

ISSN 1817-7204 (Print)

ISSN 1817-7239 (Online)

УДК 636.32/.38.082.12

<https://doi.org/10.29235/1817-7204-2024-62-1-57-67>

Поступила в редакцию 23.11.2022

Received 23.11.2022

А. Ю. Криворучко^{1,2}, А. В. Скокова¹, О. А. Яцык^{1,2}, М. Ю. Кухарук²,
А. А. Лиховид², Н. И. Кизилова³

¹Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр, Михайловск, Российская Федерация

²Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Российская Федерация

³Ставропольский государственный аграрный университет, Ставрополь, Российская Федерация

ВЫЯВЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ И ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ ПОРОДНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ СЕВЕРОКАВКАЗСКИХ МЯСО-ШЕРСТНЫХ ОВЕЦ МЕТОДОМ ПОЛНОГЕНОМНОГО ПОИСКА АССОЦИАЦИЙ

Аннотация. Выполнен полногеномный поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с принадлежностью баранов к северокавказской мясо-шерстной породе. Для этого проведено генотипирование 275 голов овец российских пород с использованием ДНК-биочипов компании Illumina и детекцией 600 тыс. SNP. Группа «случай» была представлена животными северокавказской мясо-шерстной породы ($n = 55$), в группу «контроль» вошли животные таких пород, как карачаевская, романовская, джалгинский меринос и российский мясной меринос (по 55 голов каждой породы). В результате исследования было выявлено более 100 SNP с высокодостоверными различиями по частоте встречаемости ($-\log_{10}(p) > 7$) у овец северокавказской мясо-шерстной породы и пород сравнения. Для поиска генов-кандидатов породной принадлежности было отобрано 18 полиморфизмов с наиболее высокими показателями достоверности, локализованные на хромосомах 1, 10, 11, 15, 17. В пределах половины сантиморганы от них было обнаружено одиннадцать генов: *DEPDC1*, *RXFP2*, *EEF1A1*, *B3GLCT*, *FAM124A*, *FNDC3A*, *SLC25A5*, *CAMTA2*, *NLRP1*, *ALX4*, *TMEM132C*. Эти гены мы считаем перспективными для дальнейшего изучения с целью поиска структурных особенностей, связанных с фенотипом северокавказской мясо-шерстной породы. Выявленные нами SNP могут быть использованы для молекулярно-генетической экспертизы при оценке породной принадлежности животных.

Ключевые слова: овцы, идентификация породы, однонуклеотидный полиморфизм, ДНК-биочип, полногеномный поиск ассоциаций

Для цитирования: Выявление молекулярных маркеров и генов-кандидатов породной принадлежности северокавказских мясо-шерстных овец методом полногеномного поиска ассоциаций / А. Ю. Криворучко [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. аграр. навук. – 2024. – Т. 62, № 1. – С. 57–67. <https://doi.org/10.29235/1817-7204-2024-62-1-57-67>

Alexander Yu. Krivoruchko^{1,2}, Antonina V. Skokova¹, Olesya A. Yatsyk^{1,2}, Maxim Yu. Kuharuk²,
Andrey A. Likhovid², Natalia I. Kizilova³

¹North Caucasus Federal Agrarian Research Center, Mikhailovsk, Russian Federation

²North Caucasus Federal University, Stavropol, Russian Federation

³Stavropol State Agrarian University, Stavropol, Russian Federation

GENOME-WIDE SEARCH FOR ASSOCIATIONS METHOD FOR IDENTIFICATION OF MOLECULAR MARKERS AND CANDIDATE GENES OF BREED AFFILIATION OF SHEEP OF THE NORTH CAUCASIAN MEAT AND WOOL BREED

Abstract. To determine the loci associated with pedigree traits, a genome-wide search was conducted for associations of 275 heads of Russian sheep breeds genotyped using 600 thousand single nucleotide polymorphisms (SNPs). The studies were conducted according to the “case-control” type, where the “case” group is represented by animals of the North Caucasian meat and wool breed, the “control” included animals of other breeds (Karachay, Romanovskaya, Dzhalginsky merino and Russian meat merino). In this study, over 100 SNPs were identified with highly reliable differences in the frequency of occurrence in sheep of the North Caucasian meat and wool breed. For the subsequent analysis, 18 single nucleotides with the highest confidence indices localized on chromosomes were selected 1, 10, 11, 15, 17. As a result of a genome-wide study, significant SNP markers characteristic of the sheep breed under study, located directly in the genes or close to them, were determined. The conducted studies provide a set of new SNP markers and candidate genes associated with the breed characteristics of North Caucasian meat-wool sheep.

Keywords: sheep, breed identification, single nucleotide polymorphism, DNA biochip, genome-wide association search

For citation: Krivoruchko A. Yu., Skokova A. V., Yatsyk O. A., Kuharuk M. Yu., Likhovid A. A., Kizilova N. I. Genome-wide search for associations method for identification of molecular markers and candidate genes of breed affiliation of sheep of the North Caucasian meat and wool breed. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya agrarnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Agrarian series*, 2024, vol. 62, no. 1, pp. 57–67 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1817-7204-2024-62-1-57-67>

Введение. Представление о генетической структуре и биоразнообразии популяции является решающим параметром для осуществления успешной селекции и сохранения генетических ресурсов сельскохозяйственных животных [1]. Развитие молекулярной биологии и генетики привело к более широкому использованию молекулярно-генетических маркерных систем в животноводческой отрасли. Тестирование на основе ДНК может использоваться для улучшения продуктивных и племенных качеств животных, контроля над происхождением продуктов животноводства, установления достоверности происхождения [2]. С помощью геномных данных возможно определение породы и породного состава популяции животных, что особенно важно для овцеводческой отрасли России из-за большого количества имеющихся пород, адаптированных к различным условиям содержания и разным целям разведения [3].

Породность животного обычно подтверждается данными в родословной, и если по каким-либо причинам записанная в них информация неточная или неправильная, то это значительно снижает качество селекционно-племенной работы. В то время как использование генетических параметров при отнесении отдельных животных к целевой породе является одной из наиболее привлекательных возможностей для практического использования [4]. Выявление набора молекулярных маркеров, специфичных для породы, гарантирует потребителю, что он приобретает животных именно заявленной породы. Поэтому идентификация породной принадлежности овец на генетическом уровне с использованием новейших методов молекулярной биологии является актуальной задачей [5].

Определение породной принадлежности животных на основе знаний генетической структуры популяции проводилось с использованием групп крови, полиморфных белковых систем, полиморфизмов длин рестрикционных фрагментов и т. д. [6].

Наиболее часто используемыми при исследовании генетического разнообразия пород овец являются микросателлитные маркеры [7]. Однако анализ полиморфизма по микросателлитным локусам зачастую связан с рядом технических трудностей, а определить принадлежность к конкретной породе этим методом практически невозможно из-за большого количества аллелей даже внутри одной породы. Поэтому все более распространенными для оценки биоразнообразия становятся исследования генома с использованием однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в качестве молекулярных маркеров [8].

По сравнению с ранее используемыми маркерами, SNP обладают определенными преимуществами в силу более широкого охвата генома и низкой частоты ошибок при генотипировании. Многочисленные SNP были идентифицированы в геноме крупного рогатого скота [9], кур [10] и собак [11], что привело к технологическому развитию стандартных продуктов, обычно называемых SNP-чипами. При помощи этого инструмента стало возможным проведение крупномасштабного скрининга многих сотен молекулярных маркеров в одном эксперименте, позволяющем осуществлять отбор на основе множества признаков. Биочипы с большим количеством SNP уже доступны для многих видов животных, включая овец [12].

