

УДК 636.2:577.212.3

РЕКОМБИНАЦИИ МЕЖДУ МОБИЛЬНЫМИ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ЭЛЕМЕНТАМИ КАК ИСТОЧНИК микроРНК

О.И. СКОБЕЛЬ¹, В.И. ГЛАЗКО², Г.Ю. КОСОВСКИЙ³, Т.Т. ГЛАЗКО²

(¹ Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий;

² РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева;

³ НИИ пушного звероводства и кролиководства имени В.А. Афанасьева)

Одним из способов решения традиционных задач контроля и управления генетическими ресурсами животных сельскохозяйственных видов может стать изучение консервативных и переменных геномных доменов мобильных генетических элементов. Однако особенности распределения подобных доменов и их возможные функциональные назначения на сегодняшний день недостаточно исследованы.

В связи с этим в настоящей работе впервые показано, что конструкции вида RTE-BovB/BTLTR1/RTE-BovB, локализованные в 12 структурных генах (*kcne2*, *gart*, *tmem50b*, *il10rb*, *ifnar2*, *urb1*, *grik1*, *usp16*, *ltn1*, *суур1*, *app*, *jam2*) на участке 1-й хромосомы крупного рогатого скота в 13436028 пар нуклеотидов, несут важные регуляторные элементы, а именно 100 микроРНК, 44 из которых относятся к семейству miR-30 и способны влиять на количество и качество сельскохозяйственной продукции у крупного рогатого скота, что может объяснять фиксацию исследуемых конструкций в геноме.

Оказалось, что гены, несущие исследуемую конструкцию, образуют эволюционно-консервативный блок, присутствующий у крупного рогатого скота в хромосоме 1, в хромосоме 21 человека, в хромосоме 16 мыши, в хромосоме 4 опоссума (за исключением *суур1*) и у кролика – в хромосоме 14, предполагающий его селективную значимость.

Кроме того, впервые показано, что в длинном концевом повторе эндогенного ретровируса, BTLTR1, видоспецифичного для крупного рогатого скота, присутствует фрагмент с высокой степенью гомологии, принадлежащий BovB, для которого широко известно его участие в горизонтальном переносе генетического материала.

Таким образом, еще раз подтверждена вовлеченность мобильных генетических элементов в структурно-функциональную эволюцию геномов.

Ключевые слова: крупный рогатый скот, мобильные генетические элементы, ретро-транспозоны, геномный ландшафт, микроРНК, эндогенный ретровирус.

Сокращения: *kcne2* (*Bos taurus* potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 2) – регуляторная субъединица 2 подсемейства E потенциалзависимых калиевых каналов; *gart* (*Bos taurus* phosphoribosylglycinamide formyltransferase, phosphoribosylglycinamide synthetase, phosphoribosylaminoimidazole synthetase) – фосфорибозилглицинамид-формилтрансфераза, фосфорибозилглицинамид-синтетаза, фосфорибозил-аминоимидазол-синтетаза; *tmem50b* (*Bos taurus* transmembrane protein 50B) – трансмембранный белок 50B; *il10rb* (*Bos taurus* interleukin 10 receptor subunit beta) – субъединица бета рецептора интерлейкина 10; *ifnar2* (*Bos taurus* interferon alpha and beta receptor subunit 2) – субъединица 2 альфа и бета рецепторов интерферона; *urb1* (*Bos taurus* URB1

ribosome biogenesis 1 homolog (S. cerevisiae) – биогенез рибосом 1 гомолог (дрожжи); *grik1 (Bos taurus glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 1)* – субъединица 1 ионотропного каинатного рецептора глутамата; *usp16 (Bos taurus ubiquitin specific peptidase 16)* – убиквитин специфическая пептидаза 16; *ltn1 (Bos taurus listerin E3 ubiquitin protein ligase 1)* – листерин E3 убиквитин протеин лигаза 1; *cypr1 (Bos taurus cysteine and tyrosine rich 1)* – цистеин-тирозин богатый белок 1; *app (Bos taurus amyloid beta precursor protein)* – предшественник бета-амилоида; *jam2 (Bos taurus junctional adhesion molecule 2)* – узловая молекула адгезии 2.

Введение

В настоящее время исследования мобильных генетических элементов (МГЭ) привлекают все больше внимания, так как накапливается обширное количество данных об их значительном влиянии на функционирование и структуру генома. Так, встройка отдельных ретротранспозонов в различные области гена может влиять на его экспрессию [13], встройка в экзонную часть может привести к образованию нового белкового домена [13, 67, 49], а инсерция в интронную область может создать новый белок [69]. Встройка МГЭ может стать причиной образования нового экзона [15]. Таким образом, одним из основных вкладов МГЭ в эволюцию генома хозяина является участие в сборке новых генов и формировании новых функций [16].

Открытие микроРНК, класса малых молекул РНК длиной 19–24 нуклеотидов [53], позволило обнаружить новые функциональные возможности МГЭ. В настоящее время приведена значительная доказательная база, что одной из причин возникновения новых микроРНК, а также их распространения по геному являются отдельные МГЭ, в частности ретротранспозоны (РТ) [72, 76, 82]. Согласно последним исследованиям, число микроРНК, произошедшее от РТ, увеличивается в ходе эволюционного процесса. Так, подобных микроРНК у *Gallus gallus* насчитывается 6,5%, у *Bos taurus* – 12,9%, у *Mus musculus* – 14,2%, у *Homo sapiens* – 18%. [74].

Многочисленные исследования доказывают основополагающую роль микроРНК не только в регулировании многих ключевых процессов в жизнедеятельности клетки [13, 30, 59], но и в возникновении различных заболеваний, в том числе и онкологических [42], в связи с чем ряд микроРНК предложен для включения в лечебно-диагностические панели в качестве потенциальных биомаркеров [23].

Биомаркеры на основе микроРНК широко применяются и в сельском хозяйстве. Обнаружено участие изменений профилей микроРНК в различных заболеваниях крупного рогатого скота [20, 62, 64, 75].

Отмечается важная роль профилей экспрессии микроРНК в изменчивости проявления ряда хозяйственно ценных признаков у животных сельскохозяйственных видов [40, 78, 84, 88, 89]. Так, например, использование оценок экспрессии ряда микроРНК предложено в качестве биомаркеров, связанных с повышением эффективности кормления животных сельскохозяйственных видов [38, 44, 86], а также качества мясной [77] и молочной продукции [41, 97]. Особую актуальность исследования специфичных микроРНК у крупного рогатого скота, присутствующих в мясе или молоке, приобретают из-за их возможной биологической активности для экспрессии некоторых генов человека [11, 105].

Кроме того, МГЭ способны образовывать консервативные и переменные геномные домены [2, 4, 5], изучение полиморфизма которых может помочь в ре-

шении традиционных задач контроля и управления генетическими ресурсами животных сельскохозяйственных видов. Однако на сегодняшний день констатируется сам факт наличия подобных доменов, но не их возможные функциональные особенности.

Ранее в исследованиях авторов статьи был выполнен анализ доменной организации мобильных генетических элементов и продуктов их рекомбинаций в нуклеотидных последовательностях (13436028 п. н.) 1-й хромосомы крупного рогатого скота. Обнаружено, что в исследованном участке часто встречались трехчленные кластеры – (LINE/RTE-BovB)/(BTLTR1)/(LINE/RTE-BovB). При использовании программы Integrated Genome Browser был выполнен анализ локализации трехчленных продуктов рекомбинаций между LINE и LTR ERV по отношению к структурным генам. Оказалось, что 30 таких конструкций локализируются в 12 структурных генах, причем по 10 и 12 копий в двух генах – *grik1* и *app*, тесно связанных у млекопитающих с функцией центральной нервной системы. Высказано предположение, что фиксация в этих генах таких конструкций обусловлена присутствием в них регуляторных элементов, в частности микроРНК. В настоящем исследовании выполнена оценка наличия или отсутствия таких структурно-функциональных элементов в трехчленных продуктах рекомбинации между LINE и LTR ERVK 1-й хромосомы крупного рогатого скота [2].

Материалы и методы

Для оценки взяты 30 конструкций вида (LINE BovB)/(LTR/ERVK)/(LINE BovB), которые локализируются в 12 структурных генах, выявленные в рамках предыдущего исследования первичной последовательности 1 хромосомы крупного рогатого скота длиной в 13436028 пар оснований на наличие закономерностей в распределении МГЭ [2].

Получение нуклеотидных последовательностей по координатам найденных доменов, а также оценку их локализации внутривнутриструктурных генов проводили с помощью программы Integrated Genome Browser [31].

Анализ сходства нуклеотидных последовательностей проводили с использованием программ Clustal Omega [91] (множественное выравнивание) и EMBOSS Matcher (попарное выравнивание) [92].

Определение консервативной последовательности проводили в программе GeneDoc [90], а для оценки наличия мобильных генетических элементов в полученной последовательности использовали Gini Repbase и программное обеспечение CENSOR [47].

Проверку наличия микроРНК в полученной консервативной последовательности проводили с использованием возможностей базы данных микроРНК «The microRNA database» [48].

Результаты и их обсуждение

Обнаруженные нами ранее 30 конструкций [2] вида RTE-BovB/BTLTR1/RTE-BovB, расположенные в различных структурных генах 1 хромосомы крупного рогатого скота, имеют следующую длину: от 399 пар нуклеотидов (п. н.) до 3016 п. н. (табл. 1).

Ширина доменов RTE-BovB/BTLTR1/RTE-BovB с учетом их цепи

| RTE-BovB/BTLTR1/RTE-BovB | | | | | | | | |
|--------------------------|--------------------|------|-------|-------------------|------|-------|------------------|------|
| C/+C | | | | | | +/C/+ | | |
| № п/п | домен | п.о. | № п/п | домен | п.о. | № п/п | домен | п.о. |
| 1 | +1- <i>gart</i> | 1868 | 11 | +11- <i>grik1</i> | 1558 | 21 | C1- <i>kcne2</i> | 1860 |
| 2 | +2- <i>tmem50b</i> | 3016 | 12 | +12- <i>grik1</i> | 1605 | 22 | C2- <i>grik1</i> | 2935 |
| 3 | +3- <i>il10rb</i> | 1821 | 13 | +13- <i>ltn1</i> | 1783 | 23 | C3- <i>grik1</i> | 1514 |
| 4 | +4- <i>il10rb</i> | 1187 | 14 | +14- <i>app</i> | 2707 | 24 | C4- <i>grik1</i> | 2236 |
| 5 | +5- <i>ifnar2</i> | 945 | 15 | +15- <i>app</i> | 2751 | 25 | C5- <i>usp16</i> | 399 |
| 6 | +6- <i>urb1</i> | 2918 | 16 | +16- <i>app</i> | 953 | 26 | C6- <i>cyyr1</i> | 1945 |
| 7 | +7- <i>grik1</i> | 2918 | 17 | +17- <i>app</i> | 1665 | 27 | C7- <i>app</i> | 2947 |
| 8 | +8- <i>grik1</i> | 568 | 18 | +18- <i>app</i> | 1091 | 28 | C8- <i>app</i> | 1595 |
| 9 | +9- <i>grik1</i> | 1945 | 19 | +19- <i>app</i> | 2232 | 29 | C9- <i>app</i> | 2131 |
| 10 | +10- <i>grik1</i> | 1558 | 20 | +20- <i>jam2</i> | 2346 | 30 | C10- <i>jam2</i> | 2167 |

Примечание. Обозначение доменов введено следующим образом: Указание цепи (+ или C)–Порядковый номер–Структурный ген, в котором расположен домен.

Анализ расположения полученных кластеров внутри структурных генов показал, что они находятся в интронах. Полученные результаты согласуются с имеющимися данными о более частом сохранении встройки РТ и участков гомологии к ним в интронных областях, чем в экзонных и промоторных [8]. Имеются сведения о влиянии мобильных генетических элементов, расположенных в интронах, на экспрессию генов путем формирования дополнительного сайта сплайсинга [28, 95] и образования нового сайта полиаденилирования [61, 85].

Сравнительный анализ (с учетом цепи нуклеотидных последовательностей продуктов рекомбинации, выделенных с помощью программы Integrated Genome Browser [31]), выполненный в программе Clustal Omega [91], показал, что минимальный процент гомологии последовательностей конструкций вида RTE-BovB/BTLTR1/RTE-BovB среди 30 выявленных в структурных генах – 78,32%, а максимальный – 99,94% (табл. 2).

Минимальный процент гомологии в 78,32% отмечен у конструкции, расположенной в бета- рецепторе интерлейкина 10 (*il10rb*), экспрессия которого ассоциирована с воспалительным и иммунным ответами [25, 36, 81, 107], и у конструкции, локализованной в гене белка предшественника бета-амилоида *app*, задействованного в процессах в функциональной активности нейронов и необходимого для выживания нервных клеток [3, 24].

Максимальный процент гомологии в 99,94% отмечен у двух соседних кластеров, расположенных внутри одного гена, кодирующего субъединицу 1 ионотропного каинатного рецептора глутамата *grik1*, связанного с возникновением различных патологий поведенческих характеристик (например, шизофрения) [1, 37, 54].

