


Гены-кандидаты продуктивности, выявленные при полногеномном поиске ассоциаций с показателями классности у овец породы российский мясной меринос

А.Ю. Криворучко, О.А. Яцык , Е.Ю. Сафарян

Всероссийский научно-исследовательский институт овцеводства и козоводства – филиал Северо-Кавказского федерального научного аграрного центра, Ставрополь, Россия

 e-mail: malteze@mail.ru

Аннотация. Полногеномный поиск ассоциаций позволяет идентифицировать локусы и отдельные полиморфизмы, связанные с формированием интересных фенотипов. При полногеномном анализе у овец особо перспективным представляется изучение особей, отличающихся выдающимися показателями продуктивности – выставочных животных, представителей класса «суперэлита». Целью настоящего исследования явилось выявление новых генов-кандидатов хозяйственно ценных признаков на основе поиска однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с принадлежностью к различным бонитировочным классам, у баранов породы российский мясной меринос. Генотипирование животных выполнено с использованием ДНК-биочипов *Ovine Infinium HD BeadChip* (600K), поиск ассоциаций – с использованием программного обеспечения *PLINK v. 1.07*. Выявлены высокодостоверные ассоциации между принадлежностью животных к различным бонитировочным классам и частотой встречаемости отдельных однонуклеотидных полиморфизмов на хромосомах 2, 6, 10, 13 и 20. Большая часть замен с высокой достоверностью ассоциаций сконцентрирована на хромосоме 10 в области 30859297–31873769. Для поиска генов-кандидатов отобрано 15 полиморфизмов с наибольшей достоверностью ассоциаций ($-\log_{10}(p) > 9$). Определение местоположения анализируемых однонуклеотидных полиморфизмов относительно новейшей аннотации *Oar_rambouillet_v1.0* позволило выявить 11 генов-кандидатов, предположительно, связанных с формированием комплекса фенотипических признаков животных выставочной группы: *RXFP2*, *ALOX5AP*, *MEDAG*, *OPN5*, *PRDM5*, *PTPRT*, *TRNAS-GGA*, *EEF1A1*, *FRY*, *ZBTB21-like* и *B3GLCT-like*. Перечисленные гены кодируют белки, вовлеченные в контроль клеточного цикла и репликации ДНК, регуляцию пролиферации и апоптоза клеток; участвующие в липидном и углеводном обменах, развитии воспалительного процесса и работе циркадных ритмов. Благодаря этому рассматриваемые гены-кандидаты могут влиять на формирование экстерьерных особенностей и продуктивные качества овец. Однако необходимы дальнейшие исследования, направленные на подтверждение влияния генов и определение точных механизмов этого воздействия на фенотип.


Ключевые слова: овца; однонуклеотидный полиморфизм; полногеномный поиск ассоциаций; полногеномный анализ ассоциаций; ген-кандидат; российский мясной меринос.

Для цитирования: Криворучко А.Ю., Яцык О.А., Сафарян Е.Ю. Гены-кандидаты продуктивности, выявленные при полногеномном поиске ассоциаций с показателями классности у овец породы российский мясной меринос. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(8):836-843. DOI 10.18699/VJ20.681

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

All-Russian Research Institute of Sheep and Goat Breeding – Branch of the North Caucasus Federal Agricultural Research Center, Stavropol, Russia

 e-mail: malteze@mail.ru

Abstract. Genome-wide association studies allow identification of loci and polymorphisms associated with the formation of relevant phenotypes. When conducting a full genome analysis of sheep, particularly promising is the study of individuals with outstanding productivity indicators – exhibition animals, representatives of the super-elite class. The aim of this study was to identify new candidate genes for economically valuable traits based on the search for single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with belonging to different evaluation classes in rams of the Russian meat merino breed. Animal genotyping was performed using *Ovine Infinium HD BeadChip* 600K DNA, association search was performed using *PLINK v. 1.07* software. Highly reliable associations were found between animals belonging to different evaluation classes and the frequency of occurrence of individual SNPs on chromosomes 2, 6, 10, 13, and 20. Most of the substitutions with high association reliability are concentrated on chromosome 10 in the region 10: 30859297–31873769. To search for candidate genes, 15 polymorphisms with the highest association reli-

ability were selected ($-\log_{10}(p) > 9$). Determining the location of the analyzed SNPs relative to the latest annotation Oar_rambouillet_v1.0 allowed to identify 11 candidate genes presumably associated with the formation of a complex of phenotypic traits of animals in the exhibition group: *RXFP2*, *ALOX5AP*, *MEDAG*, *OPN5*, *PRDM5*, *PTPRT*, *TRNAS-GGA*, *EEF1A1*, *FRY*, *ZBTB21-like*, and *B3GLCT-like*. The listed genes encode proteins involved in the control of the cell cycle and DNA replication, regulation of cell proliferation and apoptosis, lipid and carbohydrate metabolism, the development of the inflammatory process and the work of circadian rhythms. Thus, the candidate genes under consideration can influence the formation of exterior features and productive qualities of sheep. However, further research is needed to confirm the influence of genes and determine the exact mechanisms for implementing this influence on the phenotype.

Key words: sheep; SNP; genome-wide association study; GWAS; candidate gene; Russian meat merino.

