

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

## Гены-кандидаты доместикации и устойчивости к холоду по данным полногеномного секвенирования российских пород крупного рогатого скота и овец

Н.С. Юдин<sup>1</sup>, Д.М. Ларкин<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное исследовательское учреждение Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Королевский ветеринарный колледж, Университет Лондона, Лондон, Великобритания

 [dmlarkin@gmail.com](mailto:dmlarkin@gmail.com)

**Аннотация.** Известно, что различные виды животных при обитании в одинаковых условиях среды могут сформировать сходные фенотипы. Изучение конвергентной эволюции нескольких видов под действием одного и того же средового фактора позволяет выявить у них общие механизмы генетической адаптации. Местные породы крупного и мелкого рогатого скота формировались на протяжении тысяч лет под воздействием доместикации, а также отбора, направленного на адаптацию к факторам местной среды обитания и удовлетворение потребностей человека. Ранее нами был выявлен ряд генов-кандидатов в участках генома, подвергшихся отбору в ходе доместикации и адаптации к климатическим условиям России, включая низкие зимние температуры, у местных пород крупного рогатого скота (КРС) и овец с использованием данных полногеномного секвенирования. Однако эти данные обладают низким разрешением и не позволяют выявить большинство нуклеотидных замен. Целью работы было создание по данным полногеномного секвенирования списка генов, связанных с адаптацией российских пород КРС и овец, а также идентификация генов-кандидатов и метаболических путей для проведения селекции на адаптацию к холоду. Использованы опубликованные нами данные по поиску следов отбора в геномах российских или разводимых в России пород КРС (якутская, холмогорская, бурятская, вагю) и овец (забайкальская, тувинская). Количество генов-кандидатов в районах, потенциально подвергавшихся селекции, составило 946 у КРС и 151 у овец. Нами показано, что изученные российские породы КРС и овец имеют не менее 10 общих генов под отбором, по-видимому, участвующих в процессах адаптации/селекции, в том числе адаптации к холодному климату, включая гены *ASTN2*, *PM20D1*, *TMEM176A*, *GLIS1*. На основании пересечения со списком генов, подвергавшихся отбору по крайней мере у двух видов арктических/антарктических млекопитающих, у КРС и овец выявлено 20 и 8 генов соответственно, которые потенциально вовлечены в адаптацию к холоду. Среди них наиболее перспективными для дальнейших исследований являются *ASPH*, *NCKAP5L*, *SERPINF1* и *SND1*. Анализ генных онтологий указывает на существование возможных общих биохимических путей адаптации к холоду у домашних и диких млекопитающих, связанных с разборкой цитоскелета и апоптозом.

Ключевые слова: признаки селекции; адаптация; холод; крупный рогатый скот; овца; местная порода; Россия; полногеномное секвенирование.


**Для цитирования:** Юдин Н.С., Ларкин Д.М. Гены-кандидаты доместикации и устойчивости к холоду по данным полногеномного секвенирования российских пород крупного рогатого скота и овец. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(5):463-470. DOI 10.18699/VJGB-23-56

## Candidate genes for domestication and resistance to cold climate according to whole genome sequencing data of Russian cattle and sheep breeds

N.S. Yudin<sup>1</sup>, D.M. Larkin<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Royal Veterinary College, University of London, London, United Kingdom

 [dmlarkin@gmail.com](mailto:dmlarkin@gmail.com)

**Abstract.** It is known that different species of animals, when living in the same environmental conditions, can form similar phenotypes. The study of the convergent evolution of several species under the influence of the same environmental factor makes it possible to identify common mechanisms of genetic adaptation. Local cattle and sheep breeds have been formed over thousands of years under the influence of domestication, as well as selection aimed at adaptation to the local environment and meeting human needs. Previously, we identified a number of candidate genes in genome regions potentially selected during domestication and adaptation to the climatic conditions of Russia, in local breeds of cattle and sheep using whole genome genotyping data. However, these data are of low

resolution and do not reveal most nucleotide substitutions. The aim of the work was to create, using the whole genome sequencing data, a list of genes associated with domestication, selection and adaptation in Russian cattle and sheep breeds, as well as to identify candidate genes and metabolic pathways for selection for cold adaptation. We used our original data on the search for signatures of selection in the genomes of Russian cattle (Yakut, Kholmogory, Buryat, Wagyu) and sheep (Baikal, Tuva) breeds. We used the HapFLK, DCMS, FST and PBS methods to identify DNA regions with signatures of selection. The number of candidate genes in potentially selective regions was 946 in cattle and 151 in sheep. We showed that the studied Russian cattle and sheep breeds have at least 10 genes in common, apparently involved in the processes of adaptation/selection, including adaptation to a cold climate, including the *ASTN2*, *PM20D1*, *TMEM176A*, and *GLIS1* genes. Based on the intersection with the list of selected genes in at least two Arctic/Antarctic mammal species, 20 and 8 genes, have been identified in cattle and sheep, respectively, that are potentially involved in cold adaptation. Among them, the most promising for further research are the *ASPH*, *NCKAP5L*, *SERPINF1*, and *SND1* genes. Gene ontology analysis indicated the existence of possible common biochemical pathways for adaptation to cold in domestic and wild mammals associated with cytoskeleton disassembly and apoptosis.

**Key words:** signatures of selection; adaptation; cold; cattle; sheep; local breed; Russia; whole genome sequencing.

**For citation:** Yudin N.S., Larkin D.M. Candidate genes for domestication and resistance to cold climate according to whole genome sequencing data of Russian cattle and sheep breeds. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(5):463-470. DOI 10.18699/VJGB-23-56

## Введение

Воздействие экстремальных внешних факторов приводит либо к вымиранию вида, либо к его адаптации к новым условиям среды (Nevo, 2011). Известно, что различные виды животных при обитании в одинаковых условиях могут сформировать сходные фенотипы, используя схожие биохимические пути (Storz, 2016). Изучение конвергентной эволюции нескольких видов под действием одного и того же средового фактора позволяет выявить у них общие механизмы генетической адаптации к нему (Romashov et al., 2022).

