

НОВЫЕ ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВЫСОТОЙ В ХОЛКЕ У ОВЕЦ ПОРОДЫ РОССИЙСКИЙ МЯСНОЙ МЕРИНОС

Криворучко Александр Юрьевич, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории геномной селекции и репродуктивной криобиологии в животноводстве

Яцык Олеся Андреевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномной селекции и репродуктивной криобиологии в животноводстве

Каниболоцкая Анастасия Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномной селекции и репродуктивной криобиологии в животноводстве

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр»

356241, Ставропольский край, Шпаковский р-н, г. Михайловск, ул. Никонова, д. 49, тел. +78652717033, эл. почта info@fnac.center

Ключевые слова: овцы, гены, генетический полиморфизм, генетика животных, генетические маркеры

Поиск генов-кандидатов и генетических маркеров, связанных с хозяйственно-ценными признаками продуктивных животных, имеет важное научно-практическое значение для агропромышленного комплекса. Особый интерес вызывают исследования, направленные на поиск ассоциаций для показателей, характеризующих особенности телосложения и роста животных. Целью данной работы являлся поиск однонуклеотидных полиморфизмов и генов-кандидатов, ассоциированных с высотой в холке – одним из основных промеров, позволяющих судить об экстерьерных характеристиках овец. Объектом исследования являлись баранчики породы российский мясной меринос в возрасте 12 месяцев ($n = 50$), разводимые на территории Ставропольского края. Генотипирование животных выполнялось с использованием ДНК-биочипов *Ovine Infinium HD BeadChip 600K*, полногеномный анализ ассоциаций выполнялся с использованием программного обеспечения *PLINK V.1.07*. В ходе проделанной работы выявлены достоверные ассоциации между высотой в холке и однонуклеотидными заменами на 3, 10 и 18 хромосомах у овец породы российский мясной меринос. Полиморфизмы расположены в области интронов белок-кодирующих генов (*rs422409900*, *rs413412092*) и межгенных областях (*rs414158152*, *rs430384069*, *rs415673748*). По пяти анализируемым заменам наблюдается отрицательный коэффициент регрессии. Определение местоположения анализируемых замен относительно аннотации генома *Oar_rambouillet_v1.0* позволило выявить 4 новых гена-кандидата, ассоциированных с высотой в холке у овец: *RALGAPA1*, *MEIS1*, *AFTPH*, *SLC25A21*. Дальнейшие исследования должны быть направлены на подтверждение влияния предложенных генов-кандидатов на фенотип животных, а также на подтверждение связи полиморфизмов *rs414158152*, *rs430384069*, *rs422409900*, *rs415673748* и *rs413412092* с экстерьерными показателями овец.

Введение

Полногеномный анализ ассоциаций (ПГАА) – один из наиболее актуальных инструментов для идентификации локусов и полиморфизмов, связанных с экономически важными признаками у различных видов продуктивных животных. В геноме овец с использованием инструментов ПГАА выявлены локусы, ассоциированные с показателями шерстной, молочной и мясной продуктивности [1]. На сегодняшний день особый интерес вызывают исследования, направленные на поиск ассоциаций для показателей, характеризующих особенности телосложения и роста овец [2].

Одним из важнейших промеров, позволяющих судить об интенсивности роста и экстерьерных характеристиках овец, является высота в холке. Генетические факторы, обеспечивающие фенотипическую вариацию этого признака, изучены мало. Полученные результаты

не позволяют однозначно определить локусы, контролируемые анализируемый признак [3]. Так, при проведении ПГАА L. Тао с соавторами обнаружили на четвертой хромосоме 4 однонуклеотидных полиморфизма (ОНП), достоверно связанных с высотой в холке у овец мясного направления продуктивности. В качестве гена-кандидата предложен ген *KCND2* [4]. Исследователи С. J. Posbergh и Н. J. Huson выявили ассоциации для 12 ОНП, расположенных на шести хромосомах, и предложили 54 гена-кандидата. При этом наибольшее количество замен, достоверно связанных с анализируемым признаком, было расположено на третьей хромосоме в области генов *HMGA2*, *MSRB3*, *LEMD3*, *WIF1*, *TBC1D30* [2]. На овцах российских пород подобные исследования не проводились.

