


Генетические маркеры резистентности медоносной пчелы к *Varroa destructor*

М.Д. Каскинова , Л.Р. Гайфуллина, Е.С. Салтыкова, А.В. Поскряков, А.Г. Николенко

Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Россия

 e-mail: kaskinovamilyausha@mail.ru

Аннотация. В середине XX в. был зафиксирован первый случай заражения европейских пчел *Apis mellifera* L. клещом-эктопаразитом *Varroa destructor*, изначальным хозяином которого является азиатская пчела *Apis cerana*. Клещ распространился по всей Европе, Северной и Южной Америке, и единственным континентом, свободным от этого паразита, осталась Австралия. Без обработки акарицидами семья медоносной пчелы погибает в течение 1–4 лет. Использование синтетических акарицидов не оправдало себя – они делают непригодными продукты пчеловодства и у клещей возникает к ним резистентность, что заставляет использовать еще большие концентрации препаратов, которые могут быть токсичны для пчел. Единственной безопасной мерой борьбы – использование методов биологического контроля. Одним из таких методов является селекция семей пчел, обладающих естественной резистентностью к клещу. В обзоре обобщены публикации, посвященные поиску генетических маркеров, ассоциированных с устойчивостью к *V. destructor*. Рассматриваются основные механизмы устойчивости пчел к клещу (*Varroa*-чувствительное гигиеническое поведение и груминг) и методы их оценки. Обсуждаются исследования, направленные на поиск локусов и генов-кандидатов, ассоциированных с устойчивостью к варроатозу, при помощи картирования локусов количественных признаков и полногеномного поиска ассоциаций. Обобщены исследования транскриптомного профиля *Varroa*-устойчивых пчел. Рассмотрены наиболее вероятные гены-кандидаты – потенциальные маркеры для селекции *Varroa*-резистентных пчел. Резистентность к клещу проявляется в виде разнообразных фенотипов и находится под полигенным контролем. Установление генных путей, задействованных в механизме резистентности к *Varroa*, поможет создать методологическую базу для селекции устойчивых к варроатозу семей *A. mellifera*.


Ключевые слова: *Apis mellifera*; *Varroa destructor*; *Varroa*-резистентность; маркер-опосредованная селекция.

Для цитирования: Каскинова М.Д., Гайфуллина Л.Р., Салтыкова Е.С., Поскряков А.В., Николенко А.Г. Генетические маркеры резистентности медоносной пчелы к *Varroa destructor*. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020;24(8):853-860. DOI 10.18699/VJ20.683

Genetic markers for the resistance of honey bee to *Varroa destructor*

M.D. Kaskinova , L.R. Gaifullina, E.S. Saltykova, A.V. Poskryakov, A.G. Nikolenko

Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

 e-mail: kaskinovamilyausha@mail.ru

Abstract. In the mid-20th century, the first case of infection of European bees *Apis mellifera* L. with the ectoparasite mite *Varroa destructor* was recorded. The original host of this mite is the Asian bee *Apis cerana*. The mite *V. destructor* was widespread throughout Europe, North and South America, and Australia remained the only continent free from this parasite. Without acaricide treatment any honeybee colony dies within 1–4 years. The use of synthetic acaricides has not justified itself – they make beekeeping products unsuitable and mites develop resistance to them, which forces the use of even greater concentrations that can be toxic to the bees. Therefore, the only safe measure to combat the mite is the use of biological control methods. One of these methods is the selection of bee colonies with natural mite resistance. In this article we summarize publications devoted to the search for genetic markers associated with resistance to *V. destructor*. The first part discusses the basic mechanisms of bee resistance (*Varroa*-sensitive hygienic behavior and grooming) and methods for their assessment. The second part focuses on research aimed at searching for loci and candidate genes associated with resistance to varroosis by mapping quantitative traits loci and genome-wide association studies. The third part summarizes studies of the transcriptome profile of *Varroa*-resistant bees. The last part discusses the most likely candidate genes – potential markers for breeding *Varroa*-resistant bees. Resistance to the mite is manifested in a

variety of phenotypes and is under polygenic control. The establishing of gene pathways involved in resistance to *Varroa* will help create a methodological basis for the selection of *Varroa*-resistant honeybee colonies.

Key words: *Apis mellifera*; *Varroa destructor*; *Varroa*-resistance; marker-assisted selection.

For citation: Kaskinova M.D., Gaifullina L.R., Saltykova E.S., Poskryakov A.V., Nikolenko A.G. Genetic markers for the resistance of honey bee to *Varroa destructor*. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2020;24(8):853-860. DOI 10.18699/VJ20.683

Введение

Клещ *Varroa destructor* Anderson & Trueman, 2000 – широко распространенный и наиболее вредоносный паразит пчел (Anderson, Trueman, 2000; Martin et al., 2012). В обзорных статьях, посвященных *V. destructor*, рассматриваются различные аспекты его биологии (Calderon et al., 2010; Rosenkranz et al., 2010; Nazzi et al., 2016; Evans, Cook, 2018), способы борьбы с ним (Chandler et al., 2001; Dietemann et al., 2012; Kamler et al., 2016; Plettner et al., 2017), вопросы устойчивости пчел к клещу и гигиеническое поведение (Zakar et al., 2014; Kurze et al., 2016; Locke, 2016a; Leclercq et al., 2017).

Нашествие *Varroa* стало для европейской пчелы вызовом, поскольку у нее не выработаны естественные механизмы защиты, которые развиты у изначального хозяина клеща – азиатской пчелы *Apis cerana*. Устойчивость азиатской пчелы к клещу обусловлена тем, что у нее хорошо развиты защитные механизмы против клеща и клещ паразитирует в основном на трутневом расплоде (Pritchard, 2016). Известные на сегодняшний день способы борьбы с *V. destructor* основаны на использовании синтетических препаратов и методов биологического контроля (Dietemann et al., 2012; Kamler et al., 2016; Plettner et al., 2017). Проблема накопления акарицидов в продуктах пчеловодства и развития у клеща устойчивости к препаратам заставляет пчеловодов отказываться от их применения. Поэтому большое значение приобретают методы биологической борьбы, одним из которых является селекция пчел, устойчивых к варроатозу.

Целью обзорной работы было обобщение материалов экспериментальных исследований, посвященных установлению генетической основы резистентности медоносной пчелы к клещу *V. destructor*.