Например, одна и та же несинонимичная мутация в гене родопсина независимо возникла и подвергалась отбору по крайней мере у 20 видов рыб при изменении освещенности в воде (Hill et al., 2019). Одни и те же конвергентные замены аминокислот произошли в гене престилина у китов и летучих мышей при возникновении эхолокации (Liu Y. et al., 2010). Несинонимичная замена His207Arg в гене рецептора меланокортина 1 ассоциирована со светлым окрасом оперения у красноногих олуш и турухтанов (Lamichhane et al., 2016). Наша недавняя работа по самому северному крупному рогатому скоту из Сибири (якутскому) выявила феномен конвергентной нуклеотидной эволюции у пород домашних животных и диких видов, живущих в сходных суровых условиях и/или проявляющих сходные фенотипы. Мы обнаружили одинаковую замену аминокислоты в белке NRAP у якутского скота и 16 видов зимующих или впадающих в оцепенение, адаптированных к холоду и глубоководных млекопитающих, которая отсутствовала у всех других пород крупного рогатого скота и других видов Bovinae из набора данных проекта «1000 геномов быков» (Buggiotti et al., 2021). По нашим сведениям, эта аминокислотная замена, по-видимому, возникла 500–800 лет назад и почти зафиксировалась в современной популяции якутского скота.

Одомашнивание (доместикация) животных разных видов сопровождается целым рядом сходных морфофизиологических и поведенческих изменений (Belyaev, 1979; Wilkins et al., 2014). Например, одним из характерных морфологических признаков доместикации являются на-

рушение синтеза меланина, а также замедление развития меланоцитов, приводящие к появлению белых пятен на теле вплоть до возникновения однородной белой окраски (Прасолова, Трут, 1993). Такой фенотипический параллелизм наблюдается у крупного рогатого скота (КРС), лошадей, свиней, собак, кошек, норок, кур, голубей и т. д. (Larkin, Yudin, 2016). Действительно, при исследовании геномов популяций домашних животных были обнаружены сильные сигналы отбора в генах метаболического пути меланина (*KIT*, *KITLG*, *MITF*, *PAX3*) (Cieslak et al., 2011).

Локальные породы крупного и мелкого рогатого скота формировались в течение тысяч лет под воздействием доместикации, а также естественного и искусственного отбора, направленного на адаптацию к факторам местной среды обитания и удовлетворение потребностей человека (Моисеева и др., 2006; Kantanen et al., 2015). Изучение геномов местных пород скота позволяет установить генетические механизмы адаптации, в том числе к низкой температуре окружающей среды (Юдин и др., 2021). Ранее мы выявили ряд генов-кандидатов в участках генома, потенциально подвергавшихся отбору в ходе доместикации и адаптации к суровым климатическим условиям России, у местных пород КРС (*Bos taurus*) и овец (*Ovis aries*) с использованием данных полногеномного генотипирования на стандартных чипах (Yurchenko et al., 2018, 2019). На основании этих результатов нами был идентифицирован 31 общий ген-кандидат, связанный с адаптацией к окружающей среде, включая холодный климат, у животных изученных пород (Юдин, Ларкин, 2019). Например, ген *NEB*, вероятно, связанный с выработкой тепла посредством сократительного термогенеза, обнаружен нами в районах генома, подвергавшихся позитивному отбору, как у исконно российских пород КРС и овец, так и у мамонта, белого медведя и полярного кита.

Однако данные полногеномного генотипирования обладают низким разрешением и не позволяют выявить большинство нуклеотидных замен в геномах разных видов сельскохозяйственных животных. Целью работы было создание списка общих генов, связанных с адаптацией к окружающей среде у российских пород КРС и овец,

а также идентификация перспективных генетических вариантов/генов-кандидатов/метаболических путей для дальнейших экспериментов и проведения маркер-ориентированной и геномной селекции, направленной на адаптацию к холоду у сельскохозяйственных животных, с использованием данных полногеномного секвенирования. Ранее следы отбора в этих же образцах ДНК от якутского, холмогорского и бурятского скота были проанализированы нами с помощью генотипирования на чипах GeneSeek Genomic Profiler High-Density, содержащих около 139 тысяч SNP (Yurchenko et al., 2018), а от забайкальских и тувинских овец – на чипах Ovine Infinium HD SNP BeadChip (Yurchenko et al., 2019).

## Материалы и методы

В работе использованы собственные опубликованные данные по поиску следов отбора с помощью полногеномного секвенирования в геномах российских или разводимых в России пород КРС (якутская, холмогорская, бурятская, вагю) (Buggiotti et al., 2021; Igoshin et al., 2023) и овец (забайкальская, тувинская) (Sweet-Jones et al., 2021). Высокопроизводительное секвенирование проведено в режиме парноконцевых прочтений (150 п. н. + 150 п. н.) на платформе Illumina в компании Novogene Co., Ltd. (Гонконг, КНР) для 20 животных на породу. Средняя глубина покрытия составила не менее 11x для КРС и 15x для овец.

Для идентификации районов, которые потенциально находились под действием отбора, в геномах бурятского скота и вагю мы использовали четыре взаимодополняющих метода (Igoshin et al., 2023). Метод hapFLK основан на статистике, которая учитывает структуру гаплотипов в популяциях (Fariello et al., 2013). Метод DCMS объединяет в себе пять полногеномных статистик: индекс фиксации Фишера (FST), гомозиготность гаплотипов (H1), модифицированную статистику гомозиготности гаплотипов (H12), индекс Таджимы (D) и индекс нуклеотидного разнообразия (Pi) (Ma et al., 2015). Метод FST идентифицирует области генома, попавшие под влияние отбора, путем выявления участков ДНК, которые имеют высокую вариабельность частот аллелей между сравниваемыми популяциями (Porto-Neto et al., 2013). Статистика PBS использует попарные значения FST между тремя популяциями для количественной оценки дифференциации последовательностей (Yi et al., 2010). Считается, что гены с большой дифференциацией между последовательностями потенциально могли подвергаться положительному отбору. Списки генов-кандидатов для дальнейшего анализа бурятского скота и вагю составляли путем объединения списков, полученных разными методами. Идентификацию потенциальных районов отбора в геномах якутской и холмогорской породы КРС проводили с помощью статистики hapFLK (Buggiotti et al., 2021). Для поисков следов отбора в геномах забайкальских и тувинских овец использовали вычислительный конвейер на основе метода DCMS (Yurchenko et al., 2019).

