



**ПОЛИМОРФИЗМ ДНК СОБАК (*CANIS FAMILIARIS* L.).
V. ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ЗАМЕНЫ В ЯДЕРНОМ ГЕНОМЕ**

¹Гарафутдинов Р.Р., ²Чемерис Д.А., ¹Сахабутдинова А.Р., ^{3,4}Алексеев Я.И.,
⁵Гиниятов Ю.Р., ⁶Сагитов А.М., ⁷Аминев Ф.Г., ¹Чемерис А.В.

¹Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, Проспект Октября, 71, E-mail: garafutdinovr@mail.ru

²ООО «Максим Медикал», Россия, 123423, Москва, ул. Народного Ополчения, д. 34, стр. 1

³ООО «Синтол», Россия, 127550, Москва, ул. Тимирязевская, д. 42

⁴Институт аналитического приборостроения Российской академии наук,
Россия, 198095, Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 31/33

⁵ООО Рамстор, 450064, Уфа, ул. Мира, 14

⁶ООО Рост-Консалт, Россия, 450000, Уфа, ул. Крупской, 9

⁷Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный университет, Россия, 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32

Резюме

Кратко рассмотрены особенности ядерного генома собак, включая ряд референсных геномов, уделив наибольшее внимание однонуклеотидному полиморфизму ДНК (ОНП) в виде так называемых снипов. Отмечено, что под детекцией ОНП подразумевают два процесса в виде их обнаружения *de novo* с помощью секвенирования ДНК, в том числе полногеномного, а также выявления уже известных снипов в геномах в ходе репликативных исследований на большом экспериментальном материале. Определенное внимание уделено специализированным базам данных и интернет-ресурсам по снипам у собак. Затронуты вопросы ДНК-регистрации отдельных особей собак на основе ОНП, что может иметь различные приложения, в том числе для криминалистики и для контроля за собаками, способствуя ликвидации бездомных собак как класса.

Ключевые слова: ДНК полиморфизм, однонуклеотидные замены, ОНП, снипы, собаки, собачий, *Canis familiaris*, SNP

Цитирование: Гарафутдинов Р.Р., Чемерис Д.А., Сахабутдинова А.Р., Алексеев Я.И., Гиниятов Ю.Р., Сагитов А.М., Аминев Ф.Г., Чемерис А.В. Полиморфизм ДНК собак (*Canis familiaris* L.). V. Однонуклеотидные замены в ядерном геноме // *Biomics*. 2021. Т.13(4). С. 387-401. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-27

© Автор(ы)

**POLYMORPHISM OF CANINE DNA (*CANIS FAMILIARIS* L.).
V. SINGLE NUCLEOTIDE SUBSTITUTIONS IN THE NUCLEAR GENOME**

¹Garafutdinov R.R., ²Chemeris D.A., ¹Sakhabutdinova A.R., ^{3,4}Alekseev Ya.I.,
⁵Giniyatov Yu.R., ⁶Sagitov A.M., ⁷Aminev F.G., ¹Chemeris A.V.

¹Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences,
71 Pr. Oktyabrya, 450054, Ufa, Russia, E-mail: garafutdinovr@mail.ru

²Maxim Medical LLC, 34-1 Narodnogo Opolcheniya str., Moscow, 123423, Russia

³Syntol LLC, 42 Timiryazevskaya str., 127550, Moscow, Russia

⁴Institute for Analytical Instrumentation RAS, 31/33 Ivana Chernyh str., 198095, St. Petersburg, Russia

⁵Ramstor LLC, 14 Mira str., 450064, Ufa, Russia

⁶Rost-Consult LLC, 9 Krupskaya str. 450000, Ufa, Russia

⁷Bashkir State University, 32 Zaki Validi str., 450076, Ufa, Russia

Resume

The features of the nuclear genome of dogs, including a number of reference ones, are briefly considered, paying the greatest attention to single-nucleotide DNA polymorphism (SNP). It is noted that the detection of SNPs implies two processes in the form of their *de novo* detection by DNA sequencing, including whole genome sequencing, as well as the detection of already known SNPs in genomes during replicative studies on the large experimental material. Some attention is paid to specialized databases and web-resources on canine SNPs. The issues of DNA registration of individual dogs on the basis of single-nucleotide polymorphism are touched upon, which can have various applications, including forensic purposes and for dog control, contributing to the elimination of stray dogs as a class.

Keywords: DNA polymorphism, single nucleotide substitutions, dogs, canine, *Canis familiaris*, SNP

Citation: Garafutdinov R.R., Chemeris D.A., Sakhabutdinova A.R., Alekseev Ya.I., Giniyatov Yu.R., Sagitov A.M., Aminev F.G., Chemeris A.V. Polymorphism of canine DNA (*Canis familiaris* L.). V. Single nucleotide substitutions in the nuclear genome. *Biomics*. 2021. V.13(4). P.387-401. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-27 (In Russian)

© Authors

Введение

Данная статья является продолжением серии наших публикаций о полиморфизме ДНК собак и его применении на практике, в которых ранее мы уделили внимание общей организации собачьих геномов (ядерного и митохондриального), а также вариациям нуклеотидных последовательностей в них, представленных для ядерного генома повторяющимися элементами (VNTR- и STR-локусы), включая вопросы расследования различных типов преступлений с участием собак [Гарафутдинов и др. (Garafutdinov et al.), 2021; Чемерис и др. (Chemeris et al.), 2021]. Для митогеномов собак были рассмотрены характерные для них однонуклеотидные замены, а также небольшое число присущих им коротких повторов [Сахабутдинова и др. (Sakhabutdinova et al.), 2021] и поэтому здесь коснемся однонуклеотидного полиморфизма только ядерного генома.

Вообще, если не принимать во внимание относительно крупные изменения целых геномов в виде инверсий и транслокаций, весь полиморфизм ДНК можно уложить в два основных типа: 1) *инсерции/делеции* («инделы») неких блоков нуклеотидов весьма разной протяженности; 2) замены одиночных нуклеотидов. Индельный полиморфизм ДНК проявляется в следующих различиях между геномами: а) в виде относительно коротких инсерций и/или делеций, не несущих в себе повторяющихся участков, но могущих быть представленными гомополимерными последовательностями; б) в виде разного числа коровых мотивов повторов в микро- и минисателлитных последовательностях или иначе в STR-локусах (Short Tandem Repeats) и VNTR-локусах (Variable Number of Tandem Repeats), соответственно;

в) в виде варьирующего числа копий каких-либо протяженных последовательностей или CNV (Copy Number Variations). При этом границы принадлежности того или иного варианта инделов к конкретному типу (STR, VNTR, CNV) весьма условны. Однако принято считать, что повторяющиеся мотивы длиной от 2 до 6 пар нуклеотидов (п.н.) характерны для микросателлитов; повторяющиеся единицы от 7 до 100 п.н. типичны уже для минисателлитной ДНК, тогда как к CNV относят повторяющиеся участки длиной свыше 1000 п.н., хотя в литературе можно встретить для них всех несколько отличающиеся граничные значения. Что касается диапазона от 100 до 1000 п.н., то его обычно даже не вспоминают. Ко второму типу полиморфизма ДНК, помимо непосредственно однонуклеотидных замен, могут быть формально отнесены и инделы с отсутствием единичных нуклеотидов, обозначаемых в этом случае дефисом «-», например A/-, C/- или -/G, -/C в зависимости от того какой образец был выбран референсным.

Как уже говорилось выше VNTR- и STR-полиморфизмы ДНК собак мы рассмотрели в другой нашей публикации [Гарафутдинов и др. (Garafutdinov et al.), 2021], а что касается вариаций CNV собак, то им должна быть посвящена самостоятельная статья, тогда как здесь основное внимание будет уделено однонуклеотидному полиморфизму, являющемуся наиболее массовым в геномах, как собак, так и других организмов, что стало абсолютно ясно после того как началась геномная эра в виде массового секвенирования их полных геномов. При этом однонуклеотидный полиморфизм ДНК (ОНП) известен с начала 1980-х годов, однако долгое время

его называли как однонуклеотидные неспаривания/замены/мутации/изменения/вариации (single-base-pair [nucleotide] mismatch/substitution/mutation/alteration/variation) или точечные мутации (point mutation), либо как биаллельные маркеры (biallelic marker). Но с середины 1990-х гг. в обиход вошло и прочно закрепилось обозначение таких отличий геномов как Single-Nucleotide Polymorphisms (SNP), читаемых как «снип», сначала человека, а затем и геномов других видов животных и растений. Для собак термин SNP применительно к полиморфизму ДНК впервые появляется лишь в 2000 г. при исследовании с помощью метода пулированного секвенирования ампликонов отдельных генов общей протяженностью их кодирующих частей и интронов в 5454 п.н., позволившему у представителей 10 пород выявить 14 снипов, расположенных в среднем через 400 нуклеотидов [Brouillette et al., 2000]. Авторы отметили, что это первая работа по выявлению однонуклеотидного полиморфизма ДНК собак разных пород для оценки их вариабельности и имеет важное значение, в том числе для обнаружения мутаций, приводящих к наследственным болезням, но это также требует отдельной обзорной статьи по таким снипам и здесь на этом останавливаться не будем. Однако справедливости ради стоит заметить, что аббревиатура SNP вместе с 'dog' встречается в базе данных PubMed еще в середине 1970-х гг., но в тех случаях SNP означала Sodium Nitroprusside.

При этом под SNP (снипом) понимается не один конкретный полиморфный нуклеотид, а некий участок ДНК, этот нуклеотид содержащий, что показано на рис. 1 в виде каких-либо инвариантных нуклеотидов. Именно по этим фланкирующим последовательностям нуклеотидов устанавливается локализация конкретного снипа в геноме, а в соответствующих базах данных ему присваивается порядковый номер - rs#. Различных баз данных по снипам, в том числе собачьим, создано уже немало и о них еще пойдет речь дальше.

