

РОЛЬ ПОЛНОГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИЗУЧЕНИИ БИОЛОГИИ МЕДОНОСНОЙ ПЧЕЛЫ

© 2019 г. У. Б. Юнусбаев^{1,2}, М. Д. Каскинова¹, *, Р. А. Ильясов^{1,2},
Л. Р. Гайфуллина¹, Е. С. Салтыкова¹, А. Г. Николенко¹

¹Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

²Инчхонский национальный университет, Инчхон, Ёнсу-гу, Сонгдо-донг, 22012 Южная Корея

*e-mail: kaskinovamilyausha@mail.ru

Поступила в редакцию 25.10.2018 г.

После доработки 07.12.2018 г.

Принята к публикации 15.01.2019 г.

В данном обзоре обобщены публикации, посвященные исследованию генома пчелы медоносной. Дана история изучения генома пчелы и его характеристика. Приводятся результаты генетических исследований пчелы с применением полногеномных данных. Особое внимание уделено исследованиям, посвященным поиску аллелей, ассоциированных с хозяйственно полезными, адаптивными и другими важными признаками медоносной пчелы.

Ключевые слова: *Apis mellifera*, пчела медоносная, геном, анализ геномных данных, аллель-ассоциированные признаки, SNP.

DOI: 10.1134/S0016675819060201

Расшифровка генома *Apis mellifera* L., 1758 открыла новые возможности для изучения биологии пчел и повышения эффективности прикладных исследований для пчеловодства. Полногеномные исследования позволили уточнить и в значительной мере дополнить ранее полученные сведения об эволюции, распространении и генетическом разнообразии пчел [1–4]. Указанные работы внесли ясность в многолетние научные споры о генеалогии разных подвидов пчел. Отметим, что названные фундаментальные исследования являются основой селекционной работы для развития экологически и экономически устойчивого высокопродуктивного пчеловодства. Кроме того, полногеномные исследования открывают новые возможности для выявления и охраны редких популяций пчел с уникальным генофондом.

С момента опубликования расшифрованного генома пчелы в 2006 г. в мировой литературе накопилось значительное количество полногеномных исследований, посвященных изучению биологии пчел. В настоящее время очевидна необходимость в систематизации и обобщении научных сведений, собранных в данной сфере. Данный обзор посвящен современному состоянию геномных исследований медоносной пчелы и определению его перспективных направлений.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОМА ПЧЕЛЫ

Согласно последним данным литературы, расшифрованы геномы следующих видов пчел: медоносной пчелы *Apis mellifera* (номер в GenBank GCA_003254395.2) [5], китайской восковой пчелы *A. cerana* Fabricius, 1793 (GCA_002290385.1) [6], гигантской пчелы *A. dorsata* Fabricius, 1793 (GCA_000469605.1) [7] и карликовой пчелы *A. florea* Fabricius, 1787 (GCA_000184785.1) [8, 9]. Для науки и пчеловодства наибольший интерес представляют сведения о геноме *A. mellifera*. В данном обзоре мы сфокусировались на публикациях, посвященных изучению только генома *A. mellifera*.

Согласно исследованиям, гаплоидный геном *A. mellifera* включает 16 хромосом, которые состоят из 225178604 пар нуклеотидов (пн) [5]. Ядерная ДНК медоносной пчелы содержит 15314 аннотированных генов [10]. Важно указать ее основные особенности. Исследователи отмечают [2], что ядерная ДНК медоносной пчелы эволюционировала медленнее, чем взятые для сравнения нуклеотидные последовательности ДНК *Drosophila melanogaster* Meigen, 1830 и *Anopheles gambiae*, Giles 1902. На это указывают большее число интронов в геноме пчелы, а также наличие генов, которые были утрачены у мухи и москита. Более медленную эволюцию пчел можно объяснить тем, что большинство генов пчел располагаются в АТ-обогащенных участках [2]. АТ-обогащенные участки в отличие

от GC-обогащенных характеризуются низкой частотой рекомбинации [11, 12].

Средняя частота рекомбинации у медоносной пчелы составляет 19–37 сМ/1000 пн [11, 13] – это больше пяти кроссоверных событий на каждую пару хромосом в каждом мейотическом делении. Тогда как у большинства эукариот, размножающихся половым способом, средняя частота рекомбинации редко превышает одно кроссоверное событие на одно плечо хромосомы [12]. Так же как и для некоторых других таксонов [14], у медоносной пчелы был обнаружен высокий уровень корреляции между частотой рекомбинации и GC-составом.

У ряда генов медоносной пчелы в ходе эволюции произошла переориентация функций в связи с переходом к эусоциальности. В частности, семейства генов, кодирующих белок маточного молочка [2] и вителлогенина [15], стали выполнять у медоносной пчелы функции, связанные с кастовой дифференциацией. Увеличение числа генов обонятельных рецепторов [2] и переключение генов *CYP450* на метаболизм гормонов [16] обеспечило коммуникацию общественных насекомых. Важную роль в геноме медоносной пчелы играют микроРНК, влияющие на возраст- и кастовоспецифическую экспрессию генов [2].

Митохондриальный геном медоносной пчелы состоит из 16463 пн, 13 кодирующих генов, 22 тРНК и 2 рРНК [5]. Митохондриальная ДНК пчелы, по сравнению с аналогичной молекулой дрозофилы, имеет более длинные межгенные некодирующие последовательности. Кроме того, выявлено, что 84.9% мтДНК пчелы составляют AT-обогащенные участки [17].

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНОМА ПЧЕЛЫ

История расшифровки генома медоносной пчелы началась с прочтения отдельных фрагментов митохондриальной ДНК. В частности, в 1989 г. были опубликованы последовательности межгенного локуса *COI-COII* и нескольких генов тРНК мтДНК [18]. В 1993 г. митохондриальный геном пчелы размером 16343 пн был полностью расшифрован с использованием образцов рабочих пчел *A. m. ligustica* [17]. В указанном исследовании для митохондриального генома пчелы проаннотированы 13 белок-кодирующих генов, 22 тРНК и 2 рРНК. В качестве референсного был использован митохондриальный геном *Drosophila yakuba*.

Наиболее ранние работы, посвященные исследованию ядерной ДНК пчел, содержат сведения о нуклеотидных последовательностях субъединиц рРНК [19], микросателлитных локусов [20, 21], генов, кодирующих белки маточного молочка [22], и других белок-кодирующих генов [23, 24].