Механизмы устойчивости пчел к варроатозу

Известны два основных фенотипа, связанных с устойчивостью к клещу. Это *Varroa*-чувствительное гигиеническое поведение и груминг, включающий в себя автогруминг (самоочищение) и аллогруминг (очищение тела сородичей).

Прежде чем рассмотреть понятие *Varroa*-чувствительного гигиенического поведения, ознакомимся с таким механизмом защиты пчел от заболеваний расплода, как гигиеническое поведение. В 1964 г. вышла статья (Rothenbuhler, 1964), в которой описано поведение пчел, направленное на удаление расплода, зараженного американским гнильцом. Это поведение, названное гигиеническим, состояло из следующих действий: обнаружения, распечатки и удаления зараженной личинки. Примерно через двадцать лет Gilliam с соавторами (1983) показали, что гигиеническое поведение эффективно также в отношении аскосфероза. В 1993 г. в Университете Миннесоты была

запущена программа по разведению семей пчел с высоким уровнем гигиенического поведения (Spivak, 1996). Установлено, что гигиеническое поведение выполняется пчелами возрастом 15–17 дней (Arathi et al., 2003). Пчелы удаляют личинок пятого возраста, зараженных бактерией *Paenibacillus larvae* (вызывает американский гнилец) и грибом *Ascosphaera apis* (возбудитель аскосфероза), до того, как патогены достигнут стадии споруляции (Spivak, Reuter, 2001; Albo et al., 2017).

В 1997 г. было описано такое явление, как подавление размножения клеща (suppression of mite reproduction, SMR): у пчелиных семей с таким фенотипом было низкое число репродуктивно успешных самок клеща (Harbo, Harris, 1999). Вскоре выяснилось, что SMR возникает вследствие специфического гигиенического поведения, направленного на удаление клеща, у которого уже появилось потомство. Известно, что самка-основательница клеща после того, как проникнет в незапечатанную ячейку с личинкой пчелы, начинает откладывать яйца только на 3-й день после запечатывания этой ячейки (Spivak, 1996; Harbo, Harris, 2005; Harris, 2007; Harris et al., 2010; Rosenkranz et al., 2010). Обнаружение и удаление содержимого ячеек с потомством клеща приводит к сокращению общей численности клещей в пчелиной семье. Такой тип поведения был назван *Varroa*-чувствительным гигиеническим поведением (*Varroa sensitive hygiene*, VSH) (Harbo, Harris, 2005).

Для оценки гигиенического поведения разработаны и широко применяются два теста – анализ замороженного расплода (freeze killed brood, FKB) (Spivak, 1996; Facchini et al., 2019) и анализ проколотого расплода (pin killed brood, PKB) (Gramacho et al., 1999). Эти тесты часто используются в экспериментальных исследованиях для анализа *Varroa*-резистентности, поэтому мы рассмотрим краткий протокол их выполнения. Участок сот с расплодом замораживают (FKB) или прокалывают иглой (PKB) и вносят в тестируемую семью на 24 ч. Если семья удалит более 95 % расплода, то она считается высокогигиеничной. Оценка VSH более сложная: в тестируемую семью вносят участок сот с запечатанным расплодом, зараженным клещом, и через неделю подсчитывают процентное содержание распечатанных и очищенных ячеек и другие показатели (Villa et al., 2009). Тест FKB был разработан для оценки гигиенического поведения, тем не менее Danka с коллегами (2013) сообщили, что семьи, селективируемые на VSH, удаляют замороженный расплод быстрее (за 6–12 ч), чем семьи, селективируемые при помощи теста FKB. При этом семьи, селективируемые на основе теста FKB, не справляются с тестом, разработанным для оценки фенотипа VSH. Следовательно, тест FKB можно использовать для тестирования семей на фенотип VSH, но этот факт требует дополнительной проверки.

Груминговое поведение – еще один механизм естественной защиты пчел, заключающийся в способности пчел очищать себя (автогруминг) или сородичей (аллогруминг) от внешних паразитов и загрязнений (Boecking, Špivák, 1999; Land, Seeley, 2004). Оно сильно выражено у *A. cerana* (Fries et al., 1996). В особенности это касается аллогруминга: если азиатская пчела не может сама удалить клеща, она исполняет особый танец, который провоцирует других пчел совершить аллогруминг (Land, Seeley, 2004). Зафиксировано также различие в груминге между подвидами *A. mellifera*. Так, африканизированные пчелы более интенсивно удаляют клещей по сравнению с европейскими подвидами (Invernizzi et al., 2015). Оценка семей на данный признак проводится как на индивидуальном уровне (Aumeier, 2001), так и на уровне всей семьи (Bienefeld, 1999).

Кроме того, были выявлены популяции *A. mellifera*, которые выжили и долгое время сосуществуют с *V. destructor*. Оценка таких семей показала, что они имеют высокий уровень Varroa-чувствительного и грумингового поведения (Locke, 2016b). На основе геномных и транскриптомных исследований были выявлены локусы и гены, ассоциированные с Varroa-резистентностью.

Картирование локусов и генов-кандидатов, связанных с Varroa-резистентностью

Oxley с коллегами (2010) выявили локус *Hug1* на хромосоме 2, ассоциированный с гигиеническим поведением. В 95 % доверительный интервал этого локуса (о доверительных интервалах см. (Darvasi, Soller, 1997)) вошли гены, связанные с поведением, обонянием, развитием и функционированием нейронов, рецепторной и транскрипционной активностью. Nagpur с соавторами (2019) на основе полногеномного секвенирования трутней из двух пасек, селективируемых на гигиеническое поведение, и одной пасеки, на которой селекция не проводилась, выявили 73 гена-кандидата. Из них 49 генов располагались рядом с ранее выявленными локусами (Oxley et al., 2010; Tsuruda et al., 2012). Наибольший интерес представляют гены *abscam*, *goosecoid* (*Hox*-ген) и *tropomyosin-2-like* на хромосоме 6, ортолог гена *dyschronic* дрозофилы (*GB45054*) на хромосоме 11 и инсулин-подобный рецептор (*GB53353*) на хромосоме 9. Известно, что *abscam* играет важную роль в аксональном наведении, в частности, обонятельных нейронов. Гены *goosecoid* и *tropomyosin-2-like* также необходимы для развития нервной системы. Ген *GB45054* участвует в таких биологических процессах, как сенсорное восприятие звуков и световых стимулов. *GB53353* участвует в фосфорилировании белков и сигнальном пути трансмембранного рецепторного белка тирозинкиназы. Kim с коллегами (2019) выполнили полногеномное секвенирование семей *A. m. caucasica* с высоким гигиеническим поведением и семей *A. m. carnica* с низким уровнем гигиеничности. Они получили 20 SNP-маркеров, ассоциированных с гигиеническим поведением; для трех из них были определены гены-кандидаты. SNP1 располагается в гене *twitchin* (хромосома 2), в ранее выявленном локусе *Hug1* (Oxley et al., 2010). Два варианта, SNP8 и SNP9, локализованы в гене, кодирующем пероксидаза-подобный белок (хромосома 4).