For citation: 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 Selekcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(8):836-843. DOI 10.18699/VJ20.681

Введение

Полногеномный анализ ассоциаций (ПГАА) – современный и мощный инструмент идентификации локусов и отдельных полиморфизмов, связанных с экономически важными признаками у различных видов продуктивных животных (Georges et al., 2019). В геноме овец с использованием инструментов ПГАА выявлены локусы, ассоциированные с репродуктивными качествами (Abdoli et al., 2019), устойчивостью к паразитарным заболеваниям (Yan et al., 2017), показателями шерстной (Wang Z. et al., 2014), молочной (Garcia-Gómez et al., 2012) и мясной (Rovadoski et al., 2018; Zhang T. et al., 2019) продуктивности.

В большинстве таких исследований выявляют ассоциации с конкретным признаком продуктивности, характерным для изучаемой породы. По нашему мнению, особый интерес вызывает поиск локусов, связанных не с отдельными параметрами продуктивности, а комплексом фенотипических характеристик, определяющих племенную ценность и классность овец при бонитировке. Разделение овец на классы осуществляется с учетом уровня шерстной и мясной продуктивности, конституциональных особенностей и степени соответствия стандарту породы. Наиболее ценным является изучение редко встречаемых генотипов выдающихся представителей породы – выставочных животных, по результатам бонитировки отнесенных к классу «суперэлита». Выявление генетических маркеров классности открывает возможности для генетической оценки, отбора высокопродуктивных животных и оптимального подбора родительских пар, способных передавать хозяйственно ценные характеристики потомству.

Наиболее распространенным подходом ПГАА является поиск ассоциаций с анализируемым количественным признаком – например живой массой (Gudmundsdottir, 2015). Однако в случае поиска ассоциаций с принадлежностью к классу «суперэлита», связанного со сравнительно небольшим объемом выборок, целесообразно использовать подход неколичественного анализа типа «случай–контроль». При таком исследовании особь, несущая интересующий фенотипический признак, попадает в группу случая, а особь, не обладающая интересующими качествами, – в группу контроля (Gudmundsdottir, 2015). Ранее неколичественный анализ успешно проведен у овец по признакам «белая/небелая шерсть» (Kijas et al., 2013), «многоплодная/немногоплодная беременность» (Xu et al., 2018), «высокая/низкая мышечная масса» (Gudmundsdottir, 2015). В случае выявления ассоциаций с классностью

при проведении ПГАА фенотип животного класса «суперэлита» может быть обозначен как «случай», а фенотип основного поголовья – как «контроль».

Перспективным представляется поиск полногеномных ассоциаций у животных породы российский мясной меринос, сочетающей высокую шерстную и мясную продуктивность. Овцы породы российский мясной меринос превосходят действующие минимальные требования, предъявляемые к овцам мясо-шерстного направления продуктивности по живой массе и настригу мытой шерсти. Средняя живая масса баранов-производителей составляет 107 кг, а живая масса баранов класса «суперэлита» достигает 121 кг (Амерханов и др., 2018). Животные характеризуются крепкой конституцией, комолостью баранов и маток, густой, тонкой и уравненной шерстью, высокой энергией роста и выраженными мясными формами (Селионова и др., 2017).

Целью настоящего исследования явилось выявление новых генов-кандидатов хозяйственно ценных признаков на основе поиска однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с принадлежностью к различным бонитировочным классам, у баранов породы российский мясной меринос.

Материалы и методы

Исследования выполнены в лабораториях Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства – филиала ФГБНУ «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр», Сколковского института науки и технологий, научно-диагностического и лечебного ветеринарного центра ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», СПК «Племенной завод Вторая пятилетка» Ставропольского края.

Объектом исследования стали бараны породы российский мясной меринос в возрасте 12 мес. ($n = 54$), принадлежащие к селекционной группе. По результатам бонитировки 49 особям присвоен класс «элита», они составили группу контроля (рис. 1, а). Пять животных охарактеризованы как суперэлита. Последние, как выдающиеся особи, отобраны в группу выставочных животных с параметром фенотипа «случай» (рис. 1, б). Все бараны были клинически здоровыми.

Контроль качества генотипирования

Контроль качества генотипирования проведен с использованием программного обеспечения PLINK v. 1.07 (Pur-

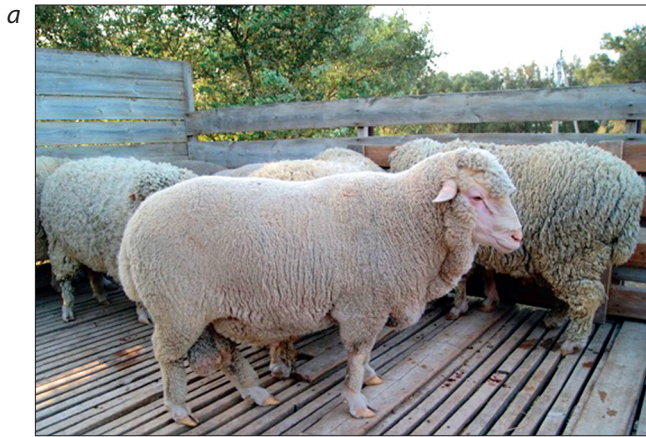


Рис. 1. Бараны породы российский мясной меринос: а – фенотип «случай», б – фенотип «контроль».

cell et al., 2007). В обработку данных включены образцы с показателем количества выявленных ОНП (call rate) более 0.95. Из анализа исключены ОНП, не имеющие хромосомной или физической локализации, с частотой минорных аллелей (minor allele frequency) менее 0.01, частотой потерянных генотипов (missing genotype) более 0.1. Пороговым значением критерия Харди–Вайнберга методом Фишера считали $p = 0.0001$. С положительным результатом контроль качества генотипирования прошли 54 образца (5 образцов фенотипа «случай», 49 образцов фенотипа «контроль»). Из 606006 ОНП для дальнейшего анализа использованы 521 829 полиморфизмов.

