

ОБЩИЕ ПРИЗНАКИ СЕЛЕКЦИИ И ГЕНЫ, СВЯЗАННЫЕ С АДАПТАЦИЕЙ И АККЛИМАТИЗАЦИЕЙ, В ГЕНОМАХ РОССИЙСКИХ ПОРОД КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА И ОВЕЦ

© 2019 г. Н. С. Юдин^{1, *}, Д. М. Ларкин^{1, 2, **}

¹Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия

²Royal Veterinary College, University of London, London, NW1 0TU, United Kingdom

*e-mail: yudin@bionet.nsc.ru

**e-mail: dmlarkin@gmail.com

Поступила в редакцию 11.02.2019 г.

После доработки 11.02.2019 г.

Принята к публикации 18.02.2019 г.

Работа посвящена выявлению общих генов-кандидатов, связанных с адаптацией к окружающей среде, включая холодный климат, у местных российских коренных пород крупного рогатого скота и овец. Мы использовали ранее опубликованные данные по районам, потенциально находящимся под действием отбора, в геномах девяти российских пород крупного рогатого скота и 15 российских пород овец, используя два подхода: hapFLK и DCMS. Для исследования мы выбрали по одному гену с наивысшим рейтингом в каждом потенциальном районе генома. Общее число генов во всех выбранных районах ($p < 0.05$) составило 2143 для крупного рогатого скота и 7706 для овец. 1262 гена были общими в обоих списках и потенциально подвергались положительному отбору у обоих видов. Из них 31 ген, как независимо было установлено ранее, отбирался, как минимум, у двух видов арктических млекопитающих, адаптированных к холоду. Интересно, что ген *NEB*, вероятно, связанный с выработкой тепла посредством сократительного термогенеза, был обнаружен в районах генома, подвергавшихся позитивному отбору, как у крупного рогатого скота и овец, так и мамонта, белого медведя и кита. Список из 1262 общих генов был обогащен генами, преимущественно экспрессирующимися в мозге, матке и кровеносных сосудах. Последняя группа генов может быть связана с адаптацией к холодному климату из-за известного вклада кровеносных сосудов в термогенез. Таким образом, в результате нашего исследования сформирован список общих генов, которые могут быть связаны с адаптацией к холодному климату как у российских пород крупного рогатого скота и овец, так и у диких арктических видов животных.

Ключевые слова: признаки селекции, адаптация, холод, хозяйственно важный признак, крупный рогатый скот, овца, порода, Россия.

DOI: 10.1134/S0016675819070154

Известно, что стрессовая среда обитания является одной из движущих сил эволюции организмов [1]. В одинаковых условиях окружающей среды различные виды могут сформировать сходные черты для выживания, используя схожие биохимические пути [2–5]. Таким образом, конвергентная эволюция предоставляет отличную возможность раскрыть молекулярную основу ключевых адаптивных изменений.

Например, геномный анализ двух подземных видов — дамарского пескороя (*Fukomys damarensis*) и голого землекопа (*Heterocephalus glaber*), а также отдаленно родственных им видов подземных грызунов — слепышового восьмизуба (*Spalacopus cynus*) и кустарниковой крысы (*Octodon degus*) — выявил у них признаки адаптации в генах *ARG1* и

SCN9A [6]. Белки, кодируемые этими генами, участвуют в детоксикации аммиака и адаптации к высокому уровню углекислого газа, соответственно. Гены, кодирующие альфа-кератины, были инактивированы как у китообразных, так и у ламантинов, вероятно, из-за конвергентного появления безволосого фенотипа в обеих группах животных [7]. Геномный анализ четырех морских млекопитающих: моржа (*Odobenus rosmarus*), дельфина-афалины (*Tursiops truncatus*), косатки (*Orcinus orca*) и ламантина (*Trichechus manatus latirostris*) показал, что параллельные замены в позитивно отбираемых генах у них могли способствовать изменению плотности костей (*S100a9*, *Mgp*), формированию и отделению слуховой буллы от черепа во внутреннем ухе (*Smpx*), необычной пе-

риодической активности щитовидной железы (*C7orf62*), регуляции сердечно-сосудистой системы во время погружения (*Muh7b*) и низкой скорости потока вязкой крови в условиях погружения (*Serpinc1*) [8]. У летучих мышей и дельфинов, которые используют эхолокацию для ориентации в пространстве, недавно был идентифицирован ген *Cdh23*, который демонстрирует адаптивные изменения у обоих таксонов, предполагая, что общие селективные давления могут вызывать общие генетические изменения [9]. Авторы предполагают, что общее давление отбора могло вызвать сходные генетические изменения в геномах этих животных. Исследование геномов различных млекопитающих, обитающих в условиях гипоксии (высокогорная даурская пищуха, домашний як, тибетская антилопа, подземный голый землекоп, морские китообразные), выявило сигналы позитивной селекции в генах метаболического пути индуцируемых гипоксией факторов HIF [10]. Гены *UCPI* и *PGC-1*, которые участвуют в адаптации к холоду, также показали сильные положительные сигналы отбора у этих высокогорных и подземных млекопитающих [10].