В 2005 г. Консорциум по секвенированию генома медоносной пчелы, The Honeybee Genome Sequencing Consortium (HGSC), разместил в GenBank (GCF_000002195.3) полный геном пчелы версии Amel_4.0. Следует отметить, что все предыдущие версии от Amel_1.0 до Amel_3.0 были промежуточными и не рассматриваются в последующих публикациях Консорциума.

В 2006 г. HGSC на основе анализа сборки Amel_4.0 публикует в журнале Nature одну из наиболее значимых работ, посвященных изучению генома медоносной пчелы [2]. Авторы впервые опубликовали сведения о размере ядерного генома *A. mellifera*, который, по их оценкам, составил 267504338 пн и включал 10157 генов. В работе проанализированы геномы 175 образцов *A. mellifera*, собранных из разных географических ареалов вида в Африке, Европе и Азии. Выборка была представлена следующими подвидами: *A. m. mellifera* L., 1758 ($N = 20$), *A. m. iberiensis* Engel., 1999 (11), *A. m. ligustica* Spinola, 1806 (18), *A. m. carnica* Pollmann, 1879 (16), *A. m. anatoliaca* Maa, 1953 (18), *A. m. caucasica* Pollmann, 1889 (14), *A. m. syriaca* Skorikov, 1829 (9), *A. m. scutellata* Lapeletier, 1836 (21), *A. m. lamarckii* Cockerell, 1906 (19) и *A. m. intermissa* Maa, 1953 (19). Кроме того, проанализированы геномы 13 образцов пчел других видов (*A. cerana*, *A. dorsata* и *A. florea*). Все образцы были представлены рабочими особями. Выборка была подробно описана ранее [1]. Для геномов указанных подвидов выполнено типирование 1536 однонуклеотидных замен (single nucleotide polymorphism, SNP).

В следующей работе HGSC приводится дополненная версия генома *A. mellifera* с обозначением Amel_4.5 [10]. Дополненный геном *A. mellifera* состоит из 250287000 пн и включает 15314 генов. В исследованиях последних лет используется сборка генома версии Amel_4.5 [4, 25, 26].

Помимо полногеномных сборок, опубликованных HGSC, существуют и другие версии генома медоносной пчелы. Так, в 2015 г. был опубликован геном *A. m. intermissa* в GenBank под номером GCA_000819425.1 [27]. В 2018 г. в базу данных GenBank Институтом INRA (French National Institute for Agricultural Research) был добавлен геном еще одного подвида медоносной пчелы *A. m. mellifera* (GCA_003314205.1). В последних двух работах были подтверждены ранее опубликованные сведения о геноме медоносной пчелы.

На сегодняшний день наибольший интерес представляет сборка генома *A. mellifera* Amel_HAv3 (GCA_003254395.1), полученная на основе четырех технологий секвенирования и картирования (PacBio, 10× Chromium, BioNano и Hi-CHere) [5]. Версия Amel_HAv3 значительно более содержательна и полнее, чем Amel_4.5. Усовершенствование в основном было достигнуто за счет включе-

ния повторяющихся последовательностей, которые ранее не были картированы. Как было сказано выше, размер данной версии генома составляет 225 178 604 пн [5].

ОТКРЫТЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ С ГЕНОМНЫМИ ДАННЫМИ ПЧЕЛ

Публикации результатов геномных исследований, как правило, сопровождаются размещением геномных данных в открытых электронных базах. Ниже приводится обзор электронных ресурсов, содержащих доступные для скачивания геномы пчел.

The Hymenoptera Genome Database (HGD) – специализированный ресурс, содержащий геномные данные для перепончатокрылых насекомых. HGD включает три раздела: BeeBase, содержащий информацию о геноме медоносной пчелы; NasoniaBase, содержащий информацию о геноме наездника *Nasonia vitripennis* Walker, 1836; и Ant Genomes Portal, раздел с геномными данными разных видов муравьев [28]. База данных HGD содержит геномные сборки Amel_2.0, Amel_3.0, Amel_4.0 и Amel_4.5 в формате fasta, а также официальные наборы генов amel_OGSv1.0, amel_OGSv1.1 и OGSv3.2.

A. mellifera представлена в геномных базах The National Center for Biotechnology Information (NCBI), European nucleotide archive и Dryad Digital Repository.

Открытый ресурс NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), содержит восемь версий генома *A. mellifera*, а также более 1000 полногеномных Sequence Read Archive (SRA). SRA представляют собой набор архивированных данных, содержащих нуклеотидные последовательности в формате FASTQ или BAM. В GenBank загружают последовательности РНК и ДНК как из опубликованных, так и неопубликованных исследований.

European nucleotide archive – ресурс, содержащий аннотированные ДНК и РНК последовательности (<https://www.ebi.ac.uk/ena>). Большая часть данных ресурса дублирует NCBI.

Dryad Digital Repository создан группой научных журналов для размещения дополнительной информации, прилагаемой к научным публикациям (<https://datadryad.org>). Ресурс содержит следующие полногеномные выборки: 148 образцов пчел к статьям [3, 29], 244 образца к статье [30] и 176 образцов к статье [31].

ПОЛНОГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ЭВОЛЮЦИИ ПЧЕЛ

Анализ полногеномных данных разных популяций пчел позволяет реконструировать этапы и время их филиации. Так, Whitfield et al. [1] на ос-

нове полногеномного анализа 1136 SNPs четырех видов пчел (*A. cerana*, *A. dorsata*, *A. florea* и *A. mellifera*), а также десяти подвидов *A. mellifera* выдвинули гипотезу о том, что ныне существующие подвиды *A. mellifera* возникли в Африке и мигрировали в Евразию. Одна миграционная волна прошла в Европу через Пиренейский полуостров и затем распространилась на территорию Центральной Европы и России (ветвь М), вторая – в Азию и Восточную Европу (ветви О и С соответственно).

Han et al. [32] провели повторный анализ данных, полученных ранее [1], путем тестирования различных методов построения филогенетических деревьев и удалением из выборки особей с потенциально гибридным происхождением. Полученные ими данные неоднозначно свидетельствовали об африканском происхождении. Повторный анализ подтвердил высокий уровень дивергенции между западными и восточными популяциями *A. mellifera*, что предполагает их возникновение в результате двух отдельных миграций. Однако осталось не ясным, мигрировали ли они из Африки или Азии.

Wallberg et al. [3], проанализировав 140 геномов пчел из 14 популяций при помощи 8.3 млн SNPs, также не нашли подтверждений африканского происхождения *A. mellifera*. Однако данное исследование помогло пролить свет на генетические основы адаптаций подвидов пчел к условиям обитания. В частности, ими показано, что размеры популяций пчел значительно флуктуировали, отражая изменения в климатических условиях. Тем не менее высокое генетическое разнообразие современных популяций указывает на отсутствие прохождения через этап бутылочного горлышка. Авторы выявили в геномах пчел сигналы локальных адаптаций [3]. Последние выражаются в том, что гены, связанные с иммунной системой и подвижностью сперматозоидов, обогащены SNPs, находящимися под положительным отбором. Различия в экспрессии этих генов могут лежать в основе географических различий в размножении, распространении и устойчивости к болезням.

