

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ
АГРАРНЫЙ ЦЕНТР»

На правах рукописи

ЕГОРОВА ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА

**ПОЛНОГЕНОМНЫЙ ПОИСК АССОЦИАЦИЙ (GWAS) У
ОВЕЦ ПОРОДЫ ДЖАЛГИНСКИЙ МЕРИНОС ДЛЯ
ВЫЯВЛЕНИЯ НОВЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ МЯСНОЙ
ПРОДУКТИВНОСТИ**

Специальность

4.2.5. Разведение, селекция, генетика и биотехнология животных

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук
Криворучко Александр
Юрьевич

Ставрополь – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ.....	14
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Использование геномных технологий в овцеводстве	14
1.2 Генетические маркеры мясной продуктивности овец.....	22
1.3 Новые гены-кандидаты, влияющие на мясные показатели овец	24
1.4 Характеристика овец породы джалгинский меринос и перспективы ее использования при производстве баранины	35
2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
2.1 Природно-климатические условия места проведения исследований	42
2.2 Характеристика объекта исследования	43
2.3 Оценка мясной продуктивности овец породы джалгинский меринос ...	47
2.4 Генотипирование и контроль качества	49
2.5 Генетический и статистический анализ	51
3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	52
3.1 Прижизненные показатели мясной продуктивности у исследуемых животных	54
3.2 Полногеномный поиск ассоциаций SNP с прижизненными параметрами мясной продуктивности и выявление новых генов-кандидатов	60
3.2.1 Результаты ассоциативного поиска однонуклеотидных полиморфизмов с динамикой живой массы у молодняка овец породы джалгинский меринос.....	60
3.2.2 Анализ результатов полногеномного поиска ассоциаций с промерами экстерьера у баранчиков породы джалгинский меринос	71
3.2.3 Исследование ассоциаций полиморфизмов с качественными характеристиками мяса баранчиков.....	101
3.3 Связь комплексных генотипов по выявленным SNP с показателями мясной продуктивности у баранов породы джалгинский меринос	124
4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	134
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Современный этап развития овцеводства характеризуется увеличением потребности населения в высококачественной баранине (А.И. Ерохин и др., 2019). Мясо овцы является ценным источником легко усваиваемого белка, витаминов, важных макро- и микроэлементов. Благодаря низкому содержанию холестерина и жирных кислот, баранина относится к категории диетических продуктов (Д.А. Вологирова, М.Х. Жекамухов, 2021; Г.Т. Бобрышова и др., 2021). В связи с этим, основная тенденция развития овцеводства направлена на повышение мясной продуктивности, а также улучшение качества мяса у овец различных пород (А.Г. Мельников, 2018).

Эффективность селекционного процесса с целью создания высокопродуктивных животных тесно связана со степенью внедрения современных генетических технологий. С их помощью стал возможен более точный прогноз племенной ценности животных и ранний отбор особей с желательными признаками, закрепленными на генетическом уровне. Молекулярно-генетические методы с успехом используются для выведения новых пород и повышения продуктивных показателей существующих пород овец (М.И. Селионова, А.М.М. Айбазов, 2014а).

Изучение генетических механизмов, лежащих в основе проявления признаков мясной продуктивности у мелкого рогатого скота, проводится достаточно продолжительное время. Благодаря использованию технологий молекулярной генетики были установлены ключевые гены, функции которых связаны с ростом мышечной ткани: *MSTN*, *FST*, *MYOD1*, *CLPG*, *CAPN* и *CAST* (В.И. Трухачев и др., 2018). Однако селекционная работа, проводимая в хозяйствах, привела к тому, что многие из этих генов закрепились в положительных гомозиготных вариантах, что не позволяет больше использовать их в качестве маркеров продуктивности (R. Deb et al., 2012; М.И. Селионова и др., 2014b).

В связи с этим, для продолжения селекционной работы с использованием генетических методов необходим поиск новых генов, которые также вовлечены в процесс миогенеза и могут оказывать влияние на выраженность хозяйственно-ценных качеств овец. Такие гены, прежде чем будет точно подтверждена их биологическая роль, считаются «кандидатами», то есть требующими уточнения механизма их участия в проявлении сложного фенотипического признака (Т.Е. Денискова и др., 2019).

Для идентификации генов-кандидатов продуктивных показателей используется технология полногеномного поиска ассоциаций (Genome-Wide Association Study, GWAS), основанная на анализе результатов генотипирования при помощи полногеномного секвенирования или ДНК-чипов. Второй метод является более предпочтительным для обследования больших групп животных в связи с более низкой стоимостью исследования. Наиболее эффективными являются ДНК-чипы компании Illumina (США), созданные в сотрудничестве с консорциумом по изучению генетики овец и позволяющие проводить генотипирование по 606 000 локусам (F. Ibtisham et al., 2017). С помощью GWAS проводится выявление локусов генома, связанных с фенотипическим проявлением признака продуктивности, и определяются гены-кандидаты, находящиеся в этом локусе (A. Grover, P.C. Sharma, 2016).

Сложность обнаружения генов-кандидатов заключается в том, что влияние их белковых продуктов может быть скрыто наличием набора аллельных вариантов уже известных генов мясной продуктивности. Однако, стабилизация работы одних генов и проявление функций других может наблюдаться у пород, хорошо адаптированных к определенным экологическим условиям, различающихся климатом, составом кормов и воды (М.И. Селионова, А.М.М. Айбазов, 2014а; Т. Meuwissen et al., 2016). Поэтому одной из наиболее важных задач генетики в овцеводстве является поиск новых генетических маркеров мясной продуктивности для улучшения хозяйственно-ценных признаков овец отечественной селекции.

Основной массив овец, разводимых на территории Ставропольского края, представлен тонкорунными и полутонкорунной породами. В первую очередь это связано с поставленными во второй половине XX века задачами по получению высококачественного руна, которое использовалось в текстильной промышленности, особенно для нужд армии (М.И. Селионова, Г.Т. Бобрышова, 2016; Т.О. Дмитриева, 2020). Однако спрос на шерсть существенно снизился в связи с широким использованием синтетических тканей. При этом имеет место возрастающий спрос на баранину, что переориентировало цели современной овцеводческой отрасли на увеличение мясной продуктивности овец российских пород. Среди разводимых на Ставрополье пород овец одной из перспективных является джалгинский меринос, представители которой хорошо приспособлены для разведения в засушливых условиях степной зоны Юга России, отличаются высокими шерстными и мясными показателями (И.М. Дунин и др., 2013; Н.И. Белик, И.Г. Сердюков, 2021).

Таким образом, развитие российского овцеводства во многом зависит от внедрения в отрасль современных генетических методов с целью улучшения селекционно-племенной работы. Для этого необходимы исследования, направленные на идентификацию новых генов, участвующих в механизмах реализации продуктивных признаков у овец отечественных пород. Это даст возможность проводить точную прижизненную оценку продуктивности особей по молекулярным маркерам, а также использовать эти гены в качестве мишеней для генной инженерии.

Исходя из вышеизложенного, поиск новых генов-кандидатов мясной продуктивности у овец породы джалгинский меринос с использованием технологии полногеномного поиска ассоциаций представляет собой актуальную задачу и несет в себе научную и практическую значимость.

Степень разработанности темы исследования. В овцеводстве выполнено достаточно большое количество ассоциативных исследований по идентификации генетических маркеров продуктивности и выявлению генов-

кандидатов у овец зарубежной селекции. Большинство работ посвящено поиску новых генов, связанных с показателями живой массы животных в разные возрастные периоды (Н.А. Al-Mamun et al., 2015; M. Gholizadeh et al., 2015; M. Pasandideh et al., 2018; M. Ghasemi et al., 2019; Y. Cao et al., 2020; Z. Lu et al., 2020; M. Almasi et al., 2021; L. Tao et al., 2021; O. Yilmaz et al., 2022; K. Kaseja et al., 2023; M. Tuersuntuoheti et al., 2023). Имеются данные о связи молекулярных маркеров с параметрами экстерьера, характеризующими мясную продуктивность (Т. Zhang et al., 2019; L. Tao et al., 2020; L. Tao et al., 2021; M. Tuersuntuoheti et al., 2023). Установлены гены-кандидаты, оказывающие влияние на формирование признака «высота в холке» у овец нескольких пород: немецкий мясной меринос (German Merino sheep), черные овцы кира (Qira black sheep), лужонг (Luzhong) шетландская (Shetland), катадин (Katahdin), полипай (Polypay), ромни-марш (Romney Marsh) (L. Tao et al., 2020; С.Ј. Posbergh, Н.Ј. Huson, 2021; M. Tuersuntuoheti et al., 2023). Также при помощи GWAS были выявлены генетические маркеры, связанные с качественными характеристиками баранины и формированием мускулатуры у овец (Ó.Ó. Guðmundsdóttir, 2015; N. Duijvesteijn et al., 2018; O. Yilmaz et al., 2022).

При этом поиску новых генов-кандидатов мясной продуктивности у российских пород овец посвящено небольшое количество научно-исследовательских работ. Имеются данные о проведении полногеномных исследований на овцах породы северокавказская мясо-шерстная, а также на возвратных кроссах (романовская × катадин) × романовская (Т.Е. Денискова и др., 2021; А.В. Никитина, А.Ю. Криворучко, 2022; Р.В. Зуев и др., 2023).

В связи с этим, главным направлением нашего исследования стало изучение генетических факторов, связанных с параметрами фенотипа, характеризующими мясную продуктивность баранов породы джалгинский меринос, основанное на использовании метода полногеномного поиска ассоциаций.

Объект и предмет исследования. Объект исследования представлен годовалыми баранами породы джалгинский меринос, выбранными методом случайного отбора. Предметом исследования являются однонуклеотидные полиморфизмы в геноме овец породы джалгинский меринос.

Цель и задачи исследования. Цель настоящего исследования заключается в поиске новых генов-кандидатов, связанных с показателями мясной продуктивности у овец породы джалгинский меринос, при помощи полногеномного поиска ассоциаций.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

- провести генотипирование баранов породы джалгинский меринос с использованием ДНК-чипов высокой плотности Ovine Infinium HD BeadChip 600K;
- выявить ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов с прижизненными показателями, характеризующими мясную продуктивность животных породы джалгинский меринос;
- определить перечень генов-кандидатов, связанных с признаками роста у баранов исследуемой породы на основании локализации однонуклеотидных замен;
- установить комплексные генотипы, достоверно ассоциированные с параметрами фенотипа у баранов породы джалгинский меринос;
- оценить возможность использования определенных полиморфизмов в генах в качестве перспективных маркеров для улучшения продуктивных качеств овец породы джалгинский меринос.

Научная новизна работы. Впервые с применением технологии полногеномного поиска ассоциаций проведено исследование, направленное на идентификацию новых генов-кандидатов мясной продуктивности у овец породы джалгинский меринос. В представленной работе впервые использованы некоторые прижизненные показатели роста и развития, ранее не применяемые в отечественной селекции. Установлены высокодостоверные связи однонуклеотидных полиморфизмов с изучаемыми признаками мясной

продуктивности. Определены гены-кандидаты, содержащие в себе обнаруженные замены или располагающиеся рядом с выявленными полиморфизмами. Впервые определены локусы и комплексные генотипы, достоверно ассоциированные с прижизненными признаками продуктивности показателями у овец породы джалгинский меринос.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты диссертационной работы имеют большую теоретическую и практическую значимость, так как выступают в качестве основы для дальнейшего развития генетических технологий, позволяющих разработать новые методы для внедрения в селекцию овец. Проведение селекционно-племенной работы у мериносовых овец по предложенным молекулярным маркерам позволит улучшить качество отбора животных, а также точность прогноза их продуктивных качеств, начиная с раннего возраста, что положительно отразится на эффективности и рентабельности отрасли овцеводства.

В ходе исследования впервые получены сведения об ассоциации обнаруженных однонуклеотидных полиморфизмов с признаками фенотипа, характеризующими мясную продуктивность у баранов породы джалгинский меринос. Все идентифицированные замены могут быть использованы в качестве самостоятельных маркеров при разработке тест-систем для проведения маркер-ассоциированной селекции по повышению продуктивных качеств овец российских пород.

Полученные данные о новых генах-кандидатах расширяют знания о генных сетях, участвующих в процессе миогенеза у овец отечественной селекции. Изучение структуры ДНК предложенных генов дает возможность лучше понять механизм их действия на молекулярном уровне, что предопределяет их как потенциальные мишени для генной инженерии с целью редактирования последовательности нуклеотидов или изменения экспрессии.

Важно отметить, что результаты диссертационной работы будут полезны не только для практической работы молекулярно-генетических лабораторий и научно-исследовательских институтов, но и при составлении

учебных материалов, чтении лекций и проведения практических занятий по генетике, селекции и разведению овец. Учебные заведения биологического, ветеринарного и зоотехнического профилей могут использовать эти данные в научных целях и как обучающий материал.

Методология и методы исследования. В качестве методологической основы для проведения исследований были взяты работы зарубежных и отечественных авторов в области молекулярной генетики сельскохозяйственных животных и зооинженерии. Для достижения поставленной цели и задач использованы современные молекулярно-генетические методы исследований, статистическая обработка данных, а также применены способы оптимального хозяйственного и племенного разведения сельскохозяйственных животных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с прижизненными показателями мясной продуктивности у овец породы джалгинский меринос.
2. Гены-кандидаты мясной продуктивности у животных породы джалгинский меринос.
3. Комплексные генотипы, связанные с показателями мясной продуктивности баранов породы джалгинский меринос.

Степень достоверности и апробация результатов. Исследовательская часть диссертационной работы выполнена на достаточной выборке животных с применением современных научных методов. Достоверность исследования основана на анализе полученных результатов с использованием специализированного оборудования и программного обеспечения. Первичная обработка данных генотипирования, а также контроль качества выполнены при помощи программ Genome Studio 2.0 и PLINK V.1.07. Полногеномный поиск ассоциаций выполнен с применением программного обеспечения PLINK V.1.07, функция «-qassoc». Визуализацию и построение графиков производили с применением пакета «QQman» на языке программирования

«R». Статистическая обработка информации с использованием t-критерия Стьюдента проводилась в программе Microsoft Excel. По итогам выполненной работы был подписан акт о внедрении результатов научного исследования в производственную деятельность СПК «Племзавод Вторая Пятилетка» Ипатовского района Ставропольского края. Также данные исследования используются в образовательном процессе Северо-Кавказского федерального университета и Ставропольского государственного аграрного университета в качестве справочного материала при составлении лекций и проведении лабораторно-практических занятий.

Реализация исследований по диссертационной работе проводилась в рамках государственного плана НИР ВНИИОК – филиала ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ» по темам: «Выявление генов-кандидатов, ассоциированных с мясной продуктивностью мелкого рогатого скота и получение новых селекционных форм, в т.ч. с интродукцией генетического потенциала дикой фауны (FNMU-2019-0002), № госрегистрации АААА-А19-119072690006-3; «Выявление новых генов-кандидатов и отдельных полиморфизмов, ассоциированных с продуктивными показателями у овец российских пород для проведения маркер-ориентированной селекции (FNMU-2022-0009), № госрегистрации 122072900046-5.

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены в ходе ежегодных отчетов отдела генетики и биотехнологии, а также на заседаниях ученого совета ВНИИ овцеводства и козоводства – филиала ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ» в 2020-2023 гг. (г. Ставрополь). Материалы исследований представлены на международных, всероссийских и региональных научно-практических конференциях: «Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса» ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ», г. Михайловск (2020, 2021); «Перспективные разработки молодых ученых в области производства и переработки сельскохозяйственной продукции» СтГАУ, г. Ставрополь (2020, 2021, 2022); выставка инновационных проектов молодых ученых Северного

Кавказа, посвященная Дню Российской науки в Кабардино-Балкарском государственном университете им. Х.М. Бербекова, г. Нальчик (2021, 2022, 2024); «Инновационные направления научных исследований в земледелии и животноводстве как основа развития сельскохозяйственного производства» ФГБНУ «Белгородский ФАНЦ РАН», г. Белгород (2021); «IX Информационная школа молодого ученого» УрО РАН, г. Екатеринбург (2021); «Молекулярно-генетические технологии анализа экспрессии генов продуктивности и устойчивости к заболеваниям» МГАВМиБ – МВА имени К.И. Скрябина, г. Москва (2021); «Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства» УО «Белорусская государственная сельскохозяйственная академия», г. Горки, Беларусь (2022); «Научные основы повышения продуктивности, здоровья животных и продовольственной безопасности», посвященная 95-летию со дня рождения профессора А.Н. Ульянова ФГБНУ КНЦЗВ, г. Краснодар (2022); «Современные проблемы зоотехнии», посвящённая памяти доктора сельскохозяйственных наук, профессора Муслимова Бакытжана Муслимовича КРУ имени Ахмета Байтурсынова, г. Костанай, Р. Казахстан (2022, 2023).

Научно-исследовательская часть диссертационной работы выполнена при финансовой поддержке Грантовой программы Российского научного фонда «Разработка панели для генотипирования секвенированием и генетической паспортизации овец российских пород на основе технологии AgriSeq» (соглашение № 22-26-20009 от 21.03.2022). Также результаты исследования получили поддержку Фонда содействия инновациям по программе «УМНИК-2021» на тему «Разработка метода оценки молекулярных маркеров продуктивности сельскохозяйственных животных на основе полногеномного поиска ассоциаций» (договор № 17199ГУ/2021 от 20.12.2021).

Личный вклад соискателя. Диссертация представляет собой результат научного исследования, выполненного автором в период с 2019 по 2023 гг. Анализ научно-информационных источников по рассматриваемой теме

позволил обосновать цель и задачи данной работы, а также определить схему и методы исследования. Под непосредственным контролем научного руководителя, автором проведены лабораторные исследования, интерпретация и анализ полученных данных. Автор самостоятельно подготовил обоснование результатов исследования, изложил выводы и практическую значимость для дальнейшего внедрения в производство. Опубликованные научные работы по теме диссертации выполнены автором самостоятельно и в соавторстве.

Публикация результатов исследования. Результаты диссертационной работы опубликованы в 11 научных статьях, из них 3 статьи в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования РФ («Животноводство и кормопроизводство»), в том числе 2 статьи, входящие в RSCI («Зоотехния», «Достижения науки и техники АПК»), 2 статьи в журналах, индексируемых в международной базе цитирования Scopus («Gene Reports», «Genes»), 6 статей – в иных журналах и сборниках научных трудов.

Объем и структура диссертации. Материалы диссертационной работы изложены на 171 страницах печатного компьютерного текста, содержат 21 рисунок, 23 таблицы. Диссертация представлена следующими главами: введение, обзор литературы, материал и методика исследований, результаты исследований и их обсуждение, заключение, включающее предложения производству, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений, список использованной литературы. Библиографический список представлен 275 источниками, включая 192 на иностранных языках.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Использование геномных технологий в овцеводстве

По мере развития животноводческой отрасли совершенствуются способы повышения продуктивности сельскохозяйственных животных. На сегодняшний день селекционная работа проводится с использованием современных молекулярно-генетических методов, в основе которых лежит выявление ДНК-маркеров хозяйственно полезных признаков. С помощью этих методов стало возможным прогнозирование продуктивных качеств животного на ранних этапах его развития благодаря точной оценке генетического потенциала как отдельной особи, так и всей популяции в целом (S.I. Duchemin et al., 2012; И.В. Мусаева и др., 2018).

Методы, используемые при проведении селекционно-племенной работы, условно можно разделить на два основных подхода – маркерная и геномная селекция. Благодаря их активному внедрению в различные животноводческие отрасли во многом упростился отбор животных-носителей экономически важных признаков. Основным принцип работы заключается в установлении генотипов особей по определенному локусу из образца ДНК, выделенного из клеток крови молодого животного и основанного на этих данных точного прогноза проявления продуктивного показателя к товарному возрасту (Э.И. Данилкив, 2008; F. Shumbusho et al., 2015).

Маркер-ориентированная или маркер-ассоциированная селекция (Marker-Assisted Selection, MAS) представляет собой метод выведения новых пород или улучшенных типов животных с отбором по желательным генотипам для получения необходимых фенотипических параметров. MAS основана на результатах обнаружения связи ДНК-маркера (полиморфизма) со степенью проявления у животных изучаемого продуктивного признака (V. Yadav et al., 2018; J. Li et al., 2018).

Впервые маркерная селекция была применена в конце прошлого столетия. Метод отбора по маркерным локусам, связанным с проявлением количественного признака, стал называться отбором с помощью маркеров, а сам термин «Marker-assisted selection» был принят в 1986 году. Основная цель MAS заключается в объединении информации о маркерах и локусах количественных признаков (Quantitative Trait Loci, QTL) с фенотипом для повышения генетической оценки популяции и, как следствие, ускорения селекционного процесса для получения особей с желательным фенотипом (M.F. Rothschild, 2003; R. Wakchaure et al., 2015; V. Yadav et al., 2018).

В отличие от традиционной, маркерная селекция основывается на отборе не по выраженности продуктивного признака, а по наличию в геноме животного варианта гена, отвечающего за его проявление. Такой подход наиболее эффективен при работе с показателями продуктивности, проявляющимися не полностью, например, в зависимости от условий содержания, также с количественными признаками. В первом случае ген, контролирующий параметр продуктивности, обладает неполной пенетрантностью. Во втором случае признак контролируется группой генов, каждый из которой оказывает какое-либо влияние на проявление показателя продуктивности (R.K. Varshney et al., 2005; N. Nanuwong, W. Bodhisuwan, 2014).

Главное преимущество маркер-ассоциированной селекции заключается в сокращении времени селекционного процесса для получения желательных генотипов за счет подбора родительских пар и раннего отбора особей по маркерным локусам (M.F. Rothschild, A. Ruvinsky, 2007). Наиболее информативными являются те маркеры, которые связаны с изменениями структуры (мутациями) нуклеотидной последовательности ДНК в геноме животного. Среди них можно выделить тандемные повторы и однонуклеотидные полиморфизмы (R. Deb et al., 2012; A. Grover, P.C. Sharma, 2016; Г.Ю. Косовский и др., 2017).

Под тандемными повторами (Short Tandem Repeat, STR) понимают короткие повторяющиеся многократно один за другим участки ДНК, которые обладают высокой полиморфностью по числу повторов, т.е. длине этого участка ДНК. STR подразделяются на сателлиты, длина которых составляет более 100 нуклеотидов, минисателлиты с длиной от 7 до 100 нуклеотидов и микросателлиты – самые короткие повторы длиной 1-6 нуклеотидов. Наибольшую популярность в качестве молекулярных маркеров приобрели микросателлиты (Simple Sequence Repeat, SSR) (J.M. Butler, 2006). Благодаря высокой частоте изменчивости по числу повторов и кодоминантному типу наследования, SSR применяются при оценке внутри- и межпородного генетического разнообразия, достоверности происхождения сельскохозяйственных животных, а также генетических расстояний между популяциями домашних животных и их диких предков. При помощи метода микросателлитного анализа в племенных и животноводческих хозяйствах стало возможным проведение контроля родословной разводимых животных, оценка достоверности происхождения потомков, сходства с той или иной породой (T. Meuwissen et al., 2016).

Однако, использование микросателлитных маркеров в селекционной работе обладает рядом недостатков. Отдельные SSR имеют неравномерную скорость мутирования из поколения в поколение, что создает ряд сложностей для проведения популяционно-генетических анализов. Также, информации о микросателлитном профиле бывает недостаточно при использовании этих маркеров в качестве QTL. Но самым важным препятствием для оценки микросателлитов при селекции по продуктивным признакам является отсутствие их прямого влияния на проявление генотипа в фенотип, так как они не являются ни регуляторными, ни белок-кодирующими генами (R. Rupp et al., 2016; V. Yadav et al., 2018).

В связи с изложенным, на сегодняшний день более перспективным видом ДНК-маркеров является однонуклеотидный полиморфизм или точечная мутация (Single Nucleotide Polymorphism, SNP). SNP представляет собой

локальное изменение в последовательности ДНК одного азотистого основания на другое (R. Wakchaure et al., 2015). Если мутация находится в кодирующей части гена и ее наличие приводит к изменению аминокислотной последовательности белка, то это может отразиться на появлении новых функционально-значимых вариантов протеина. Модифицированный белок может обладать измененной метаболической эффективностью, по сравнению с первоначальным вариантом – утратить свою функцию или, наоборот, приобрести новую. Полиморфизмы, расположенные в регуляторной области гена, могут привести к изменению характера и интенсивности транскрипции (Z. Zhang et al., 2011; Г.Ю. Косовский и др., 2017).

Технология широкого использования однонуклеотидных полиморфизмов в качестве молекулярных маркеров была предложена Эриком Ландером в 1996 г. В основе лежит принцип одновременного выявления большого количества SNP путем гибридизации с комплементарными последовательностями ДНК, нанесенными на поверхность SNP-чипа высокой плотности. Затем чип сканируется целиком с использованием специального оборудования и на выходе четко дифференцируется аллельный вариант выявляемых SNP (W. Yang et al., 2013).

Огромным толчком для развития молекулярной генетики стал технологический прорыв в области секвенирования геномов высших организмов. Расшифровка генома человека повлекла за собой проведение исследований по изучению структуры геномов диких и сельскохозяйственных животных, включая овец (М.Г. Смарагдов, 2013). Так, в 2007 году был собран виртуальный геном овцы путем картирования на известные последовательности генов человека, коровы и собаки. В качестве источника генетической информации был выбран баран породы тексель – одной из распространенных мясных пород (J.W. Kijas et al., 2009; The International Sheep Genomics Consortium et al., 2010). С целью обнаружения SNP было проведено определение последовательностей нескольких геномов при помощи метода секвенирования по Сэнгеру у овец 9 разных пород, включая породу тексель. В

результате был выявлен 6021 однонуклеотидный полиморфизм и на их основе разработан ДНК-биочип для массового выявления 1536 SNP (J.W. Kijas et al., 2009). Успех применения полученных данных привел к принятию решения о проведении дальнейшего изучения генома овцы и к 2012 году завершилась программа по полной расшифровке генетической информации. Представители из 26 учреждений восьми стран мира с помощью метода секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) de novo определили эталонную последовательность генома овцы от двух особей породы тексель. В результате колоссальной работы была собрана рабочая референсная последовательность генома Oar v3.1 (Y. Jiang et al., 2014).

Расшифровка генома овец дала возможность для создания ДНК-чипов высокой плотности по известным однонуклеотидным заменам, равномерно распределенным по всему геному. Американская компания Illumina в рамках Международного консорциума по геномике овец разработала свой первый микрочип, позволяющий получить информацию о 54 тыс. SNP – OvineSNP50 BeadChip (J.W. Kijas et al., 2009). Благодаря технологическому прорыву в области генотипирования стало возможным использование информации о структуре генома для проведения селекционно-племенных мероприятий в овцеводстве (R. Rupp et al., 2016).

Применение ДНК-чипов дало возможность использовать в животноводстве метод геномной селекции. Проведение исследований с помощью ДНК-чипов облегчило процесс типирования животных, сделав его быстрым и удобным. На сегодняшний день разработаны чипы с низкой (около 10К), средней (50К) и высокой (600К-800К) плотностью покрытия (F. Ibtisham et al., 2017). Для оценки генома с целью прогнозирования продуктивных качеств чаще используют ДНК-чипы, содержащие информацию о 50-60 тыс. однонуклеотидных замен, в том числе – связанных с генами количественных признаков (Т. Lenoir, Е. Giannella, 2006; Г.И. Смарагдов, 2013; М.А. Леонова, 2015).

Геномная селекция (Genomic Selection, GS) является методом отбора по генотипам с использованием ДНК-маркеров, равномерно охватывающих весь геном – примерно одна точечная мутация на 50 000 пар нуклеотидов. При этом, информация о конкретных генах, влияющих на продуктивные качества, отсутствует. Сам термин был предложен в 1998 году британскими учеными С.С. Haley и Р.М. Visscher. В 2001 году Т. Meuwissen с соавторами разработал методологию прогнозирования общей генетической ценности на основе ДНК-маркеров с использованием ДНК-чипов. Согласно данному подходу, информация из большого количества маркеров может применяться для оценки племенных качеств без точного знания того, где в геноме расположены конкретные гены, отвечающие за реализацию фенотипических признаков (М.И. Селионова и др., 2014b; Т. Meuwissen et al., 2016).

Геномная селекция представляет собой один из вариантов развития маркерной селекции и позволяет проводить более надежный отбор, при условии, что число обследованных животных составляет десятки тысяч. Ожидалось, что маркерная селекция повысит точность отбора и улучшит генетическую структуру стада. Однако, большое количество проведенных исследований показало, что применение MAS только по подтвержденным маркерам продуктивности в практической селекции животных было ограниченным. В основном это связано с достоверным подтверждением влияния на экономически важные признаки лишь небольшого количества маркеров (Z. Zhang et al., 2011).

Основополагающим в процессе геномной селекции является генотипирование особей с использованием массива SNP, охватывающего весь геном, результаты которого показывают общую генетическую изменчивость внутри популяции (породы) или вида (S. Ondybayeva, Т. Yechshzhanov, 2013). Преимущество отбора при геномной селекции заключается в одновременном использовании информации о большом количестве генетических маркеров по всему геному для прогнозирования племенной ценности. Благодаря ранней идентификации генотипа, данная технология позволяет отбирать только

лучших животных, опираясь на данные о совокупной структуре генома на основании оценки варибельности отдельных локусов (М.И. Селионова и др., 2014b).

Вместе с тем, значение маркерной селекции будет расти с получением более полной информации о роли структурных особенностей отдельных генов в проявлении признаков, характеризующих требуемые качества животных. Для этого огромный массив данных генотипирования на ДНК-чипах подвергается обработке и анализу связи отдельных SNP с продуктивными признаками. Этот процесс точной оценки полученных результатов связи локусов генома с фенотипом лежит в основе технологии полногеномного поиска ассоциаций. Для математической обработки GWAS используется статистическая процедура, определяющая значимость различия встречаемости той или иной однонуклеотидной замены между исследуемыми группами животных, противоположных по исследуемому признаку. Полногеномный поиск предполагает, что значительные ассоциации возникают из-за того, что SNP находятся в неравновесном сцеплении (Linkage Disequilibrium, LD) друг с другом и расположены близко к причинно-следственной мутации, влияющей на признак. GWAS считается относительно мощным и быстрым инструментом по сравнению с другими методами, используемыми для выявления генетических эффектов. (М.И. Селионова и др., 2014b; R. Rupp et al., 2016).

Для того, чтобы провести полногеномный поиск ассоциаций, необходимо исследование большого набора полиморфных маркеров, или полиморфизмов, фиксирующее общие вариации в разных геномах (B.J. Hayes et al., 2009; J.I. Weller et al., 2017). Это условие выполняется за счет использования SNP-чипов высокой плотности, которые в настоящее время широко используются при генотипировании образцов для GWAS. Информация о внешнем проявлении признака также должна быть четко задокументирована для того, чтобы найти связь между генотипом и фенотипом. Другим важным условием является наличие большой выборки

особей. Варианты, которые вносят вклад в сложные фенотипические признаки, обычно имеют небольшие эффекты, и поэтому для получения надежных данных требуется много образцов (Ó.Ó. Guðmundsdóttir, 2015). Чтобы точность результатов была выше 70%, требуется 300 выборок, когда размер эффекта SNP равен 0,1. Но когда размер эффекта равен 0,2, тогда достаточно 200 выборок и 100 выборок – когда размер эффекта равен 0,3 (B.J. Hayes et al., 2009; J.I. Weller et al., 2017).

Основной фокус геномных исследований направлен на точное картирование локусов количественных признаков. Это возможно при условии, что ген, входящий в QTL, может быть идентифицирован. Эффективность проведения GWAS во многом зависит от локализации выявленных однонуклеотидных замен. Если полиморфизмы расположены на хромосоме слишком далеко друг от друга, то QTL не может быть в достаточном неравновесном сцеплении хотя бы с одним из маркеров и, как следствие, локус не будет найден. Увеличение плотности покрытия генома по SNP позволяет повысить вероятность определения QTL и в значительной степени – увеличить точность картирования (А.А. Сермягин и др., 2016).

Развитие молекулярно-генетических технологий дало доступ к информации о целых геномах животных, которая успешно используется в процессе селекции и разведения сельскохозяйственных животных. С помощью инструментов молекулярной генетики стало возможным идентифицировать новые ДНК-маркеры, ответственные за проявление хозяйственно полезных признаков (M.F. Rothschild, A. Ruvinsky, 2007; R. Wakchaure et al., 2015). В свою очередь это дает огромное преимущество в сравнении с традиционными методами селекции, основанными лишь на данных о фенотипе животного. Современная селекционно-племенная работа характеризуется отбором особей и подбором родительских пар по генотипам уже на раннем этапе развития, что позволяет сократить время для получения высокопродуктивного потомства (Z. Zhang et al., 2011; И.В. Мусаева и др., 2018).

Таким образом, при использовании генетических технологий в сочетании с принципами традиционной селекции за достаточно короткое время могут быть достигнуты поставленные селекционерами цели, основным направлением которых является улучшение продуктивных качеств разводимых животных и создание новых пород.

1.2 Генетические маркеры мясной продуктивности овец

Современный этап развития овцеводства пришелся на изменение потребностей рынка продовольственной продукции. Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению спроса на высококачественную и доступную по цене баранину (А.И. Ерохин и др., 2019). В первую очередь это связано с ее питательной ценностью. Мясо, полученное от овец, характеризуется наличием большого количества легко усваиваемого белка, витаминов (Е, В1, В12, РР), макро- и микроэлементов (Fe, P, I, Na, Mg, K). Низкое содержание холестерина и жирных кислот, а также присутствие лецитина относит баранину к категории диетических продуктов (Д.А. Вологирова, М.Х. Жекамухов, 2021; Г.Т. Бобрышова и др., 2021).

Уровень производства мяса в животноводстве зависит от интенсивности роста и развития мышечной ткани животного. Эти характеристики зависят как от регуляции скорости синтеза собственных белков в мышечных волокнах, так и действия различных ростовых факторов, регуляторов межклеточных взаимодействий, гормонов и т.д. Вся эта система реализации программы миогенеза находится под контролем большого количества генов, объединенных в генные сети (М.А. Cam et al., 2010; М. Mohammadabadi et al., 2021).

Ранее проведенные исследования позволили выявить ряд ключевых генов, влияние которых на развитие скелетной мускулатуры проявляется наиболее ярко. Одним из первых был описан ген миостатина (*myostatin*, *MSTN*), также известный как фактор роста и дифференцировки 8 (*growth*

differentiation factor 8, *GDF8*). Он ограничивает увеличение мышечной ткани у млекопитающих, останавливая рост мышц на определенном этапе развития. Появление в кодирующих областях гена мутаций, снижающих его функциональную активность, приводит к усиленному росту скелетных мышц и формированию фенотипа двойной мускулатуры (R.L. Tellam et al., 2012; W.A. Ahad et al., 2017). Повышение экспрессии гена фоллистатина (follistatin, *FST*) стимулирует мышечную гипертрофию за счет способности белкового продукта ингибировать белок миостатин (Т.А. Nissinen et al., 2021). Ген *MYOD1* (myogenic differentiation 1) регулирует активность гена *MSTN* и через него оказывает влияние на мясную продуктивность (М.Р. Spiller et al., 2002; D. Aiello et al., 2018). Мутации в локусе каллипиги (callipyge, *CLPG*) способствуют увеличению мышц бедер у животных (M. Georges et al., 2003). Снижение активности кальпаина (calpain, *CAPN*) и одновременное повышение активности белков кальпастатинового каскада (calpastatin, *CAST*) приводят к спаду темпов деградации мышечного белка, что в свою очередь способствует увеличению скорости роста скелетных мышц. Белки кальпаин-кальпастатинового комплекса участвуют в регуляции протеолитических и цитолитических реакций после убоя, определяя скорость разрушения Z-дисков скелетной мускулатуры и ослабления связей между мышечными волокнами, что играет ключевую роль в распаде тубулина и титина в период созревания и при формировании так называемой «нежности мяса» (В.И. Трухачев и др., 2018).

Продолжающийся селекционный процесс по улучшению мясных качеств сельскохозяйственных животных привел к тому, что некоторые мутации в известных маркерных генах закрепились в виде гомозигот и перестали оказывать влияние на разнообразие фенотипа. Это хорошо видно на примере замены с.*1232G>A в гене *MSTN*. У преобладающего большинства животных мясных пород, таких как тексель и белый суффолк, в гомозиготном варианте встречается аллель А. Он связан с микроРНК-опосредованным ингибированием трансляции гена миостатина и развитием мышечной

гипертрофии. У овец мериносовых пород, наоборот, в гомозиготном варианте закреплен аллель G с противоположным влиянием, не вызывающий увеличения мышечной массы. Таким образом, описанная замена не может быть использована в качестве маркера при улучшении показателей мясной продуктивности в этих породах (J.W. Kijas et al., 2007; H. Takeda et al., 2010). Поэтому поиск новых локусов генома и генов-кандидатов, полиморфизм которых связан с продуктивными качествами овец, представляет собой важную задачу для современной генетики в животноводстве.

Действие белковых продуктов многих генов на мышечную ткань не так ярко выражено, как у перечисленных выше. Поэтому их влияние часто не обнаруживается в исследованиях ассоциаций полиморфизмов в геноме с продуктивными признаками. Однако у пород, адаптированных к особым условиям окружающей среды (например, климату) и кормовой базы, они могут проявить свое действие. Особенно это должно быть заметно у особей, имеющих сходный генотип по известным генам мясной продуктивности, достоверно не влияющий на разнообразие экстерьерных и интерьерных показателей (R. Deb et al., 2012; T. Meuwissen et al., 2016).

В связи с этим основная задача современной овцеводческой отрасли заключается в поиске новых ДНК-маркеров мясной продуктивности с целью дальнейшего их использования в селекционном процессе по улучшению хозяйственно-ценных признаков у отечественных и зарубежных пород овец.

1.3 Новые гены-кандидаты, влияющие на мясные показатели овец

Процесс поиска новых генов, ассоциированных с хозяйственно ценными параметрами животного, начинается с определения региона в геноме, являющегося локусом количественных признаков. Использование ДНК-чипов позволило поставить на поток обнаружение отдельных SNP, находящихся в таких локусах и достоверно связанных с изучаемыми показателями. На основании локализации выявленных полиморфизмов определяют

расположенные рядом гены, структурные особенности которых с большой вероятностью являются причиной изменений в фенотипе. Эти гены описываются как гены-кандидаты для последующего более глубокого изучения методами секвенирования, оценки экспрессии и функциональности транскрибируемого с них продукта. В последствии, после полного выяснения механизма их влияния на фенотипические признаки, такие гены характеризуются как гены продуктивности. Обнаруженные в них полиморфизмы становятся важными молекулярно-генетическими маркерами и используются в селекционном процессе. Одними из наиболее известных генов мясной продуктивности у сельскохозяйственных животных являются миостатин (*MSTN*), кальпастатин (*CAST*), кальпаин (*CAPN*), соматотропин (*GH*) и дифференциальный фактор роста (*GDF9*) (W.A. Ahad et al., 2017).

Среди молекулярно-генетических технологий полногеномный поиск ассоциаций стал одним из лучших методов, позволяющих выявлять новые гены-кандидаты продуктивных качеств и их полиморфные варианты у овец и других сельскохозяйственных животных (A. Sharma et al., 2015). За последние несколько лет по результатам ассоциативных исследований был предложен целый ряд генов-кандидатов, содержащих потенциальные маркеры мясной продуктивности у овец мясного направления (Т.Ю. Саприкина (Егорова), 2020).

Поиску новых генетических маркеров у исландской породы овец при помощи метода GWAS посвящена работа Ó.Ó. Guðmundsdóttir (2015). В ходе исследования животные были разделены на две группы – с высоко- и слабо развитой мускулатурой. Ассоциацию с развитием мышц продемонстрировали гены *CSF3R*, *ADAM17*, *GADD45B*, *GRID2*, *SPG11*, *DAB2*, *FREM3*, *GAB1*, *KLF13*, *AKAP6*, *PNN*, *DOCK1*, *TRRAP*. Функции выявленных генов связаны с особенностями формирования мышечной ткани у крупного рогатого скота, мышей и людей. Поэтому они включены в список потенциальных генов-кандидатов мясной продуктивности у исследуемой породы овец (Ó.Ó. Guðmundsdóttir, 2015).

Duijvesteijn N. et al. (2018) в ходе проведенного GWAS у овец австралийской популяции, представленной породами бордер лестер, полл дорсет и астралийский меринос, выявили гены-кандидаты качественных характеристик баранины. Так, у животных породы бордер лестер была обнаружена связь гена *TLL1* (tolloid like 1) и его полиморфного варианта с нежностью мяса, определяемого по параметру силы сдвига мышечных слоев. Белковый продукт гена участвует в связывании ионов Ca^{2+} и металлопептидазной активности. У австралийских мериносов ассоциацию с глубиной мышечного «глазка» показал полиморфизм гена *NCAPG* (non-SMC condensin I complex subunit G), который связан с особенностями роста и живой массой особи. Связь гена *MED28* (mediator Complex Subunit 28) и расположенного рядом с ним SNP с показателем «толщина жира в туше» была установлена у всех трех пород. Белок, экспрессируемый этим геном, участвует в пути регуляции липидного обмена (N. Duijvesteijn et al., 2018).

Мясная продуктивность овец во многом зависит от живой массы, которая тесно связана с ростом мышечной, жировой и костной тканей. Изменение данного показателя отражает скорость развития особи на разных стадиях онтогенеза, уровень питания и состояние комфортности содержания (Ю.А. Колосов и др., 2013).

Благодаря полногеномному поиску ассоциаций ранее были идентифицированы различные гены-кандидаты и их полиморфные варианты, связанные с изменением показателей живой массы у овец. Так, у животных породы австралийский меринос выявлены гены-кандидаты *NCAPG* и *LCORL*, функции которых направлены на рост скелетных мышц (Н.А. Al-Mamun et al., 2015). У овец китайской породы ху предложены гены-кандидаты *CAPN6*, *ITGA11*, *SCMH1*. Их белковые продукты участвуют в развитии костной ткани и гладкой мускулатуры, а также формировании костей (Y. Cao et al., 2020).

По результатам исследования, выполненного на популяции тонкорунных овец трех пород – альпийский меринос (Alpine Merino sheep), китайский меринос (Chinese Merino sheep) и аохань (Aohan fine-wool sheep),

установлен перечень генов-кандидатов, влияющих на показатели живой массы в разные возрастные периоды. Связь с живой массой при рождении продемонстрировал ген *AADACL3*; в возрасте 3,5 месяцев (вес при отъеме) – *VGF*; у годовалых животных – *NPC1*; у взрослых особей в возрасте 30 месяцев – *SERPINA12*. Все перечисленные гены участвуют в регуляции липидного обмена и могут оказывать влияние на показатели живой массы у овец в разные возрастные периоды (Z. Lu et al., 2020).

GWAS, проведенный на овцах породы лори-бахтиари, выявил ассоциацию генов *RAB6B*, *TF*, *GIGYF2* с показателями живой массы у новорожденных ягнят. Функции выявленных генов связаны с процессами роста организма (M. Ghasemi et al., 2019). Также обнаружена связь с весом при отъеме генов *ATP8A2* и *PLXDC2*, белковые продукты которых вовлечены в процессы развития центральной нервной системы (ЦНС) (M. Almasi et al., 2021).

Kaseja K. et al. (2023) приводят данные об ассоциации трех значимых SNP с динамикой живой массы в популяции овец породы тексель. В области полиморфизма OAR8_62240378.1, показавшего ассоциацию с живой массой при рождении, расположены гены *IFNGR1*, *IL22RA2* и *OLIG3*. От функции гена *IFNGR1* зависит восприимчивость организма к инфекционным заболеваниям. Белковый продукт гена *IL22RA2* вовлечен в регуляцию развития воспалительных реакций. *OLIG3* играет роль в дифференцировке мотонейронов спинного мозга и регуляции транскрипции. Связь с живой массой в возрасте 8 недель показала замена s14444.1, расположенная в области неаннотированного транскрипта *ENSOARG00000007723* (K. Kaseja et al., 2023).

