

ГЕНЕТИКА

Научная статья

УДК 575.162

EDN: MASBCX

doi: 10.17072/1994-9952-2025-3-289-297



Анализ геномных ассоциаций с длиной плюсны у кур пород царскосельская, узбекская бойцовая и корниш

Анастасия Ивановна Азовцева¹✉, Анна Евгеньевна Рябова²,

Наталья Викторовна Дементьева³

¹⁻³ ВНИИ генетики и разведения сельскохозяйственных животных – филиал ФИЦЖ – ВИЖ им. акад.

Л.К. Эрнста, Пушкин, Санкт-Петербург, Россия

¹✉ ase4ica15@mail.ru

² anita.riabova2016@yandex.ru

³ dementevan@mail.ru

Аннотация. Особенное влияние на хозяйствственно-полезные признаки у кур имеют морфологические характеристики скелета. Фенотипические данные позволяют косвенно судить о генетическом потенциале особи. Длина плюсны является одним из основных показателей развития костей, что обусловлено корреляцией этого параметра с живой массой. Целью настоящего исследования было установить кандидатные регионы, ответственные за показатель длины плюсны. Исследования были проведены на породах царскосельская, узбекская бойцовая и корниш. На основании данных полногеномного генотипирования и результатов GWAS-анализа выявлен один кандидатный регион на хромосоме 9, ассоциированный с длиной плюсны. Он содержал 50 SNP, локализованных в генах *EIF4A2*, *RFC4*, *MCF2L2*, *LAMP3*, *MCCC1* и *DCUN1D1*, максимально различающих породы между собой. Часть генов участвует в процессах формирования скелетных мышц и их гомеостаза, другая – в процессах костного гомеостаза и аутофагии, а также развития и течения остеосаркомы. Наибольшие различия в аллельных частотах между породами корниш и узбекская бойцовая наблюдаются в SNP генов *MCCC1*, *LAMP3* и *MCF2L2*. Интересно, что для SNP этих же генов отмечены максимальные сходства аллельных частот в породах царскосельская и узбекская бойцовая. Проведенное исследование расширяет имеющиеся знания о механизмах роста и развития костных структур у кур.

Ключевые слова: SNP, геномный регион, плюсна, промеры, птицеводство

Для цитирования: Азовцева А. И., Рябова А. Е., Дементьева Н. В. Анализ геномных ассоциаций с длиной плюсны у кур пород царскосельская, узбекская бойцовая и корниш // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2025. Вып. 3. С. 289–297. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2025-3-289-297>.

Благодарности: работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ по теме № 124020200114-7.

GENETICS

Original article

Analysis of genome-wide associations with tarsus length in Tsarskoye selo, Uzbek Game and Cornish chicken breeds

Anastasiia I. Azovtseva¹✉, Anna E. Ryabova², Natalia V. Dementieva³

¹⁻³ Russian Research Institute of Farm Animal Genetics and Breeding—Branch of the L.K. Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry, Pushkin, St. Petersburg, Russia

¹✉ ase4ica15@mail.ru

² anita.riabova2016@yandex.ru

³ dementevan@mail.ru

Abstract. Morphological characteristics of the skeleton have a special influence on economically useful traits. Phenotypic data indirectly reflect an individual's genetic potential. Tarsus length is one of the main indicators of bone development, which is due to the correlation of this parameter with live weight. The aim of the present study was to identify candidate regions responsible for the tarsus length. Studies were conducted on Tsarskoye

Selo, Uzbek Game and Cornish breeds. One candidate region on chromosome 9 associated with metatarsal length was identified based on whole-genome genotyping data and GWAS-analysis results. The identified region contained 50 SNPs localized in *EIF4A2*, *RFC4*, *MCF2L2*, *LAMP3*, *MCCC1*, and *DCUN1D1* genes that maximally distinguished the breeds from each other. Some genes are involved in the processes of skeletal muscle formation and homeostasis, others in the processes of bone homeostasis and autophagy, as well as in the development and course of osteosarcoma. The greatest differences in allele frequencies between Cornish and Uzbek Game breeds are observed in SNPs of *MCCC1*, *LAMP3*, and *MCF2L2* genes. Interestingly, for SNPs of the same genes, the maximum similarities of allele frequencies were observed in Tsarskoye Selo and Uzbek Game breeds. The present study expands the existing knowledge on the mechanisms controlling growth and development of chicken bone structures.

Keywords: SNP, genomic region, tarsus, measurements, poultry breeding

For citation: Azovtseva A. I., Ryabova A. E., Dementieva N. V. [Analysis of genome-wide associations with tarsus length in Tsarskoye selo, Uzbek Game and Cornish breeds]. *Bulletin of Perm University. Biology*. Iss. 3 (2025): pp. 289-297. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2025-3-289-297>.

Acknowledgments: the work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the project No. 124020200114-7.

Введение

В птицеводстве, как и в других отраслях животноводства, морфологические характеристики скелета определяют как здоровье животных, так и уровень продуктивности [Li et al., 2021]. По некоторым данным дефекты задних конечностей являются основной причиной выбраковки животных из стад [Li et al., 2021]. Кроме того, на основании физиологического состояния задних конечностей можно судить о качестве всех костей скелета [González-Cerón et al., 2015]. Одним из самых распространенных показателей развития костей является длина плюсны, во многом благодаря высокой корреляции с живой массой [Tsudzuki et al., 2007; Gao et al., 2010]. Вероятно, это связано с тем, что длина плюсны косвенно позволяет судить о пропорциях скелета; соответственно, более длинные кости создают большую площадь прикрепления для мышц.