Вовлечен в процесс возникновения ряда нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера и *ltn1* [19], в структурном гене которого локализована трехчленная конструкция, чей максимальный процент гомологии в 94,71% отмечен

Таблица 2

**Матрица гомологии нуклеотидных последовательностей доменов
вида RTE-BovB/BTLTR1/ RTE-BovB, %**

| | +8-GRIK1 | +12-GRIK1 | C5-USP16 | +2-TMEM50B | C1-KCNE2 | +18-APP | C9-APP |
|------------|----------|-----------|----------|------------|----------|---------|--------|
| +12-GRIK1 | 85,26 | | | | | | |
| C5-USP16 | 82,89 | 86,80 | | | | | |
| +2-TMEM50B | 84,71 | 85,41 | 83,84 | | | | |
| C1-KCNE2 | 85,82 | 87,88 | 85,68 | 87,73 | | | |
| +18-APP | 87,87 | 87,48 | 87,91 | 89,10 | 90,33 | | |
| C9-APP | 88,24 | 86,47 | 86,72 | 85,88 | 88,81 | 89,88 | |
| +4-IL10RB | 80,23 | 82,41 | 80,56 | 81,64 | 82,70 | 83,42 | 82,43 |
| +16-APP | 82,90 | 84,36 | 85,06 | 83,08 | 84,95 | 84,92 | 83,93 |
| C6-CYYR1 | 85,80 | 84,90 | 84,14 | 83,19 | 86,03 | 87,75 | 84,32 |
| +1-GART | 85,71 | 86,89 | 84,09 | 84,54 | 87,87 | 86,49 | 86,20 |
| +3-IL10RB | 86,36 | 87,10 | 86,45 | 83,94 | 87,34 | 88,48 | 86,51 |
| +7-GRIK1 | 85,32 | 84,69 | 82,58 | 83,58 | 86,67 | 85,75 | 85,35 |
| +14-APP | 82,61 | 87,84 | 83,03 | 84,75 | 87,05 | 86,08 | 85,55 |
| C10-JAM2 | 85,24 | 88,06 | 84,71 | 88,11 | 87,85 | 87,39 | 86,24 |
| C2-GRIK1 | 85,55 | 89,52 | 83,67 | 86,38 | 88,90 | 87,50 | 85,64 |
| +6-URB1 | 87,55 | 91,30 | 85,86 | 86,43 | 88,40 | 88,68 | 87,22 |
| +15-APP | 87,55 | 88,91 | 86,36 | 85,67 | 88,04 | 87,46 | 85,82 |
| +20-JAM2 | 85,53 | 90,26 | 85,71 | 85,84 | 88,59 | 87,37 | 86,45 |
| +5-IFNAR2 | 86,15 | 89,92 | 87,12 | 87,11 | 87,25 | 87,35 | 86,84 |
| +19-APP | 86,92 | 89,74 | 86,01 | 84,66 | 87,88 | 87,57 | 86,49 |
| C8-APP | 85,29 | 89,38 | 84,05 | 83,74 | 86,94 | 87,72 | 86,18 |
| +13-LTN1 | 85,96 | 91,14 | 85,42 | 85,29 | 88,80 | 88,48 | 88,47 |
| +10-GRIK1 | 86,99 | 90,78 | 84,51 | 85,09 | 88,59 | 88,60 | 87,49 |
| +11-GRIK1 | 86,80 | 90,72 | 84,25 | 85,03 | 88,52 | 88,50 | 87,43 |
| C7-APP | 86,25 | 90,73 | 85,35 | 86,17 | 88,41 | 87,69 | 86,63 |
| +9-GRIK1 | 85,05 | 89,60 | 83,97 | 84,30 | 86,50 | 87,10 | 85,73 |
| C3-GRIK1 | 87,28 | 90,50 | 84,80 | 84,29 | 88,06 | 88,80 | 87,39 |
| +17-APP | 86,80 | 90,77 | 85,86 | 85,57 | 88,11 | 88,77 | 88,07 |
| C4-GRIK1 | 84,57 | 89,89 | 84,85 | 85,79 | 87,68 | 87,29 | 86,90 |

Продолжение табл. 2

| | +4-IL10RB | +16-APP | C6-CYYR1 | +1-GART | +3-IL10RB | +7-GRIK1 | +14-APP |
|-----------|-----------|---------|----------|---------|-----------|----------|---------|
| +16-APP | 78,32 | | | | | | |
| C6-CYYR1 | 82,73 | 84,18 | | | | | |
| +1-GART | 80,38 | 82,34 | 84,96 | | | | |
| +3-IL10RB | 80,82 | 84,87 | 85,20 | 86,82 | | | |
| +7-GRIK1 | 81,22 | 84,22 | 84,02 | 84,74 | 84,99 | | |
| +14-APP | 80,59 | 84,50 | 84,00 | 85,40 | 85,59 | 84,48 | |
| C10-JAM2 | 82,53 | 86,37 | 86,31 | 87,32 | 87,01 | 85,09 | 87,45 |
| C2-GRIK1 | 82,94 | 84,57 | 84,89 | 86,81 | 86,84 | 85,17 | 88,50 |
| +6-URB1 | 82,85 | 85,26 | 85,81 | 87,76 | 87,75 | 85,09 | 89,60 |

Продолжение табл. 2

| | +4-IL10RB | +16-APP | C6-CYYR1 | +1-GART | +3-IL10RB | +7-GRIK1 | +14-APP |
|-----------|-----------|---------|----------|---------|-----------|----------|---------|
| +15-APP | 81,23 | 82,81 | 85,27 | 86,71 | 86,59 | 85,02 | 88,15 |
| +20-JAM2 | 81,45 | 82,91 | 84,67 | 86,97 | 86,27 | 86,22 | 89,45 |
| +5-IFNAR2 | 82,68 | 86,76 | 87,77 | 87,49 | 87,78 | 88,46 | 88,62 |
| +19-APP | 81,11 | 82,80 | 84,64 | 86,20 | 85,79 | 85,79 | 88,34 |
| C8-APP | 81,36 | 82,67 | 85,51 | 86,32 | 86,96 | 85,85 | 87,27 |
| +13-LTN1 | 82,31 | 83,51 | 86,22 | 87,58 | 87,09 | 87,08 | 89,23 |
| +10-GRIK1 | 82,10 | 85,32 | 86,08 | 87,71 | 88,17 | 86,72 | 88,95 |
| +11-GRIK1 | 82,01 | 85,21 | 86,02 | 87,65 | 88,11 | 86,65 | 88,89 |
| C7-APP | 81,42 | 83,62 | 85,02 | 86,89 | 86,69 | 85,10 | 89,07 |
| +9-GRIK1 | 81,60 | 82,87 | 84,31 | 85,98 | 85,67 | 85,20 | 88,12 |
| C3-GRIK1 | 82,63 | 84,42 | 86,47 | 86,86 | 87,80 | 86,85 | 88,82 |
| +17-APP | 82,32 | 84,10 | 86,57 | 87,54 | 86,99 | 87,09 | 88,96 |
| C4-GRIK1 | 81,75 | 83,30 | 84,88 | 86,54 | 86,43 | 86,84 | 88,81 |

Продолжение табл. 2

| | C10-JAM2 | C2-GRIK1 | +6-URB1 | +15-APP | +20-JAM2 | +5-IFNAR2 | +19-APP |
|-----------|----------|----------|---------|---------|----------|-----------|---------|
| C2-GRIK1 | 88,95 | | | | | | |
| +6-URB1 | 89,56 | 90,82 | | | | | |
| +15-APP | 89,29 | 89,66 | 90,04 | | | | |
| +20-JAM2 | 89,50 | 90,67 | 92,39 | 90,06 | | | |
| +5-IFNAR2 | 88,49 | 91,23 | 93,45 | 91,82 | 92,21 | | |
| +19-APP | 89,00 | 89,34 | 91,35 | 88,46 | 92,34 | 90,96 | |
| C8-APP | 87,93 | 88,63 | 92,10 | 88,34 | 91,55 | 90,12 | 91,75 |
| +13-LTN1 | 89,38 | 90,05 | 93,28 | 89,69 | 92,77 | 91,36 | 93,06 |
| +10-GRIK1 | 89,76 | 90,97 | 91,92 | 90,48 | 91,68 | 92,47 | 91,17 |
| +11-GRIK1 | 89,63 | 90,90 | 91,85 | 90,41 | 91,62 | 92,35 | 91,11 |
| C7-APP | 89,68 | 90,48 | 92,71 | 90,02 | 93,04 | 92,56 | 92,31 |
| +9-GRIK1 | 88,09 | 88,83 | 91,76 | 88,53 | 91,63 | 91,46 | 91,34 |
| C3-GRIK1 | 89,34 | 89,75 | 93,13 | 89,47 | 92,23 | 93,33 | 92,96 |
| +17-APP | 90,41 | 89,97 | 93,37 | 90,19 | 92,40 | 91,91 | 93,19 |
| C4-GRIK1 | 89,37 | 89,73 | 92,69 | 89,24 | 92,62 | 92,35 | 92,89 |

Окончание табл. 2

| | K8-APP | +13-LTN1 | +10-GRIK1 | +11-GRIK1 | C7-APP | +9-GRIK1 | C3-GRIK1 | +17-APP |
|-----------|--------|----------|-----------|-----------|--------|----------|----------|---------|
| +13-LTN1 | 92,75 | | | | | | | |
| +10-GRIK1 | 90,46 | 92,00 | | | | | | |
| +11-GRIK1 | 90,40 | 91,94 | 99,94 | | | | | |
| C7-APP | 92,23 | 93,25 | 92,30 | 92,23 | | | | |
| +9-GRIK1 | 91,24 | 93,12 | 91,24 | 91,17 | 91,77 | | | |
| C3-GRIK1 | 92,78 | 93,83 | 92,11 | 92,04 | 92,67 | 92,37 | | |
| +17-APP | 93,08 | 94,71 | 92,86 | 92,79 | 93,09 | 92,65 | 93,84 | |
| C4-GRIK1 | 92,47 | 94,08 | 91,71 | 91,65 | 92,75 | 93,05 | 93,52 | 94,53 |

с одним из кластеров в гене *app*, также связанном с болезнью Альцгеймера, а минимальный, в 82,31%, с кластером в гене *il10rb*.

С болезнью Альцгеймера также ассоциирован *jam2* [46].

Играет важную роль в связи с синдромом Дауна *usp16* [6, 111]. Синдром Дауна, в свою очередь, может привести к когнитивным нарушениям, порокам сердца и раннему началу болезни Альцгеймера [93, 94, 104].

Часть выявленных генов тесно связана с различными сердечными заболеваниями. Так, имеются данные о возможном участии *kcne2* в развитии мерцательной аритмии у человека [68]; *jam2* может влиять на течение воспалительных заболеваний сердца, а также хронической ишемической болезни, дилатационной кардиомиопатии [26] и сосудистых патологий [100].

Имеются данные об участии генов в развитии различных видов онкологии. Снижение экспрессии *kcne2* может быть ассоциировано с аденокарциномой желудка [50], как и изменение уровня экспрессии *jam2* [35]. Изменение экспрессии *jam2* вызывают также с развитием колоректального рака [112].

Нарушение функции *gart* может стать причиной ухудшения состояния при гепатоцеллюлярной карциноме печени [22]. Чрезмерная экспрессия *ifnar2* обнаружена при гистологически различных типах рака легких [87].

Если рассматривать роль указанных генов в проявлении патологий у крупного рогатого скота, то нарушение функции *gart* может вызывать гибель яйцеклетки на начальных стадиях оплодотворения у крупного рогатого скота [32]. Гены *gart*, *tmem50b*, *il10rb*, *ifnar2* тесно ассоциированы с комолостью животных [34].

