

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ФУНКЦИЯМИ ЖИВОТНЫХ**Е.А. Климанова, Д.А. Александрова, Н.Н. Кочнев***Новосибирский государственный аграрный университет, Новосибирск, Россия***E-mail:** kateri2403@mail.ru

Для цитирования: Климанова Е.А., Александрова Д.А., Кочнев Н.Н. Молекулярно-генетический анализ взаимодействия генов, ассоциированных с репродуктивными функциями животных // Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет). – 2025. – № 1(74). – С. 170–176. – DOI 10.31677/2072-6724-2025-74-1-170-176.

Ключевые слова: гены, белок-белковые взаимодействия, сигнальные пути, фертильность, овцы.

Реферат. Данное исследование посвящено анализу взаимодействия трех генов – BMP-15 (костный морфогенетический белок 15), BMPR-IB (рецептор костного морфогенетического белка типа IB) и GDF-9 (фактор роста и дифференцировки 9) – в регуляции ключевых процессов репродуктивной функции млекопитающих. Эти гены играют ключевую роль в фолликулогенезе и овуляции, влияя на рост и развитие фолликулов, созревание яйцеклеток и синтез стероидных гормонов. Нарушения в функционировании этих генов приводят к различным репродуктивным расстройствам, включая снижение фертильности и бесплодие. Цель исследования – определить функциональные взаимосвязи между этими тремя генами и выявить их потенциальные взаимодействия с другими генами и белками с использованием открытых баз данных, дающих информацию о возможных генных и белок-белковых взаимодействиях. Исследование проводилось на примере взаимодействия данных генов у человека и овец. Анализ данных показал, что гены BMP-15, BMPR-IB и GDF-9 взаимосвязаны. Их взаимодействие образует сложную сеть сигнальных путей, регулирующих различные репродуктивные функции. Использование биоинформатических методов позволило выявить потенциальные взаимодействия этих генов с другими генами и белками, что способствует более глубокому пониманию механизмов регуляции фолликулогенеза и овуляции. Дальнейшие исследования, направленные на более детальное изучение этих взаимодействий, можно использовать при разработке новых стратегий лечения бесплодия и улучшения репродуктивных характеристик сельскохозяйственных животных. Более того, изучение их роли в других биологических процессах может раскрыть новые аспекты их функционирования и имеет важное значение, связанное с пониманием генетических механизмов формирования признаков и их проявления в онтогенезе.

MOLECULAR GENETIC ANALYSIS OF THE INTERACTION OF GENES ASSOCIATED WITH REPRODUCTIVE FUNCTIONS OF ANIMALS**E.A. Klimanova, D.A. Alexandrova, N.N. Kochnev***Novosibirsk state agrarian university, Novosibirsk, Russia***E-mail:** kateri2403@mail.ru

Keywords: genes, protein-protein interactions, signaling pathways, fertility, sheep.

Abstract. This study analyzes the interactions of three genes – BMP-15 (bone morphogenetic protein 15), BMPR-IB (bone morphogenetic protein receptor type IB) and GDF-9 (growth and differentiation factor 9) – in regulating key processes of mammalian reproductive function. These genes play a key role in folliculogenesis and ovulation, affecting the growth and development of follicles, maturation of eggs and the synthesis of steroid hormones. Disruptions in the functioning of these genes lead to various reproductive disorders, including decreased fertility and infertility. The aim of the study was to determine the functional relationships between these three genes and identify their potential interactions with other genes and proteins using open databases providing information on possible gene and protein-protein interactions. The study was conducted using the interaction of these genes in humans and sheep as an example. Data analysis showed that the BMP-15, BMPR-IB and GDF-9 genes are interconnected. Their interaction forms a complex network of signaling pathways that regulate various reproductive functions. The use of bioinformatics methods has made it possible to identify potential interactions of these genes with other genes and proteins, which contributes to a deeper understanding of the mechanisms of regulation of folliculogenesis and ovulation. Further studies aimed at a more detailed study of these interactions can be used

in the development of new strategies for treating infertility and improving the reproductive characteristics of farm animals. Moreover, the study of their role in other biological processes can reveal new aspects of their functioning and is of great importance associated with understanding the genetic mechanisms of the formation of traits and their manifestation in ontogenesis.