В ходе domestikации (одомашнивания) у животных из разных таксонов могут происходить сходные поведенческие, морфологические и физиологические изменения (отсутствие агрессивности по отношению к человеку, изменение цвета тела, морфологические модификации формы черепа, ушей и хвоста, более частые и внесезонные эстральные циклы, снижение веса мозга и размеров зубов и т.д.) [11]. Согласно теории Д.К. Беляева, domestikация — это прежде всего наследственное изменение поведения животных в условиях размножения в неволе, а многочисленные морфофизиологические преобразования домашних животных — это реакции, связанные с отбором на поведение [12]. Одним из характерных морфологических признаков domestikации является нарушение синтеза пигмента меланина, а также замедление развития предшественников пигментных клеток (меланоцитов), приводящие к появлению белых пятен на теле вплоть до возникновения однородной белой окраски [13]. Такой фенотипический параллелизм наблюдается у крупного рогатого скота (КРС), лошадей, свиней, собак, кошек, американских норок, кур, голубей и т.д. [14]. При сравнении геномов домашних животных, которые различаются по цвету шерстного покрова, во многих случаях были обнаружены сильные сигналы отбора в генах метаболического пути меланина (*KIT*, *KITLG*, *MITF*, *PAX3*) [15–17]. Однако сходный цвет шерсти даже у особей одного вида может быть связан с разными генами и метаболическими путями [18]. Это связано с тем, что даже гены с относительно большим эффектом (например, ген *KIT*) контролируют лишь малую долю генетической изменчивости между пегими живот-

ными и животными с равномерным цветом шерсти [19, 20]. В результате затрудняется идентификация большинства генов с небольшим эффектом, так как их эффекты, как правило, не превышают порогов статистической значимости. Однако, если мы обнаруживаем сигналы отбора в гомеологичных генах у разных видов для популяций, обитающих в сходных условиях, то вероятность вклада этих генов в процесс адаптации значительно возрастает. В связи с этим для идентификации новых генов-кандидатов представляется перспективным поиск общих признаков селекции в гомеологичных районах генома у разных видов, адаптированных к схожей среде обитания.

Домestikация и селекция в течение столетий преобразовали геномы местных пород крупного рогатого скота и овец так, чтобы они отвечали требованиям внешней среды и потребностям человека. Следовательно, геномы местных пород являются ценными источниками генетической изменчивости, которые можно использовать для изучения механизмов адаптации, в том числе и к низкой температуре среды. Ранее мы провели полногеномное генотипирование и поиск следов селекции в геномах девяти пород крупного рогатого скота и 15 пород овец из России, адаптированных для выживания в суровых климатических условиях [21, 22]. Мы полагаем, что в ходе отбора эти два вида домашних животных могли независимо выработать сходные механизмы генетической адаптации к климатическим условиям России.

Целью исследования было: 1) создать список общих генов, связанных с адаптацией к холодному климату и селекцией по хозяйственно важным признакам, у отечественных пород крупного рогатого скота и овец; 2) выявить перспективные гены-кандидаты/метаболические пути/органы для дальнейших экспериментальных исследований и проведения маркер-ориентированной селекции для адаптации к холодному климату у сельскохозяйственных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе использованы опубликованные данные по идентификации районов селекции в геномах девяти российских пород крупного рогатого скота [23]. Образцы ДНК КРС были генотипированы на биочипах GeneSeek Genomic Profiler High-Density (GGP HD150K), содержащих около 139 тыс. однонуклеотидных полиморфных (ОНП) маркеров [22]. Аналогично в настоящем исследовании были использованы результаты поиска следов селекции в геномах 15 российских пород овец, генотипированных на биочипах Infinium® HD SNP BeadChip, содержащих около 600 тыс. ОНП [23].

Поиск признаков отбора в геномах КРС и овец проводили с использованием двух взаимодополняющих подходов [21, 22]. Первый подход (hapFLK) был основан на статистике, связанной с использованием гаплотипов [24]. Второй подход (DCMS) в одном анализе объединял пять полногеномных статистик: индекс фиксации (F_{ST}), гомозиготность гаплотипов ($H1$), модифицированную статистику гомозиготности гаплотипов ($H12$), индекс Таджимы (D) и индекс нуклеотидного разнообразия (Pi) [25].

