

doi 10.18699/vjgb-25-138

Поиск генов домашнего хозяйства для анализа изменения экспрессии отдельных генов у *Macaca mulatta*

М.В. Шульская  , А.Х. Алиева , И.Р. Кумаков , М.И. Шадрина , П.А. Сломинский 

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия
 shulskaya.m@yandex.ru

Аннотация. Макаки резус (*Macaca mulatta*) являются наиболее распространенными нечеловекообразными приматами, их используют в качестве модельных объектов, в первую очередь, из-за филогенетической и физиологической близости к человеку. В настоящее время модельные организмы широко используются для целого ряда исследований, в том числе на уровне транскриптома. При этом для анализа экспрессии отдельных генов применяется универсальный метод – полимеразная цепная реакция в реальном времени. Проведение такого рода исследований всегда требует предварительного подбора «генов домашнего хозяйства» (ГДХ) – генов, необходимых для реализации основных функций в клетке и стабильно экспрессирующихся в различных типах клеток и при разных условиях. На сегодняшний день для макак резус существуют лишь две систематизированные работы по поиску ГДХ, но эти исследования проводились лишь для тканей мозга и не учитывают такой важный критерий, как связь ГДХ с заболеваниями. В связи с этим в нашей работе были сформулированы ключевые критерии,ываемые при подборе ГДХ. Проведены поиск и систематизация кандидатных ГДХ. В результате сформированы две панели перспективных ГДХ для *M. mulatta*: расширенная панель на 56 генов и малая панель, состоящая из восьми генов: *ARHGDIA*, *CYB5R1*, *NDUFA7*, *RRAGA*, *TTC1*, *UBA6*, *VPS72* и *YWAH*. Обе панели соответствуют всем критериям подбора ГДХ (не имеют псевдогенов ни у макаки, ни у человека, характеризуются стабильной и достаточной экспрессией в мозге макак резус и могут быть использованы для анализа экспрессии не только в мозге, но и в периферической крови). Однако необходимо отметить, что данные экспериментально не верифицированы и требуют проверки в лабораторных условиях.

Ключевые слова: *Macaca mulatta*; экспрессионный анализ; «ген домашнего хозяйства»; ПЦР в реальном времени; экспрессия

Для цитирования: Шульская М.В., Алиева А.Х., Кумаков И.Р., Шадрина М.И., Сломинский П.А. Поиск генов домашнего хозяйства для анализа изменения экспрессии отдельных генов у *Macaca mulatta*. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2025;29(8):1318-1324. doi 10.18699/vjgb-25-138

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-491 от 30 мая 2025 года).

A housekeeping gene search to analyze expression changes of individual genes in *Macaca mulatta*

M.V. Shulskaya  , A.Kh. Alieva , I.R. Kumakov , M.I. Shadrina , P.A. Slominsky 

National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia
 shulskaya.m@yandex.ru

Abstract. Rhesus macaques (*Macaca mulatta*) are the most common non-human primates living in captivity. The use of rhesus macaques as model objects is determined, first of all, by their phylogenetic and physiological closeness to humans, and, as a consequence, the possibility of extrapolating the obtained results to humans. Currently, it is known that a number of biochemical changes occur under various physiological conditions, including at the transcriptomic level. The real-time polymerase chain reaction is a widely used universal method for gene expression analysis. Carrying out such studies always requires a preliminary selection of “housekeeping genes” (HKGs) – genes necessary for the implementation of basic functions in the cell and stably expressed in different cell types and under different conditions. At present, there are only two systematic studies on the search for HKGs in the rhesus macaque brain, and therefore in this work a search and systematization of HKGs for this species were carried out. As a result, two panels of promising HKGs for *M. mulatta* were formed: an extended panel, consisting of 56 genes, and a small panel, consisting of 8 genes: *ARHGDIA*, *CYB5R1*, *NDUFA7*, *RRAGA*, *TTC1*, *UBA6*, *VPS72* and *YWAH*. Both panels of potential HKGs do not have pseudogenes in macaques or humans, are characterized by stable and sufficient expression in the brain of

rhesus macaques and can be used to analyze expression not only in the brain but also in peripheral blood. However, it should be noted that the data have not been experimentally verified and require verification in laboratory conditions.

Key words: *Macaca mulatta*; expression analysis; "housekeeping gene"; real-time PCR; expression

For citation: Shulskaya M.V., Alieva A.Kh., Kumakov I.R., Shadrina M.I., Slominsky P.A. A housekeeping gene search to analyze expression changes of individual genes in *Macaca mulatta*. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii*=Vavilov J Genet Breed. 2025;29(8):1318-1324. doi 10.18699/vjgb-25-138

Введение

Макаки резус (*Macaca mulatta*) на протяжении десятилетий служат модельным объектом для изучения различных заболеваний человека. Использование макак резус в качестве модельных объектов обусловлено, в первую очередь, их филогенетической и физиологической близостью к человеку и, как следствие, возможностью переноса полученных результатов на человека. На сегодняшний день у макак резус известны генетические модели онкологических (Brammer et al., 2018; Deycmar et al., 2023), сердечно-сосудистых заболеваний (Patterson et al., 2002; Ueda et al., 2019), глазных болезней (Singh et al., 2009; Liu et al., 2015; Moshiri et al., 2019; Peterson et al., 2019, 2023), заболеваний опорно-двигательного аппарата (Colman, 2018; Paschalidis et al., 2019), репродуктивной системы (Lomniczi et al., 2012; Nair et al., 2016; Abbott et al., 2019), а также широкого спектра неврологических заболеваний (McBride et al., 2018; Sherman et al., 2021). Кроме того, на макаках резус проводятся исследования с использованием токсических моделей (Kaya et al., 2023), облучения (Li et al., 2021; Majewski et al., 2021), гормонов (Noriega et al., 2010; Eghlidi, Urbanski, 2015) и т. д. Помимо изучения заболеваний, данный модельный объект может быть использован для тестирования различных фармакологических препаратов, что особенно важно для прикладных исследований.

