

КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА

Original article

УДК 575.224.22

doi: 10.17223/19988591/68/7

Полногеномный поиск генов-кандидатов, ассоциированных с показателем «глубина груди» у овец Северокавказской мясо-шерстной породы

Роман Владимирович Зуев¹, Александр Юрьевич Криворучко²,
Наталья Геннадьевна Лиховид³

^{1, 2, 3} Северо-Кавказский федеральный университет, медико-биологический факультет,
Ставрополь, Россия

² Всероссийский научно-исследовательский институт овцеводства и козоводства,
филиал Северо-Кавказского федерального научного аграрного центра,
Ставрополь, Россия

¹ <https://orcid.org/0000-0001-9909-6812>, romus00@yandex.ru

² <https://orcid.org/0000-0003-0130-3639>, rcvm@yandex.ru

³ <https://orcid.org/0000-0002-1902-6660>, likhovid@rambler.ru

Аннотация. Одним из современных и наиболее эффективных методов поиска полиморфизмов и генов, связанных с хозяйственно значимыми признаками, является полногеномный поиск ассоциаций (GWAS Genome-Wide Association Study). GWAS помогает определить те гены, на которые следует обратить внимание в дальнейших исследованиях и, в результате, подтвердить или опровергнуть их влияние на продуктивные качества с использованием других методов. В работе представлены данные, полученные при проведении GWAS для показателя «глубина груди» у овец Северокавказской мясо-шерстной породы. Генотипирование животных проведено с использованием ДНК-биочипов Ovine Infinium HD BeadChip 600K. Контроль качества генотипирования и GWAS проведены с помощью программного обеспечения PLINK V.1.07. Визуализация и построение графиков выполнены с использованием пакета «Qqmap» на языке программирования «R». В результате проделанной работы выявлено 14 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP Single Nucleotide Polymorphism), преодолевших порог достоверности $-\log_{10}(p) = 5$. Один из полиморфизмов локализован в экзоне, четыре – в интронах, ещё один в upstream-области генов, остальные семь – в межгенных областях. В результате проведённых исследований мы можем предложить 9 новых генов-кандидатов, ассоциированных с глубиной груди овец. Среди них 4 lincRNA гена с пока ещё не известными функциями. Остальные 5 генов кодируют белки: *SSBP3*, *SATB1*, *SLC44A3*, *ADGRV1* и *MS4A14*. При этом ген *SLC44A3* в ранее проведенных исследованиях указывался как ассоциированный с продуктивными признаками у овец. Предлагаемые гены-кандидаты выполняют важные функции, однако нужны дальнейшие исследования, которые могли бы установить их влияние на мясную продуктивность овец. Обнаруженные нами SNP могут быть использованы как молекулярные маркеры при генотипировании секвенированием.

Ключевые слова: овцеводство, Северокавказская мясо-шерстная порода, полногеномный поиск ассоциаций, однонуклеотидные замены, GWAS, SNP, гены-кандидаты

Для цитирования: Зуев Р.В., Криворучко А.Ю., Лиховид Н.Г. Полногеномный поиск генов-кандидатов, ассоциированных с показателем «глубина груди» у овец Северокавказской мясо-шерстной породы // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2024. № 68. С. 126–142. doi: 10.17223/19988591/68/7

Original article

doi: 10.17223/19988591/68/7

Genome-wide search of candidate genes associated with «depth of chest» parameter in Severocavcazskaya sheep breed

Roman V. Zuev¹, Alexander Yu. Krivoruchko², Natalia G. Likhovid³

*^{1, 2, 3} North Caucasus Federal University, Faculty of Medicine and Biology,
Stavropol, Russian Federation*

*² All-Russian Research Institute for Sheep and Goat Breeding - branch of the North Caucasus
Federal Agricultural Research Center, Stavropol, Russian Federation*

¹ <https://orcid.org/0000-0001-9909-6812>, romus00@yandex.ru

² <https://orcid.org/0000-0003-0130-3639>, rcvm@yandex.ru

³ <https://orcid.org/0000-0002-1902-6660>, likhovid@rambler.ru

Summary. Increasing the meat productivity of existing sheep breeds is one of the most important tasks of sheep breeding. One of the modern and most effective methods for searching for polymorphisms and genes associated with economically significant traits is the Genome-Wide Association Study (GWAS). Sheep are characterized by extremely high ecological plasticity. As a result, genetic markers of productivity may differ between breeds, which is associated with the characteristics of the environmental conditions where they were bred. In this regard, it is relevant to search for new candidate genes in sheep breeds adapted to local conditions. One of these breeds is the Severocavcazskaya sheep breed, bred in the arid steppes of Southern Russia. For her character, the meat productivity is quite high for her class. Thus, breeding rams have an average weight of more than 100 kg, and bright ones - 60 kg. The dispersion of the phenotype of meat forms among representatives of the breed indicates genetic diversity and the possibility of further selection in the direction of increasing meat productivity. One of the important parameters of meat productivity is depth of chest, which reflects the degree of development of the chest. Thus, the purpose of this study was to search for Single Nucleotide Polymorphism (SNP) and candidate genes associated with depth of chest in Severocavcazskaya sheep breed.

The object of the study were rams ($n = 50$) of the Severocavcazskaya sheep breed at the age of 12 months. The animals were clinically healthy, kept in optimal conditions that met zootechnical standards and zoohygienic requirements, and were not shorn. Genomic DNA was obtained from blood samples collected aseptically from the jugular vein using the Pure Link Genomic DNA MiniKit (Invitrogen Life Technologies, USA) according to the manufacturer's protocol. Animal genotyping was carried out using Ovine Infinium HD BeadChip 600K DNA biochips (Illumina Inc., California, USA) in accordance with the manufacturer's protocol. Initial processing of genotyping results was carried out using the Genome Studio 2.0 program (Illumina Inc., California, USA). Quality control of genotyping was performed using the PLINK V.1.07 program. Samples with the number of detected SNPs (Call Rate) more than 0.95 were included in data processing. Of the 606.006 SNPs, 562.549 polymorphisms were used for further analysis. Genome-wide association study were performed using PLINK V.1.07 software, function - assoc. Differences were considered significant when $-\log_{10}(p) > 5$. Visualization and plotting were carried out using the “QQman” package in the R programming language. The search for the nearest candidate genes was performed in an area of

250,000 bp. around SNPs that showed significant differences in occurrence among animals of the studied groups. Mapping of single nucleotide substitutions was carried out using the Oar_v3.1 genome assembly. Gene annotations were performed using the Ensemble Genome Browser (www.ensembl.org) and Genome Data Viewer (www.ncbi.nlm.nih.gov).

