

A kecske β -kazein (CSN2) gén polimorfizmus vizsgálatának összefoglaló tanulmánya

¹Nagy Krisztina – ¹Jávor András – ²Kukovics Sándor – ¹Kusza Szilvia

¹Debreceni Egyetem Mezőgazdaság-, Élelmiszertudományi és Környezetgazdálkodási Kar,
Állattudományi, Biotechnológiai és Természetvédelmi Intézet, Debrecen

²Állattenyésztési és Takarmányozási Kutatóintézet, Herceghalom
nagyk.mgszh@freemail.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A tej magas tápértékű fehérje- és energiaforrás a modern táplálkozásban. A tejfehérjék közül legnagyobb arányú fehérje frakció a kecske-tejben a β -kazein fehérje, a teljes fehérjemennyiség 60%-a. Kecske esetében a β -kazein génnek legkevesebb kilenc allélváltozata ismert (A, A1, B, C, C1, D, E, 0 és 0'). Legfontosabb a nullás allélok megismerése, mely hatására lecsökken a tej β -kazein fehérjemennyisége. A csökkent β -kazein mennyiség a tejben megváltoztatja a tej koagulációs és allergén tulajdonságait. Ez az összefoglaló tanulmány a kecske β -kazein fehérjét kódoló gén polimorfizmusának vizsgálati lehetőségeit összesíti.

Kulcsszavak: CSN2, kecske, polimorfizmus

SUMMARY

Milk plays an important role in the human nutrition as an important protein and energy source. B-casein is the most abundant casein fraction in the goat milk. The β -casein gene has at least 9 polymorphism in goat breed (A, A1, B, C, C1, D, E, 0 and 0'). The most important alleles are the zero (0) and zero' (0') alleles, because they decrease the quantity of β -casein protein in milk. The lower quantity of the β -casein changes the properties of the coagulation and the allergenic milk. This review is about the β -casein gene polymorphism in goat breed.

Keywords: CSN2, goat, polymorphism

BEVEZETÉS

A tej fiatal emlősállatok táplálékként szolgál a természetben. Azonban az emberiség története úgy alakult, hogy az ember széles körben fogyasztja a tejet minden formájában. Az emlősállatok teje igen változatos összetételű, mely nagyban függ az állat fajtától, életmódjától, takarmányozásától. A táplálkozástudomány szerint tejjre mindenkinek szüksége van, magas tápértéke miatt, elsődleges kalciumforrás a modern humán táplálkozásban (Kukovics et al. 2009).

A kecsketej általános összetétele: 86,85% víz és 13,15%-a szárazanyag, melyben 3,6% a fehérjetartalom (Császár és Unger 2005). A kecsketej azonban a kazeintejek közé sorolható, mert a szárazanyagban fellelhető fehérjék 60%-a a kazeinek közé tartozik. A tejfehérjék két nagy csoportba sorolhatóak a kazeinek, és a savófehérjék. Az α S1-, α S2-, β - és κ -kazein, a kazeinek csoportjába, az α -laktalbumin és a β -laktoglobulin a savófehérjék csoportjába sorolható. A kecsketej fő kazeinfrakciója a β -kazein (CSN2), amely más kazeinokkal – α S1 és az α S2 – összekapcsolódva micellákat alkot, míg a κ -kazein a micella külső borítását adja stabilizálva azt. A kazein micellák határozzák meg a tej számos fizikai tulajdonságát, ami nagyon jelentős a tárolás, vagy a későbbi feldolgozási folyamatok során (Wedholm et al. 2006).

A β -KAZEIN FEHÉRJE SZEREPE

A β -kazein a legnagyobb kazein frakció a kecsketejben, a teljes fehérje mennyiség 60%-a (Neveu et al. 2002). Az eltérő genotípusok ugyanis eltérő kazein fehérjeszintet eredményeznek a tejben. Legnagyobb hatása a nullás géntípusoknak van, ami hatására igen-

csak lecsökken vagy zéró lesz a β -kazein mennyisége a tejben. Ipari termelésben ez igen fontos, ugyanis a csökkent β -kazein fehérjetartalmú tej kicsapása lassabb, és a belőle nyerhető sajtmennyiség jóval kevesebb, mint a normál allélú állaté. A sajtmennyiség (pl. caciotta sajt esetében, 30 napos érlelés után), csupán a 80%-a a normál tejhez képest (Chianese et al. 1993).