Идентификаторы генов в базе Ensembl преобразовывали в символы генов с помощью инструмента db2db ([http://biodbnet.abcc.ncifcrf.gov/db/db2dbRes.php?input=inputType&outputs\[\]=outputType&idList=value\(s\)](http://biodbnet.abcc.ncifcrf.gov/db/db2dbRes.php?input=inputType&outputs[]=outputType&idList=value(s))). Пересечения между списками генов анализировали с помо-

щью программы Venn (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>).

Биологические функции общих генов, которые подвергались отбору у российских пород КРС, овец и арктических/антарктических млекопитающих, анализировали с помощью веб-инструмента DAVID (Huang et al., 2009). Нами были выявлены обогащенные, по сравнению с контрольным списком всех генов человека, термины GO из категории биологических процессов (GOTERM\_BP\_ALL), ассоциированные с четырьмя и более генами. В качестве порогового значения критерия, характеризующего статистическую значимость превышения (обогащения) наблюдаемого числа генов с конкретным термином GO по сравнению с ожидаемым числом генов из контрольного списка, принимали  $p < 0.05$ .

## Результаты

Количество генов-кандидатов в районах, потенциально подвергавшихся селекции, составило 946 у четырех российских пород КРС (список *List\_Cattle*, Приложение 1)<sup>1</sup> и 151 у двух российских пород овец (список *List\_Sheep*, Приложение 2) (см. таблицу). Различие в количестве генов-кандидатов между видами, вероятно, связано с различиями в количестве включенных в анализ пород, а также с числом статистических методов, использованных для поиска следов отбора (четыре статистики для бурятского скота и вагю, для остальных пород – одна). Анализ пересечения списков показал, что 10 генов потенциально могли подвергаться отбору у обоих видов (см. рисунок, список *Cattle\_Sheep*, Приложение 3).

Ранее путем пересечения списков генов, потенциально подвергавшихся отбору, у шести арктических и антарктических видов млекопитающих мы составили список, объединяющий гены, которые могут участвовать в адаптации к холоду (Yudin et al., 2017). Список содержал 416 генов, которые, вероятно, подвергались отбору по крайней мере у двух видов млекопитающих (список *List\_Mammals*, Приложение 4). Чтобы идентифицировать общие гены, которые могут быть связаны с адаптацией к холодному климату у российских пород КРС и овец, мы сравнили списки *List\_Mammals*, *List\_Cattle* и *List\_Sheep*. В результате мы обнаружили 20 (список *Cattle\_Mammals*, Приложение 5) и 8 (список *Sheep\_Mammals*, Приложение 6) генов, которые потенциально подвергались отбору по крайней мере у двух видов диких млекопитающих, адаптированных к холодному климату, а также у КРС и овец соответственно (см. рисунок).

Чтобы проверить гипотезу о том, что эти списки были обогащены функциональными категориями генов, связанных с адаптацией к холоду, мы провели анализ генных онтологий (GO) в списке из 38 генов, полученном объединением списков *Cattle\_Sheep*, *Cattle\_Mammals* и *Sheep\_Mammals* (список *Cattle\_Sheep\_Mammals*, Приложение 7). В результате мы обнаружили статистически значимое обогащение по восьми GO терминам, которые были ассоциированы с четырьмя и более генами (Приложение 8).

<sup>1</sup> Приложения 1–8 см. по адресу: <https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2023-27/appx16.pdf>

Списки генов-кандидатов, потенциально подвергавшихся отбору

Название списка в Приложении	Описание	Число генов	Литературный источник
<i>List_Cattle</i> (Приложение 1)	Гены в районах возможной селекции у четырех российских пород КРС	946	Buggiotti et al., 2021; Igoshin et al., 2023
<i>List_Sheep</i> (Приложение 2)	Гены в районах возможной селекции у двух российских пород овец	151	Sweet-Jones et al., 2021
<i>Cattle_Sheep</i> (Приложение 3)	Список общих генов, которые потенциально подвергались отбору у российских пород КРС и овец	10	–
<i>List_Mammals</i> (Приложение 4)	Список генов, которые потенциально подвергались отбору по крайней мере у двух видов арктических/антарктических млекопитающих	416	Yudin et al., 2017
<i>Cattle_Mammals</i> (Приложение 5)	Список общих генов, которые потенциально подвергались отбору хотя бы у одной российской породы КРС, а также по крайней мере у двух видов арктических/антарктических млекопитающих	20	–
<i>Sheep_Mammals</i> (Приложение 6)	Список общих генов, которые потенциально подвергались отбору хотя бы у одной российской породы овец, а также по крайней мере у двух видов арктических/антарктических млекопитающих	8	–
<i>Cattle_Sheep_Mammals</i> (Приложение 7)	Список генов, которые потенциально подвергались отбору у российских пород КРС, овец, а также арктических/антарктических млекопитающих, – объединение списков <i>Cattle_Sheep</i> , <i>Cattle_Mammals</i> и <i>Sheep_Mammals</i>	38	–

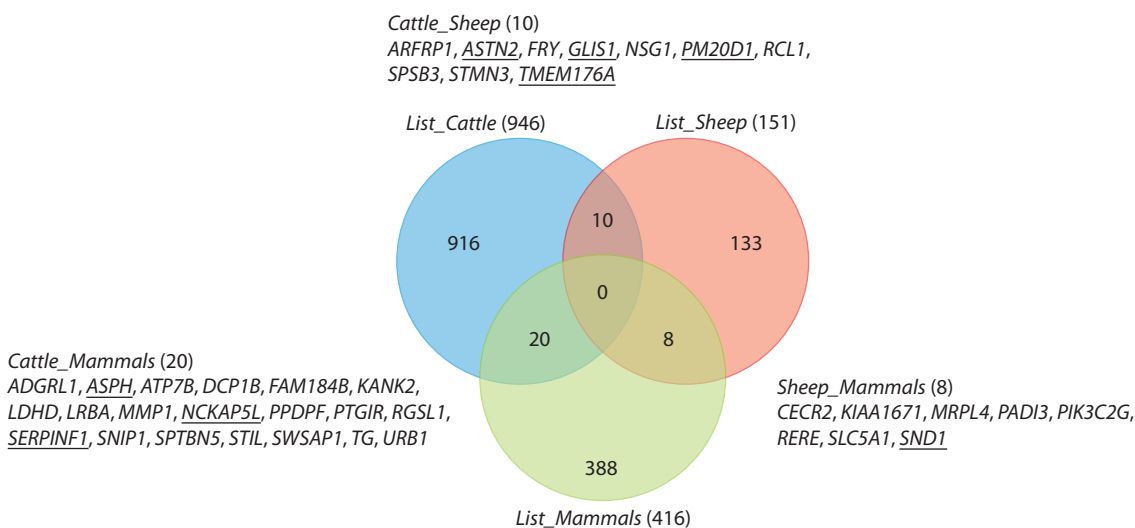


Диаграмма Венна, отражающая перекрытия между списками генов, вероятно, подвергавшихся отбору в геномах российских пород крупного рогатого скота (*List\_Cattle*), овец (*List\_Sheep*) и как минимум двух видов арктических/антарктических млекопитающих (*List\_Mammals*).