В исследованиях (Oxley et al., 2010; Nagpur et al., 2019; Kim et al., 2019) гигиеническое поведение оценивалось при помощи теста FKB. Как сказано выше, семьи, селективируемые на основе этого теста, не всегда успешно справляются с клещом. Однако, учитывая, что Varroa-чувствительное и общее гигиеническое поведение основаны на одном механизме, заключающемся в обнаружении и распечатывании ячеек с большим расплодом, полученные этими авторами результаты не стоит исключать из дальнейшего рассмотрения.

Полногеномный анализ Varroa-чувствительного гигиенического поведения был выполнен исследовательскими группами из США (Tsuruda et al., 2012) и Германии (Spotter et al., 2012, 2016). Американские ученые выявили локус, ассоциированный с фенотипом VSH, на хромосоме 9 (Tsuruda et al., 2012). Данный локус содержит ген *NorpA2* (гомолог гена *D. melanogaster NorpA*) и ген дофамина рецептора *Dop3*. *NorpA2*, кодирующий фосфолипазу C, связан с обучением и формированием памяти у медоносной пчелы (Suenami et al., 2018), тогда как дофамин играет критическую роль в формировании аверсивной памяти у насекомых (Beggs, Mercer, 2009).

Немецкие исследователи проанализировали три выборки пчел с разным уровнем VSH и разработали дифференцирующую их панель из 44000 SNP (Spotter et al., 2012). Продолжив свою работу, они выявили 6 SNP, ассоциированных с устойчивостью к клещу (Spotter et al., 2016). Для четырех из них были подобраны гены-кандидаты: *AdoR*, *Cdk5alpha*, *Octbeta2R* и *Obp1*. Выявленные SNP располагаются не в самих генах-кандидатах, а локализованы рядом с ними. Поэтому их роль в формировании фенотипа VSH еще предстоит доказать. Свой выбор авторы обосновывают функцией генов-кандидатов. Аденозиновые рецепторы (кодированные геном *AdoR*) относятся к семейству рецепторов, связанных с G-белками, и участвуют во внеклеточном сигналинге аденозина. Аденозин – важный регулятор нервной системы, участвующий в модуляции синаптической пластичности (Dolezelova et al., 2007). *Cdk5alpha* кодирует активатор гена циклин-зависимой киназы *Cdk5*. Ген *Cdk5* регулирует многие клеточные процессы (миграция нейронов, наведение аксонов, обеспечение стабильности микротрубочек и синапсов и др.), и было показано, что у азиатской пчелы *A. cerana Cdk5* вместе со своим геном-активатором принимает участие в ответе клеток на оксидативный стресс (Zhao et al., 2018). Биогенный амин октопамин является важным нейротрансмиттером, модулятором и гормоном беспозвоночных. Было продемонстрировано, что ген рецептора октопамина *Octbeta2R* играет важную роль в формировании адаптаций у высокогорной популяции *A. m. monticola* (Wallberg et al., 2017). *Obp1*, экспрессирующейся в антеннах рабочих пчел, отвечает за восприятие феромонов матки (Lartigue et al., 2004) и, вероятно, других обонятельных сигналов.

Помимо семей, прошедших селекцию по признаку гигиеничности, известны популяции, которые длительное время сосуществовали с *V. destructor* без какой-либо обработки акарицидами (Locke, 2016b). Эти популяции стали объектом пристального внимания со стороны генетиков. Behrens с коллегами (2011) проанализировали потомство двух гибридных маток из толерантной к клещу

семьи из популяции острова Готланд. Они вскрывали запечатанный трутневый расплод и оценивали число клещей с потомством и без. Семьи с клещом без потомства считались резистентными. Используя для картирования 488 SSR-маркеров, они выявили на хромосоме 7 locus, ассоциированный с данным фенотипом. Этот locus содержит два важных гена-кандидата, ортолога генов *D. melanogaster*: *foxo* (*GB11764*, транскрипционный фактор в инсулин-сигнальном пути) и *futsch* (*GB11509*, индуцирует синаптическую пластичность в нейронах). Lattorff с соавторами (2015) также проанализировали семьи пчел из популяции Готланд, основываясь на данных (Behrens et al., 2011). Они сравнили семьи до (2000 г.) и после (2007) селекции, используя 39 SSR-маркеров на хромосомах 4 и 7. На хромосоме 7 было выявлено 11 генов-кандидатов, в том числе 10 белок-кодирующих генов и один ген длинной некодирующей РНК, мишень которого неизвестна. В качестве многообещающего гена-кандидата авторы выделяют ген оксидоредуктазы *GMCOX18*. Оксидоредуктазы участвуют в метаболизме глюкозы и биосинтезе кутикулы. Поэтому авторы предположили, что ген *GMCOX18* может играть роль в изменении веществ, выделяемых личинками пчел, которые необходимы для запуска оогенеза у клеща.

Среди генетических маркеров, обнаруженных у *Varroa*-толерантных семей при помощи SNP-картирования (Conlon et al., 2018), выделяют гены-кандидаты, участвующие в синтезе гормона экдизона. Известно, что *V. destructor* не может сам синтезировать экдизон и получает его от пчел. Экдизон необходим клещам для активации репродуктивного цикла, тогда как у насекомых он инициирует линьку и метаморфоз. Было выполнено полногеномное секвенирование трутней из *Varroa*-толерантных семей из Швеции и выявлен locus, ассоциированный с толерантностью к клещу, на хромосоме 15 (Conlon et al., 2018). Этот locus включает три гена, участвующих в синтезе экдизона: *Mblk-1*, *Cyp18a11* и *Phantom*. В продолжение исследования ученые выполнили полногеномное секвенирование трутней из еще одной *Varroa*-толерантной популяции – популяции Toulouse из Франции (Conlon et al., 2019). В результате выявлены 9 SNP, ассоциированных с толерантностью к клещу, и три из них располагались в гене транскрипционного фактора *Mblk-1*.

