci. – 2005. – Vol. 8. – P. 571–578. DOI 10.1038/nn1455

6.Tao Y.-X. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology / Y.-X. Tao // Endocr. Rev. – 2010. – Vol. 31(4). – P. 506–543. DOI: 10.1210/er.2009-0037

7.Ardicli S., Alpay F. The effects of MC4R and CACNA2D1 gene polymorphisms on carcass traits and marbling score in Turkish native cattle breeds and their crossbreds with the Holstein-Friesians / S. Ardicli, F. Alpay // Genetika. – 2023. – Vol. 55(2). – P. 655-672 DOI 10.2298/GENSR2302655A

8.Lubrano-Berthelier C. The human MC4R promoter: characterization and role in obesity / C. Lubrano-Berthelier, M. Cavazos, C. Le Stunff et al. // Diabetes. – 2003. – Vol. 52 (12). – P. 2996–3000. DOI: 10.2337/diabetes.52.12.2996

9.Prihandini P.W., Maharani D. Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Gene as the Main Gene for Rapid Growth Selection in Beef Cattle / P.W. Prihandini, D. Maharani // WARTAZOA. – 2019. – Vol. 29(2). – P. 085-096 DOI 10.14334/wartazoa.v29i2.1955

10.Zhang, Y. α-Melanocyte-stimulating hormone prevents glutamate excitotoxicity in developing chicken retina via MC4R-mediated down-regulation of microRNA-19 / Y. Zhang, Q. Bo, W. Wu et al. // Sci. Rep. – 2015. – Vol. 5. – P. 15812. https://doi.org/10.1038/srep15812

11.Liu G.L. Molecular screening of MC4R gene and association with fat traits in pig resource family / G.L. Liu, S.W. Jiang, Y.Z. Xiong et al. // Yi Chuan Xue Bao, Chinese. – 2002. – Vol. 29(6). – P. 497–501.

12.Marie L.S. A metabolic defect promotes obesity in mice lacking melanocortin-4 receptors / L.S. Marie, G.I. Miura, D.J. Marsh et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 97(22). – P. 12339–12344. doi: 10.1073/pnas.220409497

13.Haupt A. Impact of variation near MC4R on whole-body fat distribution, liver fat, and weight loss / A. Haupt, C. Thamer, M. Heni et al. // Obesity. – 2009. – Vol. 17(10). – P. 1942–1945. DOI: 10.1038/oby.2009.233

14.Seong J. Identification and analysis of MC4R polymorphisms and their association with economic traits of Korean cattle (Hanwoo) / J. Seong, D.S. Suh, K.D. Park et al. // Mol Biol Rep. – 2012. – Vol. 39(4). – P. 3597-3601. DOI: 10.1007/s11033-011-1133-3

15.Haegeman A. Bovine melanocortin receptor 4: cdna sequence, polymorphisms and mapping / A. Haegeman, F. Coopman, K.

Jacobs et al. // Anim Genet. – 2001. – Vol. 32(4). – P. 189–192.
16. Thue T.D. A SNP in the cattle MC4R gene is used to map MC4R to BTA 24 / T.D. Thue, S.M. Schmutz, F.C. Buchanan // Anim Genet. – 2001. – Vol. 32(6). – P. 390–391. DOI: 10.1046/j.1365-2052.2001.0781b.x
17. Liu G. The genetic polymorphisms of melanocortin-4 receptor gene are associated with carcass quality traits in a Chinese indigenous beef cattle breed / G. Liu, S. Raza, L. Zhou et al. // Research in Veterinary Science. – 2020. – Vol. 132. – P. 202-206. DOI 10.1016/j.rvsc.2020.06.011.
18. Lee Y. A C1069G SNP of the MC4R gene and its association with economic traits in Korean native cattle (brown, brindle, and black) / Y. Lee, S. Park, H. Kim et al. // Electronic Journal of Biotechnology, North America. – 2013. – Vol. 16(5). DOI: 10.2225/vol16-issue5-fulltext-5
19. Liu H. Association of MC4R gene variants with carcass and meat quality traits in Qinchuan cattle / H. Liu, W. Tian, L. Zan et al. // African Journal of Biotechnology. – 2009. – Vol. 8(15). – P. 3666-3671. DOI: 10.5897/AJB09.406
20. Polini B. Prevalence of mutations in LEP, LEPR, and MC4R genes in individuals with severe obesity / B. Polini, P.E. Maltese, I.D. Ciondolo // Genet. Mol. Res. – 2016. – Vol. 15(3). – P. 201-209. DOI: 10.4238/gmr.15038718
21. Бальников А.А. Возможности маркерной селекции при оценке мясооткормочной продуктивности свиней / А.А. Бальников, Ю.С. Казутова, Е.С. Гридюшко и др. // Наше сельское хозяйство. – 2022. – № 4(276). – С. 74-82.
22. Курносова О.В. ДНК-маркеры продуктивности свиноматок / О.В. Курносова, Г.В. Максимов, А.Г. Максимов // Свиноводство. – 2019. – № 3. – С. 45-48.
23. Мельникова Е.Е. Влияние генотипов по IGF2, CCKAR и MC4R на фенотипические показатели и племенную ценность свиней по хозяйственно полезным признакам / Е.Е. Мельникова, Н.В. Бардуков, М.С. Форнара и др. // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – Т. 53, № 4. – С. 723-734. – DOI 10.15389/agrobiology.2018.4.723rus.
24. Сердюк Г.Н. Полиморфизм генарецептора меланокортина MC4R у свиней различных пород / Г.Н. Сердюк // Генетика и разведение животных. – 2018. – № 3. – С. 27-31. DOI 10.31043/2410-2733-2018-3-27-31.
25. Huang M. Polymorphisms in MC4R gene and correlations with economic traits in cattle / M. Huang, X. Gao, J.Y. Li et al. // Mol Biol Rep. – 2010. – Vol. 37. – P. 3941–3944. DOI 10.1007/s11033-010-0051-0
26. Zhang C.L. Association of a missense mutation of the MC4R gene with growth traits in cattle (Brief report) / C.L. Zhang, H. Chen, Y.H. Wang et al. // Arch. Anim. Breed. – 2006. – Vol. 49(5). – P. 515-516. https://doi.org/10.5194/aab-49-515-2006
27. Fadholly A. Profile of Melanocortin-4 Receptor and Myogenic Factor 5 Genes in Pasundan Beef Cattle / A. Fadholly, E. Margawati, A. Ibrahim et al. // Pakistan J. Zool. – 2024. – P. 1-6. DOI 10.17582/journal.pjz/20230310070334
28. Maharani D. Identification of MC4R gene and its association with body weight and body size in Kebumen Ongole Grade cattle / D. Maharani, A. Fathoni, S. Sumadi et al. // Journal of the Indonesian Tropical Animal Agriculture. – 2018. – Vol. 43(2). – P. 87-93. https://doi.org/10.14710/jitaa.43.2.87-93