Следует отметить, что все 12 генов образуют эволюционно-консервативную синтенную группу, встречающуюся у крупного рогатого скота в хромосоме 1 с 484625 по 10165613 п. н., в хромосоме 21 человека – с 25717562 по 34364024 п. н., у мыши – в хромосоме 16 с 84826380 по 92292389 п. н., а также у опоссума – в хромосоме 4 с 13140238 по 7676633 п. н. (за исключением *suur1*) и у кролика – в хромосоме 14 (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Описание эволюционно-консервативной группы из 12 генов у крупного рогатого скота, человека, мыши, опоссума и кролика

| Gene | Bos taurus (cattle) | | | | | |
|---------|---------------------|-------------|----------|----------|--------|------------|
| | Chr | Location | Begin | End | Length | |
| KCENE2 | 1 | AC_000158.1 | 484625 | 492432 | 7808 | complement |
| GART | 1 | AC_000158.1 | 1265743 | 1292033 | 26291 | |
| TMEM50B | 1 | AC_000158.1 | 1324544 | 1361381 | 36838 | |
| IL10RB | 1 | AC_000158.1 | 1562462 | 1591854 | 29393 | complement |
| IFNAR2 | 1 | AC_000158.1 | 1593290 | 1627127 | 33838 | complement |
| URB1 | 1 | AC_000158.1 | 2382873 | 2459950 | 77078 | |
| GRIK1 | 1 | AC_000158.1 | 5447785 | 5915577 | 467793 | |
| USP16 | 1 | AC_000158.1 | 6490667 | 6517480 | 26814 | complement |
| LTN1 | 1 | AC_000158.1 | 6546058 | 6603891 | 57834 | |
| CYYR1 | 1 | AC_000158.1 | 9242471 | 9361362 | 118892 | |
| APP | 1 | AC_000158.1 | 9607340 | 9921258 | 313919 | |
| JAM2 | 1 | AC_000158.1 | 10083032 | 10165613 | 82582 | complement |

Продолжение табл. 3

| Gene | Homo sapiens (human) | | | | | |
|---------|----------------------|-------------|----------|----------|--------|------------|
| | Chr | Location | Begin | End | Length | |
| KCENE2 | 21 | NC_000021.9 | 34364024 | 34371141 | 7118 | |
| GART | 21 | NC_000021.9 | 33503931 | 33542917 | 38987 | complement |
| TMEM50B | 21 | NC_000021.9 | 33432486 | 33480009 | 47524 | complement |
| IL10RB | 21 | NC_000021.9 | 33266360 | 33297234 | 30875 | |
| IFNAR2 | 21 | NC_000021.9 | 33229895 | 33264513 | 34619 | |
| URB1 | 21 | NC_000021.9 | 32311019 | 32393003 | 81985 | complement |
| GRIK1 | 21 | NC_000021.9 | 29536933 | 29940052 | 403120 | complement |
| USP16 | 21 | NC_000021.9 | 29024617 | 29054488 | 29872 | |
| LTN1 | 21 | NC_000021.9 | 28928144 | 28992959 | 64816 | complement |
| CYYR1 | 21 | NC_000021.9 | 26466209 | 26573404 | 107196 | complement |
| APP | 21 | NC_000021.9 | 25880550 | 26171128 | 290579 | complement |
| JAM2 | 21 | NC_000021.9 | 25639282 | 25717562 | 78281 | |

Продолжение табл. 3

| Gene | Mus musculus (house mouse) | | | | | |
|---------|----------------------------|-------------|----------|----------|--------|------------|
| | Chr | Location | Begin | End | Length | |
| KCENE2 | 16 | NC_000082.6 | 92292389 | 92298133 | 5745 | |
| GART | 16 | NC_000082.6 | 91621395 | 91647198 | 25804 | complement |
| TMEM50B | 16 | NC_000082.6 | 91574508 | 91597680 | 23173 | complement |
| IL10RB | 16 | NC_000082.6 | 91406235 | 91425834 | 19600 | |
| IFNAR2 | 16 | NC_000082.6 | 91372783 | 91405589 | 32807 | |
| URB1 | 16 | NC_000082.6 | 90751527 | 90810467 | 58941 | complement |
| GRIK1 | 16 | NC_000082.6 | 87895897 | 88290601 | 394705 | complement |
| USP16 | 16 | NC_000082.6 | 87454708 | 87483515 | 28808 | |
| LTN1 | 16 | NC_000082.6 | 87376651 | 87432620 | 55970 | complement |
| CYYR1 | 16 | NC_000082.6 | 85452858 | 85550905 | 98048 | complement |
| APP | 16 | NC_000082.6 | 84952666 | 85173952 | 221287 | complement |
| JAM2 | 16 | NC_000082.6 | 84774123 | 84826380 | 52258 | |

Продолжение табл. 3

| Gene | Monodelphis domestica (gray short-tailed opossum) | | | | | |
|---------|---|-------------|----------|----------|--------|------------|
| | Chr | Location | Begin | End | Length | |
| KCENE2 | 4 | NC_008804.1 | 13140238 | 13147836 | 7599 | complement |
| GART | 4 | NC_008804.1 | 14200724 | 14241425 | 40702 | |
| TMEM50B | 4 | NC_008804.1 | 14294785 | 14323277 | 28493 | |
| IL10RB | 4 | NC_008804.1 | 14484233 | 14546025 | 61793 | complement |
| IFNAR2 | 4 | NC_008804.1 | 14556142 | 14588762 | 32621 | complement |
| URB1 | 4 | NC_008804.1 | 15764073 | 15865713 | 101641 | |
| GRIK1 | 4 | NC_008804.1 | 3581285 | 3696437 | 115153 | complement |
| USP16 | 4 | NC_008804.1 | 5872696 | 5953167 | 80472 | complement |

Продолжение табл. 3

| Gene | Monodelphis domestica (gray short-tailed opossum) | | | | | |
|-------|---|-------------|---------|---------|--------|------------|
| | Chr | Location | Begin | End | Length | |
| LTN1 | 4 | NC_008804.1 | 5953220 | 6070959 | 117740 | |
| CYYR1 | – | – | – | – | – | – |
| APP | 4 | NC_008804.1 | 6491996 | 6628236 | 136241 | |
| JAM2 | 4 | NC_008804.1 | 7565774 | 7676633 | 110860 | complement |

Окончание табл. 3

| Gene | Oryctolagus cuniculus (rabbit) | | | | | |
|---------|--------------------------------|----------------|-----------|-----------|--------|------------|
| | Chr | Location | Begin | End | Length | |
| KCENE2 | Un | NW_003159355.1 | 1157044 | 1163619 | 6576 | |
| GART | 14 | NW_003159355.1 | 328945 | 360797 | 31853 | complement |
| TMEM50B | 14 | NW_003159355.1 | 230886 | 290606 | 59721 | complement |
| IL10RB | 14 | NW_003159355.1 | 49175 | 81403 | 32229 | |
| IFNAR2 | Un | NW_003159355.1 | 15238 | 49012 | 33775 | |
| URB1 | 14 | NC_013682.1 | 162397254 | 162467041 | 69788 | complement |
| GRIK1 | 14 | NC_013682.1 | 159012382 | 159446919 | 434538 | complement |
| USP16 | 14 | NC_013682.1 | 158371139 | 158409715 | 38577 | |
| LTN1 | 14 | NC_013682.1 | 158268298 | 158340629 | 72332 | complement |
| CYYR1 | 14 | NC_013682.1 | 155658162 | 155774497 | 116336 | complement |
| APP | 14 | NC_013682.1 | 155067483 | 155337573 | 270091 | complement |
| JAM2 | 14 | NC_013682.1 | 154770902 | 154855660 | 84759 | |

Это позволяет предполагать селективную значимость этого генного ансамбля, синтенность которого сохраняется с ранних этапов эволюции млекопитающих.

Столь высокий процент гомологии у доменов вида RTE-BovB/BTLTR1/ RTE-BovB позволяет выделить консенсусную последовательность для дальнейшего поиска в ней структурно-функциональных элементов, которые могли бы обеспечить ее сохранение.

В результате использования программы GeneDoc [90] получена следующая консенсусная последовательность для конструкций вида RTE-BovB/BTLTR1/ RTE-BovB:

A-AG--T--ACT--A---A--T-TG-----A--TA---TCT---CTTT--AA-A---T-T--AGGT--
-----A--TT-----AATTC-TGGCT-CA--C-
C-ATCT-CAGTGATTTT--A-CC-----A-----TTTCCCATC-
TATTT-CCA-GAAGTGATGG-A----ATG-CATGATCTT--TT-----
-----TGAG-
TTTAAGCCA-CTTTTCACTCT--CTTT-A--TT-CATCAAGAG-CT-TT-AGTT--TCTT-
-CTTTCTG-CAT----AAGG-T-GT-TCATCT---TATCTGAG-TTATTGATAATTTCTCC-
-GCAATCTTGATTCCAGC-TGTG-TTC-TCCAG-C--GC-TTTC-CATGATG-
TACTCTGCATA-A-AGTTAAATAAGCAGGGTGACAATATACAGCCTTGA-
-TACTCCTTT-CC-ATTTGGAACCAGTCTGTTGTTCCATGTCCAGTT-CTAACT-

GTTGCTTC-TGACCTGCATA-A--TTTCTCA-GAGGCAG-T-A---GGTGGTCTG-
 GTATTCCCATCTCTT--AGAATTTTCCACAGTTT-TTGTGATCCACACAGT-
 CAAAGGCTTTGGC-----AT--AAGCAGAA-TAGATG--TTTTTCTG-AACTCTCTT-
 GCTTTTTTC-ATGATCCA---ATGTTGGCAATTTGATCTCTGGTTCCCTCTGCCTTT-
 TCTAAA-CCAGCTTGAACATC-GGAAGTTCA--GTTC---A--TA-TG-TGAAGCCTG-
 GCTTGGAGAATTTTGGAGCATTACTTT-CTAG--TGTGAGATGAGTGCAATTTGTG-
 -GTAGTTTGA-CATTCTTTGGCATTGCCTTTCTTTGGGATTGGAATGAAAAC-
 T-GACCTTTTCCAGTCCCTGTGGCCA-----CTGCTGAGTTTTCCAAATTT-
 GCT---GCATATTGAGTGCAGCATTTCACAGCATCATCTTT-AGGATTTGAAA-
 AGCTCAACTGGAATTCATC-----ACCTCCACTAGCTTTGTT--TAGTGATGCTT-
 STAAGGCCACTTGACTTC-CATTCCAGGATGTCTGGCTCT-----A-----AT-
 CACACCATC-TG-TTATCT-GGTC-TGAAG-T-----TTTTTTGT----T--TTCTGTG-
 TATTCTTGCC--CT-TTCTTAATATCT-CTGCTTCTGTTA-GTCC-TA-----T---T-----A

Для выделения наиболее консервативной последовательности, присутствующей во всех конструкциях вида RTE-BovB/BTLTR1/RTE-BovB, была выбрана следующая последовательность в 266 п. о.:

CTAGCGTGTGAGATGAGTGCAATTTGTGCGGTAGTTTGAGCATTCTTTG-
 GCATTGCCTTTCTTTGGGATTGGAATGAAAACACTGACCTTTTCCAGTCCCTGTG-
 GCCACTGCTGAGTTTTCCAAATTTGCTGGCATAATTGAGTGCAGCACTTTC-
 ACAGCATCATCTTTCAGGATTTGAAATAGCTCAACTGGAATCCATCACCTC-
 CACTAGCTTTGTTCGTAGTGATGCTTACTAAGGCCCACTTGACTTCCATTCAG-
 GATGTCTGGC

Указанная последовательность имеет процент гомологии не менее 88,72% со всеми конструкциями вида RTE-BovB/BTLTR1/RTE-BovB (табл. 4).

Т а б л и ц а 4

Матрица гомологии нуклеотидных последовательностей доменов вида RTE-BovB/BTLTR1/RTE-BovB и консенсусной последовательности (CS), %

| | | | | | | | | | | |
|----|---------|------------|-----------|-----------|-----------|---------|----------|----------|----------|-----------|
| | +1-gart | +2-tmem50b | +3-il10rb | +4-il10rb | +5-ifnar2 | +6-urb1 | +7-grik1 | +8-grik1 | +9-grik1 | +10-grik1 |
| CS | 90,6 | 93,96 | 96,24 | 88,72 | 98,87 | 95,49 | 93,98 | 92,8 | 93,98 | 96,99 |

П р о д о л ж е н и е т а б л . 4

| | | | | | | | | | | |
|----|-----------|-----------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| | +11-grik1 | +12-grik1 | +13-ltn1 | +14-app | +15-app | +16-app | +17-app | +18-app | +19-app | +20-jam2 |
| CS | 96,62 | 96,62 | 96,85 | 92,48 | 96,62 | 94,16 | 96,99 | 92,48 | 96,99 | 94,27 |

О к о н ч а н и е т а б л . 4

| | | | | | | | | | | |
|----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--------|--------|--------|----------|
| | C1-кcne2 | C2-grik1 | C3-grik1 | C4-grik1 | C5-usp16 | C6-сyуr1 | C7-app | C8-app | C9-app | C10-jam2 |
| CS | 95,85 | 93,51 | 96,99 | 95,49 | 93,98 | 93,13 | 96,24 | 95,86 | 93,61 | 92,86 |

Оценка наличия мобильных генетических элементов в полученной последовательности с помощью Gini Repbase и программного обеспечения SENSOR [47] показала, что данная последовательность имеет процент гомологии в 98,5% с BovB в комплементарной цепи (2591–2325 при общей длине в 3847 п. о.), а также процент гомологии в 98,5% с RTE-9_SP в комплементарной цепи (750–484 при общей длине в 2012 п. о.). RTE-9_SP – не содержащий длинный концевой элемент РТ, принадлежа-

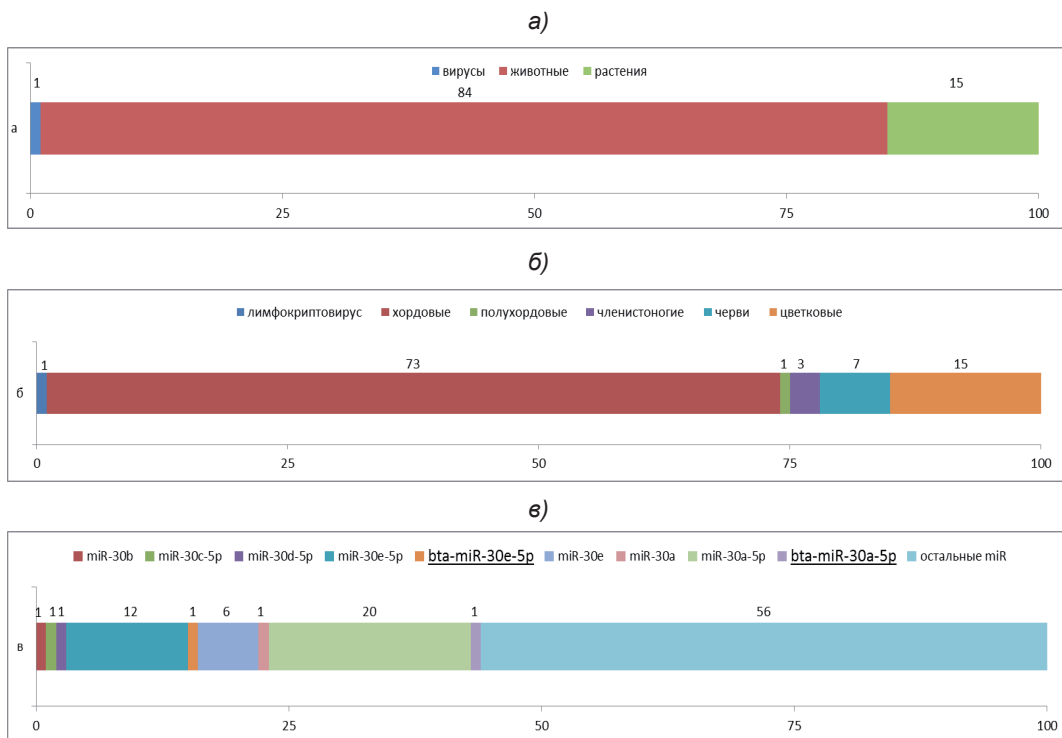


Рис. 2. Распределение микроРНК, содержащейся в консенсусной последовательности, по:
 а – царствам животного мира; б – типам/отрядам животного мира;
 в – семействам miR

присутствующих в выделенной нами консенсусной последовательности микроРНК относятся к семейству miR-30, в частности 21 микроРНК- miR-30a-5p, 13 микроРНК- miR-30e-5p.

