

<https://doi.org/10.31279/2949-4796-2025-15-4-24-33>

Новые полиморфизмы гена *CNTN3*, ассоциированные с показателями мясной продуктивности у овец породы маньчский меринос

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Дарья Евгеньевна Баранова
E-mail: dar.che4eneva@mail.ru

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Баранова Д.Е., Криворучко А.Ю., Яцык О.А., Лиховид Н.Г.
Новые полиморфизмы гена *CNTN3*, ассоциированные с показателями мясной продуктивности у овец породы маньчский меринос. *Аграрный вестник Северного Кавказа*. 2025;15(4):24-33. <https://doi.org/10.31279/2949-4796-2025-15-4-24-33> EDN NWKNUC

ПОСТУПИЛА: 10.09.2025

ДОРАБОТАНА: 24.11.2025

ПРИНЯТА: 28.11.2025

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ:

авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 25-76-10086 от 10.09.2025 за счет средств Российского научного фонда

COPYRIGHT: © 2025 Баранова Д.Е., Криворучко А.Ю., Яцык О.А., Лиховид Н.Г.



Д.Е. Баранова¹ , А.Ю. Криворучко^{1,2} , О.А. Яцык² ,
Н.Г. Лиховид¹

¹ Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

² Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр, Ставрополь, Россия

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ. Метод маркер-ассоциированной селекции основан на ускоренном отборе сельскохозяйственных животных по ДНК-маркерам ценных признаков. По результатам полногеномного ассоциативного исследования частоты встречаемости отдельных однонуклеотидных полиморфизмов с использованием ДНК-биочипов были идентифицированы гены-кандидаты, в число которых входил ген *CNTN3*. Прямые экспериментальные данные об экспрессии гена *CNTN3* у мериносовых пород овец в настоящее время отсутствуют. Таким образом, существует пробел в знаниях о структурных вариантах гена *CNTN3* и их связи с продуктивными качествами.

ЦЕЛЬ. Изучение структуры гена *CNTN3* у овец породы маньчский меринос и обнаружение в нем полиморфизмов, ассоциированных с показателями мясной продуктивности для их дальнейшего применения в маркер-опосредованной селекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материалом для исследования послужила геномная ДНК из образцов крови баранов породы маньчский меринос. Секвенирование проводили с использованием геномного секвенатора NovaSeq 6000 (Illumina, Inc., США). Сборку генома проводили с помощью ARS-UI_Ramb_v2.0 NCBI (National Center for Biotechnology Information). Для описания обнаруженных однонуклеотидных замен использовалась номенклатура HGVS (Human Genome Variation Society).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате секвенирования гена *CNTN3* было обнаружено 7232 полиморфизма. Из их числа выявлены группы полиморфизмов (27297434, 27297454, 27297488), демонстрирующих максимальную статистическую значимость ассоциаций с признаками мясной продуктивности у овец. Обнаружены новые структурные варианты (дупликация в позиции 27337036 и однонуклеотидные замены в локусах 27097370 и 27418238).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты исследования структуры гена *CNTN3* показывают его связь с живой массой, а выявленные полиморфизмы могут быть использованы как молекулярные маркеры для селекции овец мериносового направления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гены-кандидаты, *CNTN3*, мясная продуктивность, маньчский меринос, овцы, SNP

<https://doi.org/10.31279/2949-4796-2025-15-4-24-33>

New *CNTN3* gene polymorphisms associated with meat productivity indicators in Manychsky Merino sheep

CORRESPONDENCE:

Daria E. Baranova

E-mail: dar.che4eneva@mail.ru

FOR CITATION:

Baranova D.E., Krivoruchko A.Yu., Yatsyk O.A., Likhovid N.G. New *CNTN3* gene polymorphisms associated with meat productivity indicators in Manychsky Merino sheep. *Agrarian Bulletin of the North Caucasus*. 2025;15(4):24-33. <https://doi.org/10.31279/2949-4796-2025-15-4-24-33> EDN NWKNUC

RECEIVED: 10.09.2025

REVISED: 24.11.2025

ACCEPTED: 28.01.2025

DECLARATION OF COMPETING INTEREST:

none declared.

FUNDING:

The work was carried out with the financial support of grant No. 25-76-10086 dated September 10, 2025, at the expense of the Russian Science Foundation.

COPYRIGHT: © 2025 Baranova D.E., Krivoruchko A.Yu., Yatsyk O.A., Likhovid N.G.



Daria E. Baranova¹ , Aleksandr Yu. Krivoruchko^{1,2} , Olesya A. Yatsyk² , Natalya G. Likhovid¹

¹ North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

² North Caucasus Federal Research Center, Stavropol, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. Marker-assisted selection is a method based on the accelerated selection of livestock using DNA markers for valuable traits. Results from a genome-wide association study on the frequency of specific single nucleotide polymorphisms, utilizing DNA biochips, identified candidate genes, which included the *CNTN3* gene. Direct experimental data on *CNTN3* gene expression in Merino sheep are currently unavailable. Thus, a knowledge gap exists concerning structural variants of the *CNTN3* gene and their association with productive traits.