REFERENCES

1. Safina N., Shakirov Sh., Gaynutdinova E., Fattakhova Z. Dairy productivity of Holstein cattle with different genotypes of the paraoxonase-1 (PON1) gene // E3S Web of Conferences. 2021. 282:02007. DOI 10.1051/e3sconf/202128202007
2. Safina N., Shakirov Sh., Gaynutdinova E., Mukhanina E., Shayakhmetova L., Bagavieva E., Fattakhova Z., Akhmetov T., Zagidullin L., Haertdinov R. Polymorphism of the glutathioneperoxidase-1 gene (GPX-1 g. 189 T/C) and biochemical parameters of the blood serum of Holstein cattle // E3S web of conferences. 2023. 462:01018. DOI 10.1051/e3sconf/202346201018
3. Gantz I., Miwa H., Konda Y., Shimoto Y., Tashiro T., Watson S.J., DelValle J., Yama-

da T. Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor // J. Biol. Chem. 1993. 268 (20):15174–15179.
4. Ju S.H., Cho G.-B., Sohn J.-W. Understanding melanocortin-4 receptor control of neuronal circuits: toward novel therapeutics for obesity syndrome // Pharmacol. Res. 2018. 129:10–19. DOI: 10.1016/ j.phrs.2018.01.004
5. Cone R.D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system // Nat. Neurosci. 2005. 8:571–578. DOI 10.1038/nn1455
6. Tao Y.-X. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology // Endocr. Rev. 2010. 31(4):506–543. DOI: 10.1210/er.2009-0037
7. Ardicli S., Alpay F. The effects of MC4R and CACNA2D1 gene polymorphisms on carcass traits and marbling score in Turkish native cattle breeds and their crossbreds with the Holstein-Friesians // Genetika. 2023. 55 (2):655-672 DOI 10.2298/GENSR2302655A
8. Lubrano-Berthelier C., Cavazos M., Le Stunff C., Haas K., Shapiro A., Zhang S., Bougneres P., Vaisse C. The human MC4R promoter: characterization and role in obesity // Diabetes. 2003. 52(12):2996–3000. DOI: 10.2337/diabetes.52.12.2996
9. Prihandini P.W., Maharani D. Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Gene as the Main Gene for Rapid Growth Selection in Beef Cattle // WARTAZOA. 2019. 29(2):085-096 DOI 10.14334/wartazoa. v29i2.1955
10. Zhang Y., Bo Q., Wu W., Xu C., Yu G., Ma S., Yang Q., Cao Y., Han Q., Ru Y. α-Melanocyte-stimulating hormone prevents glutamate excitotoxicity in developing chicken retina via MC4R-mediated down-regulation of microRNA-19 // Sci. Rep. 2015. 5:15812. https://doi.org/10.1038/ srep15812
11. Liu G.L., Jiang S.W., Xiong Y.Z., Zheng R., Qu Y.C. Molecular screening of MC4R gene and association with fat traits in pig resource family // Yi Chuan Xue Bao, Chinese. 2002. 29(6):497–501.
12. Marie L.S., Miura G.I., Marsh D.J., Yagaloff K., Palmiter R.D. A metabolic defect promotes obesity in mice lacking melanocortin-4 receptors // Proc. Natl. Acad. Sci. 2000. 97(22):12339–12344. doi: 10.1073/ pnas.220409497
13. Haupt A., Thamer C., Heni M., Tschritter O., Machann J., Schick F., Machicao F., Häring H., Staiger H., Fritsche A. Impact of variation near MC4R on whole-body fat distribution, liver fat, and weight loss // Obesity. 2009. 17(10):1942–1945. DOI: 10.1038/oby.2009.233
14. Seong J., Suh D.S., Park K.D., Lee H.K., Kong H.S. Identification and analysis of MC4R polymorphisms and their association with economic traits of Korean cattle (Hanwoo) // Mol Biol Rep. 2012. 39(4):3597 -3601. DOI: 10.1007/s11033-011-1133-3
