

УДК 636.4.033/636.082.2

Научная статья



Открытый доступ

DOI: 10.32634/0869-8155-2023-372-7-31-39

А.А. Белоус, ✉
В.В. Волкова,
А.А. Решетникова,
П.И. Отраднов,
Н.А. Зиновьева

Федеральный исследовательский центр
животноводства — ВИЖ им. академика
Л.К. Эрнста, пос. Дубровицы, Подольск,
Россия

✉ belousa663@gmail.com

Поступила в редакцию:
10.04.2023

Одобрена после рецензирования:
01.06.2023

Принята к публикации:
19.06.2023

Research article



Open access

DOI: 10.32634/0869-8155-2023-372-7-31-39

Anna A. Belous, ✉
Valeriya V. Volkova,
Anastasiya A. Reshetnikova,
Petr I. Otradnov,
Nataliya A. Zinovieva

Federal Research Center for Animal
Husbandry named after Academy Member
L.K. Ernst, Dubrovitsy, Podolsk, Russia

✉ belousa663@gmail.com

Received by the editorial office:
10.04.2023

Accepted in revised:
01.06.2023

Accepted for publication:
19.06.2023

Генетическая архитектура признаков воспроизводства свиней породы ландрас российской репродукции

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В настоящее время развитие молекулярной и популяционной генетики является актуальной задачей. Необходимость выявления достоверных генов-кандидатов связано с увеличением поголовья свиней и увеличением качества выходной продукции — как племенной, так и мясной. В связи с этим метод полногеномного анализа решает вопросы генетической обусловленности количественных и хозяйственно полезных признаков.

Методы. В исследовании метод GWAS применялся по воспроизводительным показателям свиноматок породы ландрас.

Результаты. Были выявлены и описаны 35 достоверных и имеющих биологический функционал генов-кандидатов, расположенных вблизи или внутри идентифицированных значимых SNP, и отвечающих за различные воспроизводительные показатели организма свиноматок. Гены были отнесены к двум кластерам, из них 20 генов относились к 1-му кластеру, отвечающему за митохондриальный и сопряженный транспорт электронов, синтез АТФ, а также связывание жирных кислот и триптофана (*AFF4*, *IL13*, *IL4*, *IRF1*, *SHROOM1*, *IL-5*, *UQCRCQ*, *MRPL13*, *TTR*, *ENPEP*, *NOL4*, *PCDH7*, *DSG3*, *RASSF6*, *ALB*, *AFP*, *ANKRD17*, *SOX9*), и 15 — ко 2-му, связанному с ответом на бактериальную и вирусную инфекцию (*YTHDC2*, *KIF3A*, *EYA1*, *DSG2*, *DSG4*, *PPIH*, *RNF125*, *TRAPPC8*, *PITX2*, *KIAA1462*, *MTPAP*, *JMJD6*, *METTL23*, *SRSF2* и *U2AF1*).

Ключевые слова: генетическая архитектура, полногеномное ассоциативное исследование, показатели воспроизводства, гены-кандидаты, свиноматки породы ландрас

Для цитирования: Белоус А.А., Волкова В.В., Решетникова А.А., Отраднов П.И., Зиновьева Н.А. Генетическая архитектура признаков воспроизводства свиней породы ландрас российской репродукции. *Аграрная наука*. 2023; 372(7): 31–39. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2023-372-7-31-39>

© Белоус А.А., Волкова В.В., Решетникова А.А., Отраднов П.И., Зиновьева Н.А.

Genetic architecture of reproductive traits in Russian Landrace pigs

ABSTRACT

Relevance. Currently, the development of molecular and population genetics is a relevant task. The need to identify reliable candidate genes is associated with increase in pig population and quality improvement of both breeding and meat products. In this regard, the whole-genome analysis method solves issues of the genetic determination in quantitative and economically important traits.

Methods. In this study, the GWAS method was applied to reproductive traits of Landrace sows.

Results. 35 reliable candidate genes with biological functionality were identified and described, located near or within the identified significant SNP, responsible for various reproductive traits of sow organisms. Genes were classified into two clusters — 20 genes belonged to Cluster 1, which was responsible for mitochondrial and coupled electron transport, ATP synthesis, as well as binding of fatty acids and tryptophan (*AFF4*, *IL13*, *IL4*, *IRF1*, *SHROOM1*, *IL-5*, *UQCRCQ*, *MRPL13*, *TTR*, *ENPEP*, *NOL4*, *PCDH7*, *DSG3*, *RASSF6*, *ALB*, *AFP*, *ANKRD17*, *SOX9*), and 15 genes belonged to Cluster 2, which was associated with response to bacterial and viral infections (*YTHDC2*, *KIF3A*, *EYA1*, *DSG2*, *DSG4*, *PPIH*, *RNF125*, *TRAPPC8*, *PITX2*, *KIAA1462*, *MTPAP*, *JMJD6*, *METTL23*, *SRSF2*, and *U2AF1*).

Key words: genetic architecture, GWAS, reproduction traits, candidate genes, landrace sows

For citation: Belous A.A., Volkova V.V., Reshetnikova A.A., Otradnov P.I., Zinovieva N.A. Genetic architecture of reproductive traits in Russian Landrace pigs. *Agrarian science*. 2023; 372(7): 31–39 (In Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2023-372-7-31-39>

© Belous A.A., Volkova V.V., Reshetnikova A.A., Otradnov P.I., Zinovieva N.A.

Введение/Introduction

Ландрас относится к породам беконных свиней. Отличительной их чертой является мясо с низким содержанием жира. Кроме того, эти свиньи обладают достаточно высоким темпом роста и многоплодностью [1]. Подобные показатели положительно влияют на экономическую значимость данной породы, что в свою очередь предполагает увеличение производства свиней породы ландрас [2]. При этом для повышения экономических выгод от разведения свиней породы ландрас необходимо проводить генетическую оценку — как свиноматок, так и хряков. Наиболее подходящим методом генетической оценки животных является метод полногеномного ассоциативного исследования (GWAS) [3].

Проведенные ранее исследования показали, что для отбора наиболее генетически ценных свиноматок часто используют воспроизводственные качества [2]. Генетическая ценность свиноматок зависит от таких признаков воспроизводства, как вес поросят при рождении, мумии (мумифицированные зародыши), количество рожденных хрячков и свиноматок, вес поросят при отъеме, масса гнезда, количество живых и мертвых поросят при рождении и др. [2, 4, 5]. В результате ряда других исследований были обнаружены гены, отвечающие за число поросят, родившихся живыми (NBA) [6], гены, связанные с весом помета живорожденных поросят (LWB) [6], а также гены, связанные с общим числом рожденных поросят (TNB) [7].

При помощи линейной смешанной модели (LM) с регрессией отдельных SNP и байесовской смешанной модели (BM), включающей эффекты всех SNP одновременно, используемой в GWAS, были обнаружены значимые ассоциации локусов количественных признаков (QTL), определяющие размеры приплода и смертности поросят [8]. Экспериментально была выявлена взаимосвязь между определенными генами свиней и их продуктивностью [9].

На сегодняшний день исследования, которые бы изучали напрямую воспроизводительные качества свиноматок породы ландрас, отсутствуют, таким образом, в данной работе этот вопрос был рассмотрен впервые в России.

Цель исследования — изучение генетической архитектуры воспроизводительных качеств свиноматок породы ландрас.

Материал и методы исследования / Material and methods

Данные по воспроизводительным показателям (живорожденные, количество отнятых поросят, мертворожденные, мумии) свиноматок породы ландрас ($n = 600$) 2021–2022 г. р. были взяты из базы данных программного обеспечения для селекционеров Herdman¹.

В качестве материала для молекулярно-генетических исследований использованы пробы ткани (ушные выщипы). Выделение ДНК проведено с помощью наборов для выделения геномной ДНК серии «ДНК-Экстрас» (ЗАО «Синтол», Россия) в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Полногеномный анализ произведен с использованием ДНК-чипа Porcine GGP HD (платформа GeneSeek Genomic Profiler, Neogene, США), содержащего ~75 тыс. SNP.

Контроль качества и фильтрация данных генотипирования для каждого SNP и каждого образца выполнены с использованием программного пакета PLINK 1.9². Для поиска генов-кандидатов, локализованных в области идентифицированных SNP, был использован геномный ресурс Sscrofa11.1³. Функциональные аннотации генов выполнены с привлечением базы данных GeneCards⁴ и программы DAVID⁵. Кластеризация полученных генов-кандидатов проведена в программе STRING⁶.