Генетический и статистический анализы

Полногеномный поиск ассоциаций выполняли с использованием программного обеспечения PLINK v. 1.07, функция – assoc (Purcell et al., 2007), на основе оценки значимости влияния ОНП на принадлежность к бонитировочному классу. Для подтверждения достоверности различий при множественных сравнениях использовали оценку p с поправкой Бонферрони. Визуализацию и построение графиков производили с применением пакета QQman на языке программирования R. Поиск генов-кандидатов осуществляли среди ближайших генов, расположенных на расстоянии, не превышающем 200 тыс. п. н. от ОНП, показавших достоверные различия встречаемости среди животных исследуемых групп. В связи с появлением обновленных сборок генома овец, содержащих уточненную информацию о расположении и последовательностях кодируемых генов, местоположение анализируемых ОНП оценивали по актуальной аннотации Oar_rambouillet_v1.0. Аннотирование генов выполнено с использованием инструментов National Center for Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Результаты

В результате полногеномного поиска ассоциаций между частотой встречаемости отдельных ОНП и принадлежностью животных к выставочной группе выявлено более 50 однонуклеотидных замен, преодолевших порог достоверности, определенный с учетом поправки Бонферрони. По-

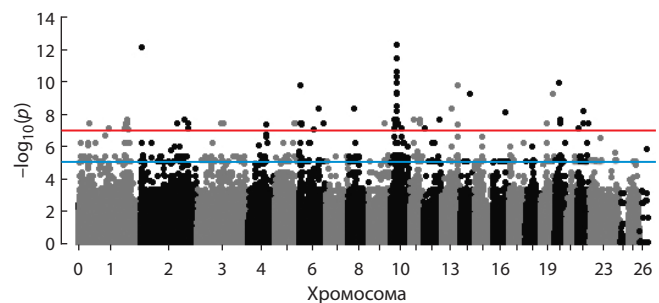


Рис. 2. Манхэттенский график результатов ПГАА с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых ОНП.

Здесь и на рис. 4: нижняя линия обозначает порог ожидаемой достоверности различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$, верхней линией указан порог высокой достоверности различий при значении $-\log_{10}(p) = 7$.

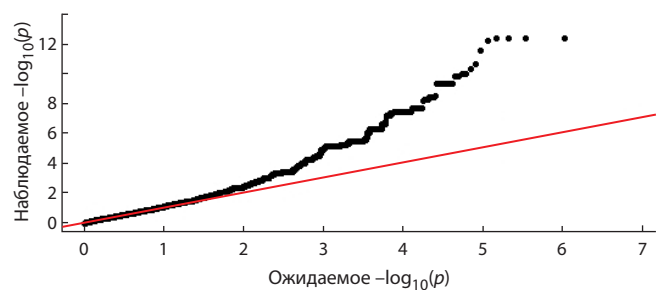


Рис. 3. Q-Q-график вероятностей распределения достоверности оценок ОНП по всему геному.

рог значений $-\log_{10}(p)$ при этом составил $0.95 \cdot 7$, отмечен верхней линией на манхэттен-графике (рис. 2).

Результаты оценки распределения достоверностей различий по 26 хромосомам отражены на графике квантиль-квантиль. Начиная с $-\log_{10}(p) > 2$ наблюдается отклонение от теоретически ожидаемого распределения в случае подтверждения нулевой гипотезы (рис. 3).

Наибольшее количество достоверных ассоциаций выявлено по полиморфизмам, расположенным на хромосо-

Характеристика ОНП с наибольшими показателями достоверности ассоциации с выставочной группой животных при ПГАА

Полиморфизм	Хромосома/ позиция	Ген/расстояние до гена (пар нуклеотидов)	A1	F_A	F_U	A2	p
rs427646265	10/30895552	<i>RXFP2</i> /68303 <i>EEF1A1</i> /66476 <i>FRY</i> /71725	A	0.60	0.01	G	5.34e-13
rs420098635	10/30911879	<i>RXFP2</i> /51976 <i>EEF1A1</i> /50149 <i>FRY</i> /88052	A	0.60	0.01	C	5.34e-13
rs426516358	10/30964378	<i>RXFP2</i> /в экзоне	G	0.60	0.01	A	5.34e-13
rs424203328	10/31020356	<i>RXFP2</i> /в интроне	A	0.60	0.01	G	5.34e-13
rs417953503	2/4742955	<i>ZBTB21-like</i> /145998 <i>TRNAS-GGA</i> /150781	G	0.50	0.00	A	7.62e-13
rs425814243	10/31872355	<i>ALOX5AP</i> /74071 <i>MEDAG</i> /25922	G	0.70	0.03	A	3.49e-12
rs425771944	10/31867999	<i>ALOX5AP</i> /78427 <i>MEDAG</i> /21566	A	0.60	0.02	C	2.62e-11
rs398157763	10/30961940	<i>RXFP2</i> /1915 <i>EEF1A1</i> /88 <i>FRY</i> /138113	A	0.70	0.04	G	5.20e-11
rs408317317	10/30859297	<i>RXFP2</i> /104558 <i>EEF1A1</i> /102731 <i>FRY</i> /35470	A	0.50	0.01	G	1.19e-10
rs414101315	20/22506181	<i>OPN5</i> /в интроне	A	0.50	0.01	C	1.19e-10
rs426567665	6/5759904	<i>PRDM5</i> /47457	G	0.40	0.00	A	1.77e-10
rs402834568	13/74521952	<i>PTPRT</i> /в интроне	G	0.40	0.00	A	1.77e-10
rs400005597	10/31109147	<i>RXFP2</i> /70714 <i>B3GLCT-like</i> /139308	G	0.70	0.05	A	4.95e-10
rs402948485	10/31110090	<i>RXFP2</i> /71657 <i>B3GLCT-like</i> /146293	G	0.70	0.05	A	4.95e-10
rs425859016	10/31190471	<i>RXFP2</i> /152038 <i>B3GLCT-like</i> /57984	A	0.60	0.03	G	5.44e-10

Примечание. A1 – минорный аллель; A2 – главный аллель; F_A – частота минорного аллеля в выставочной группе животных; F_U – частота минорного аллеля в селекционной группе.