Наиболее перспективным представляется проведение ПГАА с высотой в холке у овец новой, динамично развивающейся породы российский

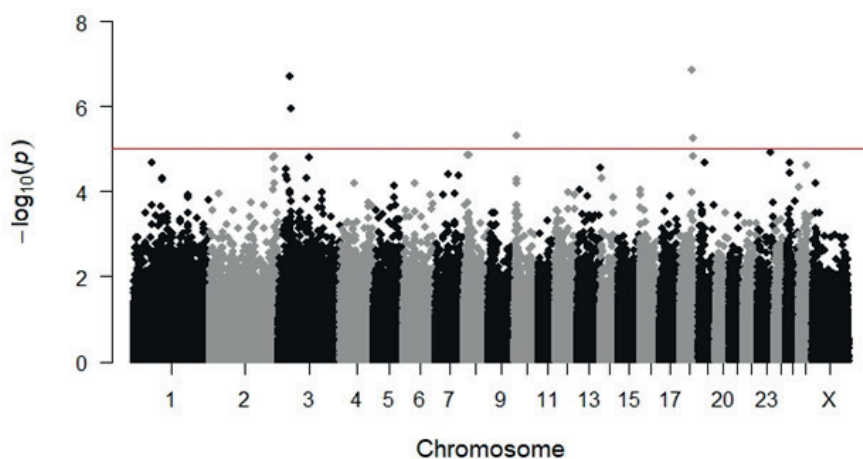


Рис. 1 - Манхэттенский график результатов ПГАА с набором значений $-\log_{10}(p)$ для исследуемых ОНП

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

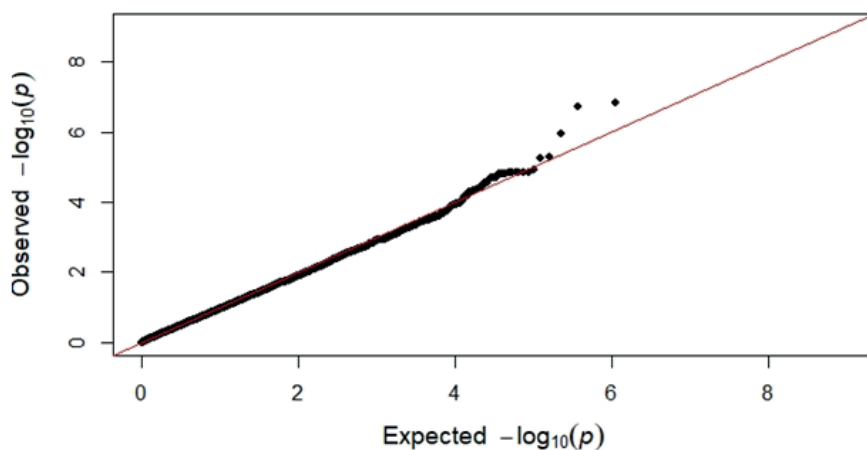


Рис. 2 - Q-Q график для вероятностей распределения достоверности оценок ОНП

мясной меринос, обладающих высоким генетическим потенциалом. Порода мясо-шерстного направления продуктивности, характеризующаяся высокой плодовитостью и скороспелостью. Животные породы российский мясной меринос превосходят действующие минимальные требования, предъявляемые для овец мясо-шерстного направления продуктивности по живой массе и настригу мытой шерсти [5].

В связи с вышеизложенным целью данной работы являлся поиск однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и генов-кандидатов, ассоциированных с высотой в холке у овец породы российский мясной меринос.

Материалы и методы исследований

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», научно-диагностического и лечебного ветеринарного центра ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет», племенного завода «Вторая Пятилетка» Ставропольского края.

Объектом исследований являлись баранчики породы российский мясной меринос в возрасте 12 месяцев ($n = 50$), принадлежащие к классу элита.

Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови, взятой в асептических условиях из яремной вены, с использованием набора PureLink Genomic DNA MiniKit (Invitrogen Life Technologies, США) в соответствии с протоколом производителя. Генотипирование животных выполнялось с использованием Ovine Infinium HD BeadChip 600K (Illumina, США) согласно протоколу производителя. Первичную обработку результатов генотипирования выполняли с использованием

программного обеспечения Genome Studio 2.0 (Illumina, США).