В скобках приведено количество генов в списке. Наиболее перспективные гены-кандидаты холодовой адаптации (исходя из их биологической роли) выделены подчеркиванием.

## Обсуждение

Наше исследование было направлено на идентификацию общих генов-кандидатов в геномах отечественных пород КРС и овец, которые могли подвергаться отбору и участвовать в адаптации к экстремальному климату, а также на выявление перспективных генетических вариантов/генов-кандидатов/метаболических путей для дальнейших исследований адаптации к холоду. Мы идентифицировали всего 10 генов, которые потенциально могли находиться под влиянием отбора одновременно у российских пород КРС и у овец (список *Cattle\_Sheep*, см. Приложение 3). По-видимому, эти гены подвергались отбору в ходе доме-

стикации и/или при последующей селекции хозяйственно важных признаков, а также в ходе адаптации к холодному климату.

Согласно теории Д.К. Беляева, многочисленные морфофизиологические преобразования у домашних животных вызваны дестабилизирующим отбором на отсутствие агрессивного поведения по отношению к человеку (Беляев, 1979). Действительно, ранее нами было показано, что список из 1262 общих генов, которые подвергались отбору у российских пород КРС и овец по данным полногеномного генотипирования, обогащен генами, преиму-



щественно экспрессирующимися в мозге (Юдин, Ларкин, 2019). Ряд общих генов, обнаруженных в нашем исследовании (см. Приложение 3), экспрессируются в нервной ткани и обеспечивают нормальное функционирование нейронов. Например, белок астротактина 2 (*ASTN2*) модулирует синаптическую активность нейронов посредством регуляции экспрессии синаптических белков в постмигранционных нейронах с помощью эндоцитоза (Behesti et al., 2018). Генетические варианты в гене *ASTN2* ассоциированы с болезнью Альцгеймера (Wang et al., 2015), шизофренией (Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017), аутизмом (Lionel et al., 2014) и другими психиатрическими заболеваниями. Ген белка, содержащего пептидазный домен M20 1 (*PM20D1*), ассоциирован с болезнью Альцгеймера (Sanchez-Mut et al., 2018) и болезнью Паркинсона (Rudakou et al., 2021), а ген трансмембранного белка *TMEM176A* – с шизофренией (Kos et al., 2017).

В то же время делеция в гене *ASTN2* приводит к смене нормальной ориентации волосных фолликулов у взрослых мышей (параллельно «от головы к хвосту») на противоположную (параллельно «от хвоста к голове») (Chang et al., 2015). У человека ген *ASTN2* ассоциирован с уровнем триглицеридов в крови (Jiao et al., 2015) и развитием ожирения (Burt et al., 2021). Следы отбора в этом гене были обнаружены у народностей южной Эфиопии, более тысячи лет проживающих в условиях высокогорья (Scheinfeldt et al., 2012). Интересно, что в гене *ASTN2* у населения Южной Азии была выявлена, по-видимому, адаптивная интрогрессия большого числа древних аллелей неандертальцев (Rasimo et al., 2017). Биохимический путь *PM20D1* модулирует накопление бурого жира и таким образом участвует в процессе выработки тепла посредством несократительного термогенеза (Gao et al., 2018). Проадипогенный фактор *GLIS1* может играть критическую роль в дифференцировке мезодермальных клеток при развитии плода и влиять на распределение жира в хвосте у овец (Luo et al., 2021). SNP полиморфизм в гене *NSG1* ассоциирован с содержанием жира в молоке у коров голштинской породы (Lee et al., 2016).

Мы исследовали перспективные генетические варианты и гены-кандидаты адаптации к холоду путем пересечения списков *List\_Cattle* и *List\_Sheep* со списком *List\_Mammals* из 416 генов, которые подвергались позитивному отбору по крайней мере у двух видов арктических/антарктических млекопитающих (Юдин et al., 2017). При пересечении всех трех списков не выявлено общих генов и генетических вариантов (см. рисунок), однако мы идентифицировали 20 и 8 генов (см. Приложения 5 и 6), которые потенциально подвергались отбору в ходе адаптации к климату как у двух видов арктических млекопитающих, так и у КРС или овец соответственно.

Так, генетические варианты в гене *ASPH*, который кодирует белок, регулирующий процесс возбуждения–сокращения в мышцах, у человека ассоциирован с тепловым ударом и злокачественной гипертермией (Endo et al., 2022). По данным полногеномного анализа ассоциаций, однонуклеотидные полиморфизмы в этом гене ассоциированы с распределением внутримышечного жира у мясного скота (Ramayo-Caldas et al., 2014). Генетические варианты

в генах *NCKAP5L* (Chen et al., 2013) и *SERPINF1* (Böhm et al., 2012) связаны с развитием ожирения у человека. Ген *FAM184B* у людей ассоциирован с композицией тела и профилем жирных кислот (Yuan et al., 2021). Белковый продукт гена *PADI3* контролирует форму волос на голове у человека (Liu F. et al., 2018). Экспрессия мРНК гена белка, содержащего домен стафилококковой нуклеазы 1 (*SND1*), у новозеландского палочника значительно увеличивается при воздействии холода (Dunning et al., 2013). У млекопитающих *SND1* играет важную роль в регуляции липидного метаболизма посредством активации белка *SREBP2* (Navarro-Imaz et al., 2020).

