

## СИНТЕНИЯ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С СИНДРОМОМ ДОМЕСТИКАЦИИ, У ПРЕСМЫКАЮЩИХСЯ, ПТИЦ И МЛЕКОПИТАЮЩИХ

*Синтения генов у разных классов животных при доместикации*

**Е.А. Ермакова<sup>1\*</sup>, В.И. Глазко<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева»  
Россия, 127550, Москва, ул. Тимирязевская, 44.

\*e-mail: [ermakovaelizz@gmail.com](mailto:ermakovaelizz@gmail.com)

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт пушиного звероводства и кролиководства имени В.А. Афанасьева»  
Россия, 140143, Московская область, Раменский район, пос. Родники, ул. Трудовая, 6.

Синдром Вильямса-Берена у млекопитающих формируется при интеграции мобильных генетических элементов в участок на хромосоме 7q11.23. Делеция некоторых ключевых генов этого синдрома связана с относительно гиперсоциальным поведением у человека и похожим поведением у модельных животных. В данном исследовании проведена оценка генетического сцепления генов, ассоциированных с синдромом, в референтных геномах представителей пресмыкающихся (прыткая ящерица, стенная ящерица), птиц (курица) и млекопитающих (утконос, домашняя собака, шимпанзе, человек). Отмечается выраженный эволюционный консерватизм генетического сцепления генов, продукты которых являются факторами регуляции транскрипции белков, участвующих в высшей нервной деятельности.

**Ключевые слова:** геном, синдром Вильямса-Берена, синтения генов, ретротранспозоны, социализация

**Сокращения:**

POM121 (nuclear pore membrane protein 121 KDa) – трансмембранный нуклеопорин;

METTL27 (methyltransferase-like protein 27) – метилтрансферазоподобный белок 27;

GALNT17 (polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 17) – полипептид N-ацетилгалактозаминилтрансфераза 17;

MLXIPL (MLX interacting protein like, class D basic Helix-Loop-Helix protein 14) – основной белок Helix-Loop-Helix класса D 14;

BAZ1B (bromodomain adjacent to zinc finger domain 1B) – тирозин-протеинкиназа, bromодомен, смежный с белком домена цинкового пальца 1B;

BCL7B (BAF chromatin remodeling complex subunit) – субъединица комплекса ремоделирования хроматина BAF;

FZD9 (Frizzled Class Receptor 9) – член семейства генов ‘frizzled’, рецепторов для белков сигнального пути Wnt;

TBL2 (transducin (beta)-like 2) – ген, кодирующий белок семейства бета-трандуцинов;

LIMK1 (LIM motif-containing protein kinase) – LIM протеинкиназа;

ELN (elastin) – белок эластина;

GTF2I (general transcription factor II-I) – общий фактор транскрипции II-I;

GTF2IRD1 (general transcription factor II-I repeat domain-containing protein) – повторный домен GTF2I;

STX1A (syntaxin 1A) – ген белка семейства синтаксинов;

CLIP2 (CAP-Gly Domain Containing Linker Protein 2) – цитоплазматический линкерный белок 2;

NCF1 (neutrophil cytosolic factor 1) – нейтрофильный цитозольный фактор 1;

NSUN5 (NOP2/Sun RNA Methyltransferase 5) – 5-метилцитозинметилтрансфераза;

TRIM50 (tripartite motif-containing protein 50) – убиквитин-протеинлигаза;

FKBP (FKBP prolyl isomerase family member 6) – пептидил-пролил-цис-транс-изомераза;

CLDN3 (claudin 3) – клаудин 3;

ABHD11 (abhydrolase domain containing 11) – белок, содержащий домен альфа/бета-гидролазы 11;  
 EIF4H (eukaryotic translation initiation factor 4H) – эукариотический фактор инициации трансляции 4H;  
 WBSR23 (Williams-Beuren Syndrome chromosomal region 23) – хромосомный участок синдрома Вильямса-Берена 23

Мобильные генетические элементы играют ключевую роль в геномной эволюции, которая является основой фенотипической изменчивости. Одним из примеров такой изменчивости является известный у человека и других млекопитающих синдром Вильямса-Берена. Носители синдрома обычно обладают высоким уровнем эмпатии и редко проявляют агрессию, демонстрируя гиперсоциальность. При делеции одного из ключевых генов синдрома, GTF2I, нарушаются процессы передачи импульсов в нейронах головного мозга и функционирование нейронных сетей, ингибирующих социальную активность. Животные с моделированием делеции этого гена демонстрировали повышенный уровень социализации при взаимодействии с другими особями, а также моторные нарушения и беспокойства [1,2]. У собак (*Canis lupus familiaris*) и волков (*Canis lupus*) на 6 хромосоме также обнаружены структурные варианты в области генов синдрома Вильямса-Берена (а именно в GTF2I и GTF2IRD1), однако у собак выявлено больше генетических вариаций, что спровоцировало развитие гиперсоциальности и послушности. Впоследствии в процессе отбора наиболее послушных собак это нарушение закрепилось в популяции [3, 4, 5]. Генотипирование щенков и отбор наиболее предрасположенных к гиперсоциальности могут быть использованы в подготовке собак-помощников.