Контроль качества генотипирования проводился с использованием программного обеспечения PLINK V.1.07. В обработку данных были включены образцы с показателем количества выявленных ОНП (call rate) больше 0,95. Из анализа были исключены ОНП, не имеющие хромосомной или физической локализации-, с частотой минорных аллелей (MAF - minor allele frequency) меньше 0,01, частотой потерянных генотипов (missing genotype) больше 0,1. С положительным результатом контроль качества генотипирования прошли 49 образцов. Из 606 006 ОНП для дальнейшего анализа было использовано 559721 полиморфизмов.

Полногеномный поиск ассоциаций выполняли с использованием программного обе-

Таблица 1

Характеристика ОНП с наибольшими показателями достоверности ассоциации с высотой в холке у овец породы российский мясной меринос

Хромосома / позиция	Идентификатор	Ген-кандидат / расстояние до гена	Beta	T	P
18/44873667	rs414158152	RALGAP1 / 501 п. н.	-5,854	-6,180	1,437e-07
3/43852816	rs430384069	MEIS1 / 150501 п. н.	-4,189	-6,096	1,927e-07
3/45654535	rs422409900	AFTPH / в интроне	-4,747	-5,588	1,124e-06
10/10550365	rs415673748	-	-3,949	-5,154	4,992e-06
18/45805183	rs413412092	SLC25A21 / в интроне	-3,556	-5,126	5,487e-06

Примечание: Beta – коэффициент регрессии, T – критерий Вальда (на основе t-распределения), P – достоверность.

спечения PLINK V.1.07, функция —assoc. Достоверными считали различия при $-\log_{10}(p) > 5$. Визуализацию и построение графиков производили с применением пакета «Qqman» на языке программирования R. Поиск генов-кандидатов осуществлялся среди ближайших генов, расположенных на расстоянии, не превышающем 200 000 п.н. от анализируемых ОНП. В связи с появлением обновленных сборок генома овец, содержащих уточненную информацию о расположении и последовательностях кодируемых генов, местоположение анализируемых ОНП оценивалось по актуальной аннотации Oar_rambouillet_v1.0. Определение статистической значимости различий по высоте в холке между животным разных генотипов выполняли в программе Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США) с использованием t-теста Стьюдента, достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследований

В результате проведения полногеномного поиска ассоциаций для показателя «высота в холке» было выявлено 5 однонуклеотидных замен, преодолевших порог достоверности (рис. 1). Достоверные ассоциации были выявлены для полиморфизмов, расположенных на 3, 10 и 18 хромосомах.

Результаты оценки распределения достоверностей различий по 26 хромосомам отражены на квантиль-квантиль графике. Начиная с $-\log_{10}(p) > 5$, наблюдается отклонение от теоретически ожидаемого распределения в случае подтверждения нулевой гипотезы (рис. 2).

Замены, имеющие достоверные ассоциации, были отобраны для поиска генов-кандидатов: две из них расположены в области интронов белок-кодирующих генов, три – в межгенных областях (табл. 1).

Хромосома 3

Ближайшим геном-кандидатом относительно замены rs430384069 является ген MEIS1 (myeloid ectopic viral integration site homeobox 1), принадлежащий к суперклассу гомеобокс-содержащих транскрипционных факторов TALE. Белки группы MEIS являются важными регуляторами эмбриогенеза, контролирующими дифференцировку клеток, формирование паттернов

развития и сегментацию эмбриона, однако роль этих белков во взрослом организме изучена мало. В эмбриогенезе гены MEIS играют важную роль в развитии конечностей и формировании нервной системы. В постнатальном онтогенезе белки MEIS регулируют экспрессию генов и координируют динамику хроматина. Ген MEIS1 участвует в поддержании тканевого гомеостаза стволовых клеток, регулирует пролиферации и дифференцировку клеток, является протоонкогеном [6]. У овец высокий уровень экспрессии гена MEIS1 отмечается в тканях надпочечников [7].