5' -gtccatatacgtgagct**N**aacgtagctgcctaag-3'

Рис. 1. Однонуклеотидный полиморфизм ДНК на одной из парных хромосом, где строчными буквами показаны инвариантные нуклеотиды, а вариабельный нуклеотид в данном снипе изображен в виде **N** (остальные пояснения в тексте)

В том случае, когда на месте, обозначенном на рис. 1 как **N**, может находиться любое из четырех азотистых оснований, то тогда это будет тетрааллельный снип; при возможном нахождении трех нуклеотидов в любом сочетании такой ОНП

считается триаллельным¹. При незначительной представленности в популяциях третьего и четвертого нуклеотидов такие три- и тетрааллельные снипы в ряду поколений будут стремиться к биаллельности, и отчасти по этой причине наиболее массовым типом полиморфизма ДНК у размножающихся половым путем организмов являются именно биаллельные ОНП, в которых у одной особи встречается не более двух разных нуклеотидов. Три- и тетрааллельные ОНП иногда объединяют одним термином – мультиааллельные.

Ничуть не удивительно, что приоритетные исследования выявления любого полиморфизма ДНК для эукариотических организмов проводятся сначала с человеком и лишь спустя некоторое время переносятся на другие виды, на что мы уже обращали внимание при описании полиморфизма ДНК лошадей [Гарафутдинов и др. (Garafutdinov et al.), 2020] и собаки не являются исключением, что отмечено также при рассмотрении микро- и макросателитного полиморфизма собачьих геномов [Гарафутдинов и др. (Garafutdinov et al.), 2021]. Поэтому в данном обзоре SNP полиморфизма собак неизбежно придется делать отсылки к ОНП в геномах людей.

Ядерный геном собак

Ядерный геном собаки *Canis familiaris* L. представлен 40 разными хромосомами, из которых 38 аутосомных и две половых – X и Y. После завершения секвенирования первого черного генома собаки (суки) породы боксер его размер в гаплоидном состоянии был оценен равным около 2,41 млрд.п.н., распределенных по 39 хромосомам [Lindblad-Toh et al., 2005]. Однако ввиду несовершенства технологий полногеномного секвенирования и всего только 7,5-кратного покрытия были собраны нуклеотидные последовательности фактически квазигаплоидного генома в виде версии CanFam1.0 и ее несколько улучшенного в рамках той же работы варианта CanFam2.0. В результате проведенного сравнения данного генома с секвенированными фрагментарными нуклеотидными последовательностями 11 пород собак удалось выявить более 2,5 млн. снипов, встречающихся в среднем через 800 – 1600 п.н., тогда как у взятых в подобный анализ волков и койотов встречаемость таких однонуклеотидных замен находилась в диапазоне 400 – 600 п.н., что легко

¹ Во избежание недоразумений следует уточнить, что у одной особи уникальный снип, присутствующий на двух парных хромосомах, полученных от обоих родителей, может иметь не более двух разных нуклеотидов, тогда как у разных особей в популяции таковых может быть и три и четыре в зависимости от типа снипа.

объясняется более дальним родством последних и соответственно большему числу нуклеотидных замен. При сравнении числа снипов внутри породы и между породами были выявлены ожидаемые отличия. Так, между собаками-боксерами было обнаружено 768948 однонуклеотидных замен, тогда как между боксером и пуделем таковых уже оказалось 1455007 [Lindblad-Toh et al., 2005]. При этом авторы посчитали, что генотипирование 10 тысяч ОНП будет достаточно для большинства целей. Позже версия сборки генома CanFam2.0 была преобразована в CanFam3.1, в которой эухроматиновая часть была уже секвенирована на 99,6% против 99,2% в цитированной выше работе и более чем на тысячу уменьшилось количество непрочитанных участков и размер генома составил 2410976875 п.н. [Hoernig et al., 2014]. В этой работе авторы уделили отдельное внимание также секвенированию РНК-транскриптов. Недавно сообщено об очередном улучшении прочтения и сборки данного генома, версия которого получила название Dog10K_Boxer_Tasha_1.0 и в ней по сравнению с CanFam3.1 ликвидировано более 23 тысяч непрочитанных участков [Jagannathan et al., 2021]. При этом размер генома оказался несколько короче определенного ранее главным образом благодаря уточнению расположения повторов, а также дублированных элементов и составил 2312802206 п.н. Число кодирующих белки генов определено в 20100, а число псевдогенов оценено почти в 5 тысяч.

Упомянутый выше геном пуделя был секвенирован коллективом авторов под руководством К.Вентера еще в 2003 г. с очень небольшим 1,5-кратным покрытием [Kirkness et al., 2003]. Тем не менее, удалось собрать некоторые контиги и сравнить тот геном с известными на тот момент геномами других млекопитающих – человека и мыши, секвенированных значительно точнее. При этом в собранных участках собачьего генома общей протяженностью около 1,5 млрд.п.н. удалось выявить почти миллион предполагаемых снипов². Помимо этого авторы сообщили, что ими предсказано наличие еще около 150 тысяч ОНП, причем, указав, что они могут быть как би-, так и три- и тетраалельными.

Секвенирование полного генома суки породы датский дог с использованием в том числе мономолекулярного метода в приборе PacBio RSII позволило собрать последовательности всех хромосом общей протяженностью 2326329672 п.н., из которых 2320292846 не содержали неидентифицированных

нуклеотидов (N) [Halo et al., 2021]. Сопоставление данного генома с референсным CanFam3.1 показало отличия между ними (датским догом и боксером) в виде 3,57 миллиона снипов, что несколько меньше, чем это характерно для геномов неродственных людей, отличающихся обычно от 4 до 5 млн. снипов [1000 Genomes Project Consortium, 2015]. При этом было также выявлено, что непрочитанные промежутки в CanFam3.1 геноме пришлось на GC-богатые участки (со средним GC-содержанием 67,3%), которые не удалось секвенировать с помощью Illumina технологии

В 2020 г. было завершено секвенирование полного генома немецкой овчарки (также суки), получившего обозначение CanFam GSD, размер которого составил 2,407 млрд.п.н., из которых 2,401 млрд.п.н., а также хромосомы 4 и 35 прочитаны без промежутков благодаря тому, что были задействованы передовые методы секвенирования, использование которых повысило полноту и точность прочтения [Field et al., 2020]. В этой работе при сравнении генома овчарки с референсным CanFam3.1 было выявлено более трех млн. (3137227) снипов и свыше 5 млн. коротких инделов. Чуть позже было сообщено о секвенировании со 100-кратным покрытием генома также немецкой овчарки (и также суки по кличке Mischka), получившего обозначение GSD_1.0, размер которого составил 2482000080 п.н., из которых 2481941580 п.н. прочитаны без промежутков, что позволило предложить считать его новым референсным собачьим геномом [Wang et al., 2021]. В этой же работе были секвенированы с меньшим покрытием полные геномы еще 27 собак 19 пород собак, что дало возможность обнаружить существование почти 15 млн. ОНП и без малого 7 млн. инделов.

В базе данных GenBank на данный момент имеется информация о 19 геномах собак разных пород, часть из которых выложена по-хромосомно, часть – в виде контигов или скаффолдов - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/genomes/?taxon=9615&utm_source=data-hub. Из них 17 геномов принадлежат сукам и лишь для двух кобелей пород басенджи и лабрадор-ретривер секвенированы их полные геномы, включая Y-хромосомы, размеры которых у этих собак оказались равны 3,63 млн.п.н. и 3,94 млн.п.н. соответственно. В таблице 1 приведены приблизительные размеры аутосом и половых хромосом, а также митохондриальной ДНК собак из чего видно, что аутосомы собак довольно сильно различаются по размеру – приблизительно в пять раз от 123 млн.п.н. у самой крупной хромосомы до 24 млн.п.н. у самой мелкой. В целом весь ядерный геном в его диплоидном состоянии больше митохондриального в триста с лишним тысяч раз.

² т.е. один снип приблизительно на 1500 нуклеотидов, что в то время соответствовало бытовавшим представлениям о частотах встречаемости ОНП у человека и той же собаки, тогда как сейчас мы знаем, что они встречаются гораздо чаще

Таблица 1
 Приблизительные размеры собачьих геномных элементов (хромосомы и митохондриальная ДНК) /
 Table 1 - Approximate sizes of canine genomic elements (chromosomes and mitochondrial DNA)

хромосомы chromosomes	размер, млн.п.н. size, Mb
хромосома 1	123
хромосома 2	86
хромосома 3	93
хромосома 4	89
хромосома 5	90
хромосома 6	78
хромосома 7	81
хромосома 8	75
хромосома 9	62
хромосома 10	70
хромосома 11	76
хромосома 12	74
хромосома 13	64
хромосома 14	61
хромосома 15	65
хромосома 16	62
хромосома 17	65
хромосома 18	57
хромосома 19	55
хромосома 20	59
хромосома 21	52
хромосома 22	62
хромосома 23	53
хромосома 24	49
хромосома 25	52
хромосома 26	41
хромосома 27	46
хромосома 28	42
хромосома 29	42
хромосома 30	40
хромосома 31	40
хромосома 32	39
хромосома 33	32
хромосома 34	42
хромосома 35	27
хромосома 36	31
хромосома 37	31
хромосома 38	24
хромосома X	127
хромосома Y	4
МитоДНК	0,0167

X-хромосома имеет размер 127 млн.п.н. и является самой крупной в собачьем геноме, тогда как Y-хромосома напротив самая маленькая из-за чего геном кобеля на 123 млн.п.н. меньше чем у суки. При этом считается, что X-хромосома кодирует более двух

тысяч генов, тогда как Y-хромосома несет их на два порядка меньше. Тем не менее, нуклеотидные последовательности Y-хромосомы представляют значительный интерес для филогенетических построений, выяснения эволюции разных пород собак, а также установления их родословных. Столь же важно изучение Y-хромосом у человека, позволяющее проследить родство по отцовской линии. При этом, стоит напомнить, что у человека X- и Y-хромосомы различаются по размеру не столь разительно, состоя из 154 млн.п.н. и 57 млн.п.н. соответственно.