AIM. To study the structure of the *CNTN3* gene in Manychsky Merino sheep and to identify polymorphisms associated with meat productivity indicators for their subsequent application in marker-assisted selection.

MATERIALS AND METHODS. The research studied genomic DNA extracted from blood samples of Manychsky Merino rams. Sequencing was performed using the NovaSeq 6000 genome sequencer (Illumina, Inc., USA). Genome assembly was conducted using the ARS-UI_Ramb_v2.0 reference from the NCBI (National Center for Biotechnology Information). The nomenclature of the Human Genome Variation Society was used to describe the identified single nucleotide substitutions.

RESULTS. Sequencing of the *CNTN3* gene revealed 7,232 polymorphisms. Among these, groups of polymorphisms (27297434, 27297454, 27297488) demonstrating the highest statistical significance of associations with meat productivity traits in sheep were identified. Novel structural variants were discovered: a duplication at position 27337036 and single nucleotide substitutions at loci 27097370 and 27418238.

CONCLUSION. The obtained results of the *CNTN3* gene structure analysis indicate its association with live weight. The identified polymorphisms can be used as molecular markers for the selection of Merino sheep.

KEYWORDS: candidate genes, *CNTN3*, meat productivity, Manychsky Merino, sheep, SNP

ВВЕДЕНИЕ

Исследования генетических основ фенотипического полиморфизма признаков, определяющих мясную продуктивность, ведутся уже многие десятилетия. Известно, что большинство показателей продуктивности находится под совместным контролем значительного числа генов [1]. С развитием высокопроизводительных технологий генотипирования по однонуклеотидным полиморфизмам Single Nucleotide Polymorphism (SNP) широко применяются полногеномные ассоциативные исследования Genome-Wide Association Study (GWAS) для обнаружения новых генов-кандидатов количественных признаков у различных видов животных, что дает больше идей по повышению эффективности разведения и селекции [2]. Гены с определенным потенциалом, такие как *VRTN*, *NR6A1*, *MSTN*, *ADIPOQ*, *LCORL*, *MEF2B*, *FASN*, *FABP4*, *SCD*, *DGAT1*, *BMP* и *HOX*, демонстрируют значительную связь с экономически ценными характеристиками для повышения эффективности разведения и увеличения производства баранины во всем мире [3]. Актуальная задача для современных селекционеров – повышение мясной продуктивности овец отечественных мериносовых пород. Порода маньчжурский меринос перспективна в исследовании ввиду отличительной ценности шерстяной и мясной продуктивности, поэтому ее изучение с помощью современных геномных технологий позволяет повысить рентабельность овцеводства за счет конкурентоспособных продуктов. Однако, несмотря на успехи в идентификации множества генетических маркеров у сельскохозяйственных животных, ключевой проблемой остается функциональная интерпретация выявленных ассоциаций.

На базе лабораторий Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства (г. Ставрополь, Россия) ранее было проведено GWAS частоты встречаемости отдельных однонуклеотидных полиморфизмов с использованием ДНК-биочипов *Ovine Infinium HD BeadChip* 600K у овец породы джалгинский меринос с различной оценкой класса по фенотипу, определяющему продуктивные качества. В результате исследования были идентифицированы следующие гены-кандидаты: *FOXN3*, *FTO*, *CFAP73*, *ARPP21*, *ADAMTS9*, *FRMPD4*, *RBM45*, *SHC4*, *ZFP36L1*, *ACTN1*, *ASTN1*, *RAB21*, в число которых входил также ген *CNTN3* [4]. Ранее в исследовании было выявлено три замены на 19-й хромосоме, показавшие наибольшие параметры до-

стоверности ассоциаций. Замена rs423158250 была локализована в интроне гена *CNTN3*. Ген у овец имеет один транскрипт, 124 ортолога и 38 паралогов. Длина транскрипта составляет 3367 пар оснований. Он содержит 23 экзона и 22 интрона, в нем аннотированы 15 доменов, связанные с 15 147 вариантами аллелей [5]. Продуктом гена является белок контактин-3 из семейства контактинов, которые в основном экспрессируются в нервной системе [6].

На основании изучения его онтологии было показано, что он может участвовать в пролиферации клеток и активации апоптоза. В работах зарубежных авторов приведены результаты исследования взаимодействия рецептора протеин-тирозин-фосфатазы типа G (RTPγ/PTPRG) *in vitro* с контактином-3-6 (*CNTN3-6*), группой молекул клеточной адгезии, связанных с гликофосфатидилинозитолом и участвующих в формировании нервной системы [7]. По данным проекта «Экспрессия генов во взрослых тканях» (GTEx), наибольшая экспрессия гена *CNTN3* в отдельных тканях человека наблюдается в слизистой оболочке пищевода, миоцитах левого желудочка, эпителиальных клетках легкого, фибробластах скелетной мускулатуры. В значительной мере экспрессия гена проявляется в подкожной жировой клетчатке, лобной доле и коре головного мозга, гипофизе, фибробластах. По данным авторов, были обнаружены доказательства положительной связи между общим объемом мозга, общим объемом белого вещества и размером мышц, а также доказательства того, что объем некоторых областей серого вещества отрицательно связан с размером мышц [8].