Гены BMP-15 (костный морфогенетический белок 15), BMPR-IB (рецептор кости морфогенетического белка типа IB) и GDF-9 (фактор роста и дифференцировки 9) играют ключевую роль в регуляции фолликулогенеза и овуляции у млекопитающих, в том числе у человека и сельскохозяйственных животных. Взаимодействие этих трех генов представляет собой сложную сеть сигнальных путей, влияющих на рост и развитие фолликулов, созревание яйцеклеток и продукцию стероидных гормонов [1, 2]. GDF-9 является гомодимерным белком, принадлежащим к семейству TGF- β (трансформирующий фактор роста бета). Он секретируется гранулезными клетками растущих фолликулов и связывается со своим рецептором, BMPR-IB, который экспрессируется на поверхности тех же клеток. Активация BMPR-IB приводит к запуску внутриклеточных сигнальных каскадов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку гранулезных клеток, синтез эстрогенов и фолликулогенез в целом. Мутации в гене GDF-9 могут приводить к уменьшению числа яйцеклеток и бесплодию. BMP-15, также член семейства TGF- β , тесно взаимодействует с GDF-9 и BMPR-IB. Хотя BMP-15 может связываться с несколькими рецепторами, включая BMPR-IB, его основное действие, по-видимому, опосредовано через другие, еще не полностью идентифицированные рецепторы [3, 4]. Он усиливает эффекты GDF-9, стимулируя пролиферацию и дифференцировку гранулезных клеток, а также регуляцию стероидогенеза. В отличие от GDF-9, мутации в гене BMP-15 чаще приводят к гиперпролиферации гранулезных клеток, что может приводить к развитию кист и нарушению овуляции. Недостаток или избыток любого из этих факторов может привести к нарушению репродуктивной функции. Механизмы этого взаимодействия все еще изучаются, но можно предположить, что они включают в себя как прямые, так и непрямые взаимодействия через различные сигнальные пути [5, 6].

Кроме участия в фолликулогенезе и овуляции у млекопитающих, установлено, что полиморфизмы в данных генах связаны с рядом биохимических показателей крови у овец романовской породы [6]. Дальнейшие исследования необходимы для полного понимания механизмов взаимодействия BMP-15, BMPR-IB и GDF-9 и поиска

возможных включений данных генов в другие биологические процессы.

Целью данной работы является краткий обзор генов BMP-15, BMPR-IB, GDF-9 и их полиморфизмов, а также попытка установить с помощью известных баз данных возможные взаимодействия с другими генами и белками на примере двух видов млекопитающих: человека и овец.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Информация о структуре генов, известных полиморфизмах, их распределении в популяциях получена из открытых баз National Library of Medicine (NCBI), GeneCard, Ensembl. Данные о белковых последовательностях и функции белков – из открытой базы UniProt.

Информацию о генных и белок-белковых взаимодействиях исследуемых генов получали с помощью веб-ресурсов и баз данных GeneMania и string-db.org.

GeneMania – веб-интерфейс для создания гипотез о функции генов, анализа списков генов и определения приоритетов генов для функциональных анализов. При наличии списка запросов GeneMania расширяет список функционально схожими генами, которые она идентифицирует с использованием доступных данных геномики и протеомики. GeneMania работает на основании сотен наборов данных из GEO, BioGRID, Pathway Commons. Существенным недостатком базы является ограничение по организмам, для которых можно получить информацию: доступно шесть видов (*Arabidopsis thaliana*, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, *Mus musculus*, *Homo sapiens* и *Saccharomyces cerevisiae*).

STRING обобщает данные, полученные из литературных данных и предсказания *de novo*. В настоящее время база данных содержит информацию о взаимодействиях более чем 9 млн белков в 2 тыс. различных организмов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Фактор дифференциации роста 9

GDF-9 – это ключевой секретируемый ооцитами фактор, который необходим для начального

развития фолликулов яичников [8]. GDF-9 демонстрирует значительно более высокие уровни экспрессии ($p < 0,01$) в яичнике по сравнению с другими тканями, что указывает на то, что его экспрессия является тканеспецифичной. Механизмом тканеспецифичности можно считать метилирование сайта mC-4 CpG-островка промотора GDF-9, что оказывает влияние на связывание фактора транскрипции Sp4 с областью промотора GDF-9 у овец [9].