Ранее в наших исследованиях показано присутствие тесного сцепления генов, ассоциированных с синдромом Вильямса-Берена и кодирующих факторы регуляции транскрипции, в геномах прыткой ящерицы и человека [6].

До сих пор остаются недостаточно исследованными вопросы об эволюционной динамике синтении генов, ассоциированных с синдромом Вильямса-Берена и синдромом доместикации. Понимание генной взаимосвязи в будущем может быть использовано при разработке методов выявления носителей синдрома Вильямса-Берена на ранних стадиях онтогенеза, а также для изучения механизмов эволюции и доместикации видов.

Целью данной работы является определение эволюционной консервативности синтении генов синдрома Вильямса-Берена, лежащих в основе возникновения патологий высшей нервной деятельности, социального поведения и процесса доместикации.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценить консервативность выявленной синтении ряда генов, включив в анализ представителей других классов животных: пресмыкающихся, птиц и млекопитающих.
2. Определить, может ли консервативность синтении ряда генов быть обусловлена функциональными взаимосвязями в сетях генной экспрессии.

**Таблица 1. Список генов, ассоциированных с формированием синдрома Вильямса-Берена**  
**Table 1. Catalogue of genes associated with the formation of Williams-Beuren syndrome**

№ п/п	Ген/ Gene	№ п/п	Ген/ Gene	№ п/п	Ген/ Gene
1	POM121	11	GTF2I	21	RFC2
2	METTTL27	12	STX1A	22	BUD23
3	GALNT17	13	CLIP2	23	GTF2IRD1
4	MLXIPL	14	NCF1	24	VPS37D
5	BAZ1B	15	NSUN5	25	DNAJC30
6	BCL7B	16	TRIM50		
7	FZD9	17	FKBP6		
8	TBL2	18	CLDN3		
9	LIMK1	19	ABHD11		
10	ELN	20	EIF4H		

**Материалы и методы исследований**

В анализ включены 25 генов (табл. 1), ассоциированных с формированием синдрома Вильямса-Берена, расположенные в референтных геномах человека в регионе 7q11.23 [7] и ящерицы (*Lacerta agilis*) (15 хромосома) [6].

Сравнение проведено на референтных геномах ящерицы (*Lacerta agilis*), курицы (*Gallus gallus*) и млекопитающих: утконоса (*Ornithorhynchus anatinus*), домашней собаки (*Canis lupus familiaris*), кролика (*Oryctolagus cuniculus*), шимпанзе (*Pan troglodytes*) и человека (*Homo sapiens*).

Поиск хромосомной локализации генов, связанных с синдромом Вильямса-Берена, и оценка генетического сцепления генов осуществлялись на основе литературных данных и по данным GenBank NCBI [8].

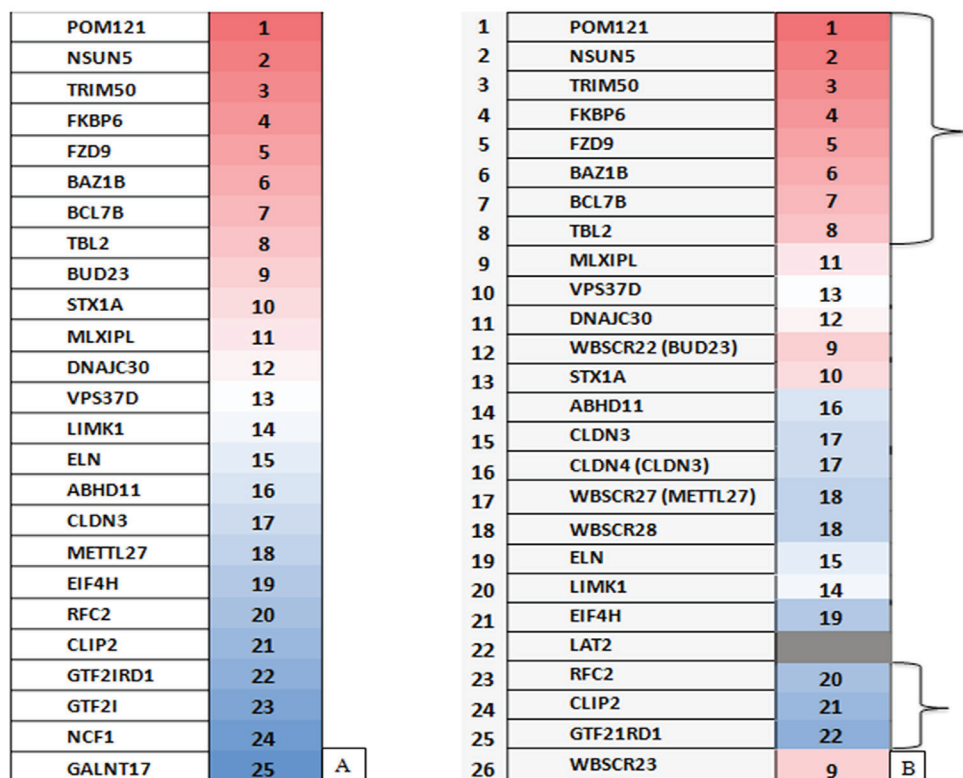
Составление карт генной сети было проведено с помощью программы STRING [9] на примере референтных геномов домашней собаки (*Canis lupus familiaris*) и стенной ящерицы