В настоящее время известно, что в различных физиологических условиях происходит целый ряд биохимических изменений, в том числе и на уровне транскриптома. Относительные уровни транскриптов отдельных генов можно точно и воспроизводимо измерить с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Этот метод является широко распространенным универсальным методом для анализа экспрессии небольшого числа генов. ПЦР-РВ также часто применяется для подтверждения результатов, полученных с помощью полнотранскриптомного анализа экспрессии (Ramsköld et al., 2009). Однако проведение такого рода исследований всегда осложнено вариациями по количеству копий цеплевой мРНК из-за различий в количестве тотальной РНК между образцами, а потому требует предварительного подбора контрольных (референсных) генов, или «генов домашнего хозяйства» (ГДХ).

Под термином «ГДХ» чаще всего подразумеваются гены, необходимые для реализации основных функций в клетке и стабильно экспрессирующиеся в различных типах клеток и при разных условиях. Их часто используют в качестве референсных генов в исследованиях экспрессии генов для нормализации уровней мРНК между различными образцами.

На сегодняшний день крайне мало систематизированных данных по использованию ГДХ у макак резус (Ahn et

al., 2008; Noriega et al., 2010). При этом N.C. Noriega с коллегами (2010) проводили исследование лишь на мозге, а K. Ahn с коллегами (2008) работали как с тканями мозга, так и с некоторыми другими тканями (кишечник, печень, почки, легкие и желудок). Но ни в одной из этих работ не изучалась периферическая кровь животных, довольно широко используемая для различных экспрессионных исследований. В связи с этим в настоящем обзоре проведены поиск и систематизация данных о ГДХ у макак резус, в том числе с целью дальнейшего использования их при изучении изменения экспрессии генов в различных условиях.

Современные принципы подбора ГДХ

В настоящее время подбор ГДХ проводится по следующим основным принципам. Во-первых, важным критерием при подборе ГДХ является отсутствие псевдогенов – копий генов, имеющих при этом те или иные дефекты в кодирующей области (потеря инtronов и экзонов, сдвиги рамки считывания или преждевременные стоп-кодоны, а также псевдогены, образованные в результате ретротранспозиции) (Tutar, 2012). Псевдогены не участвуют в процессинге белка, но могут экспрессироваться на уровне РНК. Кроме того, известно, что количество псевдогенов нестабильно в геномах разных индивидуумов. С практической точки зрения наличие псевдогенов может требовать дополнительную обработку анализируемых образцов РНК ДНКазами, что критично для образцов с малым количеством РНК. Таким образом, наличие псевдогенов при подборе ГДХ крайне нежелательно.

Во-вторых, другим важным критерием для отбора ГДХ принято считать стабильность экспрессии, т. е. ГДХ должны иметь относительно постоянные уровни экспрессии в различных типах клеток, тканях и экспериментальных условиях (Tu et al., 2006). Однако известно, что ГДХ могут по-разному экспрессироваться в разных тканях. Например, показано, что такие хорошо известные ГДХ, как бета-актин и *GAPDH* значительно различаются по уровням экспрессии в тканях (Cai J. et al., 2014). В связи с этим важный критерий – высокий уровень экспрессии ГДХ в конкретной исследуемой ткани.

В-третьих, все чаще высказывается мнение о том, что ГДХ должны подбираться под условия конкретного эксперимента (Silver et al., 2008). Например, ген *HSPA8* человека является ГДХ, но не может быть использован в данном качестве при изучении возраст-зависимых или нейродегенеративных заболеваний, поскольку есть данные о снижении экспрессии гена *HSPA8* с возрастом, а также о связи этого гена с развитием нейродегенеративных заболеваний (Loeffler et al., 2016; Tanaka et al., 2024). Изменчивость экспрессионного профиля была также показана для ГДХ, используемых при изучении онкологических заболеваний (de Kok et al., 2005; Dheda et al., 2005). На



Рис. 1. Основные критерии генов домашнего хозяйства.

сегодняшний день нет таких работ, которые бы выявили универсальные ГДХ, а значит подбор ГДХ необходим для конкретной изучаемой патологии.

Таким образом, идеальный ГДХ должен не иметь псевдогенов, не быть связанным с исследуемым заболеванием или состоянием, а также стабильно экспрессироваться в конкретных экспериментальных условиях и исследуемых тканях организма (рис. 1). Наиболее оптимальный ГДХ следует тщательно подбирать для каждого конкретного эксперимента. Использование нескольких ГДХ также позволяет повысить достоверность получаемых экспрессионных данных (Vandesompele et al., 2002; Dheda et al., 2005).

Анализ литературных источников по ГДХ у макак резус

Нами проведен скрининг научных публикаций в базе данных PubMed с целью поиска работ, посвященных анализу ГДХ у макак резус. Начальный этап поиска с использованием ключевых слов (gene expression) AND (rhesus macaque) выявил 3017 публикаций. Поскольку названия “rhesus macaque” и “*Macaca mulatta*” синонимичны, оба термина были использованы при анализе поисковых запросов. В связи с довольно большим числом выдаваемых публикаций поисковый запрос был конкретизирован синонимичными терминами “housekeeping genes” и “reference genes”, что дало 126 и 97 результатов поиска соответственно. Дальнейшее сужение круга поиска путем уточнения при помощи ключевого слова “rt-pcr” выявило 16 и 7 публикаций (табл. 1).

