

Молекулярная генетика

doi.org/10.31043/2410-2733-2022-2-33-39

УДК 636.018

Е. В. Белая

Биологические функции породоспецифичных SNP-маркеров мясной продуктивности у крупного рогатого скота казахской белоголовой и аулиекольской пород

Аннотация.

Цель: получение данных и анализ биологических функций генов-кандидатов, маркирующих мясную продуктивность крупного рогатого скота казахской белоголовой и аулиекольской породы, выявленных с помощью биочипа GeneSeek GGP Bovine 150K, со средней плотностью покрытия 150000 SNP («Illumina Inc.», США).

Материалы и методы. Генотипирование образцов проведено с помощью ДНК-чипа GeneSeek GGP Bovine 150K согласно протоколу фирмы - производителя («Illumina Inc.», США). В качестве биоматериала использованы волосяные луковицы 501 головы крупного рогатого скота казахской белоголовой породы и 485 голов аулиекольской породы. Обработка данных для выявления породоспецифичных участков генома проводилась с помощью биоинформатического анализа. Перечень генов, локализованных в породоспецифичных участках генома и информация об их биологических функциях получены с помощью открытой генетической базы Pantherdb. Оценка ассоциации с признаком живой массы в 12 месяцев проводилась путем сравнения продуктивности в группах с разными генотипами и относительно продуктивности популяции в целом. Достоверность разницы между показателями живой массы в группах с разными генотипами оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа путем нахождения *P*-значения для оценки значимости различия между тремя и двумя независимыми группами.

Результаты. Обнаружены породоспецифичные участки на хромосомах 5, 6 и 14 для казахской белоголовой, и аулиекольской породы. Для казахской белоголовой породы установлено 4 генотипа, маркирующих повышенную и 2 генотипа маркирующих сниженную мясную продуктивность у телят в возрасте 12 месяцев. У аулиекольской породы установлено 2 генотипа, маркирующих повышенную и 2 генотипа маркирующих сниженную мясную продуктивность у телят в возрасте 12 месяцев. Для аулиекольской породы установлено 2 породоспецифичных маркера повышенной и 2 маркера пониженной живой массы телят в возрасте 12 месяцев. У обеих пород белок-кодирующие гены породоспецифичных областей генома наибольшей частью вовлечены в клеточные биологические процессы, метаболические пути и механизмы биологической регуляции. Их доля у казахской белоголовой составляет 24,7, 14,3 и 13,0 %, а у аулиекольской 26,6, 21,3 и 16,0 %, соответственно. Среди установленных генетических маркеров у обеих пород остается неизменным вовлечение в регуляцию признака живой массы телят в возрасте 12 месяцев генов сетей клеточных процессов, генов биологической регуляции, генов метаболических процессов. Их доля у казахской белоголовой и аулиекольской пород составляет 22,2 и 25,0 %, 22,2 и 25,0 % и 11,1 и 25,0 %, соответственно. Также, маркирующим эффектом на признак живой массы обладают гены распознавания стимуляции. Их доля среди генов, локализованных в породоспецифичной области минимальна — 9,1 и 8,2 % — а среди генов-маркеров достигает 22,2 и 12,5 % для казахской белоголовой и аулиекольской породы, соответственно.

Ключевые слова: генетический маркер; казахская белоголовая порода; аулиекольская порода; SNP.

Автор:

Белая Елена Валентиновна — кандидат биологических наук; e-mail: Belaya005@rambler.ru; Российский государственный аграрный университет - МСХА имени К. А. Тимирязева; 127434, Россия, Москва, ул. Тимирязевская, 49.

Введение. Актуальность исследования обусловлена потребностью современных селекционных мероприятий по улучшению пород крупного рогатого скота в разработках и массовом приме-

нении технологий ранней оценки на основании генетического потенциала продуктивности.