Возможными причинами отсутствия однозначного ответа на вопрос о происхождении *A. mellifera* являются малый размер исследуемой выборки и использование особей гибридного происхождения. С учетом этих факторов исследователи [4] провели филогенетический анализ пчел из комбинированной выборки, включающей набор данных, полученных другими авторами [3, 33], и своих полногеномных данных для *A. mellifera*. Полученная выборка содержала пчел из пяти эволюционных ветвей *A. mellifera* (А, С, М, О и Y) и охватывала широкий географический ареал, включающий Африку, Европу и Ближний Восток. Полученные ими данные говорили в

пользу происхождения *A. mellifera* на территории Ближнего Востока или Северо-Восточной Африки, при этом предковая популяция наиболее близка эволюционным ветвям А и Y. Согласно предположению Cridland et al. [4], распространение пчел предковой популяции из Африки на Ближний Восток и в Европу дало начало другим эволюционным ветвям. Между дивергировавшими ближневосточными популяциями произошел вторичный контакт, который привел к появлению новых подвидов. Таким образом, данная работа показала, что эволюция пчел представляет собой сложный процесс, состоящий из нескольких миграционных волн, дивергенции и повторных контактов некогда разделившихся популяций.

Полногеномные данные используются также для установления эволюции эусоциальности. Сравнив геномы 10 видов пчел с разной социальной организацией, Karheim et al. [34] показали, что эусоциальность имеет несколько независимых путей происхождения, но при этом всегда сопровождается усложнением сети генной регуляции.

Kent et al. [35] в своем исследовании, посвященном социальному поведению пчел, пришли к трем основным результатам. Во-первых, они подтвердили корреляцию между частотой рекомбинации и GC-составом. Во-вторых, был обнаружен высокий уровень корреляции между частотой рекомбинации и скоростью молекулярной эволюции, а также между GC-составом и скоростью молекулярной эволюции. В-третьих, было выявлено большое количество генов, ассоциированных с поведением, и генов в GC-обогащенных участках, специфически экспрессирующихся в головном мозге рабочих пчел.

РОЛЬ ПОЛНОГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИЗУЧЕНИИ И ОХРАНЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ ПЧЕЛ

Вид *A. mellifera* разделяют на 31 подвид, каждый из которых приспособлен к особенностям своего местообитания. Распространение пакетного пчеловодства и неконтролируемое перемещение пчелиных семей привело к гибридизации аборигенных подвидов и потере их адаптивного потенциала [36, 37]. Возникла необходимость в надежном методе идентификации подвидовой принадлежности пчел. Первая работа с использованием полногеномных данных для дифференциации подвидов медоносной пчелы вышла в 2006 г. [1]. С помощью 1136 SNPs авторы проанализировали выборку из 328 особей, включающую 175 особей из ареала естественного распространения подвидов медоносной пчелы (14 подвидов из Европы, Африки и Азии) и 153 особи из интродуцированных популяций в Северной и Южной Америке. Анализ главных компонент показал разделение данной выборки на четыре эволюци-

онные ветви: ветвь А, включающая подвиды из Африки, ветвь М — подвиды из Западной и Северной Европы, ветвь С — подвиды из Восточной Европы и ветвь О — подвиды из Ближнего Востока и Центральной Азии. Также авторы выявили 19 SNPs, дифференцирующих европейские и африканские подвиды медоносной пчелы. Данное исследование определило два направления для дальнейших исследований генетической структуры популяций медоносной пчелы. Первое — это поиск сохранившихся чистопородных популяций *A. mellifera*. Второе — выявление крайне опасных для человека и домашних животных африканизированных пчел на Американских континентах.

Основная часть работ, направленных на поиск сохранившихся чистопородных популяций, посвящена исследованию пчел из эволюционной ветви М — *A. m. mellifera* и *A. m. iberiensis*. Связано это с тем, что данные подвиды больше пострадали или могут пострадать от гибридизации. Так, в 2014 г. вышла работа Pinto et al. [36], в которой SNP-набор из исследования [1] в комплексе с анализом межгенного локуса *tRNA^{Leu}-cox2* мтДНК был использован для оценки генетического разнообразия и уровня гибридизации в популяциях темной лесной пчелы *A. m. mellifera* из охраняемых и неохраняемых территорий Северной Европы. Анализ мтДНК пчел с охраняемых территорий показал, что только одна семья имела чужеродный гаплотип, тогда как генотипирование SNP показало различные уровни интрогрессии, варьирующие практически от нуля в Норвегии и Шотландии до 14% в Дании. Интрогрессия была выше в неохраняемых территориях (30%), чем в охраняемых (8%).

В следующей работе [38] была предпринята попытка уменьшить первоначальный SNP-набор [1] для рутинной идентификации популяций *A. m. mellifera*. Авторы разработали на его основе пять наборов из 48, 96, 144, 192 и 384 SNPs. Набор из 384 SNPs дал более статистически значимые результаты, однако панели с меньшим количеством SNPs также были способны определить происхождение и оценить уровень интрогрессии в популяциях темной лесной пчелы.

В исследовании Pagejo et al. [39] были использованы полногеномные данные (3.375 млн SNPs) для 120 трутней *A. m. mellifera*, *A. m. carnica* и гибридной породы Бакфаст, собранных в Швейцарии и Франции. В выборку *A. m. mellifera* вошли пчелы из охраняемых и неохраняемых территорий. Авторы протестировали наборы из 1000, 500, 100 и 50 SNPs, отобранные тремя различными способами (FST, PCA и случайным отбором). В результате было показано, что набор из 50 SNPs эффективно дифференцирует исследуемые подвиды. Если в Северной Европе гибридизация идет интенсивнее вне охраняемых территорий [36], то

в западноевропейских странах интрогрессия чужеродного генофонда фиксировалась во всех охраняемых популяциях *A. m. mellifera*. В Западной Европе, вне охраняемых территорий, был выявлен незначительный уровень интрогрессии, что указывает на возможность чистопородного разведения и без принятия мер по изоляции аборигенной популяции. Авторы объясняют это тем, что пчеловоды в Западной Европе заинтересованы в разведении местной пчелы — они привозят своих маток на облет в специализированные станции контролируемого спаривания или же приобретают их у сертифицированных пчеловодов.

