АКУШЕРСТВО, ГИНЕКОЛОГИЯ

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.1.267
УДК 636.32/.38:636.082.12

ПОЛНОГЕНОМНЫЙ ПОИСК SNP, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СРЕДНЕСУТОЧНЫМ ПРИРОСТОМ, ДЛЯ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ СЕКВЕНИРОВАНИЕМ И ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ У ОВЕЦ ПОРОДЫ ДЖАЛГИНСКИЙ МЕРИНОС

Криворучко А.Ю.1,2 – доктор биологических наук, главный научный сотрудник (0000-0003-4536-1814), Саприкина Т.Ю.1,2 – аспирант, младший научный сотрудник (0000-0002-5306-795X), Кухарук М.Ю.2 – кандидат биологических наук, и.о. заведующего кафедрой (0000-0003-4093-5807), Селионова М.И.3 – доктор биологических наук, профессор РАН, заведующий кафедрой (0000-0002-9501-8080) 1 - ФГБНУ «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр» (ФГБНУ «Северо-Кавказский ФНАЦ»), г. Михайловск; 2 - ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (ФГАОУ ВО СКФУ), г. Ставрополь; 3 – ФГБОУ ВО Российский государственный аграрный университет –МСХА имени К.А. Тимирязева (ФГБОУ ВО РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева), г. Москва

***Ключевые слова**:* овцеводство; порода джалгинский меринос; полногеномный поиск ассоциаций; среднесуточный прирост; однонуклеотидные полиморфизмы; гены-кандидаты.

Key words: sheep breeding; Jalgin Merino; genome-wide association study; average daily gain; single nucleotide polymorphisms; candidate genes.

РЕФЕРАТ

Для повышения продуктивных качеств овец, разводимых в овцеводческих хозяйствах, важным фактором является проведение селекционных мероприятий, направленных на отбор животных по хозяйственно-ценным признакам. С этой целью широкое применение находят методы маркер-ассоциированной селекции, основанные на данных генотипирования. Для выявления однонуклеотидных замен, пригодных для генотипирования секвенированием и обнаружения новых генов-кандидатов продуктивных признаков, используется полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). Настоящая работа посвящена поиску локусов генома, связанных с признаком «среднесуточный прирост» при помощи метода GWAS у овец породы джалгинский меринос для дальнейшего использования в селекции. Полногеномное исследование проведено с использованием Illumina Ovine Infinium HD BeadChip 600K на баранах в возрасте 12-ти месяцев, разводимых в Ипатовском районе Ставропольского края. Контроль качества генотипирования, а также генетический и статистический анализ полученных данных выполнен с использованием PLINK V.1.07. Визуализацию и построение графиков осуществляли при

помощи пакета «QQman» на языке программирования «R». Проведенный полногеномный поиск ассоциаций показал достоверную связь 10-ти обнаруженных SNP со среднесуточным приростом. Анализ локализации однонуклеотидных замен обнаружил рядом с ними 5 генов: BABAM2, ELL2, ENSOARG00000019376, PLA2G10, ENSOARG00000003785. Их белковые продукты участвуют в реализации генетической информации, дифференцировке клеток и протекании важных обменных процессов в организме. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению структуры предложенных генов-кандидатов для понимания механизмов их влияния на фенотипическое проявление хозяйственно-ценных признаков у овец отечественных пород.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Благодаря внедрению методов геномной и маркерной селекции в овцеводстве стало возможным проведение точной оценки и прогнозирования хозяйственно-полезных признаков животных. В их основе лежит идентификация генов, полиморфизм которых оказывает влияние на фенотипическое проявление параметра продуктивности. С этой целью широкое применение находит технология полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) с использованием ДНК-биочипов высокой плотности. Преимущество данного метода заключается в точном выявлении связи между однонуклеотидной заменой (SNP) с исследуемым фенотипическим признаком [1].

В связи с увеличением спроса на баранину, наибольшую значимость представляют полногеномные исследования, направленные на поиск новых молекулярных маркеров, ассоциированных с мясными качествами. При помощи GWAS были предложены гены-кандидаты мясной продуктивности у овец разных пород зарубежной [2] и отечественной селекции [3].