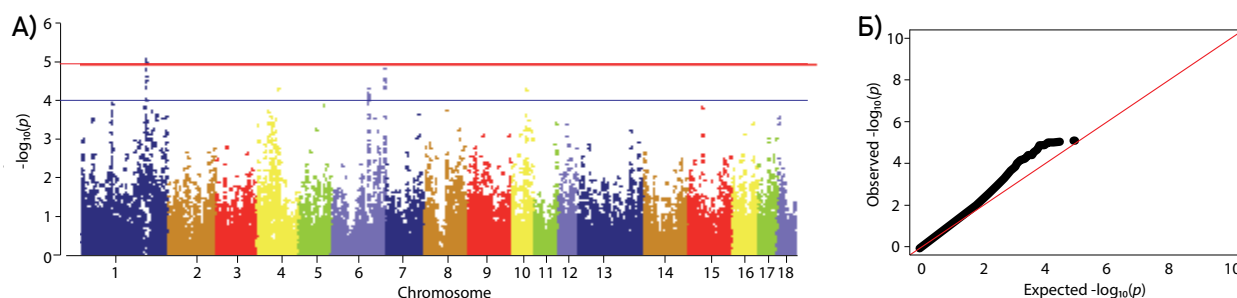
Результаты и обсуждение / Results and discussion

После фильтрации данных по свиноматкам породы ландрас (в рамках полногеномного анализа) было получено 45 248 SNP. Признаки воспроизводства были выбраны с точки зрения частоты встречаемости в племенных хозяйствах. Значимые SNP были обнаружены для показателей «живорожденные», «количество отнятых поросят», «мертвоорожденные», «мумии». Потенциальные значения достоверности (P-value) продемонстрированы на графиках Quantile-Quantile (Q-Q). Манхэттенские графики (рис. 1–4) обнаружили 55 SNP, ассоциированных с признаками «живорожденные», «количество отнятых поросят», «мертвоорожденные» и «мумии» на SSA1, SSA2, SSA3, SSA4, SSA5, SSA6, SSA7, SSA8, SSA10, SSA12, SSA15 и SSA17 (SSA представляет аутоному Sus scrofa).

Общее количество выявленных полиморфизмов по изучаемым показателям составило 55 SNP, из них 36 — по показателю живорожденных поросят,

Рис. 1. А) Распределение однонуклеотидных мутаций по хромосомам в связи с уровнем достоверности ($-\log_{10}(p)$) по вероятностному суггестивному значению (синяя линия, $p < 0,0001$) и критерию Бонферрони (красная линия, $p < 1,11 \times 10^{-5}$) для показателя «живорожденные» свиноматок породы ландрас; Б) Квартиль вероятностного распределения ожидаемого и наблюдаемого отклонений от нормального распределения для значений достоверности

Fig. 1. A) Single nucleotide polymorphism distribution across chromosomes in relation to significance level ($-\log_{10}(p)$) by the suggestive probability value (blue line, $p < 0,0001$) and Bonferroni criterion (red line, $p < 1,11 \times 10^{-5}$) for «Number of born alive» trait in landrace sows; B) Probability distribution quartile of expected and observed deviations from normal distribution for significance values



¹ Herdman © S&S Programming. — URL: <http://www.herdman.com/>

² Whole genome association analysis toolset. PLINK 1.9. — URL: <https://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>

³ National Library of Medicine. Sscrofa11.1. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000003025.6

⁴ GeneCards: The Human Gene Database. — URL: <http://www.genecards.org/>

⁵ DAVID Bioinformatics Resources. — URL: <https://david.ncifcrf.gov/>

⁶ Protein-Protein Interaction Networks Functional Enrichment Analysis. — URL: <https://string-db.org/>

Рис. 2. А) Распределение однонуклеотидных мутаций по хромосомам в связи с уровнем достоверности ($-\log_{10}(p)$) по вероятностному суггестивному значению (синяя линия, $p < 0,0001$) и критерию Бонферрони (красная линия, $p < 1,11 \times 10^{-5}$) для показателя «количество отнятых поросят» свиноматок породы ландрас; Б) Квартиль вероятностного распределения ожидаемого и наблюдаемого отклонений от нормального распределения для значений достоверности

Fig. 2. A) Single nucleotide polymorphism distribution across chromosomes in relation to significance level ($-\log_{10}(p)$) by the suggestive probability value (blue line, $p < 0,0001$) and Bonferroni criterion (red line, $p < 1.11 \times 10^{-5}$) for «Number of weaned» trait in landrace sows; B) Probability distribution quartile of expected and observed deviations from normal distribution for significance values

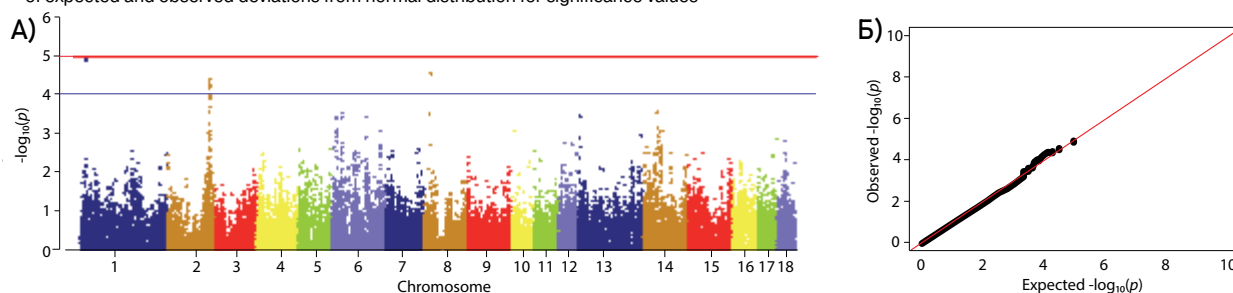


Рис. 3. А) Распределение однонуклеотидных мутаций по хромосомам в связи с уровнем достоверности ($-\log_{10}(p)$) по вероятностному суггестивному значению (синяя линия, $p < 0,0001$) и критерию Бонферрони (красная линия, $p < 1,11 \times 10^{-5}$) для показателя «мертворожденные» свиноматок породы ландрас; Б) Квартиль вероятностного распределения ожидаемого и наблюдаемого отклонений от нормального распределения для значений достоверности

Fig. 3. A) Single nucleotide polymorphism distribution across chromosomes in relation to significance level ($-\log_{10}(p)$) by the suggestive probability value (blue line, $p < 0,0001$) and Bonferroni criterion (red line, $p < 1.11 \times 10^{-5}$) for «Stillborn number» trait in landrace sows; B) Probability distribution quartile of expected and observed deviations from normal distribution for significance values

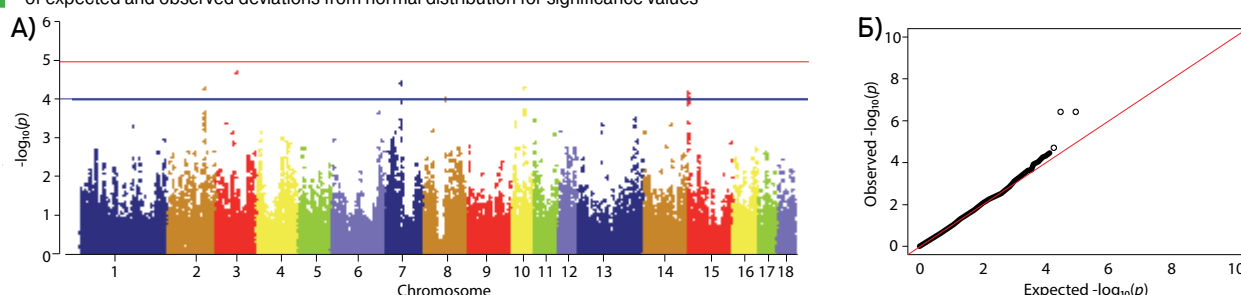


Рис. 4. А) Распределение однонуклеотидных мутаций по хромосомам в связи с уровнем достоверности ($-\log_{10}(p)$) по вероятностному суггестивному значению (синяя линия, $p < 0,0001$) и критерию Бонферрони (красная линия, $p < 1,11 \times 10^{-5}$) для показателя «мумии» свиноматок породы ландрас; Б) Квартиль вероятностного распределения ожидаемого и наблюдаемого отклонений от нормального распределения для значений достоверности

Fig. 4. A) Single nucleotide polymorphism distribution across chromosomes in relation to significance level ($-\log_{10}(p)$) by the suggestive probability value (blue line, $p < 0,0001$) and Bonferroni criterion (red line, $p < 1.11 \times 10^{-5}$) for «Mummies number» trait in landrace sows; B) Probability distribution quartile of expected and observed deviations from normal distribution for significance values

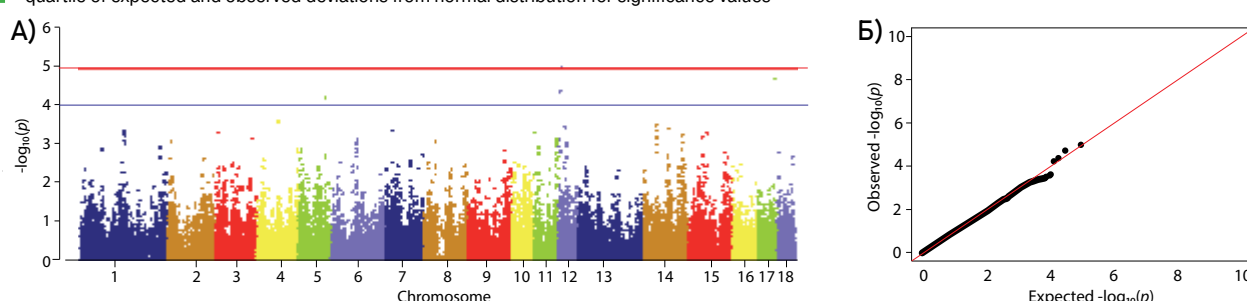


Рис. 5. Сетевое взаимодействие выявленных генов-кандидатов с кластеризацией kmeans (программа STRING): а) красные узлы — принадлежность гена к 1-му кластеру, б) зеленые — принадлежность гена ко 2-му кластеру (автор рис. — А.А. Белоус).