Несколько лет назад по инициативе Китайской академии наук был организован International Consortium of Canine Genome Sequencing, известный также как Dog10K Consortium (<http://www.dog10kgenomes.org>) [Wang et al., 2019], ставящий целью за 5 лет (разделенных на три стадии с тысячу, пятью тысячами и десятью тысячами секвенированных собачьих геномов соответственно) определить полные геномы 10 тысяч собак с 20-ти кратным покрытием, что направлено, в том числе, на выяснение вопросов доместикиации, обнаружения фенотипических признаков и генетического здоровья собак [Ostrander et al., 2019]. При этом намечены четыре фазы³ выполнения этого проекта, в первую из которых предполагается секвенировать по пять особей неродственных собак, относящихся к 300 породам; во вторую фазу намечено секвенировать тысячу собак древних пород из разных географических мест; в третьей фазе предполагается секвенировать геномы родственных собак, по крайней мере, трех поколений; и, наконец, в ходе четвертой фазы будут секвенированы полные геномы с 20-ти кратным покрытием большого числа диких родственников собаки. Также при выполнении этого проекта будет составлен новый референсный собачий геном, выверенный максимально за счет применения многочисленных современных технологий, подразумевающих, в том числе, сборку фазированных гаплотипов.

Детекция ОНП

Под детекцией ОНП скрываются два по сути разных процесса, заключающиеся: 1) в поиске снипов *de novo*; 2) выявлении уже известных снипов в репликативных исследованиях. При этом если детекция известных ОНП у исследуемых особей может осуществляться множеством разнообразных способов⁴, то для первого процесса основным и

³ несовпадающих полностью со стадиями

⁴ рассмотрение которых выходит за рамки данной статьи

фактически единственным методом⁵ служит секвенирование ДНК. Так, после завершения секвенирования генома собаки в его черновом варианте [Lindblad-Toh et al., 2005] появилась возможность построить генетическую карту, на которой были локализованы около 3 тысяч микросателлитов и приблизительно 22 тысячи снипов, разбросанных по геному в среднем через 110 т.п.н. [Wong et al., 2010], свидетельствуя, что последние являются весьма массовыми. Существуют также публикации, в которых с помощью высокопроизводительного секвенирования новых поколений ставилась задача не столько получения информации о всем геноме, сколько сведения об однонуклеотидных заменах и инделах. Так, например, при секвенировании ДНК с 6–8-ми кратными покрытиями четырех китайских хохлатых собак с помощью относительно малопроизводительного полупроводникового секвенатора Ion Proton с чипом P1 в их геномах обнаружено 6,83 млн. ОНП и 6,1 млн. инделов [Viluma et al., 2015]. Другими авторами при секвенировании геномов трех волков и трех местных иранских собак в среднем с 16-ти кратным с покрытием было обнаружено в общей сложности 12,45 млн. снипов и 3,48 инделов [Ghanatsaman et al., 2020; 2020a]. При этом около 54% снипов приходились на межгенные участки и почти 32% на интроны. Есть еще ряд схожих работ, где снипы у собак разных пород детектировались с помощью полногеномного секвенирования с относительно низким покрытием [Gou et al., 2014; Plassais et al., 2019; Buckley et al., 2021].

Благодаря разработке высокопроизводительной микроэррейной технологии и создания специализированных ДНК-чипов достигнут серьезный прогресс в массовом изучении однонуклеотидного полиморфизма, перешедший на так называемый всегеномный уровень исследования ассоциаций (GWAS - Genome Wide Association Study), с помощью которого с использованием разных платформ у организмов сразу анализируются огромное множество снипов и устанавливается некая связь последних с определенными фенотипическими и прочими особенностями. Фирмой Illumina на основе версии собачьего генома CanFam2.0 были созданы два типа таких ДНК-чипов – Canine SNP20 Panel и Canine HD BeadChip, несущих из известных на тот момент 2,5 млн. однонуклеотидных замен 22362 и 174037 снипов

⁵ не принимая во внимание определение изменений в температурах плавления ампликонов или обнаружение отличий в электрофоретической подвижности их одноцепочечных вариантов и пр., носящих в этом случае подготовительный или предварительный характер

соответственно, которые можно одновременно анализировать у 12 особей. При этом для первого чипа выбранные снипы располагаются по всему геному с частотой в среднем по 8 ОНП на 1 млн.п.н., тогда как для второго их плотность выше и составляет около 70 ОНП на тот же 1 млн.п.н. В уже упоминавшейся выше статье [Viluma et al., 2015] было проведено сравнение данных секвенирования и GWAS со 170k HD Canine SNP array, показавшее по снипам 90% сходство результатов. В еще целом ряде работ при исследовании ДНК большого числа собак разных пород использовались такие же ДНК-чипы с целью выявления генетического разнообразия собак, их фенотипических особенностей, генетических болезней, популяционной структуры и других аспектов [Vaysse et al., 2011; Dreger et al., 2016; Pilot et al., 2016; Yang et al., 2019]. Менее производительный ДНК-чип Canine SNP20 нашел применение в том числе при оценке воспроизводимости GWAS данных для чего ДНК выделяли как из крови, так и из слюны, продемонстрировавшей полную пригодность образцов для подобного анализа, полученных неинвазивным способом [Yokoyama et al., 2010]. С помощью ДНК-чипа Canine SNP version 2.0 (49663 ОНП) фирмы Affymetrix было определено, что связь с типом шерстного покрова обнаруживают три гена в связи с чем появляется возможность их дальнейшего более предметного изучения [Cadieu et al., 2009].

Помимо готовых ДНК-чипов, в некоторых публикациях сообщается об использовании заказных микроэрреев как меньшей, так и большей плотности [Leegwater et al., 2007; Quignon et al., 2007; VonHoldt et al., 2010; Lampi et al., 2020], отбирая в итоге на их основе небольшое количество наиболее полиморфных снипов, числом, например 24 и 20. Так, в частности на основе ДНК-чипа Affymetrix 48K сначала было выбрано 480 снипов, из которых затем создана панель из 100 ОНП [vonHoldt et al., 2013]. Ранее из 25073 снипов для максимальной удобной характеристики 148 пород собак было отобрано 4608 ОНП [Jones et al., 2008]. Относительно недавно на основе полногеномного секвенирования 365 геномов собак с довольно небольшим покрытием стандартный 170k чип был доработан и для проведения GWAS исследования превращен в 184k array [Hayward et al., 2019].

Во всех выше цитированных статьях исследовался полиморфизм снипов из аутосом и X-хромосом, но некоторые авторы проявляли подобный интерес и к Y-хромосоме [Natanaelsson et al., 2006; Otecko et al., 2016]. Причем в последней работе был изготовлен заказной микроэррейный чип, несущий 160432 аутосомных снипа, 211 снипов из Y-хромосомы и 424 снипа из митогенома, и с его помощью было проведено генотипирование 5392

породных и беспородных собак и 14 волков. Относительно недавно создан новый ДНК чип Illumina 230k CanineHD array, также несущий ОНП из Y-хромосомы [Tsai et al., 2019].

Но генотипирование собак на основе однонуклеотидного полиморфизма проводится и обычными методами, совсем не прибегая к дорогостоящему GWAS исследованию. Например, в 14 генах дофаминовой и серотониновой системы у восьми собак были обнаружены 34 снипа, 11 из которых оказались несинонимичны и могут приводить к изменению функции белков [Vage et al., 2007]. Авторы сделали вывод, что полученные результаты будут способствовать лучшему пониманию поведения собак. Одна из важных черт организма собаки это присущий им хороший нюх и поэтому неудивителен интерес к генам, ответственным за обоняние и в частности к снипам, в них расположенным [Robin et al., 2009; Yang et al., 2015]. Так, в последней работе у 28 кобелей и 20 сук немецкой овчарки было изучено 22 ОНП в экзонах 12 генов обонятельных рецепторов, что позволило выявить определенные генотипы, потенциально связанные с улучшенным нюхом, что можно использовать при подборе собак для таких служебно-розыскных целей.

В связи с обонянием собак, пожалуй, стоит упомянуть несколько работ, в одной из которых в ходе тщательного продуманных и четко проведенных экспериментов было убедительно показано, что, по крайней мере, немецкие овчарки способны различать запахи однояйцевых близнецов, даже проживающих совместно и питающихся одинаковой пищей, но в этом случае велось стандартное обнаружение запахов в виде летучих компонентов [Pinc et al., 2011]. В другой статье 2018 года (которую цитировать не будем, но укажем место, где с ней можно ознакомиться, если кто пожелает - <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0379073817304796?via%3Dihub>) авторы среди прочих своих исследований умудрились получить невероятный результат в виде способности собак по запаху выделенной у разных людей ДНК идентифицировать их личности, что в действительности было бы огромным прорывом в (ДНК)криминалистике, если бы имело под собой хоть какие-то основания, не имея ввиду нуклеотиды в данном случае. Поскольку ДНК у всего Живого состоит из одних и тех же четырех азотистых оснований, то получается, что те подопытные собаки могли «нюхивать» полиморфизм ДНК в виде снипов и прочих отличий, что все же надо думать лежит за пределами собачьих способностей. Та работа получила серьезную критику со стороны других немецких авторов [Courts et al., 2019], «камня на камне» не оставивших от тех постулатов и

использованных методических приемов, и «посоветовавших» также провести подобные эксперименты с монозиготными близнецами, ДНК которых отличается крайне незначительно.