Для более эффективного и экономически выгодного использования метода генотипирования секвенированием у овец также необходимо проводить предварительный отбор локусов на основании данных GWAS [4].

Для точной прижизненной оценки мясных качеств овец отечественные селекционеры используют ограниченное число параметров экстерьера, по сравнению с зарубежными [5]. По этой причине наблюдается сравнительно небольшое число ассоциативных исследований по определенным фенотипическим признакам.

Нами были проведены исследования по поиску локусов генома, связанных с обхватом предплечья, шириной и глубиной груди у овец породы джалгинский меринос [6, 7]. Данная порода характеризуется как одна из перспективных среди отечественных пород для повышения мясных качеств. В первую очередь, это связано с хорошей приспосабливаемостью животных к засушливым условиям степей с повышенным содержанием солей в почве, переносимостью жары и холода. Помимо шерстных качеств (тонина шерсти до 19 мкм), данная порода обладает удовлетворительными мясными формами. Бараны отличаются большими размерами – их вес в среднем составляет более 120 кг, у овец более 50 кг [8]. Все это дает основание считать породу джалгинский меринос перспективной для улучшения параметров мясной продуктивности.

Таким образом, целью настоящего исследования стал поиск локусов генома, связанных со среднесуточным приростом, для выявления новых генов-кандидатов и использования в генотипировании секвенированием у овец породы джалгинский меринос.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ / MATERIALS AND METHOD

Исследования проводились на базе лабораторий Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства (ВНИИОК) – филиала ФГБНУ «Северо-Кавказский Федеральный научный аграрный центр», Сколковского института науки и технологий «Сколтех».

В качестве объекта исследования стали бараны породы джалгинский меринос

(n=50) в возрасте 12 месяцев, разводимые в СПК «Племзавод Вторая Пятилетка» Ипатовского района Ставропольского края. Отобранные животные были клинически здоровыми и содержались в оптимальных условиях.

Среднесуточный прирост вычисляли по следующей формуле:

$$Cnn = \frac{W_t - W_0}{t} \times 1000$$

где, Cnn – среднесуточный прирост живой массы, г;

W0 – начальная живая масса животного, кг;

Wt – живая масса животного в конце периода, кг;

t – время между двумя взвешиваниями, дней.

Генотипирование

Геномная ДНК была получена из образцов цельной крови, взятой в асептических условиях из яремной вены, при помощи набора Pure Link Genomic DNA MiniKit (Invitrogen Life Technologies, США) в соответствии с протоколом производителя. Генотипирование проводили с применением Ovine Infinium HD BeadChip 600K (Illumina Inc., Калифорния, США) согласно протоколу производителя. Для первоначальной обработки результатов генотипирования была использована программа Genome Studio 2.0 (Illumina Inc., Калифорния, США).

Контроль качества генотипирования

Контроль качества генотипирования проводился с помощью программы PLINK V.1.07 [9]. В обработку данных были включены образцы с показателем количества обнаруженных SNP (Call Rate) более 0,95. Из 606 006 SNP для дальнейшего анализа полученных результатов было использовано 560 813 замен.

Генетический и статистический анализ

Полногеномный поиск ассоциаций проводился с использованием программного обеспечения PLINK V.1.07, на основе оценки значимости ассоциации SNP с исследуемым прижизненным признаком мясной продуктивности овец – среднесуточным приростом [9]. Визуализация и построение графиков осуществлялось с помощью пакета «Qqman» на языке программирования «R». Поиск генов-кандидатов осуществлялся среди ближайших генов, расположенных на расстоянии, не превышающем 250 000 п.н. (половина сантиморганиды) от SNP, показавших достоверную ассоциацию со среднесуточным приростом. Картирование однонуклеотидных замен проводили с помощью сборки генома Oar_v3.1. Аннотирование генов-кандидатов выполняли с использованием геномных браузеров UCSC (www.genome.ucsc.edu) и Ensembl (www.ensembl.org).

