

ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ОВЕЦ: ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ, НАСЛЕДУЕМОСТЬ, ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ* (обзор)

С.Н. КОВАЛЬЧУК ✉

Овцеводство вносит существенный вклад в мировое производство продуктов питания. Одно из актуальных направлений совершенствования пород овец — улучшение биохимических показателей мяса, что обусловлено изменившимися требованиями к качеству продуктов питания, в частности к их диетическим свойствам. Жирнокислотный состав мяса — важный показатель его качества. Известно, что высокое содержание насыщенных жирных кислот в рационе человека повышает концентрацию холестерина в плазме крови и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и ожирения (А.Р. Simopoulos, 2001; F.B. Hu с соавт., 2001). Кроме того, жирнокислотный состав мяса влияет на его потребительские свойства, такие как вкус, аромат, сочность, нежность мяса и усвояемость жира. В связи с этим актуально выявление и использование в селекции генетических маркеров, связанных с жирнокислотным составом мяса овец. В настоящем обзоре проанализированы и обобщены результаты исследований фенотипической вариативности и наследуемости показателей жирнокислотного состава мышечной ткани овец, в также данные о генах-кандидатах, выявленных с использованием полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), основанного на технологии ДНК-чипов (R. Bumgarner, 2013), и метода высокопроизводительного секвенирования РНК (RNA sequencing, RNA-seq), с помощью которого изучают генетические механизмы формирования фенотипов на основе сравнительного анализа профилей экспрессии генов (А. Oshlack с соавт., 2010; К.О. Mutz с соавт., 2013; R. Stark с соавт., 2019). Установлено, что количественные показатели жирнокислотного состава мяса овец разных пород и степень наследуемости этого признака широко варьируют, что указывает на возможность изменения профилей жирнокислотного состава баранины посредством использования генетических методов при селекции (Е. Karamichou с соавт., 2006; H.D. Daetwyler с соавт., 2012; S.I. Mortimer с соавт., 2014; S. Bolormaa с соавт., 2016; G.A. Rovadoscki с соавт., 2017). Суммируя результаты GWAS и RNA-seq, можно выделить наиболее значимые гены-кандидаты, вовлеченные в метаболизм жиров и жирных кислот и ассоциированные с внутримышечным содержанием жирных кислот у овец: *acot11*, *baat*, *pnpla3*, *lclat1*, *isynd1*, *elovl6*, *agpat9*, *me1*, *acaca*, *dgat2*, *plcx3*, *fads2*, *scd*, *cpt1a*, *psid*, *lipg*, *b4gal16*, *acsm1*, *acs11*, *aacs* и *fasn*, кодирующие ферменты метаболизма жиров и жирных кислот; гены белков-транспортеров жирных кислот и жиров *FABP3*, *FABP4*, *FABP5*, *SLC27A6*, *APOL6* и *COPB2*, а также гены *mlxipl*, *ppard*, *wnt11*, *foxo3*, *tnfrsf8*, *prps2*, *fnkc5*, *adipoq*, *adipor2*, *trhde*, *cidec*, *ccdc88c*, *tysnd1* и *sgk2*, которые кодируют транскрипционные факторы и эффекторные белки, регулирующие энергетический и жировой обмен (X. Miao с соавт., 2015; S. Bolormaa с соавт., 2016; L. Sun с соавт., 2016; G.A. Rovadoscki с соавт., 2017; R. Arora с соавт., 2019). Эти данные позволяют глубже понять генетические механизмы, лежащие в основе изменчивости количественных показателей жирнокислотного состава мышечной ткани овец, что послужит необходимой научной базой для разработки успешных селекционных программ в овцеводстве.

Ключевые слова: овцы, жирные кислоты, генетические маркеры, GWAS, RNA-seq, SNP.

Овцеводство вносит существенный вклад в мировое производство продуктов питания. В настоящее время овец разводят более чем в 150 странах, их генофонд представлен более чем 2300 породами. В Российской Федерации разводят 46 пород овец, из них 15 — тонкорунные, доля которых в 2020 году составляла 53,6 % от общего поголовья на сельскохозяйственных предприятиях, 14 — полутонкорунные (5,0 %), 2 — полугрубошерстные (1,4 %), 15 — грубошерстные (34,3 %) (1). Общей тенденцией современного мирового овцеводства — сокращение численности овец шерстных пород. С 2000 по 2020 год в России доля тонкорунных овец снизилась на 26,9 %, полутонкорунных — в 2,6 раза, в то время как доля грубошерстных пород, разводимых для производства мяса, увеличилась в 6,4 раза (1). Основной

* Работа выполнена в рамках Государственного задания Минобрнауки России № АААА-А19-119051590015-1.

причиной сокращения потребности в овечьей шерсти становится стремительный рост производства синтетических волокон, качество которых по многим характеристикам приблизилось к натуральным при значительно меньшей стоимости. В настоящее время доля мясной продукции в валовом доходе от реализации всей продукции, получаемой от овец, составляет около 90 % (2, 3). Интенсификация овцеводства и рост потребности в баранине во многих странах мира сопровождается появлением новых более продуктивных пород овец. При этом селекция направлена на создание пород с высокой комбинированной шерстной и мясной продуктивностью (3).

Одно из направлений совершенствования пород овец — улучшение биохимических показателей мяса, что обусловлено изменившимися требованиями к качеству продуктов питания, в частности к их диетическим свойствам. Среднее содержание насыщенных жирных кислот в баранине составляет 1,464 г/100 г мяса, что больше, чем в говядине и свинине (соответственно 1,149 и 0,400 г/100 г мяса) (4). Вместе с тем баранина значительно превосходит говядину и свинину (более чем в 1,5 и 10 раз) по содержанию полиненасыщенных ω -3 и ω -6 жирных кислот (4), которые не синтезируются в организме человека (5), но участвуют в синтезе эйкозаноидов, передаче клеточных сигналов, регуляции активности ферментов и нейротрансмиттеров, миграции нейронов и в других жизненно важных процессах (6, 7). Для взрослого человека физиологическая потребность в ω -6 жирных кислотах составляет 8-10 г/сут, в ω -3 жирных кислотах — 0,8-1,6 г/сут, при этом оптимальное соотношение ω -6 и ω -3 жирных кислот должно составлять 5:1-10:1 (8).

Известно, что высокое содержание насыщенных жирных кислот в рационе человека повышает концентрацию холестерина в плазме крови и, как следствие, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и ожирения (9, 10). Кроме того, жирнокислотный состав мяса влияет на его потребительские свойства — вкус, аромат, сочность, нежность и усвояемость. Чем больше в составе жира ненасыщенных жирных кислот, тем ниже температура его застывания и выше усвояемость. Следовательно, актуально выявление и использование в селекции генетических маркеров, связанных с жирнокислотным составом мяса овец.

Появление в последние десятилетия технологий высокопроизводительного секвенирования ДНК (next generation sequencing, NGS) (11, 12) и их широкое использование позволило установить нуклеотидные последовательности геномов большинства видов сельскохозяйственных животных, в том числе овец (13, 14). В свою очередь, это способствовало развитию технологии ДНК-чипов (15), с помощью которых проводят полногеномный анализ ассоциаций для выявления генов-кандидатов и геномных вариаций (однонуклеотидные полиморфизмы, single-nucleotide polymorphism SNP), связанных с экономически важными признаками у сельскохозяйственных животных (16-18).

Разработанная позже технология секвенирования РНК (RNA sequencing, RNA-seq) позволяет изучать генетические механизмы формирования фенотипов на основе сравнительного анализа профилей экспрессии генов (19-22). Комплексное использование этих подходов способствует пониманию генетических механизмов, лежащих в основе изменчивости хозяйственно полезных признаков сельскохозяйственных животных, что служит необходимой научной базой для разработки успешных селекционных программ в животноводстве (23, 24).

В настоящем обзоре проанализированы и обобщены результаты исследований фенотипической вариабельности и наследуемости показателей

жирнокислотного состава мышечной ткани овец, в также данные о генах-кандидатах, выявленных с использованием полногеномного поиска ассоциаций и метода высокопроизводительного секвенирования РНК.

Наследуемость содержания жирных кислот в мышечной ткани овец. Качество баранины, включая ее жирнокислотный состав, зависит от породной принадлежности (25-28), пола и возраста животных (29-31), а также от рациона (32-34). Количественные показатели жирнокислотного состава мяса овец разных пород широко варьируют и различаются у пород как одного, так и разных направлений продуктивности (табл. 1).