Специализированные базы данных и web-ресурсы по собачьим снипам

Как уже говорилось выше, на ОНП приходится самая значительная доля полиморфизма генома собак, достигающая миллионов различий и чтобы упорядочить подобные сведения требуются соответствующие базы данных, в том числе специализированные, из которых конкретные снипы могут быть почерпнуты и использованы в дальнейшем для тех или иных целей. Так, например, собачьи снипы на основе прежнего референсного генома CanFam2.0, представленные по-хромосомно (без Y-хромосомы), могут быть взяты из базы данных американского The Broad Institute (<https://www.broadinstitute.org/disease-research/dog-snps-canfam-20>).

В 2014 г. в Китае была организована первая база данных по ОНП собак и волков DoGSD [Bai et al., 2015], объединившая в себе на основе референсного генома CanFam3 и нескольких других секвенированных геномов более 19 млн. ОНП (19333098). Спустя несколько лет эта база данных была преобразована в интегрированный ресурс iDog (<https://ngdc.cncb.ac.cn/idog/>), содержащий уже почти 43 млн. ОНП (42871184) [Tang et al., 2019]. В 2021 г. данная база данных по снипам собак и волков выросла до 71 млн. снипов (71050194) и одновременно по секвенированным геномам ископаемых канид в ней появилось более 6,5 млн. древних снипов (6544496). Для удобства работы с данным ресурсом на сайте имеется подробное обучающее руководство, поясняющее порядок действий и выдаваемых результатов. Пользователь также может скачать на свой компьютер собачьи снипы с сайта <ftp://download.big.ac.cn/pub/dogsd/>.

Недавно создана специализированная база данных agReg-SNPdb (*agriculture regulatory SNP database*) по регуляторным снипам (rSNP) для семи видов сельскохозяйственных и домашних животных (<https://azifi.tz.agrar.uni-goettingen.de/agreg-snpdb/>), среди которых есть и собаки [Klees et al., 2021]. То есть в этой базе данных делается акцент на ОНП, располагающихся в промоторных областях, в том числе в участках, отвечающих за связывание транскрипционных факторов. Раздел по собакам основан на версии генома CanFam3.1 и несет информацию о 19300 генах и более 4,7 млн. ОНП (4725021), располагающихся в 39 хромосомах (без Y-хромосомы). Поиск rSNP может проводиться разными способами – по номеру снипа; по его локализации на

конкретной хромосоме; в заданном определенном регионе конкретной хромосомы (не более 10 т.п.н. длиной при каждом поисковом запросе); в промоторной области конкретного гена в позициях от -7500 до +2500 п.н.

Поскольку от вариаций нуклеотидных последовательностей в виде ОНП во многом зависит жизненный статус того или иного организма, включая собак, то вполне оправданно выглядит создание специализированного ресурса Fido-SNP (Finding deleterious SNP), ставящего целью поиск «вредных» снипов, потенциально оказывающих свое негативное влияние [Capriotti et al., 2019]. Его можно использовать в режиме on-line (<https://snps.biofold.org/fido-snp/>), выбирая референсный собачий геном CanFam2 или CanFam3 со скоростью предсказаний до 1000 снипов за пару минут, так и устанавливать на персональный компьютер (<https://github.com/biofold/Fido-SNP>). Информацию для такого поиска можно черпать из разных мест, включая предлагаемую разработчиками базу данных 722dogs (http://fidospn.bca.unipd.it/pages/data/722_dog_genomes_q30_f5_pred.tsv.gz) с ее с шестью с лишним миллионами ОНП.

Завершая данный раздел, следует заметить, что снипы, характеризуясь тем, что они меньше подвержены мутациям в отличие от повторяющихся участков генома (мини- и микросателлитных последовательностей), в большей степени пригодны для их использования в установлении ближайшего родства, создании родословных, а также для предсказания фенотипов собак и даже для ДНК-идентификации отдельных особей, что может быть востребовано в целом ряде случаев, включая криминалистику. И это помимо обнаружения связи однонуклеотидных замен с болезнями собак, чему, впрочем, должна быть посвящена самостоятельная статья.

Собачьи снипы и криминалистика

Собаки могут иметь различное отношение к криминалистике. Во-первых, они сами могут быть причастны к нападению на человека, либо нанесению вреда прочей живности, включая тех же собак. Причем подобные случаи могут заканчиваться летальными исходами. Также собаки могут быть виновниками, например автомобильных аварий и тогда необходимо однозначно устанавливать конкретных животных, что может быть сделано на основе полиморфизма ДНК. Кроме этого через ДНК собак можно соотнести подозреваемого с местом совершения преступления или «связать» его с жертвой через передачу шерсти, слюны, крови, экскрементов, которые могут произойти во время

совершения преступления - от домашнего животного жертвы к подозреваемому или к месту преступления, либо наоборот - от домашнего животного подозреваемого к жертве или к месту преступления. И подобные примеры раскрытия преступлений, когда ДНК собак послужила доказательствами злодеяний, уже имеются, но в них, как правило, использовались собачьи STR-локусы или митохондриальная ДНК собак. При этом собачья ДНК, несмотря на огромный потенциал для следственных действий пока используется недостаточно, однако вне всякого сомнения, что ситуация будет меняться и при проведении расследований и при сборе доказательств совершенных преступлений на оставленные собаками различные следы будут обращать больше внимания. Что касается снипов, то они пока для ДНК-идентификации отдельных особей собак не применялись, а использовались например, для ДНК-фенотипирования, что представляет собой отдельную область ДНК-криминалистики.

Так, существующая в Европе с 2003 г. группа по профилированию ДНК собак - Canine DNA Profiling (CaDNAP) недавно разработала панель из 15 снипов и 6 инделов, пригодную для фенотипирования собак [Berger et al., 2021], что может служить дополнительной информацией при проведении расследований криминальных происшествий. Чтобы максимально точно предсказать общий внешний вид неизвестной собаки по ее ДНК, авторами были выбраны следующие шесть признаков: (1) цвет шерсти, (2) окрас, (3) структура шерсти, (4) размер собаки, (5) форма ушей и (6) длина хвоста. На первых двух этапах запланированных экспериментов эффективность маркеров была проверена на образцах ДНК собак с хорошо документированными физическими характеристиками разных пород. Заключительный слепой тест, включающий собак с изначально скрытой информацией об их внешности, показал, что большинство выбранных маркеров позволили составить эскизы, дающие реалистичное представление о тестируемых собаках. Авторы отметили, что насколько им известно их исследование является первой попыткой оценить возможности фенотипирования ДНК собак для криминалистических целей. Недавно опубликован довольно большой обзор, посвященный вопросам ДНК-фенотипирования собак по их скелетированным останкам [Raymond et al., 2021], аналогично тому, что имеет место и для человека, поскольку может способствовать расследованию различных преступлений. Но в случае с собаками в первую очередь ставится задача определения породы собаки, и в той обзорной статье приводится перечень из двух десятков генов, ОНП в которых, как считается, могут

иметь отношение к размеру и форме тела собаки, к форме черепа и длине хвоста.

Ранее была предложена панель из всего 12 биаллельных ОНП, позволившая им с помощью SNaPshot метода дифференцировать 97 монгольских волков от 108 собак ряда пород и нескольких беспородных собак [Jiang et al., 2020]. В качестве контролей было использована ДНК большого числа видов животных, а также человека, показавших высокую специфичность панели, из чего авторы сделали вывод об ее пригодности для криминалистических целей.

Заключение

Как уже неоднократно отмечалось исследования полиморфизма собачьей ДНК идут следом за подобными человеческими, включая использование определенных типов ДНК-маркеров для идентификации конкретных особей собак. Однако в настоящее время создалась ситуация, когда «собаки» могут в этом вопросе опередить «человека», поскольку одной из причин продолжающегося использования для ДНК-идентификации личности STR-локусов служит уже большое количество полученных ДНК-профилей людей, перевалившее по всем странам мира за сотню миллионов. Тогда как по собакам подобных баз не имеется, а если где и есть, то они отрывочные, не превышающие десятка тысяч. К тому же с собаками нет каких-либо этических проблем как с человеком. При этом собак на Планете может быть около 200 млн. особей и хорошо бы начать их поголовную ДНК-регистрацию, которая может сразу проводиться с помощью более передового подхода на основе ОНП, который имеют немало преимуществ, включая то же фенотипирование, что весьма важно для криминалистических целей пока еще полной базы данных по собакам не будет. Так, хорошо известно, что скорость мутационных процессов у STR-локусов весьма высока (10^{-2} - 10^{-4}) замен нуклеотидов на конкретный сайт в год, тогда как у ОНП она существенно ниже (10^{-8}), что применительно к собакам позволяет, в том числе, их четче дифференцировать и лучше проследить их родословные. В качестве плохой пригодности STR-локусов для ДНК-регистрации собак можно привести в пример исследование, в котором, проанализировав 16 STR-локусов с разными протяженностями коровых мотивов, у трех тетрануклеотидных микросателлитов FH2140, FH2168 и FH2201 в восьми собачьих семьях, у щенков были обнаружены отклонения в числе повторов в виде потери или приращения одной-двух единиц, что искажало родословные [Parr et al., 2010].

Следует заметить, что некоторое время фирмой Applied Biosystems выпускался набор для

определения родства у собак на основе 21 микросателлитного локуса и гендерных локусов AMELX/AMELY, рекомендованных International Society of Animal Genetics (ISAG) в виде «Canine ISAG STR Parentage Kit [2014]», на смену которому пришел набор «AgriSeq™ Canine SNP Parentage and ID Panel», основанный уже на 392 снипах⁶, пригодный, в том числе и для ДНК-идентификации отдельных особей собак. Данный набор содержит также 8 гендерных локусов. Детекция ОНП производится посредством секвенирования и до 768 различных образов собак могут быть пулированы для одного чипа, что резко уменьшает стоимость подобных анализов. Однако везде необходим принцип разумной достаточности и, по всей видимости, для однозначной ДНК-регистрации всех собак вполне хватит, например 48 мультиаллельных ОНП, что еще больше снизит стоимость таких наборов.