Результаты генотипирования, основанные на данных с SNP-чипа, позволяют оценивать: генетические отношения среди различных пород животных; филогенетические связи между домашними животными и их дикими предками; значимые исторические события, произошедшие во время одомашнивания и формирования породы; взаимосвязь потенциально важных геномных областей-кандидатов с различными фенотипическими признаками [13]. Помимо этого, технологии биочипов в настоящее время являются наиболее подходящими при определении различий в генетической структуре как между отдельно взятыми особями, так и целевыми породами [14].

Самым перспективным для обнаружения SNP, связанных как с экономически важными признаками животных, так и с принадлежностью к определенной породе, является метод исследования полногеномных ассоциаций (GWAS). Кроме этого, он позволяет определить расположенные рядом с SNP гены-кандидаты, структурные особенности которых могут быть связаны с исследуемым фенотипическим признаком [15]. При проведении исследования связи отдельных полиморфизмов с породной принадлежностью желательным является использование схемы «случай – контроль», где животные из группы «случай» относятся к изучаемой породе, а в «контроль» входят представители других пород. В результате появляется возможность определения минимального

количества информативных SNP для отнесения особей к той или иной породе, что в дальнейшем может быть использовано при разработке индивидуальных тестов для отслеживания породы или даже произведенных из животных продуктов питания [16].

Среди овец с полутонкой шерстью одной из лучших является северокавказская мясо-шерстная порода. Она была выведена в Ставропольском крае путем скрещивания овцематок ставропольской породы с баранами ромни-марш и линкольн. Овцы хорошо адаптированы к климатическим условиям сухих степей юга России и Северного Кавказа. Животные этой породы достаточно крупные, высокие, с хорошо развитым костяком, обладают отличными мясными и шерстными качествами. Живой вес баранов-производителей превышает 100 кг, маток – 60 кг. На сегодняшний день порода является перспективной и в дальнейшем улучшении мясной продуктивности, активно распространяется в фермерских хозяйствах [17]. Все это диктует необходимость в четком молекулярно-генетическом контроле чистоты породы, как для поддержания племенной ценности, так и для дальнейшего ее совершенствования.

Цель работы – выявление SNP-маркеров породной принадлежности северокавказских мясо-шерстных овец на основе данных полногеномного поиска ассоциаций.

Материалы и методы исследований. Для выявления маркеров породной принадлежности нами было организовано исследование по типу «случай – контроль». В процессе формирования выборки в группу «случай» были отобраны баранчики в возрасте 12 мес. северокавказской мясо-шерстной породы в количестве 55 гол., выбранные из 417 баранчиков, полученных от маток селекционного ядра. В группу «контроль» вошли баранчики других российских пород (карачевская, романовская, джалгинский меринос, российский мясной меринос) в общем количестве 220 гол. Все баранчики были клинически здоровы и получали сбалансированное питание.

Генотипирование. Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови, взятой в асептических условиях из яремной вены, с использованием набора Pure Link Genomic DNA MiniKit PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen Life Technologies, США) в соответствии с протоколом производителя. Генотипирование животных выполнялось при помощи ДНК-биочипов Ovine Infinium HD BeadChip 600K (Illumina, США) согласно протоколу производителя. Первичную обработку результатов генотипирования выполняли с использованием программного обеспечения GenomeStudio 2.0 (Illumina, США).

Контроль качества генотипирования. Контроль качества генотипирования проводился с использованием программного обеспечения PLINK V.1.07 [18]. 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 (Minor Allele Frequency – MAF) меньше 0,01, частотой потерянных генотипов (missing genotype) больше 0,1. В качестве порогового значения по критерию Харди – Вайнберга (Hardy – Weinberg equilibrium), вычисленного методом Фишера, использовалось значение $p = 0,00001$. С положительным результатом контроль качества генотипирования прошли все 275 образцов. Из 606 006 SNP для дальнейшего анализа было использовано 550 991 полиморфизм.

Генетический и статистический анализы. Анализ ассоциаций, направленный на выявление SNP, достоверно связанных с породной принадлежностью животных, выполняли с использованием программного обеспечения PLINK V.1.07 [18]. Для подтверждения достоверности различий при множественных сравнениях использовали оценку p -value с поправкой Бонферрони. Визуализацию и построение графиков проводили с применением пакета QQman на языке программирования R. Поиск генов-кандидатов выполнялся в области 250 000 п. н. (половина сантиморганиды) вокруг SNP, показавших достоверные различия по встречаемости среди животных исследуемых групп. Для картирования полиморфизмов использовалась сборка генома Oar_v3.1. Аннотирование генов выполнялось с использованием геномных браузеров UCSC (www.genome.ucsc.edu) и Ensemble (www.ensembl.org).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного полногеномного поиска ассоциаций между частотой встречаемости отдельных полиморфизмов и принадлежностью животных к породе северокавказских мясо-шерстных овец было выявлено большое количество локусов, преодолевших порог достоверности $-\log_{10}(p) = 5$. Более жесткие критерии, установленные

в соответствии с поправкой Бонферрони на уровне $-\log_{10}(p) = 7$, тем не менее оставили высокодоверенными значительную часть полиморфизмов (рис. 1).

График квантиль-квантиль (Q-Q) (рис. 2) показал, что абсолютное большинство исследуемых SNP имеют показатели, отличающиеся от таковых при подтверждении нулевой гипотезы (отсутствие достоверных различий). Отклонение от ожидаемых значений наблюдается уже начиная от величины $-\log_{10}(p) > 0,5$.

В связи с тем, что в ходе проведения полногеномного поиска ассоциаций с породной принадлежностью было выявлено большое количество SNP с высокой достоверностью связи, для дальнейшего изучения нами было отобрано 18 полиморфизмов с максимальными показателями достоверности. Они расположены на хромосомах 1, 10, 11, 15, 17. Картирование на геном показало, что 1 полиморфизм локализовался в экзоне гена, 5 – в области интронов, а остальные SNP были обнаружены на разном удалении от кодирующих генов (таблица).

Ассоциативный анализ показал, что наибольшее количество полиморфизмов, связанных с породной принадлежностью, обнаружено на хромосоме 10. Три из них (rs408317317, rs426516358 и rs424203328) имеют также самую высокую частоту встречаемости у изучаемой породы овец (см. рис. 1).

Два SNP, rs406462404 и rs411087535, локализованные на 1-й хромосоме, расположены в межгеномном пространстве, на различном расстоянии от гена *DEPDC1*.

На хромосоме 10 обнаружено 11 единичных полиморфизмов с высокой достоверностью ассоциаций, 4 из них находятся в 5' фланкирующей области гена *RXFP2*. Замена rs426516358 локализуется в экзоне этого гена. В интроне гена *EEF1A1* нами выявлена замена rs408317317. Две замены, rs428489638 и rs404720287, находятся недалеко друг от друга в области гена *B3GLCT*. Полиморфизмы rs417044597 и rs404505606 локализованы в интронах генов *FAMI24A* и *FNDC3A*. Однонуклеотидная замена rs405085122 расположена на расстоянии 73 658 п. н. от гена *SLC25A5*.