A tejfelhasználási és sajt készítési folyamatokon túl van még egy fontos szerepe a polimorfizmusok ismeretének, a tejfehérje intolerancia.

A tejfehérje allergia egy immunrendszeri rendellenesség miatt alakul ki. A felnőtt lakosság mintegy 0,1–0,5%-át érinti (Bindels és Hoijs 2000), ám gyermekkorban az egyik leggyakrabban előforduló allergia. Az allergiát a tejben levő fehérjék okozzák, leggyakrabban a tehéntej fehérjei. A tehéntejben az α -laktalbumin és a β -laktoglobulin a fő allergén fehérjék (Crittenden és Bennett 2005). Ezzel szemben a kecsketejben a kazeinek okozhatnak allergiás reakciót. Az allergiás tünetek elkerülhetőek lehetnek a tej β -kazein tartalmának csökkentésével (Bevilacqua et al. 2001).

A β -KAZEIN GÉN POLIMORFIZMUSA KECSKE ESETÉBEN

Az első publikáció, mely a tejfehérje polimorfizmusokról szól, lehetőséget adott a hat legfontosabb tejfehérje, illetve tejfehérje gén további vizsgálatához (Aschaffenburg és Drewry 1959). Kecske fajban elsőként az α S2-kazein gén polimorfizmusát azonosították. Az A és B allélokat alpesi és szántéri kecskefajtákban ismerték meg (Boulanger et al. 1984). Később néhány év alatt azonosították az α S1-kazein gén több polimorfizmusát (Boulanger et al. 1984, Grosclaude et al. 1987, Mahé és Grosclaude 1989). Ez elvezetett a felté-

telezéshez, hogy a β -kazein gén is rendelkezik polimorf régióval. A CSN2 gén A és B alléljait írták le először (Roberts et al. 1992, Mahé és Grosclaude 1993).

Mára a β -kazeinnek legkevesebb kilenc allélja ismert kecske esetében. Ezek közül az A, A1, B, C, C1, D, E allélok normál mennyiségű (Roberts et al. 1992, Mahé és Grosclaude 1993, Neveu et al. 2002, Galliano et al. 2004, Cosenza et al. 2005, Caroli et al. 2006), 10 g/l β -kazeint eredményeznek a tejben, azonban a 0' és a 0 allélok hatására (Ramunno et al. 1995, Persuy et al. 1999) a tej β -kazein fehérjetartalma akár tízedére (Ramunno et al. 1995) vagy századára (Persuy et al. 1999) is lecsökkenhet.

A kecske β -kazein gén a hatos kromoszómán helyezkedik el. Kilenc exonból áll, melyek mérete 24–492 bp között található. A 7-es exon tartalmazza a kazein fehérje nagy részét, nagyjából a fehérje 82%-át, így a polimorfizmusra irányuló vizsgálatok általában a 7-es exonra irányulnak. A CSN2 gén egy 1088 nukleotidból álló mRNS-t kódol. A 8-as exon csupán a stop kodont kódolja (Cosenza et al. 2005).

A mutációk nagy része pontmutáció (SNP, single nucleotide polymorphism), ahol változatos módszerrel – AS-PCR (Allele-Specific-Polymerase Chain Reaction), PCR-SSCP (PCR – Single-Strand Conformation Polymorphism), PCR-RFLP (PCR – Restriction Fragment Length Polymorphism), Lightcycler Analízis – vizsgálták a tejfehérje géneket a különböző kecskefajták egyedeiben (Ramunno et al. 1995, Cosenza et al. 2005, Chessa et al. 2008, Sztankóová et al. 2008).

A kazeinek heterogenitását nem csak mutáció, hanem eltérő poszttranszlációs folyamatok is befolyásolják, így például az eltérő foszforilációs és glikolizációs folyamatok (Richardson és Creamer 1976, Chianese et al. 1993). Ezeket a fenotípusos variánsokat elektroforetikus technikákkal lehet elemezni. Az elmúlt években a tömegspektrometria módszerét párosítják egyéb technikákkal, így pl. HPLC-vel (high-performance liquid chromatography) (Neveu et al. 2002), vagy a 2DE-vel (two-dimensional electrophoresis), mely hatékony módszer a fehérje meghatározásra (Marletta et al. 2007).

