

Сельскохозяйственный журнал. 2023. № 4 (16). С. 153-164
Agricultural journal. 2023; 16 (4). P. 153-164

Зоотехния и ветеринария

Научная статья
УДК 636.32/.38.033
DOI 10.48612/FARC/2687-1254/015.4.16.2023

ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ШИРИНОЙ ГРУДИ У ОВЕЦ ПОРОДЫ РОССИЙСКИЙ МЯСНОЙ МЕРИНОС

**Александр Юрьевич Криворучко, Елена Юрьевна Сафарян,
Анастасия Александровна Каниболоцкая, Валерия Александровна Степаненко**
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Северо-Кавказский
федеральный научный аграрный центр», 356241, Россия, Ставропольский край, Михай-
ловск, ул. Никонова, д. 49. E-mail: info@fnac.center

Аннотация. Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS, Genome- Wide Association Study) в последнее время широко применяется в области генетики и селекции сельскохозяйственных животных. Исследования направлены на выявление вариантов в геномных локусах, связанных с определёнными признаками в популяции, в частности на выявление ассоциаций между распространёнными однонуклеотидными полиморфизмами (single nucleotide polymorphism, SNP) и продуктивными качествами у животных. В работе представлены результаты исследований, посвящённых поиску однонуклеотидных замен и генов-кандидатов, связанных с шириной груди у баранчиков породы российский мясной меринос. Объектом исследования служили клинически здоровые животные ($n = 50$). Экспериментальная работа проводилась в СПК «Племенной завод Вторая Пятилетка» Ипатовского района Ставропольского края. Генотипирование животных выполнялось с использованием Ovine Infinium HD BeadChip 600K согласно протоколу производителя. Контроль качества генотипирования проводился с использованием программного обеспечения PLINK V.1.07. Для картирования SNP использовали сборку генома *Ovis_Aries_3.1*. В результате проделанных исследований нами обнаружено 13 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с шириной груди у годовалых баранчиков. Локализованы полиморфизмы на 18, 3, 16, 6, 1, 2, 4 хромосомах. Определение местоположения замен даёт возможность обнаружить 11 генов-кандидатов (*LINGO1*, *ANKS1B*, *ENSOARG00000006105*, *CFI*, *USP33*, *IFI44*, *ENSOARG00000025572*, *TMPRSS15*, *ARHGEF26*, *ENSOARG00000014626*, *UPP1*), связанных с шириной груди. Белковые продукты генов участвуют в важных внутриклеточных и физиологических процессах. Дальнейшие исследования позволят подтвердить влияния предложенных генов-кандидатов на фенотип, а также детально рассмотреть их структуры с целью изучения мутаций, вызывающих изменения фенотипа у баранчиков породы российский мясной меринос.

Ключевые слова: овцеводство, ширина груди, мясная продуктивность, российский мясной меринос, полногеномный поиск ассоциаций, однонуклеотидные замены, ген.

Для цитирования: Криворучко А. Ю., Сафарян Е. Ю., Каниболоцкая А.А., Степаненко В. А. Гены-кандидаты, связанные с шириной груди у овец породы российский мясной меринос // Сельскохозяйственный журнал. 2023. № 4 (16). С.153-164.

DOI 10.48612/FARC/2687-1254/015.4.16.2023

Zootechny and veterinary science

Original article

CANDIDATE GENES ASSOCIATED WITH CHEST WIDTH IN THE RUSSIAN MEAT MERINO SHEEP

Aleksandr Y. Krivoruchko, Elena Y. Safarian, Anastasiia A. Kanibolotskaia, Valeriia A. Stepanenko

Federal State Budgetary Scientific Institution “North Caucasus Federal Agricultural Research Centre”, Russia, Stavropol Territory, Mikhailovsk. Nikonova St., 49. E-mail:info@fnac.center

Abstract. Genome-Wide Association Study (GWAS) has recently been widely used in the field of genetics and selective breeding of farm animals. Researches are aimed at identifying variants in genomic loci, which are associated with specific traits in a population, in particular, identifying associations between common single nucleotide polymorphisms (SNPs) and productive traits in animals. The paper presents the results of studies that are devoted to the search for single nucleotide substitutions and candidate genes, which are associated with chest width in young rams of the Russian Meat Merino breed. The object of the research was clinically healthy animals ($n = 50$). The experimental work was carried out in the agricultural production co-operative “Plemennoi Zavod Vtoraia Piatiletka” in the Ipatovsky District of the Stavropol Territory. Animal genotyping was performed with the use of Ovine Infinium HD BeadChip 600K according to the manufacturer's protocol. Quality control of genotyping was carried out with the use of PLINK V.1.07 software. The genome assembly Ovis_Aries_3.1 was used for SNP mapping. As a result of our research, we discovered 13 single nucleotide polymorphisms, which were associated with chest width in one-year-old rams. Polymorphisms were localized on chromosomes 18, 3, 16, 6, 1, 2, 4. Determining the location of the substitutions allowed us to identify 11 candidate genes (*LINGO1*, *ANKS1B*, *ENSOARG00000006105*, *CFI*, *USP33*, *IFI44*, *ENSOARG00000025572*, *TMPRSS15*, *ARHGEF26*, *ENSOARG00000014626*, *UPP1*), which were associated with chest width. Protein products of genes are involved in important intracellular and physiological processes. Further studies will confirm the influence of the proposed candidate genes on the phenotype, as well as examine their structures in detail in order to study mutations, which cause changes in the phenotype in the Russian Meat Merino young rams.