На хромосоме 11 нами было выявлено три полиморфизма, с высокой достоверностью связанных с принадлежностью животных к северокавказской мясо-шерстной породе овец. Замена rs424356459 находится в области интрона гена *SAMTA2*, замены rs430621100 и rs402896288 расположены по обе стороны от гена *NLRP1*.

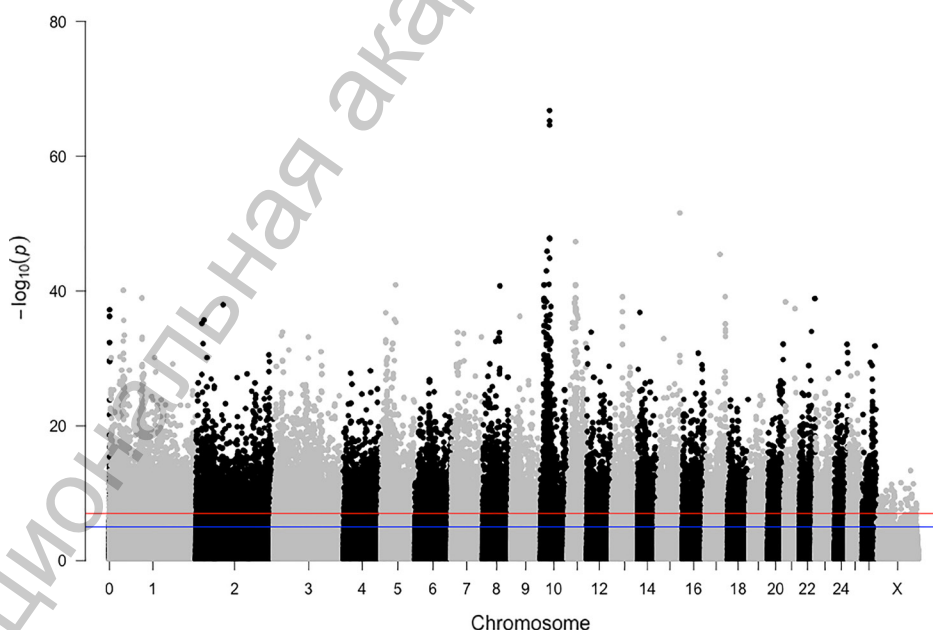


Рис. 1. Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для SNP. Нижняя линия обозначает порог различий с ожидаемой достоверностью различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$, верхней линией указан порог высокой достоверности различий при использовании поправки Бонферрони и значении $-\log_{10}(p) = 7$

Fig. 1. Manhattan graph of GWAS results with a set of values $-\log_{10}(p)$ for SNP. The lower line indicates the threshold of differences with the expected reliability of differences at a value of $-\log_{10}(p) = 5$, the upper line indicates the threshold of high reliability of differences when using the Bonferroni correction and a value of $-\log_{10}(p) = 7$

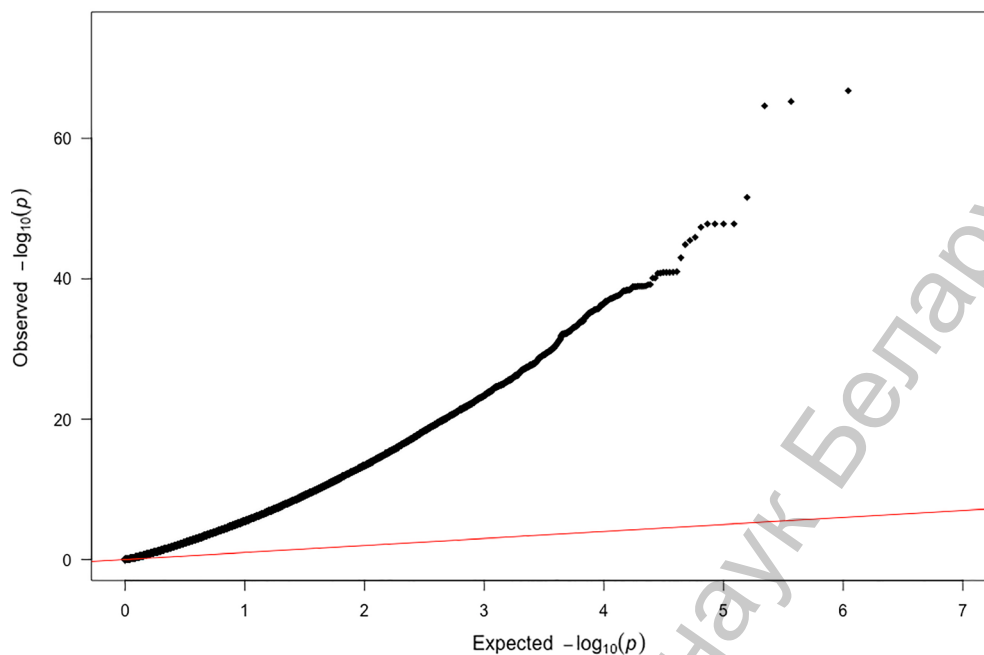


Рис. 2. График Q-Q для вероятностей распределения достоверности оценок связи SNP с породной принадлежностью по всему геному. Точками обозначены значения $-\log_{10}(p)$ для отдельных SNP. Линия обозначает ожидаемые значения при подтверждении нулевой гипотезы об отсутствии ассоциаций

Fig. 2. Graph Q-Q for the probabilities of the distribution of the reliability of estimates of the association of SNP with breed affiliation throughout the genome. The dots represent the values $-\log_{10}(p)$ for individual SNPs. The line indicates the expected values when confirming the null hypothesis about the absence of associations

SNP с наибольшими показателями достоверности ассоциации с породной принадлежностью северокавказских мясо-шерстных овец

SNP with the highest reliability indicators of association with the breed affiliation of North Caucasian meat-wool sheep

№	SNP	Хромосома/позиция	A1	A2	F_A	F_U	p	Ген / расстояние до гена
1	rs406462404	1/43932784	A	G	0,5161	0,033820	7,757e-41	DEPDC1 / 126683 п. н. / 5'
2	rs411087535	1/43940945	C	A	0,5161	0,033820	7,757e-41	DEPDC1 / 134844 п. н. / 5'
3	rs408317317	10/29353089	A	G	0,8952	0,096620	1,649e-67	EEF1A1 / интрон 1-2
4	rs426516358	10/29458450	G	A	0,9032	0,106300	5,589e-66	RXFP2 / экзон 18 / Leu→Phe
5	rs424203328	10/29514273	A	G	0,9032	0,108700	2,373e-65	RXFP2 / 11656 п. н. / 5'
6	rs425859016	10/29688513	A	G	0,8548	0,157000	1,575e-48	RXFP2 / 185896 п. н. / 5'
7	rs411259622	10/29695484	G	C	0,8548	0,157000	1,575e-48	RXFP2 / 192867 п. н. / 5'
8	rs428489638	10/29713030	A	G	0,8548	0,157000	1,575e-48	B3GLCT / 180762 п. н. / 3'
9	rs404720287	10/29713193	C	A	0,8548	0,157000	1,575e-48	B3GLCT / 180599 п. н. / 3'
10	rs417044597	10/20982790	G	A	0,6532	0,065220	1,236e-46	FAM124A / интрон 3-4
11	rs399613390	10/29520015	G	A	0,9113	0,210100	1,362e-45	RXFP2 / 17398 п. н. / 5'
12	rs404505606	10/19096598	A	G	0,4597	0,009662	1,039e-43	FNDC3A / интрон 3-4
13	rs405085122	10/27444707	G	A	0,8661	0,186900	9,968e-42	SLC25A5 / 73658 п. н. / 3'
14	rs424356459	11/26037444	A	G	0,5726	0,031400	4,770e-48	CAMTA2 / интрон 4-5
15	rs430621100	11/25532178	G	A	0,5161	0,031400	1,178e-41	NLRP1 / 116636 п. н. / 5'
16	rs402896288	11/25689478	A	G	0,4919	0,024150	1,548e-41	NLRP1 / 8805 п. н. / 3'
17	rs398746912	15/72565587	A	G	0,7581	0,089370	2,632e-52	ALX4 / интрон 3-4
18	rs416133637	17/48272561	A	G	0,6371	0,060390	3,571e-46	TMEM132C / интрон 1-2

