University of Kent

Kent Academic Repository

Koshkina, Olga A., Deniskova, Tatiana E., Romanov, Michael N and Zinovieva, Natalia A. (2024) *[Genomic studies in domestic goats (Capra hircus L.): current advances and prospects (review)] Геномные исследования домашних коз (Capra hircus L.): современное состояние и перспективы (обзор).* Agricultural Biology [Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya], 59 (4). pp. 587-604. ISSN 0131-6397.

Downloaded from
https://kar.kent.ac.uk/107238/ The University of Kent's Academic Repository KAR

The version of record is available from
https://doi.org/10.15389/agrobiology.2024.4.587eng

This document version
Publisher pdf

DOI for this version

Licence for this version
UNSPECIFIED

Additional information
In Russian; English abstract

Versions of research works

Versions of Record
If this version is the version of record, it is the same as the published version available on the publisher's web site. Cite as the published version.

Author Accepted Manuscripts
If this document is identified as the Author Accepted Manuscript it is the version after peer review but before type setting, copy editing or publisher branding. Cite as Surname, Initial. (Year) 'Title of article'. To be published in ***Title of Journal*** , Volume and issue numbers [peer-reviewed accepted version]. Available at: DOI or URL (Accessed: date).

Enquiries
If you have questions about this document contact ResearchSupport@kent.ac.uk. Please include the URL of the record in KAR. If you believe that your, or a third party's rights have been compromised through this document please see our Take Down policy (available from https://www.kent.ac.uk/guides/kar-the-kent-academic-repository#policies).

СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННАЯ БИОЛОГИЯ, 2024, том 59, № 4, с. 587-604

Геномика, генофонд, репродуктивные биотехнологии: к 95-летию Федерального исследовательского центра животноводства — ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста

УДК 636.38:636.082:577.21 doi: 10.15389/agrobiology.2024.4.587rus

ГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДОМАШНИХ КОЗ (*Capra hircus* L.): СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ*

(обзор)

О.А. КОШКИНА[1], Т.Е. ДЕНИСКОВА[1, 2] ✉, М.Н. РОМАНОВ[1, 3, 4], Н.А. ЗИНОВЬЕВА[1]

Домашняя коза (*Capra hircus* L.) — это универсальный вид мелкого рогатого скота, разводимый на всех континентах, геномные особенности которого становятся предметом исследования для научных коллективов во всем мире (A.M.A.M. Zonaed Siddiki с соавт., 2020; М.И. Селионова с соавт., 2021). Цель обзора — отразить результаты недавних исследований геномов домашних коз с использованием ДНК-чипов и анализа последовательностей полных геномов (WGS) и составить список генов-кандидатов, выявленных с помощью WGS анализа, которые ассоциированы с экономически значимыми и адаптивными признаками у домашних коз. В настоящем обзоре обобщены и проанализированы результаты исследований WGS с 2020 по 2024 год. Представлен список генов-кандидатов, идентифицированных на основе WGS и ассоциированных с экономически значимыми и адаптивными признаками у домашних коз. Проведен анализ применяемых методических и биоинформатических подходов для изучения WGS домашних коз. С помощью ДНК-чипов установлены генетические взаимосвязи различных пород и популяций коз (T.E. Deniskova с соавт., 2021; V. Mukhina с соавт., 2022; A. Manunza с соавт., 2023), оценено их генетическое разнообразие (B.A. Vlaic с соавт., 2024; G. Chessari с соавт., 2024), изучена интрогрессия с дикими видами рода *Capra* (H. Asadollahpour Nanaei с соавт., 2023; N. Pogorevc с соавт., 2024). Снижение стоимости WGS (B. Gu с соавт., 2022) стимулировало рост числа генерируемых WGS коз (S. Belay с соавт., 2024). Выявлены гены, находящиеся под давлением конвергентного отбора у овец и коз, включая *DGKB*, *FAM155A, GRM5* (J. Yang с соавт., 2024) и *CHST11* (L. Tao с соавт., 2021). Показано, что увеличение числа копий гена *GBP1* связано с иммунорезистентностью и многоплодием (R.Q. Zhang с соавт., 2019; R. Di Gerlando с соавт., 2020; M. Arslan, 2023). Идентифицирована большая группа генов, влияющих на молочную продуктивность, — *ANPEP* (J. Ni с соавт., 2024), *ERBB4* (Z. Liu с соавт., 2024), *NCAM2* (Z. Amiri Ghanatsaman с соавт., 2023), *GLYCAM1* (J. Xiong с соавт., 2023; H.B. Gebreselase с соавт., 2024), на качество туш — *ACOX1*, *PGM1* (Z.X. An с соавт., 2024*), ZNF385B* и *MYOT* (H.B. Gebreselase с соавт., 2024), на рост — *HMGA2* и *GJA3* (C. Li с соавт., 2024), живую массу — *STIM1* и *ADM* (R. Saif с соавт., 2021), а также шерстную продуктивность — *CCNA2* (Y. Rong с соавт., 2024) и *FGF5* (Q. Zhao с соавт., 2024). Обнаружены гены *TSHR* и *STC1*, связанные с одомашниванием у швейцарских пород (H. Signer-Hasler с соавт., 2022). Выявлены гены, вовлеченные в формирование защитных реакций при заболеваниях и действии неблагоприятных климатических факторов: *PIGR*, *TNFAIP2* (Q. Chen с соавт., 2021, 2022), *KHDRBS2* (X. Sun с соавт., 2022), *PPP2R3C* (R. HuangFu с соавт., 2024), *GNG2* (Z.X. An с соавт., 2024), *HOXC12* и *MAPK8IP2* (O. Sheriff с соавт., 2024). При полногеномном поиске ассоциаций (GWAS) на основе WGS идентифицированы гены-кандидаты, ассоциированные с размерами туловища, включая гены *FNTB, CHURC1* (R. Yang с соавт., 2024), *PSTPIP2* и *SIPA1L* (B. Gu с соавт., 2022), и с молочной продуктивностью (H. Wu с соавт., 2023). Гены-кандидаты выявлены на 21 из 29 аутосом, при этом наибольшее их число к настоящему времени идентифицировано на CHI5 (9 генов), CHI18 (8 генов), CHI1, CHI3, CHI57 и CHI23 (по 7 генов на каждой хромосоме). Таким образом, сформирован список целевых генов-кандидатов, которые могут быть использованы в программах маркер-ориентированной селекции.

Ключевые слова: *Capra hircus*, SNPs, ДНК-чипы, полные геномы, гены-кандидаты, GWAS, следы отбора (signatures of selection), вариация числа копий (CNV).

Домашняя коза (*Capra hircus*; CHI) — универсальный вид мелких жвачных сельскохозяйственных животных, распространенный на всех континентах. По некоторым данным, генетические ресурсы коз представлены более 300 породами и поголовьем, составляющим более чем 1004 млн особей (1).

У коз геномные особенности не так хорошо изучены, как у других видов сельскохозяйственных животных (2). Тем не менее в научной лите-

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-46-02012, https://rscf.ru/project/24-46-02012/.

ратуре имеются сведения о попытках установить генетические полиморфные варианты, лежащих в основе формирования экономически значимых и адаптационных признаков коз, при этом большая часть работ проведена на китайских аборигенных породах коз.

Опубликованные ранее обзорные статьи были посвящены характеристике основных генетических маркеров, используемых в козоводстве (3), и формированию списка генов-кандидатов, ассоциированных с экономически значимыми признаками у домашних коз (4). В первом обзоре (3) суммированы детальные сведения об успехах применения микросателлитных маркеров для дифференциации пород и популяций коз, о полиморфизме генов, ассоциированных с молочной и шерстной продуктивностью, а также с окраской шерстного покрова. Однако раздел, посвященный исследованиям полных геномов домашних коз, ограничивается несколькими источниками. Во втором обзоре (4) представлены основные гены-кандидаты. Однако эта обзорно-исследовательская работа датируется 2020 годом и не включает наиболее важные сведения, полученные за последнее время благодаря появлению более эффективных секвенаторов и снижению стоимости анализа полных нуклеотидных последовательностей геномов сельскохозяйственных животных, что стимулировало рост числа публикаций, посвященных этой теме, и в частности исследованию полных геномов домашних коз.

Наш обзор, в котором обобщены и проанализированы результаты изучения последовательностей полных геномов коз, проведенного за последние пять лет (с 2020 по 2024 год), дополнит картину геномной вариабильности у домашних коз. В обзоре представлен список генов-кандидатов, идентифицированных на основе анализа полных геномов и ассоциированных с экономически значимыми и адаптивными признаками коз. Рассмотрены методические и биоинформатические подходы, применяемые для изучения полных геномов у этого сельскохозяйственного вида.

Цель предлагаемого обзора — отразить основные результаты исследований геномов домашних коз, достигнутые с 2020 года с использованием ДНК-чипов и анализа последовательностей полных геномов.

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) и ДНК-чипы. За последние 10 лет применение ДНК-чипов, позволяющих одновременно оценивать полиморфизм тысяч SNPs (5, 6), стало наиболее популярным подходом к анализу геномов домашних коз. Использование ДНК-чипов позволило прояснить генетические взаимосвязи пород и популяций коз, обитающих в разных странах (7). Так, продемонстрировано родство монгольских аборигенных коз с другими азиатскими породами, включая некоторые российские и китайские (8). Проведен анализ геномного инбридинга в популяциях коз, разводимых на территории России (9). Изучена демографическая история коз, издревле населяющих Канарские острова (10), а также проведена оценка структуры популяций аборигенных южноафриканских коз (11), рассчитаны уровни генетического разнообразия в группе румынских коз (12) и дана характеристика геномных регионов с повышенной гетерозиготностью у итальянских пород коз (13).

Применение ДНК-чипов также способствовало пониманию процессов, происходящих в диких популяциях рода *Capra*. Например, анализ 613 SNP-профилей представителей 14 таксономических видов рода *Capra* представил доказательства интрогрессии между дикими и домашними козами, в частности обмена генами между кавказским туром (*Capra caucasica*) и домашними козами, произошедшего до или во время раннего одомашнивания (14). С помощью SNP-анализа выявлено, что козы из дикой популяции, обитающей на итальянском острове Монтекристо, подвергались недавнему

существенному инбридингу (15). Кроме того, показана информативность применения ДНК-чипов для установления видовой принадлежности образца биологического материала в рамках проведения зоологической криминалистической экспертизы (16).

Адаптационная пластичность домашних коз также становилась объектом научного интереса. Показано, что гены, регулирующие окислительно-восстановительный потенциал и кодирующие несколько типов НАДФН-оксидазы (NOX) и несколько белков теплового шока, вовлечены в адаптацию, связанную с тепловым стрессом (17). R.W. Waineina с соавт. (18) продемонстрировали, что гены *MST1* и *PCK* связаны с адаптациями коз к засушливому климату. Идентифицировав островки ROH (runs of homozygosity), A.M. Sallam с соавт. (19) предположили, что гены *MC1R, KDR* и *KIT* связаны с адаптацией египетских аборигенных коз к обитанию в жарком климате. Кроме того, высказано предположение, что интрогрессия локуса *KITLG* от нубийского козерога (*Capra nubiana*) к африканским козам способствовала формированию устойчивости к выживанию в пустынях (20). У коз из средиземноморского региона были выявлены гены, связанные с адаптацией к гипоксии, влияющие на функционирование легких (*BMPR2*) и сезонные циклы (*SOX2*, *DPH6*) и регулирующие липидный метаболизм (*SUCLG2* и *BMP2*) (21). Выявлены потенциальные гены-кандидаты, связанные с тепловым стрессом у четырех трансграничных коммерческих пород коз (ангорская, бурская, зааненская и нубийская) (22). W. Peng с соавт. (23) обнаружили, что гены *LPP*, *DNAJC16*, *SUGT1*, *STARD10*, *STX2* и *CCR9* связаны с устойчивостью к болезням и иммунным ответом у коз.