Keywords: sheep breeding, chest width, meat productivity, Russian Meat Merino, genome-wide association study, single nucleotide substitutions, gene.

For citation: Krivoruchko A. Y., Safarian E. Y., Kanibolotskaia A.A., Stepanenko V. A. Candidate genes associated with chest width in the Russian Meat Merino sheep // Agricultural Journal. 2023. No. 4 (16). P.153-164. DOI 10.48612/FARC/2687-1254/015.4.16.2023

Введение. Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) является современным инструментом идентификации геномных локусов, связанных с различными признаками у животных. Метод широко применяется в генетике человека и животных. Много лет наблюдается увеличение научных работ, что свидетельствует о его перспективности [1].

Овцеводство считается одним из важных отраслей сельского хозяйства, а баранина – популярным экологически чистым продуктом. С использованием полногеномного анализа ассоциаций в геноме овец были обнаружены локусы, связанные с показателями мясной, шёрстной, а также молочной продуктивностью [2]. В 2016 году учёные исследовали выборку из 10 000 овец, что позволило обнаружить около 70 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с мясной продуктивностью, входящих в состав 23-х локусов [3]. В 2022 году учёными была создана Платформа GWAS-MAP ovis, содержащая около 34 миллионов ассоциаций для 80 различных признаков, ассоциированных с мясной продуктивностью у овец. Данная платформа интересна учёным, работающим в области генетики овец, селекционерам для выбора аллелей, связанных с экономически важными признаками, а также перспективных маркеров для селекции [4].

Всё чаще становятся актуальными исследования, направленные на поиск ассоциаций для показателей, определяющих особенности телосложения. Ширина груди считается важным промером, применяемым для экстерьерно-конституциональных характеристик животных. Для проведения полногеномного поиска ассоциаций с параметром «ширина груди» нами выбрана порода российский мясной меринос. Овцы исследуемой породы характеризуются хорошей конституцией, живой массой, достигающей 100 кг, убойным выходом у овец, составляющим 46 %, высоким коэффициентом мясности. У мясных мериносов больше мышечных волокон, они тоньше, в связи с этим мраморность мяса выше [5].

Цель исследования – при помощи полногеномного поиска ассоциаций выявить новые гены-кандидаты, влияющие на ширину груди баранчиков в 12-месячном возрасте породы российский мясной меринос.

Материал и методы исследований. Исследования проводились на базе лабораторий Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства (ВНИИОК) – филиала ФГБНУ «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр», Сколковского института науки и технологий «Сколтех», научно-диагностического и лечебного ветеринарного центра ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», племенного завода «Вторая Пятилетка» Ставропольского края. Объектом исследований являлись баранчики породы российский мясной меринос в 12-месячном возрасте ($n = 50$). Животные были клинически здоровы. Подбор групп баранчиков происходил при максимально одинаковых условиях, влияющих на генотип (стадо, условия содержания, рацион кормления). Живая масса определялась путём индивидуального взвешивания с точностью до 0,1 кг с использованием весов Эльтон (Ск) – 150 (Волгоградский Завод Весоизмерительной Техники, Россия). Живая масса перед убоем определялась после суточной голодной выдержки. Доступ к воде был ограничен за 2 часа до убоя.

Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови, взятой в асептических условиях из яремной вены, с использованием набора PureLink Genomic DNA MiniKit (Invitrogen Life Technologies, США) в соответствии с протоколом производителя. Генотипирование животных выполнялось с использованием Ovine Infinium HD BeadChip 600K (Illumina, США) согласно протоколу производителя. Первичную обработку ре-

зультатов генотипирования выполняли с использованием программного обеспечения Genome Studio 2.0 (Illumina, США). Контроль качества генотипирования проводился с использованием программного обеспечения PLINK V.1.07. В обработку данных включили образцы с показателем количества выявленных SNP (call rate) больше 0,95. Из анализа исключили SNP с частотой минорных аллелей (MAF – minor allele frequency) меньше 0,01, частотой потерянных генотипов (missing genotype) больше 0,1. С положительным результатом контроль качества генотипирования прошли 49 образцов. Из 606 006 ОНП для дальнейшего анализа использовали 559 721 полиморфизмов. Полногеномный поиск ассоциаций выполняли с использованием программного обеспечения PLINK V.1.07. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Визуализацию и построение графиков производили с применением пакета «QQman» на языке программирования R. Поиск генов-кандидатов осуществлялся среди ближайших генов, расположенных на расстоянии, не превышающем 250 000 п.н. (половина сантиморганиды) от анализируемых SNP. Для картирования SNP использовали сборку генома *Ovis_Aries_3.1*. Аннотирование генов выполняли с использованием геномного браузера Ensembl (www.ensembl.org).