A NORMÁL ALLÉLOK VIZSGÁLATA

Elsőként az A allélt (GeneBank Acc. No. AJ011018) ismerték meg. A polimorfizmus megismeréséhez a klónozás módszerét kombinálták szekvenálással (Roberts et al. 1992).

Az A1 allélt leukocitákból nyert genomális DNS vizsgálatával mutatták ki olasz kecskefajtából. PCR-RFLP módszert, SspI enzimet használtak a vizsgálat során, később szekvenálták is a DNS szakaszokat. A kilencedik exon 360 bp hosszúságú szekvenciáját dúsították fel az analízishez. Az A allél mellett egy új egy pontos mutációt is felfedeztek, ez lett az A1 allél. Az A1 allél kialakulásáért egy C>T kicserélődés felelős, a kilencedik exon 180. pontjában. Ez egy olyan csendes allélváltozat, amely nem okoz változást a fehérjeláncban (Cosenza et al. 2005).

Ez a pontmutáció más fajokban is előfordulhat, ilyen például a tehén *Bos taurus* (GeneBank Acc. No. M55158), a juh *Ovis aries* (GeneBank Acc. No. X79703), a vízibivaly *Bubalus bubalis* (GeneBank Acc. No. AJ055165), vagy a háziasított jak *Bos grunniens* (Gene

Bank Acc. No. AF194985). Az A1 allél gyakorisága a Nápoly mellől származó állományban 0,23 volt, és megfelelt a Hardy-Weinberg egyensúlynak (Cosenza et al. 2005).

A kecske fajban néhány variánsnak nem ismert mai napig a DNS szekvenciája, csak a fehérjelánc aminosav-sorrendje. Ilyen a B allél (Mahé és Grosclaude 1993) és a D allél (Galliano et al. 2004).

A B fehérje variáns izoelektromos fókuszálással (IEF) azonosították kreol kecskefajtában, a variáns kódoló DNS szekvencia jelenleg nem ismert (Mahé és Grosclaude 1993).

A β -kazein fehérje polimorfizmusát RP-HPLC/MSMS technológia alkalmazásával Neveu et al. (2002) vizsgálták, és hangsúlyozták a poszttranszlációs folyamatok fontosságát. Egy új fehérjevariáns fedeztek fel, a CSN2 C variáns, melynek leírta foszforilációs mintázatát peptid tömegspektrum-alapú ujjenyomat-felvételi technikával. A C variáns az A-tól egy aminosavban különbözik, a 177-es pozícióban egy Ala>Val kicserélődés történt. A kecske kazein fehérje foszforilációs mintázata nagy homológiát mutat a tehén CSN2 fehérje foszforilációs mintájával.

A C allél további gyors, nagy egyedszámú genotipizálását tette lehetővé az újonnan megismert LightCycler analízis. A fluoreszcens rezonancia energia-átvitelen alapuló vizsgálat a C allélt választja el az A-tól – ahol az A magában foglalja az A, A1, E, 0 és a 0' genotípusokat. A CSN2 C allél domináns volt a barna és világos cseh rövidszőrű kecskefajtákban.

Az A allél gyakoribb afrikai és indiai fajtákban, a C allél gyakoribb olasz és török fajtákban (Sztankóová et al. 2008).

A β -kazein D variánsát azonosították az olasz argentata dell'Etna kecskefajtából. Az RP-HPLC és az ESI-MS technikát alkalmazva a CSN2 C variáns fehérjétől tudtak elkülöníteni egy új változatot, amelyet D-nek neveztek el. Az új változatot egy aminosav-csere hozta létre, a 207-es pontban Val>Asn szubsztitúció, amely két foszforilációs szintet is mutat: öt vagy hat foszfátcsoport kapcsolódhat hozzá (Galliano et al. 2004).

Az E allélt az észak-olasz frisa kecskefajtából detektálták PCR-SSCP segítségével. Az E allél előfordulása más kecskefajtában eddig nem ismert. A 7-es exon 370-es pozíciójában egy A>C kicserélődés hozza létre. Gyakorisága igen alacsony, 0,079 volt a frisa állományban (Caroli et al. 2006).