При поиске полногеномных ассоциаций SNP-маркеров с размерами туловища и живой массой выявлены соответствующие кандидаты в различных породах коз. Так, GWAS-анализ (genome-wide association study), проведенный для 1920 кашемировых коз из Внутренней Монголии, показал, что SNPs в генах *MAPK3*, *LDB2* и *LRP1B* достоверно ассоциированы с живой массой при рождении (24). В популяции карачаевских аборигенных коз идентифицированы SNPs в генах *CRADD*, *HMGA2*, *MSRB3*, *MAX*, *HACL1* и *RAB15*, достоверно ассоциированные с живой массой; SNPs в генах *APOB*, *PTPRK*, *BCAR1*, *AOAH* и *ASAH1* — с высотой в холке, высотой в крестце и длиной туловища, SNPs в генах *WDR70*, *ZBTB24*, *ADIPOQ* и *SORCS3* — с шириной грудной клетки (25). GWAS, проведенный в популяции пакистанских коз, привел к идентификации потенциальных генов-кандидатов, связанных с показателями роста и развития (*RhoBTB3*, *WASHC4*, *ATP2B4*, *IF2*) (26). В результате GWAS по молочной продуктивности в канадской популяции коз альпийской и зааненской пород выявлены новые потенциальные позиционные и функциональные кандидаты (*RPL8*, *DCK* и *MOB1B*) (27). R. Islam с соавт. (28) провели GWAS по репродуктивным признакам в популяции кашмирских коз и идентифицировали пять новых генов-кандидатов (*KISS1*, *KHDRBS2*, *WNT10B*, *SETDB2* и *PPP3CA*), связанных с многоплодием.

Кроме того, имеются сведения о разработке кастомных ДНК-чипов, превышающих по плотности покрытия стандартную SNP-микроматрицу Caprine SNP 50K BeadChip (53 347 SNPs) (5, 6) и созданных на основе альтернативных платформ для генотипирования. Например, на основе анализа последовательностей полных геномов 73 кашмирских коз был сконструирован 66K SNP Chip. Генотипирование с его использованием проводится по технологии таргетного обогащения при помощи гибридизации (solution hybrid selection, SHS) (29). В результате апробации этого чипа на 436 кашемировых козах установлено, что качество генотипирования (call rate) SNPs

было высоким и составило 95,3-99,8 % (29). Для создания ДНК-чипа для молочных коз S. Guan с соавт. (30) выбрали другую технологию — генотипирование посредством целевого секвенирования (genotyping by targeted sequencing, GBTS) для снижения затрат и повышения точности геномного отбора. Итоговая панель содержит 54 188 SNPs и прошла успешную апробацию на 200 козах. Наконец, R.K. Vijh с соавт. (31) представили сообщение, в котором описывается разработка и апробация высокоплотного ДНК-чипа (Axiom_Cahi), созданного на платформе генотипирования Affymetrix Axiom для индийских пород коз. В итоговый состав биочипа вошли 626 975 SNPs, выбранные на основе анализа 225 образцов от 15 индийских пород. Валидация чипа, выполненная с помощью генотипирования 443 коз из 26 локальных популяций, показала, что 95,83 % SNPs были полиморфными.

Попытки создания альтернативных вариантов ДНК-чипов обусловлены несколькими факторами. Во-первых, по мнению ряда исследователей (18, 31), доступные коммерческие биочипы выявляют меньше вариаций у некоторых аборигенных пород, представители которых не были вовлечены в тестирование (например, при создании Caprine SNP 50K BeadChip). Во-вторых, ДНК-чип высокой плотности (high density, HD, от 150 000 локусов SNPs), в варианте для домашних коз по-прежнему недоступен (31).

Полногеномное секвенирование. Несмотря на то, что ДНК-чипы содержат значительное число SNPs, равномерно распределенных по геному, число маркеров в них все-таки ограничено. Кроме того, производитель в согласовании с геномными консорциумами предопределяет панель SNPs для нанесения на ДНК-чип, а кастомизация ДНК-чипа для небольшого число образцов (менее 1000) требует дополнительных финансовых вложений. В связи с этим анализ последовательностей полных геномов (whole-genome sequencing, WGS) открывает новые горизонты в геномике животных разных видов (32-38).

Снижение стоимости WGS делает этот метод более доступным для исследователей (39). Метод WGS позволяет повысить точность и мощность GWAS для поиска SNPs, ассоциированных со сложными экономически значимыми признаками у крупного рогатого скота (40, 41), свиней (42, 43) и коз (44). Кроме того, WGS-анализ эффективен для исследований немодельных и диких видов. Например, на основе данных WGS R.R. Fitak с соав. (32) выявили у дромедаров (*Camelus dromedarius*) и бактрианов (*Camelus bactrianus*) следы положительного отбора (signatures of selection), связанного с покорностью и меньшим страхом животных перед людьми. C. Wang с соавт. (33) идентифицировали потомков двух родоначальников восстановленной популяции южного китайского тигра, что весьма важно для поддержания жизнеспособности этого вида в неволе.

Число генерируемых последовательностей полных геномов коз растет с каждым годом. Эта тенденция возникла во многом благодаря международному проекту VarGoats (Identification of Variations in Goat Genomes Related to Domestication and Adaptation; Идентификация вариаций в геномах коз, связанных с одомашниванием и адаптацией), первоначальной целью деятельности которого было создание базы данных из 1000 геномов коз (45). Проект VarGoats включает восемь основных институциональных членов: ИНРА (INRAE, Франция), Лаборатория экологии Альп (Laboratoire d'Ecologie Alpine, Франция), Технологический парк Падано (Parco Tecnologico Padano, Италия), Служба сельскохозяйственных исследований Министерства сельского хозяйства США (Agricultural Research Service, USDA), Международный консорциум по геномике коз (International Goat Genome Consortium), Африканская сеть улучшения коз (African Goat Improvement Network),

Рослинский институт (Roslin Institute, Великобритания) и Центр генетики и здоровья тропического скота (Centre for Tropical Livestock Genetics and Health, Великобритания). На основе объединенных выравненных последовательностей полных геномов была сконструирована генетическая сеть, демонстрирующая независимую кластеризацию коз из Африки, Азии и Европы (46). Кроме того, некоторые исследовательские группы выполняют расшифровку полных последовательностей геномов аборигенных уникальных групп коз с целью понимания траектории эволюции этого вида. Так, S. Belay с соавт. (47) провели секвенирование полных геномов 57 особей из 12 популяций эфиопских коз, отобранных из разных агроклиматических зон. Данные WGS были получены секвенированием образцов ДНК на платформе Illumina NovaSeq 6000 со средней глубиной 9,71× и парными прочтениями (ридами) размером 150 п.н. Всего было сгенерировано около 24,76 млн SNPs, которые авторы рекомендуют использовать в качестве составляющей для изучения структуры популяции и динамики изменения генома коз как на региональном, так и глобальном уровнях.

Поиск и идентификация генов-кандидатов. J. Yang с соавт. (48) на примере своего исследования наглядно демонстрируют, как эффективно могут быть использованы сведения о полных геномах, полученные из открытых баз данных. С целью выявления структурных вариантов (structural variants, SVs), сопряженных с генами-кандидатами у мелкого рогатого скота, были загружены и биоинформатически обработаны 209 геномов домашних коз и 72 генома диких видов рода *Capra*, сгенерированных ранее с глубиной секвенирования в среднем 21,45×. Выявлено, что гены, находящиеся под давлением конвергентного отбора у овец и коз, регулируют шерстную (*DGKB*, *KCNIP4*, *COL21A1*) и молочную (*PLEKHA5*, *RALYL*, *FAM155A*) продуктивность и влияют на формирование мясных качеств (*GRM5*, *LRP1B*, *PHLPP1*, *THSD7A*). В результате анализа у коз обнаружено 282 гена, пересекающихся с SVs, которые находились под давлением отбора в связи с плодовитостью и были связаны с развитием органов и нервной системы (например, *BMPR1B*, *BMPR2* и *GRID2*). Сообщалось, что 19 генов (включая *BMPR1B, NELL1*, *CCSER1* и *GRID2*) подвергались конвергентному отбору по закреплению более плодовитых фенотипов у овец и коз и играют важную роль в регуляции роста фолликулов, развития эмбрионов и размера гнезда (в том числе *BMPR1B* и *GRID2*). Авторы использовали метод GWAS для поиска ассоциаций размера помета и полногеномных SVs у черных юньшаньских коз (Yunshang). Выявлены достоверные ассоциации ($p < 0,05$) с 14 генами, связанными с различными аспектами реализации репродуктивной функции коз, включая гибель эмбрионов, бесплодие (*PRMT3*, *TET2* и *ZBTB38*) и жизнеспособность сперматозоидов (*SPEF2* и *CSNK2A1*). Кроме того, J. Yang с соавт. (48) идентифицировали делецию DEL00067921 в гене *BMPR1B*, который входит в число главных репродуктивных генов у овец (49).

Следует отметить, что поиск признаков конвергентной селекции у коз и овец проводился и ранее. Так, L. Tao с соавт. (50) идентифицировали гены, подвергающиеся конвергентному отбору (*CHST11* и *SDCCAG8*) по репродуктивным качествам. Однако авторские коллективы применяли разные методические подходы. L. Tao с соавт. (50) провели сравнительное исследование геномов и транскриптомов, а J. Yang с соавт. (48) в качестве таргетных геномных элементов при поиске признаков конвергентной селекции в геномах коз и овец рассматривали SVs — инсерции и делеции (инделы, InDels), дупликации, инверсии и транслокации, включая вариацию числа копий (copy number variation, CNV). В связи с этим результаты, полученные в их работах, могут быть рассмотрены как взаимодополняющие. Кроме

того, на основе анализа последовательностей полных геномов домашних и диких коз выявлено, что среди интрогрессированных локусов с сильными признаками отбора выделяется муцин-кодирующий ген *MUC6* (51), а специфический гаплотип по гену *PAPSS2*, обеспечивающий адаптивность тибетских коз к гипоксии, возник в результате недавней гибридизации с маркхуром (*Capra falconeri*) (52).