(*Podarcis muralis*). Обработка данных производилась с использованием программы MS Excel.

**Результаты исследования и обсуждение**

В геноме рептилий присутствует тесное сцепление между двумя генными блоками, состоящими из 8-ми (POM121, NSUN5, TRIM50, FKBP6, FZD9, BAZ1B, BCL7B, TBL2) и 3-х генов (RFC2, CLIP2, GTF2IRD1), сохраняющих тот же порядок, что и у млекопитающих (рис. 1) [6]. Обнаружено, что большая часть из них кодирует факторы регуляции транскрипции, продукты остальных генов контролируют общие закономерности синтеза и устойчивости белков [10-17].

Для проверки сохранения сцепления исследуемых генов в процессе эволюции оценена консервативность колокализации 25 генов на картах хромосом видов разных таксонов с использованием референтных геномов пресмыкающихся, птиц и млекопитающих, а именно: ящерицы (*Lacerta agilis*), курицы (*Gallus gallus*), утконоса (*Ornithorhynchus anatinus*), домашней собаки



**Рисунок 1.** А – последовательность генов в геноме прыткой ящерицы, В – регион 7q11.23 человека [6]. Цветом показана нумерация генов ящерицы. Фигурными скобками обозначены консервативные сцепления между 8 и 3 генами, сохраняющие свою последовательность от пресмыкающихся до человека [6]

**Figure 1.** A – gene order in the genome of the *Lacerta agilis*, B – human WBS region [6]. The numbering of lizard genes is shown in colour. The curly brackets indicate conserved linkages between 8 and 3 genes that retain their order from reptiles to humans [6]

(*Canis lupus familiaris*), кролика (*Oryctolagus cuniculus*), шимпанзе (*Pan troglodytes*) и человека (*Homo sapiens*).

Из данных табл. 2 видно, что в геномах всех организмов гены выделяются в два консервативных блока. Обнаружено, что в хромосомах ящерицы, шимпанзе и человека гены RFC2, CLIP2, GTF2IRD1, GTF2I и NCF1 локализованы последовательно друг за другом, в геномах курицы, собаки, кролика и утконоса эти гены также расположены друг за другом, но в обратном порядке. Генная организация GTF2IRD1, GTF2I и NCF1 консервативна также и у мышей [12]. Иная картина отмечается в последовательности

на полной «физической карте» делеционного локуса WBS у человека [7], порядок нарушается встройкой гена-транскрипционного фактора WBCSR23, уникального для *Homo sapiens*, между GTF2IRD1 и GTF2I.

Можно предположить, что такая высокая консервативность синтении ряда генов обусловлена функциональными взаимосвязями в сетях генной экспрессии. Для проверки этой гипотезы с помощью алгоритмов STRING [9] на примере референтных геномов собаки (*Canis lupus familiaris*) и стеной ящерицы (*Podarcis muralis*) составлены карты генных сетей с целью определения количества связей и коэкспрессии между 24 ге-