Применение ДНК-чипов с высокой плотностью покрытия предоставило генетикам и се-

лекционерам огромные массивы информации о потенциальных генах кандидатах, влияющих на различные хозяйственно-полезные признаки. Однако дороговизна ДНК-чипирования является ограничивающим фактором, для внедрения такой системы оценки потенциала продуктивности животных в товарных стадах. Поэтому разработка небольших диагностических панелей для ПЦР в реальном времени, включающих от нескольких единиц, до нескольких десятков полиморфных генов-кандидатов, маркирующих признак, интересующий селекционеров сохраняет актуальность [1-2]. С этой точки зрения интерес представляет разработка подходов к созданию таких диагностических панелей на основании данных, получаемых на ДНК-чипах высокой плотности покрытия. Таким образом, одной из задач на пути к пониманию геномных механизмов регуляции мясной продуктивности животных, является получение информации о биологических функциях белковых продуктов, транслируемых с генов-кандидатов.

Цель работы, описанной в данной статье, заключается в получении данных и анализе биологических функций генов-кандидатов маркирующих мясную продуктивность крупного рогатого скота казахской белоголовой и аулиекольской породы, выявленных с помощью биочипа GeneSeek GGP Bovine 150K, со средней плотностью покрытия 150000 SNP («Illumina Inc.», США).

Материалы и методы. Генотипирование образцов проведено с помощью ДНК-чипа GeneSeek GGP Bovine 150K согласно протоколу фирмы - производителя («Illumina Inc.», США). В качестве биоматериала использованы волосные

луковицы 501 головы крупного рогатого скота казахской белоголовой породы и 485 голов аулиекольской породы 2011–2012 г.р. Образцы биоматериала были получены из трех разных хозяйств одной климатической зоны, с примерно одинаковыми условиями содержания, кормления и разведения. Показатели продуктивности животных предоставлены хозяйством.

Обработка данных для выявления породоспецифичных участков генома проводилась с помощью биоинформатического анализа [3-5].

Перечень генов, локализованных в породоспецифичных участках генома и информация об их биологических функциях получены с помощью открытой генетической базы Pantherdb [6-7]. Оценка ассоциации с признаком живой массы в 12 месяцев проводилась путем сравнения продуктивности в группах с разными генотипами и относительно продуктивности популяции в целом. Достоверность разницы между показателями живой массы в группах с разными генотипами оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа путем нахождения Р-значения для оценки значимости различия между тремя и двумя независимыми группами.

Результаты и обсуждение. Породоспецифичные участки генома с наибольшей плотностью покрытия SNP у крупного рогатого скота казахской белоголовой породы обнаружены в следующих областях: 5:17125373-19033947 (1,9 Мб), 6:64247306-68186013 (3,9 Мб) и 14:81909059-82261140 (0,4 Мб). Геномные адреса породоспецифичных участков, отобранных для исследования аулиекольской породы следующие: 5:47722098-48019679 (0,3 Мб), 5:48094474-48167401 (0,1 Мб),



Рис. 1. Распределение биологических процессов, в которых участвуют гены-кандидаты, локализованные в породоспецифичных областях генома у казахской белоголовой и аулиекольской породы.

5:53704130-60322619 (6,6 Мб), 5:60373086-60773086 (0,4 Мб); 6:68808196-68915932 (0,1 Мб), 6:68938945-75294644 (6,4 Мб), 6:76396527-76594160 (0,2 Мб), 6: 76717175- 78311559 (1,6 Мб), 6:79054824-81652194 (2,6 Мб), 6:82162402-82314634 (0,2 Мб); 14:24437778-25066322 (0,6 Мб).

Электронная база <http://www.ensembl.org> позволила обнаружить в картированных областях генома у казахской белоголовой породы 114 QTL на хромосоме 2, 16 – на хромосоме 4, 59 на хромосоме 5, 886 на хромосоме 6, 60 на хромосоме 14, 79 на хромосоме 26. К этим QTL относится 140 протеинкодирующих генов, для 35 из них охарактеризованы их белковые продукты и биологические процессы, в которых они участвуют. У аулиекольской породы обнаружено 15

QTL на хромосоме 1, 309 – на хромосоме 5, 381 на хромосоме 6 и 5257 QTL на хромосоме 14. В этих областях расположено 192 описанных протеинкодирующих гена.

Особенностью Pantherdb является всесторонний подход к описанию генов-кандидатов. Один и тот же ген, в случае участия в нескольких генных сетях, описывается и включается в анализ столько раз, сколько функций для его белка описано в базе. Их биологическая характеристика отражена на рисунке 1.