Детальный анализ этих семи работ позволил обнаружить два наиболее актуальных на сегодняшний день систематизированных исследования, посвященных подбору ГДХ у макак резус (Ahn et al., 2008; Noriega et al., 2010). В пяти оставшихся публикациях из семи проанализированных упоминание ГДХ отсутствует, в связи с чем они не вошли в анализ.

Далее был вручную проанализирован блок из 126 публикаций, найденных PubMed по ключевым словам (house-

Таблица 1. Наименования поисковых запросов в базе данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Поисковый запрос	Результат (количество публикаций)
(gene expression) AND (rhesus macaque)	3017
(gene expression) AND (<i>Macaca mulatta</i>)	2743
(housekeeping genes) AND (rhesus macaque)	126
(housekeeping genes) AND (<i>Macaca mulatta</i>)	112
(reference genes) AND (rhesus macaque)	97
(reference genes) AND (<i>Macaca mulatta</i>)	86
((housekeeping genes) AND (rt-pcr)) AND (rhesus macaque)	16
((housekeeping genes) AND (rt-pcr)) AND (<i>Macaca mulatta</i>)	16
((reference genes) AND (rt-pcr)) AND (rhesus macaque)	7
((reference genes) AND (rt-pcr)) AND (<i>Macaca mulatta</i>)	7

Примечание. Дата доступа: 28.04.2025.

keeping genes) AND (rhesus macaque), находящихся в открытом доступе. Выявлено, что в 107 публикациях по тем или иным причинам отсутствуют упоминания ГДХ, а в 16 публикациях использованы гены, рекомендованные авторами двух основных работ, посвященных подбору ГДХ у макак резус (Ahn et al., 2008; Noriega et al., 2010). Эти два типа публикаций были исключены из дальнейшего анализа. В результате поиска нами была найдена только одна дополнительная публикация (Robinson et al., 2018). В табл. S1 Приложения¹ приведены данные из этих трех ключевых работ и описано 115 экспрессирующихся в мозге макак резус генов, которые могут рассматриваться в качестве ГДХ. Эти гены были взяты для дальнейшего анализа.

Вследствие периодических обновлений баз данных при составлении этого списка некоторые названия генов были актуализированы и приведены с названиями, отличными от использованных в работах (Ahn et al., 2008; Noriega et al., 2010). Также были исключены четыре последовательности, являющиеся гомологичными человеческим, но отсутствующие при этом в базе данных Ensembl для макак резус (Genome assembly: Mmul_10 (GCA_003339765.3)) (см. табл. S1) и пяти генов *M. mulatta*, для которых на сегодняшний день установлено наличие псевдогенов *LDHB*, *RPL37*, *RPS27A*, *SNRPA* и *SU11*.

Ввиду значительно недостаточной аннотированности современных сборок генома макак резус (так, например, нами выявлено, что нуклеотидная последовательность гена *YWHAH* *M. mulatta* в базе данных Ensembl соответствует последовательности неаннотированного гена

¹ Табл. S1 и S2 Приложения см. по адресу:
<https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2025-29/appx53.pdf>

DEPCD5 в базе NCBI) мы оценивали наличие псевдогенов не только у макак резус, но и у человека по базе данных Ensembl (www.ensembl.org). В итоге нами исключено 58 генов, человеческие ортологи которых имеют псевдогены.

Проведенная процедура позволяет выявить универсальные для человека и макаки ГДХ, а также избежать проблем, связанных с низким уровнем аннотированности сборки генома макаки резус. Так, например, ген *RPL19*, наиболее широко используемый в настоящее время в качестве ГДХ у макак резус, нежелательно использовать в качестве универсального ГДХ, так как у человека он имеет псевдогены.

Отобранные после предыдущих этапов отсева гены могут быть применены для работы с тканями мозга. Однако большой интерес представляет периферическая кровь, широко используемая при изучении человека. Периферическая кровь является перспективной для экспрессионных исследований ввиду ее доступности и малой инвазивности. Поэтому мы посчитали необходимым отобрать кандидатные ГДХ для периферической крови, для чего отобранные гены были дополнительно проанализированы на наличие приемлемого уровня экспрессии в периферической крови (табл. S2).

Поскольку для *M. mulatta* на сегодняшний день полностью отсутствуют данные об экспрессии в периферической крови, а также ввиду схожести транскриптома макаки и человека, данные из общего доступа об экспрессии мРНК были проанализированы в цельной крови и лимфобластах человека. Также мы добавили данные по экспрессии у мышей, так как эти животные – хорошо изученный модельный объект (за исключением данных для периферической крови, были взяты такие близкие по паттерну экспрессии ткани, как костный мозг, лимфоузлы и селезенка). Данные по экспрессии в мозге и селезенке у макак резус были добавлены из базы данных Ensembl (см. табл. S2).

Анализ проводили с помощью базы данных BioGPS (<http://biogps.org/>), где мы отбирали гены с экспрессией выше медианы в интересующих тканях. «Медианная экспрессия» представляет собой 50-й процентиль данных по экспрессии, это означает, что одна половина тканей имеет уровни экспрессии ниже медианного, а вторая половина – выше. BioGPS использует эту метрику для предоставления сводки о том, как ген экспрессируется в различных тканях, условиях или наборах данных.

В результате проведенного анализа список генов был поделен на три группы: гены с уровнем экспрессии выше медианы как у человека, так и у мыши; гены с уровнем экспрессии выше медианы лишь у одного из двух видов и гены с уровнем экспрессии ниже уровня медианы как у человека, так и у мыши (см. табл. S2, рис. 2). Гены из всех трех групп могут рассматриваться в качестве кандидатных ГДХ, но их использование будет накладывать ограничение на количество сравниваемых по экспрессионным профилям модельных объектов. Гены из первой группы при этом являются наиболее перспективными. Также необходимо отметить, что экспрессионные данные, представленные в BioGPS, нуждаются в экспериментальной проверке в лаборатории.