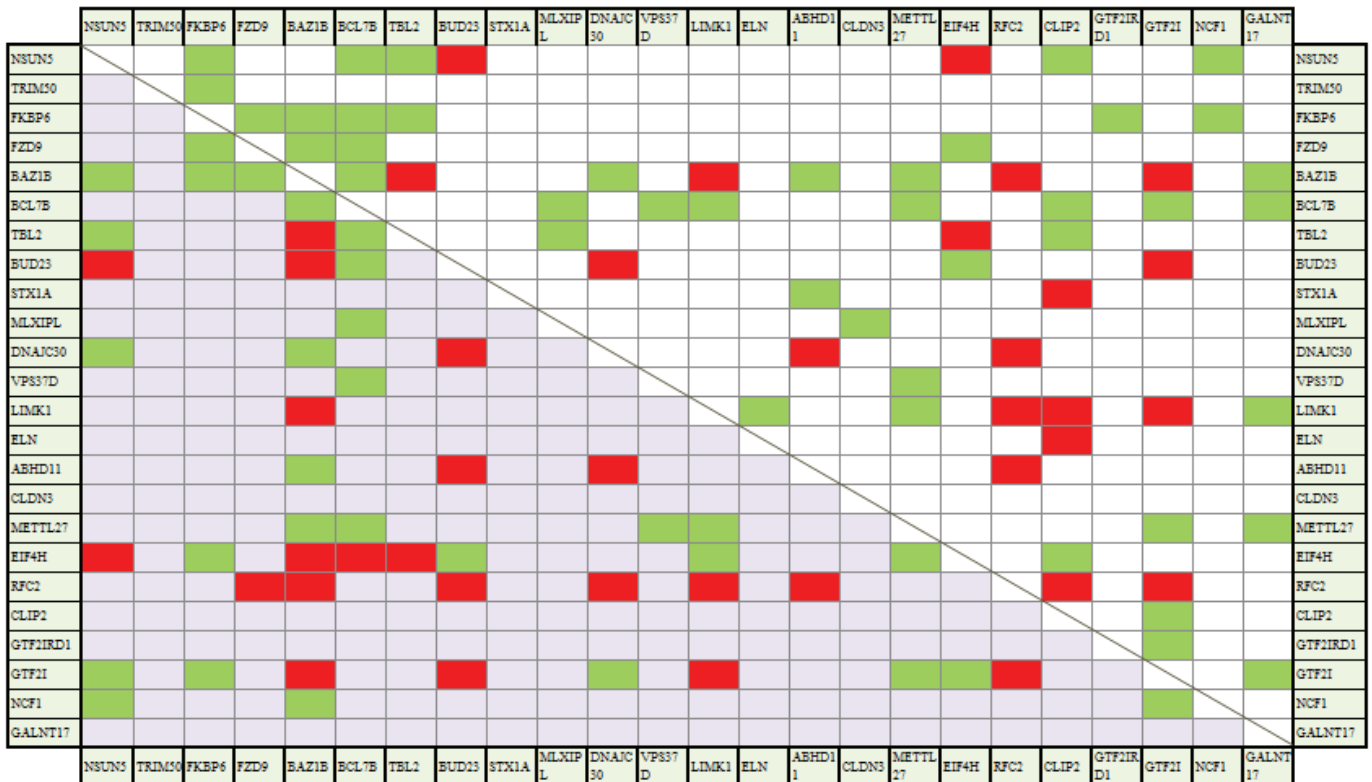
**Таблица 2. Сравнение колокализации генов, вовлекаемых в СБВ, с использованием референтных геномов прыткой ящерицы, курицы, утконоса, собаки, кролика, шимпанзе и человека. Полу жирным шрифтом выделены консервативные блоки генов**

**Table 2. Comparison of the colocalization of genes involved in WBS using the reference genomes of the lizard, chicken, platypus, dog, rabbit, chimpanzee and human.**