Представители семейства miR-30 играют ключевую роль во многих биологических процессах, таких как развитие, дифференциация клеток, их пролиферация и апоптоз. miR-30e-5p тесно связана с биологическим процессом старения человека [51], а также с целым рядом различных патологий.

Так, miR-30 участвует в регуляции воспалительных и компенсаторных процессов при болезнях сердца и почек. Например, miR-30e-5p проявляется при ишемической болезни сердца [101], а miR-30a ассоциирована с развитием гипертрофии миокарда [70]. Кроме того, microRNA-30 участвует в дифференцировке кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток [12, 102]. Нарушение регуляции miR-30(b/c/d/e) может привести к фиброзным и другим заболеваниям почек, что показано на мышах и лягушках [7, 98, 103]. У крупного рогатого скота в тканях почек также обнаружена относительно повышенная экспрессия miR-30a, -30e, -30d [43].

Члены семейства miR-30 участвуют в регуляции экспрессии BDNF (Brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга) в коре головного мозга, изменение уровня экспрессии которого ассоциировано с целым рядом нервно-психических заболеваний, в том числе шизофрении, болезни Альцгеймера и психических расстройств при алкоголизме [27, 60, 65]. Продемонстрировано, что у больных шизофренией уровень

экспрессии miR-30 в лейкоцитах периферической крови, а также в тканях префронтальной коры головного мозга значительно повышен [71, 106], а у больных Альцгеймером обнаружена чрезмерная экспрессия miR-30e-5p в гипоталамусе [21].

Кроме того, miR-30 играют важную роль в развитии различных видов онкологических и считаются потенциальными биомаркерами для разработки лечебно-диагностических панелей при их лечении. Например, miR-30e-5p предложена в качестве одного из тканеспецифичных биомаркеров наличия сквамозно-клеточной карциномы легких [33, 73, 99], miR-30e – в случае заболевания гепатоцеллюлярной карциномой вне зависимости от ее этиологии [14]. Показано, что miR-30-5p участвует в регуляторных процессах при наличии множественной миеломы [113], miR-30a рассматривается как потенциальный биомаркер для ее включения в лечебно-диагностическую панель при лечении аденокарциномы [17].

Ключевую роль miR-30 играет в фолликулогенезе, в частности, в процессе фолликулярной атрезии у гусей [109]. Особо следует отметить участие miR-30 в процессах лактации, выработки молока и развитии клеток молочной железы [55]. Так, предполагаемой мишенью действия miR-30a является рецептор пролактинина, участвующий в регуляции развития молочных желез [57]. Чрезмерная экспрессия miR-30b приводит к нарушению процессов лактации и задерживает инволюцию молочной железы [52].

По данным исследований, значительное снижение уровня экспрессии miR-30e-5p сдерживает пролиферацию и распространение клеток рака молочной железы [58, 80, 108], miR-30e-5p также участвует в дифференцировке адипоцитов и увеличении жирности молока [18]. Следует отметить, что жировые глобулы молока обогащены miR-30a [9].

У крупного рогатого скота аналогично показано, что bta-miR-30a-5p высоко экспрессируется как в лейкоцитарных клетках молока, так и в клетках-продуцентах казеиновых белков, причем в последних – сильнее [79], bta-miR-30a-5p обнаруживается в тканях молочных желез [39, 56].

Необходимо отметить роль miR-30 в наборе массы тела. Установлено, что нарушение регуляции miR-30a и miR-30d может привести к ожирению и диабету у человека [63], а также к развитию мышечных заболеваний [29]. Согласно имеющимся литературным данным, miR-30-5p играет ключевую роль в развитии мышечной ткани у крупного рогатого скота [66, 86]. Показано, что miR-30a-5p и miR-30e-5p подавляют дифференцировку мышечных клеток, а также регулируют альтернативный сплайсинг двух генов, связанных с развитием мышц [110].

MiR-30a-5p вовлечена в реакцию на стресс и развитие иммунного ответа, так, например, она высоко экспрессируется в сыворотке крови крупного рогатого скота голштинской породы, подверженного тепловому стрессу [114].

Заключение

Задача анализа нуклеотидных последовательностей продуктов рекомбинации между LINE BovB и BTLTR1 возникла из предположения о наличии в них функционально значимых мотивов в связи с высокой частотой их встречаемости в геноме крупного рогатого скота. В связи с существенным вкладом в эпигенетическую изменчивость микроРНК и имеющихся данных о механизмах формирования микроРНК на основании последовательностей мобильных генетических элементов, выполнен поиск консенсусных последовательностей в таких продуктах рекомбинации и оценки присутствия в них участков гомологии к микроРНК.

В общем, оценка наличия структурно-функциональных элементов в конструкциях вида RTE-BovV/BTLTR1/RTE-BovV, расположенных в 12 структурных генах (*kcne2, gart, tmem50b, il10rb, ifnar2, urbl, grikl1, uspl6, ltn1, cyur1, app, jam2*) участка в 13436028 пар нуклеотидов хромосомы 1 крупного рогатого скота позволила получить следующие результаты.

Конструкции вида RTE-BovV/BTLTR1/RTE-BovV имеют различную длину (от 399 до 3016 п. н.), но при этом сохраняется высокий процент гомологии между ними, минимум в 78,32%. Все указанные конструкции расположены в интронных областях исследуемых генов. Причем гены, несущие эту конструкцию (*kcne2, gart, tmem50b, il10rb, ifnar2, urbl, grikl1, uspl6, ltn1, cyur1, app, jam2*), образуют эволюционно-консервативный блок, присутствующий у крупного рогатого скота в хромосоме 1, в хромосоме 21 человека, в хромосоме 16 мыши, в хромосоме 4 опоссума (за исключением *cyur1*) и у кролика – в хромосоме 14.

Выделенная консенсусная последовательность в 266 п. н. (процент гомологии не ниже 88,72%) входит в LINE BovV (процент гомологии в 98,5%), а также включает 100 микроРНК 47 различных видов (представителей как царства животных, так и растений), в том числе одну микроРНК *rlcv-miR-rL1-5-5p*, принадлежащую резус лимфокриптовирусу. При этом 44 (44%) микроРНК относятся к семейству miR-30, в частности 21 микроРНК- *miR-30a-5p*, 13 микроРНК- *miR-30e-5p*, обнаруживаемые также и у крупного рогатого скота (*bta-miR-30a-5p* и *bta-miR-30e-5p*). Данное семейство miR-30 участвует в возникновении ряда различных заболеваний, в том числе онкологических и нервно-психических, в процессах лактации, в развитии мышечной ткани, а также вовлечено в реакцию на стресс и развитие иммунного ответа, в том числе и у крупного рогатого скота.

Кроме того, впервые показано, что в длинном концевом повторе эндогенного ретровируса, BTLTR1, видоспецифичного для крупного рогатого скота, присутствует фрагмент с высокой степенью гомологии, принадлежащий BovV, для которого широко известно его участие в горизонтальном переносе генетического материала.

Таким образом, обнаружено, что конструкции вида RTE-BovV/BTLTR1/RTE-BovV, локализованные в 12 структурных генах участка в 13436028 пар нуклеотидов хромосомы 1 крупного рогатого скота, несут важные регуляторные последовательности, влияющие на количество и качество сельскохозяйственной продукции у крупного рогатого скота. Это может объяснять их фиксацию в геноме и еще раз подтверждает вовлеченность мобильных генетических элементов в структурно-функциональную эволюцию геномов.

Библиографический список

1. Башкатов С.А., Нургалиева А.Х., Еникеева Р.Ф. и др. Перспективы разработки объективных индикаторов субъективного благополучия на основе данных психологического генетического анализа // Вестник ЮУрГУ. Сер.: Психология. 2016. Т. 9. № 4. С. 25–39.
2. Глазко В.И., Скобель О.И., Косовский Г.Ю., Глазко Т.Т. Доменная организация мобильных генетических элементов в 1-й хромосоме крупного рогатого скота. Сельскохозяйственная биология. 2017. Т. 52. № 4. С. 658–668.
3. Татарникова О.Г., Орлов М.А., Бобкова Н.В. Бета-амилоид и Тау-белок: структура, взаимодействие и прионоподобные свойства // Успехи биологической химии. 2015. Т. 55. С. 351–390.

4. *Adelson D. L., Raison J.M., Garber M., Edgar R.C.* Interspersed repeats in the horse (*Equus caballus*); spatial correlations highlight conserved chromosomal domains // *Animal Genetics*. 2010. Vol. 41 (Suppl. 2). P. 91–99.
5. *Adelson D.L., Raison J.M., Edgar R.C.* Characterization and distribution of retrotransposons and simple sequence repeats in the bovine genome // *PNAS*. 2009. Vol. 106 (31). P. 12855–12860.
6. *Adorno M., Sikandar S., Mitra S.S.* et al. Usp16 contributes to somatic stem cell defects in Down syndrome // *Nature*. 2013. Vol. 501 (7467). P. 380–384.
7. *Agrawal R., Tran U., Wessely O.* The miR-30 miRNA family regulates *Xenopus* pronephros development and targets the transcription factor *Xlim1/Lhx1* // *Development (Cambridge, England)*. 2009. Vol. 136 (23). P. 3927–3936.
8. *Almeida L.M., Silva I.T., Silva W.A. Jr.* et al. The contribution of transposable elements to *Bos taurus* gene structure // *Gene*. 2007. Vol. 390. P. 180–189.
9. *Alsaweed M., Hepworth A.R., Lefevre C.* et al. Human Milk MicroRNA and Total RNA Differ Depending on Milk Fractionation. *Journal of cellular biochemistry*. 2015. Vol. 116 (10). P. 2397–2407.
10. *Ambros V.* The functions of animal microRNAs // *Nature*. 2004. Vol. 431 (7006). P. 350–355.
11. *Baier S.R., Nguyen C., Xie F.* et al. MicroRNAs Are Absorbed in Biologically Meaningful Amounts from Nutritionally Relevant Doses of Cow Milk and Affect Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells, HEK-293 Kidney Cell Cultures, and Mouse Livers // *The Journal of Nutrition*. 2014. Vol. 144 (10). P. 1495–1500.
12. *Balderman J.A., Lee H.Y., Mahoney C.E.* et al. Bone Morphogenetic Protein-2 Decreases MicroRNA-30b and MicroRNA-30c to Promote Vascular Smooth Muscle Cell Calcification // *J. Am. Heart Assoc.* 2012. Vol. 1 (6). DOI: 10.1161/JAHA.112.003905.
13. *Bejerano G, Lowe C.B., Ahituv N., King B., Siepel A.* et al. A distal enhancer and an ultraconserved exon are derived from a novel retroposon // *Nature*. 2006. Vol. 441. P. 87–90.
14. *Bhattacharya S., Steele R., Shrivastava S.* et al. Serum miR-30e and miR-223 as Novel Noninvasive Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma // *The American Journal of Pathology*. 2016. Vol. 186 (2). P. 242–247.
15. *Cam H.P., Noma K., Ebina H., Levin H.L., Grewal S.I.* Host genome surveillance for retrotransposons by transposon-derived proteins // *Nature*. Vol. 451 (7177). P. 431–436.
16. *Carelli F.N., Hayakawa T., Go Y., Imai H., Warnefors M., Kaessmann H.* The life history of retrocopies illuminates the evolution of new mammalian genes. *Genome Research*. 2016. Vol. 26. (3). P. 301–314.
17. *Chan L.W., Wang F., Meng F.* et al. MiR-30 Family Potentially Targeting PI3K-SIAH2 Predicted Interaction Network Represents a Novel Putative Theranostic Panel in Non-small Cell Lung Cancer // *Frontiers in Genetics*. 2017. Vol. 8. DOI: 10.3389/fgene.2017.00008.
18. *Chen Z., Qiu H., Ma L.* et al. miR-30e-5p and miR-15a Synergistically Regulate Fatty Acid Metabolism in Goat Mammary Epithelial Cells via LRP6 and YAP1 // *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17 (11). DOI: 10.3390/ijms17111909.
19. *Chu J., Hong N.A., Masuda C.A.* et al. A mouse forward genetics screen identifies LISTERIN as an E3 ubiquitin ligase involved in neurodegeneration // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009. Vol. 106 (7). P. 2097–2103.