Иберийская пчела *A. m. iberiensis*, по сравнению с *A. m. mellifera*, меньше пострадала от гибридизации с восточно-европейскими и африканскими подвидами [40]. Этому способствуют пчеловоды, поскольку предпочитают разводить местных пчел. Тем не менее такая благоприятная ситуация может измениться в свете климатических изменений и доступности коммерческих пчелопакетов. В связи с этим Henriques et al. [31] выполнили полногеномный анализ пчел *A. m. iberiensis* ($N = 117$) и двух наиболее популярных коммерческих подвидов — *A. m. carnica* ($N = 28$) и *A. m. ligustica* ($N = 31$). Они выявили 11091 полиморфный SNP, дифференцирующий иберийскую пчелу от пчел этих двух подвидов из эволюционной ветви С.

Подвидовая идентификация важна не только для сохранения аборигенных подвидов медоносной пчелы, но и для ограничения распространения инвазивных подвидов и их гибридов. В 1956 г. в Бразилии была выведена африканизированная пчела путем скрещивания африканской пчелы *A. m. scutellata* с европейскими популяциями *A. mellifera*. Полученные гибриды отличались повышенной агрессивностью и жизнеспособностью — они распространились по континенту, замещая местные популяции пчел. Они получили название “пчел-убийц”, поскольку их легко спровоцировать на нападение, при этом они атакуют большим роем и могут преследовать жертву на большое расстояние. Увеличение объема полногеномных данных для подвидов из Африки инициировало решение наиболее проблемной с африканизированными пчелами. Charman et al. [41] разработали на основе предыдущих работ [1, 3] набор из 95 SNPs, позволяющий дифференцировать подвиды из Африки (*A. m. scutellata*) и Европы (*A. m. ligustica*, *A. m. carnica*, *A. m. mellifera* и *A. m. iberiensis*). Тестирование данного набора показало, что наибольший уровень интрогрессии африканских аллелей имеют популяции из Бразилии (80.5%) и США (62.5%). В популяциях пчел из Канады и Австралии данный показатель имел небольшие значения (в среднем 3.4–4.9%). Авторами было предложено, что уровень интрогрессии африканских аллелей, составляющий более 15%, является поводом для запрета импорта пче-

лосемей. Новый набор данных для африканизированных пчел был получен Kadri et al. [42]. Они осуществили полногеномное секвенирование 360 рабочих пчел из 30 африканизированных семей. Полученные данные могут быть использованы для разработки SNP-панели для рутинной идентификации африканизированных пчел.

Полногеномные исследования были использованы также для установления происхождения популяций пчел из стран Нового Света и Австралии, где изначально медоносная пчела не обитала. Для австралийской [43] и канадской [44] популяций было показано, что они происходят от европейских подвидов филогенетических ветвей М и С, а также содержат незначительную долю африканских аллелей.

Для получения информации о генетической структуре популяций из набора полногеномных данных разработан ряд методов и программных средств. К ним относятся анализ главных компонент (РСА), кластерный анализ популяций с использованием программ Admixture и Structure [45, 46], а также оценка F -статистики [47].

ПОЛНОГЕНОМНЫЙ ПОИСК АЛЛЕЛЕЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПРИЗНАКАМИ ПЧЕЛ

Полногеномный поиск ассоциаций (Genome-Wide Association Study, GWAS) — это новый подход в генетических исследованиях, который направлен на обнаружение ассоциаций между генетическими вариантами и фенотипическими признаками. В одних случаях определенный генетический вариант напрямую влияет на фенотип путем регуляции гена. В других случаях может иметь место обычная корреляция между вариантом и признаком. Исследования медоносных пчел показали, что большинство хозяйственно полезных признаков и устойчивость к заболеваниям имеют полигенный контроль. Например, были выявлены локусы количественных признаков, связанные с плодовитостью маток [48, 49], устойчивостью к аскосферозу [50], варроатозу [51], а также с фуражировочным [52, 53], гигиеническим [54] и оборонительным [55] типами поведения. Однако конкретных генетических маркеров, которые можно было бы использовать в селекции пчел, предложено не было.

Аллели, ассоциированные с устойчивостью к патогенам и паразитам

На данный момент опубликованы три работы, направленные на поиск вариантов, ассоциированных с устойчивостью к патогенам и паразитам. Первым таким исследованием стала работа [56]. Авторы проанализировали три выборки пчел с использованием 70000 SNPs для поиска аллелей, связанных с устойчивостью к паразитиче-

скому клещу *Varroa destructor* Anderson & Trueman, 2000. Под устойчивостью тут подразумевается способность пчел обнаруживать зараженный клещом расплод, вскрывать и удалять его. Это так называемое гигиеническое поведение. В первую выборку вошли пчелы с высоким уровнем гигиенического поведения. Во вторую выборку вошли пчелы, произошедшие от тех же маток, что и пчелы первой группы, но с отсутствием гигиенического поведения. Третья выборка состояла из пчел, не обладающих гигиеническим поведением и не родственных пчелам из первой группы. Большинство из полиморфных SNPs располагались в ранее выявленных локусах количественных признаков [51, 54], связанных с гигиеническим поведением. На основе этих 70000 SNPs была разработана панель из 44000 SNPs, которая дифференцировала особей с гигиеническим и не гигиеническим типом поведения. В 2016 г. этой группой ученых было проведено еще одно исследование с использованием данной SNP-панели [28]. На этот раз были проанализированы две выборки пчел по 122 особей в каждой. Одна из выборок принадлежала к линии пчел с выраженным гигиеническим поведением, вторая, контрольная, — к линии, не обладающей таким поведением. После FDR коррекции p -величин они выявили 6 SNPs, ассоциированных с устойчивостью к клещу: AMB-00457689 (T → C), AMB-00386078 (C → T), AMB-00573174 (G → A), AMB-00913945 (A → G), AMB-01079196 (A → G) и AMB-00745078 (T → C). Для четырех SNP были подобраны гены-кандидаты: *Adenosine receptor*, *Cyclin-dependent kinase 5 activator*, *Octopamine receptor beta-2R* и *Odorant binding protein 1*. Клещ *Varroa* наносит значительный ущерб пчеловодству не только путем его прямого воздействия на пчел, но также тем, что он является переносчиком многих вирусных заболеваний. Помимо этого, использование акарицидов, к которым у клещей со временем вырабатывается резистентность, делает продукты пчеловодства непригодными для использования и экспорта, поскольку они накапливают остатки акарицидов. Выходом из ситуации является селекция пчел, способных справляться с клещом самостоятельно.