В исследовании Amandykova M. et al. 300 овец казахской мясо-шерстной породы экзон 1 гена GDF-9 был полиморфным и была обнаружена мутация G1 (с.260G > A) в этом гене, которая имеет связь с размером помета животных у других пород овец [10].

Помимо классической селекционной работы возможно редактирование генома животных по гену GDF-9 для получения более плодовитых особей. В исследовании Zhao Y et al. была получена sgRNA, нацеленная на гены FecB и GDF-9 у тибетской породы овец Эйлера, и сконструирован вектор для мутации отдельных оснований генов FecB и GDF-9. Эффективность редактирования целевого сайта гена FecB составила 39,13 %, а целевым сайтом гена GDF-9 была точка (G260, G721, G1184). В этом исследовании использовалась единая базовая система редактирования для достижения мутаций целевых участков генов FecB и GDF-9 в фибробластах овец Эйлера, что заложило теоретическую основу для улучшения репродуктивных качеств тибетских овец за счет увеличения числа ягнят в помете [11].

Костный морфогенетический белок 15

BMP-15, действуя отдельно или совместно с GDF-9, может модулировать рост и созревание фолликулов, контролируя пролиферацию гранулезных клеток [12]. В исследовании K. Çelikeloglu et al. было обнаружено в гене BMP-15 четыре SNP: три в первом экзоне и один в первом интроне. Мутация с.28_30delCTT с низкими частотами, обнаруженная в экзоне 1 этого гена породы Ramlıç, приводит к тому, что 10-я аминокислота (лейцин) не принимает участия в синтезе белка. Редкий аллель может увеличить частоту многоплодной беременности [13].

В исследовании породы Luzhong совместный анализ трех основных генов (BMP-15, BMPR-1B и GDF-9) выявил значительные эффекты взаимодействия в трех комбинациях (FecB и с.352+1232T>C BMP15; FecB и с.352+1165A>G BMP15; с.352+342C>A BMP15 и ENSOART00000014382.1:с.994G>A GDF9).

BMP-15 является основным геном, контролирующим размер помета у баранов породы Лужун [14].

Рецептор костного морфогенетического белка 1B

Исследования Zhang X. et al. показали, что увеличение концентрации белка BMPR-1B в крови монгольских овец и овец короткохвостых породы Хань (Small Tail Han) может быть полезным для развития фолликулов, но слишком высокая или слишком низкая концентрация этого белка в крови способствует снижению овуляции у овец [15].

Особь, несущие редкие аллели по полиморфизмам в гене BMPR-1B, имеют больший потенциал увеличения числа ягнят за один помет. Для ряда SNP у пород Ramlıç и Dağlıç установлены значимые и положительные коэффициенты регрессии (g.49496G>A, с.1658A>C, с.2037C>T и с.2053C>T у породы Ramlıç и с.1487C>A, с.2492C>T, с.2523G>A, с.2880A>G и с.2763G>A у Dağlıç соответственно) [13].

С помощью базы GeneMANIA проведено исследование генов GDF-9, BMP-15, BMPR-1B у человека. Установлен пул из 20 генов, с которыми данные гены прямо или косвенно могут взаимодействовать. В статье мы приводим лишь несколько генов и типов взаимодействия.

По исследуемым генам установлены коэкспрессия BMPR-1B с ACVR-1B (активиновый рецептор типа IB), GDF-9 с BMP-2 (костный морфогенетический белок 2). Сходный уровень экспрессии BMP-15 был показан только для GDF-9. На рис. 1 представлена часть возможной коэкспрессии генов. Несколько линий между геном ZFYVE-16 и SMAD-5 указывают на то, что при построении использовались данные, полученные из нескольких источников.

Коэкспрессия генов BMPR-1B с ACVR-1B возможна через общий сигнальный путь. Оба гена кодируют рецепторы, участвующие в пути передачи сигнала TGF-beta/BMP. Хотя они взаимодействуют с разными лигандами, оба рецептора могут участвовать в активации общего сигнального каскада SMAD, который включает передачу сигнала от поверхности клетки к ядру. Возможна и перекрестная регуляция экспрессии этих двух генов. Например, сигнал через один из рецепторов может стимулировать или подавлять экспрессию другого гена, тем самым координируя ответ клетки на внешние стимулы. Это предположение подтверждается и установленным GeneMANIA генетическим взаимодействием данных генов.