20. *Chuammitri P., Srikok S., Saipinta D., Boonyayatra S.* The effects of quercetin on microRNA and inflammatory gene expression in lipopolysaccharide-stimulated bovine neutrophils // *Veterinary World*. 2017. Vol. 10(4). P. 403–410.
21. *Cogswell J.P., Ward J., Taylor I.A.* et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways // *J. Alzheimers Dis*. 2008. Vol. 14. P. 27–41.
22. *Cong X., Lu C., Huang X.* et al. Increased expression of glycinamide ribonucleotide transformylase is associated with a poor prognosis in hepatocellular carcinoma, and it promotes liver cancer cell proliferation // *Hum Pathol*. 2014. Vol. 45 (7). P. 1370–1378.
23. *Correia C.N., Nalpas N.C., McLoughlin K.E.* et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers of infectious disease // *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00118.
24. *Costassa E.V., Fiorini M., Zanusso G.* et al. Characterization of Amyloid- β Deposits in Bovine Brains // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016. Vol. 51. P. 875–887.
25. *Cremonesi P., Capoferri R., Pisoni G.* et al. Response of the goat mammary gland to infection with *Staphylococcus aureus* revealed by gene expression profiling in milk somatic and white blood cells // *BMC Genomics*. 2012. Vol. 13. DOI: 10.1186/1471-2164-13-540.
26. *Cunningham S.A., Arrate M.P., Rodriguez J.M.* et al. A novel protein with homology to the junctional adhesion molecule. Characterization of leukocyte interactions // *J Biol Chem*. 2000. Vol. 275 (44). P. 34750–34756.
27. *Darcq E., Warnault V., Phamluong K.* et al. MicroRNA-30a-5p in the prefrontal cortex controls the transition from moderate to excessive alcohol consumption // *Molecular Psychiatry*. 2015. Vol. 20 (10). P. 1219–1231.
28. *Davis M.B., Dietz J., Standiford D.M., Emerson Jr. C.P.* Transposable element insertions respecify alternative exon splicing in three *Drosophila* myosin heavy chain mutants // *Genetics*. 1998. Vol. 150. P. 1105–1114.
29. *Eisenberg I., Eran A., Nishino I.* et al. Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007. Vol. 104 (43). P. 17016–17021.
30. *Flynt A.S., Lai E.C.* Biological principles of microRNA-mediated regulation: shared themes amid diversity // *Nature Reviews Genetics*. 2008. Vol. 9 (11). P. 831–842.
31. *Freese N.H., Norris D.C., Loraine A.E.* Integrated genome browser: visual analytics platform for genomics // *Bioinformatics*. 2016. Vol. 32 (14). P. 2089–2095.
32. *Fritz S., Capitan A., Djari A.* et al. Detection of Haplotypes Associated with Prenatal Death in Dairy Cattle and Identification of Deleterious Mutations in GART, SHBG and SLC37A2 // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0065550.
33. *Garofalo M., Croce C.M.* Role of microRNAs in maintaining cancer stem cells // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015. Vol. 81. P. 53–61.
34. *Glatzer S., Merten N.J., Dierks C.* et al. A Single Nucleotide Polymorphism within the Interferon Gamma Receptor 2 Gene Perfectly Coincides with Polledness in Holstein Cattle // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0067992.
35. *Hajjari M., Behmanesh M., Sadeghizadeh M., Zeinoddini M.* Junctional adhesion molecules 2 and 3 may potentially be involved in progression of gastric adenocarcinoma tumors // *Med Oncol*. 2013. Vol. 30 (1). DOI: 10.1007/s12032-012-0380-z.
36. *Hikami K., Ehara Y., Hasegawa M.* et al. Association of IL-10 receptor 2 (IL10RB) SNP with systemic sclerosis // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008. Vol. 373 (3). P. 403–407.

37. Hirata Y., Zai C.C., Souza R.P. et al. Association study of GRIK1 gene polymorphisms in schizophrenia: case-control and family-based studies // *Hum. Psychopharmacol Clin Exp.* 2012. Vol. 27. P. 345–351.
38. Huang C.W., Li Y.H., Hu S.Y. et al. Differential expression patterns of growth-related microRNAs in the skeletal muscle of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) // *J. ANIM. SCI.* 2012. Vol. 90. P. 4266–4279.
39. Ibeagha-Awemu E.M., Zhao X. Epigenetic marks: regulators of livestock phenotypes and conceivable sources of missing variation in livestock improvement programs // *Front.Genet.* 2015. Vol. 6. DOI: 10.3389/fgene.2015.00302.
40. Ioannidis J., Donadeu F.X. Changes in circulating microRNA levels can be identified as early as day 8 of pregnancy in cattle // *PLoS ONE.* 2017. Vol. 12 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0174892.
41. Javed A., Wagner S., McCracken J. et al. Targeted microRNA expression in dairy cattle directs production of β -lactoglobulin-free, high-casein milk // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2012. Vol. 109 (42). P. 16811–16816.
42. Jiang Q., Wang Y., Hao Y., Juan L. et al. miR2Disease: a manually curated database for microRNA deregulation in human disease // *Nucleic Acids Research.* 2009. Vol. 37 (Database issue). DOI: 10.1093/nar/gkn714.
43. Jin W., Grant J.R., Stothard P. et al. Characterization of bovine miRNAs by sequencing and bioinformatics analysis // *BMC Molecular Biology.* 2009. Vol. 10. DOI: 10.1186/1471-2199-10-90.
44. Jing L., Hou Y., Wu H. et al. Transcriptome analysis of mRNA and miRNA in skeletal muscle indicates an important network for differential Residual Feed Intake in pigs // *Scientific Reports.* 2015. Vol. 5. DOI: 10.1038/srep11953.
45. Jurka J. RTE non-ltr retrotransposons from sea urchin // *Repbase Reports.* 2009. Vol. 9 (2). P. 507–507.
46. Khondoker M., Newhouse S., Westman E. et al. AddNeuroMed consortium; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Linking Genetics of Brain Changes to Alzheimer's Disease: Sparse Whole Genome Association Scan of Regional MRI Volumes in the ADNI and AddNeuroMed Cohorts // *J. Alzheimers. Dis.* 2015. Vol. 45 (3). P. 851–864.
47. Kohany O., Gentles A.J., Hankus L., Jurka J. Annotation, submission and screening of repetitive elements in Repbase: RepbaseSubmitter and Censor // *BMC. Bioinformatics.* 2006. Vol. 7. DOI: 10.1186/1471-2105-7-474.
48. Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data // *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42 (Database issue). DOI: 10.1093/nar/gkt1181.
49. Krull M., Petrusma M., Makalowski W., Brosius J., Schmitz J. Functional persistence of exonized mammalian-wide interspersed repeat elements (MIRs) // *Genome Research.* 2007. Vol. 17 (8). P. 1139–1145.
50. Kuwahara N., Kitazawa R., Fujiishi K. et al. Gastric adenocarcinoma arising in gastritis cystica profunda presenting with selective loss of KCNE2 expression // *World Journal of Gastroenterology.* 2013. Vol. 19 (8). P. 1314–1317.
51. Lai C.-Y., Wu Y.-T., Yu S.-L. et al. Modulated expression of human peripheral blood microRNAs from infancy to adulthood and its role in aging // *Aging Cell.* 2014. Vol. 13 (4). P. 679–689.
52. Le Guillou S., Sdassi N., Laubier J. et al. Overexpression of miR-30b in the Developing Mouse Mammary Gland Causes a Lactation Defect and Delays Involution // *PLoS One.* 2012. Vol. 7 (9). DOI: 10.1080/15476286.2015.1017212.

53. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* // *Cell*. 1993. Vol. 75. (5). P. 843–854.

54. Le-Niculescu H., Patel S.D., Bhat M. et al. Convergent Functional Genomics of Genome-Wide Association Data for Bipolar Disorder: Comprehensive Identification of Candidate Genes, Pathways and Mechanisms // *Am J Med Genet: Part B*. 2009. Vol. 150B. P. 155–181.

55. Li R., Beaudoin F., Ammah A.A. et al. Deep sequencing shows microRNA involvement in bovine mammary gland adaptation to diets supplemented with linseed oil or safflower oil // *BMC Genomics*. 2015. Vol. 16. DOI: 10.1186/s12864-015-1965-7.

56. Li R., Dudemaine P-L., Zhao X. et al. Comparative Analysis of the miRNome of Bovine Milk Fat, Whey and Cells // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0154129.

57. Li Z., Liu H., Jin X. et al. Expression profiles of microRNAs from lactating and non-lactating bovine mammary glands and identification of miRNA related to lactation // *BMC Genomics*. 2012. Vol. 13. DOI: 10.1186/1471-2164-13-731.

58. Liu K., Xie F., Gao A. et al. SOX2 regulates multiple malignant processes of breast cancer development through the SOX2/miR-181a-5p, miR-30e-5p/TUSC3 axis // *Molecular Cancer*. 2017. Vol. 16. DOI: 10.1186/s12943-017-0632-9.

59. Lodish H.F., Zhou B., Liu G., Chen C.-Z. Micromanagement of the immune system by microRNAs // *Nature Reviews Immunology*. 2008. Vol. 8 (2). P. 120–130.

60. Maes O.C., Chertkow H.M., Wang E., Schipper H.M. MicroRNA: Implications for Alzheimer Disease and other Human CNS Disorders // *Current Genomics*. 2009. Vol. 10 (3). P. 154–168.

61. Mager D.L., Hunter D.G., Schertzer M., Freeman J.D. Endogenous retroviruses provide the primary polyadenization signal for two human genes (HHLA2 and HHLA3) // *Genomics*. 1999. Vol. 59. P. 255–263.

62. Malvisi M., Palazzo F., Morandi N. et al. Responses of bovine innate immunity to mycobacterium avium subsp. paratuberculosis infection revealed by changes in gene expression and levels of microRNA // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11 (10). DOI: 10.1371/journal.pone.0164461.

63. McLean C.S., Mielke C., Cordova J.M. et al. Gene and micro-RNA expression responses to exercise; relationship with insulin sensitivity // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10 (5). DOI: 10.1371/journal.pone.0127089.

64. McLoughlin K.E., Nalpas N.C., Rue-Albrecht K. et al. RNA-seq transcriptional profiling of peripheral blood leukocytes from cattle infected with mycobacterium bovis // *Frontiers in Immunology*. 2014. Vol. 5. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00396.

65. Mellios N., Huang H.-S., Grigorenko A. et al. A set of differentially expressed miRNAs, including miR-30a-5p, act as post-transcriptional inhibitors of BDNF in prefrontal cortex // *Human Molecular Genetics*. 2008. Vol. 17 (19). P. 3030–3042.

66. Muroya S., Taniguchi M., Shibata M. et al. Profiling of differentially expressed microRNA and the bioinformatic target gene analyses in bovine fast-and slow-type muscles by massively parallel sequencing // *J. Anim. Sci*. 2013. Vol. 91. P. 90–103.

67. Nekrutenko A., Li W.H. Transposable elements are found in a large number of human protein-coding genes // *Trends Genet*. 2001. Vol. 17. P. 619–621.

68. Nielsen J.B., Bentzen B.H., Olesen M.S. et al. Gain-of-function mutations in potassium channel subunit KCNE2 associated with early-onset lone atrial fibrillation // *Biomark Med*. 2014. Vol. 8 (4). P. 557–570.