M. Gholizadeh et al. (2015) провели GWAS с живой массой в различные возрастные периоды у овец породы белуджи (Baluchi sheep) и выявили 13 значимых SNP. С помощью аннотации расположенных рядом генов было обнаружено, что гены *STRBP* и *TRAMIL1* связаны с массой тела при рождении. *STRBP* (spermatid perinuclear RNA binding protein) участвует в сперматогенезе

и регуляции роста клеток; *TRAMIL1* (translocating chain-associated membrane protein 1-like 1) вовлечен в транспорт секреторных белков через мембрану эндоплазматического ретикулума. Кроме того, гены *APIP* и *DAAMI* были ассоциированы с живой массой ягнят при отъеме. *APIP* (APAF1 interacting protein) функционирует в управлении механизмов апоптоза и пути восстановления метионина, необходимого для роста и обновления клеток, а также участвующего в процессе синтеза белка. *DAAMI* (dishevelled associated activator of morphogenesis 1) регулирует реорганизацию актинового цитоскелета и играет существенную роль в конвергентном движении расширения в период раннего эмбриогенеза позвоночных и активен на более поздних стадиях развития организма. Гены *PHF15*, *PRSS12* и *MANIA1* показали связь с живой массой в 6 месяцев, в то время как *SYNE1*, *WAPAL* и *DAAMI* продемонстрировали ассоциацию с данным показателем в годовалом возрасте. Белковый продукт гена *PHF15* (PHD finger protein 15) задействован в ремоделировании хроматина, связывании с белками и ионами металлов. *PRSS12* (serine protease 12) кодирует фермент трипсиноген, который секретируется поджелудочной железой и расщепляется до активной формы в тонком кишечнике. *MANIA1* (mannosidase alpha class 1A member 1) участвует в образовании зрелых гликопротеинов клеточных мембран посредством созревания сложных N-гликанов (N-гликозилирование). Функции гена *SYNE1* (spectrin repeat containing nuclear envelope protein 1) связаны с организацией связующей сети между органеллами, включая ядерную оболочку, и актиновым цитоскелетом для поддержания субклеточной пространственной организации в скелетных, сердечных и гладкомышечных клетках. Ген *WAPAL* (WAPL cohesin release factor) кодирует белок, который регулирует структуру гетерохроматина. Перечисленные функции выявленных генов определяют их роль в формировании систем организма, которые отражаются на показателях живой массы в разные возрастные периоды, что позволяет считать их генами-кандидатами продуктивных признаков (M. Gholizadeh et al., 2015).

Pasandideh M. et. al. (2018) с использованием чипа Illumina SNP50 BeadChip провели генотипирование белуджских овец, целью которого был поиск значимых однонуклеотидных полиморфизмов, связанных со среднесуточным приростом в разные возрастные периоды, а также выявление генов-кандидатов вокруг этих SNP. В результате обнаружено три значимых замены для изучаемого показателя от рождения до трех месяцев и от трех до девяти месяцев, которые номинально коррелировали друг с другом. Близлежащими генами были *KCNIP4* (также известный как *CAPN*), *ARHGEF40* и *ZNF770*. Кальпаин (*CAPN*) опосредует деградацию миофибриллярных белков и связан с показателем нежности мяса при забое. Также *CAPN* играет важную роль в росте скелетных мышц у крупного рогатого скота, овец и свиней. Фактор обмена ро-гуаниновых нуклеотидов 40, кодируемый геном *ARHGEF40*, регулирует различные пути биологического ответа, включая клеточную подвижность, клеточное деление, трансформацию клеток, транскрипцию генов, развитие органелл и динамику цитоскелета. *ZNF770* кодирует белок, который выполняет разнообразные функции, включая распознавание ДНК, упаковку РНК, активацию транскрипции, регуляцию апоптоза, сворачивание и сборку белков, а также связывание их с липидами. Для показателя «среднесуточный прирост от трех до шести месяцев» выявлено три однонуклеотидные замены, локализованные вблизи генов *MAG11* (регулирует белковый каркас в межклеточных соединениях), *ARRDC3* (играет важную роль в метаболизме и развитии ожирения) и *SETD2* (участвует в активации и репрессии транскрипции, репарации ДНК и регуляции клеточного цикла). Связь со среднесуточным приростом в период от девяти месяцев до годовалого возраста продемонстрировали три SNP, находящиеся в области генов *CHL1*, *PPP4R2* и *FOXP1*. *CHL1* кодирует молекулу нейронного распознавания, которая может играть роль в путях передачи сигнала и поддержании высокой точности передачи хромосом во время митоза. *PPP4R2* экспрессируется при образовании микротрубочек в центросомах, что может сильно влиять на выживаемость клеток. Продукт

FOXP1 принадлежит к подсемейству транскрипционных факторов Forkhead box P (FOXP), роль которых заключается в регуляции тканеспецифичной и зависящей от типа клетки транскрипции генов как во время развития, так и во взрослом возрасте. Два однонуклеотидных полиморфизма, достоверно ассоциированные с показателем «среднесуточный прирост» в возрасте от рождения до шести месяцев, были расположены в пределах генов *FUT8* и *NDFIP2*. Ген фукозилтрансферазы 8 (*FUT8*) кодирует фермент, который переводит фукозу из GDP-фукозы в гликоконъюгаты, такие как гликопротеины и гликолипиды. Белок *NDFIP2* может стимулировать секрецию Th1 и IFN- γ , играющих роль в процессе дифференцировки клеток (M. Pasandideh et. al., 2018).

Согласно данным Т.Е. Денисковой и др. (2021), ассоциативный поиск, выполненный на возвратных кроссах овец ((романовская \times катадин) \times романовская), позволил обнаружить 38 значимых SNP для показателей живой массы. Из них 18 замен показали достоверную связь с живой массой в возрасте 6 суток, 3 SNP – на 42-е сутки, 2 SNP – в возрасте 90 дней, 6 SNP – на 180-й день, 6 SNP – на 270-й день. Анализ локализации выявленных мутаций позволил установить потенциальные гены-кандидаты, которые могут оказывать влияние на показатели живой массы в различные возрастные периоды. Функции генов *MBD5*, *ORC4*, *ACVR2A* связаны с регуляцией раннего постнатального роста организма. Белковые продукты *ALDH1A1*, *PARP14* и *CCR4* участвуют в метаболизме жирных кислот. Ассоциацию с мясными качествами показали полиморфизмы в области генов *SMC2* и *RIPK2*. Гены *PTCH1* и *DGKH* отвечают за размеры и рост туловища, *MB21D2* – за массу внутренних органов. Кодированные генами *PPP1R1C*, *PDE1A*, *PLAGL2*, *DNMT3B* белки участвуют в формировании мышечной ткани, продукт экспрессии *ABCA13* – модулятор развития костной ткани. Ген *DGKB* регулирует секрецию инсулина. Также установлены гены, прямо или косвенно оказывающие влияние на живую массу. В процессе хондрогенеза задействованы *MMP16* и *EVC*, в то время как *AKAP11*, *ATP6V0D2*, *WNT7B*

участвуют в развитии костной ткани. Гены *HACD2*, *ADCY5*, *WLS* регулируют липидный обмен, а белковые продукты *ASB15*, *FXR1*, *HEYL*, *MYLK* вовлечены в контроль роста скелетной мускулатуры (Т.Е. Денискова и др., 2021).

Р.В. Зуев и др. (2023) при помощи *Ovine Infinium HD BeadChip 600K* идентифицировали 4 новых гена-кандидата, ассоциированных с живой массой в 12-месячном возрасте у баранов северокавказской мясо-шерстной породы. Гены *KCNA4*, *S100-A7* и *ZNF706* вовлечены в процессы обмена веществ и клеточной дифференциации, в то время как функции гена *C1H1orf94* пока не описаны (Р.В. Зуев и др., 2023).

В целях поиска новых геномных регионов, ассоциированных с фенотипическими признаками, был выполнен GWAS у черных овец кира. Наиболее значимый SNP для массы тела выявлен в гене *ZNF704*, кодирующем фактор транскрипции, который связывается с элементами последовательности RE2 в энхансере *MYOD1*. Связь с длиной хвоста показали замены, расположенные в генах *PARK2* и *AK2*. Ген *PARK2* (parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase) кодирует компонент мультипротеинового комплекса убиквитинлигазы E3, который регулирует деградацию клеточного белка в ходе множества биологических процессов. Продуктом гена *AK2* (adenylate kinase 2) является одна из изоформ аденилаткиназы, которая участвует в энергетическом метаболизме путем взаимодействия с сигналами AMP. Их потеря нарушает энергетический баланс и дифференцировку клеток. SNP, связанные с промером «ширина груди», находятся внутри генов *ELP2* и *MOCOS*. Ген *ELP2* кодирует важную субъединицу комплекса элонгации, который участвует в регуляции транскрипции и модификации тРНК. *MOCOS* является ключевым ферментом, связанным с классической ксантинурией, регулируя, в свою очередь, активность ферментов ксантиндегидрогеназы и альдегидоксидазы. Белок, кодируемый геном *MFAP1*, в интроне которого обнаружен значимый однонуклеотидный полиморфизм для промера, связанного с обхватом груди, играет жизненно важную роль в процессинге пре-мРНК и прогрессировании фазы G2/M, что указывает на его роль в росте

клеток. В совокупности, выявленные гены-кандидаты участвуют в различных биологических процессах, в той или иной степени связанных с развитием организма (L. Tao et al., 2021).

В аналогичной работе, выполненной Tao L. et al. (2020) на овцах породы лужонг, приводятся данные о связи гена *KCND2* с высотой в холке; генов *TMEM117*, *TGFBI*, *LECT2* – с косой длиной туловища; генов *TRAK1*, *LOC101102529* – с обхватом груди. Функциональные роли предложенных генов связаны с процессами роста, липидного и энергетического обменов (L. Tao et al., 2020).

С целью изучения сложных количественных признаков, влияющих на показатели роста, M. Tuersuntuoheti et al. (2023) выполнен ассоциативный поиск на овцах двух пород – немецкий мясной меринос и черные овцы кира. Результаты исследования показали связь между высотой в холке и геном *MEIS1*, продукт которого регулирует пролиферацию и дифференцировку кардиомиоцитов, тем самым участвуя в нормальном развитии сердца, а также вовлечен в процессы ангиогенеза и гемопоеза. Кодированный геном *EFNA5* белок вовлечен в пролиферацию, апоптоз, дифференцировку, адгезию и миграцию в клетках, ассоциирован с косой длиной туловища у животных обеих пород. Недавние исследования показали, что *EFNA5* может участвовать в термогенезе жиров, а также регулировать липидный обмен, что может быть связано с качественными характеристиками мяса сельскохозяйственных животных. Связь с живой массой в обеих породах показали гены *POMK*, *CROT*, *BMPR1B*, *FABP5*, *RPL17*, *NELL1* и *PPARGC1A*, функции которых направлены на регуляцию липидного обмена, а также развитие хрящевой, костной и мышечной тканей (M. Tuersuntuoheti et al., 2023).

S.J. Posbergh, H.J. Huson (2021) в своей работе описывают результаты полногеномного поиска ассоциаций, выполненного на овцах 14 пород, включая шетландскую, катадин, полипай, ромни-марш и др. В ходе исследования были определены потенциальные гены-кандидаты, ассоциированные с параметром «высота в холке». Всего выявлено 12

однонуклеотидных замен, локализованных на шести хромосомах. Семь SNP расположено на хромосоме 3 в области генов *HMGA2*, *MSRB3*, *LEMD3*, *WIF1*, *TBC1D30*. На хромосоме 1 в регионе, прилегающем к замене rs410602531, находятся гены *CYYR1*, *APP*, *TRNAR-CCU*, *GABPA*. Вблизи замены rs407222390 на хромосоме 9 локализуется 14 генов, показавших связь с исследуемым признаком: *FER1L6*, *FAM91A1*, *ANXA13*, *KLHL38*, *TRNAG-UCC*, *FBXO32*, *WDYHV1*, *ATAD2*, *ZHX1*, *FAM83A*, *TRNAM-CAU*, *TBC1D31*, *DERL1*, *ZHX2*. QTL на хромосоме 11, содержащий полиморфизм rs402622721, включает 20 потенциальных генов-кандидатов: *KIAA0100*, *RSKR*, *SPAG5*, *ALDOC*, *PIGS*, *UNC119*, *FOXN1*, *SLC13A2*, *SLC46A1*, *SARM1*, *VTN*, *SEBOX*, *TMEM199*, *POLDIP2*, *TNFAIP1*, *IFT20*, *TMEM97*, *NLK*, *LYRM9*, *NOS2*. В области полиморфизма rs412335173, выявленного на хромосоме 12, расположены гены *TRNAC-GCA*, *CATSPERE*, *ADSS*, *ZBTB18*, *AKT3*. На хромосоме 20, в прилегающей к замене rs405400141 области, обнаружены гены *LY86*, *TRNAC-GCA*, *F13A1*, *NRN1*, *FARS2*. Полученные результаты свидетельствуют о том, что параметр «высота в холке» представляет собой сложный полигенный признак во всех рассматриваемых породах овец (С.Ј. Posbergh, Н.Ј. Huson, 2021).

По данным Т. Zhang et al. (2019), выполнивших GWAS на ягнятах породы хулун буир (Hulun Buir) в возрасте 6 месяцев, были идентифицированы два позиционных гена-кандидата (*SMARCA5* и *GAB1*) на расстоянии 50 тысяч пар оснований от значимых маркеров, ассоциированных с шириной груди. *SMARCA5* кодирует белок, являющийся компонентом фактора ремоделирования хроматина и интервалирования RSF, который регулирует транскрипцию определенных генов путем изменения структуры хроматина вокруг них. *GAB1* относится к семейству субстратов рецепторов инсулина (IRS) и участвует в контроле передачи сигналов рецептора инсулина (IRLS), координирующих рост скелетных мышц и метаболизм через пути Art и AMPK (Т. Zhang et al., 2019).

Цель исследования Yilmaz O. et al. (2022) заключалась в проведении полногеномного поиска ассоциаций с показателями роста до отъема и признаками состава туши *in vivo* у овец породы эсме (Esme sheep). В результате была установлена связь между толщиной мышц спины и геном *SMOX*. Он кодирует фермент сперминоксидазу, участвующую в различных метаболических процессах клетки, включая обмен полиаминов. Роль полиаминов заключается в стимуляции роста тканей и увеличении массы скелетных мышц. Таким образом, сперминоксидаза критически связана с развитием мускулатуры и размером мышечных волокон. Выявлена ее связь с развитием мышечной атрофии и гипертрофией мышц у млекопитающих. Также ассоциацию с геном *SMOX* продемонстрировал показатель «среднесуточный прирост». Еще один ген, выявленный авторами, *DNAAF2*, в апстрим-регионе содержит SNP, ассоциированный с глубиной жира в области спины. Он кодирует высококонсервативный белок, участвующий в предварительной сборке динеиновых арг-комплексов. Также в работе приводятся данные о связи генов *ESRP1* и *LOC105613082* с живой массой при рождении; *ZNF641*, *DUSP5* и *TEAD1* – с живой массой при отъеме и среднесуточным приростом (O. Yilmaz et al., 2022).

А.В. Никитина и А.Ю. Криворучко (2022) в своей работе приводят результаты полногеномного исследования с использованием ДНК-чипов, целью которого был поиск ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами и фенотипическим параметром «высота в крестце» у овец северокавказской мясо-шерстной породы. В результате была установлена достоверная связь SNP rs405580662, локализованного в интроне гена *CILK1*, с промером высота в крестце. Белковый продукт гена *CILK1* регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников нейронов и эмбриональных фибробластов за счет участия в передаче сигналов в сенсорные реснички (А.В. Никитина, А.Ю. Криворучко, 2022).

Проведенные исследования показывают, что на развитие мирового животноводства, включая овцеводство, оказывают влияние достижения

молекулярной генетики. Применение полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) позволило выявить у овец ряд генов-кандидатов мясной продуктивности, дальнейшее изучение структуры которых позволит использовать молекулярно-генетические маркеры хозяйственно значимых признаков в селекционном процессе для повышения качества и количества продукции животноводства. Также стоит отметить, что выявлены далеко не все гены, влияющие на развитие мышечной ткани, что делает поиск новых генов-кандидатов актуальной задачей для генетики в овцеводстве (Т.Ю. Саприкина (Егорова), 2021а).

1.4 Характеристика овец породы джалгинский меринос и перспективы ее использования при производстве баранины

На сегодняшний день овцеводство в России характеризуется преимущественно разведением овец шерстного направления продуктивности, основной массив которых приходится на тонкорунные породы. В первую очередь, это обусловлено тем, что на протяжении длительного периода времени была потребность в сукне высокого качества для целей военной и легкой промышленности. Однако, с выходом на рынок синтетических тканей, спрос на овечью шерсть в этих отраслях начал снижаться. При этом, заметно увеличилась потребность в качественной баранине, которая не только ценится своим вкусом, но и обладает диетическими свойствами. Поэтому отечественными селекционерами ведется кропотливая работа по совершенствованию и созданию новых пород овец, отвечающих современным требованиям производства. Во главу угла ставится задача повысить их мясную продуктивность при одновременном сохранении высокого качества шерсти (Г.В. Завгородняя и др., 2013; Г.В. Завгородняя и др., 2019; Г.Т. Бобрышова и др., 2021).

Среди пород овец, разводимых на Ставрополье, джалгинский меринос является одной из перспективных для улучшения параметров мясной

продуктивности, так как уже используемые в производстве особи отличаются достаточно высоким выходом баранины (Г.В. Завгородняя и др., 2019).

Джалгинский меринос создавался как новая конкурентоспособная порода тонкорунных овец, сочетающая высокую шерстную и мясную продуктивность. Селекционно-племенные работы начались еще в 1944 году. Огромным толчком к этому послужила программа создания массива тонкорунных овец шерстного направления продуктивности, разработанная под руководством профессора, доктора сельскохозяйственных наук Михаила Ивановича Санникова, на тот момент работавшего на должности старшего научного сотрудника во Всероссийском НИИ овцеводства и козоводства. Результаты более чем полувековой работы были по достоинству оценены и 15 октября 2013 года в Государственный реестр селекционных достижений внесена новая порода тонкорунных овец – джалгинский меринос (И.М. Дунин и др., 2013; В.Н. Кротенко, 2014; Н.И. Белик, И.Г. Сердюков, 2021).

При проведении селекционно-племенных мероприятий по созданию породы были использованы матки породы новокавказский меринос, характерной особенностью которых является тонкое руно. Часть из них скрещивали с баранами кавказской породы из племзавода «Большевик» (Ипатовский район Ставропольского края), которые в среднем имели живую массу по 90-100 кг, а настриг шерсти составлял до 12-14 кг. Другая часть спаривалась с баранами породы австралийский меринос из племзавода «Червлёные буруны» (республика Дагестан), отличавшихся высокими показателями живой массы (до 134 кг) и настрига шерсти (до 12,8 кг). Полученное помесное поголовье скрещивали с баранами-производителями ставропольской породы из племзавода «Советское руно» Ипатовского района, живая масса которых в среднем составляла 118 кг, а настриг чистой шерсти – до 8,3 кг. Завершающим этапом было спаривание улучшенных маток по ставропольской породе с австралийским мериносом. В результате сложного воспроизводительного скрещивания была выведена новая порода тонкорунных овец, получившая свое название от имени поселка в Ипатовском

районе Большая Джалга – джалгинский меринос (С.А. Гостищев, С.Н. Шумаенко, 2005; Ю.А. Колосов и др., 2012; И.М. Дунин и др., 2013; В.Н. Кротенко, 2014; К.П. Наказной, 2019; Н.И. Белик, И.Г. Сердюков, 2021).

Для овец данной породы характерны правильные формы телосложения и крепкая конституция. В основном встречаются средние и крупные по величине животные. Туловище относительно приземистое, несколько растянутое. Голова легкая, с прямым профилем. Бараны, как правило, имеют небольшую горбоносость. У самцов есть хорошо развитые рога, в отличие от маток – они комолые. Кожа умеренно складчатая, на шее имеется 1-2 хорошо развитые складки, на туловище складки в виде морщинок, которые отчетливо видны после стрижки. Оброслость головы рунной шерстью до линии глаз с четким переходом кроющего волоса в рунную шерсть. Оброслость ног – до копытного рога. Шерсть хорошо уравнена по длине и тонине по всему туловищу, с равномерной извитостью и жиропотом. Жиропот в основном белого цвета, стойкий к вымыванию. Шерсть отличается ярко выраженной шелковистостью и эластичностью (И.М. Дунин и др., 2013; В.А. Мороз и др., 2017b; Н.И. Белик, И.Г. Сердюков, 2021).

Джалгинский меринос сочетает в себе высокую шерстную и мясную продуктивность. Настриг чистой шерсти по стаду в среднем составляет 3,8 кг; у овцематок этот показатель равен 3,68 кг, у баранов – 9,42 кг. Длина шерсти у овцематок на боку достигает 10,2 см; у взрослых баранов – 11,7 см; у ярок – 11 см; у ремонтных баранчиков – 12 см. Диаметр волокон в среднем: у овцематок – 21-22 мкм; баранов-производителей – 20-23 мкм; баранов годовиков – 20-21 мкм; ярок – 19-21 мкм. Живая масса баранов может достигать 123 кг, овцематок - 56 кг. Годовалые бараны весят до 80 кг, ярки - до 41 кг, что значительно больше, чем у обычных шерстных овец (И.М. Дунин и др., 2013; В.А. Мороз и др., 2017c; И.Г. Сердюков и др., 2017).

Животные породы джалгинский меринос отличаются высокими темпами роста. Так, среднесуточный привес может составить 214 грамм при условии ведения хорошо подобранного откорма. Кроме того, животные этой

породы характеризуются высокими убойными качествами. Так, при убое в 9-месячном возрасте вес туши составляет 19 кг, в 11-месячном – 26 кг (В.А. Мороз и др., 2017с; И.Г. Сердюков и др., 2017).

Очень важно отметить, что овцы породы джалгинский меринос характеризуются хорошей приспособленностью к засушливым условиям степной зоны Ставропольского края с характерной засоленностью почвы и воды. В таких, не вполне благоприятных условиях, джалгинский меринос отличается неплохой плодовитостью. Так, на 100 овцематок приходится 115-220 ягнят, а в лучших отарах их число может доходить до 130-140 голов (И.М. Дунин и др., 2013; А.М. Андрушко и др., 2020).

Структура породы включает в себя 5 линий, которые характеризуются некоторыми особенностями по важнейшим селекционируемым признакам – настригу шерсти со строгой дифференциацией по тонине шерсти; высоким качествам жиропота, обуславливающим повышенный выход чистой шерсти, а также высокой скороспелостью животных в сочетании с хорошими мясными формами. Все линии обладают ценными хозяйственно полезными признаками и отвечают требованиям и тенденциям рынка тонкорунной шерсти, для использования на котором и выводилась порода (Г.В. Завгородняя и др., 2014).

Линия барана 99103. Животные этой линии характеризуются средней величиной, крепкой конституцией. Шерсть достаточно густая, тонкая, типа «файн» (тонина 21 мкм и тоньше), мягкая на ощупь, имеет мелкую четкую извитость по всему штапелю, белый цвет жиропота и люстровость. Родоначальник линии баран № 99103, согласно представленного генотипа, включает в себя $\frac{3}{4}$ доли кровности австралийского мериноса. В 3-х летнем возрасте имел живую массу 135 кг, настриг немытой шерсти 13,7 кг, чистой 9,6 кг, при выходе чистого волокна – 70,0 процентов. Длину штапеля 11,5 см, тонину шерсти 20 мкм (Г.В. Завгородняя и др., 2014).

Линия барана 69063. Для особей этой линии характерна крепкая конституция, они пропорционально сложены, средней величины, с небольшой складчатостью кожи. Шерсть достаточно густая, тонкая, типа «медиум» (в

основном тонина 22 мкм), с хорошо выраженной извитостью, шелковистостью, люстровостью и белым цветом жиропота. По численности овцематок эта линия является самой значительной в стаде. Животные имеют отличную оброслость спины, что является важным показателем при разведении овец в условиях засушливых и пыльных степей. Родоначальник линии, баран с номером 69063, по генотипу включал в себя $\frac{3}{4}$ доли кровности австралийского мериноса. В 1,5-летнем возрасте баран имел живую массу 96 кг, настриг физической шерсти 10,6 кг, в чистом волокне 7,6 кг, выход чистой шерсти составлял 71,7 процента и тонина шерсти – 18,8 мкм (Г.В. Завгородняя и др., 2014).

Животные линии 69063 являются улучшателями густоты шерсти и значительно превосходят по этому показателю особей в среднем по стаду, дают положительные результаты при кроссе с овцами линии 16242 (Г.В. Завгородняя и др., 2014).

Линия барана 16242. Животные этой линии характеризуются крепкой конституцией, большой величиной тела с достаточно густой и длинной шерстью. Они отличаются желательным комплексом шерстных качеств – отличной крупной извитостью, уравниенностью по длине и тонине, люстровым блеском, белым жиропотом и высоким выходом чистого волокна – 65 процентов. Тонина шерсти типа «стронг» в массе составляет 23-24 мкм. Родоначальник линии по характеристике генотипа включал в себя $\frac{1}{4}$ долю кровности австралийского мериноса. В 3-летнем возрасте он имел живую массу 115 кг, настриг шерсти в физическом весе 11,4 кг, в чистом волокне – 8,8 кг при выходе 77,2 процента, длину шерсти 13,0 см. Это наиболее представительная линия по количеству баранов в основной группе. Животные линии 16242 значительно превосходят по настригу чистого волокна животных в среднем по стаду и дают наилучшие результаты при кроссе с животными линии 99103 и 69063 (Г.В. Завгородняя и др., 2014).

Линия барана Э 5310 характеризуется высоким качеством жиропота. Животные линии имеют крепкую конституцию, густую, достаточно длинную

шерсть (10-11см) с тониной 20-22 мкм. Шерсть белая, с голубоватым оттенком, среднего размера, имеет четкий извиток с хорошо выраженной люстровостью. Выход чистой шерсти самый высокий по стаду – 65-69 процентов (Г.В. Завгородняя и др., 2014).

При селекции мериносовых овец одним из важных показателей является оценка жиропота, характерная особенность которого – повышенное содержание в нем шерстного жира и сравнительно небольшое содержание пота. У большинства животных линии Э 5310 количество жирного компонента превышает содержание пота, достигает значения 5:1 и более. Оптимальный состав и количество жиропота в шерсти обеспечивает высокую степень защиты от примесей. За счет этого даже на спине зона вымытости и загрязнения не превышает 1,0-1,5 см. Этим объясняется большой выход мытой шерсти у животных. Особи линии Э 5310 представляют большую ценность при селекции овец, так как в условиях засушливого климата с частыми пыльными бурями описанная особенность жиропота обеспечивает высокую степень защиты шерстного покрова. Родоначальник линии баран Э 5310, согласно представленного генотипа, является $\frac{1}{4}$ -кровности по австралийскому мериносу. В 3-летнем возрасте он имел живую массу 137 кг, настриг немытой шерсти – 13,5 кг, в чистом волокне – 9,6 кг, при выходе 70 процентов и длине шерсти 11,5 см. Высокие продуктивные качества он сохранил в течение всей жизни. Имеющиеся в линии бараны-производители происходят от баранов-улучшателей и сами являются улучшателями по комплексу признаков шерстной продуктивности. Животные линии Э 5310 значительно превосходят по выходу чистой шерсти животных в среднем по стаду и дают наилучшие результаты при кроссе с линиями 99103 и 69063 (Г.В. Завгородняя и др., 2014).

Линия барана 89556 – высокой скороспелости и хорошо выраженных мясных форм – создана на базе австралийского мясного мериноса породы Dohne Merino. Необходимость создания этой линии обусловлена общей стратегией хозяйства на производство более тонких сортиментов шерсти (Г.В. Завгородняя и др., 2014).

Животные линии 89556 довольно компактные, с глубоким и широким туловищем, хорошо выполненными ляжками и относительно короткой шеей. Живая масса маток выше средних показателей других линий, а настриги шерсти самые низкие. Бараны этой линии пригодны для улучшения живой массы и мясных форм лучше всех остальных линий хозяйства и, особенно, более мелких тонкошерстных маток. С большой эффективностью бараны могут быть использованы на нелинейных матках с целью получения молочной ягнятины и молодой баранины (Г.В. Завгородняя и др., 2014).

Подводя итог, можно сделать заключение, что джалгинский меринос является одной из ведущих тонкорунных пород в Российской Федерации по получению руна высокого качества. Однако, в связи с изменением направления развития овцеводства, наблюдается переход отрасли от производства шерсти к производству баранины. В свою очередь, особенно в условиях курса Правительства России на импортозамещение, это обуславливает необходимость использования отечественных пород с целью повышения эффективности производства мяса. Высокие показатели живой массы тела, значительно превышающие стандарты для овец шерстного направления, присутствие фенотипической дисперсии по параметрам мясности в зависимости от линии, адаптированность к засушливым природно-климатическим условиям Ставропольского края определяют породу джалгинский меринос как перспективную для дальнейшего ее улучшения с целью повышения выхода баранины. Использование знаний о структуре генома позволит выполнить эту работу быстрее и качественнее. Поэтому, целью нашего исследования стало изучение связи локусов генома с параметрами мясной продуктивности у овец породы джалгинский меринос для поиска новых генов-кандидатов селекционных признаков.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Природно-климатические условия места проведения исследований

Экспериментальная часть диссертационной работы проводилась на базе сельскохозяйственного производственного кооператива (СПК) «Племзавод Вторая Пятилетка», с. Большая Джалга Ипатовского района Ставропольского края в период с 2019 по 2023 гг.

Кооператив является селекционно-генетическим центром по выращиванию овец породы джалгинский меринос. Согласно данным, полученным за 2022 год, численность поголовья овец этой породы составила 11402 головы, из них 7585 овцематок. В 2022 году было получено 184,7 тонны баранины, 54,5 тонны шерсти. Настриг шерсти с одной головы овец в среднем составил 5,2 кг.

По данным агроклиматического районирования, СПК «Племзавод Вторая Пятилетка» располагается во II (засушливой) зоне Ставропольского края, пригодной для овцеводства и возделывания зерновых культур. Данный район характеризуется резко континентальным климатом с недостаточной влажностью воздуха. Так, количество выпавших осадков в среднем составляет 320-412 мм в год (В.Н. Кротенко, 2014).

Зимы умеренно мягкие, со среднемесячной температурой $-3,3^{\circ}\text{C}$. Снег начинает выпадать в начале декабря. Лето характеризуется жаркой и сухой погодой. В среднем температура воздуха прогревается до $+30^{\circ}\text{C}$, иногда повышается до $+50-54^{\circ}\text{C}$. Такие температурные колебания во многом отразились на кормлении и водоснабжении сельскохозяйственных животных. Также в летнее время часто наблюдаются суховеи и пылевые бури со скоростью ветра 15-20 м/с, которые идут с восточной стороны и несут раскаленный воздух среднеазиатских пустынь (В.Н. Кротенко, 2014).

В зоне выпасов характерны ковыльно-типчаковые группировки в комплексе с полупустынной флорой и местами с солонцевато-солончаковой

растительностью. Травостой средней густоты, основу которого составляет ценный злак типчак, что придает кормовое достоинство ковыльно-типчаковым участкам. Также значительная часть травянистого покрова представлена многолетними растениями: тонконог, пырей ползучий, ковыль Лессинга, костер безостый, мятлик луковичный. Из разнотравья преобладают: полынь белая, шалфей, полынок, широколистник. Кроме того, в растительном покрове встречаются вредные и сорные растения: ковыль волосатик (тырса), люцерна маленькая, чертополох, дурнишник колючий (В.Н. Кротенко, 2014).

Основным источником корма для овец в пастбищный период служат естественные пастбища. Выпас животных начинается в апреле и длится вплоть до декабря. Начало вегетационного периода, который наступает в марте, дает ранний высокопитательный витаминный корм. Однако в летний период наблюдается выгорание травянистого покрова, поэтому с целью выпаса овец используются пожнивные участки после уборки злаковых культур. Затем с наступлением осеннего периода происходит повторное использование естественных пастбищ благодаря отрастанию типчака, полыни, прутняка (В.Н. Кротенко, 2014).

Пастбища располагаются, главным образом, вокруг животноводческих ферм, где нагрузка на них повышена, а растительность представлена злаково-типчаково-бурьянистыми группировками. Основу травостоя здесь составляет бурьянистое разнотравье, обладающее низким кормовым качеством или не имеющее совсем никакой ценности для животных (В.Н. Кротенко, 2014).

2.2 Характеристика объекта исследования

Объектом исследования являлись бараны породы джалгинский меринос. Для проведения экспериментальной части отобрано 50 голов в возрасте 12 месяцев. Рацион питания рассчитывался в соответствии с нормами и стандартами, характерными для овец 12-месячного возраста (Б.Т. Абилов и др., 2021) (таблица 1).

Таблица 1 – Рацион кормления молодняка породы джалгинский меринос в возрасте 12 месяцев

Показатель	Количество
Сено люцерновое, кг	1,40
Зерносмесь, кг :	
дерть ячменная	0,315
дерть овсяная	0,315
дерть гороховая	0,07
Патока свекловичная, кг	0,08
Соль поваренная, г	14,00
Премикс П81-1-89, г	0,007
Динатрийфосфат, г	0,047
Содержится в рационе: корм. единиц	1,77
обменной энергии, МДж	17,70
сухого вещества, кг	1,90
сырого протеина, г	266,00
переваримого протеина, г	189,00
лизина, г	11,90
метионин + цистин, г	10,10
сахара, г	98,00
сырой клетчатки, г	426,00
кальция, г	19,00
фосфора, г	15,20
серы, г	9,90
поваренной соли, г	15,50
магния, г	2,94
йода, мг	0,63
кобальта, мг	0,60
меди, мг	12,90
марганца, мг	121,00
цинка, мг	53,90
железа, мг	467,00
каротина, мг	23,00
витамина Д, МЕ	706,00
витамина Е, МЕ	156,00

В структуре рациона на долю грубых кормов приходилось 53,9%, концентратов – 42,7%, патоки – 3,4%. Сахаропротеиновое отношение кормов составило 0,52, а соотношение кальция к фосфору во всем рационе – 1,25:1, что является оптимальным для всасывания и усвоения Са. В сухом веществе рациона содержалось сырой клетчатки 22,1%, обменной энергии – 9,2 МДж.

На 1 кг сухого вещества приходилось 13,8% сырого протеина и 0,94 ЭКЕ. Рацион кормления для баранчиков возраста 12 месяцев сбалансирован по всем питательным веществам.

В составе зерносмеси удельный вес ячменя и овса составлял по 45% и гороха – 10%. В 1 кг зерносмеси содержится (таблица 2):

Таблица 2 – Питательность зерносмеси в рационе кормления баранчиков породы джалгинский меринос в 12-месячном возрасте

Показатель	Количество
ЭКЕ	1,11
Сухое вещество, кг	0,87
Обменная энергия, МДж	10,30
Сырой протеин, г	123,20
Переваримый протеин, г	96,60
Лизин, г	4,76
Метионин + цистин, г	3,50
Сахар, г	32,90
Сырая клетчатка, г	79,00
Кальций, г	1,14
Фосфор, г	3,79
Сера, г	1,36
Поваренная соль, г	1,40
Магний, г	1,20
Йод, мг	0,50
Кобальт, мг	0,20
Медь, мг	4,20
Марганец, мг	20,70
Цинк, мг	12,10
Железо, мг	330,00
Каротин, мг	0,00
Витамин Е, МЕ	12,50

Отобранные животные были клинически здоровыми и содержались в оптимальных условиях, отвечающих зоотехническим нормам и зоогигиеническим требованиям.

Схема исследований представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Схема исследований

2.3 Оценка мясной продуктивности овец породы джалгинский меринос

Характеристику фенотипических особенностей баранов породы джалгинский меринос проводили на основании прижизненной оценки мясной продуктивности. У исследуемых животных были определены показатели живой массы (при рождении и в годовалом возрасте) и среднесуточного прироста; взяты 8 промеров (высота в холке, высота в крестце, ширина и глубина груди, ширина поясницы, обхват плеча, обхват предплечья, обхват бедра); измерено 4 ультразвуковых показателя мышечной и жировой тканей (ширина и толщина мышечного «глазка», толщина бедренной мышцы, толщина жира) (Е.Я. Борисенко и др., 1984; А.Ю. Криворучко и др., 2021b).

Измерение живой массы.

Живую массу определяли при рождении, в возрасте 12 месяцев путем контрольного индивидуального взвешивания при помощи электронных весов Эльтон-Ск-600-1106 с точностью до $\pm 0,1$ кг.

Среднесуточный прирост вычисляли по следующей формуле:

$$C_{пн} = \frac{W_t - W_0}{t} \times 1000;$$

где, $C_{пн}$ – среднесуточный прирост живой массы, г;

W_0 – начальная живая масса животного, кг;

W_t – живая масса животного в конце периода, кг;

t – время между двумя взвешиваниями, дней.

Абсолютный прирост рассчитывали как разницу между массой тела в 12-месячном возрасте и при рождении.

Измерение промеров, характеризующих мясную продуктивность.

Измерение промера «высота в холке» определяется как расстояние от высшей точки холки до земли с помощью мерной палки Лидтина с точностью до 0,5 см.

Высоту в крестце определили как расстояние от наивысшей точки крестцовой кости до земли с помощью мерной палки Лидтина.

Показатель «ширина поясницы», определяемый в области поперечных отростков четвертого поясничного позвонка, измеряли на расстоянии ширины ладони от переднего выступа маклока с использованием циркуля.

Промер «ширина груди» определяется за лопатками в самом широком месте, касательно к заднему углу лопатки, при помощи мерной палки Лидтина.

Параметр «глубина груди» определяли как расстояние от холки до грудной кости по вертикали, касательно к заднему углу лопатки, с помощью мерной палки Лидтина.

Промер «обхват плеча» определялся в области границы между средней и нижней третями плечевой кости с помощью мерной ленты.

Обхват предплечья измеряли в области наибольшей толщины мышц предплечья с помощью мерной ленты.

Измерение обхвата бедра осуществляли на границе между верхней и нижней третями бедренной кости при помощи мерной ленты.

Согласно взятым промерам, были рассчитаны индексы телосложения:

$$\text{Перерослости} = \frac{\text{Высота в крестце}}{\text{Высота в холке}} \times 100;$$

$$\text{Длинноногости} = \frac{\text{Высота в холке} - \text{глубина груди}}{\text{Высота в холке}} \times 100;$$

$$\text{Грудной} = \frac{\text{Ширина груди}}{\text{Глубина груди}} \times 100.$$

Измерение ультразвуковых параметров мышечной и жировой тканей.

Измерение ширины и толщины мышечного «глазка» проводили с использованием переносного аппарата УЗИ Edan DUS 60 VET, (линейный датчик, частота 5,0 МГц) после выстригания шерсти в области 2-3 поясничных позвонков.

Параметр «толщина жира» определяли после выстригания шерсти в области 1-2 поясничных позвонков с помощью переносного аппарата УЗИ Edan DUS 60 VET, (линейный датчик, частота 5,0 МГц).

Измерение толщины бедренной мышцы выполняли при помощи переносного аппарата УЗИ Edan DUS 60 VET после выстригания шерсти на границе между нижней и средней третями латеральной поверхности бедра в проекции бедренной кости.

2.4 Генотипирование и контроль качества

Лабораторные исследования выполнены на базе лаборатории геномной селекции и репродуктивной криобиологии в животноводстве Всероссийского НИИ овцеводства и козоводства – филиала ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ» (Ставрополь), научно-диагностического и лечебного ветеринарного центра ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» (Ставрополь), лаборатории Сколковского института науки и технологий «Сколтех» (Москва).

Образцы цельной крови получали в асептических условиях из яремной вены. Выделение ДНК проводили с использованием набора Pure Link Genomic DNA MiniKit (Invitrogen Life Technologies, США).

ДНК выделяли по следующему протоколу производителя:

1. В 1,5 мл чистую пробирку добавляли 350 мкл лизирующего буфера А (Lysis Buffer A).
2. Переносили в пробирку 100 мкл стабилизированной крови.
3. Добавляли 50 мкл лизирующего буфера В (Lysis Buffer B). Перемешивали.
4. Инкубировали образец в термостате при температуре 65°C не менее 10 минут.
5. Добавляли 130 мкл связывающего раствора Precipitation Solution. Перемешивали содержимое пробирки 2-3 раза.
6. Инкубировали 5 минут при 37°C.
7. Центрифугировали 5 минут при 14 000 об/мин.

8. Аккуратно, не захватывая осадка, собирали супернатант и переносили в чистую пробирку.

9. Добавляли 400 мкл Plant gDNA Binding Solution и 400 мкл чистого 96% этанола. Тщательно перемешивали.

10. Переносили раствор на колонку, поставляемую в наборе.

11. Центрифугировали 1 минуту при 8000 об/мин. Сливали жидкость.

12. Добавляли 500 мкл Wash Buffer I в колонку. Центрифугировали 1 минуту при 10000 об/мин. Сливали жидкость.

13. Добавляли 500 мкл. Wash Buffer II в колонку. Центрифугировали 3 минуты при максимальной скорости. Сливали жидкость.

14. Переносили колонку в стерильную 1,5 мл пробирку, предварительно отрезав у нее крышку.

15. Вносили в колонку 100 мкл Elution Buffer. Вносить необходимо плавно, в самый центр колонки, чтобы жидкость равномерно распределилась по фильтру.

16. Инкубировали 10 минут при комнатной температуре.

17. Центрифугировали 5-10 минут при 10000 об/мин. Центрифугат разливали в пробирки по 100 мкл. Выделенную ДНК хранили при -20°C .

Образцы ДНК овец были генотипированы с использованием *Ovine Infinium HD BeadChip 600K* (Illumina, USA) при помощи сканера *iScan™ System* согласно протоколу производителя. Первичную обработку результатов генотипирования выполняли с использованием программного обеспечения *Genome Studio 2.0* (Illumina, USA).

Контроль качества генотипирования проводился с использованием программного обеспечения *PLINK V.1.07* (S. Purcell et. al., 2007). В обработку данных были включены образцы с показателем количества выявленных SNP (Call Rate) больше 0,95. Из анализа были исключены SNP с частотой минорных аллелей (MAF - Minor Allele Frequency) меньше 0,01, частотой потерянных генотипов (missing genotype) больше 0,1. В качестве порогового значения по критерию Харди-Вайнберга (Hardy–Weinberg equilibrium) методом Фишера

использовалось значение $p=0.00001$. С положительным результатом контроль качества генотипирования прошли все 50 образцов. Из 606 006 SNP для дальнейшего анализа были использованы 560 813 полиморфизмов.

2.5 Генетический и статистический анализ

Полногеномный поиск ассоциаций выполнен с применением программного обеспечения PLINK V.1.07. Использовалась функция «-qassoc» для оценки значимости связи частоты встречаемости SNP с количественными показателями изменчивости фенотипа, характеризующими мясную продуктивность особей (S. Purcell et. al., 2007). При ассоциативном анализе порог достоверных значений показателя p (p -value) был установлен на уровне $-\log_{10}(p) = 5$. Визуализацию и построение графиков производили с применением пакета «QQman» на языке программирования «R». Поиск генов-кандидатов выполнялся в области 250 000 п.н. (половина сантиморганиды, cM) вокруг SNP, показавших достоверные ассоциации с показателями мясной продуктивности. Поскольку вероятность кроссинговера в участках с такой протяженностью составляет меньше 0,5 %, выявленный однонуклеотидный полиморфизм с большой долей вероятности будет наследоваться совместно с геном-кандидатом, находящимся в пределах этого промежутка. Для картирования SNP и поиска генов-кандидатов использовалась сборка генома Oar_v3.1. Аннотирование генов выполнялось с использованием геномных браузеров UCSC (www.genome.ucsc.edu), Ensembl (www.ensembl.org) и NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov). Статистическую обработку с использованием t -критерия Стьюдента выполняли в программе Excel для Windows (Microsoft, USA). Достоверными считали показатели при $p < 0,05$.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном разделе изложены результаты научных исследований, опубликованные в следующих работах автора:

1. Криворучко, А.Ю. Поиск генов-кандидатов, ассоциированных с высотой в холке у овец породы джалгинский меринос / А.Ю. Криворучко, **Т.Ю. Саприкина (Егорова)**, О.А. Яцык, А.А. Каниболоцкая // Сельскохозяйственный журнал. – 2021с. – Т. 14. – №. 1. – С. 72-78.