**Conservative gene blocks are highlighted in bold**

Ящерица /Lizard ( <i>Lacerta agilis</i> )	Курица/Chicken ( <i>Gallus gallus</i> )	Утконос/Platypus ( <i>Ornithorhynchus anatinus</i> )	Собака/Dog ( <i>Canis familiaris</i> )	Кролик/Rabbit ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> )	Шимпанзе/Chimpanzee ( <i>Pan troglodytes</i> )	Человек/Human ( <i>Homo sapiens</i> )	Человек/Human ( <i>Homo sapiens</i> , WBS <sub>SCR</sub> [7])
chr:15	chr:19	chr: 17	chr:6	chr:1	chr:7	chr:7	chr:7
<b>POM121</b>	VPS37D	<b>NCF1</b>	GALNT17	<b>NCF1</b>	GALNT17	GALNT17	<b>POM121</b>
<b>NSUN5</b>	DNAJC30	<b>GTF2I</b>	<b>NCF1</b>	<b>GTF2I</b>	<b>POM121</b>	<b>POM121</b>	<b>NSUN5</b>
<b>TRIM50</b>	BUD23	<b>GTF2IRD1</b>	<b>GTF2I</b>	<b>GTF2IRD1</b>	<b>NSUN5</b>	<b>NSUN5</b>	<b>TRIM50</b>
<b>FKBP6</b>	STX1A	<b>CLIP2</b>	<b>GTF2IRD1</b>	<b>CLIP2</b>	<b>TRIM50</b>	<b>TRIM50</b>	<b>FKBP6</b>
<b>FZD9</b>	BCL7B	<b>RFC2</b>	<b>CLIP2</b>	<b>RFC2</b>	<b>FKBP6</b>	<b>FKBP6</b>	<b>FZD9</b>
<b>BAZ1B</b>	TBL2	<b>EIF4H</b>	<b>RFC2</b>	<b>EIF4H</b>	<b>FZD9</b>	<b>FZD9</b>	<b>BAZ1B</b>
<b>BCL7B</b>	MLXIPL	LIMK1	<b>EIF4H</b>	LIMK1	<b>BAZ1B</b>	<b>BAZ1B</b>	<b>BCL7B</b>
<b>TBL2</b>	<b>BAZ1B</b>	ELN	LIMK1	ELN	<b>BCL7B</b>	<b>BCL7B</b>	<b>TBL2</b>
BUD23	<b>FZD9</b>	METTTL27	ELN	METTTL27	<b>TBL2</b>	<b>TBL2</b>	MLXIPL
STX1A	<b>FKBP6</b>	CLDN3	METTTL27	CLDN3	MLXIPL	MLXIPL	VPS37D
MLXIPL	<b>TRIM50</b>	ABHD11	CLDN3	ABHD11	VPS37D	VPS37D	DNAJC30
DNAJC30	<b>NSUN5</b>	STX1A	ABHD11	STX1A	DNAJC30	DNAJC30	BUD23
VPS37D	<b>POM121</b>	BUD23	STX1A	BUD23	BUD23	BUD23	STX1A
LIMK1	ABHD11	DNAJC30	BUD23	DNAJC30	STX1A	STX1A	ABHD11
ELN	CLDN3	VPS37D	DNAJC30	MLXIPL	ABHD11	ABHD11	CLDN3
ABHD11	METTTL27	MLXIPL	VPS37D	<b>TBL2</b>	CLDN3	CLDN3	CLDN3
CLDN3	ELN	<b>TBL2</b>	MLXIPL	<b>BCL7B</b>	METTTL27	METTTL27	METTTL27
METTTL27	LIMK1	<b>BCL7B</b>	<b>TBL2</b>	<b>BAZ1B</b>	ELN	ELN	WBS <sub>SCR</sub> 27
<b>EIF4H</b>	GALNT17	<b>BAZ1B</b>	<b>BCL7B</b>	<b>FZD9</b>	LIMK1	LIMK1	ELN
<b>RFC2</b>	<b>NCF1</b>	<b>FZD9</b>	<b>BAZ1B</b>	<b>FKBP6</b>	<b>EIF4H</b>	<b>EIF4H</b>	LIMK1
<b>CLIP2</b>	<b>GTF2I</b>	<b>FKBP6</b>	<b>FZD9</b>	<b>TRIM50</b>	<b>RFC2</b>	<b>RFC2</b>	EIF4H
<b>GTF2IRD1</b>	<b>GTF2IRD1</b>	<b>NSUN5</b>	<b>FKBP6</b>	<b>NSUN5</b>	<b>CLIP2</b>	<b>CLIP2</b>	LAT2
<b>GTF2I</b>	<b>CLIP2</b>	<b>POM121</b>	<b>TRIM50</b>	<b>POM121</b>	<b>GTF2IRD1</b>	<b>GTF2IRD1</b>	<b>RFC2</b>
<b>NCF1</b>	<b>RFC2</b>		<b>NSUN5</b>		<b>GTF2I</b>	<b>GTF2I</b>	<b>CLIP2</b>
GALNT17	<b>EIF4H</b>		<b>POM121</b>		<b>NCF1</b>	<b>NCF1</b>	<b>GTF2IRD1</b>
							WBS <sub>SCR</sub> 23
							<b>GTF2I</b>
							<b>NCF1</b>





**Рисунок 2.** Карта генных сетей домашней собаки (серый фон) и стенной ящерицы *Podarcis muralis* (белый фон). Зеленым цветом показано наличие связи между генами, выявленное в базе данных STRING на основе литературных данных, красным – наличие коэкспрессии между генами

**Figure 2.** Map of the gene regulatory networks of the domestic dog (grey background) and the lizard *Podarcis muralis* (white background). Green squares show the correlation between genes identified by the STRING based on literature data, and red squares show the presence of co-expression between genes

нами (в анализ не вошел ген POM121 по причине отсутствия информации в базе данных STRING) (рис. 2).