По данным, приведенным на диаграмме можно отметить, что у обеих пород белок-кодирующие гены породоспецифичных областей генома наибольшей частью вовлечены в клеточные биологические процессы, метаболические пути и ме-

Таблица 1. Общая характеристика отобранных генов-кандидатов

№	ID гена / название	rs / SNP	Смысл замены
<i>Казахская белоголовая порода</i>			
1	Центросомальный протеин (CEP)	rs477350428 / T/C	Val1357Ala
2	Гистасерин (HSTN)	rs109910863 / T/C	Lys107Glu
3	Миостатин (MSTN)	rs110065568 / A/C	5'-НТО*
4	Гистасерин (HSTN)	rs110175257 / T/C	5'-НТО
5	Гистасерин (HSTN)	rs110320975 / A/G	Leu249Ser
6	Гистасерин (HSTN)	rs133461412 / T/C	3'-НТО
7	6-й протеин связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP6)	rs136552787 / G/A	His188Tyr
8	Гистасерин (HSTN)	rs137243785 / G/A	Val7Ile
9	Миостатин (MSTN)	rs522351439 / G/A	5'-НТО
<i>Аулиекольская порода</i>			
1	Сетевой фактор клеточного взаимодействия 4 (CCN4)	rs134860368 / T/C	3'-НТО
2	Тиреоглобулин (TG)	rs108957811 / T/C	Lys690Glu
3	Плектин (PLEC)	rs109350371 / T/C	5'-НТО
4	Протеин цинковый палец (ZNF7)	rs109790077 / G/T	5'-НТО
5	DNA транскрипт индуцируемый повреждением 3 (DDIT3)	rs110073827 / A/G	5'-НТО
6	Высокомобильный групповой блок, связанный с отбором тимоцитов (TOX)	rs110132121 / G/A	3'-НТО**
7	UBX Протеин 2В домена UBX (UBXN2B)	rs110687795 / G/A	5'-НТО
8	Домен анкириновых повторов содержащий мотив IQ и белок 1 (IQANK1)	rs135948785 / A/C	5'-НТО
9	Связующий фактор сплайсинга – 60 (PUF60)	rs137757978 / A/G	5'-НТО
10	Транскрипт 3, индуцируемый повреждением ДНК (DDIT3)	rs208784982 / C/T	5'-НТО
11	Миостатин (MSTN)	rs435135552 / T/C	5'-НТО
12	Миостатин (MSTN)	rs720275361 / G/A	5'-НТО

*5'-НТО – 5'-Нетранслируемая область;

**3'-НТО – 3'-Нетранслируемая область

ханизмы биологической регуляции. Их доля у казахской белоголовой составляет 24,7, 14,3 и 13,0 %, а у аулиекольской 26,6, 21,3 и 16,0 %, соответственно.

Категория «клеточные процессы» объединяет обширную группу генов, регулирующих клеточный сигналинг, метаболические пути, клеточный цикл, апоптоз, клеточную дифференциацию и миграция клеток [8-9]. Метаболические пути представляют собой совокупность каскадных ана- и катаболических реакций, с помощью которых живые организмы преобразуют химиче-

ские вещества. Биологическая регуляция - любой процесс, который модулирует измеримый атрибут любого биологического процесса, качества или функции.

Можно предположить, что такая значительная доля этих групп связана с глобальным значением этих процессов для клетки, и, следовательно, для всего организма в целом.

Таким образом, наблюдаемый перечень биологических процессов, в работе которых участвуют гены-кандидаты, вполне объясним и ожи-

Таблица 2. Живой вес телят в 12 месяцев ($M \pm m$).