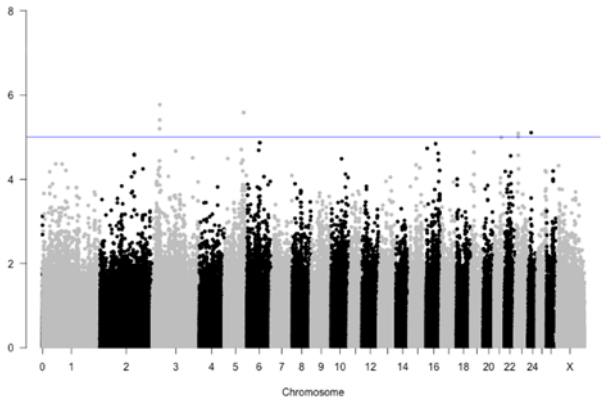

Рис. 1. Манхэттен-график результатов GWAS с набором значений –log10(p) для исследуемых SNP с показателем суточный привес. Линией обозначен порог ожидаемой достоверности различий при значении –log10(p) = 5.

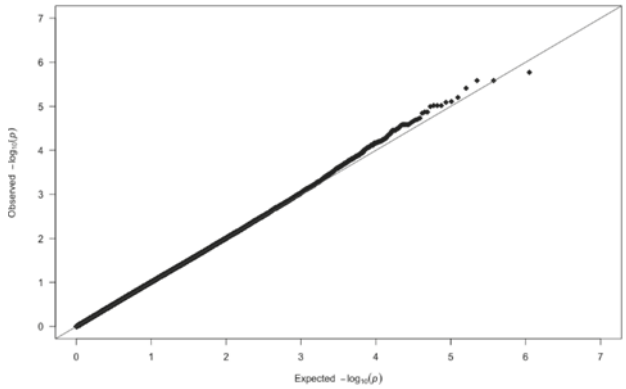

Рис. 2. Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок SNP по всему геному. Точками обозначены значения –log10(p) для отдельных SNP.

Таблица 1

SNP, ассоциированные со среднесуточным приростом у овец породы джалгинский меринос

№	SNP	Хромосома/ позиция	P	Аллель	Ген/расстояние до гена
	rs407293377	3:35133481	1.694 e-06	G/A	*BABAM2*/интрон 11-12
	rs425471808	5:92680560	2.603 e-06	A/G	*ELL2*/75 460 п.н.
	rs398681747	5:92690904		A/G	*ELL2*/85 804 п.н.
	rs422880039	3:35128659	3.888 e-06	C/T	*BABAM2*/интрон 10-11
	rs429022090	3:34476350	6.305 e-06	C/G	*C2orf16* /экзон 5
	rs424804064	24:13586075	7.801 e-06	T/G	*PLA2G10*/2 927 п.н. upstream gene variant
	rs414016677	23:14310468	8.119 e-06	T/C	*ENSOARG00000003785*/62 333 п.н.
	rs427554610	23:14233233	9.634 e-06	A/G	*ENSOARG00000003785/* 14 144 п.н.
	rs412650062	23:14245991		G/T	*ENSOARG00000003785/* 2 144 п.н. downstream gene variant
	rs412974650	23:14264688		T/C	*ENSOARG00000003785/* 16 553 п.н.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Выполненный полногеномный поиск ассоциаций SNP со среднесуточным приростом выявил несколько локусов генома, которые имеют достоверную связь с исследуемым параметром. Пороговое значение достоверности, равное -log10(p) = 5, превысили 10 полиморфизмов, расположенные на разных хромосомах (см. рис. 1). На квантиль-квантиль графике наблюдаются отклонения от нулевой гипотезы начиная с величины -log10(p) > 5 и имеют максимум в районе -log10(p) = 6 (см. рис. 2).

Выявленные полиморфизмы с высокой степенью ассоциации расположены на 3, 5 23 и 24 хромосомах (см. табл. 1). Три из них находятся в интронах генов, один в экзоне, а остальные – на расстоянии от 3 до 86 т.п.н. от различных генов.