Результаты исследований и их обсуждение. В результате проведения полногеномного поиска ассоциаций для показателя «ширина груди» было выявлено 13 однонуклеотидных полиморфизмов, преодолевших порог достоверности (рисунок 1).

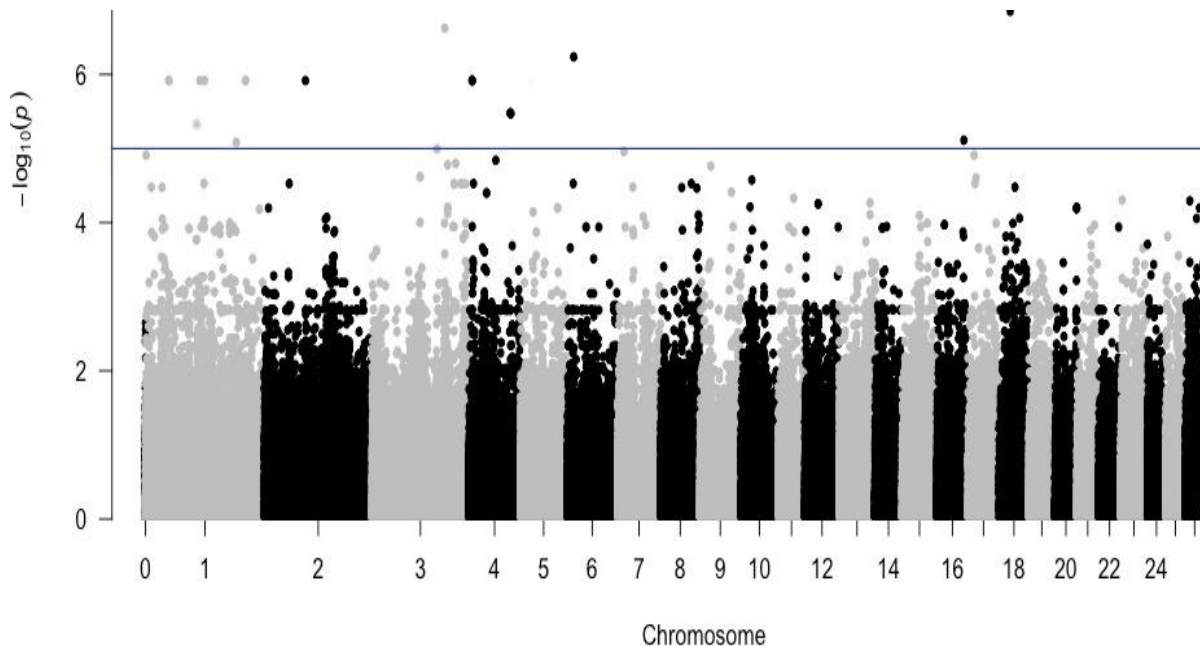


Рисунок 1. Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для обнаруженных мутаций, достоверно связанных с показателем по всему геному у овец породы российский мясной меринос

Результаты оценки распределения достоверностей различий по хромосомам отражены на квантиль-квантиль графике. Начиная с $-\log_{10}(p) > 5$ наблюдается отклонение от теоретически ожидаемого распределения в случае подтверждения нулевой гипотезы (рисунок 2).