Термины генной онтологии, выявленные программой DAVID при анализе списка генов, которые потенциально подвергались отбору у русских пород КРС, овец, а также арктических/антарктических млекопитающих (список *Cattle\_Sheep\_Mammals*), можно разделить на три группы: 1) термины, связанные с разборкой частей клетки и белковых комплексов («разборка клеточных компонентов», «разборка белкового комплекса», «разборка макромолекулярного комплекса» и т.д.); 2) термины, связанные с дезинтеграцией ДНК («гидролиз фосфодиэфирных связей нуклеиновых кислот»); 3) малоинформативные термины верхнего уровня иерархии, описывающие общие биологические процессы («биологический процесс, происходящий на уровне многоклеточного организма») (см. Приложение 8).

Обогащение терминами генной онтологии, связанными с разборкой частей клетки, белков и ДНК, может быть результатом естественного отбора по генам, кодирующим белки цитоскелета и/или участвующим в регуляции программируемой клеточной гибели (апоптоза). Так, исследования на впадающих в спячку млекопитающих показали, что их клетки отвечают на воздействие низких температур разборкой цитоскелета и задержкой апоптоза (Van Breukelen, Martin, 2002). Считается, что именно разборка цитоскелета может быть причиной подавления синтеза белка в клетках млекопитающих при холодовом стрессе (Al-Fageeh, Smales, 2006). Гипотермия вызывает разборку микротрубочек путем активации киназы p38 MAP в клетках сетчатки человека (Thanuja et al., 2021). В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показано, что микротрубочки в периферических аксонах ксенопуса чувствительны к холоду и плотность их варьирует в зависимости от сезона года (Alvarez, Fadić, 1992). Холодовой стресс индуцирует апоптоз нейронов в гиппокампе мышей (Xu et al., 2019).

В нашем исследовании, например, с термином «разборка клеточных компонентов» было ассоциировано семь генов (см. Приложение 8). Среди них ген *SPTBN5* кодирует один из белков семейства спектринов, которые являются обычными компонентами цитоскелета, связываясь с элементами клеточного каркаса и плазматической мембраной, обеспечивая правильную локализацию основных мембранных белков, передачу сигнала внутрь клетки и другие процессы (Beijer, Züchner, 2022). Белок *NCKAP5L*, связываясь с белком *CDK5RAP2*, регулирует стабильность микротрубочек в клетках HeLa (Mori et al., 2015). Белок статмин-3, кодируемый геном *STMN3*, воздействуя на баланс сборки и разборки микротрубочек,

регулирует процессы быстрой перестройки цитоскелета в ответ на внешние факторы среды (Nair et al., 2014). С термином «гидролиз фосфодиэфирных связей нуклеиновых кислот» были ассоциированы гены *RCL1*, *CECR2*, *SND1* и *DCPIB* (см. Приложение 8). Доказано, что белок *SND1* подавляет апоптоз в клетках гепатоцеллюлярной карциномы посредством взаимодействия с длинной некодирующей РНК *UCA1* (Cui et al., 2018). Белок *CECR2* в апоптотических клетках печени человека локализован в районах конденсации ДНК и взаимодействует с хроматин-ассоциированным белком *TAF130* (Liu L. et al., 2002).

## Заключение

С использованием данных полногеномного секвенирования нами показано, что изученные российские породы КРС и овец имеют не менее 10 общих генов, по-видимому, участвующих в процессах адаптации/селекции, в том числе адаптации к холодному климату, включая гены *ASTN2*, *PM20D1*, *TMEM176A*, *GLIS1*. На основании пересечения со списком генов, подвергавшихся отбору по крайней мере у двух видов арктических млекопитающих, у КРС и овец выявлено 20 и 8 генов соответственно, которые потенциально вовлечены в адаптацию к холоду. Среди них наиболее перспективными для дальнейших исследований являются гены *ASPH*, *NCKAP5L*, *SERPINF1* и *SND1*. Анализ геновых онтологий указывает на существование возможных общих биохимических путей адаптации к холоду у домашних и диких млекопитающих, связанных с разборкой цитоскелета и апоптозом.