2. Krivoruchko, A. Genome wide associations study of single nucleotide polymorphisms with productivity parameters in Jalgin merino for identification of new candidate genes / A. Krivoruchko, **T. Saprikina (Egorova)**, O. Yatsyk, N. Golovanova, A. Kvochko, A. Sermyagin // Gene Reports. – 2021. – V. 23. – P. 101065.

3. **Саприкина (Егорова), Т.Ю.** Новые гены-кандидаты, ассоциированные с живой массой при рождении у овец породы джалгинский меринос / **Т.Ю. Саприкина (Егорова)** // Перспективные разработки молодых ученых в области производства и переработки сельскохозяйственной продукции: Сборник научных трудов – Ставрополь: ФГБОУ ВО "Ставропольский ГАУ", 2021b. – С. 95-99.

4. Криворучко, А.Ю. Полногеномный поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов для параметров обхвата бедра у овец породы джалгинский меринос / А.Ю. Криворучко, **Т.Ю. Саприкина (Егорова)**, О.А. Яцык, А.А. Каниболоцкая // Инновационные направления научных исследований в земледелии и животноводстве как основа развития сельскохозяйственного производства: Сборник научных трудов – Белгород: ООО «КОНСТАНТА»; ФГБНУ «Белгородский ФАНЦ РАН, 2021d. – С. 463-468.

5. Криворучко, А.Ю. Выявление генов-кандидатов, связанных с высотой в крестце, у овец породы джалгинский меринос / А.Ю. Криворучко, **Т.Ю. Саприкина (Егорова)** // IX Информационная школа молодого ученого:

Сборник научных трудов – Екатеринбург: ООО "Издательство УМЦ УПИ", 2021а. – С. 27-35.

6. Криворучко, А.Ю. Гены-кандидаты и молекулярные маркеры, применимые для генотипирования секвенированием, ассоциированные с обхватом предплечья у овец породы джалгинский меринос / А.Ю. Криворучко, **Т.Ю. Саприкина (Егорова)**, О.А. Яцык, А.А. Каниболоцкая, М.Ю. Кухарук // Зоотехния. – 2022. – №. 9. – С. 5-8.

7. Krivoruchko, A. A Genome-Wide Search for Candidate Genes of Meat Production in Jalgin Merino Considering Known Productivity Genes / A. Krivoruchko, A. Surov, A. Skokova, A. Kanibolotskaya, **T. Saprikina (Egorova)**, M. Kukharuk, O. Yatsyk // Genes. – 2022. – V. 8. – №. 13. – pp. 1337.

8. Криворучко, А.Ю. Полногеномный поиск SNP, ассоциированных со среднесуточным приростом, для генотипирования секвенированием и выявления генов-кандидатов у овец породы джалгинский меринос / А.Ю. Криворучко, **Т.Ю. Саприкина (Егорова)**, М.Ю. Кухарук, М.И. Селионова // Международный вестник ветеринарии. – 2023. – № 1. – С. 267-275.

9. **Саприкина (Егорова), Т.Ю.** Поиск новых генов-кандидатов, влияющих на толщину жира у овец породы джалгинский меринос с использованием полногеномного исследования ассоциаций / **Т.Ю. Саприкина (Егорова)**, А.Ю. Криворучко, О.А. Яцык, О.Н. Криворучко // Животноводство и кормопроизводство. – 2023b. – Т. 106. – № 2. – С. 30-42.

10. **Саприкина (Егорова), Т.Ю.** Новые генетические маркеры прижизненных параметров мясной продуктивности у овец породы джалгинский меринос / **Т.Ю. Саприкина (Егорова)**, А.Ю. Криворучко, А.А. Каниболоцкая // Инновационные достижения науки и техники АПК: Сборник научных трудов – Кинель: Самарский государственный аграрный университет, 2023а. – С. 506-510.

11. **Егорова, Т.Ю.** Полиморфизмы, ассоциированные с параметрами фенотипа у джалгинских мериносов / **Т.Ю. Егорова**, А.Ю. Криворучко, А.В.

Скокова, М.Ю. Кухарук, А.А. Каниболоцкая, О.А. Яцык // Достижение науки и техники в АПК. – 2023с. – Т. 37. – №. 10. – С. 59-64.

3.1 Прижизненные показатели мясной продуктивности у исследуемых животных

При оценке породных особенностей и продуктивных качеств в первую очередь учитываются внешние признаки животного, по которым можно судить о конституции особи, предрасположенности к определенному виду продуктивности и состоянию здоровья (Е.Я. Борисенко и др., 1984). В ходе проведенного исследования в изучаемой группе овец были изучены прижизненные параметры, характеризующие рост живой массы, экстерьер и показатели мясных качеств.

Динамика живой массы отобранных животных в разные периоды выращивания представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Живая масса у исследуемых баранов породы джалгинский меринос (n=50) в разные возрастные периоды

Показатель	Живая масса при рождении, кг	Живая масса в 12 мес., кг	Среднесуточный прирост, г	Абсолютный прирост, кг
Минимум, min	4,00	42,50	97,92	37,70
Максимум, max	5,50	65,50	157,92	60,80
Среднее, M	4,50	51,88	123,07	47,38
Стандартная ошибка среднего, $\pm m$	0,05	0,83	2,14	0,82
Медиана, Me	4,40	50,10	118,70	45,70
Стандартное отклонение, σ	0,38	5,87	15,14	5,83
Коэффициент вариации, Cv %	8,45	11,32	12,30	12,30

Согласно анализу полученных данных, живая масса при рождении в изучаемой популяции находилась в пределах от 4,0 до 5,5 кг. Коэффициент вариации равен 8,45%, что свидетельствует об умеренной дисперсии по данному параметру в исследуемой группе. Медиана находится близко к

средней арифметической, что говорит о равномерном распределении значений живой массы при рождении по всей выборке обследованных животных.

Бараны в возрасте 12 месяцев имели живую массу от 42,5 до 65,5 кг. Разница между медианой и средним составила 1,72 кг, что демонстрирует незначительный разброс данных параметра во всей выборке. Кроме того, коэффициент вариации у баранчиков в 12-месячном возрасте имел значение 11,32%, соответствующее умеренной дисперсии.

Среднесуточный прирост составил в среднем 123,07 г при коэффициенте вариации 12,30%. Среднее значение по стаду было больше медианы на 4,37 г, что показывает равномерность распределения значений у отобранных баранов. Наибольший среднесуточный прирост у исследуемых животных равен 157,92 г, наименьший – 97,92 г.

Абсолютный прирост живой массы баранчиков породы джалгинский меринос от рождения до 12 месяцев составил в среднем 47,38 кг. Это соответствует тому, что живая масса молодняка с момента рождения до годовалого возраста увеличилась практически в 11 раз. Согласно И.М. Дунину и др. (2013), Н.И. Белику, И.Г. Сердюкову (2021), живая масса у годовалых животных может достигать 80 кг в породе. Однако, в нашем случае средний вес животных не в полной мере соответствует требованиям стандарта породы, что говорит о необходимости активной селекции для возвращения исходных показателей.

По данным Мороза В.А. и др. (2017с) баранчики породы джалгинский меринос при рождении имели живую массу в диапазоне от 4,09 до 4,24 кг, в возрасте 14 месяцев – от 69,06 до 75,48 кг. Агаркова Н.А. и Чернобай Е.Н. (2020), изучив овец данной породы разных линий, установили, что при рождении у животных живая масса находилась в пределах от 4,08 до 4,30 кг, а в 14-месячном возрасте была равна 68,53-75,33 кг. Таким образом, полученные нами данные по динамике живой массы в исследуемой группе баранчиков в целом согласуются с результатами других авторов.

Экстерьерные показатели характеризуют направленность продуктивности сельскохозяйственных животных. В связи этим, в рамках нашего исследования были изучены признаки фенотипа, которые позволяют прижизненно оценить мясную продуктивность баранов породы джалгинский меринос.

Показатели прижизненных параметров мясной продуктивности в изучаемой группе животных представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Промеры статей тела баранов породы джалгинский меринос (n=50), см

Показатель	Высота в холке	Высота в крестце	Ширина поясницы	Ширина груди	Глубина груди	Обхват плеча	Обхват предплечья	Обхват бедра
Минимум, min	67,00	68,00	24,50	23,00	30,00	29,00	19,00	34,00
Максимум, max	75,00	73,00	30,00	29,00	35,10	33,00	21,00	36,00
Среднее, M	70,18	70,34	26,18	24,54	34,16	31,58	20,20	35,12
Стандартная ошибка среднего, $\pm m$	0,20	0,19	0,24	0,20	0,18	0,14	0,11	0,12
Медиана, Me	70,20	70,30	25,50	24,80	34,90	31,70	20,50	35,70
Стандартное отклонение, σ	1,41	1,37	1,72	1,41	1,30	1,01	0,77	0,83
Коэффициент вариации, C_v %	2,01	1,95	6,57	5,76	3,81	3,19	3,81	2,34

При изучении промеров экстерьера установлено, что значение высоты в холке у всех исследуемых животных было в пределах от 67 до 75 см. Небольшая разница величин медианы и среднего значения, равная 0,02 см, указывает на равномерность разброса значений высоты в холке в сделанной нами выборке из исследуемой популяции. При этом коэффициент вариации, равный 2,01%, говорит о низкой дисперсии данных по изучаемому признаку.

Незначительный разброс по параметру «высота в крестце» наблюдается во всей группе баранчиков, а его среднее значение превышает медиану на 0,04 см. Наибольший показатель высоты в крестце у исследуемых животных составил 73 см, минимальный – 68 см. Низкую дисперсию полученных данных по высоте в крестце подтверждает коэффициент вариации величиной 1,95%.

Показатель ширины поясницы у баранов породы джалгинский меринос варьировал в пределах от 24,5 до 30 см. Умеренную дисперсию величин

параметра демонстрирует коэффициент вариации, который равен 6,57%. В свою очередь, равномерность распределения животных по этому признаку подтверждает небольшое различие медианы (25,50 см) и среднего (26,18 см) в изучаемой популяции.

Анализ данных ширины груди показал, что ее величина варьирует от 23 до 29 см во всей группе животных. Коэффициент вариации, равный 5,76%, указывает на небольшой разброс значений ширины груди. Разница между медианой и средним арифметическим составила 0,26 см, что свидетельствует об равномерном распределении величин исследуемого признака по всей выборке.

У овец породы джалгинский меринос показатели глубины груди находились в диапазоне от 30 до 35,1 см. Была определена средняя величина глубины груди, равная 34,16 см, а также медиана, которая составила 34,90 см. Значение коэффициента вариации (3,81%) свидетельствует о небольшой дисперсии данных по исследуемому признаку.

Показатель обхвата плеча у всех исследуемых особей имел величину от 29 до 33 см. При этом среднее значение параметра составило 31,58 см, медиана 31,70 см, коэффициент вариации 3,19%, что говорит о незначительном разбросе показателя среди обследованных животных.

Исследование обхвата предплечья позволило определить диапазон его величин, расположенный от 19 до 21 см. Равномерность распределения значений обхвата предплечья демонстрирует коэффициент вариации (3,81%), а также небольшое различие между средним и медианой, равное 0,30 см.

В результате анализа данных обхвата бедра установлено, что показатель обхвата бедра варьировал от 34 до 36 см. Среднее имеет значение 35,12 см, медиана – 35,70 см, разница которых составила 0,58 см. Коэффициент вариации, значение которого равно 2,34%, указывает на низкую дисперсию по рассматриваемому признаку.

Для более полной оценки телосложения исследуемых животных были рассчитаны индексы на основании промеров экстерьера. В свою очередь, это

дает возможность объективно судить о пропорциональности развития тела и предрасположенности особей к тому или иному типу продуктивности.

Согласно полученным данным в группе баранов породы джалгинский меринос в возрасте 12 месяцев средний индекс перерослости составил 100,26%, индекс динноности был равен 51,32%, грудной индекс – 71,92%. Исходя из этого можно сделать вывод о том, что исследуемые животные являются типичными представителями данной породы, высокое значение грудного индекса подтверждает хорошо выраженные мясные формы (О.А. Яцык, 2017а).

Наши результаты изучения экстерьерных особенностей баранчиков согласуются с заключениями других исследователей. Так, в работе Яцык О.А. (2017b) показано, что у животных исследуемой породы в возрасте 12 месяцев высота в холке имела среднее значение $72,67 \pm 0,46$ см; высота в крестце – $75,07 \pm 0,43$ см; ширина груди – $24,80 \pm 0,42$ см; глубина груди – $33,73 \pm 0,36$ см; ширина поясницы – $24,20 \pm 0,27$ см. Аналогичные данные были получены Колосовым Ю.А. и др. (2022), Морозом В.А. и др. (2017а).

Для более точной оценки мясной продуктивности овец породы джалгинский меринос были изучены ультразвуковые показатели мышечной и жировой тканей. Данные измерений представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели мясной продуктивности, изученные с помощью УЗИ у баранов породы джалгинский меринос (n=50), мм

Показатель	Толщина мышечного «глазка»	Ширина мышечного «глазка»	Толщина жира	Толщина бедренной мышцы
Минимум, min	19,00	34,90	2,50	119,60
Максимум, max	21,00	44,20	4,30	132,10
Среднее, M	19,74	39,60	3,47	124,06
Стандартная ошибка среднего, $\pm m$	0,06	0,38	0,06	0,51
Медиана, Me	19,75	39,45	3,40	123,10
Стандартное отклонение, σ	0,44	2,68	0,42	3,60
Коэффициент вариации, Cv %	2,23	6,77	12,1	2,9

Изучение количественных характеристик мышечной ткани в исследуемой популяции овец позволило получить данные о толщине

мышечного «глазка», значения которых было в пределах от 19 до 21 мм. Установлен незначительный разброс величин параметра, что подтверждается коэффициентом вариации (2,23%), а также разница между средним по стаду и медианой, которая составила 0,01 см.

Значение параметра «ширина мышечного «глазка» варьирует от 34,9 до 44,2 мм. Среднее по всей группе баранов составляет 39,60 мм, медиана 39,45 мм, что доказывает умеренную дисперсию всех значений параметра. Кроме того, коэффициент вариации составил 6,77%, что говорит о небольшой дисперсии признака.

В изучаемой популяции овец породы джалгинский меринос установлено, что толщина жира в поясничной области находилась в диапазоне от 2,5 до 4,3 мм. Среднее арифметическое, равное 3,47 мм, медиана (3,40 мм) и коэффициент вариации указывают на равномерность разброса значений признака во всей группе баранчиков.

Анализ толщины бедренной мышцы определил, что все значения параметра расположены в пределах от 119,6 до 132,1 мм. Разница между средним и медианой составила 0,96 мм, что указывает на равномерность распределения значений исследуемого признака. Помимо этого, коэффициент вариации равен 2,9%, дисперсия параметра небольшая.

Полученные нами данные при изучении параметров телосложения, взятых у баранов породы джалгинский меринос, соответствуют требованиям породы, которые указаны Сердюковым И.Г. и др. (2017), Чернобаем Е.Н. и др. (2019). Наличие дисперсии по исходным показателям говорит о возможности проведения селекционных мероприятий в породе, поскольку в исследуемой группе имеются животные как с высокими, так и с низкими значениями признаков. Поэтому, для эффективной селекции необходимо провести поиск новых молекулярных маркеров с целью дальнейшего улучшения породных показателей популяции по параметрам фенотипа мясной продуктивности, имеющим достаточную дисперсию в породе джалгинский меринос.

3.2 Полногеномный поиск ассоциаций SNP с прижизненными параметрами мясной продуктивности и выявление новых генов-кандидатов

В ходе полногеномного поиска ассоциаций для обнаружения новых генов-кандидатов мясной продуктивности у овец породы джалгинский меринос был обнаружен ряд однонуклеотидных замен, показавших достоверную связь с параметрами фенотипа. Всего было исследовано 15 прижизненных признаков, характеризующих мясную продуктивность. Для выполнения дальнейших исследований, из общего количества выявленных полиморфизмов были отобраны SNP, показатель достоверности ассоциации с фенотипом для которых превысил пороговое значение, равное $-\log_{10}(p) = 5$.

3.2.1 Результаты ассоциативного поиска однонуклеотидных замен с динамикой живой массы у молодняка породы джалгинский меринос

Полногеномный поиск ассоциаций, выполненный на баранах породы джалгинский меринос, позволил установить достоверные связи между выявленными однонуклеотидными полиморфизмами и показателями живой массы в разные возрастные периоды.

Живая масса при рождении. Одним из самых ранних и доступных признаков, характеризующих выживаемость ягнят и показатели роста, является живая масса при рождении. Этот параметр во многом зависит от влияния генетических и экологических факторов (M. Ptacek et al., 2017).

Выполненный нами полногеномный поиск ассоциаций SNP с показателем «живая масса при рождении» позволил выявить две однонуклеотидные замены, высоко ассоциированные с исследуемым признаком. На Q-Q-графике имеется две точки, наиболее сильно отклоняющихся от линии, подтверждающей нулевую гипотезу (то есть, отсутствие достоверной ассоциации) в районе $-\log_{10}(p) > 5$ (рисунок 2А). Эти же два SNP находятся выше линии порога достоверных ассоциаций с изучаемым показателем,

установленным на уровне $-\log_{10}(p) = 5$ на рисунке 2Б. Согласно анализу полученных данных на Манхэттенском графике, обнаруженные полиморфизмы локализованы на хромосомах 13 и 23.

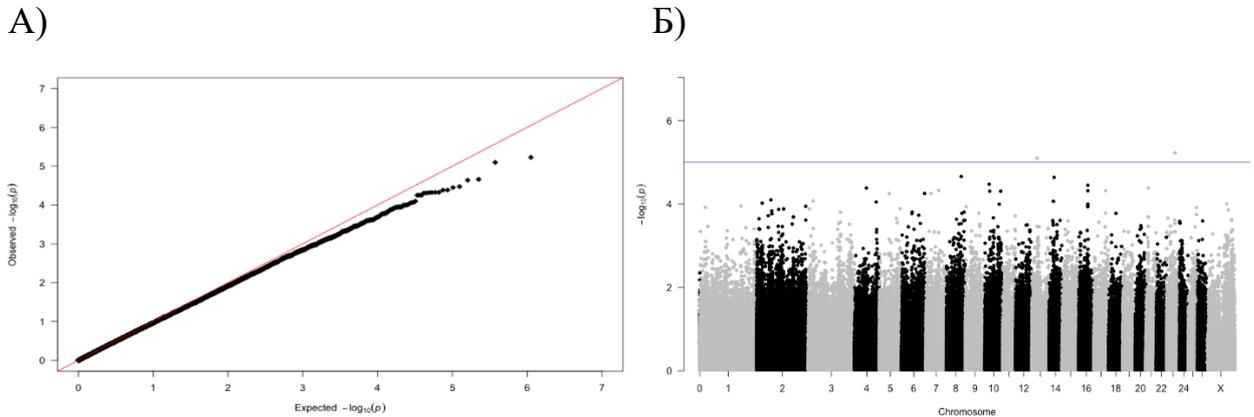


Рисунок 2 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Картирование выявленных замен на сборку генома овцы OAR 3.1 показало, что они располагаются в различных геномных областях (таблица 6). Замена rs425574552 расположена в первом интроне гена *ARHGAP28*, а замена rs420455835 находится в межгеномном пространстве – на расстоянии 29 тыс. п.н. от ближайшего гена *GPR158* (Т.Ю. Саприкина (Егорова), 2021b).

Таблица 6 – Однонуклеотидные замены, ассоциированные с живой массой при рождении и гены-кандидаты у баранов породы джалгинский меринос

SNP	Хромосома/ позиция	p -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs420455835	13: 25349663	$7,988 \cdot 10^{-6}$	A/G	<i>GPR158</i> / 29 444 п.н.
rs425574552	23: 40140303	$5,929 \cdot 10^{-6}$	T/C	<i>ARHGAP28</i> / интрон 1-2

По результатам проведенного нами полногеномного поиска ассоциаций у овец породы джалгинский меринос на хромосоме 23 обнаружена мутация rs425574552, высокодостоверно ассоциированная с параметром «живая масса

при рождении». Замена расположена в интроне гена *ARHGAP28* (Rho GTPase activating protein 28), его влияние на фенотип у овец пока не изучалось. Для оценки его биологических функций был изучен ближайший гомолог – ген *ARHGAP28* человека (*Homo sapiens*), который кодирует белок, активирующий фермент Rho ГТФазу. Продукт экспрессии гена регулирует образование динамического цитоскелета посредством воздействия на RhoA – энзим, запускающий сборку сократительных пучков актина в клетках мезенхимального происхождения (С.-Y.С. Yeung et al., 2014). Также известно об участии *ARHGAP28* в процессе регенерации тканей за счет контроля движения клеток эпидермиса и бластемы (M. Degan et al., 2021).

Полиморфизм rs420455835 находится в области гена *GPR158* (G protein-coupled receptor 158) на хромосоме 13. Этот ген пока не имеет описания функциональной роли в организме овец. Поэтому для характеристики его физиологических свойств был выбран гомологичный ген *GPR158* человека. Кодируемый белок относится к классу рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), которые являются основными медиаторами передачи сигналов в центральной нервной системе (ЦНС). Вместе с продуктом *RGS7* (regulator of G protein signaling 7), он образует белковый комплекс, регулирующий эмоциональное поведение и играющий ключевую роль в контроле изменений возбудимости нейронов, вызванных стрессом (J. Chang et al., 2023).

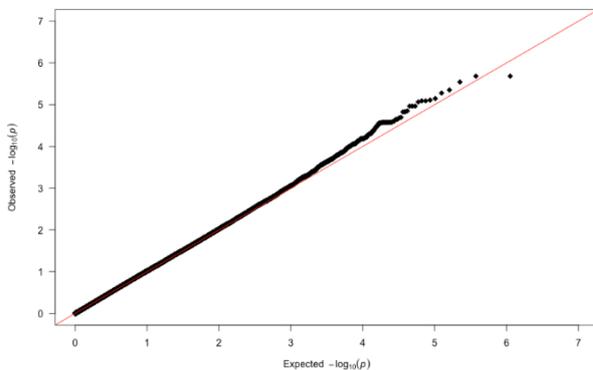
Продукты экспрессии генов *ARHGAP28* и *GPR158* оказывают влияние на передачу нервных импульсов, регенерацию тканей, а также клеточную подвижность, что позволяет считать их перспективными генами-кандидатами, влияющими на продуктивные признаки у баранов породы джалгинский меринос. Дальнейшие исследования должны быть направлены на выявление связи структурных особенностей предложенных генов с параметрами мясной продуктивности у овец российских пород.

Живая масса в возрасте 12 месяцев. Одной из экономически важных характеристик овец мясных пород является живая масса, которая измеряется при рождении и на других этапах онтогенеза. Данный параметр тесно связан с

ростом мышечной, жировой и костной тканей, отражает скорость развития особи и используется при оценке животного для дальнейшего его выращивания и воспроизводства (Ю.А. Колосов, 2013; М.Е. Vuzanskas et al., 2014).

По результатам полногеномного анализа ассоциаций у баранов породы джалгинский меринос установлена статистически достоверная связь десяти однонуклеотидных полиморфизмов с живой массой в возрасте 12 месяцев. Квантиль-квантиль график демонстрирует отклонение десяти точек от линии, указывающей на ожидаемый результат исследования при отсутствии выявленных ассоциаций, в области $-\log_{10}(p) > 5$ (рисунок 3А). На Манхэттенском графике видно, что пороговое значение, равное $-\log_{10}(p) = 5$, преодолело десять SNP (рисунок 3Б). В ходе проведенного анализа установлено, что выявленные однонуклеотидные замены локализованы на хромосомах 3, 5, 6, 23 и 24.

А)



Б)

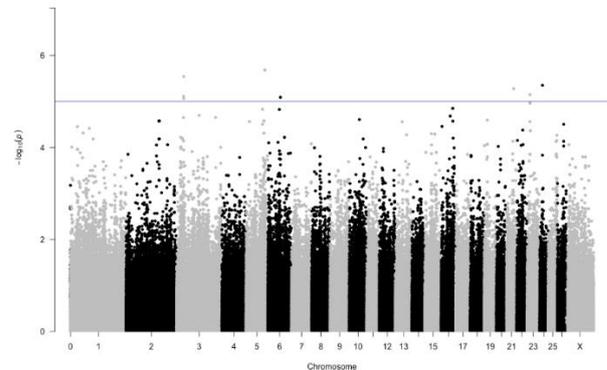


Рисунок 3 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Оценка локализации обнаруженных SNP на сборке генома Oar_v3.1 установила, что они находятся в различных функциональных областях белок-

кодирующих генов или располагаются рядом с ними (таблица 7). Шесть замен относятся к межгенным вариантам и расположены на различной удаленности от генов: rs425471808 и rs398681747 локализованы на расстоянии 82-92 тыс. п.н. до гена *ELL2*, rs414016677 – на расстоянии 62 тыс. п.н. до транскрипта *ENSOARG00000003785*, rs414973137 и rs408106847 – на расстоянии 53-55 тыс. п.н. до гена *GRXCRI*, rs424804064 – на расстоянии 3 тыс. п.н. до гена *LOC101109935*. Полиморфизм rs407293377 находится в одиннадцатом интроне гена *BABAM2*, а в десятом интроне этого гена обнаружен полиморфизм rs422880039. Замена rs429022090 локализована в 5' UTR-регионе транскрипта *ENSOARG00000019376*. Полиморфизм rs403106635 расположен на расстоянии 351 тыс. п.н. от ближайшего гена *ENSOARG00000014132*, что не соответствует критериям отбора, установленному нами в размере 250 тыс. п.н. Поэтому указанный ген не рассматривался при выборе генов-кандидатов.

Таблица 7 – Связь обнаруженных SNP и генов-кандидатов с живой массой в возрасте 12 месяцев у джалгинских меринсов

SNP	Хромосома/ позиция	p-value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs429022090	3: 34476350	$7,776 \cdot 10^{-6}$	C/G	<i>ENSOARG00000019376</i> / 5' UTR
rs422880039	3: 35128659	$8,632 \cdot 10^{-6}$	C/T	<i>BABAM2</i> / интрон 10-11
rs407293377	3: 35133481	$2,871 \cdot 10^{-6}$	G/A	<i>BABAM2</i> / интрон 11-12
rs425471808	5: 92680560	$2,076 \cdot 10^{-6}$	A/G	<i>ELL2</i> / 81 803 п.н.
rs398681747	5: 92690904		A/G	<i>ELL2</i> / 92 147 п.н.
rs414973137	6: 61833956	$8,120 \cdot 10^{-6}$	T/C	<i>GRXCRI</i> / 53 324 п.н.
rs408106847	6: 61835354		C/T	<i>GRXCRI</i> / 54 722 п.н.
rs403106635	21: 34315728	$5,272 \cdot 10^{-6}$	A/G	<i>ENSOARG00000014132</i> / 351 573 п.н.
rs414016677	23: 14310468	$7,133 \cdot 10^{-6}$	T/C	<i>ENSOARG00000003785</i> / 62 333 п.н.
rs424804064	24: 13586075	$4,454 \cdot 10^{-6}$	T/G	<i>LOC101109935</i> / 2 963 п.н.

В ходе нашего исследования высокую достоверную связь с живой массой в 12-месячном возрасте у овец породы джалгинский меринс продемонстрировали замены rs425471808 и rs398681747, выявленные на

хромосоме 5. Оба этих SNP расположены в межгенном пространстве недалеко от гена *ELL2* (elongation factor for RNA polymerase II), функциональные особенности которого у овец пока не описаны. Среди установленных гомологов наибольшую схожесть последовательностей показал ген *ELL2* человека. Он кодирует белок, который представляет собой фактор удлинения для РНК-полимеразы II. В процессе транскрипции он участвует в повышении каталитической активности фермента и, тем самым, способствует элонгации молекулы РНК (M. Liu et al., 2012). *ELL2* является компонентом комплекса суперэлонгации (SEC), участвующего в быстрой транскрипционной индукции приостановленной РНК-полимеразы II (M.J. Venson et al., 2012). Помимо этого, белки *ELL2* и SEC играют важную роль в дифференцировке зрелых В-клеток в клетки, секретирующие щелочную фосфатазу (P. Santos et al., 2011). Таким образом, ген *ELL2* может быть рассмотрен в качестве гена-кандидата продуктивных признаков у джалгинских мериносов.

На хромосоме 3 в интронах гена *BABAM* (BRISC and BRCA1 A complex member 2) обнаружены полиморфизмы rs407293377 и rs422880039. В геноме овец роль этого гена не изучена. Близким гомологом является *BABAM2* человека. Продукт экспрессии гена представлен эволюционно высококонсервативным белком, выполняющим ряд важных физиологических функций. Он входит в состав клеточных комплексов BRCA1-A и BRISC, которые участвуют в устранении повреждений цепи ДНК и сборке митотического веретена (W. Shi et al., 2016; L. Xiao, K.K.H. Lee, 2016). Кроме того, была изучена роль протеина *BABAM2* в стимулировании прогрессирования клеточного цикла и предотвращении клеточного старения в соматических клетках (W. Shi et al., 2016). Установлено, что этот белок начинает экспрессироваться в мультипотентных стволовых клетках предимплантационных эмбрионов. Снижение экспрессии гена в клетках-предшественниках способствует хондрогенной и остеогенной дифференцировке (E. Chen et al., 2013).

Обнаруженный на хромосоме 24 однонуклеотидный полиморфизм rs424804064 расположен на расстоянии 2 963 п.н. до гена *LOC101109935*, ближайшим гомологом которого является ген *PLA2G10* (group 10 secretory phospholipase A2), имеющийся в геноме человека. Продукт экспрессии гена представлен членом семейства белков фосфолипазы 2. Кодируемый фермент катализирует высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточной мембраны, тем самым играя роль в обмене различных воспалительных липидных медиаторов, таких как простагландины (К. Hanasaki et al., 2002; A.G. Singer et al., 2002). Помимо этого, PLA2G10 может оказывать влияние на пролиферацию клеток рака молочной железы за счет участия в метаболизме липидов (A.G. Singer et al., 2002). Исходя из вышеперечисленных функций гомологичного гена, стоит предположить о схожей роли гена *LOC101109935* в процессах липидного обмена и воспалительных реакциях, что может указывать на его участие в реализации параметров мясной продуктивности у овец.

На хромосоме 21 выявлена замена rs403106635, которая относится к межгенному варианту. В области половины сантиморганиды от указанной точки не было обнаружено близлежащих генов. Однако нами установлено, что на расстоянии 351 тыс. п.н. находится ген *ENSOARG00000014132*, гомологом которого является *NTM* (neurotrimin) человека. Кодирует белок нейротримин, участвующий в росте и адгезии нейритов – выступов незрелых или развивающихся нейронов. Поскольку транскрипт *ENSOARG00000014132* локализован за пределами установленного критерия отбора, мы не можем его рассматривать в качестве потенциального гена-кандидата мясной продуктивности. Однако, выявленный нами однонуклеотидный полиморфизм rs403106635 может быть использован как самостоятельный маркер при геномной оценке продуктивности ввиду своей значимости в процессах развития нервных клеток.

Полиморфизм rs414016677, обнаруженный на хромосоме 23, локализуется в межгенном пространстве недалеко от гена

ENSOARG0000003785. На сегодняшний день у овец этот ген функционально не охарактеризован. Среди ближайших ортологов наиболее хорошо изученным является *TRUB2* (TruB pseudouridine synthase family member 2), выявленный в геноме человека. Установлена экспрессия этого гена в тканях почек и головном мозге. Белковый продукт представлен мРНК митохондриальной псевдоуридинсинтазы *TRUB2 isoform 3*. *TRUB2* оказывает важное влияние на стабильность РНК и укладку молекулы во вторичную структуру, которая необходима для регуляции структурных РНК и экспрессии генов (X. Li et al., 2016; H. Antonicka et al., 2017). Можно предположить, что ген *ENSOARG0000003785* выполняет аналогичные функции у овец и оказывает влияние на работу генов, связанных с проявлением продуктивных качеств. В свою очередь это указывает на необходимость углубленного изучения строения и функциональных особенностей выявленного гена-кандидата.

В 5'-нетранслируемой области транскрипта *ENSOARG00000019376*, расположенного на хромосоме 3, нами обнаружена замена rs429022090. Согласно анализу гомологичных последовательностей транскрипта, наиболее близкими генами могут быть *C2orf16* человека и *MIR1837-3* волка (*Canis lupus*), функции которых пока не изучены. Оба гена относятся к последовательностям, кодирующим микроРНК. В результате анализа научной литературы было выяснено, что кодируемый белок обладает металлсвязывающей и фосфатазной активностью (S. Selvarajan, P. Shanmughavel, 2016). В свою очередь, это относит *C2orf16* к генам, участвующим в дефосфорилировании аминокислот за счет регуляции белковой активности тирозинфосфатазы (S. Selvarajan, P. Shanmughavel, 2016). Дальнейшие исследования функциональных свойств *ENSOARG00000019376* помогут лучше понять его роль в различных физиологических процессах, что даст основу для изучения влияния гена на проявление хозяйственно полезных признаков у овец отечественной селекции.

На хромосоме 6 в межгенной области идентифицировано два SNP – rs414973137 и rs408106847. Оба полиморфизма находятся на расстоянии 53-54 тыс. п.н. до гена *GRXCR1* (glutaredoxin and cysteine rich domain containing 1). Наиболее хорошо охарактеризованным близким гомологом является *GRXCR1* человека. Ген кодирует эволюционно консервативный белок, богатый цистеином, последовательность которого сходна с семейством белков глутаредоксина. Продукт экспрессии гена необходим для процессов, связанных с увеличением диаметра и ростом стереоцилий во время их созревания (H. Odeh et al., 2010). Установлена роль *GRXCR1* в образовании яичной скорлупы благодаря его вовлеченности в транспорт ионов Ca^{2+} и Na^{+} (G. Li et al., 2023). Кальций обеспечивает прочность костей, участвует в процессах мышечных сокращениях и свертываемости крови (М.Т. Джамаева, М.А. Насурова, 2021; G. Li et al., 2023). Исходя из этого, ген *GRXCR1* косвенно связан с развитием костей, что может повлиять на размеры животных.

Выявленные гены-кандидаты *ELL2*, *BABAM*, *LOC101109935*, *ENSOARG00000003785*, *ENSOARG00000019376*, *GRXCR1* участвуют в таких важных процессах, как реализация генетической информации, регуляция липидного обмена и метаболизма аминокислот, а также в транспорте веществ. Перечисленные гены могут играть роль в росте организма, что, вероятно, отразится на увеличении живой массы во время онтогенетического развития у овец отечественной селекции. В свою очередь, это подтверждает необходимость изучения структуры обнаруженных нами генов для выяснения механизмов реализации генетической информации в виде особенностей фенотипа.

Среднесуточный прирост. Одним из наиболее удобных показателей, позволяющих судить о соответствии развития животных зоотехническим нормам, является среднесуточный прирост. Данный параметр характеризует среднее увеличение живой массы особи за сутки (Л.А. Танана и др., 2017).

Выполненный GWAS для поиска связи значимых SNP со среднесуточным приростом выявил несколько локусов генома, которые

высоко ассоциированы с исследуемым признаком. На квантиль-квантиль графике наблюдается отклонение десяти точек от линии, подтверждающей нулевую гипотезу, начиная с $-\log_{10}(p) = 5$ и достигая максимума в районе $-\log_{10}(p) = 6$ (рисунок 4А). Пороговое значение достоверности, равное $-\log_{10}(p) = 5$, превысило 10 однонуклеотидных полиморфизмов (рисунок 4Б). Манхэттен-плот также демонстрирует распределение обнаруженных замен на хромосомах 3, 5, 23 и 24.

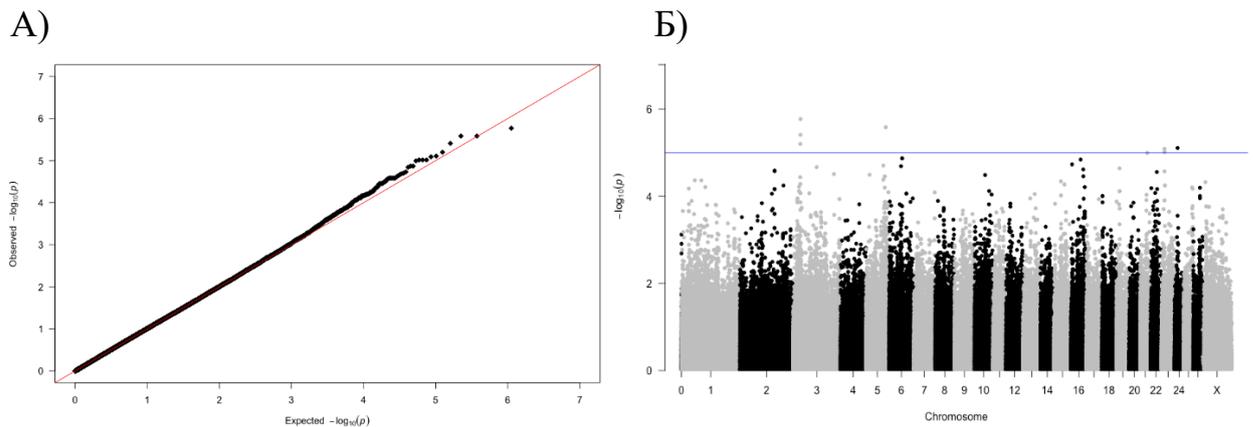


Рисунок 4 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

По результатам картирования обнаруженных полиморфизмов было установлено, что семь однонуклеотидных замен расположены в межгенных регионах: rs425471808 и rs398681747 на расстоянии 82-92 тыс. п.н. от гена *ELL2*, rs427554610, rs412650062, rs412974650 и rs414016677 – на расстоянии 2-63 тыс. п.н. до транскрипта *ENSOARG00000003785*, rs424804064 – на расстоянии 3 тыс. п.н. до гена *LOC101109935* (таблица 8). В одиннадцатом интроне гена *BABAM2* находится SNP rs407293377, а в десятом – rs422880039. В 5' UTR-регионе гена *ENSOARG00000019376* расположен полиморфизм rs429022090 (А.Ю. Криворучко и др., 2023).

Таблица 8 – SNP и гены-кандидаты, ассоциированные со среднесуточным приростом у овец породы джалгинский меринос

SNP	Хромосома/ позиция	<i>p</i> -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs429022090	3: 34476350	6,305*10 ⁻⁶	C/G	<i>ENSOARG00000019376</i> / 5' UTR
rs422880039	3: 35128659	3,888*10 ⁻⁶	C/T	<i>BABAM2</i> / интрон 10-11
rs407293377	3: 35133481	1,694*10 ⁻⁶	G/A	<i>BABAM2</i> / интрон 11-12
rs425471808	5: 92680560	2,603*10 ⁻⁶	A/G	<i>ELL2</i> / 81 803 п.н.
rs398681747	5: 92690904		A/G	<i>ELL2</i> / 92 147 п.н.
rs427554610	23: 14233233	9,634*10 ⁻⁶	A/G	<i>ENSOARG00000003785</i> / 14 902 п.н.
rs412650062	23: 14245991		G/T	<i>ENSOARG00000003785</i> / 2 144 п.н.
rs412974650	23: 14264688		T/C	<i>ENSOARG00000003785</i> / 16 553 п.н.
rs414016677	23: 14310468	8,119*10 ⁻⁶	T/C	<i>ENSOARG00000003785</i> / 62 333 п.н.
rs424804064	24: 13586075	7,801*10 ⁻⁶	T/G	<i>LOC101109935</i> / 2 963 п.н.

В ходе нашего исследования было обнаружено десять однонуклеотидных полиморфизмов, показавших достоверную связь со среднесуточным приростом у овец породы джалгинский меринос. Из них семь SNP, расположенных в различных областях генов или рядом с ними (*ELL2*, *BABAM2*, *LOC101109935*, *ENSOARG00000003785*, *ENSOARG00000019376*), также продемонстрировали связь с показателем «живая масса в возрасте 12 месяцев» у животных исследуемой породы. Кроме того, в области транскрипта *ENSOARG00000003785* мы обнаружили три замены rs427554610, rs412650062, rs412974650, которые не показали связи с живой массой, но были ассоциированы со среднесуточным приростом. Аннотации и функциональные особенности выявленных генов-кандидатов мы описали ранее, при анализе результатов изучения ассоциаций с живой массой в 12 месяцев.

Считаем необходимым проведение дальнейших исследований, которые позволят лучше понять роль предложенных генов-кандидатов в формировании фенотипа мясной продуктивности овец российских пород.

3.2.2 Анализ результатов полногеномного поиска ассоциаций с промерами экстерьера у баранчиков породы джалгинский меринос

Дальнейшие ассоциативные исследования на молодняке овец породы джалгинский меринос позволили установить значимые SNP с прижизненными параметрами экстерьера, характеризующими мясную продуктивность.

Высота в холке. Высота в холке относится к одному из важных фенотипических параметров, характеризующих интенсивность роста животного (А.Ю. Криворучко и др., 2021с). Для овец желательна широкая и ровная холка, имеющая среднюю длину. Она должна переходить без перехватов в область спины и не западать между лопатками (Н.А. Васильев, В.К. Целютин, 1979).

В результате полногеномного исследования ассоциаций SNP с промером «высота в холке» выявлено пять значимых однонуклеотидных замен. Q-Q-график, показывающий распределение достоверностей различий для всего набора изученных замен, подтверждает отклонение пяти точек от показателя нулевой гипотезы в районе $-\log_{10}(p) > 5$ (рисунок 5А). На Манхэттен-графике видно, что порог достоверности, равный $-\log_{10}(p) = 5$, преодолело пять полиморфизмов, которые локализованы на хромосомах 1, 2, 8, 9 (рисунок 5Б).

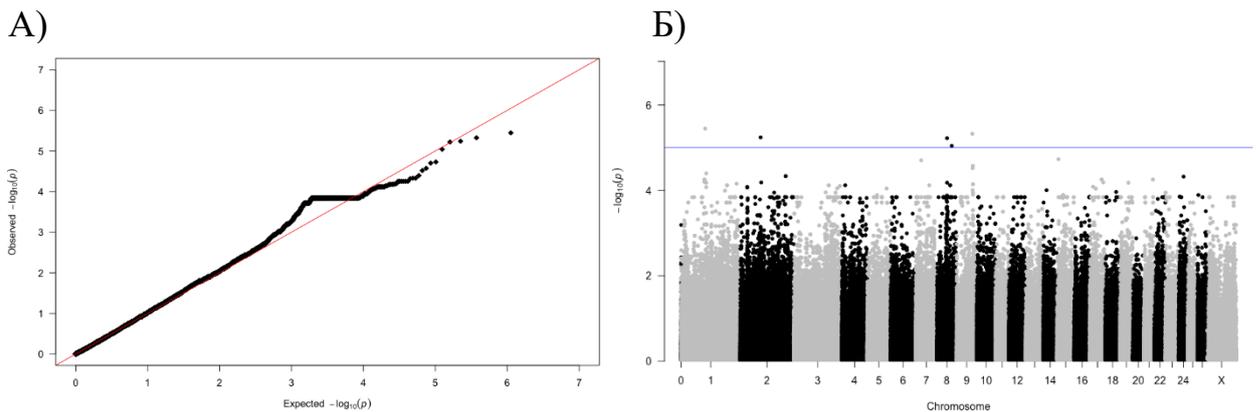


Рисунок 5 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Выполненное картирование на референсный геном показало, что обнаруженные SNP локализованы в интронных областях генов или в непосредственной близости от них (таблица 9). Три замены расположены на разной удаленности от белок-кодирующих генов: rs400877889 находится на расстоянии 10 тыс. п.н. до гена *CAAP1*, rs425204656 – на расстоянии 108 тыс. п.н. до гена *ENSOARG00000012276*, rs402179120 – на расстоянии 20 тыс. п.н. до гена *SF3B5*. Полиморфизм rs417213266 находится в третьем интроне гена *OLFML2B*, а rs406848373 – в четвертом интроне гена *RIMS2* (А.Ю. Криворучко и др., 2021с).