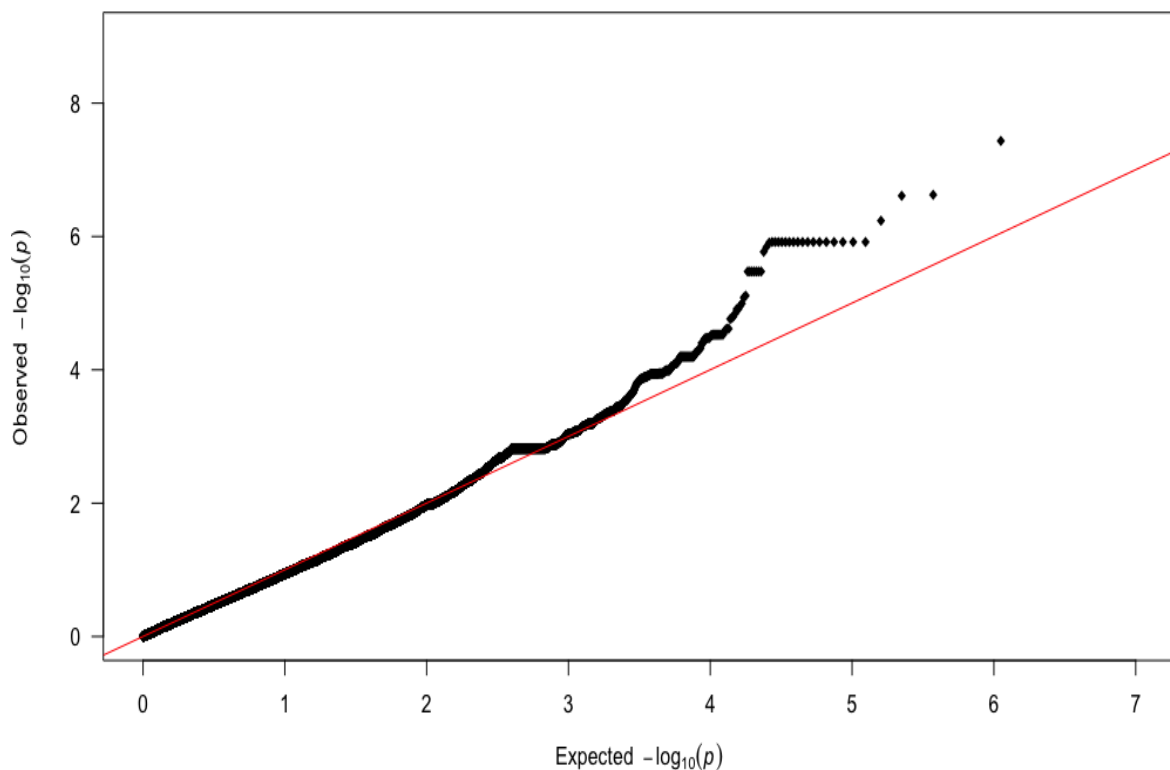


Рисунок 2. Q-Q график, демонстрирующий отклонение от нулевой гипотезы. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных мутаций

Мутации, имеющие достоверные ассоциации с изучаемым показателем фенотипа, применялись для поисков генов-кандидатов. В области экзона расположены 4 мутации, в интронных областях белок-кодирующих генов локализируются 4 замены. Пять мутаций обнаружены на разном расстоянии от генов в диапазоне, не превышающем критерий отбора от 2 358 п.н. по 100 457 п.н. (таблица 1).

На хромосоме 18 расположен однонуклеотидный полиморфизм rs400011891 на расстоянии 29 094 п.н. от гена *LINGO1* (leucine rich repeat and Ig domain containing 1). Расположен ген *LINGO1* в плазматической мембране, предположительно активен во внеклеточном матриксе и внеклеточном пространстве, вовлечён в аутосомно-рецессивную несиндромную умственную отсталость и глаукому. Ген *LINGO1*, богатый лейцином повтор и домен Ig, содержащий 1, представляет собой ген, кодирующий белок. Заболевания, связанные с геном *LINGO1*, включают нарушение интеллектуального развития, аутосомно-рецессивный 64-й синдром и эссенциальный тремор. Среди связанных с ним путей – опосредованная рецептором NTR передача сигналов и регуляция ремоделирования цитоскелета актина цитоскелетом Rho GTPases. Важным паралогом этого гена выступает *LINGO2*, он является функциональным компонентом сигнального комплекса рецептора Nogo (RTN4R/NGFR) при активации RhoA, ответственным за некоторое ингибирование регенерации аксонов миелин-ассоциированными факторами. Ген *LINGO1*, являясь важным негативным регулятором дифференцировки олигодендроцитов и аксональной миелинизации, действует совместно с RTN4 и RTN4R в регу-

ляции подвижности клеток-предшественников нейронов во время развития коры. В работе F. Llorens было доказано, что ген *LINGO1* играет важную роль в дифференцировке олигодендроцитов во время развития мозга. Функции гена у овец не описаны.

Таблица

Характеристика однонуклеотидных замен,
связанных с шириной груди у овец породы российский мясной меринос

№	SNP	Хромосома: позиция	P	Аллель	Ген/расстояние до гена
1.	rs400011891	18:31767420	3.680e-08	C/T	<i>LINGO1</i> leucine rich repeat and Ig domain containing 1/intergenic variant 29 094 п.н.
2.	rs425391843	3:168446684	2.367e-07	T/C	<i>ANKS1B</i> ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing 1B/intron 14-15
3.	rs424202477	16:24163075	2.450e-07	C/T	<i>ENSOARG00000006105</i> /downstream gene variant 2 358 п.н.
4.	rs429465140	6:15717330	5.794e-07	T/C	<i>CFI</i> complement factor I/Exon 2
5.	rs421479573	1:53545710	1.209e-06	T/C	<i>USP33</i> ubiquitin specific peptidase 33/intron 22-23
6.	rs413077159	1:54595612	1.209e-06	G/A	<i>IFI44</i> interferon induced protein 44/intergenic variant 100 457 п.н.
7.	rs416671447	1:125910023	1.209e-06	T/C	<i>ENSOARG00000025572</i> Lin-cRNA/intergenic variant 68 122 п.н.
8.	rs416619535	1:137029012	1.209e-06	A/G	<i>TMPRSS15</i> transmembrane serine protease 15/Exon 13
9.	rs421122282	1:231576616	1.209e-06	G/A	<i>ARHGEF26</i> Rho guanine nucleotide exchange factor 26/intron 8-9
10.	rs403314041	1:231584661	1.209e-06	G/A	<i>ARHGEF26</i> Rho guanine nucleotide exchange factor 26/Exon 6
11.	rs430806148	2:94888872	1.209e-06	T/G	<i>ENSOARG00000014626</i> /Exon 8
12.	rs400144488	4:7578081	1.209e-06	C/T	<i>UPP1</i> uridine phosphorylase 1/intron 1-2
13.	rs416848975	4:7587823	1.209e-06	A/G	<i>UPP1</i> uridine phosphorylase 1/intergenic variant 9 468 п.н.