1. Жирнокислотный состав мяса разных пород овец (*Ovis aries*) ($M \pm SEM$)

Жирные кислоты	Порода					
	эдилбаевская (29)	романовская (31)	прекос (27)	карачаевская (30)	кубашевская (28)	цигайская (28)
	мясосальная	мясошерстные				шерстно-мясная
Насыщенные:						
миристиновая, C14:0	8,11±0,10	2,51±0,45	5,00±0,25	3,50±0,11	2,42±0,19	4,98±0,12
пентадекановая, C15:0		0,68±0,51		0,99±0,03	0,76±0,06	
пальмитиновая, C16:0	24,15±0,14	22,31±1,53	25,00±0,08	25,32±1,19	22,29±0,29	25,02±0,07
стеариновая, C18:0	21,98±0,23	24,71±0,63	25,00±0,10	22,51±0,96	46,76±0,34	25,02±0,11
Мононенасыщенные:						
пальмитолеиновая, C16:1	1,38±0,11	2,54±0,13		2,54±0,08	4,33±0,20	
гептадеценная, C17:1	0,60±0,09	0,54±0,12			2,01±0,14	
олеиновая, C18:1	32,8±0,22	41,09±1,68	39,00±0,18	39,44±1,16	15,8±0,24	38,98±0,23
Полиненасыщенные:						
линолевая, C18:2 _{ω6}	5,32±0,14	2,54±1,09	4,00±0,15	2,24±0,09		3,99±0,09
линоленовая, C18:3 _{ω3}	0,99±0,07	0,93±0,08	0,50±0,02	0,86±0,02	0,73±0,09	0,55±0,02
арахионовая, C20:4 _{ω6}	0,27±0,03		1,50±0,04	0,090±0,004		1,46±0,05

Примечание. Пропуски означают отсутствие данных.

Впервые степень наследуемости содержания жирных кислот в мышечной ткани овец оценили E. Karamichou с соавт. (35) в 2006 году на основании изучения овец двух линий породы Scottish Blackface, различавшихся по жирнокислотному составу длиннейшей мышцы спины (*longissimus dorsi*). Было показано, что общее содержание насыщенных и мононенасыщенных жирных кислот — высоконаследуемые признаки (коэффициенты наследуемости h^2 соответственно 0,90 и 0,73), в то время как общее содержание полиненасыщенных жирных кислот — умеренно наследуемый признак ($h^2 = 0,40$) (табл. 2).

Позже подобные исследования были проведены для более чем десятка пород и кроссов овец (36-39). Так, H.D. Daetwyler с соавт. (36) провели геномную оценку племенной ценности овец на основе анализа баз данных Cooperative Research Centre for Sheep Industry Innovation (40) и SheepGENOMICS (41), включающих 14039 животных пород Texel, Border Leicester, Polled Dorset, Suffolk, East Friesian и Merino. Выявлено, что внутримышечное содержание жира относится к умеренно наследуемым признакам ($h^2 = 0,49$), в то время как этот показатель для эйкозопентаеновой и докозапентаеновой полиненасыщенных жирных кислот был значительно ниже и составлял соответственно 0,26 и 0,24 (36), что согласуется с данными S.I. Mortimer с соавт. (37). S. Bolormaa с соавт. (38) исследовали 10613 овец пород Merino, Poll Dorset, Border Leicester, Suffolk, Texel, Corriedale, Coorworth и кроссов и получили низкие значения коэффициентов наследуемости ($h^2 = 0,15-0,19$) как для полиненасыщенных арахидоновой, линолевой, так и для насыщенных C14:0, C16:0 и C18:0 жирных кислот (см. табл. 2). Результаты исследования 216 овец породы Santa Inês выявили умеренную наследуемость всех изученных авторами жирных кислот, среди которых

наибольшие значения коэффициента наследуемости были у α -линоленовой и миристиновой (39).

Таким образом, коэффициенты наследуемости содержания жирных кислот в мышечной ткани овец варьировали в широких пределах, что указывает на существенную генетическую вариабельность оцениваемых признаков у разных пород и, следовательно, на возможность изменения профилей жирнокислотного состава мяса у овец посредством использования генетических методов при селекции.

2. Наследуемость содержания жирных кислот в мышечной ткани у пород овец (*Ovis aries*) по данным разных авторов ($M \pm SEM$)

Жирные кислоты	Коэффициент наследуемости h^2			
	H.D. Daetwyler с соавт. (36)	S.I. Mortimer с соавт. (37)	S. Bolormaa с соавт. (38)	G.A. Rovadoscki с соавт. (39)
Насыщенные:				
миристиновая, C14:0	0,19±0,14		0,15	0,44±0,045
пальмитиновая, C16:0	0,29±0,17		0,11	0,25±0,033
стеариновая, C18:0	0,24±0,15		0,19	0,30±0,037
Мононенасыщенные:				
пальмитолеиновая, C16:1	0,31±0,18			0,30±0,035
олеиновая, C18:1	0,27±0,17			0,28±0,035
Полиненасыщенные:				
арахидоновая, C20:4 ω 6	0,60±0,17	0,15±0,04	0,16	
линолевая, C18:2 ω 6	0,10±0,09	0,22±0,04	0,15	0,27±0,034
конъюгированная линолевая, CLA ω 911	0,48±0,06			0,34±0,045
α -линоленовая кислота, C18:3 ω 3	0,30±0,02			0,46±0,045
Общее содержание насыщенных жирных кислот	0,90±0,16			0,32±0,039
Общее содержание мононенасыщенных жирных кислот	0,73±0,18			0,31±0,038
Общее содержание полиненасыщенных жирных кислот	0,40±0,16			0,28±0,034
Общее содержание ω -3 жирных кислот				0,37±0,045
Общее содержание ω -6 жирных кислот				0,27±0,034
Соотношение полиненасыщенные/насыщенные жирные кислоты				0,28±0,034
Соотношение ω 6/ ω 3 жирные кислоты				0,33±0,042
Примечание. Породы Texel, Border Leicester, Polled Dorset, Suffolk, East Friesian, Merino (36), Merino (37), Merino, Poll Dorset, Border Leicester, Suffolk, Texel, Corriedale, Coopworth и кроссы (38), Santa Inês (39). Пропуски означают отсутствие данных.				

Локусы количественных признаков и гены-кандидаты, связанные с содержанием жирных кислот. В базе SheepQTLdb аннотировано более 20 QTL (quantitative trait loci), связанных с содержанием жирных кислот в мышечной ткани овец (42, 43).

Впервые локусы количественных признаков жирнокислотного состава мяса овец были выявлены Е. Karamichou с соавт. (35) в 2006 году. Всего на 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 14-й, 18-й, 2-й и 21-й хромосомах обнаружили 21 QTL, большинство из которых были связаны с содержанием определенных жирных кислот, а не с их суммарным количеством (35). G.A. Rovadoscki с соавт. (39) провели полногеномные ассоциативные исследования на основе генотипирования 216 овец породы Santa Inês с помощью ДНК-чипа OvineSNP50 BeadChip («Illumina, Inc.», США), в результате которых было выявлено 27 QTL на 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 8-й, 12-й, 14-й, 15-й, 16-й, 17-й и 18-й хромосомах и обнаружено 23 потенциальных гена-кандидата, включая *dgat2*, *trhde*, *tph2*, *me1*, *parp14* и *mrps30*, ассоциированных с содержанием жирных кислот в мышечной ткани овец (табл. 3). Так, QTL общего содержания насыщенных жирных кислот были обнаружены на 3-й, 14-й и 15-й хромосомах и включали гены *tph2*, *trhde*, *dgat2*, *wnt11* и *npas2*. Ген *tph2* кодирует фермент триптофангидроксилазу 2 (tryptophan hydroxylase 2, TPH2), который связан с серотонинергической системой и участвует в различных физиологических процессах, включая липидный обмен в жировой ткани

(44, 45). Фермент пироглутамилпептидаза II (pyroglutamyl-peptidase II, TRHDE, продукт гена *trhde*) инактивирует тиреотропин-рилизинг-гормон, регулирующий энергетический обмен (46). Ранее была показана связь гена *trhde* с содержанием висцерального жира у овец породы Merino (47). Нейрональный белок 2 с доменом PAS (neuronal PAS domain-containing protein 2, NPAS2) играет важную роль в сигнальном пути PPAR, регулирующем липидный обмен с участием рецептора PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α), который контролирует бета-окисление жирных кислот (48, 49). Фермент диацилглицерол-О-ацилтрансфераза 2 (diacylglycerol O-acyltransferase 2, DGAT2) играет ключевую роль в биосинтезе триглицеридов (50, 51). Ген *wnt11* связан с сигнальным путем Wnt, который оказывает ингибирующее действие на адипогенез (52-55).