As a result of a genome-wide association study, it was possible to identify polymorphisms associated with the “depth of chest” parameter. As a result, 14 SNPs were found that passed the significance threshold of $-\log_{10}(p) = 5$ (See Fig. 1). These polymorphisms are found on chromosomes 1, 5, 9 and 15. SNPs with significant associations were selected for candidate gene searches. One of the polymorphisms is localized in an exon, four in introns, another in the upstream region of genes, and the remaining seven in intergenic regions (See Table 1). On chromosomes 1 and 9, we identified 7 substitutions in intergenic regions (5 on chromosome 1, two on chromosome 9); the genes closest to them belong to the lincRNA group (long non-coding intergenic RNA). At the same time, the distance from genes to SNP varied from 13025 nucleotide pairs in rs416093141 to 222747 in rs426975931. There are 4 such genes in total: ENSOARG00000025606, ENSOARG00000025607, ENSOARG00000025510 and ENSOARG00000026528. LincRNAs are involved in the regulation of gene expression, epigenetic mechanisms, and cell differentiation, although they themselves do not encode any proteins. In sheep, the influence of this group of genes on lipid metabolism and, most importantly, on muscle growth during embryonic development and in the postembryonic period has been revealed. In addition to five substitutions in intergenic regions on chromosome 1, 4 more SNPs were identified that were reliably associated with the trait under study. Polymorphism rs401698065, which is located in the intron of the *SSBP3* gene. The *SSBP3* expression product is capable of binding to DNA, participating in the regulation of transcription. The closest gene to SNP rs408075804 is *SATB1*. It is a homeobox gene involved in chromatin organization and transcription. Two polymorphisms on chromosome 1 are associated with the *SLC44A3* gene: rs421246568 is located in the upstream region of this gene, and rs414249944 is in the intron. The protein encoded by *SLC44A3* is presumably localized in the plasma membrane of cells and is a transport protein. In previous studies, it was indicated as associated with important productive traits in sheep, such as slaughter weight, birth weight, muscle eye width and some others. On chromosome 5, the rs414906974 substitution was identified, located in the intron of the *ADGRV1* gene. The product of this gene is a membrane receptor and, according to some researchers, is associated with the regulation of autophagy. Two SNPs were identified on chromosome 15: rs409835265 and rs421657104. Both polymorphisms are located in the *MS4A14* gene in the intron and exon, respectively. The *MS4A* gene group encodes membrane hydrophobic proteins. *MS4A14* in humans is expressed mainly in the testes and spleen. The exact function of this gene has not yet been identified. As a result of our research, we can propose 9 new candidate genes associated with sheep depth of chest. Among them are 4 lincRNA genes with as yet unknown functions. The remaining 5 genes encode proteins: SSBP3, SATB1, SLC44A3, ADGRV1 and MS4A14. The 14 SNPs we discovered can be used as molecular markers in the selection of sheep of the Severocavcazskaya sheep breed.

The article contains 3 Figures, 2 Table, 35 References.

Keywords: sheep breeding, Severocavcazskaya sheep breed, genome wide association study, single nucleotide polymorphism, GWAS, SNP, candidate genes

For citation: Zuev RV, Krivoruchko AY, Likhovid NG. Genome-wide search of candidate genes associated with «depth of chest» parameter in Severocavcazskaya sheep breed. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology*. 2024;68:126-142. doi: 10.17223/19988591/68/7

Введение

В настоящее время из-за возросшего спроса на баранину активно развивается мясное овцеводство. Поэтому повышение мясной продуктивности имеющихся пород – это одна из важнейших задач животноводства. Перспективным подходом для её решения в короткое время является использование методов маркер-ассоциированной селекции по аллелям генов, влияющих на мясную продуктивность. Ранее проведенные исследования выявили ряд генов, связанных с количественными и качественными признаками мясной продуктивности овец. Это *MSTN* (myostatin) [1, 2], *MYOD1* (myogenic differentiation 1) [3], *FST* (follistatin) [4] и др. Однако известно, что в развитии мышечной ткани принимает участие множество белков и ферментов, многие из которых на данный момент не выявлены. Связано это с тем, что влияние отдельных генов на количественные признаки может быть невелико. Дополнительную сложность вносит большая роль факторов внешней среды на показатели мясной продуктивности [5].

Одним из современных и наиболее эффективных методов поиска данных генов является полногеномный поиск ассоциаций (GWAS Genome-Wide Association Study). Он основывается на обработке результатов генотипирования животных, проведённого с использованием ДНК-биочипов [6, 7]. Результатом таких исследований является выявление генов-кандидатов, которые предположительно могут влиять на мясную продуктивность животных. При этом одни из предложенных генов могут быть хорошо изучены и выполнять функции, теоретически влияющие на продуктивность, функции других могут быть ещё не известны [8]. Эти работы помогают определить те гены, на которые следует обратить внимание в дальнейших исследованиях, в результате чего подтвердить или опровергнуть их влияние на продуктивные качества с использованием других методов. В последние годы исследования с применением GWAS у овец набирают популярность. Так, у исландских овец выявлено 13 генов-кандидатов, ассоциированных с формированием мышц [8]. У французских популяций овец удалось обнаружить 7 генов-кандидатов, ассоциированных с ростом и телосложением [9]. У ханьских пород овец (Китай) нашли 4 гена-кандидата, которые связаны с особенностями отложения жира в хвосте [10]. Активно применяется GWAS в различных странах Латинской Америки для исследования местных крольчих пород [5]. Уже определены многие геномные регионы и гены-кандидаты, ассоциированные с экономически важными признаками [11].

Стоит отметить, что метод генотипирования с использованием биочипов позволяет исследовать лишь небольшую часть генома (около 0,022% для генома овец). Естественно, что в этом случае вероятность выявить замены, влияющие на формирование исследуемого признака, невелика. Однако некоторые из обнаруженных таким методом полиморфизмов могут быть сцеплены со значимыми мутациями в ближайших генах или регуляторных областях.

Овцы отличаются чрезвычайно высокой экологической пластичностью. В результате генетические маркеры продуктивности могут отличаться у разных пород, что связано с особенностями условий внешней среды, где они были выведены. В связи с этим актуальным является поиск новых генов-кандидатов у пород овец, адаптированных к местным условиям [12].

Одной из таких пород является Северокавказская мясо-шерстная, выведенная в условиях засушливых степей юга России. Для неё характерна достаточно высокая мясная продуктивность для своего класса. Так, бараны-производители имеют среднюю массу более 100 кг, а ярки – 60 кг. Дисперсия фенотипа мясных форм у представителей породы указывает на генетическое разнообразие и возможность дальнейшей селекции в направлении повышения мясной продуктивности [13].

Для прижизненной оценки мясной продуктивности овец используются промеры, характеризующие экстерьерно-конституциональные особенности животных. Одним из таких промеров является глубина груди, отражающая степень развития грудной клетки и связанная с показателями выхода баранины [14]. В связи с этим целью настоящего исследования являлся поиск однонуклеотидных полиморфизмов (SNP Single Nucleotide Polymorphism) и генов-кандидатов, ассоциированных с глубиной груди у овец Северокавказской мясо-шерстной породы. Это позволит определить гены, на которые следует обратить внимание в дальнейших исследованиях и, в результате, подтвердить или опровергнуть их влияние на продуктивные качества с использованием других методов.

Материалы и методики исследования

Исследования выполнены на базе лабораторий Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства – филиала ФГБНУ «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр» и ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет».

Объектом исследования послужили бараны Северокавказской мясо-шерстной породы ($n = 50$) в возрасте 12 месяцев, разводимые в СПК «Племенной завод Восток» Степновского района Ставропольского края. Все животные на момент исследования были клинически здоровы и содержались в оптимальных условиях, отвечающих зоотехническим нормам и зоогигиеническим требованиям, не стрижены [15].

У баранов проводился забор крови из ярёмной вены в асептических условиях при помощи набора Pure Link Genomic DNA MiniKit (Invitrogen Life Technologies, США) согласно протоколу производителя. Образцы крови использовались для выделения геномной ДНК. Животных генотипировали при помощи ДНК-биочипов Ovine Infinium HD BeadChip 600K (IlluminaInc., Калифорния, США) в соответствии с протоколом производителя. Первичная обработка результатов проводилась с помощью программы Genome Studio 2.0 (IlluminaInc., Калифорния, США).

При помощи программы PLINK V.1.07 проводился контроль качества гентипирования. В обработку данных включались образцы с показателем количества обнаруженных SNP (Call Rate) более 0,95. Из 606 006 SNP для дальнейшего анализа использовались 562 549 полиморфизмов.