## Список литературы / References

- Моисеева И.Г., Уханов С.В., Столповский Ю.А., Сулимова Г.Е., Каштанов С.Н. Генофонды сельскохозяйственных животных. Генетические ресурсы животноводства России. М.: Наука, 2006. [Moiseeva I.G., Ukhanov S.V., Stolpovsky Yu.A., Sulimova G.E., Kashtanov S.N. Gene Pools of Farm Animals. Livestock Genetic Resources in Russia. Moscow: Nauka Publ., 2006. (in Russian)]
- Прасолова Л.А., Трут Л.Н. Эффект гена “Star” на скорость миграции меланобластов у эмбрионов серебристо-черных лисич (*Vulpes vulpes*). Докл. РАН. 1993;329(6):787-789. [Prasolova L.A., Trut L.N. The effect of the *Star* gene on the rate of melanoblast migration in silver fox embryos. *Doklady RAN = Proceedings of the Russian Academy of Sciences*. 1993;329(6):787-789. (in Russian)]
- Юдин Н.С., Ларкин Д.М. Общие признаки селекции и гены, связанные с адаптацией и акклиматизацией, в геномах российских пород крупного рогатого скота и овец. *Генетика*. 2019;55(8): 936-943. DOI 10.1134/S0016675819070154. [Yudin N.S., Larkin D.M. Shared signatures of selection related to adaptation and acclimation in local cattle and sheep breeds from Russia. *Russ. J. Genet.* 2019;55(8):1008-1014. DOI 10.1134/S1022795419070159.]
- Юдин Н.С., Юрченко А.А., Ларкин Д.М. Следы отбора и гены-кандидаты адаптации к экстремальным факторам среды в геномах турано-монгольских пород крупного рогатого скота. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;25(2):190-201. DOI 10.18699/VJ21.023. [Yudin N.S., Yurchenko A.A., Larkin D.M. Signatures of selection and candidate genes for adaptation to extreme environmental factors in the genomes of Turano-Mongolian cattle breeds. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021;25(2):190-201. DOI 10.18699/VJ21.023. (in Russian)]
- Al-Fageeh M.B., Smales C.M. Control and regulation of the cellular responses to cold shock: the responses in yeast and mammalian systems. *Biochem. J.* 2006;397(2):247-259. DOI 10.1042/BJ20060166.
- Alvarez J., Fadić R. Assembly and disassembly of axonal microtubules of the toad *Xenopus laevis* under the effect of temperature. *J. Exp. Zool.* 1992;264(3):261-266. DOI 10.1002/jez.1402640305.
- Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium. Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. *Mol. Autism*. 2017;8:21. DOI 10.1186/s13229-017-0137-9.
- Behesti H., Fore T.R., Wu P., Horn Z., Leppert M., Hull C., Hatten M.E. *ASTN2* modulates synaptic strength by trafficking and degradation of surface proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018;115(41): E9717-E9726. DOI 10.1073/pnas.1809382115.
- Beijer D., Züchner S.L. Commentary: *SPTBN5*, encoding the  $\beta$ V-spectrin protein, leads to a syndrome of intellectual disability, developmental delay, and seizures. *Front. Mol. Neurosci.* 2022;15:1011856. DOI 10.3389/fnmol.2022.1011856.
- Belyaev D.K. The Wilhelmine E. Key 1978 invitational lecture. Destabilizing selection as a factor in domestication. *J. Hered.* 1979;70(5): 301-308. DOI 10.1093/oxfordjournals.jhered.a109263.
- Böhm A., Ordelheide A.M., Machann J., Heni M., Ketterer C., Machicao F., Schick F., Stefan N., Fritsche A., Häring H.U., Staiger H. Common genetic variation in the *SERPINF1* locus determines overall adiposity, obesity-related insulin resistance, and circulating leptin levels. *PLoS One*. 2012;7(3):e34035. DOI 10.1371/journal.pone.0034035.
- Buggiotti L., Yurchenko A.A., Yudin N.S., Vander Jagt C.J., Vorobieva N.V., Kusliy M.A., Vasiliev S.K., Rodionov A.N., Boronetskaya O.I., Zinovieva N.A., Graphodatsky A.S., Daetwyler H.D., Larkin D.M. Demographic history, adaptation, and NRAP convergent evolution at amino acid residue 100 in the world northernmost cattle from Siberia. *Mol. Biol. Evol.* 2021;38(8):3093-3110. DOI 10.1093/molbev/msab078.
- Burt O., Johnston K.J.A., Graham N., Cullen B., Lyall D.M., Lyall L.M., Pell J.P., Ward J., Smith D.J., Strawbridge R.J. Genetic variation in the *ASTN2* locus in cardiovascular, metabolic and psychiatric traits: evidence for pleiotropy rather than shared biology. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1194. DOI 10.3390/genes12081194.
- Chang H., Cahill H., Smallwood P.M., Wang Y., Nathans J. Identification of *Astrotactin2* as a genetic modifier that regulates the global orientation of mammalian hair follicles. *PLoS Genet.* 2015;11(9): e1005532. DOI 10.1371/journal.pgen.1005532.
- Chen J., Meng Y., Zhou J., Zhuo M., Ling F., Zhang Y., Du H., Wang X. Identifying candidate genes for Type 2 Diabetes Mellitus and obesity through gene expression profiling in multiple tissues or cells. *J. Diabetes Res.* 2013;2013:970435. DOI 10.1155/2013/970435.
- Cieslak M., Reissmann M., Hofreiter M., Ludwig A. Colours of domestication. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2011;86(4):885-899. DOI 10.1111/j.1469-185X.2011.00177.x.
- Cui X., Zhao C., Yao X., Qian B., Su C., Ren Y., Yao Z., Gao X., Yang J. *SND1* acts as an anti-apoptotic factor via regulating the expression of lncRNA *UCA1* in hepatocellular carcinoma. *RNA Biol.* 2018;15(10):1364-1375. DOI 10.1080/15476286.2018.1534525.
- Dunning L.T., Dennis A.B., Park D., Sinclair B.J., Newcomb R.D., Buckley T.R. Identification of cold-responsive genes in a New Zealand alpine stick insect using RNA-Seq. *Comp. Biochem. Physiol. Part D Genomics Proteomics*. 2013;8(1):24-31. DOI 10.1016/j.cbd.2012.10.005.
- Endo Y., Groom L., Celik A., Kraeva N., Lee C.S., Jung S.Y., Gardner L., Shaw M.A., Hamilton S.L., Hopkins P.M., Dirksen R.T., Riazi S., Dowling J.J. Variants in *ASPH* cause exertional heat illness and are associated with malignant hyperthermia susceptibility. *Nat. Commun.* 2022;13(1):3403. DOI 10.1038/s41467-022-31088-8.
- Fariello M.I., Boitard S., Naya H., SanCristobal M., Servin B. Detecting signatures of selection through haplotype differentiation among