На 1-й, 3-й и 15-й хромосомах были обнаружены четыре QTL, связанные с общим количеством мононенасыщенные жирных кислот (см. табл. 3) и содержащие гены *copb2* и *dgat2*. Белок COPB2 (субъединица бета 2 коатомера, coatomer subunit beta 2) играет важную роль в метаболических путях, связанных с внутриклеточным транспортом холестерина и сфинголипидов из эндоплазматического ретикулума к аппарату Гольджи (56). QTL для олеиновой кислоты (C_{18:1}) расположен на 15-й хромосоме, перекрывается с QTL для стеариновой кислоты (C_{18:0}) и включает ген *dgat2*. Для α -линоленовой (C_{18:3 ω 3}), линолевой (C_{18:2 ω 6}), конъюгированной линолевой (CLA_{c9 ω 11}) полиненасыщенных жирных кислот, а также общего содержания полиненасыщенных жирных кислот было обнаружено 11 QTL и 12 генов-кандидатов, включая *me1*, *tnfaip8*, *plxcd3*, *ccdc88c* и *cacna1c*, расположенных на восьми хромосомах (см. табл. 3). Фермент ME1 (malic enzyme 1) связан с циклом трикарбоновых кислот, в котором синтезируются НАДФН и ацетил-КоА, необходимые для биосинтеза жирных кислот (57). Белок TNFAIP8 — tumor necrosis factor (TNF)-alpha-induced protein 8 участвует в поддержании иммунного гомеостаза и регуляции экспрессии генов, кодирующих ферменты липидного обмена (58). PLCXD3 (phosphatidylinositol-specific phospholipase C, X domain containing 3) относится к фосфолипазам, которые расщепляют фосфолипиды до жирных кислот и других липофильных молекул (39). Продукт гена *ccdc88c* регулирует сигнальный путь Wnt, влияющий на липидный обмен и адипогенез (53). Белок CACNA1C (voltage-dependent 1-type calcium channel subunit alpha-1 C), как и длинноцепочечные жирные кислоты, участвует в функционировании кальциевых каналов (59, 60).

3. Гены-кандидаты, связанные с содержанием жирных кислот в мышечной ткани овец (*Ovis aries*)

Название гена и кодируемого им белка	Хромосома	Метод	Функции	Ссылка
<i>adipoq</i> (адипонектин; adiponectin)	1-я	RNA-seq	Регуляция энергетического гомеостаза	(66)
<i>adipor2</i> (рецептор 2 адипонектина; adiponectin receptor 2)	1-я	RNA-seq	Регуляция энергетического гомеостаза	(66)
<i>acot11</i> (ацил-КоА-тиоэстераза 11b; acyl-CoA-thioesterase 11b)	1-я	RNA-seq	Фермент липидного обмена	(66)
<i>copb2</i> (субъединица бета 2 коатомера; coatomer subunit beta 2)	1-я	GWAS	Внутриклеточный транспорт жиров	(39)
<i>baat</i> (N-ацилтрансфераза желчных кислот-КоА-аминокислот; bile acid-coenzyme A: amino acid N-acyltransferase)	2-я	RNA-seq	Фермент липидного обмена	(84)
<i>cyt27a1</i> (стерол-26-гидроксилаза; sterol 26-hydroxylase)	2-я	GWAS	Расщепление холестерина	(38)
<i>fabp5</i> (связывающий жирные кислоты белок 5; fatty acid binding protein 5)	2-я	RNA-seq	Транспорт длинноцепочечных жирных кислот, компенсация потери FABP4 в адипоцитах	(80)

<i>fn3c5</i> (белок 5, содержащий домен фибронектина типа III; fibronectin type III domain-containing protein 5)	2-я	RNA-seq	Регуляция метаболизма жировой ткани	(66)
<i>fabp3</i> (связывающий жирные кислоты белок 3; fatty acid binding protein 3)	2-я	RNA-seq	Регуляция внутримышечного содержания жира, адипогенез	(66)
<i>trhde</i> (пироглутамил-пептидаза II; pyroglutamyl-peptidase II)	3-я	GWAS	Регуляция энергетического обмена	(39)
<i>apol6</i> (аполипопротеин L6; apolipoprotein L6)	3-я	GWAS	Транспорт липидов	(38)
<i>casna1c</i> (субъединица альфа-1 С потенциал-зависимого кальциевого канала 1-типа; voltage-dependent 1-type calcium channel subunit alpha-1 C)	3-я	GWAS	Трансмембранный перенос ионов кальция	(39)
<i>npas2</i> (нейрональный белок 2 с доменом PAS; neuronal PAS-containing domain protein 2)	3-я	GWAS	Регуляции жирового обмена с участием PPAR	(39)
<i>tph2</i> (триптофангидроксилаза 2; tryptophan hydroxylase 2)	3-я	GWAS	Биосинтез серотонина	(39)
<i>nppla3</i> (адипонутрин; adiponutrin)	3-я	GWAS	Высвобождение жирных кислот и глицерина посредством гидролиза триглицеридов	(38)
<i>lclat1</i> (лизокардиолипин ацилтрансфераза 1; lysocardiolipin acyltransferase 1)	3-я	RNA-seq	Фермент липидного обмена, катализирующий ацилирование полиглицерофосфолипидов	(84)
<i>tnfaip8</i> (белок 8, индуцированный фактором некроза опухоли (TNF)-альфа; tumor necrosis factor (TNF)-alpha-induced protein 8)	5-я	GWAS	Регуляция экспрессии ферментов, участвующих в метаболизме липидов и жирных кислот	(39)
<i>slc27a6</i> (транспортер 6 жирных кислот семейства 27; solute carrier family 27 member 6)	5-я	RNA-seq	Транспорт жирных кислот	(84)
<i>isyna1</i> (инозитол-3-фосфатсинтаза 1; inositol-3-phosphate synthase 1)	5-я	GWAS	Биосинтез фосфолипидов	(38)
<i>snora70</i> (малая ядрышковая РНК; small nucleolar RNA, H/ACA box 70)	6-я	GWAS	Процессинг РНК	(38)
<i>elovl6</i> (элонгаза жирных кислот 6; elongation of very long chain fatty acids protein 6)	6-я	GWAS	Удлинение жирных кислот	(38, 80)
<i>agpat9</i> (1-ацилглицерол-3-фосфат-О-ацилтрансфераза 9; 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 9)	6-я	GWAS	Биосинтез триглицеридов	(38)
<i>foxo3</i> (белок O3 семейства Fox; forkhead box protein O3)	8-я	GWAS	Транскрипционный фактор, регулирующий метаболизм глюкозы, клеточный цикл и апоптоз	(39)
<i>me1</i> (малатдегидрогеназа 1, яблочный фермент 1; malic enzyme 1)	8-я	GWAS	Биосинтез жирных кислот	(39)
<i>fabp4</i> (связывающий жирные кислоты белок 4; fatty acid binding protein 4)	9-я	RNA-seq	Доставка жирных кислот в митохондрии	(66)
<i>dgkh</i> (диацилглицеролкиназа; diacylglycerol kinase eta)	10-я	RNA-seq	Регуляция внутриклеточных концентраций диацилглицерина и фосфатидной кислоты	(84)
<i>acaca</i> (ацетил-КоА карбоксилаза 1; acetyl-coA carboxylase 1)	11-я	GWAS	Биосинтез жирных кислот	(38)
<i>fasn</i> (синтаза жирных кислот; fatty acid synthase)	11-я	GWAS	Биосинтез жирных кислот de novo, отложение жира и анаболизм жирных кислот	(38)
<i>syng</i> (синергин гамма; synergin gamma)	11-я	GWAS	Участие в транспорте белков через аппарат Гольджи	(38)
<i>sgk2</i> (киназа 2, индуцируемая сывороткой/глюкокортикоидами; serum/glucocorticoid regulated kinase 2)	13-я	GWAS	Участие во внутриклеточном сигнальном пути PI3K/АКТ/mTOR, регулирующем метаболизм глюкозы, пролиферацию клеток и апоптоз	(38)
<i>gys1</i> (гликоген синтаза мышечная; glycogen synthase, muscle)	14-я	GWAS	Внутримышечный синтез гликогена	(38)
<i>dgat2</i> (диацилглицерол-О-ацилтрансфераза 2; diacylglycerol O-acyltransferase 2)	15-я	GWAS	Биосинтез триглицеридов	(39)
<i>wnt11</i> (белок 11 семейства Wnt; Wnt family member 11)	15-я	GWAS	Регуляция адипогенеза	(39)