A NULLÁS ALLÉLOK VIZSGÁLATA

Számos génnél ismert olyan allélváltozat, melynek jelenlétében jelentősen csökken vagy eltűnik az általa kódolt fehérje. Sok esetben a problémát, változást egy pontmutáció idézi elő, mely pontmutáció egy korai stop kodont eredményez. Ennek eredményeként csökkent mennyiségű mRNS termelődik – átugorva az exont –, mely a hibás kodont tartalmazza (Persuy et al. 1999).

A nullás allél első detektálása fehérje szinten Mahé és Grosclaude (1993) nevéhez fűződik. Guadelupe szigetéről származó kreol kecskék β -kazein fehérje polimorfizmusát izoelektromos fókuszálással (IEF) azonosították (Mahé és Grosclaude 1993). Northern blot ana-

lizissal megmutatták a teljes emlőből származó RNS mennyiségben, hogy a 0/0 genotípusú egyedek mRNS szintje mindössze 5% volt az AA genotípusú egyedekhez képest (Valentine 1998).

A 0' allélváltozatot egy tranzíció (Ramunno et al. 1995), a 0 allélváltozatot egy deléció hozta létre (Persuy et al. 1999). Az mRNS mennyisége a mutációknak köszönhetően a 0-ás allél hatására századára, a 0'-es allél hatására tizedére csökkent a normál tejhez képest (Ramunno et al. 1995, Persuy et al. 1999). A két nullás allélt az határozza meg, hogy a tranzíció és deléció idő előtti stop kodont eredményezett az 58-as (Persuy et al. 1999) és a 182-es pozícióban (Ramunno et al. 1995).

Olasz kecskefajtában AS-PCR-rel állapították meg a CNS2 A és 0' allél jelenlétét az állatokban. Az allélváltozatot a 7-es exon 182. kodonjában történt C>T tranzíció okozza, mely egy idő előtti stop kodont eredményezett az átírási folyamatban. A stop kodon hatására a β -kazein fehérje 207 aminosav helyett csak 166 aminosavból áll (Ramunno et al. 1995).

A 0-ás allélváltozatot szintén a 7-es exonon történő egyetlen nukleotid deléció határozza meg. A 7-es exon 16–19-es négy adenin nukleotidja közül egy törlődött (Persuy et al. 1999). Az összehasonlító szekvencia elemzés – a CSN2 0 és a CSN2 A – megmutatta, hogy mindkét allél egyforma méretű, de a nukleotid deléció a 7-es exon 5'-s végén egy korai stop kodont eredményez. A real-time PCR megmutatta, hogy az mRNS mennyisége is jóval kevesebb a nullás allélú gént változat stop kodonja miatt (Persuy et al. 1999).

A kecskeszekvenciák promotor régióját összehasonlítva más SNP-k is megtalálhatóak.

Az egyik a 1538-as pozícióban A>G kicserélődés, amelyet már leírtak Pappalardo et al. (1997). A másik a 1311-es pozícióban T>C (Cosenza et al. 2007).

A T nukleotid az 1311-es pontban és az A nukleotid az 1538-as pontban nem csak a kecske *Capra hircus* faj promotor (GeneBank Acc. No. AJ011018, DQ673920, DQ673919, AY834229, AY398686, M90559) régiójában, hanem több más állatfajban is megtalálható, ilyen például a juh *Ovis aries* (GeneBank Acc. No. X79703), a vízbivaly *Bubalus bubalis* (GeneBank Acc. No. AY352050), a szarvasmarha *Bos taurus* (GeneBank

Acc. No. AJ973327, U47012, M55158) és a jak *Bos grunniens* (GeneBank Acc. No. AF194986). Ez a szekvencia a gén ősi eredetét bizonyítja (Cosenza et al. 2007). Mutáció detektálása AS-PCR-rel történt a 1311T>C pontban (Cosenza 2007). A tranzíció – 1538-as pozícióban, A>G szubsztitúció-vizsgálata – PCR-RFLP-vel, MSE1 enzimmel történt (Pappalardo et al. 1997).