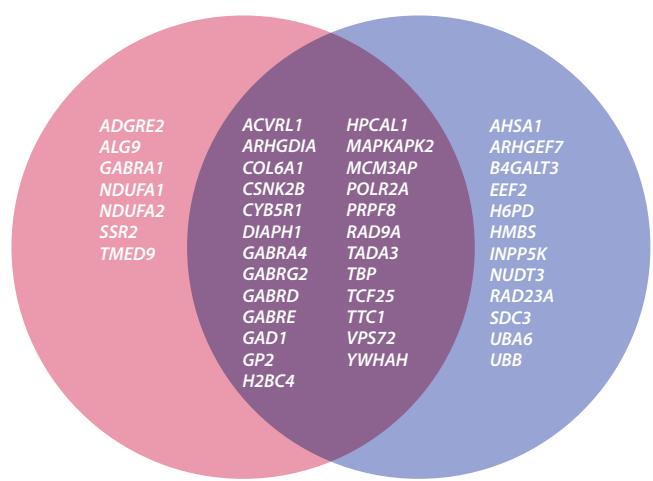


Рис. 2. Экспрессия кандидатных ГДХ в отдельных тканях человека и мыши.

На розовом фоне показаны гены, экспрессирующиеся преимущественно у человека, на фиолетовом – гены, экспрессирующиеся преимущественно у мышей. Область пересечения обозначает гены с экспрессией в отдельных тканях обоих видов.

Тем не менее важно отметить, что медианное значение – не всегда удачный показатель для отбора кандидатных генов, поскольку представленность мРНК в исследуемой ткани может быть выше медианы, но при этом абсолютные уровни экспрессии оказываются весьма низкими. В связи с этим все анализируемые гены были отранжированы в соответствии с их относительным уровнем экспрессии в анализируемых тканях. Результаты этого анализа представлены в виде тепловой карты (рис. 3). В итоге нами была сформирована группа из 25 наиболее перспективных кандидатных ГДХ (гены с высоким или средним уровнем экспрессии у человека, мыши и макак резус).

Поскольку ГДХ могут быть использованы для изучения изменения экспрессии различных генов при тех или иных заболеваниях, потенциальные ГДХ не должны быть вовлечены в развитие исследуемого заболевания. Отобранный группой из 25 генов была проанализирована с использованием базы данных MalaCards (www.malacards.org). MalaCards представляет собой поисковую интегрированную базу знаний, содержащую всеобъемлющую информацию о человеческих заболеваниях, медицинских состояниях и расстройствах. Нами проводился поиск взаимосвязи между геном и известными на сегодняшний день моделируемыми группами заболеваний у макак резус (табл. 2). Было исключено шесть генов (*AHSA1*, *B4GALT3*, *HPCAL1*, *TBP*, *TMED9*, *SSR2*), связанных с онкологическими заболеваниями, шесть генов (*CSNK2B*, *DIAPH1*, *MAPKAPK2*, *NDUFA1*, *RAD23A*, *UBB*), связанных с неврологическими заболеваниями, а также гены, связанные с глазными (*ARL2*, *PRPF8*) и некоторыми другими (*GPX4*, *LDHA*) болезнями.

В результате на финальном этапе подбора кандидатных ГДХ нами было отобрано восемь генов, *ARHGDIA*, *CYB5R1*, *NDUFA7*, *RRAGA*, *TTC1*, *UBA6*, *VPS72* и *YWHAH* (выделены полужирным шрифтом в табл. 2), характеризующихся отсутствием псевдогенов, данных об участии

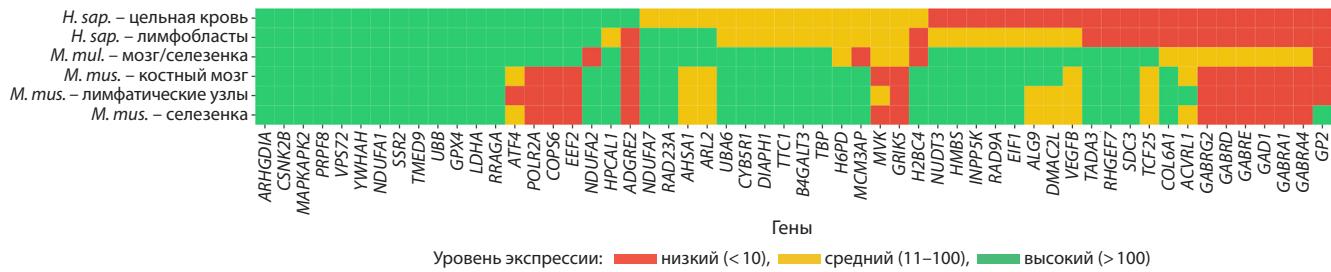


Рис. 3. Тепловая карта относительных уровней экспрессии кандидатных ГДХ.

За основу были взяты нормализованные по медиане значения для каждого гена в ресурсе BioGPS (<http://biogps.org>).