Полногеномный поиск ассоциаций выполняли с помощью программного обеспечения PLINK V.1.07, функция – assoc [16]. Достоверными считали различия при $-\log_{10}(p) > 5$. Построение графиков и визуализацию производили с применением пакета «Qqman» на языке программирования R.

Картирование однонуклеотидных полиморфизмов проводилось на сборке генома Oar_v3.1 с помощью геномного браузера Ensemble (www.ensembl.org). Гены-кандидаты искали в области 250 000 п.н. вокруг SNP, показавших достоверные различия по встречаемости среди животных исследуемых групп. В пределах этой области нуклеотиды наследуются вместе с вероятностью не менее 99,5%. Аннотации генов выполнялись с помощью геномных браузеров Ensemble (www.ensembl.org) и Genome Data Viewer (www.ncbi.nlm.nih.gov).

Результаты исследования и их обсуждение

Параметр «глубина груди» у исследованных животных находился в пределах от 32 до 39 см (рис. 1) с медианным значением 36 см.

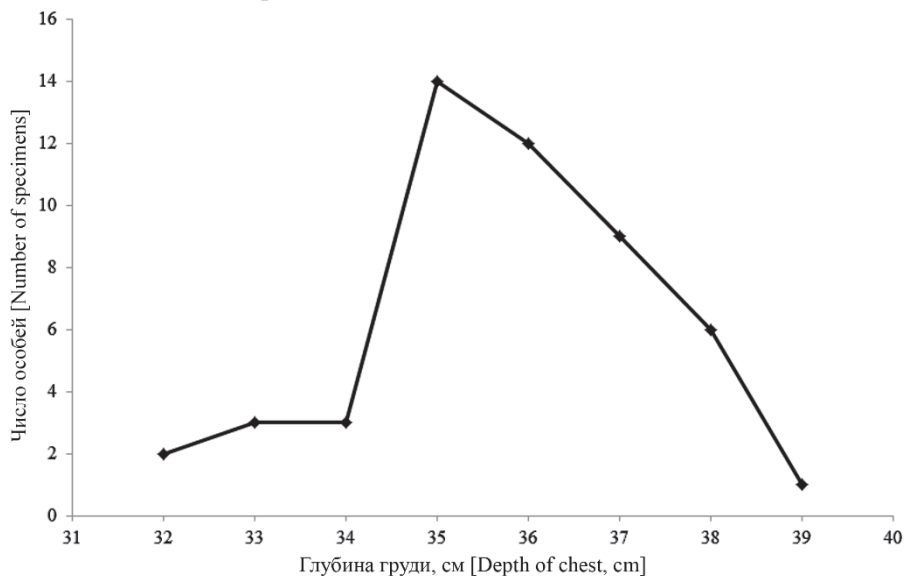


Рис. 1. Глубина груди у исследованных особей
Северокавказской мясо-шерстной породы

[Fig. 1. Depth of chest of studied specimens of the Severocavcazskaya sheep breed]

Проведённое полногеномное ассоциативное исследование позволило выявить полиморфизмы, ассоциированные с параметром «глубина груди». В результате обнаружилось 14 SNP, преодолевших порог достоверности $-\log_{10}(p) = 5$ (рис. 2). Эти полиморфизмы находятся на 1, 5, 9 и 15-й хромосомах.

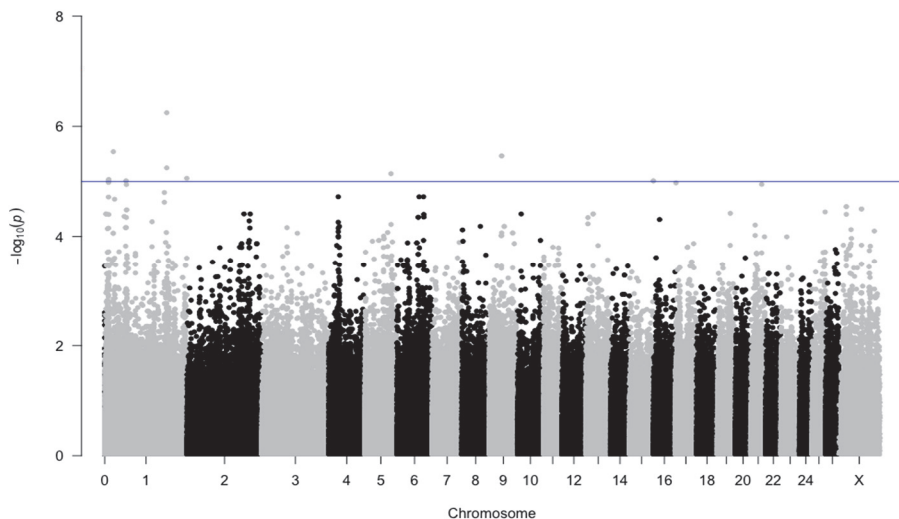


Рис. 2. Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP. Горизонтальная линия обозначает порог достоверности различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$

[Fig. 2. Manhattan plot of GWAS results with a set of $-\log_{10}(p)$ values for the SNPs of interest. The horizontal line indicates the threshold for significance of differences at $-\log_{10}(p) = 5$]

Результаты оценки распределения достоверностей различий отмечены на показанном ниже квантиль-квантиль графике. Отклонение от теоретически ожидаемого распределения в случае подтверждения нулевой гипотезы наблюдается, начиная с $-\log_{10}(p) > 5$ (рис. 3).

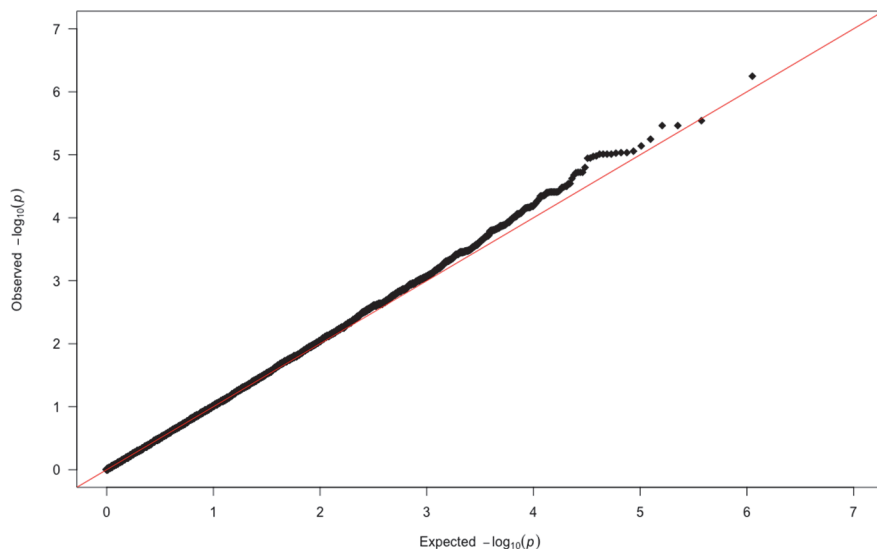


Рис. 3. Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок однонуклеотидных полиморфизмов

[Fig. 3. Q-Q plot for the probability distribution of confidence in single nucleotide polymorphism estimates]

SNP, имеющие достоверные ассоциации, были выбраны для поисков генов-кандидатов. Один из полиморфизмов локализован в экзоне, четыре – в интронах, ещё один в upstream-области генов, остальные – в межгенных областях (табл. 1).