Примечание. A1 – минорный аллель; A2 – главный аллель; F_A – частота минорного аллеля в группе северокавказских мясо-шерстных овец; F_U – частота минорного аллеля у животных группы сравнения.

Note. A1 is a minor allele; A2 is the main allele; F_A is the frequency of the minor allele in the group of North Caucasian meat and wool sheep; F_U is the frequency of the minor allele in animals of the comparison group.

На хромосомах 15 и 17 локализованы однонуклеотидные полиморфизмы rs398746912 и rs416133637. Их позиция совпадает с областью интронов генов *ALX4* и *TMEM132C*.

Выбранные нами в ходе исследования SNP, расположенные в области отдельных генов или в ближайших с ними регионах, с высокой частотой встречались у овец северокавказской мясо-шерстной породы и в единичных случаях обнаруживались у овец других пород, с которыми проводилось сравнение.

Результаты и их обсуждение. Полногеномный анализ однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с признаками породной принадлежности северокавказских мясо-шерстных овец, выявил ряд генов и регионов, контролирующих различные биологические процессы. Две замены, обнаруженные на хромосоме 1, находятся рядом с геном *DEPDC1* (*DEP domain containing 1*). Он кодирует высококонсервативный белок, играющий критическую роль в процессах регуляции транскрипции, клеточного митоза и апоптоза. Обнаружено, что *DEPDC1* преимущественно экспрессируется во время клеточной интерфазы и необходим для правильного деления в метафазе. У человека высокая экспрессия *DEPDC1* наблюдается при раке мочевого пузыря, гепатоцеллюлярной карциноме и множественной миеломе, выступая в качестве прогностического маркера. Предполагается, что избыточная экспрессия *DEPDC1* может играть роль в развитии и прогрессировании злокачественных новообразований [19]. Указанные биологические функции позволяют считать *DEPDC1* потенциальным геном-кандидатом, связанным с породным фенотипом овец северокавказской мясо-шерстной породы.

Полиморфизм rs408317317 на хромосоме 10 находится в области интрона гена *EEF1A1* (*elongation factor 1-alpha 1*). Он участвует в нескольких процессах, необходимых для роста и пролиферации клеток, включая организацию цитоскелета, формирование митотического аппарата и стабилизацию РНК, клеточный апоптоз и т. д. [20]. Сообщается, что ген *EEF1A1* является одним из наиболее стабильно экспрессируемых генов в клетках молочных протоков, выявляемых на разных стадиях лактации у коров [21]. У овец и коз ген *EEF1A1*, предположительно, контролирует рост и размер рогов [22]. Мы считаем, что этот ген может быть структурно связан с принадлежностью овец к исследуемой породе.

Также на хромосоме 10 сосредоточено наибольшее количество SNP, располагающихся рядом с одним и тем же геном *RXFP2* (*relaxin family peptide receptor 2*). Один из полиморфизмов, rs426516358, находится непосредственно в области экзона 18 данного гена. Мутация в области этого нуклеотида приводит к замене в аминокислотной цепи белка, в 678-й позиции лейцин меняется на фенилаланин. Само семейство релаксинов представляет собой группу пептидных гормонов, включая, собственно, сам релаксин. У приматов экспрессируются релаксин-1, релаксин-2, релаксин-3 (также известный как *INSL7*) и инсулиноподобные пептиды 3–6 (*INSL3*, *INSL4*, *INSL5* и *INSL6*) [23]. Ген *RXFP2* участвует в развитии первичных половых признаков у людей и мышей [24]. У овец считается основным геном-кандидатом, ответственным за такие морфологические признаки, как размер и форма рогов [25]. Опираясь на эти данные, мы считаем *RXFP2* перспективным геном-кандидатом породных признаков.

Два полиморфизма, rs428489638 и rs404720287, с высокой достоверностью ассоциаций на хромосоме 10 расположены на незначительном расстоянии друг от друга в области, прилегающей к гену *B3GLCT* (*beta-1,3-glucosyltransferase*). Он кодирует гликозилтрансферазу, обнаруженную у многоклеточных животных, от млекопитающих до насекомых и нематод [26]. Ген *B3GLCT* принимает участие в гликозилировании и модификации белков. Количественная ПЦР в реальном времени тканей человека выявила повсеместную экспрессию *B3GLCT* с самыми высокими уровнями в яичниках и матке [27]. Мы считаем необходимым дальнейшее изучение структуры этого гена, которая, возможно, связана с породной принадлежностью овец.

В области интронов генов *FAM124A* (*family with sequence similarity 124 member A*) и *FNDC3A* (*fibronectin type III domain containing 3A*) на хромосоме 10 расположились высокодостоверные замены rs417044597 и rs404505606. Ген *FAM124A* у человека с высокой интенсивностью экспрессируется в миоэпителиальных клетках молочной железы [28]. Белки, содержащие домен фибронектина типа III (*FNDC3A*), выполняют разнообразные функции в развитии тканей и регуляции клеточного метаболизма. Ген *FNDC3A* участвует в синтезе внеклеточного матрикса в одонтобла-

стах и сперматогенезе [29]. Указанные гены могут быть рассмотрены в качестве кандидатов, принимающих участие в развитии признаков северокавказской мясо-шерстной породы овец.

Еще один полиморфизм – rs405085122 на хромосоме 10 расположен в относительной близости от гена *SLC25A5*, также известного как *ANT2*. Его белковый продукт способствует обмену АДФ и АТФ между митохондриями и цитоплазмой. Согласно исследованиям, приведенным в [30], этот ген можно рассматривать как новый и важный регулятор дифференцировки адипоцитов со значительной экспрессией во время адипогенеза. Мы предлагаем его как ген-кандидат породных признаков овец.

На 11-й хромосоме у северокавказских мясо-шерстных овец выявлено три однонуклеотидные замены, ассоциированные с принадлежностью к породе. Замена rs424356459 расположена в интроне гена *CAMTA2* (*calmodulin binding transcription activator 2*), который является незаменимым коактиватором транскрипции, мутации в его кодирующей области провоцируют развитие сердечной гипертрофии [31].

Еще один ген-кандидат, предлагаемый нами, – это *NLRP1* (*NLR family pyrin domain containing 1*). По разные стороны от него на хромосоме 11 расположились два полиморфизма, rs430621100 и rs402896288, с высокой ассоциативной связью с северокавказской мясо-шерстной породой. *NLRP1* представляет собой ген, кодирующий цитозольный белок, участвующий в сборке молекулярного комплекса, называемого инфламмасомой. Он помогает запустить воспалительный процесс в ответ на присутствие бактерий или вирусов. Исследователи полагают, что белок *NLRP1* также может играть роль в апоптозе [32].