Таблица 9 – SNP и гены-кандидаты, связанные с высотой в холке у овец породы джалгинский меринос

SNP	Хромосома/ позиция	<i>p</i> -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs417213266	1: 111522082	$3,572 \cdot 10^{-6}$	T/C	<i>OLFML2B</i> / интрон 3-4
rs400877889	2: 94470938	$5,745 \cdot 10^{-6}$	C/T	<i>CAAP1</i> / 9 852 п.н.
rs425204656	8: 46421410	$6,011 \cdot 10^{-6}$	T/C	<i>ENSOARG00000012276</i> / 108 142 п.н.
rs402179120	8: 68435286	$9,073 \cdot 10^{-6}$	G/A	<i>SF3B5</i> / 19 973 п.н.
rs406848373	9: 73358324	$4,730 \cdot 10^{-6}$	A/G	<i>RIMS2</i> / интрон 4-5

В ходе полногеномного поиска ассоциаций у овец породы джалгинский меринос выявлена наиболее достоверная связь замены rs417213266, расположенной на хромосоме 1, с промером «высота в холке». В пределах 250 000 п.н. от этого полиморфизма расположен ген *OLFML2B* (olfactomedin like 2B). Функции белкового продукта в организме овец пока не изучались. Установлен гомологичный ген *OLFML2B* человека, экспрессия которого в основном наблюдается в сетчатке глаза (L.C. Zeng et al., 2005). Относится к семейству белков с ольфактомединовым доменом, члены которого играют важную роль в нейрогенезе, формировании нервного гребня, клеточной адгезии, регуляции клеточного цикла и онкогенеза. Также они могут служить модуляторами критических сигнальных путей, таких как путь Wnt, и костных морфогенетических белков (S.I. Tomarev et al., 2009). *OLFML2B* содержит уникальную Ser/Thr-богатую область, предшествующую ольфактомедину,

которая влияет на каталитическую активность гена. Ольфактомедин подобный 2В, находясь в тесной связи с геном *OLFML2A*, способен связываться с хондроитинсульфатом-Е и гепарином во внеклеточном матриксе, тем самым участвуя в процессе роста хрящевой ткани (J. Liu et al., 2019).

Ген *RIMS2* (regulating synaptic membrane exocytosis 2), в интроне которого обнаружена замена rs406848373, локализован на хромосоме 9. Функциональные свойства гена у овец не описаны. Ближайшим гомологом является ген *RIMS2* человека, который преимущественно экспрессируется в кластерах фоторецепторов-палочек (S. Mechaussier et al., 2020). Ген кодирует регулирующий белок экзоцитоза 2 синаптической мембраны, который локализуется на пресинаптической мембране и относится к регуляторам выброса нейромедиаторов, участвующих в передаче нервных импульсов. Установлено, что полиморфизмы в этом гене у человека ассоциированы с развитием дегенеративного поясничного сколиоза (К.Т. Kim et al., 2013). Также обнаружена связь мутаций в гене *RIMS2* с развитием нейродегенеративных заболеваний и повреждений поджелудочной железы, сопровождающихся снижением секреции инсулина (S. Mechaussier et al., 2020). Такой спектр биологических функций гена диктует необходимость его дальнейшего изучения как гена-кандидата продуктивных признаков.

Мутация rs400877889 находится на хромосоме 2 в межгенной области недалеко от гена *CAAPI* (caspase activity and apoptosis inhibitor 1). Поскольку роль этого гена в организме овец не изучена, для описания его функциональных особенностей был взят ближайший гомолог – *CAAPI* человека. Белковый продукт представлен консервативным антиапоптотическим белком, высокая экспрессия которого наблюдается в поджелудочной железе, селезенке и яичках (Y. Zhang et al., 2011b). Участвует в модуляции (изменении) митохондриального пути апоптоза за счет негативного контроля экспрессии и активности каспазы-10 (М.А. Aslam et al., 2019). Также кодируемый белок необходим для активации каспазы-3, которая разрушает внутриклеточные структуры, что приводит к клеточной гибели

(Р.В. Деев и др., 2018). *CAAP1* выступает в роли отрицательного модулятора петли усиления обратной связи каспазы-3/9, зависимой от каспазы-10, что также приводит к изменению пути апоптоза (Y. Zhang et al., 2011b; X. Wang et al., 2020).

На хромосоме 8 выявлено два однонуклеотидных полиморфизма – rs425204656 и rs402179120. Замена rs425204656 расположена на расстоянии 108 тыс. п.н. до псевдогена *ENSOARG00000012276*. Под псевдогеном понимается копия гена, которая утратила свою первоначальную функцию в результате накопления мутаций. На протяжении долгого времени псевдогены относили к «мусорной ДНК». Однако более углубленное изучение позволило получить данные об их роли в выполнении важных генетических функций и способности к транскрибированию. Установлено, что псевдогены регулируют экспрессию некоторых генов, являются источником длинных некодирующих РНК, а также участвуют в генных перестройках, которые приводят к изменению функций белков, а в ряде случаев к различным патологиям (Т.Ф. Коваленко, Л.И. Патрушев, 2018). У овец *ENSOARG00000012276* представляет собой копию гена *UTP14* (U3 small nucleolar RNA-associated protein 14 homologue), в которой нарушены два интрона и имеется множество делеций со сдвигом рамки считывания, что явно делает этот ген нефункциональным в понимании роли его оригинала (J. Rohozinski, 2017). Однако это не исключает его участия в проявлении фенотипических признаков у овец. Поэтому считаем необходимым проведение дальнейших исследований с целью углубленного изучения особенностей строения и функций гена *ENSOARG00000012276* у овец отечественных пород.

Вторая мутация – rs402179120, локализованная на хромосоме 8, относится к межгенному варианту. На расстоянии 20 тыс. п.н от нее находится ген *SF3B5* (splicing factor 3b subunit 5), функциональные особенности которого в геноме овец пока не описаны. Близким гомологичным геном является *SF3B5* человека, который кодирует субъединицу 5 фактора сплайсинга 3В. Белковый продукт является стабильной субъединицей 17S малого ядерного

рибонуклеопротеина (мяРНП) U2, который представляет собой основную часть U2-зависимой сплайсосомы. Также *SF3B5* играет важную роль в образовании этого мяРНП (R. Hughes et al., 2016). Являясь одним из компонентов сплайсосомы, участвует в экспрессии генов посредством сплайсинга ядерной мРНК, при котором удаляются интроны и соединяются кодирующие экзоны. Здесь *SF3B5* играет роль при инициации и стабилизации связывания пре-мРНК с сайтом разветвления интрона – последовательности, которая необходима для правильного вырезания участка, не несущего информации (R. Hughes et al., 2016; К.С. Ануфриева и др., 2019).

Перечисленные гены выполняют важные биологические функции, в том числе участвуют в регуляции нейронных процессов, контроле работы генов, а также реализации процессов клеточной гибели (апоптоза). Это подтверждает основание для внесения их в список потенциальных генов-кандидатов продуктивных признаков у овец. Дальнейшие исследования должны быть направлены на подтверждение и выяснение механизмов влияния предложенных генов-кандидатов и обнаруженных полиморфизмов на фенотип овец российских пород.

Высота в крестце. Промер «высота в крестце» характеризует развитие и крупность животного и связан с интенсивностью роста костей периферического скелета. Данный показатель используется в качестве предиктора мясной продуктивности овец различных пород. Для образования большего количества высококачественного мяса, крестец должен быть длинным, ровным и широким (С.В. Егоров, 2018).

Поиск связи однонуклеотидных полиморфизмов с высотой в крестце у баранов породы джалгинский меринос позволил обнаружить четыре SNP, достоверно ассоциированные с исследуемым параметром. На квантиль-квантиль графике видно, что четыре точки отклоняются от линии, подтверждающей нулевую гипотезу, в районе $-\log_{10}(p) > 5$ (рисунок 6А). Эти же точки расположены выше порогового значения, равного $-\log_{10}(p) = 5$

(рисунок 6Б). На Манхэттенском графике продемонстрировано распределение обнаруженных замен на хромосомах 1, 6, 9 и 15.

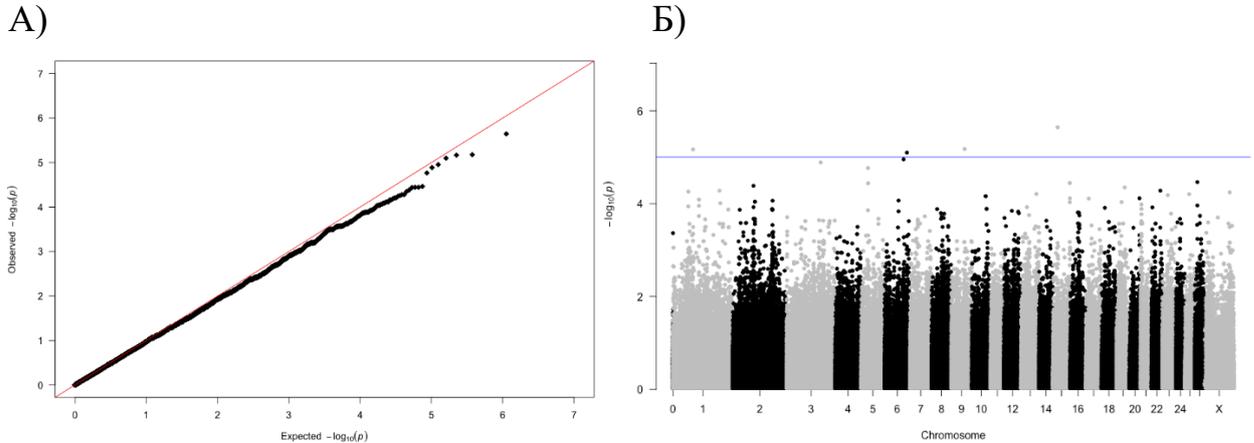


Рисунок 6 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Анализ локализации идентифицированных замен установил, что они расположены в интронных областях генов или межгенном пространстве (таблица 10). Замена rs403712100 локализуется в межгенной области на расстоянии 112 тыс. п.н. от гена *ENSOARG00000026816 (lncRNA)*, а rs422453165 – на расстоянии 11 тыс. п.н. от гена *SLC22A15*. Полиморфизм rs417012845 расположен в пятом интроне гена *TRPS1*, а rs406882559 – в двадцать втором интроне гена *EVC* (А.Ю. Криворучко и др., 2021а).

Таблица 10 – Характеристика однонуклеотидных полиморфизмов и генов-кандидатов, связанных с высотой в крестце у джалгинских мериносов

SNP	Хромосома/ позиция	<i>p</i> -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs422453165	1: 92409054	$6,816 \cdot 10^{-6}$	A/G	<i>SLC22A15</i> / 11 169 п.н.
rs406882559	6: 103036865	$7,982 \cdot 10^{-6}$	C/T	<i>EVC</i> / интрон 22-23
rs417012845	9: 61619678	$6,650 \cdot 10^{-6}$	G/A	<i>TRPS1</i> / интрон 5-6
rs403712100	15: 22275180	$2,269 \cdot 10^{-6}$	T/C	<i>ENSOARG00000026816 (lncRNA)</i> / 112 590 п.н.

По результатам GWAS у баранов породы джалгинский меринос замена rs403712100, расположенная на 15-й хромосоме, показала более высокую степень достоверности относительно других обнаруженных мутаций. Этот полиморфизм расположен в области гена *LOC105602163*, продукт которого представлен длинной некодирующей РНК (lncRNA). LncRNA участвуют в различных физиологических процессах. Они вовлечены в обеспечение плюрипотентности клеток, что подтверждается изменением экспрессии в эмбриональных и активации в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках (I. Ulitsky, D.P. Bartel, 2013). Анализ разницы профилей экспрессии длинных некодирующих РНК в тканях организма установил, что наибольшее их количество обнаружено в головном мозге и ЦНС. Проведенное сравнительное исследование транскриптома мозга приматов показало наличие специфических для человека lncRNA. Это говорит об их эволюционной роли в процессе формирования и усложнения головного мозга у человека (Н.А. Балашенко, С.Е. Дромашко, 2017). Таким образом, мы предлагаем считать этот ген потенциальным кандидатом продуктивных признаков у овец.

Ген *TRPS1* (transcriptional repressor GATA binding 1), в интроне которого обнаружен полиморфизм rs417012845, функционально не охарактеризован у овец. Среди обнаруженных ортологов высокое сходство гомологичных последовательностей показал ген *TRPS1* человека. Этот ген относится к семейству GATA, члены которого представлены группой факторов транскрипции. Кодированный белок является тканеспецифическим транскрипционным репрессором, который содержит девять доменов цинкового пальца. *TRPS1* участвует в регуляции дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток в хрящах, почках и волосяных фолликулах за счет ингибирования экспрессии генов, связанных с этими процессами (F.M. Elli et al., 2022).

На хромосоме 1 в области рядом с геном *SLC22A15* (solute carrier family 22 member 15) локализована точечная мутация rs422453165. В ходе анализа научной литературы установлено, что функции этого гена у овец не описаны.

Поэтому для дальнейшего анализа физиологических особенностей гена был взят ген *SLC22A15* человека как один из близких гомологов. Этот ген является членом семейства носителей растворенных веществ 22А, которое включает в себя переносчиков многочисленных эндогенных молекул через плазматическую мембрану. Установлено, что *SLC22A15* в основном транспортирует цвиттер-ионы, например, эрготионеин и карнозин, обладающие антиоксидантными свойствами и влияющие на целостность клеток организма (S.W. Yee et al., 2020).

В интроне гена *EVC* (EvC ciliary complex subunit 1) на хромосоме 6 выявлена замена rs406882559. Функциональные особенности гена в организме овец не описаны. Среди ортологов наиболее близким является ген *EVC* человека, который кодирует трансмембранный белок однопроходного типа I. Совместно со своим гомологичным геном *EVC2* (EvC ciliary complex subunit 2), образует на первичной мембране сенсорных ресничек (цилий) цилиарный комплекс EvC, который необходим для нормального эндохондрального роста и развития большинства плоских костей (Ö. Öztürk et al., 2021). GWAS, выполненный на овцах возвратных кроссов (романовская × катадин) × романовская, продемонстрировал связь гена *EVC* с показателями живой массы (Т.Е. Денискова и др., 2021).

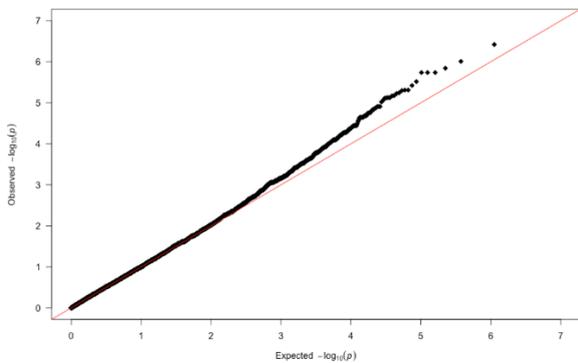
Выявленные гены играют значительную роль в процессах развития костной и хрящевой тканей, транспорте биологически важных веществ, а также контроле экспрессии генов. Основываясь на полученных данных, следует считать их потенциальными генами-кандидатами, более углубленно изучить влияние предложенных генов и их полиморфных вариантов на проявление мясных качеств у овец отечественной селекции.

Ширина поясницы. Для прижизненной оценки упитанности животного используется промер «ширина поясницы». Поясничная область отличается более нежным и сочным мясом, что, в свою очередь, определяет ее как одну из ценных частей бараньей туши. Поэтому для повышения мясной и шерстной продуктивности овец особую значимость имеет длинная, ровная и широкая

поясница с хорошо развитой мускулатурой (Н.А. Васильев, В.К. Целютин, 1979).

GWAS для параметра «ширина поясницы», выполненный у баранов породы джалгинский меринос, позволил обнаружить два SNP, высоко ассоциированных с изучаемым признаком. Q-Q график демонстрирует отклонение двух точек от ожидаемого результата в районе $-\log_{10}(p) > 5$ (рисунок 7А). На Манхэттен-графике показано распределение выявленных мутаций на хромосомах 9 и 15 с Р-значением выше $-\log_{10}(p) = 5$ (рисунок 7Б).

А)



Б)

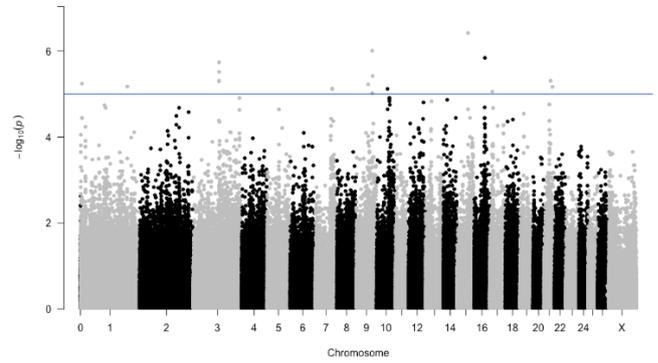


Рисунок 7 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Картирование обнаруженных однонуклеотидных замен установило, что оба SNP локализованы в интронах белок-кодирующих генов (таблица 11). Полиморфизм rs427196452 в шестом интроне гена *P4HA3*, а rs406848373 – в четвертом интроне гена *RIMS2* (А. Krivoruchko et al., 2021).

Таблица 11 – SNP и гены-кандидаты, связанные с шириной поясницы у баранов породы джалгинский меринос

SNP	Хромосома/ позиция	p-value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs406848373	9: 73358324	$9.809 \cdot 10^{-7}$	A/G	<i>RIMS2</i> / интрон 4-5
rs427196452	15: 51838676	$3.803 \cdot 10^{-7}$	G/T	<i>P4HA3</i> / интрон 6-7

При анализе полученных нами результатов установлено, что замена rs427196452, имеющая высокую ассоциацию с шириной поясницы у исследованных животных, локализована на хромосоме 15 в интроне гена *P4HA3* (prolyl 4-hydroxylase subunit alpha 3). Поскольку функции гена у овец не описаны, для аннотирования был взят близкий гомолог *P4HA3* человека. Продукт экспрессии гена представляет собой субъединицу пролил-4-гидроксилазы α 3. Этот белок входит в состав фермента, синтезирующего коллаген и участвующего в его фолдинге (формировании пространственной структуры белка). Благодаря своему участию в эпителиально-мезенхимальном транспорте веществ, он влияет на дифференцировку клеток и может вызывать развитие злокачественных новообразований у человека (T. Wang et. al., 2020).

На хромосоме 9 в интроне гена *RIMS2* обнаружен полиморфизм rs406848373, связанный с изучаемым параметром. В нашем исследовании этот ген уже был описан при оценке ассоциаций с показателем «высота в холке».

Функциональная роль гена *P4HA3* в поддержании прочности и эластичности соединительной ткани, а также значение гена *RIMS2* в передаче информации в ЦНС организма позволяет отнести их к возможным кандидатам продуктивных признаков у овец российских пород. В свою очередь это указывает на необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи обнаруженных полиморфизмов в предложенных генах с показателями продуктивности сельскохозяйственных животных.

Ширина груди. При оценке статей животного особое внимание уделяют развитию грудной клетки, которое зависит от роста костей осевого скелета и мускулатуры. Хорошо развитая грудь увеличивает общую площадь тела, что немаловажно при формировании мясной и шерстной продуктивности. Ширина груди является одним из параметров, характеризующим степень развитости грудной клетки (Н.А. Васильев, В.К. Целютин, 1979; В.А. Погодаев и др., 2017).

По результатам полногеномного поиска для связи значимых SNP с шириной груди обнаружено шесть однонуклеотидных полиморфизмов.

Точность распределения выявленных замен, а также их отклонение шести точек от нулевой гипотезы, представлены на Q-Q-графике (рисунок 8А). На Манхэттенском графике видно, что шесть точек преодолело пороговое значение достоверности $-\log_{10}(p) = 5$ (рисунок 8Б). Обнаруженные полиморфизмы находятся на хромосомах 16, 18 и 26.

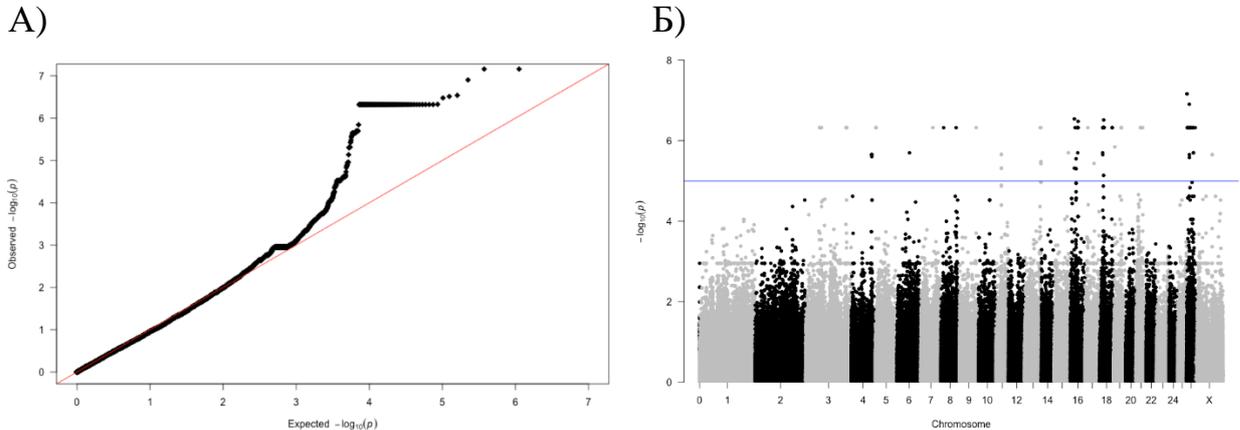


Рисунок 8 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Установлено, что полиморфизмы rs429375956 и rs418752484, показавшие самую высокую связь с параметром «ширина груди», локализованы на хромосоме 26 в интроне гена длинной некодирующей РНК (таблица 12). Остальные замены, ассоциированные с исследуемым признаком, также относятся к интронным вариантам. В двадцать первом интроне гена *TENM3* находится замена rs429422002. Полиморфизм rs428638112 локализован в третьем интроне гена *ENSOARG00000007198*, rs414923885 – в первом интроне *ENSOARG00000026436 (lncRNA)*, а rs415643604 – в первом интроне гена *ENSOARG00000026965 (lncRNA)* (А. Krivoruchko et al., 2022).

Таблица 12 – Обнаруженные однонуклеотидные полиморфизмы для промера «ширина груди» у баранов породы джалгинский меринос

SNP	Хромосома/ позиция	<i>p</i> -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs428638112	16: 19304437	2,881*10 ⁻⁷	A/G	<i>ENSOARG00000007198</i> / интрон 3-4
rs415643604	16: 37754935	3,321*10 ⁻⁷	G/T	<i>ENSOARG00000026965</i> (<i>lncRNA</i>)/ интрон 1-2
rs414923885	18: 19954441	3,059*10 ⁻⁷	T/C	<i>ENSOARG00000026436</i> (<i>lncRNA</i>)/ интрон 1-2
rs429375956	26: 1405366	6,893*10 ⁻⁸	G/A	<i>ENSOARG00000026782</i> (<i>lncRNA</i>)/ интрон 1-2
rs418752484	26: 1415599		C/T	
rs429422002	26: 12501336	1,247*10 ⁻⁷	G/T	<i>TENM3</i> / интрон 21-22

В ходе проведенного ассоциативного поиска нами установлено, что замены rs429375956, rs418752484, rs414923885 и rs415643604 локализованы в интронах генов *ENSOARG00000026782*, *ENSOARG00000026436* и *ENSOARG00000026965*, которые относятся к длинным некодирующим РНК. Функции lncRNA до конца не изучены. Однако известно, что длинные некодирующие РНК играют роль в регуляции важных биологических процессов. Участвуют в обеспечении плюропотентности клеток за счет экспрессии в эмбриональных стволовых клетках и активации в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках – дифференциальных клетках, которые после перепрограммирования приобретают характеристики эмбриональных стволовых клеток. Благодаря взаимодействию с хроматин-модифицирующими комплексами, влияющими на транскрипцию генов, lncRNA вовлечены в дифференцировку и процессы развития клеток (E. Deniz, B. Ergun, 2017). Большое количество длинных некодирующих РНК обнаружено в клетках центральной нервной системы. Интенсивную транскрипцию нейронными клетками головного мозга связывают с его эволюционной сложностью и необходимостью более точной регуляции клеточных процессов (A. Fatica, I. Bozzoni, 2014). Как и белок-кодирующие гены, lncRNA могут выступать в роли онкогенов и генов-супрессоров

опухолей, которые влияют на опухолевый генез у человека (E. Deniz, B. Erman, 2017).

На хромосоме 26 в интроне гена *TENM3* (teneurin transmembrane protein 3) обнаружена ассоциация SNP rs429422002 с изучаемым признаком. В настоящий момент в геноме овец роль гена не изучалась. Для оценки его функций нами взят гомологичный ген *TENM3* человека. Он кодирует белок тенеурин-3, который в высокой степени экспрессируется в нейронах гиппокампа. Белковый продукт относится к молекулам клеточной адгезии и координирует нормальное взаимодействие нейронов при закладке гиппокампа. Кроме того, продуктом гена *TENM3* может быть внеклеточный эпидермальный фактор роста (EGF-подобный), образующийся в результате альтернативного сплайсинга (D.S. Berns et al., 2018). Тенеурин-3 также необходим для нормального формирования связей между ганглиозными клетками сетчатки, что обеспечивает развитие зрительной системы у позвоночных (P. Antinucci et al., 2013).

Однонуклеотидный полиморфизм rs428638112 находится в интроне транскрипта *ENSOARG00000007198*, локализованного на хромосоме 16. Описания функциональных особенностей транскрипта и его продукта в организме овец пока нет. Близким гомологом является ген *PDE4D* (phosphodiesterase 4D) человека. Экспрессия гена наблюдается преимущественно в гиппокампе. Кодированный белок представлен ферментом фосфодиэстеразой 4D, которая играет важную роль в гидролизе циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) – важного вторичного посредника во многих биологических процессах (R. Ricciarelli, E. Fedele, 2015). PDE4D является важным медиатором антидепрессивноподобных эффектов фармакологического препарата «Ролипрам». Регулируемая геном передача сигналов цАМФ может играть определенную роль в патофизиологии и фармакотерапии депрессии (H.T. Zhang et al., 2002). Установлено, что подавление работы фосфодиэстеразы 4D в нейронах, контролирующих моторику желудочно-кишечного тракта и рвотный рефлекс, может вызвать

тошноту и рвоту (В.В. Архипов, 2014). Исходя из перечисленных функций гена *PDE4D*, можно предположить о схожей роли транскрипта *ENSOARG00000007198* в протекании ряда важных физиологических процессов у овец, связанных, в том числе, с пищеварением.

Белковые продукты выявленных генов вовлечены в механизмы, связанные с контролем экспрессии генов, клеточного цикла, а также участвуют в развитии и работе значимых отделов ЦНС. Это делает их потенциальными генами-кандидатами, влияющими на формирование хозяйственно-ценных признаков у овец российских пород.

Глубина груди. Для характеристики степени развития грудной клетки у сельскохозяйственных животных, помимо промеров ширины и обхвата, также измеряется глубина груди. Данный параметр необходим для расчета грудного индекса, который показывает с какой степенью развивается грудной отдел туловища в постнатальный период (В.А. Погодаев и др., 2017).

Согласно данным GWAS, связь с показателем «глубина груди» у баранов породы джалгинский меринос продемонстрировали шесть SNP (рисунок 9).

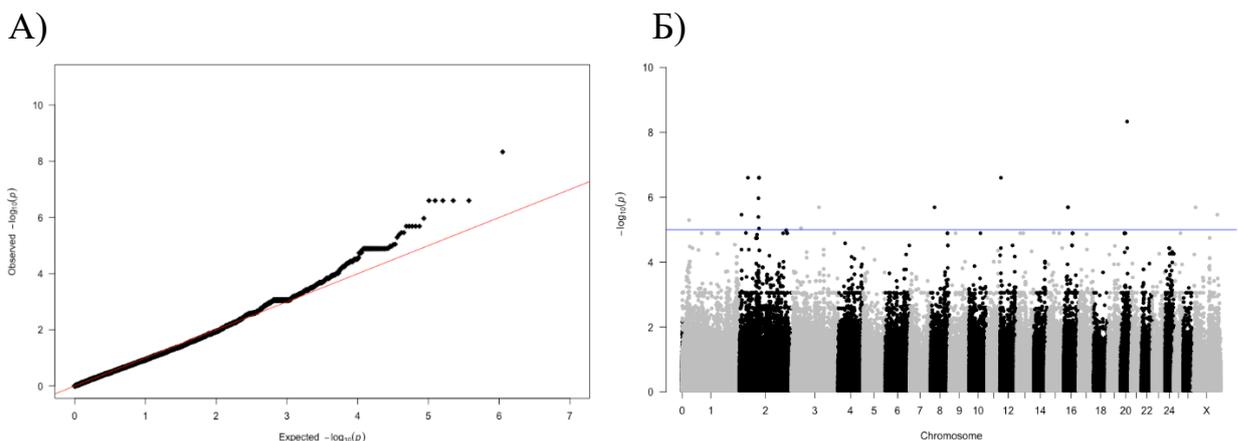


Рисунок 9 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Отклонение шести точек от нулевой гипотезы в районе $-\log_{10}(p) > 5$ отражено на квантиль-квантиль графике (рисунок 9А). Манхэттенский график демонстрирует распределение выявленных полиморфизмов по всему геному с P -значениями, превышающими порог достоверности (рисунок 9Б). На графике видно, что обнаруженные SNP расположены на хромосомах 2, 12 и 20.

Локализация значимых SNP с изучаемым признаком установила, что они расположены в различных областях генов или на некотором расстоянии до них (таблица 13). Замена rs403409170 находится в двенадцатом экзоне гена *CDCA2*, rs414911966 – в первом интроне гена *RIPOR2*, а rs421040859 – в девятом интроне гена *C4BPA*. SNP rs417405143 расположен на расстоянии 96 тыс. п.н. до гена *ENSOARG00000014477*. Мутации rs412292790 и rs398401406 расположены на расстоянии, превышающем критерий отбора, поэтому они не были рассмотрены в ходе дальнейшего исследования (А. Krivoruchko et al., 2022).

Таблица 13 – SNP и гены-кандидаты, связанные с промером глубина груди у баранчиков породы джалгинский меринос

SNP	Хромосома/ позиция	p -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs403409170	2: 39883260	$2,507 \cdot 10^{-7}$	G/A	<i>CDCA2</i> / экзон 12
rs417405143	2: 92030810		C/A	<i>ENSOARG00000014477</i> / 96 187 п.н.
rs412292790	2: 93575956		A/G	<i>TUSC1</i> / 286 027 п.н.
rs398401406	2: 93587069		G/A	<i>TUSC1</i> / 297 140 п.н.
rs421040859	12: 4244267		A/G	<i>C4BPA</i> / интрон 9-10
rs414911966	20: 31825656	$4,628 \cdot 10^{-9}$	G/T	<i>RIPOR2</i> / интрон 1-2

По результатам нашего исследования высокую ассоциацию с промером «глубина груди» у баранов породы джалгинский меринос продемонстрировала замена rs414911966, расположенная на хромосоме 20. Данный полиморфизм локализован в интроне гена *RIPOR2* (RHO family interacting cell polarization regulator 2), физиологические особенности которого в организме овец пока не описаны. Близким гомологичным геном, имеющим сходную нуклеотидную последовательность, является *RIPOR2* человека. Этот

ген кодирует белок, который представляет собой взаимодействующий регулятор поляризации клеток семейства RHO 2. Биологическая роль белкового продукта заключается в обеспечении механизмов поляризации и миграции клеток, в том числе в реализации иммунного ответа организма (K. Gao et al., 2015). Высокая экспрессия гена *RIPOR2* обнаружена в клетках волосяных фолликулов. По всей видимости, это связано с регуляцией роста волос, что подтверждается наличием в этом гене полиморфизмов, вызывающих выпадение волос у человека (S.E. de Bruijn et al., 2021). Нарушения в *RIPOR2* также сопровождаются развитием онкологических заболеваний у человека (Z. Lv et al., 2022).

Замена rs403409170 локализована на хромосоме 2 в экзоне гена *CDCA2* (cell division cycle associated 2). В результате замены гуанина на аденин обнаруженная нами миссенс-мутация изменила структуру кодона GCA на ACA. В аминокислотной цепи, в положении 539, аланин заменяется на триптофан. Анализ научных источников установил, что у овец функции белкового продукта гена *CDCA2* в настоящий момент не описаны. В качестве гомолога для характеристики его физиологических особенностей был взят ген *CDCA2* человека. Кодированный продукт представляет собой белок, ассоциированный с циклом клеточного деления. Повышенная экспрессия гена *CDCA2* у человека обнаружена при злокачественных новообразованиях (F. Uchida et al., 2013). Белок, ассоциированный с циклом клеточного деления 2, также называемый ReroMan, является регуляторной субъединицей ключевых фосфатаз клеточного цикла (M. Prevost et al., 2013). Фермент CDCA2 участвует в дефосфорилировании гистона H3 во время митотического цикла. Это указывает на его роль в ремоделировании хроматина в интерфазном ядре, где он также обеспечивает ответ на повреждения ДНК различного генеза (P. Vagnarelli, 2014).

На расстоянии примерно 100 тыс. п.н. от SNP rs417405143 находится ген *ENSOARG00000014477*, кодирующий белок, содержащий J-домен. Группа белков, содержащих J-домен и имеющих массу около 40 кДа, относится к

белкам «теплового шока». Они обеспечивают работу комплекса шаперонов для сворачивания аминокислотных цепей и в белково-транспортных комплексах мембран, а также контролируют активность и стабильность различных белков (Н.Н. Kampinga, Е.А. Craig, 2010; С. Ajit Tamadaddi, С. Sahi, 2016). Участие генов, содержащих J-домен, в ряде внутриклеточных процессов, играющих важную роль в обмене веществ, требует углубленного изучения функций *ENSOARG00000014477* с целью лучшего понимания его влияния на физиологию овец.

Замены rs412292790 и rs398401406, имеющие значимую связь с промером глубина груди у исследуемых животных, расположены в межгенном пространстве. В пределах половины сантиморганиды от них мы не обнаружили кодирующих участков ДНК. Возможно, выявленные SNP сцеплены с геном *TUSC1* (tumor suppressor candidate 1), который локализуется на расстоянии около 300 т.п.н. от данных мутаций. Однако выбранный нами критерий поиска не позволяет включать в перечень генов-кандидатов такие отдаленные гены. Тем не менее выявленные нами SNP могут быть использованы в качестве самостоятельных молекулярно-генетических маркеров при селекции овец породы джалгинский меринос.

На хромосоме 12 в интроне гена *C4BPA* (complement component 4 binding protein alpha) обнаружен однонуклеотидный полиморфизм rs421040859, который также показал ассоциацию с глубиной груди у исследованных животных. Функции белкового продукта в организме овец не изучались. Поэтому для описания его функциональных свойств нами был выбран гомолог *C4BPA* человека. Этот ген кодирует α -цепь (в белке их семь) растворимого плазменного ингибиторного гликопротеина, защищающего ткани организма от аутоиммунной реакции системы комплемента. *C4BPA* является высококонсервативным и филогенетически древним компонентом иммунной системы животных (D. Ermert, A.M. Blom, 2016). Мутации в этом гене у человека приводят к самопроизвольному аборту и атипичному гемолитико-уремическому синдрому (С.М. Nester et al., 2015).

Исследования, связанные с изучением влияния белков генов *RIPOR2*, *CDCA2*, *ENSOARG00000014477* и *C4BPA* на рост и развитие животных, ранее не проводились. Однако их важная роль в пролиферации клеток, регуляции клеточного цикла и восстановлении нативной структуры белков, а также поддержании иммунной системы организма позволяет рассматривать предложенные гены в качестве перспективных кандидатов продуктивных признаков в породах овец отечественной селекции. Также необходимо более детально исследовать действие белкового продукта гена *CDCA2*, в котором выявленный SNP привел к изменению аминокислотной последовательности, на проявление фенотипа овец.

Обхват плеча. В качестве параметра, характеризующего степень развития мышц передних конечностей животного, изучается такой обхватный размер, как обхват плеча (И.В. Гуштурова, И.И. Шумихина, 2022).

Проведенный полногеномный поиск на овцах породы джалгинский меринос установил связь одиннадцати однонуклеотидных полиморфизмов с показателем «обхват плеча» (рисунок 10).

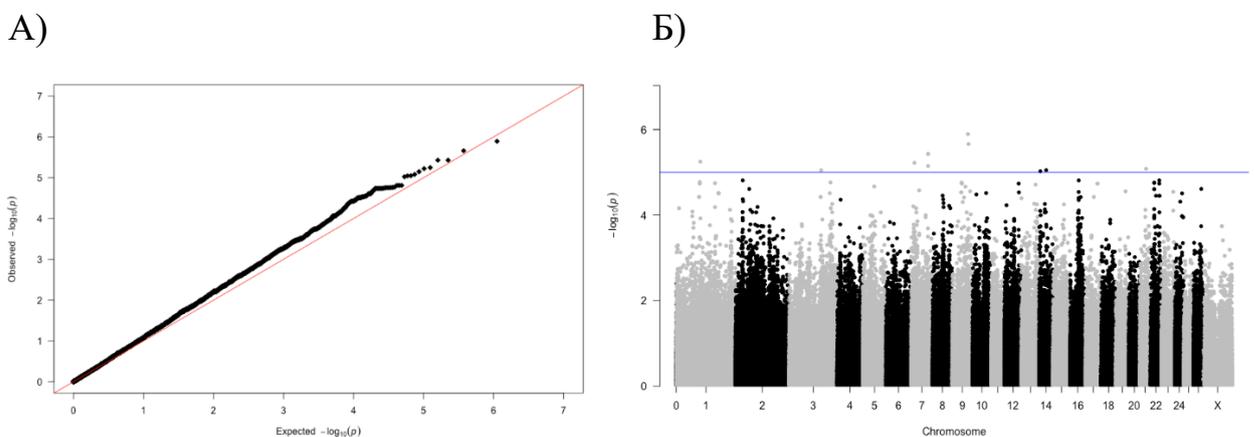


Рисунок 10 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

На квантиль-квантиль графике видно отклонение одиннадцати точек от нулевой гипотезы, которое наблюдается в области $-\log_{10}(p) > 5$ (рисунок 10А). Обнаруженные замены имеют высокую достоверность ассоциации с исследуемым признаком, значения которой превышают $-\log_{10}(p) = 5$ (рисунок 10Б). Как видно на Манхэттенском графике, выявленные полиморфизмы расположены на хромосомах 1, 3, 7, 9, 14 и 21.

Анализ локализации установил, что однонуклеотидные замены, ассоциированные с обхватом плеча, локализуются в различных генетических областях (таблица 14). Полиморфизм rs406848373 расположен в четвертом интроне гена *RIMS2*, rs417213266 – в третьем интроне гена *OLFML2B*, rs411052604 – в первом интроне транскрипта гена *ENSOARG00000026692 (lncRNA)*, rs409786601 – в четырнадцатом интроне гена *CNOT2*, а rs398695402 – в пятом интроне гена *WWOX*. В межгенном пространстве расположено шесть замен: на расстоянии 118 тыс. п.н. от гена *YWHAZ*, rs417462287, rs404220428 и rs420114769 – на расстоянии 29-34 тыс. п.н. от гена *SMOC1*, rs410424025 – на расстоянии 124 тыс. п.н. от гена *CDH11*. Полиморфизм rs429145450 был исключен из дальнейшего исследования, поскольку он находится за пределами области отбора, равной половине сантиморганиды.

Таблица 14 – Однонуклеотидные полиморфизмы и гены-кандидаты, ассоциированные с показателем «обхват плеча» у джалгинских меринсов

SNP	Хромосома/ позиция	<i>p</i> -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs417213266	1: 111522082	$5,639 \cdot 10^{-6}$	T/C	<i>OLFML2B</i> / интрон 3-4
rs409786601	3: 149188154	$8,988 \cdot 10^{-6}$	T/G	<i>CNOT2</i> / интрон 14-15
rs411052604	7: 15184442	$5,986 \cdot 10^{-6}$	C/T	<i>ENSOARG00000026692 (lncRNA)</i> / интрон 1-2
rs417462287	7: 78564073	$3,719 \cdot 10^{-6}$	A/G	<i>SMOC1</i> / 33 378 п.н.
rs404220428	7: 78568678		T/C	<i>SMOC1</i> / 28 773 п.н.
rs420114769	7: 78585166	$7,104 \cdot 10^{-6}$	A/G	<i>SMOC1</i> / 12 285 п.н.
rs406848373	9: 73358324	$1,277 \cdot 10^{-6}$	A/G	<i>RIMS2</i> / интрон 4-5
rs427440383	9: 75904362	$2,180 \cdot 10^{-6}$	G/A	<i>YWHAZ</i> / 117 543 п.н.
rs398695402	14: 4766588	$9,445 \cdot 10^{-6}$	A/G	<i>WWOX</i> / интрон 5-6
rs410424025	14: 31940855	$8,917 \cdot 10^{-6}$	A/G	<i>CDH11</i> / 123 939 п.н.
rs429145450	21: 29411638	$8,283 \cdot 10^{-6}$	A/C	<i>KIRREL3</i> / 288 704 п.н.

В ходе GWAS, выполненного на овцах породы джалгинский меринос, установлена значимая связь между SNP rs406848373 и показателем «обхват плеча». Обнаруженный полиморфизм расположен на хромосоме 9 в интроне гена *RIMS2*, функциональная роль которого охарактеризована при описании промера «высота в холке».

Также на хромосоме 9 выявлена замена rs427440383, локализованная на расстоянии примерно 118 т.п.н. до гена *YWHAZ* (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein zeta). У овец этот ген функционально не охарактеризован. Анализ гомологичных последовательностей позволил установить наиболее близкого гомолога – ген *YWHAZ* человека. Для этого гена было идентифицировано несколько вариантов транскрипта, имеющих различия в 5'-UTR области, но кодирующих один и тот же белок. Продукт гена *YWHAZ* принадлежит к семейству белков 14-3-3, члены которого опосредуют передачу сигнала путем связывания с белками, содержащими фосфосерин. Это высококонсервативное семейство обнаружено как у растений, так и у млекопитающих. Кодируемый белок на 99% идентичен ортологам мыши, крысы и овцы (Y. Gan et al., 2020). Ген *YWHAZ* играет важную роль в протекании процессов клеточной активности, включая рост клеток, клеточный цикл и апоптоз, за счет чего может оказывать влияние на нейрогенез и миграцию нейронов (E. Antón-Galindo et al., 2022). Продукт гена способен взаимодействовать с белком IRS1, что предполагает его участие в регуляции чувствительности к инсулину. Также ген *YWHAZ* оказывает важное влияние на прогрессирование опухоли за счет миграции/инвазии раковых клеток при различных типах рака, таких как гепатоцеллюлярная карцинома, колоректальный рак, рак легких и рак молочной железы (F. Cao et al., 2023).

Полиморфизмы rs417462287 и rs404220428, показавшие одинаковую степень достоверности ассоциаций с изучаемым параметром, а также замена rs420114769, обнаружены на хромосоме 7. Все три SNP относятся к межгенным вариантам и расположены на расстоянии 12-33 тыс. п.н. до гена

SMOC1 (SPARC related modular calcium binding 1), функции которого у овец пока не описаны. Ближайшим ортологом является ген *SMOC1* человека. Продукт экспрессии гена представлен внеклеточным гликопротеином, активность которого наблюдается в различных тканях, включая костную, а также в глазном яблоке. Характерной особенностью кодируемого белка является наличие кальций-связывающего домена EF-hand, который гомологичен домену SPARC (также известному как BM-40 и остонектин) и является общей структурой для соединения кальция, необходимого для реализации многих программ развития и функционирования зрительного цикла (Н. Abouzeid et al., 2011; Y. Wang et al., 2022). Установлено, что *SMOC1* участвует в остеобластной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга человека. Является необходимым компонентом для развития глаз и конечностей у людей и мышей (Y. Wang et al., 2022). Также известно о роли гена *SMOC1* в связывании многих белков, включая С-реактивный белок, фибулин-1 и витронектин (М. Novines et al., 2008).

Замена rs417213266 располагается на хромосоме 1 в интроне гена *OLFML2B*. Этот ген был описан нами при изучении ассоциаций SNP с параметром «высота в холке».