Примечание: пустые узлы — белки неизвестной трехмерной структуры, заполненные узлы — трехмерная структура известна, голубая линия — взаимодействие определено экспериментально, зеленая линия — соседние гены, красная линия — слияние генов. Пунктирная линия показывает ребра кластеров

Fig. 5. Network interaction of identified candidate genes with kmeans clustering (STRING program): а) red nodes — belonging of the gene to the 1st cluster, б) green nodes — belonging of the gene to the 2nd cluster (author of Fig. — A.A. Belous).

Note: empty nodes represent proteins with unknown 3D structure, filled nodes represent proteins with known 3D structure, blue line represents interactions from curated databases, purple line represents experimentally determined interactions, green line represents neighboring genes, red line represents gene fusion. Dotted lines indicate cluster edges

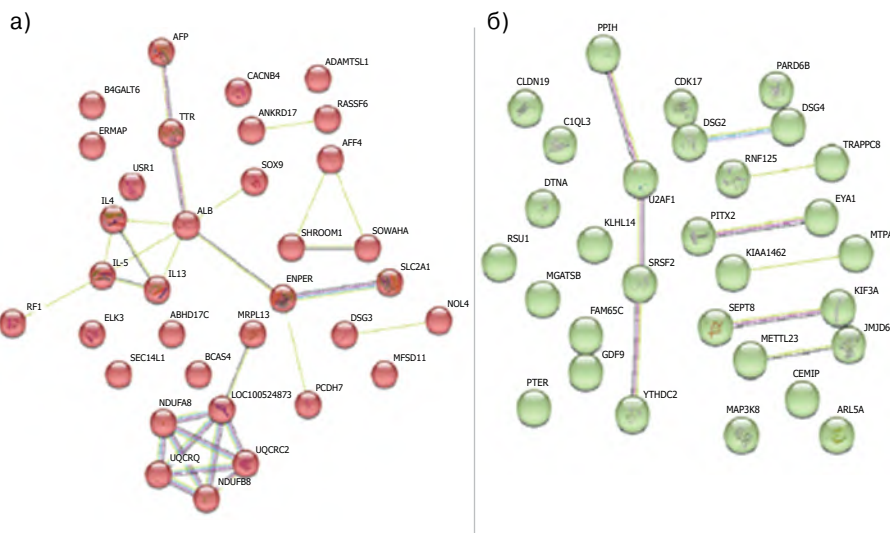


Таблица 1. Структурная аннотация генов-кандидатов по показателям воспроизводства свиноматок породы ландрас
Table 1. Structural annotation of candidate genes by reproduction traits in landrace sows

Chr	SNPПозиция	Ген-кандидатпротяженность	Признак	Chr	SNPПозиция	Ген-кандидатпротяженность	Признак					
1	ASGA000148217450296...17850296	SASH117306373...17511672	кол-во отнятых поросят	7	ASGA003393249365628...49765628	ARNT249259651...49450461	мертворожденные					
	H3GA0003575204704961...205104961	ADAMTSL1203936657...204942412			ABHD17C49540879...49599319							
	INRA0005810205151880...205551880	SH3GL2205081231...205285364	CEMIP49622539...49792543									
	H3GA0003605206067344...206467344	CNTLN205370499...205697786	мертворожденные	ALGA0049192111561621...111982056	PITX2111698757...111723298	мертворожденные						
		BNC2205925091...206372121		DIAS0002802111561621...111982056	ENPEP111748514...111858510							
2	ASGA0012145134868798...135289715	SEPTIN8135077170...135104471 SHROOM1135149046...135152494 GDF9135181089...135187026 UQCRCQ135186501...135188293 LEAP2135194448...135207534 AFF4135200076...135283675 IRF1134776129...134783801 IL5134832147...134835212 KIF3A134932615...135069377 IL13134972623...134975093 IL4134986817...134994365 SOWAHA135139272...135142884	кол-во отнятых поросят	8	MARC002174723539713...23939713	PCDH723459475...23873007 U223796273...23796430	кол-во отнятых поросят					
	ALGA0016247134868798...135289715	MARC008997969486920...69886920			ANKRD1769360649...69531286 ALB69531487...69721696 AFP69677690...69698864 AFM69706896...69728255	мертворожденные						
	ASGA0012143134868798...135289715	ALGA005895440724140...45428723	RASSF669771934...69831364		мертворожденные							
	ISU10000081134868798...135289715	ALGA005895440724140...45428723	MAP3K840713847...40742462 MTPAP40764396...40789061 JCAD40910548...40997071 RSU145079007...45289422 C1QL345359461...45368803 PTER45362928...45440215 SNORA7245113950...45114041					мертворожденные				
	ALGA0015367118026700...118426700	YTHDC2117897260...118092175	ALGA01157648315977...8715977	SOX98642158...8647315 SEC14L14441114...4489081 MGAT5B4655379...4730371 MFS14774678...4801456 SRSF24800624...4801675 METTL234804037...4808913 JMJD64809118...4818043 SCARNA164526637...4526824 ssc-mir-65164526751...4526825			мумии					
3	H3GA000981667207019...67607019	GCFC267547847...67593915 MRPL1967600842...67611441 U667582260...67582358	мертворожденные	15		ALGA008847834102...495580 MARC006836734102...495580			STAM2115404...168657 CACNB4186434...459856 ARL5A467995...498883	мертворожденные		
	4	ASGA001993464139694...64539694			EYA163970807...64328105	живорожденные			17		ALGA0095726511888496...52288496	PTPN152017130...52086736 RIPOR352088053...52162554 PARDB552195041...52213843 BCAS452239496...52307308
		5			ASGA009122486927613...87327613			CFAP5486792450...87102623 CDK1787179615...87295167 ELK387285238...87354208 DSG4115289859...115325854 DSG3115351925...115383743 DSG2115400243...115454340 TTR115496326...115503977 B4GALT6115524636...115593270 TRAPPC8115693119...115786648 RNF125115857721...115903677 RNF138115926774...115978724 MEP1B116015021...116049791 GAREM1116100372...116325133			мумии	
6	ASGA0089317115301657...116374952	DSG4115289859...115325854 DSG3115351925...115383743 DSG2115400243...115454340 TTR115496326...115503977 B4GALT6115524636...115593270 TRAPPC8115693119...115786648 RNF125115857721...115903677 RNF138115926774...115978724 MEP1B116015021...116049791 GAREM1116100372...116325133	живорожденные	17	ALGA0095726511888496...52288496	PTPN152017130...52086736 RIPOR352088053...52162554 PARDB552195041...52213843 BCAS452239496...52307308	мумии					

6 — по количеству отнятых поросят, 9 — по мертворожденным и 4 — по показателю количества мумифицированных плодов, расположенных на SSA1–SSA8, SSA12, SSA15 и SSA17 (на 11 из 18 SSA).

Обнаружены два SNP, выходящие за порог genomной достоверности по признаку «живорожденные», — ASGA0005590 и H3GA0003575, имеющие достоверность $p = 8.62 \times 10^{-6}$ and $p = 9.34 \times 10^{-6}$ соответственно. По признаку «мертворожденные» выявлено также два SNP — ALGA0049192 и DIAS0002802, порог достоверности которых $p = 4.14 \times 10^{-7}$.

По изучаемым показателям воспроизводства были выявлены 82 гена, представленных в таблице 1, на 12 из 18 SSA. Больше всего обнаружено генов на SSA6 (22 гена) на SSA2 (13 генов), наименьшее количество — на SSA4 (1 ген — EYA1).

Разделение генов-кандидатов произошло по двум кластерам со значительным анализом обогащения. В 1-й кластер (рис. 5а) вошли 34 гена-кандидата, функциональная аннотация по биологическому процессу выявила митохондриальный и сопряженный транспорт электронов, синтез АТФ, а также связывание жирных кислот и триптофана. Во 2-й кластер (рис. 5б) вошли 30 узлов с достоверностью обогащения $p = 0,00111$, связанных с ответом на бактериальную и вирусную инфекцию [10].

6 — по количеству отнятых поросят, 9 — по мертворожденным и 4 — по показателю количества мумифицированных плодов, расположенных на SSA1–SSA8, SSA12, SSA15 и SSA17 (на 11 из 18 SSA).

Обнаружены два SNP, выходящие за порог полногеномной достоверности по признаку «живорожденные», — ASGA0005590 и H3GA0003575, имеющие достоверность $p = 8.62 \times 10^{-6}$ and $p = 9.34 \times 10^{-6}$ соответственно. По признаку «мертворожденные» выявлено также два SNP — ALGA0049192 и DIAS0002802, порог достоверности которых $p = 4.14 \times 10^{-7}$.

