

ГЕНЕТИКА

Научная статья
УДК 575.224.22

QLASKI

doi: 10.17072/1994-9952-2024-3-318-326



Полногеномный поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с шириной груди у овец Северокавказской мясо-шерстной породы

**Роман Владимирович Зуев¹✉, Александр Юрьевич Криворучко^{2, 3},
Наталья Геннадьевна Лиховид⁴, Ольга Николаевна Криворучко⁵**

^{1, 3, 4} Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

^{2, 5} Всероссийский научно-исследовательский институт овцеводства и козоводства, филиал Северо-Кавказского федерального научного аграрного центра, Михайловск, Россия

¹✉ romus00@yandex.ru

² rcvm@yandex.ru

⁴ ikhovid@rambler.ru

⁵ nizov-olga@yandex.ru

Аннотация. Растущий в мире спрос на баранину ставит перед селекционерами задачу повышения мясной продуктивности пород овец. Она зависит от совокупного воздействия большого числа генов, влияющих на развитие мышечной ткани. Многие из них на данный момент ещё не описаны как гены-кандидаты продуктивных качеств, т.к. влияние генов может различаться в зависимости от породы и условий обитания животных. Одним из наиболее эффективных методов поиска таких генов является полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). В статье представлены результаты GWAS для параметра «ширина груди», связанного с мясной продуктивностью у овец Северокавказской мясо-шерстной породы. Генотипирование животных проведено с использованием ДНК-биочипов Illumina 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 «Qqman» на языке программирования «R». В результате удалось выявить 9 однонуклеотидных замен (SNP), показавших достоверную связь с изучаемым признаком фенотипа. Восемь замен локализованы в интронах белок-кодирующих генов, а замена rs417623542 – в экзоне. На этом основании нами предложено 5 генов-кандидатов, ассоциированных с изучаемым параметром: *DPYD*, *FSHR*, *PRR16*, *SLC19A3* и *BMPR1B*. Гены *DPYD* и *SLC19A3* играют важную роль в обмене веществ, гены *FSHR*, *PRR16* и *BMPR1B* участвуют в регуляции роста клеток и клеточной дифференцировки. Последующие исследования должны быть направлены на изучение структуры данных генов для выявления механизма их влияния на параметры мясной продуктивности животных. SNP, выявленные в ходе исследования, могут использоваться как молекулярные маркеры при селекции овец.

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

Для цитирования: Полногеномный поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с шириной груди у овец Северокавказской мясо-шерстной породы / Р. В. Зуев, А. Ю. Криворучко, Н. Г. Лиховид, О. Н. Криворучко // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2024. Вып. 3. С. 318–326. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2024-3-318-326>.

GENETICS

Original article

Genome-wide association study with of single nucleotide polymorphisms with chest width in in Severocavcazskaya sheep breed

**Roman V. Zuev¹✉, Alexander Yu. Krivoruchko^{2, 3}, Natalia G. Likhovid⁴,
Olga N. Krivoruchko⁵**

^{1, 3, 4} North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

^{2, 5} North Caucasus Federal Agricultural Research Center, Stavropol, Russia

¹✉ romus00@yandex.ru

² rcvm@yandex.ru

⁴ ikhovid@rambler.ru

⁵ nizov-olga@yandex.ru

Abstract. The growing global demand for lamb poses the challenge for breeders to increase the meat productivity of existing sheep breeds. It depends on the combined influence of a large number of genes influencing the development of muscle tissue. Many of them have not yet been described as candidate genes for productive qualities, since the influence of genes may vary depending on the breed and living conditions of the animals. One of the most effective methods for searching for such genes is genome-wide association study (GWAS). The article presents GWAS results for the parameter “chest width” associated with meat productivity in sheep of the Severocavcazskaya sheep breed. Animal genotyping was carried out using Illumina Ovine Infinium HD Bead-Chip 600K DNA biochips. Quality control of genotyping and GWAS were carried out using PLINK V.1.07 software. Visualization and plotting were performed using the “QQman” package in the “R” programming language. As a result, it was possible to identify 9 single nucleotide polymorphisms (SNPs) that showed a significant connection with the studied phenotypic trait. Eight substitutions are localized in the introns of protein-coding genes, and the rs417623542 substitution is located in the exon. On this basis, we proposed 5 candidate genes associated with the studied parameter: *DPYD*, *FSHR*, *PRR16*, *SLC19A3* and *BMPR1B*. The *DPYD* and *SLC19A3* genes play an important role in metabolism; the *FSHR*, *PRR16* and *BMPR1B* genes are involved in the regulation of cell growth and cell differentiation. Subsequent studies should be aimed at studying the structure of these genes to identify the mechanism of their influence on the parameters of animal meat productivity. The SNPs identified during the study can be used as molecular markers in sheep breeding.

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

For citation: Zuev R. V., Krivoruchko A. Yu., Likhovid N. G., Krivoruchko O. N. [Genome-wide association study with of single nucleotide polymorphisms with chest width in in Severocavcazskaya sheep breed]. *Bulletin of the Perm University. Biology*. Iss. 3 (2024): pp. 318-326. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2024-3-318-326>.