Учитывая биологическую важность гена *LINGO1*, необходимо дальнейшее исследование его влияния на продуктивные показатели животных [6].

На хромосоме 3 в интроне гена *ANKS1B* (ankyrin repeat and sterile a lpha motif domain containing 1B) локализуется мутация rs425391843. Этот ген кодирует многодоменный белок, преимущественно экспрессирующийся в головном мозге. Данный белок взаимодействует с предшественником бета-амилоидного белка (AbetaPP) и может играть роль в нормальном развитии мозга. Было доказано, что экспрессия этого гена повышается у пациентов с пре-В-клеточным острым лимфолейкозом, ассоциированным с транслокацией. Для этого гена описаны альтернативные варианты сплайсированных транскриптов, кодирующих различные изоформы, некоторые с различной субклеточной локализацией. Заболевания, связанные с *ANKS1B*, включают несовершенный остеогенез, менингиому IX типа и супратенториальную менингиому. Среди связанных с ним путей – дифференцировка эктодермы. Важным паралогом данного гена является *ANKS1A*. Ген *ANKS1B* участвует в регуляции взаимодействий белков нуклеоплазматической спирали в нейронах и трансформированных клетках, регулирует глобальный синтез белка путём изменения числа ядрышек. L. Zhang и компания предложили ген *ANKS1A* в качестве кандидата по росту и развитию у овец. Также было доказано, что ген *ANKS1A* связан с ростом, упитанностью и составом тела у овец. Имеющие данные гена *ANKS1B* позволяют рассматривать его как потенциальный маркер продуктивности для овец породы российский мясной меринос [7].

Замена rs424202477 расположена на 16-й хромосоме 2 358 п.н. от гена *ENSOARG00000006105*. Биологическая роль его не описана, но выявленная взаимосвязь с параметром «ширина груди» даёт возможность рассматривать ген как кандидата мясной продуктивности.

На хромосоме 6 выявлена мутация rs429465140, расположенная во 2-м экзоне гена *CFI* (complement factor I). Ген кодирует сериновую протеиназу, необходимую для регуляции каскада комплемента. Кодируемый препропротеин расщепляется с образованием как тяжелых, так и лёгких цепей, связанных дисульфидными связями с образованием гетеродимерного гликопротеина. Этот гетеродимер может расщеплять и инактивировать компоненты комплемента C4b и C3b и предотвращать сборку ферментов конвертазы C3 и C5. Дефекты в данном гене вызывают дефицит фактора комплемента I, аутомно-рецессивное заболевание, связанное с восприимчивостью к пиогенным инфекциям. Мутации в этом гене были связаны с предрасположенностью к атипичному гемолитико-уремическому синдрому, заболеванию, характеризующемуся острой почечной недостаточностью, микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией. Первичный гломерулонефрит с иммунными отложениями и возрастная дегенерация жёлтого пятна являются другими состояниями, связанными с мутациями этого гена. В своих исследованиях учёные выявили мутации гена *CFI*, связанные с развитием атипичного гемолитико-уремического синдрома 3-го типа, дефицитом фактора I и возрастной дегенерацией жёлтого пятна. По нашему мнению, ген *CFI* необходимо рассмотреть в качестве кандидата продуктивности у овец породы российский мясной меринос [8, 9, 10].

Замена rs421479573 расположена на 1-й хромосоме в интронной области гена *USP33* (ubiquitin specific peptidase 33). Этот ген кодирует деубиквитирующий фермент, участвующий в различных процессах, таких как дублирование centrosom, клеточная миграция и переработка бета-2-адренергического рецептора/ADRB2; участвует в миграции клеток посредством взаимодействия с внутриклеточным доменом ROBO1,

что приводит к регуляции передачи сигналов; играет роль в направлении комиссуральных аксонов через вентральную срединную линию нервной трубки зависимым от щели образом, возможно, опосредуя деубиквитинирование ROBO1; действует как регулятор передачи сигналов, связанных с рецептором G-белка (GPCR). Данный ген играет центральную роль в рециркуляции ADRB2 и ресенсибилизации после длительной стимуляции агонистами путём конститутивного связывания ADRB2. При диссоциации он переносится на транслоцированные бета-аррестины, что приводит к деубиквитинированию бета-аррестина и отделению от ADRB2. Это предполагает существование динамического обмена между ADRB2 и бета-аррестинами. Деубиквитинирует DIO2, тем самым регулируя регуляцию гормонов щитовидной железы. Опосредует деубиквитинирование как Lys-48, так и Lys-63-связанных цепей полиубиквитина. У овец функция гена *USP33* не описана. Учитывая биологическую важность гена *USP33*, необходимо дальнейшее исследование его влияния на продуктивные показатели животных [11].