Также была выполнена работа по поиску генов, связанных с груминговым поведением пчел. Arechavaleta-Velasco с коллегами (2012) выявили locus на хромосоме 5 и дали ему название *groom-1*. Он включает 27 генов-кандидатов, три из которых (*Atlantin*, *Ataxin*, *AmNrx1*) связаны с развитием нервной системы и поведением.

Транскриптомный анализ *Varroa*-резистентности

Вслед за расшифровкой генома медоносной пчелы стали появляться работы по исследованию ее транскриптома. Анализ дифференциальной экспрессии генов часто используется для поиска генов-кандидатов. Он позволяет выяснить, как активность тех или иных генов может влиять на механизмы устойчивости.

В результате сравнительного анализа транскриптомного профиля семей с высоким и низким уровнем гигиени-

ческого поведения (Boutin et al., 2015) было выявлено 28 генов с повышенной экспрессией у первых. Большинство генов располагались в локусах, обнаруженных ранее (Oxley et al., 2010; Spotter et al., 2012; Tsuruda et al., 2012). Интерес в качестве маркеров представляют гены суперсемейства цитохромов P450 (*Cyp4AZ1*, *Cyp4g11*, *Cyp6AS11*, *Cyp6AS8*), которые имели повышенную экспрессию у негигиенических пчел. Ферменты цитохромов P450 разрушают молекулы одорантов и феромонов (Fejereisen, 1999), вследствие чего, возможно, способность пчел обнаруживать зараженный расплод снижается.

Транскриптомный анализ семей с фенотипом VSH был выполнен двумя группами (Le Conte et al., 2011; Mondet et al., 2015). Le Conte с коллегами (2011) выявили 39 дифференциально экспрессирующихся транскриптов в головном мозге пчел с фенотипом VSH по сравнению с контрольными пчелами без VSH. Среди генов с повышенной экспрессией в головном мозге VSH пчел авторы отмечают *PRL-1*, кодирующий тирозин фосфотазу, и *GB16747*. Позже было показано, что экспрессия гена *GB16747*, участвующего в метаболизме аскорбата/альдарата, повышается в ответ на заражение *V. destructor* (McDonnell et al., 2013). Пониженную экспрессию имели гены *Cyp4g11*, *Obp3* и три экзона гена *Dscam*.

Второй группой исследователей (Mondet et al., 2015) обнаружены 258 дифференциально экспрессирующихся транскриптов в антеннах рабочих пчел с фенотипом VSH и без этого фенотипа. Двенадцать генов, участвующих в редокс-метаболизме, имели повышенную экспрессию и три – пониженную у пчел с VSH. Четыре гена, контролирующих иммунный ответ, в частности гены *Def1* и *Def2*, имели пониженную экспрессию. Особый интерес представляют гены, связанные с обонянием (*Obp3*, *Trh*, *OR85b-like*, *CSP2*, *NT-7*, *Obp14* и др.). Протеомные исследования также показали участие генов *Obp* (*Obp17* и *Obp18*) в формировании фенотипа VSH (Hu et al., 2016). Дифференциальная экспрессия генов *Obp* свидетельствует о том, что обоняние играет не последнюю роль в *Varroa*-чувствительном поведении.

Анализ двух восприимчивых и двух толерантных семей (Navajas et al., 2008) показал, что у толерантных к клещу пчел происходят изменения в экспрессии генов, регулирующих развитие и чувствительность нейронов, а также обоняние (ортологи генов *D. melanogaster* с повышенной экспрессией *poe*, *GluCla*, *para*, *Dhc64c* и пониженной – *futsch*, *scratch*, *fringe*, *Dscam* и др.). В качестве толерантных были использованы семьи, которые в течение 11 лет обходились без обработки акарицидными средствами и имели низкий уровень заклещенности (авторы подсчитывали клещей на дне улья четыре раза в год на протяжении 5 лет). У восприимчивых семей уровень заклещенности был в 10 раз выше.

При сравнении транскриптомного профиля толерантной к *V. destructor* семьи, которая выжила без обработки акарицидами в течение 58 месяцев, и восприимчивой семьи, которая погибла от варроатоза в течение 17 месяцев, Jiang et al. (2016) выявили 6 генов-кандидатов. Из них 4 гена кодируют белки цитохромов P450. Гены *Cyp6AS12* и *Cyp6BE1* имели повышенную экспрессию у куколок толерантной семьи, пораженной клещом. Для

Перекрывающиеся гены-кандидаты, ассоциированные с устойчивостью к *Varroa destructor*

Ген-кандидат (хромосома)	Функциональная категория	Фенотип семьи	Лит. источник
<i>Сур4g11</i> (16)	Активность переносчика электронов; процесс биосинтеза стероидов	VSH	Spotter et al., 2012
		FKB	Le Conte et al., 2011
		VSH	Boutin et al., 2015
<i>Obp3</i> (9)	Связывание молекулы одоранта; сенсорное восприятие химических стимулов	VSH	Mondet et al., 2015
		VSH	Le Conte et al., 2011
<i>Obp4</i> (9)	Связывание молекулы одоранта; сенсорное восприятие химических стимулов	VSH	Mondet et al., 2015
		FKB	Tsuruda et al., 2012
<i>Dscam</i> (4)	Наведение аксонов; развитие грибовидных тел	Varroa-толерантность	Boutin et al., 2015
		VSH	Navajas et al., 2008
<i>Neurexin I</i> (5)	Рост, поддержание и созревание синапсов в головном мозге	VSH	Le Conte et al., 2011
		Грумлинг	Arechavaleta-Velasco et al., 2012; Hamiduzzaman et al., 2017

генов *Сур6BE1* и *Сур9Q3* также наблюдалась повышенная экспрессия у взрослых особей из толерантной семьи без клеща относительно той же самой семьи с клещом, тогда как на стадии куколки не было значимых различий в уровне экспрессии этих двух генов.

Для проверки результатов полногеномного анализа Conlon с коллегами (2019) измерили экспрессию генов *Mblk-1*, *Сур18a11* и *Phantom* у личинок рабочих особей и трутней из толерантных к *Varroa* семей. Паттерн экспрессии генов, участвующих в биосинтезе экдизона (в особенности транскрипционного фактора *Mblk-1*), отличался у личинок трутней и личинок рабочих пчел. Если в генах синтеза экдизона произойдет мутация, то это может привести к сбою цикла развития клеща. Возможно, предпочтение клещом трутневого расплода и его более успешное размножение в нем являются следствием различий в уровне экспрессии экдизона у трутневого и пчелиного расплода.