Введение

Растущий в мире спрос на баранину ставит перед селекционерами задачу повышения мясной продуктивности имеющихся пород овец. Одним из перспективных подходов к решению этой задачи является использование методов маркер-ассоциированной селекции по аллелям генов, влияющих на мясную продуктивность. Ранее был выявлен ряд генов, связанных с количественными и качественными признаками мясной продуктивности овец: *MSTN* (myostatin) [Aiello et al., 2018; Osman et al., 2021], *MYOD1* (myogenic differentiation 1) [Sousa-Junior et al., 2022], *FST* (follistatin) [Nissinen et al., 2021] и др. Однако кроме них в развитии мышечной ткани участвует большое число генов, влияние которых может быть относительно невелико. Многие из них на данный момент ещё не выявлены, т.к. параметры мясной продуктивности в значительной степени зависят от факторов окружающей среды, что маскирует эффект экспрессии отдельных генов [Tobar et al., 2020].

Одним из наиболее эффективных методов поиска новых генов-кандидатов является полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). Он основывается на обработке результатов генотипирования животных по отдельным однонуклеотидным полиморфизмам (SNP), проведённого с использованием ДНК-биочипов [Benavides et al., 2018]. С его помощью на данный момент удалось выявить ряд геномных регионов и предложить гены-кандидаты, ассоциированные с экономически важными признаками у овец [Gebreselassie et al., 2019].

Поскольку для овец характерна высокая экологическая пластичность, генетические маркеры продуктивности могут отличаться у отдельных пород из-за того, что их селекция проводилась в разных условиях окружающей среды. В связи с этим перспективным является поиск генов-кандидатов у пород, приспособленных к определенным условиям содержания и кормления [Яцык, 2017].

Одной из таких пород, разводимых на территории Ставропольского края, является Северокавказская мясо-шерстная, выведенная в условиях засушливых степей Юга России. Овцы этой породы легко приспособляются к различным условиям разведения и характеризуются достаточно высокой мясной продуктивностью: бараны-производители имеют среднюю массу более 100 кг, а ярки – 60 кг. Для породы характерна дисперсия фенотипа мясных форм, что указывает на высокое генетическое разнообразие и возможности селекции в направлении увеличения мясной продуктивности животных [Омаров, Гадашов, 2021]. Одним из важных промеров, характеризующих мясную продуктивность у овец, является ширина груди, определяющая поперечный размер туши и степень развития сердечно-легочной системы у животного. Он важен для оценки овец при селекционном отборе, и выявление его генетической основы позволит использовать новые молекулярные маркеры для улучшения породы.

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования стали поиск SNP, ассоциированных с параметром «ширина груди» и выявление новых генов-кандидатов продуктивности у овец Северокавказской мясо-шерстной породы.

Объекты и методы исследования

Объектом исследования служили бараны ($n=50$) Северокавказской мясо-шерстной породы в возрасте 12 месяцев, разводимые в СПК «Племенной завод Восток» Степновского р-на Ставропольского края. Все животные были клинически здоровы, не стрижены, содержались в оптимальных условиях и получали полноценный рацион [Абонеев и др., 2009]. Забор крови для выделения ДНК проводился Зуевым Р.В. и Криворучко О.Н. в феврале-марте 2018 г. Кровь, отобрали из яремной вены в асептических условиях.

Лабораторные исследования проведены Криворучко А.Ю. и Лиховид Н.Г. на базе лабораторий ВНИИОК – филиала ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ» и ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет».

Выделение тотальной ДНК проводилось при помощи набора Pure Link Genomic DNA MiniKit (Invitrogen Life Technologies, США) согласно протоколу производителя. Генотипирование животных осуществляли с использованием ДНК-биочипов Ovine Infinium HD BeadChip 600K (Illumina Inc., Калифорния, США) в соответствии с протоколом производителя. Первоначальная обработка результатов генотипирования проведена с помощью программы Genome Studio 2.0 (Illumina Inc., Калифорния, США).

Контроль качества генотипирования выполнен с помощью программы PLINK V.1.07. В обработку данных были включены образцы с показателем количества обнаруженных SNP (Call Rate) более 0,95, полиморфизмы, имеющие физическую локализацию и частоту минорных аллелей более 0,01. Из 606 006 генотипированных SNP для дальнейшего анализа было использовано 562 549 полиморфизмов.

GWAS выполняли с помощью программного обеспечения PLINK V.1.07, функция – qassoc [Purcell, Neale, Todd-Brown, 2007]. Достоверными считали различия при $-\log_{10}(p) > 5$. Визуализацию и построение графиков производили с применением пакета «Qqman» на языке программирования «R».

Картирование SNP проведено с помощью сборки генома Oar_v3.1. Поиск ближайших генов-кандидатов выполняли в области 250 000 п.н. вокруг SNP, показавших достоверную связь с шириной спины у животных исследуемой группы. Аннотации генов выполнялись с использованием геномного браузера Ensemble (www.ensembl.org).

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении GWAS для параметра «ширина груди» было выявлено 9 однонуклеотидных замен, преодолевших порог достоверности $-\log_{10}(p) = 5$ (рис. 1). Эти SNP были расположены на 1, 2, 3, 5 и 6-й хромосомах.