<i>plexd3</i> (белок 3, содержащий домен X фосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы C; phosphatidylinositol-specific phospholipase C, X domain containing 3)	16-я	GWAS	Расщепление фосфолипидов до жирных кислот и других липофильных молекул	(39)
<i>cdh12</i> (кадгерин 12; cadherin 12)	16-я	GWAS	Белок межклеточной адгезии	(39)
<i>aacs</i> (ацетоацетил-КоА-синтетаза; acetoacetyl-CoA synthetase)	17-я	RNA-seq	Фермент биосинтеза холестерина и жирных кислот	(66)
<i>psid</i> (профермент фосфатидилсерин декарбоксилазы; phosphatidylserine decarboxylase proenzyme, mitochondrial)	17-я	RNA-seq	Фермент биосинтеза фосфолипидов	(84)
<i>fbn5</i> (фибулин-5; fibulin-5)	18-я	GWAS	Участие в формировании эластических волокон	(39)
<i>ccdc88c</i> (белок 88C содержащий спирально-закрученный домен; coiled-coil domain-containing protein 88C)	18-я	GWAS	Негативная регуляция сигнального пути Wnt, участвующего в липидном обмене	(39)
<i>cidec</i> (белок, содержащий CIDE-N домен; CIDE-N domain-containing protein)	19-я	RNA-seq	Депонирование жиров в адипоцитах, регуляция апоптоза адипоцитов	(66)
<i>ppard</i> (рецептор дельта, активируемый пролифераторами пероксисом; peroxisome proliferator-activated receptor delta)	20-я	RNA-seq	Транскрипционный фактор, регулирующий метаболизм липидов	(66)
<i>fads2</i> (десатураза 2 жирных кислот; fatty acid desaturase 2)	21-я	GWAS	Биосинтез ненасыщенных жирных кислот	(38)
<i>scd</i> (стеароил-КоА-десатураза; stearoyl-CoA desaturase)	22-я	GWAS	Биосинтез ненасыщенных жирных кислот	(38)
<i>cpt1a</i> (карнитин-пальмитоил трансфераза 1; carnitine-palmitoyltransferase 1)	21-я	RNA-seq	Расщепление длинноцепочечных жирных кислот	(84)
<i>lpg</i> (липаза эндотелиальная; lipase endothelial)	23-я	RNA-seq	Метаболизм жиров	(84)
<i>b4gal6</i> (beta 1,4-галактозилтрансфераза 6; beta 1,4-galactosyltransferase 6)	23-я	RNA-seq	Метаболизм сфинголипидов	(84)
<i>mlxipl</i> (белок, взаимодействующий с MLX; MLX interacting protein like)	24-я	GWAS	Транскрипционный фактор, активирует промоторы генов синтеза триглицеридов	(38)
<i>acsm1</i> (ацил-КоА синтетаза 1; acyl-coenzyme A synthetase ACSM1, mitochondrial)	24-я	RNA-seq	Биосинтез жирных кислот	(66)
<i>tysnd1</i> (трипсиноподобная пептидаза 1 пироксисомального матрикса; trypsin like peroxisomal matrix peptidase 1)	25-я	RNA-seq	Участие в процессинге белков, вовлеченных в бета-окисление жирных кислот	(66)
<i>acsl1</i> (КоА-лигаза 1 длинноцепочечных жирных кислот; long-chain-fatty-acid-CoA ligase 1)	26-я	GWAS	Метаболизм жирных кислот	(38)

S. Volormaa с соавт. (38) в результате исследования 10613 овец с использованием технологии GWAS выявили несколько потенциальных генов-кандидатов, вовлеченных в биосинтез жирных кислот и триглицеридов, наиболее значимые из которых *fasn*, *mlxipl*, *elovl6*, *acaca*, *synrg*, *acsl1*, *isyna1*, *sgk2*, *fads2* и *agpat9*. Гены *fasn*, *acaca*, *elovl6* и *fads2* кодируют ферменты, непосредственно участвующие в биосинтезе жирных кислот (62). Ген *agpat9* кодирует 1-ацилглицерол-3-фосфат-О-ацильтрансферазу 9 (1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 9, AGPAT9) — ключевой фермент биосинтеза триглицеридов, катализирующий превращение глицерин-3-фосфата в лизофосфатидную кислоту при синтезе триглицеридов (63). Белок MLXIPL (MLX interacting protein like) активирует промоторы генов синтеза триглицеридов (64). Ферменты КоА-лигаза 1 длинноцепочечных жирных кислот (long-chain-fatty-acid-CoA ligase 1, ACSL1) и инозитол-3-фосфатсинтаза 1 (inositol-3-phosphate synthase 1, ISYNA1) участвуют в биосинтезе липидов и деградации жирных кислот (65).

R. Arora с соавт. (66) на основе метода RNA-seq провели сравнительный анализ профилей транскриптома *musculus longissimus thoracis* овец породы Bandur и местных индийских овец. Экспрессия генов *adipoq*, *adipor2*, *fabp3*, *fabp4*, *aacs*, *acsm1*, *acot11*, *cidec*, *fndc5*, *ppard* и *tysnd1*, связанных с метаболизмом жирных кислот, была повышена у овец породы Bandur,

выделявшихся нежностью мяса, большим содержанием жира и олеиновой кислоты по сравнению с местными популяциями овец. Гены *fabp3*, *fabp4* и *adipoq* кодируют белки, играющие важную роль в регуляции гомеостаза липидов и глюкозы в адипоцитах (67, 68). FABP3 и FABP4 относятся к семейству белков, связывающих жирные кислоты (fatty acid-binding proteins, FABPs). FABP3 участвует в метаболизме длинноцепочечных жирных кислот, транспортируя их в митохондрии для окисления, а также регулирует адипогенез (69). FABP4 — один из превалирующих белков растворимой фракции жировой ткани, функция которого заключается в регуляции липолиза в адипоцитах посредством активации гормон-чувствительной липазы HSL (hormone-sensitive lipase), что приводит к увеличению внутриклеточного содержания жирных кислот (70, 71). Недавние исследования показали негативную корреляцию между транскрипцией гена *fabp4* и соотношением полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот в *musculus longissimus dorsi* у китайских овец породы Tan (72). Белок ADIPOQ (adiponectin) и его рецептор ADIPOR2 (adiponectin receptor 2) участвуют в сохранении энергетического гомеостаза, регулируя содержание глюкозы и процесс окисления жирных кислот (73, 74). Ранее было выявлено 9 гаплотипов овец для гена *adipoq* (75) и показана связь гаплотипов B1 и A3 с увеличением выхода постного мяса у новозеландских овец породы Romney (76). Пептидаза TYSND1 (trypsin like peroxisomal matrix peptidase 1) участвует в процессинге белков, вовлеченных в бета-окисление жирных кислот (77). Гены *fabp4*, *adipoq* и *fabp5*, связанные с депонированием жира, также оказались наиболее транскрибируемыми в жировой ткани хвоста у жирнохвостых овец (78, 79).

L. Sun и соавт. (80) провели сравнительный анализ профилей транскриптома длиннейшей мышцы спины у двух китайских пород овец и выявили 960 генов с разным уровнем экспрессии, в том числе *elovl6* и *fabp5*, непосредственно связанные с синтезом и транспортом жирных кислот (81, 82). Ген *elovl6*, кодирующий элонгазу жирных кислот 6 (elongation of very long chain fatty acids protein 6, ELOVL6), также был предложен S. Bologmaa с соавт. (38) в качестве гена-кандидата, связанного с содержанием жирных кислот в мышечной ткани овец. Следует отметить, что полиморфизм в промоторной области гена *elovl6* у свиней связан с содержанием пальмитиновой и пальмитолеиновой кислот в мышцах и сале (83).