Еще одним распространенным заболеванием пчел является аскосфероз, вызываемый грибом *Ascosphaera apis* Spiltoir and Olive, 1955. Устойчивость к аскосферозу также обуславливается гигиеническим поведением. Liu et al. [57] провели анализ SNP, расположенных на 2-й и 11-й хромосомах, у восприимчивых и устойчивых к аскосферозу пчел. Данные хромосомы были выбраны не случайно — ранее было установлено [50], что они несут локусы количественных признаков, связанные с резистентностью к аскосферозу. Авторы выявили ассоциацию между аллелем *C* локуса *C2587245T* и устойчивостью к аскосферозу. Дан-

ный локус расположен в гене *Mjrp5*, кодирующем белок маточного молочка.

Алели, ассоциированные с социальным поведением

Исследования, направленные на установление генетической архитектуры социального поведения, в основном посвящены возрастному полиэтизму пчел и кастовым различиям. Southey et al. [58] осуществили анализ полногеномных данных 44 образцов пчел для поиска генетических вариантов, связанных с поведением пчел-разведчиц. Из 1412705 полиморфных вариантов 212 были значимо ассоциированы с разведывательным поведением ($p < 0.0001$). Большая часть вариантов располагалась на 5-й, 12-й и 15-й хромосомах. Наиболее частые сайты связывания соответствовали предполагаемым транскрипционным факторам *Broad-complex 4* (18 позиций), *Broad-complex 1* (16 позиций), *Hunchback* (13 позиций) и *chorion factor 2* (13 позиций). Три варианта, ассоциированных с разведывательным поведением, располагались в некодирующей РНК (ncRNA). Значимые варианты были обнаружены в 5'-нетранслируемой области гена *membrin* и 3'-нетранслируемых областях генов *laccase 2* и *diacylglycerol kinase theta*. 60 значимых вариантов располагались внутри интронов 39 генов, большинство из которых находились на расстоянии более 1000 пн друг от друга. Функциональные категории генов, содержащих значимые варианты, включают нервную систему, формирование экзоскелета, иммунный ответ, развитие слюнных желез и ферментативную обработку пищи.

Среди 31 подвида медоносной пчелы есть один, социальная организация которого выходит за традиционные рамки эусоциальности. Капская медоносная пчела *A. m. capensis* Eschscholtz, 1822, обитающая в Южной Африке, отличается от других подвидов тем, что ее рабочие особи способны давать диплоидное жизнеспособное потомство из неоплодотворенных яиц путем телитокки. Это явление получило название социального паразитизма.

Для выявления вариантов, ассоциированных с этим признаком, Wallberg et al. [59] проанализировали геномы капских пчел ($N = 10$) из Южной Африки, *A. m. scutellata* ($N = 10$) из Претории и *A. m. adansonii* ($N = 10$) из Нигерии. Они показали, что большая часть вариантов, ассоциированных с социальным паразитизмом, располагается в генах гормонального сигналинга и генах, контролирующих процесс расхождения хромосом. Первые могут вызывать активацию яичников у рабочих пчел, а вторые способствуют переключению от нормального мейоза к телитокки. Кроме того, авторы не нашли доказательств того, что локус *thelytoky*, расположенный на 13-й хромосоме

[60], ассоциирован с социальным паразитизмом у капской пчелы.

Аллели, ассоциированные с адаптивными признаками

Медоносная пчела является хорошей моделью для исследования локальных адаптаций, поскольку она возникла в тропическом/субтропическом климате и постепенно распространилась в регионы с умеренным и резко континентальным климатом. Также медоносные пчелы одного подвида, обитающие в разных географических зонах, образуют локальные экотипы, различающиеся физиологическими и биохимическими признаками.

Chen et al. [25] ресеквенировали геномы 10 пчел недавно открытого подвида из эволюционной ветви *M. m. sinixinyuan*, обитающего в регионе Китая с умеренным климатом. При сравнительном анализе геномов популяций из регионов с умеренным и тропическим климатом было выявлено несколько генов-кандидатов, регулирующих синтез жирового тела и сигнальный путь *Hippo*. От степени развития жирового тела зависит подготовленность пчел к зимнему периоду. Сигнальный путь *Hippo* контролирует размер тела путем регуляции клеточной пролиферации и апоптоза.

Fuller et al. [61] проанализировали полногеномные данные плотностью 3.6 млн SNPs 11 пчел из Кении, собранных из разных экологических зон (саванная и пустынная популяции). Несмотря на малый размер, данная выборка показала разделение на две группы, соответствующие двум экологическим зонам. Было выявлено несколько генов и генных участков, ассоциированных с адаптивной эволюцией. Многие из этих генов участвуют в контроле метаболизма (*Foxo*, *NDUFB2*, *takeout*), развитии нейропластичности и нервной системы (*Neuroigin 3*, *RpA70*, *ZFYVE26*), резистентности к паразитам (*Foxo*, *peptidoglycan recognition protein-LC*, *relish*, *helicase 25E*, *hemolectin*), размножении (*armitage* и *dunce*), а также развитии и секреции желез (*Api M6*, *MRJPI*, *thickveins*).

В следующей работе [29] выполнено полногеномное секвенирование двух популяций пчел Кении. Проанализированы геномные данные плотностью 8.6 млн SNPs 39 рабочих пчел *A. m. monticola* из высокогорья и равнин. Несмотря на очень низкий уровень генетической дифференциации между этими популяциями, авторы выявили два локуса на 7-й и 9-й хромосомах, которые фиксировались для высокогорной и равнинной популяций. Характер полиморфизма генетических вариантов свидетельствует о подавлении рекомбинации между этими локусами, что указывает на содержание в них независимых структурных ва-

риантов. Локус на 7-й хромосоме содержит почти все гены рецепторов октопамина.

Henriques et al. [62] провели анализ полногеномных данных 87 пчел с Иберийского полуострова и выявили 670 генетических вариантов, ассоциированных с атмосферными осадками, широтой и долготой. Свыше 88.7% этих вариантов располагаются вне экзонов. Моделирование белков *in silico* показало, что несколько несинонимичных SNPs, вероятно, являются мишенями отбора, поскольку они ведут к аминокислотным заменам в функционально важных участках белков. Они выявили геномные сигналы локальных адаптаций в 140 генах, многие из которых связаны с размножением, иммунитетом, обонянием, синтезом липидов и циркадными ритмами.