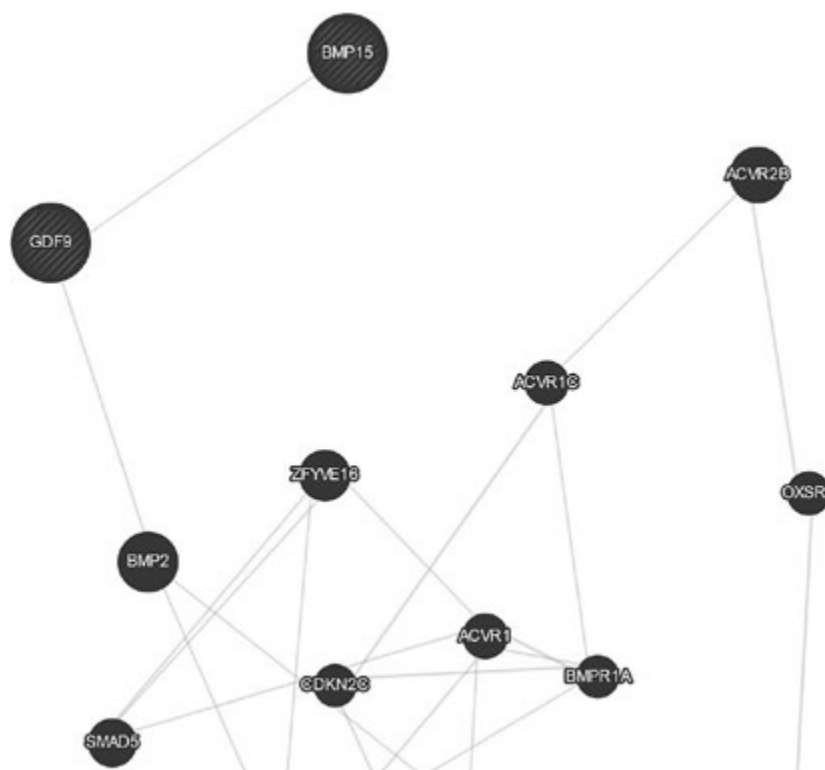


Рис. 1. Коэкспрессия генов GDF-9, BMP-15 и BMPR-1B на примере человека, GeneMANIA (фрагмент)
Co-expression of GDF-9, BMP-15 and BMPR-1B genes in humans, GeneMANIA (fragment)

В случае коэкспрессии для генов GDF-9 с BMP-2 оба белка принадлежат к одному большому семейству факторов роста, поэтому они могут иметь схожие механизмы действия и взаимодействия с другими белками. Также оба фактора действуют через общий сигнальный путь TGF- β /SMAD. Когда GDF-9 или BMP-2 связываются со своими рецепторами на поверхности клетки, они инициируют каскад внутриклеточной сигнализации, включающий фосфорилирование и активацию белков SMAD, которые затем перемещаются в ядро и регулируют транскрипцию определенных генов.

На основании статьи Jonhson J.M. et al. [16] GeneMania установил совместную локализацию для генов BMP-15 и ACVR-2B (рецептор активина типа 2B). Эти результаты подтверждаются данными по экспрессии генов, представленными в базе NCBI.

String-db.org рассчитывает возможные взаимодействия только для одного белка. Однако он позволяет получать информацию для большего числа видов. При запросе задавался один из исследуемых нами белков – BMPR-1B. По умолчанию идет анализ только для десяти вероятных кандидатов с достоверностью 0,4. Мы изменили число возможных кандидатов до двадцати и увеличили предел достоверности для анализируемых

данных до 0,9. На рис. 2 показан результат оценки гена BMPR-1B сервисом string-db.org.

Взаимодействия прогнозируются на основании экспериментальных данных и таких баз, как Uniprot, Ensembl и др. Выстраиваемые схемы взаимодействий имеют цветовую кодировку линий, соединяющих белки. Например, розовыми линиями показаны данные, взятые из экспериментальных работ, а черными – коэкспрессия.