На хромосоме 3 обнаружены две замены, rs407293377 и rs422880039, расположенные в интронах гена BABAM2 (BRISC and BRCA1 A complex member 2). Согласно данным биоинформационного анализа, наиболее близким его гомологом является ген BABAM2 человека. Продукт экспрессии представляет собой эволюционно высококонсервативный белок, выполняющий ряд важных физиологических функций. Он входит в состав клеточных комплексов BRCA1-A и BRISC, которые участвуют в устранении повреждений цепи ДНК и сборке митотического веретена [10, 11]. Кроме того, была изучена роль BABAM2 в стимулировании прогрессирования клеточного цикла и предотвращении клеточного старения в соматических клетках [10]. Было установлено, что белок начинает экспрессироваться в мультипотентных стволовых клетках предимплантационных эмбрионов. Снижение экспрессии гена в клетках -предшественниках способствует хондрогенной и остеогенной дифференцировке [12]. Вовлеченность белкового продукта гена BABAM2 в регулировании клеточных циклов и реализации генетической информации дает основание предположить о его влиянии на проявление продуктивных качеств овец.

Две замены, rs425471808 и rs398681747, локализованы на хромосоме 5 рядом с геном ELL2 (elongation factor for RNA polymerase II), описания функций которого у овец пока нет. Среди выявленных гомологов самым близким является ген ELL2 человека. Кодирует белок, который представляет собой фактор удлинения для РНК-полимеразы II. В процессе транскрипции он участвует в повышении каталитической активности фермента и тем самым способствует элонгации молекулы РНК [13]. Является компонентом комплекса суперэлонгации (SEC), участвующего в быстрой транскрипционной индукции приостановленной РНК-полимеразы II [14]. Помимо этого, ELL2 и SEC играют важную роль в дифференцировке зрелых В-клеток в клетки, секретирующие щелочную фосфатазу [15]. Исходя из вышеперечисленных функций, ELL2 можно считать потенциальным геном-кандидатов показателей продуктивности овец.

Транскрипт ENSOARG00000019376 на хромосоме 3, в 5’-нетранслируемой области которого выявлена замена rs429022090, у овец не описан. Согласно анализу гомологичных последовательностей, близкими ортологами могут выступать ген C2orf16 человека и MIR1837-3 волка, который также остается не изученным [16]. Оба гена относятся к последовательностям микроРНК. По результатам анализа биоинформационных источников выяснено, что белок C2orf16 обладает металлсвязывающей и фосфатазной активностью [17]. Это в свою очередь относит его к генам, участвующим в дефосфорилировании аминокислот путем регуляции белковой активности тирозинфосфатазы [18]. Проведение дальнейших исследований по изучению влияния ENSOARG00000019376 на протекание физиологических процессов позволит также выяснить его роль в проявлении хозяйственно-полезных признаков у овец.

Замена rs424804064 на хромосоме 24 расположена в апстрим-регионе гена PLA2G10 (group 10 secretory phospho-

lipase A2). Продукт гена представлен членом семейства белков фосфолипазы 2. Данный энзим катализирует высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточной мембраны, тем самым играя роль в обмене различных воспалительных липидных медиаторов, таких как простагландины [19, 20]. Помимо этого, кодируемый белок может оказывать влияние на пролиферацию клеток рака молочной железы за счет участия в метаболизме липидов [21]. Участие обнаруженного гена в процессах липидного обмена может влиять на мясные качества овец. Это дает нам основание отнести PLA2G10 к потенциальным генам-кандидатам продуктивности.