На хромосоме 1 локализуется однонуклеотидная замена rs413077159 на расстоянии 100 457 п.н. от гена *IFI44* (interferon induced protein 44), участвующего в иммунном ответе. Транскрипт мРНК этого гена состоит из 4 последовательностей, полученных с помощью онлайн-инструмента GenBank. Сравнительный геномный анализ показывает, что *IFI44* содержит сайт связывания с гуанозин-5'-трифосфатом (GTP) и не имеет гомологии с GTPазами или G-белками. В 2022 году учёные провели секвенирование 100 образцов 10 различных пород овец. Обнаруженная в гене *IFI44* мутация с. 54413058 C > G была выбрана для генотипирования и популяционной генетической валидации. Результаты показали, что полиморфизм гена *IFI44* связан с признаками частичного иммунитета. Имеющие исследования гена *IFI44* позволяют рассматривать его как потенциальный маркер продуктивности [12].

На 1-й хромосоме обнаружена замена rs416671447 на расстоянии 68 122 п.н. от длинной межгенной некодирующей РНК (*lincRNA*) *ENSOARG00000025572*. Длинные межгенные некодирующие РНК не связаны с известными структурными образованиями, действуют как регуляторный фактор. Гены *lincRNA* менее эволюционно консервативны, чем гены, кодирующие белок. В частности, их экзоны, как правило, более дивергентны по сравнению с их промоторами и некоторыми короткими участками их последовательностей. Некодирующие РНК участвуют во многих биологических процессах и всё чаще рассматриваются как важные. Также в случае с белками именно общая структура молекулы придаёт им функцию. Участие *lincRNA* в биологических процессах организма позволяет отнести ген *ENSOARG00000026317* к потенциальным генам-кандидатам мясной продуктивности у овец [13].

На хромосоме 1 в гене *TMPRSS15* (transmembrane serine protease 15) выявлена замена rs 416619535. Мутация расположена в кодирующей области. Ген кодирует фермент, превращающий профермент поджелудочной железы трипсиноген в трипсин, активирующий другие проферменты, включая химо трипсиноген и прокарибосипептидазы. Белок-предшественник расщепляется на 2 цепи, образующие гетеродимер, связанный дисульфидной связью. Этот белок – член семейства пептидаз трипсина. Мутации в данном гене вызывают дефицит энтерокиназы, нарушение всасывания, характеризующееся диареей и неспособностью к размножению [14].

На хромосоме 1 в гене *ARHGEF26* (Rho guanine nucleotide exchange factor 26) обнаружены 2 мутации, rs421122282 (интрона 8-9) и rs403314041 (экзон 6). Ген *ARHGEF26* кодирует члена семейства Rho-guanine nucleotide exchange factor (Rho-GEF). Эти белки регулируют Rho GTPases, катализируя обмен GDP на GTP. Кодированный бе-

лок специфически активирует RhoG и играет роль в стимулировании макропиноцитоза. Недостаточная экспрессия кодируемого белка может быть прогностическим маркером химиорезистентного заболевания. Для данного гена наблюдались альтернативные варианты сплайсированных транскриптов, кодирующих несколько изоформ. У овец функция гена *ARHGEF26* не описана. Необходимо провести дальнейшее исследование его влияния на продуктивные показатели животных [15].

На 2-й хромосоме выявлена мутация rs430806148, расположенная в кодирующей области гена *ENSOARG00000014626*. Несмотря на то, что биологическая роль гена не описана, считаем необходимым изучить и использовать его в качестве маркера продуктивности.

На 4-й хромосоме в интронной области гена *UPP1* (uridine phosphorylase 1) обнаружена однонуклеотидная замена rs400144488, а также на расстоянии 9 468 п.н. от него выявлена замена rs416848975. Ген *UPP1* кодирует уридинфосфорилазу, фермент, катализирующий обратимое фосфорилирование уридина (или 2'-дезоксинуридина) до урацила и рибоза-1-фосфата (или дезоксирибоза-1-фосфата). Кодируемый фермент функционирует при деградации и спасении пиримидиновых рибонуклеозидов. Экспрессия *UPP1* ассоциирована с множеством злокачественных опухолей, включая колоректальный рак, рак молочной железы, рак поджелудочной железы и карцинома щитовидной железы. У овец функция гена не изучалась. Необходимо провести дополнительные исследования для рекомендации гена *UPP1* в качестве кандидата продуктивности у овец российский мясной меринос [16].

Заключение. В ходе проделанной работы выявлены достоверные ассоциации между шириной груди и 13-тью однонуклеотидными полиморфизмами, расположенные на хромосомах 18, 3, 16, 6, 1, 2, 4 у овец породы российский мясной меринос. По нашему мнению, выявленные полиморфизмы могут быть предложены в качестве маркеров продуктивности для селекции овец. Однако связь SNP с экстерьерными показателями необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях. Определение местоположения замен позволило выявить 11 генов-кандидатов (*LINGO1*, *ANKS1B*, *ENSOARG00000006105*, *CFI*, *USP33*, *IFI44*, *ENSOARG00000025572*, *TMPRSS15*, *ARHGEF26*, *ENSOARG00000014626*, *UPP1*), связанных с шириной груди у овец породы российский мясной меринос. Функциональные и структурные особенности генов разнообразны. Дальнейшие исследования должны быть направлены на подтверждения связи предложенных генов-кандидатов на фенотип овец, а также на изучение структуры генов для выявления новых однонуклеотидных замен.

