

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОГНОЗИРУЕМОГО ОСТАТОЧНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КОРМА И ЭКСПРЕССИЯ ЗНАЧИМЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ СВИНЕЙ ПОРОДЫ ДЮРОК И ТОВАРНЫХ ПОМЕСЕЙ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ

© 2023 г. А. А. Белоус¹, *, А. А. Сермягин¹, Н. А. Зиновьева¹

¹Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста,
пос. Дубровицы, Московская обл., 142132 Россия

*e-mail: belousa663@gmail.com

Поступила в редакцию 27.04.2023 г.

После доработки 29.05.2023 г.

Принята к публикации 02.06.2023 г.

Остаточное потребление корма (RFI) — одна из основных и сложных кормовых характеристик, которая экономически важна для животноводства. Однако генетические и биологические механизмы, регулирующие данный признак, у свиней в значительной степени неизвестны. Таким образом, настоящее исследование было направлено на выявление полногеномных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), генов-кандидатов, участвующих в регуляции RFI, их биологических путей и кластеризации, с использованием полногеномного анализа ассоциации (GWAS). Исследование проводилось на свиньях породы дюрок ($n = 783$) и их товарных гибридах второго поколения ($n = 250$), проходящих тестовый откорм на автоматических кормовых станциях индивидуального учета. В результате были получены значимые по онтологии биологических функций и по экспрессии в тканях и органах гены, имеющие связь с RFI. К таким генам-кандидатам отнесены гены, кодирующие адгезию–рецептор, связанный с белком G6 (*ADGRG6*), центромерный белок S (*APITD1*), карбокси-пептидазу E (*CPE*), трансмембранный кальций-связывающий белок (*SYTL2*), молекулу клеточной адгезии 1 (*CADMT1*), протоонкоген Fli-1, фактор транскрипции ETS (*FLI1*), трансмембранный белок 3 теневина (*TENM3*), простагландин E4 (*PTGER4*) и член 2 подсемейства D калиевых потенциал-зависимых каналов (*KCND2*). Также анализ полученных данных по кластеризации показал разделение на биологическую, функциональную и молекулярную библиотеки и данные, опубликованные в PubMed. Объединяя полученную информацию, можно сказать, что генетическая составляющая показателя прогнозируемого остаточного потребления корма важна, о чем было указано в предыдущих исследованиях. В связи с чем возникает необходимость создания молекулярных диагностик и разработки расчетов геномной оценки, в совокупности с конверсией корма, что позволит улучшить показатели продуктивности в племенных стадах свиней и улучшить качество производимой продукции.

Ключевые слова: эффективность использования корма, прогнозируемое остаточное потребление корма, геномная оценка, полногеномное ассоциативное исследование, экспрессия генов, хрячки породы дюрок, помеси второго поколения, свиноводство.

DOI: 10.31857/S0016675823110024, **EDN:** NNVFQI

Корма являются основным экономическим фактором в свиноводстве и составляют 60–70% от общей стоимости производства. Стратегии, повышающие эффективность кормления, являются приоритетными для отрасли свиноводства и направлены, в первую очередь, на снижение кормовых затрат и выделение питательных веществ. В связи с этим показатель остаточного потребления корма (RFI) считается наиболее подходящей мерой для изучения биологических факторов, влияющих на эффективность корма, поскольку в рамках этой меры учитываются различия в производственных

характеристиках, таких как живая масса, скорость роста, состав тела и условия содержания [1]. В последние годы были предприняты значительные усилия для понимания физиологической и молекулярно-генетической характеристики RFI у свиней разных пород. Результаты исследований выявили ряд процессов, лежащих в основе формирования и всасывания питательных веществ, обмен белка, энергетический метаболизм и иммунную функцию [2–5]. Также было установлено, что изменения в функциях митохондрий влияют на эф-

фективность использования корма, что соответствует их центральной роли в энергетическом метаболизме [6, 7]. С другой стороны, и изменение иммунного ответа также было определено как фактор, влияющий на данный признак [4, 8, 9].

Независимо от биологических процессов, влияющих на RFI, получение ранних предикторов показателей эффективности использования корма имеет весомую значимость, поскольку измерение индивидуального потребления корма невозможно в коммерческих производственных системах, без использования автоматических кормовых станций индивидуального откорма. В этом отношении геномная селекция является актуальной и необходимой, поскольку позволяет проводить раннюю селекцию без необходимости прямого измерения потребления корма [10]. Для оптимизации как научной, так и производственной работы возрастает потребность в разработке и расширении панелей для функционально-биологически важных SNP, которые повысят точность геномных прогнозов по таким сложным признакам, как RFI. Для работы по данному этапу возникает существенная потребность в поиске достоверных генов-кандидатов методом полногеномного анализа, для последующего выявления их экспрессии и включения в тест-системы. Показатель RFI имеет умеренную наследуемость (0.21–0.33), поэтому геномная оценка поспособствует получению достоверной информации генетического прогресса, по сравнению с традиционными методами селекции, основанными на оценке фенотипа и родословной [11–14]. Необходимо выявлять гены, которые изменяют мотивы сайтов связывания факторов транскрипции в промоторных областях и дифференциально экспрессируются у различных животных. При таком подходе важно, чтобы транскриптомный анализ выполнялся в тканях с наибольшим влиянием на признак прогнозируемого остаточного потребления корма, таких как печень и мышцы. Гены, идентифицированные в метаболически значимых тканях, изученные в разных популяциях свиней, являются более достоверными для изучаемого признака. Для показателя прогнозируемого остаточного потребления корма наиболее ключевыми являются печень и мышцы [6, 15].

В связи с вышеизложенной актуальностью цель исследований заключается в выявлении метаболически важных генов-кандидатов методом полногеномного ассоциативного исследования, имеющих значимость для показателя прогнозируемого остаточного потребления корма у чистопородных свиней и их помесей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа проводилась на генотипированных хрячках породы дюрок

($n = 783$) и их помесей (F2, $n = 250$), проходящих тестовый откорм на автоматических кормовых станциях индивидуального учета. Расчет признака прогнозируемого остаточного потребления корма для каждой популяции был по следующей модели множественной регрессии [16]:

для свиней породы дюрок:

$$RFI = ADFI -$$

$$- (412.42 + 56.18MWT^{0.75} + 0.59ADG);$$

для товарных помесей:

$$RFI = ADFI -$$

$$- (1870.04 + 75.07MWT^{0.75} - 0.81ADG),$$

где RFI – прогнозируемое остаточное потребление корма, г; ADFI – среднесуточное потребление корма, г; $MWT^{0.75}$ – средняя метаболическая масса животного, кг; ADG – среднесуточный прирост, г.

В качестве материала для молекулярно-генетических исследований использовали пробы ткани (ушные выщипы). Выделение ДНК проводили с помощью наборов для геномной ДНК серии “ДНК-Экстрем” (ЗАО “Синтол”, Россия), в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Концентрацию двухцепочечной ДНК определяли с помощью флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen/Life Technologies, США). Для определения качества ДНК измеряли соотношение OD260/OD280 (спектрофотометр NanoDrop8000; ThermoFisher Scientific, США). Для анализа использовали ДНК с OD260/OD280 = 1.6–1.8. Полногеномное генотипирование проводили с использованием высокоплотных ДНК-чипов Porcine GGP HD (платформа GeneSeek Genomic Profiler; Neogene, США), содержащих ≈ 70 тыс. SNP. Контроль качества и фильтрацию данных генотипирования для каждого SNP и каждого образца выполняли с использованием программного пакета PLINK 1.9 (<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/>), применяя следующие фильтры:

- call-rate по всем исследуемым SNP для индивидуального образца не ниже 90%;

- call-rate для каждого из исследованных SNP по всем генотипированным образцам не ниже 90%;

- частота встречаемости минорных аллелей (MAF) ≥ 0.05 ;

- отклонение генотипов по SNP от распределения по Харди–Вайнбергу в совокупности протестированных образцов.

Для поиска генов-кандидатов, локализованных в области идентифицированных SNP, и их экспрессии, использовали геномный ресурс Sscrofa11.1 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000003025.6) и Ensembl (www.ensembl.org). Функциональные аннотации и выявление обогащения генов вы-

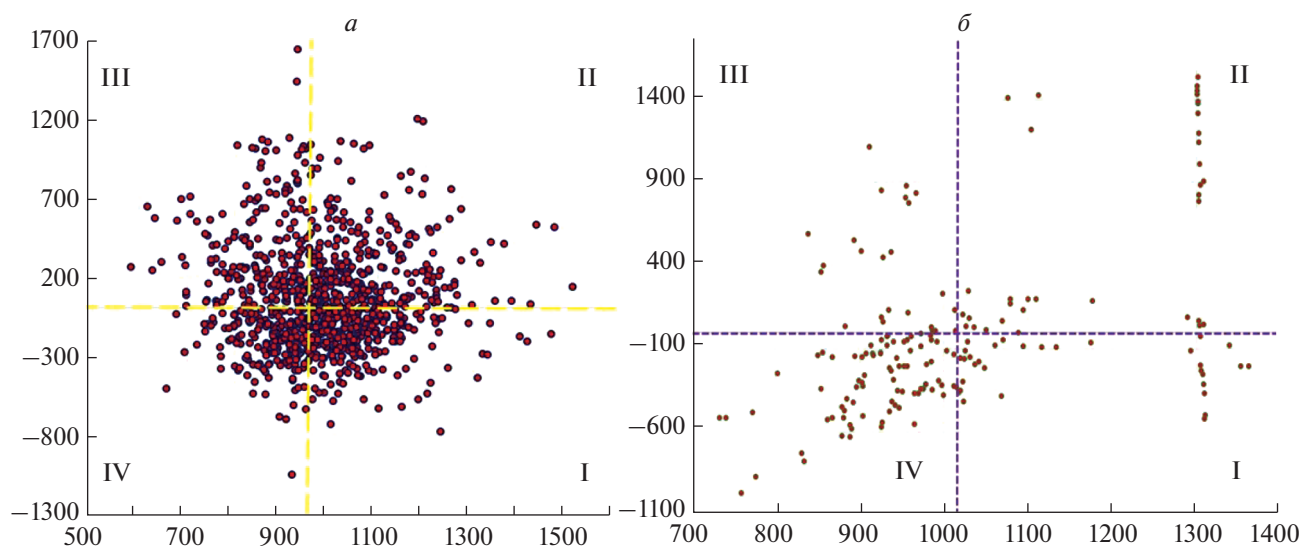


Рис. 1. Распределение прогнозируемого остаточного потребления корма по группам I–IV в зависимости от среднесуточного прироста. *а* – популяция хрячков породы дюрок; *б* – популяция помесей второго поколения.