По изучаемым показателям воспроизводства были выявлены 82 гена, представленных в таблице 1, на 12 из 18 SSA. Больше всего обнаружено генов на SSA6 (22 гена) на SSA2 (13 генов), наименьшее количество — на SSA4 (1 ген — *EYA1*).

Разделение генов-кандидатов произошло по двум кластерам со значительным анализом обогащения. В 1-й кластер (рис. 5а) вошли 34 гена-кандидата, функциональная аннотация по биологическому процессу выявила митохондриальный и сопряженный транспорт электронов, синтез АТФ, а также связывание жирных кислот и триптофана. Во 2-й кластер (рис. 5б) вошли 30 узлов с достоверностью обогащения $p = 0,00111$, связанных с ответом на бактериальную и вирусную инфекцию [10].

Таблица 2. Результаты функциональной аннотации генов-кандидатов

Table 2. Functional annotation of candidate genes

Chr	Ген	Кластер	Биологическая функция (Sus scrofa)
2	<i>AFF4</i>	1	Развитие сперматид
	<i>IL13</i>	1	Реакция на воспалительный процесс, иммунный ответ
	<i>IL4</i>	1	Отвечает за иммунные процессы в организме
	<i>IRF1</i>	1	Процесс и регуляция иммунного ответа, защитный ответ на вирус
	<i>SHROOM1</i>	1	Участствует в образовании эмбрионов
	<i>IL-5</i>	1	Участствует в индукции аллергического воспаления при астме
	<i>UQCRCQ</i>	1	Сокращение сердечной мышцы
3	<i>YTHDC2</i>	2	Ответ на некроз опухоли
	<i>KIF3A</i>	2	Участствует в пролиферации клеток, стероидогенезе яичников и оплодотворении яйцеклеток
3	<i>MRPL13</i>	1	Участствует в прогнозировании образования раковых клеток молочной железы
4	<i>EYA1</i>	2	Развитие поперечно-полосатой мышечной ткани, морфогенез аорты, морфогенез уха, морфогенез наружного уха, морфогенез среднего уха, регуляция дифференцировки нейронов, морфогенез эмбриональной скелетной системы, развитие анатомической структуры, развитие глоточной системы, морфогенез слуховых пузырьков
	<i>TTR</i>	1	Связан с признаком роста
	<i>ENPEP</i>	1	Ангиогенез, регуляция системного артериального давления
	<i>NOL4</i>	1	Связан с отложением жира в туше
	<i>PCDH7</i>	1	Экспрессируется в первичных эпителиальных клетках толстой кишки
	<i>DSG3</i>	1	Связан с цитозольными метаболическими процессами
	<i>DSG2</i>	2	Клеточная адгезия с развитием и поддержанием тканей
	<i>DSG4</i>	2	Кодирует единственный десмоглеин, который экспрессируется в средней коре волосного стержня
	<i>PPIH</i>	2	Отвечает за возраст полового созревания
	<i>RNF125</i>	2	Является негативным регулятором сигнального пути RIG-1-подобного рецептора. Рецептор, подобный RIG-1, является известным рецептором распознавания РНК-вирусов
6	<i>TRAPPC8</i>	2	Мутация вызывает постнатальную умственную отсталость с микроцефалией
	<i>ENPEP</i>	1	Участствует в катаболическом пути ренин-ангиотензиновой системы с образованием ангиотензина III, который участвует в регуляции артериального давления и формировании кровеносных сосудов
	<i>RASSF6</i>	1	Экспрессируется в жировой ткани и связан с ожирением
	<i>PCDH7</i>	1	Связан с содержанием внутримышечного жира
	<i>ALB</i>	1	Ген альбумина, который связан с доминантным белым окрасом
	<i>AFP</i>	1	Овуляция из фолликула яичника, метаболический процесс прогестерона
	<i>ANKRD17</i>	1	Строение кровеносных сосудов, защитный ответ на бактерии, врожденный иммунитет
	<i>PITX2</i>	2	Отвечает за размеры тела и качественный состав туши
	<i>KIAA1462</i>	2	Связан с ростом и упитанностью свиней
	<i>MTPAP</i>	2	Разные генотипы значимо связаны с сочностью мяса
12	<i>JMJD6</i>	2	Развитие почек, развитие сердца, развитие эритроцитов, развитие сетчатки в камерном глазу
	<i>SOX9</i>	1	Развитие скелетной системы, уплотнение хряща, ветвление, участвующее в морфогенезе зачатка мочеточника, развитие волосного фолликула, развитие сердечного клапана, морфогенез сердечного клапана, морфогенез аортального клапана, формирование сердечного клапана, сперматогенез, развитие сердца, развитие молочной железы, формирование зачатка конечности, развитие хряща бронхов, развитие хрящей трахеи
	<i>METTL23</i>	2	Вовлечен в расстройство нервной системы
	<i>SRSF2</i>	2	Мутации, влияющие на фактор сплайсинга SRSF2, непосредственно нарушают гемопозитическую дифференцировку <i>in vivo</i> и влияют на миелодиспластический синдром
	<i>U2AF1</i>	2	Является мишенью рекуррентных мутаций при различных гематопозитических злокачественных новообразованиях

Были идентифицированы гены-кандидаты, связанные с воспроизводительными признаками у свиноматок, используя данные анализа полногеномных ассоциаций (табл. 2). По результатам экспериментальных исследований были выявлены 35 генов-кандидатов, по функциональной принадлежности отнесенных к двум кластерам, из них 20 отнесены к 1-му кластеру, 15 — ко 2-му. К 1-му кластеру были отнесены гены *AFF4*, *IL13*, *IL4*, *IRF1*, *SHROOM1*, *IL-5*, *UQCRCQ* (SSA2), *MRPL13* (SSA3), *TTR*, *ENPEP*, *NOL4*, *PCDH7*, *DSG3* (SSA6), *RASSF6*, *ALB*, *AFP*, *ANKRD17* (SSA8) и *SOX9* (SSA12), общая биологическая функция — митохондриальный и сопряженный транспорт электронов, синтез АТФ, а также связывание жирных кислот и триптофана.

Ген *AFF4* (SSA2) (по исследованиям Lin Chengqi [11]) может связывать элонгацию транскрипции с лейкемией. Гены *IL-4*, рецептор *IL-4* (*IL4R*), *IL-13* и *IL-5* являются важными иммунными метками и могут влиять на течение различных заболеваний [12, 13]. В исследовании Y. Liu [14] ген *IRF1* был выбран в качестве гена-кандидата для оценки влияния на характеристики свинных цитокинов в сыворотке крови. Анализ был проведен на трех породах свиней, включая крупную белую, ландрас и черную свинью сонля — одну из китайских пород. Результаты показали, что SNP гена *IRF1* оказывал высокозначимое влияние на уровень IFN- γ (20–35-й день) в сыворотке ($p = 0,0001$, $p = 0,0001$). Ген *SHROOM1* принадлежит к семейству SHROOM и в основном участвует в сборке массивов микротрубочек во время удлинения, взаимодействует с F-актином, чтобы обеспечить развитие нейроэпителиальных клеток и регулирует распределение γ -тубулина и архитектуру микротрубочек во время элонгации клеток, а также изменение формы эпителиальных клеток [15].

Исследования Kai Xing [16] на свиньях породы ландрас по признакам, связанным с отложением жира, выявили, что ген *UQCRCQ* по функциональной аннотации биологической функции отвечает за сокращение сердечной мышцы. Brittney N. Keel [17] в своих исследованиях выявил, что тот же ген был идентифицирован как связанный с приростом массы животных. Данный ген имел одинаковое направление экспрессии во всех пяти органах животных (более низкое количество транскриптов с более высоким приростом). Также он участвует в производстве митохондриальной энергии, в ранее проведенных исследованиях был связан с эффективностью корма. Так, Kong *et al.* [18] выявили более высокое содержание транскриптов гена *UQCRCQ* в ткани рубца особей с отрицательным значением прогнозируемого остаточного потребления корма (RFI). Результаты исследований Cai Miaomiao [19] показали, что экспрессия гена *MRPL13* в тканях рака молочной железы была значительно выше, чем в нормальных тканях.

Десмоглеин 3 (*DSG3*), еще один ген-кандидат проводимости, был расположен в 0,1 Мб от значимого SNP — DRGA0006706, гена, кодирующего белок, аннотации гена которого указывают на то, что он связан с цитозольными метаболическими процессами [20] и связыванием ионов кальция [21]. Ген *TTR* связан с признаками роста у человека и мыши [22]. Глутамиламинопептидаза (*ENPEP*) является членом семейства эндопептидаз M1, которые представляют собой цинксодержащие эндопептидазы интегральной мембраны II типа млекопитающих. Ген *ENPEP* участвует в катаболическом пути ренин-ангиотензиновой системы с образованием ангиотензина III, который участвует в регуляции артериального давления и формировании кровеносных

сосудов [23]. В исследованиях Xiaoping Li (2011) ген *NOL4* относится к упитанности свиней [24]. Ген *PCDH7* (по исследованиям Antonio Reverter [25]) дифференциально экспрессировался в первичных эпителиальных клетках толстой кишки человека. Исследования Fang Zih-Hua [26] на популяции крупного рогатого скота швицкой породы обнаружили, что ген *RASSF6* отвечает за телосложение животного. Исследования Maria Johansson [27] показали, что ген доминантного белого окраса тесно связан с генами альбумина (*ALB*) на *SSA8*. Нетипичный фенотип с пятнами белого окраса наблюдался среди *F1*- и *F2*-животных. Специфическая экспрессия гена *AFP* цитозиндезаминазы в печени помогает при ее трансплантации [28]. Экспрессия гена *ANKRD17* играет роль в управлении пролиферацией клеток во время регенерации тканей, а также при формировании нескольких типов опухолей [29].