Роль гена *CNTN3* в формировании мышечной массы и нейромышечных процессах у млекопитающих изучена недостаточно. Прямые экспериментальные данные об экспрессии гена *CNTN3* у мериносовых пород овец в настоящее время отсутствуют. Таким образом, существует пробел в знаниях о структурных вариантах гена *CNTN3* и их связи с продуктивными качествами у овец разных пород. В контексте регуляции мясной продуктивности ген *CNTN3* представляет значительный интерес, поскольку кодируемый им белок контактин-3 участвует в ключевых физиологических процессах. Изменения в его структуре и функции, обусловленные генетическими вариациями, могут оказывать существенное влияние на такие комплексные признаки, как развитие мышечной ткани, распределение жировых депозитов и эффективность использования питательных веществ. В связи с этим целью нашего исследования служит изучение структуры гена *CNTN3* у овец поро-

ды маньчжурский мерин для обнаружения в нем полиморфизмов, которые могут быть ассоциированы с показателями мясной продуктивности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Организация исследования

Работа выполнена на базе российских лабораторий Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства (ВНИИОК, филиал ФГБНУ «Северо – Кавказский федеральный научный аграрный центр») и Геномного центра Северо – Кавказского федерального университета (СКФУ) (г. Ставрополь, Россия).

Объектом исследования выступила группа клинически здоровых баранчиков ($n = 30$) породы маньчжурский мерин в возрасте 9 месяцев, отобранных методом случайной выборки из поголовья сельскохозяйственного производственного кооператива им. Ленина (Апанасенковский район, Ставропольский край, Россия). Объем исследованной выборки был определен как достаточный для проведения поискового исследования, направленного на первичное выявление потенциально значимых полиморфизмов в гене *CNTN3* у овец породы маньчжурский мерин. Все животные содержались в одинаковых условиях и получали стандартный смешанный рацион питания.

Методы выделения ДНК и секвенирования

Геномную ДНК выделяли из образцов крови, полученных из яремной вены в асептических условиях. Пробы крови отбирали в пробирки Vacutainer® со стабилизатором ЭДТА (Becton Dickinson International, США). ДНК выделяли из 0,1 мл крови с использованием набора для экстракции нуклеиновых кислот «МагноПрайм ВЕТ» (НекстБио, Россия) согласно инструкции производителя. Концентрацию ДНК в растворе измеряли на флуориметре «Qubit 4.0» (Invitrogen/Life Technologies, США). Контроль качества (OD260/280) проводили на спектрофотометре NanoDrop OneC (Thermo-Fisher Scientific, Inc., США) в соответствии с методиками, рекомендованными производителями приборов.

Анализ данных секвенирования

Секвенирование проводили с использованием геномного секвенатора NovaSeq 6000 (Illumina, Inc.,

США) в соответствии с методиками, рекомендованными производителями приборов. Полученные в результате секвенирования фрагменты со средней длиной 153 нуклеотида картировали на референсный геном *Ovis aries*, сборка ARS-UI-Ramb_v2.0 NCBI (National Center for Biotechnology Information). Для описания обнаруженных однонуклеотидных замен использовалась номенклатура HGVS (Human Genome Variation Society). Изучение структуры и аннотация полиморфизмов гена были проведены с помощью геномного браузера Ensemble (ensembl.org).

Статистический анализ

Статистическую обработку выполняли с использованием *t*-критерия Стьюдента в Excel для Windows (Microsoft, США). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Секвенирование гена *CNTN3* в выборке овец породы маньчжурский мерин выявило 7232 полиморфизма на протяжении всего локуса гена и прилегающих областей. Выявленные полиморфизмы были представлены 6452 однонуклеотидными заменами, 206 дупликациями, 122 инсерциями и 452 делециями. Большинство полиморфизмов было расположено в интронах гена. Для выявления влияния генотипа по полиморфизмам гена *CNTN3* на массу тела баранов породы маньчжурский мерин был проведен анализ различий по массе тела между группами референсных гомозигот и совокупной группой из гетерозигот и мутантных гомозигот (носители хотя бы одного мутантного аллеля). В результате достоверные различия при $p < 0,05$ показал 51 локус в составе гена *CNTN3* и фланкирующих его областей. Среди выявленных локусов один был локализован в *downstream*, остальные 50 полиморфизмов относились к интронным областям. Из них для дальнейшего анализа были отобраны те, которые соответствовали двум основным критериям – наибольшая абсолютная разница по средней массе тела (как в большую, так и в меньшую сторону) и наличие не менее 4 носителей в любой из сравниваемых групп. На основании этих критериев из числа полиморфизмов, показавших достоверные различия по массе тела ($p < 0,05$), было отобрано 30 вариантов, демонстрирующих наибольшую разницу в средних значениях массы тела между группами животных с разными генотипами (таблица 1).