Для GDF-9 прямое взаимодействие показано с BMPR-1B и BMPR-2 (костный морфогенетический рецептор типа 2). Связан с BMPR-2 и интересующий нас белок BMP-15. GDF-9 и BMP-15, вовлеченные в один сигнальный путь, действуют как лиганды, с которыми образует связь рецептор BMPR-2. Активация BMPR-2 приводит к запуску сигнальных путей внутри клетки, которые влияют на клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. Также после связывания BMP-15 с BMPR-2 происходит фосфорилирование и активация рецептора, что ведет к дальнейшему каскаду событий внутри клетки, включая активацию SMAD-белков и изменение экспрессии генов.

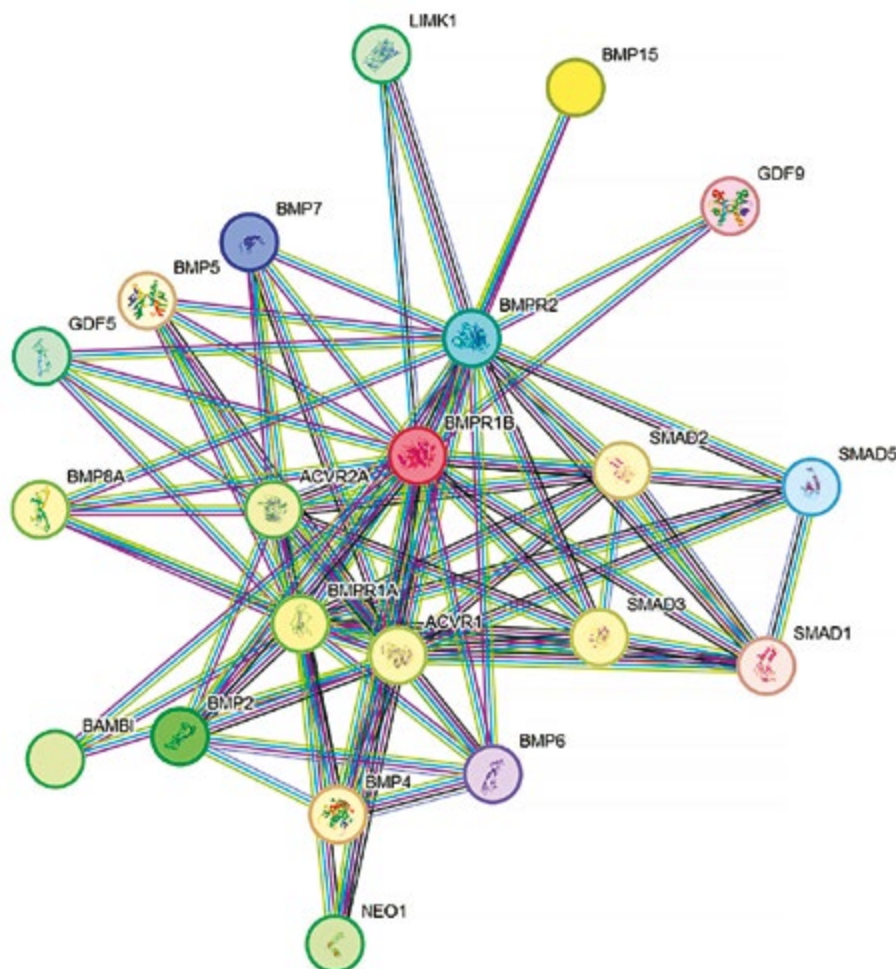


Рис. 2. Карта белок-белковых взаимодействий белка BMPR-IB у овец (string-db.org)
Protein-protein interaction map of the BMPR-IB protein in sheep (string-db.org)

Дополнительно string-db.org дает информацию о вовлеченности анализируемых генов в различные биологические процессы и выполнении молекулярных функций. Например, 16 из представленных на рис. 2 белков участвует в передаче сигналов в сигнальном пути BMP, 11 – в трансдукции сигнала белков SMAD (обеспечивают регуляцию роста и дифференцировки клеток), 10 – в регуляции дифференциации остеобластов.