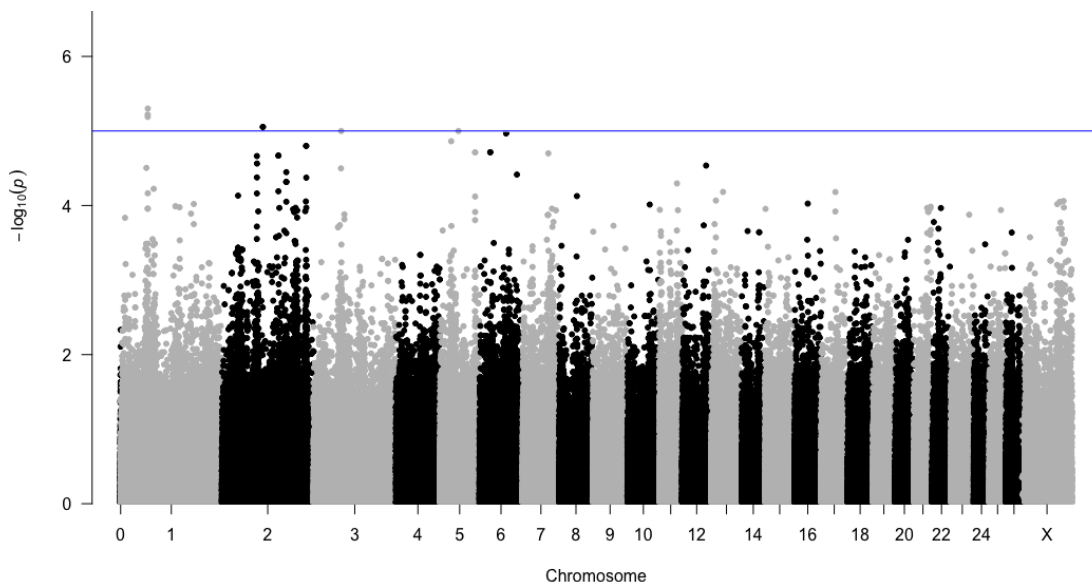


Рис. 1. Манхэттенский график результатов GWAS с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых SNP.

Горизонтальная линия обозначает порог достоверности различий при значении $-\log_{10}(p) = 5$

[Manhattan plot of GWAS results with a set of $-\log_{10}(p)$ values for the studied SNPs.

The horizontal line indicates a difference reliability threshold at $-\log_{10}(p) = 5$]

На представленном квантиль-квантиль графике показаны результаты оценки распределения достоверностей различий. Отклонение от теоретически ожидаемого распределения в случае подтверждения нулевой гипотезы наблюдается, начиная с $-\log_{10}(p) > 5$ (рис. 2).

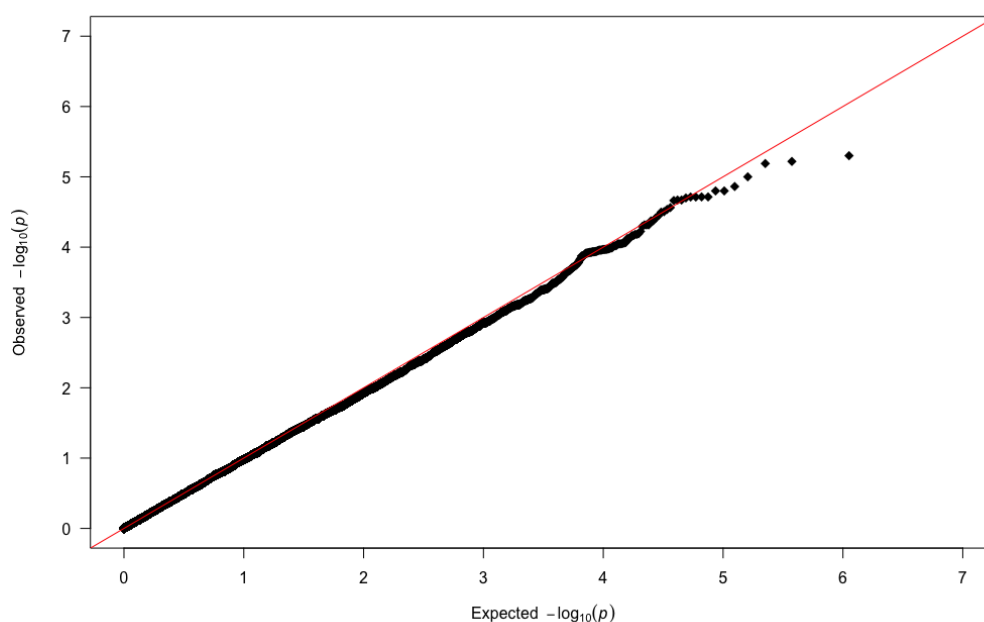


Рис. 2. Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок однонуклеотидных полиморфизмов

[Q-Q plot for the probability distribution of reliability in single nucleotide polymorphism estimates]

В областях локализации выявленных SNP, достоверно ассоциированных с шириной спины, были обнаружены 5 генов-кандидатов, предположительно влияющих на продуктивные показатели овец. Восемь замен были локализованы в интронах белок-кодирующих генов, одна – в экзоне (таблица).

Характеристики однонуклеотидных замен, ассоциированных с шириной груди у овец Северокавказской мясо-шерстной породы

[Characteristics of single nucleotide substitutions associated with chest width in sheep of the Severocavcazskaya sheep breed]

№	SNP	Хромосома/позиция	P	Ген/расстояние до гена
1	rs412308293	1/73858834	5.007e-06	DPYD/intron
2	rs400857844	1/73648184	6.042e-06	DPYD/intron
3	rs399781046	1/73672374	6.473e-06	DPYD/intron
4	rs398315636	3/75299649	1.000e-05	FSHR/intron
5	rs405039164	5/30848833	1.373e-05	PRR16/intron
6	rs417623542	2/228929830	1.586e-05	SLC19A3/exon
7	rs423233667	2/228930690	1.586e-05	SLC19A3/intron
8	rs424473282	6/29385966	1.930e-05	BMPRI1B/intron
9	rs403874313	6/29386809	1.930e-05	BMPRI1B/intron