Для поиска ассоциаций между генотипом и адаптациями к условиям обитания были разработаны следующие программные обеспечения: PCAdapt [63], Samβada [64] и LFM [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре проанализированы публикации, посвященные полногеномным исследованиям медоносной пчелы. Часть этих работ направлена на установление филогении и эволюционной истории *Apis mellifera*. Согласно последним данным, возможным центром происхождения пчел является территория Ближнего Востока или Северо-Восточной Африки. Гипотетическая предковая популяция пчел, принадлежащая к эволюционной ветви А или У, дала начало 31 подвиду, которые заселили Евразию и Африку и выработали специфические адаптации к разным климатическим зонам.

В полногеномных исследованиях особое внимание уделено экологическим адаптациям разных подвидов медоносной пчелы, поскольку именно они являются фундаментом для селекционной работы. Другая часть полногеномных исследований нацелена на поиск генетических вариантов, ассоциированных с этими адаптациями. Такие работы еще не достаточно распространены, но уже выявлены варианты, связанные с устойчивостью к аскаосферозу и варроатозу, социальной организацией пчел и адаптациями к условиям окружающей среды.

Среди вопросов, которые еще предстоит решить, можно отметить филогенетический анализ полногеномных данных всех известных подвидов медоносной пчелы. Предыдущие исследования ограничились лишь 10 подвидами [1, 3, 4, 33]. Еще одной проблемой является использование полученных маркеров на практике. Практической реализации полученных генетических маркеров в нуждах селекции препятствуют особенности биологии медоносной пчелы (полиандрия,

высокая частота рекомбинации, комплементарное определение пола).

Авторы признательны анонимному рецензенту за замечания и ценные рекомендации. Работа 2 и 5 авторов выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ и АН РБ №17-44-020648; 4 и 6 авторов – госзадания № АААА-А16-116020350026-0; 1 и 3 авторов – стипендии для исследователей Инчхонского национального университета, Инчхон, Южная Корея (postdoctoral fellowships of Incheon National University, Incheon, South Korea).

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Whitfield C.W., Behura S.K., Berlocher S.H. et al. Thrice out of Africa: Ancient and recent expansions of the honey bee, *Apis mellifera* // Science. 2006. V. 314. № 5799. P. 642–645. doi 10.1126/science.1132772
2. Honeybee Genome Sequencing Consortium. Insights into social insects from the genome of the honeybee *Apis mellifera* // Nature. 2006. V. 443. № 7114. P. 931–949. doi 10.1038/nature05260
3. Wallberg A., Han F., Wellhagen G. et al. A worldwide survey of genome sequence variation provides insight into the evolutionary history of the honeybee *Apis mellifera* // Nat. Genet. 2014. V. 46. № 10. P. 1081–1088. doi 10.1038/ng.3077
4. Cridland J.M., Tsutsui N.D., Ramírez S.R. The complex demographic history and evolutionary origin of the western honey bee, *Apis mellifera* // Genome Biol. EV. 2017. V. 9. № 2. P. 457–472. doi 10.1093/gbe/evx009
5. Wallberg A., Bunikis I., Pettersson O.V., Mosbech M.B. A hybrid *de novo* genome assembly of the honeybee, *Apis mellifera*, with chromosome-length scaffolds // bioRxiv. biorxiv.org. 2018. <http://dx.doi.org/10.1101/361469>.
6. Park D., Jung J.W., Choi B.-S. et al. Uncovering the novel characteristics of Asian honey bee, *Apis cerana*, by whole genome sequencing // BMC Genom. 2015. V. 16. P. 1. doi 10.1186/1471-2164-16-1
7. Takahashi J.-I., Deowanish S., Okuyama H. Analysis of the complete mitochondrial genome of the giant honeybee, *Apis dorsata* (Hymenoptera: Apidae) in Thailand // Conserv. Genet. Resour. 2017. doi 10.1007/s12686-017-0942-7
8. Woodard S.H., Fischman B.J., Venkat A. et al. Genes involved in convergent evolution of eusociality in bees // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2011. V. 108. № 18. P. 7472–7477. doi 10.1073/pnas.1103457108
9. Wang A.R., Kim M.J., Park J.S. et al. Complete mitochondrial genome of the dwarf honeybee, *Apis florea* (Hymenoptera: Apidae) // Mitochondrial DNA. 2013. V. 24. № 3. P. 208–210. doi 10.3109/19401736.2012.744986
10. Elsie C.G., Worley K.C., Bennett A.K. et al. Finding the missing honey bee genes: Lessons learned from a genome upgrade // BMC Genomics. 2014. V. 15. P. 86. doi 10.1186/1471-2164-15-86
11. Beye M., Gattermeier I., Hasselmann M. et al. Exceptionally high levels of recombination across the honey bee genome // Genome Res. 2006. V. 16. № 11. P. 1339–1344. doi 10.1101/gr.5680406
12. Wallberg A., Glémin S., Webster M.T. Extreme recombination frequencies shape genome variation and evolution in the honeybee, *Apis mellifera* // PLoS Genet. 2015. V. 11. № 4. P. e1005189. doi 10.1371/journal.pgen.1005189
13. Liu H., Zhang X., Huang J. et al. Causes and consequences of crossing-over evidenced via a high-resolution recombinational landscape of the honey bee // Genome Biol. 2015. V. 16. P. 15. doi 10.1186/s13059-014-0566-0
14. Duret L., Galtier N. Biased gene conversion and the evolution of mammalian genomic landscapes // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2009. V. 10. P. 285–311. doi 10.1146/annurev-genom-082908-150001
15. Nelson C.M., Ihle K.E., Fondrk M.K. et al. The gene vitellogenin has multiple coordinating effects on social organization // PLoS Biol. 2007. V. 5(3). e62. doi 10.1371/journal.pbio.0050062
16. Wu Y.Q., Zheng H.Q., Corona M. et al. Comparative transcriptome analysis on the synthesis pathway of honey bee (*Apis mellifera*) mandibular gland secretions // Scientific Reports. 2017. № 7(4530). doi 10.1038/s41598-017-04879-z
17. Crozier R.H., Crozier Y.C. The mitochondrial genome of the honeybee *Apis mellifera*: complete sequence and genome organization // Genetics. 1993. V. 133. № 1. P. 97–117.
18. Crozier R.H., Crozier Y.C., Mackinlay A.G. The *CO-I* and *CO-II* region of honeybee mitochondrial DNA: evidence for variation in insect mitochondrial evolutionary rates // Mol. Biol. EV. 1989. V. 6. № 4. P. 399–411. doi 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040553
19. Bigot Y., Lutcher F., Hamelin M.H., Periquet G. The 28S ribosomal RNA-encoding gene of Hymenoptera: inserted sequences in the retrotransposon-rich regions // Gene. 1992. V. 121. № 2. P. 347–352. doi 10.1016/0378-1119(92)90142-C
20. Estoup A., Solignac M., Harry M., Cornuet J.M. Characterization of (GT)_n and (CT)_n microsatellites in two insect species: *Apis mellifera* and *Bombus terrestris* // Nucl. Acids Res. 1993. V. 21. № 6. P. 1427–1431.
21. Estoup A., Garnery L., Solignac M., Cornuet J.M. Microsatellite variation in honey bee (*Apis mellifera* L.) populations: Hierarchical genetic structure and test of the infinite allele and stepwise mutation models // Genetics. 1995. V. 140. № 2. P. 679–695.
22. Schmitzova J., Klaudivy J., Albert S. et al. A family of major royal jelly proteins of the honeybee *Apis mellifera* L. // Cell. Mol. Life Sci. 1998. V. 54. № 9. P. 1020–1030. doi 10.1007/s000180050229
23. Wilanowski T.M., Gibson J.B. *sn-Glycerol-3-phosphate dehydrogenase* in the honey bee *Apis mellifera* – an unusual phenotype associated with the loss of introns1-GenBank accession No.: AF023666.12 Nucleotide symbol combinations: H = A/C/T; N = any nucleotide; R = A/G; Y = C/T.2 // Gene. 1998. V. 209. № 1. P. 71–76. doi 10.1016/S0378-1119(98)00016-X
24. Walldorf U., Binner P., Fleig R. Hox genes in the honey bee *Apis mellifera* // Dev. Genes EV. 2000. V. 210. № 10. P. 483–492. doi 10.1007/s004270050337