Таким образом, полиморфизмы в генах GDF-9, BMP-15 и BMPR-IB коррелируют с фенотипическими характеристиками у овец, в частности, с плодовитостью. Результаты исследований, проведенных на различных породах овец, демонстрируют связь между конкретными SNP в этих генах и плодовитостью. Это подтверждает ключевую роль данных генов в регуляции репродуктивной функции и указывает на потенциал использования генетических маркеров для селекции высокопродуктивных животных. С помощью

ресурсов для построения генных и белок-белковых взаимодействий (GeneMania, string-db.org) показано участие GDF-9, BMP-15 и BMPR-IB в сложной сети взаимодействий с другими генами и белками, влияющей на фолликулогенез и другие биологические процессы. Анализ баз данных выявил коэкспрессию и потенциальные белок-белковые взаимодействия BMPR-IB с ACVR-1B, GDF-9 с BMP-2, BMP-15 с ACVR-2B, а также участие этих генов в сигнальном пути TGF- β /BMP. Это подчеркивает интегративную роль данных генов в регуляции клеточных процессов и подтверждает необходимость учитывать их взаимодействие для полного понимания механизмов фолликулогенеза и овуляции. Дальнейшие исследования должны быть направлены на более детальное изучение этих взаимодействий.

ВЫВОДЫ

1. Гены BMP-15, BMPR-1B и GDF-9 играют ключевую роль в регуляции фолликулогенеза и овуляции у млекопитающих, включая человека и овец. Они влияют на рост и развитие фолликулов, созревание яйцеклеток и продукцию стероидных гормонов через сложные сети сигнальных путей. Мутации в этих генах могут приводить к нарушениям репродуктивной функции, таким как уменьшение числа яйцеклеток и бесплодие.

2. Исследования показали, что полиморфизмы в генах BMP-15, BMPR-1B и GDF-9 связаны с

различными биохимическими показателями крови у овец романовской породы. Имеется информация об успешном проведении экспериментов по редактированию генома овец для повышения их репродуктивных качеств.