Транскриптомный анализ подтвердил вклад гена *neurexin I* (Arechavaleta-Velasco et al., 2012) в груминговое поведение. У семей с высоким уровнем грумингового поведения экспрессия этого гена была повышена (Hamiduzzaman et al., 2017).

Транскриптомные исследования были выполнены и для азиатской пчелы *A. cerana*. Ji et al. (2014) сравнили транскриптомы пчел-нянек *A. cerana* до и после заражения *V. destructor* (через 24 ч). Среди генов, экспрессия которых повышалась в ответ на заражение клещом, были гены, связанные с обонянием (*Obp4*, *Obp17*, *Obp18*, *Dscam*), а также транскрипционные факторы (*CREB-like 2-like* и *Mblk-1*). В работе (Diao et al., 2018) показано, что у *A. cerana* по сравнению с *A. mellifera* больше иммунных генов и генов, кодирующих антимикробные пептиды. При этом у *A. cerana* меньше генов, кодирующих одорант-связывающие белки (*Obp*) и обонятельные рецепторы. Это позволяет предположить, что после дивергенции европейская пчела утратила часть генов в связи с отсутствием давления клеща *Varroa* и при столкновении с ним задействовала уже другие механизмы. Были также зафиксированы различия в уровнях метилирования генов, отвечающих за обучение

и память. Для формирования долговременной памяти и синаптической пластичности необходима активация сигнальных путей нейронов. Транскриптомный анализ показал, что у *A. cerana* экспрессия генов, вовлеченных в сигнальные пути (сАМР-РКА, МАРК и СаМК IV), повышается в ответ на заражение клещом.

Генетические маркеры устойчивости пчел к варроатозу

Вышеназванные исследования сузили список потенциальных локусов и генов-кандидатов, обуславливающих резистентность пчел к клещу *Varroa*. В каждом из исследований были выделены свои гены-кандидаты. Перекрытия (совпадения результатов) получены в основном для тех работ, в которых использовались одинаковые методы оценки резистентного фенотипа (см. таблицу).

В исследованиях транскриптомного профиля головного мозга (Le Conte et al., 2011) и антенн (Mondet et al., 2015) VSH пчел был выявлен общий ген-кандидат *Сур4g11*. В головном мозге его экспрессия была понижена, а в антеннах повышена. Пониженная экспрессия гена *Сур4g11* в головном мозге была показана и для семей с высоким гигиеническим поведением, тестируемых при помощи FKB (Boutin et al., 2015). Кроме того, ген *Сур4g11* располагается в одном из локусов, выявленных ранее у VSH пчел (Spotter et al., 2012). На данный момент неизвестно, какую функцию выполняет *Сур4g11* в организме медоносной пчелы. Гены цитохромов P450 участвуют в метаболизме экдистероидов, детоксикации ксенобиотиков и разрушении молекул одорантов (Fejereisen, 1999).

Для VSH семей был выявлен (в двух работах независимо) общий ген-кандидат *Obp3*. У VSH пчел экспрессия этого гена повышена в антеннах (Mondet et al., 2015), тогда как в головном мозге она понижена (Le Conte et al., 2011). Для еще одного гена из семейства *Obp* было выявлено перекрытие: ген *Obp4*, имеющий пониженную экспрессию в головном мозге пчел, селективируемых по FKB (Boutin et al., 2015), располагается в одном из локусов на хромосоме 9, выявленных ранее (Tsuruda et al., 2012).

Совпадение результатов исследования было показано также для *Varroa*-толерантных (Navajas et al., 2008) и VSH (Le Conte et al., 2011) семей. Экспрессия гена *Dscam* (*GB15141*) была понижена у *Varroa*-толерантных пчел (Navajas et al., 2008). В исследовании (Le Conte et al., 2011) три экзона гена *Dscam* тоже имели пониженную экспрессию.

Были выявлены общие гены-кандидаты и с азиатской пчелой *A. cerana*. Устойчивость азиатской пчелы к *Varroa* является ключом к пониманию устойчивости европейской пчелы. Наличие перекрывающихся генов, таких как *Mblk-1*, *Dscam* и *Obp4* (Ji et al., 2014), подтверждает это. Необходимо дальнейшее исследование роли этих генов в механизме резистентности пчел к *Varroa*.

Заключение

Геномные и транскриптомные исследования показали, что основную роль в *Varroa*-чувствительном гигиеническом поведении играют гены, связанные со зрительным и обонятельным восприятием, с развитием и функционированием нервной системы (обучение и формирование памяти). Значительный интерес представляют рецепторные гены, большая часть которых относится к семейству рецепторов, связанных с G-белками (рецепторы дофамина, аденозина и октопамина). Часть выявленных генов-кандидатов может успешно применяться в качестве маркеров для селекции конкретных подвидов или линий пчел, для которых они были получены (Haddad et al., 2015; Kim et al., 2019), часть нуждается в тестировании на других популяциях (Le Conte et al., 2011; Boutin et al., 2015; Mondet et al., 2015; Spotter et al., 2016; Hamiduzzaman et al., 2017). Некоторые гены-кандидаты связаны с общим иммунным ответом (Le Conte et al., 2011; Jiang et al., 2016). А дальнейшее исследование других генов (Ji et al., 2014; Lattorff et al., 2015; Conlon et al., 2019), например генов биосинтеза экдизона, поможет пролить свет на природу взаимосвязи «паразит–хозяин», в частности ответить на вопрос о том, почему клещ у изначального хозяина более успешно размножается на трутневом расплоде. Не стоит забывать, что клещ является паразитом и, как у многих паразитов, некоторые системы его жизнеобеспечения редуцированы. Поиск этих болевых точек клеща также может помочь в борьбе с варроатозом.

Устойчивость медоносной пчелы к клещу *V. destructor* находится под полигенным контролем. Несмотря на относительно небольшой промежуток времени, прошедший с момента инвазии клеща *V. destructor* на *A. mellifera*, европейская пчела смогла задействовать другие генные пути для обеспечения своей защиты от клеща. Установление этих путей поможет создать методологическую базу для селекции *Varroa*-устойчивых семей *A. mellifera*.