Таблица 1

Полиморфизмы гена *CNTN3*, ассоциированные с живой массой (кг) в группах овец породы маньчский меринос

Table 1

Polymorphisms of the *CNTN3* gene associated with live weight (kg) in groups of Manychsky Merino sheep

| № | Позиция на хромосоме | РГ(кг), $M \pm m$ | CV, % | ГГ + МГ (кг), $M \pm m$ | CV, % | Разница, (кг) | p-value |
|----|----------------------|-------------------|-------|-------------------------|-------|---------------|---------|
| 1 | 27297434 | 42,83±1,75 | 3,92 | 51,88±1,75 | 8,4 | -9,04 | 0,00117 |
| 2 | 27297454 | 42,83±1,75 | 3,92 | 51,88±1,75 | 8,4 | -9,04 | 0,00117 |
| 3 | 27297488 | 42,83±1,75 | 3,92 | 51,88±1,75 | 8,4 | -9,04 | 0,00117 |
| 4 | 27475379 | 47,59±1,75 | 8 | 56,88±2,23 | 5,89 | -9,28 | 0,00307 |
| 5 | 27475384 | 47,59±1,75 | 8 | 56,88±2,23 | 5,89 | -9,28 | 0,00307 |
| 6 | 27184480 | 54,71±2,04 | 7,34 | 46,0±1,92 | 7,42 | 8,71 | 0,00319 |
| 7 | 27184481 | 54,71±2,04 | 7,34 | 46,0±1,92 | 7,42 | 8,71 | 0,00319 |
| 8 | 27188029 | 54,71±2,04 | 7,34 | 46,0±1,92 | 7,42 | 8,71 | 0,00322 |
| 9 | 27188033 | 54,71±2,04 | 7,34 | 46,0±1,92 | 7,42 | 8,71 | 0,00319 |
| 10 | 27188197 | 54,71±2,04 | 7,34 | 46,0±1,92 | 7,42 | 8,71 | 0,00319 |
| 11 | 27213256 | 42,86±2,41 | 5,9 | 52,26±1,71 | 8,01 | -9,40 | 0,00476 |
| 12 | 27297809 | 45,20±1,99 | 5,98 | 52,50±1,98 | 8,64 | -7,30 | 0,01227 |
| 13 | 27187986 | 53,73±2,15 | 8,03 | 46,40±2 | 7,05 | 7,33 | 0,01528 |
| 14 | 27098119 | 47,37±1,93 | 8,17 | 54,73±2,27 | 7,18 | -7,36 | 0,01704 |
| 15 | 27336684 | 46,75±2 | 7,73 | 53,86±2,2 | 7,94 | -7,11 | 0,01979 |
| 16 | 27247980 | 53,25±2,17 | 8,41 | 46,43±2,01 | 7,26 | 6,82 | 0,02414 |
| 17 | 27097370 | 47,12±1,99 | 7,94 | 53,92±2,27 | 7,87 | -6,81 | 0,02696 |
| 18 | 27297196 | 48,83±1,85 | 8,88 | 55,0±1,98 | 4,43 | -6,17 | 0,02799 |
| 19 | 27418238 | 55,67±3,06 | 8,66 | 47,67±1,65 | 7,38 | 8 | 0,03060 |
| 20 | 27184300 | 53,06±2,12 | 8,21 | 46,64±2,14 | 7,72 | 6,42 | 0,03584 |
| 21 | 27185667 | 53,43±2,14 | 7,72 | 47,13±2,13 | 8,25 | 6,30 | 0,03954 |
| 22 | 27475387 | 47,95±1,79 | 8,02 | 55,02,78 | 7,87 | -7,05 | 0,04060 |
| 23 | 27349755 | 54,67±2,52 | 7,12 | 48,1±1,88 | 8,41 | 6,57 | 0,04209 |
| 24 | 27349756 | 54,67±2,52 | 7,12 | 48,1±1,88 | 8,41 | 6,57 | 0,04209 |
| 25 | 27337036 | 46,46±2,56 | 8,86 | 52,82±1,83 | 7,31 | -6,36 | 0,04683 |
| 26 | 27475306 | 48,63±1,76 | 8,42 | 55,83±2,93 | 6,55 | -7,21 | 0,04784 |
| 27 | 27102646 | 47,61±2,02 | 8,33 | 53,75±2,3 | 7,64 | -6,14 | 0,04802 |
| 28 | 27097856 | 47,61±2,02 | 8,33 | 53,75±2,3 | 7,64 | -6,14 | 0,04802 |
| 29 | 27174650 | 47,25±2,2 | 8,52 | 53,29±2,08 | 7,51 | -6,04 | 0,04855 |
| 30 | 27251519 | 47,25±2,16 | 8,35 | 53,29±2,14 | 7,72 | -6,04 | 0,04927 |