На хромосоме 1 нами выявлено 3 замены, все они находятся в интронах гена *DPYD* (dihydropyrimidine dehydrogenase). Фермент, кодируемый этим геном, участвует в катаболизме пиримидинов и синтезе β-аланина [Wei et al., 1998]. Последний является предшественником в скелетных мышцах карнозина – дипептида, выступающего в роли pH буфера в мышцах, повышая их производительность и замедляя время наступления нервно-мышечного утомления [Artioli et al., 2010]. Предыдущие исследования крупного рогатого скота и свиней указали *DPYD* как ген-кандидат, ассоциированный с развитием мышц и качеством мяса. Так, GWAS на бычках зебувидных пород показал, что этот ген ассоциирован с размерами мышечного глазка [Santana et al., 2015]. Методом анализа сети коэкспрессии генов была продемонстрирована связь *DPYD* с мраморностью говядины [Lim et al., 2014]. В полногеномном ассоциативном исследовании у свиней породы дюрок *DPYD* рассматривается как ген-кандидат, связанный с развитием внутримышечного жира [Ding et al., 2019]. Таким образом, учитывая предыдущие исследования и важную роль *DPYD* в обмене веществ, мы считаем его геном-кандидатом, ассоциированным с параметром «ширина груди» у овец.

Две значимые замены были выявлены на хромосоме 2. Обе локализованы в гене *SLC19A3* (solute carrier family 19 member 3). SNP rs423233667 расположена в интроне, а rs417623542 – синонимичная замена во втором экзоне. *SLC19A3* кодирует один из белков-переносчиков тиамин (витамина B₁) [Rajgopal et al., 2001]. Тиамин входит в состав простетических групп многих ферментов, участвующих в катаболизме углеводов, у животных, грибов, растений и бактерий. Он играет важную роль в развитии и функционировании нервной и иммунной систем, почек и мышц у человека и животных [Manzetti et al., 2014]. У чёрных тибетских овец ген *SLC19A3* указывался как один из важных регуляторов развития мышечной ткани в эмбриональном периоде и молодом возрасте [Wu et al., 2023]. Таким образом, мы считаем *SLC19A3* перспективным геном-кандидатом, ассоциированным с параметром «ширина груди» у овец.

На хромосоме 3 выявлен полиморфизм rs398315636, локализованный в интроне гена *FSHR* (follicle stimulating hormone receptor). Продукт этого гена представляет собой рецептор и отвечает за возможность клеток реагировать на фолликулостимулирующий гормон. *FSHR* напрямую связан с развитием яичников и семенников, сперматогенезом и женским репродуктивным циклом [Suocheng et al., 2017; Su et al., 2023]. У овец данный ген ассоциирован с размером помёта и фертильностью [Wang et al., 2015; Xiaoyun et al., 2022]. Кроме того, в последнее время появляются данные о внегонадной экспрессии *FSHR* в различных тканях, например в хондроцитах, плюрипотентных клетках костного мозга и эндотелии кровеносных сосудов [Kong et al., 2018; Bhartiya et al., 2021b; Utami et al., 2023]. Дисфункция подобных клеток может являться причиной возникновения некоторых онкологических заболеваний [Bhartiya, Patel, 2021a] и иных нарушений, например артериовенозных мальформаций [Utami et al., 2023]. Учитывая важную роль *FSHR* в размножении и индивидуальном развитии, мы считаем его важным геном-кандидатом, влияющим на продуктивность овец.

SNP rs405039164 расположен на хромосоме 5 в интроне гена *PRR16* (proline rich 16). Этот ген кодирует белок Largen, который участвует в регуляции размеров клеток млекопитающих и стимулирует трансляцию специфических мРНК, связанных, в том числе, с функциями митохондрий. Повышенная экспрессия *PRR16* приводит к увеличению размеров клеток, а также к повышению количества и активности митохондрий [Yamamoto et al., 2014]. У гибридов коммерческих пород свиней (Duroc x Landrace x Large White) *PRR16* указывался как ген-кандидат, ассоциированный с цветом мяса [Li et al., 2022]. Исходя из вышесказанного, мы можем считать *PRR16* геном-кандидатом, ассоциированным с исследуемым признаком.

На хромосоме 6 выявлено 2 значимых полиморфизма: rs424473282 и rs403874313. Они оба расположены в локусе FecB в интронах гена *BMPRI1B* (bone morphogenetic protein receptor type 1B). Продукт этого гена является рецептором к костным морфогенетическим белкам (BMP) и играет важную роль в развитии хрящевой ткани в период эмбрионального и постэмбрионального развития [Mang et al., 2020]. Кроме того, *BMPRI1B* экспрессируется в яичниках и влияет на развитие ооцитов и овуляцию. У овец породы Бурула мутация FecB^B в данном гене приводит к гиперплодовитости [Fabre et al., 2003]. Согласно исследованиям породы Китайский меринос, эта мутация также положительно влияет на прирост массы тела и ширину груди ягнят в первые 3 месяца после рождения [Guan et al., 2007]. Схожий эффект был показан на особях линии МЕГА (меринос X гарут), гетерозиготных по данной мутации [Margawati et al., 2023]. GWAS у мериносовых овец европейских пород показал, что *BMPRI1B* ассоциирован с параметром «масса тела» [Tuersuntuoheti et al., 2023]. Учитывая важную роль выявленного гена в формировании костно-мышечной системы, мы можем считать его геном-кандидатом, ассоциированным с шириной груди у овец.