№	Ген расшифровка	Замена	Генотип 1/1	Генотип 1/2	Генотип 2/2	Р _{дисп}
Казахская белоголовая порода						
1	CEP/ rs477350428	T/C	322±90	315±70	298±70	0,02
	Р _{дисп.} по отношению к выборке		0,38	0,61	0,01	—
2	HSTN/ rs109910863	T/C	314±11	349±80	315±60	0,04
	Р _{дисп.} по отношению к выборке		0,67	0,02	0,18	—
3	MSTN/ rs110065568	A/C	317±80	324±70	292±4	0,01
	Р _{дисп.} по отношению к выборке		0,84	0,34	0,02	—
4	HSTN/ rs110175257	T/C	324±80	326±40	315±60	0,54
5	HSTN/ rs110320975	A/G	319±30	347±70	321±20	0,04
	Р _{дисп.} по отношению к выборке		0,36	0,00	0,41	—
6	HSTN/ rs133461412	T/C	312±60	321±40	309±90	0,21
7	IGFBP6/ rs136552787	G/A	338±80	314±60	316±50	0,03
	Р _{дисп.} по отношению к выборке		0,01	0,52	0,64	—
8	HSTN/ rs137243785	G/A	316±90	324±90	341±30	0,01
	Р _{дисп.} по отношению к выборке		0,53	0,29	0,04	—
9	MSTN/ rs522351439	G/A	326±90	317±70	302±11	0,36
Среднее значение по выборке			318±60			
Аулиекольская порода						
1	CCN4/ rs134860368	T/C	338±80	341±70	328±12	0,12
2	TG / rs108957811	T/C	322±70	331±50	358±40	0,04
	Р _{дисп.} по отношению к выборке		0,43	0,36	0,05	—
3	PLEC/ rs109350371	T/C	318±12	337±10	319±13	0,17
4	ZNF7/ rs109790077	G/T	319±12	328±12	351±60	0,03
	Р _{дисп.} по отношению к выборке		0,53	0,68	0,02	—
5	DDIT3/ rs110073827	A/G	332±10	338±50	322±90	0,18
6	TOX/ rs110132121	G/A	315±12	337±80	320±11	0,25
7	UBXN2B/ rs110687795	G/A	329±13	337±13	332±6	0,54
8	IQANK1/ rs135948785	A/C	326±16	329±90	346±17	0,28
9	PUF60/ rs137757978	A/G	322±11	319±9	336±12	0,38
10	DDIT3/ rs208784982	C/T	339±70	341±50	344±14	0,11
11	MSTN/ rs435135552	T/C	334±80	343±50	332±11	0,47
12	MSTN/ rs720275361	G/A	336±40	331±80	296±11	0,04
	Р _{дисп.} по отношению к выборке		0,44	0,62	0,02	—
Среднее значение по выборке			334±50			

Различия значимо при $P < 0,05$

даем, тем больший интерес представляет характеристика биологических процессов, в которых участвуют гены-маркеры, ассоциированные с мясными признаками.

При отборе потенциально маркирующих SNP из общего массива белок-кодирующих генов была выделена группа, для которых имеются данные по SNP, нанесенным на чип. Учитывались такие характеристики, как популяционная частота (GERP), смысл мутации (локализована ли она в пределах гена, какой из его функциональных частей, и приводит ли к изменениям в аминокислотной последовательности белка). Их характеристика отражена в таблице 1.

Сравнение продуктивности в группах с разными генотипами одного полиморфизма проводилось относительно продуктивности популяции в целом. Достоверность разницы между показателями живой массы в группах с разными генотипами оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (табл. 2). Как видно из таблицы, у годовалых телят казахской белоголовой породы генетическими маркерами, повышенной ЖМ в 12 месяцев являются 3 полиморфных варианта гена гистосерина: генотип TC (rs109910863), генотип AG (rs110320975), генотип GA (rs137243785), генотип AA (rs136552787) гена протеина 6 связывающего инсулиноподобный фактор роста.

Генотипами-маркерами пониженной ЖМ в 12 месяцев являются генотипы AC (rs110065568) ге-

на миостатина и генотип TC (rs477350428) гена centrosomального протеина.

Для крупного рогатого скота аулиекольской породы установлено 2 породоспецифичных маркера повышенной живой массы телят в возрасте 12 месяцев: генотип CC полиморфизма T/C rs108957811 гена тиреоглобулина и генотип TT полиморфизма rs109790077 гена протеина цинковые пальцы. Маркером пониженной продуктивности живой массы в 12 месяцев является AA генотип rs720275361, гена миостатина (myostatin (MSTN)), локализованный в 5' регуляторном участке.