Таблица 2. Связь отобранных потенциальных ГДХ с высоким уровнем экспрессии с группами заболеваний, моделируемыми на макаках резус

Ген	Заболевание*	Литературный источник
<i>ARHGDI</i>	Остеосаркома и гепатоцеллюлярная карцинома	Wei et al., 2024
<i>CSNK2B</i>	Палочко-колбочковая дистрофия, катаракта и задняя стафилома	Cai X.B. et al., 2019
<i>MAPKAPK2</i>	Миоклоническая эпилепсия	Poirier et al., 2017
<i>CYB5R1</i>	–	–
<i>DIAPH1</i>	Микроцефалия	Esmaeilzadeh et al., 2024
<i>GPX4</i>	Сpondилометафизарная дисплазия типа Седагхатиана	Smith et al., 2014
<i>H6PD</i>	Глиобластома	Zhang Y.B. et al., 2022
<i>HPCAL1</i>	Глиобластома	Zhang D. et al., 2019
<i>LDHA</i>	Синдром Фанкони–Бикеля	Serrano-Lorenzo et al., 2022
<i>MAPKAPK2</i>	Феохромоцитома, атаксия, телеангиэктомия	Liang et al., 2015
<i>NDUFA1</i>	Митохондриальная энцефаломиопатия	Fernandez-Moreira et al., 2007
<i>NDUFA7</i>	–	–
<i>PRPF8</i>	Пигментный ретинит, дистрофия сетчатки	Tanackovic et al., 2011; Georgiou et al., 2021
<i>RAD23A</i>	Болезнь Мачадо–Джозефа	Doss-Pepe et al., 2003
<i>RRAGA</i>	–	–
<i>SSR2</i>	Гепатоцеллюлярная карцинома	Chen et al., 2022
<i>TBP</i>	Атаксия, фенотип, ассоциированный с болезнью Гентингтона	Zühlke et al., 2001; Stevanin et al., 2003
<i>TMED9</i>	Онкологические заболевания	Mishra et al., 2019; Wang et al., 2024
<i>TTC1</i>	–	–
<i>UBA6</i>	–	–
<i>UBB</i>	Болезнь Альцгеймера	Maniv et al., 2023
<i>VPS72</i>	–	–
<i>YWHAH</i>	–	–

* В базе данных Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) отсутствуют какие-либо опубликованные данные за 2000–2025 гг.

этих генов в развитии заболеваний, моделируемых на макаках резус, а также стабильной и высокой экспрессией в проанализированных тканях – мозге, периферической крови, селезенке, лимфатических узлах, костном мозге.

Заключение

Таким образом, были сформированы две панели перспективных ГДХ для *M. mulatta* – расширенная панель на 56 генов (см. табл. S2) и малая панель, состоящая из 8 генов

(см. табл. 2). Обе панели потенциальных ГДХ не имеют псевдогенов ни у макаки, ни у человека и характеризуются стабильной и достаточной экспрессией в мозге макак резус. Однако более узкопрофильная панель ГДХ является более универсальной, так как подходит для подбора ГДХ при параллельных исследованиях на нескольких модельных организмах (мышь, макака, человек) или для изучения сразу нескольких различных заболеваний одной исследовательской группой. Малая панель ГДХ представляет

интерес для дальнейшей разработки рабочей панели ГДХ при исследовании изменения экспрессии различных генов при тех или иных заболеваниях на *M. mulatta*. При этом расширенная панель потенциальных ГДХ также является достаточно перспективной с прикладной точки зрения.