Царскосельская порода кур является аутосексной породой комбинированного направления продуктивности с декоративным окрасом и средней длиной конечностей, выведенной на базе ВНИИГРЖ [Вахрамеев и др., 2024]. При выведении преследовалась цель создания оптимального сочетания мясных и яичных качеств, что было достигнуто скрещиванием 4-линейных гибридов пород корниш × белый плимутрок с курами пород нью-гемпшир и полтавская глинистая [Азовцева и др., 2024]. Все породы, за исключением корниш, относятся к мясо-яичному направлению продуктивности. Характерной чертой корниш, породы мясного направления продуктивности, является короткая плюсна, которая обеспечивает лучшую жизнеспособность тяжелым бройлерам [Emrani et al., 2020; Magnuson et al., 2020]. Интересно, что родоначальником породы корниш являются английские бойцовые куры – особи с высокими сильными ногами, которые участвовали в становлении многих других бойцовых пород, кроме узбекской бойцовой, которая относится к породам народной селекции и также характеризуется длинными костями конечностей [Силюкова, 2018].

Целью данного исследования было выявление кандидатных регионов генома и Single Nucleotide Polymorphism (SNP), ассоциированных с длиной плюсны, у пород корниш, узбекская бойцовая и царскосельская, на основании результатов полногеномного поиска ассоциаций (GWAS, genome-wide association study) с показателем длины плюсны у породы царскосельская.

Материалы и методы

Материалами для исследования стали птицы пород царскосельская ($n = 96$), узбекская бойцовая ($n = 22$) и корниш ($n = 22$), содержащиеся в ЦКП «Генетическая коллекция редких и исчезающих пород кур» (ВНИИГРЖ, г. Пушкин). Для породы царскосельская в возрасте 42 недель были получены значения длины плюсны. Для проведения анализа от всех пород были отобраны образцы крови из вен конечностей, из которых была выделена ДНК по стандартной фенольной методике. Полученная ДНК была проанализирована на спектрофотометре NanoDrop2000c (Thermofisher Scientific Inc., США) для определения чистоты образцов и их концентраций. Полногеномное генотипирование осуществлено с использованием биочипа Illumina Chicken 60K SNP iSelectBeadChip (Illumina Inc., США), плотность покрытия 57,636 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Контроль качества образцов произведен в программе Genome Studio (Illumina Inc., США). Образцы с качеством генотипирования более 95% допущены в анализ. Все выделенные образцы ($n = 140$) успешно прошли контроль качества. Редактирование и фильтрация данных чипов проведены при помощи PLINK 1.9 с частотой минорных аллелей (MAF) > 0.05 , в результате чего количество SNP в анализе сократилось до 43,123. GWAS-анализ осуществлен при помощи про-

граммного обеспечения (ПО) EMMAX, где была сгенерирована матрица родства «identity-by-state» (IBS). Модель расчета влияния SNP на признак

$$Y = Xb + u + e,$$

где Y – вектор фенотипов, b – эффект SNP, X – расчётная матрица генотипов SNP, u – вектор аддитивных генетических эффектов, который считается нормально распределенным со средним значением, равным 0, и (ко)дисперсией $\sigma^2 aG$, где $\sigma^2 a$ — аддитивная генетическая дисперсия, а G — матрица геномных отношений; e — вектор случайных остаточных эффектов.

При помощи поправки Бонферрони для SNP установлены достоверно значимый 1,16E-06 (0.05/43,123) и предположительно значимый 2,31E-05 (1.00/43,123) уровни. Общегеномная значимость оценена методом simple в R, а расчет эффективного числа независимых тестов – в программе Meff. Аннотирование SNP проведено в геномном браузере ENSEMBL на основании сборки генома GRCg6a красной джунглевой курицы (Red Jungle Fowl). При помощи базы данных NCBI изучены функциональные характеристики всех генов, расположенных в пределах 0,5 Мб от выявленных SNP. На основании генов, задействованных в остеогенезе или костном гомеостазе, определены границы кандидатных регионов, контролирующих длину плюсны. Затем в пределах границ выявленных кандидатных регионов проведен поиск всех SNP, наблюдавшихся у пород царскосельская, корниш и узбекская бойцовая. Для сокращения количества анализируемых полиморфизмов, при помощи ПО Eigensoft была применена дополнительная сортировка SNP, максимально различающих породы друг от друга. Также, для оставшихся после сортировки SNP дополнительно приведены частоты встречаемости аллелей по породам.

Результаты и обсуждение

В результате проведения GWAS-анализа для царскосельской породы выявлено 2 предположительно значимых SNP и, соответственно, 2 кандидатных региона, ассоциированных с показателем длина плюсны (таблица).

Предположительно значимые SNP и кандидатные регионы, ассоциированные с длиной плюсны у царскосельской породы кур

[Suggestive SNPs and candidate regions associated with tarsus length in Tsarskoye Selo breed]

SNP	Хромосома: Позиция	P-value	Замена	Локализация	Ген-кандидат	Кандидатный регион
rs16204837	26:5,071,683	4,01E-06	T/C	инtron	<i>TAF8</i>	5,068,707–5,174,489
				Рядом:	<i>BTG2</i>	
					<i>FMOD</i>	
					<i>PREPL</i>	
rs315156385	9:16,574,949	1,36E-05	T/G	инtron	<i>DCUN1D1</i>	16,298,653–16,586,728
				Рядом:	<i>FETUB</i>	

Особенность GWAS-исследований заключается в идентификации геномных ассоциаций с фенотипическими признаками, в данном случае – с признаком длины плюсны. Это свидетельствует о том, что у исследуемого массива особей отмечена высокая вероятность влияния настоящих регионов на развитие костей плюсны. Для подтверждения этой гипотезы гены в выявленных регионах подвергаются функциональной аннотации, причем поиск проводится среди всех видов млекопитающих, т.к. зачастую гены обладают большим числом паралогов, разошедшихся в результате видеообразования. Наличие связи выявленных генов с процессами костеобразования в других исследованиях еще не является расшифровкой точного механизма действия на формирование длины плюсны у кур. Тем не менее, само наличие данных о влиянии этих генов на остеогенез в других видах свидетельствует о достоверности обнаруженных ассоциаций.