ме 10 (таблица). Манхэттенский график показывает, что замены с максимальным значением достоверности расположены относительно близко друг к другу (рис. 4, а).

При более подробном анализе их локализации установлено, что большая часть сконцентрирована на участке с координатами от 30859297 до 31873769 длиной 1 Мб, включающем последовательности 9 различных генов. Также высокая достоверность ассоциаций выявлена по ОНП, расположенным на хромосомах 2, 6, 13, 20. Однако на этих хромосомах не удалось выделить участки с высокой концентрацией достоверных ассоциаций, так как замены расположены на значительном удалении друг от друга (рис. 4, б–д).

Для поиска генов-кандидатов отобрано 15 полиморфизмов с наибольшей достоверностью ассоциаций ($-\log_{10}(p) > 9$), среди них одна миссенс-мутация в экзоне, две замены, расположенные в интронах генов, и одиннадцать замен, находящихся в межгенных областях (см. таблицу).

Высокая достоверность ассоциаций выявлена для замен rs426516358 и rs424203328, расположенных в экзоне 18 и интроне 1–2 гена *RXFP2*, а также для замен, расположенных в прилегающих межгенных областях. Так, замены rs427646265, rs420098635, rs398157763 и rs408317317 локализируются на участке между генами *RXFP2* и *FRY*. Замены rs400005597, rs402948485 и rs425859016 – между генами *RXFP2* и *B3GLCT-like*. Полиморфизмы rs425814243 и rs425771944 расположены на участке между генами *ALOX5AP* и *MEDAG*. Однонуклеотидная замена rs417953503 находится в межгенной области, почти на равном удалении от псевдогена *ZBTB21-like* и гена, кодирующего тРНК, *TRNAS-GGA*. Полиморфизм rs426567665 расположен в межгенной области, на расстоянии 47 тыс. п. н. от гена *PRDM5*. Замена rs402834568 размещена в интроне 5–6 гена *PTPRT*. Полиморфизм rs414101315, с высокой достоверностью ассоциированный с принадлежностью животных к группе «суперэлита», расположен в интроне 4–5 гена *OPN5*.

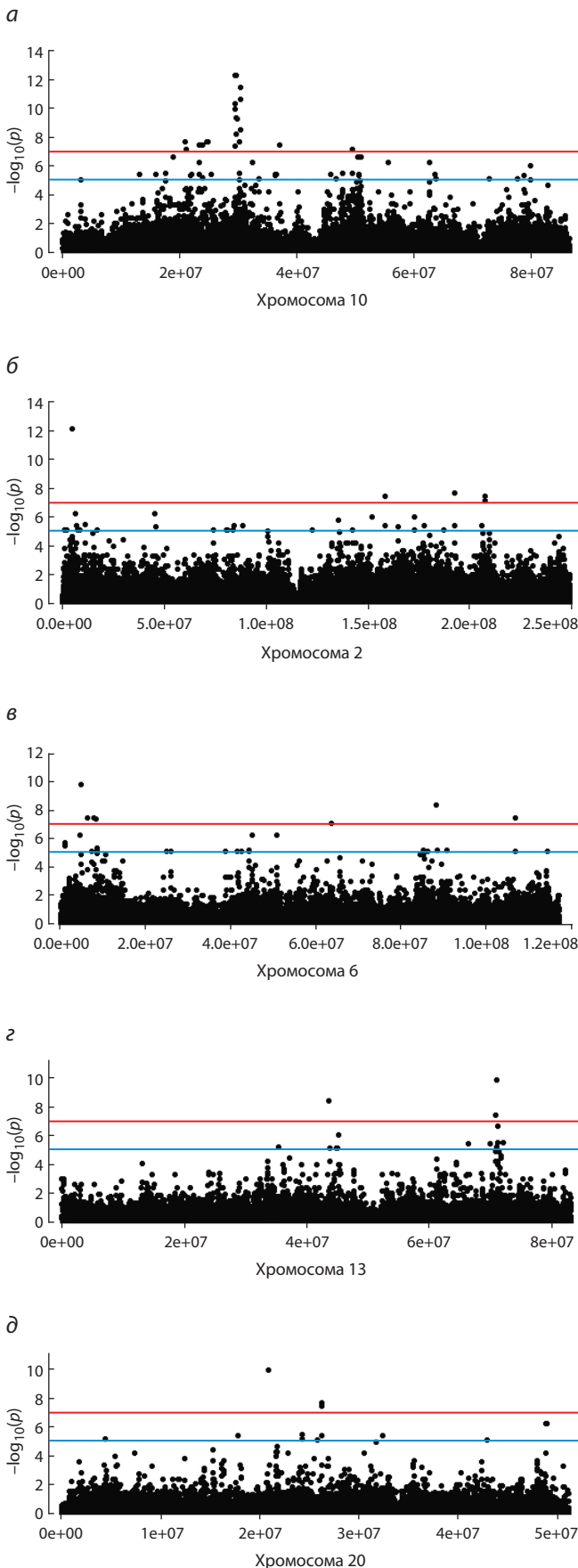


Рис. 4. Манхэттенский график результатов ПГАА с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых ОНП на хромосомах 10, 2, 6, 13 и 20.