Zéró vagy csökkent β -kazein frakció jelent meg azoknak az állatoknak a tejében, melyek a 1311-es pontban a C allélt hordozták homo-, vagy heterozigóta formában. Ez a mutáció részt vesz a génműködést szabályozó folyamatokban, továbbá lehetséges, hogy kapcsoltságban áll az expresszió hiányával. Az 1311-es nukleotid ismerete jó lehetőség β -kazein fehérje mentes tej termelésére (Cosenza et al. 2007).

AZ ÖSSZES ALLÉL EGYÜTTES VIZSGÁLATA

A β -kazein gén A, C, és 0' allélok egyszerű elválasztását egy SSCP-PCR metodikával készítették el. Ezt a gyors genotipizálási módszert hét olasz kecskefajtában dolgozták ki. Az A és a C variáns csak genetikailag különbözik egymástól, a fehérjében nincs különbség. A szekvenciaelemzés megmutatta, hogy az ősi allél az A, a variáns pedig C. Az A allél nagyobb frekvenciájú volt néhány szelektált fajtában (pl. a szánen-táli vagy a camosciata). A bennszülött olasz fajtákban a C allél volt a leggyakoribb (pl. orobica, jonica, gargancia, cilentana, maltese). Homozigóta 0'/0' allélú állatot egyik fajtában sem detektáltak (Chessa et al. 2005).

Egyszerre legkevesebb hét allélt (A/A1/C/C1/E/0/0') választott el PCR-SSCP technikával Chessa et al. (2008). Továbbá még az A1-es allélhez hasonló csendes, C1 allélt is megismerték, mely DNS szinten igen, de fehérje szinten nem jelenik meg. A változást egy C>T tranzíció okozza, a kilencedik exon 180. nukleotidjában. A T nukleotid a 180. pozícióban minden egyedben megjelent, amelyben ott volt a CNS2 C mutáció, ezért lett az új variáns C1 (Chessa et al. 2008).

Az allélok és vizsgálati módszereik összefoglalása az 1. táblázatban látható.

1. táblázat

A kecske CSN2 gén polimorfizmusa

CSN2	Fehérjemódszer(1)	DNS módszer(2)	Publikálta(3)
A allél(4)	IEF	Klónozás és szekvenálás(15)	Roberts et al. (1992)
A1 allél(5)		PCR-RFLP	Cosenza et al. (2005)
B allél(6)			Mahé és Grosclaude (1993)
C allél(7)	RP-HPLC/MSMS	LightCycler Analízis(16)	Neveu et al. (2002), Sztankóová et al. (2008)
C1 allél(8)	RP-HPLC/ESI-MS	PCR-SSCP	Chessa et al. (2008)
D allél(9)			Gallianoet al. (2004)
E allél(10)		PCR-SSCP	Caroli et al. (2006)
0' allél(11)		AS-PCR	Ramunno et al. (1995)
0 allél(12)		Northern blot/RT-PCR	Persuy et al. (1999)
A/A1/C/C1/E/0/0' elválasztás(13)		PCR-SSCP	Chessa et al. (2008)
A/C elválasztás(14)		LightCycler Analízis(16)	Sztankóová et al. (2008)
SNP T>C p.1311		AS-PCR	Cosenza et al. (2007)
SNP A>G p.1538		PCR-RFLP	Cosenza et al. (2007)

Table 1: The polymorphism of the CSN2 gene in goat

Protein methods(1), DNA methods(2), Published(3), Allele A(4), Allele A1 (5), Allele B(6), Allele C(7), Allele C1(8), Allele D(9), Allele E(10), Allele 0'(11), Allele 0(12), Determination of the A/A1/C/C1/E/0/0' allelic variants(13), Determination of the A/C allelic variants(14), Cloning and sequencing(15), LightCycler Analysis(16)

ÖSSZEGZÉS

Az állattenyésztési és szelekciós programok létezése ma már elképzelhetetlen részletes genetikai háttér ismerete nélkül. Az egyre növekvő igények és a fejlődő ipari állattenyésztésben elengedhetetlen alapvető feltétel az állományok tejtermelési és tejminőségi mutatóinak ismerete, valamint pozitív irányba történő befolyásolása a genetika által. A genetikai háttér legalább annyira fontos tényező, mint a fajta vagy a termelési mód.