В интроне гена *ENSOARG00000026692*, локализованного на хромосоме 7, идентифицирован SNP rs411052604. С данного гена транскрибируется длинная некодирующая РНК. Подробное описание функциональных свойств lncRNA в организме изложено при анализе ассоциаций с промерами «высота в крестце» и «ширина груди».

Однонуклеотидный полиморфизм rs429145450, идентифицированный на хромосоме 21, расположен в межгенном пространстве. На расстоянии половины сантиморганиды до обнаруженной точки не было выявлено белок-кодирующих областей. Есть вероятность, что SNP наследуется вместе с геном *KIRREL3* (kirre like nephrin family adhesion molecule 3), который отдален от данной замены промежутком длиной в 288 т.п.н. Согласно анализу

гомологичных последовательностей *KIRREL3* человека является одним из самых близких ортологов. Ген кодирует молекулу синаптической адгезии (прикрепления), которая необходима для образования целевых специфических синапсов, мшистых волокон филоподий, а также синаптических структур, соединяющих клетки зубчатой извилины (ЗИ) и нейроны при ГАМК-ергической синаптической передаче (Б.Я. Рыжавский, О.В. Лазинская, 2018). Поскольку *KIRREL3* не отвечает выбранным критериям отбора по расстоянию от обнаруженного SNP, мы не можем прямо отнести его к перечню генов-кандидатов продуктивных качеств. Однако не стоит исключать важность данного гена в формировании фенотипических признаков овец ввиду участия белкового продукта в развитии синаптических контактов, а нахождение в важном отделе гиппокампа – зубчатой извилине, может обуславливать его участие в процессе нейрогенеза.

На хромосоме 14 обнаружена замена rs410424025, которая находится на расстоянии 124 тыс. п.н. до гена *CDH11* (cadherin 11). Данных о роли гена в протекании физиологических процессов у овец пока не имеется. Поэтому для аннотации его функциональных свойств был выбран ген *CDH11* человека в качестве гомолога. Генный продукт представлен трансмембранным Ca^{2+} -зависимым гомофильным рецептором адгезии, который широко экспрессируется в мезенхимальных стволовых клетках (МСК), гладкомышечных клетках (ГК), фибробластах и остеобластах. Продукт гена *CDH11* необходим для индуцирования дифференцировки МСК в сократительные ГК (S. Alimperti et al., 2014). Кроме того, белковый продукт гена способен регулировать экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF)- β 1 и воздействовать на разделение сократительных гладкомышечных клеток через путь TGF- β рецептора II (TGF- β -RII). Влияние *CDH11* на активацию экспрессии фактора сывороточного ответа (SRF) через Rho-ассоциированный протеинкиназный путь (ROCK) способствует правильному развитию и росту скелетной мускулатуры (S.J. Park et al., 2014). Установлено,

что белок CDH11 играет важную роль в процессе развития опухолей, ряда метаболических и кожных заболеваний и артрита (X. Chen et al., 2021).

Ген *CNOT2* (CCR4-NOT transcription complex subunit 2), в интроне которого идентифицирован полиморфизм rs409786601, локализуется на хромосоме 3. По данным литературных источников его функции у овец не описаны. Близкий ортолог, ген *CNOT2*, обнаружен в геноме человека. Белок, кодируемый геном, является компонентом эволюционно консервативного мультисубъединичного белкового комплекса CCR4-NOT, который играет важнейшую роль в регуляции транскрипции и деградации мРНК, тем самым участвуя в различных клеточных процессах (T. Uehara et al., 2019; M. Niceta et al., 2023). Здесь роль *CNOT2* заключается в поддержании структурной целостности комплекса, также он необходим для его ферментативной активности. Мутации в гене могут вызывать нарушение работы CCR4-NOT, что приводит к повреждению регуляции экспрессии генов, включая гены суперсемейства TGF; гены, связанные с путями апоптоза; гены-супрессоры опухолей, а также нонсенс-опосредованный распад мРНК, нарушающий запрограммированную гибель клеток (T. Uehara et al., 2019; J.H. Jung et al., 2021). Наличие схожести уникального консервативного домена «NOT-box» обеспечивает лучшее взаимодействие между *CNOT2* и *CNOT3* – другой структурной единицей белкового комплекса (M. Niceta et al., 2023).

Интрон гена *WWOX* (WW domain containing oxidoreductase), который находится на хромосоме 14, содержит SNP rs398695402. Функциональные свойства гена у овец в настоящий момент не описаны. Обнаружены близкие гомологи у человека и мыши домовая (*Mus musculus*). Продукт экспрессии гена представлен оксидоредуктазой, содержащей домен WW. Благодаря домену, фермент способен взаимодействовать с широким спектром сигнальных белков, а также функционировать как адапторный белок, транскрипционный коактиватор и, вероятно, как убиквитин-лигаза (N.S. Chang et al., 2007). *WWOX* является ингибитором нейродегенерации из-за его взаимодействия с тау-белком и ингибирования фермент-зависимого

гиперфосфорилирования тау-белка. Ген взаимодействует с мембранной гиалуронидазой Hyal-2 и GSK-3 β (гликогенсинтазная киназа 3 бета), что влияет на выживание или гибель клетки (Н.Т. Chang et al., 2014). Участвуя в регуляции транскрипционной активации CREB, CRE, c-Jun, Elk-1 и AP-1, продукт гена *WWOX*, по-видимому, влияет на дегенерацию или регенерацию нейронов и клеточный метаболизм. Также имеются данные о роли гена в поддержании липидного обмена (Н.Т. Chang et al., 2014; Н.Л. Lee et al., 2017).

Функции белковых продуктов предложенных генов направлены на контроль нормальной работы нервной системы организма, развитие зрительного анализатора, связаны с нейрогенезом и остеогенезом. Все это дает основание отнести их к перечню кандидатов продуктивных качеств, а дальнейшие исследования помогут лучше понять особенности их строения у овец разных пород.

Обхват предплечья. В практике зарубежных селекционеров показатель «обхват предплечья» используется при расчете мелоскопического индекса (Meloscopic index, MI), который демонстрирует пропорциональность развития передних конечностей по отношению к туловищу и, соответственно, распределение выхода мяса при разделке туши (С.Г. Moreira et al., 2019).

В результате ассоциативного исследования для параметра «обхват предплечья» было идентифицировано девять SNP, достоверно связанных с изучаемым промером. Точность их распределения отображена на Q-Q-графике, который подтверждает отклонение девяти точек от линии нулевой гипотезы в районе $-\log_{10}(p) > 5$ (рисунок 11А). Линию порога достоверных ассоциаций с изучаемым показателем преодолело девять точек (рисунок 11Б). Анализ данных на Манхэттенском графике демонстрирует локализацию выявленных SNP на хромосомах 1, 8, 15 и 17 (А.Ю. Криворучко и др., 2022).

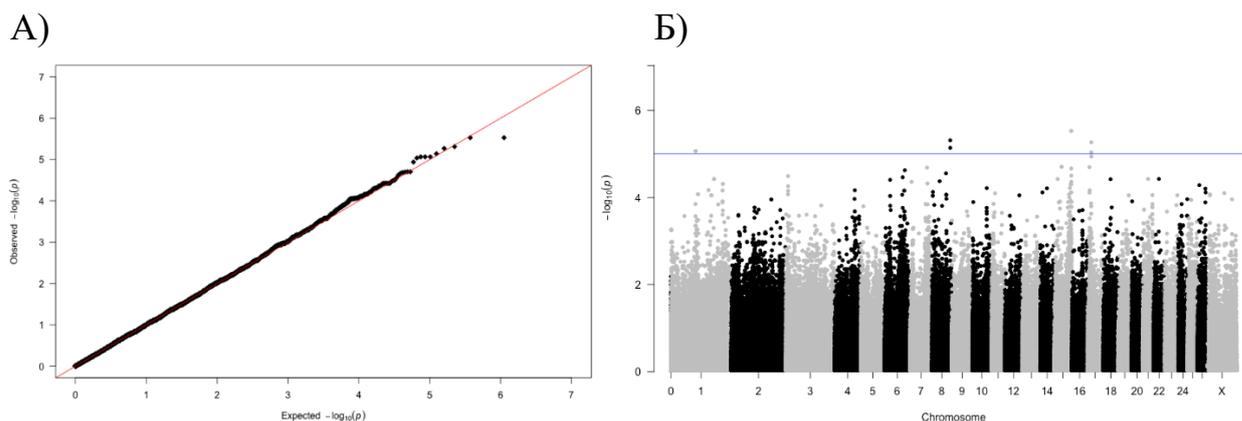


Рисунок 11 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Картирование выявленных замен на сборку генома овцы OAR 3.1 показало, что все SNP относятся к интронным вариантам (таблица 15). Полиморфизмы rs420593909 и rs410532735 расположены в первом интроне транскрипта гена *ENSOARG00000010815*. Замены rs429784508 и rs424946264 локализованы в восьмом интроне *PARK2*. В третьем интроне гена *MAML3* находится SNP rs419731047, а в четвертом – rs409830297. Замены rs414180321, rs417386363 и rs408690468 расположены в первом интроне гена *DDR2*.

Таблица 15 – Однонуклеотидные замены и гены-кандидаты, ассоциированные с обхватом предплечья у баранов породы джалгинский меринос

SNP	Хромосома/ позиция	<i>p</i> -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs414180321	1: 112252476	8,611*10 ⁻⁶	A/G	<i>DDR2</i> / интрон 1-2
rs417386363	1: 112252559		T/G	
rs408690468	1: 112255302		G/A	
rs424946264	8: 84022572	7,233*10 ⁻⁶	T/C	<i>PARK2</i> / интрон 8-9
rs429784508	8: 84024373	4,870*10 ⁻⁶	A/G	<i>PARK2</i> / интрон 8-9
rs420593909	15: 78328957	2,964*10 ⁻⁶	C/T	<i>ENSOARG00000010815</i> / интрон 1-2
rs410532735	15: 78330018		T/G	
rs419731047	17: 17674338	5,384*10 ⁻⁶	C/T	<i>MAML3</i> / интрон 3-4
rs409830297	17: 17680128	9,184*10 ⁻⁶	G/A	<i>MAML3</i> / интрон 4-5

Согласно выполненному полногеномному поиску, наибольшую связь с обхватом предплечья у баранов породы джалгинский меринос имели замены rs420593909 и rs410532735. Оба полиморфизма расположены на хромосоме 15 в интроне гена *ENSOARG00000010815*, который не имеет описания функциональных особенностей в организме овец. По результатам анализа литературных источников нами не было выявлено прямых гомологов. Однако, согласно данным UCSC Genome Browser, ген *OR6X1* (olfactory receptor family 6 subfamily X member 1), обнаруженный у макака-резус (*Macaca mulatta*), может выступать в качестве ближайшего ортолога. В геноме этих животных ген расположен на хромосоме 14 и представлен экзоном 1. Аналогичный ген выявлен у человека (на 11 хромосоме) и мыши (9 хромосома). Функции *OR6X1* хорошо описаны в организме человека. Он кодирует белок обонятельного рецептора 6X1, который относится к большому семейству рецепторов, связанных с вторичным сигнальным G-белком (GPCR). Генный продукт является неотъемлемым компонентом плазматической мембраны (K.S. Kim et al., 2013). Основная его функция заключается в регуляции активности рецептора клеточной мембраны, связанного с G-белком, обнаружении химического раздражителя, участвующего в сенсорном восприятии запаха, и передаче сигнала (P. Gaudet et al., 2011). Согласно данным NCBI, ген *OR6X1* аннотирован относительно недавно, поэтому литературных данных по нему пока недостаточно. В свою очередь, мы имеем основание предположить о схожей роли *ENSOARG00000010815* в регуляции функций обонятельных рецепторов у овец, что может сказаться на их рационе питания.

На хромосоме 8 идентифицированы замены rs429784508 и rs424946264. Обе мутации относятся к интронным вариантам и расположены в гене *PARK2*, который также известен как *PRKN* (parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase). У овец роль гена не изучалась. Гомологичные гены выявлены более чем у 380 животных, среди которых хорошо аннотирован *PRKN* человека. Кодируемый белок, убиквитин-протеинлигаза E3 или более известен, как паркин, играет катализирующую роль в клеточном механизме, который разрушает ненужные

белки, помечая их молекулами убиквитина. Убиквитин служит сигналом для активации специализированного клеточного комплекса – протеасомы, где дефектные белки деградируют. Согласно ряду исследований, белок паркин участвует в регуляции работы митохондрий – вызывает разрушение и замену дисфункциональных митохондрий и их компонентов. *PRKN* играет роль в регуляции подачи и высвобождения пресинаптических нейромедиаторов (С. Arkinson, Н. Walden, 2018). Также паркин может собой представлять белок-супрессор опухоли, предотвращая неконтролируемый или быстрый рост и деление клеток (S. Selvaraj, S. Piramanayagam, 2019).

Ген *MAML3* (mastermind like transcriptional coactivator 3) в интронах которого выявлены SNP rs419731047 и rs409830297, у овец расположен на хромосоме 17. Функции гена у овец пока не изучались. Близкими ортологами являются *MAML3* человека и *MAML3* мыши домового. Этот ген кодирует белок, который относится к транскрипционным коактиваторам. Установлена его локализация в ядре и нуклеоплазме. В комплексе с факторами транскрипции (активаторами) *MAML3* участвует в регуляции экспрессии генов. Также положительно воздействует на процесс транскрипции путем стабилизации образования РНК-полимеразы II (Т. Oyama et al., 2011). Является неотъемлемой частью сигнального пути Notch, который регулирует дифференциацию и направление развития клеток в эмбриогенезе, стволовых клеток в онтогенезе, а также участвует во взаимодействии прилегающих друг к другу клеток (J.L. de la Pompa, J.A. Epstein, 2012).

В интроне гена *DDR2* (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2), который находится на хромосоме 1, обнаружены три однонуклеотидные замены: rs414180321, rs417386363 и rs408690468. Этот ген гомологичен с *DDR2* человека и других животных. Продуктом экспрессии гена является рецепторный белок тирозинкиназа, который функционирует в различных внутриклеточных процессах. *DDR2* участвует в фосфорилировании белков и аминокислот, таких как серин и треонин, что является важным механизмом передачи сигналов внутри клетки. Через клеточную мембрану внешний

импульс попадает в цитоплазму, но чаще всего в ядро, где может привести к изменению экспрессии других генов (M. Terashima et al., 2016). Рецепторный белок участвует в ремоделировании тканей за счет регуляции дифференцировки, миграции и пролиферации клеток, разборки внеклеточного матрикса. Играет роль в процессе окостенения - регулирует пролиферацию хондроцитов и дифференциацию остеобластов, а также минерализацию костей (Y. Zhang et al., 2011a). Тирозинкиназа способствует миграции и пролиферации фибробластов, тем самым участвуя в процессе заживления кожных ран (L. Xu et al., 2018).

Белковые продукты предложенных генов-кандидатов вовлечены в регуляцию таких важных процессов, как работа сенсорных систем и экспрессия других генов, которые связаны с эмбриональным развитием и ростом костей. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на изучение особенностей структуры и влияния предложенных кандидатов на показатели мясных качеств в отечественных породах овец.

Обхват бедра. Мировой опыт показывает, что для повышения точности оценки мясной продуктивности перечень используемых промеров может быть расширен. Согласно литературным данным высокий потенциал в качестве информативного предиктора имеет измерение «обхват бедра», который во многом определяет мясность задней части туши (M.A. Cam et al., 2010; A.C. Дегтярь и др., 2015).

Ассоциативный поиск значимых SNP с показателем «обхват бедра» у баранов породы джалгинский меринос позволил обнаружить две однонуклеотидные замены, достоверно связанные с рассматриваемым промером. На Q-Q-графике показано отклонение двух выявленных точек от линии, подтверждающей нулевую гипотезу в районе $-\log_{10}(p) > 5$ (рисунок 12А). Линию порога достоверных ассоциаций с обхватом бедра, которая находится на уровне $-\log_{10}(p) = 5$, преодолело две точки (рисунок 12Б).

Манхэттенский график демонстрирует распределение обнаруженных SNP на хромосомах 2 и 20.

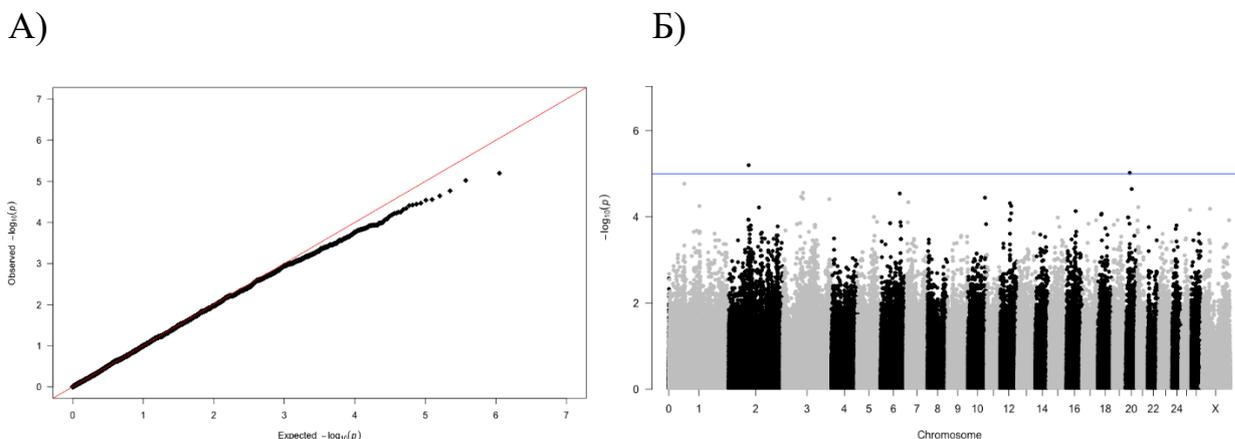


Рисунок 12 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Локализация выявленных полиморфизмов, основанная на сборке генома овцы OAR_v3.1, установила, что они расположены в межгенном пространстве (таблица 16). Замена rs411348870 находится на расстоянии 52 тыс. п.н. от гена *VAMP3*, а rs410443961 – на расстоянии 12 тыс. п.н. от гена *SPATS1* (А.Ю. Криворучко и др., 2021d).

Таблица 16 - SNP с наибольшими показателями достоверности для промера «обхват бедра» и гены-кандидаты у баранов породы джалгинский меринос

SNP	Хромосома/ позиция	<i>p</i> -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs411348870	2: 91698714	$6,372 \cdot 10^{-6}$	T/C	<i>VAMP3</i> / 51 524 п.н.
rs410443961	20: 17904877	$9,545 \cdot 10^{-6}$	A/G	<i>SPATS1</i> / 11 453 п.н.

GWAS позволил установить значимую связь полиморфизма rs411348870 с обхватом бедра у баранов породы джалгинский меринос. Этот SNP обнаружен на хромосоме 2, на расстоянии 54 тыс. п.н. от которого находится

ген *VAMP3* (vesicle associated membrane protein 3). Физиологические особенности гена у овец пока не охарактеризованы. С целью описания его функций нами был выбран ближайший гомолог – *VAMP3* человека, который кодирует везикулярный SNARE-белок, расположенный в транспортных везикулах. Основная его роль заключается в осуществлении слияния везикулы с клеточной мембраной либо органеллой-мишенью (D.D. Akintade, B. Chaudhuri, 2021). Кодируемый белок регулирует рециркуляцию (повторное использование) трансферрина и его рецептора (TfR), а также интегринов в плазматическую мембрану. *VAMP3* участвует в переносе альфа-гранул в тромбоцитах и обратном транспорте фосфатного рецептора маннозы-6 к комплексу Гольджи (D.D. Akintade, B. Chaudhuri, 2021). Также ген играет значительную роль в экзоцитозе при миграции клеток, которая необходима для нормального развития и поддержания многоклеточных организмов (R. Li et al., 2021).

В межгенной области недалеко от гена *SPATS1* (spermatogenesis associated serine rich 1), локализованного на хромосоме 20, выявлена мутация rs410443961. По данным научных источников функциональные свойства гена у овец пока не описаны. Высокое сходство гомологичных последовательностей продемонстрировал ген *SPATS1* человека. Продукт экспрессии гена представляет собой эволюционно консервативный, специфический для семенников белок, содержащий длинный участок с высоким содержанием серина. *SPATS1* тесно связан со сперматогенезом и играет важную роль в дифференцировке половых клеток у млекопитающих. Установлена дифференциальная экспрессия гена во время профазы мейоза (L. Lei et al., 2022). Белковый продукт начинает вырабатываться на ранней стадии формирования семенников, накапливается во время постнатального развития и достигает максимальной экспрессии в яичках. Кроме того, *SPATS1* несет вероятный сигнал двусторонней ядерной локализации (C.A. Saroano et al., 2010; W. Zheng et al., 2019).

Гены *VAMP3* и *SPATS1* оказывают значимое влияние на репродуктивную функцию и транспорт веществ. Дальнейшие исследования помогут лучше изучить особенности строения и функционирования предложенных генов-кандидатов при реализации мясной продуктивности у овец российских пород.

3.2.3 Исследование ассоциаций полиморфизмов с ультразвуковыми параметрами мышечной и жировой тканей у баранчиков

Нами был выполнен GWAS с качественными показателями мясной продуктивности, оценка которых выполнена прижизненно с помощью ультразвуковой диагностики: толщина и ширина мышечного «глазка», толщина жира и толщина бедренной мышцы. Данные параметры имеют высоко достоверную корреляцию с убойными показателями.

Толщина мышечного «глазка». Одним из параметров, характеризующих мясную продуктивность животных, является толщина мышечного «глазка». Данный показатель может определяться при оценке убойных качеств туши либо прижизненно с помощью ультразвукового сканера (А.И. Рудь и др., 2011). Толщина мышечного «глазка» тесно связана с мясными характеристиками, увеличение которой влияет на выход мяса в туше (А. Подтереба и др., 2021).

Полногеномный поиск ассоциаций, проведенный у баранов породы джалгинский меринос, позволил выявить пять однонуклеотидных полиморфизмов, показавших достоверную связь с параметром «толщина мышечного «глазка»». Анализ Q-Q-графика позволил установить диапазон отклонение пяти точек от нулевой гипотезы в диапазоне от $-\log_{10}(p) = 5$ до $-\log_{10}(p) = 6$ (рисунок 13А). Пороговое значение достоверности, равное $-\log_{10}(p) = 5$, преодолело пять SNP, которые расположены на хромосомах 24, 26 и X (рисунок 13Б).

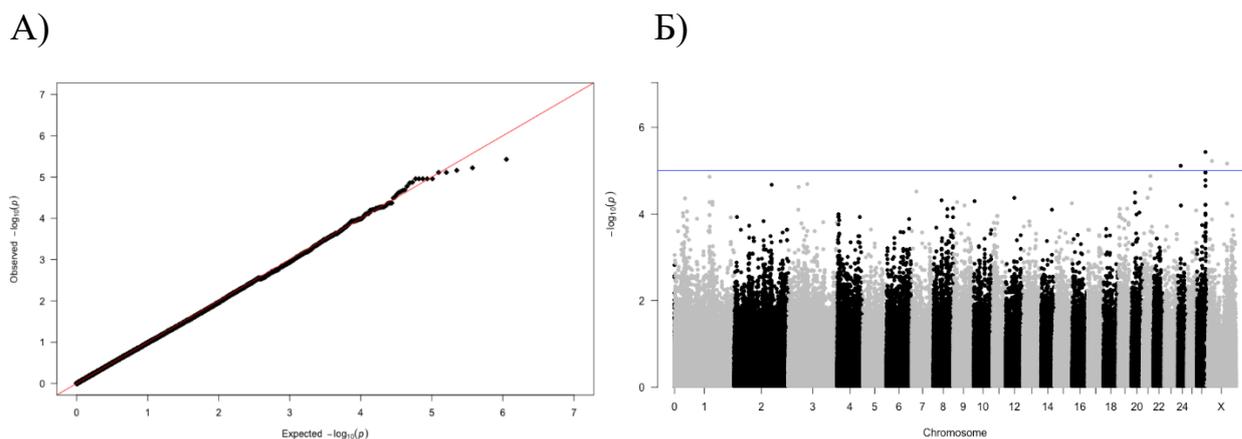


Рисунок 13 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Установлено, что все выявленные замены относятся к межгенным вариантам (таблица 17). Полиморфизм rs407108194 расположен на расстоянии 170 тыс. п.н. до гена *LOC101116631*. Замена rs413531430 находится на расстоянии 40 тыс. п.н. до гена *MOSPD1*. Мутации rs407743029 и rs408955208 локализованы на расстоянии 46-111 тыс. п.н. до гена *ERCC4*. Однако, SNP rs426028142 с наивысшей достоверностью, располагается на расстоянии, превышающем критерий отбора, равный 250 тыс. п.н. Поэтому он не рассматривается нами в ходе дальнейшего исследования (Т.Ю. Егорова и др., 2023с).

Таблица 17 – Полиморфизмы и гены-кандидаты, ассоциированные с толщиной мышечного «глазка» у баранов породы джалгинский меринос

SNP	Хромосома/ позиция	<i>p</i> -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs407743029	24: 12686325	$7,744 * 10^{-6}$	C/A	<i>ERCC4</i> / 110 485 п.н
rs408955208	24: 12751289	$7,747 * 10^{-6}$	T/C	<i>ERCC4</i> / 45 521 п.н.
rs426028142	26: 39221262	$3,730 * 10^{-6}$	T/C	<i>RARB</i> / 338 741 п.н.
rs407108194	X: 25251682	$5,994 * 10^{-6}$	A/C	<i>LOC101116631</i> / 169 717 п.н.
rs413531430	X: 94965602	$6,895 * 10^{-6}$	C/T	<i>MOSPD1</i> / 39 398 п.н.

В ходе нашего исследования наибольшую достоверную связь с изучаемым параметром показала замена rs426028142, выявленная на хромосоме 26. Анализ локализации установил, что она расположена на расстоянии 338 тыс. п.н. до гена *RARB* (retinoic acid receptor beta), функции которого у овец пока не установлены. Близкий гомолог – *RARB* человека, кодирует бета-рецептор ретиноевой кислоты, который относится к суперсемейству рецепторов тиреоидно-стероидных гормонов ядерных транскрипционных регуляторов. Этот ген мы не можем рассматривать в качестве кандидата мясной продуктивности, поскольку он не отвечает критериям отбора по заданному интервалу (половина сантиморганиды). Тем не менее виду его важности в процессе метаболизма ретиноидов, необходимых для развития внутренних органов, следует более детальное изучить его влияние на проявление фенотипа овец.

На хромосоме X в межгенной области гена *LOC101116631* расположена точечная мутация rs407108194. В организме овец физиологические особенности гена не описаны, однако установлена его экспрессия в привратнике желудка. Среди гомологов близкими являются *EIF4A2* (eukaryotic initiation factor 4A-II) человека, мыши домовая и макаки резус. Данный ген кодирует АТФ-зависимую РНК-геликазу, которая локализуется в цитоплазме. Генный продукт является компонентом сложного белкового комплекса eIF4F – фактора инициации транскрипции. Здесь *EIF4A2* участвует в распознавании участка 5'-кэп, что способствует привлечению малой субъединицы рибосомы 40S. Выступая в роли геликазы, белок содействует раскручиванию вторичной структуры в 5'-нетранслируемой области мРНК, которое дает начало процессу транскрипции (J.K. Ndzinu et al., 2018). Также имеются данные об участии *EIF4A2* в трансляционной репрессии, опосредованной miRNA через мультипротеиновый комплекс CCR4-NOT (H.A. Meijer et al., 2019).

Также на хромосоме X выявлен полиморфизм rs413531430. Данный SNP находится в межгенной области гена *MOSPD1* (motile sperm domain containing

1), функциональные свойства которого у овец пока не охарактеризованы. В основном ген экспрессируется в предимплантационных эмбрионах. Близкими гомологами являются *MOSPD1* человека и мыши домового. Продукт экспрессии гена относится к белкам, содержащим подвижный домен сперматозоидов. *MOSPD1* принадлежит к семейству трансмембранных основных сперматозоидных белков, которые играют роль в пролиферации и дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток (L. León-Mateos et al., 2020). *MOSPD1* способен образовывать участки мембранного контакта между эндоплазматической сетью (ЭПС) и другими органеллами, тем самым принимая участие во внутриклеточном метаболизме (B. Sabukusta et al., 2020).

В межгенном пространстве недалеко от гена *ERCC4* (ERCC excision repair 4, endonuclease catalytic subunit), локализованного на хромосоме 24, обнаружены однонуклеотидные замены rs407743029 и rs408955208. Биологическая роль этого гена у овец пока не изучалась. Ближайшие ортологи найдены у человека и крупного рогатого скота (*Bos taurus*). Экспрессия гена выявлена в тимусе. *ERCC4* кодирует фермент эндонуклеазу репарации ДНК XPF. Кодируемый белок вместе с *ERCC1* (ERCC excision repair 1, endonuclease non-catalytic subunit) образует белковый комплекс/гетеродимер ERCC1-XPF, который участвует в эксцизионной репарации ДНК. После обнаружения дефектного участка комплекс вызывает разрыв в поврежденной цепи с 5'-стороны от повреждения. Затем эндонуклеаза XPF расщепляет участок ДНК в месте перехода двуцепочечной цепи в одноцепочечную (И.О. Петрусева и др., 2014). Также имеются данные о вовлеченности ERCC1-XPF в процесс рекомбинации путем удаления негомологичного участка ДНК с 3'-стороны (R. Sreekumar et al., 2021).

Анализ функциональных особенностей генов *LOC101116631*, *MOSPD1*, *ERCC4* демонстрирует их важное значение в протекании внутриклеточных процессов. В связи с этим мы имеем основание предложить их в качестве потенциальных кандидатов, влияющих на продуктивные качества овец российских пород.

Ширина мышечного «глазка». Длиннейшая мышца спины характеризует общую обмускуленность тела животного, ее площадь поперечного сечения используется для определения уровня мясности. Одним из показателей, отражающим степень развития спинного мускула, является ширина мышечного «глазка», которая демонстрирует выход мяса в туше и непосредственно характеризует ширину поясничной мышцы (И.Б. Баньковская, 2014; О.А. Ляпин, В.О. Ляпина, 2016).

Анализ данных GWAS установил связь четырех точечных мутаций с шириной мышечного «глазка» в исследуемой популяции животных. Q-Q график демонстрирует отклонение четырех точек от нулевой гипотезы в районе $-\log_{10}(p) > 5$ (рисунок 14А). Все выявленные SNP на Манхэттенском графике имеют высокие значения, преодолевшие порог показателей достоверности, равный 5 (рисунок 14Б). Обнаруженные полиморфизмы локализованы на хромосоме X. Отсюда следует, что передача новых генетических маркеров, оказывающих влияние на ширину мышечного «глазка», осуществляется через X-сцепленное наследование.

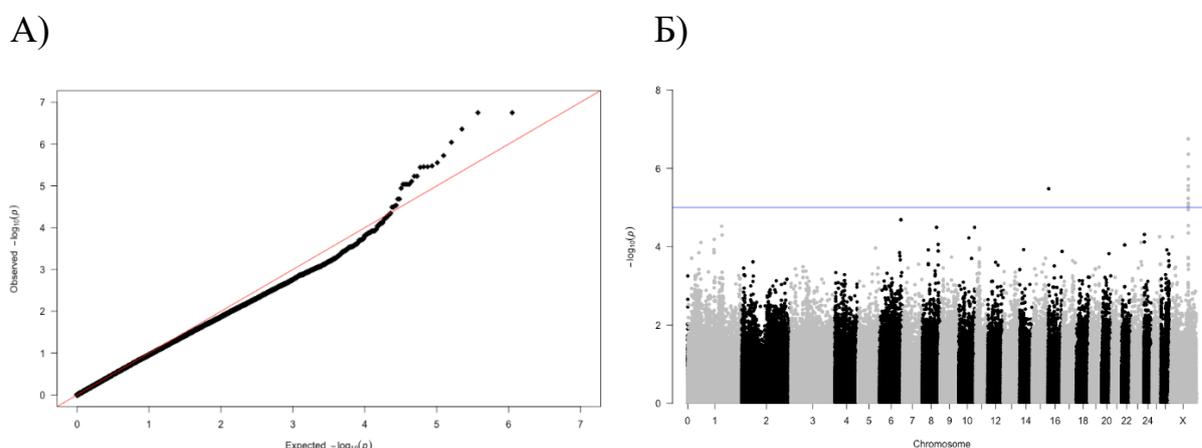


Рисунок 14 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Картирование полиморфизмов на сборку генома овцы установило, что все замены локализованы в межгенном пространстве (таблица 18). SNP rs161648030 и rs427877945 находятся на расстоянии 12 тыс. п.н. до гена *RTL8A*. В межгенной области гена *MOSPD1* на расстоянии 40 тыс. п.н. расположен полиморфизм rs413531430. Замена rs415654848 удалена от гена *RTL8C* на расстоянии 1 511 п.н. (А. Krivoruchko et al., 2022).

Таблица 18 – SNP и гены-кандидаты, связанные с шириной мышечного «глазка» у овец породы джалгинский меринос

SNP	Хромосома/ позиция	<i>p</i> -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs415654848	X: 94674867	$9,063 \cdot 10^{-7}$	G/A	<i>RTL8C</i> / 1 511 п.н.
rs161648030	X: 94700436	$1,778 \cdot 10^{-7}$	C/T	<i>RTL8A</i> / 11 982 п.н.
rs427877945	X: 94700506		T/C	<i>RTL8A</i> / 11 912 п.н.
rs413531430	X: 94965602	$4,384 \cdot 10^{-7}$	C/T	<i>MOSPD1</i> / 39 398 п.н.

По результатам ассоциативного поиска для показателя «ширина мышечного «глазка» в популяции овец породы джалгинский меринос обнаружены однонуклеотидные полиморфизмы, локализованные на хромосоме X. Замены rs161648030 и rs427877945 расположены рядом с геном *RTL8A* (retrotransposon Gag like 8A), rs415654848 находится недалеко от гена *RTL8C* (retrotransposon Gag like 8C). Функции данных генов у овец пока не описаны, поэтому для их аннотации в качестве близких гомологов были выбраны *RTL8A* и *RTL8C*, кодируемые в геноме человека. Оба гена являются членами семейства ретротранспозонов, которые составляют значительную часть генома животных и относятся к эволюционно древним компонентам, происходящим от ретровирусов (J. Wang, G.Z. Han, 2021). Их белковые продукты представлены ретротранспозоном Gag-подобным белком 8A и ретротранспозоном Gag-подобным белком 8C. Благодаря своей внутригеномной подвижности ретротранспозоны могут быть источником образования новых генов или изменять код существующих генов, влияя на функции транскрибируемых белков. Это один из механизмов адаптации живых организмов в ходе эволюционного процесса (D. Jangam et al., 2017).

Замена rs413531430, также обнаруженная на хромосоме X, расположена рядом с геном *MOSPD1*. Его продукт представляет собой белок 1, содержащий домен подвижного сперматозоида. Во внутриклеточном метаболизме *MOSPD1* обеспечивает контактное взаимодействие между мембранами отдельных компонентов эндоплазматического ретикулума и регулирует транспорт крупных молекул (B. Sabukusta et al., 2020). Исследования показали его важность в регуляции пролиферации и дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток (M. Kara et al., 2015).

Гены, в которых были локализованы выявленные нами SNP, принимают активное участие в регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки. Это свидетельствует об их роли в реализации генетических программ роста и развития животных. На основании этого мы отнесли гены *RTL8A*, *RTL8C* и *MOSPD1* к кандидатам, регулирующим параметры фенотипа животных.

Толщина жира. При оценке мясной продуктивности овец используется исследование толщины жира в поясничной области, которая также характеризует качественные показатели баранины. Жировая прослойка выступает в роли индикатора упитанности животного, а ее размер связывают с сочностью и нежностью мяса (П.Н. Шкилев и др., 2010).

По результатам ассоциативного исследования, проведенного для параметра «толщина жира», выявлено восемнадцать однонуклеотидных замен, достоверно связанных с признаком. Отклонение восемнадцати точек от линии нулевой гипотезы, которое демонстрирует Q-Q-график, начинается от $-\log_{10}(p) = 5$ и достигает максимума в районе $-\log_{10}(p) = 6$ (рисунок 15А). Обнаруженные SNP, локализованные на хромосомах 1, 2, 3, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 18 и 22, преодолели пороговое значение достоверности, равное $-\log_{10}(p) = 5$ (рисунок 15Б).

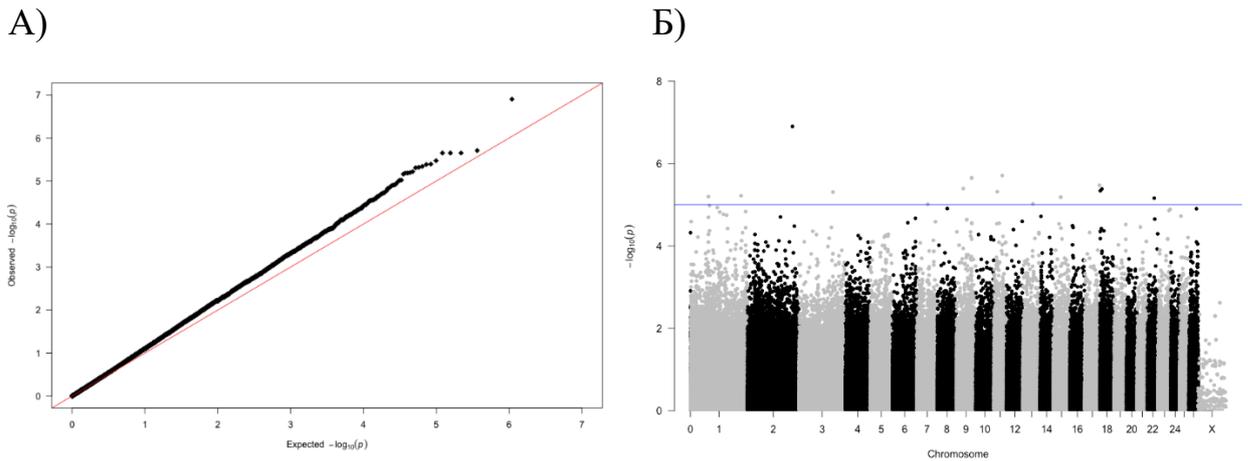


Рисунок 15 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Анализ локализации выявленных SNP демонстрирует их местоположение в различных генетических регионах (таблица 19). Замена rs420787493 расположена во втором интроне гена *MREG*, rs400604822, rs425102210 и rs419561696 – в первом интроне гена *FZD6*, rs428129415 – во втором интроне гена *TRPC1*, rs424527032 – в первом интроне гена *SHLD1*, а rs418470569 – в пятнадцатом интроне гена *UNC13C*. Полиморфизм rs404092476 находится на расстоянии 19 тыс. п.н. до гена *KRT20*, rs428370184 – на расстоянии 6 тыс. п.н. до гена *ENSOARG00000012396*, rs423934714 – на расстоянии 29 тыс. п.н. до гена *ENSOARG00000013197*, rs405614602 – на расстоянии 64 тыс. п.н. до гена *ENSOARG00000026426*, rs412766129 – на расстоянии 134 тыс. п.н. до гена *ASIC2*, rs429033215 – на расстоянии 15 тыс. п.н. до гена *UBL4B*, rs413558008 и rs419543416 – на расстоянии 69-74 тыс. п.н. до гена *SOX6*, rs398171518 – на расстоянии 66 тыс. п.н. до гена *TCF7L2*, rs416601219 – на расстоянии 179 п.н. до гена *PYM1*. Полиморфизм rs410349042 располагается на расстоянии, превышающем 250 тыс.п.н., поэтому он не

подходит по критериям отбора для дальнейшего изучения (Т.Ю. Саприкина (Егорова) и др., 2023b).

Таблица 19 – SNP и гены-кандидаты, ассоциированные с параметром «толщина жира» у баранов породы джалгинский меринос

SNP	Хромосома/ позиция	<i>p</i> -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs429033215	1: 86584794	6,345*10 ⁻⁶	C/T	<i>UBL4B</i> / 14 941 п.н
rs428129415	1: 244350318	6,048*10 ⁻⁶	T/C	<i>TRPC1</i> / интрон 2-3
rs420787493	2: 216958135	1,256*10 ⁻⁷	T/G	<i>MREG</i> / интрон 2-3
rs416601219	3: 163310966	4,926*10 ⁻⁶	C/T	<i>PYMI</i> / 179 п.н.
rs418470569	7: 52935068	9,695*10 ⁻⁶	A/C	<i>UNC13C</i> / интрон 15-16
rs423934714	9: 33654389	4,054*10 ⁻⁶	C/T	<i>ENSOARG00000013197</i> / 28 112 п.н.
rs400604822	9: 73908694	2,238*10 ⁻⁶	C/T	<i>FZD6</i> / интрон 1-2
rs425102210	9: 73915521		G/T	
rs419561696	9: 73922648		T/C	
rs412766129	11: 16708224	4,814*10 ⁻⁶	A/C	<i>ASIC2</i> / 133 390 п.н.
rs404092476	11: 40665455	1,961*10 ⁻⁶	C/A/T	<i>KRT20</i> / 18 705 п.н.
rs424527032	13: 47227022	9,537*10 ⁻⁶	C/A	<i>SHLD1</i> / интрон 1-2
rs413558008	15: 36169206	6,533*10 ⁻⁶	G/A	<i>SOX6</i> / 68 974 п.н.
rs419543416	15: 36174137		A/G	<i>SOX6</i> / 73 905 п.н.
rs428370184	17: 70165571	3,372*10 ⁻⁶	T/C	<i>ENSOARG00000012396</i> / 6 005 п.н.
rs410349042	18: 2455608	4,577*10 ⁻⁶	G/A	<i>GABRB3</i> / 416 452 п.н.
rs405614602	18: 10153099	4,142*10 ⁻⁶	C/T	<i>ENSOARG00000026426</i> / 63 534 п.н.
rs398171518	22: 32520933	6,923*10 ⁻⁶	A/G	<i>TCF7L2</i> / 65 530 п.н.

Согласно полученным данным, у животных породы джалгинский меринос наиболее значимую связь с параметром «толщина жира» продемонстрировала замена rs420787493. Данная мутация выявлена на хромосоме 2 в интроне гена *MREG* (*melanoregulin*), описания функций которого для овец пока нет. Среди гомологов близкими являются *MREG* человека и *MREG* мыши домовая. Наиболее ярко выражена экспрессия гена в слизистой оболочке пищевода, коже и мозжечке. *MREG* кодирует белок меланорегулин, который участвует в контроле переноса везикул, содержащих меланосомы, из меланоцитов в кератиноциты. В свою очередь, это

обеспечивает защиту клеток кожи от вредоносного воздействия ультрафиолетового излучения и регулирует окрас шерсти и кожи (X.S. Wu et al., 2012). Кодированный белок может выступать в роли рецептора в мембране меланосомы для белкового продукта гена *RILP* (Rab interacting lysosomal protein) и его комплекса с продуктом гена *DCTN1* (dynactin subunit 1), которые влияют на обратный транспорт органеллы от отростков клетки к ее центру (N. Ohbayashi et al., 2012). Меланорегулин идентифицирован как внутриклеточный белок, влияющий на распределение веществ, принимающих участие при распаде зрительного пигмента родопсина и, как следствие, играет роль в деградации дисков наружного сегмента фоторецептора (палочек) (L.S. Frost et al., 2015). MREG необходим для высвобождения продуктов распада из фагосом. Также этот белок важен при активации лизосомальных ферментов из клеток пигментного эпителия сетчатки, которые предотвращают накопление А2Е - компонента липофусцина – пигмента старения клеток (N.P. Boyer et al., 2012).