Обсуждение

В представленной работе для выявления ОНП, ассоциированных с продуктивными показателями, использован подход неколичественного анализа типа «случай–контроль», основанный на сравнении частоты встречаемости ОНП у баранов разных бонитировочных классов, различающихся по племенной ценности, шерстной и мясной продуктивности. Аналогичный подход ранее применен при оценке частоты встречаемости ОНП у баранов с высокой и низкой мышечной массой, различающихся по уровню мясной продуктивности. При этом на десяти различных хромосомах идентифицировано 13 генов-кандидатов для мышечного роста и мясной продуктивности (Gudmundsdottir, 2015). В нашей работе на пяти хромосомах выявлено 11 генов-кандидатов, предположительно, связанных с формированием комплекса фенотипических признаков, демонстрируемых животными класса «суперэлита».

Хромосома 10. По результатам ПГАА, одним из наиболее перспективных генов-кандидатов, вероятно, связанных с принадлежностью животных к различным бонитировочным классам, у овец породы российский мясной меринос является *RXFP2* (*relaxin family peptide receptor 2*) – ген рецептора пептидов семейства релаксина. Через рецептор *RXFP2* опосредуется действие релаксина и инсулиноподобных пептидов, играющих важную физиологическую роль в функционировании репродуктивной и сердечно-сосудистой систем (Scott et al., 2012). Уровень экспрессии *RXFP2* позитивно коррелирует с концентрацией тестостерона в крови (Johnston et al., 2011). У овец *RXFP2* является маркерным геном для прогнозирования типа и длины рогов (Dominik et al., 2012; Wiedemar, Drögemüller, 2015; Duijvesteijn et al., 2018). Так, некоторые замены, ассоциированные, по результатам наших исследований, с фенотипом выставочного животного, ранее предложены для прогнозирования фенотипа рога. Замена rs426516358 в экзоне 18 гена *RXFP2* приводит к изменению кодируемой аминокислоты (p.Leu687Phe). Согласно результатам исследований N. Duijvesteijn и коллег (2018), самцы мериносовых овец с генотипом GG по замене rs426516358 всегда будут комолыми. Замена rs408317317 предложена в качестве маркера комолого фенотипа для австралийских мериносов (Dominik et al., 2012), выявлена ее связь с типом, длиной и окружностью основания рога у диких овец соэй (Johnston et al., 2013). Кроме того, замена rs398157763 связана с характеристиками рога у диких овец соэй (Johnston et al., 2011). Есть сведения о том, что, влияя на формирование рогов, полиморфизм гена *RXFP2* и прилегающих областей, сказывается на репродуктивном успехе и выживаемости у диких овец. Стоит отметить, что в нашем исследовании полиморфизм гена *RXFP2* и его фланкирующих областей оказался связан с экстерьерными характеристиками у баранов безрогой породы.

Перспективными генами-кандидатами также представляются гены, расположенные в относительной близости от гена *RXFP2* и полиморфизмов с высокой достоверностью ассоциаций: *EEF1A1*, *FRY* и *B3GLCT-like*. Ген *EEF1A1* (*elongation factor 1-alpha 1*, LOC101110773) находится на расстоянии 58 п. н. от гена *RXFP2* в его 3'-фланкирующей области. У человека ген *EEF1A1* отвечает за ферментативную доставку аминокислотных транспортных РНК в

рибосому, вовлечен в процессы поддержания клеточного гомеостаза в качестве регулятора пролиферации и апоптоза (Dapas et al., 2020). Замена rs398157763, рассматриваемая у овец в качестве маркера комолости, расположена на расстоянии 88 п. н. от гена *EEF1A1*. Ген *FRY* (*protein furry homolog*, *LOC101110521*) кодирует белок, взаимодействующий с протеинкиназами сигнальных путей и индуцирующий изменения в экспрессии генов. Белок *FRY* активирует путь Hippo/Yap, контролирующей у животных размеры внутренних органов посредством регуляции пролиферации и апоптоза клеток (Liu et al., 2019). Ген *B3GLCT-like* (*beta-1,3-glucosyltransferase-like*, *LOC114116650*) является гомологом гена *B3GLCT*, кодирующего фермент, вовлеченный в процессы метаболизма и гликозилирования белков (Weh et al., 2017).

В относительной близости от замен с высокой достоверностью ассоциаций rs425814243 и rs425771944 расположены гены *ALOX5AP* и *MEDAG*. Ген *ALOX5AP* (*arachidonate 5-lipoxygenase activating protein*) кодирует протеин, необходимый для синтеза лейкотриенов. Принадлежит к семейству оксигеназ негемового железа, участвующих в производстве и метаболизме гидропероксидаз жирных кислот. У овец выявлена связь полиморфизмов, расположенных во фланкирующей области гена *ALOX5AP*, с фенотипом жирного хвоста (Moioli et al., 2015). Для жирнохвостых овец ген также рассматривался как связанный с климатической адаптацией (Mastrangelo et al., 2019). *MEDAG* (*mesenteric estrogen dependent adipogenesis*) – адипогенный ген, способный стимулировать дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, увеличивая содержание липидов и интенсивность поглощения глюкозы клетками. Экспрессируется преимущественно в клетках депо висцерального жира (Zhang H. et al., 2012).