A kecsketej legnagyobb arányú fehérjefrakciója a β -kazein (Császár és Unger 2005).

Élelmiszeripari jelentősége a kazeineknek a sajt-készítési folyamatokban van. A kazeinek alkotják a tej micellás szerkezetét. Hiányában gyengébb minőségű és kevesebb sajt nyerhető a tejből (Wedholm et al. 2006).

Ugyanakkor a csökkent β -kazein frakció a tejben jó kiindulási pont lehet olyan tejtermékek előállításá-

ban, mely a tejfehérje allergiával rendelkezők számára is fogyasztható.

A tehén β -kazein gén legkevesebb 12 alléllal (A1, A2, A3, B, C, D, E, F, G, H1, H2, I) rendelkezik (Baranyi és Bősze 2009), míg a kecske esetében legkevesebb kilenc allél ismert, melyek közül hét (A, A1, B, C, C1, D, E) normál szintű β -kazeint eredményez a tejben. A két nullás allél a 0' (Ramunno et al. 1995) és a 0 (Persuy et al. 1999) esetében a β -kazein mennyisége tizedére, illetve századára csökken a tejben, így ezen allélok detektálása egy állományban kiemelkedően fontos lehet.

A szelekciós folyamatok a molekuláris genetikai nyújtotta lehetőségekkel irányítottabb termelést és nagyobb hozamokat eredményezhetnek a tejtermelésben és egyéb agrárgazdasági folyamatokban.

A genetikai variánsok ismerete elősegítheti a tejtermelés minőségi és mennyiségi tulajdonságainak tervezhetőségét, javulását (Bevilacqua et al. 2001).