полняли с привлечением базы данных DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp>) и STRING (string-db.org).

Кластеризацию полученных генов-кандидатов проводили в программе TopCluster (<https://topcluster.cchmc.org/>) с применением биологических, молекулярных библиотек и публикаций PubMed.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистическая обработка фенотипических данных

Порода дюрок используется как отцовская при выведении товарных помесей второго поколения. В связи с чем сравнительный аспект на генетическом уровне показателя прогнозируемого остаточного потребления корма необходим для понимания и улучшения селекционного отбора. Изначально провели исследование по соотношению фактических данных среднесуточного прироста и RFI (рис. 1). На рис. 1, *а* хрячки породы дюрок в большей части распределены в группу I ($ADG > 960$, $RFI < -0$), что указывает на хорошую усвояемость корма, в связи с чем можно их рекомендовать в племенное ядро стада. Большая часть товарных помесей, представленных на рис. 1, *б*, принадлежит IV (мясной) группе ($ADG < 1020$, $RFI < -0$).

Свиньи породы дюрок и их помеси считаются скороспелыми животными, по данным исследований среднесуточный прирост составил 960 и 1020 г соответственно. Регуляция генетического материала по хозяйственно полезным признакам необходима для выхода качественной мясной

продукции и получения быстрорастущих товарных свиней.

Полногеномное ассоциативное исследование прогнозируемого остаточного потребления корма

После фильтрации данных осталось 43 212 SNP по породе дюрок и 43 687 SNP по товарным помесям второго поколения (рис. 2).

Прогнозируемое остаточное потребление корма характеризуется выявленными 178 SNP на 17 из 18 SSA (порода дюрок) и 27 SNP на 10 из 18 SSA (F2). SNP, выходящие за полногеномный порог, обнаружены на SSA6 (WU_10.2_6_29045127), SSA10 (ASGA0048559) и SSA12 (MARC0093419) у чистопородных хрячков и на SSA1 (ALGA0006952) – у боровов. WU_10.2_6 был ранее выявлен в исследованиях An M. [17] как маркер, влияющий на репродуктивные аномалии у свиноматок, связанные со смертностью поросят. На позиции 15567222 BP данного SNP выявлен предген *ZFH3* (Zinc finger homeobox 3). SNP ALGA0006952 был обнаружен как маркер, влияющий на выработку андростенона (стероидный феромон, содержащийся в слюне кабана) и скатола (образуется в кишечнике животных в результате разложения триптофана – одной из α -аминокислот, входящих в состав белков) в организме кабана и свиней [18].

Структурная и функциональная аннотация генов-кандидатов

Структурная аннотация выявила наличие 358 генов-кандидатов, из них 345 – у свиней породы дюрок и 13 – у товарных помесей второго поколения. После фильтрации генов по их экспрессии и

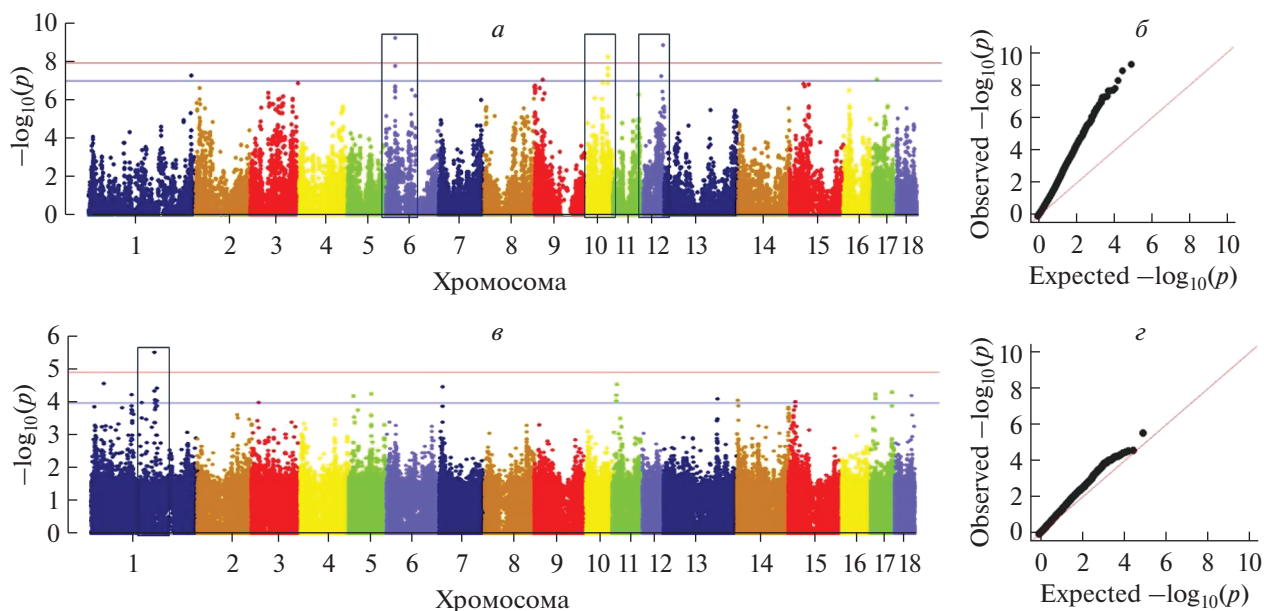


Рис. 2. Манхэттен- и QQ-графики показателя прогнозируемого остаточного корма: *а* – по породе дюрок, *б* – QQ plot по породе дюрок, *в* – по товарным гибридам второго поколения (F2), *з* – QQ plot F2. На графике выделены хромосомные регионы, выходящие за порог полногеномных исследований.

биологическим библиотекам в программе DAVID (табл. 1) было получено 60 генов-кандидатов, имеющих функциональное значение в данном исследовании. Мы описали наиболее значимые гены по биологическим функциям и по которым есть опубликованные исследования.

Ген *EPM2A* (глюканфосфатаза, лафорин), расположен на SSA1. Мутация данного гена, более чем у 95%, вызывает болезнь Лафора – аутомно-рецессивную прогрессирующую миоклонус-эпилепсию, которая впервые была описана в 1911 г. Прогноз болезни всегда прогрессирующий и фатальный, приводящий к летальному исходу через 5–10 лет после начала клинической картины [19].

Ген *ADGRG6* выявлен с основным влиянием на качественные показатели состава туши у бройлеров, полученных от быстрорастущей белоперой бройлерной линии Б [20]. Ген *SMPDL3A* экспрессируется в первичных макрофагах и секрета из них стимулируется нагрузкой холестерином, лигандами X-рецепторов печени, циклическим АМФ и N-гликозилированным белком. Данный ген обнаруживается в свежеснятом образце крови [21]. Следующий ген *MAN1A1*, расположенный на SSA1, выявленный у помесных свиней, связан с фертильностью самок крупного рогатого скота [27], а по программе DAVID – отвечает за процесс углеводного обмена.

Ген *KCNQ5*, расположенный на SSA1, является важным регулятором транспорта ионов калия и предположительно связан с близорукостью. Известно, что калий играет жизненно важную роль в

поддержании нормальных функций клеток, поэтому любой дисбаланс ионов калия отрицательно сказывается на здоровье людей и животных [28]. Следующий ген поло-подобной киназы 1 (*PLK1*) является ключевым регулятором митотического деления, включая: созревание центросомы, образование биполярного веретена, сегрегацию хроматид, активацию комплекса/цикосомы, способствующего анафазе (APC/C), и выход из митоза. Также известно, что ген *PLK1* контролирует многие немитотические события (такие как репликация, ответ на повреждение ДНК и восстановление контрольной точки G2), динамику хромосом и микротрубочек [29]. Проведенные клинические исследования и полученные по ним данные свидетельствуют о том, что данный ген играет ключевую роль в развитии рака у человека и может стать мишенью для разработки противораковых препаратов [30, 31]. Ген *PLK1* высоко экспрессируется в широком спектре злокачественных опухолей человека, что связано со значительной степенью злокачественности опухоли, и коррелирует с неблагоприятным прогнозом для пациента [30–32].