S. Miao с соавт. (84) на основе секвенирования транскриптомов *musculus longissimus dorsi* у овец пород Dorset и Small Tail Han идентифицировали дифференциально экспрессирующиеся гены *cpt1a*, *baat* и *slc27a6*, связанные с биосинтезом и метаболизмом жирных кислот (85-87). Экспрессия генов *cpt1a* и *slc27a6* также была высокой в хвостовой жировой ткани овец (88).

Есть данные о связи аллельных вариантов гена кальпастатина с жирнокислотным составом липидов мышечной ткани ягнят. У овец выявлены два аллельных варианта гена *cast* — *N* и *M* (89) и показано, что у носителей генотипа *NN* было больше миристиновой (C_{14:0}), пальмитиновой (C_{16:0}), стеариновой (C_{18:0}), арахидиновой (C_{20:0}), пальметиновой (C_{16:1}) и арахидоновой (C_{20:4}) жирных кислот, чем у ягнят с генотипом *MM* (90). Также были обнаружены SNP C24T, G62A, G65T и T69 в 5-м интроне и с.197A > T и с.282G > T в 6-м экзоне гена *cast* и шесть соответствующих генотипов — B, C, D, F, I, J. Показано, что животные с генотипом I имели более низкое содержание пальмитиновой кислоты и соотношение ω₆ и ω₃ жирных кислот и более высокое содержание пальмитолеиновой кислоты по сравнению с носителями других генотипов (91).

Итак, в настоящее время с помощью полногеномных ассоциативных

исследований и секвенирования транскриптомов мышечной ткани овец выявлены QTL и ряд генов-кандидатов, связанных с содержанием жирных кислот в мышечной ткани. Из них наиболее значимые *acot11*, *baat*, *pnpla3*, *lclat1*, *isyna1*, *elovl6*, *agpat9*, *me1*, *acaca*, *dgat2*, *plcx3*, *fads2*, *scd*, *cpt1a*, *pisd*, *lipg*, *b4gal6*, *acsm1*, *acsl1*, *aacs* и *fasn*, которые кодируют ферменты метаболизма жиров и жирных кислот, гены белков-транспортеров жирных кислот и жиров *fabp3*, *fabp4*, *fabp5*, *slc27a6*, *apol6* и *copb2*, а также гены *mlxipl*, *ppard*, *wnt11*, *foxo3*, *tnfaip8*, *npas2*, *fnkc5*, *adipoq*, *adipor2*, *trhde*, *cidec*, *ccdc88c*, *tysnd1* и *sgk2*, кодирующие транскрипционные факторы и эффекторные белки, которые регулируют энергетический и жировой обмен. Необходимы дальнейшие исследования по валидации выявленных генов-кандидатов и их аллельных вариантов как генетических маркеров содержания жирных кислот в мышечной ткани овец, что может быть использовано в селекционной практике для улучшения качества баранины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ежегодник по племенной работе в овцеводстве и козоводстве в хозяйствах Российской Федерации (2020 год)* /Под ред. Т.А. Мороз. М., 2021.
2. Ерохин А.И., Карасев Е.А., Юлдашбаев Ю.А. Тенденции развития овцеводства в Российской Федерации. *Зоотехния*, 2014, 12: 12-13.
3. Ерохин А.И., Карасев Е.А., Ерохин С.А., Сычева И.Н. Состояние и тенденции в производстве мяса домашних животных в мире и России. *Овцы, козы, шерстяное дело*, 2021, 2: 20-22 (doi: 10.26897/2074-0840-2021-2-20-22).
4. Williams P. Nutritional composition of red meat. *Nutrition & Dietetics*, 2007, 64(s4): S113-S119 (doi: 10.1111/j.1747-0080.2007.00197.x).
5. Ikem A., Shanks B., Caldwell J., Garth J., Ahuja S. Estimating the daily intake of essential and nonessential elements from lamb m. *longissimus thoracis et lumborum* consumed by the population in Missouri (United States). *Journal of Food Composition and Analysis*, 2015, 40: 126-135 (doi: 10.1016/j.jfca.2014.12.022).
6. Yehuda S., Rabinovitz S., Carasso R.L., Mostofsky D.I. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiology of Aging*, 2002, 23(5): 843-853 (doi: 10.1016/s0197-4580(02)00074-x).
7. Bazinet R.P., Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 2014, 15: 771-785 (doi: 10.1038/nrn3820).
8. Позняковский В.М. *Гигиенические основы питания, качество и безопасность пищевых продуктов*. Новосибирск, 2005.
9. Simopoulos A.P. n-3 fatty acids and human health: defining strategies for public policy. *Lipids*, 2001, 36(S1): S83-S89 (doi: 10.1007/s11745-001-0687-7).
10. Hu F.B., Manson J.E., Willett W.C. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *Journal of the American College of Nutrition*, 2001, 20(1): 5-19 (doi: 10.1080/07315724.2001.10719008).
11. Barba M., Czosnek H., Hadidi A. Historical perspective, development and applications of next-generation sequencing in plant virology. *Viruses*, 2014, 6(1): 106-136 (doi: 10.3390/v6010106).
12. Heather J.M., Chain B. The sequence of sequencers: the history of sequencing DNA. *Genomics*, 2016, 107(1): 1-8 (doi: 10.1016/j.ygeno.2015.11.003).
13. Jiang Y., Xie M., Chen W., Talbot R., Maddox J.F., Faraut T., Wu C., Muzny D.M., Li Y., Zhang W., Stanton J.A., Brauning R., Barris W.C., Hourlier T., Aken B.L., Searle S.M.J., Adelson D.L., Bian C., Cam G.R., Chen Y., Cheng S., DeSilva U., Dixon K., Dong Y., Fan G., Franklin I.R., Fu S., Guan R., Highland M.A., Holder M.E., Huang G., Ingham A.B., Jhangiani S.N., Kalra D., Kovar C.L., Lee S.L., Liu W., Liu X., Lu C., Lv T., Mathew T., McWilliam S., Menzies M., Pan S., Robelin D., Servin B., Townley D., Wang W., Wei B., White S.N., Yang X., Ye C., Yue Y., Zeng P., Zhou Q., Hansen J.B., Kristensen K., Gibbs R.A., Flicek P., Warkup C.C., Jones H.E., Oddy V.H., Nicholas F.W., McEwan J.C., Kijas J., Wang J., Worley K.C., Archibald A.L., Cockett N., Xu X., Wang W., Dalrymple B.P. The sheep genome illuminates biology of the rumen and lipid metabolism. *Science*, 2014, 344(6188): 1168-1173 (doi: 10.1126/science.1252806).
14. Li X., Yang J., Shen M., Xie X.L., Liu G.J., Xu Y.X., Lv F.H., Yang H., Yang Y.L., Liu C.B., Zhou P., Wan P.C., Zhang Y.S., Gao L., Yang J.Q., Pi W.H., Ren Y.L., Shen Z.Q., Wang F.,