На хромосоме 11 в межгенном пространстве обнаружен полиморфизм rs404092476. На расстоянии 19 тыс. п.н. от него находится ген *KRT20* (keratin 20), описания функций которого на сегодняшний день у овец пока не имеется. Гомологичными генами являются *KRT20* человека, *KRT20* коровы и *KRT20* мыши домового. Кодирован белок кератин 20, экспрессия которого наблюдается в слизистой оболочке желудка, тонком и толстом кишечнике, а также в клетках Меркеля и нейроэндокринных клетках. *KRT20* относится к цитокинам I типа (C.W.M. Chan et al., 2009). Является одним из основных компонентов цитоскелета энтероцитов и бокаловидных клеток, отвечает за структурную целостность эпителиальных клеток кишечника (L. Masterson et al., 2014). Кератин 20 участвует в передаче тактильных сигналов от механорецепторов кожи – клеток Меркеля, в соответствующий отдел спинного мозга. Также ген *KRT20* играет роль в работе сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, который регулирует клеточный цикл, включая апоптоз, метаболизм, рост и пролиферацию клеток (J.M. Hahn et al., 2019; S. Ouyang, W. Kang, 2022). При

фосфорилировании мембраны кератин 20 участвует в секреции муцина в тонком кишечнике (C.W.M. Chan et al., 2009).

Три замены – rs400604822, rs425102210, rs419561696, выявлены на хромосоме 9 в интроне гена *FZD6* (frizzled class receptor 6). Физиологические особенности данного гена в организме овец не охарактеризованы. Для аннотации его функций был взят близкий гомолог *FZD6* человека. Ген экспрессируется в костной ткани, поджелудочной железе и сердце. Принадлежит к семейству «вьющиеся» (Frizzled), члены которого представлены рецепторами сигнального пути Wnt, играющего важную роль в регуляции эмбрионального развития, гомеостаза и регенерации тканей (Т.А. Гребенникова и др., 2016). Кодированный белок – «вьющийся» рецептор класса 6, функционирует как отрицательный регулятор канонического сигнального каскада Wnt/бета-катенин, отвечающего за координацию межклеточной адгезии (связывания) и транскрипцию генов. Здесь *FZD6* выступает в роли регулятора развития опухолевых клеток, подавляя процессы онкогенной трансформации, пролиферации клеток и ингибирования апоптоза (G. Corda, A. Sala, 2017; M. Assidi et al., 2022). Вместе с другим членом семейства – *FZD3*, ген участвует в формировании нервной трубки и внутреннего уха (P. De Marco et al., 2012).

На хромосоме 17 обнаружен SNP rs428370184, который относится к межгенному варианту. Близлежащим геном, расположенным в области 250 тыс. п.н., является *ENSOARG00000012396*, функции которого в геноме овец не описаны. Установлена экспрессия гена в прелопаточных лимфатических узлах. Кодированный продукт представляет собой белок, содержащий Ig-подобный домен (Ig-like domain-containing protein). Проведя биоинформационный анализ, было установлено, что рассматриваемый транскрипт имеет 4 ортолога. Среди них *ENSBTAG00000055142* крупного рогатого скота и *ENSFCAAG00000025739* домашней кошки (*Felis catus*) имеют общий гомолог в геноме человека – ген *IGLV5-52*, который был выбран для описания функций *ENSOARG00000012396*. Этот ген кодирует белок

иммуноглобулин лямбда переменный 5-52 (immunoglobulin lambda variable 5-52), который экспрессируется плазматической мембраной клеток двенадцатиперстной кишки. Предполагается, что *IGLV5-52* принимает участие в иммунном ответе за счет включения белкового продукта в переменную область (V-область) легких цепей иммуноглобулинов. Таким образом, вероятно, участвует в V-(D)-J-рекомбинации незрелых В- и Т-клеток – процессе формирования антиген-распознающего участка антител и Т-клеточного рецептора (M.P. Lefranc, 2001; M.P. Lefranc, 2014). Исходя из вышеперечисленных функций гена *IGLV5-52*, можно предположить о схожей роли транскрипта *ENSOARG00000012396* в поддержании иммунного ответа в организме овец.

Мутация rs423934714, выявленная на хромосоме 9, расположена на расстоянии 28 тыс. п.н. до гена *ENSOARG00000013197*. У овец его функции пока не описаны. Известно, что кодируемый продукт представлен белком 2, содержащим домен белка-L-изоаспартата-O-метилтрансферазы (Protein-L-isoaspartate O-methyltransferase domain-containing protein 2), который экспрессируется в желудочном лимфатическом узле. Для аннотации данного гена был взят близкий гомолог – *PCMTD2* (protein-L-isoaspartate (D-aspartate) O-methyltransferase domain containing 2), который обнаружен в геноме человека и КРС. На сегодняшний день данный ген мало охарактеризован. Имеются данные о его роли в активности белка *PCMT* – фермента, поддерживающего общую целостность белков, которые были повреждены из-за возрастных изменений. Ген участвует в метилировании белков, необходимых для передачи информации в сигнальных путях клеток (R.A. Warmack et al., 2022). Также экспрессия *PCMTD2* обнаружена в головном мозге, где он играет важную роль в миелинизации волокон и дифференцировке нейронов (Y. Ma et al., 2022). По результатам биоинформационного анализа, считаем, что *ENSOARG00000013197* способен выполнять аналогичные функции, что и гомологичный ген *PCMTD2*.

На хромосоме 18 в межгенном пространстве идентифицирована замена rs405614602. В исследуемой области находится ген *ENSOARG00000026426*, который кодирует *lncRNA*. Сведения о функциях длинных некодирующих РНК обсуждались при описании ассоциаций с параметрами «высота в крестце» и «ширина груди».

Также на хромосоме 18 обнаружена мутация rs410349042, относящаяся к межгенному варианту. На расстоянии 416 тыс. п.н. расположен ген *GABRB3* (gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit beta3). Ген, кодирующий бета3 субъединицу рецептора гамма-аминомасляной кислоты типа А, не подходит критериям отбора в качестве гена-кандидата. Однако не стоит исключать его функциональное значение в проявлении фенотипических признаков овец, поскольку он участвует в ослаблении либо подавлении процесса возбуждения в ЦНС (P. Maillard et al., 2022).

Ген *ASIC2* (Acid sensing ion channel subunit 2), в области которого выявлен однонуклеотидный полиморфизм rs412766129, локализован на хромосоме 11. Физиологические свойства гена у овец пока не аннотированы. Гомологичную последовательность с данным геном имеют гены *ASIC2* человека, мыши домового и макаки-резус. Установлено, что ген в основном экспрессируется в центральной и периферической нервной системе. Кодируемый белок относится к суперсемейству дегенеринового/эпителиального натриевого канала (DEG / ENaC), управляемого лигандами. Члены этого семейства представляют собой натриевые каналы, чувствительные к амилориду – препарату, применяемому при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (гипокалемия, повышенное АД) (S.H. Lin et al., 2015). Белок, кодируемый геном *ASIC2*, является кислотно-чувствительным ионным каналом субъединицы 2, который участвует в транспорте ионов и играет существенную роль в протекании важных физиологических процессов. Благодаря экспрессии в головном мозге, может оказывать влияние на нейроны, вырабатывающие вазопрессин. Это, в свою очередь, играет важную роль в регуляции артериального давления и

поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза. Также *ASIC2* может участвовать в процессе нейротрансмиссии – передаче нервного импульса между нейронами (T.W. Sherwood et al., 2011; T. Fazia et al., 2019). За счет связи с другим членом семейства – геном *ASIC3*, образует механочувствительный ионный канал, который является датчиком для ряда систем, включая органы осязания, слуха и равновесия, а также участвует в регуляции сердечно-сосудистой системы и осмотического гомеостаза (S. Kang et al., 2012).

На хромосоме 3 рядом с геном *PUM1* (PUM homolog 1, exon junction complex associated factor) обнаружена замена rs416601219. Поскольку функции гена у овец не описаны, для его характеристики были выбраны наиболее близкие гомологи: ген *PUM1* человека, *PUM1* крупного рогатого скота и *PUM1* мыши домовая. Выраженная экспрессия гена наблюдается в пищеводе и толстой кишке. Белковый продукт является фактором, связанным с комплексом сращивания экзонов (EJC). Комплекс EJC участвует в контроле качества мРНК, а именно в процессе нонсенс-опосредованного распада (NMD) – расщеплении мРНК, содержащей стоп-кодона в неправильных местах. Здесь роль *PUM1* заключается в разборке EJC на два подкомплекса после диссоциации от мРНК ее при успешном слайсинге. Связываясь с рибосомой, белок обеспечивает активность связывания органеллы с транскриптом и облегчает разделение комплекса соединения экзонов во время процесса трансляции. Также *PUM1* важен при разборке EJC в труднодоступных для рибосом областях мРНК, например 3'-UTR (V. Boehm, N.H. Gehring, 2016; M. Li et al., 2019).

В интроне гена *TRPC1* (transient receptor potential cation channel subfamily C member 1), локализованного на хромосоме 1, идентифицирован однонуклеотидный полиморфизм rs428129415. У овец данный ген функционально не охарактеризован, в основном экспрессируется в гиппокампе. Среди ортологов наиболее близкими являются *TRPC1* человека, *TRPC1* мыши домовая и *TRPC1* курицы (*Gallus gallus*). Белковый продукт – канонический канал 1 транзиторного рецепторного потенциала, –

представляет собой ионный канал, расположенный на плазматической мембране клеток и органелл. В основном он функционирует как неспецифический катионный канал в путях, контролирующей проникновение Ca^{2+} при истощении его внутриклеточных запасов (B. Nilius, V. Flockerzi, 2014). Ионы кальция являются важным компонентом в процессах передачи нервных импульсов, сокращения мышц, регуляции сердечного ритма, а также свертывании крови. Поэтому ген *TRPC1* играет значительно важную роль в регуляции физиологических функций сердечно-сосудистой системы, ЦНС, скелетных и мышечных тканей, а также иммунной системы (Y. Fu et al., 2021). Обнаруженная экспрессия в жировой ткани, мозге и скелетных мышцах делает *TRPC1* потенциально важным регулятором энергетического обмена (K. Claycombe-Larson et al., 2023).

Также на хромосоме 1 в межгенной области рядом с геном *UBL4B* (ubiquitin like 4B) находится SNP rs429033215. Данный ген у овец относится к псевдогенам, а близкими его гомологами являются *UBL4B* человека и *UBL4B* мыши домашней. В организме человека он экспрессируется в левом яичке. Кодирован белок убиквитин-подобный 4B, который является компонентом пути деградации белка, связанного с эндоплазматическим ретикуломом (ERAD) (Y.H. Zhang et al., 2020). ERAD представляет собой клеточный процесс, нацеленный на неправильно свернутые белки эндоплазматической сети для деградации цитоплазматической убиквитин-протеасомной системой. Убиквитин помечает дефектные белки, присоединяясь к ним, тем самым делая их мишенями для протеасомы – белкового комплекса, который разрушает белки до коротких фрагментов. Кроме того, *UBL4B*, совместно с другими генами, может функционировать при устранении вредных мутаций в геноме. Например, находясь в относительной близости к *SLC6A17* – члену семейства переносчиков нейромедиаторов, последний может рассматриваться как «housekeeping gene», который необходим для поддержания многих важных биологических процессов, таких как репликация, транскрипция, трансляция, ана- и катаболизм (C. Yu et al., 2021).

Однонуклеотидные замены rs413558008 и rs419543416 идентифицированы в межгенном пространстве недалеко от гена *SOX6* (SRY-box transcription factor 6), функции белкового продукта которого у овец не изучались. Для описания его функциональных свойств взяты наиболее близкие ортологи – ген *SOX6* человека и *SOX6* мыши домового. Кодированный белок представляет собой фактор транскрипции SRY-box 6. Наблюдается его широкая экспрессия многими клетками центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, печени, почек и В-клетками поджелудочной железы. Основная функция *SOX6* заключается в регуляции работы генов за счет прямого связывания с ДНК либо взаимодействия с кофакторами или микроРНК. Это обуславливает его роль во множестве процессов организма. *SOX6* регулирует развитие скелетных и сердечных мышц, клеток ЦНС (нейронов и олигодендроцитов), эритропоэз, скелетогенез и адипогенез (M. Saleem et al., 2020). Совместно с другими членами семейства транскрипционных факторов Sox, фактор транскрипции SRY-box 6 оказывает влияние на стадии хондрогенеза. Вместе со *SOX5* управляет пролиферацией хондробластов, а также активирует экспрессию генов белка внеклеточного матрикса. В совокупности с генами *SOX5* и *SOX9* регулирует клетки от преждевременной гипертрофии (N. Hagiwara, 2011). Помимо участия в эмбриональном развитии, выявлена роль *SOX6* в поддержании зрелых тканей организма (M. Saleem et al., 2020).

На хромосоме 22 выявлен полиморфизм rs398171518. На расстоянии 65 тыс. п.н. от него находится ген *TCF7L2* (transcription factor 7 like 2), роль которого у овец не описаны. Близкий ортолог *TCF7L2*, обнаруженный в геноме человека, экспрессируется в головном мозге, поджелудочной железе, печени, кишечнике и жировых клетках. Ген принадлежит к семейству Т-клеточного фактора/ лимфоидного энхансерного фактора (TCF / LEF), члены которого способны связываться с определенной последовательностью ДНК и, тем самым, контролировать скорость транскрипции. Кодированный белок представлен фактором транскрипции 7-подобным 2 транскрипционным

фактором. Является компонентом сигнального пути Wnt, который, помимо вышеупомянутых функций, регулирует пролиферацию β -клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе и влияет на секрецию инсулина (W. Ding et al., 2018). Связываясь с β -катенином, TCF7L2 активируется и воздействует на активность генов, которые участвуют в регуляции синтеза проглюкагона, тем самым контролирует повышение концентрации глюкозы и жирных кислот в крови (А.Г. Никитин и др., 2014). Экспрессируясь в β -клетках поджелудочной железы, белок TCF7L2 влияет на инкретиновую систему, увеличивая секрецию инсулина. Также он участвует в генерации новых β -стволовых клеток из протоковых клеток-предшественников (А.С. Аметов и др., 2015; A. Jan et al., 2021).

В интроне гена *SHLD1* (shieldin complex subunit 1), локализованного на хромосоме 13, обнаружена замена rs424527032. У овец биологическая роль гена не изучалась. Среди гомологов самым близким является ген *SHLD1* человека. Белковый продукт гена представлен субъединицей 1 защитного комплекса, который в основном экспрессируется в лимфатических узлах и надпочечниках. *SHLD1* является компонентом белкового комплекса Shieldin (SHLD), состоящий из эпистатичных друг к другу субъединиц (S.M. Noordermeer et al., 2018; D. Setiapura, D. Durocher, 2019). SHLD участвует в процессе репарации ДНК за счет совместной работы с хроматин-связывающим белком 53BP1, которая осуществляется путем негомологичного соединения концов (NHEJ). При помощи NHEJ осуществляется механизм переключения классов иммуноглобулинов (CRS) в активных В-клетках, которое приводит к изменению выработки антител с одного типа на другой (D. Setiapura, D. Durocher, 2019). Помимо этого, SHLD вместе с 53BP1 участвует в соединении дисфункциональных теломер, тем самым иницируя клеточное старение и апоптоз (N. Dimitrova et al., 2008).

На хромосоме 7 в интронной области гена *UNC13C* (unc-13 homolog C) выявлена мутация rs418470569. Функциональные особенности гена в организме овец не описаны. В результате проведенного анализа научных

источников для характеристики функций гена был выбран наиболее близкий гомолог – *UNC13C* человека, который также описан как *Munc13-3*. Высокая экспрессия гена наблюдается в головном мозге, в частности в мозжечке. Кодируемый белок – unc-13 гомолог C, относится к семейству Unc/Munc, члены которого играют роль в глутаматергических и ГАМКергических синаптических путях (W. Dong et al., 2021). *UNC13C* инициирует сближение синаптических пузырьков с плазматической мембраной нейрона и экзоцитозное высвобождение возбуждающего (глутамат) и тормозного (гамма-аминомасляная кислота, ГАМК) нейромедиаторов в синаптическую щель (V. Kusch et al., 2018). Также, вероятно, участвует в контроле нейронной пластичности зрительной коры в критический период развития (P. Pasanen et al., 2018).

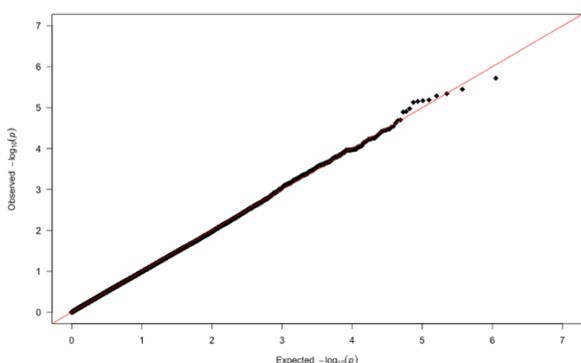
Предложенные гены вовлечены в контроль экспрессии других генов и могут оказывать влияние на такие важные процессы, как рост и пролиферация клеток, иммунный ответ, регулирование активности нейронов и поведения. В связи с этим мы имеем основание отнести их к потенциальным кандидатам продуктивных показателей овец породы джалгинский меринос.

Толщина бедренной мышцы. Мясо тазобедренной части туши относится к первому сорту, отличается нежностью и особыми вкусовыми качествами, его используют в пищевой промышленности для получения крупнокусковых мясopодуктов (Д.В. Никитченко, 2010). Поэтому для оценки мясной продуктивности животного измеряют толщину бедренной мышцы, которая положительно коррелирует с показателем выхода мяса (И.В. Созинова, 2015).

GWAS для параметра «толщина бедренной мышцы», выполненный у баранов породы джалгинский меринос, позволил обнаружить восемь SNP, высокоассоциированных с изучаемым признаком. Q-Q график демонстрирует отклонение восьми точек от ожидаемого результата в районе $-\log_{10}(p) > 5$ (рисунок 16А). На манхэттен-графике показано распределение выявленных

мутаций на хромосомах 2, 5, 7, 12, 23 и X с p -значением выше $-\log_{10}(p) = 5$ (рисунок 16Б).

А)



Б)

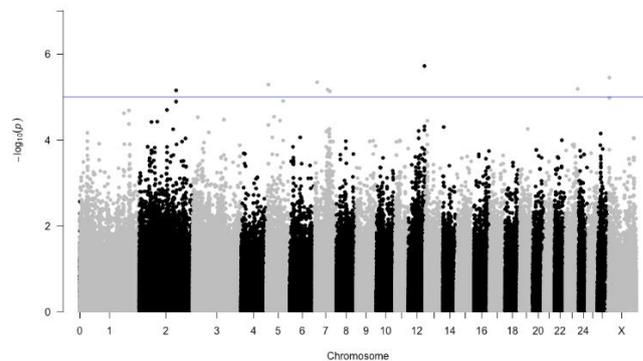


Рисунок 16 – А) Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций. Б) Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Линией обозначен порог с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$.

Картирование выявленных замен позволило установить, что они располагаются в различных генетических регионах (таблица 20). Полиморфизм rs425134710 находится на расстоянии 38 тыс. п.н. до гена *ENSOARG00000025468 (lncRNA)*, rs398303196 – на расстоянии 39 тыс. п.н. до гена *ENSOARG00000025346 (lncRNA)*, rs428096165 – на расстоянии 131 тыс. п.н. до гена *LOC101112979*, rs419347092 – на расстоянии 54 тыс. п.н. до гена *ST8SIA3*. Замена rs405972500 расположена в тринадцатом интроне гена *TENT2*, rs407765045 – в четвертом интроне гена *SLC12A1*, rs417312142 – в шестнадцатом интроне гена *THSD7B*, rs413713378 – в первом интроне гена *PPM1A* (Т.Ю. Егорова и др., 2023с).

Таблица 20 – Характеристика полиморфизмов и генов-кандидатов, ассоциированных с толщиной бедренной мышцы у баранов породы джалгинский меринос

SNP	Хромосома/ позиция	<i>p</i> -value	Аллель	Ген/ расстояние до гена
rs417312142	2: 171903807	$7,046 * 10^{-6}$	С/Т	<i>THSD7B</i> / интрон 16-17
rs428096165	5: 8558373	$5,160 * 10^{-6}$	Т/С	<i>LOC101112979</i> / 130 130 п.н.
rs405972500	7: 10412788	$4,570 * 10^{-6}$	Г/А	<i>TENT2</i> / интрон 13-14
rs407765045	7: 59139150	$6,768 * 10^{-6}$	С/Т	<i>SLC12A1</i> / интрон 4-5
rs413713378	7: 69418410	$7,436 * 10^{-6}$	С/Т	<i>PPM1A</i> / интрон 1-2
rs425134710	12: 75466153	$1,910 * 10^{-6}$	С/А	<i>ENSOARG00000025468</i> (<i>lncRNA</i>)/ 37 456 п.н.
rs419347092	23: 56777829	$6,508 * 10^{-6}$	А/Г	<i>ST8SIA3</i> / 53 817 п.н.
rs398303196	X: 10639089	$3,555 * 10^{-6}$	Г/А	<i>ENSOARG00000025346</i> (<i>lncRNA</i>)/ 38 161 п.н.

По результатам полногеномного поиска ассоциаций установлена достоверно значимая связь двух однонуклеотидных полиморфизмов с параметром «толщина бедренной мышцы» у овец исследуемой породы. Замена rs425134710 обнаружена на хромосоме 12, rs398303196 локализован на хромосоме X. Обе мутации относятся к межгенным вариантам и расположены на расстоянии 37-38 тыс. п.н. до генов длинных некодирующих РНК. Характеристика функциональных свойств *lncRNA* изложена в описании параметров «высота в крестце» и «ширина груди».

На хромосоме 7 в интроне гена *TENT2* (terminal nucleotidyltransferase 2) расположена точечная мутация rs405972500. Поскольку роль данного гена у овец не изучалась, для описания его функций нами взят близкий гомолог *TENT2* человека. Кодированный белок относится к терминальным нуклеотидилтрансферазам (*TENT*), которые модулируют последовательности микроРНК (*miRNA*) путем добавления нематричных нуклеотидов к их 3'-концу (А. Yang et al., 2022). Малые некодирующие РНК играют важную роль в процессах развития организма и некоторых заболеваний, регулируя

большинство белок-кодирующих генов млекопитающих. Поэтому от их правильной работы зависит нормальное протекание функций в организме (Д.Ю. Ивкин и др., 2015). *TENT2* вовлечен в процесс созревания микроРНК путем его участия в аденилировании – катализирует присоединение аденозида к 3'-концу (Т. Kato et al., 2009). Также известна его каталитическая роль при цитоплазматическом полиаденилировании матричной РНК с последующей активацией ее трансляции, что имеет решающее значение во время гаметогенеза, эмбриогенеза и формирования долговременной памяти (S. Yu, V.N. Kim, 2020).

Обнаруженная на хромосоме 5 замена rs428096165 относится к межгенному варианту. На расстоянии 130 тыс. п.н. от нее находится ген *LOC101112979*. На настоящий момент до конца не изучена его роль в физиологических процессах организма овец. Однако, в работе Tsartsianidou V. et al. (2021) указана связь данного гена с выносливостью к тепловому стрессу в жаркое время года у молочных овец хиосской породы (Chios breed). Продуктом экспрессии является обонятельный рецептор 7A17-подобный (olfactory receptor 7A17-like), принадлежащий к суперсемейству генов, члены которого играют решающее значение для развития сенсорной системы млекопитающих. Имеются данные об экспрессии генов обонятельных рецепторов при проблемах, связанных с контролем метаболического здоровья и энергетического гомеостаза, распознаванием патогенов и активацией реакций иммунных клеток (А.М. Butty et al., 2021). Гомологичный ген *OR7A17* (olfactory receptor family 7 subfamily A member 17) человека влияет на активность обонятельных рецепторов, а также рецепторов, связанных с G-белком (Н. Kim et al., 2021). Недавно ген был идентифицирован как один из маркеров, ассоциированных с болезнью белой линии у молочного скота голштинской породы (А.М. Butty et al., 2021).

В межгенной области недалеко от гена *ST8SIA3* (ST8 alpha-N-acetylneuraminide alpha-2,8-sialyltransferase 3), расположенного на хромосоме 23, выявлен полиморфизм rs419347092. Функциональные особенности гена у овец

не описаны. *ST8SIA3* человека, который является одним из близких гомологов, относится к семейству сиалилтрансфераз. Высокая экспрессия гена обнаружена в головном мозге. Белковый продукт представляет собой фермент, катализирующий перенос сиаловой кислоты через альфа-2,8-связи в олигосахарид, который формируется на поверхности гликолипида. Роль сиаловой кислоты заключается в изменении молекулярных свойств и структуры гликоконъюгата, образованного липидом и сахаридом, тем самым оказывает влияние на его функции и взаимодействие с другими молекулами (А.В. Пшежецкий, Л.И. Ашмарина, 2013; X. Xu et al., 2023). Доказано участие *ST8SIA3* в синтезе эпитопа антитела A2B5, а также его решающее значение для иммунореактивности A2B5 при глиобластоме (D. Figarella-Branger et al., 2022).

На хромосоме 7 идентифицирована замена rs407765045, которая локализуется в интроне гена *SLC12A1* (solute carrier family 12 member 1). У овец его функциональные свойства не охарактеризованы. По результатам анализа литературных источников установлено, что *SLC12A1* человека, расположенный на хромосоме 15, является близким ортологом. Кодирован котранспортер NKCC2, который опосредует электронейтральное перемещение ионов Na^+ , K^+ , Cl^- через клеточные мембраны. Ген экспрессируется на апикальной мембране толстой восходящей ветви эпителиоцитов Генле – части нефрона, соединяющей проксимальный и дистальный каналы. Здесь *SLC12A1* принимает участие в реабсорбции солей NaCl и воды, в результате которой многие растворенные полезные вещества возвращаются в кровь (А.Р. Госманов и др., 2004; N. Markadieu, E. Delpire, 2014). Также NKCC2 играет важную роль в реабсорбции NH_4^+ и кислотно-щелочном гомеостазе. Во время метаболического ацидоза – увеличении кислотности и уменьшении pH в крови, – катион аммония реабсорбируется в моче котранспортером и впоследствии накапливается в почечной интерстиции, где он способствует повышению суммарной концентрации всех растворенных частиц (осмолярности) мозгового вещества (N. Markadieu, E. Delpire, 2014).

В интроне гена *THSD7B* (thrombospondin type 1 domain containing 7B), локализованного на хромосоме 2, обнаружен SNP rs417312142. В настоящий момент функции белкового продукта гена в организме овец не описаны. Ближайшим гомологом является *THSD7B* человека, который в основном экспрессируется в таких отделах головного мозга, как Варолиев мост и продолговатый мозг. Кодируемый белок является компонентом клеточной мембраны, который играет ведущую роль в реорганизации актинового цитоскелета, необходимого для межклеточных взаимодействий, поддержания формы клетки и передачи сигналов. *THSD7B* участвует в миграции эпителиальных клеток. Также известна его связь с O-связанным гликозилированием – процессом присоединения остатков серина (Ser) или треонина (Thr) к атому кислорода в белке (M. Mousa et al., 2021; Z.D. Li et al., 2022). Kim M. et al. (2023) в своей работе приводят результаты исследования, выполненного на корейских курах породы Ёнсан огье (Yeonsan ogye), согласно которым ген *THSD7B* предложен в качестве кандидата, ассоциированного с содержанием аргинина в куриной грудке, который влияет на ее вкусовые качества.

rs413713378, выявленный на хромосоме 7, расположен в интронной области гена *PPM1A* (protein phosphatase, Mg^{2+}/Mn^{2+} dependent 1A), функциональные свойства которого у овец не охарактеризованы. Близким гомологом является *PPM1A* человека, кодирующий металло-ион-зависимую фосфатазу. Основная ее задача заключается в расщеплении фосфата от фосфорилированных остатков серина и треонина (X. Yang et al., 2011). *PPM1A* участвует в регуляции передачи сигналов трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), который влияет на реэпителизацию – процесс восстановления неповрежденного эпителия на дне раны. Здесь фермент катализирует дефосфорилирование Smads – основных передатчиков сигналов для рецепторов суперсемейства TGF бета. Тем самым *PPM1A* влияет на экспрессию генов-мишеней TGF- β и снижает клеточные реакции на него (X. Lin et al., 2006).

Физиологическая роль предложенных генов связана с контролем процессов роста и развития организма, метаболизмом, ионным обменом, передачей межклеточных сигналов. В связи с этим, их можно внести в перечень потенциальных кандидатов мясной продуктивности овец отечественных пород.

Таким образом, в результате полногеномного поиска ассоциаций для прижизненных параметров мясной продуктивности у овец породы джалгинский меринос был идентифицирован 91 однонуклеотидный полиморфизм. Большая часть обнаруженных полиморфизмов относится к межгенным вариантам, что составляет 55% (50 замен). 39 SNP расположены в интронах белок-кодирующих генов (43%). Меньше всего однонуклеотидных замен обнаружено в 5'нетранслируемой области – 1 SNP (1%), а также в кодирующей области гена – 1 SNP (1%).

3.3 Связь комплексных генотипов по выявленным SNP с показателями мясной продуктивности у баранов породы джалгинский меринос

По совокупности обнаруженных нами SNP, показавшими наибольшую достоверную связь с прижизненными признаками мясной продуктивности у баранчиков породы джалгинский меринос, были составлены и проанализированы комплексные генотипы.

Выполненная кластеризация генотипов позволила выделить на тепловой карте две больших основных группы третьего порядка, в которые вошли 45 из 50 исследованных животных. Остальные 5 особей кластеризовались на три отдельные группы – одна особь в кластере второго порядка и четыре особи третьего порядка (рисунок 21).



Рисунок 21 – Тепловая карта распределения аллелей SNP, наиболее достоверно ассоциированных с прижизненными показателями мясной продуктивности у баранов породы джалгинский меринос. Горизонтальная кластеризация по генотипам – исследуемые животные. Вертикальная кластеризация по генотипам – полиморфизмы (указаны гены-кандидаты). Светло-серый цвет – гомозигота по распространенному типу, серый цвет – гетерозигота, темно-серый цвет – гомозигота по мутантному типу

Для основной массы обследованных животных (n=45) кластеризация на две группы выполнялась на основе четырех полиморфизмов, связанных с тремя генами-кандидатами: *RTL8A*, *RTL8C* и *MOSPD1* (таблица 21).

Таблица 21 – Комплексные генотипы для оценки и прогнозирования мясной продуктивности у баранчиков породы джалгинский меринос

Полиморфизм	Генотип AA	Генотип BB	Ген
rs161648030	CC	TT	<i>RTL8A</i>
rs427877945	CC	TT	
rs415654848	AA	GG	<i>RTL8C</i>
rs413531430	CC	TT	<i>MOSPD1</i>

В группу, условно обозначенную “Генотип AA”, вошло 30 животных с мутантным гомозиготным генотипом по гену *RTL8A*, в группу с условным обозначением “Генотип BB” – 15 особей с диким гомозиготным генотипом по этому гену. Два полиморфизма были связаны с одним геном *RTL8A*. Все три

гена располагались на хромосоме X и имели связь с шириной мышечного «глазка».

Был проведен анализ достоверности различий между группами животных с разными генотипами по изученным параметрам фенотипа (таблица 22).

Таблица 22 – Прижизненные параметры мясной продуктивности баранов породы джалгинский меринос с разными комплексными генотипами

№	Параметр	Генотип АА, n=30, M±m	Генотип ВВ, n=15, M±m	p-value
1.	Живая масса при рождении, кг	4,54±0,07	4,41±0,09	0,264
2.	Живая масса 12 мес., кг	51,28±0,77	47,87±0,99	0,009
3.	Среднесуточный прирост, кг	0,121±0,002	0,112±0,003	0,009
4.	Высота в холке, см	70,33±0,26	69,80±0,34	0,211
5.	Высота в крестце, см	70,50±0,27	70,07±0,33	0,308
6.	Ширина поясницы, см	26,00±0,28	26,40±0,49	0,476
7.	Ширина груди, см	24,06±0,18	24,80±0,27	0,029
8.	Глубина груди, см	34,43±0,18	34,13±0,32	0,397
9.	Обхват плеча, см	31,56±0,19	31,47±0,22	0,729
10.	Обхват предплечья, см	20,27±0,13	20,20±0,21	0,780
11.	Обхват бедра, см	34,96±0,10	35,20±0,15	0,197
12.	Толщина мышечного «глазка», мм	19,55±0,07	20,03±0,09	0,0003
13.	Ширина мышечного «глазка», мм	38,16±0,38	41,86±0,49	0,000001
14.	Толщина жира, мм,	3,42±0,07	3,52±0,12	0,515
15.	Толщина бедренной мышцы, мм	124,55±0,68	123,21±0,91	0,235

Нами обнаружено, что носители генотипа АА достоверно отличались от животных с генотипом ВВ по показателям живой массы в возрасте 12 месяцев, среднесуточному приросту, толщине и ширине мышечного «глазка». Живая масса в группе с генотипом АА была больше на 7%, среднесуточный прирост на 8%. В отношении мышечного «глазка» наблюдалась обратная зависимость. Его размеры были больше у животных с генотипом ВВ – ширина на 9% и

толщина на 2,5%, что превышало показатели в группе животных с генотипом АА. По остальным параметрам достоверных различий выявлено не было.

При анализе списка выявленных нами SNP и предложенных генов-кандидатов было обнаружено, что один и тот же полиморфизм показал достоверную связь более, чем с одним фенотипическим признаком. Соответственно и ген-кандидат, предложенный на основе рядом расположенного полиморфизма, был один и тот же для нескольких признаков (таблица 23).

Таблица 23 – Общие SNP и гены-кандидаты, ассоциированные с несколькими прижизненными признаками у баранов породы джалгинский меринос

№	Параметр	SNP	Ген
1	Живая масса в 12 месяцев	rs425471808	<i>ELL2</i>
	Среднесуточный прирост	rs398681747	<i>ELL2</i>
		rs407293377	<i>BABAM2</i>
		rs424804064	<i>LOC101109935</i>
		rs414016677	<i>ENSOARG00000003785</i>
		rs429022090	<i>ENSOARG00000019376</i>
		rs422880039	<i>BABAM2</i>
2	Высота в холке	rs406848373	<i>RIMS2</i>
	Ширина поясницы		
	Обхват плеча		
3	Высота в холке	rs417213266	<i>OLFML2B</i>
	Обхват плеча		
4	Толщина мышечного «глазка»	rs413531430	<i>MOSPD1</i>
	Ширина мышечного «глазка»		

Было установлено, что живая масса в возрасте 12 месяцев имела общие со среднесуточным приростом ассоциации по 7 однонуклеотидным заменам. Мы предполагаем, что это связано с включением общих генетических факторов, оказывающих влияние на темпы роста различных систем организма в период постнатального онтогенеза (Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова, 2016).

Для показателей живой массы при рождении и в 12 месяцев наборы ассоциированных SNP были различными. Это можно объяснить тем, что во время онтогенеза одни гены выключаются и на их смену начинают работать другие, необходимые на данном этапе развития. Аналогичные данные были получены в исследовании Т.Е. Денисковой и соавт. (2021). Согласно результатам их работы, выполненной на возвратных кроссах овец (романовская × катадин) × романовская, из 38 выявленных SNP 18 замен показали связь с живой массой в возрасте 6 суток, 3 SNP – на 42 сутки, 2 SNP – в возрасте 90 дней, 6 SNP – на 180 день, 6 SNP – на 270 день (Т.Е. Денискова и др., 2021).

Высота в холке, ширина поясницы и обхват плеча продемонстрировали ассоциацию по одному общему SNP. Все три показателя в своем строении включают группы спинных мышц. Ассоциация рассматриваемых признаков по общему полиморфизму, вероятно, объясняется тем, что интенсивность роста мускулатуры позвоночного столба и плечевого сустава обусловлены участием этих групп мышц в локомоторной функции и обеспечении устойчивости всего тела (М.М. Эртуев и др., 2018). Мясные породы овец характеризуются широкой и крепкой поясницей, хорошо развитыми и обмускуленными плечами, а также широкой и низкой холкой. Поэтому мы считаем, что обнаруженный полиморфизм связан с выдающимися показателями ширины поясницы, высоты в холке и обхвата плеча.

Также установлено, что высота в холке и обхват плеча ассоциированы с одним и тем же однонуклеотидным полиморфизмом. Помимо мышц спины, анатомическое строение данных признаков фенотипа включает части лопаточной мышцы (М.М. Эртуев и др., 2018). Возможно, данная ассоциация обусловлена породными особенностями исследуемых животных, выдающиеся представители которой характеризуются крепким телосложением с длинными и крепкими конечностями, а также относительно высоким телом. Поэтому данный локус может оказывать влияние на формирование мускулатуры пояса верхних конечностей.

Толщина и ширина мышечного «глазка» также имели между собой одну общую замену. Оба параметра характеризуют площадь длиннейшей мышцы спины, увеличение которой во многом влияет на проявление мясных форм животного (А. Подтереба и др., 2021). Мы считаем, что выявленный локус может играть роль в формировании длиннейшей мышцы спины за счет роста толщины и ширины мышечного «глазка».

Обнаруженные однонуклеотидные полиморфизмы в геноме овец породы джалгинский меринос, которые показали достоверную связь с несколькими параметрами мясной продуктивности, можно особенно рекомендовать в качестве генетических маркеров для улучшения хозяйственно-ценных признаков овец отечественных пород.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного полногеномного поиска ассоциаций получены новые данные о связи однонуклеотидных полиморфизмов с прижизненными показателями мясной продуктивности у баранов породы джалгинский меринос. Выявлены новые гены-кандидаты, предположительно оказывающие влияние на фенотипические признаки, определяющие мясную продуктивность овец. Результаты работы позволили сделать следующие выводы:

1. В ходе генотипирования овец породы джалгинский меринос с использованием ДНК-чипов высокой плотности Ovine Infinium HD BeadChip 600K были определены генотипы по 606 006 однонуклеотидным полиморфизмам. В ассоциативный анализ было включено 560 813 однонуклеотидных замен с частотой минорного аллеля, превышающей 0,01.

2. Полногеномный поиск ассоциаций SNP позволил выявить 91 полиморфизм, достоверно связанный с параметрами фенотипа у овец породы джалгинский меринос. Из них ассоциации с динамикой живой массы показали 15 однонуклеотидных замен. Связь с параметрами экстерьера имеет 42 SNP. С параметрами мышечной и жировой тканей, изученными с помощью УЗИ, ассоциированы 34 однонуклеотидных полиморфизма.

3. На основании результатов полногеномного поиска ассоциаций в качестве новых маркеров мясной продуктивности овец породы джалгинский меринос предложено 15 замен, показавших наиболее достоверные ассоциации с изучаемыми признаками.

4. Определение локализации однонуклеотидных замен, ассоциированных с изученными параметрами, в геноме овец позволило предложить 66 генов-кандидатов, предположительно оказывающий влияние на фенотипическое проявление признаков мясной продуктивности у баранов породы джалгинский меринос. Установлено, что большинство генов участвует в контроле работы генов и управлении нейрогуморальными регуляторными

механизмами, регулируют развитие центральной нервной системы и опорно-двигательного аппарата, а также управляют обменными и клеточными процессами.

5. Для показателей динамики живой массы у баранов породы джалгинский меринос нами предложены 14 генов-кандидатов. Из них для живой массы при рождении выявлено 2 гена-кандидата (*ARHGAP28*, *GPR158*). В качестве генов-кандидатов, ассоциированных с живой массой в возрасте 12 месяцев, установлено 7 генов (*ELL2*, *BABAM*, *LOC101109935*, *ENSOARG00000003785*, *ENSOARG00000019376*, *GRXCR1*). Для показателя «среднесуточный прирост» выявлено 5 генов-кандидатов (*ELL2*, *BABAM2*, *LOC101109935*, *ENSOARG00000003785*, *ENSOARG00000019376*).

6. Нами предложены 36 генов-кандидатов, связанных с показателями прижизненных параметров мясной продуктивности в исследуемой группе животных. Установлены 5 генов-кандидатов (*OLFML2B*, *CAAP1*, *ENSOARG00000012276*, *SF3B5*, *RIMS2*) для высоты в холке и 4 гена (*SLC22A15*, *EVC*, *TRPS1*, *ENSOARG00000026816 (lncRNA)*) – для высоты в крестце. В качестве потенциальных генов-кандидатов, ассоциированных с шириной поясницы, выявлено 2 гена (*P4HA3*, *RIMS2*), с грудными промерами: шириной груди – 5 генов (*ENSOARG00000007198*, *ENSOARG00000026965 (lncRNA)*, *ENSOARG00000026436 (lncRNA)*, *ENSOARG00000026782 (lncRNA)*, *TENM3*), ее глубиной – 5 генов (*CDCA2*, *ENSOARG00000014477*, *TUSC1*, *C4BPA*, *RIPOR2*). Генами-кандидатами для показателя «обхват плеча» являются 8 генов (*OLFML2B*, *CNOT2*, *ENSOARG00000026692 (lncRNA)*, *SMOC1*, *RIMS2*, *YWHAZ*, *WVOX*, *CDH11*), для промера обхват предплечья – 4 гена (*DDR2*, *PARK2*, *ENSOARG00000010815*, *MAML3*). Предложено 2 гена-кандидата (*VAMP3*, *SPATS1*), связанных с обхватом бедра.

7. Для прижизненной оценки параметров мышечной и жировой тканей установлено 30 генов-кандидатов. Потенциальными генами-кандидатами, ассоциированными с толщиной мышечного «глазка», являлись 3 гена (*ERCC4*, *LOC101116631*, *MOSPD1*), с шириной мышечного «глазка» – 3

гена (*RTL8C*, *RTL8A*, *MOSPD1*). 15 генов ассоциировано с толщиной жира, 8 генов – с толщиной бедренной мышцы.

8. Оценка влияния на мясную продуктивность комплексных генотипов (AA и BB) по заменам, связанным с тремя генами-кандидатами (*RTL8A*, *RTL8C* и *MOSPD1*), показала, что бараны с генотипом AA превосходили особей с генотипом BB по показателям живой массы в возрасте 12 месяцев на 7% ($P = 0,009$), среднесуточному приросту – на 8% ($P = 0,009$). Установлено, что для баранов с генотипом BB были характерны большие размеры мышечного «глазка»: его ширина на 9% ($P = 0,000001$), толщина – на 2,5% ($P = 0,0003$) по сравнению с особями, несущими генотип AA.

9. Выявлены несколько SNP и генов-кандидатов, показавших достоверную связь одновременно с разными признаками фенотипа у баранов породы джалгинский меринос. Установлено 5 общих генов-кандидатов (*ELL2*, *BABAM2*, *LOC101109935*, *ENSOARG00000003785*, *ENSOARG00000019376*) для живой масса в 12 месяцев и среднесуточного прироста. Выявлена ассоциация по rs406848373 в гене *RIMS2* с промерами экстерьера (высота в холке, ширина поясницы и обхват плеча). Установлена связь замены rs417213266, рядом с которой расположен ген *OLFML2B*, с промерами высота в холке и обхват плеча. Определена общая ассоциация SNP rs413531430 и гена-кандидата *MOSPD1* с параметрами толщины и ширины мышечного «глазка».

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВУ

Племенным овцеводческим хозяйствам мы предлагаем проводить генотипирование овец породы джалгинский меринос по новым молекулярно-генетическим маркерам: rs425574552, rs425471808, rs398681747, rs407293377, rs417213266, rs403712100, rs427196452, rs406848373, rs429375956, rs418752484, rs414911966, rs406848373, rs420593909, rs410532735, rs411348870, rs426028142, rs161648030, rs420787493, rs404092476, rs425134710.

Для оценки и прогнозирования мясной продуктивности овец породы джалгинский меринос рекомендуем использовать комплексные генотипы по заменам rs161648030, rs427877945, rs415654848, rs413531430, расположенным в генах *RTL8A*, *RTL8C* и *MOSPD1*. Для селекции, направленной на повышение живой массы рекомендуем отбирать носителей комплексного генотипа AA, для селекции на увеличение толщины и глубины мышечного «глазка» – животных с генотипом BB.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты, полученные при проведении ассоциативного анализа, демонстрируют перспективность использования метода GWAS для поиска новых генов-кандидатов, полиморфизмы которых можно будет использовать в качестве новых генетических маркеров мясной продуктивности овец. Проведение дальнейших исследований позволит разработать селекционные программы по улучшению овец породы джалгинский меринос с применением генотипирования по предложенным нами генам, несущим выявленные однонуклеотидные полиморфизмы.