Метод, основанный на идентификации SVs в геноме коз, в последнее время набирает все большую популярность. Так, в работе M. Arslan (53) проводился поиск SVs в геноме коз ценной турецкой породы нордуз (Norduz), характеризующейся высокой жизнеспособностью потомства до отъема. Секвенирование было выполнено со средним уровнем покрытия 33,1×. В геноме нордузских коз обнаружено 9 757 980 SNPs, 1 536 715 InDels и 290 CNVs. Отмечено, что довольно много CNVs, связанных с увеличением копийности, в геноме коз этой породы пересекались с генами, вовлеченными в регуляцию защитной реакции от вирусов и общего иммунного ответа (*GBP2*, *GBP5* и *GBP1*). Известно, что ген *GBP1* пересекался с CNV в виде нескольких копий в геноме устойчивой к болезням сицилийской породы коз (54). Об иных функциях этого гена сообщалось ранее. R.Q. Zhang с соавт. (55) выполнили полногеномное секвенирование двух популяций лаошаньских (Laoshan) молочных коз, различающихся по размеру помета. Для CNV с выявленными пересечениями с геном *GBP1* была показана связь с высокой плодовитостью и размером помета у коз. Изменение числа копий этого гена было отмечено также у сицилийской породы, у которой часто рождается по двое козлят (54), и у нордузской породы, выделяющейся по своим репродуктивным качествам среди других турецких пород коз (53). Анализ CNVs, проведенный в популяциях коз породы бейчуанская белая (Beichuan White), различающихся по числу рожденных козлят, продемонстрировал, что гены *ITGAV*, *LRP4*, *CDH23*, *TPRN*, *RYR2* и *CELSR1*, связанные с эмбриональным морфогенезом, могут влиять на многоплодие (56).

Не менее актуален поиск SNPs, сопряженных с генами-кандидатами, ассоциированными с экономически значимыми (количество и качество молока, мяса, шерсти), репродуктивными (число козлят на одно козление, качество гамет), иммунными и адаптивными признаками у отдельных пород коз (57). Например, Z. Amiri Ghanatsaman с соавт. (1) исследовали геномную изменчивость у 140 коз, их них 75 были представлены азиатскими, 30 — африканскими и 35 — европейскими коммерческими породами. Геномы коз были секвенированы со средним покрытием 13,19× на образец. Общее число аутосомных SNPs на одну козу варьировало от 5 631 741 до 7 831 222. При сравнении геномов азиатских и европейских пород были выявлены регионы, находящиеся под давлением селекции, связанные с адаптацией к суровым условиям обитания у первой группы и влияющие на молочную продуктивность у второй группы. У азиатских пород коз были идентифицированы гены-кандидаты, связанные с адаптацией к жаркому климату (*HSPB6*, *HSF4*, *VPS13A* и *NBEA*) и признаками иммунного ответа (*IL7*, *IL5*, *IL23A* и *LRFN5*). Гены-кандидаты, связанные с молочной продуктивностью у европейских коммерческих пород, включали *VPS13C*, *NCAM2*, *TMPRSS15*, *CSN3* и *ABCG2*. Авторы рекомендуют использовать идентифицированные гены-кандидаты в программах разведения коз для отбора пород, более эффективных по продуктивным и адаптивным качествам (1). Сравнительный анализ полных геномов молочных и немолочных коз разного происхождения выявил гены, связанные с молочной продуктивностью (*GHR*, *DGAT2*, *ELF5*, *GLYCAM1*, *ACSBG2*, *ACSS2*) (58). Поиск локусов, находящихся под давлением отбора, был проведен с использованием подходов

расчета объединенной гетерозиготности (H_P) и D Таджимы (TD) в группе коз породы тедди (Teddy), активно выращиваемых для производства козлятины в Пакистане (59). Выявлены сигналы отбора в регионах, которые содержат гены *HRASLS5*, *LACE1* и *AXIN1*, связанные с эмбриональным развитием, лактацией и ростом, и гены *STIM1* и *ADM*, влияющие на живую массу. Анализируя последовательности полных геномов восьми популяций эфиопских коз, O. Sheriff с соавт. (60) выявили девять геномных регионов, характеризующихся сильными сигналами отбора и содержащих гены-кандидаты, влияющие на адаптацию к условиям пустынь и полупустынь (*HOXC12*, *HOXC13*, *HOXC4*, *HOXC6* и *HOXC9*, *MAPK8IP2*), на иммунитет (*IL18*, *TYK2*, *ICAM3*, *ADGRG1* и *ADGRG3*), а также на экономически значимые и репродуктивные качества (*RARG* и *DNMT1*). Еще в одном исследовании эфиопских коз выявлены гены-кандидаты, связанные с молочной продуктивностью (*GLYCAM1* и *SRC*) и качеством туши (*ZNF385B*, *BMP-7*, *PDE1B*, *PPP1R1A*, *FTO* и *MYOT*) (61). В геноме коз породы усюэ (Wuxue) с использованием методов расчета нуклеотидного разнообразия и составного отношения правдоподобия выявлены сигналы положительного отбора в геномных регионах, содержащих 369 генов, включая известные гены-кандидаты, связанные с репродукцией (*GRID2*, *ZNF276*, *TCF25* и *SPIRE2*), ростом (*HMGA2* и *GJA3*) и иммунитетом (*IRF3* и *SRSF3*) (62). Поиск признаков отбора, проведенных с использованием четырех биоинформатических подходов, в геноме синдунских черных коз (Xiangdong Black) выявил важные гены-кандидаты, играющие существенную роль в регуляции воспроизводства (*CCSER1*, *PDGFRB*, *IFT88*, *LRP1B*, *STAG1* и *SDCCAG8*), иммунитета (*DOCK8*, *IL1R1* и *IL7*), лактации (*SPP1*, *TLL1* и *ERBB4*), роста шерсти (*CHRM2*, *SDC1*, *ITCH* и *FGF12*) и терморегуляции (*PDE10A*) (63). Проведя сравнительный анализ геномов коз гуанжонской (Guanzhong) молочной породы с высокой и низкой молочной продуктивностью, J. Ni с соавт. (64) выявили три гена-кандидата — *ANPEP, ADRA1A* и *PRKG1*, ассоциированные с молочной продуктивностью. В исследовании коз породы черная хайнаньская (Hainan Black) обнаружены гены, связанные с адаптациями к жаркому климату (*GNG2*, *MAPK8*, *CAPN2*, *SLC1A1* и *LEPR*), качеством мяса (*ACOX1*, *SSTR1*, *CAMK2B*, *PPP2CA* и *PGM1*) и устойчивостью к стрессу (*TLR2*, *IFI44*, *ENPP1*, *STK3* и *NFATC1*). В связи с тем, что эти гены были идентифицированы двумя методами — анализом островков ROH и интегрированной оценкой гаплотипа (iHS) (65), можно рассматривать их в качестве кандидатов для использования в маркер-ориентированной селекции (MAS). R. HuangFu с соавт. (66) применяли пять биоинформатических подходов для поиска признаков отбора в геноме местных коз, которых разводят в провинциях Хунань и Хубэй для производства мяса и шкур. В результате комплексного подхода выявлены гены-кандидаты, связанные с ростом волосяных фолликулов (*NCOA6* и *FGF5*) и вовлеченные в регуляцию формирования селезенки и иммунного ответа (*PPP2R3C*, *RC3H1* и *JARID2*).

Предприняты многочисленные попытки идентифицировать признаки отбора в отношении различных адаптивных признаков у китайских пород коз лонглин (Longlin) (67), хайнаньской черной (Hainan Black) (68) и циньчангской черной пород (Jianchang Black) (69). С этой целью были секвенированы последовательности полных геномов 15 коз породы лонглин и 16 коз хайнаньской черной породы. В результате секвенирования было сгенерировано 3,2 млрд ридов со средней глубиной 10,83× (8,81-15,19×) для лонглин и 1,6 млрд ридов со средней глубиной покрытия 4,78× (4,25-5,23×) для хайнаньской черной породы. В качестве групп сравнения использованы полные геномы от 71 козы из шести пород, разводимых в разных географи-

ческих регионах. У коз породы лонглин обнаружены сильные сигналы отбора, связанные с иммунной устойчивостью к кожным заболеваниям (кластер десмоглеина) и функционированием иммунной системы (*CD200*, *IL1R1*, *PIGR* и *TAP2*) (67). В геноме коз хайнаньской черной породы идентифицированы гены-кандидаты, связанные с различными функциями, включая устойчивость к болезням (*TNFAIP2* и *EXOC3L4*), биосинтез меланина (*CDH15*, *ASIP*, *PARD3*) и светочувствительность (*CNGB3* и *CNBD1*) (68). В геноме коз циньчангской черной породы (Jianchang Black) были выявлены гены *IL2*, *IL7* и *KIT*, связанные с иммунными функциями, локализованные островки ROH, а также гены *STIM1*, *MYO9A* и *KHDRBS2*, потенциально вовлеченные в формирование адаптаций к неблагоприятным климатогеографическим условиям (69).

Среди домашних коз выделяется кашмирская порода, известная качеством шерстных волокон и широко распространенная в Тибете, Синьцзяне, во Внутренней Монголии и других регионах Китая (70). Изучению различных аспектов геномики этой породы посвящен ряд работ. Так, C. Wu с соавт. (70) проводили сравнительный анализ адаптивных способностей двух популяций кашмирских коз — тибетской и синьцзянской. Было выявлено довольно много различающихся генов, которые влияют на развитие и активность миокарда (*MYL2* и *ISL1*), пигментацию (*MITF* и *KITLG*) и рост волосяных фолликулов (*YAP1*, *WNT5A*, *JAK2* и *FGF21*). Однако авторы, подкрепив геномные данные результатами транскриптомного анализа, пришли к заключению, что различия в адаптационных качествах, фенотипически проявляемые разницей в тонине волокон (чем тоньше, тем теплее), обусловлены неодинаковой экспрессией генов *KRT* и *KAP*: у тибетских коз с более тонкими волокнами экспрессия этих генов выше (70). Продемонстрированы достоверные ассоциации SNPs в генах *Notch3*, *BMPR1B* и *CCNA2* с ростом и развитием фибробластов и стволовых клеток волосяных фолликулов (71). В геномах кашмирских коз, обитающих во Внутренней Монголии, обнаружено 74 островка ROH, содержащих гены, связанные с мясной, шерстной и молочной продуктивностью (*FGF1*, *PTPRM*, *RERE*, *GRID2*, *RARA*), плодовитостью (*BIRC6*, *ECE2*, *CDH23*, *PAK1*), устойчивостью к болезням и холоду (*PDCD1LG2*, *SVIL*, *PRDM16*, *RFX4*, *SH3BP2*), с размерами туловища и ростом (*TMEM63C*, *SYN3*, *SDC1*, *STRBP*, *SMG6*), а также с длиной и цветом шерстяных волокон (*FGF5*, *DVL3*, *NRAS*, *KIT*) (72). Показано, что SVs (инделы) в гене *IGF2BP2* — известном функциональном кандидате, который ассоциирован с многоплодием у коз (73, 74), связаны с число рожденных козлят у шаанбейских белых кашемировых коз (Shaanbei White Cashmere) (75). Кроме того, были изучены генетические взаимосвязи трех популяций кашмирских коз из разных провинций Китая (76). Также K. Wang с соавт. (77) обнаружили, что имеется достоверная ассоциация между числом козлят и вариантами в генах *CDC25C, ENDOG* и *NANOS3.*

Что касается европейских пород коз, то, используя метод идентификации островков ROH, H. Signer-Hasler с соавт. (78) выявили признаки отбора, связанные с процессами одомашнивания у десяти швейцарских пород по сравнению с безоаровым козлом (*Capra aegagrus*) и сопряженные с вариантами генов *TSHR* (изменение сезонности воспроизводства) и *STC1* (влияние на размер тела и/или молочную продуктивность).