Таблица 1 [Table 1]

Характеристики однонуклеотидных замен, ассоциированных с глубиной груди у овец Северокавказской мясо-шерстной породы
[Characteristics of single nucleotide substitutions associated with chest depth in sheep of the Severocavcazskaya sheep breed]

№	SNP	Хромосома/ позиция [Chromosome/ position]	Аллели [Alleles]	Частота аллеля [Allele frequency]	P	Ген/расстояние до гена в п.н. [Gene/distance to gene in bp]
1	rs416093141	1/206830255	T/C	0,59	5.652e-07	ENSOARG00000025606/25 833 ENSOARG00000025607/13 025
2	rs401698065	1/28488420	G/A	0,52	2.877e-06	SSBP3/intron
3	rs417611882	9/41678970	T/C	0,43	3.438e-06	ENSOARG00000026528/222 665
4	rs426975931	9/41679052	G/A	0,38	3.438e-06	ENSOARG00000026528/222 747
5	rs411888227	1/206821266	T/C	0,81	5.655e-06	ENSOARG00000025606/16 844 ENSOARG00000025607/22 014
6	rs414906974	5/87740412	C/T	0,75	7.235e-06	ADGRV1/intron
7	rs408075804	1/273751395	T/C	0,66	8.773e-06	SATB1/151 283
8	rs403781069	1/13079581	C/T	0,40	9.251e-06	ENSOARG00000025510/182 455
9	rs426474854	1/13081385	C/T	0,50	9.251e-06	ENSOARG00000025510/184 259
10	rs403233133	1/13100830	C/T	0,57	9.417e-06	ENSOARG00000025510/203 704
11	rs421246568	1/71108553	G/A	0,52	9.759e-06	SLC44A3/upstream
12	rs414249944	1/71191982	C/T	0,39	9.759e-06	SLC44A3/intron
13	rs409835265	15/80188720	A/G	0,37	9.759e-06	MS4A14/intron
14	rs421657104	15/80190148	T/C	0,34	9.759e-06	MS4A14/exon

Примечание. п.н. – пары нуклеотидов.

[Note. bp - base pair].

На хромосомах 1 и 9 нами было выявлено 8 замен в межгенных областях. Для 7 из них (5 на хромосоме 1, две на хромосоме 9) ближайшими генами являются гены из группы lincRNA (длинные некодирующие межгенные РНК). При этом расстояние от генов до SNP варьировалось от 13 025 пар нуклеотидов у rs416093141 до 22 2747 у rs426975931. Всего таких генов 4: ENSOARG00000025606, ENSOARG00000025607, ENSOARG00000025510 и ENSOARG00000026528. Функции lincRNA на данный момент до конца неизвестны, но участие в физиологических процессах не вызывает сомнения. Интересно, что рядом с каждым из этих генов находится по 2–3 выявленных SNP, что косвенно указывает на связь с влиянием на исследуемый параметр.

LincRNA широко распространены в геноме, продукты их экспрессии встречаются в клеточном ядре и цитоплазме. Они участвуют в регуляции экспрессии генов, в эпигенетических механизмах и клеточной дифференцировке, при этом сами они никаких белков не кодируют [17]. Данные РНК играют важную роль в регуляции развития растений посредством метилирования генов [18]. На мышах показано, что некоторые lincRNA отвечают

за модулирование иммунного ответа во время сперматогенеза [19]. У овец выявлено влияние данной группы генов на липидный обмен [20] и, что особенно важно, на рост мышц во время эмбрионального развития и в постэмбриональный период [21]. Учитывая вышесказанное, а также то, что SNP rs416093141 имеет наиболее достоверную связь с параметром «глубина груди», мы можем предложить данные 4 гена как гены-кандидаты, ассоциированные с исследуемым признаком. Кроме того, актуальным будет выяснение функций транскрибируемых lincRNA.

Ближайшим геном для SNP rs408075804 является *SATB1* (special AT-rich DNA-binding protein-1). Это гомеобоксный ген, участвующий в организации хроматина и транскрипции. У овец экспрессируется во всех типах тканей [22]. Известно, что у человека *SATB1* участвует в формировании Т-лимфоцитов [23] и развитии онкологических заболеваний [24, 25]. Учитывая важную роль данного гена, мы можем считать его геном-кандидатом, ассоциированным с глубиной груди у овец.

Помимо шести замен в межгенных областях на хромосоме 1 выявлено ещё 4 SNP, достоверно ассоциированных с исследуемым признаком. Один из них – полиморфизм rs401698065, который расположен в интроне гена *SSBP3* (Single-stranded DNA-binding protein 3). Продукт экспрессии *SSBP3* способен связываться с ДНК, участвуя в регуляции транскрипции. Его функции в организме овец не исследовались, но на мышах показана важная роль этого гена в метаболизме глюкозы и дифференциации бета-клеток поджелудочной железы [26]. Несмотря на то, что SNP rs401698065 находится в интроне гена *SSBP3*, она может влиять на его экспрессию или структуру кодируемого белка. В настоящее время известно, что мутации в интронах могут приводить к серьёзным заболеваниям у человека. Ранее считавшиеся «мусорными» интронные последовательности, как показывают современные исследования, выполняют важные функции: в них могут находиться некодирующие РНК-гены; они могут взаимодействовать с энхансерами генов; влиять на сплайсинг, причём мутации в них могут приводить к включению в мРНК псевдоэкзонов и т.д. [27]. Исходя из этого, мы можем предложить *SSBP3* как ген-кандидат, ассоциированный с глубиной груди у овец, и считаем, что SNP rs401698065 может стать одним из маркеров для геномной селекции.

Два полиморфизма на хромосоме 1 ассоциированы с геном *SLC44A3* (solute carrier family 44 member 3): rs421246568 находится в upstream-области данного гена, а rs414249944 – в интроне. Белок, кодируемый *SLC44A3*, предположительно, локализуется в плазматической мембране клеток и является транспортным белком. У человека данный ген ассоциирован с онкологическими заболеваниями [28, 29] и инфарктом миокарда [30]. У овец *SLC44A3* ранее указывался как ген-кандидат, связанный с такими признаками, как масса при рождении, убойная масса, ширина мышечного глазка и др. [5]. В связи с этим мы можем отнести его к генам-кандидатам, ассоциированным с исследуемым признаком.

На хромосоме 5 выявлена замена rs414906974, находящаяся в интроне гена *ADGRV1* (adhesion G protein-coupled receptor V1). Продукт данного гена

является мембранным рецептором и, по мнению некоторых исследователей, связан с регуляцией аутофагии [31]. Влияние данного гена на продуктивные качества овец ранее не изучалось. У человека и мышей мутации в *ADGRV1* связаны с потерей слуха и аномалиями мозга [32, 33], у коз он указывался как ген-кандидат, ассоциированный с качеством шерсти [34]. Учитывая вышесказанное, мы можем считать *ADGRV1* геном-кандидатом, ассоциированным с глубиной груди у овец.

На хромосоме 15 выявлено 2 SNP: rs409835265 и rs421657104. Оба полиморфизма расположены в гене *MS4A14* (membrane-spanning four-domains, sub-family A 14) в интроне и экзоне соответственно. rs421657104 является миссенс-мутацией и приводит к замене серина на пролин в 296-й позиции в белке. Группа генов *MS4A* кодирует мембранные гидрофобные белки. *MS4A14* у человека экспрессируется, в основном, в семенниках и селезёнке [35]. Точная функция данного гена пока ещё не известна. Мы считаем его геном-кандидатом, ассоциированным с глубиной груди у овец. Кроме того, актуальным будет выявление функции данного гена в дальнейших исследованиях.