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Список источников

1. 10 лет открытия GWAS: биология, функция и перевод / М. Visscher, R. Wray, Q. Zhang, et. al // Am. J. Hum. Ген. 2017. V. 101 (1). P. 5–22. Doi:10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
2. Обзор геномных областей и генов-кандидатов, связанных с экономически важными признаками производства и размножения у овец (*Ovis aries*) / G. Gebreselassie, H. Berihulay, L. Jiang et. al. // Животные. 2019. V. 10. № 1. P. 33–38. doi.org/10.3390/ani10010033.

3. Детальное фенотипирование идентифицирует гены с плейотропным действием на состав тела / S. Bolormaa, B. Hayes, J. Pethick et al. // BMC Геномика. 2016. V.17 (1). P.202-222. doi:10.1186/s12864-016-2538-0. 10.1186/s12864-016-2538-0.
4. Платформа GWAS-MAP|ovis для хранения и анализа результатов полногеномных ассоциативных исследований овец. А.В. Кириченко, А.С. Злобин, Т.И. Шашкова и др. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2022. № 26 (4). С. 378–384. doi 10.18699/VJGB-22-46body composition.
5. Временный порядок и условия проведения бонитировки племенных овец породы российский мясной меринос. Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. 2017. № 2. (10). С. 16–23.
6. Анализ развития экспрессии белка Lingo-1/Lern1 в мозге мыши: взаимодействие его внутриклеточного домена с Myt1l/F. Llorens, V. Gil, S. Iraola et al. // Лауро Сумой. 2008. V.68 (4). П. 521-41.doi: 10.1002/dneu.20607.
7. Multiple-trait QTL mapping and genomic prediction for wool traits in sheep/ S. Bolormaa, A. Swan, D. Brown et. al. // Genetics Selection Evolution. 2017. T.15. V.49(1). P.62-74. doi: 10.1186/s12711-017-0337-y.
8. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome / J. Caprioli, M. Noris, S. Brioschi et. al. // Blood. 2006. V.108. P. 1267-1279. [PubMed: 16621965]. doi.org/10.1182/blood-2005-10-007252.
9. Molecular characterization of homozygous hereditary factor I deficiency / G. Baracho, V. Nudelman, L. Isaac et. al. // Clin. Exp. Immun. 2003. V.131. P. 280-286. doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02077.x.
10. Rare genetic variants in Tunisian Jewish patients suffering from age-related macular degeneration/ E. Pras, D. Kristal, N. Shoshany et. al. // Med. Genet. 2015. V. 52. P. 484-492. doi.org/10.3390/genes10100825.
11. Reduced Expression of Deubiquitinase USP33 Is Associated with Tumor Progression and Poor Prognosis of Gastric Adenocarcinoma / Y. Chen, X. Pang, L. Ji et. al. // Med Sci Monit. 2018. V. 24. P.3496–3505. doi: 10.12659/MSM.908075.
12. Whole-genome resequencing reveals molecular imprints of anthropogenic and natural selection in wild and domesticated sheep / D. Zhang, X. Zhang, F. Li et. al. // Zool Res. 2022. T.18. V.43(5). P. 695–705. doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2022.124.
13. Chang H. Review long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease/ P. Batista, K. Wang, H. Chang et. al. // Cell. 2013. V. 152. P.1298-1307. doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.012.
14. Enterokinase deficiency with novel TMPRSS15 gene mutation masquerading as acrodermatitis enteropathica / Y. Chen, Z. Li, C. Liu et. al. // Pediatr Dermatol. 2023. V. 40(2). P.389-391. doi.org/10.1111/pde.15197.
15. Vion A., Loirand G. ARHGEF26: a new player in vascular endothelial growth factor receptor 2 trafficking // Cardiovasc Res. 2022. V.118(13), P. 2735–2736. doi.org/10.1093/cvr/cvac149.
16. Uridine phosphorylase 1 is a novel immunerelated target and predicts worse survival in brain glioma/ J. Wang, S. Xu, W. Lv et al. // Cancer Med. 2020. V. 9(16). P.5940-5947. doi.org/10.1002/cam4.3251.