Данные выполненного полногеномного поиска ассоциаций могут быть использованы в качестве основы для дальнейших исследований по изучению особенностей строения генов, а также их влияния на проявление фенотипических признаков и у других пород овец отечественной селекции. Кроме того, предложенные гены-кандидаты могут выступить в качестве потенциальных мишеней для геномного редактирования по изменению их структуры или функциональных свойств с целью получения животных с новыми продуктивными качествами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GS (Genomic Selection) – геномная селекция

GWAS (Genome-Wide Association Study) – полногеномный поиск ассоциаций

LD (Linkage Disequilibrium) – неравновесное сцепление

MAS (Marker-Assisted Selection) –маркер-ассоциированная селекция

QTL (Quantitative Trait Loci) – локусы количественных признаков

SNP (Single Nucleotide Polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм

SSR (Simple Sequence Repeat) – микросателлиты

STR (Short Tandem Repeat) – тандемные повторы

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

п.н. – пар нуклеотидов

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абилов, Б.Т. Кормление овец: монография / Б.Т. Абилов, А.П. Марынич, В.В. Кулинцев, В.В. Семенов, Н.З. Злыднев, И.Г. Сердюков, Н.М.О. Джафаров, А.В. Болдарева, К.А. Стребкова. – Ставрополь: Ставрополь-Сервис-Школа ФГБНУ : Северо-Кавказский ФНАЦ, 2021. – 202 с.
2. Агаркова, Н.А. Продуктивные особенности овец породы джалгинский меринос разных линий в зависимости от псижности при рождении / Н.А. Агаркова, Е.Н. Чернобай // Сельскохозяйственный журнал. – 2020. – Т. 13. – №. 5. – С. 54-59.
3. Аметов, А.С. Клинические аспекты генетики, нутриогенетики и фармакогенетики сахарного диабета 2-го типа / А.С. Аметов, Л.Л. Камынина, З.Г. Ахмедова // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – №. 8. – С. 124-131.
4. Андрушко, А.М. Оценка товарных свойств овчин баранчиков породы джалгинский меринос при разных технологиях выращивания / А.М. Андрушко, Г.В. Завгородняя, И.И. Дмитрик, М.И. Павлова, В.Р. Плахтюкова, И.Г. Сердюков // Главный зоотехник. – 2020. – № 1. – С. 48-54.
5. Ануфриева, К.С. Многогранная роль белков сплайсосомы в регуляции клеточных процессов / К.С. Ануфриева, В.О. Шендер, Г.П. Арапиди, М.А. Лагарькова, В.М. Говорун // Биоорганическая химия. – 2019. – Т. 45. – № 2. – С. 127-135.
6. Архипов, В.В. Клиническая фармакология ингибиторов фосфодиэстеразы / В.В. Архипов // Практическая пульмонология. – 2014. – №. 3. – С. 35-43.
7. Балашенко, Н.А. Длинные некодирующие РНК и их функции / Н.А. Балашенко, С.Е. Дромашко // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2017. – №. 4. – С. 110-119.
8. Баньковская, И.Б. Экспресс-оценка созревания мышц динамического типа в тушах свиней / И.Б. Баньковская // Конкурентоспособность и качество животноводческой продукции: Сборник

трудов международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию зоотехнической науки Беларуси, Жодино, 18–19 сентября 2014 года. – Жодино: Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по животноводству, 2014. – С. 308-310.

9. Белик, Н.И. Порода овец джалгинский меринос. История создания и люди / Н.И. Белик, И.Г. Сердюков. – Ставрополь: Бюро новостей, 2021. – 92 с.

10. Бобрышова, Г.Т. Овцеводство было промышленным / Г.Т. Бобрышова, В.В. Голембовский, Л.А. Пашкова // Зоотехния. – 2021. – № 8. – С. 19-24.

11. Борисенко, Е.Я. Практикум по разведению сельскохозяйственных животных / Е.Я. Борисенко, К.В. Баранова, А.П. Лисицын. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Колос, 1984. – 256 с.

12. Васильев, Н.А. Овцеводство / Н.А. Васильев, В.К. Целютин. – М.: Колос, 1979. – 384 с.

13. Вологирова, Д.А. Питательная ценность и диетическое достоинство баранины / Д.А. Вологирова, М.Х. Жекамухов // Пищевая индустрия. – 2021. – Т. 46. – № 2. – С. 42-43.

14. Госманов, А.Р. Клинические аспекты фармакологической регуляции Na^+ - K^+ - 2Cl^- -контранспортера в скелетной мышце / А.Р. Госманов, Р.Х. Хафизьянова, Д.Б. Томасон // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85. – № 2. – С. 135-137.

15. Гостищев, С.А. Совершенствование овец кавказской породы / С.А. Гостищев, С.Н. Шумаенко // Сельскохозяйственный журнал. – 2005. – Т. 1. – № 1. – С. 60-65.

16. Гребенникова, Т.А. Канонический сигнальный путь Wnt/ β -катенин: от истории открытия до клинического применения / Т.А. Гребенникова, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Г.А. Мельниченко // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 10. – С. 74-81.

17. Гуштурова, И.В. Особенности развития мышечной системы и гигиеническая оценка рациона питания у студентов-спортсменов различных спортивных специализаций / И.В. Гуштурова, И.И. Шумихина // Человек. Спорт. Медицина. – 2022. – Т. 22. – № S2. – С. 70-77.
18. Данилкив, Э.И. Использование генетических маркеров в селекционно-племенной работе с молочным скотом / Э.И. Данилкив // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. – 2008. – №. 1. – С. 32-37.
19. Дегтярь, А.С. Мясная продуктивность помесного молодняка овец / А.С. Дегтярь, А.Ю. Колосов, Т.С. Романец // Научный журнал КубГАУ. – 2015. – № 105. – С. 45-49.
20. Деев, Р.В. Современные представления о клеточной гибели / Р.В. Деев, А.И. Билялов, Т.М. Жампеисов // Гены и клетки. – 2018. – Т. 13. – №. 1. – С. 6-19.
21. Денискова, Т.Е. Жирный хвост у овец: методы изучения генетических механизмов формирования фенотипа и идентифицированные гены-кандидаты (обзор) / Т.Е. Денискова, А.В. Доцев, Н.А. Зиновьева // Сельскохозяйственная биология. – 2019. – Т. 54. – №. 6. – С. 1065-1079.
22. Денискова, Т.Е. Поиск геномных вариантов, ассоциированных с живой массой у овец, на основе анализа высокоплотных SNP генотипов / Т.Е. Денискова, С.Н. Петров, А.А. Сермягин, А.В. Доцев, М.С. Форнара, Н. Reyer, K. Wimmers, В.А. Багиров, G. Brem, Н.А. Зиновьева // Сельскохозяйственная биология. – 2021.– Т. 56. – №. 1. – С. 279-291.
23. Джамаева, М.Т. Роль кальция в организме человека / М.Т. Джамаева, М.А. Насурова // Современные проблемы естествознания. – 2021. – С. 25-29.
24. Дмитриева, Т.О. Современное состояние и тенденции развития мирового овцеводства / Т.О. Дмитриева // Colloquium-journal. – Голопристанський міськрайонний центр зайнятості = Голопристанский районный центр занятости. – 2020. – Т. 5. – №. 3-3. – С. 9-11.

25. Дунин, И.М. Новое селекционное достижение тонкорунная порода овец джалгинский меринос / И.М. Дунин, И.Г. Сердюков, М.Б. Павлов // *Farm Animals*. – 2013. – №. 3-4. – С. 46-48.
26. Егоров, С.В. Экстерьерные особенности молодняка овец разного происхождения / С.В. Егоров // *Кормопроизводство, продуктивность, долголетие и благополучие животных*. – 2018. – С. 19-22.
27. **Егорова, Т.Ю.** Полиморфизмы, ассоциированные с параметрами фенотипа у джалгинских мериносов / **Т.Ю. Егорова**, А.Ю. Криворучко, А.В. Скокова, М.Ю. Кухарук, А.А. Каниболоцкая, О.А. Яцык // *Достижение науки и техники в АПК*. – 2023с. – Т. 37. – №. 10. – С. 59-64.
28. Ерохин, А.И. Состояние, динамика и тенденции в развитии овцеводства в мире и в России / А.И. Ерохин, Е.А. Карасев, С.А. Ерохин // *Овцы, козы, шерстяное дело*. – 2019. – №. 3. – С. 3-6.
29. Завгородняя, Г.В. Новые подходы к оценке продукции овцеводства / Г.В. Завгородняя, И.И. Дмитрик, Ю.Д. Квитко, М.И. Павлова, Е.Н. Евтушенко // *Ветеринарная патология*. – 2013. – №. 1. – С. 78-82.
30. Завгородняя, Г.В. Перспективный план селекционно-племенной работы с овцами породы джалгинский меринос СПК «Племзавод Вторая пятилетка» Ипатовского района / Г.В. Завгородняя, А-М.М. Айбазов, И.Г. Сердюков, В.П. Патета. – Ставрополь: ГНУ СНИИЖК, 2014. – 117 с.
31. Завгородняя, Г.В. Факторы ценообразования шерсти тонкорунных пород овец при ее продаже / Г.В. Завгородняя, И.И. Дмитрик, И.Г. Сердюков // *Сельскохозяйственный журнал*. – 2019. – Т. 12. – №. 2. – С. 35-42.
32. Зуев, Р.В. Поиск генов-кандидатов, ассоциированных с живой массой у овец северокавказской мясо-шерстной породы / Р.В. Зуев, А.Ю. Криворучко, М.Ю. Кухарук, А.В. Никитина // *Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет)*. – 2023. – №. 1. – С. 123-129.
33. Ивкин, Д.Ю. МикроРНК как перспективные диагностические и фармакологические агенты / Д.Ю. Ивкин, Д.С. Лисицкий, Е.А. Захаров, М.М.

Любишин, А.А. Карпов, Н.В. Буркова, С.В. Оковитый, А.И. Тюкавин // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10. – №. 4. – С. 8-24.

34. Коваленко, Т.Ф. Псевдогены как функционально значимые элементы генома / Т.Ф. Коваленко, Л.И. Патрушев // Биохимия. – 2018. – Т. 83. – №. 11. – С. 1643-1662.

35. Колосов, Ю.А. Использование генофонда ставропольской породы для совершенствования сальских овец / Ю.А. Колосов, И.В. Засемчук, В.А. Святогор // Сельскохозяйственный журнал. – 2012. – Т. 2. – №. 1. – С. 48-53.

36. Колосов, Ю.А. Рост и мясные качества молодняка овец различного происхождения / Ю.А. Колосов, А.С. Дегтярь, Н.В. Широкова, В.В. Совков // Овцы, козы, шерстяное дело. – 2013. – №. 1. – С. 32–33.

37. Колосов, Ю.А. Экстерьерные особенности помесного молодняка овец / Ю.А. Колосов, А.С. Дегтярь, Т.С. Романец, Ю.А. Фролова // Известия Мичуринского ГАУ. – 2022. – №. 1. – С. 145-149.

38. Косовский, Г.Ю. ДНК-маркеры в популяционно-генетических исследованиях животных / Г.Ю. Косовский, В.И. Глазко, И.И. Гапанова, Т.Т. Глазко // Кролиководство и звероводство. – 2017. – № 4. – С. 12-19.

39. Криворучко, А.Ю. Выявление генов-кандидатов, связанных с высотой в крестце, у овец породы джалгинский меринос / А.Ю. Криворучко, **Т.Ю. Саприкина (Егорова)** // IX Информационная школа молодого ученого: Сборник научных трудов – Екатеринбург: ООО "Издательство УМЦ УПИ", 2021а. – С. 27-35.

40. Криворучко, А.Ю. Гены-кандидаты и молекулярные маркеры, применимые для генотипирования секвенированием, ассоциированные с обхватом предплечья у овец породы джалгинский меринос / А.Ю. Криворучко, **Т.Ю. Саприкина (Егорова)**, О.А. Яцык, А.А. Каниболоцкая, М.Ю. Кухарук // Зоотехния. – 2022. – №. 9. – С. 5-8.

41. Криворучко, А.Ю. Новые параметры прижизненной оценки мясной продуктивности овец породы джалгинский меринос / А.Ю.

Криворучко, О.А. Яцык, А.А. Каниболоцкая // Аграрный вестник Урала. – 2021b. – Т. 207. – № 4. – С. 74-84.

42. Криворучко, А.Ю. Поиск генов-кандидатов, ассоциированных с высотой в холке у овец породы джалгинский меринос / А.Ю. Криворучко, **Т.Ю. Саприкина (Егорова)**, О.А. Яцык, А.А. Каниболоцкая // Сельскохозяйственный журнал. – 2021с. – Т. 14. – №. 1. – С. 72-78.

43. Криворучко, А.Ю. Полногеномный поиск SNP, ассоциированных со среднесуточным приростом, для генотипирования секвенированием и выявления генов-кандидатов у овец породы джалгинский меринос / А.Ю. Криворучко, **Т.Ю. Саприкина (Егорова)**, М.Ю. Кухарук, М.И. Селионова // Международный вестник ветеринарии. – 2023. – № 1. – С. 267-275.

44. Криворучко, А.Ю. Полногеномный поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов для параметров обхвата бедра у овец породы джалгинский меринос / А.Ю. Криворучко, **Т.Ю. Саприкина (Егорова)**, О.А. Яцык, А.А. Каниболоцкая // Инновационные направления научных исследований в земледелии и животноводстве как основа развития сельскохозяйственного производства: Сборник научных трудов – Белгород: ООО «КОНСТАНТА»; ФГБНУ «Белгородский ФАНЦ РАН, 2021d. – С. 463-468.

45. Кротенко, В.Н. Степная колыбель героев. История Ипатовского муниципального района Ставропольского края / В.Н. Кротенко. – Ставрополь: Эпоха-СК, 2014. – 396 с.

46. Леонова, М.А. Оценка продуктивности свиней различных генотипов по генам *LIF*, *MC4R*, *PRLR* / Мария Анатольевна Леонова //: диссертация кандидата сельскохозяйственных наук. – 2015. – С. 137.

47. Ляпин, О.А. Мясная продуктивность бычков разных пород при использовании в период доращивания и откорма комплекса антистрессантов / О.А. Ляпин, В.О. Ляпина // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2016. – Т. 59. – №. 3. – С. 204-207.

48. Мельников, А.Г. Мясная продуктивность баранчиков разных генотипов и потребительские свойства молодой баранины в условиях Нижнего Поволжья : дис. – Волгоград : Мельников Артем Геннадьевич, 2018.

49. Мороз, В.А. Живая масса и экстерьерные особенности овец от однородного и разнородного подбора / В.А. Мороз, Е.Н. Чернобай, Н.А. Новгородова, И.Г. Сердюков // Вестник Курганской ГСХА. – 2017а. – Т. 22. – №. 2. – С. 51-53.

50. Мороз, В.А. Качественные показатели шерсти овец породы джалгинский меринос от внутри-и межлинейного подбора / В.А. Мороз, Н.А. Новгородова, Е.Н. Чернобай, И.Г. Сердюков // Зоотехния. – 2017б. – №. 6. – С. 31-32.

51. Мороз, В.А. Продуктивность овец породы джалгинский меринос разного происхождения / В.А. Мороз, Е.Н. Чернобай, Н.А. Новгородова, И.Г. Сердюков // Сельскохозяйственный журнал. – 2017с. – Т. 1. – №. 10. – С. 204-209.

52. Мусаева, И.В. Возможности использования генетических маркеров в селекции овец / И.В. Мусаева, М.М. Рабаданова, Н.В. Зарезов, М.Д. Амаев // Современные научно-практические решения развития АПК: Материалы Национальной научно-практической конференции – Дагестан: ИП "Магомедалиева С.А.". – 2018. – С. 62-66.

53. Мустафин, Р.Н. Роль мобильных элементов генома в онтогенезе / Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова // Успехи физиологических наук. – 2016. – Т. 47. – № 3. – С. 70-96.

54. Наказной, К.П. К вопросу совершенствования отечественных тонкорунных пород овец путем использования австралийских мериносов / К.П. Наказной // Овцы, козы, шерстяное дело. – 2019. – №. 4. – С. 7-9.

55. Никитин, А.Г. Ассоциация полиморфных маркеров гена *TCF7L2* с сахарным диабетом типа 2 / А.Г. Никитин, В.А. Потапов, А.Н. Бровкин, Е.Ю. Лаврикова, Д.С. Ходырев, М.Ш. Шамхалова, С.А. Сметанина, Л.Н. Суплотова,

М.В. Шестакова, В.В. Носиков, А.В. Аверьянов // Клиническая практика. – 2014. – Т. 17. – №. 1. – С. 4-11.

56. Никитина, А.В. Ассоциативное исследование однонуклеотидных замен с высотой в крестце у овец северокавказской мясо-шерстной породы / А.В. Никитина, А.Ю. Криворучко // Современные проблемы зоотехнии: Сборник научных трудов V Международной научно-практической конференции, посвященная памяти доктора сельскохозяйственных наук, профессора Муслимова Бакытжана Муслимовича – Костанай. – 2022. – С. 88-91.

57. Никитченко, Д.В. Морфо-химическая характеристика скелетных мышц у овец в постнатальном онтогенезе: автор. дис. ... док. с.-х. наук: 06.02.01, 06.02.05 / Никитченко Дмитрий Владимирович. – Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. КИ Скрябина, 2010. – 302 с.

58. Петрусева, И.О. Молекулярные механизмы действия системы общегеномной эксцизионной репарации нуклеотидов / И.О. Петрусева, А.Н. Евдокимов, О.И. Лаврик // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2014. – Т. 6. – №. 1 (20). – С. 24-36.

59. Погодаев, В.А. Экстерьерные и интерьерные показатели баранчиков породы дорпер в период адаптации к природно – климатическим условиям Калмыкии / В.А. Погодаев, Н.В. Сергеева, А.Н. Арилов // Научные основы повышения продуктивности сельскохозяйственных животных: сборник научных трудов СКНИИЖ. – Краснодар. – 2017. – Т. 1. – № 6. – С. 97– 101.

60. Подтереба, А. Определяем площадь мышечного глазка / А. Подтереба, Л. Гришина, Ю. Акневский, С. Рудь // Животноводство России. – 2021. – № 4. – С. 27-29.

61. Приказ Министерства сельского хозяйства Российской Федерации от 21.12.2021 № 860 "Об утверждении порядков и условий проведения бонитировки племенных овец тонкорунных пород, полутонкорунных пород и

пород мясного направления продуктивности" (Зарегистрирован 21.04.2022 № 68283) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202204210006?index=1>

62. Пшежецкий, А.В. Десиалилирование поверхностных рецепторов: новое направление в регуляции клеточных сигнальных систем (обзор) / А.В. Пшежецкий, Л.И. Ашмарина // Биохимия. – 2013. – Т. 78. – №. 7. – С. 949-961.

63. Рудь, А.И. Определение площади "мышечного глазка" и выхода мяса с помощью ультразвуковых сканеров различного типа / А.И. Рудь, П.В. Ларионова, И.Ю. Атамась, А.А. Заболотная // Свиноводство. – 2011. – №. 4. – С. 20-23.

64. Рыжавский, Б.Я. Морфометрические особенности нейронов зубчатой извилины и поля i гиппокампа крыс при экспериментальной акселерации / Б.Я. Рыжавский, О.В. Лазинская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – №. 1. – С. 81-84.

65. **Саприкина (Егорова), Т.Ю.** Использование полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) для выявления новых генов-кандидатов у овец / **Т.Ю. Саприкина (Егорова), А.Ю. Криворучко** // Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности: Сборник научных трудов – Ставрополь: Издательство "АГРУС", 2021а. – С. 110-114.

66. **Саприкина (Егорова), Т.Ю.** Новые генетические маркеры прижизненных параметров мясной продуктивности у овец породы джалгинский меринос / **Т.Ю. Саприкина (Егорова), А.Ю. Криворучко, А.А. Каниболоцкая** // Инновационные достижения науки и техники АПК: Сборник научных трудов – Кинель: Самарский государственный аграрный университет, 2023а. – С. 506-510.

67. **Саприкина (Егорова), Т.Ю.** Новые гены-кандидаты, ассоциированные с живой массой при рождении у овец породы джалгинский меринос / **Т.Ю. Саприкина (Егорова)** // Перспективные разработки молодых ученых в области производства и переработки сельскохозяйственной

продукции: Сборник научных трудов – Ставрополь: ФГБОУ ВО "Ставропольский ГАУ", 2021b. – С. 95-99.

68. **Саприкина (Егорова), Т.Ю.** Поиск новых генов-кандидатов, влияющих на толщину жира у овец породы джалгинский меринос с использованием полногеномного исследования ассоциаций / Т.Ю. Саприкина, А.Ю. Криворучко, О.А. Яцык, О.Н. Криворучко // Животноводство и кормопроизводство. – 2023b. – Т. 106. – № 2. – С. 30-42.

69. **Саприкина (Егорова), Т.Ю.** Применение полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) в животноводстве (обзор) / **Т.Ю. Саприкина (Егорова)** // Перспективные разработки молодых ученых в области производства и переработки сельскохозяйственной продукции Сборник научных трудов – Ставрополь: ФГБОУ ВО "Ставропольский ГАУ", 2020. – С. 320-325.

70. Селионова, М.И. Геномные технологии в селекции сельскохозяйственных животных / М.И. Селионова, А.М.М. Айбазов // Сборник научных трудов Ставропольского научно-исследовательского института животноводства и кормопроизводства. – 2014a. – Т. 1. – №. 7. – С. 140-145.

71. Селионова, М.И. Овцеводство Ставропольского края, настоящее и будущее / М.И. Селионова, Г.Т. Бобрышова // Овцы, козы, шерстяное дело. – 2016. – №. 1. – С. 4-7.

72. Селионова, М.И. Перспективы использования геномных технологий в селекции овец (аналитический обзор) / М.И. Селионова, М.М. Айбазов, Т.В. Мамонтова // Сборник научных трудов Ставропольского научно-исследовательского института животноводства и кормопроизводства. – 2014b. – Т. 3. – №. 7. – С. 107-112.

73. Сердюков, И.Г. Мясная продуктивность баранчиков породы джалгинский меринос с различной тониной шерсти / И.Г. Сердюков, В.В. Абонеев, М.Б. Павлов, А.М. Павлов, В.В. Марченко // Овцы, козы, шерстяное дело. – 2017. – №. 1. – С. 34-36.

74. Сермягин, А.А. Полногеномный анализ ассоциаций с продуктивными и репродуктивными признаками у молочного скота в российской популяции голштинской породы / А.А. Сермягин, Е.А. Гладырь, С.Н. Харитонов, А.Н. Ермилов, Н.И. Стрекозов, Г. Брем, Н.А. Зиновьева // Сельскохозяйственная биология. – 2016. – Т. 51. – №. 2. – С. 182-193.

75. Смарагдов, М.Г. Геномная селекция молочного скота в мире. Пять лет практического использования / М.Г. Смарагдов // Генетика. – 2013. – Т. 49. – №. 11. – С. 1251.

76. Созинова, И.В. Анатомо-топографические особенности двуглавой мышцы бедра у овец западно-сибирской мясной породы в возрастном аспекте / И.В. Созинова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2015. – Т. 133. – №. 11. – С. 97-100.

77. Танана, Л.А. Разведение сельскохозяйственных животных и основы селекции // Л.А. Танана, В.И. Караба, В.В. Пешко. – Минск: РИПО, 2017. – 285 с.

78. Трухачев, В.И. Генетические маркеры мясной продуктивности овец (*Ovis Aries L.*). Сообщение I. миостатин, кальпаин, кальпаастатин / В.И. Трухачев, М.И. Селионова, А.Ю. Криворучко, А.М.М. Айбазов // Сельскохозяйственная биология. – 2018. – Т. 53. – №. 6. – С. 1107-1119.

79. Чернобай, Е.Н. Формирование гистоструктуры кожи и фенотипические корреляции овец породы джалгинский меринос от внутри- и межлинейного подбора / Е.Н. Чернобай, Н.А. Агаркова, Н.И. Ефимова, Т.И. Антоненко // Вестник АПК Ставрополя. – 2019. – Т. 32. – №. 2. – С. 34-38.

80. Шкилев, П.Н. Особенности жиросотложения в организме молодняка овец ставропольской породы и химический состав жира-сырца / П.Н. Шкилев, Д.А. Андриенко, В.И. Косилов // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2010. – Т. 4. – №. 28-1. – С. 97-99.

81. Эртуев, М.М. Влияние функциональных нагрузок на характер и интенсивность роста мускулатуры симментальских и помесных бычков / М.М.

Эртуев, И.П. Прохоров, А.Н. Пикуль // Вестник Мичуринского государственного аграрного университета. – 2018. – № 4. – С. 122-128.

82. Яцык, О.А. Полиморфизм гена миостатина и его связь с показателями мясной продуктивности у овец породы джалгинский меринос // Сборник статей «Актуальные вопросы теории и практики в ветеринарии». – Ставрополь: Ставропольский государственный аграрный университет. – 2017а. – С. 63-67.

83. Яцык, О.А. Сравнительная оценка показателей мясной продуктивности мериносовых овец российских пород / О.А. Яцык // Вестник Курганской ГСХА. – 2017б. – Т. 23. – №. 3. – С. 58-60.

84. Abouzeid, H. Mutations in the SPARC-related modular calcium-binding protein 1 gene, *SMOCL1*, cause waardenburg anophthalmia syndrome / H. Abouzeid, G. Boisset, T. Favez, M. Youssef, I. Marzouk, Ni. Shakankiry, N. Bayoumi, P. Descombes, C. Agosti, F.L. Munier, D.F. Schorderet // The American Journal of Human Genetics. – 2011. – V. 88. – №. 1. – pp. 92-98.

85. Ahad, W.A. Applications of Myostatin (*MSTN*) Gene in the Livestock Animals and Humans: A Review / W.A. Ahad, M. Andrabi, S.A. Beigh, R.A. Bhat, R.A. Shah // International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences. – 2017. – V. 6. – № 3. – pp. 1807–1811.

86. Aiello, D. The myostatin gene: an overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals / D. Aiello, K. Patel, E. Lasagna // Animal genetics. – 2018. – V. 49. – № 6. – pp. 505–519.

87. Ajit Tamadaddi, C. J domain independent functions of J proteins / C. Ajit Tamadaddi, C. Sahi // Cell Stress and Chaperones. – 2016. – V. 21. – pp. 563-570.

88. Akintade, D.D. Human *VAMP3* Suppresses or Negatively Regulates Bax Induced Apoptosis in Yeast / D.D. Akintade, B. Chaudhuri // Biomedicines. – 2021. – V. 9. – №. 1. – P. 95.

89. Alimperti, S. Cadherin-11 regulates both mesenchymal stem cell differentiation into smooth muscle cells and the development of contractile function

in vivo / S. Alimperti, H. You, T. George, S.K. Agarwal, S.T. Andreadis // *Journal of cell science*. – 2014. – V. 127. – №. 12. – pp. 2627-2638.

90. Al-Mamun, H.A. Genome-wide association study of body weight in Australian Merino sheep reveals an orthologous region on OAR6 to human and bovine genomic regions affecting height and weight / H.A. Al-Mamun, P. Kwan, S.A. Clark, M.H. Ferdosi, R. Tellam, C. Gondro // *Genetics Selection Evolution*. – 2015. – V. 47. – №. 1. – pp. 1-11.

91. Almasi, M. Genome-wide association study for postweaning weight traits in Lori-Bakhtiari sheep / M. Almasi, P. Zamani, S.Z. Mirhoseini, M.H. Moradi // *Tropical Animal Health and Production*. – 2021. – V. 53. – №. 1. – pp. 1-8.

92. Antinucci, P. Teneurin-3 specifies morphological and functional connectivity of retinal ganglion cells in the vertebrate visual system / P. Antinucci, N. Nikolaou, M.P. Meyer, R. Hindges // *Cell Reports*. – 2013. – V. 5. – №. 3. – pp. 582-592.

93. Antón-Galindo, E. Deficiency of the *YWHAZ* gene, involved in neurodevelopmental disorders, alters brain activity and behaviour in zebrafish / E. Antón-Galindo, E. Dalla Vecchia, J.G. Orlandi, G. Castro, E.J. Gualda, A.M.J. Young, M. Guasch-Piqueras, C. Arenas, C.s Herrera-Úbeda, J. Garcia-Fernández, F. Aguado, P. Loza-Alvarez, B. Cormand, W.H.J. Norton, N. Fernández-Castillo // *Molecular psychiatry*. – 2022. – V. 27. – №. 9. – pp. 3739-3748.

94. Antonicka, H. A pseudouridine synthase module is essential for mitochondrial protein synthesis and cell viability / H. Antonicka, K. Choquet, Z.Y. Lin, A.C. Gingras, C.L. Kleinman, E.A. Shoubridge // *EMBO Reports*. – 2017. – V. 18. – №. 1. – pp. 28-38.

95. Arkinson, C. Parkin function in Parkinson's disease / C. Arkinson, H. Walden // *Science*. – 2018. – V. 360. – №. 6386. – pp. 267-268.

96. Aslam, M.A. Towards an understanding of C9orf82 protein/*CAAP1* function / M.A. Aslam, M.F. Alemdehy, C.E.J. Pritchard, J.-Y. Song, F.I. Muhaimin, R.H. Wijdeven, I.J. Huijbers, J. Neefjes, H. Jacobs // *PLoS ONE*. – 2019. – V. 14. – №. 1. – P. e0210526.

97. Assidi, M. The prognostic value of the developmental gene *FZD6* in young saudi breast cancer patients: a biomarkers discovery and cancer inducers oncoscreen approach / M. Assidi, A. Buhmeida, M.H. Al-Zahrani, J. Al-Maghrabi, M. Rasool, M.I. Naseer, H. Alkhatabi, A.F. Alrefaei, A. Zari, R. Elkhatib, A. Abuzenadah, P.N. Pushparaj, M. Abu-Elmagd // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2022. – V. 9. – P. 783735.

98. Benson, M.J. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L-like (*hnRNPLL*) and elongation factor, RNA polymerase II, 2 (*ELL2*) are regulators of mRNA processing in plasma cells / M.J. Benson, T. Äijö, X. Chang, J. Gagnon, U.J. Pape, V. Anantharaman, L. Aravind, J.-P. Pursiheimo, S. Oberdoerffer, X.S. Liu, R. Lahesmaa, H. Lähdesmäki, Anjana Rao // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2012. – V. 109. – № 40. - pp. 16252-16257.

99. Berns, D.S. Teneurin-3 controls topographic circuit assembly in the hippocampus / D.S. Berns, L.A. DeNardo, D.T. Pederick, L. Luo // *Nature*. – 2018. – V. 554. – pp. 328–333.

100. Boehm, V. Exon junction complexes: supervising the gene expression assembly line / V. Boehm, N.H. Gehring // *Trends in Genetics*. – 2016. – V. 32. – №. 11. – pp. 724-735.

101. Boyer, N.P. Lipofuscin and N-retinylidene-N-retinylethanolamine (A2E) accumulate in retinal pigment epithelium in absence of light exposure: their origin is 11-cis-retinal / N.P. Boyer, D. Higbee, M.B. Currin, L.R. Blakeley, C. Chen, Z. Ablonczy, R.K. Crouch, Y. Koutalos // *Journal of Biological Chemistry*. – 2012. – V. 287. – №. 26. – pp. 22276-22286.

102. Butler, J.M. Genetics and genomics of core short tandem repeat loci used in human identity testing / J.M. Butler // *Journal of Forensic Sciences*. – 2006. – V. 51. – №. 2. – pp. 253–265.

103. Butty, A.M. Genome-wide association study between copy number variants and hoof health traits in Holstein dairy cattle / A.M. Butty, T.C.S. Chud, D.F. Cardoso, L.S.F. Lopes, F. Miglior, F.S. Schenkel, A. Cánovas, I.M. Häfliger,

C. Drögemüller, P. Stothard, F. Malchiodi, C.F. Baes // Journal of dairy science. – 2021. – V. 104. – №. 7. – pp. 8050-8061.

104. Buzanskas, M.E. Genome-wide association for growth traits in Canchim beef cattle / M.E. Buzanskas, D.A. Grossi, R.V. Ventura, F.S. Schenkel, M. Sargolzaei, S.L.C. Meirelles, F.B. Mokry, R.H. Higa, M.A. Mudadu, M.V.G. Barbosa da Silva, S.C.M. Niciura, R.A.A. Torres Júnior, M.M. Alencar, L.C.A. Regitano, D.P. Munari // PLoS ONE. – 2014. – V. 9. – № 4. – pp. 1–8.

105. Cabukusta, B. Human VAPome analysis reveals *MOSPD1* and *MOSPD3* as membrane contact site proteins interacting with FFAT-related FFNT motifs / B. Cabukusta, I. Berlin, D.M. van Elsland, I. Forkink, M. Spits, A.W.M. de Jong, J. J.L.L. Akkermans, R.H.M. Wijdeven, G.M.C. Janssen, P.A. van Veelen, J. Neefjes // Cell reports. – 2020. – V. 33. – №. 10. – pp. 1-24.

106. Cam, M.A. Body Measurements Reflect Body Weights and Carcass Yields in Karayaka Sheep / M.A. Cam, M. Olfaz, E. Soydan // Asian Journal of Animal and Veterinary Advance. – 2010. – V. 5. – № 2. – pp. 120-127.

107. Cao, F. High-throughput functional screen identifies *YWHAZ* as a key regulator of pancreatic cancer metastasis / F. Cao, Y. Jiang, L. Chang, H. Du, D. Chang, C. Pan, X. Huang, D. Yu, M. Zhang, Y. Fan, X. Bian, K. Li // Cell Death & Disease. – 2023. – V. 14. – №. 7. – P. 431.

108. Cao, Y. Genome-Wide Association Study of Body Weights in Hu Sheep and Population Verification of Related Single-Nucleotide Polymorphisms / Y. Cao, X. Song, H. Shan, J. Jiang, P. Xiong, J. Wu, F. Shi, Y. Jiang // Frontiers in Genetics. – 2020. – V. 11. – pp. 1-9.

109. Capoano, C.A. *Spats1* (*Srsp1*) is differentially expressed during testis development of the rat / C.A. Capoano, R. Wettstein, A. Kun, A. Geisinger // Gene Expression Patterns. – 2010. – V. 10. – №. 1. – pp. 1-8.

110. Chan, C.W.M. Gastrointestinal differentiation marker Cytokeratin 20 is regulated by homeobox gene *CDX1* / C.W.M. Chan, N.A. Wong, Y. Liu, D. Bicknell, H. Turley, L. Hollins, C. Miller, J.L. Wilding, W.F. Bodmer // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – V. 106. – №. 6. – pp. 1936-1941.

111. Chang, H.T. WW domain-containing oxidoreductase in neuronal injury and neurological diseases / H.T. Chang, C.C. Liu, S.T. Chen, Y.V. Yap, N.S. Chang, C.I. Sze // *Oncotarget*. – 2014. – V. 5. – №. 23. – P. 11792.

112. Chang, J. Expression mapping and functional analysis of orphan G-protein-coupled receptor *GPR158* in the adult mouse brain using a *GPR158* transgenic mouse / J. Chang, Z. Song, S. Wei, Y. Zhou, J. Ju, P. Yao, Y. Jiang, H. Jin, X. Chi, N. Li // *Biomolecules*. – 2023. – V. 13. – №. 3. – P. 479.

113. Chang, N.S. WW domain-containing oxidoreductase: a candidate tumor suppressor / N.S. Chang, L.J. Hsu, Y.S. Lin, F.J. Lai, H.M. Sheu // *Trends in molecular medicine*. – 2007. – V. 13. – №. 1. – pp. 12-22.

114. Chen, E. Silencing *BRE* expression in human umbilical cord perivascular (HUCPV) progenitor cells accelerates osteogenic and chondrogenic differentiation / E. Chen, M.K. Tang, Y. Yao, W.W.Y. Yau, L.M. Lo, X. Yang, Y.L. Chui, J. Chan, K.K.H. Lee // *PloS ONE*. – 2013. – V. 8. – №. 7. – P. e67896.

115. Chen, X. Research progress in the role and mechanism of Cadherin-11 in different diseases / X. Chen, H. Xiang, S. Yu, Y. Lu, T. Wu // *Journal of Cancer*. – 2021. – V. 12. – №. 4. – P. 1190.

116. Claycombe-Larson, K. Effects of maternal HF diet and absence of *TRPC1* gene on mouse placental growth and fetal intrauterine growth retardation (IUGR) / K. Claycombe-Larson, B. Singh, A.N. Bundy, D. Brunelle, M.R. Bukowski, J.N. Roemmich // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. – 2023. – V. 114. – P. 109162.

117. Corda, G. Non-canonical WNT/PCP signalling in cancer: *Fzd6* takes centre stage / G. Corda, A. Sala // *Oncogenesis*. – 2017. – V. 6. – №. 7. – pp. e364-e364.

118. de Bruijn, S.E. A *RIPOR2* in-frame deletion is a frequent and highly penetrant cause of adult-onset hearing loss / S.E. de Bruijn, J.J. Smits, C. Liu, C.P. Lanting, A.J. Beynon, J. Blankevoort, J. Oostrik, W. Koole, E. de Vrieze, C.W.R.J. Cremers, F.P.M. Cremers, S. Roosing, H.G. Yntema, H.P.M. Kunst, B. Zhao, R.J.E.

Pennings, H. Kremer // *Journal of medical genetics*. – 2021. – V. 58. – №. 2. – pp. 96-104.

119. de la Pompa, J.L. Coordinating tissue interactions: Notch signaling in cardiac development and disease / J.L. de la Pompa, J.A. Epstein // *Developmental cell*. – 2012. – V. 22. – №. 2. – pp. 244-254.

120. De Marco, P. *FZD6* is a novel gene for human neural tube defects / P. De Marco, E. Merello, A. Rossi, G. Piatelli, A. Cama, Z. Kibar, V. Capra // *Human mutation*. – 2012. – V. 33. – №. 2. – pp. 384-390.

121. Deb, R. Molecular markers and their application in livestock genomic research / R. Deb, S. Chakraborty, U. Singh // *Journal of Veterinary Science & Technology*. – 2012. – V. 3. – №. 5. – P. 1000e108.

122. Degan, M. Gene expression in regenerating and scarring tails of lizard evidences three main key genes (*WNT2B*, *EGFL6*, and *ARHGAP28*) activated during the regulated process of tail regeneration / M. Degan, L. Dalla Valle, L. Alibardi // *Protoplasma*. – 2021. – V. 258. – № 1. – pp. 3-17.

123. Deniz, E. Long noncoding RNA (lincRNA), a new paradigm in gene expression control / E. Deniz, B. Erman // *Functional & integrative genomics*. – 2017. – V. 17. – № 2-3. – pp. 135-143.

124. Dimitrova, N. 53BP1 promotes non-homologous end joining of telomeres by increasing chromatin mobility / N. Dimitrova, Y.C.M. Chen, D.L. Spector, T. de Lange // *Nature*. – 2008. – V. 456. – №. 7221. – pp. 524-528.

125. Ding, W. Meta-analysis of association between *TCF7L2* polymorphism rs7903146 and type 2 diabetes mellitus / W. Ding, L. Xu, L. Zhang, Z. Han, Q. Jiang, Z. Wang, S. Jin // *BMC medical genetics*. – 2018. – V. 19. – № 1. – pp. 1-12.

126. Dong, W. Circ-KIAA0907 inhibits the progression of oral squamous cell carcinoma by regulating the miR-96-5p/UNC13C axis / W. Dong, L. Zhao, S. Zhang, S. Zhang, H. Si // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2021. – V. 19. – № 1. – pp. 1-13.

127. Duchemin, S.I. Genomic selection in the French Lacaune dairy sheep breed / S.I. Duchemin, C. Colombani, A. Legarra, G. Baloche, H. Larroque, J.-M.

Astruc, F. Barillet, C. Robert-Granie, E. Manfredi // *Journal of Dairy Science*. – 2012. – V. 95. – №. 5. – pp. 2723-2733.

128. Duijvesteijn, N. Genome-wide association study of meat quality traits using whole-genome sequence data in a multi-breed sheep population / N. Duijvesteijn, S. Bolormaa, C. Gondro, S. Clark, M. Khansefid, N. Moghaddar, A.A. Swan, P. Stothard, H.D. Daetwyler, J.H.J. van der Werf, I.M. MacLeod // *Proceedings of the World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*. – 2018. – V. 11. – pp. 257-269.

129. Elli, F.M. Novel Pathogenetic Variants in PTHLH and TRPS1 Genes Causing Syndromic Brachydactyly / F.M. Elli, D. Mattinzoli, C. Lucca, M. Piu, M.A. Maffini, J. Costanza, L. Fontana, C. Santaniello, C. Forino, D. Milani, M.T. Bonati, A. Secco, R. Gastaldi, C. Alfieri, P. Messa, M. Miozzo, M. Arosio, G. Mantovani // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2022. – V. 37. – №. 3. – pp. 465-474.

130. Ermert, D. C4b-binding protein: the good, the bad and the deadly. Novel functions of an old friend / D. Ermert, A.M. Blom // *Immunology letters*. – 2016. – V. 169. – pp. 82-92.

131. Fatica, A. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development / A. Fatica, I. Bozzoni // *Nature Reviews Genetics*. – 2014. – V. 15. – №. 1. – pp. 7-21.

132. Fazia, T. Acid sensing ion channel 2: A new potential player in the pathophysiology of multiple sclerosis / T. Fazia, R. Pastorino, S. Notartomaso, C. Busceti, T. Imbriglio, M. Cannella, D. Gentilini, G. Morani, A. Ticca, P. Bitti, C. Berzuini, T. Dalmay, G. Battaglia, L. Bernardinelli // *European Journal of Neuroscience*. – 2019. – V. 49. – №. 10. – pp. 1233-1243.

133. Figarella-Branger, D. A2B5 Expression in Central Nervous System and Gliomas / D. Figarella-Branger, C. Colin, N. Baeza-Kallee, A. Tchoghandjian // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – V. 23. – №. 9. – P. 4670.

134. Frost, L.S. The contribution of melanoregulin to microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) associated phagocytosis in retinal pigment

epithelium / L.S. Frost, V.S. Lopes, A. Bragin, J. Reyes-Reveles, J. Brancato, A. Cohen, C.H. Mitchell, D.S. Williams, K. Boesze-Battaglia // *Molecular neurobiology*. – 2015. – V. 52. – № 3. – pp. 1135-1151.

135. Fu, Y. Function of the porcine *TRPC1* gene in myogenesis and muscle growth / Y. Fu, P. Shang, B. Zhang, X. Tian, R. Nie, R. Zhang, H. Zhang // *Cells*. – 2021. – V. 10. – №. 1. – P. 147.

136. Gan, Y. The role of *YWHAZ* in cancer: A maze of opportunities and challenges / Y. Gan, F. Ye, X.X. He // *Journal of Cancer*. – 2020. – V. 11. – №. 8. – pp. 2252.

137. Gao, K. Front-signal-dependent accumulation of the RHOA inhibitor FAM65B at leading edges polarizes neutrophils / K. Gao, W. Tang, Y. Li, P. Zhang, D. Wang, L. Yu, C. Wang, D. Wu // *Journal of Cell Science*. – 2015. – V. 128. – №. 5. – pp. 992-1000.

138. Gaudet, P. Phylogenetic-based propagation of functional annotations within the Gene Ontology consortium / P. Gaudet, M.S. Livstone, S.E. Lewis, P.D. Thomas // *Briefings in bioinformatics*. – 2011. – V. 12. – №. 5. – pp. 449-462.

139. Georges, M. The callipyge locus: evidence for the trans interaction of reciprocally imprinted genes / M. Georges, C. Charlier, N. Cockett // *Trends in Genetics*. – 2003. – V. 19. – № 5. – pp. 248–252

140. Ghasemi, M. Genome-wide association study of birth weight in sheep / M. Ghasemi, P. Zamani, M. Vatankhah, R. Abdoli // *Animal*. – 2019. – V. 13. – №. 9. – pp. 1797-1803.

141. Gholizadeh, M. Genome-wide association study of body weight traits in Baluchi sheep / M. Gholizadeh, G. Rahimi-Mianji, A. Nejati-Javaremi // *Journal of Genetics*. – 2015. – V. 94. – pp. 143-146.

142. Grover, A. Development and use of molecular markers: past and present / A. Grover, P.C. Sharma // *Critical reviews in biotechnology*. – 2016. – V. 36. – №. 2. – pp. 290-302.