Ранее исследования связи локусов генома с показателем ширины спины были проведены для пород Джалгинский меринос и Российский мясной меринос [Krivoruchko et al., 2022; Krivoruchko и др., 2023]. Оказалось, что с шириной груди у всех трёх пород, включая Северокавказскую мясо-шерстную, были ассоциированы разные гены-кандидаты. Отсутствие общих генов, предположительно связанных с исследуемым признаком, показывает, с одной стороны, что количественные фенотипические признаки зависят от большого числа генов, а с другой стороны, это ещё раз подтверждает тезис о различии генетических маркеров для разных пород овец.

Заключение

Таким образом, в результате проведённого нами исследования были выявлены достоверные ассоциации между шириной груди и девятью SNP на 1, 2, 3, 5 и 6-й хромосомах у овец Северокавказской мясо-шерстной породы. Полиморфизм rs417623542 был расположен в экзоне, а остальные – в интронах белок-кодирующих генов. Картирование выявленных замен позволило предложить 5 новых генов-кандидатов, ассоциированных с изучаемым параметром: *DPYD*, *FSHR*, *PRR16*, *SLC19A3* и *BMPRI1B*. Гены *DPYD* и *SLC19A3* играют важную роль в обмене веществ, гены *FSHR*, *PRR16* и *BMPRI1B* участвуют в регуляции роста клеток и клеточной дифференцировки.

Последующие исследования должны быть направлены на проверку влияния данных генов на параметры мясной продуктивности животных, а SNP, выявленные в ходе исследования, могут использоваться как молекулярные маркеры при селекционной работе.

Список источников

1. Абонеев В.В., Квитко Ю.Д., Селькин И.И. Методика оценки мясной продуктивности овец. Ставрополь: СНИИЖК. 2009. 34 с.
2. Криворучко А.Ю. и др. Гены-кандидаты, связанные с шириной груди у овец породы российский мясной меринос // Сельскохозяйственный журнал. 2023. № 16(4). С. 2687–1254. <https://doi.org/10.48612/FARC/2687-1254/015.4.16.2023>
3. Омаров А.А., Гайдашов С.И. 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.
4. Яцык О.А. Сравнительная оценка показателей мясной продуктивности мериносовых овец российских пород // Вестник Курганской ГСХА. 2017. № 3(23). С. 58–60.
5. Aiello D., Patel K., Lasagna E. The myostatin gene: An overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals // Animal Genetics. 2018. Vol. 49, № 6. P. 505–519. <https://doi.org/10.1111/age.12696>
6. Artioli G.G. et al. Role of beta-alanine supplementation on muscle carnosine and exercise performance // Medicine & Science in Sports & Exercise. 2010. Vol. 42(6). P. 1162–1173. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3181c74e38>
7. Benavides M.V., Souza C.J.H., Moraes J.C.F. How efficiently Genome-Wide Association Studies (GWAS) identify prolificity-determining genes in sheep // Genetics and Molecular Research. 2018. Vol. 17(2). P. 9–14. <http://dx.doi.org/10.4238/gmr16039909>
8. Bhartiya D., Patel H. An overview of *FSH-FSHR* biology and explaining the existing conundrums // Journal of Ovarian Research. 2021a. Vol. 14(1). Art. 144. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00880-3>
9. Bhartiya D. et al. Endogenous, tissue-resident stem/progenitor cells in gonads and bone marrow express *FSHR* and respond to *FSH* via *FSHR-3* // Journal of Ovarian Research. 2021b. Vol. 14(1). Art. 145. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00883-0>
10. Ding R. et al. Single-Locus and Multi-Locus Genome-Wide Association Studies for Intramuscular Fat in Duroc Pigs // Frontiers in genetics. 2019. Vol. 10. Art. 619. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00619>
11. Fabre S. et al. The Booroola mutation in sheep is associated with an alteration of the bone morphogenetic protein receptor-IB functionality // Journal of endocrinology. 2003. Vol. 177(3). P. 435–444. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1770435>
12. Gebreselassie G. et al. Review on Genomic Regions and Candidate Genes Associated with Economically Important Production and Reproduction Traits in Sheep (*Ovis aries*) // Animals. 2019. Vol. 10, № 1. Art. 33. <https://doi.org/10.3390/ani10010033>
13. Guan F. et al. Polymorphism of *FecB* gene in nine sheep breeds or strains and its effects on litter size, lamb growth and development // Animal reproduction science. 2007. Vol. 99(1-2). P. 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.04.048>
14. Kong D. et al. Expression of *FSHR* in chondrocytes and the effect of *FSH* on chondrocytes // Biochemical and biophysical research communications. 2018. Vol. 495(1). P. 587–593. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.053>
15. Krivoruchko A. et al. Genome-Wide Search for Candidate Genes of Meat Production in Jalgin Merino Considering Known Productivity Genes // Genes. 2022. Vol. 13(8). Art. 1337. <https://doi.org/10.3390/genes13081337>
16. Li H. et al. Genome-Wide Association Studies for Flesh Color and Intramuscular Fat in (Duroc × Landrace × Large White) Crossbred Commercial Pigs // Genes. 2022. Vol. 13(11). Art. 2131. <https://doi.org/10.3390/genes13112131>
17. Lim D. et al. Characterization of genes for beef marbling based on applying gene coexpression network // International journal of genomics. 2014. Vol. 2014. Art. 708562. <https://doi.org/10.1155/2014/708562>
18. Mang T. et al. *BMPRIA* is necessary for chondrogenesis and osteogenesis, whereas *BMPRIB* prevents hypertrophic differentiation // Journal of cell science. 2020. Vol. 133(16). Art. jcs246934. <https://doi.org/10.1242/jcs.246934>
19. Manzetti S., Zhang J., van der Spoel D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport // Biochemistry. 2014. Vol. 53(5). P. 821–835. <https://doi.org/10.1021/bi401618y>
20. Margawati E.T. et al. Detection of carrier Booroola (*FecB*) allele in *BMPRIB* gene of MEGA (Merino × Garut) sheep and its association with growth traits // Journal, genetic engineering & biotechnology. 2023. Vol. 21(1). Art. 19. <https://doi.org/10.1186/s43141-023-00475-z>
21. Nissinen T.A. et al. Muscle follistatin gene delivery increases muscle protein synthesis independent of periodical physical inactivity and fasting // FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2021. Vol. 35(3). Art. e21387. <https://doi.org/10.1096/fj.202002008r>
22. Osman N.M. et al. Genetic variations in the Myostatin gene affecting growth traits in sheep // Veterinary World. 2021. Vol. 14, № 2. Art. 475. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.475-482>