Оказалось, что между генами, входящими в тесно сцепленные блоки, отмечается большое количество коэкспрессивных связей: у собаки – NSUN5, FZD9, BAZ1B, BCL7B, TBL2, EIF4H, RFC2, GTF2I, у ящерицы – NSUN5, BAZ1B, TBL2, EIF4H, RFC2, CLIP2, GTF2I. Таким образом, гены, порядок расположения которых сохраняется от пресмыкающихся до человека, могут быть вовлечены в общие генные сети, выполнять сходные функции и совместно регулировать некоторые метаболические процессы. Дальнейшее изучение функциональных взаимосвязей между отдельными генами и генами, входящими в консервативные последовательности, может быть актуально для разработки методов выявления носителей синдрома Вильямса-Берена на ранних стадиях онтогенеза.

**Выводы**

При сравнении геномов нескольких классов животных оказалось, что гены, вовлекаемые в формирование синдрома Вильямса-Берена, организованы в более крупные консервативные блоки, чем было выявлено ранее, 8 и 5 генов. Полученные данные свидетельствуют о том, что синтения ряда этих генов сохраняется в процессе длительной эволюции.

Выявленная эволюционная консервативность синтении ряда генов синдрома Вильямса-Берена может быть обусловлена их вовлеченностью в общие генные сети, функция которых ассоциирована с ключевыми факторами генной экспрессии, существенными для ранних этапов онтогенеза. Удаление отдельных или встройка уникальных для вида генов в консервативные генные блоки приводит к возникновению различных патологий, связанных с формированием высшей нервной деятельности, в частности –

развития нервного гребня, преобладания эмоционального мышления над логическим, социального и асоциального поведения как у человека, так и у других млекопитающих [18].

### Список литературы

- Barak, B., Zhang, Z., Liu, Y. et al. Neuronal deletion of Gtf2i, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug. *Nat Neurosci* 22, 700–708 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0380-9>.
- Osso L.A., Chan J.R. A surprising role for myelin in Williams syndrome. // *Nat. Neurosci.*–2019, –Apr. 22. 22: 681–683. DOI: 10.1038/s41593-019-0368-5.
- Глазко В.И. Социализация и генетическая изменчивость при доместикации / В.И. Глазко, Г.Ю. Косовский, Т.В. Блохина, А.А. Жиркова, Т.Т. Глазко // *Сельскохозяйственная биология*. – 2021, том 56, 2, с. 292-303.
- Ballard, J., Wilson, L. The Australian dingo: untamed or feral / J. Ballard, L. Wilson // *Frontiers in zoology*. – 2019, – 16, 2.
- vonHoldt B. M et. al. Structural variants in genes associated with human Williams-Beuren syndrome underlie stereotypical hypersociability in domestic dogs. // *Science Advances*. – 2017, Vol. 3, no. 7.
- Ермакова, Е. А. Консерватизм синтении генов синдрома Вильямса-Берена и сходство в распределении ретротанспозонов у представителей разных классов животных (*Lacerta agilis*, *Canis lupus familiaris*) / Е. А. Ермакова, В. И. Глазко // *Актуальные научные исследования в современном мире*. – 2021. – № 10-8(78). – С. 7-10.
- Schubert C., The genomic basis of the Williams – Beuren syndrome/ Schubert C// *Cell. Mol. Life Sci.*–2009,– 66, pp. 1178–1197.
- GenBank // *Nucleic Acids Research*, 2013 Jan;41(D1):D36-42.
- STRING.org // Szklarczyk et al. *Nucleic acids research* 47.D1 (2018): D607-D613.2.
- Bayarsaihan, D. et al. Genomic organization of the genes Gtf2ird1, Gtf2i, and Nef1 at the mouse chromosome 5 region syntenic to the human chromosome 7q11.23 Williams syndrome critical region/ Dashzeveg Bayarsaihan 1, Judit Dunai, John M Greally, Kazuhiko Kawasaki, Kenta Sumiyama, Badam Enkmandakh, Nobuyoshi Shimizu, Frank H Ruddle. //2002 – *Genomics* 79, 137–143.
- Cao D. Identification and characterization of a novel human aldose reductase- like gene / Cao D., Fan S.T., Chung S.S. M. // *J. Biol. Chem. J Biol Chem* – 1998 – Т. 273, № – 19. – pp. 11429–11435.
- Collette J. C. William’s syndrome: gene expression is related to parental origin and regional coordinate control./ Collette J. C., Chen Xiao-Ning, Mills D. L, Galaburda A. M, Reiss A. L., Bellugi U., Korenberg / 2009 –54(4):193-8 Doll A. Characterization of two novel genes, WBSCR20 and WBSCR22, deleted in Williams-Beuren syndrome. / Doll A., Grzeschik K.H.// *Cytogenet Cell Genet.*– 2001, – vol 95, – №1-2, pp. 20-27.
- Micale L. Williams–Beuren syndrome TRIM50 encodes an E3 ubiquitin ligase./ Micale L., Fusco C., Augello B., et al.// *J Hum Genet*, –2008, vol –16, №–9, pp. 1038-1049
- Meng, X. A novel human gene FKBP6 is deleted in Williams syndrome. / Meng, X., Lu, X., Morris, C. A. and Keating, M. T. // –1998. –*Genomics* 52, 130–137.
- Pérez Jurado L.A. TBL2, a novel transducin family member in the WBS deletion: characterization of the complete sequence, genomic structure, transcriptional variants and the mouse ortholog. /Pérez Jurado L.A., Wang Y.K., Francke U., Cruces J.// *Cytoogenet Cell Genet*, –1999, vol – 86, № 3-4, pp. 277-284.
- Huo Yongliang. An in vivo gain-of-function screen identifies the Williams-Beuren Syndrome gene GTF2IRD1 as a mammary tumor promoter/ Huo Yongliang, Su Timothy, Cai Qiuyin, Macara Ian G // 2016. *Cell Reports* 15, 2089–2096, June 7.
- Zanella M. et. al. 7q11.23 Syndromes Reveal BAZ1B as a Master Regulator of the Modern Human Face and Validate the Self-Domestication Hypothesis. // *Science Advances* Mar. 6, 2019; doi: 10.1126/sciadv.aaw7908.