Список литературы / References

- Abbott D.H., Rogers J., Dumesic D.A., Levine J.E. Naturally occurring and experimentally induced rhesus macaque models for polycystic ovary syndrome: translational gateways to clinical application. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(12):107. doi [10.3390/medsci7120107](https://doi.org/10.3390/medsci7120107)
- Ahn K., Huh J.W., Park S.J., Kim D.S., Ha H.S., Kim Y.J., Lee J.R., Chang K.T., Kim H.S. Selection of internal reference genes for SYBR green qRT-PCR studies of rhesus monkey (*Macaca mulatta*) tissues. *BMC Mol Biol*. 2008;9:78. doi [10.1186/1471-2199-9-78](https://doi.org/10.1186/1471-2199-9-78)
- Brammer D.W., Gillespie P.J., Tian M., Young D., Raveendran M., Williams L.E., Gagea M., ... Pasqualini R., Arap W., Rogers J., Abee C.R., Gelovani J.G. MLH1-rheMac hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome in rhesus macaques. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(11):2806-2811. doi [10.1073/pnas.1722106115](https://doi.org/10.1073/pnas.1722106115)
- Cai J., Li T., Huang B., Cheng H., Ding H., Dong W., Xiao M., Liu L., Wang Z. The use of laser microdissection in the identification of suitable reference genes for normalization of quantitative real-time PCR in human FFPE epithelial ovarian tissue samples. *PLoS One*. 2014;9(4):e95974. doi [10.1371/journal.pone.0095974](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095974)
- Cai X.B., Wu K.C., Zhang X., Lv J.N., Jin G.H., Xiang L., Chen J., Huang X.F., Pan D., Lu B., Lu F., Qu J., Jin Z.B. Whole-exome sequencing identified ARL2 as a novel candidate gene for MRCS (microcornea, rod-cone dystrophy, cataract, and posterior staphylooma) syndrome. *Clin Genet*. 2019;96(1):61-71. doi [10.1111/cge.13541](https://doi.org/10.1111/cge.13541)
- Chen F., Wang J., Zhang S., Chen M., Zhang X., Wu Z. Overexpression of SSR2 promotes proliferation of liver cancer cells and predicts prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med*. 2022;26(11):3169-3182. doi [10.1111/jcmm.17314](https://doi.org/10.1111/jcmm.17314)
- Colman R.J. Non-human primates as a model for aging. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(9):2733-2741. doi [10.1016/j.bbadi.2017.07.008](https://doi.org/10.1016/j.bbadi.2017.07.008)
- de Kok J.B., Roelofs R.W., Giesendorf B.A., Pennings J.L., Waas E.T., Feuth T., Swinkels D.W., Span P.N. Normalization of gene expression measurements in tumor tissues: comparison of 13 endogenous control genes. *Lab Invest*. 2005;85(1):154-159. doi [10.1038/labinvest.3700208](https://doi.org/10.1038/labinvest.3700208)
- Deycmar S., Gomes B., Charo J., Ceppi M., Cline J.M. Spontaneous, naturally occurring cancers in non-human primates as a translational model for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2023; 11(1):e005514. doi [10.1136/jitc-2022-005514](https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005514)
- Dheda K., Huggett J.F., Chang J.S., Kim L.U., Bustin S.A., Johnson M.A., Rook G.A., Zumla A. The implications of using an inappropriate reference gene for real-time reverse transcription PCR data normalization. *Anal Biochem*. 2005;344(1):141-143. doi [10.1016/j.ab.2005.05.022](https://doi.org/10.1016/j.ab.2005.05.022)
- Doss-Pepe E.W., Stenroos E.S., Johnson W.G., Madura K. Ataxin-3 interactions with rad23 and valosin-containing protein and its associations with ubiquitin chains and the proteasome are consistent with a role in ubiquitin-mediated proteolysis. *Mol Cell Biol*. 2003;23(18): 6469-6483. doi [10.1128/MCB.23.18.6469-6483.2003](https://doi.org/10.1128/MCB.23.18.6469-6483.2003)
- Eghlidi D.H., Urbanski H.F. Effects of age and estradiol on gene expression in the rhesus macaque hypothalamus. *Neuroendocrinology*. 2015;101(3):236-245. doi [10.1159/000381063](https://doi.org/10.1159/000381063)
- Esmaeilzadeh E., Biglari S., Mosallaei M., Khorshid H.R.K., Vahidnezhad H., Tabatabaiefar M.A. A novel homozygote pathogenic variant in the DIAPH1 gene associated with seizures, cortical blindness, and microcephaly syndrome (SCBMS): report of a family and literature review. *Mol Genet Genomic Med*. 2024;12(11):e70031. doi [10.1002/mgg3.70031](https://doi.org/10.1002/mgg3.70031)
- Fernandez-Moreira D., Ugalde C., Smeets R., Rodenburg R.J., Lopez-Laso E., Ruiz-Falco M.L., Briones P., Martin M.A., Smeitink J.A., Arenas J. X-linked *NDUFA1* gene mutations associated with mitochondrial encephalomyopathy. *Ann Neurol*. 2007;61(1):73-83. doi [10.1002/ana.21036](https://doi.org/10.1002/ana.21036)