На хромосоме 15 в области интрона гена *ALX4* (*ALX homeobox 4*) обнаружена замена rs398746912. Она встречается у большинства овец изучаемой породы. *ALX4* действует как активатор транскрипции и преимущественно экспрессируется в мезенхиме зачатков развивающихся эмбриональных конечностей, участвует в формировании черепа и конечностей, развитии кожи и волосяных фолликулов. У человека ген *ALX4* может влиять на нормальное развитие желудочно-кишечного тракта [33]. Исходя из этого, мы предлагаем *ALX4* в качестве гена-кандидата породных признаков.

В интроне гена *TMEM132C* (*transmembrane protein 132C*) на хромосоме 17 находится замена rs416133637. Ген *TMEM132C* является членом семейства *TMEM132*, функция которого у человека связана с работой легких [34]. У свиней ген *TMEM132C*, расположенный на хромосоме 14, предложен в качестве гена-кандидата, влияющего на степень поражения легких при респираторных заболеваниях [35]. У крупного рогатого скота функция гена не охарактеризована, но, по мнению исследователей, один из локусов *TMEM132D*, входящих в семейство *TMEM132*, подвергался давлению отбора во время одомашнивания [36]. Мы считаем его геном-кандидатом северокавказской мясо-шерстной породы.

Заключение. Проведенный нами полногеномный поиск ассоциаций между принадлежностью животных северокавказской мясо-шерстной породы овец и частотой встречаемости отдельных SNP позволил выявить 11 генов-кандидатов, предположительно оказывающих влияние на формирование породных параметров исследуемых животных. Это гены *DEPDC1*, *RXFP2*, *EEF1A1*, *V3GLCT*, *FAM124A*, *FNDC3A*, *SLC25A5*, *CAMTA2*, *NLRP1*, *ALX* и *TMEM132C*. Предлагаемые нами в качестве кандидатов гены кодируют белки, выполняющие широкий спектр биологических функций, включая синтез и деградацию белков, транспортировку белков, выработку энергии, участие в большом количестве клеточных процессов и т. д. Учитывая важность функций, которые контролируют выявленные нами гены, мы считаем их связанными с формированием и проявлением фенотипических признаков овец северокавказской мясо-шерстной породы. Кроме этого, обнаруженные нами SNP могут быть использованы в качестве молекулярных маркеров исследованной породы овец при проведении селекционной работы по повышению продуктивных качеств.

Благодарности. Финансирование работы проводилось за счет средств Российского научного фонда, Соглашение № 22-26-20009 от 21.03.2022 г.

Acknowledgments. The research was financially supported by the Russian Science Foundation, Agreement No. 22-26-20009 dated 21.03.2022.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Characteristics of gene pool of various sheep breeds of the Republic of Kazakhstan / Z. Iskakova [et al.] // EurAsian J. Biosci. – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 2395–2402.
2. Методология управления формированием функционально-технологических свойств животноводческого сырья за счет оптимизации селекционных и паратипических факторов / М. И. Сложенкина [и др.] // Аграр-пищевые инновации. – 2018. – № 2 (2). – С. 6–15. <https://doi.org/10.31208/2618-7353-2018-1-2-6-15>
3. On the origin of European sheep as revealed by the diversity of the Balkan breeds and by optimizing population-genetic analysis tools / E. Ciani [et al.] // Genet. Sel. Evol. – 2020. – Vol. 52. – Art. 25. <https://doi.org/10.1186/s12711-020-00545-7>
4. Генетическая изменчивость казахской полугрубшерстной породы овец / Н. Ж. Каримов [и др.] // Вестн. Кыргыз. нац. аграр. ун-та им. К. И. Скрябина. – 2020. – № 1 (52). – С. 17–21.
5. Mihailova, Y. Genetic diversity and structure of 2 indigenous sheep breeds (Kotel and Teteven) in Bulgaria using microsatellite markers / Y. Mihailova // Biotechnol. Equip. – 2021. – Vol. 35, № 1. – P. 576–585. <https://doi.org/10.1080/13102818.2021.1903339>
6. Иммунологические, генетические и биологические маркеры в селекции овец и коз / Н. С. Марзанов [и др.] // Молекулярно-генетические технологии для анализа экспрессии генов продуктивности и устойчивости к заболеваниям животных: материалы 2-й Междунар. науч.-практ. конф., 25 дек. 2020 г. / Моск. гос. акад. ветеринар. медицины и биотехнологии; редкол.: И. И. Кочиш [и др.]. – М., 2020. – С. 249–258.
7. Изменчивость микросателлитов в породах овец, разводимых в России / Т. Е. Денискова [и др.] // С.-х. биология. – 2016. – Т. 51, № 6. – С. 801–810. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2016.6.801rus>
8. Evaluation of single nucleotide polymorphisms identified through the use of SNP assay in Romanian and Chinese Holstein and Simmental cattle breeds / D. E. Ilie [et al.] // Acta Biochim. Pol. – 2020. – Vol. 67, № 3. – P. 341–346. https://doi.org/10.18388/ABP.2020_5080
9. Whole-genome resequencing shows numerous genes with nonsynonymous SNPs in the Japanese native cattle *Kuchinoshima-Ushi* / R. Kawahara-Miki [et al.] // BMC Genom. – 2011. – Vol. 12. – Art. 103. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-103>
10. Whole-genome sequence-based genomic prediction in laying chickens with different genomic relationship matrices to account for genetic architecture / G. Ni [et al.] // Genet. Sel. Evol. – 2017. – Vol. 49. – Art. 8. <https://doi.org/10.1186/s12711-016-0277-y>
11. Whole genome sequencing of canids reveals genomic regions under selection and variants influencing morphology / J. Plassais [et al.] // Nat. Commun. – 2019. – Vol. 10. – Art. 1489. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09373-w>
12. Юдин, Н. С. Общие признаки селекции и гены, связанные с адаптацией и акклиматизацией, в геномах российских пород крупного рогатого скота и овец / Н. С. Юдин, Д. М. Ларкин // Генетика. – 2019. – Т. 55, № 8. – С. 936–943. <https://doi.org/10.1134/s0016675819070154>
13. Development and application of high-density SNP arrays in genomic studies of domestic animals / B. Fan [et al.] // Asian-Australas. J. Anim. Sci. – 2010. – Vol. 23, № 7. – P. 833–847. <https://doi.org/10.5713/ajas.2010.r.03>
14. Оценка биоразнообразия межвидовых гибридов рода *Ovis* с использованием STR- и SNP-маркеров / Т. Е. Денискова [и др.] // С.-х. биология. – 2017. – Т. 52, № 2. – С. 251–260. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2017.2.251rus>
15. Генетические маркеры в козоводстве (обзор) / М. И. Селионова [и др.] // С.-х. биология. – 2021. – Т. 56, № 6. – С. 1031–1048. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2021.6.1031rus>
16. Genome-wide selection of discriminant SNP markers for breed assignment in indigenous sheep breeds / M. H. Moradi [et al.] // Ann. Anim. Sci. – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 807–831. <https://doi.org/10.2478/aoas-2020-0097>
17. Омаров, А. А. Продуктивные показатели овец северокавказской мясо-шерстной породы и их взаимосвязь с основными селекционируемыми признаками / А. А. Омаров, С. И. Гайдашов // Вестн. Алт. гос. аграр. ун-та. – 2021. – № 2 (196). – С. 66–72.
18. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / S. Purcell [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>
19. Shen, X. Overexpression of gene DEP domain containing 1 and its clinical prognostic significance in colorectal cancer / X. Shen, J. Han // J. Clin. Lab. Anal. – 2020. – Vol. 34, № 12. – P. e23634. <https://doi.org/10.1002/jcla.23634>
20. The eukaryotic elongation factor eEF1A1 interacts with SAMHD1 / C. Morrissey [et al.] // Biochem. J. – 2015. – Vol. 466, № 1. – P. 69–76. <https://doi.org/10.1042/BJ20140203>
21. Expression analysis of solute carrier (SLC2A) genes in milk derived mammary epithelial cells during different stages of lactation in sahiwal (*Bos indicus*) cows / J. Pradeep [et al.] // Adv. Dairy Res. – 2014. – Vol. 2. – Art. 2. <https://doi.org/10.4172/2329-888X.1000117>
22. Krivoruchko A. Y. Candidate genes for productivity identified by genome-wide association study with indicators of class in the Russian meat merino sheep breed / A. Y. Krivoruchko, O. A. Yatsyk, E. Y. Safaryan // Вавил. журн. генетики и селекции. – 2020. – Т. 24, № 8. – С. 836–843. <https://doi.org/10.18699/VJ20.681>
23. Mapping key regions of the RXFP2 low-density lipoprotein class-A module that are involved in signal activation / R. C. K. Kong [et al.] // Biochemistry. – 2014. – Vol. 53, № 28. – P. 4537–4548. <https://doi.org/10.1021/bi500797d>
24. Discovery of SNPs in *RXFP2* related to horn types in sheep / X. Wang [et al.] // Small Rumin. Res. – 2014. – Vol. 116, № 2–3. – P. 133–136. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.10.022>
25. Runs of homozygosity and signatures of selection: a comparison among eight local Swiss sheep breeds / H. Signer-Hasler [et al.] // Anim. Genet. – 2019. – Vol. 50, № 5. – P. 512–525. <https://doi.org/10.1111/age.12828>
26. Murine ortholog of the novel glycosyltransferase, B3GTL: primary structure, characterization of the gene and transcripts, and expression in tissues / T. Y. K. Heinonen [et al.] // DNA Cell Biol. – 2006. – Vol. 25, № 8. – P. 465–474. <https://doi.org/10.1089/dna.2006.25.465>