SNP rs16204837 (4,01E-06) на 26 хромосоме расположен в гене *TAF8* (TATA-box binding protein associated factor 8), кодирующем один или несколько факторов, связанных с ТАТА-связывающим белком. Ген *TAF8* задействован в процессах транскрипции и ее регуляции. Кроме того, он принадлежит к группе белков развития – важной группы генов, от которых зависит корректное течение эмбрионального развития организма. Подтверждением этой роли являются исследования мутаций *TAF8*, которые приводят к нейродегенеративным заболеваниям, сопровождающимся задержкой роста, церебральной атрофией и микроцефалией [Wong et al., 2022]. Для определения потенциальных границ кандидатных регионов, ассоциированных с длиной плюсны, вблизи центрального SNP были изучены участки длиной в 1 Мб. Такая тактика позволила выявить на 9 хромосоме ряд генов, ассоциированных с процессами остеогенеза. Так, в пределах 0,5 Мб идентифицированы гены *BTG2*, *FMOD* и *PREPL*. Ген *BTG2* (BTG anti-proliferation factor 2) задействован в процессах транскрипции и ее регуляции, а также является членом семейства генов с антипролиферативными свойствами BTG/Tob. В исследовании на мышах ген *BTG2* усиливал транскрипционную активность передачи сигналов костного морфогенетического белка (BMP, Bone morphogenetic protein), а динамические паттерны его экспрессии в развивающихся сомитах указывают на его участие в формировании паттерна позвонков [Park et al., 2004]. Ген *FMOD*

(Fibromodulin), кодирующий фибромодулин, влияет на скорость образования фибрилл и, предположительно, играет основную роль в фибриллогенезе коллагена. Участие *FMOD* в эмбриональных процессах костеобразования подтверждается его экспрессией хондроцитами и остеобластами во время эндохондрального и внутримембранных окостенения [Tevlin et al., 2023]. Способность *FMOD* облегчать сшивание коллагена свидетельствует о его важности для формирования и прочности костей [Hudson et al., 2017]. Последний ген группы, *PREPL* (Prolyl endopeptidase like), представляет собой матричный белок, экспрессируемый в базальных мембранных, хряще и костном матриксе. *PREPL* обладает сильным антирезорбтивным действием, ингибируя образование остеокластов, благодаря чему был предложен в качестве нового агента при лечении костных патологий, вызванных повышенной активностью остеокластов [Rucci et al., 2013].

SNP rs315156385 (1,36E-05) на 9 хромосоме расположен в инtronе *DCUN1D1* (Defective in cullin neddylation 1 domain containing 1), обеспечивающего активность белков семейства куллинов. Являясь частью убиквитинлигазного комплекса, *DCUN1D1* играет важную роль в процессах убиквитинирования и неддилорования, которые регулируют стабильность и функцию целевых белков [Paccez et al., 2024]. Для второго SNP также были рассмотрены близлежащие гены. Так, в пределах 0,3 Мб от целевого SNP обнаружен ген *FETUB* (Fetuin B) – член семейства фетуинов, который играет важную роль в процессе оплодотворения. Фетуины задействованы в широком спектре процессов, в числе которых реакция на системные воспаления, регуляция рецепторов инсулина и фактора роста гепатоцитов, а также участие в процессах остеогенеза и костной резорбции. Так, снижение концентраций фетуина в крови характерно для заболевания Педжета, а повышение – для заболеваний несовершенного остеогенеза [Kubota et al., 2012].

Имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что ассоциации с длиной плюсны на 9 и 26 хромосомах в царскосельской породе подтверждаются явным влиянием генов, обнаруженных вблизи SNP, на процессы остеогенеза. На основании этого можно предположить, что идентифицированные регионы могут оказывать влияние на длину плюсны и в других породах. Для проверки этой гипотезы в представленных регионах был проведен поиск всех SNP для пород царскосельская, корниш и узбекская бойцовая. Всего идентифицировано 6600 SNP: 5162 SNP локализованы на 9 хромосоме, а оставшиеся 1438 – на 26. При помощи программы Eigensoft отсортированы 50 SNP на 9 хромосоме, максимально отличающие породы друг от друга. Из них 33 SNP локализованы в гене *MCF2L2*, 10 SNP – в гене *RFC4*, 3 SNP – в гене *MCCC1*, 2 SNP – в *EIF4A2*, а также по 1 SNP в генах *LAMP3* и *DCUN1D1*. Для упрощения визуализации SNP были дополнительно отфильтрованы – оставлены только те SNP, частоты аллелей которых максимально различаются от породы к породе. В результате для визуализации были использованы 16 SNP гена *MCF2L2*, 2 SNP – *RFC4*, 3 SNP – *MCCC1*, 2 SNP – *EIF4A2*, и 1 SNP гена *LAMP3*. Для 26 хромосомы не было выявлено SNP, значительно отличающих породы друг от друга.

Наибольшее число SNP получено в гене *MCF2L2* (MCF.2 cell line derived transforming sequence-like 2), кодирующего фактор обмена гуаниновых нуклеотидов семейства Rho (рис. 1).