В наших исследованиях выявлено значительное количество генов, чья экспрессия связана с раковым образованием клеток и иммунитетом в организме. Qiong J. et al. [33] установили, что ген *CHP2* (изоформа 2 белка, гомологичного кальциневрину В) экспрессируется в различных злокачественных клеточных линиях, включая рак яичников. В исследованиях Machuka E.M. et al. [34], проведенных на кенийской породе свиней, отме-

Таблица 1. Структурная и функциональная аннотация генов-кандидатов

Порода	Хромосома	SNP-позиция	Ген-протигенность	Функциональная аннотация
F2	1	ALGA0006973 ^{22491434...22891434}	<i>ERM2A</i> ^{19806363..19893350}	Отвечает за нейродегенерацию, атаксию, миоклонус-эпилепсию и нарушение ответа на поведенческую функцию
			<i>ADGRG6</i> ^{22662009..22802166}	Отвечает за развитие нервной системы
			<i>SMPDL3A</i> ^{39848641..39869184}	Связан с метаболизмом жира в качестве гена-кандидата для специфической регуляции внутримышечного отложения жира
			<i>PKIB</i> ^{39913753..40022971}	Играет решающую роль в уничтожении внутримитохондрий, ухудшает внутриклеточный рост и выживаемость <i>Salmonella</i>
			<i>MAN1A</i> ^{42729722..42896290}	Отвечает за процесс углеводного метаболизма
		MARC0033388 ^{52514383...52914383}	<i>KCNQ5</i> ^{52435332..52939705}	Предположительно связан с близорукостью
			<i>ORC3</i> ^{55982132..56044244}	Стимулирует развитие нервной системы
			<i>PLK1</i> ^{22537814..22550901}	Индуктирует хромосомную нестабильность и подавляет контрольные точки клеточного цикла, чтобы стимулировать онкогенез
			<i>CHP2</i> ^{22473241..22478697}	Играет важную роль в патогенезе вирусов
			<i>SNX29</i> ^{30584707..31133392}	Связан с убийными признаками (например, толщина заднего жира) и признаками качества мяса
Дюрок	3	DRGA0004061 ^{30481388...30881388}	<i>CPPED1</i> ^{30362725..30484250}	Регулирует путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), протеинкиназы B (AKT)
			<i>SLX4</i> ^{38646904..38670173}	Выявлен как супрессор опухолей, который активирует специфичность нуклеазы XPF-ERCC1 в репарации перекрестных связей ДНК
			<i>NLRC3</i> ^{38673590..38719188}	Связан с иммуноглобулином и колоректальным раком
			<i>WNK2</i> ^{42711388..42837650}	Отвечает за рост и метастазирование опухолей
			<i>NINJ1</i> ^{42654536..42672830}	Способствует патогенезу нейровоспаления
		ALGA0019052 ^{44445487...44845487}	<i>MERTK</i> ^{44349377..44483400}	Отвечает за фагоцитарный клиренс апоптотических клеток и антагонизм врожденных иммунных ответов
			<i>ARID5A</i> ^{46701628..46714121}	Отвечает за развитие, экспрессию тканеспецифических генов и регуляцию роста клеток
			<i>MGAT4A</i> ^{55560076..55667221}	Избыточная экспрессия необходима в молочной железе свиноматки для улучшения качества клинических исследований
F2				

Таблица 1. Продолжение

Порода	Хромосома	SNP ^{позиция}	Ген ^{протяженность}	Функциональная аннотация
Дюрок	3	ASGA0093631 ^{69529486...69929486}	<i>SFXN5</i> ^{69701021..69833971}	Связан с метаболизмом железа в организме
			<i>RAB11FIP5</i> ^{69656660..69699542}	Связан с дерматологическими и иммунологическими заболеваниями, повреждениями и аномалиями организма
			<i>FGD4</i> ^{41683265..41879197}	Отвечает за клеточное развитие, рост и пролиферацию, морфологию органов
			<i>TNFRSF9</i> ^{68590562..68609784}	Отвечает за иммунный ответ организма
			<i>ERRFI1</i> ^{68667651..68682629}	Способствует развитию альвеол легких, развитию сосудистой сети и эпителия легких
			<i>APITD1</i> ^{70700802..70711719}	Отвечает за рост и метастазирование опухолей
	6	ASGA0100674 ^{70511450...70911450}	<i>KIF1B</i> ^{70495143..70663464}	Отвечает за транспорт везикул, развитие нервной системы
			<i>FES</i> ^{33472947..53483084}	Отвечает за врожденный иммунный ответ
			<i>SLC41A3</i> ^{53672131..53741033}	Переносчик магния
			<i>DCAF16</i> ^{12751199..12763777}	Связан со среднесуточным приростом
			<i>SLIT2</i> ^{14758426..15149515}	Связан с морфогенезом клеток
			<i>PCDH7</i> ^{23459475..23872204}	Дифференциально экспрессировался в первичных эпителиальных клетках толстой кишки
	8	ALGA0049113 ^{23522374...23922374}	<i>ATP10D</i> ^{37407677..37531707}	Регулирует ожирение [22]
			<i>RASL11B</i> ^{39703399..39708174}	Вовлечен в клеточный метаболизм, такой как сборка коллагеновых волокон или расположение цитоскелета
			<i>CPE</i> ^{43568744..43695475}	Связан с диареей у поросят
			<i>MSMO1</i> ^{43726834..43745784}	Связь с репродуктивной способностью свиней и размером помета
			<i>BTC</i> ^{70645721..70697538}	Выявлен в исследованиях по RFI
			<i>PARM1</i> ^{70788134..70892642}	Играет важную роль в кардиомиогенной дифференцировке [23], играет важную роль в развитии мышц
9		ALGA0109134 ^{19517492...19917492}	<i>SYTL2</i> ^{19617287..19763439}	Отвечает за развитие эпителиальных клеток
			<i>CADM1</i> ^{42644487..42984934}	Связан с апоптозом и воспалительными процессами
			<i>MPZL3</i> ^{45536024..45564210}	Отвечает за аномалии кожи и волосяного покрова
			<i>JAML</i> ^{45506496..45537304}	Кодирует трансмембранные белки Т-клеток [24–26]

Таблица 1. Окончание

Порода	Хромосома	SNP-позиция	Ген ^{протяженность}	Функциональная аннотация	
Дюрок	9	ALGA0109741 ^{46564464...46964464}	<i>USP2</i> ^{46563469...46590392}	Ген антипатогена	
		ASGA0094126 ^{48588375...48988375}	<i>THY1</i> ^{46607022...46612691}	Отвечает за сперматогенез, обогащение используется для лечения бесплодия	
		H3GA0025902 ^{55442496...55842496}	<i>SORL1</i> ^{48433350...48653670}	Мутации гена приводят к появлению болезни Альцгеймера в раннем возрасте свиньи	
			<i>FLI1</i> ^{55612905...55749784}	Связан с гемопоэзом	
			<i>ETS1</i> ^{55377264...55512180}	Отвечает за положительную регуляцию миграции эндотели-альных клеток кровеносных сосудов и положительную регу-ляцию дифференцировки эритроцитов	
		MARC0061961 ^{66448413...66848413}	<i>PLEKHA6</i> ^{64876803...65027455}	Отвечает за формирование переднего окорока	
			<i>RAB7B</i> ^{66635636...66666034}	Связан с врожденным иммунным ответом	
			<i>SLC41A1</i> ^{66473369...66500367}	Связан с внутриклеточным гомеостазом Mg (IMN), является основной клеточной системой оттока Mg ²⁺	
		10	DRGA0010601 ^{40468370...40868370}	<i>STEAP4</i> ^{68549142...68570350}	Связан с ожирением и резистентностью к инсулину, выявлен у F2
				<i>MAP3K8</i> ^{40714004...40746390}	Отвечает за рост и метастазирование опухолей
<i>RUBCNL</i> ^{20995439...21036429}	Отвечает за мышечную массу				
<i>MILR1</i> ^{14612177...14637946}	Связан с ожирением				
12	ALGA0067326 ^{54590433...54990433}	<i>TEX14</i> ^{34815472...34975901}	Отвечает за сперматогенез		
		<i>GAS7</i> ^{54752436...54974535}	Регулирует аутофагию и гибель клеток		
		<i>MLH1</i> ^{21791276...21877789}	Связан с опухолью		
		<i>TTC21A</i> ^{23797518...23830334}	Отвечает за сперматогенез		
15	ASGA0069521 ^{43568475...43968475}	<i>TENM3</i> ^{41818190...44401747}	Отвечает за порок глаза		
		<i>PTGER4</i> ^{25670832...25686556}	Формирует нейроактивное лиганд-рецепторное взаимодейлей-ствие		
16	ALGA0089404 ^{25476449...25876449}	<i>SNAI1</i> ^{51546446...51552498}	Формирует клетки ткани		
		<i>KCND2</i> ^{26139457...26624210}	Связан с серотонинергическими синапсами, транспортом ионов металлов		

Примечание. Жирным шрифтом выделены гены, локализованные внутри SNP.

чается, что данный ген играет важную роль в патогенезе вирусов и отвечает за иммунный статус организма. Ген *PCDH7*, расположенный на *SSA7* свиней породы дюрок, представляет собой трансмембранный рецептор и является членом суперсемейства кадгеринов, гиперэкспрессируется при аденокарциноме (железистый рак) легкого. В то же время данный ген замедляет метастазы в головной мозг при раке легкого и молочной железы. Снижение экспрессии гена *PCDH7* было зарегистрировано при колоректальном раке, раке желудка и инвазивном раке мочевого пузыря. Проведенные исследования предполагают контекстно-зависимые функции гена в различных типах опухолей. Учитывая, что ген *PCDH7* является потенциально целевой молекулой на поверхности раковых клеток, дальнейшее изучение его роли в онкогенезе *in vivo* необходимо для оценки терапевтического потенциала ингибирования (подавления активности изучаемых веществ) [35]. Ген *TNFRSF9*, находящийся на *SSA3*, играет роль во многих аспектах врожденного и адаптивного иммунитета, включая иммунологию рака и аутоиммунные заболевания. Примечательно, что экспрессия данного гена может также происходить в неиммунных типах клеток, таких как эндотелиальные, нейронные, астроциты и клетки микроглии [36]. Ген *NLRC3* был идентифицирован при скрининге генов, кодирующих белки, несущие домены, связывающие нуклеотиды. Ген *NLRC3* состоит из N-концевого домена активации и рекрутирования каспаз, центрального домена, связывающего нуклеотиды, и C-концевого домена. Он высоко экспрессируется в иммунных клетках человека и мыши [37].