Примечание: РГ – референсные гомозиготы; ГГ + МГ – гетерозиготы + мутантные гомозиготы

Note: RG – reference homozygotes; HG+MG – heterozygotes + mutant homozygotes

Самый высокий показатель достоверности был выявлен в позициях 27297434, 27297454, 27297488. В этих позициях также отмечен наименьший коэффициент вариации (3,92 %) для группы референсных гомозигот. Наибольшая вариабельность признака наблюдалась по позиции 27297196. У маньчских мериносов, имеющих в генотипах по исследуемым полиморфизмам референсный аллель, максимальный живой вес отмечен в позиции 27418238 (55,67 кг), а минимальный

обнаружен в точках по позициям 27297434, 27297454 и 27297488 (42,83). Самый высокий показатель среднего веса (56,88 кг) в группе мутантного аллеля был отмечен у носителей полиморфизмов в позициях 27475379 и 27475384. Это сочеталось со значимой разницей в весе по сравнению с референсной группой (17 %). Наименьший средний вес в группе гетерозигот и мутантных гомозигот отмечен в позициях 27184480, 27184481, 27188029, 27188033 и 27188197. Большая

часть ассоциированных с признаком полиморфизмов, для которых была выявлена достоверная разница в живой массе между группами генотипов, были ранее описаны у других пород овец и внесены в международную базу данных. Расположение и характеристика этих полиморфизмов приведены в таблице 2. Обна-

руженные нами полиморфизмы с максимальной достоверной ассоциацией массы тела были обнаружены в области интронов гена, при этом впервые выявлена дупликация TAC в позиции 27337036. Также впервые нами были обнаружены однонуклеотидные замены в позициях 27097370 и 27418238.

Таблица 2

Характеристика полиморфизмов, ассоциированных с разницей в массе тела у маньчских мериносов при сравнении носителей референсного гомозиготного генотипа (РГ) и имеющих мутантный аллель по исследуемым полиморфизмам (ГГ+МГ)

Table 2

Characteristics of polymorphisms associated with differences in body weight in Manych MerinManychsky Merino sheep when comparing carriers of the reference homozygous genotype (RG) and those with a mutant allele for the studied polymorphisms (GG+MG)

| Локализация в гене | Позиция в хромосоме | Наименование | Расположение в гене/замена | Аллели | |
|--------------------|---------------------|--------------|----------------------------|--------|-----|
| | | | | Реф | Мут |
| Интрон | 27297434 | rs421184405 | c.359-13410 G>A | G | A |
| | 27297454 | rs430177029 | c.359-13390 A>T | A | T |
| | 27297488 | rs430177029 | c.359-13390 A>T | A | T |
| | 27475379 | rs603836121 | c.2518-3772 A>G | A | G |
| | 27475384 | rs591227924 | c.2518-3767 C>G | C | G |
| | 27184480 | rs398731094 | c.-80-13294 G>A | G | A |
| | 27184481 | rs407733831 | c.-80-13293 C>T | C | T |
| | 27188029 | rs416111157 | c.-80-9745 A>C | A | C |
| | 27188033 | rs598755528 | c.-80-9741 A>G | A | G |
| | 27188197 | rs418916745 | c.-80-9577 C>T | C | T |
| | 27213256 | rs401706331 | c.56-12377 T>C | T | C |
| | 27297809 | rs412307447 | c.359-13035 G>A | G | A |
| | 27187986 | rs402762614 | c.-80-9788 C>T | C | T |
| | 27098119 | rs403863630 | c.-81+1429 G>A | G | A |
| | 27336684 | rs406123154 | c.454+25745 C>T | C | T |
| | 27247980 | rs421690456 | c.358+5710 T>G | T | G |
| | 27097370 | Нет в базе | c.358+5710 T>G | AG | A |
| | 27297196 | rs406116064 | c.359-13648 G>T | G | T |
| | 27418238 | Нет в базе | c.359-13648 G>T | T | C |
| | 27184300 | rs429665920 | c.-80-13474 G>A | G | A |
| | 27185667 | rs400459218 | c.-80-12107 G>A | G | A |
| | 27475387 | rs421821069 | c.2518-3764 C>T | C | T |
| | 27349755 | rs417175420 | c.455-28257 C>T | C | T |
| | 27349756 | rs430195945 | c.455-28256 A>G | A | G |
| | 27337036 | Нет в базе | c.454+26099_454+26100dupCA | T | TAC |
| | 27475306 | rs429225664 | c.2518-3845 C>T | C | T |
| | 27102646 | rs427337369 | c.-81+5956 C>T | C | T |
| | 27097856 | rs400887595 | c.-81+1166 T>C | T | C |
| | 27174650 | rs414788843 | c.-80-23124 T>A | T | A |
| | 27251519 | rs421401890 | c.358+9249 C>A | C | A |