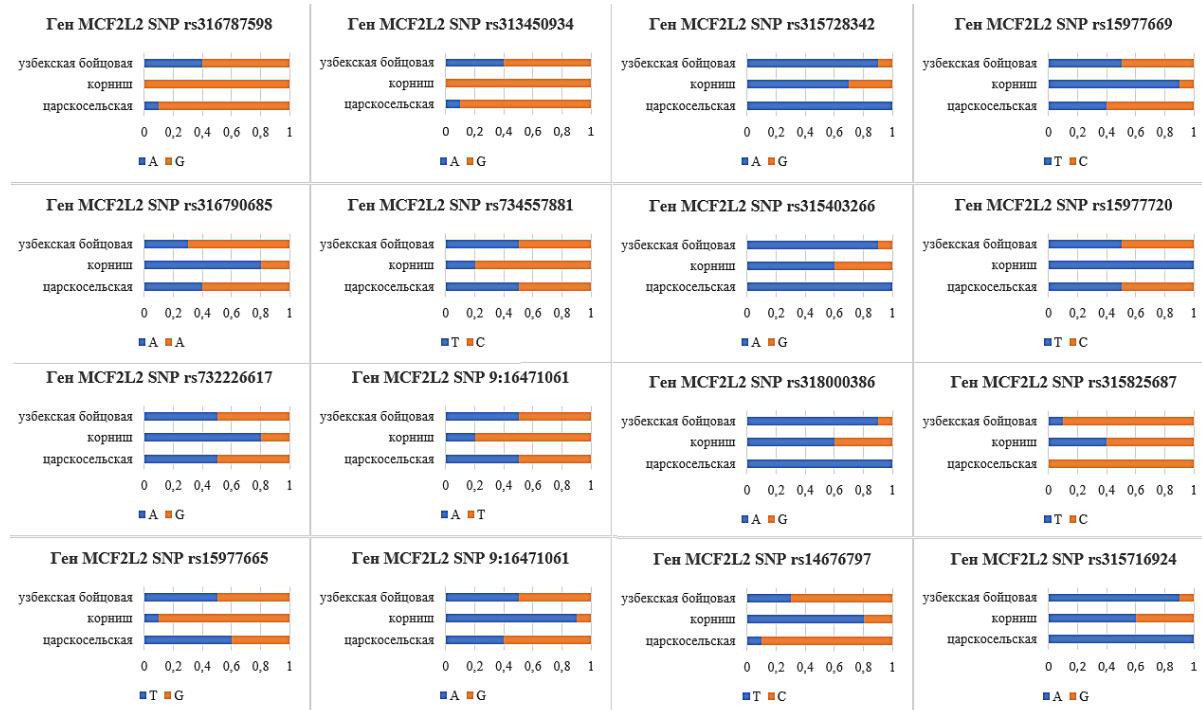


Рис. 1. Частоты аллелей для SNP в гене *MCF2L2*, наблюдаемые в породах царскосельская, корниш и узбекская бойцовая

[Allele frequencies for SNPs in the *MCF2L2* gene in Tsarskoye Selo, Cornish and Uzbek Game chicken breeds]

Известно, что домен фактора обмена Rho-гуаниновых нуклеотидов обскурина может активировать сигнальный путь ГТФазы RhoA, которая играет ключевую роль в развитии и поддержании скелетных мышц [Ran et al., 2020]. Кроме того, ранее *MCF2L2* был предложен в качестве кандидатного гена, ассоциированного с неанеуплоидными структурными аномалиями эмбрионов [Carss et al., 2014]. С точки зрения развития костей важность гена *MCF2L2* обусловлена его участием в комплексе ULK1 при индукции аутофагии. Так, в исследованиях выявлено, что нокаут *MCF2L2* приводит к ингибированию аутофагии [Cao, 2012]. Последняя представляет особое значение для развития и нормального функционирования костной ткани, т.к. она влияет на выживание и функции всех типов клеток костей – остеобластов, остеокластов и остеоцитов, а также хряща – хондроцитов [Shapiro et al., 2013]. Исходя из вышеуказанного можно сделать вывод, что аутофагия – важный процесс для поддержания гомеостаза костей.

Для гена *RFC4* (Replication factor C subunit 4) обнаружено 10 SNP, однако максимально различимы породы, согласно частотам аллелей, только по 2 SNP (рис. 2). *RFC4* кодирует белковый комплекс, проявляющий ДНК-зависимую АТФазную активность. Биаллельные варианты *RFC4* ассоциированы с недиагностированным расстройством человека, характеризующимся нарушением координации, мышечной слабостью и снижением массы тела [Morimoto et al., 2024]. В исследованиях остеосаркомы гены семейства *RFC*, включая *RFC4*, проявили как повышенную экспрессию, так и участие в репликации ДНК, благодаря чему высказано предположение о их важности при развитии данного заболевания [Peng et al., 2017].

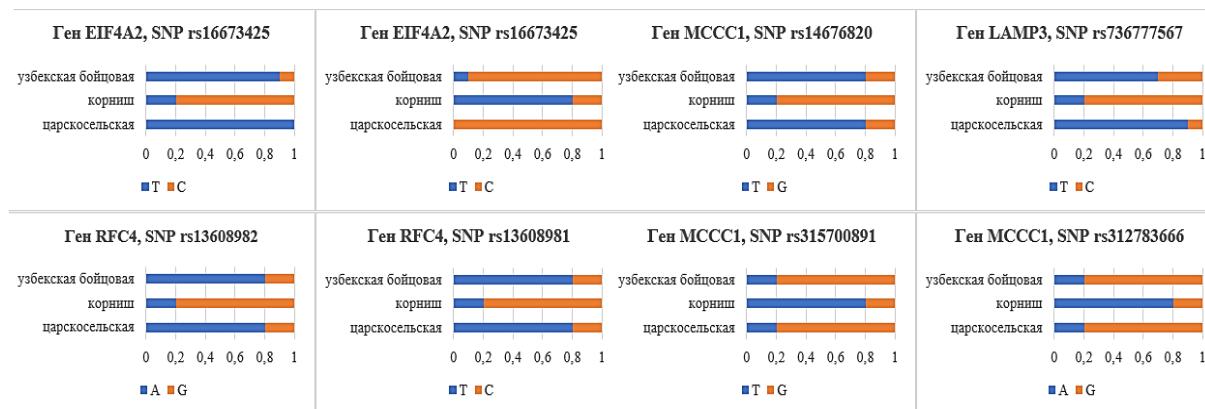


Рис. 2. Частоты аллелей для SNP в генах *MCCC1*, *LAMP3*, *RFC4* и *EIF4A2*, наблюдаемые в породах царскосельская, корниш и узбекская бойцовая