На хромосоме 23 в области гена ENSOARG00000003785 локализовано сразу несколько мутаций, среди которых rs414016677 показала наиболее высокую достоверность связи со среднесуточным приростом. Три замены, rs427554610, rs412650062 и rs412974650, имеют примерно одинаковое значение достоверности. rs412650062 расположена в даунстрим-регионе транскрипта ENSOARG00000003785, который в геноме овец в настоящее время не охарактеризован. Гомологичным геном человека является TRUB2 (TruB pseudouridine synthase family member 2). Он экспрессируется в тканях почек и головном мозге. Белковый продукт представлен мРНК митохондриальной псевдоуридинсинтазы TRUB2 isoform 3. Он оказывает важное влияние на стабильность РНК и укладку молекулы во вторичную структуру, то есть участвует в процессе трансляции генетической информации [22, 23]. Считаем, что ген ENSOARG00000003785 может оказывать влияние на проявление продуктивных показателей овец и должен рассматриваться как потенциальный ген-кандидат.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Полногеномное исследование, направленное на поиск полиморфизмов, пригодных для генотипирования секвенированием и ассоциированных со среднесуточным приростом у овец породы джалгинский меринос, позволило идентифицировать 10 однонуклеотидных замен с требуемым уровнем достоверности связи. В области этих SNP мы выявили пять потенциальных генов-кандидатов, структурные особенности которых могут быть связаны со среднесуточным приростом у животных: BABAM2, ELL2, ENSOARG00000019376, PLA2G10, ENSOARG00000003785. Обнаруженные гены играют важную роль в дифференцировке клеток, транскрипции РНК и регуляции жизненно важных метаболических процессов, влияющих на рост и развитие организма. Это дает основание предположить связь этих генов с фенотипом овец мясного направления продуктивности и требует дальнейшего изучения механизмов их влияния на проявление внешних и внутренних признаков.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 22-26-20009 от 21.03.2022 г. за счет средств Российского Научного фонда.

GENOME-WIDE STUDY FOR SNPS ASSOCIATED WITH AVERAGE DAILY GROWTH FOR GENOTYPING BY SEQUENCING AND IDENTIFICATION OF CANDIDATE GENES IN JALGIN MERINO.

Krivoruchko A.Yu.1,2 - Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher, Saprikina T.Yu.1,2* - PhD student, Junior Researcher, Kukharuk M.Yu.2 - Candidate of Biological Sciences, Acting Head of the Department, Selionova M.I.3 - Doctor of Biological Sciences, professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department 1 - North Caucasus Federal Agrarian Research Centre, Mikhailovsk; 2 - Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "North Caucasus Federal University", Stavropol; Russian State Agrarian University, Timiryazevskaya Agricultural Academy, Moscow

ABSTRACT

To improve the productive qualities of sheep bred in sheep farms, an important factor is the selection activities aimed at selecting animals for economically valuable traits. For this purpose, methods of marker-associated selection based on genotyping data are widely used. Genome-wide association study (GWAS) is used to identify single

nucleotide substitutions suitable for genotyping by sequencing and to discover new candidate genes for productive traits. This work is devoted to the search for genome loci associated with the "average daily gain" trait using the GWAS method in Jalgin Merino for further use in breeding. A genome-wide study was carried out using Illumina Ovine Infinium HD BeadChip 600K on rams aged 12 months, bred in the Ipatovsky district of the Stavropol Territory. Quality control of genotyping, as well as genetic and statistical analysis of the obtained data, was performed using PLINK V.1.07. Visualization and plotting were carried out using the QQman package in the R programming language. A genome-wide study for associations showed a significant relationship between 10 detected SNPs and the average daily gain. Analysis of the localization of single nucleotide substitutions found 5 genes next to them: BABAM2, ELL2, ENSOARG00000019376, PLA2G10, ENSOARG00000003785. Their protein products are involved in the implementation of genetic information, cell differentiation and the flow of important metabolic processes in the body. Further research is needed to study the structure of the proposed candidate genes in order to understand the mechanisms of their influence on the phenotypic manifestation of economically valuable traits in sheep of domestic breeds.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1.Sharma, A. Stories and Challenges of Genome Wide Association Studies in Livestock - A Review / A. Sharma, J. S. Lee, C. G. Dang et al. // Asian-Australasian Journal of Animal Sciences. - 2015. - № 28 (10). - P. 1371-1379. PMID: 26194229.

2.Almasi, M. Genome-wide association study for postweaning weight traits in Lori-Bakhtiari sheep / M. Almasi, P. Zamani, S. Z. Mirhoseini, M. H. Moradi // Tropical Animal Health and Production. - 2021. - № 53 (1). P. 1-8. DOI: 10.1007/s11250-021-02595-5.

3.Денискова, Т. Е. Поиск геномных вариантов, ассоциированных с живой массой у овец, на основе анализа высокоплотных SNP генотипов / Т. Е. Денискова, С. Н. Петров, А. А. Сермягин и др. // Сельскохозяйственная биология. - 2021. - № 56 (2). - С. 279-291. DOI: 10.15389/agrobiology.2021.2.279rus.