Хромосома 2. Полиморфизм rs417953503, выявленный у представителей класса «суперэлита», расположен на участке между псевдогеном *ZBTB21-like* (*LOC101117056*, *zinc finger and BTB domain-containing protein 21-like*) и геном транспортной РНК *TRNAS-GGA* (*transfer RNA serine, anticodon GGA*). Продукт истинного гена *ZBTB21* является негативным регулятором транскрипции для генов, осуществляющих контроль клеточного деления и репликации ДНК (Wang J. et al., 2005). У людей выявлена связь полиморфизма гена *ZBTB21* с показателем физической работоспособности. Интересно, что ген *ZBTB21* предложен в качестве гена-кандидата, ассоциированного с нежностью говядины (Boudon et al., 2020). Гены транспортных РНК обеспечивают доставку активированных остатков аминокислот в рибосому и их включение в синтезирующуюся белковую цепь. В геноме овец присутствует 120 копий гена *TRNAS-GGA*. У мериносовых овец копия гена *TRNAS-GGA*, расположенная на хромосоме 6, предложена в качестве гена-кандидата, ассоциированного с живой массой при рождении (Dakhlan et al., 2018). У крупного рогатого скота, по результатам ПГАА, полиморфизмы, расположенные во фланкирующих областях генов *TRNAS-GGA* на хромосомах 6 и 24, ассоциированы с живой массой при рождении (Edea et al., 2018) и жизнеспособностью спермиев (Kaminski et al., 2016).

Хромосома 6. Ближайшим геном-кандидатом относительно замены rs426567665, выявленной у животных

выставочной группы, является ген *PRDM5* (*PR/SET domain 5*), кодирующий ДНК-связывающий транскрипционный фактор, влияющий на работу генов гемопоэза и микроРНК. Ген *PRDM5* регулирует интенсивность синтеза белков, участвующих в развитии и поддержании фибриллярных коллагенов, компонентов соединительной ткани и молекул, регулирующих пролиферацию, дифференцировку, миграцию и адгезию клеток, включая трансформирующий ростовой фактор *TGFB2* (Burkitt Wright et al., 2011).

Хромосома 13. Замена rs402834568 обнаружена в области интрона гена *PTPRT* (*protein tyrosine phosphatase receptor type T*), кодирующего белок семейства тирозинных фосфатаз, регулирующих митотический цикл, а также рост и дифференцировку клеток. Ген *PTPRT* экспрессируется в клетках нервной системы, регулирует развитие нейронов (Lee, 2015). У сельскохозяйственных животных выявлена связь полиморфизма гена *PTPRT* с устойчивостью к некоторым бактериальным и паразитарным инфекциям. У коз полиморфизм ассоциирован с устойчивостью к бруцеллезу (Rossi et al., 2017), у крупного рогатого скота – к туберкулезу (Birmingham et al., 2014), у овец породы ромни – с устойчивостью к инвазии желудочно-кишечными нематодами (Yan et al., 2017).

Хромосома 20. Ген *OPN5* (*opsin 5*) экспрессируется в сетчатке глаза, коже, головном и спинном мозге. Кодирует УФ-чувствительный фотопигмент нейропсин, который участвует в регуляции циркадных ритмов (Buhr et al., 2019). Мы предлагаем ген *OPN5* в качестве гена-кандидата, поскольку в его интроне расположен ОНП rs414101315 с высокой достоверностью ассоциаций.

Заключение

В представленной работе выявлены высокодостоверные ассоциации между принадлежностью животных к различным бонитировочным классам и частотой встречаемости отдельных ОНП на хромосомах 2, 6, 10, 13 и 20. Определение местоположения анализируемых ОНП относительно новейшей аннотации *Oar_rambouillet_v1.0* позволило установить 11 генов-кандидатов, предположительно связанных с формированием комплекса фенотипических признаков животных выставочной группы: *RXFP2*, *ALOX5AP*, *MEDAG*, *OPN5*, *PRDM5*, *PTPRT*, *TRNAS-GGA*, *EEF1A1*, *FRY*, *ZBTB21-like* и *B3GLCT-like*. Перечисленные гены кодируют белки с важными биологическими функциями: вовлеченные в контроль клеточного цикла и репликации ДНК, регуляцию пролиферации и апоптоза клеток; участвующие в липидном и углеводном обменах, развитии воспалительного процесса и работе циркадных ритмов. Благодаря этому рассматриваемые гены-кандидаты могут влиять на формирование экстерьерных особенностей и продуктивные качества овец. Однако необходимы дальнейшие исследования, направленные на подтверждение влияния генов и определение точных механизмов этого воздействия на фенотип.

Список литературы / References

Амерханов Х.А., Егоров М.В., Селионова М.И., Шумаенко С.Н., Ефимова Н.И. Новая порода овец – российский мясной меринос. *Сельскохозяйственный журнал*. 2018;1(11):50-56. DOI 10.25930/0372-3054-2018-1-11-65-71.