Однонуклеотидная замена rs422409900 расположена в интроне 9 гена AFTPH (aftiphilin). Белок, кодируемый этим геном, играет важную роль в регулировании внутриклеточного транспорта, экзоцитоза и провоспалительной реакции. Установлено, что белок афтифилин, способен взаимодействовать с транскрипционным факторами группы AP-1 и клатрином. Белки, относящиеся к транскрипционным факторам AP-1, являются регуляторами клеточной пролиферации и дифференциации. Белок клатрин обеспечивает внутриклеточный трафик нейромедиаторов и других биологически активных веществ путем эндоцитоза [8]. У овец ген AFTPH экспрессируется практически во всех органах и тканях, при этом наиболее высокий уровень экспрессии выявлен в тканях гипофиза и плаценты [7].

Хромосома 10

В области однонуклеотидной замены rs415673748 предполагаемых генов-кандидатов не выявлено. Также какие-либо гены не выявлены на расстоянии, двукратно превышающем из-

Высота в холке у баранчиков породы российский мясной меринос разных генотипов

Идентификатор ОНП	Анализируемые параметры	Мутантный гомозиготный генотип	Гетерозиготный генотип	Дикий гомозиготный генотип
rs414158152	Генотип	G/G (n = 0)	G/A (n = 11)	A/A (n = 38)
	Частота встречаемости	0,00	0,22	0,78
	M ± m	-	62,91 ± 0,88	68,76 ± 0,46*
rs430384069	Генотип	G/G (n = 3)	G/A (n = 9)	A/A (n = 37)
	Частота встречаемости	0,06	0,18	0,76
	M ± m	61,33 ± 2,86	63,89 ± 0,93	68,81 ± 0,46*#
rs42240990	Генотип	A/A (n = 1)	A/G (n = 11)	G/G (n = 37)
	Частота встречаемости	0,02	0,22	0,76
	M ± m	-	63,82 ± 1,25	68,73 ± 0,43*
rs415673748	Генотип	A/A (n = 2)	A/C (n = 13)	C/C (n = 34)
	Частота встречаемости	0,04	0,27	0,69
	M ± m	61,5 ± 3,54	64,69 ± 0,99	68,85 ± 0,49*#
rs413412092	Генотип	A/A (n = 7)	A/G (n = 30)	G/G (n = 12)
	Частота встречаемости	0,14	0,61	0,25
	M ± m	62 ± 1,23	67,8 ± 0,57#	69,75 ± 0,63*#

Примечание: достоверность различий с группой носителей гетерозиготных генотипов $p < 0,05$ обозначена *, достоверность различий с группой носителей диких гомозиготных генотипов $p < 0,05$ обозначена #.

начально заданные границы поиска.

Хромосома 18

Наиболее высокий уровень достоверности ассоциаций с высотой в холке был выявлен для замены rs414158152, расположенной в 5'-фланкирующей области гена *RALGAPA1* (Ral GTPase activating protein catalytic subunit alpha 1), кодирующего субъединицу белка, активирующего ГТФазу Ral. Белки из группы малых ГТФаз являются одними из важнейших участников клеточных сигнальных путей. Ранее методом ПГАА была выявлена связь гена *RALGAPA1* с продуктивными и ростовыми характеристиками фучжунских буйволов [9], а также с репродуктивными качествами у кур [10]. У человека дисфункция гена *RALGAPA1* связана с нарушением умственного и физического развития, гипотонией и судорожным синдромом [11].

Полиморфизм rs413412092 расположен в области интрона 5 гена *SLC25A21* (solute carrier family 25 member 21), члена семейства транспортных белков митохондрий SLC25. Белки этого семейства обеспечивают транспорт молекул, участвующих в циклах Кребса и Кребса – Гензелейта, окислительном фосфорилировании и метаболизме железа [12]. В 2021 году ген *SLC25A21* предложен в качестве гена-кандидата, ассоциированного с высотой в холке у коз [13]. У овец максимальный уровень экспрессии гена *SLC25A21* отмечается в тканях плаценты и плодных оболочек [7].

Согласно результатам полногеномного поиска ассоциаций, по пяти анализируемым

ОНП наблюдается отрицательный коэффициент регрессии. Сравнительный анализ изучаемых показателей у животных разных генотипов показал, что во всех случаях наличие в геноме минорных аллелей связано с низкой высотой в холке (табл. 2). Так, носители генотипа A/A по замене rs414158152 на 8,51 % достоверно превосходят по изучаемому показателю сверстников генотипа G/A.