4.Kirichenko, A. V. The GWAS-MAP|ovis platform for aggregation and analysis of genome-wide association study results in sheep / A. V. Kirichenko, A. S. Zlobin, T. I. Shashkova et al. // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. - 2022. - № 26 (4). - P. 378-384. DOI: 10.18699/VJGB-22-46.

5.Криворучко, А. Ю. Новые параметры прижизненной оценки мясной продуктивности овец породы джалгинский меринос / А. Ю. Криворучко, О. А. Яцык, А. А. Каниболоцкая // Аграрный вестник Урала. - 2021. - Т. 207. - № 4. - С. 74-84. DOI: 10.32417/1997-4868-2021-207-04-74-84.

6.Гены-кандидаты и молекулярные маркеры, применимые для генотипирования секвенированием, ассоциированные с обхватом предплечья у овец породы джалгинский меринос / А. Ю. Криворучко, Т. Ю. Саприкина, О. А. Яцык и др. // Зоотехния. - 2022. - № 9. - С. 5-8. DOI: 10.25708/ZT.2022.24.75.002.

7.Krivoruchko, A. Genome-Wide Search for Candidate Genes of Meat Production in Jalgin Merino Considering Known Productivity Genes / A. Krivoruchko, A. Surov, A. Skokova et al. // Genes. - 2022. - №. 13 (8). - P. 1337-1351. DOI: 0.3390/genes13081337.

8.Сердюков И. Г., Абонеев В. В., Павлов М. Б., Павлов А. М., Марченко В. В. Мясная продуктивность баранчиков породы джалгинский меринос с различной тониной шерсти // Овцы, козы, шерстяное дело. 2017. № 1. С. 34–36.

9.Purcell, S. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / S. Purcell, B. Neale, K. Todd-Brown et al. // The American Journal of Human Genetics. - 2007. - № 81 (3). - P. 559–575. DOI: 10.1086/519795.

10.Shi, W. BRE plays an essential role in preventing replicative and DNA damage-induced premature senescence / W. Shi, M. K. Tang, Y. Yao et al. // Scientific Reports. - 2016. - № 6. - P. 23506-23519. DOI: 10.1038/srep23506.

11.Xiao, L., BRE facilitates skeletal muscle

regeneration by promoting satellite cell motility and differentiation / L. Xiao, K. K. H. Lee // Biology Open. - 2016. - № 5 (2). - P. 100-111. DOI: 10.1242/bio.012450.
12.Chen, E. Silencing BRE expression in human umbilical cord perivascular (HUCPV) progenitor cells accelerates osteogenic and chondrogenic differentiation / E. Chen, M. K. Tang, Y. Yao et al. // PloS ONE. - 2013. - № 8 (7). - P. e67896. DOI: 10.1371/journal.pone.0067896.
13.Liu, M. The ubiquitin ligase Siah1 controls ELL2 stability and formation of super elongation complexes to modulate gene transcription / M. Liu, J. Hsu, C. Chan et al. // Molecular Cell. - 2012. - № 46 (3). - P. 325–334. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.03.007.
14.Benson, M. J. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L-like (hnRNPLL) and elongation factor, RNA polymerase II, 2 (ELL2) are regulators of mRNA processing in plasma cells / M. J. Benson, T. Äijö, X. Chang et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 2012. - № 109 (40). - P. 16252-16257. DOI: 10.1073/pnas.1214414109.
15.Santos, P. Transcriptional and epigenetic regulation of B cell development / P. Santos, F. Arumemi, K. S. Park et al. // Immunologic research. - 2011. - № 50 (2). - P. 105-112. DOI: 10.1007/s12026-011-8225-y.
16.Non-Sheep RefSeq Gene // UCSC Genome Browser. URL: Non-Sheep RefSeq Gene (ucsc.edu)
17.C2orf16 Gene // GeneCards – the Human gene database. URL: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=C2orf16&keywords=C2orf16
18.Selvarajan S., Shanmughavel P. Insilico Functional Annotation of Hypothetical ORFs in Human Chromosome2 // South American Journal of Academic Research. 2016. Special Edition. P. 1-9.
19.Hanasaki K., Yamada K., Yamamoto S., Ishimoto Y., Saiga A., Ono T., Ikeda M., Notoya M., Kamitani S., Arita H. Potent modification of low-density lipoprotein by group X secretory phospholipase A2 is linked to macrophage foam cell formation // Journal of Biological Chemistry. 2002. Vol. 277. Iss. 32. P. 29116-29124. DOI: 10.1074/jbc.M202867200.
20.Singer A. G., Ghomashchi F., Calvez C. L., Bollinger J., Bezzine S., Rouault M., Sadilek M., Nguyen E., Lazdunski M., Lambeau G., Gelb M. H. Interfacial kinetic and binding properties of the complete set of human and mouse groups I, II, V, X, and XII secreted phospholipases A2 // Journal of Biological Chemistry. 2002. Vol. 277. Iss. 50. P. 48535-48549. DOI: 10.1074/jbc.M205855200.
21.PLA2G10 Gene // GeneCards – the Human gene database. URL: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PLA2G10
22.Antonicka H, Choquet K, Lin ZY, Gingras AC, Kleinman CL, Shoubridge EA. A pseudouridine synthase module is essential for mitochondrial protein synthesis and cell viability // EMBO Reports. 2017. Vol. 18. Iss. 1. P. 28-38. DOI: 10.15252/embr.201643391.
23.Li X., Ma S., Yi C. Pseudouridine: the fifth RNA nucleotide with renewed interests // Current Opinion in Chemical Biology. 2016. Vol. 33. P. 108-116. DOI: 10.1016/j.cbpa.2016.06.014.