- [Amerhanov H.A., Egorov M.V., Selionova M.I., Shumaenko S.N., Efimova N.I. A new breed of sheep: Russian meat Merino. *Sel'skhozoyajstvennyj Zhurnal = Agricultural Journal*. 2018;1(11): 50-56. DOI 10.25930/0372-3054-2018-1-11-65-71. (in Russian)]
- Селионова М.И., Шумаенко С.Н., Ефимова Н.И., Сузов А.И., Бобрышов С.С. Целевые индикаторы и признаки породы российский мясной меринос: сборник научных трудов научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. *Сельскохозяйственный журнал*. 2017;2(10):10-16.
- [Selionova M.I., Shumaenko S.N., Efimova N.I. Surov A.I. Bobrishov S.S. Target indicators and characteristics of the Russian Meat Merino breed: Proceedings of the Research Institute for Sheep and Goat Farming. *Sel'skhozoyajstvennyj Zhurnal = Agricultural Journal*. 2017;2(10):10-16. (in Russian)]
- Abdoli R., Mirhoseini S.Z., Ghavi Hossein-Zadeh N., Zamani P., Moradi M.H., Ferdosi M.H., Gondro C. Genome-wide association study of first lambing age and lambing interval in sheep. *Small Rumin. Res.* 2019;178:43-45. DOI 10.1016/j.smallrumres.2019.07.014.
- Bermingham M.L., Bishop S.C., Woolliams J.A., Pong-Wong R., Allen A.R., McBride S.H., Ryder J.J., Wright D.M., Skuce R.A., McDowell S.W., Glass E.J. Genome-wide association study identifies novel loci associated with resistance to bovine tuberculosis. *Heredity*. 2014;112(5):543-551. DOI 10.1038/hdy.2013.137.
- Boudon S., Henry-Berger J., Cassar-Malek I. Aggregation of omic data and secretome prediction enable the discovery of candidate plasma biomarkers for beef tenderness. In *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(2):54-63. DOI 10.3390/ijms21020664.
- Buhr E.D., Vemaraju S., Diaz N., Lang R.A., Van Gelder R.N. Neuropeptide Y (NPY) Mediates Local Light-Dependent Induction of Circadian Clock Genes and Circadian Photoentrainment in Exposed Murine Skin. *Curr. Biol.* 2019;29(20):3478-3487. DOI 10.1016/j.cub.2019.08.063.
- Burkitt Wright E.M.M., Spencer H.L., Daly S.B., Manson F.D.C., Zeef L.A.H., Urquhart J., Zoppi N., Bonshek R., Tosounidis I., Mohan M., Madden C., Dodds A., Chandler K. E., Banka S., Au L., Clayton-Smith J., Khan N., Biesecker L.G., Wilson M., Black G.C.M. Mutations in PRDM5 in Brittle Cornea Syndrome Identify a Pathway Regulating Extracellular Matrix Development and Maintenance. *Am. J. Hum. Genet.* 2011;88(6):767-777. DOI 10.1016/j.ajhg.2011.05.007.
- Dakhan A., Moghaddar N., Gondro C., Werf J.H.J. Gene by birth type interaction in merino lamb. *Proc. Assoc. Advmt. Anim. Breed. Genet.* 2018;22:45-48.
- Dapas B., Pozzato G., Zorzet S., Capolla S., Paolo M., Scaggiante B., Coan M., Guerra C., Gnan C., Gattei V., Zanconati F., Grassi G. Effects of eEF1A1 targeting by aptamer/siRNA in chronic lymphocytic leukaemia cells. *Int. J. Pharm.* 2020;57(4):48-59. DOI 10.1016/j.ijpharm.2019.118895.
- Dominik S., Henshall J.M., Hayes B.J. A single nucleotide polymorphism on chromosome 10 is highly predictive for the polled phenotype in Australian Merino sheep. *Anim. Genet.* 2012;43(4):468-470. DOI 10.1111/j.1365-2052.2011.02271.x.
- Duijvesteijn N., Bolormaa S., Daetwyler H.D., Van Der Werf J.H.J. Genomic prediction of the polled and horned phenotypes in Merino sheep. *Genet. Sel. Evol.* 2018;50(1):1-11. DOI 10.1186/s12711-018-0398-6.
- Edea Z., Jeoung Y.H., Shin S.S., Ku J., Seo S., Kim I.H., Kim S.W., Kim K.S. Genome-wide association study of carcass weight in commercial Hanwoo cattle. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 2018;31(3): 327-334. DOI 10.5713/ajas.17.0276.
- García-Gómez E., Gutiérrez-Gil B., Sahana G., Sánchez J.P., Bayón Y., Arranz J.J. GWA Analysis for Milk Production Traits in Dairy Sheep and Genetic Support for a QTN Influencing Milk Protein Percentage in the LALBA Gene. *PLoS ONE*. 2012;7(10):1-9. DOI 10.1371/journal.pone.0047782.
- Georges M., Charlier C., Hayes B. Harnessing genomic information for livestock improvement. *Nat. Rev. Genet.* 2019;20(3):135-156. DOI 10.1038/s41576-018-0082-2.
- Gudmundsdottir O.O. Genome-wide association study of muscle traits in Icelandic sheep. Agricultural University of Iceland, 2015.
- Johnston S.E., Gratten J., Berenos C., Pilkington J.G., Clutton-Brock T.H., Pemberton J.M., Slate J. Life history trade-offs at a single locus maintain sexually selected genetic variation. *Nature*. 2013;502(7469):93-95. DOI 10.1038/nature12489.
- Johnston S.E., McEwan J.C., Pickering N.K., Kijas J.W., Beraldi D., Pilkington J.G., Pemberton J. M., Slate J. Genome-wide association mapping identifies the genetic basis of discrete and quantitative variation in sexual weaponry in a wild sheep population. *Mol. Ecol.* 2011;20(12):2555-2566. DOI 10.1111/j.1365-294X.2011.05076.x.
- Kamiński S., Hering D.M., Oleński K., Lecewicz M., Kordan W. Genome-wide association study for sperm membrane integrity in frozen-thawed semen of Holstein-Friesian bulls. *Anim. Reprod. Sci.* 2016;170:135-140. DOI 10.1016/j.anireprosci.2016.05.002.
- Kijas J.W., Serrano M., Mcculloch R., Li Y., Salces Ortiz J., Calvo J.H., Pérez-Guzmán M.D. Genomewide association for a dominant pigmentation gene in sheep. *J. Anim. Breed. Genet.* 2013;130(6):468-475. DOI 10.1111/jbg.12048.
- Lee J.R. Protein tyrosine phosphatase PTPRT as a regulator of synaptic formation and neuronal development. *BMB Rep.* 2015;48(5):249-255. DOI 10.5483/BMBRep.2015.48.5.037.
- Liu Y., Chen X., Gong Z., Zhang H., Fei F., Tang X., Wang J., Xu P., Zarbl H., Ren X. Fry Is Required for Mammary Gland Development During Pregnant Periods and Affects the Morphology and Growth of Breast Cancer Cells. *Front. Oncol.* 2019;4(2):1-12. DOI 10.3389/fonc.2019.01279.
- Mastrangelo S., Moioli B., Ahbara A., Latairish S., Portolano B., Pilla F., Ciani E. Genome-wide scan of fat-tail sheep identifies signals of selection for fat deposition and adaptation. *Anim. Prod. Sci.* 2019; 59(5):835-842. DOI 10.1071/AN17753.
- Moioli B., Pilla F., Ciani E. Signatures of selection identify loci associated with fat tail in sheep. *J. Anim. Sci.* 2015;93(10):4660-4669. DOI 10.2527/jas.2015-9389.
- Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A.R., Bender D., Maller J., Sklar P., Bakker P.I.W., Daly M.J., Sham P.C. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* 2007;81(3):559-575. DOI 10.1086/519795.
- Rossi U.A., Hasenauer F.C., Caffaro M.E., Neumann R., Salatin A., Poli M.A., Rossetti C.A. A haplotype at intron 8 of PTPRT gene is associated with resistance to Brucella infection in Argentinian creole goats. *Vet. Microbiol.* 2017;2(3):133-137. DOI 10.1016/j.vetmic.2017.06.001.
- Rovadoski G.A., Pertile S.F.N., Alvarenga A.B., Cesar A.S.M., Pértile F., Petrini J., Franzo V., Soares W.V.B., Morota G., Spangler M.L., Pinto L.F.B., Carvalho G.G.P., Lanna D.P.D., Coutinho L.L., Mourão G.B. Estimates of genomic heritability and genome-wide association study for fatty acids profile in Santa Ines sheep. *BMC Genom.* 2018;19(1):1-14. DOI 10.1186/s12864-018-4777-8.
- Scott D.J., Rosengren K.J., Bathgate R.A.D. The different ligand-binding modes of relaxin family peptide receptors RXFP1 and RXFP2. *Mol. Endocrinol.* 2012;26(11):1896-1906. DOI 10.1210/me.2012-1188.
- Wang J., Kudoh J., Takayanagi A., Shimizu N. Novel human BTB/POZ domain-containing zinc finger protein ZNF295 is directly associated with ZFP161. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;327(2):615-627. DOI 10.1016/j.bbrc.2004.12.048.
- Wang Z., Zhang H., Yang H., Wang S., Rong E., Pei W., Li H., Wang N. Genome-wide association study for wool production traits in a Chinese merino sheep population. *PLoS ONE*. 2014;9(9):3-10. DOI 10.1371/journal.pone.0107101.