- Deng J., Xu S.S., Salehian-Dehkordi H., Hehua E., Esmailizadeh A., Dehghani-Qanatqestani M., Štěpánek O., Weimann C., Erhardt G., Amane A., Mwacharo J.M., Han J.L., Hanotte O., Lenstra J.A., Kantanen J., Coltman D.W., Kijas J.W., Bruford M.W., Periasamy K., Wang X.H., Li M.H. Whole-genome resequencing of wild and domestic sheep identifies genes associated with morphological and agronomic traits. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 2815 (doi: 10.1038/s41467-020-16485-1).
15. Bumgarner R. Overview of DNA microarrays: types, applications, and their future. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2013, 101: 22.1.1-22.1.11 (doi: 10.1002/0471142727.mb2201s101).
 16. Dekkers J.C. Application of genomics tools to animal breeding. *Current Genomics*, 2012, 13(3): 207-212 (doi: 10.2174/138920212800543057).
 17. Koopaee H.K., Koshkoiyeh A.E. SNPs genotyping technologies and their applications in farm animals breeding programs. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 2014, 57(1): 87-95 (doi: 10.1590/S1516-89132014000100013).
 18. Kijas J.W., Lenstra J.A., Hayes B., Boitard S., Porto Neto L.R., San Cristobal M., Servin B., McCulloch R., Whan V., Gietzen K., Paiva S., Barendse W., Ciani E., Raadsma H., McEwan J., Dalrymple B., other members of the International Sheep Genomics Consortium. Genome-wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection. *PLoS Biology*, 2012, 10(2): e1001258 (doi: 10.1371/journal.pbio.1001258).
 19. Mardis E.R. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. *Trends in Genetics*, 2008, 24(3): 133-141 (doi: 10.1016/j.tig.2007.12.007).
 20. Mutz K.O., Heilkenbrinker A., Lönne M., Walter J.G., Stahl F. Transcriptome analysis using next-generation sequencing. *Current Opinion in Biotechnology*, 2013, 24(1): 22-30 (doi: 10.1016/j.cobio.2012.09.004).
 21. Oshlack A., Robinson M.D., Young M.D. From RNA-seq reads to differential expression results. *Genome Biology*, 2010, 11(12): 220 (doi: 10.1186/gb-2010-11-12-220).
 22. Stark R., Grzelak M., Hadfield J. RNA sequencing: the teenage years. *Nature Reviews Genetics*, 2019, 20(11): 631-656 (doi: 10.1038/s41576-019-0150-2).
 23. VanRaden P.M. Efficient methods to compute genomic predictions. *Journal of Dairy Science*, 2008, 91(11): 4414-4423 (doi: 10.3168/jds.2007-0980).
 24. Goddard M.E., Hayes B.J. Genomic selection. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 2007, 124(6): 323-330 (doi: 10.1111/j.1439-0388.2007.00702.x).
 25. Алексеева А., Магоматов Т., Юлдашбаев Ю. Убойные и мясные показатели баранчиков эдильбаевской породы и эдильбай × гиссарских помесей. *Главный зоотехник*, 2018, 7: 32-37.
 26. Глагоев А.Ч. *Методы повышения продуктивности и эффективности использования породных ресурсов в овцеводстве. Докт. дис.* Мичуринск—Наукоград, 2019.
 27. Глагоев А.Ч., Негреева А.Н., Шугорева Т.Э. Влияние генотипа на состав и свойства жира у баранчиков. *Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК — продукты здорового питания*, 2021, 1: 137-144.
 28. Ерохин А.И., Карасев Е.А., Юлдашбаев Ю.А., Магоматов Т.А., Медведев М.В. Продуктивность овец куйбышевской породы и ее помесей с баранами породы ромни-марш и северокавказская-текстель. *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии*, 2012, 2: 126-135.
 29. Муратова В.В. *Мясная продуктивность и оценка качества мяса молодняка овец эдильбаевской породы разных весовых категорий. Канд. дис.* Саратов, 2020.
 30. Кипкеев М.Х., Селькин И.И. Качество мяса ягнят карачаевской породы в разном возрасте. *Сельскохозяйственный журнал*, 2004, 1-1: 23-28.
 31. Мугаев М.А., Хатагаев С.А., Григорян Л.Н. Показатели качества мяса у молодняка романовских овец в зависимости от сезона рождения. *Сельскохозяйственная биология*, 2011, 6: 110-115.
 32. Liu K., Ge S., Luo H., Yue D., Yan L. Effects of dietary vitamin E on muscle vitamin E and fatty acid content in Aohan fine-wool sheep. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2013, 4(1): 21 (doi: 10.1186/2049-1891-4-21).
 33. Knapik J., Ropka-Molik K., Pieszka M. Genetic and nutritional factors determining the production and quality of sheep meat — a review. *Annals of Animal Science*, 2017, 17(1): 23-40 (doi: 10.1515/aoas-2016-0036).
 34. Chai J., Diao Q., Zhao J., Wang H., Deng K., Qi M., Nie M., Zhang N. Effects of rearing system on meat quality, fatty acid and amino acid profiles of Hu lambs. *Animal Science Journal*, 2018, 89(8): 1178-1186 (doi: 10.1111/asj.13013).
 35. Karamichou E., Richardson R.I., Nute G.R., Gibson K.P., Bishop S.C. Genetic analyses and quantitative trait loci detection, using a partial genome scan, for intramuscular fatty acid composition in Scottish Blackface sheep. *Journal of Animal Science*, 2006, 84(12): 3228-3238 (doi: 10.2527/jas.2006-204).
 36. Daetwyler H.D., Swan A.A., van der Werf J.H., Hayes B.J. Accuracy of pedigree and genomic predictions of carcass and novel meat quality traits in multi-breed sheep data assessed by cross-validation. *Genetics Selection Evolution*, 2012, 44: 33 (doi: 10.1186/1297-9686-44-33).

37. Mortimer S.I., van der Werf J.H.J., Jacob R.H., Hopkins D.L., Pannier L., Pearce K.L., Gardner G.E., Warner R.D., Geesink G.H., Hocking Edwards J.E., Ponnampalam E.N., Ball A.J., Gilmour A.R., Pethick D.W. Genetic parameters for meat quality traits of Australian lamb meat. *Meat Science*, 2014, 96(2): 1016-1024 (doi: 10.1016/j.meatsci.2013.09.007).
38. Bolormaa S., Hayes B.J., van der Werf J.H., Pethick D., Goddard M.E., Daetwyler H.D. Detailed phenotyping identifies genes with pleiotropic effects on body composition. *BMC Genomics*, 2016, 17: 224 (doi: 10.1186/s12864-016-2538-0).
39. Rovadoski G.A., Pertile S.F.N., Alvarenga A.B., Cesar A.S.M., Pértille F., Petrini J., Franzo V., Soares W.V.B., Morota G., Spangler M.L., Pinto L.F.B., Carvalho G.G.P., Lanna D.P.D., Coutinho L.L., Mourão G.B. Estimates of genomic heritability and genome-wide association study for fatty acids profile in Santa Inks sheep. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 375 (doi: 10.1186/s12864-018-4777-8).
40. van der Werf J.H.J., Kinghorn B.P., Banks R.G. Design and role of an information nucleus in sheep breeding programs. *Animal Production Science*, 2010, 50(12): 998-1003 (doi: 10.1071/AN10151).
41. White J.D., Allingham P.G., Gorman C.M., Emery D.L., Hynd P., Owens J., Bell A., Siddell J., Harper G., Hayes B.J., Daetwyler H.D., Usmar J., Goddard M.E., Henshall J.M., Dominik S., Brewer H., van der Werf J.H.J., Nicholas F.W., Warner R., Hofmyer C., Longhurst T., Fisher T., Swan P., Forage R., Oddy V.H. Design and phenotyping procedures for recording wool, skin, parasite resistance, growth, carcass yield and quality traits of the SheepGENOMICS mapping flock. *Animal Production Science*, 2012, 52(3): 157-171 (doi: 10.1071/AN11085).
42. Hu Z.L., Park C.A., Reecy J.M. Developmental progress and current status of the Animal QTLdb. *Nucleic Acids Research*, 2016, 44(D1): D827-D833 (doi: 10.1093/nar/gkv1233).
43. Hu Z.L., Park C.A., Reecy J.M. Building a livestock genetic and genomic information knowledge-base through integrative developments of Animal QTLdb and CorrDB. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(D1): D701-D710 (doi: 10.1093/nar/gky1084).
44. Sumara G., Sumara O., Kim J.K., Karsenty G. Gut-derived serotonin is a multifunctional determinant to fasting adaptation. *Cell Metabolism*, 2012, 16(5): 588-600 (doi: 10.1016/j.cmet.2012.09.014).
45. Laporta J., Hernandez L.L. Serotonin receptor expression is dynamic in the liver during the transition period in Holstein dairy cows. *Domestic Animal Endocrinology*, 2015, 51: 65-73 (doi: 10.1016/j.domaniend.2014.11.005).
46. Aliesky H.A., Pichurin P.N., Chen C.R., Williams R.W., Rapoport B., McLachlan S.M. Probing the genetic basis for thyrotropin receptor antibodies and hyperthyroidism in immunized CXB recombinant inbred mice. *Endocrinology*, 2006, 147(6): 2789-2800 (doi: 10.1210/en.2006-0160).
47. Cavanagh C.R., Jonas E., Hobbs M., Thomson P.C., Tammen I., Raadsma H.W. Mapping quantitative trait loci (QTL) in sheep. III. QTL for carcass composition traits derived from CT scans and aligned with a meta-assembly for sheep and cattle carcass QTL. *Genetics Selection Evolution*, 2010, 42(1): 36 (doi: 10.1186/1297-9686-42-36).
48. Hwang D. Fatty acids and immune responses-a new perspective in searching for clues to mechanism. *Annual Review of Nutrition*, 2000, 20: 431-456 (doi: 10.1146/annurev.nutr.20.1.431).
49. Muoio D.M., MacLean P.S., Lang D.B., Li S, Houmard J.A., Way J.M., Winegar D.A., Corton J.C., Dohm G.L., Kraus W.E. Fatty acid homeostasis and induction of lipid regulatory genes in skeletal muscles of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha knock-out mice. Evidence for compensatory regulation by PPAR delta. *Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(29): 26089-26097 (doi: 10.1074/jbc.M203997200).
50. Yen C.-L.E., Stone S.J., Koliwad S., Harris C., Farese R.V. Jr. Thematic review series: glycerolipids. DGAT enzymes and triacylglycerol biosynthesis. *Journal of Lipid Research*, 2008, 49(11): 2283-2301 (doi: 10.1194/jlr.R800018-JLR200).
51. Drackley J.K. Lipid metabolism. In: *Farm animal metabolism and nutrition* /J.P.F. D'Mello (ed.). CABI, New York, 2000.
52. Ross S.E., Hemati N., Longo K.A., Bennett C.N., Lucas P.C., Erickson R.L., MacDougald O.A. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science*, 2000, 289(5481): 950-953 (doi: 10.1126/science.289.5481.950).
53. Takada I., Kouzmenko A.P., Kato S. Wnt and PPARgamma signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*, 2009, 5(8): 442-447 (doi: 10.1038/nrrheum.2009.137).
54. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2010, 316(2): 129-139 (doi: 10.1016/j.mce.2009.08.018).
55. Cristancho A.G., Lazar M.A. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2011, 12: 722-734 (doi: 10.1038/nrm3198).
56. Waters M., Serafini T., Rothman J. 'Coatomer': a cytosolic protein complex containing subunits of non-clathrin-coated Golgi transport vesicles. *Nature*, 1991, 349: 248-251 (doi: 10.1038/349248a0).
57. Kuhajda F.P., Jenner K., Wood F.D., Hennigar R.A., Jacobs L.B., Dick J.D., Pasternack G.R. Fatty acid synthesis: a potential selective target for antineoplastic therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994, 91(14): 6379-6383 (doi: 10.1073/pnas.91.14.6379).