69. *Ogata H, Audic S, Abergel C, Fournier P-E, Claverie J-M.* Protein coding palindromes are a unique but recurrent feature in *Rickettsia* // *Genome Research*. 2002. Vol. 12. (5). P. 808–816.
70. *Pan W, Zhong Y, Cheng C.* et al. MiR-30-Regulated Autophagy Mediates Angiotensin II-Induced Myocardial Hypertrophy // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8 (1). DOI: 10.1371/journal.pone.0053950.
71. *Perkins D.O., Jeffries C.D., Jarskog L.F.* et al. microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Genome Biology*. 2007. Vol. 8 (2). DOI: 10.1186/gb-2007-8-2-r27.
72. *Piriyapongsa J., Jordan I.K.* A Family of Human MicroRNA Genes from Miniature Inverted-Repeat Transposable Elements // *PLoS ONE*. 2007. Vol. 2 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0000203.
73. *Pu Q., Huang Y., Lu Y.* et al. Tissue-specific and plasma microRNA profiles could be promising biomarkers of histological classification and TNM stage in non-small cell lung cancer // *Thoracic Cancer*. 2016. Vol. 7 (3). P. 348–354.
74. *Qin S., Jin P., Zhou X., Chen L., Ma F.* The role of transposable elements in the origin and evolution of microRNAs in human // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0131365.
75. *Raszek M.M., Guan L.L., Plastow G.S.* Use of genomic tools to improve cattle health in the context of infectious diseases // *Frontiers in Genetics*. 2016. Vol. 7. DOI: 10.3389/fgene.2016.00030.
76. *Roberts J.T., Cardin S.E., Borchert G.M.* Burgeoning evidence indicates that microRNAs were initially formed from transposable element sequences // *Mobile Genetic Elements*. 2014. Vol. 4. DOI: 0.4161/MGE.29255.
77. *Romao J.M., Jin W., He M.* et al. MicroRNAs in bovine adipogenesis: genomic context, expression and function // *BMC Genomics*. 2014. Vol. 15. DOI: 10.1186/1471-2164-15-137.
78. *Salilew-Wondim D., Ahmad I., Gebremedhn S.* et al. The expression pattern of microRNAs in granulosa cells of subordinate and dominant follicles during the early luteal phase of the bovine estrous cycle // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0106795.
79. *Schanzenbach C.I., Kirchner B., Ulbrich S.E., Pfaffl M.W.* Can milk cell or skim milk miRNAs be used as biomarkers for early pregnancy detection in cattle? // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0172220.
80. *Schwarzenbacher D., Balic M., Pichler M.* The role of microRNAs in breast cancer stem cells // *Int J Mol Sci*. 2013. Vol. 14. P. 14712–14723.
81. *Shouval D.S., Biswas A., Goettel J.A.* et al. Interleukin-10 Receptor Signaling in Innate Immune Cells Regulates Mucosal Immune Tolerance and Anti-Inflammatory Macrophage Function // *Immunity*. 2014. Vol. 40 (5). P. 706–719.
82. *Smalheiser N.R., Torvik V.I.* Mammalian microRNAs derived from genomic repeats // *Trends in Genetics*. 2005. Vol. 21. P. 322–326.
83. *Stadler B.M., Ruohola-Baker H.* Small RNAs: keeping stem cells in line // *Cell*. 2008. Vol. 132 (4). P. 563–566.
84. *Stowe H.M., Calcaterra S.M., Dimmick M.A.* et al. The bull sperm microRNAome and the effect of fescue toxicosis on sperm microRNA expression // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9 (12). DOI: 10.1371/journal.pone.0113163.
85. *Sugiura N., Hagiwara H., Hirose S.* Molecular cloning of porcine soluble angiotensin-binding protein // *J. Biol. Chem*. 1992. Vol. 267. P. 18067–18072.

86. Sun J., Li M., Li Z. et al. Identification and profiling of conserved and novel microRNAs from Chinese Qinchuan bovine longissimus thoracis // BMC Genomics. 2013. Vol. 14. DOI: 10.1186/1471-2164-14-42.
87. Tanaka S., Hattori N., Ishikawa N. et al. Interferon (alpha, beta and omega) receptor 2 is a prognostic biomarker for lung cancer // Pathobiology. 2012. Vol. 79 (1). P. 24–33.
88. Tripurani S.K., Lee K-B., Wee G. et al. MicroRNA-196a regulates bovine newborn ovary homeobox gene (NOBOX) expression during early embryogenesis // BMC Developmental Biology. 2011. Vol. 11. DOI: 10.1186/1471-213X-11-25.
89. Tscherner A., Gilchrist G., Smith N. et al. MicroRNA-34 family expression in bovine gametes and preimplantation embryos // Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E. 2014. Vol. 12. DOI: 10.1186/1477-7827-12-85.
90. URL: <http://genedoc.software.informer.com/2.7/>
91. URL: <http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>
92. URL: http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_matcher/nucleotide.html
93. Van Cleve S.N., Cohen W.I. Part I: Clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years // J. Pediatr. Health Care. 2006. Vol. 20. P. 47–54.
94. Van Cleve S.N., Cannon S., Cohen W.I. Part II: Clinical practice guidelines for adolescents and young adults with down syndrome: 12 to 21 Years // J. Pediatr. Health Care. 2006. Vol. 20. P. 198–205.
95. Varagona M.J., Purugganan M., Wessler S.R. Alternative splicing induced by insertion of retrotransposon into the maize waxy gene // Plant Cell. 1992. Vol. 4. P. 811–820.
96. Walz N., Christalla T., Tessmer U., Grundhoff A. A Global Analysis of Evolutionary Conservation among Known and Predicted Gammaherpesvirus MicroRNAs // Journal of Virology. 2010. Vol. 84 (2). P. 716–728.
97. Wang D., Liang G., Wang B. et al. Systematic microRNAome profiling reveals the roles of microRNAs in milk protein metabolism and quality: insights on low-quality forage utilization // Scientific Reports. 2016. Vol. 6. DOI: 10.1038/srep21194.
98. Wang N., Zhou Y., Jiang L. et al. Urinary MicroRNA-10a and MicroRNA-30d Serve as Novel, Sensitive and Specific Biomarkers for Kidney Injury // PLoS ONE. 2012. Vol. 7 (12). DOI: 10.1371/journal.pone.0051140.
99. Wang, Y., Chen J., Lin Z. et al. Role of deregulated microRNAs in non-small cell lung cancer progression using fresh-frozen and formalin-fixed, paraffin-embedded samples // Oncology Letters. 2016. Vol. 11 (1). P. 801–808.
100. Weber C., Fraemohs L., Dejana E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation // Nat Rev Immunol. 2007. Vol. 7 (6). P. 467–677.
101. Weber M., Baker M. B., Patel R. S. et al. MicroRNA Expression Profile in CAD Patients and the Impact of ACEI/ARB // Cardiology Research and Practice. 2011. DOI: 10.4061/2011/532915.
102. Wei C., Li L., Gupta S. NF-B-mediated miR-30b regulation in cardiomyocytes cell death by targeting Bcl-2 // Mol. Cell. Biochem. 2014. Vol. 387. P. 135–141.
103. Wessely O., Agrawal R., Tran U. MicroRNAs in Kidney Development: Lessons from the Frog // RNA biology. 2010. Vol. 7 (3). P. 296–299.
104. Wilcock D.M., Griffin W.S.T. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis // Journal of Neuroinflammation. 2013. Vol. 10. DOI: 10.1186/1742-2094-10-84.
105. Wolf T., Baier S.R., Zemleni J. The intestinal transport of bovine milk exosomes is mediated by endocytosis in human colon carcinoma Caco-2 cells and rat small

intestinal IEC-6 Cells // The Journal of Nutrition. 2015. Vol. 145 (10). P. 2201–2206.

106. Xu Y., Li F., Zhang B. et al. MicroRNAs and target site screening reveals a pre-microRNA-30e variant associated with schizophrenia // Schizophr. Res. 2010. Vol. 119 (1–3). P. 219–227.

107. Yoo K.H., Kim S.K., Chung J-H., Chang S-G. Association of IL10, IL10RA, and IL10RB Polymorphisms with Benign Prostate Hyperplasia in Korean Population // Journal of Korean Medical Science. 2011. Vol. 26 (5). P. 659–664.

108. Yu F., Deng H., Yao H. et al. Mir-30 reduction maintains self-renewal and inhibits apoptosis in breast tumor-initiating cells // Oncogene. 2010. Vol. 29. P. 4194–4204.

109. Yu J., He K., Ren T. et al. High-throughput sequencing reveals differential expression of miRNAs in prehierarchical follicles of laying and brooding geese. Physiological Genomics. 2016. Vol. 48 (7). P. 455–463.

110. Zhang B.-W., Cai H.-F., Wei X.-F. et al. miR-30-5p Regulates Muscle Differentiation and Alternative Splicing of Muscle-Related Genes by Targeting MBNL // International Journal of Molecular Sciences. 2016. Vol. 17 (2). DOI: 10.3390/ijms17020182.

111. Zhang Z., Yang H., Wang H. The Histone H2A Deubiquitinase USP16 Interacts with HERC2 and Fine-tunes Cellular Response to DNA Damage // The Journal of Biological Chemistry. 2014. Vol. 289 (47). P. 32883–32894.

112. Zhao H., Yu H., Martin T.A. et al. Effect of junctional adhesion molecule-2 expression on cell growth, invasion and migration in human colorectal cancer. International Journal of Oncology. 2016. Vol. 48 (3). P. 929–936.

113. Zhao J.-J., Carrasco R.D. Crosstalk between microRNA-30a/b/c/d/e-5p and the canonical Wnt pathway: Implications for Multiple Myeloma therapy // Cancer Research. 2014. Vol. 74 (19). P. 5351–5358.

114. Zheng Y., Chen K., Zheng X. et al. Identification and bioinformatics analysis of microRNAs associated with stress and immune response in serum of heat-stressed and normal Holstein cows // Cell Stress and Chaperones. 2014. Vol. 19. P. 973–981.

RECOMBINATIONS AMONG MOBILE GENETIC ELEMENTS AS A SOURCE OF microRNA

O.I. SKOBEL¹, V.I. GLAZKO^{1,2}, G.YU. KOSOVSKY³, T.T. GLAZKO^{1,2}

⁽¹⁾ Center of Experimental Embryology and Reproductive Biotechnologies;

⁽²⁾ Russian Timiryazev State Agrarian University;

⁽³⁾ Research Institute of Fur Farming and Rabbit Breeding named after V.A. Afanasyev)

The study of conservative and variable genome domains of mobile genetic elements can contribute to solving the main tasks of managing and controlling farm animal genetic resources. However, the characteristics of domain distribution and possible domain functions have not been studied fully yet.

The paper shows for the first time that such clusters as RTE-BovB/BTLTR1/RTE-BovB localized in 12 structural genes (kcne2, gart, tmem50b, il10rb, ifnar2, urb1, grikl, usp16, ltn1, cyr1, app, jam2) in nucleotide sequence of 13436028 nucleotides of bovine chromosome 1 include important regulatory elements. These elements are 100 microRNAs, 44 of which belong to the mir-30

family and may influence the quality and quantity of farm products. This fact can explain the genome fixation of the studied clusters.

It has turned out that genes with studied clusters form an evolutionary-conserved block, which can be found in bovine chromosome 1, human chromosome 21, mouse chromosome 16, opossum chromosome 4 (excluded *cypr1*) and rabbit chromosome 14. Consequently, such a block can have selection significance.

The authors have also shown for the first time that bovine-specific endogenous retrovirus of a long terminal repeat, *BTLR1*, contains a fragment with a high degree of homology belonging to *BovB*, which is well known for its participating in a horizontal gene transfer.

Thus, it has been repeatedly proved that mobile genetic elements are involved in the structural and functional genome evolution.

Key words: cattle, mobile genetic elements, retrotransposones, genomic landscape, microRNA, endogenous retrovirus.

References

1. *Bashkatov S.A., Nurgaliyeva A.Kh., Yenikeyeva R.F.* i dr. Perspektivy razrabotki obektivnykh indikatorov subektivnogo blagopoluchiya na osnove dannyykh psikhologo-geneticheskogo analiza [Prospects for the development of objective indicators of a subjective well-being on the basis of data from a psychological and genetic analysis] // Vestnik YUUrGU. Ser.: «Psikhologiya». 2016. Vol. 9. No. 4. P. 25–39.

2. *Glazko V.I., Skobel O.I., Kosovskiy G.Yu., Glazko T.T.* Domennaya organizatsiya mobil'nykh geneticheskikh elementov v 1-y khromosome krupnogo rogatogo skota [Domain distribution of mobile genetic elements in bovine chromosome] // Selskokhozyaystvennaya biologiya. 2017. Vol. 52. No. 4. P. 658–668.

3. *Tatarnikova O.G., Orlov M.A., Bobkova N.V.* Beta-amiloid i Tau-belok: struktura, vzaimodeystviye i prionopodobnyye svoystva [Beta-Amyloid and Tau protein: structure, interaction, and prion-like properties] // Uspekhi biologicheskoy khimii. 2015. Vol. 55. P. 351–390.

4. *Adelson D. L., Raison J.M., Garber M., Edgar R.C.* Interspersed repeats in the horse (*Equus caballus*); spatial correlations highlight conserved chromosomal domains // Animal Genetics. 2010. Vol. 41 (Suppl. 2). P. 91–99.

5. *Adelson D.L., Raison J.M., Edgar R.C.* Characterization and distribution of retrotransposons and simple sequence repeats in the bovine genome // PNAS. 2009. Vol. 106 (31). P. 12855–12860.

6. *Adorno M., Sikandar S., Mitra S.S.* et al. Usp16 contributes to somatic stem cell defects in Down syndrome // Nature. 2013. Vol. 501 (7467). P. 380–384.

7. *Agrawal R., Tran U., Wessely O.* The miR-30 miRNA family regulates *Xenopus* pronephros development and targets the transcription factor *Xlim1/Lhx1* // Development (Cambridge, England). 2009. Vol. 136 (23). P. 3927–3936.