15. Haegeman A., Coopman F., Jacobs K., Mattheeuws M., van Zeveren A., Peelman L. Bovine melanocortin receptor 4: cdna sequence, polymorphisms and mapping // Anim Genet. 2001. 32(4):189–192.
16. Thue T.D., Schmutz S.M., Buchanan F.C. A SNP in the cattle MC4R gene is used to map MC4R to BTA 24 // Anim Genet. 2001. 32(6):390–391. DOI: 10.1046/j.1365-2052.2001.0781b.x
17. Liu G., Raza S., Zhou L., El-Aziz A., Sabek A., Shoorei H., Amjadi M., Gui L. The genetic polymorphisms of melanocortin-4 receptor gene are associated with carcass quality traits in a Chinese indigenous beef cattle breed // Research in Veterinary Science. 2020. 132:202-206. DOI 10.1016/ j.rvsc.2020.06.011.
18. Lee Y., Park S., Kim H., Lee S., Kim J., Lee H., Jeong D., Lee S. A C1069G SNP of the MC4R gene and its association with economic traits in Korean native cattle (brown, brindle, and black) // Electronic Journal of Biotechnology, North America. 2013. 16(5): DOI: 10.2225/vol16-issue5-fulltext-5
19.Liu H., Tian W., Zan L., Wang H., Cui H. Association of MC4R gene variants with carcass and meat quality traits in Qinchuan cattle // African Journal of Biotechnology. 2009. 8(15):3666-3671. DOI: 10.5897/ AJB09.406
20.Polini B., Maltese P.E., Ciondolo I.D. Prevalence of mutations in LEP, LEPR, and MC4R genes in individuals with severe obesity // Genet. Mol. Res. 2016. 15(3):201-209. DOI: 10.4238/gmr.15038718

21.Balnikov A.A., Kazutova Yu.S., Gridyushko E.S., Mikhailova M.E., Romanishko E.L. Possibilities of marker selection in assessing the meat-fattening productivity of pigs // Our agriculture. 2022. 4(276): 74-82.
22.Kurnosova O.V., Maksimov G.V., Maksimova A.G. DNA markers of sow productivity // Pigbreeding. 2019. 3:45-48.
23.Melnikova E.E., Bardukov N.V., Fornara M.S., Kostyunina O.V., Sermyagin A.A., Zaitsev A.M., Zinovieva N.A. Effects of genotypes for IGF2, CCKAR and MC4R on the phenotypic estimations and breeding values for productive traits in pigs // Agricultural Biology. 2018. 53(4):723-734. DOI 10.15389/agrobiology.2018.4.723rus.
24.Serdyuk G. Polymorphism of the MC4R melanocortin receptor gene in pigs of various breeds // Genetics and breeding of animals. 2018. 3:27-31. DOI 10.31043/2410-2733-2018-3-27-31.
25.Huang M., Gao X., Li J.Y., Ren H.Y., Chen J.B., Xu S.Z. Polymorphisms in MC4R gene and correlations with economic traits in cattle // Mol Biol Rep. 2010. 37:3941–3944. DOI 10.1007/s11033-010-0051-0
26.Zhang C.L., Chen H., Wang Y.H., Lan X.Y., Zhang L., Zhang A.L., Zhang R.F. Association of a missense mutation of the MC4R gene with growth traits in cattle (Brief report) // Arch. Anim. Breed. 2006. 49 (5):515-516. https://doi.org/10.5194/aab-49-515-2006
27.Fadholly A., Margawati E., Ibrahim A., Putra W. Profile of Melanocortin-4 Receptor and Myogenic Factor 5 Genes in Pasundan Beef Cattle // Pakistan J. Zool. 2024. 1-6. DOI 10.17582/journal.pjz/20230310070334
28.Maharani D., Fathoni A., Sumadi S., Hartatik T., and Khusnudin M., Identification of MC4R gene and its association with body weight and body size in Kebumen Ongole Grade cattle // Journal of the Indonesian Tropical Animal Agriculture. 2018. 43(2):87 -93. https://doi.org/10.14710/jitaa.43.2.87-93