143. Guðmundsdóttir, Ó.Ó. Genome-wide association study of muscle traits in Icelandic sheep / Guðmundsdóttir Ólöf Ósk //: диссертация магистра сельскохозяйственных наук. – 2015. – pp. 35-36.
144. Hagiwara, N. Sox6, jack of all trades: a versatile regulatory protein in vertebrate development / N. Hagiwara // Developmental Dynamics. – 2011. – V. 240. – №. 6. – pp. 1311-1321.
145. Hahn, J.M. Identification of Merkel cells associated with neurons in engineered skin substitutes after grafting to full thickness wounds / J.M. Hahn, K.A. Combs, C.M. Lloyd, K.L. McFarland, S.T. Boyce, D.M. Supp // PLoS One. – 2019. – V. 14. – №. 3. – P. e0213325.
146. Hanasaki, K. Potent modification of low-density lipoprotein by group X secretory phospholipase A2 is linked to macrophage foam cell formation / K. Hanasaki, K. Yamada, S. Yamamoto, Y. Ishimoto, A. Saiga, T. Ono, M. Ikeda, M. Notoya, S. Kamitani, H. Arita // Journal of Biological Chemistry. – 2002. – V. 277. – № 32. – pp. 29116-29124.
147. Hayes, B.J. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges / B.J. Hayes, P.J. Bowman, A.J. Chamberlain, M.E. Goddard // Journal Dairy Science. – 2009.– V. 92. – pp. 433-443.
148. Hughes, R. p53 and Sp1 Associated RNAs Act as Non-coding Transcriptional Regulators at Homologous Loci / Hughes Rachel //: диссертация магистра философских наук. – 2016. – P. 100.
149. Ibtisham, F. Genomic selection and its application in animal breeding / F. Ibtisham, L. Zhang, M. Xiao, L. An, M.B. Ramzan, A. Nawab, Y. Zhao, G. Li, Y.M. Xu // The Thai Journal of Veterinary Medicine. – 2017. – V. 47. – №. 3. – pp. 301-310.
150. Jan, A. Transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*): a culprit gene in Type 2 Diabetes Mellitus / A. Jan, H. Jan, Z. Ullah // Diabetes mellitus. – 2021. – V. 24. – № 4. – pp. 371-376.

151. Jangam, D. Transposable element domestication as an adaptation to evolutionary conflicts / D. Jangam, C. Feschotte, E. Betrán // *Trends in Genetics*. – 2017. – V. 33. – №. 11. – pp. 817-831.
152. Jiang, Y. The sheep genome illuminates biology of the rumen and lipid metabolism / Y. Jiang, M. Xie, W. Chen, R. Talbot, J.F. Maddox, T. Faraut et al. // *Science*. – 2014. – V. 344. – №. 6188. – pp. 1168-1173.
153. Jung, J.H. Inhibition of CNOT2 induces apoptosis via MID1IP1 in colorectal cancer cells by activating p53 / J.H. Jung, D. Lee, HM Ko, HJ Jang // *Biomolecules*. – 2021. – T. 11. – №. 10. – C. 1492.
154. Kampinga, H.H. The HSP70 chaperone machinery: J proteins as drivers of functional specificity / H.H. Kampinga, E.A. Craig // *Nature reviews Molecular cell biology*. – 2010. – V. 11. – №. 8. – pp. 579-592.
155. Kang, S. Simultaneous disruption of mouse *ASIC1a*, *ASIC2* and *ASIC3* genes enhances cutaneous mechanosensitivity / S. Kang, J.H. Jang, M.P. Price, M. Gautam, C.J. Benson, H. Gong, M.J. Welsh, T.J. Brennan // *PloS one*. – 2012. – V. 7. – №. 4. – P. e35225
156. Kara, M. A role for *MOSPD1* in mesenchymal stem cell proliferation and differentiation / M. Kara, R.A. Axton, M. Jackson, S. Ghaffari, K. Buerger, A.J. Watt, A.H. Taylor, B. Orr, W.R. Hardy, B. Peault, L.M. Forrester // *Stem Cells*. – 2015. – V. 33. – №. 10. – pp. 3077-3086.
157. Kaseja, K. Genome-wide association study of health and production traits in meat sheep / K. Kaseja, S. Mucha, J. Yates, E. Smith, G. Banos, J. Conington // *Animal*. – 2023. – P. 100968.
158. Katoh, T. Selective stabilization of mammalian microRNAs by 3' adenylation mediated by the cytoplasmic poly (A) polymerase GLD-2 / T. Katoh, Y. Sakaguchi, K. Miyauchi, T. Suzuki, S. Kashiwabara, T. Baba, T. Suzuki // *Genes & development*. – 2009. – V. 23. – №. 4. – pp. 433-438.
159. Kijas, J.W. A genome wide survey of SNP variation reveals the genetic structure of sheep breeds / J.W. Kijas, D. Townley, B.P. Dalrymple, M.P. Heaton,

J.F. Maddox, A. McGrath, P. Wilson et al. // PLoS ONE. – 2009. – V. 4. – №. 3. – P. e4668.

160. Kijas, J.W. Evidence for multiple alleles effecting muscling and fatness at the Ovine *GDF8* locus / J.W. Kijas, R. McCulloch, J.E. Edwards, V.H. Oddy, S.H. Lee, J. van der Werf // BMC Genetics. – 2007. – V. 8. – № 80. – pp. 1-11.

161. Kim, H. Olfactory receptor *OR7A17* expression correlates with all-trans retinoic acid (ATRA)-induced suppression of proliferation in human keratinocyte cells / H. Kim, S.H. Park, S.W. Oh, K. Kwon, S.J. Park, E. Yu, S. Yang, J.Y. Park, S. Choi, S. Yang, S.B. Han, M. Song, J.Y. Cho, J. Lee // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – V. 22. – №. 22. – P. 12304.

162. Kim, K.S. Transcriptomic analysis of the bitter taste receptor-mediated glucagon-like peptide-1 stimulation effect of quinine / K.S. Kim, N.H. Cha, K.W. Kim, M.H. Shin, K.H. Kim, I.S. Lee, W.S. Chung, M.Y. Song, H.J. Jang // Biochip Journal. – 2013. – V. 7. – pp. 386-392.

163. Kim, K.T. Association between regulating synaptic membrane exocytosis 2 gene polymorphisms and degenerative lumbar scoliosis / K.T. Kim, J.S. Lee, B.W. Lee, H. Seok, H.S. Jeon, J.H. Kim, J.H. Chung // Biomedical Reports. – 2013. – V.1. – № 4. – pp. 619–623.

164. Kim, M. Genome-wide association study for the free amino acid and nucleotide components of breast meat in an F2 crossbred chicken population / M. Kim, E. Cho, J.P. Munyaneza, T.K. Ediriweera, J. Cha, D. Jin, S. Cho, J.H. Lee // Journal of Animal Science and Technology. – 2023. – V. 65. – № 1. – pp. 57-68.

165. Krivoruchko, A. A Genome-Wide Search for Candidate Genes of Meat Production in Jalgin Merino Considering Known Productivity Genes / A. Krivoruchko, A. Surov, A. Skokova, A. Kanibolotskaya, **T. Egorova (Saprikina)**, M. Kukharuk, O. Yatsyk // Genes. – 2022. – V. 8. – №. 13. – P. 1337.

166. Krivoruchko, A. Genome wide associations study of single nucleotide polymorphisms with productivity parameters in Jalgin merino for identification of new candidate genes / A. Krivoruchko, **T. Egorova (Saprikina)**, O. Yatsyk, N.

Golovanova, A. Kvochko, A. Sermyagin // *Gene Reports*. – 2021. – V. 23. – P. 101065.

167. Kusch, V. Munc13-3 is required for the developmental localization of Ca²⁺ channels to active zones and the nanopositioning of Cav2. 1 near release sensors / V. Kusch, G. Bornschein, D. Loreth, J. Bank, J. Jordan, D. Baur, M. Watanabe, A. Kulik, M. Heckmann, J. Eilers, H. Schmidt // *Cell Reports*. – 2018. – V. 22. – №. 8. – pp. 1965-1973.

168. Lee, H.L. Functional genetic variant of WW domain-containing oxidoreductase (*WWOX*) gene is associated with hepatocellular carcinoma risk / H.L. Lee, H.L. Cheng, Y.F. Liu, M.C. Chou, S.F. Yang, Y.E. Chou // *PloS one*. – 2017. – V. 12. – №. 4. – P. e0176141.

169. Lefranc, M.P. Immunoglobulin and T cell receptor genes: IMGT® and the birth and rise of immunoinformatics / M.P. Lefranc // *Frontiers in immunology*. – 2014. – V. 5. – P. 22.

170. Lefranc, M.P. Nomenclature of the human immunoglobulin lambda (IGL) genes / M.P. Lefranc // *Experimental and clinical immunogenetics*. – 2001. – V. 18. – №. 4. – pp. 242-254.

171. Lei, L. Expression and Characterization of the Spats1 Gene and Its Response to E2/MT Treatment in the Chinese Soft-Shelled Turtle (*Pelodiscus sinensis*) / L. Lei, J. Zhu, C. Chen, Y. Wang, X. Hong, X. Liu, L. Yu, C. Wei, H. Chen, Y. Liu, R. Li, W. Li, X. Zhu // *Animals*. – 2022. – V. 12. – №. 14. – P. 1858.

172. Lenoir, T. The emergence and diffusion of DNA microarray technology / T. Lenoir, E. Giannella // *Journal of biomedical discovery and collaboration*. – 2006. – V. 11. – №. 1. – pp. 1-39.

173. León-Mateos, L. Global Gene Expression Characterization of Circulating Tumor Cells in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients / L. León-Mateos, A. Abalo, H. Casas, U. Anido, O. Rapado-González, M. Vieito, M. Suárez-Cunqueiro, A. Gómez-Tato, M. Abal, R. López-López, L. Muínelo-Romay // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – V. 9. – №. 7. – P. 2066.

174. Li, G. Genome-Wide Analysis of lncRNA and mRNA Expression in the Uterus of Laying Hens during Aging / G. Li, X. Yang, J. Li, B. Zhang // *Genes*. – 2023. – V. 14. – № 3. – P. 639.

175. Li, J. Genetic effects of *PRNP* gene insertion/deletion (indel) on phenotypic traits in sheep / J. Li, S. Erdenee, S. Zhang, Z. Wei, M. Zhang, Y. Jin et al. // *Prion*. – 2018. – V. 12. – №. 1. – pp. 42–53.

176. Li, M. Identification of antiviral roles for the exon–junction complex and nonsense-mediated decay in flaviviral infection / M. Li, J.R. Johnson, B. Truong, G. Kim, N. Weinbren, M. Dittmar, P.S. Shah, J. Von Dollen, B.W. Newton, G.M. Jang, N.J. Krogan, S. Cherry, H. Ramage // *Nature microbiology*. – 2019. – V. 4. – №. 6. – pp. 985-995.

177. Li, R. Circ_0002984 induces proliferation, migration and inflammation response of VSMCs induced by ox-LDL through miR-326-3p/VAMP3 axis in atherosclerosis / R. Li, Q. Jiang, Y. Zheng // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2021. – V. 25. – №. 16. – pp. 8028-8038.

178. Li, X. Pseudouridine: the fifth RNA nucleotide with renewed interests / X. Li, S. Ma, C. Yi // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2016. – V. 33. – pp. 108-116.

179. Li, Z.D. Exploring the genomic patterns in human and mouse cerebellums via single-cell sequencing and machine learning method / Z.D. Li, D. Wang, H.P. Liao, S.Q. Zhang, W. Guo, L. Chen, L. Lu, T. Huang, Y.D. Cai // *Frontiers in Genetics*. – 2022. – V. 13. – P. 857851.

180. Lin, S.H. Genetic exploration of the role of acid-sensing ion channels / S.H. Lin, W.H. Sun, C.C. Chen // *Neuropharmacology*. – 2015. – V. 94. – pp. 99-118.

181. Lin, X. *PPM1A* functions as a Smad phosphatase to terminate TGF β signaling / X. Lin, X. Duan, Y.Y. Liang, Y. Su, K.H. Wrighton, J. Long, M. Hu, C.M. Davis, J. Wang, F.C. Brunicardi, Y. Shi, Y.G. Chen, A. Meng, X.H. Feng // *Cell*. – 2006. – V. 125. – №. 5. – pp. 915-928.

182. Liu, J. Bioinformatic exploration of *OLFML2B* overexpression in gastric cancer base on multiple analyzing tools / J. Liu, Z. Liu, X. Zhang, T. Gong, D. Yao // *BMC cancer*. – 2019. – V. 19. – №. 1. – pp. 1-10.

183. Liu, M. The ubiquitin ligase Siah1 controls *ELL2* stability and formation of super elongation complexes to modulate gene transcription / M. Liu, J. Hsu, C. Chan, Z. Li, Q. Zhou // *Molecular Cell*. – 2012. – V. 46 – № 3. - pp. 325–334.

184. Lu, Z. Genome-Wide Association Study of Body Weight Traits in Chinese Fine-Wool Sheep / Z. Lu, Y. Yue, C. Yuan, J. Liu, Z. Chen, C. Niu, X. Sun, S. Zhu, H. Zhao, T. Guo, B. Yang // *Animals*. – 2020. – V. 10. – №. 1. – pp. 1-11.

185. Lv, Z. Role of RHO family interacting cell polarization regulators (RIPORs) in health and disease: Recent advances and prospects / Z. Lv, Y. Ding, W. Cao, S. Wang, K. Gao // *International Journal of Biological Sciences*. – 2022. – V. 18. – №. 2. – P. 800.

186. Ma, Y. STS-BN: An efficient Bayesian network method for detecting causal SNPs / Y. Ma, B. Fa, X. Yuan, Y. Zhang, Z. Yu // *Frontiers in Genetics*. – 2022. – V. 13. – P. 942464.

187. Maillard, P. Molecular and clinical descriptions of patients with GABAA receptor gene variants (*GABRA1*, *GABRB2*, *GABRB3*, *GABRG2*): A cohort study, review of literature, and genotype–phenotype correlation / P.Y. Maillard, S. Baer, E. Schaefer, B. Desnous, N. Villeneuve, A. Lepine, A. Fabre, C. Lacoste, S. El Chehadeh, A. Piton, L. Frances Porter, C. Perriard, M.T. Abi Warde, M.A. Spitz, V. Laugel, G. Lesca, A. Putoux, D. Ville, C. Mignot, D. Heron, R. Nabbout, G. Barcia, M. Rio, A. Roubertie, P. Meyer, V. Paquis-Flucklinger, O. Patat, J. Lefranc, M. Gerard, E. Consortium, J. de Bellescize, L. Villard, A. De Saint Martin, M. Milh // *Epilepsia*. – 2022. – T. 63. – №. 10. – pp. 2519-2533.

188. Markadieu, N. Physiology and pathophysiology of *SLC12A1/2* transporters / N. Markadieu, E. Delpire // *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. – 2014. – V. 466. – pp. 91-105.

189. Masterson, L. Gene expression differences predict treatment outcome of merkel cell carcinoma patients / L. Masterson, B.J. Thibodeau, L.E. Fortier, T.J. Geddes, B.L. Pruetz, R. Malhotra, R. Keidan, G.D. Wilson // *Journal of Skin Cancer*. – 2014. – V. 2014. – pp. 1-10.

190. Mechaussier, S. Loss of function of *RIMS2* causes a syndromic congenital cone-rod synaptic disease with neurodevelopmental and pancreatic involvement / S. Mechaussier, B. Almoallen, C. Zeitz, K. Van Schil, J. Laila, V.D. Jo, D.R. Alfredo, C. Christel, P. Olivier, P. Michel // *The American Journal of Human Genetics*. – 2020. – V. 106. – №. 6. – pp. 859-871.

191. Meijer, H.A. DEAD-box helicase eIF4A2 inhibits CNOT7 deadenylation activity / H.A. Meijer, T. Schmidt, S.L. Gillen, C. Langlais, R. Jukes-Jones, C.H. de Moor, K. Cain, A. Wilczynska, M. Bushell // *Nucleic Acids Research*. – 2019. – T. 47. – №. 15. – C. 8224-8238.

192. Meuwissen, T. Genomic selection: A paradigm shift in animal breeding / T. Meuwissen, B. Hayes, M. Goddard // *Animal frontiers*. – 2016. – V. 6. – №. 1. – pp. 6-14.

193. Mohammadabadi, M. Key genes regulating skeletal muscle development and growth in farm animals / M. Mohammadabadi, F. Bordbar, J. Jensen, M. Du, W. Guo // *Animals*. – 2021. – V. 11. – №. 3. – pp. 1–25.

194. Moreira, C.G. Biometric parameters of adult and growing Pêga donkeys / C.G. Moreira, M.L. Menezes, T.R. Nunes, T.P. Mota, J.C. de Carvalho Balieiro, C.A. de Araujo Oliveira, R.A. Brandi // *Revista Brasileira de Zootecnia*. – 2019. – V. 48. – pp. 1-12.

195. Mousa, M. Genome-wide association study of hospitalized COVID-19 patients in the United Arab Emirates / M. Mousa, H. Vurivi, H. Kannout, M. Uddin, N. Alkaabi, B. Mahboub, G.K. Tay, H.S. Alsafar // *EBioMedicine*. – 2021. – V. 74. – pp. 1-13.

196. Nanuwong, N. Length biased beta-pareto distribution and its structural properties with application / N. Nanuwong, W. Bodhisuwan // *Journal of Mathematics and Statistics*. – 2014. – V. 10. – №. 1. – pp. 49-57.

197. Ndzinu, J.K. eIF4A2 is a host factor required for efficient HIV-1 replication / J.K. Ndzinu, H. Takeuchi, H. Saito, T. Yoshida, S. Yamaoka // *Microbes and Infection*. – 2018. – V. 20. – №. 6. – pp. 346-352.
198. Nester, C.M. Atypical aHUS: state of the art / C.M. Nester, T. Barbour, S.R. de Cordoba, M.A. Dragon-Durey, V. Fremeaux-Bacchi, T.H. Goodship, D. Kavanagh, M. Noris, M. Pickering, P. Sanchez-Corral, C. Skerkai, P. Zipfel, R.J.H. Smith // *Molecular immunology*. – 2015. – V. 67. – №. 1. – pp. 31-42.
199. Niceta, M. Delineation of the clinical profile of CNOT2 haploinsufficiency and overview of the IDNADFS phenotype / M. Niceta, S. Pizzi, F. Inzana, A. Peron, S. Bakhtiari, M. Nizon, J. Levy, C. Mancini, B. Cogné, F.C. Radio, E. Agolini, D. Cocciadiferro, A. Novelli, M.A. Salih, M.P. Recalcati, R. Arancio, M. Besnard, A.-C. Tabet, M.C. Kruer, M. Priolo, B. Dallapiccola, M. Tartaglia // *Clinical Genetics*. – 2023. – V. 103. – №. 2. – pp. 156-166.
200. Nilius, B. Mammalian transient receptor potential (TRP) cation channels / B. Nilius, V. Flockerzi // Berlin, Germany: Springer, 2014. – V. 2. – pp. 15-51.
201. Nissinen, T.A. Muscle follistatin gene delivery increases muscle protein synthesis independent of periodical physical inactivity and fasting / T.A. Nissinen, J. Hentilä, V. Fachada, J.H. Lautaoja, A. Pasternack, O. Ritvos, R. Kivelä, J.J. Hulmi // *FASEB Journal*. – 2021. – V. 35. – №. 5. – pp. 1-15.
202. Noordermeer, S.M. The shieldin complex mediates 53BP1-dependent DNA repair / S.M. Noordermeer, S. Adam, D. Setiাপutra, M. Barazas, S.J. Pettitt, A.K. Ling, M. Olivieri, A. Álvarez-Quilón, N. Moatti, M. Zimmermann, S. Annunziato, D.B. Krastev, F. Song, I. Brandsma, J. Frankum, R. Brough, A. Sherker, S. Landry, R.K. Szilard, M.M. Munro, A. McEwan, T.G. de Rugy, Z.Y. Lin, T. Hart, J. Moffat, A.C. Gingras, A. Martin, H. van Attikum, J. Jonkers, C.J. Lord, S. Rottenberg, D. Durocher // *Nature*. – 2018. – V. 560. – №. 7716. – pp. 117-121.
203. Novinec, M. Recombinant human SMOCs produced by in vitro refolding: calcium-binding properties and interactions with serum proteins / M.

Novinec, L. Kovacic, N. Skrlj, V. Turk, B. Lenarcic // Protein expression and purification. – 2008. – V. 62. – №. 1. – pp. 75-82.

204. Odeh, H. Mutations in *Grxcr1* are the basis for inner ear dysfunction in the pirouette mouse / H. Odeh, K.L. Hunker, I.A. Belyantseva, H. Azaiez, M.R. Avenarius, L. Zheng, L.M. Peters, L.H. Gagnon, N. Hagiwara, M.J. Skynner, M.H. Brilliant, N.D. Allen, S. Riazuddin, K.R. Johnson, Y. Raphael, H. Najmabadi, T.B. Friedman, J.R. Bartles, R.J.H. Smith, D.C. Kohrman // *The American Journal of Human Genetics*. – 2010. – V. 86. – №. 2. – pp. 148-160.

205. Ohbayashi, N. Melanoregulin regulates retrograde melanosome transport through interaction with the RILP–p150Glued complex in melanocytes / N. Ohbayashi, Y. Maruta, M. Ishida, M. Fukuda // *Journal of cell science*. – 2012. – V. 125. – №. 6. – pp. 1508-1518.

206. Ondybayeva, S. Using of DNA-chip technology in a selection / S. Ondybayeva, T. Yechshzhanov // *Биотехнология XXI века: Сборник научных трудов Международного научного форума, Астана, Казахстан, 18-20 апреля 2013 года*. – Астана: Евразийский университет имени Л.Н. Гумилева, 2013. – С. 1-3.

207. Ouyang, S. Research Advances in the Role of Keratins in Gastrointestinal Cancer / S. Ouyang, W. Kang // *Chinese Medical Sciences Journal*. – 2022. – V. 37. – №. 1. – pp. 73-78.

208. Oyama, T. Mastermind-like 1 (MamL1) and mastermind-like 3 (MamL3) are essential for Notch signaling in vivo / T. Oyama, K. Harigaya, N. Sasaki, Y. Okamura, H. Kokubo, Y. Saga, K. Hozumi, A. Suganami, Y. Tamura, T. Nagase, H. Koga, M. Nishimura, R. Sakamoto, M. Sato, N. Yoshida, M. Kitagawa // *Development*. – 2011. – V. 138. – №. 23. – pp. 5235-5246.

209. Öztürk, Ö. Ellis-van Creveld syndrome novel pathogenic variant in the *EVC2* gene a patient from Turkey / Ö. Öztürk, H. Bağış, S. Bolu, M.Ö. Çevik // *Clinical Case Reports*. – 2021. – V. 9. – №. 4. – pp. 1973-1976.

210. Park, S.J. Interaction of mesenchymal stem cells with fibroblast-like synoviocytes via cadherin-11 promotes angiogenesis by enhanced secretion of

placental growth factor / S.J. Park, K.J. Kim, W.U. Kim, C.S. Cho // *The Journal of Immunology*. – 2014. – V. 192. – №. 7. – pp. 3003-3010.

211. Pasandideh, M. A genome scan for quantitative trait loci affecting average daily gain and Kleiber ratio in Baluchi Sheep / M. Pasandideh, G. Rahimi-Mianji, M. Gholizadeh // *Journal of genetics*. – 2018. – V. 97. – pp. 493-503.

212. Pasanen, P. Genetics of dementia in a Finnish cohort / P. Pasanen, L. Myllykangas, M. Pöyhönen, A. Kiviharju, M. Siitonen, J. Hardy, J. Bras, A. Paetau, P.J. Tienari, R. Guerreiro, A. Verkkoniemi-Ahola // *European Journal of Human Genetics*. – 2018. – V. 26. – №. 6. – pp. 827-837.

213. Posbergh, C.J. All sheeps and sizes: a genetic investigation of mature body size across sheep breeds reveals a polygenic nature / C.J. Posbergh, H.J. Huson // *Animal Genetics*. – 2021. – V. 52. – №. 1. – pp. 99–107.

214. Prevost, M. Quantitative fragmentome mapping reveals novel, domain-specific partners for the modular protein RepoMan (recruits PP1 onto mitotic chromatin at anaphase) / M. Prevost, D. Chamousset, I. Nasa, E. Freele, N. Morrice, G. Moorhead, L. Trinkle-Mulcahy // *Molecular & Cellular Proteomics*. – 2013. – V. 12. – №. 5. – pp. 1468-1486.

215. Ptacek, M. Analysis of multivariate relations among birth weight, survivability traits, growth performance, and some important factors in Suffolk lambs / M. Ptacek, J. Duchacek, L. Stadnik, J. Hakl, M. Fantova // *Archives Animal Breeding*. – 2017. – V. 60. – №. 2. – pp. 43-50.

216. Purcell, S. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / S. Purcell, B. Neale, K. Todd-Brown, L. Thomas, M.A.R. Ferreira, D. Bender, J. Maller, P. Sklar, P.I.W. de Bakker, M.J. Daly, P.C. Sham // *The American Journal of Human Genetics*. – 2007. – V. 81. – pp. 559–575.

217. Ricciarelli, R. Phosphodiesterase 4D: an enzyme to remember / R. Ricciarelli, E. Fedele // *British Journal of Pharmacology*. – 2015. – V. 172. – №. 20. – pp. 4785-4789.

218. Rohozinski J. Lineage-independent retrotransposition of *UTP14* associated with male fertility has occurred multiple times throughout mammalian evolution / J. Rohozinski // Royal Society Open Science. – 2017. – V. 4. – № 12. – pp. 1-16.
219. Rothschild, M.F. Approaches and challenges in measuring genetic diversity in pigs / M.F. Rothschild // Archivos de zootecnia. – 2003. – V. 52. – №. 198. – pp. 129-135.
220. Rothschild, M.F. Marker-assisted selection for aquaculture species / M.F. Rothschild, A. Ruvinsky // Aquaculture genome technologies. – 2007. – V. 12. – pp. 201-215.
221. Rupp, R. Genomic application in sheep and goat breeding / R. Rupp, S. Mucha, H. Larroque, J. McEwan, J. Conington // Animal Frontiers. – 2016. – V. 6. – №. 1. – pp. 39-44.
222. Saleem, M. Emerging roles of *SOX6* in the renal and cardiovascular system / M. Saleem, P. Barturen-Larrea, J.A. Gomez // Physiological Reports. – 2020. – V. 8. – № 22. – P. e14604.
223. Santos, P. Transcriptional and epigenetic regulation of B cell development / P. Santos, F. Arumemi, K.S. Park, L. Borghesi, C. Milcarek // Immunologic research. – 2011. – V. 50. – № 2. – pp. 105-112.
224. Selvaraj, S. Impact of gene mutation in the development of Parkinson's disease / S. Selvaraj, S. Piramanayagam // Genes & diseases. – 2019. – V. 6. – №. 2. – pp. 120-128.
225. Selvarajan, S. Insilico Functional Annotation of Hypothetical ORFs in Human Chromosome2 / S. Selvarajan, P. Shanmughavel // South American Journal of Academic Research. – 2016. – Special Edition. – pp. 1-9.
226. Setiaputra, D. Shieldin - the protector of DNA ends / D. Setiaputra, D. Durocher // EMBO reports. – 2019. – V. 20. – № 5. – P. e47560.
227. Sharma, A. Stories and Challenges of Genome Wide Association Studies in Livestock - A Review / A. Sharma, J.S. Lee, C.G. Dang, P. Sudrajad, H.C.

Kim, S.H. Yeon, H.S. Kang, S.-H. Lee // Asian-Australasian Journal of Animal Sciences. – 2015. – V. 28. – №. 10. – pp. 1371-1379.

228. Sherwood, T.W. Heteromeric acid-sensing ion channels (ASICs) composed of ASIC2b and ASIC1a display novel channel properties and contribute to acidosis-induced neuronal death / T.W. Sherwood, K.G. Lee, M.G. Gormley, C.C. Askwith // Journal of Neuroscience. – 2011. – V. 31. – №. 26. – pp. 9723-9734.

229. Shi, W. BRE plays an essential role in preventing replicative and DNA damage-induced premature senescence / W. Shi, M.K. Tang, Y. Yao, C. Tang, Y.L. Chui, K.K.H. Lee // Scientific Reports. – 2016. – V. 6. – № 1. – pp. 23506-23519.

230. Shumbusho, F. Economic evaluation of genomic selection in small ruminants: a sheep meat breeding program / F. Shumbusho, J. Raoul, J.M. Astruc, I. Palhiere, S. Lemarie, A. Fugerey-Scarbel, J.M. Elsen // Animal. – 2016. – V. 10. – №. 6. – pp. 1033-1041.

231. Singer, A.G. Interfacial kinetic and binding properties of the complete set of human and mouse groups I, II, V, X, and XII secreted phospholipases A2 / A.G. Singer, F. Ghomashchi, C.L. Calvez, J. Bollinger, S. Bezzine, M. Rouault, M. Sadilek, E. Nguyen, M. Lazdunski, G. Lambeau, M.H. Gelb // Journal of Biological Chemistry. – 2002. – V. 277. – № 50. – pp. 48535-48549.

232. Spiller, M.P. The myostatin gene is a downstream target gene of basic helix-loop-helix transcription factor *MyoD* / M.P. Spiller, R. Kambadur, F. Jeanplong, M. Thomas, J.K. Martyn, J.J. Bass, M. Sharma // Molecular and cellular biology. – 2002. – V. 22. – № 20. – pp. 7066–7082.

233. Sreekumar, R. The ZEB2-dependent EMT transcriptional programme drives therapy resistance by activating nucleotide excision repair genes *ERCC1* and *ERCC4* in colorectal cancer / R. Sreekumar, H. Al-Saihati, M. Emaduddin, K. Moutasim, M. Mellone, A. Patel, S. Kilic, M. Cetin, S. Erdemir, M.S. Navio, M.A. Lopez, N. Curtis, T. Yagci, J.N. Primrose, B.D. Price, G. Berx, G.J. Thomas, E. Tulchinsky, A. Mirnezami, A.E. Sayan // Molecular Oncology. – 2021. – V. 15. – №. 8. – pp. 2065-2083.

234. Takeda, H. Demonstrating polymorphic miRNA-mediated gene regulation in vivo: Application to the g+6223G→A mutation of Texel sheep / H. Takeda, C. Charlier, F. Farnir, M. Georges // *RNA*. – 2010. – V. 16. – № 9. – pp. 1854–1863.
235. Tao, L. Genome-wide association study and inbreeding depression on body size traits in Qira black sheep (*Ovis aries*) / L. Tao, Y.F. Liu, H. Zhang, H.Z. Li, F.P. Zhao, F.Y. Wang, R.S. Zhang, R.Di, M.X. Chu // *Animal Genetics*. – 2021. – V. 52. – №. 4. – pp. 560-564.
236. Tao, L. Genome-wide association study of body weight and conformation traits in neonatal sheep / L. Tao, X.Y. He, L.X. Pan, J.W. Wang, S.Q. Gan, M.X. Chu // *Animal Genetics*. – 2020. – V. 51. – №. 2. – pp. 336-340.
237. Tellam, R.L. Genes contributing to genetic variation of muscling in sheep / R.L. Tellam, N.E. Cockett, T. Vuocolo, C.A. Bidwell // *Frontiers in Genetics*. – 2012. – V. 3. – pp. 1–14.
238. Terashima, M. Functional Analyses of Mutations in Receptor Tyrosine Kinase Genes in Non–Small Cell Lung Cancer: Double-Edged Sword of DDR2 / M. Terashima, Y. Togashi, K. Sato, H. Mizuuchi, K. Sakai, K. Suda; Yu Nakamura, E. Banno, H. Hayashi, M.A. De Velasco, Y. Fujita, S. Tomida, T. Mitsudomi, K. Nishio // *Clinical Cancer Research*. – 2016. – V. 22. – №. 14. – pp. 3663-3671.
239. The International Sheep Genomics Consortium. The sheep genome reference sequence: a work in progress / The International Sheep Genomics Consortium, A.L. Archibald, N.E. Cockett, B.P. Dalrymple, T. Faraut, J.W. Kijas, J.F Maddox, J.C. McEwan, V. Hutton Oddy, H.W. Raadsma, C. Wade, J. Wang, W. Wang, X. Xun // *Animal genetics*. – 2010. – V. 41. – №. 5. – pp. 449-453.
240. Tomarev. S.I. Olfactomedin domain-containing proteins: possible mechanisms of action and functions in normal development and pathology / S.I. Tomarev, N. Nakaya // *Molecular neurobiology*. – 2009. – V. 40. – pp. 122-138.
241. Tsartsianidou, V. A comprehensive genome-wide scan detects genomic regions related to local adaptation and climate resilience in Mediterranean domestic sheep / V. Tsartsianidou, E. Sánchez-Molano, V.V. Kapsona, Z. Basdagianni, D.

Chatziplis, G. Arsenos, A. Triantafyllidis, G. Banos // *Genetics Selection Evolution*. – 2021. – V. 53. – №. 1. – pp. 1-17.

242. Tuersuntuoheti, M. Exploring the growth trait molecular markers in two sheep breeds based on Genome-wide association analysis / M. Tuersuntuoheti, J. Zhang, W. Zhou, C. Zhang, C. Liu, Q. Chang, S. Liu // *Plos one*. – 2023. – V. 18. – №. 3. – P. e0283383.

243. Uchida, F. Overexpression of CDCA2 in human squamous cell carcinoma: correlation with prevention of G1 phase arrest and apoptosis / F. Uchida, K. Uzawa, A. Kasamatsu, H. Takatori, Y. Sakamoto, K. Ogawara, M. Shiiba, H. Bukawa, H. Tanzawa // *PloS one*. – 2013. – V. 8. – №. 2. – P. e56381.

244. Uehara, T. *CNOT2* as the critical gene for phenotypes of 12q15 microdeletion syndrome / T. Uehara, T. Takenouchi, Y. Yamaguchi, Y. Daimon, H. Suzuki, Y. Sakaguchi, K. Kosaki // *American Journal of Medical Genetics Part A*. – 2019. – V. 179. – №. 4. – pp. 659-662.

245. Ulitsky, I. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms / I. Ulitsky, D.P. Bartel // *Cell*. – 2013. – V. 154. – №. 1. – pp. 26-46.

246. Vagnarelli, P. Repo-man at the intersection of chromatin remodelling, DNA repair, nuclear envelope organization, and cancer progression / P. Vagnarelli // *Cancer Biology and the Nuclear Envelope: Recent Advances May Elucidate Past Paradoxes*. – 2014. – V. 773. – pp. 401-414.

247. Varshney, R.K. Genomics-assisted breeding for crop improvement / R.K. Varshney, A. Graner, M.E. Sorrells // *Trends in plant science*. – 2005. – V. 10. – №. 12. – pp. 621-630.

248. Wakchaure, R. Marker assisted selection (MAS) in animal breeding: a review / R. Wakchaure, S. Ganguly, P.K. Praveen, A. Kumar, S. Sharma, T. Mahajan // *Journal Drug Metabolism & Toxicology*. – 2015. – V. 6. – №. 5. – pp. 1-4.

249. Wang, J. Unearthing LTR retrotransposon gag genes co-opted in the deep evolution of eukaryotes / J. Wang, G.Z. Han // *Molecular Biology and Evolution*. – 2021. – V. 38. – №. 8. – pp. 3267-3278.

250. Wang, T. Prolyl 4-hydroxylase subunit $\alpha 3$ presents a cancer promotive function in head and neck squamous cell carcinoma via regulating epithelial-mesenchymal transition / T. Wang, Y.-X. Wang, Y.-Q. Dong, Y.-L. Yu, K. Ma // Archives of Oral Biology. – 2020. – V. 113. – P. 104711.

251. Wang, X. Endoplasmic reticulum stress induces miR-706, a pro-cell death microRNA, in a protein kinase RNA-like ER kinase (PERK) and activating transcription factor 4 (ATF4) dependent manner / X. Wang, Y. Han, G. Hu, J. Guo, H. Chen // Cell Journal (Yakhteh). – 2020. – V. 22. – №. 3. – pp. 394-400.

252. Wang, Y. SPARC-related modular calcium binding 1 regulates aortic valve calcification by disrupting BMPR-II/p-p38 signalling / Y. Wang, J. Gu, A. Du, S. Zhang, M. Deng, R. Zhao, Y. Lu, Y. Ji, Y. Shao, W. Sun, X. Kong // Cardiovascular Research. – 2022. – V. 118. – №. 3. – pp. 913-928.

253. Warmack, R.A. Human Protein-l-isoaspartate O-Methyltransferase Domain-Containing Protein 1 (PCMTD1) Associates with Cullin-RING Ligase Proteins / R.A. Warmack, E.Z. Pang, E. Peluso, J.D. Lowenson, J.Y. Ong, J.Z. Torres, S.G. Clarke // Biochemistry. – 2022. – V. 61. – №. 10. – pp. 879-894.

254. Weller, J.I. Invited review: A perspective on the future of genomic selection in dairy cattle / J.I. Weller, E. Ezra, M. Ron // Journal of Dairy Science. – 2017. – V. 100. – №. 11. – pp. 8633-8644.

255. Wu, X.S. Melanoregulin regulates a shedding mechanism that drives melanosome transfer from melanocytes to keratinocytes / X.S. Wu, A. Masedunskas, R. Weigert, N.G. Copeland, N.A. Jenkins, J.A. Hammer // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2012. – V. 109. – №. 31. – pp. E2101-E2109.

256. Xiao, L., *BRE* facilitates skeletal muscle regeneration by promoting satellite cell motility and differentiation / L. Xiao, K.K.H. Lee // Biology Open. – 2016. – V. 5. – №. 2. – pp. 100-111.

257. Xu, L. Recurrent, activating variants in the receptor tyrosine kinase DDR2 cause Warburg-Cinotti syndrome / L. Xu, H. Jensen, J.J. Johnston, E. Di Maria, K. Kloth, I. Cristea, J.C. Sapp, T.N. Darling, L.A. Huryn, L. Tranebjærg, E. Cinotti, C. Kubisch, E. Rødahl, O. Bruland, L.G. Biesecker, G. Houge, C. Bredrup

// The American Journal of Human Genetics. – 2018. – V. 103. – №. 6. – pp. 976-983.

258. Xu, X. A signature based on glycosyltransferase genes provides a promising tool for the prediction of prognosis and immunotherapy responsiveness in ovarian cancer / X. Xu, Y. Wu, G. Jia, Q. Zhu, D. Li, K. Xie // Journal of Ovarian Research. – 2023. – V. 16. – №. 1. – pp. 1-21.

259. Yadav, V. Genomic selection and its application in livestock improvement / V. Yadav, N.P. Singh, S. Sharma, N. Lakhani, A.i Bhimte, A. Khare, S. Yousuf // Journal of Entomology and Zoology Studies. – 2018. – V. 6. – №. 3. – pp. 1838-1844.

260. Yang, A. *TENT2*, *TUT4*, and *TUT7* selectively regulate miRNA sequence and abundance / A. Yang, X. Bofill-De Ros, R. Stanton, T.J. Shao, P. Villanueva, S. Gu // Nature Communications. – 2022. – V. 13. – №. 1. – P. 5260.

261. Yang, W. Review on the development of genotyping methods for assessing farm animal diversity / W. Yang, X. Kang, Q. Yang, Y. Lin, M. Fang // Journal of animal science and biotechnology. – 2013. – V. 4. – №. 2. – pp. 1-6.

262. Yang, X. Delayed re-epithelialization in *Ppm1a* gene-deficient mice is mediated by enhanced activation of Smad2 / X. Yang, Y. Teng, N. Hou, X.i Fan, X. Cheng, J. Li, L. Wang, Y. Wang, X. Wu, X. Yang // Journal of Biological Chemistry. – 2011. – V. 286. – №. 49. – pp. 42267-42273.

263. Yee, S.W. Deorphaning a solute carrier 22 family member, *SLC22A15*, through functional genomic studies / S.W. Yee, D. Buitrago, A. Stecula, H.X. Ngo, H.C. Chien, L. Zou, M.L. Koleske, K.M. Giacomini // FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. – 2020. – V. 34. – №. 12. – pp. 15734.

264. Yeung, C.Y.C. *ARHGAP28* is a RhoGAP that inactivates RhoA and downregulates stress fibers / C.Y.C. Yeung, S.H. Taylor, R. Garva, D.F. Holmes, L.A. Zeef, R. Soininen, R.P. Boot-Handford, K.E. Kadler // PloS one. – 2014. – V. 9. – №. 9. – pp. 1-15.

265. Yilmaz, O. Genome-wide association studies of preweaning growth and in vivo carcass composition traits in Esme sheep / O. Yilmaz, M. Kizilaslan, Y. Arzik, S. Behrem, N. Ata, O. Karaca, C. Elmaci, I. Cemal // *Journal of Animal Breeding and Genetics*. – 2022. – V. 139. – №. 1. – pp. 26-39

266. Yu, C. The Dispensable Roles of X-Linked Ubl4a and Its Autosomal Counterpart Ubl4b in Spermatogenesis Represent a New Evolutionary Type of X-Derived Retrogenes / C. Yu, R. Diao, R. Khan, C. Deng, H. Ma, Z. Chang, X. Jiang, Q. Shi // *Frontiers in Genetics*. – 2021. – V. 12. – P. 1107.

267. Yu, S. A tale of non-canonical tails: gene regulation by post-transcriptional RNA tailing / S. Yu, V.N. Kim // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2020. – V. 21. – №. 9. – pp. 542-556.

268. Zeng, L.C. Elucidation of subfamily segregation and intramolecular coevolution of the olfactomedin-like proteins by comprehensive phylogenetic analysis and gene expression pattern assessment / L.C. Zeng, Z.G. Han, W.J. Ma // *FEBS Letters*. – 2005. – V. 579. – № 25. – pp. 5443-5453.

269. Zhang, H.T. Antidepressant-like profile and reduced sensitivity to rolipram in mice deficient in the *PDE4D* phosphodiesterase enzyme / H.T. Zhang, Y. Huang, S.-L.C. Jin, S.A. Frith, N. Suvarna, M. Conti, J.M O'Donnell // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – V. 27. – №. 4. – pp. 587-595.

270. Zhang, T. Genome-wide association studies revealed candidate genes for tail fat deposition and body size in the Hulun Buir sheep / T. Zhang, H. Gao, G. Sahana, Y. Zan, H. Fan, J. Liu, L. Shi, H. Wang, L. Du, L. Wang, F. Zhao // *Journal of Animal Breeding and Genetics*. – 2019. – V. 136. – № 5. – pp. 362–370.

271. Zhang, Y. An essential role of discoidin domain receptor 2 (*DDR2*) in osteoblast differentiation and chondrocyte maturation via modulation of Runx2 activation / Y. Zhang, J. Su, J. Yu, X. Bu, T. Ren, X. Liu, L. Yao // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2011a. – V. 26. – №. 3. – pp. 604-617.

272. Zhang, Y. Identification of a conserved anti-apoptotic protein that modulates the mitochondrial apoptosis pathway / Y. Zhang, E. Johansson, M.L.

Miller, R.U. Jänicke, D.J. Ferguson, D. Plas, J. Meller, M.W. Anderson // PLoS ONE. – 2011b. – V. 6. – №. 9. – P. e25284.

273. Zhang, Y.H. Identification of COVID-19 infection-related human genes based on a random walk model in a virus–human protein interaction network / Y.H. Zhang, T. Zeng, L. Chen, S.J. Ding, T. Huang, Y.D. Cai // BioMed research international. – 2020. – V. 2020. – pp. 1-7.

274. Zhang, Z. Advances in genomic selection in domestic animals / Z. Zhang, Q. Zhang, X.D. Ding // Chinese Science Bulletin. – 2011. – V. 56. – №. 25. – pp. 2655-2663.

275. Zheng, W. Identification and functional analysis of spermatogenesis-associated gene modules in azoospermia by weighted gene coexpression network analysis / W. Zheng, Z. Zou, S. Lin, X. Chen, F. Wang, X. Li, J. Dai // Journal of cellular biochemistry. – 2019. – V. 120. – №. 3. – pp. 3934-3944.