Идентификация генов, связанных с формированием конкретных фенотипов и признаков, открыла новые возможности для селекции коз. Так, большой научный интерес у генетиков и селекционеров вызывает синдром интерсексуальности и комолости (polled intersex syndrome, PIS), частота встречаемости которого в мировой популяции коз составляет 4-15 % (79).

У коз с PIS-синдромом наблюдаются пороки развития репродуктивной системы, приводящие к потере репродуктивной способности, что, в свою очередь, становится серьезной проблемой для козоводства (80). Технология секвенирования длинных ридов позволила провести тонкое картирование делеции (10,1-11,7 Kb), ассоциированной с развитием PIS-синдрома у коз зааненской породы (81). С помощью ПЦР-теста установлено, что комолые козы без PIS-синдрома гетерозиготны по выявленной делеции (81). Изучая последовательности полных геномов китайских локальных пород коз, G.-X. E с соавт. (80) обнаружили, что дупликация размером 480 Kb на хромосоме CHI1, включающая гены *ERG* и *KCNJ15*, инвертирована и вставлена в PIS-ассоциированный локус, о котором сообщалось ранее у коз европейских пород (81). J. Guo с соавт. (82) провели GWAS в группе из 45 цзиньтанских черных коз (Jintang Black), которая включала рогатых и комолых животных и коз с PIS-синдромом. В результате анализа подтверждено присутствие вышеперечисленных SVs на хромосоме CHI1 и продемонстрировано, что комолые козы с PIS-синдромом гомозиготны по обоим SVs (82). G.-X. E с соавт. (80) предположили, что описанная внутрихромосомная перестройка может влиять на экспрессию гена *FOXL2*, подавление которой напрямую влияет на развитие яичников и оогенез у млекопитающих, включая человека (83).

В отличие от методов, направленных на выявление признаков отбора, для GWAS требуются базы данных по интересующему фенотипическую признаку, что обеспечивает высокую точность картирования локусов количественных признаков (quantitative trait loci, QTLs). Так, R. Yang с соавт. (84) фиксировали высоту в холке, длину туловища, глубину груди, ширину груди, обхват груди, ширину крестца, высоту крестца и окружность берцовой кости у 155 коз породы таши (Tashi) для поиска ассоциаций SNPs с экстерьерными показателями. Далее секвенировали (со средней глубиной 6,2×) геномы исследуемых коз, в результате после выравнивания и фильтрации 11 257 923 SNPs были использованы для GWAS. Выявлены SNPs в генах *FNTB* и *CHURC1*, имеющие достоверные ассоциации с размерами туловища у домашних коз (84). H. Wu с соавт. (85) выявили три SNPs, связанных с уровнем эндогенного мелатонина и предположительно с молочной продуктивностью у коз. В результате GWAS идентифицированы 42 гена-кандидата, в том числе *PSTPIP2*, *C7orf57*, *CCL19*, *FGF9* и *SIPA1L*, встроенные в генетическую архитектуру, которая определяет особенности телосложения коз (39). Подтверждена ассоциация генотипа Del/Del в локусе rs669452874 гена *GLIPR1L1* с размерами туловища у пород коз черная дазу (Dazu Black), кашмирская и хечуаньская белая (Hechuan White) (86).

В таблице представлены наиболее перспективные позиционные и функциональные гены-кандидаты, идентифицированные с помощью анализа последовательностей полных геномов коз.

Гены-кандидаты, выявленные в популяциях домашних коз (*Capra hircus* L.) на основе анализа последовательностей полных геномов

Ген	CHI	Метод идентификации	Функция	Ссылка
CD200 (CD200 Molecule)	1	*F*ST, XP-EHH	Иммунный ответ	(67)
HSF4 (Heat Shock Transcription Factor 4)	1	θπ (top 1 %)	Адаптация к жаркому климату	(1)
IGF2BP2 (Insulin Like Growth Factor 2 MRNA Binding Protein 2)	1	*F*ST, *Hp*, DNA methylation, SV	Многоплодие, число потомков при рождении	(73-75)
NCAM2 (Neural Cell Adhesion Molecule 2)	1	*F*ST (top 1 %), θπ (top 1 %)	Молочная продуктивность и компонентный состав молока	(1)
SOX2 (SRY-box transcription factor 2)	1	*F*ST, θπ	Репродуктивная функция самок	(77)

Продолжение таблицы

TMPRSS15 (Transmembrane Serine Protease 15)	1	*F*ST (top 1 %), θπ (top 1 %)	Молочная продуктивность и компонентный состав молока	(1)
ZBTB38 (Zinc Finger and BTB Domain Containing 38)	1	GWAS	Гибель эмбрионов и бесплодие	(48)
GBP2 (Guanylate Binding Protein 2), *GBP5* (Guanylate Binding Protein 5), *GBP1* (Guanylate Binding Protein 1)	3	CNV	Устойчивость к болезням	(55)
IFI44 (Interferon Induced Protein 44)	3	ROH, iHS	Устойчивость к стрессу	(65)
LEPR (Leptin Receptor)	3	ROH, iHS	Адаптация к жаркому климату	(65)
PGM1 (Phosphoglucomutase 1)	3	ROH, iHS	Качество мяса	(65)
TGFBR3 (Transforming Growth Factor Beta Receptor 3)	3	*Hp*, TD	Развитие скелета	(59)
CAMK2B (Calcium/Calmodulin Dependent Protein Kinase II Beta)	4	ROH, iHS	Качество мяса	(65)
SP8 (Sp8 Transcription Factor)	4	*Hp*, TD	Живая масса	(59)
HMGA2 (High Mobility Group AT-Hook 2)	5	*F*ST, XP-EHH	Рост	(62)
HOXC12 (Homeobox C12), *HOXC13* (Homeobox C13), *HOXC4* (Homeobox C4), *HOXC6* (Homeobox C6), *HOXC9* (Homeobox C9), *MAPK8IP2* (Mitogen-Activated Protein Kinase 8 Interacting Protein 2)	5	*F*ST, *Hp*	Адаптация к условиям пустынь и полупустынь, участвует в подавлении теплового стресса, влияет на толщину кожи, число волосяных фолликулов животных	(60)
IL23A (Interleukin 23 Subunit Alpha)	5	θπ (top 1 %)	Устойчивость к желудочно-кишечным паразитам	(1)
RARG (Retinoic Acid Receptor Gamma)	5	*F*ST, *Hp*	Молочная продуктивность и размеры туловища	(60)
ABCG2 (ATP Binding Cassette Subfamily G Member 2)	6	θπ (top 1 %)	Молочная продуктивность и компонентный состав молока	(1)
BMPR1B (*DEL0006792I*) (Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 1B)	6	GWAS	Многоплодие, число потомков при рождении	(48)
CSN3 (Casein Kappa)	6	*F*ST (top 1 %)	Молочная продуктивность и компонентный состав молока	(1)
GRID2 (Glutamate Ionotropic Receptor Delta Type Subunit 2)	6	*F*ST, XP-EHH	Репродуктивные функции	(62)
KIT (KIT Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase)	6	*F*ST, ROH, iHH12	Пигментация	(69)
TET2 (Tet Methylcytosine Dioxygenase 2)	6	GWAS	Гибель эмбрионов и бесплодие	(48)
CDC25C (Cell division cycle 25C)	7	*F*ST, θπ	Развитие фолликулов в яичниках, многоплодие, число потомков при рождении	(77)
DNMT1 (DNA Methyltransferase 1)	7	*F*ST, *Hp*,	Репродуктивные функции	(60)
IL5 (Interleukin 5)	7	θπ (top 1 %)	Иммунный ответ	(1)
NANOS3 (Nanos C2HC-type zinc finger 3)	7	*F*ST, θπ	Многоплодие, число потомков при рождении	(77)
PPP2CA (Protein Phosphatase 2 Catalytic Subunit Alpha)	7	ROH, iHS	Качество мяса	(65)
TYK2 (Tyrosine Kinase 2), *ICAM3* (Intercellular Adhesion Molecule 3)	7	*F*ST, *Hp*	Иммунный ответ	(60)
ADRA1A (Adrenoceptor Alpha 1A)	8	*F*ST, θπ	Молочная продуктивность	(64)
SLC1A1 (Solute Carrier Family 1 Member 1)	8	ROH, iHS	Адаптация к жаркому климату	(65)
VPS13A (Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog A)	8	θπ (top 1 %)	Адаптация к жаркому климату	(1)
ENPP1 (Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 1)	9	ROH, iHS	Устойчивость к стрессу	(65)
FOXO3 (Forkhead Box O3)	9	*Hp*, TD	Молочная продуктивность	(59)
GJA10 (Gap junction protein alpha 10)	9	*F*ST, θπ	Репродуктивная функция самок	(77)
LACC1 (Laccase Domain Containing)	9	*Hp*, TD	Молочная продуктивность	(59)
CHURC1 (Churchill Domain Containing 1)	10	GWAS	Размеры туловища	(48)
FNTB (Farnesyltransferase, CAAX Box Beta)	10	GWAS	Размеры туловища	(48)
GNG2 (G Protein Subunit Gamma 2)	10	ROH, iHS	Адаптация к жаркому климату	(65)
RORA (RAR related orphan receptor A)	10	*F*ST, θπ	Репродуктивная функция амок	(77)
VPS13C (Vacuolar Protein Sorting 13 Homolog C)	10	*F*ST (top 1 %), θπ (top 1 %)	Молочная продуктивность и компонентный состав молока	(1)
BIRC6 (Baculoviral IAP Repeat Containing 6)	11	*Hp*, TD	Эмбриогенез	(59)
ENDOG (Endonuclease G)	11	*F*ST, θπ	Многоплодие, число потомков при рождении	(77)
IL1R1 (Interleukin 1 Receptor Type 1)	11	*F*ST, XP-EHH	Иммунитет и нормальное функционирование костно-хрящевого аппарата	(67)
RNF144 (Ring Finger Protein 144A)	11	GWAS	Размеры туловища	(48)
TTC27 (Tetratricopeptide Repeat Domain 27)	11	*Hp*, TD	Молочная продуктивность	(59)
GJA3 (Gap Junction Protein Alpha 3)	12	*F*ST, XP-EHH	Рост	(62)
NBEA (Neurobeachin)	12	θπ (top 1 %)	Адаптация к жаркому климату	(1)