IRODALOM

- Aschaffenburg, R.–Drewry, J. (1959): New procedure for the routine determination of the various non-casein proteins of milk. 15th International Dairy Congress. London 3: 1631–1637.
- Baranyi M.–Bősze Zs. (2009): A tehén- és a juhtej összetevőinek, s azok variánsainak összehasonlítás. A tej szerepe a humán táplálkozásban. 217–253.
- Bevilacqua, C.–Martin, P.–Candalh, C.–Fauquant, J.–Piot, M.–Roucaurol, A. M.–Pilla, F.–Heyman, M. (2001): Goats' milk of defective alpha(s1)-casein genotype decreases intestinal and systemic sensitization to beta-lactoglobulin in guinea pigs. *Journal of Dairy Research*. 68. 2: 217–227.
- Bindels, J. G.–Hooijer, M. (2000): Allergens: latest developments, newest techniques. *Bulletin of the International Dairy Federation*. 351: 31–32.
- Boulanger, A.–Grosclaude, F.–Mahé, M. F. (1984): Polymorphisme des caseines aS1 et aS2 de la chèvre (*Capra hircus*). *Genetics Selection Evolution*. 16. 2: 157–176.
- Caroli, A.–Chiatti, F.–Chessa, S.–Rigagnese, D.–Bolla, P.–Pagnacco, G. (2006): Focusing on the goat casein gene complex. *Journal Dairy Science*. 89. 8: 3178–3187.
- Chessa, S. E.–Budelli, E.–Chiatti, F.–Cito, A. M.–Bolla, P.–Caroli, A. (2005): Predominance of β -casein (CSN2) C allele in goat breeds reared in Italy. *Journal Dairy Science*. 88. 5: 1878–1881.
- Chessa, S.–Rignanes, D.–Küpper, J.–Pagnacco, G.–Erhardt, G.–Caroli, A. (2008): Short communication: the beta-casein (CSN2) silent allele C1 is highly spread in goat breeds. *Journal Dairy Science*. 91. 11: 4433–4436.
- Chianese, L.–Garro, G.–Nicolai, M. A. (1993): The nature of b-casein heterogeneity in caprine milk. *Le Lait*. 73. 5: 533–547.
- Cosenza, G.–Pauciullo, A.–Gallo, D.–Di Berardino, D.–Ramunno, L. (2005): A SspI PCR-RFLP detecting a silent allele at the goat CSN2 locus. *Journal of Dairy Research*. 72. 4: 456–459.
- Cosenza, G.–Pauciullo, A.–Colimoro, L.–Mancusi, A.–Rando, A.–Di Berardino, D.–Ramunno, D. (2007): An SNP in the goat CSN2 promoter region is associated with the absence of b-casein in milk. *Animal Genetics*. 38. 6: 655–658.
- Császár G.–Unger A. (2005): A minőségi tejtermelés alapjai. Magyar Tejgazdasági Kísérleti Intézet. Mosonmagyaróvár. 1–46.
- Crittenden, R. G.–Bennett, L. E. (2005): Cow's Milk Allergy: A Complex Disorder. *Journal of the American College of Nutrition*. 24. 6: 582S–591S.
- Galliano, F.–Saletti, R.–Consolo, V.–Foti, S.–Marletta, M.–Bordonaro, S.–D'Urso, G. (2004): Identification and characterization of a new b-casein variant in goat milk by high-performance liquid chromatography with electrospray ionization mass spectrometry and matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 18. 17: 1972–1982.
- Grosclaude, F.–Mahé, M. F.–Brignon, G.–Di Stasio, L.–Jeunet, R. (1987): A Mendelian polymorphism underlying quantitative variations of goat aS1-casein. *Genetics Selection Evolution*. 19. 4: 399–412.
- Kukovics S.–Unger A.–Bakos E.–Szakály S. (2009): A tej és tejtermékek jelentősége. A tej szerepe a humán táplálkozásban. 19–34.
- Mahé, M. F.–Grosclaude, F. (1989): The aS1-CnD another allele associated with a decreased synthesis rate at the caprine aS1-casein locus. *Genetique, Selection et Evolution*. 21: 113–117.
- Mahé, M. F.–Grosclaude, F. (1993): Polymorphism of b-casein in the Creole goat of Guadeloupe: evidence for a null allele. *Genetique, Selection et Evolution*. 25. 5: 403–408.
- Marletta, D.–Criscione, A.–Bordonaro, S.–Guastella, A. M.–D'Urso, G. (2007): Casein polymorphism in goat's milk. *Lait*. 87. 6: 491–504.
- Neveu, C.–Mollé, M. J.–Martin, P.–Léonil, J. (2002): Heterogeneity of caprine beta-casein elucidated by RP HPLC/MS: genetic variants and phosphorylations. *Journal of Protein Chemistry*. 21. 8: 557–567.
- Pappalardo, M.–Rando, A.–Di Gregorio, P.–Masina, P.–Ramunno, L. (1997): A MseI RFLP in the 5' DNA region of the goat b-casein gene. *Animal Genetics*. 28: 242.
- Persuy, M. A.–Printz, C.–Medrano, J. F.–Mercier, J. C. (1999): A single nucleotide deletion resulting in a premature stop codon is associated with marked reduction of transcripts from a goat beta-casein null allele. *Animal Genetics*. 30. 6: 444–451.
- Ramunno, L.–Mariani, P.–Pappalardo, M.–Rando, A.–Capuano, M.–Di Gregorio, P.–Cosenza, G. (1995): Un gene ad effetto maggiore sul contenuto di caseina nel latte di capra. in *Proc. 11th ASPA National Congress*. Grado. Italy. 186–186.
- Richardson, B. C.–Creamer, L. K. (1976): Comparative micelle structure v. the isolation and characterization of the major ovine caseins. *NZ Journal of Dairy Science Technology*. 11. 1: 46–53.

- Roberts, B.–Di Tullio, P.–Vitale, J.–Hehir, K.–Gordon, K. (1992): Cloning of the goat *b-casein* encoding gene and expression in transgenic mice. *Gene*. 121. 2: 255–262.
- Sztankóová, Z.–Kysol'ová, I.–Kott, T.–Kottová, E. (2008): Technical note: Determination of the C allele of CSN2 in Czech dairy goat breeds using LightCycler analysis. *Journal Dairy Science*. 91. 10: 4053–4057.
- Valentine, C. R. (1998): The association of nonsense codons with exon skipping. *Mutation Research*. 411. 2: 87–117.
- Wedholm, A.–Larsen, L. B.–Lindmark-Månsson, H.–Karlsson, A. H.–Andrén, A. (2006): Effect of protein composition on the cheese-making properties of milk from individual dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 89. 9: 3296–3305.