[Allele frequencies for SNPs in *EIF4A2*, *RFC4*, *LAMP3*, and *MCCC1* genes observed in Tsarskoye Selo, Cornish and Uzbek Game chicken breeds]

В гене *MCCC1* (Methylcrotonyl-CoA carboxylase subunit 1), кодирующем субъединицу 1 фермента ментилкетонил-КоА-карбоксилазы, обнаружено 3 SNP (рис. 2). Мутации *MCCC1* приводят к нарушению метаболизма лейцина. В исследовании взаимосвязи сигнального пути mTOR и аутофагии выявлено, что ингибирование этого гена подавляет активность комплекса mTORC1, что, в свою очередь, приводит к активации аутофагии [Nicklin et al., 2009]. В многочисленных исследованиях на мышах выявлено, что мутации в генах, связанных с аутофагией, проявляются пониженным формированием и минерализацией костей, низкой костной массой, а также спонтанными переломами [Suzuki, Iwata, 2021], из чего следует, что активность *MCCC1* опосредованно оказывает негативное влияние на остеогенез и костный гомеостаз.

Для *EIF4A2* (Eukaryotic translation initiation factor 4A2) выявлено 2 SNP (рис. 2). *EIF4A2* кодирует РНК-геликазу, необходимую для связывания мРНК с рибосомой, а также задействованную в биосинтезе белка. Известно, что он участвует в развитии мышц у целого ряда млекопитающих, включая человека, крупного рогатого скота и свиней. Характер экспрессии *EIF4A2* у свиней во время эмбрионального и постэмбрионального развития мышц указывает на его значительную роль в миогенезе [Zhang et al., 2022].

Для гена *LAMP3* (Lysosomal associated membrane protein 3), как и для *DCUN1D1* (Defective in cullin neddylation 1 domain containing 1), обнаружен 1 SNP (рис. 2). *LAMP3* кодирует гликопротеин лизосомальной мембраны, который играет роль в процессе слияния лизосомы с аутофагосомой, модулируя тем самым процесс аутофагии [Nagelkerke et al., 2014]. Установлено, что *LAMP3* сильно активируется при метастатической остеосаркоме [Li et al., 2017]. Нокаут *LAMP3* существенно подавляет жизнеспособность клеток остеосаркомы и способствует апоптозу, тогда как его сверхэкспрессия, наоборот, повышает жизнеспособность и отменяет апоптоз [Liu et al., 2018]. В исследовании на собаках вышеупомянутый ген

DCUN1D1 также характеризовался повышенной экспрессией в тканях, пораженных остеосаркомой [Rodrigues et al., 2016].

Так, практически для всех изученных генов обнаружены ассоциативные связи с остеогенезом и гомеостазом костей. Приняты во внимание как связи с аутофагией, так и с неконтролируемым разрастанием костной ткани – остеосаркомой. Это позволяет предположить, что регион на 9 хромосоме формирует гаплогруппу, способную оказывать влияние на развитие кости плюсны.

Важно отметить, что изучаемые породы проявляют разные значения длины плюсны: так, порода корниш характеризуется короткой плюсной, узбекская – длинной, а царскосельская порода занимает промежуточное положение с уклоном в сторону длинной плюсны, как у узбекской бойцовой. В связи с этим необходимо учитывать те гены, в которых отмечены наибольшие различия по частотам аллелей между исследуемыми породами. Так, SNP в генах *MCCC1*, *LAMP3* и *MCF2L2* были максимально различны между породами корниш и узбекская бойцовая, которые противопоставляются друг другу по длине плюсны. Вероятно, распределение аллельных частот породы корниш в идентифицированных SNP оказывает влияние на формирование короткой плюсны, тогда как распределение в узбекской бойцовой приводит к развитию длинной плюсны (рис.1). Принимая во внимание фенотипическую близость царскосельской и узбекской бойцовой пород по показателю длины плюсны, стоит отметить схожесть их аллельных частот. В частности, для них наблюдается схожесть аллельного распределения в тех же генах – *MCCC1*, *LAMP3* и *MCF2L2*. В частности, это SNP rs15977663, rs15977665, rs316790685 и rs15977720 гена *MCF2L2*, rs312783666 и rs315700891 гена *MCCC1*, а также SNP rs736777567 гена *LAMP3*.

Резюмируя вышесказанное, выявленные сходства и различия в аллельных распределениях генов *MCF2L2*, *LAMP3* и *MCCC1* делают последних перспективными генами-кандидатами, определяющими развитие длины плюсны. Тем не менее, для изучения генетических механизмов, лежащих в основе формирования длины плюсны, рекомендуется продолжить изучение генетической структуры региона 9 на хромосоме в других породах.

Заключение

В результате исследования с показателем длины плюсны ассоциирован кандидатный регион на 9 хромосоме. В нем найдено 50 SNP в генах *EIF4A2*, *RFC4*, *MCF2L2*, *LAMP3*, *MCCC1* и *DCUN1D1*, максимально различающих породы между собой. Часть генов участвует в процессах формирования скелетных мышц и их гомеостаза (*EIF4A2*, *RFC4*, *MCF2L2*), другая – в процессах костного гомеостаза и аутофагии (*MCF2L2*, *MCCC1*, *LAMP3*), а также развития и течения остеосаркомы (*LAMP3*, *MCCC1*, *DCUN1D1*, *RFC4*). Максимально различные аллельные частоты между породами корниш и узбекская бойцовая наблюдаются в SNP генов *MCCC1*, *LAMP3* и *MCF2L2*, и для SNP этих же генов отмечены максимальные сходства аллельных частот в породах царскосельская и узбекская бойцовая. Для изучения генетических механизмов, определяющих длину плюсны, рекомендуется дальнейшее изучение влияния генов и SNP кандидатного региона в других породах. Принимая во внимание, что рост и развитие костных структур находится под сложным генетическим контролем, раскрытие его молекулярных механизмов может способствовать значительному повышению эффективности селекции.