Примечание: Реф – референсный аллель; Мут – мутантный аллель

Note: Ref – reference allele; Mut – mutant allele

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами было проведено исследование структуры гена *CNTN3* по данным полногеномного секвенирования для поиска полиморфизмов, ассоциированных с живым весом овец породы маньчжский меринос. Объектом исследования послужила группа баранов, отобранных методом случайной выборки из поголовья СПК им. Ленина (Ставропольский край). Изучалась связь наличия в геноме референсного и мутантного аллелей по всем обнаруженным в области гена *CNTN3* полиморфизмам с живым весом животных. Ген *CNTN3* был выбран нами для изучения как потенциальный ген-кандидат на основании результатов собственных исследований по полногеномному поиску ассоциаций с признаками мясной продуктивности у овец. Нами было выявлено три замены на 19-й хромосоме с наибольшими показателями достоверности ассоциаций. При этом замена rs423158250 была локализована в интроне гена *CNTN3* [4]. Целью настоящего исследования стало выявление конкретных полиморфизмов в составе гена, которые могут быть связаны с ростом и развитием животных. Для обнаружения полиморфизмов в гене *CNTN3*, ассоциированных с живым весом у маньчжских мериносов, выборку животных разделили на две группы – носители только референсного аллеля (референсные гомозиготы) и вторая группа, имеющие в геноме оба варианта носительства мутантного аллеля, то есть гетерозиготы и мутантные гомозиготы. Такой подход объясняется тем, что один из аллелей может быть связан с доминирующим вариантом гена и оказывать одинаковое влияние как в гомозиготном, так и в гетерозиготном вариантах.

Несмотря на то, что прямые экспериментальные данные о влиянии гена *CNTN3* на продуктивность у овец мериносовых пород являются единичными, проведенное нами исследование показало наличие в его составе значительного количества полиморфизмов. Причем анализ взаимосвязи полученных результатов достоверно показал разницу в весе между группой – носителями референсного аллеля и группой – носителями мутантного аллеля по значительному числу полиморфизмов. В результате секвенирования гена *CNTN3* было обнаружено 7232 полиморфизма. Большинство полиморфизмов было расположено в областях интронов гена. Данное наблюдение согласуется

с общей тенденцией в генетике сложных признаков и может быть объяснено несколькими механизмами. Во-первых, появление мутации в интроне гена напрямую не влияет на синтез белка, но может послужить причиной нарушения регуляции сплайсинга мРНК и привести к изменению структуры белка [9]. Следующим этапом исследования стал отбор полиморфизмов, достоверно ассоциированных с изучаемым показателем. В результате был выбран 51 полиморфизм с достоверным уровнем значимости. Из них для дальнейшего анализа было отобрано 30 вариантов, демонстрирующих наибольшую разницу в средних значениях массы тела между группами животных с разными генотипами.

Наиболее интересным представляется выявление группы полиморфизмов (27297434, 27297454, 27297488), демонстрирующих не только максимальную статистическую значимость ассоциаций ($p < 0,00117$), но и существенную разницу в массе тела между группами с разными генотипами (17 %). Особого внимания заслуживает низкий коэффициент вариации живого веса (3,92 %) для носителей генотипов по этим позициям, что может свидетельствовать о стабильном характере влияния на фенотипические проявления этих генетических вариантов. Интересно отметить еще несколько полиморфизмов с достоверной разницей в весе между группами референсных и носителей мутантных аллелей. В позиции 27213256 отмечен наибольший показатель, демонстрирующий увеличение массы тела на 17 % у мутантных носителей. В позициях 27475379 и 27475384 также зафиксирована значительная разница по массе тела животных, демонстрирующая увеличение в группе гетерозигот и мутантных гомозигот на 17 %. Коэффициент вариации во всех группах находился в пределах 5,9–8 %, что свидетельствует об однородности и стабильности в проявлении признака. Полиморфизмы в позициях 27184480, 27184481, 27188029, 27188033 и 27188197 отличаются тем, что носители референсного гомозиготного генотипа, а не имеющие мутантный аллель, превосходят других животных по живому весу в среднем на 8,71 кг, что составляет 16 %. Этот результат указывает на необходимость отбора для разведения особей с референсным гомозиготным генотипом по полиморфизму в точках 27184480, 27184481, 27188029, 27188033 и 27188197 для повышения продуктивности и предотвращения расщепления при дальнейшем скрещивании. Для дальнейших

исследований важным является обнаружение новых структурных вариантов (дупликация в позиции 27337036 и однонуклеотидные замены в локусах 27097370 и 27418238). Они представляют особый интерес в плане дальнейшего изучения функциональной интерпретации выявленных вариантов, в частности их потенциального влияния на процессы сплайсинга или регуляции экспрессии гена *CNTN3*.