27. Molecular cloning and characterization of a novel human β 1,3-glucosyltransferase, which is localized at the endoplasmic reticulum and glucosylates O-linked fucosylglycan on thrombospondin type 1 repeat domain / T. Sato [et al.] // *Glycobiology*. – 2006. – Vol. 16, № 12. – P. 1194–1206. <https://doi.org/10.1093/glycob/cw1035>
28. A 660-Kb deletion with antagonistic effects on fertility and milk production segregates at high frequency in nordic red cattle: additional evidence for the common occurrence of balancing selection in livestock / N. K. Kadri [et al.] // *PLoS Genet.* – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. e1004049. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004049>
29. Expression analysis of fibronectin type III domain-containing (FNDC) genes in inflammatory bowel disease and colorectal cancer / T. Wuensch [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2019. – Vol. 2019. – Art. 3784172. <https://doi.org/10.1155/2019/3784172>
30. *Slc25a5* regulates adipogenesis by modulating ERK signaling in OP9 cells / S. Zhu [et al.] // *Cell. Mol. Biol. Lett.* – 2022. – Vol. 27. – Art. 11. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00314-y>
31. A functional variant in the coding region of CAMTA2 is associated with left ventricular hypertrophy by affecting the activation of Nkx2.5-dependent transcription / W.-H. Song [et al.] // *J. Hypertens.* – 2016. – Vol. 34, № 5. – P. 942–949. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000873>
32. Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation / F. L. Zhong [et al.] // *Cell*. – 2016. – Vol. 167. – P. 187–202. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.001>
33. Variants in *ALX4* and their association with genitourinary defects / C. H. Chen [et al.] // *Andrology*. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 1243–1255. <https://doi.org/10.1111/andr.12815>
34. Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes / C. Shao [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2004. – Vol. 49, № 3. – P. 115–122. <https://doi.org/10.1007/s10038-003-0118-z>
35. Four genetic loci affecting swine lung lesions identified by whole-genome sequencing-based association studies / X. Tong [et al.] // *Sci. China Life Sci.* – 2021. – Vol. 64, № 9. – P. 1571–1574. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1826-x>
36. Whole genome detection of recent selection signatures in Sarabi cattle: a unique Iranian taurine breed / H. Moradian [et al.] // *Genes Genom.* – 2020. – Vol. 42, № 2. – P. 203–215. <https://doi.org/10.1007/s13258-019-00888-6>

References

1. Iskakova Z., Alibayev N., Burabaev A., Yessirkepov M., Marzanov N. Characteristics of gene pool of various sheep breeds of the Republic of Kazakhstan. *EurAsian Journal of BioSciences*, 2020, vol. 14, no. 1, pp. 2395–2402.
2. Slozhenkina M. I., Gorlov I. F., Randelin A. V., Mosolov A. A., Zlobina E. Yu., Knyazhechenko O. A., Garyaeva H. B., Mosolova D. A. Methodology for management of formation functional-technological properties of raw materials of animal origin in the account of optimization of selection and parapatric factors. *Agrarno-pishchevye innovatsii = Agrarian-and-Food Innovations*, 2018, no. 2 (2), pp. 6–15 (in Russian). <https://doi.org/10.31208/2618-7353-2018-1-2-6-15>
3. Ciani E., Mastrangelo S., Da Silva A., Marroni F., Ferencaković M., Ajmone-Marsan P. [et al.]. On the origin of European sheep as revealed by the diversity of the Balkan breeds and by optimizing population-genetic analysis tools. *Genetics Selection Evolution*, 2020, vol. 52, art. 25. <https://doi.org/10.1186/s12711-020-00545-7>
4. Karimov N. Zh., Chortonbaev T. Zh., Bekturov A. B., Zholborsov U. K. Genetic variability of the Kazakh semi-sheep-haired breed sheep. *Vestnik Kyrgyzskogo natsional'nogo agrarnogo universiteta im. K. I. Skryabina = Vestnik of the Kyrgyz National Agrarian University K. I. Scriabin*, 2020, no. 1 (52), pp. 17–21 (in Russian).
5. Mihailova Y. Genetic diversity and structure of 2 indigenous sheep breeds (Kotel and Teteven) in Bulgaria using microsatellite markers. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 2021, vol. 35, no. 1, pp. 576–585. <https://doi.org/10.1080/013102818.2021.1903339>
6. Marzanov N. S., Devrshov D. A., Feizullaev F. R., Marzanova S. N., Koreckaja E. A. Immunological, genetic and biological markers in sheep and goat breeding. *Molekulyarno-geneticheskie tekhnologii dlya analiza ekspressii genov produktivnosti i ustoychivosti k zabolevaniyam zhivotnykh: materialy 2-i Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, 25 dekabrya 2020 g.* [Molecular genetic technologies for analysis of gene expression related to animal productivity and disease resistance: proceedings of the 2nd international scientific and practical conference, December 25, 2020]. Moscow, 2020, pp. 249–258 (in Russian).
7. Deniskova T. E., Selionova M. I., Gladyr' E. A., Dotsev A. V., Bobryshova G. T., Kostyunina O. V., Brem G., Zinovieva N. A. Variability of microsatellites in sheep breeds raised in Russia. *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya = Agricultural Biology*, 2016, vol. 51, no. 6, pp. 801–810 (in Russian). <https://doi.org/10.15389/agrobiol.2016.6.801rus>
8. Ilie D. E., Gao Y., Nicolae I., Sun D., Li J., Han B., Gavojdian D. Evaluation of single nucleotide polymorphisms identified through the use of SNP assay in Romanian and Chinese Holstein and Simmental cattle breeds. *Acta Biochimica Polonica*, 2020, vol. 67, no. 3, pp. 341–346. https://doi.org/10.18388/ABP.2020_5080
9. Kawahara-Miki R., Tsuda K., Shiwa Y., Arai-Kichise Y., Matsumoto T., Kanesaki Y., Oda S.-I., Ebihara S., Yajima S., Yoshikawa H., Kono T. Whole-genome resequencing shows numerous genes with nonsynonymous SNPs in the Japanese native cattle *Kuchinoshima-Ushi*. *BMC Genomics*, 2011, vol. 12, art. 103. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-103>
10. Ni G., Caverio D., Fangmann A., Erbe M., Simianer H. Whole-genome sequence-based genomic prediction in laying chickens with different genomic relationship matrices to account for genetic architecture. *Genetics Selection Evolution*, 2017, vol. 49, art. 8. <https://doi.org/10.1186/s12711-016-0277-y>
11. Plassais J., Kim J., Davis B. W., Karyadi D. M., Hogan A. N., Harris A. C., Decker B., Parker H. G., Ostrander E. A. Whole genome sequencing of canids reveals genomic regions under selection and variants influencing morphology. *Nature Communications*, 2019, vol. 10, art. 1489. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09373-w>