### Информация об авторах:

**Ермакова Елизавета Андреевна** – студент ФГБОУ ВО Российский Государственный Аграрный Университет МСХА им. К.А. Тимирязева, SPIN-код 7322-2533, ORCID:0000-0003-4858-9558.

e-mail: ermakovaelizz@gmail.com

**Глазко Валерий Иванович** – доктор сельскохозяйственных наук, академик РАН (иностраннй член), профессор кафедры зоологии факультета зоотехнии и биологии РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева, главный научный сотрудник ФГБНУ НИИПЗК, SPIN-код: 1556-3661, AuthorID: 297850, ORCID: 0000-0002-8566-8717, ResearcherID: Q-3017-2019, L-3116-2017; ScopusID: 7003981461, e-mail: vigvalery@gmail.com

## SYNTENY OF GENES ASSOCIATED WITH DOMESTICATION SYNDROME IN REPTILES, BIRDS AND MAMMALS

*Gene synteny in different animal classes during domestication*

**E.A. Ermakova<sup>1\*</sup>, V.I. Glazko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian State Agrarian University – Moscow Agricultural Academy named after K.A. Timiryazev”*

*Russia, 127550, Moscow, Timiryazevskaya str., 44.*

*\*e-mail: ermakovaelizz@gmail.com,*

<sup>2</sup>*Federal State Budget Scientific Institute “Scientific Research Institute of Fur – Bearing Animal Breeding and Rabbit Breeding named after V.A. Afanas`ev”*

*Russia, 140143, Moscow Region, Ramensky District, Rodniki, Trudovaya Str., 6.*

Williams-Beuren syndrome in mammals is formed when transportable elements are integrated into a site on chromosome 7q11.23. This study evaluated the genetic linkage of genes associated with the syndrome in the reference genomes of reptiles, birds and mammals. Deletions of some key genes in this syndrome are associated with relatively hypersocial behavior in humans and similar behavior in model animals. This study assessed the genetic linkage of genes associated with the syndrome in reference genomes from reptiles (jumping lizard, wall lizard), birds (chicken) and mammals (platypus, domestic dog, chimpanzee, human). An explicit evolutionary conservatism of the genetic linkage of genes whose products are factors in the regulation of the transcription of proteins involved in higher nervous activity was observed.