References

1. Visscher M, Wray R., Zhang Q., et. al 10 years of GWAS discovery: biology, function, and translation. // *Am. J. Hum. Genet.* 2017; 101(1): P. 5-22. DOI 10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
2. Gebreselassie G, Berihulay H., Jiang L, et. al. Review on Genomic Regions and Candidate Genes Associated with Economically Important Production and Reproduction Traits in Sheep (*Ovis aries*). *Animals.* 2019;10(1), P. 33-38. <https://doi.org/10.3390/ani10010033>.
3. Bolormaa S, Hayes B, Julius W, et. al Detailed phenotyping identifies genes with pleiotropic effects on body composition. *BMC Genomics.* 2016;17(1), P. 202-222. doi:10.1186/s12864-016-2538-0. 10.1186/s12864-016-2538-0.
4. Kirichenko A, Zlobin A, Shashkova T, et. al The GWAS-MAP|ovis platform for aggregation and analysis of genome-wide association study results in sheep. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding* 2022; 26(4) P. 378-384. DOI 10.1186/s12864-016-2538-0.
5. Selionova M, Shumaenko S, Efimova N, Surov A, Bobryshov S, Temporary procedure and conditions for the assessment of breeding sheep of the Russian meat merino breed. Collection of scientific works of the All-Russian Research Institute of Sheep and Goat Breeding. 2017. No. 2. (10). P. 16–23.
6. Llorens F, Gil V, Iraola S, et. al. Developmental analysis of Lingo-1/Lern1 protein expression in the mouse brain: interaction of its intracellular domain with Myt1l // *Developmental Neurobiology.* 2008. V.68 (4). P. 521-41. doi: 10.1002/dneu.20607.
7. Multiple-trait QTL mapping and genomic prediction for wool traits in sheep/ S. Bolormaa, A. Swan, D. Brown et. al. // *Genetics Selection Evolution.* 2017. T.15. V.49(1). P. 62-74. doi: 10.1186/s12711-017-0337-y.
8. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome / J. Caprioli, M. Noris, S. Brioschi et. al. // *Blood.* 2006. V.108. P. 1267-1279. [PubMed: 16621965]. doi.org/10.1182/blood-2005-10-007252.
9. Molecular characterization of homozygous hereditary factor I deficiency / G. Baracho, V. Nudelman, L. Isaac et. al. // *Clin. Exp. Immun.* 2003. V.131. P. 280-286. doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02077.x.
10. Rare genetic variants in Tunisian Jewish patients suffering from age-related macular degeneration/ E. Pras, D. Kristal, N. Shoshany et. al. // *Med. Genet.* 2015. V. 52. P. 484-492. doi.org/10.3390/genes10100825.
11. Reduced Expression of Deubiquitinase USP33 Is Associated with Tumor Progression and Poor Prognosis of Gastric Adenocarcinoma / Y. Chen, X. Pang, L. Ji et. al. // *Med Sci Monit.* 2018. V. 24. P.3496–3505. doi: 10.12659/MSM.908075.
12. Whole-genome resequencing reveals molecular imprints of anthropogenic and natural selection in wild and domesticated sheep / D. Zhang, X. Zhang, F. Li et. al. // *Zool Res.* 2022. T.18. V.43(5). P. 695–705. doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2022.124.
13. Chang H. Review long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease/ P. Batista, K. Wang, H. Chang et. al. // *Cell.* 2013. V. 152. P.1298-1307. doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.012.
14. Enterokinase deficiency with novel TMPRSS15 gene mutation masquerading as acrodermatitis enteropathica / Y. Chen, Z. Li, C. Liu et. al. // *Pediatr Dermatol.* 2023. V. 40(2). P.389-391. doi.org/10.1111/pde.15197.
15. Vion A., Loirand G. ARHGEF26: a new player in vascular endothelial growth factor receptor 2 trafficking // *Cardiovasc Res.* 2022. V.118(13), P. 2735–2736.

doi.org/10.1093/cvr/cvac149.

16. Uridine phosphorylase 1 is a novel immunerelated target and predicts worse survival in brain glioma/ J. Wang, S. Xu, W. Lv et al. // Cancer Med. 2020. V. 9(16). P.5940-5947. doi.org/10.1002/cam4.3251.

Сведения об авторах

Александр Юрьевич Криворучко, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, тел.: 8-918-881-43-27, e-mail: rcvm@yandex.ru. ORCID 0000-0003-0130-3639.

Елена Юрьевна Сафарян, кандидат биологических наук, научный сотрудник, тел.: 8-903-409-24-72, e-mail: telegina.helen@yandex.ru. ORCID 0000-0002-2049-842X.

Анастасия Александровна Каниболоцкая, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, тел.: 8-961-456-99-25, e-mail: dorohin.2012@inbox.ru. ORCID 0000-0003-3003-4175.

Валерия Александровна Степаненко, младший научный сотрудник, тел.: 8-988-734-24-23, e-mail: stepanenko-lera@mail.ru. ORCID 0009-0005-7740-450X.

Information about the authors

A. Y. Krivoruchko, Doctor of Biological Science, Chief Researcher, 8-918-881-43-27. e-mail: rcvm@yandex.ru. ORCID 0000-0003-0130-3639.

E.Y. Safarian, Candidate of Biological Sciences, Researcher, 8-903-409-24-72. e-mail: telegina.helen@yandex.ru. ORCID 0000-0002-2049-842X.

A. A. Kanibolotskaia, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, 8-961-456-99-25. e-mail: dorohin.2012@inbox.ru. ORCID 0000-0003-3003-4175.

V. A. Stepanenko, Junior Researcher, 8-988-734-24-23, e-mail: stepanenko-lera@mail.ru. ORCID 0009-0005-7740-450X.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contribution: All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication. The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 12.11.2023; одобрена после рецензирования 23.11.2023; принята к публикации 17.12.2023.

The article was submitted 12.11.2023; approved after reviewing 23.11.2023; accepted for publication 17.12.2023.