12. Yudin N., Larkin D. M. Shared signatures of selection related to adaptation and acclimation in local cattle and sheep breeds from Russia. *Russian Journal of Genetics*, 2019, vol. 55, no. 8, pp. 1008–1014. <https://doi.org/10.1134/s1022795419070159>
13. Fan B., Du Z. Q., Gorbach D. M., Rothschild M. F. Development and application of high-density SNP arrays in genomic studies of domestic animals. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 2010, vol. 23, no. 7, pp. 833–847. <https://doi.org/10.5713/ajas.2010.r.03>
14. Deniskova T. E., Dotsev A. V., Bagirov V. A., Wimmers K., Reyer H., Brem G., Zinovieva N. A. Biodiversity assessment in interspecies hybrids of the genus *Ovis* using STR and SNP markers. *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya = Agricultural Biology*, 2017, vol. 52, no. 2, pp. 251–260 (in Russian). <https://doi.org/10.15389/agrobiol.2017.2.251rus>
15. Selionova M. I., Trukhachev V. I., Aybazov A. M. M., Stolpovsky Yu. A., Zinovieva N. A. Genetic markers of goats (review). *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya = Agricultural Biology*, 2021, vol. 56, no. 6, pp. 1031–1048 (in Russian). <https://doi.org/10.15389/agrobiol.2021.6.1031rus>
16. Moradi M. H., Khaltabadi-Farahani A. H., Khodaei-Motlagh M., Kazemi-Bonchenari M., McEwan J. Genome-wide selection of discriminant SNP markers for breed assignment in indigenous sheep breeds. *Annals of Animal Science*, 2021, vol. 21, no. 3, pp. 807–831. <https://doi.org/10.2478/aoas-2020-0097>
17. Omarov A. A., Gaidashov S. I. Productive indicators of sheep of the North Caucasian meat and wool breed and their relationship with the main selected traits. *Vestnik Altaiskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Bulletin of Altai State Agrarian University*, 2021, no. 2 (196), pp. 66–72 (in Russian).
18. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., L. Thomas, Ferreira M. A. R., Bender D., Maller J., Sklar P., De Bakker P. I. W., Daly M. J., Sham P. C. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Society of Human Genetics*, 2007, vol. 81, no. 3, pp. 559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>
19. Shen X., Han J. Overexpression of gene DEP domain containing 1 and its clinical prognostic significance in colorectal cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2020, vol. 34, no. 12, p. e23634. <https://doi.org/10.1002/jcla.23634>
20. Morrissey C., Schwefel D., Ennis-Adeniran V., Taylor I. A., Crow Y. J., Webb M. The eukaryotic elongation factor eEF1A1 interacts with SAMHD1. *Biochemical Journal*, 2015, vol. 466, no. 1, pp. 69–76. <https://doi.org/10.1042/BJ20140203>
21. Pradeep J., Monika S., Ankita S., Umesh K. S., Amit K., Ashok M., Mishra B. P., Sandeep M., Kataria R. S., Kaushik J., Mukesh M. Expression analysis of solute carrier (SLC2A) genes in milk derived mammary epithelial cells during different stages of lactation in sahiwal (*Bos indicus*) cows. *Advances in Dairy Research*, 2014, vol. 2, art. 2. <https://doi.org/10.4172/2329-888X.1000117>
22. Krivoruchko A. Y., Yatsyk O. A., Safaryan E. Y. Candidate genes for productivity identified by genome-wide association study with indicators of class in the Russian meat merino sheep breed. *Vavilovskii zhurnal genetiki i seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 2021, vol. 24, no. 8, pp. 836–843. <https://doi.org/10.18699/VJ20.681>
23. Kong R. C. K., Bathgate R. A. D., Bruell S., Wade J. D., Gooley P. R., Petrie E. J. Mapping key regions of the RXFP2 low-density lipoprotein class-A module that are involved in signal activation. *Biochemistry*, 2014, vol. 53, no. 28, pp. 4537–4548. <https://doi.org/10.1021/bi500797d>
24. Wang X., Zhou G., Li Q., Zhao D., Chen Y. Discovery of SNPs in *RXFP2* related to horn types in sheep. *Small Ruminant Research*, 2014, vol. 116, no. 2–3, pp. 133–136. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.10.022>
25. Signer-Hasler H., Burren A., Ammann P., Drögemüller C., Flury C. Runs of homozygosity and signatures of selection: a comparison among eight local Swiss sheep breeds. *Animal Genetics*, 2019, vol. 50, no. 5, pp. 512–525. <https://doi.org/10.1111/age.12828>
26. Heinonen T. Y. K., Pelto-Huikko M., Pasternack L., Mäki M., Kainulainen H. Murine ortholog of the novel glycosyltransferase, B3GTL: primary structure, characterization of the gene and transcripts, and expression in tissues. *DNA and Cell Biology*, 2006, vol. 25, no. 8, pp. 465–474. <https://doi.org/10.1089/dna.2006.25.465>
27. Sato T., Sato M., Kiyohara K., Sogabe M., Shikanai T., Kikuchi N. [et al.]. Molecular cloning and characterization of a novel human β 1,3-glucosyltransferase, which is localized at the endoplasmic reticulum and glucosylates O-linked fucosylglycan on thrombospondin type 1 repeat domain. *Glycobiology*, 2006, vol. 16, no. 12, pp. 1194–1206. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwl035>
28. Kadri N. K., Sahana G., Charlier C., Iso-Touru T., Guldbandsen B., Karim L. [et al.]. A 660-Kb deletion with antagonistic effects on fertility and milk production segregates at high frequency in nordic red cattle: additional evidence for the common occurrence of balancing selection in livestock. *PLoS Genetics*, 2014, vol. 10, no. 1, p. e1004049. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004049>
29. Wuensch T., Wizenty J., Quint J., Spitz W., Bosma M., Becker O. [et al.]. Expression analysis of fibronectin type III domain-containing (FNDC) genes in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Gastroenterology Research and Practice*, 2019, vol. 2019, art. 3784172. <https://doi.org/10.1155/2019/3784172>
30. Zhu S., Wang W., Zhang J., Ji S., Jing Z., Chen Y. Q. *Slc25a5* regulates adipogenesis by modulating ERK signaling in OP9 cells. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2022, vol. 27, art. 11. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00314-y>
31. Song W., Lin Y., Sun K., Zhang Y., Song Y., Hou L., Zhang C., Hui R., Chen J. A functional variant in the coding region of CAMTA2 is associated with left ventricular hypertrophy by affecting the activation of Nkx2.5-dependent transcription. *Journal of Hypertension*, 2016, vol. 34, no. 5, pp. 942–949. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000873>
32. Zhong F. L., Mami O., Sborgi L., L. Boussofara, R. Hopkins, K. Robinson [et al.]. Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation. *Cell*, 2016, vol. 167, pp. 187–202. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.001>
33. Chen C. H., Bournat J. C., Wilken N., Rosenfeld J. A., Zhang J., Seth A., Jorgez C. J. Variants in *ALX4* and their association with genitourinary defects. *Andrology*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 1243–1255. <https://doi.org/10.1111/andr.12815>