Продолжение таблицы

RXFP2 (Relaxin family peptide receptor 2)	12	*F*ST, θπ	Репродуктивная функция самок	(77)
ASIP (agouti signaling protein)	13	θπ, TD	Биосинтез меланина	(68)
AURKA (aurora kinase A)	13	*F*ST, θπ	Репродуктивная функция самок	(77)
CSNK2A1 (Casein Kinase 2 Alpha 1)	13	GWAS	Жизнеспособность сперматозоидов	(48)
PARD3 (par-3 family cell polarity regulator)	13	θπ, TD	Биосинтез меланина	(68)
CNBD1 (cyclic nucleotide binding domain containing 1)	14	θπ, TD	Светочувствительность	(68)
CNGB3 (cyclic nucleotide gated channel subunit beta 3	14	θπ, TD	Светочувствительность	(68)
IL7 (Interleukin 7)	14	θπ (top 1 %)	Иммунный ответ	(1)
STK3 (Serine/Threonine Kinase 3)	14	ROH, iHS	Устойчивость к стрессу	(65)
IL18 (Interleukin 18)	15	*F*ST, H_P	Иммунный ответ	(60)
STIM1 (Stromal Interaction Molecule 1)	15	H_P, TD	Живая масса	(59)
CAPN2 (Calpain 2)	16	ROH, iHS	Адаптация к жаркому климату	(65)
PIGR (Polymeric Immunoglobulin Receptor)	16	*F*ST, XP-EHH	Иммунный ответ	(67)
TLR2 (Toll Like Receptor 2)	17	ROH, iHS	Устойчивость к стрессу	(65)
*ADGRG1 (*Adhesion G Protein-Coupled Receptor G1), *ADGRG3* (Adhesion G Protein-Coupled Receptor G3)	18	*F*ST, H_P	Иммунный ответ	(60)
CDH15 (cadherin 15)	18	θπ, TD	Биосинтез меланина	(68)
HSPB6 (Heat Shock Protein Family B (Small) Member 6)	18	θπ (top 1 %)	Адаптация к жаркому климату	(1)
IRF3 (Interferon Regulatory Factor 3)	18	*F*ST, XP-EHH	Иммунный ответ	(62)
SPIRE2 (Spire Type Actin Nucleation Factor 2)	18	*F*ST, XP-EHH	Репродуктивные функции	(62)
TCF25 (Transcription Factor 25)	18	*F*ST, XP-EHH	Репродуктивные функции	(62)
ZNF276 (Zinc Finger Protein 276)	18	*F*ST, XP-EHH	Репродуктивные функции	(62)
ACOX1 (Acyl-CoA Oxidase 1)	19	ROH, iHS	Качество мяса	(65)
SPEF2 (Sperm Flagellar 2)	20	GWAS	Жизнеспособность сперматозоидов	(48)
ANPEP (Alanyl Aminopeptidase, Membrane)	21	*F*ST, θπ	Молочная продуктивность	(64)
EXOC3L4 (exocyst complex component 3 like 4)	21	θπ, TD	Иммунный ответ	(68)
LRFN5 (Leucine Rich Repeat and Fibronectin Type III Domain Containing 5)	21	*F*ST (top 1 %), θπ (top 1 %)	Устойчивость к желудочно-кишечным паразитам	(1)
SCAPER (S-Phase Cyclin A Associated Protein In The ER)	21	H_P, TD	Высотные промеры туловища	(59)
SSTR1 (Somatostatin Receptor 1)	21	ROH, iHS	Качество мяса	(65)
TNFAIP2 (TNF alpha induced protein 2)	21	θπ, TD	Иммунный ответ	(68)
KHDRBS2 (KH RNA Binding Domain Containing, Signal Transduction Associated 2)	23	*F*ST, ROH, iHH12	Многоплодие, число потомков при рождении, ранняя половая зрелость	(69)
SRSF3 (Serine And Arginine Rich Splicing Factor 3)	23	*F*ST, XP-EHH	Иммунный ответ	(62)
TAP2 (Transporter 2, ATP Binding Cassette Subfamily B Member)	23	*F*ST, XP-EHH	Распознавание антигенов	(67)
NFATC1 (Nuclear Factor Of Activated T Cells 1)	24	ROH, iHS	Устойчивость к стрессу	(65)
PRKG1 (Protein Kinase CGMP-Dependent 1)	26	*F*ST, θπ	Молочная продуктивность	(64)
MAPK8 (Mitogen-Activated Protein Kinase 8)	28	ROH, iHS	Адаптация к жаркому климату	(65)
PRMT3 (Protein Arginine Methyltransferase 3)	29	GWAS	Гибель эмбрионов и бесплодие	(48)

Примечание. CHI — хромосома генома козы; используемые методы: GWAS — полногеномные ассоциативные исследования; CNV — вариация числа копий; *F*ST — метод, основанный на анализе генетической дифференциации (значений *F*ST); θπ — попарные нуклеотидные различия; iHS — интегрированная оценка гаплотипов; H_P — расчет объединенной гетерозиготности; ROH — идентификация генов внутри протяженных сегментов гомозиготности, встречающихся у 50 % и более особей внутри группы/популяции; TD — расчет дистанций D Таджимы; XP-EHH — межпопуляционная оценка гомозиготных гаплотипов; iHH12 — интегрированная гомозиготность объединенных гаплотипов; DNA methylation — метилирование ДНК; SV — структурные варианты (инделы/делеции); top 1 % — число SNPs или SVs, прошедших порог отсечения 99 %.

Обобщая данные таблицы, можно отметить, что гены-кандидаты выявлены на 21 из 29 аутосом, при этом наибольшее число генов к настоящему времени идентифицировано на CHI5 (9 генов), CHI18 (8 генов), CHI1, CHI3, CHI57 и CHI23 (по 7 генов на каждой хромосоме). Среди этих генов 21 связан с адаптацией к высоким внешним температурам; 19 — вовлечены в формирование иммунного ответа и устойчивости к заболеваниям; 12 — связаны с регуляцией различных аспектов репродуктивных функций самцов и самок; 12 — ассоциированы с молочной продуктивностью и компонентным составом молока; 9 — влияют на размеры туловища и рост; 6 — связаны с многоплодием; 5 — с устойчивостью к стрессу; 5 — влияют на каче-

ство мяса; 4 — связаны с эмбриогенезом и гибелью эмбрионов и 2 — с живой массой. Из данных таблицы видно преобладание категорий, связанных с адаптациями и регуляцией молочной и мясной продуктивности. В этой связи домашние козы — исключительно информативный объект для понимания генетической основы формирования адаптации к высоте, жаркому климату, а также различных признаков продуктивности (мясной и молочной).

Анализируя результаты экспериментов, проведенных на основе последовательностей полных геномов, мы обнаружили, что информации об этих последовательностях для российских пород коз крайне мало. В наших следующих работах мы планируем секвенировать полные геномы представителей основных отечественных пород и локальных популяций коз для выявления геномных регионов, находящихся под давлением селекции. В случае выявления обнаруженных ранее у иностранных пород генов-кандидатов могут быть разработаны практические рекомендации по ДНК-тестированию этих генов в рамках MAS. Фундаментальные исследования полных геномов могут стать первым шагом для решения прикладных задач в козоводстве, как это было в случае установления генетических механизмов, которые определяют формирование PIS-синдрома, наносящего экономический ущерб фермерам. К сожалению, в отечественном козоводстве наблюдается существенное отставание в применении ДНК-технологий, которые позволили бы ускорять селекцию для обеспечения населения не только козьим молоком, но и мясом как перспективным дешевым пищевым продуктом.

Таким образом, в нашем обзоре проанализированы результаты исследований, проведенных на основе полных геномов за последние пять лет. Для выявления потенциальных генов-кандидатов, ассоциированных с экономически значимыми и адаптивными качествами домашних коз, наиболее часто применяются следующие методы: поиск локусов под давлением селекции с использованием различных биоинформатических подходов, полногеномные ассоциативные исследования, анализ вариации числа копий и других структурных вариаций (делеций, инсерций и т.д.). Наряду с ростом популярности полных геномов для фундаментальных поисковых исследований, ДНК-чипы не теряют значимости, особенно для выявления генетических взаимосвязей между популяциями коз, а также для геномной селекции и полногеномного ассоциативного анализа (GWAS), которые связаны с генотипированием большого массива животных. Сформированный список отобранных генов-кандидатов может быть рассмотрен как отправная точка при выборе целевых генов (с последующей валидацией) для включения в программы маркер-опосредованной селекции (MAS) в отечественном козоводстве. Мы также планируем секвенировать полные геномы представителей основных отечественных пород и локальных популяций коз.

[1]*ФГБНУ ФИЦ животноводства — ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста,*
142132 Россия, Московская обл., г.о. Подольск, пос. Дубровицы, 60,
e-mail: olechka1808@list.ru, horarka@yandex.ru ✉, m.romanov@kent.ac.uk,
n_zinovieva@mail.ru;
[2]*Базовая кафедра генетических технологий в животноводстве, ФГБОУ ВО Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина,*
109472 Россия, г. Москва, ул. Академика Скрябина, 23,
e-mail: horarka@yandex.ru ✉;
[3]*School of Biosciences, University of Kent,*
Canterbury, Kent, CT2 7NZ, UK;

Поступила в редакцию 3 июня 2024 года

[4]*Animal Genomics and Bioresource Research Unit, Faculty of Science, Kasetsart University,*
Bangkok 10900, Thailand

Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [*Agricultural Biology*], 2024, V. 59, № 4, pp. 587-604

GENOMIC STUDIES IN DOMESTIC GOATS (*Capra hircus* L.): CURRENT ADVANCES AND PROSPECTS
(review)

O.A. Koshkina[1], T.E. Deniskova[1, 2] ✉, M.N. Romanov[1, 3, 4], N.A. Zinovieva[1]

[1]*Ernst Federal Research Center for Animal Husbandry,* 60, pos. Dubrovitsy, Podolsk District, Moscow Province, 142132 Russia, e-mail olechka1808@list.ru, horarka@yandex.ru (✉ corresponding author), m.romanov@kent.ac.uk, n_zinovieva@mail.ru;
[2]*Basic Department of Genetic Technologies in livestock Farming, Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology*, 23, ul. Akademika Skryabina, Moscow, 109472 Russia;
[3]*School of Biosciences, University of Kent*, Canterbury, Kent, CT2 7NZ, UK;
[4]*Animal Genomics and Bioresource Research Unit, Faculty of Science, Kasetsart University*, Bangkok 10900, Thailand
ORCID:
Koshkina O.A. orcid.org/0000-0003-4830-6626
Deniskova T.E. orcid.org/0000-0002-5809-1262
Romanov M.N. orcid.org/0000-0003-3584-4644
Zinovieva N.A. orcid.org/0000-0003-4017-6863

The authors declare no conflict of interests
Acknowledgements:
Funded by the Russian Science Foundation, grant No. 24-46-02012, https://rscf.ru/project/24-46-02012/.
Final revision received June 03, 2024 doi: 10.15389/agrobiology.2024.4.587eng
Accepted July 10, 2024