ДНК-регистрация собак важна не только для криминалистики, а как ни странно для поддержания чистоты окружающей среды и этому вопросу мы уже уделили достаточно большое внимание, даже предусмотрев порядок наложения штрафов на нерадивых хозяев, выбрасывающих на улицу своих питомцев [Гиниятов и др. (Giniyatov et al.), 2021]. Так, в частности, мы посчитали, что отловленная бездомная собака должна быть генотипирована и установлен ее владелец, которому собака должна быть возвращена после оплаты им услуг по отлову, содержанию и генотипированию⁷. Также ему может быть предоставлена возможность отдать собаку в приют с полной оплатой расходов по ее содержанию. Однако если собака будет вновь поймана на улице (что будет свидетельствовать о ненадлежащем ее содержании), то хозяина могут уже привлечь к уголовной ответственности, внося соответствующие изменения в УК РФ. Более того, с учетом участившихся случаев нападения бездомных собак на людей, в том числе со смертельными исходами, по таким происшествиям должно будет производиться генотипирование собак по оставленной ими слюне в нанесенных ранах и при установлении хозяина собаки ему должно грозить еще более суровое наказание. Конечно, опасаясь подобного преследования, хозяева собак вместо того, чтобы выбрасывать питомцев на улицу, могут от них избавляться уж физически, например, топить как Герасим «Муму». Противопоставить что-либо этому будет непросто, но это будет уже на совести тех людей, что завели себе

⁶ На сайте фирмы ThermoFisher есть также сведения, что данный набор содержит 381 снип.

⁷ Безусловно это дело будущего и даже весьма отдаленного, но двигаться в этом направлении нужно начинать уже сейчас

четвероного друга, плохо подумав - а нужен ли он ему вообще.

Хотя это не имеет прямого отношения к SNP полиморфизму собак и его использованию на практике, нельзя не сказать несколько слов о нынешней судьбе бездомных собак, которых согласно № 498 ФЗ «Об ответственном обращении с животными...» необходимо стерилизовать и при невозможности помещения в приют отпускать обратно «на волю», обрекая их на ту же самую «жизнь собачью» впроголодь и провоцируя на агрессивное поведение, поскольку проведенные с ними процедуры миролюбивости таким собакам не добавляют. Все же гуманнее видимо усыплять таких собак (особенно крупных пород) и здесь зоозащитники должны проявить мудрость и понимание, учитывая, к тому же, что в этом случае не будет насилия над собаками в виде их стерилизации. Где же здесь-то гуманность? При этом генотипирование собак повысит ответственность их владельцев, в том числе за дальнейшую жизнь бывших питомцев в приюте, которую они должны будут оплачивать и тем самым количество таких приютов увеличится, что зоозащитники должны, безусловно, приветствовать.

Литература

1. Гарафутдинов Р.Р., Гайнуллина К.П., Кирьянова О.Ю., Юрина А.В., Долматова И.Ю., Логинов О.Н., Чемерис А.В. Полиморфизм ДНК лошади *Equus caballus* и методы его выявления // Биомика. 2020. Т.12(2). С. 272-299. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-16
2. Гарафутдинов Р.Р., Чемерис Д.А., Сахабутдинова А.Р., Алексеев Я.И., Герашенков Г.А., Гиниятов Ю.Р., Аминев Ф.Г., Чемерис А.В. Полиморфизм ДНК собак (*Canis familiaris* L.). III. VNTR- и STR-локусы. Их применение в собаководстве и криминалистике // *Biomics*. 2021. Т.13(3). С.321-346. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-23
3. Гиниятов Ю.Р., Чемерис Д.А., Яхин О.И., Гарафутдинов Р.Р., Чемерис А.В. Прасобаки, собаки и их будущее // *Biomics*. 2021. Т.13(3). С. 288-297. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-20
4. Сахабутдинова А.Р., Чемерис Д.А., Гарафутдинов Р.Р., Алексеев Я.И., Гиниятов Ю.Р., Аминев Ф.Г., Чемерис А.В. Полиморфизм ДНК собак (*Canis familiaris*) и его применение. IV. Митохондриальная ДНК // *Biomics*. 2021. Т.13(3). С.347-359. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-24
5. Чемерис Д.А., Гиниятов Ю.Р., Гарафутдинов Р.Р., Чемерис А.В. Полиморфизм ДНК собак (*Canis familiaris* L.). I. Происхождение, распространение собак в свете молекулярно-биологических данных об их митохондриальных и ядерных геномах // *Biomics*. 2021. Т.13(3). С.298-308. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-21
6. 1000 Genomes Project Consortium; Auton A, Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., Marchini J.L., McCarthy S., McVean G.A. A global reference for human genetic variation // *Nature*. 2015. V.526(7571). P.68-74. doi: 10.1038/nature15393.
7. Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., Marchini J.L., McCarthy Sh., McVean G.A. A global reference for human genetic variation. 1000 Genomes Project Consortium // *Nature*. 2015. V. 526(7571). P. 68-74. doi: 10.1038/nature15393.
8. Bai B., Zhao W.M., Tang B.X., Wang Y.Q., Wang L., Zhang Z., Yang H.C., Liu Y.H., Zhu J.W., Irwin D.M., Wang G.D., Zhang Y.P. DoGSD: the dog and wolf genome SNP database // *Nucleic Acids Res.* 2015. V. 43(Database issue). D777-83. doi: 10.1093/nar/gku1174.
9. Berger C., Heinrich J., Berger B., Hecht W., Parson W. On Behalf Of CaDNAP. Towards Forensic DNA Phenotyping for Predicting Visible Traits in Dogs // *Genes (Basel)*. 2021. V. 12(6). 908. doi: 10.3390/genes12060908.
10. Brouillette J.A., Andrew J.R., Venta P.J. Estimate of nucleotide diversity in dogs with a pool-and-sequence method // *Mamm. Genome*. 2000. V. 11(12). P. 1079-1086. doi: 10.1007/s003350010220.
11. Buckley R.M., Harris A.C., Wang G.D., Whitaker D.T., Zhang Y.P., Ostrander E.A. Best practices for analyzing imputed genotypes from low-pass sequencing in dogs // *Mamm. Genome*. 2021. doi: 10.1007/s00335-021-09914-z.
12. Cadieu E., Neff M.W., Quignon P., Walsh K., Chase K., Parker H.G., Vonholdt B.M., Rhue A., Boyko A., Byers A., Wong A., Mosher D.S., Elkhahloun A.G., Spady T.C., André C., Lark K.G., Cargill M., Bustamante C.D., Wayne R.K., Ostrander E.A. Coat variation in the domestic dog is governed by variants in three genes // *Science*. 2009. V. 326(5949). P. 150-153. doi: 10.1126/science.1177808.
13. Capriotti E., Montanucci L., Profiti G., Rossi I., Giannuzzi D., Aresu L., Fariselli P. Fido-SNP: The first webserver for scoring the impact of single nucleotide variants in the dog genome // *Nucleic Acids Res.* 2019. V. 47. W136-W141. DOI:10.1093/nar/gkz420.
14. Courts C., Euteneuer J., Gosch A. There is no evidence that dogs can smell DNA - Comment on "Individual human scent as a forensic identifier using mantrailing" // *Forensic Sci. Int.* 2019. V. 297. e14-e15. doi: 10.1016/j.forsciint.2019.02.013.
15. Dreger D.L., Rimbault M., Davis B.W., Bhatnagar A., Parker H.G., Ostrander E.A. Whole-genome sequence, SNP chips and pedigree structure: building demographic profiles in domestic dog breeds to optimize