23. 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. P. 559–575. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.475-482>
24. Rajgopal A. et al. *SLC19A3* encodes a second thiamine transporter ThTr2 // *Biochimica et biophysica acta*. 2001. Vol. 1537(3). P. 175–178. [https://doi.org/10.1016/s0925-4439\(01\)00073-4](https://doi.org/10.1016/s0925-4439(01)00073-4)
25. Santana M.H. et al. A genomewide association mapping study using ultrasound-scanned information identifies potential genomic regions and candidate genes affecting carcass traits in Nellore cattle // *Journal of animal breeding and genetics*. 2015. Vol. 132(6). P. 420–427. <https://doi.org/10.1111/jbg.12167>
26. Sousa-Junior L.P.B. et al. Variants in myostatin and *MyoD* family genes are associated with meat quality traits in Santa Inês sheep // *Animal biotechnology*. 2022. Vol. 33, № 2. P. 201–213. DOI: 10.1080/10495398.2020.1781651
27. Su J. et al. Study on the changes of *LHR*, *FSHR* and *AR* with the development of testis cells in Hu sheep // *Animal reproduction science*. 2023. Vol. 256. Art. 107306. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2023.107306>
28. Suocheng W. et al. Maturation rates of oocytes and levels of *FSHR*, *LHR* and *GnRHR* of COCs response to *FSH* concentrations in IVM media for sheep // *Journal of Applied Biomedicine*. 2017. Vol. 15(3). P. 180–186. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2017.01.001>
29. Tobar K.M.C., Alvarez 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). P. 859–883. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v11i3.5372>
30. Tuersuntuoheti M. et al. Exploring the growth trait molecular markers in two sheep breeds based on Genome-wide association analysis // *PLoS One*. 2023. Vol. 18(3). Art. e0283383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283383>
31. Utami A.M. et al. Relative expression of hormone receptors by endothelial and smooth muscle cells in proliferative and non-proliferative areas of congenital arteriovenous malformations // *European journal of medical research*. 2023. Vol. 28(1). Art. 449. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01436-5>
32. Wang W. et al. Polymorphisms of the Ovine *BMPR-1B*, *BMP-15* and *FSHR* and Their Associations with Litter Size in Two Chinese Indigenous Sheep Breeds // *International journal of molecular sciences*. 2015. Vol. 16(5). P. 11385–11397. <https://doi.org/10.3390/ijms160511385>
33. Wei X. et al. Characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene // *Genomics*. 1998. Vol. 51 (3). P. 391–400. <https://doi.org/10.1006/geno.1998.5379>
34. Wu Z. et al. Regulation mechanism and functional verification of key functional genes regulating muscle development in black Tibetan sheep // *Gene*. 2023. Vol. 868. Art. 147375. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147375>
35. Xiaoyun H. et al. Expression and Polymorphism of *FSHR* Gene in Sheep with Different Fecundity // *Pakistan Journal of Zoology*. 2022. Vol. 54. P. 667–675. <https://dx.doi.org/10.17582/journal.pjz/20190215010208>
36. Yamamoto K. et al. Lagen: a molecular regulator of mammalian cell size control // *Molecular cell*. 2014. Vol. 53(6). P. 904–915. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.02.028>

References

1. Aboneev V.V., Kvitko Yu.D., Sel'kin I.I. *Metodika ocenki mjasnoj produktivnosti ovec* [Methodology for assessing the meat productivity of sheep]. Stavropol', SNIIZhK Publ., 2009. 34 p. (In Russ.).
2. Krivoruchko A.Yu., Safaryan E.Yu., Kanibolotskaya A.A., Stepanenko V.A. [Candidate genes associated with chest width in the Russian meat merino sheep]. *Sel'skokochozjajstvennyj žurnal*. No. 16(4) (2023): pp. 2687-1254. (In Russ.). <https://doi.org/10.48612/FARC/2687-1254/015.4.16.2023>
3. Omarov A.A., Gaidashov S.I. [Productive indicators of sheep of the north caucasian meat and wool breed and their relationship with the main selected traits]. *Vestnik Altajskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. No. 2(196) (2021): pp. 66-72. (In Russ.).
4. Yatsyk O.A. [The comparative estimation of meat productivity parameters of Merino sheep of Russian breed]. *Vestnik Kurganskoj GSChA*. No. 3(23) (2017): pp. 58-60. (In Russ.).
5. Aiello D., Patel K., Lasagna E. The myostatin gene: An overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals. *Animal Genetics*. V. 49, No. 6 (2018): pp. 505-519. <https://doi.org/10.1111/age.12696>
6. Artioli G.G., Gualano B., Smith A., Stout J., Lancha A.H. Jr. Role of beta-alanine supplementation on muscle carnosine and exercise performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. V. 42(6) (2010): pp. 1162-1173. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3181c74e38>
7. Benavides M.V., Souza C.J.H., Moraes J.C.F. How efficiently Genome-Wide Association Studies (GWAS) identify prolificity-determining genes in sheep. *Genetics and Molecular Research*. V. 17(2) (2018): pp. 9-14. <http://dx.doi.org/10.4238/gmr16039909>
8. Bhartiya D., Patel H. An overview of *FSH-FSHR* biology and explaining the existing conundrums. *Journal of Ovarian Research*. V. 14(1) (2021a): 144. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00880-3>
9. Bhartiya D., Patel H., Kaushik A., Singh P., Sharma D. Endogenous, tissue-resident stem/progenitor cells in gonads and bone marrow express *FSHR* and respond to *FSH* via *FSHR-3*. *Journal of Ovarian Research*. V. 14(1) (2021b): 145. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00883-0>