- hierarchically structured populations. *Genetics*. 2013;193(3):929-941. DOI 10.1534/genetics.112.147231.
- Gao Y., Qimuge N.R., Qin J., Cai R., Li X., Chu G.Y., Pang W.J., Yang G.S. Acute and chronic cold exposure differentially affects the browning of porcine white adipose tissue. *Animal*. 2018;12(7):1435-1441. DOI 10.1017/S1751731117002981.
- Hill J., Enbody E.D., Pettersson M.E., Sprehn C.G., Bekkevold D., Folkvord A., Laikre L., Kleinau G., Scheerer P., Andersson L. Recurrent convergent evolution at amino acid residue 261 in fish rhodopsin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019;116(37):18473-18478. DOI 10.1073/pnas.1908332116.
- Huang D.W., Sherman B.T., Lempicki R.A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat. Protoc.* 2009;4(1):44-57. DOI 10.1038/nprot.2008.211.
- Igoshin A.V., Romashov G.A., Yurchenko A.A., Yudin N.S., Larkin D.M. Resequencing commercial and locally adapted Turano-Mongolian cattle breeds reveals differences in selective pressures. *Animal Genetics*. 2023 (Submitted).
- Jiao H., Wang K., Yang F., Grant S.F., Hakonarson H., Price R.A., Li W.D. Pathway-based genome-wide association studies for plasma triglycerides in obese females and normal-weight controls. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134923. DOI 10.1371/journal.pone.0134923.
- Kantanen J., Lovendahl P., Strandberg E., Eythorsdottir E., Li M.H., Kettunen-Praebel A., Berg P., Meuwissen T. Utilization of farm animal genetic resources in a changing agro-ecological environment in the Nordic countries. *Front. Genet.* 2015;6:52. DOI 10.3389/fgene.2015.00052.
- Kos M.Z., Carless M.A., Peralta J., Curran J.E., Quillen E.E., Almeida M., Blackburn A., Blondell L., Roalf D.R., Pogue-Geile M.F., Gur R.C., Göring H.H.H., Nimgaonkar V.L., Gur R.E., Almasy L. Exome sequences of multiplex, multigenerational families reveal schizophrenia risk loci with potential implications for neurocognitive performance. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2017;174(8):817-827. DOI 10.1002/ajmg.b.32597.
- Lamichhane S., Fan G., Widemo F., Gunnarsson U., Thalmann D.S., Hoepfner M.P., Kerje S., Gustafson U., Shi C., Zhang H., Chen W., Liang X., Huang L., Wang J., Liang E., Wu Q., Lee S.M., Xu X., Höglund J., Liu X., Andersson L. Structural genomic changes underlie alternative reproductive strategies in the ruff (*Philomachus pugnax*). *Nat. Genet.* 2016;48(1):84-88. DOI 10.1038/ng.3430.
- Larkin D.M., Yudin N.S. The genomes and history of domestic animals. *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2016;31(4):197-202. DOI 10.3103/S0891416816040054.
- Lee Y.S., Shin D., Lee W., Taye M., Cho K., Park K.D., Kim H. The prediction of the expected current selection coefficient of single nucleotide polymorphism associated with Holstein milk yield, fat and protein contents. *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* 2016;29(1):36-42. DOI 10.5713/ajas.15.0476.
- Lionel A.C., Tammimies K., Vaags A.K., Rosenfeld J.A., Ahn J.W., Merico D., Noor A., Runke C.K., Pillalamarri V.K., Carter M.T., ... Ogilvie C.M., Shen Y., Hodge J.C., Talkowski M.E., Stavropoulos D.J., Marshall C.R., Scherer S.W. Disruption of the *ASTN2/TRIM32* locus at 9q33.1 is a risk factor in males for autism spectrum disorders, ADHD and other neurodevelopmental phenotypes. *Hum. Mol. Genet.* 2014;23(10):2752-2768. DOI 10.1093/hmg/ddt669.
- Liu F., Chen Y., Zhu G., Hysi P.G., Wu S., Adhikari K., Breslin K., Pospiech E., Hamer M.A., Peng F., Muralidharan C., Acuna-Alonzo V., Canizales-Quinteros S., Bedoya G., Gallo C., Poletti G., Rothhammer F., Bortolini M.C., Gonzalez-Jose R., Zeng C., Xu S., Jin L., Uitterlinden A.G., Ikram M.A., van Duijn C.M., Nijsten T., Walsh S., Branicki W., Wang S., Ruiz-Linares A., Spector T.D., Martin N.G., Medland S.E., Kayser M. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies 8 novel loci involved in shape variation of human head hair. *Hum. Mol. Genet.* 2018;27(3):559-575. DOI 10.1093/hmg/ddx416.
- Liu L., Amy V., Liu G., McKeehan W.L. Novel complex integrating mitochondria and the microtubular cytoskeleton with chromosome remodeling and tumor suppressor RASSF1 deduced by in silico homology analysis, interaction cloning in yeast, and colocalization in cultured cells. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2002;38(10):582-594. DOI 10.1290/1543-706x(2002)38<582:ncimat>2.0.co;2.
- Liu Y., Cotton J.A., Shen B., Han X., Rossiter S.J., Zhang S. Convergent sequence evolution between echolocating bats and dolphins. *Curr. Biol.* 2010;20(2):R53-R54. DOI 10.1016/j.cub.2009.11.058.
- Luo R., Zhang X., Wang L., Zhang L., Li G., Zheng Z. *GLIS1*, a potential candidate gene affect fat deposition in sheep tail. *Mol. Biol. Rep.* 2021;48(5):4925-4931. DOI 10.1007/s11033-021-06468-w.
- Ma Y., Ding X., Qanbari S., Weigend S., Zhang Q., Simianer H. Properties of different selection signature statistics and a new strategy for combining them. *Heredity (Edinb)*. 2015;115(5):426-436. DOI 10.1038/hdy.2015.42.
- Mori Y., Inoue Y., Tanaka S., Doda S., Yamanaka S., Fukuchi H., Tera-da Y. Cep169, a novel microtubule plus-end-tracking centrosomal protein, binds to CDK5RAP2 and regulates microtubule stability. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140968. DOI 10.1371/journal.pone.0140968.
- Nair S., Bora-Singhal N., Perumal D., Chellappan S. Nicotine-mediated invasion and migration of non-small cell lung carcinoma cells by modulating *STMN3* and *GSP11* genes in an ID1-dependent manner. *Mol. Cancer*. 2014;13:173. DOI 10.1186/1476-4598-13-173.
- Navarro-Imaz H., Ochoa B., Garcia-Arcos I., Martínez M.J., Chico Y., Fresnedo O., Rueda Y. Molecular and cellular insights into the role of *SND1* in lipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*. 2020;1865(5):158589. DOI 10.1016/j.bbalip.2019.158589.
- Nevo E. Evolution under environmental stress at macro- and micro-scales. *Genome Biol. Evol.* 2011;3:1039-1052. DOI 10.1093/gbe/evr052.
- Porto-Neto L.R., Lee S.H., Lee H.K., Gondro C. Detection of signatures of selection using  $F_{st}$ . In: Gondro C., van der Werf J., Hayes B. (Eds.) *Genome-Wide Association Studies and Genomic Prediction. Methods in Molecular Biology*. Totowa, NJ: Humana Press, 2013; 1019:423-436. DOI 10.1007/978-1-62703-447-0\_19.
- Racimo F., Marnetto D., Huerta-Sánchez E. Signatures of archaic adaptive introgression in present-day human populations. *Mol. Biol. Evol.* 2017;34(2):296-317. DOI 10.1093/molbev/msw216.
- Ramayo-Caldas Y., Fortes M.R., Hudson N.J., Porto-Neto L.R., Bormann S., Barendse W., Kelly M., Moore S.S., Goddard M.E., Lehnert S.A., Reverter A. A marker-derived gene network reveals the regulatory role of *PPARGC1A*, *HNF4G*, and *FOXP3* in intramuscular fat deposition of beef cattle. *J. Anim. Sci.* 2014;92(7):2832-2845. DOI 10.2527/jas.2013-7484.
- Romashov G., Yurchenko A., Yudin N., Larkin D. How does a harsh environment make wild and domestic animals evolve similarly? In: Veerkamp R.F., de Haas Y. (Eds.) *Proceedings of 12th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production (WCGALP)*. Rotterdam, The Netherlands, 3-8 July 2022. Wageningen: Wageningen Acad. Publishers, 2022;1078-1081. DOI 10.3920/978-90-8686-940-4\_255.
- Rudakou U., Yu E., Krohn L., Ruskey J.A., Asayesh F., Dauvilliers Y., Spiegelman D., Greenbaum L., Fahn S., Waters C.H., Dupré N., Rouleau G.A., Hassin-Baer S., Fon E.A., Alcalay R.N., Gan-Or Z. Targeted sequencing of Parkinson's disease loci genes highlights *SYT11*, *FGF20* and other associations. *Brain*. 2021;144(2):462-472. DOI 10.1093/brain/awaa401.
- Sanchez-Mut J.V., Heyn H., Silva B.A., Dixsaut L., Garcia-Esparcia P., Vidal E., Sayols S., Glauser L., Monteagudo-Sánchez A., Perez-Tur J., Ferrer L., Monk D., Schneider B., Esteller M., Gräff J. *PM20D1* is a quantitative trait locus associated with Alzheimer's disease. *Nat. Med.* 2018;24(5):598-603. DOI 10.1038/s41591-018-0013-y.
- Scheinfeldt L.B., Soi S., Thompson S., Ranciaro A., Woldemeskel D., Beggs W., Lambert C., Jarvis J.P., Abate D., Belay G., Tishkoff S.A. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. *Genome Biol.* 2012;13(1):R1. DOI 10.1186/gb-2012-13-1-r1.