8. *Almeida L.M., Silva I.T., Silva W.A. Jr.* et al. The contribution of transposable elements to *Bos taurus* gene structure // Gene. 2007. Vol. 390. P. 180–189.

9. *Alsaweed M., Hepworth A.R., Lefevre C.* et al. Human Milk MicroRNA and Total RNA Differ Depending on Milk Fractionation. Journal of cellular biochemistry. 2015. Vol. 116 (10). P. 2397–2407.

10. *Ambros V.* The functions of animal microRNAs // Nature. 2004. Vol. 431 (7006). P. 350–355.

11. *Baier S.R., Nguyen C., Xie F.* et al. MicroRNAs Are Absorbed in Biologically Meaningful Amounts from Nutritionally Relevant Doses of Cow Milk and Affect Gene

Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells, HEK-293 Kidney Cell Cultures, and Mouse Livers // *The Journal of Nutrition*. 2014. Vol. 144 (10). P. 1495–1500.

12. *Balderman J.A., Lee H.Y., Mahoney C.E.* et al. Bone Morphogenetic Protein-2 Decreases MicroRNA-30b and MicroRNA-30c to Promote Vascular Smooth Muscle Cell Calcification // *J. Am. Heart Assoc.* 2012. Vol. 1 (6). DOI: 10.1161/JAHA.112.003905.

13. *Bejerano G, Lowe C.B., Ahituv N., King B., Siepel A.* et al. A distal enhancer and an ultraconserved exon are derived from a novel retroposon // *Nature*. 2006. Vol. 441. P. 87–90.

14. *Bhattacharya S., Steele R., Shrivastava S.* et al. Serum miR-30e and miR-223 as Novel Noninvasive Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma // *The American Journal of Pathology*. 2016. Vol. 186 (2). P. 242–247.

15. *Cam H.P., Noma K., Ebina H., Levin H.L., Grewal S.I.* Host genome surveillance for retrotransposons by transposon-derived proteins // *Nature*. Vol. 451 (7177). P. 431–436.

16. *Carelli F.N., Hayakawa T., Go Y., Imai H., Warnefors M., Kaessmann H.* The life history of retrocopies illuminates the evolution of new mammalian genes. *Genome Research*. 2016. Vol. 26. (3). P. 301–314.

17. *Chan L.W., Wang F., Meng F.* et al. MiR-30 Family Potentially Targeting PI3K-SIAH2 Predicted Interaction Network Represents a Novel Putative Theranostic Panel in Non-small Cell Lung Cancer // *Frontiers in Genetics*. 2017. Vol. 8. DOI: 10.3389/fgene.2017.00008.

18. *Chen Z., Qiu H., Ma L.* et al. miR-30e-5p and miR-15a Synergistically Regulate Fatty Acid Metabolism in Goat Mammary Epithelial Cells via LRP6 and YAP1 // *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17 (11). DOI: 10.3390/ijms17111909.

19. *Chu J., Hong N.A., Masuda C.A.* et al. A mouse forward genetics screen identifies LISTERIN as an E3 ubiquitin ligase involved in neurodegeneration // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009. Vol. 106 (7). P. 2097–2103.

20. *Chuammitri P., Srikok S., Saipinta D., Boonyayatra S.* The effects of quercetin on microRNA and inflammatory gene expression in lipopolysaccharide-stimulated bovine neutrophils // *Veterinary World*. 2017. Vol. 10(4). P. 403–410.

21. *Cogswell J.P., Ward J., Taylor I.A.* et al. Identification of miRNA changes in Alzheimer's disease brain and CSF yields putative biomarkers and insights into disease pathways // *J. Alzheimers Dis*. 2008. Vol. 14. P. 27–41.

22. *Cong X., Lu C., Huang X.* et al. Increased expression of glycinamide ribonucleotide transformylase is associated with a poor prognosis in hepatocellular carcinoma, and it promotes liver cancer cell proliferation // *Hum Pathol*. 2014. Vol. 45 (7). P. 1370–1378.

23. *Correia C.N., Nalpas N.C., McLoughlin K.E.* et al. Circulating microRNAs as potential biomarkers of infectious disease // *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00118.

24. *Costassa E.V., Fiorini M., Zanusso G.* et al. Characterization of Amyloid- β Deposits in Bovine Brains // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016. Vol. 51. P. 875–887.

25. *Cremonesi P, Capoferri R, Pisoni G.* et al. Response of the goat mammary gland to infection with *Staphylococcus aureus* revealed by gene expression profiling in milk somatic and white blood cells // *BMC Genomics*. 2012. Vol. 13. DOI: 10.1186/1471-2164-13-540.

26. *Cunningham S.A., Arrate M.P., Rodriguez J.M.* et al. A novel protein with homology to the junctional adhesion molecule. Characterization of leukocyte interactions // *J Biol Chem*. 2000. Vol. 275 (44). P. 34750–34756.

27. *Darcq E., Warnault V., Phamluong K. et al.* MicroRNA-30a-5p in the prefrontal cortex controls the transition from moderate to excessive alcohol consumption // *Molecular Psychiatry*. 2015. Vol. 20 (10). P. 1219–1231.
28. *Davis M.B., Dietz J., Standiford D.M., Emerson Jr. C.P.* Transposable element insertions respecify alternative exon splicing in three *Drosophila* myosin heavy chain mutants // *Genetics*. 1998. Vol. 150. P. 1105–1114.
29. *Eisenberg I., Eran A., Nishino I. et al.* Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007. Vol. 104 (43). P. 17016–17021.
30. *Flynt A.S., Lai E.C.* Biological principles of microRNA-mediated regulation: shared themes amid diversity // *Nature Reviews Genetics*. 2008. Vol. 9 (11.0 P. 831–842.
31. *Freese N.H., Norris D.C., Loraine A.E.* Integrated genome browser: visual analytics platform for genomics // *Bioinformatics*. 2016. Vol. 32 (14). P. 2089–2095.
32. *Fritz S., Capitan A., Djari A. et al.* Detection of Haplotypes Associated with Prenatal Death in Dairy Cattle and Identification of Deleterious Mutations in GART, SHBG and SLC37A2 // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0065550.
33. *Garofalo M., Croce C.M.* Role of microRNAs in maintaining cancer stem cells // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015. Vol. 81. P. 53–61.
34. *Glatzer S., Merten N.J., Dierks C. et al.* A Single Nucleotide Polymorphism within the Interferon Gamma Receptor 2 Gene Perfectly Coincides with Polledness in Holstein Cattle // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0067992.
35. *Hajjari M., Behmanesh M., Sadeghizadeh M., Zeinoddini M.* Junctional adhesion molecules 2 and 3 may potentially be involved in progression of gastric adenocarcinoma tumors // *Med Oncol*. 2013. Vol. 30 (1). DOI: 10.1007/s12032-012-0380-z.
36. *Hikami K., Ehara Y., Hasegawa M. et al.* Association of IL-10 receptor 2 (IL-10RB) SNP with systemic sclerosis // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2008. Vol. 373 (3). P. 403–407.
37. *Hirata Y., Zai C.C., Souza R.P. et al.* Association study of GRIK1 gene polymorphisms in schizophrenia: case–control and family-based studies // *Hum. Psychopharmacol Clin Exp*. 2012. Vol. 27. P. 345–351.
38. *Huang C.W., Li Y.H., Hu S.Y. et al.* Differential expression patterns of growth-related microRNAs in the skeletal muscle of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) // *J. ANIM. SCI*. 2012. Vol. 90. P. 4266–4279.
39. *Ibeagha-Awemu E.M., Zhao X.* Epigenetic marks: regulators of livestock phenotypes and conceivable sources of missing variation in livestock improvement programs // *Front.Genet*. 2015. Vol. 6. DOI: 10.3389/fgene.2015.00302.
40. *Ioannidis J., Donadeu F.X.* Changes in circulating microRNA levels can be identified as early as day 8 of pregnancy in cattle // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0174892.
41. *Jabed A., Wagner S., McCracken J. et al.* Targeted microRNA expression in dairy cattle directs production of β -lactoglobulin-free, high-casein milk // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012. Vol. 109 (42). P. 16811–16816.
42. *Jiang Q., Wang Y., Hao Y., Juan L. et al.* miR2Disease: a manually curated database for microRNA deregulation in human disease // *Nucleic Acids Research*. 2009. Vol. 37 (Database issue). DOI: 10.1093/nar/gkn714.
43. *Jin W., Grant J.R., Stothard P. et al.* Characterization of bovine miRNAs by sequencing and bioinformatics analysis // *BMC Molecular Biology*. 2009. Vol. 10. DOI: 10.1186/1471-2199-10-90.

44. *Jing L., Hou Y., Wu H. et al.* Transcriptome analysis of mRNA and miRNA in skeletal muscle indicates an important network for differential Residual Feed Intake in pigs // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. DOI: 10.1038/srep11953.
45. *Jurka J.* RTE non-ltr retrotransposons from sea urchin // *Repbse Reports*. 2009. Vol. 9 (2). P. 507–507.
46. *Khondoker M., Newhouse S., Westman E. et al.* AddNeuroMed consortium; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Linking Genetics of Brain Changes to Alzheimer's Disease: Sparse Whole Genome Association Scan of Regional MRI Volumes in the ADNI and AddNeuroMed Cohorts // *J. Alzheimers. Dis.* 2015. Vol. 45 (3). P. 851–864.
47. *Kohany O., Gentles A.J., Hankus L., Jurka J.* Annotation, submission and screening of repetitive elements in Repbase: RepbaseSubmitter and Censor // *BMC. Bioinformatics*. 2006. Vol. 7. DOI: 10.1186/1471-2105-7-474.
48. *Kozomara A., Griffiths-Jones S.* miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data // *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42 (Database issue). DOI: 10.1093/nar/gkt1181.
49. *Krull M., Petrusma M., Makalowski W., Brosius J., Schmitz J.* Functional persistence of exonized mammalian-wide interspersed repeat elements (MIRs) // *Genome Research*. 2007. Vol. 17 (8). P. 1139–1145.
50. *Kuwahara N., Kitazawa R., Fujiishi K. et al.* Gastric adenocarcinoma arising in gastritis cystica profunda presenting with selective loss of KCNE2 expression // *World Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol. 19 (8). P. 1314–1317.
51. *Lai C.-Y., Wu Y.-T., Yu S.-L. et al.* Modulated expression of human peripheral blood microRNAs from infancy to adulthood and its role in aging // *Aging Cell*. 2014. Vol. 13 (4). P. 679–689.
52. *Le Guillou S., Sdassi N., Laubier J. et al.* Overexpression of miR-30b in the Developing Mouse Mammary Gland Causes a Lactation Defect and Delays Involution // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (9). DOI: 10.1080/15476286.2015.1017212.
53. *Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V.* The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* // *Cell*. 1993. Vol. 75 (5). P. 843–854.
54. *Le-Niculescu H., Patel S.D., Bhat M. et al.* Convergent Functional Genomics of Genome-Wide Association Data for Bipolar Disorder: Comprehensive Identification of Candidate Genes, Pathways and Mechanisms // *Am J Med Genet: Part B*. 2009. Vol. 150B. P. 155–181.
55. *Li R., Beaudoin F., Ammah A.A. et al.* Deep sequencing shows microRNA involvement in bovine mammary gland adaptation to diets supplemented with linseed oil or safflower oil // *BMC Genomics*. 2015. Vol. 16. DOI: 10.1186/s12864-015-1965-7.
56. *Li R., Dudemaine P.-L., Zhao X. et al.* Comparative Analysis of the miRNome of Bovine Milk Fat, Whey and Cells // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0154129.
57. *Li Z., Liu H., Jin X. et al.* Expression profiles of microRNAs from lactating and non-lactating bovine mammary glands and identification of miRNA related to lactation // *BMC Genomics*. 2012. Vol. 13. DOI: 10.1186/1471-2164-13-731.
58. *Liu K., Xie F., Gao A. et al.* SOX2 regulates multiple malignant processes of breast cancer development through the SOX2/miR-181a-5p, miR-30e-5p/TUSC3 axis // *Molecular Cancer*. 2017. Vol. 16. DOI: 10.1186/s12943-017-0632-9.
59. *Lodish H.F., Zhou B., Liu G., Chen C.-Z.* Micromanagement of the immune system by microRNAs // *Nature Reviews Immunology*. 2008. Vol. 8 (2). P. 120–130.