10. Ding R., Yang M., Quan J., Li S., Zhuang Z., Zhou S. et al. Single-Locus and Multi-Locus Genome-Wide Association Studies for Intramuscular Fat in Duroc Pigs. *Frontiers in genetics*. V. 10 (2019): 619. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00619>
11. Fabre S., Pierre A., Pisselet C., Mulsant P., Lecerf F., Pohl J. et al. The Booroola mutation in sheep is associated with an alteration of the bone morphogenetic protein receptor-IB functionality. *Journal of endocrinology*. V. 177(3) (2003): pp. 435-444. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1770435>
12. 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*. V. 10(1) (2019): 33. <https://doi.org/10.3390/ani10010033>
13. Guan F., Liu S.R., Shi G.Q., Yang L.G. Polymorphism of *FecB* gene in nine sheep breeds or strains and its effects on litter size, lamb growth and development. *Animal reproduction science*. V. 99(1-2) (2007): pp. 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2006.04.048>
14. Kong D., Guan Q., Li G., Xin W., Qi X., Guo Y. et al. Expression of *FSHR* in chondrocytes and the effect of *FSH* on chondrocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. V. 495(1) (2018): pp. 587-593. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.053>
15. Krivoruchko A., Surov A., Skokova. A., Kanibolotskaya A., Saprikina T., Kukharuk M., Yatsyk O. A Genome-Wide Search for Candidate Genes of Meat Production in Jalgin Merino Considering Known Productivity Genes. *Genes*. V. 13(8) (2022): 1337. <https://doi.org/10.3390/genes13081337>
16. Li H., Xu C., Meng F., Yao Z., Fan Z., Yang Y. et al. Genome-Wide Association Studies for Flesh Color and Intramuscular Fat in (Duroc × Landrace × Large White) Crossbred Commercial Pigs. *Genes*. V. 13(11) (2022): 2131. <https://doi.org/10.3390/genes13112131>
17. Lim D., Kim N.K., Lee S.H., Park H.S., Cho Y.M., Chai H.H., Kim H. Characterization of genes for beef marbling based on applying gene coexpression network. *International journal of genomics*. V. 2014 (2014): 708562. <https://doi.org/10.1155/2014/708562>
18. Mang T., Kleinschmidt-Doerr K., Ploeger F., Schoenemann A., Lindemann S., Gigout A. *BMPRIA* is necessary for chondrogenesis and osteogenesis, whereas *BMPR1B* prevents hypertrophic differentiation. *Journal of cell science*. V. 133(16) (2020): jcs246934. <https://doi.org/10.1242/jcs.246934>
19. Manzetti S., Zhang J., van der Spoel D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry*. V. 53(5) (2014): pp. 821-835. <https://doi.org/10.1021/bi401618y>
20. Margawati E.T., Putra W.P.B., Rizki M., Soetrismo E., Raadsma H.W. Detection of carrier Booroola (*FecB*) allele in *BMPR1B* gene of MEGA (Merino × Garut) sheep and its association with growth traits. *Journal, genetic engineering & biotechnology*. V. 21(1) (2023): 19. <https://doi.org/10.1186/s43141-023-00475-z>
21. Nissinen T.A., Hentilä J., Fachada V., Lautaoja J.H., Pasternack A., Ritvos O. et al. Muscle follistatin gene delivery increases muscle protein synthesis independent of periodical physical inactivity and fasting. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. V. 35(3) (2021): e21387. <https://doi.org/10.1096/fj.202002008r>
22. Osman N.M., Shafey H.I., Abdelhafez M.A., Sallam A.M., Mahrous K.F. Genetic variations in the Myostatin gene affecting growth traits in sheep. *Veterinary World*. V. 14(2) (2021): 475. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.475-482>
23. 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*. V. 81 (2007): pp. 559-575. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.475-482>
24. Rajgopal A., Edmondson A., Goldman I.D., Zhao R. *SLC19A3* encodes a second thiamine transporter ThTr2. *Biochimica et biophysica acta*. V. 1537(3) (2001): pp. 175-178. [https://doi.org/10.1016/s0925-4439\(01\)00073-4](https://doi.org/10.1016/s0925-4439(01)00073-4)
25. Santana M.H., Ventura R.V., Utsunomiya Y.T., Neves H.H., Alexandre P.A., Oliveira Junior G.A. et al. A genomewide association mapping study using ultrasound-scanned information identifies potential genomic regions and candidate genes affecting carcass traits in Nellore cattle. *Journal of animal breeding and genetics*. V. 132(6) (2015): pp. 420-427. <https://doi.org/10.1111/jbg.12167>
26. Sousa-Junior L.P.B., Meira A.N., Azevedo H.C., Muniz E.N., Coutinho L.L., Mourão G.B. et al. Variants in myostatin and *MyoD* family genes are associated with meat quality traits in Santa Inês sheep. *Animal biotechnology*. V. 33(2): (2022): pp. 201-213. <https://doi.org/10.1080/10495398.2020.1781651>
27. Su J., Song Y., Yang Y., Li Z., Zhao F., Mao F. et al. Study on the changes of *LHR*, *FSHR* and *AR* with the development of testis cells in Hu sheep. *Animal reproduction science*. V. 256 (2023): 107306. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2023.107306>
28. Suocheng W., Zhuandi G., Li S., Haoqin L., Lujun L., Yingying D. Maturation rates of oocytes and levels of *FSHR*, *LHR* and *GnRHR* of COCs response to *FSH* concentrations in IVM media for sheep. *Journal of Applied Biomedicine*. V. 15(3) (2017): pp. 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2017.01.001>
29. Tobar K.M.C., Álvarez D.C.L., Franco L.A.Á. Genome-wide association studies in sheep from Latin America. Review. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*. V. 11(3) (2020): pp. 859-883. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v11i3.5372>