Abstract

The domestic goat (*Capra hircus*) is a versatile small ruminant species spread on all continents, whose genomic features are becoming the subject of study by research teams from all over the world (A.M.A.M. Zonaed Siddiki et al., 2020; M.I. Selionova et al., 2021). The goal of this review is to elucidate the results of recent genomic studies on domestic goats using DNA chips and whole genome sequencing (WGS) analysis, and to compile a list of WGS-identified candidate genes associated with economically significant and adaption traits. This review summarizes and analyzes the results of WGS studies from 2020 to 2024. A list of candidate genes identified using WGS and associated with economically important and adaptive traits in goats is presented. An analysis of the methodological and bioinformatic approaches used to study WGS of domestic goats is executed. Using DNA chips, genetic relationships between different goat breeds and populations were established (T.E. Deniskova et al., 2021; V. Mukhina et al., 2022; A. Manunza et al., 2023), their genetic diversity was assessed (B.A. Vlaic et al., 2024; G. Chessari et al., 2024), and introgression from wild species of the genus *Capra* was studied (H. Asadollahpour Nanaei et al., 2023; N. Pogorevc et al., 2024). The decline in the WGS costs (B. Gu et al., 2022) has boosted an increase in the number of WGSs generated in goats (S. Belay et al., 2024). Genes under convergent selection pressure in sheep and goats have been identified, including *DGKB*, *FAM155A*, *GRM5* (J. Yang et al., 2024) and *CHST11* (L. Tao et al., 2021). An increase in the copy number of the *GBP1* gene has been shown to be associated with immune resistance and prolificacy (R.Q. Zhang et al., 2019; R. Di Gerlando et al., 2020; M. Arslan, 2023). A large group of genes has been identified that affect milk productivity — *ANPEP* (J. Ni et al., 2024), *ERBB4* (Z. Liu et al., 2024), *NCAM2* (Z. Amiri Ghanatsaman et al., 2023) and *GLYCAM1* (J. Xiong et al., 2023; H.B. Gebreselase et al., 2024), carcass quality — *ACOX1*, *PGM1* (Z.X. An et al., 2024), *ZNF385B* and *MYOT* (H.B. Gebreselase et al., 2024), growth — *HMGA2* and *GJA3* (C. Li et al., 2024), live weight — *STIM1* and *ADM* (R. Saif et al., 2021), and wool performance — *CCNA2* (Y. Rong et al., 2024) and *FGF5* (Q. Zhao et al., 2024). The *TSHR* and *STC1* genes associated with domestication were discovered in Swiss breeds (H. Signer-Hasler et al., 2022). Genes involved in the formation of protective responses of the body to diseases and unfavorable climatic factors have been identified, including *PIGR*, *TNFAIP2* (Q. Chen et al., 2021, 2022), *KHDRBS2* (X. Sun et al., 2022), *PPP2R3C* (R. HuangFu et al., 2024), *GNG2* (Z.X. An et al., 2024), *HOXC12* and *MAPK8IP2* (O. Sheriff et al., 2024). Genome-wide association studies (GWAS) based on WGS identified candidate genes associated with body size, including *FNTB*, *CHURC1* (R. Yang et al., 2024), *PSTPIP2* and *SIPA1L* (B. Gu et al., 2022), and milk production (H. Wu et al., 2023). To date, candidate genes have been identified on 21 of the 29 autosomes, with the largest number on CHI5 (9 genes), CHI18 (8 genes), CHI1, CHI3, CHI57 and CHI23 (7 genes on each chromosome). Thus, the compiled list of target candidate genes may be used in marker-assisted selection programs.

Keywords: *Capra hircus*, SNPs, DNA chips, whole genome sequences, candidate genes, GWAS, signatures of selection, copy number variation (CNV).

REFERENCES

1. Amiri Ghanatsaman Z., Ayatolahi Mehrgardi A., Asadollahpour Nanaei H., Esmailizadeh A. Comparative genomic analysis uncovers candidate genes related with milk production and adaptive traits in goat breeds. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 8722 (doi: 10.1038/s41598-023-35973-0).
2. Tarasova E.I., Frolov A.N., Lebedev S.V., Romanov M.N. *Mat. 3-y Mezhd. nauch.-prakt. konf. «Molekulyarno-geneticheskie tekhnologii analiza ekspressii genov produktivnosti i ustoychivosti k zabolevaniyam zhivotnykh»* [Proc. 3 Int. Conf. «Molecular genetic technologies for analyzing the expression of genes for productivity and resistance to animal diseases»]. Moscow, 2021: 450-454 (in Russ.).
3. Selionova M.I., Trukhachev V.I., Aybazov A-M.M., Stolpovsky Yu.A., Zinovieva N.A. Genetic markers of goats (review). *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya* [*Agricultural Biology*], 2021, 56(6): 1031-1048 (doi: 10.15389/agrobiology.2021.6.1031rus) (in Engl.).
4. Zonaed Siddiki A.M.A.M., Miah G., Islam M.S., Kumkum M., Rumi M.H., Baten A., Hossain M.A. Goat genomic resources: the search for genes associated with its economic traits. *International Journal of Genomics*, 2020, 2020: 5940205 (doi: 10.1155/2020/5940205).
5. International Goat Genome Consortium (IGGC). Goat Genome 2013. Available: http://www.goatgenome.org. No date.
6. Tosser-Klopp G., Bardou P., Bouchez O., Cabau C., Crooijmans R., Dong Y., Donnadieu-Tonon C., Eggen A., Heuven H.C., Jamli S., Jiken A.J., Klopp C., Lawley C.T., McEwan J., Martin P., Moreno C.R., Mulsant P., Nabihoudine I., Pailhoux E., Palhière I., Rupp R., Sarry J., Sayre B.L., Tircazes A., Jun W., Wang W., Zhang W., International Goat Genome Consortium. Design and characterization of a 52K SNP chip for goats. *PLoS ONE*, 2014, 9(1): e86227 (doi: 10.1371/journal.pone.0086227).
7. Manunza A., Ramirez-Diaz J., Cozzi P., Lazzari B., Tosser-Klopp G., Servin B., Johansson A.M., Griīva L., Berg P., Vege D.I., Stella A. Genetic diversity and historical demography of underutilised goat breeds in North-Western Europe. *Scientific Reports,* 2023, 13(1): 20728 (doi: 10.1038/s41598-023-48005-8).
8. Mukhina V., Svishcheva G., Voronkova V., Stolpovsky Y., Piskunov A. Genetic diversity, population structure and phylogeny of indigenous goats of Mongolia revealed by SNP genotyping. *Animals (Basel)*, 2022, 12(3): 221 (doi: 10.3390/ani12030221).
9. Deniskova T.E., Dotsev A.V., Selionova M.I., Reyer H., Sölkner J., Fornara M.S., Aybazov A.M., Wimmers K., Brem G., Zinovieva N.A. SNP-based genotyping provides insight into the West Asian origin of Russian local goats. *Frontiers in Genetics*, 2021, 12: 708740 (doi: 10.3389/fgene.2021.708740).
10. Senczuk G., Macrì M., Di Civita M., Mastrangelo S., Del Rosario Fresno M., Capote J., Pilla F., Delgado J.V., Amills M., Martinez A. The demographic history and adaptation of Canarian goat breeds to environmental conditions through the use of genome-wide SNP data. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*, 2024, 56(1): 2 (doi: 10.1186/s12711-023-00869-0).
11. Monau P.I., Visser C., Muchadeyi F.C., Okpeku M., Nsoso S.J., Van Marle-Köster E. Population structure of indigenous southern African goats based on the Illumina Goat50K SNP panel. *Tropical Animal Health and Production*, 2020, 52(4): 1795-1802 (doi: 10.1007/s11250-019-02190-9).
12. Vlaic B.A., Vlaic A., Russo I.R., Colli L., Bruford M.W., Odagiu A., Orozco-terWengel P., Climgen Consortium. Analysis of genetic diversity in Romanian Carpatina goats using SNP genotyping data. *Animals (Basel)*, 2024, 14(4): 560 (doi: 10.3390/ani14040560).
13. Chessari G., Criscione A., Marletta D., Crepaldi P., Portolano B., Manunza A., Cesarani A., Biscarini F., Mastrangelo S. Characterization of heterozygosity-rich regions in Italian and worldwide goat breeds. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 3 (doi: 10.1038/s41598-023-49125-x).
14. Pogorevc N., Dotsev A., Upadhyay M., Sandoval-Castellanos E., Hannemann E., Simčič M., Antoniou A., Papachristou D., Koutsouli P., Rahmatalla S., Brockmann G, Sölkner J., Burger P., Lymberakis P., Poulakakis N., Bizelis I., Zinovieva N., Horvat S., Medugorac I. Whole-genome SNP genotyping unveils ancestral and recent introgression in wild and domestic goats. *Molecular Ecology*, 2024, 33(1): e17190 (doi: 10.1111/mec.17190).
15. Somenzi E., Senczuk G., Ciampolini R., Cortellari M., Vajana E., Tosser-Klopp G., Pilla F., Ajmone-Marsan P., Crepaldi P., Colli L. The SNP-based profiling of Montecristo feral goat populations reveals a history of isolation, bottlenecks, and the effects of management. *Genes (Basel)*, 2022, 3(2): 213 (doi: 10.3390/genes13020213).
16. Rodionov A., Deniskova T., Dotsev A., Volkova V., Petrov S., Kharzinova V., Koshkina O., Abdelmanova A., Solovieva A., Shakhin A., Bardukov N., Zinovieva N. Combination of multiple microsatellite analysis and genome-wide SNP genotyping helps to solve wildlife crime: a case study of poaching of a Caucasian tur (*Capra caucasica*) in Russian mountain national park. *Animals (Basel)*, 2021, 11(12): 3416 (doi: 10.3390/ani11123416).
17. Kaushik R., Arya A., Kumar D., Goel A., Rout P.K. Genetic studies of heat stress regulation in goat during hot climatic condition. *Journal of Thermal Biology*, 2023, 113: 103528 (doi: 10.1016/j.jtherbio.2023.103528).