Баранчики, имеющие по замене rs430384069 генотип A/A, достоверно превосходят по высоте в холке сверстников генотипов G/A и G/G на 7,15 % и 10,87 % соответственно. Носители генотипа G/G по замене rs42240990 по анализируемому показателю в среднем превосходят сверстников генотипа A/G на 7,14 %. Баранчики генотипа C/C по замене rs415673748 превосходят носителей генотипов A/C и A/A на 6,04 % и 10,68 %. Высота в холке у животных с генотипом G/G по замене rs413412092 больше, чем у животных генотипов A/G и A/A на 2,80 % и 11,11 % соответственно.

Обсуждение

Поиск новых молекулярных маркеров и генов-кандидатов, влияющих на параметры роста и продуктивности овец, является актуальной научной задачей, имеющей перспективы практического внедрения результатов в селекционную работу. В результате ПГА у овец породы российский мясной меринос выявлено 5 ОНП ассоциированных с высотой в холке, при этом присутствие в геноме минорных аллелей по анализируемым ОНП во всех случаях было связано

с низкими значениями изучаемого показателя. На основании полученных данных предложено 4 новых гена-кандидата: *RALGAPA1*, *MEIS1*, *AFTPH*, *SLC25A21*. Интересным является то, что ранее была выявлена связь гена *SLC25A21* с высотой в холке у коз [13] и ростом у человека [14], а ген *RALGAPA1*, по данным Т. Sun и соавторов, ассоциирован с ростовыми характеристиками буйволов [9]. Для генов *MEIS1* и *AFTPH* на сегодняшний день нет подтвержденных данных о влиянии на морфометрические признаки животных, однако, они вовлечены в работу обширных генных сетей и потенциально также могут выступать в роли новых-генов кандидатов [15]. Таким образом, полученные результаты в целом согласуются с имеющимися литературными данными.

Заключение

В ходе проделанной работы выявлены достоверные ассоциации между высотой в холке и однонуклеотидными заменами на 3, 10 и 18 хромосомах у овец породы российский мясной меринос. По нашему мнению, полиморфизмы rs414158152, rs430384069, rs42240990, rs415673748 и rs413412092 могут быть предложены в качестве маркеров-кандидатов для селекции овец. Однако, безусловно, связь предложенных ОНП с экстерьерными показателями должна быть подтверждена в дальнейших исследованиях.

Определение местоположения анализируемых ОНП относительно аннотации генома Oar_rambouillet_v1.0. позволило выявить 4 новых гена-кандидата, ассоциированных с высотой в холке у овец: *RALGAPA1*, *MEIS1*, *AFTPH*, *SLC25A21*. Перечисленные гены кодируют белки с рядом важных биологических функций, вовлеченных в регуляцию клеточной пролиферации и дифференциации, а также клеточного транспорта молекул биологически активных веществ. Дальнейшие исследования должны быть направлены на подтверждение влияния предложенных генов-кандидатов на фенотип, а также на определение механизмов реализации этого влияния.