Достижения в области метаболизма железа, в начале 2000-х гг., пролили свет на многие основные процессы всасывания и распределения железа у млекопитающих [38]. Ген *SFXN1* считается геном-кандидатом наследственной анемии. Накопление митохондриального железа является отличительной чертой сидеробластных анемий, которые обычно возникают в результате дефектов биосинтеза или других путей, приводящих к аномальному использованию эритроидного митохондриального железа [39]. Ген *ARID5A* входит в семейство генов, отвечающих за функции в развитии организма. Экспрессия происходит в тканях [40]. Модификация гликанов важна в фармацевтической промышленности. Особенно сиаловая кислота влияет на биологическую активность и стабильность лекарства. Молоко от свиноматок используется в качестве биореактора для производства различных фармацевтических белков. Ген-кандидат *MGAT4A* сильно экспрессируется в печени и молочной железе свиней, слабо — в тонком кишечнике, желудке и мочевом пузыре. Анализируя полученные данные, выяснилось, что избыточная экспрессия данного гена необходима в

молочной железе свиньи для улучшения качества проводимых клинических исследований [41]. Исследования Chen Y. [42] на африканских и шаанбейских белых кашемировых козах показали, что ген *SNX29* (сортирующий нексин 29) связан с качеством мяса и признаками роста.

Исследования de Baaij J. [43] охарактеризовали функциональную роль гена *SLC41A3* в гомеостазе двухвалентного магния у мышей. Регуляция баланса Mg^{2+} в организме происходит в дистальных извитых канальцах, где трансцеллюлярная реабсорбция определяет окончательную экскрецию Mg^{2+} с выделением жидкости из мочевого пузыря. Способность кишечника к абсорбции Mg^{2+} измеряли с использованием стабильного изотопа у мышей, получавших диету с низким содержанием магния. Ген *SLC41A3* был установлен как новый фактор для формирования Mg^{2+} . Следующий ген *DCAF16* ранее был получен в исследованиях Zhang W. [44] методом мультистратегического GWAS, который показал, что область гена является сопряженным локусом среднесуточного прироста у популяции крупного рогатого скота. Ген *SLIT2* интересен тем, что его мутации приводят к врожденным аномалиям почек и мочеточников, необходимо изучение данного гена для нормализации развития почек [45]. Ген *ERRF1* является механизмом раннего ответа организма на агрессивную внешнюю среду, и его продукт легко индуцируется широким спектром внеклеточных и внутриклеточных стимулов [46]. Ген *BTC* был ранее выявлен в исследованиях по прогнозируемому остаточному потреблению корма у свиней и имеет биологический процесс (GO:0043066), а именно отрицательную регуляцию апоптоза — регулируемый процесс клеточной гибели в организме [47]. Заслуживает внимания и ген *SORL1*. В исследованиях, проведенных в Орхусском университете, мутация данного гена была выявлена у клонированных модельных свиней. У людей данная мутация обнаруживается в 2–3% всех случаев раннего начала болезни Альцгеймера [48]. Еще один ген *JAML* связан с клинической картиной рассеянного склероза, который представляет собой иммуноопосредованное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) и характеризуется множественными очагами лейкоцитарной инфильтрации, демиелинизации и повреждения аксонов. Данный ген также экспрессируется эндотелием, где он гомодимеризуется в цис-положении [25]. В исследованиях Sironen A. et al. [49], проведенных на популяции финских йоркширских свиней методом полногеномного анализа на дефект сперматогенеза, обнаружен ген *TEX14*. Секвенирование полученного гена-кандидата выявило вставку 51 пн в экзоне 27, которая вызвала дифференциальный сплайсинг экзона и создала кодон остановки преждевременной трансляции.

Одним из немаловажных генов является *PARM1*, отвечающий за развитие длинной мышцы спины у свиней [50]. Ген *SYTL2* отвечает за развитие эпителиальных клеток [51], а ген *CADM1* отвечает за макрофаги, находящиеся в костном мозге [52]. Ген *ATP10D*, по исследованиям Ramdas M. et al. [22], регулирует ожирение и участвует в процессе превращения эндоплазматического ретикулума в церамид Гольджи [53]. Ген *MSMO1*, полученный в исследованиях Ran X. [54], коррелирует с созреванием яйцеклеток у сяньских свиней и со значительным размером помета. Высказано предположение, что данный ген, в совокупности с остальными, может играть важную роль в увеличении размера помета за счет повышения уровня поступления стероидных и пептидных гормонов через яичники, облегчения овуляции ооцитов и оплодотворения *in vivo*. Ген-кандидат *PLEKHA6* отвечает за вес переднего окорока [55], а ген *ETSI* связан с гликолитическим потенциалом [56].

Сохранение энергетического гомеостаза в присутствии стрессоров, таких как провоспалительные цитокины и перегрузка питательными веществами, имеет решающее значение для поддержания нормальной клеточной функции. Считается, что шеститрансмембранный эпителиальный антиген простаты 4 (*STEAP4*), участвующий в гомеостазе железа и меди, играет потенциально важную роль в клеточном ответе на воспалительный стресс. Полногеномные ассоциативные исследования показали различные мутации в гене *STEAP4*, которые влияют на развитие метаболических нарушений, таких как ожирение, метаболический синдром и диабет II типа. Экспрессия данного гена модулируется воспалительными цитокинами, гормонами и другими индикаторами клеточного стресса, он может защищать клетки от повреждений, помогая поддерживать нормальную метаболическую функцию. Ген *STEAP4* особенно актуален для метаболически ориентированных клеток, таких как адипоциты, гепатоциты и клетки поджелудочной железы [57].

Экспрессия выявленных генов

Для изучения данного раздела исследований были выбраны 13 генов, имеющих биологические функции, значимую экспрессию и локализованные внутри изучаемых SNP (табл. 2).

Рецептор гена *ADGRG6*, связанный с G-белком адгезии, играет важную роль в развитии, поддержании и восстановлении миелина периферической нервной системы [58]. Мутация в данном гене вызывает дефектную миелинизацию (процесс образования билипидного миелинового слоя вокруг аксона) периферической нервной системы человека [59]. Экспрессия гена *ADGRG6* происходит в легких и селезенке. Исследования Hong C. [60] сообщают об открытии генетического и эпи-

генетического направления гена *WINK2* в глиальных опухолях взрослых людей, который играет потенциальную роль в качестве супрессора опухолей. Krona C. в 2004 г. [61] охарактеризовал ген *APITD1* как один из белков, участвующих в регуляции клеточного цикла. Снижение уровня транскрипции гена *APITD1* препятствует клетке организма осуществлять нормальную регуляцию во время онкогенеза.

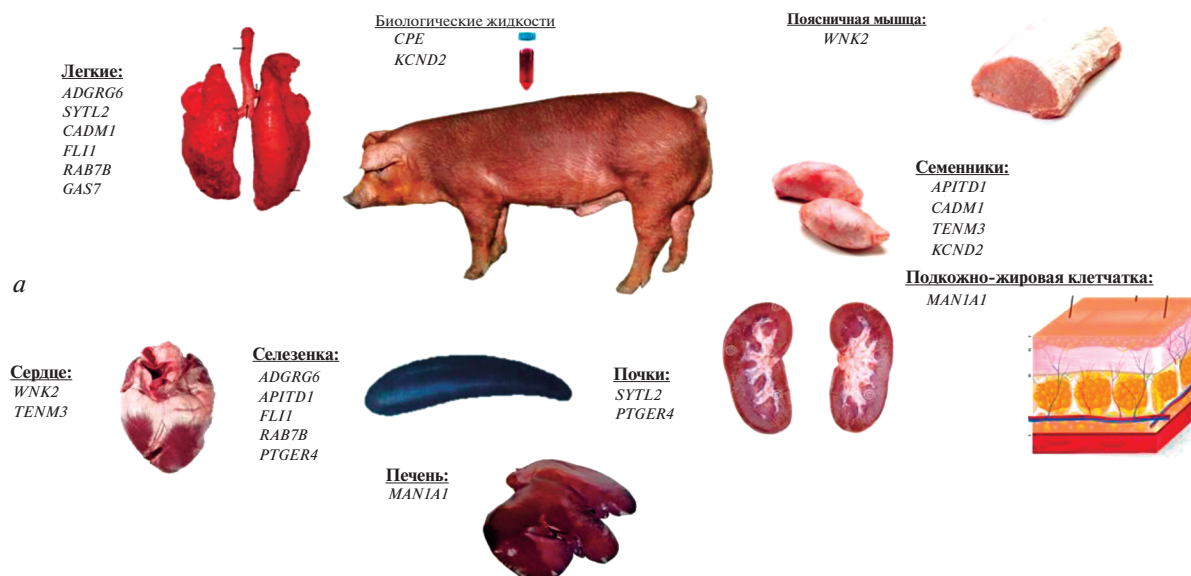
Ген *CPE* (carboxypeptidase E) кодирует многофункциональный периферический белок, который играет несколько неферментативных ролей в эндокринных тканях и центральной нервной системе, с наибольшей концентрацией в головном мозге и гипофизе [62]. Более того, данный фермент обрабатывает прогормоны, которые участвуют в биосинтезе многочисленных пептидных гормонов и нейротрансмиттеров [63], включая процесс превращения проинсулина в инсулин [64]. Изучаемый ген консервативен у разных видов [65], а полиморфизмы в определенных регионах связаны с диабетом II типа и ожирением у людей, ожирением и бесплодием у мышей и свиней [66]. Также он связан с качеством туши и мяса у разных пород крупного рогатого скота [62]. На экспрессию гена *CPE* в головном мозге напрямую влияют различные физиологические или экологические стрессовые условия, которым подвергаются животные, что приводит к разным уровням дегенерации нейронов гиппокампа, коры головного мозга, миндалин и выживанию нейронов [64]. Кроме того, ген был связан с недостаточной усвояемостью обучения и концентрации памяти [65], моделью настроения и эмоциональными реакциями [66] у мышей.