Список источников

1. Азовцева А.И. и др. Анализ селекционного прогресса в популяциях царскосельской породы кур на основании экстерьерных данных // Достижения науки и техники АПК. 2024. № 38. С. 21–28. DOI: 10.53859/02352451_2024_38_5_21. EDN: HHGRRD.
2. Вахрамеев А.Б. и др. Оценка продуктивности породы кур царскосельская // Птицеводство. 2024. № 1. С. 5–11. DOI: 10.33845/0033-3239-2024-73-1-5-11. EDN: WAHDEJ.
3. Силюкова Ю.Л. Бойцовые породы кур: история происхождения и современное состояние // Генетика и разведение животных. 2018. № 2. С. 117–122. DOI: 10.31043/2410-2733-2018-2-117-122. EDN: XURUTR.
4. Cao J. Studies on the Regulatory Mechanism of the ULK1 Complex in the Induction of Autophagy: abstract PhD dissertation. USA, Minnesota, 2012. 127 p.
5. Carss K.J. et al. Exome sequencing improves genetic diagnosis of structural fetal abnormalities revealed by ultrasound // Hum. Mol. Genet. 2014. Vol. 23, № 12. P. 3269–3277. DOI: 10.1093/hmg/ddu038.
6. Emrani H. et al. Genome-wide association study of shank length and diameter at different developmental stages in chicken F2 resource population // Anim. Genet. 2020. Vol. 51, № 5. P. 722–730. DOI: 10.1111/age.12981. EDN: GEOIEE.

7. Gao Y. et al. Identification of quantitative trait loci for shank length and growth at different development stages in chicken // *Anim. Genet.* 2010. Vol. 41, № 1. P. 101–104. DOI: 10.1111/j.1365-2052.2009.01962.x.
8. González-Cerón F., Rekaya R., Aggrey S.E. Genetic relationship between leg problems and bone quality traits in a random mating broiler population // *Poult. Sci.* 2015. Vol. 94, № 8. P. 1787–1790.
9. Hudson D.M. et al. P3h3-null and Sc65-null Mice Phenocopy the Collagen Lysine Under-hydroxylation and Cross-linking Abnormality of Ehlers-Danlos Syndrome Type VIA // *J. Biol. Chem.* 2017. Vol. 292, № 9. P. 3877–3887. DOI: 10.1074/jbc.M116.762245.
10. Kubota T. et al. Biological implications of fetuin for bone remodeling system and possible evidence for its use in heterotopic ossification // *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012. Vol. 24, № 1. C. 36–41.
11. Li Y. et al. LAMP3 promotes the invasion of osteosarcoma cells via SPP1 signaling // *Mol. Med. Rep.* 2017. Vol. 16, № 5. P. 5947–5953. DOI: 10.3892/mmr.2017.7349.
12. Li Y.D. et al. A combination of genome-wide association study and selection signature analysis dissects the genetic architecture underlying bone traits in chickens // *Animal*. 2021. Vol. 15, № 8. Art. 100322. DOI: 10.1016/j.animal.2021.100322. EDN: RDUGGS.
13. Liu S. et al. LAMP3 plays an oncogenic role in osteosarcoma cells partially by inhibiting TP53 // *Cell Mol. Biol. Lett.* 2018. № 23. Art. 33. DOI: 10.1186/s11658-018-0099-8. EDN: AMCEIG.
14. Magnuson A. D. et al. Supplemental methionine and stocking density affect antioxidant status, fatty acid profiles, and growth performance of broiler chickens // *J. Anim. Sci.* 2020. Vol. 98, № 4. Art. skaa092. DOI: 10.1093/jas/skaa092. EDN: EKKCAN.
15. Morimoto M. et al. Expanding the genetic and phenotypic landscape of replication factor C complex-related disorders: RFC4 deficiency is linked to a multisystemic disorder // *Am. J. Hum. Genet.* 2024. Vol. 111, № 9. P. 1970–1993. DOI: 10.1016/j.ajhg.2024.07.008. EDN: FULZHX.
16. Nagelkerke A. et al. LAMP3 is involved in tamoxifen resistance in breast cancer cells through the modulation of autophagy // *Endocr. Relat. Cancer*. 2014. Vol. 21, № 1. P. 101–112. DOI: 10.1530/ERC-13-0183. EDN: YELNON.
17. Nicklin P. et al. Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy // *Cell*. 2009. Vol. 136, № 3. P. 521–534. DOI: 10.1016/j.cell.2008.11.044.
18. Paccez J.D. et al. DCUN1D1 and neddylation: Potential targets for cancer therapy // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2024. Vol. 1870, № 7. Art. 167308. DOI: 10.1016/j.bbdis.2024.167308. EDN: LQTTFD.
19. Park S. et al. B-cell translocation gene 2 (Btg2) regulates vertebral patterning by modulating bone morphogenetic protein/smad signaling // *Mol. Cell Biol.* 2004. Vol. 24, № 23. P. 10256–10262. DOI: 10.1128/MCB.24.23.10256-10262.2004.
20. Peng C. et al. Investigation of crucial genes and microRNAs in conventional osteosarcoma using gene expression profiling analysis // *Mol. Med. Rep.* 2017. Vol. 16, № 5. P. 7617–7624. DOI: 10.3892/mmr.2017.7506.
21. Ran S. et al. Association of 3p27.1 Variants with Whole Body Lean Mass Identified by a Genome-wide Association Study // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, № 1. Art. 4293. DOI: 10.1038/s41598-020-61272-z. EDN: LOXNCC.
22. Rodrigues L.C. et al. Osteosarcoma tissues and cell lines from patients with differing serum alkaline phosphatase concentrations display minimal differences in gene expression patterns // *Vet. Comp. Oncol.* 2016. Vol. 14, № 2. P. 58–69. DOI: 10.1111/vco.12132.
23. Rucci N. et al. Proline/arginine-rich end leucine-rich repeat protein N-terminus is a novel osteoclast antagonist that counteracts bone loss // *J. Bone. Miner. Res.* 2013. Vol. 28, № 9. P. 1912–1924. DOI: 10.1002/jbmr.1951.
24. Shapiro I.M. et al. Boning up on autophagy: the role of autophagy in skeletal biology // *Autophagy*. 2014. Vol. 10, № 1. P. 7–19. DOI: 10.4161/auto.26679.
25. Suzuki A., Iwata J. Amino acid metabolism and autophagy in skeletal development and homeostasis // *Bone*. 2021. № 146. Art. 115881. DOI: 10.1016/j.bone.2021.115881. EDN: QCLLHP.
26. Tevlin R. et al. Denervation during mandibular distraction osteogenesis results in impaired bone formation // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13, № 1. Art. 2097. DOI: 10.1038/s41598-023-27921-9. EDN: KLXXYL.
27. Tsudzuki M. et al. Identification of quantitative trait loci affecting shank length, body weight and carcass weight from the Japanese cockfighting chicken breed, Oh-Shamo (Japanese Large Game) // *Cytogenet. Genome Res.* 2007. Vol. 117, № 1-4. P. 288–295. DOI: 10.1159/000103190.
28. Wong K.M. et al. Mutations in TAF8 cause a neurodegenerative disorder // *Brain*. 2022. Vol. 145, № 9. P. 3022–3034. DOI: 10.1093/brain/awac154. EDN: HQQWKO.
29. Zhang Z. et al. Copy number variation of EIF4A2 loci related to phenotypic traits in Chinese cattle // *Vet. Med. Sci.* 2022. Vol. 8, № 5. P. 2147–2156. DOI: 10.1002/vms3.875. EDN: CRCZVC.