18. Waineina R.W., Okeno T.O., Ilatsia E.D., Ngeno K. Selection signature analyses revealed genes associated with adaptation, production, and reproduction in selected goat breeds in Kenya. *Frontiers in Genetics*, 2022, 13: 858923 (doi: 10.3389/fgene.2022.858923).
19. Sallam A.M., Reyer H., Wimmers K., Bertolini F., Aboul-Naga A., Braz C.U., Rabee A.E. Genome-wide landscape of runs of homozygosity and differentiation across Egyptian goat breeds. *BMC Genomics*, 2023, 24(1): 573 (doi: 10.1186/s12864-023-09679-6).
20. Asadollahpour Nanaei H., Cai Y., Alshawi A., Wen J., Hussain T., Fu W.W., Xu N.Y., Essa A., Lenstra J.A., Wang X., Jiang Y. Genomic analysis of indigenous goats in Southwest Asia reveals evidence of ancient adaptive introgression related to desert climate. *Zoological Research*, 2023, 44(1): 20-29 (doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2022.242).
21. Serranito B., Cavalazzi M., Vidal P., Taurisson-Mouret D., Ciani E., Bal M., Rouvellac E., Servin B., Moreno-Romieux C., Tosser-Klopp G., Hall S.J.G., Lenstra J.A., Pompanon F., Benjelloun B., Da Silva A. Local adaptations of Mediterranean sheep and goats through an integrative approach. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 21363 (doi: 10.1038/s41598-021-00682-z).
22. Manunza A., Diaz J.R., Sayre B.L., Cozzi P., Bobbo T., Deniskova T., Dotsev A., Zinovieva N., Stella A. Discovering novel clues of natural selection on four worldwide goat breeds. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 2110 (doi: 10.1038/s41598-023-27490-x).
23. Peng W., Zhang Y., Gao L., Shi W., Liu Z., Guo X., Zhang Y., Li B., Li G., Cao J., Yang M. Selection signatures and landscape genomics analysis to reveal climate adaptation of goat breeds. *BMC Genomics*, 2024, 25(1): 420 (doi: 10.1186/s12864-024-10334-x).
24. Zhang L., Wang F., Gao G., Yan X., Liu H., Liu Z., Wang Z., He L., Lv Q., Wang Z., Wang R., Zhang Y., Li J., Su R. Genome-wide association study of body weight traits in Inner Mongolia Cashmere goats. *Frontiers in Veterinary Science*, 2021, 8: 752746 (doi: 10.3389/fvets.2021.752746).
25. Easa A.A., Selionova M., Aibazov M., Mamontova T., Sermyagin A., Belous A., Abdelmanova A., Deniskova T., Zinovieva N. Identification of genomic regions and candidate genes associated with body weight and body conformation traits in Karachai goats. *Genes (Basel)*, 2022, 13(10): 1773 (doi: 10.3390/genes13101773).
26. Moaeen-Ud-Din M., Danish Muner R., Khan M.S. Genome wide association study identifies novel candidate genes for growth and body conformation traits in goats. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 9891 (doi: 10.1038/s41598-022-14018-y).
27. Massender E., Oliveira H.R., Brito L.F., Maignel L., Jafarikia M., Baes C.F., Sullivan B., Schenkel F.S. Genome-wide association study for milk production and conformation traits in Canadian Alpine and Saanen dairy goats. *Journal of Dairy Science*, 2023, 106(2): 1168-1189 (doi: 10.3168/jds.2022-22223).
28. Islam R., Liu X., Gebreselassie G., Abied A., Ma Q., Ma Y. Genome-wide association analysis reveals the genetic locus for high reproduction trait in Chinese Arbas Cashmere goat. *Genes & Genomics*, 2020, 42(8): 893 -899 (doi: 10.1007/s13258-020-00937-5).
29. Qiao X., Su R., Wang Y., Wang R., Yang T., Li X., Chen W., He S., Jiang Y., Xu Q., Wan W., Zhang Y., Zhang W., Chen J., Liu B., Liu X., Fan Y., Chen D., Jiang H., Fang D., Liu Z., Wang X., Zhang Y., Mao D., Wang Z., Di R., Zhao Q., Zhong T., Yang H., Wang J., Wang W., Dong Y., Chen X., Xu X., Li J. Genome-wide target enrichment-aided chip design: a 66 K SNP chip for Cashmere goat. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 8621 (doi: 10.1038/s41598-017-09285-z).
30. Guan S., Li W., Jin H., Zhang L., Liu G. Development and validation of a 54K genome-wide liquid SNP chip panel by target sequencing for dairy goat. *Genes (Basel)*, 2023, 14(5): 1122 (doi: 10.3390/genes14051122).
31. Vijh R.K., Sharma U., Kapoor P., Raheja M., Arora R., Ahlawat S., Dureja V. Design and validation of high-density SNP array of goats and population stratification of Indian goat breeds. *Gene*, 2023, 885: 147691 (doi: 10.1016/j.gene.2023.147691).
32. Fitak R.R., Mohandesan E., Corander J., Yadamsuren A., Chuluunbat B., Abdelhadi O., Raziq A., Nagy P., Walzer C., Faye B., Burger P.A. Genomic signatures of domestication in Old World camels. *Communications Biology*, 2020, 3(1): 316 (doi: 10.1038/s42003-020-1039-5).
33. Wang C., Wu D.D., Yuan Y.H., Yao M.C., Han J.L., Wu Y.J., Shan F., Li W.P., Zhai J.Q., Huang M., Peng S.M., Cai Q.H., Yu J.Y., Liu Q.X., Liu Z.Y., Li L.X., Teng M.S., Huang W., Zhou J.Y., Zhang C., Chen W., Tu X.L. Population genomic analysis provides evidence of the past success and future potential of South China tiger captive conservation. *BMC Biology*, 2023, 21(1): 64 (doi: 10.1186/s12915-023-01552-y).
34. Ryder O., Miller W., Ralls K., Ballou J.D., Steiner C.C., Mitelberg A., Romanov M., Chemnick L.G., Mace M., Schuster S. Whole genome sequencing of California condors is now utilized for guiding genetic management. In: *International Plant and Animal Genome XXIV Conference*. San Diego, CA, 2016: 8-13.
35. Volkova N.A., Romanov M.N., Abdelmanova A.S., Larionova P.V., German N.Y., Vetokh A.N., Shakhin A.V., Volkova L.A., Anshakov D.V., Fisinin V.I., Narushin V.G., Griffin D.K., Sölkner J., Brem G., McEwan J.C., Brauning R., Zinovieva N.A. Genotyping-by-sequencing strategy for integrating genomic structure, diversity and performance of various Japanese quail (*Coturnix japonica*) breeds. *Animals (Basel),* 2023, 13(22): 3439 (doi: 10.3390/ani13223439).

36. Volkova N.A., German N.Yu., Larionova P.V., Vetokh A.N., Romanov M.N., Zinovieva N.A. Identification of SNPs and candidate genes associated with abdominal fat deposition in quails (*Coturnix japonica*). *Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya* [*Agricultural Biology*], 2023, 58(6): 1079-1087 (doi: 10.15389/agrobiology.2023.6.1079rus) (in Engl.).
37. Volkova N.A., Romanov M.N., Abdelmanova A.S., Larionova P.V., German N.Y., Vetokh A.N., Shakhin A.V., Volkova L.A., Sermyagin A.A., Anshakov D.V., Fisinin V.I., Griffin D.K., Sölkner J., Brem G., McEwan J.C., Brauning R., Zinovieva N.A. Genome-wide association study revealed putative SNPs and candidate genes associated with growth and meat traits in Japanese quail. *Genes (Basel),* 2024, 15(3): 294 (doi: 10.3390/genes15030294).
38. Romanov M.N., Shakhin A.V., Abdelmanova A.S., Volkova N.A., Efimov D.N., Fisinin V.I., Korshunova L.G., Anshakov D.V., Dotsev A.V., Griffin D.K., Zinovieva N.A. Dissecting selective signatures and candidate genes in grandparent lines subject to high selection pressure for broiler production and in a local Russian chicken breed of Ushanka. *Genes (Basel),* 2024, 15(4): 524 (doi: 10.3390/genes15040524).
39. Gu B., Sun R., Fang X., Zhang J., Zhao Z., Huang D., Zhao Y., Zhao Y. Genome-wide association study of body conformation traits by whole genome sequencing in Dazu black goats. *Animals (Basel)*, 2022, 12(5): 548 (doi: 10.3390/ani12050548).
40. Sanchez M.P., Guatteo R., Davergne A., Saout J., Grohs C., Deloche M.C., Taussat S., Fritz S., Boussaha M., Blanquefort P., Delafosse A., Joly A., Schibler L., Fourichon C., Boichard D. Identification of the *ABCC4*, *IER3*, and *CBFA2T2* candidate genes for resistance to paratuberculosis from sequence-based GWAS in Holstein and Normande dairy cattle. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*, 2020, 52(1): 14 (doi: 10.1186/s12711-020-00535-9).
41. Tribout T., Croiseau P., Lefebvre R., Barbat A., Boussaha M., Fritz S., Boichard D., Hoze C., Sanchez M.P. Confirmed effects of candidate variants for milk production, udder health, and udder morphology in dairy cattle. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*, 2020, 52(1): 55 (doi: 10.1186/s12711-020-00575-1).
42. Wu P., Wang K., Zhou J., Chen D., Yang Q., Yang X., Liu Y., Feng B., Jiang A., Shen L., Xiao W., Jiang Y., Zhu L., Zeng Y., Xu X., Li X., Tang G. GWAS on imputed whole-genome resequencing from genotyping-by-sequencing data for farrowing interval of different parities in pigs. *Frontiers in Genetics*, 2019, 10: 1012 (doi:10.3389/fgene.2019.01012).
43. van den Berg S., Vandenplas J., van Eeuwijk F.A., Bouwman A.C., Lopes M.S., Veerkamp R.F. Imputation to whole-genome sequence using multiple pig populations and its use in genome-wide association studies. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*, 2019, 51(1): 2 (doi: 10.1186/s12711-019-0445-y).
44. Talouarn E., Bardou P., Palhière I., Oget C., Clément V., VarGoats Consortium, Tosser-Klopp G., Rupp R., Robert-Granié C. Genome wide association analysis on semen volume and milk yield using different strategies of imputation to whole genome sequence in French dairy goats. *BMC Genetics*, 2020, 21(1): 19 (doi: 10.1186/s12863-020-0826-9).
45. VarGoats: Identification of Variations in Goat genomes related to domestication and adaptation (2013). Available: https://www.goatgenome.org/vargoats.html. No date.
46. Denoyelle L., Talouarn E., Bardou P., Colli L., Alberti A., Danchin C., Del Corvo M., Engelen S., Orvain C., Palhière I., Rupp R., Sarry J., Salavati M., Amills M., Clark E., Crepaldi P., Faraut T., Masiga C.W., Pompanon F., Rosen B.D., Stella A., Van Tassell C.P., Tosser-Klopp G., VarGoats Consortium. VarGoats project: a dataset of 1159 whole-genome sequences to dissect *Capra hircus* global diversity. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*, 2021, 53(1): 86 (doi: 10.1186/s12711-021-00659-6).
47. Belay S., Belay G., Nigussie H., Jian-Lin H., Tijjani A., Ahbara A. M., Tarekegn G. M., Woldekiros H.S., Mor S., Dobney K., Lebrasseur O., Hanotte O., Mwacharo J. M. Whole-genome resource sequences of 57 indigenous Ethiopian goats. *Scientific Data*, 2024, 11(1): 139 (doi: 10.1038/s41597-024-02973-2).
48. Yang J., Wang D.F., Huang J.H., Zhu Q.H., Luo L.Y., Lu R., Xie X.L., Salehian-Dehkordi H., Esmailizadeh A., Liu G.E., Li M.H. Structural variant landscapes reveal convergent signatures of evolution in sheep and goats. *Genome Biology*, 2024, 25(1): 148 (doi: 10.1186/s13059-024-03288-6).
49. Mulsant P., Lecerf F., Fabre S., Schibler L., Monget P., Lanneluc I., Pisselet C., Riquet J., Monniaux D., Callebaut I., Cribiu E., Thimonier J., Teyssier J., Bodin L., Cogniй Y., Chitour N., Elsen J.M. Mutation in bone morphogenetic protein receptor-IB is associated with increased ovulation rate in Booroola Merino ewes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(9): 5104-5109 (doi: 10.1073/pnas.091577598).
50. Tao L., He X., Jiang Y., Liu Y., Ouyang Y., Shen Y., Hong Q., Chu M. Genome-wide analyses reveal genetic convergence of prolificacy between goats and sheep. *Genes (Basel),* 2021, 12(4): 480 (doi: 10.3390/genes12040480).
51. Zheng Z., Wang X., Li M., Li Y., Yang Z., Wang X., Pan X., Gong M., Zhang Y., Guo Y., Wang Y., Liu J., Cai Y., Chen Q., Okpeku M., Colli L., Cai D., Wang K., Huang S., Sonstegard T.S., Esmailizadeh A., Zhang W., Zhang T., Xu Y., Xu N., Yang Y., Han J., Chen L., Lesur J., Daly K.G., Bradley D.G., Heller R., Zhang G., Wang W., Chen Y., Jiang Y. The origin of domestication genes in goats. *Science Advances*, 2020, 6(21): eaaz5216 (doi: 10.1126/sciadv.aaz5216).