В исследованиях B. Bertram (2015) ген *SOX9* (*SSA12*) является важным регулятором полового и скелетного развития и экспрессируется в различных эмбриональных тканях, а также у взрослых особей [30]. Monika Stachowiak и др. (2017) выявили, что фрагмент хромосомы у данного гена может приводить к тестикулярному XX-расстройству полового развития (XX DSD, SRY-negative), вызывающему бесплодие, которое довольно часто диагностируется в популяциях свиней [31]. Данное заболевание может повлиять на качество туши (*boar taint*) из-за наличия тестикулярной ткани у животных с неопределенными наружными гениталиями самки.

Ко 2-му кластеру относятся гены *YTHDC2*, *KIF3A* (*SSA2*), *EYA1* (*SSA4*), *DSG2*, *DSG4*, *PPIH*, *RNF125*, *TRAPPC8* (*SSA4*), *PITX2* (*SSA8*), *KIAA1462*, *MTPAP*, *JMJD6* (*SSA10*), *METTL23*, *SRSF2* и *U2AF1* (*SSA12*).

Phillip J. Hsu [32] в своих исследованиях сообщает, что ген *YTHDC2* повышает эффективность трансляции своих мишеней, а также снижает их количество в мРНК. Мыши с нокаутом *YTHDC2* бесплодны. Яички у самцов (а у самок — яичники) значительно меньше, чем у однопометников. Зародышевые клетки мышей с нокаутом *YTHDC2* не развиваются дальше стадии зиготы, соответственно, данный ген активируется в семенниках с началом мейоза. Таким образом, ген *YTHDC2* является m⁶A-связывающим белком, который играет важную роль во время сперматогенеза. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене *KIF3A* (кодирующем члена семейства кинезинов 3A) связаны с атопическим дерматитом и хроническим воспалительным заболеванием кожи людей [33].

Следующий ген — *EYA1* (*SSA4*) — отвечает за развитие поперечно-полосатой мышечной ткани, морфогенез аорты, морфогенез уха, морфогенез наружного уха, морфогенез среднего уха, регуляцию дифференцировки нейронов, морфогенез эмбриональной скелетной системы, слуховых пузырьков, развитие анатомической структуры и глоточной системы. Так, проведенные исследования Ming Qin *et al.* (2019) между тремя породами свиней выявили, что ген *EYA1* отвечает за развитие поперечно-полосатой мышечной ткани [34]. Исследования Suad Hamdan Almasoudi (2021) выявили важность данного гена в эмбриональном периоде развития организма [35], в исследованиях Jan Berghöfer (2022) *EYA1* был идентифицирован как еще один интересный кандидат на развитие наружного уха у вислоухих свиней [36]. В более ранних исследованиях ген *EYA1* играл роль в развитии уха у мышей и связан с бранхио-ото-ренальным (БОР) синдромом у людей, аутосомно-доминантным дефектом раннего развития, характеризующимся

различными комбинациями бронхиального, наружного, среднего и внутреннего уха и почечных аномалий.

Ген *Desmoglein 2* (*DSG2*) более выражен в процессе анатомического развития и прогнозируется у животных с пупочной грыжей. Более того, ген *DSG2* экспрессируется во многих тканях и участвует в связывании кальция и клеточной адгезии [37]. Мутация гена *DSG4* может привести к истончению и атрофии волосных фолликулов и стержней волос, которые часто скручиваются внутри кожи из-за их неспособности проникать в эпидермис [38]. Ген *PPIH* отвечает за возраст полового созревания [39]. За среднесуточный прирост у свиней (по исследованиям Jenelle R. Dunkelberger [40]) выявлен ген-кандидат белка безымянного пальца 125 (*RNF125*), который является негативным регулятором сигнального пути RIG-1-подобного рецептора.

Ген *TRAPPC8* участвует в везикулярном транспорте у млекопитающих [41]. Некоторые исследования показали, что полиморфизм гена *PITX2* связан с качеством свинины [42, 43]. Ген *KIAA1462* расположен на *SSA10*, идентифицирован в областях QTL и содержит SNP, связанные с отложением жира у свиней [44].

Ген *MTPAP* (митохондриальная поли(А) полимераз), также называемый *PAPD1* (или *TUTase1*), представляет собой кодируемую ядром митохондриальную полимеразу, которая необходима для полиаденилирования и стабилизации мРНК митохондрий млекопитающих. Факторы транскрипции C/EBP β повышают экспрессию гена *MTPAP* путем анализа серии репортерных конструкций промотора *MTPAP* с использованием системы анализа с двойной люциферазой. Данная ситуация указывает на то, что ген *MTPAP* может играть критическую роль в регуляции отложения жира, что обеспечивает важную основу для дальнейшего понимания регуляции и функции гена *MTPAP* у свиней [45].

Белок 6, содержащий домен *Jumonji* (ген *JMJD6*), представляет собой негемовую Fe(II) 2-оксоглутарат (2OG)-зависимую оксигеназу с активностью аргининдеметилазы и лизилгидроксилазы. Он связан с различными патологическими процессами (в частности, в онкогенезе и вирусологических взаимодействиях) [46]. Метилтрансферазоподобный 23 (*METTL23*) имеет отдаленную гомологию с протеин-аргининметилтрансферазами и катализирует асимметричное диметилирование гистона H3R17 в мышечных ооцитах. Исследование Pan Yang [47] на людях впервые описывает связь гена *METTL23* с глаукомой глаз.

GO-анализ гена *SRSF2* выявил важные физиологические функции клеток, такие как негативная регуляция апоптотического процесса и позитивная регуляция процесса катаболизма белка. Выявлено, что он тесно связан с типичными функциями каждой ткани. Например, нейропептидный сигнальный путь был выделен в головном мозге, сокращение миокарда — в сердце, а развитие скелетных мышц и сокращение — в мышечной ткани [48].

Theresa Okeyo-Owuor и др. [49] обнаружили в данных секвенирования РНК доказательства сниженной аффинности (термодинамическая характеристика) гена *U2AF1* (*S34F*) к уридину (по сравнению с цитидином) в положении e3 непосредственно перед акцепторным сайтом сплайсинга и подтвердили этот вывод с помощью анализов аффинного связывания. Эти данные свидетельствуют о том, что мутация *S34F* изменяет функцию гена *U2AF1* в контексте специфических последовательностей РНК, что приводит к aberrантному альтернативному сплайсингу генов-мишеней, некоторые из

которых могут иметь отношение к патогенезу миелодиспластического синдрома *de novo* (МДС).

Выводы/Conclusion

По результатам функциональной аннотации были выявлены 35 генов-кандидатов, из них 20 относятся к 1-му кластеру, 15 — ко 2-му. Многие выявленные гены имеют самостоятельную структуру, отвечают за злокачественные новообразования, доминантный окрас белого волосяного покрова, хозяйственно полезные признаки и качество мяса (например, влияние разных генотипов на сочность мяса). Так, ген *AFF4* (SSA2) отвечает за более качественное развитие сперматид, влияя, таким образом, на оплодотворяемость и выход приплода. Гены *IL13*, *IL4*, *IRF1* (SSA2) отвечают за иммунную систему в организме. Гены *UQCRCQ* (SSA2), *JMJD6*, *SOX9* (SSA12) участвуют в развитии и функционале сердца, при этом ген *SOX9* также отвечает за развитие скелетной системы, развитие волосяного фолликула, молочной железы и хрящей. За прогнозирование опухолей и раковых образований всевозможной физиологии

соответствуют гены *YTHDC2* (SSA2), *MRPL13* (SSA3), *SRSF2* и *U2AF1* (SSA12). Гены, связанные с жировой тканью, — *NOL4* (SSA6), *RASSF6*, *PCDH7* (SSA8), с ростом и упитанностью — *TTR* (SSA6) и *KIAA1462* (SSA10). Остальные гены-кандидаты отвечают за такие функции, как оплодотворение яйцеклеток (*KIF3A*, SSA2), развитие поперечно-полосатой мышечной ткани, морфогенез аорты, морфогенез уха, морфогенез наружного уха, морфогенез среднего уха, регуляция дифференцировки нейронов, морфогенез эмбриональной скелетной системы, развитие анатомической структуры, развитие глоточной системы, морфогенез слуховых пузырьков (*EYA1*, SSA4), возраст полового созревания (*PPIH*, SSA2), доминантный белый окрас (*ALB*, SSA8), строение нервной системы (*METTL23*, SSA12).