Ген *SYTL2* кодирует синаптотагмин-подобный белок (SLP), содержащий домен C2. Наблюдались множественные альтернативно приправленные варианты транскриптов, кодирующие различные изоформы. Экспрессируется, по данным NCBI, в почках и легких. Ген *CADM1*, также известный как ген-супрессор опухолевого роста 1, экспрессируется во всех миелоидных клетках. На функциональном уровне делеция *CADM1* в клетках мышинной линии Lineage⁻ Sca1⁺ Kit⁺ модифицирует соотношение лимфоидных и миелоидных клеток в костном мозге (хотя и не изменяет их потенциала восстановления кроветворения) после сингенной трансплантации (пересадка от донора — идентичного близнеца). Вместе с этим ген *CADM1* может быть важен в физиопатологии, расширяя свою роль в качестве гена-супрессора от солидных до гемопоэтических злокачественных новообразований [67]. Выявленный ген-кандидат *FLII* у людей при слиянии с геном *EWSR1* характеризуется прогрессирующей саркомой Юинга [68], а сайты связывания гена способствуют дифференцировке гемопоэтических стволовых клеток в тромбоциты и показывают сильное обогащение

Таблица 2. Гены-кандидаты, локализованные внутри SNP, и их экспрессия

Порода	Хромосома	SNP	Ген-кандидат	Биологическая функция	Экспрессия*
F2	1	ALGA0006973	<i>ADGRG6</i> ^{22662009..22802166}	Развитие нервной системы, сперматогенез	В легких (RPKM 14.1), селезенке (RPKM 11.8)
F2	1	ALGA0006943	<i>MANIA1</i> ^{42729722..42896290}	Процесс углеводного метаболизма	В печени (RPKM 17.4), подкожно-жировой клетчатке (RPKM 17.3)
Дюрок	3	ASGA0014571	<i>WNK2</i> ^{42711388..42837650}	Отвечает за рост и метастазы опухолей	В поясничной мышце (RPKM 8.2), сердце (RPKM 8.2)
Дюрок	6	ASGA0100674	<i>APITD1</i> ^{70700802..70711719}	Отвечает за рост и метастазы опухолей	В семенниках (RPKM 10.0), селезенке (RPKM 2.3)
Дюрок	8	ALGA0049113	<i>CPE</i> ^{43568744..43695475}	Связан с диареей у поросят	В биологических жидкостях (RPKM 51.4), легких (RPKM 27.7)
Дюрок	9	ALGA0109134	<i>SYTL2</i> ^{19617287..19763439}	Развитие эпителиальных клеток	В почках (RPKM 10.9), легких (RPKM 3.3)
Дюрок	9	MARC0068822	<i>CADM1</i> ^{42644487..42984934}	Связан с апоптозом (клеточная гибель) и воспалительными процессами в организме	В легких (RPKM 51.9), семенниках (RPKM 16.1)
Дюрок	9	H3GA0025902	<i>FLII</i> ^{55612905..55749784}	Связан с гемопоэзом (кроветворение)	В селезенке (RPKM 27.3), легких (RPKM 27.1)
Дюрок	9	MARC0061961	<i>RAB7B</i> ^{66635636..66666034}	Врожденный иммунный ответ	В селезенке (RPKM 7.3), легких (RPKM 3.6)
Дюрок	12	ALGA0067326	<i>GAS7</i> ^{4752436..54974535}	Регулирует аутофагию и гибель клеток	В семенниках (RPKM 15.1), легких (RPKM 8.5)
Дюрок	15	ASGA0069521	<i>TENM3</i> ^{41818190..44401747}	Отвечает за недостаток экстерьера: порок глаза	В сердце (RPKM 2.6), семенниках (RPKM 2.5)
Дюрок	16	ALGA0089404	<i>PTGER4</i> ^{25670832..25686556}	Лиганд-рецепторное взаимодействие (иммунитет)	В селезенке (RPKM 10.6), почках (RPKM 4.5)
Дюрок	18	ASGA0079424	<i>KCND2</i> ^{26139457..26624210}	Связан с серотонинергическими синапсами, транспортом ионов металлов	В биологических жидкостях (RPKM 1.4), семенниках (RPKM 0.7)

Таблица 2. Окончание



Примечание. * Протоколы секвенирования по экспрессии генов. *a* — экспрессия выявленных генов и их локализация в организме свиньи (*Sus scrofa*).

($P = 1.5 \times 10^{-6}$), что в итоге приводит к мозаичной потере хромосомы Y [69]. Ген *RAB7B* связан с признаками жирных кислот у крупного рогатого скота породы ангус [70].

Ген *TENM3* (трансмембранный белок 3 теней-рин) кодирует большой трансмембранный белок, участвующий в развитии нервной системы, регулируя установление надлежащих связей в нервной системе [71–73]. Было обнаружено, что он играет роль в развитии человеческого глаза, регулируя формирование ипсилатерального отображения сетчатки как на дорсальное латеральное коленчатое ядро, так и на верхнее двухолмие [74–76]. Гомозиготный нулевой вариант впервые был зарегистрирован в кровнородственной семье из Саудовской Аравии с несиндромальным двусторонним колобома-тотным микрофтальмом [77, 78]. Ген *PTGER4* (рецептор простагландина E4) участвует в иммунной регуляции и костном метаболизме [79].

Ген *KCND2* кодирует потенциал-зависимый калиевый канал, экспрессия происходит в тканях мозга мышей. Данный ген относится к онтологиям GO “регуляция мембранного потенциала”, “позитивная регуляция ионного транспорта”, “транспортный комплекс” и “ГАМК-эргический синапс”, которые сильно обогащены, связаны с нервной системой и поведением. Было показано, что ген *KCND2* важен для регуляции синаптической пластичности [80, 81], а нокаутные мыши проявляют повышенную чувствительность к механическим стимулам [81]. Мутации гена у людей

связаны с аутизмом [82, 83]. Все эти данные свидетельствуют о том, что он необходим для функционирования нервной системы и участвует в изменениях поведения в результате одомашнивания мышей [84].

Кластеризация генов

Приложение веб-сервера ToppCluster использует мощный анализ обогащения и базовую среду данных для сравнительной оценки нескольких списков генов. Он генерирует тепловые карты или сети подключения, выявляющие функциональные особенности, общие или специфичные для нескольких списков генов. ToppCluster использует гипергеометрические тесты для получения *P*-значений обогащения. В наших исследованиях были взяты библиотеки биологической, функциональной и молекулярной дискуссии и данные, опубликованные в PubMed (рис. 3).

Выявлены две биологические функции, влияющие на общую нормализацию и на положительную регуляцию секреции слизи в организме, гены-кандидаты — *PTGER4* (prostaglandin E receptor 4) и *SYTL2* (synaptotagmin like 2). К молекулярной функции относится связывание белка семейства нейрексинов, из-за которого происходят сложности при дрессировке. Семейство нейрексинов представляет собой группу трансмембранных белков, обеспечивающих взаимодействие нервных клеток, их дифференцировку в коре больших полу-

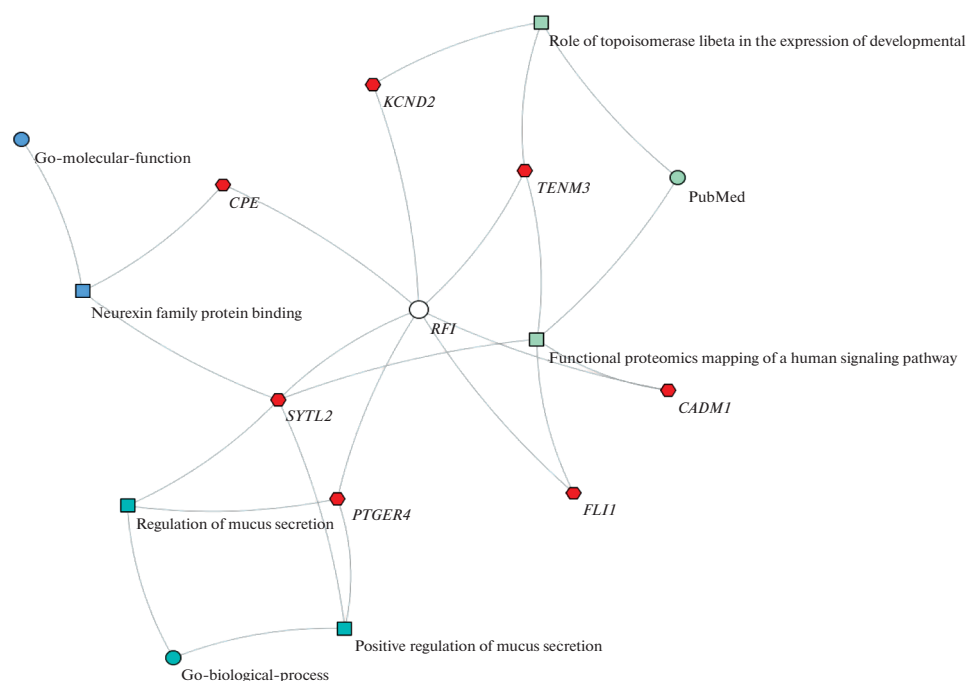


Рис. 3. Сравнительная кластеризация обогащения и сетевого анализа биологических систем изучаемого списка генов. RFI – прогнозируемое остаточное потребление корма.