- Georgiou M., Ali N., Yang E., Grewal P.S., Rotsos T., Pontikos N., Robson A.G., Michaelides M. Extending the phenotypic spectrum of *PRPF8*, *PRPH2*, *RPI* and *RPGR*, and the genotypic spectrum of early-onset severe retinal dystrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2021; 16(1):128. doi [10.1186/s13023-021-01759-8](https://doi.org/10.1186/s13023-021-01759-8)
- Kaya I., Nilsson A., Luptáková D., He Y., Vallianatou T., Björter P., Svenningsson P., Bezard E., Andrén P.E. Spatial lipidomics reveals brain region-specific changes of sulfatides in an experimental MPTP Parkinson's disease primate model. *NPJ Parkinsons Dis*. 2023;9(1): 118. doi [10.1038/s41531-023-00558-1](https://doi.org/10.1038/s41531-023-00558-1)
- Li Y., Singh J., Varghese R., Zhang Y., Fatanmi O.O., Cheema A.K., Singh V.K. Transcriptome of rhesus macaque (*Macaca mulatta*) exposed to total-body irradiation. *Sci Rep*. 2021;11(1):6295. doi [10.1038/s41598-021-85669-6](https://doi.org/10.1038/s41598-021-85669-6)
- Liang N., Zhong R., Hou X., Zhao G., Ma S., Cheng G., Liu X. Ataxiatelangiectasia mutated (ATM) participates in the regulation of ionizing radiation-induced cell death via MAPK14 in lung cancer H1299 cells. *Cell Prolif*. 2015;48(5):561-572. doi [10.1111/cpr.12203](https://doi.org/10.1111/cpr.12203)
- Liu D.X., Gilbert M.H., Wang X., Didier P.J., Shields C.L., Lackner A.A. Coats-like retinopathy in a Young Indian Rhesus Macaque (*Macaca mulatta*). *J Med Primatol*. 2015;44(2):108-112. doi [10.1111/jmp.12166](https://doi.org/10.1111/jmp.12166)
- Loeffler D.A., Klaver A.C., Coffey M.P., Aasly J.O., LeWitt P.A. Age-related decrease in heat shock 70-kDa protein 8 in cerebrospinal fluid is associated with increased oxidative stress. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:178. doi [10.3389/fnagi.2016.00178](https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00178)
- Lomniczi A., Garcia-Rudaz C., Ramakrishnan R., Wilmot B., Khouangtsathiene S., Ferguson B., Dissen G.A., Ojeda S.R. A single-nucleotide polymorphism in the EAP1 gene is associated with amenorrhea/oligomenorrhea in nonhuman primates. *Endocrinology*. 2012; 153(1):339-349. doi [10.1210/en.2011-1540](https://doi.org/10.1210/en.2011-1540)
- Majewski M., Ostheim P., Gluzman-Poltorak Z., Vainstein V., Basile L., Schüle S., Haimerl M., Stroszczynski C., Port M., Abend M. Gene expression changes in male and female rhesus macaque 60 days after irradiation. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254344. doi [10.1371/journal.pone.0254344](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254344)
- Maniv I., Sarji M., Bdarneh A., Feldman A., Ankawa R., Koren E., Magid-Gold I., ... Michaelson D., Van Leeuwen F.W., Verheijen B.M., Fuchs Y., Glickman M.H. Altered ubiquitin signaling induces Alzheimer's disease-like hallmarks in a three-dimensional human neural cell culture model. *Nat Commun*. 2023;14(1):5922. doi [10.1038/s41467-023-41545-7](https://doi.org/10.1038/s41467-023-41545-7)
- McBride J.L., Neuringer M., Ferguson B., Kohama S.G., Tagge I.J., Zweig R.C., Renner L.M., ... Sherman L.S., Domire J.S., Ducore R.M., Colgin L.M., Lewis A.D. Discovery of a CLN7 model of Batten disease in non-human primates. *Neurobiol Dis*. 2018;119: 65-78. doi [10.1016/j.nbd.2018.07.013](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.07.013)
- Mishra S., Bernal C., Silvano M., Anand S., Ruiz i Altaba A. The protein secretion modulator TMED9 drives CNIH4/TGF α /GLI signaling opposing TMED3-WNT-TCF to promote colon cancer metastases. *Oncogene*. 2019;38(29):5817-5837. doi [10.1038/s41388-019-0845-z](https://doi.org/10.1038/s41388-019-0845-z)
- Moshiri A., Chen R., Kim S., Harris R.A., Li Y., Raveendran M., Davis S., ... Gopalakrishna K.N., Boyd K., Artemyev N.O., Rogers J., Thomasy S.M. A nonhuman primate model of inherited retinal disease. *J Clin Invest*. 2019;129(2):863-874. doi [10.1172/JCI123980](https://doi.org/10.1172/JCI123980)
- Nair H.B., Baker R., Owston M.A., Escalona R., Dick E.J., Vandenberg J.L., Nickisch K.J. An efficient model of human endometriosis by induced unopposed estrogenicity in baboons. *Oncotarget*. 2016; 7(10):10857-10869. doi [10.18632/oncotarget.7516](https://doi.org/10.18632/oncotarget.7516)
- Noriega N.C., Kohama S.G., Urbanski H.F. Microarray analysis of relative gene expression stability for selection of internal reference genes in the rhesus macaque brain. *BMC Mol Biol*. 2010;11:47. doi [10.1186/1471-2199-11-47](https://doi.org/10.1186/1471-2199-11-47)
- Paschalis E.P., Gamsjaeger S., Condon K., Klaushofer K., Burr D. Estrogen depletion alters mineralization regulation mechanisms in an