References

1. Azovtseva A.I. et al. [Analysis of selection progress in populations of the Tsarskoye selo chicken breed based on exterior data]. *Dostiženja nauki i techniki APK*. No. 38 (2024): pp. 21-28. (In Russ.). DOI: 10.53859/02352451_2024_38_5_21. EDN: HHGRRD.

2. Vakhrameev A.B. et al. [Evaluation of the productivity in the dual-purpose chicken breed Tsarskoye Selo]. *Pticevodstvo*. V. 73, No. 1 (2024): pp. 5-11. (In Russ.). DOI: 10.33845/0033-3239-2024-73-1-5-11. EDN: WAHDEJ.
3. Silyukova Y.L. [Game breeds of chickens: history of creating and current stay]. *Genetika I razvenedije životnych*. No. 2 (2018): pp. 117-122. (In Russ.). DOI: 10.31043/2410-2733-2018-2-117-122. EDN: XURUTR.
4. Cao J. Studies on the Regulatory Mechanism of the ULK1 Complex in the Induction of Autophagy: abstract PhD dissertation. USA, Minnesota, 2012. 127 p.
5. Carss K. J. et al. Exome sequencing improves genetic diagnosis of structural fetal abnormalities revealed by ultrasound. *Hum. Mol. Genet.* V. 23, No. 12 (2014): pp. 3269-3277. DOI: 10.1093/hmg/ddu038.
6. Emrani H. et al. Genome-wide association study of shank length and diameter at different developmental stages in chicken F2 resource population. *Anim. Genet.* V. 51, No. 5 (2020): pp. 722-730. DOI: 10.1111/age.12981. EDN: GEOIEE.
7. Gao Y. et al. Identification of quantitative trait loci for shank length and growth at different development stages in chicken. *Anim. Genet.* V. 41, No. 1 (2010): pp. 101-104. DOI: 10.1111/j.1365-2052.2009.01962.x.
8. González-Cerón F., Rekaya R., Aggrey S. E. Genetic relationship between leg problems and bone quality traits in a random mating broiler population. *Poult. Sci.* V. 94, No. 8 (2015): pp. 1787-1790.
9. Hudson D.M. et al. P3h3-null and Sc65-null Mice Phenocopy the Collagen Lysine Under-hydroxylation and Cross-linking Abnormality of Ehlers-Danlos Syndrome Type VIA. *J. Biol. Chem.* V. 292, No. 9 (2017): pp. 3877-3887. DOI: 10.1074/jbc.M116.762245.
10. Kubota T. et al. Biological implications of fetuin for bone remodeling system and possible evidence for its use in heterotopic ossification. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. V. 24, No. 1 (2012): pp. 36-41.
11. Li Y. et al. LAMP3 promotes the invasion of osteosarcoma cells via SPP1 signaling. *Mol. Med. Rep.* V. 16, No. 5 (2017): pp. 5947-5953. DOI: 10.3892/mmr.2017.7349.
12. Li Y.D. et al. A combination of genome-wide association study and selection signature analysis dissects the genetic architecture underlying bone traits in chickens. *Animal*. V. 15, No. 8 (2021). Art. 100322. DOI: 10.1016/j.animal.2021.100322. EDN: RDUGGS.
13. Liu S. et al. LAMP3 plays an oncogenic role in osteosarcoma cells partially by inhibiting TP53. *Cell Mol. Biol. Lett.* No. 23 (2018). Art. 33. DOI: 10.1186/s11658-018-0099-8. EDN: AMCEIG.
14. Magnuson A.D. et al. Supplemental methionine and stocking density affect antioxidant status, fatty acid profiles, and growth performance of broiler chickens. *J. Anim. Sci.* V. 98, No. 4 (2020) Art. skaa092. DOI: 10.1093/jas/skaa092. EDN: EKKCAN.
15. Morimoto M. et al. Expanding the genetic and phenotypic landscape of replication factor C complex-related disorders: RFC4 deficiency is linked to a multisystemic disorder. *Am. J. Hum. Genet.* V. 111, No. 9 (2024): pp. 1970-1993. DOI: 10.1016/j.ajhg.2024.07.008. EDN: FULZHX.
16. Nagelkerke A. et al. LAMP3 is involved in tamoxifen resistance in breast cancer cells through the modulation of autophagy. *Endocr. Relat. Cancer*. V. 21, No. 1 (2014): pp. 101-112. DOI: 10.1530/ERC-13-0183. EDN: YELNON.
17. Nicklin P. et al. Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy. *Cell*. Vol. 136, No. 3 (2009): pp. 521-534. DOI: 10.1016/j.cell.2008.11.044.
18. Paccez J.D. et al. DCUN1D1 and neddylation: Potential targets for cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* V. 1870, No. 7 (2024). Art. 167308. DOI: 10.1016/j.bbadi.2024.167308. EDN: LQTTFD.