шарий головного мозга и экспрессию в ионных каналах, тем самым участвуя в стабилизации аксональной проводимости и поддержании потенциалов действия [85]. Нейрексыны представляют собой высокополиморфное семейство синаптических рецепторов, диверсифицированных за счет обширного альтернативного сплайсинга [86]. Гены-кандидаты, входящие в данную функцию, по нашим исследованиям – *CPE* (carboxypeptidase E) и *SYTL2* (synaptotagmin like 2).

По исследованиям других авторов (библиотека PubMed) выделены следующие гены:

– *KCND2* и *TENM3*, у которых отмечена роль экспрессии топоизомеразы *libeta* в развитии организма [87].

– *TENM3*, *CADM1*, *FLI1* и *SYTL2*, имеющие связь функционального протеомного картирования сигнального пути у человека [88].

Анализируя полученные данные, мы видим, что ген *SYTL2* имеет взаимосвязь между кластеризацией обогащения и сетевым анализом биологических систем. У свиней выявленный ген не имел апробации, но у людей мутация гена *SYTL2* связана с клинической ассоциацией и генетической основой колоректального рака [89], способствует метастатическому потенциалу рака яичников [90], имеет влияние на остеосаркому позвоночника [91]. В связи с высоким влиянием мутации гена *SYTL2* на злокачественные новообразования различного

спектра у человека выявление его у свиней позволит планировать создание модели для клинических исследований препаратов и геномного редактирования.

Для достоверного понимания практической значимости в дальнейшем будет проведен экспериментальный анализ по выявленным генам, проанализирован механизм их экспрессии, будут произведены апробации и скрининг полученных тест-систем.

Исследования проведены при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, регистрационный номер темы Государственного задания № FGGN-2022-0007 и при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, грант № 075-15-2021-1037 (внутренний № 15. БПК.21.0001).

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koch R.M., Swiger L.A., Chambers D., Gregory K.E. Efficiency of feed use in beef cattle // J. Anim. Sci. 1963.

- V. 22. № 2. P. 486–494.
<https://doi.org/10.2527/jas1963.222486x>
2. *Vigors S., Sweeney T., O'Shea C.J. et al.* Pigs that are divergent in feed efficiency, differ in intestinal enzyme and nutrient transporter gene expression, nutrient digestibility and microbial activity // *Animal*. 2016. V. 10. № 11. P. 1848–1855.
<https://doi.org/10.1017/S1751731116000847>
 3. *Patience J.F., Rossoni-Serao M.C., Gutierrez N.A.* A review of feed efficiency in swine: biology and application // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2015. V. 6. № 1. P. 33.
<https://doi.org/10.1186/s40104-015-0031-2>
 4. *Rakhshandeh A., Dekkers J.C., Kerr B.J. et al.* Effect of immune system stimulation and divergent selection for residual feed intake on digestive capacity of the small intestine in growing pigs // *J. Anim. Sci.* 2012. V. 90. № 4. P. 233–255.
<https://doi.org/10.2527/jas.53976>
 5. *Grubbs J.K., Huff-Lonergan E., Gabler N.K. et al.* Liver and skeletal muscle mitochondria proteomes are altered in pigs divergently selected for residual feed intake // *J. Anim. Sci.* 2014. V. 92. № 5. P. 1995–2007.
<https://doi.org/10.2527/jas.2013-7391>
 6. *Fu L., Xu Y., Hou Y. et al.* Proteomic analysis indicates that mitochondrial energy metabolism in skeletal muscle tissue is negatively correlated with feed efficiency in pigs // *Sci. Rep.* 2017. № 7.
<https://doi.org/10.1038/srep45291>
 7. *Jing L., Hou Y., Wu H. et al.* Transcriptome analysis of mRNA and miRNA in skeletal muscle indicates an important network for differential residual feed intake in pigs // *Sci. Rep.* 2015. № 5.
<https://doi.org/10.1038/srep11953>
 8. *Vigors S., O'Doherty J.V., Kelly A.K. et al.* The effect of divergence in feed efficiency on the intestinal microbiota and the intestinal immune response in both unchallenged and lipopolysaccharide challenged Ileal and colonic explants // *PLoS One*. 2016. V. 11. № 2.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148145>
 9. *Mani V., Harris A.J., Keating A.F. et al.* Intestinal integrity, endotoxin transport and detoxification in pigs divergently selected for residual feed intake // *J. Anim. Sci.* 2013. V. 91. № 5. P. 2141–2150.
<https://doi.org/10.2527/jas.2012-6053>
 10. *Hayes B.J., Lewin H.A., Goddard M.E.* The future of livestock breeding: Genomic selection for efficiency, reduced emissions intensity, and adaptation // *Trends Genet.* 2013. V. 29. № 4. P. 206–214.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.11.009>
 11. *Saintilan R., Mérour I., Grossard L. et al.* Genetics of residual feed intake in growing pigs: Relationships with production traits, and nitrogen and phosphorus excretion traits // *J. Anim. Sci.* 2013. V. 91. № 6. P. 2542–2554.
 12. *Zhang C., Kemp R.A., Stothard P. et al.* Genomic evaluation of feed efficiency component traits in Duroc pigs using 80K, 650K and whole-genome sequence variants // *Genet. Sel. Evol.* 2018. V. 50. № 1.
<https://doi.org/10.1186/s12711-018-0387-9>
 13. *Onteru S.K., Gorbach D.M., Young J.M. et al.* Whole genome association studies of residual feed intake and related traits in the pig // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 6.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061756>
 14. *Do D.N., Ostersen T., Strathe A.B. et al.* Genome-wide association and systems genetic analyses of residual feed intake, daily feed consumption, backfat and weight gain in pigs // *BMC Genet.* 2014. V. 15. № 27.
<https://doi.org/10.1186/1471-2156-15-27>
 15. *Reyer H., Oster M., Magowan E. et al.* Strategies towards improved feed efficiency in pigs comprise molecular shifts in hepatic lipid and carbohydrate metabolism // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 8.
<https://doi.org/10.3390/ijms18081674>
 16. Белоус А.А., Требунских Е.А., Сермягин А.А., Зиновьева Н.А. Методические рекомендации по расчету и использованию в селекции свиней показателя прогнозируемого остаточного потребления корма (RFI). Дубровицы: ФГБНУ ФИЦ ВИЖ им. Л.К. Эрнста, 2022. 32 с.
 17. *An M., Zhou G., Li Y. et al.* Multi-breed genetic parameters and genome-wide association studies for mortality rate at birth in pigs // *Res. Square*. 2021.
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-146253/v1>
 18. *Mignon G.L., Iannuccelli N., Robic A. et al.* Fine mapping of quantitative trait loci for androstenedione and skatole levels in pig // *Res. Gate*. 2011. <https://hal.inrae.fr/hal-02816807>
 19. *Turnbull J., Tiberia E., Striano P. et al.* Lafora disease // *Epileptic Disord.* 2016. V. 18. № S2. P. 38–62.
<https://doi.org/10.1684/epd.2016.0842>
 20. *Yang X., Sun J., Zhao G. et al.* Identification of major loci and candidate genes for meat production-related traits in broilers // *Front. Genet.* 2021. V. 12.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2021.645107>
 21. *Traini M., Quinn C.M., Sandoval C. et al.* Sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3A (*SMPDL3A*) is a novel nucleotide phosphodiesterase regulated by cholesterol in human macrophages // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 21. № 289. P. 32895–32913.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.612341>
 22. *Ramdas M., Harel C., Armoni M., Karnieli E.* AHNK KO mice are protected from diet-induced obesity but are glucose intolerant // *Horm. Metab. Res.* 2015. V. 47. P. 265–272.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1387736>
 23. *Nakanishi N., Takahashi T., Ogata T. et al.* PARM-1 promotes cardiomyogenic differentiation through regulating the BMP/Smad signaling pathway // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. V. 428. P. 500–505.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.10.078>
 24. *Zhu Y., Wang D., Wang F. et al.* A comprehensive analysis of GATA-1-regulated miRNAs reveals miR-23a to be a positive modulator of erythropoiesis // *Nucl. Acids*