Относительно полиморфизма G/A rs720275361, локализованного в 5' регуляторном участке гена миостатина, речь идет не столько о повышающем эффекте GG, сколько о снижающем эффекте генотипа AA. В этом случае селекционные мероприятия рекомендовано направить на снижение гомозиготных носителей генотипа AA из популяции, а не на отбор животных с генотипом GG. Для полиморфизма T/C rs108957811 гена тиреоглобулина можно отметить, что маркирующим генотипом является гомозигота по редкому аллелю CC.

На рисунке 2 изображена диаграмма, отражающая биологические процессы, на которые влияют отобранные гены-кандидаты. Как видно из рисунка можно отметить, что у казахской белоголовой породы из 3-х генов, чьи полиморфизмы обладают маркирующим эффектом, в базе данных информация имеется только для двух генов.

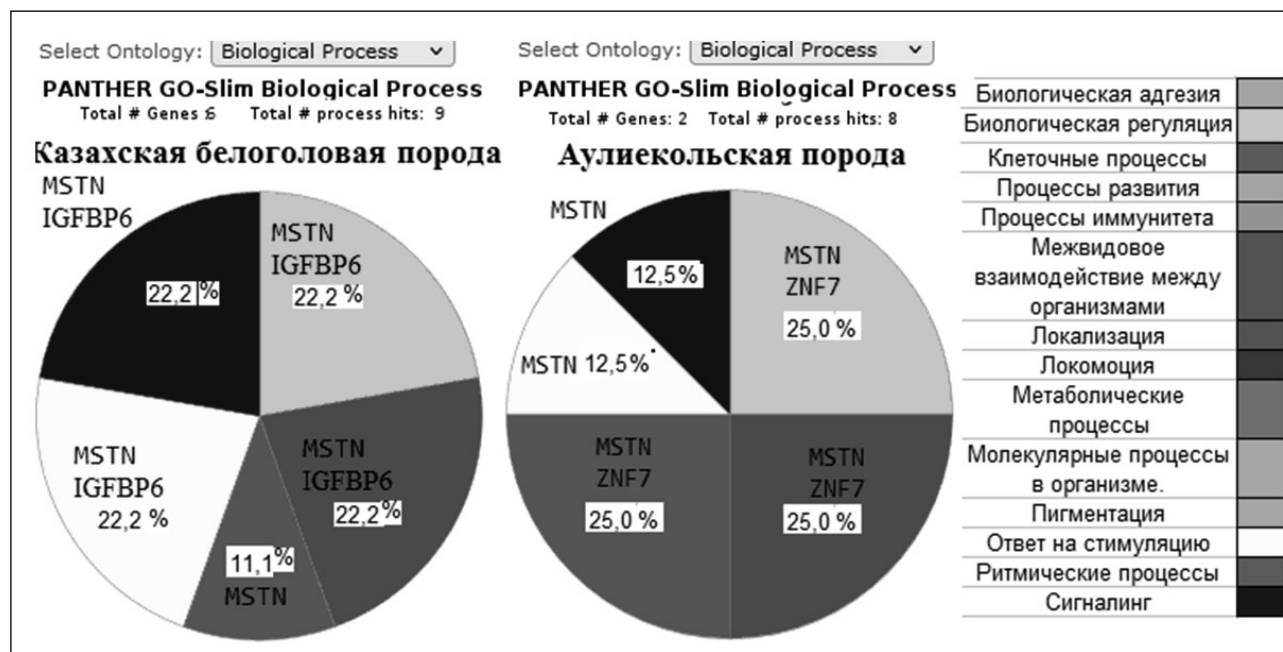


Рис. 2. Распределение биологических процессов, в которые вовлечены гены-маркеры миостатина и 6-й протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста.

У аулиекольской породы ген-маркер миостатина, кроме клеточных процессов, биологической регуляции и метаболических процессов, вовлечен также в процесс ответа на стимуляцию и межклеточный сигналинг. Таким образом, можно предположить при поиске новых генов-кандидатов, что другие гены, вовлеченные в процессы сигналинга и ответа на стимуляцию, могут также характеризоваться выраженным фенотипическим эффектом на признак живой массы в 12 месяцев и другие характеристики роста и развития крупного рогатого скота.