60. *Maes O.C., Chertkow H.M., Wang E., Schipper H.M.* MicroRNA: Implications for Alzheimer Disease and other Human CNS Disorders // *Current Genomics*. 2009. Vol. 10 (3). P. 154–168.
61. *Mager D.L., Hunter D.G., Schertzer M., Freeman J.D.* Endogenous retroviruses provide the primary polyadenization signal for two human genes (HHLA2 and HHLA3) // *Genomics*. 1999. Vol. 59. P. 255–263.
62. *Malvisi M., Palazzo F., Morandi N.* et al. Responses of bovine innate immunity to mycobacterium avium subsp. paratuberculosis infection revealed by changes in gene expression and levels of microRNA // *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11 (10). DOI: 10.1371/journal.pone.0164461.
63. *McLean C.S., Mielke C., Cordova J.M.* et al. Gene and micro- RNA expression responses to exercise; relationship with insulin sensitivity // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10 (5). DOI: 10.1371/journal.pone.0127089.
64. *McLoughlin K.E., Nalpas N.C., Rue-Albrecht K.* et al. RNA-seq transcriptional profiling of peripheral blood leukocytes from cattle infected with mycobacterium bovis // *Frontiers in Immunology*. 2014. Vol. 5. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00396.
65. *Mellios N., Huang H.-S., Grigorenko A.* et al. A set of differentially expressed miRNAs, including miR-30a-5p, act as post-transcriptional inhibitors of BDNF in prefrontal cortex // *Human Molecular Genetics*. 2008. Vol. 17 (19). P. 3030–3042.
66. *Muroya S., Taniguchi M., Shibata M.* et al. Profiling of differentially expressed microRNA and the bioinformatic target gene analyses in bovine fast-and slow-type muscles by massively parallel sequencing // *J. Anim. Sci.* 2013. Vol. 91. P. 90–103.
67. *Nekrutenko A., Li W.H.* Transposable elements are found in a large number of human protein-coding genes // *Trends Genet.* 2001. Vol. 17. P. 619–621.
68. *Nielsen J.B., Bentzen B.H., Olesen M.S.* et al. Gain-of-function mutations in potassium channel subunit KCNE2 associated with early-onset lone atrial fibrillation // *Biomark Med.* 2014. Vol. 8 (4). P. 557–570.
69. *Ogata H, Audic S, Abergel C, Fournier P-E, Claverie J-M.* Protein coding palindromes are a unique but recurrent feature in Rickettsia // *Genome Research*. 2002. Vol. 12. (5). P. 808–816.
70. *Pan W., Zhong Y., Cheng C.* et al. MiR-30-Regulated Autophagy Mediates Angiotensin II-Induced Myocardial Hypertrophy // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8 (1). DOI: 10.1371/journal.pone.0053950.
71. *Perkins D.O., Jeffries C.D., Jarskog L.F.* et al. microRNA expression in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia and schizoaffective disorder // *Genome Biology*. 2007. Vol. 8 (2). DOI: 10.1186/gb-2007-8-2-r27.
72. *Piriyapongsa J., Jordan I.K.* A Family of Human MicroRNA Genes from Miniature Inverted-Repeat Transposable Elements // *PLoS ONE*. 2007. Vol. 2 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0000203.
73. *Pu Q., Huang Y., Lu Y.* et al. Tissue-specific and plasma microRNA profiles could be promising biomarkers of histological classification and TNM stage in non-small cell lung cancer // *Thoracic Cancer*. 2016. Vol. 7 (3). P. 348–354.
74. *Qin S., Jin P., Zhou X., Chen L., Ma F.* The role of transposable elements in the origin and evolution of microRNAs in human // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10 (6). DOI: 10.1371/journal.pone.0131365.
75. *Raszek M.M., Guan L.L., Plastow G.S.* Use of genomic tools to improve cattle health in the context of infectious diseases // *Frontiers in Genetics*. 2016. Vol. 7. DOI: 10.3389/fgene.2016.00030.

76. Roberts J.T., Cardin S.E., Borchert G.M. Burgeoning evidence indicates that microRNAs were initially formed from transposable element sequences // *Mobile Genetic Elements*. 2014. Vol. 4. DOI: 0.4161/MGE.29255.
77. Romao J.M., Jin W., He M. et al. MicroRNAs in bovine adipogenesis: genomic context, expression and function // *BMC Genomics*. 2014. Vol. 15. DOI: 10.1186/1471-2164-15-137.
78. Salilew-Wondim D., Ahmad I., Gebremedhn S. et al. The expression pattern of microRNAs in granulosa cells of subordinate and dominant follicles during the early luteal phase of the bovine estrous cycle // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0106795.
79. Schanzenbach C.I., Kirchner B., Ulbrich S.E., Pfaffl M.W. Can milk cell or skim milk miRNAs be used as biomarkers for early pregnancy detection in cattle? // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12 (2). DOI: 10.1371/journal.pone.0172220.
80. Schwarzenbacher D., Balic M., Pichler M. The role of microRNAs in breast cancer stem cells // *Int J Mol Sci*. 2013. Vol. 14. P. 14712–14723.
81. Shouval D.S., Biswas A., Goettel J.A. et al. Interleukin-10 Receptor Signaling in Innate Immune Cells Regulates Mucosal Immune Tolerance and Anti-Inflammatory Macrophage Function // *Immunity*. 2014. Vol. 40 (5). P. 706–719.
82. Smalheiser N.R., Torvik V.I. Mammalian microRNAs derived from genomic repeats // *Trends in Genetics*. 2005. Vol. 21. P. 322–326.
83. Stadler B.M., Ruohola-Baker H. Small RNAs: keeping stem cells in line // *Cell*. 2008. Vol. 132 (4). P. 563–566.
84. Stowe H.M., Calcaterra S.M., Dimmick M.A. et al. The bull sperm microRNAome and the effect of fescue toxicosis on sperm microRNA expression // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9 (12). DOI: 10.1371/journal.pone.0113163.
85. Sugiura N., Hagiwara H., Hirose S. Molecular cloning of porcine soluble angiotensin-binding protein // *J. Biol. Chem*. 1992. Vol. 267. P. 18067–18072.
86. Sun J., Li M., Li Z. et al. Identification and profiling of conserved and novel microRNAs from Chinese Qinchuan bovine longissimus thoracis // *BMC Genomics*. 2013. Vol. 14. DOI: 10.1186/1471-2164-14-42.
87. Tanaka S., Hattori N., Ishikawa N. et al. Interferon (alpha, beta and omega) receptor 2 is a prognostic biomarker for lung cancer // *Pathobiology*. 2012. Vol. 79 (1). P. 24–33.
88. Tripurani S.K., Lee K-B., Wee G. et al. MicroRNA-196a regulates bovine newborn ovary homeobox gene (NOBOX) expression during early embryogenesis // *BMC Developmental Biology*. 2011. Vol. 11. DOI: 10.1186/1471-213X-11-25.
89. Tscherner A., Gilchrist G., Smith N. et al. MicroRNA-34 family expression in bovine gametes and preimplantation embryos // *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*. 2014. Vol. 12. DOI: 10.1186/1477-7827-12-85.
90. URL: <http://genedoc.software.informer.com/2.7/>
91. URL: <http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>
92. URL: http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/emboss_matcher/nucleotide.html
93. Van Cleve S.N., Cohen W.I. Part I: Clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years // *J. Pediatr. Health Care*. 2006. Vol. 20. P. 47–54.
94. Van Cleve S.N., Cannon S., Cohen W.I. Part II: Clinical practice guidelines for adolescents and young adults with down syndrome: 12 to 21 Years // *J. Pediatr. Health Care*. 2006. Vol. 20. P. 198–205.
95. Varagona M.J., Purugganan M., Wessler S.R. Alternative splicing induced by insertion of retrotransposon into the maize waxy gene // *Plant Cell*. 1992. Vol. 4. P. 811–820.

96. Walz N., Christalla T., Tessmer U., Grundhoff A. A Global Analysis of Evolutionary Conservation among Known and Predicted Gammaherpesvirus MicroRNAs // *Journal of Virology*. 2010. Vol. 84 (2). P. 716–728.
97. Wang D., Liang G., Wang B. et al. Systematic microRNAome profiling reveals the roles of microRNAs in milk protein metabolism and quality: insights on low-quality forage utilization // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. DOI: 10.1038/srep21194.
98. Wang N., Zhou Y., Jiang L. et al. Urinary MicroRNA-10a and MicroRNA-30d Serve as Novel, Sensitive and Specific Biomarkers for Kidney Injury // *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7 (12). DOI: 10.1371/journal.pone.0051140.
99. Wang, Y., Chen J., Lin Z. et al. Role of deregulated microRNAs in non-small cell lung cancer progression using fresh-frozen and formalin-fixed, paraffin-embedded samples // *Oncology Letters*. 2016. Vol. 11 (1). P. 801–808.
100. Weber C., Fraemohs L., Dejana E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation // *Nat Rev Immunol*. 2007. Vol. 7 (6). P. 467–677.
101. Weber M., Baker M. B., Patel R. S. et al. MicroRNA Expression Profile in CAD Patients and the Impact of ACEI/ARB // *Cardiology Research and Practice*. 2011. DOI: 10.4061/2011/532915.
102. Wei C., Li L., Gupta S. NF-B-mediated miR-30b regulation in cardiomyocytes cell death by targeting Bcl-2 // *Mol. Cell. Biochem*. 2014. Vol. 387. P. 135–141.
103. Wessely O., Agrawal R., Tran U. MicroRNAs in Kidney Development: Lessons from the Frog // *RNA biology*. 2010. Vol. 7 (3). P. 296–299.
104. Wilcock D.M., Griffin W.S.T. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis // *Journal of Neuroinflammation*. 2013. Vol. 10. DOI: 10.1186/1742-2094-10-84.
105. Wolf T., Baier S.R., Zemleni J. The intestinal transport of bovine milk exosomes is mediated by endocytosis in human colon carcinoma Caco-2 cells and rat small intestinal IEC-6 Cells // *The Journal of Nutrition*. 2015. Vol. 145 (10). P. 2201–2206.
106. Xu Y., Li F, Zhang B. et al. MicroRNAs and target site screening reveals a pre-microRNA-30e variant associated with schizophrenia // *Schizophr. Res*. 2010. Vol. 119 (1–3). P. 219–227.
107. Yoo K.H., Kim S.K., Chung J-H., Chang S-G. Association of IL10, IL10RA, and IL10RB Polymorphisms with Benign Prostate Hyperplasia in Korean Population // *Journal of Korean Medical Science*. 2011. Vol. 26 (5). P. 659–664.
108. Yu F., Deng H., Yao H. et al. Mir-30 reduction maintains self-renewal and inhibits apoptosis in breast tumor-initiating cells // *Oncogene*. 2010. Vol. 29. P. 4194–4204.
109. Yu J., He K., Ren T. et al. High-throughput sequencing reveals differential expression of miRNAs in prehierarchical follicles of laying and brooding geese. *Physiological Genomics*. 2016. Vol. 48 (7). P. 455–463.
110. Zhang B.-W., Cai H.-F., Wei X.-F. et al. miR-30-5p Regulates Muscle Differentiation and Alternative Splicing of Muscle-Related Genes by Targeting MBNL // *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17 (2). DOI: 10.3390/ijms17020182.
111. Zhang Z., Yang H., Wang H. The Histone H2A Deubiquitinase USP16 Interacts with HERC2 and Fine-tunes Cellular Response to DNA Damage // *The Journal of Biological Chemistry*. 2014. Vol. 289 (47). P. 32883–32894.
112. Zhao H., Yu H., Martin T.A. et al. Effect of junctional adhesion molecule-2 expression on cell growth, invasion and migration in human colorectal cancer. *International Journal of Oncology*. 2016. Vol. 48 (3). P. 929–936.

113. *Zhao J.-J., Carrasco R.D.* Crosstalk between microRNA-30a/b/c/d/e-5p and the canonical Wnt pathway: Implications for Multiple Myeloma therapy // *Cancer Research*. 2014. Vol. 74 (19). P. 5351–5358.

114. *Zheng Y., Chen K., Zheng X.* et al. Identification and bioinformatics analysis of microRNAs associated with stress and immune response in serum of heat-stressed and normal Holstein cows // *Cell Stress and Chaperones*. 2014. Vol. 19. P. 973–981.

Скобель Ольга Игоревна – зав. научно-организационным отделом Центра экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий (127422, г. Москва, ул. Костякова, 12, стр. 4; e-mail: skobelolga@gmail.com).

Глазко Валерий Иванович – д. с.-х. н., проф. кафедры зоологии РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (127550, г. Москва, ул. Тимирязевская, 49; e-mail: vigvalery@gmail.com).

Косовский Глеб Юрьевич – д. б. н., врио директора НИИ пушного звероводства и кролиководства имени В.А. Афанасьева (140143, Московская область, Раменский район, пос. Родники, ул. Трудовая, 6; e-mail: gkosovsky@mail.ru).

Глазко Татьяна Теодоровна – д. с.-х. н., проф. кафедры кормления и разведения животных РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева (127550, г. Москва, ул. Тимирязевская, 49; e-mail: tglazko@rambler.ru).

Olga I. Skobel – Head of the Scientific-organizational Department, Center for Experimental Embryology and Reproductive Biotechnology (127422, Moscow, Kostyakova str., 12, bld. 4; e-mail: skobelolga@gmail.com).

Valeriy I. Glazko – DSc (Ag), Professor of Zoology Chair, Russian Timiryazev State Agrarian University (127550, Moscow, Timiryazevskaya str., 49; e-mail: vigvalery@gmail.com).

Gleb Yu. Kosovsky – DSc (Bio), The Acting Director of the Scientific Research Institute of Fur Farming and Rabbit Breeding Industries named after V.A. Afanasyev (140143, Moscow Region, Ramensky district, township Rodniki, Trudovaya str., 6; e-mail: gkosovsky@mail.ru).

Tatiana F. Glazko – DSc (Ag), Professor of Feeding and Animal Breeding Chair, Russian Timiryazev State Agrarian University (127550, Moscow, Timiryazevskaya str., 49; e-mail: tglazko@rambler.ru).