30. Tuersuntuoheti M., Zhang J., Zhou W., Zhang C.L., Liu C., Chang Q., Liu S. Exploring the growth trait molecular markers in two sheep breeds based on Genome-wide association analysis . *PLoS One*. V. 18(3) (2023): e0283383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283383>

31. Utami A.M., Halfwerk J.B.G., de Boer O.J., Mackaaij C., Pabittei D.R., van der Horst C.M.A.M. et al. Relative expression of hormone receptors by endothelial and smooth muscle cells in proliferative and non-proliferative areas of congenital arteriovenous malformations. *European journal of medical research*. V. 28(1) (2023): 449. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01436-5>

32. Wang W., Liu S., Li F., Pan X., Li C., Zhang X. et al. Polymorphisms of the Ovine *BMPR-1B*, *BMP-15* and *FSHR* and Their Associations with Litter Size in Two Chinese Indigenous Sheep Breeds. *International journal of molecular sciences*. V. 16(5) (2015): pp. 11385-11397. <https://doi.org/10.3390/ijms160511385>

33. Wei X., Elizondo G., Sapone A., McLeod H.L., Raunio H., Fernandez-Salguero P., Gonzalez F.J. Characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Genomics*. V. 51(3) (1998). pp. 391-400. <https://doi.org/10.1006/geno.1998.5379>

34. Wu Z., Liu M., Yan M., Dong S., Wu S. Regulation mechanism and functional verification of key functional genes regulating muscle development in black Tibetan sheep. *Gene*. V. 868 (2023): pp. 147375. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147375>

35. Xiaoyun H., Yongfu L., Jinxin W., Ran D., Qiuyue L., Xiangyu W. et al. Expression and Polymorphism of FSHR Gene in Sheep with Different Fecundity. *Pakistan Journal of Zoology*. V. 54 (2022): pp. 667-675. <https://dx.doi.org/10.17582/journal.pjz/20190215010208>

36. Yamamoto K., Gandin V., Sasaki M., McCracken S., Li W., Silvester J.L. et al. Lagen: a molecular regulator of mammalian cell size control. *Molecular cell*. V. 53(6) (2014): pp. 904-915. doi: 10.1016/j.molcel.2014.02.028

Статья поступила в редакцию 15.04.2024; одобрена после рецензирования 28.05.2024; принята к публикации 27.09.2024.

The article was submitted 15.04.2024; approved after reviewing 28.05.2024; accepted for publication 37.09.2024.

Информация об авторах

Р. В. Зуев – научный сотрудник лаборатории биологической и медицинской информатики медико-биологического факультета;

А. Ю. Криворучко – д-р биол. наук, профессор базовой кафедры генетики и селекции медико-биологического факультета, зав. отделом генетики и биотехнологии;

Н. Г. Лиховид – д-р биол. наук, и.о. зав. базовой кафедрой генетики и селекции медико-биологического факультета;

О. Н. Криворучко – аспирант отдела генетики и биотехнологии.

Information about the authors

R. V. Zuev – researcher at the laboratory of biological and medical informatics, Faculty of Medicine and Biology;

A. Yu. Krivoruchko – doctor of biology, Professor of the Base Department of Genetics and Selection, Faculty of Medicine and Biology, head of Department of Genetics and Biotechnology;

N. G. Likhovid – doctor of biology, Professor, head of Department of Genetics and Selection, Faculty of Medicine and Biology;

O. N. Krivoruchko – postgraduate student, Department of Genetics and Biotechnology.

Вклад авторов:

Зуев Р. В. – забор крови у объектов исследования; написание исходного текста; итоговые выводы.

Криворучко А. Ю. – научное руководство; концепция исследования; выделение ДНК и генотипирование, развитие методологии; доработка текста; итоговые выводы.

Лиховид Н. Г. – выделение ДНК и генотипирование, доработка текста; итоговые выводы.

Криворучко О. Н. – забор крови у объектов исследования, статистическая обработка материала.

Contribution of the authors:

Zuev R. V. – blood sampling, writing the draft; final conclusions.

Krivoruchko A. Yu. – research supervision; research concept; methodology development; , DNA extraction and genotyping; text revision; final conclusions.

Likhovid N. G. – text revision; final conclusions, DNA extraction and genotyping.

Krivoruchko O. N. – blood sampling, statistical processing of the material.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.