Список литературы / References

Albo G.N., Cordoba S.B., Reynaldi F.J. Chalkbrood: pathogenesis and the interaction with honeybee defenses. *Int. J. Envir. Agric. Res.* 2017;3(1):71-80.
Anderson D.L., Trueman J.W.H. *Varroa jacobsoni* (Acari: Varroidae) is more than one species. *Exp. Appl. Acarol.* 2000;24:165-189. DOI 10.1023/A:1006456720416.
Arathi S., Burns I., Spivak M. Ethology of hygienic behaviour in the honey bee *Apis mellifera* L. (Hymenoptera: Apidae): behavioural

repertoire of hygienic bees. *Ethology.* 2003;106:365-379. DOI 10.1046/j.1439-0310.2000.00556.x.
Arechavalaeta-Velasco M.E., Alcalá-Escamilla K., Robles-Rios C., Tsuruda J.M., Hunt G.J. Fine-scale linkage mapping reveals a small set of candidate genes influencing honey bee grooming behavior in response to *Varroa* mites. *PLoS One.* 2012;7:e47269. DOI 10.1371/journal.pone.0047269.
Aumeier P. Bioassay for grooming effectiveness towards *Varroa destructor* mites in Africanized and Carniolan honey bees. *Apidologie.* 2001;32:81-90. DOI 10.1051/apido:2001113.
Beggs K.T., Mercer A.R. Dopamine receptor activation by honey bee queen pheromone. *Curr. Biol.* 2009;19:1206-1209. DOI 10.1016/j.cub.2009.05.051.
Behrens D., Huang Q., Geßner C., Rosenkranz P., Frey E., Locke B., Moritz R.F.A., Kraus F.B. Three QTL in the honey bee *Apis mellifera* L. suppress reproduction of the parasitic mite *Varroa destructor*. *Ecol. Evol.* 2011;1(4):451-458. DOI 10.1002/ece3.17.
Bienefeld K. Recording the proportion of damaged *Varroa jacobsoni* Oud. in the debris of honey bee colonies (*Apis mellifera*). *Apidologie.* 1999;30:249-256.
Boecking O., Spivak M. Behavioral defenses of honey bees against *Varroa jacobsoni* Oud. *Apidologie.* 1999;30:141-158. DOI 10.1051/apido:19990205.
Boutin S., Alburaki M., Mercier P.-L., Giovenazzo P., Derome N. Differential gene expression between hygienic and non-hygienic honeybee (*Apis mellifera* L.) hives. *BMC Genom.* 2015;16:500. DOI 10.1186/s12864-015-1714-y.
Calderon R.A., van Veen J.W., Sommeijer M.J., Sanchez L.A. Reproductive biology of *Varroa destructor* in Africanized honey bees (*Apis mellifera*). *Exp. Appl. Acarol.* 2010;50(4):281-297. DOI 10.1007/s10493-009-9325-4.
Chandler D., Sunderland K.D., Ball B.V., Davidson G. Prospective biological control agents of *Varroa destructor* n. sp., an important pest of the European honeybee, *Apis mellifera*. *Biocontrol Sci. Technol.* 2001;11(4):429-448. DOI 10.1080/09583150120067472.
Conlon B.H., Aurori A., Giurgiu A.I., Kefuss J., Dezmierean D.S., Moritz R.F.A., Routtu J. A gene for resistance to the *Varroa* mite (Acari) in honey bee (*Apis mellifera*) pupae. *Mol. Ecol.* 2019;28(12):2958-2966. DOI 10.1111/mec.15080.
Conlon B.H., Frey E., Rosenkranz P., Locke B., Moritz R.F.A., Routtu J. The role of epistatic interactions underpinning resistance to parasitic *Varroa* mites in haploid honey bee (*Apis mellifera*) drones. *J. Evol. Biol.* 2018;31:801-809. DOI 10.1111/jeb.13271.
Danka R.G., Harris J.W., Villa J.D., Dodds G. Varying congruence of hygienic responses to *Varroa destructor* and freeze-killed brood among different types of honeybees. *Apidologie.* 2013;44:447-457. DOI 10.1007/s13592-013-0195-8.
Darvasi A., Soller M. A simple method to calculate resolving power and confidence interval of QTL map location. *Behav. Genet.* 1997;27:125-132. DOI 10.1023/A:1025685324830.
Diao Q., Sun L., Zheng H., Zeng Z., Wang S., Xu S., Zheng H., Chen Y., Shi Y., Wang Y., Meng F., Sang Q., Cao L., Liu F., Zhu Y., Li W., Li Z., Dai C., Yang M., Chen S., Chen R., Zhang S., Evans J.D., Huang Q., Liu J., Hu F., Su S., Wu J. Genomic and transcriptomic analysis of the Asian honeybee *Apis cerana* provides novel insights into honeybee biology. *Sci. Rep.* 2018;8:822. DOI 10.1038/s41598-017-17338-6.
Dietemann V., Pflugfelder J., Anderson D., Charriere J.D., Chejanovsky N., Dainat B., de Miranda J.R., Delaplane K.S., Dillier F.-X., Fuch S., Gallmann P., Gauthier L., Imdorf A., Koeniger N., Kralj J., Meikle W.G., Pettis J.S., Rosenkranz P., Sammartaro D., Smith D.R., Yañez O., Neumann P.J. *Varroa destructor*: research avenues towards sustainable control. *J. Apic. Res.* 2012;51(1):125-132. DOI 10.3896/IBRA.1.51.1.15.
Dolezelova E., Nothacker H.-P., Civelli O., Bryant P.J., Zurovec M. Drosophila adenosine receptor activates cAMP and calcium signaling. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 2007;37(4):318-329. DOI 10.1016/j.ibmb.2006.12.003.