3. Использование баз данных GeneMania и string-db.org позволило выявить потенциальные взаимодействия между генами BMP-15, BMPR-1B, GDF-9 и другими генами и белками. Были установлены коэкспрессии и генетические взаимодействия, что помогает лучше понять механизмы, лежащие в основе регуляции репродуктивных процессов у млекопитающих.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Molecular forms of BMP15 and GDF9 in mammalian species that differ in litter size* / G.W. Swinerd, A.A. Alhussini, S. Sczelecki [et al.] // *Sci. Rep.* – 2023. – № 13(1). – P. 22428. – DOI: 10.1038/s41598-023-49852-1.
2. Климанова Е.А., Коновалова Т.В. Полиморфизм локуса BMP-15 у овец романовской породы в условиях Западной Сибири // *Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет)*. – 2023. – № 2(67). – С. 197–204. – DOI: 10.31677/2072-6724-2023-67-2-197-204.
3. *Novel Variants in GDF9 gene affect promoter activity and litter size in Mongolia sheep* / B. Tong, J. Wang, Z. Cheng [et al.] // *Genes (Basel)*. – 2020. – № 11(4). – P. 375. – DOI: 10.3390/genes11040375.
4. *Eukaryotic expression, Co-IP and MS identify BMPR-1B protein-protein interaction network* / J. Jia, J. Jin, Q. Chen [et al.] // *Biol. Res.* – 2020. – № 53(1). – P. 24. – DOI: 10.1186/s40659-020-00290-7.
5. Климанова Е.А., Коновалова Т.В., Кочнев Н.Н. Полиморфизм локуса BMPR-1B у овец романовской породы в условиях Кузбасса // *Зоотехния*. – 2024. – № 1. – С. 15–17. – DOI: 10.25708/ZT.2023.56.90.005.
6. *Распределение генотипов по локусу гена дифференциального фактора роста 9 (GDF-9) в популяции овец романовской породы* / Е.А. Климанова, Т.В. Коновалова, О.С. Короткевич [и др.] // *Вестник НГАУ (Новосибирский государственный аграрный университет)*. – 2024. – № 3(72). – С. 196–204. – DOI: 10.31677/2072-6724-2024-72-3-196-204.
7. Климанова Е.А. Количество лейкоцитов в крови овец романовской породы с учетом полиморфизма в гене BMP-15 // *Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: сб. IX Всерос. (нац.) науч. конф. с междунар. участием, Новосибирск, 20 декабря 2024 г.* – Новосибирск: ИЦ НГАУ «Золотой колос», 2024. – С. 345–348.
8. *GDF9 concentration in embryo culture medium is linked to human embryo quality and viability* / J. Li, C. Li, X. Liu [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2022. – № 39 (1). – P. 117–125. – DOI: 10.1007/s10815-021-02368-x.
9. *A 5-methylcytosine site of growth differentiation factor 9 (GDF9) gene affects its tissue-specific expression in sheep* / Z. Pan, X. Wang, R. Di [et al.] // *Animals (Basel)*. – 2018. – № 8(11). – P. 200. – DOI: 10.3390/ani8110200.
10. *Detection of genetic variations in the GDF9 and BMP15 genes in Kazakh meat-wool sheep* / M. Amandykova, Z. Orazymbetova, T. Kapassuly [et al.] // *Arch. Anim. Breed.* – 2023. – № 66(4). – P. 401–409. – DOI: 10.5194/aab-66-401-2023.
11. *Single base editing system mediates site-directed mutagenesis of genes GDF9 and FecB in Ouler Tibetan sheep* / Y. Zhao, Y. Zhang, R. Yu [et al.] // *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* – 2023. – № 39(1). – P. 204–216. – DOI: 10.13345/j.cjb.220427.
12. *BMP15 regulates the inhibin/activin system independently of ovulation rate control in sheep* / A. Estienne, B. Lahoz, P. Jarrier [et al.] // *Reproduction.* – 2017. – № 153(4). – P. 395–404. – DOI: 10.1530/REP-16-0507.
13. *An investigation of the effects of BMPR1B, BMP15, and GDF9 genes on litter size in Ramlıç and Dağlıç sheep* / K. Çelikeloğlu, M. Tekerli, M. Erdoğan [et al.] // *Arch. Anim. Breed.* – 2021. – № 64(1). – P. 223–230. – DOI: 10.5194/aab-64-223-2021.
14. *Detection of novel variations related to litter size in BMP15 gene of luzhong mutton sheep (Ovis aries)* / R. Di, F. Wang, P. Yu [et al.] // *Animals (Basel)*. – 2021. – № 11(12). – P. 3528. – DOI: 10.3390/ani11123528.
15. *Study on the correlation between BMPR1B protein in sheep blood and reproductive performance* / X. Zhang, L. Zhang, W. Sun [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2020. – № 98(5). – P. 100. – DOI: 10.1093/jas/skaa100.
16. *Genome-wide survey of human alternative pre-mRNA splicing with exon junction microarrays* / J.M. Johnson, J. Castle, P. Garrett-Engle [et al.] // *Science.* – 2003. – № 302(5653). – P. 2141–2144. – DOI: 10.1126/science.1090100.