34. Shao C., Suzuki Y., Kamada F., Kanno K., Tamari M., Hasegawa K. [et al.]. Linkage and association of childhood asthma with the chromosome 12 genes. *Journal of Human Genetics*, 2004, vol. 49, no. 3, pp. 115–122. <https://doi.org/10.1007/s10038-003-0118-z>

35. Tong X., Huang T., Zhang M., Chen J., Zhang Z., Li J. [et al.]. Four genetic loci affecting swine lung lesions identified by whole-genome sequencing-based association studies. *Science China Life Sciences*, 2021, vol. 64, no. 9, pp. 1571–1574. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1826-x>

36. Moradian H., Esmailzadeh Koshkoiyeh A., Mohammadabadi M., Asadi Fozi M. Whole genome detection of recent selection signatures in Sarabi cattle: a unique Iranian taurine breed. *Genes & Genomics*, 2020, vol. 42, no. 2, pp. 203–215. <https://doi.org/10.1007/s13258-019-00888-6>

Информация об авторах

Криворучко Александр Юрьевич – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории геномной селекции и репродуктивной криобиологии в животноводстве, Всероссийский НИИ овцеводства и козоводства – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр» (ВНИИОК – филиал ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ») (ул. Никонова, 49, 356241, Михайловск, Ставропольский край, Российская Федерация); профессор базовой кафедры генетики и селекции медико-биологического факультета, Северо-Кавказский федеральный университет (ул. Пушкина, 1, 355017, Ставрополь, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0003-0130-3639>. E-mail: rcvm@yandex.ru

Скокова Антонина Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномной селекции и репродуктивной криобиологии в животноводстве, ВНИИОК – филиал ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ» (ул. Никонова, 49, 356241, Михайловск, Ставропольский край, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0002-2193-7498>. E-mail: antoninaskokova@mail.ru

Язык Олеся Андреевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномной селекции и репродуктивной криобиологии в животноводстве, ВНИИОК – филиал ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ» (ул. Никонова, 49, 356241, Михайловск, Ставропольский край, Российская Федерация); преподаватель базовой кафедры генетики и селекции медико-биологического факультета, Северо-Кавказский федеральный университет (ул. Пушкина, 1, 355017, Ставрополь, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0003-2730-2482>. E-mail: malteze@mail.ru

Кухарук Максим Юрьевич – кандидат биологических наук, исполняющий обязанности заведующего кафедрой эволюционной экологии и биоразнообразия, Северо-Кавказский федеральный университет (ул. Кулакова, 2, 355000, Ставрополь, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0003-4093-5807>. E-mail: mkukharuk@ncfu.ru

Лиховид Андрей Александрович – доктор географических наук, профессор, проректор по научной работе, Северо-Кавказский федеральный университет (ул. Пушкина, 1, 355017, Ставрополь, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0002-2190-301X>. E-mail: alikhovid@ncfu.ru

Кизилова Наталья Игоревна – кандидат филологических наук, доцент кафедры иностранных языков, Ставропольский государственный аграрный университет (пер. Зоотехнический, 12, 355017, Ставрополь, Российская Федерация). <https://orcid.org/0000-0003-1590-1891>. E-mail: natali0403_87@mail.ru

Information about the authors

Alexander Yu. Krivoruchko – D. Sc. (Biology), Chief Researcher at the Laboratory for Genomic Selection and Reproductive Cryobiology in Animal Husbandry, All-Russian Research Institute of Sheep and Goat Breeding – branch of the North Caucasus Federal Agrarian Research Center (VNIIOK – branch of the North Caucasus FARC) (49, Nikonova Str., 356241, Mikhailovsk, Stavropol Region, Russian Federation); Professor of the Basic Department of Genetics and Breeding of the Faculty of Biomedical Sciences, North Caucasus Federal University (1, Pushkin Str., 355017, Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0130-3639>. E-mail: rcvm@yandex.ru

Antonina V. Skokova – Ph. D. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory for Genomic Selection and Reproductive Cryobiology in Animal Husbandry, VNIIOK – branch of the North Caucasus FARC (49, Nikonova Str., 356241, Mikhailovsk, Stavropol Region, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2193-7498>. E-mail: antoninaskokova@mail.ru

Olesya A. Yatsyk – Ph. D. (Biology), Researcher at the Laboratory for Genomic Selection and Reproductive Cryobiology in Animal Husbandry, VNIIOK – branch of the North Caucasus FARC (49, Nikonova Str., 356241, Mikhailovsk, Stavropol Region, Russian Federation); lecturer of the Basic Department of Genetics and Breeding of the Faculty of Biomedical Sciences, North Caucasus Federal University (1, Pushkin Str., 355017, Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-2730-2482>. E-mail: malteze@mail.ru

Maxim Yu. Kuharuk – Ph. D. (Biology), Acting Head of the Department of Evolutionary Ecology and Biodiversity, North Caucasus Federal University (2, Kulakov Str., 355000, Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4093-5807>. E-mail: mkukharuk@ncfu.ru

Andrey A. Likhovid – D. Sc. (Geography), Professor, Vice-Rector for Scientific Work, North Caucasus Federal University (1, Pushkin Str., 355017, Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-2190-301X>. E-mail: alikhovid@ncfu.ru

Natalia I. Kizilova – Ph. D. (Philology), Associate Professor of the Department of Foreign Languages, Stavropol State Agrarian University (12, Zootechnicheskiy lane, 355017, Stavropol, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1590-1891>. E-mail: natali0403_87@mail.ru