REFERENCES

1. Sharma, A. Stories and Challenges of Genome Wide Association Studies in Livestock - A Review / A. Sharma, J. S. Lee, C. G. Dang et al. // Asian-Australasian Journal of Animal Sciences. - 2015. - No. 28 (10). - P. 1371-1379. PMID: 26194229.
2. Almasi, M. Genome-wide association study for postweaning weight traits in Lori-Bakhtiari sheep / M. Almasi, P. Zamani, S. Z. Mirhoseini, M. H. Moradi // Tropical Animal Health and Production. - 2021. - No. 53 (1). P. 1-8. DOI: 10.1007/s11250-021-02595-5.
3. Deniskova, T. E. Search for genomic variants associated with live weight in sheep based on the analysis of high-density SNP genotypes / T. E. Deniskova, S. N. Petrov, A. A. Sermyagin et al. // Agricultural Biology. . - 2021. - No. 56 (2). - S. 279-291. DOI: 10.15389/agrobiology.2021.2.279rus.
4. Kirichenko, A. V. The GWAS-MAP|ovis platform for aggregation and analysis of genome-wide association study results in sheep / A. V. Kirichenko, A. S. Zlobin, T. I. Shashkova et al. // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. - 2022. - No. 26 (4). - P. 378-384. DOI: 10.18699/VJGB-22-46.
5. Krivoruchko, A. Yu. New parameters of in vivo assessment of meat productivity of sheep of the Dzhalginsky merino breed / A. Yu. Krivoruchko, O. A. Yatsyk, A. A. Kanibolotskaya // Agrarian Bulletin of the Urals. - 2021. - T. 207. - No. 4. - S. 74-84. DOI: 10.32417/1997-4868-2021-207-04-74-84.
6. Candidate genes and molecular markers applica-