25. Chen C., Liu Z., Pan Q. et al. Genomic analyses reveal demographic history and temperate adaptation of the newly discovered honey bee subspecies *Apis mellifera sinixinyuan* n. ssp. // Mol. Biol. EV. 2016. V. 33. № 5. P. 1337–1348. doi 10.1093/molbev/msw017
26. Wragg D., Techer M.A., Canale-Tabet K. et al. Autosomal and mitochondrial adaptation following Admixture: A case study on the honeybees of reunion island // Genome Biol. EV. 2018. V. 10. № 1. P. 220–238. doi 10.1093/gbe/evx247
27. Haddad N.J., Loucif-Ayad W., Adjlane N. et al. Draft genome sequence of the Algerian bee *Apis mellifera intermissa* // Genom Data. 2015. V. 4. P. 24–25. doi 10.1016/j.gdata.2015.01.011
28. Elsik C.G., Tayal A., Diesh C.M. et al. Hymenoptera Genome Database: integrating genome annotations in HymenopteraMine // Nucl. Acids Res. 2016. V. 44. № D1. P. D793–D800. doi 10.1093/nar/gkv1208
29. Wallberg A., Schöning 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. V. 13. № 5. P. e1006792. doi 10.1371/journal.pgen.1006792
30. Spötter A., Gupta P., Mayer M. et al. Genome-Wide association study of a varroa-specific defense behavior in Honeybees (*Apis mellifera*) // J. Hered. 2016. V. 107. № 3. P. 220–227. doi 10.1093/jhered/esw005
31. Henriques D., Parejo M., Vignal A. et al. Developing reduced SNP assays from whole-genome sequence data to estimate introgression in an organism with complex genetic patterns, the Iberian honeybee (*Apis mellifera iberiensis*) // Evol. Appl. 2018. № 11. P. 1270–1282. doi 10.1111/eva.12623
32. Han F., Wallberg A., Webster M.T. From where did the Western honeybee (*Apis mellifera*) originate? // Ecol. Evol. 2012. V. 2. № 8. P. 1949–1957. doi 10.1002/ece3.312
33. Harpur B.A., Kent C.F., Molodtsova D. et al. Population genomics of the honey bee reveals strong signatures of positive selection on worker traits // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2014. V. 111. № 7. P. 2614–2619. doi 10.1073/pnas.1315506111
34. Kapheim K.M., Pan H., Li C. et al. Genomic signatures of evolutionary transitions from solitary to group living // Science. 2015. V. 348. № 6239. P. 1139–1143. doi 10.1126/science.aaa4788
35. Kent C.F., Minaei S., Harpur B.A., Zayed A. Recombination is associated with the evolution of genome structure and worker behavior in honey bees // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2012. V. 109. № 44. P. 18012–18017. doi 10.1073/pnas.1208094109
36. Pinto M.A., Henriques D., Chávez-Galarza J. et al. Genetic integrity of the Dark European honey bee (*Apis mellifera mellifera*) from protected populations: A genome-wide assessment using SNPs and mtDNA sequence data // J. Apic. Res. Taylor & Francis. 2014. V. 53. № 2. P. 269–278. doi 10.3896/IBRA.1.53.2.08
37. Jensen A.B., Palmer K.A., Boomsma J.J., Pedersen B.V. Varying degrees of *Apis mellifera ligustica* introgression in protected populations of the black honeybee, *Apis mellifera mellifera*, in northwest Europe // Mol. Ecol. 2005. V. 14. P. 93–106.
38. Muñoz I., Henriques D., Johnston J.S. et al. Reduced SNP panels for genetic identification and introgression analysis in the dark honey bee (*Apis mellifera mellifera*) // PLoS One. 2015. V. 10. № 4. P. e0124365. doi 10.1371/journal.pone.0124365
39. Parejo M., Wragg D., Gauthier L. et al. Using Whole-Genome Sequence Information to Foster Conservation Efforts for the European Dark Honey Bee, *Apis mellifera mellifera* // Front. Ecol. Evol. 2016. V. 4. P. 583. doi 10.3389/fevo.2016.00140
40. Chávez-Galarza J., Henriques D., Johnston J.S. et al. Signatures of selection in the Iberian honey bee (*Apis mellifera iberiensis*) revealed by a genome scan analysis of single nucleotide polymorphisms // Mol. Ecol. 2013. V. 22. № 23. P. 5890–5907. doi 10.1111/mec.12537
41. Chapman N.C., Harpur B.A., Lim J. et al. A SNP test to identify Africanized honeybees via proportion of “African” ancestry // Mol. Ecol. Resour. 2015. V. 15. № 6. P. 1346–1355. doi 10.1111/1755-0998.12411
42. Kadri S.M., Harpur B.A., Orsi R.O., Zayed A. A variant reference data set for the Africanized honeybee, *Apis mellifera* // Sci. Data. 2016. V. 3. P. 160097. doi 10.1038/sdata.2016.97
43. Chapman N.C., Harpur B.A., Lim J. et al. Hybrid origins of Australian honeybees (*Apis mellifera*) // Apidologie. 2016. V. 47. № 1. P. 26–34. doi 10.1007/s13592-015-0371-0
44. Harpur B.A., Chapman N.C., Krimus L. et al. Assessing patterns of admixture and ancestry in Canadian honey bees // Insectes Soc. 2015. V. 62. № 4. P. 479–489. doi 10.1007/s00040-015-0427-1
45. Falush D., Stephens M., Pritchard J.K. Inference of population structure using multilocus genotype data: Linked loci and correlated allele frequencies // Genetics. 2003. V. 164. № 4. P. 1567–1587.
46. Alexander D.H., Novembre J., Lange K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals // Genome Res. 2009. V. 19. № 9. P. 1655–1664. doi 10.1101/gr.094052.109
47. Weir B.S., Cockerham C.C. Estimating *F*-Statistics for the analysis of population structure // Evolution [Society for the Study of Evolution, Wiley]. 1984. V. 38. № 6. P. 1358–1370. doi 10.2307/2408641
48. Graham A.M., Munday M.D., Kaftanoglu O. et al. Support for the reproductive ground plan hypothesis of social evolution and major QTL for ovary traits of Africanized worker honey bees (*Apis mellifera* L.) // BMC Evol. Biol. 2011. V. 11. P. 95. doi 10.1186/1471-2148-11-95
49. Rueppell O., Metheny J.D., Linksvayer T. et al. Genetic architecture of ovary size and asymmetry in European honeybee workers // Heredity. 2011. V. 106. № 5. P. 894–903. doi 10.1038/hdy.2010.138
50. Holloway B., Sylvester H.A., Bourgeois L., Rinderer T.E. Association of single nucleotide polymorphisms to resistance to chalkbrood in *Apis mellifera* // J. Apic. Res. Taylor & Francis. 2012. V. 51. № 2. P. 154–163. doi 10.3896/IBRA.1.51.2.02
51. Tsuruda J.M., Harris J.W., Bourgeois L. et al. High-resolution linkage analyses to identify genes that influence Varroa sensitive hygiene behavior in honey bees // PLoS One. 2012. V. 7. № 11. P. e48276. doi 10.1371/journal.pone.0048276