**Keywords:** genome, Williams-Beuren syndrome, gene synteny, retrotransposons, socialization

### References

- Barak, B., Zhang, Z., Liu, Y. et al. Neuronal deletion of Gtf2i, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug. *Nat Neurosci* 22, 700–708 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0380-9>.
- Osso L.A., Chan J.R. A surprising role for myelin in Williams syndrome. // *Nat. Neurosci.*–2019, –Apr. 22. 22: 681–683. DOI: 10.1038/s41593-019-0368-5.
- Glazko V.I. Socialization and genetic variation in domestication / V.I. Glazko, G.Yu. Kosovskii, T.V. Blokhina, A. A. Zhirkova, T.T. Glazko // *Agricultural Biology.* – 2021, Volume 56, 2, pp. 292-303 3.
- Ballard, J., Wilson, L. The Australian dingo: untamed or feral / J. Ballard, L. Wilson // *Frontiers in zoology.* – 2019, – 16, 2.
- vonHoldt B. M et. al. Structural variants in genes associated with human Williams-Beuren syndrome underlie stereotypical hypersociability in domestic dogs. // *Science Advances.* – 2017, Vol. 3, no. 7.
- Ermakova, E. A. Conservatism of Williams-Beuren syndrome gene synteny and similarity in distribution of retrotransposons in representatives of different animal classes (*Lacerta agilis*, *Canis lupus familiaris*) / E. A. Ermakova, V. I. Glazko // *Actual scientific research in the modern world.* – 2021. – № 10-8(78). – pp. 7-10.
- Schubert C., The genomic basis of the Williams – Beuren syndrome/ Schubert C// *Cell. Mol. Life Sci.*–2009,– 66, pp. 1178–1197.
- GenBank // *Nucleic Acids Research*, 2013 Jan;41(D1):D36-42.
- STRING.org // Szklarczyk et al. *Nucleic acids research* 47.D1 (2018): D607-D613.2.
- Bayarsaihan, D. et al. Genomic organization of the genes Gtf2ird1, Gtf2i, and Ncf1 at the mouse chromosome 5 region syntenic to the human chromosome 7q11.23 Williams syndrome critical region/ Dashzeveg Bayarsaihan 1, Judit Dunai, John M Grealley, Kazuhiko Kawasaki, Kenta Sumiyama, Badam Enkhmandakh, Nobuyoshi Shimizu, Frank H Ruddle. //2002 – *Genomics* 79, 137–143.
- Cao D. Identification and characterization of a novel human aldose reductase- like gene / Cao D., Fan S.T., Chung S.S. M. // *J. Biol. Chem. J Biol Chem* – 1998 – T. 273, № – 19. – pp. 11429–11435.
- Collette J. C. William’s syndrome: gene expression is related to parental origin and regional coordinate control./ Collette J. C., Chen Xiao-Ning, Mills D. L, Galaburda A. M, Reiss A. L., Bellugi U., Korenberg / 2009 –54(4):193-8 .
- Doll A. Characterization of two novel genes, WBSCR20 and WBSCR22, deleted in Williams-Beuren syndrome. / Doll A., Grzeschik K.H.// *Cytogenet Cell Genet.*– 2001, – vol 95, – №1-2, pp. 20-27.
- Micale L. Williams–Beuren syndrome TRIM50 encodes an E3 ubiquitin ligase./ Micale L.,FuscoC.,Augello B., et al.// *J Hum Genet.*–2008, vol –16, №–9, pp. 1038-1049.
- Meng, X. A novel human gene FKBP6 is deleted in Williams syndrome. / Meng, X., Lu, X., Morris, C. A. and Keating, M. T. //–1998. –*Genomics* 52, 130–137.

16. Pérez Jurado L.A. TBL2, a novel transducin family member in the WBS deletion: characterization of the complete sequence, genomic structure, transcriptional variants and the mouse ortholog. /Pérez Jurado L.A., Wang Y.K., Francke U., Cruces J.// *Cytoogenet Cell Genet*, –1999, vol – 86, № 3-4, pp. 277-284.
17. Huo Yongliang. An in vivo gain-of-function screen identifies the Williams-Beuren Syndrome gene GTF2IRD1 as a mammary tumor promoter/ Huo Yongliang, Su Timothy, Cai Qiuyin, Macara Ian G // 2016. *Cell Reports* 15, 2089–2096, June 7.
18. Zanella M. et. al. 7q11.23 Syndromes Reveal BAZ1B as a Master Regulator of the Modern Human Face and Validate the Self-Domestication Hypothesis. // *Science Advances* Mar. 6, 2019; doi: 10.1126/sciadv.aaw7908.

### **Information about the authors:**

**Ermakova Elizaveta Andreevna** – student of the Russian State Agrarian University of the Moscow Agricultural Academy named after K.A. Timiryazev, SPIN-code 7322-2533, ORCID: 0000-0003-4858-9558.

e-mail: [ermakovaelizz@gmail.com](mailto:ermakovaelizz@gmail.com)

**Glazko Valery Ivanovich** – Doctor of Agricultural Sciences, Foreign Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Zoology of the Faculty of Zootechnics and Biology of the RSAU-Moscow Agricultural Academy named after K.A. Timiryazev, Chief Researcher of the Federal State Budgetary Institution Research institute of fur farming and rabbit breeding named after V.A. Afanasyev, SPIN-code: 1556-3661, AuthorID: 297850, ORCID: 0000-0002-8566-8717, ResearcherID: Q-3017-2019, L-3116-2017; ScopusID: 7003981461, e-mail: [vigvalery@gmail.com](mailto:vigvalery@gmail.com)