52. Li C., Wu Y., Chen B., Cai Y., Guo J., Leonard A.S., Kalds P., Zhou S., Zhang J., Zhou P., Gan S., Jia T., Pu T., Suo L., Li Y., Zhang K., Li L., Purevdorj M., Wang X., Li M., Wang Y., Liu Y., Huang S., Sonstegard T., Wang M.S., Kemp S., Pausch H., Chen Y., Han J.L., Jiang Y., Wang X. Markhor-derived introgression of a genomic region encompassing PAPSS2 confers high-altitude adaptability in Tibetan goats. *Molecular Biology and Evolution*, 2022, 39(12): msac253 (doi: 10.1093/molbev/msac253).
53. Arslan M. Whole-genome sequencing and genomic analysis of Norduz goat (*Capra hircus*). *Mammalian Genome*, 2023, 34(3): 437-448 (doi: 10.1007/s00335-023-09990-3).
54. Di Gerlando R., Mastrangelo S., Moscarelli A., Tolone M., Sutera A.M., Portolano B., Sardina M.T. Genomic structural diversity in local goats: analysis of copy-number variations. *Animals (Basel)*, 2020, 10(6): 1040 (doi: 10.3390/ani10061040).
55. Zhang R.Q., Wang J.J., Zhang T., Zhai H.L., Shen W. Copy-number variation in goat genome equence: a comparative analysis of the different litter size trait groups. *Gene*, 2019, 696: 40-46 (doi: 10.1016/j.gene.2019.02.027).
56. Zhou A., Ding Y., Zhang X., Zhou Y., Liu Y., Li T., Xiao L. Whole-genome resequencing reveals new mutations in candidate genes for Beichuan-white goat prolificacya. *Animal Biotechnology*, 2024, 35(1): 2258166 (doi: 10.1080/10495398.2023.2258166).
57. Tarasova E.I., Frolov A.N., Lebedev S.V., Romanov M.N. Landmark native breed of the Orenburg goats: progress in its breeding and genetics and future prospects. *Animal Biotechnology*, 2023, 34(9): 5139-5154 (doi: 10.1080/10495398.2022.2154221).
58. Xiong J., Bao J., Hu W., Shang M., Zhang L. Whole-genome resequencing reveals genetic diversity and selection characteristics of dairy goat. *Frontiers in Genetics*, 2023, 13: 1044017 (doi: 10.3389/fgene.2022.1044017).
59. Saif R., Henkel J., Mahmood T., Ejaz A., Ahmad F., Zia S. Detection of whole genome selection signatures of Pakistani Teddy goat. *Molecular Biology Reports*, 2021, 48(11): 7273-7280 (doi: 10.1007/s11033-021-06726-x).
60. Sheriff O., Ahbara A.M., Haile A., Alemayehu K., Han J.L., Mwacharo J.M. Whole-genome resequencing reveals genomic variation and dynamics in Ethiopian indigenous goats. *Frontiers in Genetics*, 2024, 15: 1353026 (doi: 10.3389/fgene.2024.1353026).
61. Gebreselase H.B., Nigussie H., Wang C., Luo C. Genetic diversity, population structure and selection signature in Begait goats revealed by whole-genome sequencing. *Animals (Basel),* 2024, 14(2): 307 (doi: 10.3390/ani14020307).
62. Li C., Wang X., Li H., Ahmed Z., Luo Y., Qin M., Yang Q., Long Z., Lei C., Yi K. Whole-genome resequencing reveals diversity and selective signals in the Wuxue goat. *Animal Genetics*, 2024, 55(4): 575-587 (doi:10.1111/age.13437).
63. Liu Z., Li H., Luo Y., Li J., Sun A., Ahmed Z., Zhang B., Lei C., Yi K. Comprehensive whole-genome resequencing unveils genetic diversity and selective signatures of the Xiangdong black goat. *Frontiers in Genetics*, 2024, 15: 1326828 (doi: 10.3389/fgene.2024.1326828).
64. Ni J., Xian M., Ren Y., Yang L., Li Y., Guo S., Ran B., Hu J. Whole-genome resequencing reveals candidate genes associated with milk production trait in Guanzhong dairy goats. *Animal Genetics*, 2024, 55(1): 168-172 (doi: 10.1111/age.13380).
65. An Z.X., Shi L.G., Hou G.Y., Zhou H.L., Xun W.J. Genetic diversity and selection signatures in Hainan black goats revealed by whole-genome sequencing data. *Animal*, 2024, 18(6): 101147 (doi: 10.1016/j.animal.2024.101147).
66. HuangFu R., Li H., Luo Y., He F., Huan C., Ahmed Z., Zhang B., Lei C., Yi K. Illuminating genetic diversity and selection signatures in Matou goats through whole-genome sequencing analysis. *Genes (Basel)*, 2024, 15(7): 909 (doi: 10.3390/genes15070909).
67. Chen Q., Huang Y., Wang Z., Teng S., Hanif Q., Lei C., Sun J. Whole-genome resequencing reveals diversity and selective signals in Longlin goat. *Gene*, 2021, 771: 145371 (doi: 10.1016/j.gene.2020.145371).
68. Chen Q., Chai Y., Zhang W., Cheng Y., Zhang Z., An Q., Chen S., Man C., Du L., Zhang W., Wang F. Whole-genome sequencing reveals the genomic characteristics and selection signatures of Hainan black goat. *Genes (Basel)*, 2022, 13(9): 1539 (doi: 10.3390/genes13091539).
69. Sun X., Guo J., Li L., Zhong T., Wang L., Zhan S., Lu J., Wang D., Dai D., Liu G.E., Zhang H. Genetic diversity and selection signatures in Jianchang Black goats revealed by whole-genome sequencing data. *Animals (Basel)*, 2022, 12(18): 2365 (doi: 10.3390/ani12182365).
70. Wu C., Ma S., Zhao B., Qin C., Wu Y., Di J., Suo L., Fu X. Drivers of plateau adaptability in cashmere goats revealed by genomic and transcriptomic analyses. *BMC Genomics*, 2023, 24(1): 428 (doi: 10.1186/s12864-023-09333-1).
71. Rong Y., Wang X., Na Q., Ao X., Xia Q., Guo F., Han M., Ma R., Shang F., Liu Y., Lv Q., Wang Z., Su R., Zhang Y., Wang R. Genome-wide association study for cashmere traits in Inner Mongolia cashmere goat population reveals new candidate genes and haplotypes. *BMC Genomics*, 2024, 25(1): 658 (doi: 10.1186/s12864-024-10543-4).
72. Zhao Q., Huang C., Chen Q., Su Y., Zhang Y., Wang R., Su R., Xu H., Liu S., Ma Y., Zhao Q., Ye S. Genomic inbreeding and runs of homozygosity analysis of Cashmere goat. *Animals (Basel)*, 2024, 14(8): 1246 (doi: 10.3390/ani14081246).

73. E G.X., Zhao Y.J., Huang Y.F. Selection signatures of litter size in Dazu black goats based on a whole genome sequencing mixed pools strategy. *Molecular Biology Reports*, 2019, 46(5): 5517-5523 (doi: 10.1007/s11033-019-04904-6).
74. Song Y., Han J., Cao F., Ma H., Cao B., An X. Endometrial genome-wide DNA methylation patterns of Guanzhong dairy goats at days 5 and 15 of the gestation period. *Animal Reproduction Science*, 2019, 208: 106124 (doi: 10.1016/j.anireprosci.2019.106124).
75. Xin D., Bai Y., Bi Y., He L., Kang Y., Pan C., Zhu H., Chen H., Qu L., Lan X. Insertion/deletion variants within the *IGF2BP2* gene identified in reported genome-wide selective sweep analysis reveal a correlation with goat litter size. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 2021, 22(9): 757-766 (doi: 10.1631/jzus.B2100079).
76. Zhang T., Wang Z., Li Y., Zhou B., Liu Y., Li J., Wang R., Lv Q., Li C., Zhang Y., Su R. Genetic diversity and population structure in five Inner Mongolia Cashmere goat populations using whole-genome genotyping. *Animal Bioscience*, 2024, 37(7), 1168-1176 (doi: 10.5713/ab.23.0424).
77. Wang K., Liu X., Qi T., Hui Y., Yan H., Qu L., Lan X., Pan C. Whole-genome sequencing to identify candidate genes for litter size and to uncover the variant function in goats (*Capra hircus*). *Genomics*, 2021, 113(1 Pt 1): 142-150 (doi: 10.1016/j.ygeno.2020.11.024).
78. Signer-Hasler H., Henkel J., Bangerter E., Bulut Z., VarGoats Consortium; Drögemüller C., Leeb T., Flury C. Runs of homozygosity in Swiss goats reveal genetic changes associated with domestication and modern selection. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*, 2022, 54(1): 6 (doi: 10.1186/s12711-022-00695-w).
79. Song C.F.L.Y., Zhang D.X., Jiao L., Wang G.M., Liu X.J. Anatomical observation of reproductive organs in intersex goats. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*, 2015, 16: 81 (in Chinese).
80. E G.X., Zhou D.K., Zheng Z.Q., Yang B.G., Li X.L., Li L.H., Zhou R.Y., Nai W.H., Jiang X.P., Zhang J.H., Hong Q.H., Ma Y.H., Chu M.X., Gao H.J., Zhao Y.J., Duan X.H., He Y.M., Na R.S., Han Y.G., Zeng Y., Jiang Y., Huang Y.F. Identification of a goat intersexuality-associated novel variant through genome-wide resequencing and hi-C. *Frontiers in Genetics*, 2021, 11: 616743 (doi: 10.3389/fgene.2020.616743).
81. Simon R., Lischer H.E.L., Pieńkowska-Schelling A., Keller I., Häfliger I.M., Letko A., Schelling C., Lühken G., Drögemüller C. New genomic features of the polled intersex syndrome variant in goats unraveled by long-read whole-genome sequencing. *Animal Genetics*, 2020, 51(3): 439-448 (doi: 10.1111/age.12918).
82. Guo J., Jiang R., Mao A., Liu G.E., Zhan S., Li L., Zhong T., Wang L., Cao J., Chen Y., Zhang G., Zhang H. Genome-wide association study reveals 14 new SNPs and confirms two structural variants highly associated with the horned/polled phenotype in goats. *BMC Genomics*, 2021, 22(1): 769 (doi: 10.1186/s12864-021-08089-w).
83. Thanatsis N., Kaponis A., Koika V., Georgopoulos N.A., Decavalas G.O. Reduced *Foxo3a*, *FoxL2*, and *p27* mRNA expression in human ovarian tissue in premature ovarian insufficiency. *Hormones (Athens, Greece)*, 2019, 18(4): 409-415 (doi: 10.1007/s42000-019-00134-4).
84. Yang R., Zhou D., Tan X., Zhao, Z., Lv Y., Tian X., Ren L., Wang Y., LiJ., Zhao, Y., Zhang J. Genome-wide association study of body conformation traits in Tashi goats (*Capra hircus*). *Animals (Basel),* 2024, 14(8): 1145 (doi: 10.3390/ani14081145).
85. Wu H., Yi Q., Ma W., Yan L., Guan S., Wang L., Yang G., Tan X., Ji P., Liu G. Genome-wide analysis for the melatonin trait associated genes and SNPs in dairy goat (*Capra hircus*) as the molecular breeding markers. *Frontiers in Genetics*, 2023, 14: 1118367 (doi: 10.3389/fgene.2023.1118367).
86. Saleh A.A., Xue L., Zhao Y. Screening Indels from the whole genome to identify the candidates and their association with economic traits in several goat breeds. *Functional & Integrative Genomics*, 2023, 23(1): 58 (doi: 10.1007/s10142-023-00981-w).