Полученные данные свидетельствуют в пользу доминантного типа наследования признака для большей части изученных полиморфизмов. У 18 из 30 маркеров (60 %), показавших ассоциацию с массой тела, был обнаружен выраженный доминантный эффект мутантного аллеля. Это проявлялось в том, что средние показатели живой массы у животных, несущих хотя бы один мутантный аллель, достоверно превышали таковые у референсных гомозигот. Изучение функционального значения выявленных нами полиморфизмов показало, что они располагаются не в кодирующей белок последовательности нуклеотидов, а находятся между экзонами гена. Таким образом, при их наличии не образуется условий для явных изменений в аминокислотной последовательности кодируемого протеина, однако интроны влияют на несколько жизненно важных аспектов существования эукариотических организмов, таких как протеомная пластичность, стабильность генома, потеря функции белка и экспрессия генов [10–18]. Поэтому необходимо дальнейшее изучение механизмов влияния выявленных нами полиморфизмов в гене *CNTN3* на рост и развитие овец различных пород. При этом уже полученных данных об ассоциации полиморфизмов с продуктивными качествами достаточно для использования их в ка-

честве молекулярных маркеров при селекции для повышения выхода баранины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное полногеномное исследование структуры гена *CNTN3* у овец породы маньчжский меринос позволило успешно реализовать поставленные научно-практические задачи. В результате было обнаружено 30 полиморфизмов, показавших наиболее высокую достоверную связь с живой массой животных. Из них были выбраны шесть полиморфизмов (27297434, 27297454, 27297488, 27475379, 27475384 и 27213256), продемонстрировавших существенную разницу в весе и значимую ассоциацию с ключевыми показателями мясной продуктивности. Дополнительную научную значимость имеет обнаружение не описанных ранее структурных вариантов, включая дупликацию в позиции 27337036 и однонуклеотидные замены в локусах 27097370 и 27418238, что расширяет современные представления о генетической архитектуре изучаемого признака. Можно предположить, что возможность внедрения выявленных маркеров в селекционную практику позволит существенно сократить временные затраты на создание высокопродуктивных групп и повысить экономическую эффективность мясного овцеводства. Перспективы дальнейших исследований включают валидацию выявленных маркеров на расширенных выборках животных, изучение взаимодействий с другими генами-кандидатами, а также функциональный анализ вновь идентифицированных вариантов для установления их роли в процессах онтогенеза мышечной ткани.

Вклад авторов

Д. Е. Баранова: проведение исследования, курирование данных, написание черновика рукописи.

А. Ю. Криворучко: получение финансирования, научное руководство, написание рукописи – рецензирование и редактирование.

О. А. Яцык: проведение исследования.

Н. Г. Лиховид: административное руководство исследовательским проектом.

Contributions

D. E. Baranova: investigation, data curation, writing-original draft.

A. Yu. Krivoruchko: funding acquisition, supervision, writing-review & editing.

O. A. Yatsyk: investigation.

N. G. Likhovid: project administration.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Зиновьева Н.А., Костюнина О.В., Гладырь Е.А. и др. Роль ДНК-маркеров признаков продуктивности сельскохозяйственных животных. *Зоотехния*. 2013;9:5-7.
Zinovieva N.A., Kostyunina O.V., Gladyr E.A. et al. The role of DNA markers of productivity characteristics in farm animals. *Zootchnics*. 2013;9:5-7. (In Russ.).
2. Zhang L., Liu J., Zhao F. et al. Genome-wide association studies for growth and meat production traits in sheep. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66569. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066569>
3. Han Y., Akhtar M.F., Chen W. et al. Potential candidate genes influencing meat production phenotypic traits in sheep: a review. *Frontiers in Veterinary Science*. 2025;12:1616533. <https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1616533>
4. Krivoruchko A., Sermyagin A., Saprikina T. et al. Genome wide associations study of single nucleotide polymorphisms with productivity parameters in Jalgin merino for identification of new candidate genes. *Gene Reports*. 2021;23:101065. <https://doi.org/10.1134/S1022795423050095>
5. Dyer S.C., Austine-Orimoloye O., Azov A.G. et al. Ensembl 2025. *Nucleic Acids Research*. 2025;53(D1):D948-D957. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1071>
6. Zhu Y.F., Guo Y.B., Zhang H.Y. et al. Prognostic significance of contactin 3 expression and associated genes in glioblastoma multiforme. *Oncology Letters*. 2019;18(2):1863-1871. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10482>
7. Nikolaenko R.M., Hammel M., Dubreuil V. et al. Structural basis for interactions between contactin family members and protein-tyrosine phosphatase receptor type G in neural tissues. *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291(41):21335-21349. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.742163>
8. Kilgour A.H., Todd O.M., Starr J.M. A systematic review of the evidence that brain structure is related to muscle structure and their relationship to brain and muscle function in humans over the lifecourse. *BMC Geriatrics*. 2014;14(85). <https://doi.org/10.1186/1471-2318-14-85>
9. Yeo G.W.M. Splicing regulators: targets and drugs. *Genome Biology*. 2025;6(240). <https://doi.org/10.1186/gb-2005-6-12-240>
10. Dwyer K., Agarwal N., Pile L. et al. Gene Architecture Facilitates Intron-Mediated Enhancement of Transcription. *Molecular Biosciences*. 2021;8:669004. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.669004>
11. Boni C., Sorio C. The role of the tumor suppressor gene Protein Tyrosine Phosphatase Gamma (PTPRG) in cancer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.768969>
12. Benavides M., Souza C., Moraes J. How efficiently Genome-Wide Association Studies (GWAS) identify prolificacy-determining genes in sheep. *Genetics and Molecular Research*. 2018;17(2):gmr16039909. <https://doi.org/10.4238/gmr16039909>
13. VanRaden P.M., Sullivan P.G. International genomic evaluation methods for dairy cattle. *Genetics Selection Evolution*. 2010;42(7). <https://doi.org/10.1186/1297-9686-42-7>
14. Трухачев В.И., Селионова М.И., Криворучко А.Ю. и др. Генетические маркеры мясной продуктивности овец (*Ovis aries* L.). Сообщение I. миостатин, кальпаин, кальпастатин. *Сельскохозяйственная биология*. 2018;53(6):1107-1119. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2018.6.1107rus>
Trukhachev V.I., Selionova M.I., Krivoruchko A.Yu. et al. Genetic markers of meat productivity of sheep (*Ovis aries* L.). I. Myostatin, Calpain, Calpastatin. *Agricultural Biology*. 2018;53(6):1107-1119. (In Russ.). <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2018.6.1107rus>
15. Gallegos J.E., Rose A.B. Intron DNA sequences can be more important than the proximal promoter in determining the site of transcript initiation. *Plant Cell*. 2017;4:843-853. <https://doi.org/10.1105/tpc.17.00020>
16. Prihandini P.W., Hariyono D.N., Tribudi Y.A. Myostatin gene as a genetic marker for growth and carcass traits in beef cattle. *Indonesian Bulletin of Animal and Veterinary Sciences*. 2021;31(1):37-42. <https://doi.org/10.14334/wartazoa.v31i1.2530>
17. Зуев Р.В., Криворучко А.Ю., Кухарук М.Ю., Никитина А.В. Поиск генов-кандидатов, ассоциированных с живой массой у овец северокавказской мясо-шерстной породы. Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). 2023;(1):123-129. <https://doi.org/10.31677/2072-6724-2023-66-1-123-129>