- Evans J.D., Cook S.C. Genetics and physiology of *Varroa* mites. *Curr. Opin. Insect Sci.* 2018;26:130-135. DOI 10.1016/j.cois.2018.02.005.
- Facchini E., Bijma P., Pagnacco G., Rizzi R., Brascamp E.W. Hygienic behaviour in honeybees: a comparison of two recording methods and estimation of genetic parameters. *Apidologie.* 2019;50:163-172. DOI 10.1007/s13592-018-0627-6.
- Feyereisen R. Insect p450 enzymes. *Annu. Rev. Entomol.* 1999;44:507-533. DOI 10.1146/annurev.ento.44.1.507.
- Fries I., Huazhen W., Jin C.S., Wei S. Grooming behavior and damaged mites (*Varroa jacobsoni*) in *Apis cerana cerana* and *Apis mellifera ligustica*. *Apidologie.* 1996;27:3-11. DOI 10.1051/apido:19960101.
- Gilliam M., Taber S., Richardson G.V. Hygienic behavior of honey bees in relation to chalkbrood disease. *Apidologie.* 1983;14:29-39.
- Gramacho K.P., Gonçalves L.S., Rosenkranz P., Jong D.D. Influence of body fluid from pin-killed honey bee pupae on hygienic behavior. *Apidologie.* 1999;30:367-374. DOI 10.1051/apido:19990502.
- Haddad N., Batain A.M., Migdadi O.S., Saini D., Krishnamurthy V., Parameswaran S., Alhamuri Z. Next generation sequencing of *Apis mellifera syriaca* identifies genes for *Varroa* resistance and beneficial bee keeping traits. *Insect Sci.* 2015;23:1-12. DOI 10.1111/1744-7917.12205.
- Hamiduzzaman M.Md., Emsen B., Hunt G.J., Subramanyam S., Williams C.E., Tsuruda J.M., Guzman-Novoa E. Differential gene expression associated with honey bee grooming behavior in response to *Varroa* mites. *Behav. Genet.* 2017;47:335-344. DOI 10.1007/s10519-017-9834-6.
- Harbo J.R., Harris J.W. Heritability in honey bees (Hymenoptera: Apidae) of characteristics associated with resistance to *Varroa jacobsoni* (Mesostigmata: Varroidae). *J. Econ. Entomol.* 1999;92:261-265.
- Harbo J.R., Harris J.W. Suppressed mite reproduction explained by the behaviour of adult bees. *J. Apic. Res.* 2005;44(1):21-23. DOI 10.1080/00218839.2005.11101141.
- Harpur B.A., Guarna M.M., Huxter E., Higo H., Moon K.-M., Hoover S.E., Ibrahim A., Melathopoulos A.P., Desai S., Currie R.W., Pernal S.F., Foster L.J., Zayed A. Integrative genomics reveals the genetics and evolution of the honey bee's social immune system. *Genome Biol. Evol.* 2019;11(3):937-948. DOI 10.1093/gbe/evz018.
- Harris J. Bees with *Varroa* sensitive hygiene preferentially remove mite infested pupae aged \leq five days post capping. *J. Apic. Res.* 2007;46:134-139. DOI 10.3896/IBRA.1.46.3.02.
- Harris J.W., Danka R.G., Villa J.D. Honey bees (Hymenoptera: Apidae) with the trait of varroa sensitive hygiene remove brood with all reproductive stages of varroa mites (Mesostigmata: Varroidae). *Ann. Entomol. Soc. Am.* 2010;103:146-152. DOI 10.1603/AN09138.
- Hu H., Bienefeld K., Wegener J., Zautke F., Hao Y., Feng M., Han B., Fang Y., Wubie A.J., Li J. Proteome analysis of the hemolymph, mushroom body, and antenna provides novel insight into honeybee resistance against varroa infestation. *J. Proteome Res.* 2016;15(8):2841-2854. DOI 10.1021/acs.jproteome.6b00423.
- Invernizzi C., Zeffferino I., Santosa E., Sanchez L., Mendoza Y. Multilevel assessment of grooming behavior against *Varroa destructor* in Italian and Africanized honey bees. *J. Apic. Res.* 2015;54(4):321-327. DOI 10.1080/00218839.2016.1159055.
- Ji T., Yin L., Liu Z., Liang Q., Luo Y., Shen J., Shen F. Transcriptional responses in eastern honeybees (*Apis cerana*) infected with mites, *Varroa destructor*. *Genet. Mol. Res.* 2014;13(4):8888-8900. DOI 10.4238/2014.October.31.4.
- Jiang S., Robertson T., Mostajeran M., Robertson A.J., Qiu X. Differential gene expression of two extreme honey bee (*Apis mellifera*) colonies showing *Varroa* tolerance and susceptibility. *Insect Mol. Biol.* 2016;25(3):272-282. DOI 10.1111/imb.12217.
- Kamler M., Nesvorna M., Stara J., Erban T., Hubert J. Comparison of tau-fluvalinate, acrinathrin, and amitraz effects on susceptible and resistant populations of *Varroa destructor* in a vial test. *Exp. Appl. Acarol.* 2016;69(1):1-9. DOI 10.1007/s10493-016-0023-8.
- Kim J.S., Kim M.J., Kim H.-K., Vung N.N., Kim I. Development of single nucleotide polymorphism markers specific to *Apis mellifera* (Hymenoptera: Apidae) line displaying high hygienic behavior against *Varroa destructor*, an ectoparasitic mite. *J. Asia Pac. Entomol.* 2019;22:1031-1039. DOI 10.1016/j.aspen.2019.08.005.
- Kurze C., Routtu J., Moritz R.F.A. Parasite resistance and tolerance in honeybees at the individual and social level. *Zoology.* 2016;119(4):290-297. DOI 10.1016/j.zool.2016.03.007.
- Land B., Seeley T. The grooming invitation dance of the honey bee. *Ethology.* 2004;110:1-10. DOI 10.1046/j.1439-0310.2003.00947.x.
- Lartigue A., Gruez A., Briand L., Blon F., Bezirard V., Walsh M., Pernellet J.-C., Tegoni M., Cambillau C. Sulfur single-wavelength anomalous diffraction crystal structure of a pheromone-binding protein from the honeybee *Apis mellifera* L. *J. Biol. Chem.* 2004;279(6):4459-4464. DOI 10.1074/jbc.M311212200.
- Lattorff H.M.G., Buchholz J., Fries I., Moritz R.F.A. A selective sweep in a *Varroa destructor* resistant honeybee (*Apis mellifera*) population. *Infect. Genet. Evol.* 2015;31:169-176. DOI 10.1016/j.meegid.2015.01.025.
- Le Conte Y., Alaux C., Martin J.-F., Harbo J.R., Harris J.W., Dantec C., Severac D., Cros-Arteil S., Navajas M. Social immunity in honeybees (*Apis mellifera*): transcriptome analysis of varroa-hygienic behaviour. *Insect Mol. Biol.* 2011;20(3):399-408. DOI 10.1111/j.1365-2583.2011.01074.x.
- Leclercq G., Pannebakker B., Gengler N., Nguyen B.K., Francis F. Drawbacks and benefits of hygienic behavior in honey bees (*Apis mellifera* L.): a review. *J. Apic. Res.* 2017;56(4):366-375. DOI 10.1080/00218839.2017.1327938.
- Locke B. Inheritance of reduced *Varroa* mite reproductive success in reciprocal crosses of mite-resistant and mite-susceptible honey bees (*Apis mellifera*). *Apidologie.* 2016a;47(4):583-588. DOI 10.1007/s13592-015-0403-9.
- Locke B. Natural *Varroa* mite-surviving *Apis mellifera* honeybee populations. *Apidologie.* 2016b;47(3):467-482. DOI 10.1007/s13592-015-0412-8.
- Martin S.J., Highfield A.C., Brettell L., Villalobos E.M., Budge G.E., Powell M. Global honey bee viral landscape altered by a parasitic mite. *Science.* 2012;336(6086):1304-1306. DOI 10.1126/science.1220941.
- McDonnell C.M., Alaux C., Parrinello H., Desvignes J.-P., Crauser D., Durbesson E., Beslay D., Le Conte Y. Ecto- and endoparasite induce similar chemical and brain neurogenomic responses in the honey bee (*Apis mellifera*). *BMC Ecol.* 2013;13:25. DOI 10.1186/1472-6785-13-25.
- Mondet F., Alaux C., Severac D., Rohmer M., Mercer A.R., Conte Y.L. Antennae hold a key to *Varroa* sensitive hygiene behaviour in honey bees. *Sci. Rep.* 2015;5:10454. DOI 10.1038/srep10454.
- Navajas M., Migeon A., Alaux C., Martin-Magniette M.L., Robinson G.E., Evans J.D., Cros-Arteil S., Crauser D., Le Conte Y. Differential gene expression of the honey bee *Apis mellifera* associated with *Varroa destructor* infection. *BMC Genom.* 2008;9:301. DOI 10.1186/1471-2164-9-301.
- Nazzi F., Le Conte Y., Berenbaum M.R. Ecology of *Varroa destructor*, the major ectoparasite of the western honey bee, *Apis mellifera*. *Annu. Rev. Entomol.* 2016;61:417-432. DOI 10.1146/annurev-ento-010715-023731.
- Oxley P.R., Spivak M., Oldroyd B.P. Six quantitative trait loci influence task thresholds for hygienic behaviour in honeybees (*Apis mellifera*). *Mol. Ecol.* 2010;19:1452-1461. DOI 10.1111/j.1365-294X.
- Plettner E., Eliash N., Singh N.K., Pinnelli G.R., Soroker V. The chemical ecology of host-parasite interaction as a target of *Varroa destructor* control agents. *Apidologie.* 2017;48(1):78-92. DOI 10.1007/s13592-016-0452-8.
- Pritchard D.J. Grooming by honey bees as a component of varroa resistant behavior. *J. Apic. Res.* 2016;55(1):38-48. DOI 10.1080/00218839.2016.1196016.
- Rosenkranz P., Aumeier P., Ziegelmann B. Biology and control of *Varroa destructor*. *J. Invertebr. Pathol.* 2010;103:S96-119. DOI 10.1016/j.jip.2009.07.016.