Библиографический список

1. Gebreselassie G. Review on genomic regions and candidate genes associated with economically important production and reproduction traits in sheep (*Ovis aries*) / G. Gebreselassie, H. Berihulay, L. Jiang, Y. Ma // *Animals*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 33.
2. Posbergh C. J. All sheeps and sizes: a genetic investigation of mature body size across sheep breeds reveals a polygenic nature / C. J. Posbergh, H. J. Huson // *Anim. Genet.* – 2021. – Vol. 52, № 1. – P. 99–107.
3. Shirzeyli F. H. Estimation of body weight from body measurements in four breeds of Iranian sheep / F. H. Shirzeyli, A. Lavvaf, A. Asadi // *Songklanakarin J. Sci. Technol.* – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 507–511.
4. Genome-wide association study of body weight and conformation traits in neonatal sheep / L. Tao, X. Y. He, L. X. Pan, J. W. Wang, S. Q. Gan, M. X. Chu // *Anim. Genet.* – 2020. – Vol. 51, № 2. – P. 336–340.
5. Амерханов Х. А. Новая порода овец – российский мясной меринос / Х. А. Амерханов, М. В. Егоров, М. И. Селионова, С. Н. Шумаенко, Н. И. Ефимова // *Сельскохозяйственный журнал*. 2018. – Том. 1, № 11. – P. 50–56.
6. Schulte D. MEIS transcription factors in development and disease / D. Schulte, D. Geerts // *Dev.* – 2019. – Vol. 146, № 16. – P. dev174706.
7. The National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс]: база данных / U.S. National Library of Medicine. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/genes-expression> (дата обращения 15.02.2021).
8. Zhu T. Expression profiles and prognostic significance of AFTPH in different tumors / T. Zhu, Y. Chen, Z. Liu, Y. Leng, Y. Tian // *FEBS Open Bio.* – 2020. – Vol. 10, № 12. – P. 2666–2677.
9. Sun T. Selection signatures of Fuzhong Buffalo based on whole-genome sequences / T. Sun, G. Y. Huang, Z. H. Wang et al. // *BMC Genomics*. BMC Genomics. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 1–10.
10. Gholami M. Population genomic analyses based on 1 million SNPs in commercial egg layers / M. Gholami, M. Erbe, C. Gärke et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e94509.
11. Wagner M. Bi-allelic variants in RALGAPA1 cause profound neurodevelopmental disability, muscular hypotonia, infantile spasms, and feeding abnormalities / M. Wagner, Y. Skorobogatko, B. Podeshsked et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2020. – Vol. 106, № 2. – P. 246–255.
12. Wang Y. SLC25A21 Suppresses cell growth in bladder cancer via the reactive oxygen species-mediated mitochondrion-dependent apoptosis pathway / Y. Wang, H. Chen // *Journal of Translational Medicine*. – 2021. – Preprint. – P. 1–17.
13. Saif R. Whole genome selective sweeps analysis in Pakistani Kamori goat / R. Saif, J. Henkel, T. Mahmood, A. Ejaz, S. Zia // *BioRxiv – The preprint server for biology/* – 2021. – January. – P. 1–10.
14. Akiyama M. Characterizing rare and low-frequency height-associated variants in the Japanese population / M. Akiyama, K. Ishigaki, S.

Sakaue, Y. Momozawa, M. Horikoshi, M. Hirata et al. // Nature Communications. – 2019. – Vol. 10, №1. – A.N. 4393.

15. STRING Database [Электронный ре-

сурс]: база данных / String Consortium 2022. URL: <https://www.https://string-db.org> (дата обращения 15.02.2021).

NEW CANDIDATE GENES ASSOCIATED WITH SHOULDER HEIGHT OF SHEEP OF RUSSIAN MEAT MERINO BREED

Krivoruchko A. Yu., Yatsyk O. A., Kanibolotskaya A. A.

Federal State Budgetary Scientific Institution "North Caucasian Federal Scientific Agrarian Center"

356241, Stavropol Territory, Shpakovskiy district, Mikhailovsk, Nikonova st., 49, tel. + 78652717033, email mail info@fnac.center

Key words: sheep, genes, genetic polymorphism, animal genetics, genetic markers

The search for candidate genes and genetic markers associated with economically valuable traits of productive animals is of great scientific and practical importance for the agro-industrial complex. Of particular interest are studies aimed at finding associations for parameters which characterize features of build and growth of animals. The aim of this work was to search for single nucleotide polymorphisms and candidate genes associated with height at the shoulder, one of the main measurements that allows to judge the conformation characteristics of sheep. The object of the study was 12-month-old Russian Merino meat rams (n = 50), bred on the Stavropol Territory. Animal genotyping was performed using DNA biochips of Ovine Infinium HD BeadChip 600K; genome-wide association analysis was performed using PLINK V.1.07 software. In the course of the work done, significant associations were found between the height at the shoulder and single nucleotide substitutions of 3, 10 and 18 chromosomes of sheep of Russian meat merino breed. Polymorphisms are located in the region of introns of protein-coding genes (rs422409900, rs413412092) and intergenic regions (rs414158152, rs430384069, rs415673748). A negative regression coefficient is observed in five analyzed substitutions. Location of analyzed substitutions in relation to the latest Oar_rambouillet_v1.0 genome annotation allowed to reveal 4 new candidate genes associated with height at the shoulder of sheep: RALGAPA1, MEIS1, AFTPH, SLC25A21. Further studies should be aimed at confirming the effect of the proposed candidate genes on the phenotype of animals, as well as confirming the relationship of rs414158152, rs430384069, rs422409900, rs415673748, and rs413412092 polymorphisms with conformation parameters of sheep.