- Zuev R.V., Krivoruchko A.Yu., Kukharuk M.Yu., Nikitina A.V. Search for candidate genes associated with live weight in north Caucasian meat and wool sheep. Bulletin of NSAU (Novosibirsk State Agrarian University). 2023;(1):123-129. (In Russ.). <https://doi.org/10.31677/2072-6724-2023-66-1-123-129>
18. Kunin E.V. The origin of introns and their role in eukaryogenesis: a compromise solution to the debate on whether introns appeared early or late. *Biology Direct*. 2006;2006;1(22). <https://doi.org/10.1186/1745-6150-1-22>

Сведения об авторах

Баранова Дарья Евгеньевна –

старший преподаватель базовой кафедры генетики и селекции, медико-биологический факультет, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

<https://orcid.org/0009-0004-6736-7787>

SPIN-код: 2328-3321

dar.che4eneva@mail.ru

Криворучко Александр Юрьевич –

доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории геномной селекции и репродуктивной криобиологии в животноводстве, Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр, заведующий базовой кафедры генетики и селекции медико-биологического факультета, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0130-3639>

SPIN-код: 9353-1475

rcvm@yandex.ru

Яцык Олеся Андреевна –

кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномной селекции и репродуктивной криобиологии в животноводстве, Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр, Ставрополь, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-2730-2482>

SPIN-код: 5531-6919

malteze@mail.ru

Лиховид Наталья Геннадьевна –

ведущий научный сотрудник базовой кафедры генетики и селекции медико-биологического факультета, профессор кафедры ботаники, физиологии и биохимии растений медико-биологического факультета, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-1902-6660>

SPIN-код: 4744-2319

likhovid@rambler.ru

About the authors

Darya E. Baranova –

Senior Lecturer, Department of Genetics and Breeding, Faculty of Medical and Biological Sciences, North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

<https://orcid.org/0009-0004-6736-7787>

dar.che4eneva@mail.ru

Aleksandr Yu. Krivoruchko –

Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Laboratory of Genomic Selection and Reproductive Cryobiology in Animal Husbandry, North Caucasus Federal Scientific Agrarian Center; Head of the Department of Genetics and Breeding, Faculty of Medical and Biological Sciences, North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

<https://orcid.org/0000-0003-0130-3639>

rcvm@yandex.ru

Olesya A. Yatsyk –

Cand. Sci (Biol.), Researcher, Laboratory of Genomic Selection and Reproductive Cryobiology in Animal Husbandry, North Caucasus Federal Scientific Agrarian Center, Stavropol, Russia

<https://orcid.org/0000-0003-2730-2482>

malteze@mail.ru

Natalya G. Likhovid –

Leading Researcher, Department of Genetics and Breeding, Faculty of Medical Biology; Professor, Department of Botany, Plant Physiology, and Biochemistry, Faculty of Medical Biology, North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-1902-6660>

likhovid@rambler.ru