- Res. 2013. V. 41. № 7. P. 4129–4143.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkt093>
25. *Alvarez J.I., Kébir H., Cheslow L. et al.* JAML mediates monocyte and CD8 T-cell migration across the brain endothelium // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2015. V. 2. № 11. P. 1032–1037.
<https://doi.org/10.1002/acn3.255>
 26. *Forbes M.K., Wright A.G.C., Markon K.E., Krueger R.F.* Evidence that psychopathology symptom networks have limited replicability // *J. Abnormal Psychol.* 2017. V. 126. № 7. P. 969–988.
<https://doi.org/10.1037/abn0000276>
 27. *Tarekegn A.A., Mengistu M.Y., Mirach T.H.* Health professionals' willingness to pay and associated factors for cervical cancer screening program at College of Medicine and Health Sciences, University of Gondar, Northwest Ethiopia // *PLoS One.* 2019. V. 14. № 4.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215904>
 28. *Zhang Y., Wildsoet C.F.* RPE and choroid mechanisms underlying ocular growth and myopia // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2015. V. 134. P. 221–240.
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.06.014>
 29. *Zitouni S., Nabais C., Jana S.C. et al.* Polo-like kinases: Structural variations lead to multiple functions // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2014. V. 15. P. 433–452.
<https://doi.org/10.1038/nrm3819>
 30. *Liu Z., Sun Q., Wang X.* PLK1, A potential target for cancer therapy // *Transl. Oncol.* 2017. V. 10. P. 22–32.
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.10.003>
 31. *Strebhardt K., Ullrich A.* Targeting polo-like kinase 1 for cancer therapy // *Nat. Rev. Cancer.* 2006. V. 6. P. 321–330.
<https://doi.org/10.1038/nrc1841>
 32. *Gheghiani L., Wang L., Zhang Y. et al.* PLK1 induces chromosomal instability and overrides cell-cycle checkpoints to drive tumorigenesis // *Cancer Res.* 2021. V. 81. № 5. P. 1293–1307.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-1377>
 33. *Qiong J., Beihua K., Xingsheng Y. et al.* Overexpression of CHP2 enhances tumor cell growth, invasion and metastasis in ovarian cancer // *In Vivo.* 2007. V. 21. № 4. P. 593–598.
 34. *Machuka E.M., Juma J., Muigai A.W.T. et al.* Transcriptome profile of spleen tissues from locally-adapted Kenyan pigs (*Sus scrofa*) experimentally infected with three varying doses of a highly virulent African swine fever virus genotype IX isolate: Ken12/busia.1 (ken-1033) // *BMC Genomics.* 2022. V. 23. № 522.
<https://doi.org/10.1186/s12864-022-08754-8>
 35. *Zhou X., Padanad M.S., Evers B.M. et al.* Modulation of mutant krasg12d -driven lung tumorigenesis in vivo by gain or loss of PCDH7 function // *Mol. Cancer Res.* 2019. V. 17. № 2. P. 594–603.
<https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0739>
 36. *Eckstrum K., Bany B.M.* Tumor necrosis factor receptor subfamily 9 (Tnfrsf9) gene is expressed in distinct cell populations in mouse uterus and conceptus during im-plantation period of pregnancy // *Cell Tissue Res.* 2011. № 344. P. 567–576.
<https://doi.org/10.1007/s00441-011-1171-0>
 37. *Karki R., Malireddi R.K.S., Zhu Q., Kanneganti T.D.* NLRC3 regulates cellular proliferation and apoptosis to attenuate the development of colorectal cancer // *Cell Cycle.* 2017. V. 16. № 13. P. 1243–1251.
<https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1317414>
 38. *Andrews N.C.* Iron homeostasis: Insights from genetics and animal models // *Nat. Rev. Genet.* 2000. № 3. P. 208–217.
<https://doi.org/10.1038/35042073>
 39. *Fleming M.D., Campagna D.R., Haslett J.N. et al.* A mutation in a mitochondrial transmembrane protein is responsible for the pleiotropic hematological and skeletal phenotype of flexed-tail (f/f) mice // *Genes Dev.* 2001. V. 15. № 6. P. 652–657.
<https://doi.org/10.1101/gad.873001>
 40. *Núñez Y., Radović Č., Savić R. et al.* Muscle transcriptome analysis reveals molecular pathways related to oxidative phosphorylation, antioxidant defense, fatness and growth in mangalitsa and moravka pigs // *Animals.* 2021. V. 11.
<https://doi.org/10.3390/ani11030844>
 41. *Ji-Youn K., Hwang H., Hak-Jae C. et al.* Identification and functional analysis of pig β -1,4-N-Acetylglucosaminyltransferase A (MGAT4A) // *J. Life Sci.* 2016. № 26(3). P. 275–281.
<https://doi.org/10.5352/JLS.2016.26.3.275>
 42. *Chen Y., Yang L., Lin X. et al.* Effects of genetic variation of the sorting nexin 29 (SNX29) gene on growth traits of xiangdong black goat // *Animals.* 2022. V. 12.
<https://doi.org/10.3390/ani12243461>
 43. *de Baaij J., Arjona F., van den Brand M. et al.* Identification of SLC41A3 as a novel player in magnesium homeostasis // *Sci. Rep.* 2016. № 6.
<https://doi.org/10.1038/srep28565>
 44. *Zhang W., Li J., Guo Y. et al.* Multi-strategy genome-wide association studies identify the DCAF16-NCAPG region as a susceptibility locus for average daily gain in cattle // *Sci. Rep.* 2016. № 6.
<https://doi.org/10.1038/srep38073>
 45. *Li J., Geraldo L.H., Dubrac A. et al.* Slit2-robo signaling promotes glomerular vascularization and nephron development // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2021. V. 32. № 9. P. 2255–2272.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2020111640>
 46. *Xu D., Li C.* Gene 33/Mig6/ERRFI1, an adapter protein with complex functions in cell biology and human diseases // *Cells.* 2021. V. 10. № 1574.
<https://doi.org/10.3390/cells10071574>
 47. *Messad F., Louveau I., Koffi B. et al.* Investigation of muscle transcriptomes using gradient boosting machine learning identifies molecular predictors of feed efficiency in growing pigs // *BMC Genomics.* 2019. V. 20. № 659.
<https://doi.org/10.1186/s12864-019-6010-9>

48. Andersen O.M., Bogh N., Landau A.M. et al. A genetically modified minipig model for Alzheimer's disease with SORL1 haploinsufficiency // *Cell Rep. Med.* 2022. V. 3. № 9.
<https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100740>
49. Sironen A., Uimari P., Venhoranta H. et al. An exonic insertion within *Tex14* gene causes spermatogenic arrest in pigs // *BMC Genomics*. 2011. V. 12.
<https://doi.org/10.1186/1471-2164-12-591>
50. Xue Y., Li C., Duan D. et al. Genome-wide association studies for growth-related traits in a crossbreed pig population // *Anim. Genet.* 2021. V. 52. P. 217–222.
<https://doi.org/10.1111/age.13032>
51. Jaing C., Rowland R.R., Allen J.E. et al. Gene expression analysis of whole blood RNA from pigs infected with low and high pathogenic African swine fever viruses // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-10186-4>
52. Kapetanovic R., Fairbairn L., Downing A. et al. The impact of breed and tissue compartment on the response of pig macrophages to lipopolysaccharide // *BMC Genomics*. 2013. V. 14.
<https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-581>
53. Zhang L., Huang Y., Wang M. et al. Development and genome sequencing of a laboratory-inbred miniature pig facilitates study of human diabetic disease // *Science*. 2019. V. 19. P. 162–176.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.07.025>
54. Ran X., Hu F., Mao N. et al. Differences in gene expression and variable splicing events of ovaries between large and small litter size in Chinese Xiang pigs // *Porc. Health Manag.* 2021. V. 7. № 52.
<https://doi.org/10.1186/s40813-021-00226-x>
55. Diao S., Huang S., Chen Z. et al. Genome-wide signatures of selection detection in three south china indigenous pigs // *Genes*. 2019. V. 10.
<https://doi.org/10.3390/genes10050346>
56. Liu X., Zhang J., Xiong X. et al. An integrative analysis of transcriptome and GWAS data to identify potential candidate genes influencing meat quality traits in pigs // *Front. Genet.* 2021. V. 12.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2021.748070>
57. Scarl R.T., Lawrence C.M., Gordon H.M., Nunemaker C.S. STEAP4: Its emerging role in metabolism and homeostasis of cellular iron and copper // *J. Endocrinol.* 2017. V. 234. № 3. P. R123–R134.
<https://doi.org/10.1530/JOE-16-0594>
58. Henzi A., Senatore A., Lakkaraju A.K. et al. Soluble dimeric prion protein ligand activates Adgrg6 receptor but does not rescue early signs of demyelination in PrP-deficient mice // *PLoS One*. 2020. V. 15. № 11.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242137>
59. Torregrosa-Carrión R., Piñeiro-Sabaris R., Siguero-Álvarez M. et al. Adhesion G protein-coupled receptor Gpr126/Adgrg6 is essential for placental development // *Sci. Adv.* 2021. V. 7. № 46.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abj5445>
60. Hong C., Moorefield K.S., Jun P. et al. Epigenome scans and cancer genome sequencing converge on WNK2, a kinase-independent suppressor of cell growth // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. № 26.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0700683104>
61. Krona C., Ejeskär K., Carén H. et al. A novel 1p36.2 located gene, *APITD1*, with tumour-suppressive properties and a putative p53-binding domain, shows low expression in neuroblastoma tumours // *Br. J. Cancer*. 2004. V. 91. P. 1119–1130.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602083>
62. Shin S.C., Chung E.R. Association of SNP marker in the leptin gene with carcass and meat quality traits in Korean cattle // *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 2007. V. 20. P. 1–6.
<https://doi.org/10.5713/ajas.2007.1>
63. Cawley N.X., Wetsel W.C., Murthy S.R. et al. New roles of carboxypeptidase E in endocrine and neuronal function and cancer // *Endocr. Rev.* 2012. V. 33. P. 216–253.
<https://doi.org/10.1210/er.2011-1039>
64. Wang J., Zhang Y., Yang Z. et al. Association of human carboxypeptidase E exon5 gene polymorphisms with angiographical characteristics of coronary atherosclerosis in a Chinese population // *Acta Pharmacol. Sin.* 2008. № 29. P. 736–744.
<https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00798.x>
65. Koshimizu H., Senatorov V., Loh Y.P., Gozes I. Neuroprotective protein and carboxypeptidase E // *J. Mol. Neurosci.* 2009. № 39(1–2). P. 1–8.
<https://doi.org/10.1007/s12031-008-9164-5>
66. Valente T.S., Baldi F., Sant'Anna A.C. et al. Genome-wide association study between single nucleotide polymorphisms and flight speed in nellore cattle // *PLoS One*. 2016. V. 11. № 6.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156956>
67. Lafage-Pochitaloff M., Gerby B., Baccini V. et al. The CADM1 tumor suppressor gene is a major candidate gene in MDS with deletion of the long arm of chromosome 11 // *Blood Adv.* 2022. V. 6. № 2. P. 386–398.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021005311>
68. Machiela M.J., Grünwald T.G.P., Surdez D. et al. Genome-wide association study identifies multiple new loci associated with Ewing sarcoma susceptibility // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-05537-2>
69. Terao C., Momozawa Y., Ishigaki K. et al. GWAS of mosaic loss of chromosome Y highlights genetic effects on blood cell differentiation // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12705-5>
70. Dawood M., Kramer L.M., Shabbir M.I., Reecy J.M. Genome-wide association study for fatty acid composition in american angus cattle // *Animals (Basel)*. 2021. V. 11. № 8.
<https://doi.org/10.3390/ani11082424>