ble for sequencing genotyping associated with forearm girth in Dzhalginsky merino sheep / A. Yu. Krivoruchko, T. Yu. Saprikina, O. A. Yatsyk et al. // Zootechnics. - 2022. - No. 9. - S. 5-8. DOI: 10.25708/ZT.2022.24.75.002.
7. Krivoruchko, A. Genome-Wide Search for Candidate Genes of Meat Production in Jalgin Merino Considering Known Productivity Genes / A. Krivoruchko, A. Surov, A. Skokova et al. // Genes. - 2022. - no. 13(8). - P. 1337-1351. DOI: 0.3390/genes13081337.
8. Serdyukov I. G., Aboneev V. V., Pavlov M. B., Pavlov A. M., Marchenko V. V. Meat productivity of rams of the Dzhalginsky merino breed with different wool fineness // Sheep, goats, wool business. 2017. No. 1. P. 34–36.
9. Purcell, S. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / S. Purcell, B. Neale, K. Todd-Brown et al. // The American Journal of Human Genetics. - 2007. - No. 81 (3). - P. 559–575. DOI: 10.1086/519795.
10. Shi, W. BRE plays an essential role in preventing replicative and DNA damage-induced premature senescence / W. Shi, M. K. Tang, Y. Yao et al. // Scientific reports. - 2016. - No. 6. - P. 23506-23519. DOI: 10.1038/srep23506.
11. Xiao, L., BRE facilitates skeletal muscle regeneration by promoting satellite cell motility and differentiation / L. Xiao, K. K. H. Lee // Biology Open. - 2016. - No. 5 (2). - P. 100-111. DOI: 10.1242/bio.012450.
12. Chen, E. Silencing BRE expression in human umbilical cord perivascular (HUCPV) progenitor cells accelerates osteogenic and chondrogenic differentiation / E. Chen, M. K. Tang, Y. Yao et al. // PloS ONE. - 2013. - No. 8 (7). - P. e67896. DOI: 10.1371/journal.pone.0067896.
13. Liu, M. The ubiquitin ligase Siah1 controls ELL2 stability and formation of super elongation complexes to modulate gene transcription / M. Liu, J. Hsu, C. Chan et al. // Molecular Cell. - 2012. - No. 46 (3). - P. 325–334. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.03.007.
14. Benson, M. J. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L-like (hnRNPLL) and elongation factor, RNA polymerase II, 2 (ELL2) are regulators of mRNA processing in plasma cells / M. J. Benson, T. Äijö, X. Chang et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 2012. - No. 109 (40). - P. 16252-16257. DOI: 10.1073/pnas.1214414109.
15. Santos, P. Transcriptional and epigenetic regulation of B cell development / P. Santos, F. Arumemi, K. S. Park et al. // Immunological research. - 2011. - No. 50 (2). - P. 105-112. DOI: 10.1007/s12026-011-8225-y.
16. Non-Sheep RefSeq Gene // UCSC Genome Browser. URL: Non-Sheep RefSeq Gene (ucsc.edu)
17. C2orf16 Gene // GeneCards – the Human gene database. URL: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=C2orf16&keywords=C2orf16
18. Selvarajan S., Shanmughavel P. Insilico Functional Annotation of Hypothetical ORFs in Human Chromosome2 // South American Journal of Academic Research. 2016. Special Edition. P. 1-9.
19. Hanasaki K., Yamada K., Yamamoto S., Ishimoto Y., Saiga A., Ono T., Ikeda M., Notoya M., Kamitani S., Arita H. Potent modification of low-density lipoprotein by group X secretory phospholipase A2 is linked to macrophage foam cell formation // Journal of Biological Chemistry. 2002 Vol. 277. Iss. 32. P. 29116-29124. DOI: 10.1074/jbc.M202867200.
20. Singer A. G., Ghomashchi F., Calvez C. L., Bollinger J., Bezzine S., Rouault M., Sadilek M., Nguyen E., Lazdunski M., Lambeau G., Gelb M. H. Interfacial kinetic and binding properties of the complete set of human and mouse groups I, II, V, X, and XII secreted phospholipases A2 // Journal of Biological Chemistry. 2002 Vol. 277. Iss. 50. P. 48535-48549. DOI: 10.1074/jbc.M205855200.
21. PLA2G10 Gene // GeneCards – the Human gene database. URL: https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PLA2G10
22. Antonicka H, Choquet K, Lin ZY, Gingras AC, Kleinman CL, Shoubridge EA. A pseudouridine synthase module is essential for mitochondrial protein synthesis and cell viability // EMBO Reports. 2017 Vol. 18. Iss. 1. P. 28-38. DOI: 10.15252/embr.201643391.
23. Li X., Ma S., Yi C. Pseudouridine: the fifth RNA nucleotide with renewed interests // Current Opinion in Chemical Biology. 2016. Vol. 33. P. 108-116. DOI: 10.1016/j.cbpa.2016.06.014.