Bibliography:

1. Gebreselassie G. Review on genomic regions and candidate genes associated with economically important production and reproduction traits in sheep (*Ovis aries*) / G. Gebreselassie, H. Berihulay, L. Jiang, Y. Ma // *Animals*. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 33.
2. Posbergh C. J. All sheeps and sizes: a genetic investigation of mature body size across sheep breeds reveals a polygenic nature / C. J. Posbergh, H. J. Huson // *Anim. Genet.* – 2021. – Vol. 52, № 1. – P. 99–107.
3. Shirzeyli F. H. Estimation of body weight from body measurements in four breeds of Iranian sheep / F. H. Shirzeyli, A. Lavvaf, A. Asadi // *Songklanakarin J. Sci. Technol.* – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 507–511.
4. Genome-wide association study of body weight and conformation traits in neonatal sheep / L. Tao, X. Y. He, L. X. Pan, J. W. Wang, S. Q. Gan, M. X. Chu // *Anim. Genet.* – 2020. – Vol. 51, № 2. – P. 336–340.
5. A new breed of sheep - Russian meat merino / Kh. A. Amerkhanov, M. V. Egorov, M. I. Selionova, S. N. Shumaenko, N. I. Efimova // *Agricultural Journal*. 2018. - Vol. 1, № 11. – P. 50–56.
6. Schulte D. MEIS transcription factors in development and disease / D. Schulte, D. Geerts // *Dev.* - 2019. - Vol. 146, № 16. - P. dev174706.
7. The National Center for Biotechnology Information [Electronic resource]: database / U.S. National Library of Medicine. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/genes-expression> (Access date 15.02.2021).
8. Zhu T. Expression profiles and prognostic significance of AFTPH in different tumors / T. Zhu, Y. Chen, Z. Liu, Y. Leng, Y. Tian // *FEBS Open Bio.* - 2020. - Vol. 10, № 12. - P. 2666-2677.
9. Sun T. Selection signatures of Fuzhong Buffalo based on whole-genome sequences / T. Sun, G. Y. Huang, Z. H. Wang et al. // *BMC Genomics*. *BMC Genomics*. - 2020. - Vol. 21, № 1. – P. 1–10.
10. Gholami M. Population genomic analyses based on 1 million SNPs in commercial egg layers / M. Gholami, M. Erbe, C. Gärke et al. // *PLOS One*. – 2014. – Vol. 9, № 4. - P. e94509.
11. Wagner M. Bi-allelic variants in RALGAPA1 cause profound neurodevelopmental disability, muscular hypotonia, infantile spasms, and feeding abnormalities / M. Wagner, Y. Skorobogatko, B. Pode-Shakked et al. // *Am. J. Hum. Genet.* - 2020. - Vol. 106, № 2. - P. 246-255.
12. Wang Y. SLC25A21 Suppresses cell growth in bladder cancer via the reactive oxygen species-mediated mitochondrion-dependent apoptosis pathway / Y. Wang, H. Chen // *Journal of Translational Medicine*. – 2021. – Preprint. – P. 1–17.
13. Saif R. Whole genome selective sweeps analysis in Pakistani Kamori goat / R. Saif, J. Henkel, T. Mahmood, A. Ejaz, S. Zia // *BioRxiv – The preprint server for biology/* – 2021. – January. – P. 1–10.
14. Akiyama M. Characterizing rare and low-frequency height-associated variants in the Japanese population / M. Akiyama, K. Ishigaki, S. Sakaue, Y. Momozawa, M. Horikoshi, M. Hirata et al. // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10, №1. – A.N. 4393.
15. STRING Database [Электронный ресурс]: база данных / String Consortium 2022. URL: <https://www.https://string-db.org> (дата обращения 15.02.2021).