- genetic-trait mapping // *Dis. Model Mech.* 2016. V. 9(12). P. 1445-1460. doi: 10.1242/dmm.027037.
16. Field M.A., Rosen B.D., Dudchenko O., Chan E.K.F., Minoche A.E., Edwards R.J., Barton K., Lyons R.J., Tuipulotu D.E., Hayes V.M., Omer A., Colaric Z., Keilwagen J., Skvortsova K., Bogdanovic O., Smith M.A., Aiden E.L., Smith T.P.L., Zammit R.A., Ballard J.W.O. Canfam_GSD: De novo chromosome-length genome assembly of the German Shepherd Dog (*Canis lupus familiaris*) using a combination of long reads, optical mapping, and Hi-C // *Gigascience.* 2020. V. 9(4):giaa027. doi: 10.1093/gigascience/giaa027.
 17. Ghanatsaman Z.A., Wang G.D., Asadi F.M., Zhang Y.P., Esmailzadeh A. Genome resequencing data for Iranian local dogs and wolves // *BMC Res. Notes.* 2020. V. 13(1). 436. doi: 10.1186/s13104-020-05271-3.
 18. Gou X., Wang Z., Li N., Qiu F., Xu Z., Yan D., Yang S., Jia J., Kong X., Wei Z., Lu S., Lian L., Wu C., Wang X., Li G., Ma T., Jiang Q., Zhao X., Yang J., Liu B., Wei D., Li H., Yang J., Yan Y., Zhao G., Dong X., Li M., Deng W., Leng J., Wei C., Wang C., Mao H., Zhang H., Ding G., Li Y. Whole-genome sequencing of six dog breeds from continuous altitudes reveals adaptation to high-altitude hypoxia // *Genome Res.* 2014. V. 24(8). P. 1308-1315. doi: 10.1101/gr.171876.113.
 19. Halo J.V., Pendleton A.L., Shen F., Doucet A.J., Derrien T., Hitte C., Kirby L.E., Myers B., Sliwerska E., Emery S., Moran J.V., Boyko A.R., Kidd J.M. Long-read assembly of a Great Dane genome highlights the contribution of GC-rich sequence and mobile elements to canine genomes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021. V. 118(11). e2016274118. doi: 10.1073/pnas.2016274118.
 20. Hayward J.J., White M.E., Boyle M., Shannon L.M., Casal M.L., Castelhana M.G., Center S.A., Meyers-Wallen V.N., Simpson K.W., Sutter N.B., Todhunter R.J., Boyko A.R. Imputation of canine genotype array data using 365 whole-genome sequences improves power of genome-wide association studies // *PLoS Genet.* 2019. V. 15(9). e1008003. doi: 10.1371/journal.pgen.1008003.
 21. Hoepfner M.P., Lundquist A., Pirun M., Meadows J.R., Zamani N., Johnson J., Sundström G., Cook A., FitzGerald M.G., Swofford R., Mauceli E., Moghadam B.T., Greka A., Alföldi J., Abouelleil A., Aftuck L., Bessette D., Berlin A., Brown A., Gearin G., Lui A., Macdonald J.P., Priest M., Shea T., Turner-Maier J., Zimmer A., Lander E.S., di Palma F., Lindblad-Toh K., Gralherr M.G. An improved canine genome and a comprehensive catalogue of coding genes and non-coding transcripts // *PLoS One.* 2014. V. 9(3). e91172. doi: 10.1371/journal.pone.0091172.
 22. Jagannathan V., Hitte C., Kidd J.M., Masterson P., Murphy T.D., Emery S., Davis B., Buckley R.M., Liu Y.H., Zhang X.Q., Leeb T., Zhang Y.P., Ostrander E.A., Wang G.D. Dog10K_Boxer_Tasha_1.0: A Long-Read Assembly of the Dog Reference Genome // *Genes* (Basel). 2021. V. 12(6). 847. doi: 10.3390/genes12060847.
 23. Jiang H.H., Li B., Ma Y., Bai S.Y., Dahmer T.D., Linacre A., Xu Y.C. Forensic validation of a panel of 12 SNPs for identification of Mongolian wolf and dog // *Sci. Rep.* 2020. V. 10(1). 13249. doi: 10.1038/s41598-020-70225-5.
 24. Jones P., Chase K., Martin A., Davern P., Ostrander E.A., Lark K.G. Single-nucleotide-polymorphism-based association mapping of dog stereotypes // *Genetics.* 2008. V. 179(2). P. 1033-1044. doi: 10.1534/genetics.108.087866.
 25. Kirkness E.F., Bafna V., Halpern A.L., Levy S., Remington K., Rusch D.B., Delcher A.L., Pop M., Wang W., Fraser C.M., Venter J.C. The dog genome: survey sequencing and comparative analysis // *Science.* 2003. V. 301(5641). P. 1898-1903. doi: 10.1126/science.1086432.
 26. Klees S., Heinrich F., Schmitt A.O., Gültas M. agReg-SNPdb: A Database of Regulatory SNPs for Agricultural Animal Species // *Biology* (Basel). 2021. V.10(8). 790. doi: 10.3390/biology10080790.
 27. Lampi S., Donner J., Anderson H., Pohjoismäki J. Variation in breeding practices and geographic isolation drive subpopulation differentiation, contributing to the loss of genetic diversity within dog breed lineages // *Canine Med. Genet.* 2020. V. 7. 5. doi: 10.1186/s40575-020-00085-9.
 28. Leegwater P.A., van Hagen M.A., van Oost B.A. Localization of white spotting locus in Boxer dogs on CFA20 by genome-wide linkage analysis with 1500 SNPs // *J. Hered.* 2007. V. 98(5). P. 549-552. doi: 10.1093/jhered/esm022.
 29. Lindblad-Toh K., Wade C.M., Mikkelsen T.S. et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog // *Nature.* 2005. V. 438(7069). P. 803-819. doi: 10.1038/nature04338.
 30. Natanaelsson C., Oskarsson M.C., Angleby H., Lundeberg J., Kirkness E., Savolainen P. Dog Y chromosomal DNA sequence: identification, sequencing and SNP discovery // *BMC Genet.* 2006. V. 7. 45. doi: 10.1186/1471-2156-7-45.
 31. Ostrander E.A., Wang G.D., Larson G., vonHoldt B.M., Davis B.W., Jagannathan V., Hitte C., Wayne R.K., Zhang Y.P. Dog10K Consortium. Dog10K: an international sequencing effort to advance studies of canine domestication, phenotypes and health // *Natl. Sci. Rev.* 2019. V. 6(4). P. 810-824. doi: 10.1093/nsr/nwz049.
 32. Otecko N., Peng M.S., Yang H.C., Zhang Y.P., Wang G.D. Re-evaluating data quality of dog mitochondrial, Y chromosomal, and autosomal SNPs genotyped by SNP array // *Zool. Res.* 2016. V. 37(6). P. 356-360. doi: 10.13918/j.issn.2095-8137.2016.6.356.
 33. Parra D., García D., Mendez S., Cañon J., Dunner S. High Mutation Rates in Canine Tetranucleotide

- Microsatellites: Too Much Risk for Genetic Compatibility Purposes? // *The Open Forensic Sci. J.* 2010. V. 3. P.9-13.
34. Pilot M., Malewski T., Moura A.E., Grzybowski T., Oleński K., Kamiński S., Fadel F.R., Alagaili A.N., Mohammed O.B., Bogdanowicz W. Diversifying Selection Between Pure-Breed and Free-Breeding Dogs Inferred from Genome-Wide SNP Analysis // *G3* (Bethesda). 2016. V. 6(8). P. 2285-2298. doi: 10.1534/g3.116.029678.
35. Pinc L., Bartoš L., Reslová A., Kotrba R. Dogs discriminate identical twins // *PLoS One.* 2011. V. 6(6). e20704. doi: 10.1371/journal.pone.0020704.
36. Plassais J., Kim J., Davis B.W., Karyadi D.M., Hogan A.N., Harris A.C., Decker B., Parker H.G., Ostrander E.A. Whole genome sequencing of canids reveals genomic regions under selection and variants influencing morphology // *Nat. Commun.* 2019. V. 10(1). 1489. doi: 10.1038/s41467-019-09373-w.
37. Quignon P., Herbin L., Cadieu E., Kirkness E.F., Hédan B., Mosher D.S., Galibert F., André C., Ostrander E.A., Hitte C. Canine population structure: assessment and impact of intra-breed stratification on SNP-based association studies // *PLoS One.* 2007. V. 2(12). e1324. doi: 10.1371/journal.pone.0001324.
38. Raymond P.W., Velie B.D., Wade C.M. Forensic DNA phenotyping: *Canis familiaris* breed classification and skeletal phenotype prediction using functionally significant skeletal SNPs and indels // *Anim. Genet.* 2021. doi: 10.1111/age.13165.
39. Robin S., Tacher S., Rimbault M., Vaysse A., Dréano S., André C., Hitte C., Galibert F. Genetic diversity of canine olfactory receptors // *BMC Genomics.* 2009. V. 10. 21. doi: 10.1186/1471-2164-10-21.
40. Tang B., Zhou Q., Dong L., Li W., Zhang X., Lan L., Zhai S., Xiao J., Zhang Z., Bao Y., Zhang Y.P., Wang G.D., Zhao W. iDog: an integrated resource for domestic dogs and wild canids // *Nucleic Acids Res.* 2019. V. 47(D1). D793-D800. doi: 10.1093/nar/gky1041.
41. Tsai K.L., Evans J.M., Noorai R.E., Starr-Moss A.N., Clark L.A. Novel Y Chromosome Retrocopies in Canids Revealed through a Genome-Wide Association Study for Sex // *Genes* (Basel). 2019. V. 10(4). 320. doi: 10.3390/genes10040320.
42. Våge J., Lingaas F. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in coding regions of canine dopamine- and serotonin-related genes // *BMC Genet.* 2008. V. 9. 10. doi: 10.1186/1471-2156-9-10.
43. Vaysse A., Ratnakumar A., Derrien T., Axelsson E., Rosengren P.G., Sigurdsson S., Fall T., Seppälä E.H., Hansen M.S., Lawley C.T., Karlsson E.K. Identification of genomic regions associated with phenotypic variation between dog breeds using selection mapping // *PLoS Genet.* 2011. V. 7(10). e1002316. doi: 10.1371/journal.pgen.1002316.
44. Viluma A., Sayyab S., Mikko S., Andersson G., Bergström T.F. Evaluation of whole-genome sequencing of four Chinese crested dogs for variant detection using the ion proton system // *Canine Genet. Epidemiol.* 2015. V. 2. 16. doi: 10.1186/s40575-015-0029-2.
45. vonHoldt B.M., Pollinger J.P., Earl D.A., Parker H.G., Ostrander E.A., Wayne R.K. Identification of recent hybridization between gray wolves and domesticated dogs by SNP genotyping // *Mamm. Genome.* 2013. V. 24(1). P. 8-88. doi: 10.1007/s00335-012-9432-0.
46. Vonholdt B.M., Pollinger J.P., Lohmueller K.E., Han E., Parker H.G., Quignon P., Degenhardt J.D., Boyko A.R., Earl D.A., Auton A., Reynolds A., Bryc K., Brisbin A., Knowles J.C., Mosher D.S., Spady T.C., Elkhahloun A., Geffen E., Pilot M., Jedrzejewski W., Greco C., Randi E., Bannasch D., Wilton A., Shearman J., Musiani M., Cargill M., Jones P.G., Qian Z., Huang W., Ding Z.L., Zhang Y.P., Bustamante C.D., Ostrander E.A., Novembre J., Wayne R.K. Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication // *Nature.* 2010. V. 464(7290). P. 898-902. doi: 10.1038/nature08837.
47. Wang C., Wallerman O., Arendt M.L., Sundström E., Karlsson Å., Nordin J., Mäkeläinen S., Pielberg G.R., Hanson J., Ohlsson Å., Saellström S., Rönnberg H., Ljungvall I., Häggström J., Bergström T.F., Hedhammar Å., Meadows J.R.S., Lindblad-Toh K. A novel canine reference genome resolves genomic architecture and uncovers transcript complexity // *Commun. Biol.* 2021. V. 4(1). 185. doi: 10.1038/s42003-021-01698-x.
48. Wang G.D., Larson G., Kidd J.M., vonHoldt B.M., Ostrander E.A., Zhang Y.P. Dog10K: the International Consortium of Canine Genome Sequencing // *Natl. Sci. Rev.* 2019. V. 6(4). P. 611-613. doi: 10.1093/nsr/nwz068.
49. Yang Q., Chen H., Ye J., Liu C., Wei R., Chen C., Huang L. Genetic Diversity and Signatures of Selection in 15 Chinese Indigenous Dog Breeds Revealed by Genome-Wide SNPs // *Front. Genet.* 2019. V. 10. 1174. doi: 10.3389/fgene.2019.01174.
50. Yokoyama J.S., Erdman C.A., Hamilton S.P. Array-based whole-genome survey of dog saliva DNA yields high quality SNP data // *PLoS One.* 2010. V. 5(5). e10809. doi: 10.1371/journal.pone.0010809.