58. Niture S., Gyamfi M.A., Lin M., Chimeh U., Dong X., Zheng W., Moore J., Kumar D. TNFAIP8 regulates autophagy, cell steatosis, and promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation. *Cell Death and Disease*, 2020, 11(3): 178 (doi: 10.1038/s41419-020-2369-4).
59. Huang J.M., Xian H., Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992, 89(14): 6452-6456 (doi: 10.1073/pnas.89.14.6452).
60. Xiao Y.F., Gomez A.M., Morgan J.P., Lederer W.J., Leaf A. Suppression of voltage-gated L-type Ca^{2+} currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997, 94(8): 4182-4187 (doi: 10.1073/pnas.94.8.4182).
61. Murphy E.F., Jewell C., Hooiveld G.J., Muller M., Cashman K.D. Conjugated linoleic acid enhances transepithelial calcium transport in human intestinal-like Caco-2 cells: an insight into molecular changes. *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids*, 2006, 74(5): 295-301 (doi: 10.1016/j.plefa.2006.03.003).
62. Leonard A.E., Pereira S.L., Sprecher H., Huang Y.S. Elongation of long-chain fatty acids. *Progress in Lipid Research*, 2004, 43(1): 36-54 (doi: 10.1016/s0163-7827(03)00040-7).
63. Shindou H., Shimizu T. Acyl-CoA:lysophospholipid acyltransferases. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(1): 1-5 (doi: 10.1074/jbc.R800046200).
64. Kooner J.S., Chambers J.C., Aguilar-Salinas C.A., Hinds D.A., Hyde C.L., Warnes G.R., Gymez Pérez F.J., Frazer K.A., Elliott P., Scott J., Milos P.M., Cox D.R., Thompson J.F. Genome-wide scan identifies variation in MLXIPL associated with plasma triglycerides. *Nature Genetics*, 2008, 40: 149-151 (doi: 10.1038/ng.2007.61).
65. Füllekrug J., Ehehalt R., Poppelreuther M. Outlook: membrane junctions enable the metabolic trapping of fatty acids by intracellular acyl-CoA synthetases. *Frontiers in Physiology*, 2012, 3: 401 (doi: 10.3389/fphys.2012.00401).
66. Arora R., Kumar N.S., Sudarshan S., Fairuze M.N., Kaur M., Sharma A., Girdhar Y.M.S.R., Devatkal S.K., Ahlawat S., Vijh R.K., Manjunatha S.S. Transcriptome profiling of longissimus thoracis muscles identifies highly connected differentially expressed genes in meat type sheep of India. *PLoS ONE*, 2019, 14(6): e0217461 (doi: 10.1371/journal.pone.0217461).
67. Fischer H., Gustafsson T., Sundberg C.J., Norrbom J., Ekman M., Johansson O., Jansson E. Fatty acid binding protein 4 in human skeletal muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, 346(1): 125-130 (doi: 10.1016/j.bbrc.2006.05.083).
68. Stern J.H., Rutkowski J.M., Scherer P.E. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. *Cell Metabolism*, 2016, 23(5): 770-784 (doi: 10.1016/j.cmet.2016.04.011).
69. Li B., Zerby H.N., Lee K. Heart fatty acid binding protein is upregulated during porcine adipocyte development. *Journal of Animal Science*, 2007, 85(7): 1651-1659 (doi: 10.2527/jas.2006-755).
70. Coe N.R., Simpson M.A., Bernlohr D.A. Targeted disruption of the adipocyte lipid-binding protein (aP2 protein) gene impairs fat cell lipolysis and increases cellular fatty acid levels. *Journal of Lipid Research*, 1999, 40(5): 967-972 (doi: 10.1016/S0022-2275(20)32133-7).
71. Furuhashi M., Saitoh S., Shimamoto K., Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 2015, 8(Suppl. 3): 23-33 (doi: 10.4137/CMC.S17067).
72. Xu X., Chen W., Yu S., Fan S., Ma W. Candidate genes expression affect intramuscular fat content and fatty acid composition in Tan sheep. *Genetics and Molecular Research*, 2020, 19(4): GMR18550 (doi: 10.4238/gmr18550).
73. Wolf G. Adiponectin: a regulator of energy homeostasis. *Nutrition Review*, 2003, 61(8): 290-292 (doi: 10.1301/nr.2003.aug.290-292).
74. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, 2005, 26(3): 439-451 (doi: 10.1210/er.2005-0005).
75. An Q.M., Zhou H.T., Hu J., Luo Y.Z., Hickford J.G. Haplotypes and sequence variation in the ovine adiponectin gene (ADIPOQ). *Genes*, 2015, 6(4): 1230-1241 (doi: 10.3390/genes041230).
76. An Q., Zhou H., Hu J., Luo Y., Hickford J.G.H. Haplotypes of the ovine adiponectin gene and their association with growth and carcass traits in New Zealand Romney lambs. *Genes*, 2017, 8(6): 160 (doi: 10.3390/genes8060160).
77. Okumoto K., Kametani Y., Fujiki Y. Two proteases, trypsin domain-containing 1 (Tysnd1) and peroxisomal Lon protease (PsLon), cooperatively regulate fatty acid β -oxidation in peroxisomal matrix. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(52): 44367-44379 (doi: 10.1074/jbc.M111.285197).
78. Li B., Qiao L., An L., Wang W., Liu J., Ren Y., Pan Y., Jing J., Liu W. Transcriptome analysis of adipose tissues from two fat-tailed sheep breeds reveals key genes involved in fat deposition. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 338 (doi: 10.1186/s12864-018-4747-1).
79. Deniskova T.E., Kunz E., Medugorac I., Dotsev A.V., Brem G., Zinovieva N.A. A study of genetic mechanisms underlying the fat tail phenotype in sheep: methodological approaches and identified candidate genes (review). *Agricultural Biology*, 2019, 54(6): 1065-1079 (doi: 10.15389/agrobiol.2019.6.1065eng).
80. Sun L., Bai M., Xiang L., Zhang G., Ma W., Jiang H. Comparative transcriptome profiling of