- ovariectomized monkey animal model. *Bone*. 2019;120:279-284. doi [10.1016/j.bone.2018.11.004](https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.11.004)
- Patterson M.M., Jackson L.R., Brooks M.B., Catalfamo J.L. Type-3 von willebrand's disease in a rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Comp Med*. 2002;52(4):368-371
- Peterson S.M., McGill T.J., Puthussery T., Stoddard J., Renner L., Lewis A.D., Colgin L.M.A., Gayet J., Wang X., Prongay K., Cullin C., Dozier B.L., Ferguson B., Neuringer M. Bardet-Biedl Syndrome in rhesus macaques: a nonhuman primate model of retinitis pigmentosa. *Exp Eye Res*. 2019;189:107825. doi [10.1016/j.exer.2019.107825](https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107825)
- Peterson S.M., Watowich M.M., Renner L.M., Martin S., Offenberg E., Lea A., Montague M.J., Higham J.P., Snyder-Mackler N., Neuringer M., Ferguson B. Genetic variants in melanogenesis proteins TYRP1 and TYR are associated with the golden rhesus macaque phenotype. *G3 (Bethesda)*. 2023;13(10):jkad168. doi [10.1093/g3journal/jkad168](https://doi.org/10.1093/g3journal/jkad168)
- Poirier K., Hubert L., Viot G., Rio M., Billuart P., Besmond C., Bienvenu T. CSNK2B splice site mutations in patients cause intellectual disability with or without myoclonic epilepsy. *Hum Mutat*. 2017; 38(8):932-941. doi [10.1002/humu.23270](https://doi.org/10.1002/humu.23270)
- Ramsköld D., Wang E.T., Burge C.B., Sandberg R. An abundance of ubiquitously expressed genes revealed by tissue transcriptome sequence data. *PLoS Comput Biol*. 2009;5(12):e1000598. doi [10.1371/journal.pcbi.1000598](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000598)
- Robinson A.A., Abraham C.R., Rosene D.L. Candidate molecular pathways of white matter vulnerability in the brain of normal aging rhesus monkeys. *GeroScience*. 2018;40(1):31-47. doi [10.1007/s11357-018-0006-2](https://doi.org/10.1007/s11357-018-0006-2)
- Serrano-Lorenzo P., Rabasa M., Esteban J., Hidalgo Mayoral I., Domínguez-González C., Blanco-Echevarría A., Garrido-Moraga R., Lucia A., Blázquez A., Rubio J.C., Palma-Milla C., Arenas J., Martín M.A. Clinical, biochemical, and molecular characterization of two families with novel mutations in the *LDHA* gene (GSD XI). *Genes (Basel)*. 2022;13(10):1835. doi [10.3390/genes13101835](https://doi.org/10.3390/genes13101835)
- Sherman L.S., Su W., Johnson A.L., Peterson S.M., Cullin C., Lavinder T., Ferguson B., Lewis A.D. A novel non-human primate model of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Neurobiol Dis*. 2021;158:105465. doi [10.1016/j.nbd.2021.105465](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105465)
- Silver N., Cotroneo E., Proctor G., Osailan S., Paterson K.L., Carpenter G.H. Selection of housekeeping genes for gene expression studies in the adult rat submandibular gland under normal, inflamed, atrophic and regenerative states. *BMC Mol Biol*. 2008;9:64. doi [10.1186/1471-2199-9-64](https://doi.org/10.1186/1471-2199-9-64)
- Singh K.K., Krawczak M., Dawson W.W., Schmidtke J. Association of *HTRA1* and *ARMS2* gene variation with drusen formation in rhesus macaques. *Exp Eye Res*. 2009;88(3):479-482. doi [10.1016/j.exer.2008.10.019](https://doi.org/10.1016/j.exer.2008.10.019)
- Smith A.C., Mears A.J., Bunker R., Ahmed A., Mackenzie M., Schwartzenbacher J.A., Beaulieu C.L., Ferretti E., Majewski J., Bulman D.E., Celik F.C., Boycott K.M., Graham G.E. Mutations in the enzyme glutathione peroxidase 4 cause Sedaghatian-type spondylometaphyseal dysplasia. *J Med Genet*. 2014;51(7):470-474. doi [10.1136/jmedgenet-2013-102218](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-102218)
- Stevanin G., Fujigasaki H., Lebre A.S., Camuzat A., Jeannequin C., Dode C., Takahashi J., San C., Bellance R., Brice A., Durr A. Huntington's disease-like phenotype due to trinucleotide repeat expansions in the *TBP* and *JPH3* genes. *Brain*. 2003;126:1599-1603. doi [10.1093/brain/awg155](https://doi.org/10.1093/brain/awg155)
- Sun Y., Yang X., Liu M., Tang H. B4GALT3 up-regulation by miR-27a contributes to the oncogenic activity in human cervical cancer cells. *Cancer Lett*. 2016;375(2):284-292. doi [10.1016/j.canlet.2016.03.016](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.03.016)
- Tanackovic G., Ransijn A., Thibault P., Abou Elela S., Klinck R., Bereson E.L., Chabot B., Rivolta C. PRPF mutations are associated with generalized defects in spliceosome formation and pre-mRNA splicing in patients with retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet*. 2011;20: 2116-2130. doi [10.1093/hmg/ddr094](https://doi.org/10.1093/hmg/ddr094)
- Tanaka M., Fujikawa R., Sekiguchi T., Hernandez J., Johnson O.T., Tanaka D., Kumafuji K., ... Hattori K., Mashimo T., Kuwamura M., Gestwicki J.E., Kuramoto T. A missense mutation in the *Hspa8* gene encoding heat shock cognate protein 70 causes neuroaxonal dystrophy in rats. *Front Neurosci*. 2024;18:1263724. doi [10.3389/fnins.2024.1263724](https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1263724)
- Tu Z., Wang L., Xu M., Zhou X., Chen T., Sun F. Further understanding human disease genes by comparing with housekeeping genes and other genes. *BMC Genomics*. 2006;7:31. doi [10.1186/1471-2164-7-31](https://doi.org/10.1186/1471-2164-7-31)
- Tutar Y. Pseudogenes. *Comp Funct Genomics*. 2012;2012:424526. doi [10.1155/2012/424526](https://doi.org/10.1155/2012/424526)
- Ueda Y., Slabaugh T.L., Walker A.L., Ontiveros E.S., Sosa P.M., Reader R., Roberts J.A., Stern J.A. Heart rate and heart rate variability of rhesus macaques (*Macaca mulatta*) affected by left ventricular hypertrophy. *Front Vet Sci*. 2019;6:1. doi [10.3389/fvets.2019.00001](https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00001)
- Vandesompele J., De Preter K., Pattyn F., Poppe B., Van Roy N., De Paepe A., Speleman F. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol*. 2002;3(7):research0034. doi [10.1186/gb-2002-3-7-research0034](https://doi.org/10.1186/gb-2002-3-7-research0034)
- Wang H., Wang Y., Tan P., Liu Y., Zhou S., Ma W. Prognostic value and anti-tumor immunity role of *TMED9* in pan-cancer: a bioinformatics study. *Transl Cancer Res*. 2024;13(10):5429-5445. doi [10.21037/tcr-24-258](https://doi.org/10.21037/tcr-24-258)
- Wei H., Zhang Y., Jia Y., Chen X., Niu T., Chatterjee A., He P., Hou G. Heat shock protein 90: biological functions, diseases, and therapeutic targets. *MedComm*. 2024;5(2):e470. doi [10.1002/mco2.470](https://doi.org/10.1002/mco2.470)
- Zhang D., Liu X., Xu X., Xu J., Yi Z., Shan B., Liu B. HPCAL1 promotes glioblastoma proliferation via activation of Wnt/β-catenin signalling pathway. *J Cell Mol Med*. 2019;23:3108-3117. doi [10.1111/jcmm.14083](https://doi.org/10.1111/jcmm.14083)
- Zhang Y.B., Zheng S.F., Ma L.J., Lin P., Shang-Guan H.C., Lin Y.X., Kang D.Z., Yao P.S. Elevated hexose-6-phosphate dehydrogenase regulated by OSMR-AS1/hsa-miR-516b-5p axis correlates with poor prognosis and dendritic cells infiltration of glioblastoma. *Brain Sci*. 2022;12(8):1012. doi [10.3390/brainsci12081012](https://doi.org/10.3390/brainsci12081012)
- Zühlke C., Hellenbroich Y., Dalski A., Kononowa N., Hagenah J., Vieirregge P., Riess O., Klein C., Schwinger E. Different types of repeat expansion in the TATA-binding protein gene are associated with a new form of inherited ataxia. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:160-164. doi [10.1038/sj.ejhg.5200617](https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200617)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 21.07.2025. После доработки 19.10.2025. Принята к публикации 20.10.2025.