Приведенные данные по каждому выявленному гену-кандидату, их биологической направленности и экспрессии позволяют в дальнейшем провести массовый скрининг по свиньям исследуемой породы и дадут возможность включения их мутаций в генетический анализ вида.

Все авторы несут ответственность за свою работу и представленные данные.

Все авторы внесли равный вклад в эту научную работу. Авторы в равной степени участвовали в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

All authors bear responsibility for the work and presented data.

All authors have made an equal contribution to this scientific work. The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism. The authors declare no conflict of interest.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-76-10038).

FUNDING

The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 21-76-10038).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Teng G., Yu Q. Pig behavior research and its application in breeding-landrace pigs as an example. *Biomedical Research*. 2017; 28 (Spec. Iss.): 111–117.
2. Alam M., Chang H.-K., Lee S.-S., Choi T.-J. Genetic analysis of major production and reproduction traits of Korean Duroc, Landrace and Yorkshire pigs. *Animals*. 2021; 11(5): 1321. <https://doi.org/10.3390/ani11051321>
3. Sato S. *et al.* SNP- and haplotype-based genome-wide association studies for growth, carcass, and meat quality traits in a Duroc multigenerational population. *BMC Genetics*. 2016; 17: 60. <https://doi.org/10.1186/s12863-016-0368-3>
4. Sevón-Aimonen M.-L., Uimari P. Heritability of sow longevity and lifetime prolificacy in Finnish Yorkshire and Landrace pigs. *Agricultural and Food Science*. 2013; 22(3): 325–330. <https://doi.org/10.23986/afsci.7991>
5. Ogawa S., Kimata M., Ishii K., Uemoto Y., Satoh M. Genetic analysis for sow stayability at different parities in purebred Landrace and Large White pigs. *Animal Science Journal*. 2021; 92(1): e13599. <https://doi.org/10.1111/asj.13599>
6. Wu P. *et al.* Single step genome-wide association studies based on genotyping by sequence data reveals novel loci for the litter traits of domestic pigs. *Genomics*. 2018; 110(3): 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2017.09.009>
7. Sell-Kubiak E., Dobrzanski J., Derks M.F.L., Lopes M.S., Szwaczkowski T. Meta-analysis of SNPs determining litter traits in pigs. *Genes*. 2022; 13(10): 1730. <https://doi.org/10.3390/genes13101730>
8. Guo X., Su G., Christensen O.F., Janss L., Lund M.S. Genome-wide association analyses using a Bayesian approach for litter size and piglet mortality in Danish Landrace and Yorkshire pigs. *BMC Genomics*. 2016; 17: 468. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2806-z>
9. An S.M. *et al.* Effect of single nucleotide polymorphisms in *IGFBP2* and *IGFBP3* genes on litter size traits in Berkshire pigs. *Animal Biotechnology*. 2018; 29(4): 301–308. <https://doi.org/10.1080/10495398.2017.1395345>
10. Fabbri M.C. *et al.* Identification of candidate genes associated with bacterial and viral infections in wild boars hunted in Tuscany (Italy). *Scientific Reports*. 2022; 12: 8145. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12353-8>
11. Lin C. *et al.* AFF4, a component of the ELL/P-TEFb elongation complex and a shared subunit of MLL chimeras, can link transcription elongation to leukemia. *Molecular Cell*. 2010; 37(3): 429–437. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.01.026>
12. Wang M. *et al.* Associations of *IL-4*, *IL-4R*, and *IL-13* gene polymorphisms in coal workers' pneumoconiosis in China: a case-control study. *PLoS ONE*. 2011; 6(8): e22624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022624>
13. Dawson H.D. *et al.* Molecular and metabolomic changes in the proximal colon of pigs infected with *Trichuris suis*. *Scientific Reports*. 2020; 10: 12853. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69462-5>

REFERENCES

1. Teng G., Yu Q. Pig behavior research and its application in breeding-landrace pigs as an example. *Biomedical Research*. 2017; 28 (Spec. Iss.): 111–117.
2. Alam M., Chang H.-K., Lee S.-S., Choi T.-J. Genetic analysis of major production and reproduction traits of Korean Duroc, Landrace and Yorkshire pigs. *Animals*. 2021; 11(5): 1321. <https://doi.org/10.3390/ani11051321>
3. Sato S. *et al.* SNP- and haplotype-based genome-wide association studies for growth, carcass, and meat quality traits in a Duroc multigenerational population. *BMC Genetics*. 2016; 17: 60. <https://doi.org/10.1186/s12863-016-0368-3>
4. Sevón-Aimonen M.-L., Uimari P. Heritability of sow longevity and lifetime prolificacy in Finnish Yorkshire and Landrace pigs. *Agricultural and Food Science*. 2013; 22(3): 325–330. <https://doi.org/10.23986/afsci.7991>
5. Ogawa S., Kimata M., Ishii K., Uemoto Y., Satoh M. Genetic analysis for sow stayability at different parities in purebred Landrace and Large White pigs. *Animal Science Journal*. 2021; 92(1): e13599. <https://doi.org/10.1111/asj.13599>
6. Wu P. *et al.* Single step genome-wide association studies based on genotyping by sequence data reveals novel loci for the litter traits of domestic pigs. *Genomics*. 2018; 110(3): 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2017.09.009>
7. Sell-Kubiak E., Dobrzanski J., Derks M.F.L., Lopes M.S., Szwaczkowski T. Meta-analysis of SNPs determining litter traits in pigs. *Genes*. 2022; 13(10): 1730. <https://doi.org/10.3390/genes13101730>
8. Guo X., Su G., Christensen O.F., Janss L., Lund M.S. Genome-wide association analyses using a Bayesian approach for litter size and piglet mortality in Danish Landrace and Yorkshire pigs. *BMC Genomics*. 2016; 17: 468. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2806-z>
9. An S.M. *et al.* Effect of single nucleotide polymorphisms in *IGFBP2* and *IGFBP3* genes on litter size traits in Berkshire pigs. *Animal Biotechnology*. 2018; 29(4): 301–308. <https://doi.org/10.1080/10495398.2017.1395345>
10. Fabbri M.C. *et al.* Identification of candidate genes associated with bacterial and viral infections in wild boars hunted in Tuscany (Italy). *Scientific Reports*. 2022; 12: 8145. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12353-8>
11. Lin C. *et al.* AFF4, a component of the ELL/P-TEFb elongation complex and a shared subunit of MLL chimeras, can link transcription elongation to leukemia. *Molecular Cell*. 2010; 37(3): 429–437. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.01.026>
12. Wang M. *et al.* Associations of *IL-4*, *IL-4R*, and *IL-13* gene polymorphisms in coal workers' pneumoconiosis in China: a case-control study. *PLoS ONE*. 2011; 6(8): e22624. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022624>
13. Dawson H.D. *et al.* Molecular and metabolomic changes in the proximal colon of pigs infected with *Trichuris suis*. *Scientific Reports*. 2020; 10: 12853. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69462-5>