52. Hunt G.J., Page R.E., Jr., Fondrk M.K., Dullum C.J. Major quantitative trait loci affecting honey bee foraging behavior // *Genetics*. 1995. V. 141. № 4. P. 1537–1545.
53. Rüppele O., Pankiw T., Page R.E., Jr. Pleiotropy, epistasis and new QTL: the genetic architecture of honey bee foraging behavior // *J. Hered.* 2004. V. 95. № 6. P. 481–491. doi 10.1093/jhered/esh072
54. Lapidge K.L., Oldroyd B.P., Spivak M. Seven suggestive quantitative trait loci influence hygienic behavior of honey bees // *Naturwissenschaften*. 2002. Bd. 89. № 12. S. 565–568. doi 10.1007/s00114-002-0371-6
55. Shorter J.R., Arechavaleta-Velasco M., Robles-Rios C., Hunt G.J. A genetic analysis of the stinging and guarding behaviors of the honey bee // *Behav. Genet.* 2012. V. 42. № 4. P. 663–674. doi 10.1007/s10519-012-9530-5
56. Spötter A., Gupta P., Nürnberg G. et al. 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. V. 12. № 2. P. 323–332. doi 10.1111/j.1755-0998.2011.03106.x
57. Liu Y., Yan L., Li Z. et al. Larva-mediated chalkbrood resistance-associated single nucleotide polymorphism markers in the honey bee *Apis mellifera* // *Insect Mol. Biol.* 2016. V. 25. № 3. P. 239–250. doi 10.1111/imb.12216
58. Southey B.R., Zhu P., Carr-Markell M.K. et al. Characterization of genomic variants associated with scout and recruit behavioral castes in honey bees using whole-genome sequencing // *PLoS One*. 2016. V. 11. № 1. P. e0146430. doi 10.1371/journal.pone.0146430
59. Wallberg A., Pirk C.W., Allsopp M.H., Webster M.T. Identification of multiple loci associated with social parasitism in Honeybees // *PLoS Genet.* 2016. V. 12. № 6. P. e1006097. doi 10.1371/journal.pgen.1006097
60. Lattorff H.M.G., Moritz R.F.A., Crewe R.M., Solignac M. Control of reproductive dominance by the *thelytoky* gene in honeybees // *Biol. Lett.* 2007. V. 3. № 3. P. 292–295. doi 10.1098/rsbl.2007.0083
61. Fuller Z.L., Niño E.L., Patch H.M. et al. Genome-wide analysis of signatures of selection in populations of African honey bees (*Apis mellifera*) using new web-based tools // *BMC Genom.* 2015. V. 16. P. 518. doi 10.1186/s12864-015-1712-0
62. Henriques D., Wallberg A., Chávez-Galarza J. et al. Whole genome SNP-associated signatures of local adaptation in honeybees of the Iberian Peninsula // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 11145. doi 10.1038/s41598-018-29469-5
63. Luu K., Bazin E., Blum M.G.B. PCAdapt: an R package to perform genome scans for selection based on principal component analysis // *Mol. Ecol. Resour.* 2017. V. 17. № 1. P. 67–77. doi 10.1111/1755-0998.12592
64. Stucki S., Orozco-terWengel P., Forester B.R. et al. High performance computation of landscape genomic models including local indicators of spatial association // *Mol. Ecol. Resour.* 2017. V. 17(5). P. 1072–1089. doi 10.1111/1755-0998.12629
65. Frichot E., Schoville S.D., Bouchard G., François O. Testing for associations between loci and environmental gradients using latent factor mixed models // *Mol. Biol. Evol.* 2013. V. 30(7). P. 1687–1699. doi 10.1093/molbev/mst063

The Role of Whole-genome Research in the Study of Honey Bee Biology

U. B. Yunusbaev^{a, b}, M. D. Kaskinova^{a, *}, R. A. Ilyasov^{a, b},
L. R. Gaifullina^a, E. S. Saltykova^a, and A. G. Nikolenko^a

^aInstitute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

^bIncheon National University, Yeonsu-gu, Incheon, 22012 South Korea

*e-mail: kaskinovamilyausha@mail.ru

We give an overview of publications devoted to the study of the *Apis mellifera* genome, including the history of the honey bee genome study and its characteristic. We present the results of genetic studies of bees using genome-wide data. Particular attention is given to research related to the search for alleles associated with economic beneficial, adaptive and other important traits of the honey bee.

Keywords: *Apis mellifera* L., honey bee, genome, whole-genome data analysis, allele-associated traits, SNP.