Ген протеина цинковый палец, вовлечен в клеточные процессы, биологическую регуляцию и метаболические процессы. Эти категории биологических функций изначально занимали центральное положение в группе генов, локализованных в породоспецифичной области генома аулиекольской породы. Таким образом, интерес представляет дальнейшее исследование фенотипических эффектов и биологических функций этих генов у других пород крупного рогатого скота.

Заключение. С помощью биочипа GeneSeek GGP Bovine 150K, со средней плотностью покрытия 150000 SNP («Illumina Inc.», США) у крупного рогатого скота казахской белоголовой породы уникальные области генома обнаружены на хромосомах в хромосомах, 5:17125373-19033947 (1,9 Mb), 6: 64247306- 68186013 (3,9 Mb) и 14:81909059 – 82261140 (0,4 Mb). Геномные адреса породоспецифичных участков генома аулиекольской породы следующие: 5:47722098-48019679 (0,3 Mb), 5:53704130-60322619 (6,6 Mb), 5:60373086-60773086 (0,4 Mb); 6:68808196-68915932 (0,1 Mb), 6:68938945-75294644 (6,4 Mb), 6:76396527-76594160 (0,2 Mb), 6: 76717175-78311559 (1,6 Mb), 6:79054824-81652194 (2,6 Mb), 14:24437778-25066322 (0,6 Mb).

У крупного рогатого скота казахской белоголовой породы установлено 4 генотипа, маркирующих повышенную и 2 генотипа маркирующих сниженную мясную продуктивность у телят в возрасте 12 месяцев. У аулиекольской породы установлено 2 генотипа, маркирующих повышенную и 2 генотипа маркирующих сниженную мясную продуктивность у телят в возрасте 12 месяцев. У аулиекольской породы установлено 2 породоспецифичных маркера повышенной и 2 маркера пониженной живой массы телят в возрасте 12 месяцев.

У обеих пород белок-кодирующие гены породоспецифичных областей генома наибольшей частью вовлечены в клеточные биологические процессы, метаболические пути и механизмы биологической регуляции. Их доля у казахской белоголовой составляет 24,7, 14,3 и 13,0 %, а у аулиекольской 26,6, 21,3 и 16,0 %, соответственно.

Среди установленных генетических маркеров у обеих пород остается неизменным вовлечение в регуляцию признака живой массы телят в возрасте 12 месяцев генов сетей клеточных процессов, генов биологической регуляции, генов метаболических процессов. Их доля у казахской белоголовой и аулиекольской пород составляет 22,2 и 25,0 %, 22,2 и 25,0 % и 11,1 и 25,0 %, соответственно.

Также, маркирующим эффектом на признак живой массы обладают гены распознавания стимуляции. Их доля среди генов, локализованных в породоспецифичной области минимальна — 9,1 и 8,2% — а среди генов-маркеров достигает 22,2 и 12,5% для казахской белоголовой и аулиекольской породы, соответственно.

Данная информация имеет значение для дальнейших исследований генетических маркеров продуктивности крупного рогатого скота и создания кастомизированных чипов более высокой точности при меньшей плотности покрытия.

Литература

1. Willet C.E., Wade C.M. From the phenotype to the genotype via bioinformatics // *Methods Mol Biol.* 2014. V.1168. P. 1-16 (DOI: 10.1007/978-1-4939-0847-9_1).
2. Challenges of sequencing human genomes // D.C. Koboldt [et al.] // *Brief Bioinform.* 2010. V. 11. P. 484 - 498 (DOI: 10.1093/bib/bbq016).
3. <https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/index>
4. Wickham H. , Ggplot H. *Elegant Graphics for Data Analysis*. 2nd Edition, Springer, New York. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-98141-3>
5. Weber J. L., Broman K. W. (2001). Genotyping for human whole-genome scans: Past, present, and future. *Advances in Genetics*, 77–96. doi:10.1016/s0065-2660(01)42016
6. <http://www.pantherdb.org>
7. <https://www.ensembl.org/index.html>
8. Michael J. Berridge *Cell Signalling Biology* // 2012 Portland Press Limited-136 p.
9. The CREB coactivator TORC is a key regulator of fasting glucose metabolism // Koo, S.-H. [et al.] // *Nature*. 2005. V. 437. P.1109–1114.