14. Liu Y. *et al.* Effect of single nucleotide polymorphism of IRF1 gene on cytokine traits in three pig breeds. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2010; 9(18): 2346–2350. <https://doi.org/10.3923/javaa.2010.2346.2350>
15. Zhao Z. *et al.* Suppression of *SHROOM1* improves in vitro and in vivo gene integration by promoting homology-directed repair. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(16): 5821. <https://doi.org/10.3390/ijms21165821>
16. Xing K. *et al.* Identification of genes for controlling swine adipose deposition by integrating transcriptome, whole-genome resequencing, and quantitative trait loci data. *Scientific Reports*. 2016; 6: 23219. <https://doi.org/10.1038/srep23219>
17. Keel B.N. *et al.* RNA-Seq Meta-analysis identifies genes in skeletal muscle associated with gain and intake across a multi-season study of crossbred beef steers. *BMC Genomics*. 2018; 19: 430. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4769-8>
18. Kong R.S.G., Liang G., Chen Y., Stothard P., Guan L.L. Transcriptome profiling of the rumen epithelium of beef cattle differing in residual feed intake. *BMC Genomics*. 2016; 17: 592. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2935-4>
19. Cai M., Li H., Chen R., Zhou X. MRPL13 promotes tumor cell proliferation, migration and EMT process in breast cancer through the PI3K-AKT-mTOR pathway. *Cancer Management and Research*. 2021; 13: 2009–2024. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S296038>
20. Drag M.H., Kogelman L.J.A., Maribo H., Meinert L., Thomsen P.D., Kadarmideen H.N. Characterization of eQTLs associated with androstene by RNA sequencing in porcine testis. *Physiological Genomics*. 2019; 51(10): 488–499. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00125.2018>
21. Gaudet P., Livstone M.S., Lewis S.E., Thomas P.D. Phylogenetic-based propagation of functional annotations within the Gene Ontology consortium. *Briefings in Bioinformatics*. 2011; 12(5): 449–462. <https://doi.org/10.1093/bib/bbr042>
22. Tang Z. *et al.* Genome-wide association study reveals candidate genes for growth relevant traits in pigs. *Frontiers in Genetics* 2019; 10: 302. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00302>
23. Holmes R.S., Spradling-Reeves K.D., Cox L.A. Mammalian glutamyl aminopeptidase genes (ENPEP) and proteins: Comparative studies of a major contributor to arterial hypertension. *Journal of data mining in genomics & proteomics*. 2017; 8(2): 2. <https://doi.org/10.4172/2153-0602.1000211>
24. Li X. *et al.* Analyses of porcine public SNPs in coding-gene regions by resequencing and phenotypic association studies. *Molecular Biology Reports*. 2011; 38(7): 3805–3820. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0496-1>
25. Reverter A. *et al.* A gene co-association network regulating gut microbial communities in a Duroc pig population. *Microbiome*. 2021; 9: 52. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00994-8>
26. Fang Z.-H., Pausch H. Multi-trait meta-analyses reveal 25 quantitative trait loci for economically important traits in Brown Swiss cattle. *BMC Genomics*. 2019; 20: 695. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6066-6>
27. Johansson M. *et al.* The gene for dominant white color in the pig is closely linked to ALB and PDGFRA on chromosome 8. *Genomics*. 1992; 14(4): 965–969. [https://doi.org/10.1016/S0888-7543\(05\)80118-1](https://doi.org/10.1016/S0888-7543(05)80118-1)
28. Whyte J.J., Prather R.S. Genetic modifications of pigs for medicine and agriculture. *Molecular Reproduction and Development*. 2011; 78(10–11): 879–891. <https://doi.org/10.1002/mrd.21333>
29. Sidor C., Borreguero-Munoz N., Fletcher G.C., Elbediwy A., Guillermin O., Thompson B.J. Mask family proteins ANKHD1 and ANKRD17 regulate YAP nuclear import and stability. *Elife*. 2019; 8: e48601. <https://doi.org/10.7554/eLife.48601>
30. Brenig B., Duan Y., Xing Y., Ding N., Huang L., Schütz E. Porcine SOX9 gene expression is influenced by an 18bp indel in the 5'-untranslated region. *PLoS ONE*. 2015; 10(10): e0139583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139583>
31. Stachowiak M. *et al.* Polymorphisms in the SOX9 region and testicular disorder of sex development (38, XX; SRY-negative) in pigs. *Livestock Science*. 2017; 203: 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2017.07.002>
32. Hsu P.J. *et al.* Ythdc2 is an N⁶-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis. *Cell Research*. 2017; 27(9): 1115–1127. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.99>
33. Stevens M.L. *et al.* Disease-associated KIF3A variants alter gene methylation and expression impacting skin barrier and atopic dermatitis risk. *Nature Communications*. 2020; 11: 4092. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17895-x>
34. Qin M., Li C., Li Z., Chen W., Zeng Y. Genetic diversities and differentially selected regions between Shandong indigenous pig breeds and western pig breeds. *Frontiers in Genetics*. 2020; 10: 1351. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01351>
35. Almasoudi S.H., Schlosser G. Eya1 protein distribution during embryonic development of *Xenopus laevis*. *Gene Expression Patterns*. 2021; 42: 119213. <https://doi.org/10.1016/j.gexp.2021.119213>
36. Berghöfer J., Khavah N., Mundlos S., Metzger J. Simultaneous testing of rule- and model-based approaches for runs of homozygosity detection opens up a window into genomic footprints of selection in pigs. *BMC Genomics*. 2022; 23: 564. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08801-4>
37. Souza M.R. *et al.* Transcriptome analysis identifies genes involved with the development of umbilical hernias in pigs. *PLoS ONE*. 2020; 15(5): e0232542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232542>
38. Tian M. *et al.* Transcriptome analysis reveals genes contributed to Min pig villi hair follicle in different seasons. *Veterinary Sciences*. 2022; 9(11): 639. <https://doi.org/10.3390/vetsci9110639>
39. Diao S.-q. *et al.* Exploring the genetic features and signatures of selection in South China indigenous pigs. *Journal of Integrative Agriculture*. 2021; 20(5): 1359–1371. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(20\)63260-9](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(20)63260-9)
40. Dunkelberger J.R. *et al.* Genomic regions associated with host response to porcine reproductive and respiratory syndrome vaccination and co-infection in nursery pigs. *BMC Genomics*. 2017; 18: 865. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4182-8>
41. Liu Y. *et al.* Effect of single nucleotide polymorphism of IRF1 gene on cytokine traits in three pig breeds. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2010; 9(18): 2346–2350. <https://doi.org/10.3923/javaa.2010.2346.2350>
42. Zhao Z. *et al.* Suppression of *SHROOM1* improves in vitro and in vivo gene integration by promoting homology-directed repair. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(16): 5821. <https://doi.org/10.3390/ijms21165821>
43. Xing K. *et al.* Identification of genes for controlling swine adipose deposition by integrating transcriptome, whole-genome resequencing, and quantitative trait loci data. *Scientific Reports*. 2016; 6: 23219. <https://doi.org/10.1038/srep23219>
44. Keel B.N. *et al.* RNA-Seq Meta-analysis identifies genes in skeletal muscle associated with gain and intake across a multi-season study of crossbred beef steers. *BMC Genomics*. 2018; 19: 430. <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4769-8>
45. Kong R.S.G., Liang G., Chen Y., Stothard P., Guan L.L. Transcriptome profiling of the rumen epithelium of beef cattle differing in residual feed intake. *BMC Genomics*. 2016; 17: 592. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2935-4>
46. Cai M., Li H., Chen R., Zhou X. MRPL13 promotes tumor cell proliferation, migration and EMT process in breast cancer through the PI3K-AKT-mTOR pathway. *Cancer Management and Research*. 2021; 13: 2009–2024. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S296038>
47. Drag M.H., Kogelman L.J.A., Maribo H., Meinert L., Thomsen P.D., Kadarmideen H.N. Characterization of eQTLs associated with androstene by RNA sequencing in porcine testis. *Physiological Genomics*. 2019; 51(10): 488–499. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00125.2018>
48. Gaudet P., Livstone M.S., Lewis S.E., Thomas P.D. Phylogenetic-based propagation of functional annotations within the Gene Ontology consortium. *Briefings in Bioinformatics*. 2011; 12(5): 449–462. <https://doi.org/10.1093/bib/bbr042>
49. Tang Z. *et al.* Genome-wide association study reveals candidate genes for growth relevant traits in pigs. *Frontiers in Genetics* 2019; 10: 302. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00302>
50. Holmes R.S., Spradling-Reeves K.D., Cox L.A. Mammalian glutamyl aminopeptidase genes (ENPEP) and proteins: Comparative studies of a major contributor to arterial hypertension. *Journal of data mining in genomics & proteomics*. 2017; 8(2): 2. <https://doi.org/10.4172/2153-0602.1000211>
51. Li X. *et al.* Analyses of porcine public SNPs in coding-gene regions by resequencing and phenotypic association studies. *Molecular Biology Reports*. 2011; 38(7): 3805–3820. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0496-1>
52. Reverter A. *et al.* A gene co-association network regulating gut microbial communities in a Duroc pig population. *Microbiome*. 2021; 9: 52. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00994-8>
53. Fang Z.-H., Pausch H. Multi-trait meta-analyses reveal 25 quantitative trait loci for economically important traits in Brown Swiss cattle. *BMC Genomics*. 2019; 20: 695. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6066-6>
54. Johansson M. *et al.* The gene for dominant white color in the pig is closely linked to ALB and PDGFRA on chromosome 8. *Genomics*. 1992; 14(4): 965–969. [https://doi.org/10.1016/S0888-7543\(05\)80118-1](https://doi.org/10.1016/S0888-7543(05)80118-1)
55. Whyte J.J., Prather R.S. Genetic modifications of pigs for medicine and agriculture. *Molecular Reproduction and Development*. 2011; 78(10–11): 879–891. <https://doi.org/10.1002/mrd.21333>
56. Sidor C., Borreguero-Munoz N., Fletcher G.C., Elbediwy A., Guillermin O., Thompson B.J. Mask family proteins ANKHD1 and ANKRD17 regulate YAP nuclear import and stability. *Elife*. 2019; 8: e48601. <https://doi.org/10.7554/eLife.48601>
57. Brenig B., Duan Y., Xing Y., Ding N., Huang L., Schütz E. Porcine SOX9 gene expression is influenced by an 18bp indel in the 5'-untranslated region. *PLoS ONE*. 2015; 10(10): e0139583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139583>
58. Stachowiak M. *et al.* Polymorphisms in the SOX9 region and testicular disorder of sex development (38, XX; SRY-negative) in pigs. *Livestock Science*. 2017; 203: 48–53. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2017.07.002>
59. Hsu P.J. *et al.* Ythdc2 is an N⁶-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis. *Cell Research*. 2017; 27(9): 1115–1127. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.99>
60. Stevens M.L. *et al.* Disease-associated KIF3A variants alter gene methylation and expression impacting skin barrier and atopic dermatitis risk. *Nature Communications*. 2020; 11: 4092. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17895-x>
61. Qin M., Li C., Li Z., Chen W., Zeng Y. Genetic diversities and differentially selected regions between Shandong indigenous pig breeds and western pig breeds. *Frontiers in Genetics*. 2020; 10: 1351. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01351>
62. Almasoudi S.H., Schlosser G. Eya1 protein distribution during embryonic development of *Xenopus laevis*. *Gene Expression Patterns*. 2021; 42: 119213. <https://doi.org/10.1016/j.gexp.2021.119213>
63. Berghöfer J., Khavah N., Mundlos S., Metzger J. Simultaneous testing of rule- and model-based approaches for runs of homozygosity detection opens up a window into genomic footprints of selection in pigs. *BMC Genomics*. 2022; 23: 564. <https://doi.org/10.1186/s12864-022-08801-4>
64. Souza M.R. *et al.* Transcriptome analysis identifies genes involved with the development of umbilical hernias in pigs. *PLoS ONE*. 2020; 15(5): e0232542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232542>
65. Tian M. *et al.* Transcriptome analysis reveals genes contributed to Min pig villi hair follicle in different seasons. *Veterinary Sciences*. 2022; 9(11): 639. <https://doi.org/10.3390/vetsci9110639>
66. Diao S.-q. *et al.* Exploring the genetic features and signatures of selection in South China indigenous pigs. *Journal of Integrative Agriculture*. 2021; 20(5): 1359–1371. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(20\)63260-9](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(20)63260-9)
67. Dunkelberger J.R. *et al.* Genomic regions associated with host response to porcine reproductive and respiratory syndrome vaccination and co-infection in nursery pigs. *BMC Genomics*. 2017; 18: 865. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4182-8>