REFERENCES

1. Swinerd G.W., Alhussini A.A., Szelececki S., Heath D., Mueller T.D., McNatty K.P., Pitman J.L., Molecular forms of BMP15 and GDF9 in mammalian species that differ in litter size, *Sci. Rep.*, 2023, No. 13(1), pp. 22428, DOI: 10.1038/s41598-023-49852-1.
2. Klimanova E.A., Konovalova T.V., *Vestnik NGAU*, 2023, No. 2(67), pp. 197–204, DOI: 10.31677/2072-6724-2023-67-2-197-204. (In Russ)
3. Tong B., Wang J., Cheng Z., Liu J., Wu Y., Li Y., Bai C., Zhao S., Yu H., Li G., Novel Variants in GDF9 gene affect promoter activity and litter size in Mongolia sheep, *Genes (Basel)*, 2020, No. 11(4), pp. 375, DOI: 10.3390/genes11040375.
4. Jia J., Jin J., Chen Q., Yuan Z., Li H., Bian J., Gui L., Eukaryotic expression, Co-IP and MS identify BMPR-1B protein-protein interaction network, *Biol. Res.*, 2020, No. 53(1), pp. 24, DOI: 10.1186/s40659-020-00290-7.
5. Klimanova E.A., Konovalova T.V., Kochnev N.N., *Zootekhnika*, 2024, No. 1, pp. 15–17, DOI: 10.25708/ZT.2023.56.90.005. (In Russ)
6. Klimanova E.A., Konovalova T.V., Korotkevich O.S., Petukhov V.L., *Vestnik NGAU*, 2024, No. 3(72), pp. 196–204, DOI: 10.31677/2072-6724-2024-72-3-196-204. (In Russ)
7. Klimanova E.A., *Rol' agrarnoi nauki v ustoichivom razvitii sel'skikh territorii* (The role of agricultural science in sustainable development of rural areas), 2024, Novosibirsk: NGAU «Zolotoi kolos», 2024, pp. 345–348. (In Russ)
8. Li J., Li C., Liu X., Yang J., Zhang Q., Han W., Huang G., GDF9 concentration in embryo culture medium is linked to human embryo quality and viability, *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2022, No. 39 (1), pp. 117–125, DOI: 10.1007/s10815-021-02368-x.
9. Pan Z., Wang X., Di R., Liu Q., Hu W., Cao X., Guo X., He X., Lv S., Li F., Wang H., Chu M., A 5-methylcytosine site of growth differentiation factor 9 (GDF9) gene affects its tissue-specific expression in sheep, *Animals (Basel)*, 2018, No. 8(11), pp. 200, DOI: 10.3390/ani8110200.
10. Amandykova M., Orazymbetova Z., Kapassuly T., Kozhakhmet A., Khamzina S., Iskakov K., Dossybayev K., Detection of genetic variations in the GDF9 and BMP15 genes in Kazakh meat-wool sheep, *Arch. Anim. Breed.*, 2023, No. 66(4), pp. 401–409, DOI: 10.5194/aab-66-401-2023.
11. Zhao Y., Zhang Y., Yu R., Wu Y., Chen Y., Zhao R., Zhang C., Su J., Single base editing system mediates site-directed mutagenesis of genes GDF9 and FecB in Ouler Tibetan sheep, *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, 2023, No. 39(1), pp. 204–216, DOI: 10.13345/j.cjb.220427.
12. Estienne A., Lahoz B., Jarrier P., Bodin L., Folch J., Alabart J.L., Fabre S., Monniaux D., BMP15 regulates the inhibin/activin system independently of ovulation rate control in sheep, *Reproduction*, 2017, No. 153(4), pp. 395–404, DOI: 10.1530/REP-16-0507.
13. Çelikelöğlu K., Tekerli M., Erdoğan M., Koçak S., Hacıoğlu Ö., Bozkurt Z., An investigation of the effects of BMPR1B, BMP15, and GDF9 genes on litter size in Ramlıç and Dağlıç sheep, *Arch. Anim. Breed.*, 2021, No. 64(1), pp. 223–230, DOI: 10.5194/aab-64-223-2021.
14. Di R., Wang F., Yu P., Wang X., He X., Mwacharo J.M., Pan L., Chu M., Detection of novel variations related to litter size in BMP15 gene of luzhong mutton sheep (*Ovis aries*), *Animals (Basel)*, 2021, No. 11(12), pp. 3528, DOI: 10.3390/ani11123528.
15. Zhang X., Zhang L., Sun W., Lang X., Wu J., Zhu C., Jia J., Jin J., La Y., Casper D.P., Study on the correlation between BMPR1B protein in sheep blood and reproductive performance, *J. Anim. Sci.*, 2020, No. 98(5), pp. 100, DOI: 10.1093/jas/skaa100.
16. Johnson J.M., Castle J., Garrett-Engele P., Kan Z., Loerch P.M., Armour C.D., Santos R., Schadt E.E., Stoughton R., Shoemaker D.D., Genome-wide survey of human alternative pre-mRNA splicing with exon junction microarrays, *Science*, 2003, No. 302(5653), pp. 2141–2144, DOI: 10.1126/science.1090100.

Информация об авторах:

Е.А. Климанова, научный сотрудник

Д.А. Александрова, аспирант

Н.Н. Кочнев, доктор биологических наук, профессор

Contribution of the authors:

E.A. Klimanova, research assistant

D.A. Alexandrova, PhD student

N.N. Kochnev, doctor of biological Sc., professor

Вклад авторов:

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.