71. Ben-Zur T., Feige E., Motro B., Wides R. The mammalian *odg* gene family: Homologs of a drosophila pair-rule gene with expression implying distinct yet overlapping developmental roles // *Dev. Biol.* 2000. V. 217. № 1. P. 107–120.
<https://doi.org/10.1006/dbio.1999.9532>
72. Berns D.S., DeNardo L.A., Pederick D.T., Luo L. Tenascin-3 controls topographic circuit assembly in the hippocampus // *Nature*. 2018. V. 554. № 7692. P. 328–333.
<https://doi.org/10.1038/nature25463>
73. Takano I., Takeshita N., Yoshida M. et al. Ten-m/ODZ3 regulates migration and differentiation of chondrogenic ATDC5 cells via RhoA-mediated actin reorganization // *J. Cell Physiol.* 2021. V. 236. № 4. P. 2906–2919.
<https://doi.org/10.1002/jcp.30058>
74. Carr O.P., Glendinning K.A., Leamey C.A., Marotte L.R. Retinal overexpression of ten-m3 alters ipsilateral retinogeniculate projections in the wallaby (*Macropus eugenii*) // *Neurosci. Lett.* 2014. № 566. P. 167–171.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.02.048>
75. Glendinning K.A., Liu S.C., Nguyen M. et al. Downstream mediators of ten-m3 signalling in the developing visual pathway // *BMC Neurosci.* 2017. V. 18. № 1.
<https://doi.org/10.1186/s12868-017-0397-5>
76. Young T.R., Bourke M., Zhou X. et al. Ten-m2 is required for the generation of binocular visual circuits // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 30. P. 12490–12509.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4708-12.2013>
77. Aldahmesh M.A., Mohammed J.Y., Al-Hazzaa S., Alkuraya F.S. Homozygous null mutation in ODZ3 causes microphthalmia in humans // *Genet. Med.* 2012. V. 14. № 11. P. 900–904.
<https://doi.org/10.1038/gim.2012.718>
78. Lu F., Xu X., Zheng B. et al. Case report: Expansion of phenotypic and genotypic data in *TENM3*-related syndrome: Report of two cases // *Front. Pediatr.* 2023. № 11.
<https://doi.org/10.3389/fped.2023.1111771>
79. Rodriguez-Rodriguez L., Ivorra-Cortes J., Carmona F.D. et al. PTGER4 gene variant rs76523431 is a candidate risk factor for radiological joint damage in rheumatoid arthritis patients: a genetic study of six cohorts // *Arthritis Res. Ther.* 2015. V. 17. № 306.
<https://doi.org/10.1186/s13075-015-0830-z>
80. Losonczy A., Makara J.K., Magee J.C. Compartmentalized dendritic plasticity and input feature storage in neurons // *Nature*. 2008. № 452. P. 436–441.
<https://doi.org/10.1038/nature06725>
81. Aceto G., Colussi C., Leone L. et al. Chronic mild stress alters synaptic plasticity in the nucleus accumbens through GSK3 β -dependent modulation of Kv4.2 channels // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2020. № 117. P. 8143–8153.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1917423117>
82. Lin M.A., Cannon S.C., Papazian D.M. Kv4.2 autism and epilepsy mutation enhances inactivation of closed channels but impairs access to inactivated state after opening // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2018. № 115. P. E3559–E3568.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1717082115>
83. Lee H., Lin M.C., Kornblum H.I. et al. Exome sequencing identifies de novo gain of function missense mutation in KCND2 in identical twins with autism and seizures that slows potassium channel inactivation // *Hum. Mol. Genet.* 2014. № 23. P. 3481–3489.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddu056>
84. Liu M., Yu C., Zhang Z. et al. Whole-genome sequencing reveals the genetic mechanisms of domestication in classical inbred mice // *Genome Biol.* 2022. V. 23. № 1.
<https://doi.org/10.1186/s13059-022-02772-1>
85. Казанцева А.В., Еникеева Р.Ф., Романова А.Р. и др. Гены семейства нейрексина (*CNTNAP2* и *NRXN1*): их роль в развитии математической тревожности // *Мед. генетика*. 2016. Т. 15. № 11(173). С. 17–23.
86. Iijima T., Wu K., Witte H. et al. SAM68 regulates neuronal activity-dependent alternative splicing of neuexin-1 // *Cell*. 2011. V. 147. № 7. P. 1601–1614.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.028>
87. Lyu Y.L., Lin C.P., Azarova A.M. et al. Role of topoisomerase II β in the expression of developmentally regulated genes // *Mol. Cell Biol.* 2006. V. 26. № 21. P. 7929–7941.
<https://doi.org/10.1128/MCB.00617-06>
88. Colland F., Jacq X., Trouplin V. et al. Functional proteomics mapping of a human signaling pathway // *Genome Res.* 2004. V. 14. № 7. P. 1324–1332.
<https://doi.org/10.1101/gr.2334104>
89. Zhao Q., Wang F., Chen Y.X. et al. Comprehensive profiling of 1015 patients' exomes reveals genomic-clinical associations in colorectal cancer // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. № 1.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-30062-8>
90. Sung H.Y., Han J., Ju W., Ahn J.H. Synaptotagmin-like protein 2 gene promotes the metastatic potential in ovarian cancer // *Oncol. Rep.* 2016. V. 36. № 1. P. 535–541.
<https://doi.org/10.3892/or.2016.4835>
91. Zhou X., Li J., Teng J. et al. Long noncoding RNA BSN-AS2 induced by E2F1 promotes spinal osteosarcoma progression by targeting miR-654-3p/SYTL2 axis // *Cancer Cell Int.* 2020. V. 20. № 133.
<https://doi.org/10.1186/s12935-020-01205-y>

Genetic Assessment of Projected Residual Feed Consumption and Expression of Significant Candidate Genes in Duroc Pigs and Second-Generation Commercial Blends

A. A. Belous^{a, *}, A. A. Sermyagin^a, and N. A. Zinovieva^a

^a*Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry, Moscow oblast, Dubrovitsy, 142132 Russia*

^{*}*e-mail: belousa663@gmail.com*

Residual feed intake (RFI) is one of the basic and complex feed characteristics that is economically important for livestock production. However, the genetic and biological mechanisms governing this trait in pigs are largely unknown. Therefore, the study aimed to identify genome-wide single nucleotide polymorphisms (SNPs), candidate genes involved in RFI regulation, their biological pathways and clustering, using genome-wide association analysis (GWAS). The study was carried out on Duroc pigs ($n = 783$) and their commercial hybrids of the second generation ($n = 250$), undergoing test fattening at automatic feed stations for individual accounting. As a result, genes that are significant in terms of the orthology of biological functions and in terms of expression in tissues and organs and are associated with RFI were obtained. These candidate genes include: adhesion receptor G6 (*ADGRG6*), centromeric protein S (*APITD1*), carboxypeptidase E (*CPE*), transmembrane calcium-binding protein (*SYTL2*), cell adhesion molecule 1 (*CADMI*), Fli proto-oncogene-1, transcription factor ETS (*FLII*), teneurin transmembrane protein 3 (*TENM3*), prostaglandin E4 (*PTGER4*), and Potassium voltage-gated channel D subfamily member 2 (*KCND2*). In addition, the analysis of the obtained data on clustering showed the division into biological, functional and molecular libraries and data published in PubMed. Combining the information obtained, it can be said that the genetic component of the predicted residual feed intake is important, as indicated in previous and current studies. In this connection, there is a need to create molecular diagnostics and develop calculations for genomic assessment, in conjunction with feed conversion, which will improve productivity in pig breeding herds and improve the quality of products.

Keywords: feed utilization efficiency, predicted residual feed intake, genomic assessment, genome-wide association study, gene expression, Duroc boars, second-generation crossbreds, pig breeding.