Стоит отметить, что глубина груди связана со многими другими фенотипическими признаками, характеризующими мясную продуктивность. Мы провели расчёт ковариации и корреляции этого параметра с другими, связанными с мясной продуктивностью у исследованных нами животных (табл. 2). Как можно заметить, глубина груди положительно коррелирует со всеми признаками, кроме обхватов плеча и предплечья. Это наиболее сильно выражено у промеров корпуса: шириной груди и шириной спины, а также живой массой. Следовательно, мы можем предположить, что предложенные гены-кандидаты, возможно, также влияют и на эти признаки.

Таблица 2 [Table 2]

Ковариация и корреляция глубины груди с другими фенотипическими параметрами, связанными с мясной продуктивностью
[Covariance and correlation of breast depth with other phenotypic parameters associated with meat production]

	LWB	LW	HW	HS	BW	CW	SG	FG	HG	MET	MEW	TAT
Ковариация [Covariance]	0,253	4,209	1,633	1,557	1,356	1,695	-0,185	-0,103	1,434	0,197	0,009	0,128
Корреляция [Correlation]	0,36	0,526	0,436	0,447	0,545	0,636	-0,108	-0,041	0,42	0,042	0,002	0,108

Примечание. LWB – живая масса при рождении, LW – живая масса в 12 месяцев, HW – высота в холке, HS – высота в крестце, BW – ширина спины, CW – ширина груди, SG – обхват плеча, FG – обхват предплечья, HG – обхват бедра, MET – толщина мышечного глазка, MEW – ширина мышечного глазка, TAT – толщина жировой ткани.

[Note. LWB - live weight at birth, LW - live weight at 12 months of age, HW - height at withers, HS - height at the sacrum, BW - back width, CW - chest width, SG - shoulder girth, FG - forearm girth, HG - hip girth, MET - muscle eye thickness, MEW - width of the muscle eye, TAT - adipose tissue thickness].

Предлагаемые нами гены-кандидаты связаны с регуляцией транскрипции и клеточной дифференцировки, однако нужны дальнейшие исследования, которые могли бы установить их влияние на мясную продуктивность овец. Обнаруженные нами SNP могут быть использованы как молекулярные маркеры.

Заключение

В результате нашего исследования удалось выявить 14 однонуклеотидных замен, достоверно ассоциированных с глубиной груди у овец Северокавказской мясо-шерстной породы. Эти полиморфизмы локализованы на 1, 5, 9 и 15-й хромосомах. Наиболее высокие показатели достоверности ассоциации у замены rs416093141, находящейся на хромосоме 1. Ближайшими к ней генами оказались *ENSOARG000000025606* и *ENSOARG000000025607*, кодирующие lincRNA. Также было выявлено ещё 7 новых генов-кандидатов. Среди них есть ещё два гена lincRNA: *ENSOARG000000026528* и *ENSOARG000000025510*. Остальные 5 генов белок-кодирующие: *SSBP3*, *ADGRV1*, *SATB1*, *SLC44A3* и *MS4A14*. Обнаруженные нами SNP могут быть использованы в качестве молекулярных маркеров при селекции овец Северокавказской мясо-шерстной породы. Также следует отметить, что частоты выявленных аллелей позволяют проводить по ним дальнейший отбор.

Список источников

1. Aiello D., Patel K., Lasagna E. The myostatin gene: An overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals // *Animal Genet.* 2018. Vol. 49, № 6. PP. 505–519. doi: 10.1111/age.12696
2. Osman N.M., Shafey H.I., Abdelhafez M.A. et al. Genetic variations in the Myostatin gene affecting growth traits in sheep // *Veterinary World.* 2021. Vol. 14, № 2. P. 475.
3. Sousa-Junior L.P.B., Meira A.N., Azevedo H.C., Muniz E.N., Coutinho L.L., Mourão G.B., Leão A.G., Pedrosa V.B., Pinto L.F.B. Variants in myostatin and MyoD family genes are associated with meat quality traits in Santa Inês sheep // *Animal Biotechnol.* 2022. Vol. 33, № 2. PP. 201–213. doi: 10.1080/10495398.2020.1781651
4. Nissinen T.A., Hentilä J., Fachada V., Lautaoja J.H., Pasternack A., Ritvos O., Kivelä R., Hulmi J.J. Muscle follistatin gene delivery increases muscle protein synthesis independent of periodical physical inactivity and fasting // *The FASEB J.* 2021. Vol. 35, № 3. e21387. doi: 10.1096/fj.202002008R
5. Tobar K.M.C., Álvarez D.C.L., Franco L.Á.Á. Genome-wide association studies in sheep from Latin America. Review // *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias.* 2020. Vol. 11 (3). PP. 859–883. doi: 10.22319/rmcp.v11i3.5372
6. Benavides M.V., Souza C.J.H., Moraes J.C.F. How efficiently Genome-Wide Association Studies (GWAS) identify prolificacy-determining genes in sheep // *Genetics and Molecular Research.* 2018. Vol. 17 (2). PP. 9–14. doi: 10.4238/gmr16039909
7. Саприкина Т.Ю. Применение полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) в животноводстве (обзор) // Перспективные разработки молодых ученых в области производства и переработки сельскохозяйственной продукции: материалы Всероссийской (национальной) научно-практической конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых (Ставрополь, 3 декабря 2020 г.). Ставрополь : Изд-во Ставропольского ГАУ, 2020. С. 320–325.
8. Guðmundsdóttir ÓÓ. Genome-wide association study of muscle traits in Icelandic sheep. Hvanneyri : Agricultural University of Island, 2015. 76 p.
9. Rochus C.M., Tortereau F., Plisson-Petit F., Restoux G., Moreno-Romieux C., Tosser-Klopp G., Servin B. Revealing the selection history of adaptive loci using genome-wide scans for selection: An example from domestic sheep // *BMC Genomics.* 2018. Vol. 19, № 1. PP. 1–17. doi: 10.1186/s12864-018-4447-x
10. Xu S.S., Ren X., Yang G.L., Xie X.L., Zhao Y.X., Zhang M., Shen Z.Q., Ren Y.L., Gao L., Shen M., Kantanen J., Li M.H. Genome-wide association analysis identifies the genetic