- Weh E., Takeuchi H., Muheisen S., Haltiwanger R.S., Semina E.V. Functional characterization of zebrafish orthologs of the human Beta 3-Glucosyltransferase B3GLCT gene mutated in Peters Plus Syndrome. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0184903. DOI 10.1371/journal.pone.0184903.
- Wiedemar N., Drögemüller C.A 1.8-kb insertion in the 3'-UTR of RXFP2 is associated with polledness in sheep. *Anim. Genet.* 2015; 46(4):457-461. DOI 10.1111/age.12309.
- Xu S.S., Gao L., Xie X.L., Ren Y.L., Shen Z.Q., Wang F., Shen M., Eypórsdóttir E., Hallsson J.H., Kiseleva T., Kantanen J., Li M.H. Genome-wide association analyses highlight the potential for different genetic mechanisms for litter size among sheep breeds. *Front. Genet.* 2018;6(2):1-14. DOI 10.3389/fgene.2018.00118.
- Yan J., Dukupati V., Blair H.T., Biggs P.J., Hamie J.C., Aw G. A genome-wide scan of positive selection signature using Ovine Infinium HD SNP BeadChip in two Romney lines, selected for resistance or resilience to nematodes. *Anim. Genet.* 2017;4:87-94.
- Zhang H., Chen X., Sairam M.R. Novel genes of visceral adiposity: Identification of mouse and human Mesenteric Estrogen-Dependent Adipose (MEDA)-4 gene and its adipogenic function. *Endocrinology*. 2012;153(6):2665-2676. DOI 10.1210/en.2011-2008.
- Zhang T., Gao H., Sahana G., Zan Y., Fan H., Liu J., Shi L., Liu J., Du L., Wang L., Zhao F. Genome-wide association studies revealed candidate genes for tail fat deposition and body size in the Hulun Buir sheep. *J. Anim. Breed. Genet.* 2019;6(1):1-9. DOI 10.1111/jbg.12402.

ORCID ID

A.Y. Krivoruchko orcid.org/0000-0003-4536-1814

O.A. Yatsyk orcid.org/0000-0003-2730-2482

E.Y. Safaryan orcid.org/0000-0002-2049-842X

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 19.05.2020. После доработки 15.09.2020. Принята к публикации 29.10.2020.