References

- 1000 Genomes Project Consortium; Auton A, Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., Marchini J.L., McCarthy S., McVean G.A. A global reference for human genetic variation // *Nature.* 2015. V.526(7571). P.68-74. doi: 10.1038/nature15393.
- Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., Marchini J.L., McCarthy Sh., McVean G.A. A global reference for human genetic

- variation. 1000 Genomes Project Consortium. *Nature*. 2015. V. 526(7571). P. 68-74. doi: 10.1038/nature15393.
3. Bai B., Zhao W.M., Tang B.X., Wang Y.Q., Wang L., Zhang Z., Yang H.C., Liu Y.H., Zhu J.W., Irwin D.M., Wang G.D., Zhang Y.P. DoGSD: the dog and wolf genome SNP database. *Nucleic Acids Res.* 2015. V. 43(Database issue). D777-83. doi: 10.1093/nar/gku1174.
 4. Berger C., Heinrich J., Berger B., Hecht W., Parson W. On Behalf Of CaDNAP. Towards Forensic DNA Phenotyping for Predicting Visible Traits in Dogs. *Genes (Basel)*. 2021. V. 12(6). 908. doi: 10.3390/genes12060908.
 5. Brouillette J.A., Andrew J.R., Venta P.J. Estimate of nucleotide diversity in dogs with a pool-and-sequence method. *Mamm. Genome*. 2000. V. 11(12). P. 1079-1086. doi: 10.1007/s003350010220.
 6. Buckley R.M., Harris A.C., Wang G.D., Whitaker D.T., Zhang Y.P., Ostrander E.A. Best practices for analyzing imputed genotypes from low-pass sequencing in dogs. *Mamm. Genome*. 2021. doi: 10.1007/s00335-021-09914-z.
 7. Cadieu E., Neff M.W., Quignon P., Walsh K., Chase K., Parker H.G., Vonholdt B.M., Rhue A., Boyko A., Byers A., Wong A., Mosher D.S., Elkahlon A.G., Spady T.C., André C., Lark K.G., Cargill M., Bustamante C.D., Wayne R.K., Ostrander E.A. Coat variation in the domestic dog is governed by variants in three genes. *Science*. 2009. V. 326(5949). P. 150-153. doi: 10.1126/science.1177808.
 8. Capriotti E., Montanucci L., Profiti G., Rossi I., Giannuzzi D., Aresu L., Fariselli P. Fido-SNP: The first webserver for scoring the impact of single nucleotide variants in the dog genome. *Nucleic Acids Res.* 2019. V. 47. W136-W141. DOI:10.1093/nar/gkz420.
 9. Chemeris D.A., Giniyatov Yu.R., Garafutdinov R.R., Chemeris A.V. DNA polymorphism of dogs (*Canis familiaris* L.). I. Origin, distribution of dogs in the light of molecular biological data about their mitochondrial and nuclear genomes. *Biomics*. 2021. V.13(3). P. 298-308. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-21 (In Russian)
 10. Courts C., Euteneuer J., Gosch A. There is no evidence that dogs can smell DNA - Comment on "Individual human scent as a forensic identifier using mantrailing". *Forensic Sci. Int.* 2019. V. 297. e14-e15. doi: 10.1016/j.forsciint.2019.02.013.
 11. Dreger D.L., Rimbault M., Davis B.W., Bhatnagar A., Parker H.G., Ostrander E.A. Whole-genome sequence, SNP chips and pedigree structure: building demographic profiles in domestic dog breeds to optimize genetic-trait mapping. *Dis. Model Mech.* 2016. V. 9(12). P. 1445-1460. doi: 10.1242/dmm.027037.
 12. Field M.A., Rosen B.D., Dudchenko O., Chan E.K.F., Minoche A.E., Edwards R.J., Barton K., Lyons R.J., Tuipulotu D.E., Hayes V.M., Omer A., Colaric Z., Keilwagen J., Skvortsova K., Bogdanovic O., Smith M.A., Aiden E.L., Smith T.P.L., Zammit R.A., Ballard J.W.O. Canfam_GSD: De novo chromosome-length genome assembly of the German Shepherd Dog (*Canis lupus familiaris*) using a combination of long reads, optical mapping, and Hi-C. *Gigascience*. 2020. V. 9(4):giaa027. doi: 10.1093/gigascience/giaa027.
 13. Garafutdinov R.R., Gainullina K.P., Kiryanova O.Yu., Yurina A.V., Dolmatova I.Yu., Loginov O.N., Chemeris A.V. DNA polymorphism of horse *Equus caballus* and methods of its detection. *Biomics*. 2020. Vol. 12(2). P. 272-299. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-16 (In Russian)
 14. Garafutdinov R.R., Chemeris D.A., Sakhabutdinova A.R., Alexeev Ya.I., Gerashchenkov G.A., Giniyatov Y.R., Aminev F.G., Chemeris A.V. DNA polymorphism of dogs (*Canis familiaris* L.). III. VNTR- and STR-loci. Their use in dog breeding and in criminalistics. *Biomics*. 2021. V.13(3). P.321-346. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-23 (In Russian)
 15. Ghanatsaman Z.A., Wang G.D., Asadi F.M., Zhang Y.P., Esmailizadeh A. Genome resequencing data for Iranian local dogs and wolves. *BMC Res. Notes*. 2020. V. 13(1). 436. doi: 10.1186/s13104-020-05271-3.
 16. Giniyatov Yu.R., Chemeris D.A., Yakhin O.I., Garafutdinov R.R., Chemeris A.V. Ancient dogs, dogs and their future. *Biomics*. 2021. V.13(3). P.288-297. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-20 (In Russian)
 17. Gou X., Wang Z., Li N., Qiu F., Xu Z., Yan D., Yang S., Jia J., Kong X., Wei Z., Lu S., Lian L., Wu C., Wang X., Li G., Ma T., Jiang Q., Zhao X., Yang J., Liu B., Wei D., Li H., Yang J., Yan Y., Zhao G., Dong X., Li M., Deng W., Leng J., Wei C., Wang C., Mao H., Zhang H., Ding G., Li Y. Whole-genome sequencing of six dog breeds from continuous altitudes reveals adaptation to high-altitude hypoxia. *Genome Res.* 2014. V. 24(8). P. 1308-1315. doi: 10.1101/gr.171876.113.
 18. Halo J.V., Pendleton A.L., Shen F., Doucet A.J., Derrien T., Hitte C., Kirby L.E., Myers B., Sliwerska E., Emery S., Moran J.V., Boyko A.R., Kidd J.M. Long-read assembly of a Great Dane genome highlights the contribution of GC-rich sequence and mobile elements to canine genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2021. V. 118(11). e2016274118. doi: 10.1073/pnas.2016274118.
 19. Hayward J.J., White M.E., Boyle M., Shannon L.M., Casal M.L., Castelhana M.G., Center S.A., Meyers-Wallen V.N., Simpson K.W., Sutter N.B., Todhunter R.J., Boyko A.R. Imputation of canine genotype array data using 365 whole-genome sequences improves power of genome-wide association studies. *PLoS Genet.* 2019. V. 15(9). e1008003. doi: 10.1371/journal.pgen.1008003.
 20. Hoepfner M.P., Lundquist A., Pirun M., Meadows J.R., Zamani N., Johnson J., Sundström G.,