- Storz J.F. Causes of molecular convergence and parallelism in protein evolution. *Nat. Rev. Genet.* 2016;17(4):239-250. DOI 10.1038/nrg.2016.11.
- Sweet-Jones J., Yurchenko A.A., Igoshin A.V., Yudin N.S., Swain M.T., Larkin D.M. Resequencing and signatures of selection scan in two Siberian native sheep breeds point to candidate genetic variants for adaptation and economically important traits. *Anim. Genet.* 2021; 52(1):126-131. DOI 10.1111/age.13015.
- Thanuja M.Y., Suma B.S., Dinesh D., Ranganath S.H., Srinivas S.P. Microtubule stabilization protects hypothermia-induced damage to the cytoskeleton and barrier integrity of the corneal endothelial cells. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2021;37(7):399-411. DOI 10.1089/jop.2021.0036.
- Van Breukelen F., Martin S.L. Invited review: molecular adaptations in mammalian hibernators: unique adaptations or generalized responses? *J. Appl. Physiol.* 2002;92(6):2640-2647. DOI 10.1152/jappphysiol.01007.2001.
- Wang K.S., Tonarelli S., Luo X., Wang L., Su B., Zuo L., Mao C., Rubin L., Briones D., Xu C. Polymorphisms within *ASTN2* gene are associated with age at onset of Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2015;122(5):701-708. DOI 10.1007/s00702-014-1306-z.
- Wilkins A.S., Wrangham R.W., Fitch W.T. The "domestication syndrome" in mammals: a unified explanation based on neural crest cell behavior and genetics. *Genetics*. 2014;197(3):795-808. DOI 10.1534/genetics.114.165423.
- Xu B., Lang L.M., Li S.Z., Guo J.R., Wang J.F., Wang D., Zhang L.P., Yang H.M., Lian S. Cortisol excess-mediated mitochondrial damage induced hippocampal neuronal apoptosis in mice following cold exposure. *Cells*. 2019;8(6):612. DOI 10.3390/cells8060612.
- Yi X., Liang Y., Huerta-Sanchez E., Jin X., Cuo Z.X., Pool J.E., Xu X., Jiang H., Vinckenbosch N., Korneliusen T.S., ... Zhang X., Li R., Li S., Yang H., Nielsen R., Wang Jun, Wang Jian. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science*. 2010;329(5987):75-78. DOI 10.1126/science.1190371.
- Yuan Z., Sunduimijid B., Xiang R., Behrendt R., Knight M.I., Mason B.A., Reich C.M., Prowse-Wilkins C., Vander Jagt C.J., Chamberlain A.J., MacLeod I.M., Li F., Yue X., Daetwyler H.D. Expression quantitative trait loci in sheep liver and muscle contribute to variations in meat traits. *Genet. Sel. Evol.* 2021;53(1):8. DOI 10.1186/s12711-021-00602-9.
- Yudin N.S., Larkin D.M., Ignatieva E.V. A compendium and functional characterization of mammalian genes involved in adaptation to Arctic or Antarctic environments. *BMC Genet.* 2017;18(Suppl.1): 111. DOI 10.1186/s12863-017-0580-9.
- Yurchenko A.A., Daetwyler H.D., Yudin N., Schnabel R.D., Vander Jagt C.J., Soloshenko V., Lhasaranov B., Popov R., Taylor J.F., Larkin D.M. Scans for signatures of selection in Russian cattle breed genomes reveal new candidate genes for environmental adaptation and acclimation. *Sci. Rep.* 2018;8(1):12984. DOI 10.1038/s41598-018-31304-w.
- Yurchenko A.A., Deniskova T.E., Yudin N.S., Dotsev A.V., Khamiruev T.N., Selionova M.I., Egorov S.V., Reyer H., Wimmers K., Brem G., Zinovieva N.A., Larkin D.M. High-density genotyping reveals signatures of selection related to acclimation and economically important traits in 15 local sheep breeds from Russia. *BMC Genomics*. 2019;20(Suppl.3):294. DOI 10.1186/s12864-019-5537-0.

---

#### ORCID ID

Yudin N.S. [orcid.org/0000-0002-1947-5554](https://orcid.org/0000-0002-1947-5554)  
Larkin D.M. [orcid.org/0000-0001-7859-6201](https://orcid.org/0000-0001-7859-6201)

**Благодарности.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-76-20026).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 02.12.2022. После доработки 19.02.2023. Принята к публикации 20.02.2023.