Belaya E.

Biological functions of breed-specific SNP-markers of meat productivity in cattle of the Kazakh white-headed and Auliekol breeds

Abstract.

Purpose: to obtain data and analysis of the biological functions of the cartridges of the Candidates of the meat productivity of the cattle of the Kazakh white-headed and Auliekol breed, identified using the Geneseek GGP BOVINE 150K biochip, with an average coating density of 150,000 SNP ("Illumina Inc.", USA).

The article presents the results of assessing the biological functions of breed-specific SNPs that mark increased meat productivity in cattle of the Kazakh white-headed and Auliekol breeds. Using the GeneSeek GGP Bovine 150K biochip, with an average coverage density of 150,000 SNPs (Illumina Inc., USA), breed-specific regions were found on chromosomes 5, 6, and 14 for the Kazakh white-headed and Auliekol breeds.

In cattle of the Kazakh white-headed breed, 4 genotypes were found, marking increased and 2 genotypes, marking reduced meat productivity in calves at the age of 12 months. The Auliekol breed has 2 genotypes, marking increased and 2 genotypes, marking reduced meat productivity in calves at the age of 12 months. In cattle of the Auliekol breed, 2 breed-specific markers of increased and 2 markers of reduced live weight of calves at the age of 12 months were found.

In both breeds, the protein-coding genes of the breed-specific regions of the genome are mostly involved in cellular biological processes, metabolic pathways, and mechanisms of biological regulation. Their share in the Kazakh white-headed is 24.7, 14.3 and 13.0%, and in the Auliekol 26.6, 21.3 and 16.0 %, respectively.

Among the established genetic markers in both breeds, the involvement in the regulation of the trait of live weight of calves at the age of 12 months of gene networks of cellular processes, genes of biological regulation, genes of metabolic processes remains unchanged. Their share in the Kazakh white-headed and Auliekol breeds is 22.2 and 25.0%, 22.2 and 25.0 % and 11.1 and 25.0 %, respectively.

Also, stimulation recognition genes have a marking effect on the live weight trait. Their share among the genes localized in the breed-specific area is minimal - 9.1 and 8.2% - and among the marker genes it reaches 22.2 and 12.5% for the Kazakh white-headed and Auliekol breeds, respectively.

Keywords: genetic marker; Kazakh white-headed breed; Auliekol breed; SNP.

Authors:

Belaya E.— PhD (Bio. Sci.); e-mail: Belaya005@rambler.ru; Russian State Agrarian University - MSCHA named after K. A. Timiryazev; 127434, Russia, Moscow, st. Timiryazevskaya, 49.

References

1. Willet C.E., Wade C.M. From the phenotype to the genotype via bioinformatics // Methods Mol Biol. 2014. V. 1168. P. 1-16 (DOI: 10.1007/978-1-4939-0847-9_1).
2. Challenges of sequencing human genomes / D.C. Koboldt [et al.] // Brief Bioinform. 2010. V. 11. P. 484 - 498 (DOI: 10.1093/bib/bbq016).
3. <https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/index>
4. Wickham H. , Ggplot H. Elegant Graphics for Data Analysis. 2nd Edition, Springer, New York. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-98141-3>
5. Weber J. L., Broman K. W. (2001). Genotyping for human whole-genome scans: Past, present, and future. Advances in Genetics, 77–96. doi:10.1016/s0065-2660(01)42016
6. <http://www.pantherdb.org>
7. <https://www.ensembl.org/index.html>
8. Michael J. Berridge Cell Signalling Biology // 2012 Portland Press Limited-136 p.
9. Koo, S.-H., Flechner, L., Qi, L., Zhang, X., Scaeton, R.A., Jeffries, S., Hedrick, S., Xu, W., Bous-souar, F., Brindle, P., Takemori, H. and Montminy, M. (2005) The CREB coactivator TORC is a key regulator of fasting glucose metabolism. Nature 437:1109–1114.