- Cook A., FitzGerald M.G., Swofford R., Mauceli E., Moghadam B.T., Greka A., Alföldi J., Abouelleil A., Aftuck L., Bessette D., Berlin A., Brown A., Gearin G., Lui A., Macdonald J.P., Priest M., Shea T., Turner-Maier J., Zimmer A., Lander E.S., di Palma F., Lindblad-Toh K., Grabherr M.G. An improved canine genome and a comprehensive catalogue of coding genes and non-coding transcripts. *PLoS One*. 2014. V. 9(3). e91172. doi: 10.1371/journal.pone.0091172.
21. Jagannathan V., Hitte C., Kidd J.M., Masterson P., Murphy T.D., Emery S., Davis B., Buckley R.M., Liu Y.H., Zhang X.Q., Leeb T., Zhang Y.P., Ostrander E.A., Wang G.D. Dog10K_Boxer_Tasha_1.0: A Long-Read Assembly of the Dog Reference Genome. *Genes (Basel)*. 2021. V. 12(6). 847. doi: 10.3390/genes12060847.
22. Jiang H.H., Li B., Ma Y., Bai S.Y., Dahmer T.D., Linacre A., Xu Y.C. Forensic validation of a panel of 12 SNPs for identification of Mongolian wolf and dog. *Sci. Rep.* 2020. V. 10(1). 13249. doi: 10.1038/s41598-020-70225-5.
23. Jones P., Chase K., Martin A., Davern P., Ostrander E.A., Lark K.G. Single-nucleotide-polymorphism-based association mapping of dog stereotypes. *Genetics*. 2008. V. 179(2). P. 1033-1044. doi: 10.1534/genetics.108.087866.
24. Kirkness E.F., Bafna V., Halpern A.L., Levy S., Remington K., Rusch D.B., Delcher A.L., Pop M., Wang W., Fraser C.M., Venter J.C. The dog genome: survey sequencing and comparative analysis. *Science*. 2003. V. 301(5641). P. 1898-1903. doi: 10.1126/science.1086432.
25. Klees S., Heinrich F., Schmitt A.O., Gültas M. agReg-SNPdb: A Database of Regulatory SNPs for Agricultural Animal Species. *Biology (Basel)*. 2021. V.10(8). 790. doi: 10.3390/biology10080790.
26. Lampi S., Donner J., Anderson H., Pohjoismäki J. Variation in breeding practices and geographic isolation drive subpopulation differentiation, contributing to the loss of genetic diversity within dog breed lineages. *Canine Med. Genet.* 2020. V. 7. 5. doi: 10.1186/s40575-020-00085-9.
27. Leegwater P.A., van Hagen M.A., van Oost B.A. Localization of white spotting locus in Boxer dogs on CFA20 by genome-wide linkage analysis with 1500 SNPs. *J. Hered.* 2007. V. 98(5). P. 549-552. doi: 10.1093/jhered/esm022.
28. Lindblad-Toh K., Wade C.M., Mikkelsen T.S. et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*. 2005. V. 438(7069). P. 803-819. doi: 10.1038/nature04338.
29. Natanaelsson C., Oskarsson M.C., Angleby H., Lundeberg J., Kirkness E., Savolainen P. Dog Y chromosomal DNA sequence: identification, sequencing and SNP discovery. *BMC Genet.* 2006. V. 7. 45. doi: 10.1186/1471-2156-7-45.
30. Ostrander E.A., Wang G.D., Larson G., vonHoldt B.M., Davis B.W., Jagannathan V., Hitte C., Wayne R.K., Zhang Y.P. Dog10K Consortium. Dog10K: an international sequencing effort to advance studies of canine domestication, phenotypes and health. *Natl. Sci. Rev.* 2019. V. 6(4). P. 810-824. doi: 10.1093/nsr/nwz049.
31. Otecko N., Peng M.S., Yang H.C., Zhang Y.P., Wang G.D. Re-evaluating data quality of dog mitochondrial, Y chromosomal, and autosomal SNPs genotyped by SNP array. *Zool. Res.* 2016. V. 37(6). P. 356-360. doi: 10.13918/j.issn.2095-8137.2016.6.356.
32. Parra D., García D., Mendez S., Cañon J., Dunner S. High Mutation Rates in Canine Tetranucleotide Microsatellites: Too Much Risk for Genetic Compatibility Purposes? *The Open Forensic Sci. J.* 2010. V. 3. P.9-13.
33. Pilot M., Malewski T., Moura A.E., Grzybowski T., Oleński K., Kamiński S., Fadel F.R., Alagaili A.N., Mohammed O.B., Bogdanowicz W. Diversifying Selection Between Pure-Breed and Free-Breeding Dogs Inferred from Genome-Wide SNP Analysis. *G3 (Bethesda)*. 2016. V. 6(8). P. 2285-2298. doi: 10.1534/g3.116.029678.
34. Pinc L., Bartoš L., Reslová A., Kotrba R. Dogs discriminate identical twins. *PLoS One*. 2011. V. 6(6). e20704. doi: 10.1371/journal.pone.0020704.
35. Plassais J., Kim J., Davis B.W., Karyadi D.M., Hogan A.N., Harris A.C., Decker B., Parker H.G., Ostrander E.A. Whole genome sequencing of canids reveals genomic regions under selection and variants influencing morphology. *Nat. Commun.* 2019. V. 10(1). 1489. doi: 10.1038/s41467-019-09373-w.
36. Quignon P., Herbin L., Cadieu E., Kirkness E.F., Hédan B., Mosher D.S., Galibert F., André C., Ostrander E.A., Hitte C. Canine population structure: assessment and impact of intra-breed stratification on SNP-based association studies. *PLoS One*. 2007. V. 2(12). e1324. doi: 10.1371/journal.pone.0001324.
37. Raymond P.W., Velie B.D., Wade C.M. Forensic DNA phenotyping: *Canis familiaris* breed classification and skeletal phenotype prediction using functionally significant skeletal SNPs and indels. *Anim. Genet.* 2021. doi: 10.1111/age.13165.
38. Robin S., Tacher S., Rimbault M., Vaysse A., Dréano S., André C., Hitte C., Galibert F. Genetic diversity of canine olfactory receptors. *BMC Genomics*. 2009. V. 10. 21. doi: 10.1186/1471-2164-10-21.
39. Sakhabutdinova A.R., Chemeris D.A., Garafutdinov R.R., Giniyatov Yu.R., Aminev F.G., Chemeris A.V. DNA polymorphism of dogs (*Canis familiaris*) and its application. IV. Mitochondrial DNA. *Biomcs*. 2021. V.13(3). P.347-359. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2021-24 (In Russian)
40. Tang B., Zhou Q., Dong L., Li W., Zhang X., Lan L., Zhai S., Xiao J., Zhang Z., Bao Y., Zhang Y.P.,

- Wang G.D., Zhao W. iDog: an integrated resource for domestic dogs and wild canids. *Nucleic Acids Res.* 2019. V. 47(D1). D793-D800. doi: 10.1093/nar/gky1041.
41. Tsai K.L., Evans J.M., Noorai R.E., Starr-Moss A.N., Clark L.A. Novel Y Chromosome Retrocopies in Canids Revealed through a Genome-Wide Association Study for Sex. *Genes (Basel)*. 2019. V. 10(4). 320. doi: 10.3390/genes10040320.
42. Våge J., Lingaas F. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in coding regions of canine dopamine- and serotonin-related genes. *BMC Genet.* 2008. V. 9. 10. doi: 10.1186/1471-2156-9-10.
43. Vaysse A., Ratnakumar A., Derrien T., Axelsson E., Rosengren P.G., Sigurdsson S., Fall T., Seppälä E.H., Hansen M.S., Lawley C.T., Karlsson E.K. Identification of genomic regions associated with phenotypic variation between dog breeds using selection mapping. *PLoS Genet.* 2011. V. 7(10). e1002316. doi: 10.1371/journal.pgen.1002316.
44. Viluma A., Sayyab S., Mikko S., Andersson G., Bergström T.F. Evaluation of whole-genome sequencing of four Chinese crested dogs for variant detection using the ion proton system. *Canine Genet. Epidemiol.* 2015. V. 2. 16. doi: 10.1186/s40575-015-0029-2.
45. vonHoldt B.M., Pollinger J.P., Earl D.A., Parker H.G., Ostrander E.A., Wayne R.K. Identification of recent hybridization between gray wolves and domesticated dogs by SNP genotyping. *Mamm. Genome.* 2013. V. 24(1). P. 8-88. doi: 10.1007/s00335-012-9432-0.
46. Vonholdt B.M., Pollinger J.P., Lohmueller K.E., Han E., Parker H.G., Quignon P., Degenhardt J.D., Boyko A.R., Earl D.A., Auton A., Reynolds A., Bryc K., Brisbin A., Knowles J.C., Mosher D.S., Spady T.C., Elkahloun A., Geffen E., Pilot M., Jedrzejewski W., Greco C., Randi E., Bannasch D., Wilton A., Shearman J., Musiani M., Cargill M., Jones P.G., Qian Z., Huang W., Ding Z.L., Zhang Y.P., Bustamante C.D., Ostrander E.A., Novembre J., Wayne R.K. Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication. *Nature.* 2010. V. 464(7290). P. 898-902. doi: 10.1038/nature08837.
47. Wang C., Wallerman O., Arendt M.L., Sundström E., Karlsson Å., Nordin J., Mäkeläinen S., Pielberg G.R., Hanson J., Ohlsson Å., Saellström S., Rönnerberg H., Ljungvall I., Häggström J., Bergström T.F., Hedhammar Å., Meadows J.R.S., Lindblad-Toh K. A novel canine reference genome resolves genomic architecture and uncovers transcript complexity. *Commun. Biol.* 2021. V. 4(1). 185. doi: 10.1038/s42003-021-01698-x.
48. Wang G.D., Larson G., Kidd J.M., vonHoldt B.M., Ostrander E.A., Zhang Y.P. Dog10K: the International Consortium of Canine Genome Sequencing. *Natl. Sci. Rev.* 2019. V. 6(4). P. 611-613. doi: 10.1093/nsr/nwz068.
49. Yang Q., Chen H., Ye J., Liu C., Wei R., Chen C., Huang L. Genetic Diversity and Signatures of Selection in 15 Chinese Indigenous Dog Breeds Revealed by Genome-Wide SNPs. *Front. Genet.* 2019. V. 10. 1174. doi: 10.3389/fgene.2019.01174.
50. Yokoyama J.S., Erdman C.A., Hamilton S.P. Array-based whole-genome survey of dog saliva DNA yields high quality SNP data. *PLoS One.* 2010. V. 5(5). e10809. doi: 10.1371/journal.pone.0010809.