- basis of fat deposition in the tails of sheep (*Ovis aries*) // *Animal genetics*. 2017. Vol. 48 (5). PP. 560–569. doi: 10.1111/age.12572
11. Gebreselassie G., Berihulay H., Jiang L., Ma Y. Review on Genomic Regions and Candidate Genes Associated with Economically Important Production and Reproduction Traits in Sheep (*Ovis aries*) // *Animals*. 2019. Vol. 10, № 1. PP. 33. doi: 10.3390/ani10010033
 12. Яцык О.А. Сравнительная оценка показателей мясной продуктивности мериносовых овец российских пород // *Вестник Курганской ГСХА*. 2017. № 3 (23). С. 58–60.
 13. Омаров А.А. Продуктивные показатели овец Северокавказской мясо-шерстной породы и их взаимосвязь с основными селекционируемыми признаками // *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. 2021. № 2 (196). С. 66–72.
 14. Shirzeyli F.H., Lavvaf A., Asadi A. Estimation of body weight from body measurements in four breeds of Iranian sheep // *Songklanakarin J. Sci. Technol*. 2013. Vol. 35, № 5. PP. 507–511.
 15. Абонеев В.В., Квитко Ю.Д., Селькин И.И. Методика оценки мясной продуктивности овец. Ставрополь : СНИИЖК, 2009. 34 с.
 16. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // *American Journal of Human Genetics*. 2007. Vol. 81. PP. 559–575. doi: 10.1086/519795
 17. Deniz E., Erman B. Long noncoding RNA (lincRNA), a new paradigm in gene expression control // *Functional & integrative genomics*. 2017. Vol. 17. PP. 135–143. doi: 10.1007/s10142-016-0524-x
 18. Yan X., Ma L., Yang M. Identification and characterization of long non-coding RNA (lncRNA) in the developing seeds of *Jatropha curcas* // *Scientific reports*. 2020. Vol. 10. Art. no. 10395. doi: 10.1038/s41598-020-67410-x
 19. Kurihara M., Otsuka K., Matsubara S., Shiraishi A., Satake H., Kimura A.P. A Testis-Specific Long Non-Coding RNA, lncRNA-Tcam1, Regulates Immune-Related Genes in Mouse Male Germ Cells // *Frontiers in endocrinology*. 2017. Vol. 8. Art. no. 299. doi: 10.3389/fendo.2017.00299
 20. Bakhtiarizadeh M.R., Salami S.A. Identification and Expression Analysis of Long Noncoding RNAs in Fat-Tail of Sheep Breeds // *G3 (Bethesda, Md.)*. 2019. Vol. 9, № 4. PP. 1263–1276. doi: 10.1534/g3.118.201014
 21. Ren C., Deng M., Fan Y., Yang H., Zhang G., Feng X., Li F., Wang D., Wang F., Zhang Y. Genome-Wide Analysis Reveals Extensive Changes in lncRNAs during Skeletal Muscle Development in Hu Sheep // *Genes*. 2017. Vol. 8, № 8. 191. doi: 10.3390/genes8080191
 22. Jiang Y., Xie M., Chen W., Talbot R., Maddox J.F., Faraut T., Wu C., Muzny D.M., Li Y., Zhang W., Stanton J.A., Brauning R., Barris W.C., Hourlier T., Aken B.L., Searle S.M.J., Adelson D.L., Bian C., Cam G.R., Chen Y., Cheng S., DeSilva U., Dixen K., Dong Y., Fan G., Franklin I.R., Fu S., Guan R., Highland M.A., Holder M.E., Huang G., Ingham A.B., Jhangiani S.N., Kalra D., Kovar C.L., Lee S.L., Liu W., Liu X., Lu C., Lv T., Mathew T., McWilliam S., Menzies M., Pan S., Robelin D., Servin B., Townley D., Wang W., Wei B., White S.N., Yang X., Ye C., Yue Y., Zeng P., Zhou Q., Hansen J.B., Kristensen K., Gibbs R.A., Flicek P., Warkup C.C., Jones H.E., Oddy V.H., Nicholas F.W., McEwan J.C., Kijas J., Wang J., Worley K.C., Archibald A.L., Cockett N., Xu X., Wang W., Dalrymple B.P. The sheep genome illuminates biology of the rumen and lipid metabolism // *Science*. 2014. Vol. 344 (6188). PP. 1168–1173. doi: 10.1126/science.1252806
 23. Kakugawa K., Kojo S., Tanaka H., Seo W., Endo T.A., Kitagawa Y., Muroi S., Tenno M., Yasmin N., Kohwi Y., Sakaguchi S., Kowhi-Shigematsu T., Taniuchi I. Essential Roles of SATB1 in Specifying T Lymphocyte Subsets // *Cell reports*. 2017. Vol. 19, № 6. PP. 1176–1188. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.038
 24. Huang B., Xiong F., Wang S., Lang X., Wang X., Zhou H. Effect of SATB1 silencing on the proliferation, invasion and apoptosis of TE-1 esophageal cancer cells // *Oncology letters*. 2017. Vol. 13, № 5. PP. 2915–2920. doi: 10.3892/ol.2017.5854

25. Wu D., Zeng L., Liu F., Zhong Q., Zhang D., Cai C., Zhang W., Wu L., Chen H. Special AT-rich DNA-binding protein-1 expression is associated with liver cancer metastasis // *Oncology letters*. 2016. Vol. 12, № 6. PP. 4377–4384. doi: 10.3892/ol.2016.5281
26. Toren E., Kepple J.D., Coutinho K.V., Poole S.O., Deeba I.M., Pierre T.H., Liu Y., Bethea M.M., Hunter C.S. The SSBP3 co-regulator is required for glucose homeostasis, pancreatic islet architecture, and beta-cell identity // *Molecular Metabolism*. 2023. Vol. 76. 101785. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101785
27. Vaz-Drage R., Custódio N., Carmo-Fonseca M. Deep intronic mutations and human disease // *Human genetics*. 2017. Vol. 136. PP. 1093–1111. doi: 10.1007/s00439-017-1809-4
28. Zhang S., Liu Y., Chen J., Shu H., Shen S., Li Y., Lu X., Cao X., Dong L., Shi J., Cao Y., Wang X., Zhou J., Liu Y., Chen L., Fan J., Ding G., Gao Q. Autoantibody signature in hepatocellular carcinoma using seromics // *Journal of hematology & oncology*. 2020. Vol. 13, № 1. P. 85. doi: 10.1186/s13045-020-00918-x
29. Luo H., Ma C., Shao J., Cao J. Prognostic Implications of Novel Ten-Gene Signature in Uveal Melanoma // *Frontiers in oncology*. 2020. Vol. 10. 567512. doi: 10.3389/fonc.2020.567512
30. Hartiala J.A., Han Y., Jia Q., Hilser J.R., Huang P., Gukasyan J., Schwartzman W.S., Cai Z., Biswas S., Trégouët D.A., Smith N.L., Seldin M., Pan C., Mehrabian M., Lusis A.J., Bazeley P., Sun Y.V., Liu C., Quyyumi A.A., Scholz M., Thiery J., Delgado G.E., Kleber M.E., März W., Howe L.J., Asselbergs F.W., van Vugt M., Vlachojannis G.J., Patel R.S., Lyytikäinen L.P., Kähönen M., Lehtimäki T., Nieminen T.V.M., Kuukasjärvi P., Laurikka J.O., Chang X., Heng C.K., Jiang R., Kraus W.E., Hauser E.R., Ferguson J.F., Reilly M.P., Ito K., Koyama S., Kamatani Y., Komuro I., Stolze L.K., Romanoski C.E., Khan M.D., Turner A.W., Miller C.L., Aherrahrou R., Civelek M., Ma L., Björkegren J.L.M., Kumar S.R., Tang W.H.W., Hazen S.L., Allayee H. Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction // *European heart journal*. 2021. Vol. 42, № 9. PP. 919–933. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1040
31. Linnert J., Güler B.E., Krzysko J., Wolfrum U. The adhesion G protein-coupled receptor VLGR1/ADGRV1 controls autophagy // *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2023. Vol. 133, № 4. PP. 313–330. doi: 10.1111/bcpt.13869
32. Yan W., Long P., Chen T., Liu W., Yao L., Ren Z., Li X., Wang J., Xue J., Tao Y., Zhang L., Zhang Z. A Natural Occurring Mouse Model with Adgrv1 Mutation of Usher Syndrome 2C and Characterization of its Recombinant Inbred Strains // *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2018. Vol. 47, № 5. PP. 1883–1897. doi: 10.1159/000491068
33. Faletra F., Morgan A., Ghiselli S., Murru F.M., Girotto G. Hearing loss and brain abnormalities due to pathogenic mutations in ADGRV1 gene: a case report // *Hearing, Balance and Communication*. 2020. Vol. 18, № 3. PP. 196–198. doi: 10.1080/21695717.2020.1807255
34. Nazari-Ghadikolaei A., Mehrabani-Yeganeh H., Miarei-Aashtiani S.R., Staiger E.A., Rashidi A., Huson H.J. Genome-Wide Association Studies Identify Candidate Genes for Coat Color and Mohair Traits in the Iranian Markhoz Goat // *Frontiers in genetics*. 2018. Vol. 9. P. 105. doi: 10.3389/fgene.2018.00105
35. Silva-Gomes R., Mapelli S.N., Boutet M.A., Mattioli I., Sironi M., Grizzi F., Colombo F., Supino D., Carnevale S., Pasqualini F., Stravalaci M., Porte R., Gianatti A., Pitzalis C., Locati M., Oliveira M.J., Bottazzi B., Mantovani A. Differential expression and regulation of MS4A family members in myeloid cells in physiological and pathological conditions // *Journal of Leukocyte Biology*. 2022. Vol. 111. № 4. PP. 817–836. doi: 10.1002/JLB.2A0421-200R