- longissimus muscle tissues from Qianhua Mutton Merino and Small Tail Han sheep. *Scientific Reports*, 2016, 6: 33586 (doi: 10.1038/srep33586).
81. Zimmerman A.W., Veerkamp J.H. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2002, 59(7): 1096-1116 (doi: 10.1007/s00018-002-8490-y).
 82. Senga S., Kobayashi N., Kawaguchi K., Ando A., Fujii H. Fatty acid-binding protein 5 (FABP5) promotes lipolysis of lipid droplets, de novo fatty acid (FA) synthesis and activation of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) signaling in cancer cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2018, 1863(9): 1057-1067 (doi: 10.1016/j.bbalip.2018.06.010).
 83. Corominas J., Ramayo-Caldas Y., Puig-Oliveras A., Pérez-Montarelo D., Noguera J.L., Folch J.M., Ballester M. Polymorphism in the ELOVL6 gene is associated with a major QTL effect on fatty acid composition in pigs. *PLoS ONE*, 2013, 8(1): e53687 (doi: 10.1371/journal.pone.0053687).
 84. Miao X., Luo Q., Qin X. Genome-wide analysis reveals the differential regulations of mRNAs and miRNAs in Dorset and Small Tail Han sheep muscles. *Gene*, 2015, 562(2): 188-196 (doi: 10.1016/j.gene.2015.02.070).
 85. Pucci S., Zonetti M., Fisco T., Polidoro C., Bocchinfuso G., Palleschi A., Novelli G., Spagnoli L.G., Mazzarelli P. Carnitine palmitoyl transferase-1A (CPT1A): a new tumor specific target in human breast cancer. *Oncotarget*, 2016, 7: 19982-19996 (doi: 10.18632/oncotarget.6964).
 86. O'Byrne J., Hunt M.C., Rai D.K., Saeki M., Alexson S.E. The human bile acid-CoA:amino acid N-acyltransferase functions in the conjugation of fatty acids to glycine. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(36): 34237-34244 (doi: 10.1074/jbc.M300987200).
 87. Anderson C.M., Stahl A. SLC27 fatty acid transport proteins. *Molecular Aspects of Medicine*, 2013, 34(2-3): 516-528 (doi: 10.1016/j.mam.2012.07.010).
 88. Kang D., Zhou G., Zhou S., Zeng J., Wang X., Jiang Y., Yang Y., Chen Y. Comparative transcriptome analysis reveals potentially novel roles of Homeobox genes in adipose deposition in fat-tailed sheep. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 14491 (doi: 10.1038/s41598-017-14967-9).
 89. Palmer B.R., Roberts N., Hickford J.G., Bickerstaffe R. Rapid communication: PCR-RFLP for MspI and NcoI in the ovine calpastatin gene. *Journal of Animal Science*, 1998, 76(5): 1499-1500 (doi: 10.2527/1998.7651499x).
 90. Чижова Л.Н., Карпова Е.Д., Суржикова Е.С., Забелина М.В. Жирнокислотный состав липидов мышечной ткани молодняка овец разных аллельных вариантов гена CAST. *Овцы, козы, шерстяное дело*, 2021, 2: 12-15 (doi: 10.26897/2074-0840-2021-2-12-15).
 91. Aali M., Moradi-Shahrbabak H., Moradi-Shahrbabak M., Sadeghi M., Yousefi R. Association of the calpastatin genotypes, haplotypes, and SNPs with meat quality and fatty acid composition in two Iranian fat- and thin-tailed sheep breeds. *Small Ruminant Research*, 2017, 149: 40-51 (doi: 10.1016/j.smallrumres.2016.12.026).

*Институт инновационных биотехнологий
в животноводстве —
филиал ФГБНУ ФИЦ животноводства —
ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста,
127422 Россия, г. Москва, ул. Костякова, 12/4,
e-mail: s.n.kovalchuk@mail.ru* ✉

*Поступила в редакцию
2 октября 2021 года*

Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology], 2021, V. 56, № 6, pp. 1049-1062

INTRAMUSCULAR FATTY ACID COMPOSITION IN SHEEP: PHENOTYPIC VARIABILITY, HERITABILITY, AND CANDIDATE GENES (review)

S.N. Kovalchuk ✉

Institute of Innovative Biotechnologies in Animal Husbandry — the Branch of Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry, 12/4, ul. Kostyakova, Moscow, 127422 Russia, e-mail s.n.kovalchuk@mail.ru (✉ corresponding author)

ORCID:

Kovalchuk S.N. orcid.org/0000-0002-5029-0750

The author declares no conflict of interests

Acknowledgements:

Funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (theme No. AAAA-A19-119051590015-1)

Received October 2, 2021

doi: 10.15389/agrobiol.2021.6.1049eng

Abstract

Sheep husbandry contributes significantly to global food production. Improving the biochemical parameters of meat is one of the urgent goals of sheep breeding programs due to the changed customers' requirements for food quality, in particular its dietary properties. The fatty acid composition is one of the important indicators of meat quality. High concentrations of saturated fatty acids in the human diet are known to increase plasma cholesterol concentrations which increases the risk of developing diabetes, obesity, and cardiovascular disease (A.P. Simopoulos, 2001; F.B. Hu et al., 2001). Improving the dietary properties of sheep meat by breeding animals with the increased content of unsaturated fatty acids is one of the possible measures that could reduce the incidence of these diseases. In addition, intramuscular fatty acid composition affects flavor, aroma, juiciness, and tenderness of the meat and the digestibility of fat. These reasons determine the relevance of identifying genetic markers associated with intramuscular fatty acid composition in sheep and their use in sheep breeding programs. This review analyzes data on phenotypic variability, inheritance of the intramuscular fatty acid composition in sheep, and candidate genes identified due to genome-wide association studies (GWAS) with DNA microarrays technology (R. Bumgarner 2013) and high-throughput RNA sequencing method (RNA-seq) applicable in studying genetic mechanisms that are involved in the formation of animal phenotypes at the gene expression level (A. Oshlack et al., 2010; K.O. Mutz et al., 2013; R. Stark et al., 2019). Research results demonstrate that the quantitative indicators of the intramuscular fatty acid composition in different breeds of sheep and the degree of heritability of this trait vary widely which indicates the possibility of changing the profiles of the fatty acid composition of mutton through the use of genetic methods in sheep breeding programs (E. Karamichou et al., 2006; H.D. Daetwyler et al., 2012; S.I. Mortimer et al., 2014; S. Bolormaa et al., 2016; G.A. Rovadoscki et al., 2017). Summarizing GWAS и RNA-seq results, the most significant candidate genes associated with the fatty acid composition of sheep meat are i) *acot11*, *baat*, *pnpla3*, *lclat1*, *isyna1*, *elovl6*, *agpat9*, *me1*, *acaca*, *dgat2*, *plcx3*, *fads2*, *scd*, *cpt1a*, *psid*, *lipg*, *b4galt6*, *acsm1*, *acsl1*, *aacs*, and *fasn* which encode the enzymes of fat and fatty acids metabolism; ii) the genes encoding fatty acid transporters FABP3, FABP4, FABP5, SLC27A6, APOL6, and COPB2; iii) *mbx1l*, *ppard*, *wnt11*, *foxo3*, *tnfaip8*, *npas2*, *fnkc5*, *adipoq*, *adipor2*, *trhde*, *cidec*, *ccdc88c*, *tysnd1* and *sgk2* genes which encode the transcription factors and effector proteins, regulating energy and fat metabolism (X. Miao et al., 2015; S. Bolormaa et al., 2016; L. Sun et al., 2016; G.A. Rovadoscki et al., 2017; R. Arora et al., 2019). These data allow a deeper understanding of the genetic mechanisms underlying the phenotypic variability of intramuscular fatty acid composition in sheep, which is a necessary background for successful selection strategies in sheep husbandry.

Keywords: sheep, fatty acids, genetic markers, GWAS, RNA-seq, SNP.