- Rothenbuhler W.C. Behavior genetics of nest cleaning in honey bees. IV. Responses of F1 and backcross generations to disease-killed brood. *Am. Zool.* 1964;4:111-123.
- Spivak M. Honey bee hygienic behavior and defense against *Varroa jacobsoni*. *Apidologie.* 1996;27:245-260. DOI 10.1051/apido:19960407.
- Spivak M., Reuter G.S. Resistance to American foulbrood disease by honey bee colonies *Apis mellifera* bred for hygienic behavior. *Apidologie.* 2001;32:555-565.
- Spotter A., Gupta P., Mayer M., Reinsch N., Bienefeld K. Genome-wide association study of a *Varroa*-specific defense behavior in honeybees (*Apis mellifera*). *J. Hered.* 2016;107(3):220-227. DOI 10.1093/jhered/esw005.
- Spotter A., Gupta P., Nurnberg G., Reinsch N., Bienefeld K. Development of a 44K SNP assay focussing on the analysis of a varroa-specific defence behaviour in honey bees (*Apis mellifera carnica*). *Mol. Ecol. Resour.* 2012;12:323-332. DOI 10.1111/j.1755-0998.2011.03106.x.
- Suenami S., Iino S., Kubo T. Pharmacologic inhibition of phospholipase C in the brain attenuates early memory formation in the honeybee (*Apis mellifera* L.). *Biol. Open.* 2018;7:bio028191. DOI 10.1242/bio.028191.
- Tsuruda J.M., Harris J.W., Bourgeois L., Danka R.G., Hunt G.J. High-resolution linkage analyses to identify genes that influence Varroa sensitive hygiene behavior in honey bees. *PLoS One.* 2012;7(11):e48276. DOI 10.1371/journal.pone.0048276.
- Villa J.D., Danka R.G., Harris J.W. Simplified methods of evaluating colonies for levels of Varroa Sensitive Hygiene (VSH). *J. Apic. Res.* 2009;48(3):162-167. DOI 10.3896/IBRA.1.48.3.03.
- Wallberg A., Schoning C., Webster M.T., Hasselmann M. Two extended haplotype blocks are associated with adaptation to high altitude habitats in East African honey bees. *PLoS Genet.* 2017;13(5):e1006792. DOI 10.1371/journal.pgen.1006792.
- Zakar E., Javor A., Kusza S. Genetic bases of tolerance to *Varroa destructor* in honey bees (*Apis mellifera* L.). *Insect. Soc.* 2014;61:207-215. DOI 10.1007/s00040-014-0347-5.
- Zhao G., Wang C., Wang H., Gao L., Liu Z., Xu B., Guo X. Characterization of the *CDK5* gene in *Apis cerana cerana* (*AccCDK5*) and a preliminary identification of its activator gene, *AccCDK5r1*. *Cell Stress Chaperones.* 2018;23:13-28. DOI 10.1007/s12192-017-0820-y.

ORCID ID

M.D. Kaskinova orcid.org/0000-0003-4960-6559
L.R. Gaifullina orcid.org/0000-0002-3285-118X
E.S. Saltykova orcid.org/0000-0003-0123-7037
A.V. Poskryakov orcid.org/0000-0001-6189-4472
A.G. Nikolenko orcid.org/0000-0002-9235-680X

Благодарности. Работа 1-го и 2-го авторов выполнена в рамках госзадания № AAAA-A16-116020350026-0; 3–5-го авторов – в рамках гранта РФФИ 19-54-70002 е-Азия_т.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 30.04.2020. После доработки 10.07.2020. Принята к публикации 23.07.2020.