19. Park S. et al. B-cell translocation gene 2 (Btg2) regulates vertebral patterning by modulating bone morphogenetic protein/smad signaling. *Mol. Cell Biol.* V. 24, No. 23 (2004): pp. 10256-10262. DOI: 10.1128/MCB.24.23.10256-10262.2004.
20. Peng C. et al. Investigation of crucial genes and microRNAs in conventional osteosarcoma using gene expression profiling analysis. *Mol. Med. Rep.* V. 16, No. 5 (2017): pp. 7617-7624. DOI: 10.3892/mmr.2017.7506.
21. Ran S. et al. Association of 3p27.1 Variants with Whole Body Lean Mass Identified by a Genome-wide Association Study. *Sci. Rep.* V. 10, No. 1 (2020). Art. 4293. DOI: 10.1038/s41598-020-61272-z. EDN: LOXNCC.
22. Rodrigues L.C. et al. Osteosarcoma tissues and cell lines from patients with differing serum alkaline phosphatase concentrations display minimal differences in gene expression patterns. *Vet. Comp. Oncol.* V. 14, No. 2 (2016): pp. 58-69. DOI: 10.1111/vco.12132.
23. Rucci N. et al. Proline/arginine-rich end leucine-rich repeat protein N-terminus is a novel osteoclast antagonist that counteracts bone loss. *J. Bone. Miner. Res.* V. 28, No. 9 (2013): pp. 1912-1924. DOI: 10.1002/jbmr.1951.
24. Shapiro I.M. et al. Boning up on autophagy: the role of autophagy in skeletal biology. *Autophagy*. V. 10, No. 1 (2014): pp. 7-19. DOI: 10.4161/auto.26679.
25. Suzuki A., Iwata J. Amino acid metabolism and autophagy in skeletal development and homeostasis. *Bone*. No. 146 (2021). Art. 115881. DOI: 10.1016/j.bone.2021.115881. EDN: QCLLHP.
26. Tevlin R. et al. Denervation during mandibular distraction osteogenesis results in impaired bone formation. *Sci. Rep.* V. 13, No. 1 (2023). Art. 2097. DOI: 10.1038/s41598-023-27921-9. EDN: KLXXYL.

27. Tsudzuki M. et al. Identification of quantitative trait loci affecting shank length, body weight and carcass weight from the Japanese cockfighting chicken breed, Oh-Shamo (Japanese Large Game). *Cytogenet. Genome Res.* V. 117, No. 1-4 (2007): pp. 288-295. DOI: 10.1159/000103190.

28. Wong K.M. et al. Mutations in TAF8 cause a neurodegenerative disorder. *Brain.* V. 145, No. 9 (2022): pp. 3022-3034. DOI: 10.1093/brain/awac154. EDN: HQQWKO.

29. Zhang Z. et al. Copy number variation of EIF4A2 loci related to phenotypic traits in Chinese cattle. *Vet. Med. Sci.* V. 8, No. 5 (2022): pp. 2147-2156. DOI: 10.1002/vms3.875. EDN: CRCZVC.

Статья поступила в редакцию 10.06.2025; одобрена после рецензирования 29.08.2025; принята к публикации 18.09.2025.

The article was submitted 10.06.2025; approved after reviewing 29.08.2025; accepted for publication 18.09.2025.

Информация об авторах

А. И. Азовцева – аспирант, младший научный сотрудник;

А. Е. Рябова – аспирант, младший научный сотрудник;

Н. В. Дементьева – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией молекулярной генетики.

Information about the authors

A. I. Azovtseva – PhD student, junior researcher;

A. E. Ryabova – PhD student, junior researcher;

N. V. Dementieva – Cand. Biol. Sci., leading researcher, head of the laboratory of molecular biology.

Вклад авторов:

Азовцева А. И. – развитие методологии; сбор данных; статистическая обработка материала; написание исходного текста; итоговые выводы.

Рябова А. Е. – развитие методологии; сбор данных; написание исходного текста; редактирование исходного текста; итоговые выводы.

Дементьева Н. В. – научное руководство; концепция исследования; итоговые выводы.

Contribution of the authors:

Azovtseva A. I. – scientific management; data collection; statistical analysis; draft writing; final conclusions.

Ryabova A. E. – scientific management; data collection; statistical analysis; draft writing; draft editing; final conclusions.

Dementieva N. V. – scientific management; research concept; final conclusions.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.