41. Cruz C.D., Torre A., Troncos G., Lambrechts L., Leguia M. Targeted full-genome amplification and sequencing of dengue virus types 1–4 from South America. *Journal of Virological Methods*. 2016; 235: 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.06.001>
42. Wu W.J. *et al.* Identification of four SNPs and association analysis with meat quality traits in the porcine *Pitx2c* gene. *Science China Life Sciences*. 2011; 54(5): 426–433. <https://doi.org/10.1007/s11427-011-4167-9>
43. Wu W., Ren Z., Wang Y., Chao Z., Xu D., Xiong Y. Molecular characterization, expression patterns and polymorphism analysis of porcine *Six1* gene. *Molecular Biology Reports*. 2011; 38(4): 2619–2632. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0403-9>
44. Pérez-Montarelo D. *et al.* Identification of genes regulating growth and fatness traits in pig through hypothalamic transcriptome analysis. *Physiological Genomics*. 2014; 46(6): 195–206. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00151.2013>
45. Han X., Jiang T., Yu L., Zeng C., Fan B., Liu B. Molecular characterization of the porcine MTPAP gene associated with meat quality traits: chromosome localization, expression distribution, and transcriptional regulation. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012; 364(1–2): 173–180. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-1216-4>
46. Vangimalla S.S., Ganesan M., Kharbanda K.K., Osna N.A. Bifunctional enzyme JMJD6 contributes to multiple disease pathogenesis: new twist on the old story. *Biomolecules*. 2017; 7(2): 41. <https://doi.org/10.3390/biom7020041>
47. Pan Y. *et al.* *MTTL23* mutation alters histone H3R17 methylation in normal-tension glaucoma. *The Journal of Clinical Investigation*. 2022; 132(21): e153589. <https://doi.org/10.1172/JCI153589>
48. Zhang Y. *et al.* Effective quality breeding directions: comparison and conservative analysis of hepatic super-enhancers between Chinese and Western pig breeds. *Biology*. 2022; 11(11): 1631. <https://doi.org/10.3390/biology11111631>
49. Okeyo-Owuor T. *et al.* *U2AF1* mutations alter sequence specificity of pre-mRNA binding and splicing. *Leukemia*. 2015; 29(4): 909–917. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.303>
41. Cruz C.D., Torre A., Troncos G., Lambrechts L., Leguia M. Targeted full-genome amplification and sequencing of dengue virus types 1–4 from South America. *Journal of Virological Methods*. 2016; 235: 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2016.06.001>
42. Wu W.J. *et al.* Identification of four SNPs and association analysis with meat quality traits in the porcine *Pitx2c* gene. *Science China Life Sciences*. 2011; 54(5): 426–433. <https://doi.org/10.1007/s11427-011-4167-9>
43. Wu W., Ren Z., Wang Y., Chao Z., Xu D., Xiong Y. Molecular characterization, expression patterns and polymorphism analysis of porcine *Six1* gene. *Molecular Biology Reports*. 2011; 38(4): 2619–2632. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0403-9>
44. Pérez-Montarelo D. *et al.* Identification of genes regulating growth and fatness traits in pig through hypothalamic transcriptome analysis. *Physiological Genomics*. 2014; 46(6): 195–206. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00151.2013>
45. Han X., Jiang T., Yu L., Zeng C., Fan B., Liu B. Molecular characterization of the porcine MTPAP gene associated with meat quality traits: chromosome localization, expression distribution, and transcriptional regulation. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012; 364(1–2): 173–180. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-1216-4>
46. Vangimalla S.S., Ganesan M., Kharbanda K.K., Osna N.A. Bifunctional enzyme JMJD6 contributes to multiple disease pathogenesis: new twist on the old story. *Biomolecules*. 2017; 7(2): 41. <https://doi.org/10.3390/biom7020041>
47. Pan Y. *et al.* *MTTL23* mutation alters histone H3R17 methylation in normal-tension glaucoma. *The Journal of Clinical Investigation*. 2022; 132(21): e153589. <https://doi.org/10.1172/JCI153589>
48. Zhang Y. *et al.* Effective quality breeding directions: comparison and conservative analysis of hepatic super-enhancers between Chinese and Western pig breeds. *Biology*. 2022; 11(11): 1631. <https://doi.org/10.3390/biology11111631>
49. Okeyo-Owuor T. *et al.* *U2AF1* mutations alter sequence specificity of pre-mRNA binding and splicing. *Leukemia*. 2015; 29(4): 909–917. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.303>

ОБ АВТОРАХ:**Анна Александровна Белоус,**

кандидат биологических наук,
лаборатория генетических технологий в агро- и аквахозяйстве,
Федеральный исследовательский центр животноводства —
ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста,
Дубровицы, 60, Подольск, Московская обл., 142132, Россия
belousa663@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7533-4281>

Валерия Владимировна Волкова,

кандидат биологических наук,
лаборатория функциональной и эволюционной геномики
животных,
Федеральный исследовательский центр животноводства —
ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста,
Дубровицы, 60, Подольск, Московская обл., 142132, Россия
moonlit-elf@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2080-0182>

Анастасия Александровна Решетникова,

младший научный сотрудник,
лаборатория генетических технологий в агро- и аквахозяйстве,
Федеральный исследовательский центр животноводства —
ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста,
Дубровицы, 60, Подольск, Московская обл., 142132, Россия
reshetnikova.aa@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4874-2615>

Петр Ильич Отраднов,

младший научный сотрудник,
лаборатория генетических технологий в агро- и аквахозяйстве,
отдел популяционной генетики и генетических основ разведения
животных,
Федеральный исследовательский центр животноводства —
ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста,
Дубровицы, 60, Подольск, Московская обл., 142132, Россия
deriteronard@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1153-5815>

Наталья Анатольевна Зиновьева,

доктор биологических наук, академик РАН, профессор, директор,
Федеральный исследовательский центр животноводства —
ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста,
Дубровицы, 60, Подольск, Московская обл., 142132, Россия
priemnaya-vij@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4017-6863>

ABOUT THE AUTHORS:**Anna Alexandrovna Belous,**

Candidate of biological sciences,
Laboratory of genetic technologies in agrarian and aquatic husbandry,
Federal Research Center of Animal Husbandry —
VIZ academician L.K. Ernst,
60 Dubrovitsy, Podolsk Municipal District, Moscow Region, 142132,
Russia
belousa663@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7533-4281>

Valeria Vladimirovna Volkova,

Candidate of biological sciences,
Laboratory of functional and evolutionary animal genomics,
Federal Research Center of Animal Husbandry —
VIZ academician L.K. Ernst,
60 Dubrovitsy, Podolsk Municipal District, Moscow Region, 142132,
Russia
moonlit-elf@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2080-0182>

Anastasia Alexandrovna Reshetnikova,

junior researcher,
Laboratory of genetic technologies in agrarian and aquatic husbandry,
Federal Research Center of Animal Husbandry —
VIZ academician L.K. Ernst,
60 Dubrovitsy, Podolsk Municipal District, Moscow Region, 142132,
Russia
reshetnikova.aa@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4874-2615>

Petr Il'ich Otradnov,

junior researcher,
Laboratory of genetic technologies in agrarian and aquatic husbandry,
department of population genetics and genetic foundations of animal
breeding,
Federal Research Center of Animal Husbandry —
VIZ academician L.K. Ernst,
60 Dubrovitsy, Podolsk Municipal District, Moscow Region, 142132,
Russia
deriteronard@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1153-5815>

Nataliya Anatolyevna Zinovyeva,

Doctor of Biological Sciences, Academician of the Russian Academy
of Sciences, Professor, Director,
Federal Research Center of Animal Husbandry —
VIZ academician L.K. Ernst,
60 Dubrovitsy, Podolsk Municipal District, Moscow Region, 142132,
Russia
priemnaya-vij@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4017-6863>