References

1. Aiello D, Patel K, Lasagna E. The myostatin gene: An overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals. *Animal Genetic*. 2018;49(6):505-519. doi: 10.1111/age.12696
2. Osman NM, Shafey HI, Abdelhafez MA, Sallam AM, Mahrous KF. Genetic variations in the Myostatin gene affecting growth traits in sheep. *Veterinary World*. 2021;14(2):475. doi: 10.14202/vetworld.2021.475-482
3. Sousa-Junior LPB, Meira AN, Azevedo HC, Muniz EN, Coutinho LL, Mourão GB, Leão AG, Pedrosa VB, Pinto LFB. Variants in myostatin and MyoD family genes are associated with meat quality traits in Santa Inês sheep. *Animal Biotechnology*. 2022;33(2):201-213. doi: 10.1080/10495398.2020.1781651
4. Nissinen TA, Hentilä J, Fachada V, Lautaoja JH, Pasternack A, Ritvos O, Kivelä R, Hulmi JJ. Muscle follistatin gene delivery increases muscle protein synthesis independent of periodical physical inactivity and fasting. *The FASEB Journal*. 2021;35(3):e21387. doi: 10.1096/fj.202002008R
5. Tobar KMC, Álvarez DCL., Franco LÁÁ. Genome-wide association studies in sheep from Latin America. Review. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*. 2020;11(3):859-883. doi: 10.22319/rmcp.v11i3.5372
6. Benavides MV, Souza CJH, Moraes JCF. How efficiently Genome-Wide Association Studies (GWAS) identify prolificacy-determining genes in sheep. *Genetics and Molecular Research*. 2018;17(2):9-14. doi: 10.4238/gmr16039909
7. Saprikina TYu. Primenenie polnogenomnogo poiska assotsiatsiy (GWAS) v zhivotnovodstve (obzor). [Application of genome-wide association study (GWAS) in livestock (review)]. In: *Perspektivnye razrabotki molodykh uchenykh v oblasti proizvodstva i pererabotki sel'skokhozyaystvennoy produktsii: materialy vserossiyskoy (natsional'noy) nauchno-prakticheskoy konferentsii dlya studentov, aspirantov i molodykh uchenykh*. Epimakhova EE, Khodusov AA, Rastovarov EI, Sycheva OV, Guzenko VI, Antonenko TI, editors. Stavropol': Stavropol'skaya GAU Publ; 2020. pp. 320-325. In Russian.
8. Guðmundsdóttir ÓÓ. Genome-wide association study of muscle traits in Icelandic sheep. Hvanneyri: Agricultural University of Island; 2015. 76 p.
9. Rochus CM, Tortereau F, Plisson-Petit F, Restoux G, Moreno-Romieux C, Tossier-Klopp G, Servin B. Revealing the selection history of adaptive loci using genome-wide scans for selection: An example from domestic sheep. *BMC Genomics*. 2018;19(1):71. doi: 10.1186/s12864-018-4447-x
10. Xu SS, Ren X, Yang GL, Xie XL, Zhao YX, Zhang M, Shen ZQ, Ren YL, Gao L, Shen M, Kantanen J, Li MH. Genome-wide association analysis identifies the genetic basis of fat deposition in the tails of sheep (*Ovis aries*). *Animal genetics*. 2017;48(5):560-569. doi: 10.1111/age.12572
11. Gebreselassie G, Berihulay H, Jiang L, Ma Y. Review on Genomic Regions and Candidate Genes Associated with Economically Important Production and Reproduction Traits in Sheep (*Ovis aries*). *Animals*. 2019;10(1):33. doi: 10.3390/ani10010033
12. Yatsyk OA. The comparative estimation of meat productivity parameters of merino sheep of Russian breed. *Vestnik Kurganskoy GSKhA*. 2017;3(23):58-60. In Russian.
13. Omarov AA, Gaydashov SI. Productive indicators of sheep of the north caucasian meat and wool breed and their relationship with the main selected traits. *Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2021;2(196):66-72. In Russian.
14. Shirzeyli FH, Lavvaf A, Asadi A. Estimation of body weight from body measurements in four breeds of Iranian sheep. *Songklanakarin Journal of Science & Technology*. 2013;35(5): 507-511.
15. Aboneev VV, Kvitko YuD, Sel'kin II. Metodika otsenki myasnoy produktivnosti ovets [Methodology for assessing meat productivity of sheep]. Stavropol': SNIIZhK; 2009. 34 p. In Russian.

16. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007;81:559-575. doi: 10.1086%2F519795
17. Deniz E, Erman B. Long noncoding RNA (lincRNA), a new paradigm in gene expression control. *Functional & integrative genomics*. 2017;17:135-143. doi:10.1007/s10142-016-0524-x
18. Yan X, Ma L, Yang M. Identification and characterization of long non-coding RNA (lncRNA) in the developing seeds of *Jatropha curcas*. *Scientific reports*. 2020;10:10395. doi: 10.1038/s41598-020-67410-x
19. Kurihara M, Otsuka K, Matsubara S, Shiraishi A, Satake H, Kimura AP. A Testis-Specific Long Non-Coding RNA, lncRNA-Tcam1, Regulates Immune-Related Genes in Mouse Male Germ Cells. *Frontiers in endocrinology*. 2017;8:299. doi: 10.3389/fendo.2017.00299
20. Bakhtiarzadeh MR, Salami SA. Identification and Expression Analysis of Long Noncoding RNAs in Fat-Tail of Sheep Breeds. *G3 (Bethesda, Md.)*. 2019;9(4):1263-1276. doi: 10.1534/g3.118.201014
21. Ren C, Deng M, Fan Y, Yang H, Zhang G, Feng X, Li F, Wang D, Wang F, Zhang Y. Genome-Wide Analysis Reveals Extensive Changes in LncRNAs during Skeletal Muscle Development in Hu Sheep. *Genes*. 2017;8(8):191. doi: 10.3390/genes8080191
22. Jiang Y, Xie M, Chen W, Talbot R, Maddox JF, Faraut T, Wu C, Muzny DM, Li Y, Zhang W, Stanton JA, Brauning R, Barris WC, Hourlier T, Aken BL, Searle SMJ, Adelson DL, Bian C, Cam GR, Chen Y, Cheng S, DeSilva U, Dixen K, Dong Y, Fan G, Franklin IR, Fu S, Guan R, Highland MA, Holder ME, Huang G, Ingham AB, Jhangiani SN, Kalra D, Kovar CL, Lee SL, Liu W, Liu X, Lu C, Lv T, Mathew T, McWilliam S, Menzies M, Pan S, Robelin D, Servin B, Townley D, Wang W, Wei B, White SN, Yang X, Ye C, Yue Y, Zeng P, Zhou Q, Hansen JB, Kristensen K, Gibbs RA, Flicek P, Warkup CC, Jones HE, Oddy VH, Nicholas FW, McEwan JC, Kijas J, Wang J, Worley KC, Archibald AL, Cockett N, Xu X, Wang W, Dalrymple BP. The sheep genome illuminates biology of the rumen and lipid metabolism. *Science*. 2014;344(6188):1168-1173. doi: 10.1126/science.1252806
23. Kakugawa K, Kojo S, Tanaka H, Seo W, Endo TA, Kitagawa Y, Muroi S, Tenno M, Yasmin N, Kohwi Y, Sakaguchi S, Kowhi-Shigematsu T, Taniuchi I. Essential Roles of SATB1 in Specifying T Lymphocyte Subsets. *Cell reports*. 2017;19(6):1176-1188. doi: 10.1016/j.celrep.2017.04.038
24. Huang B, Xiong F, Wang S, Lang X, Wang X, Zhou H. Effect of SATB1 silencing on the proliferation, invasion and apoptosis of TE-1 esophageal cancer cells. *Oncology letters*. 2017;13(5):2915-2920. doi:10.3892/ol.2017.5854
25. Wu D, Zeng L, Liu F, Zhong Q, Zhang D, Cai C, Zhang W, Wu L, Chen H. Special AT-rich DNA-binding protein-1 expression is associated with liver cancer metastasis. *Oncology letters*. 2016;12(6):4377-4384. doi: 10.3892/ol.2016.5281
26. Toren E, Kepple JD, Coutinho KV, Poole SO, Deebe IM, Pierre TH, Liu Y, Bethea MM, Hunter CS. The SSBP3 co-regulator is required for glucose homeostasis, pancreatic islet architecture, and beta-cell identity. *Molecular Metabolism*. 2023;76:101785. doi:10.1016/j.molmet.2023.101785
27. Vaz-Drago R, Custódio N, Carmo-Fonseca M. Deep intronic mutations and human disease. *Human genetics*. 2017;136:1093-1111. doi: 10.1007/s00439-017-1809-4
28. Zhang S, Liu Y, Chen J, Shu H, Shen S, Li Y, Lu X, Cao X, Dong L, Shi J, Cao Y, Wang X, Zhou J, Liu Y, Chen L, Fan J, Ding G, Gao Q. Autoantibody signature in hepatocellular carcinoma using seromics. *Journal of hematology & oncology*. 2020;13(1):85. doi: 10.1186/s13045-020-00918-x
29. Luo H, Ma C, Shao J, Cao J. Prognostic Implications of Novel Ten-Gene Signature in Uveal Melanoma. *Frontiers in oncology*. 2020;10:567512. doi: 10.3389/fonc.2020.567512
30. Hartiala JA, Han Y, Jia Q, Hilser JR, Huang P, Gukasyan J, Schwartzman WS, Cai Z, Biswas S, Tréguët DA, Smith NL, Seldin M, Pan C, Mehrabian M, Lusi AJ, Bazeley P, Sun YV, Liu C, Quyyumi AA, Scholz M, Thiery J, Delgado GE, Kleber ME, März W, Howe LJ, Asselbergs FW, van Vugt M, Vlachojannis GJ, Patel RS, Lyytikäinen LP,

- Kähönen M, Lehtimäki T, Nieminen TVM, Kuukasjärvi P, Laurikka JO, Chang X, Heng CK, Jiang R, Kraus WE, Hauser ER, Ferguson JF, Reilly MP, Ito K, Koyama S, Kamatani Y, Komuro I, Stolze LK, Romanoski CE, Khan MD, Turner AW, Miller CL, Aherrahrou R, Civelek M, Ma L, Björkegren JLM, Kumar SR, Tang WHW, Hazen SL, Allayee H. Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction. *European heart journal*. 2021;42(9):919-933. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1040
31. Linnert J, Güler BE, Krzysko J, Wolfrum U. The adhesion G protein-coupled receptor VLGR1/ADGRV1 controls autophagy. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2023;133(4):313-330. doi: 10.1111/bcpt.13869
32. Yan W, Long P, Chen T, Liu W, Yao L, Ren Z, Li X, Wang J, Xue J, Tao Y, Zhang L, Zhang Z. A Natural Occurring Mouse Model with Adgrv1 Mutation of Usher Syndrome 2C and Characterization of its Recombinant Inbred Strains. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2018;47(5):1883-1897. doi: 10.1159/000491068
33. Faletra F, Morgan A, Ghiselli S, Murru FM, Girotto G. Hearing loss and brain abnormalities due to pathogenic mutations in ADGRV1 gene: a case report. *Hearing, Balance and Communication*. 2020;18:3196-198. doi: 10.1080/21695717.2020.1807255
34. Nazari-Ghadikolaei A, Mehrabani-Yeganeh H, Miarei-Aashtiani SR, Staiger EA, Rashidi A, Huson HJ. Genome-Wide Association Studies Identify Candidate Genes for Coat Color and Mohair Traits in the Iranian Markhoz Goat. *Frontiers in genetics*. 2018;9:105. doi:10.3389/fgene.2018.00105
35. Silva-Gomes R, Mapelli SN, Boutet MA, Mattiola I, Sironi M, Grizzi F, Colombo F, Supino D, Carnevale S, Pasqualini F, Stravalaci M, Porte R, Gianatti A, Pitzalis C, Locati M, Oliveira MJ, Bottazzi B, Mantovani A. Differential expression and regulation of MS4A family members in myeloid cells in physiological and pathological conditions. *Journal of Leukocyte Biology*. 2022;111(4):817-836. doi: 10.1002/JLB.2A0421-200R

Информация об авторах:

Зуев Роман Владимирович, н. с. лаборатории биологической и медицинской информатики медико-биологического факультета Северо-Кавказского федерального университета (Ставрополь, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9909-6812>

E-mail: romus00@yandex.ru

Криворучко Александр Юрьевич, д-р биол. наук, профессор базовой кафедры генетики и селекции медико-биологического факультета Северо-Кавказского федерального университета (Ставрополь, Россия), заведующий отделом генетики и биотехнологии Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства, филиала Северо-Кавказского федерального научного аграрного центра (Ставрополь, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0130-3639>

E-mail: rcvm@yandex.ru

Лиховид Наталья Геннадьевна, профессор, д-р биол. наук, и.о. заведующего базовой кафедрой генетики и селекции медико-биологического факультета Северо-Кавказского федерального университета (Ставрополь, Россия).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1902-6660>

E-mail: likhovid@rambler.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Roman V. Zuev, researcher at the laboratory of biological and medical informatics, Faculty of Medicine and Biology, North Caucasus Federal University (Stavropol, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9909-6812>

E-mail: romus00@yandex.ru

Alexander Yu. Krivoruchko, PhD, Professor of the Base Department of Genetics and Selection, Faculty of Medicine and Biology, North Caucasus Federal University (Stavropol, Russia), head of Department of Genetics and Biotechnology, All-Russian Research Institute for Sheep and Goat Breeding - branch of the North Caucasus Federal Agricultural Research Center (Stavropol, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0130-3639>

E-mail: rcvm@yandex.ru

Natalia G. Likhovid, PhD, Professor, head of Department of Genetics and Selection, Faculty of Medicine and Biology, North Caucasus Federal University (Stavropol, Russia).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1902-6660>

E-mail: likhovid@rambler.ru

The Authors declare no conflict of interest.

*Статья поступила в редакцию 13.10.2023;
одобрена после рецензирования 04.04.2024; принята к публикации 28.12.2024.*

*The article was submitted 13.10.2023;
approved after reviewing 04.04.2024; accepted for publication 28.12.2024.*