Для сравнения геномных данных КРС и овец мы использовали нескорректированные на множественные сравнения значения p ($p < 0.05$), которые выдавали использованные нами исходные статистики (hapFLK и DCMS). Это было сделано, чтобы идентифицировать наиболее полные наборы потенциальных областей, подвергавшихся отбору в геномах КРС и овец, и на их пересечении выявить гены-кандидаты и гены с малыми эффектами. Эти два вида дивергировали от общего предка семейства полорогих (Bovidae) около 20 млн лет назад [26], задолго до одомашнивания и миграции человека в регионы с холодным климатом, предполагая, что сигналы отбора, которые мы обнаруживаем, могут быть связаны с независимыми событиями адаптации, а не быть унаследованными от общего предка. В каждом районе под давлением отбора гены были ранжированы на основе их расстояния от ОНП с самым высоким статистическим значением. Для анализа в каждом потенциальном районе мы выбрали по одному гену с наивысшим рангом. Если в выбранной области не было обнаружено генов, мы использовали ближайший ген, локализованный в пределах 20 тпн от наиболее значимого ОНП. Для расчета количества пересечений между списками генов использовали программу Venn (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>).

Для идентификации тканей, в которых преимущественно экспрессируются гены, подвергавшиеся отбору у российских пород КРС и овец, мы использовали программу TSEA [27]. Программа TSEA оценивает достоверность того, что исследуемый список генов содержит значимо большее количество генов, экспрессирующихся в определенном органе, чем это можно было ожидать по случайным причинам. TSEA позволяет проводить анализ на основе сравнения исследуемого списка генов со списками тканеспецифических генов, полученных на основе полнотранскриптомного профилирования 45 различных тканей и органов человека [28]. С использованием этих данных для каждого транскрипта был рассчитан показатель обогащения (SI) и значение pSI . Затем для каждого типа ткани при заданном пороговом значении pSI были получены списки специфических ($pSI < 0.01$) и обогащенных ($pSI < 0.05$) транскриптов. Для статистической оценки значи-

мости обогащения исследуемого списка генов тканеспецифическими генами использовался точный критерий Фишера, рассчитанный с учетом поправки Бенджамини–Хохберга.

Биологические функции общих генов, которые подвергались отбору у российских пород КРС и овец, были выявлены с помощью веб-инструмента Gorilla [29]. Gorilla позволяет выявлять термины генной онтологии, которыми насыщены аннотации генов из исследуемого списка. В качестве контрольного (референсного) набора мы использовали список, включающий 28149 генов человека. Для учета множественного тестирования применяли порог ожидаемой доли ложных отклонений (FDR) в 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество генов с высшим рангом во всех выбранных районах, подвергавшихся селекции, составило 2143 для пород крупного рогатого скота (Список *Selection_cattle*, табл. S1) и 7706 генов для пород овец (Список *Selection_sheep*, табл. S2) (табл. 1). Различие в количестве генов между видами, вероятно, связано с различиями в количестве включенных в анализ пород (9 для КРС и 15 для овец) и плотности биочипов для генотипирования КРС и овец (150 и 600 тыс. ОНП соответственно). В общей сложности 1262 гена (список *Selection_Russia*) были выявлены в обоих списках и потенциально могли подвергаться положительному отбору у обоих видов (табл. S3).

Ранее, путем пересечения списков положительно отобранных генов у шести арктических и антарктических видов млекопитающих, мы разработали компендиум, объединяющий гены, которые могут участвовать в адаптации к холодной среде [30]. Наш компендиум содержал 416 генов, которые, вероятно, подвергались отбору, по крайней мере у двух видов млекопитающих (список *Selection_mammals*, табл. S4). Чтобы идентифицировать общие гены, которые могут быть связаны с адаптацией к холодному климату в российских породах КРС и овец, мы сделали пересечение списков *Selection_Russia* и *Selection_mammals*. Мы обнаружили 31 ген, который потенциально подвергался отбору как у двух видов домашнего скота, так и, по крайней мере, у двух видов диких млекопитающих, адаптированных к холодному климату (список *Selection_all*, табл. S5). Среди них ген небулина (*NEB*) был обнаружен в районах позитивной селекции у пяти видов млекопитающих (КРС, овца, мамонт, белый медведь, кит).

Затем, используя инструмент TSEA, для 1262 генов из списка *Selection_Russia* мы проанализировали распределение их экспрессии в тканях и органах. 1190 генов были обнаружены в наборе данных TSEA по экспрессии в тканях. Мы

Таблица 1. Списки генов, включенных в исследование

Название списка в Приложении	Описание	Число генов	Ссылка
<i>Selection_cattle</i> (табл. S1)	Гены в районах возможной селекции у российских пород КРС	2143	[21]
<i>Selection_sheep</i> (табл. S2)	Гены в районах возможной селекции у российских пород овец	7706	[22]
<i>Selection_Russia</i> (табл. S3)	Список общих генов, которые потенциально подвергались отбору у российских пород КРС и овец	1262	—
<i>Selection_mammals</i> (табл. S4)	Список генов, которые потенциально подвергались отбору, по крайней мере, у двух видов арктических/антарктических млекопитающих	416	[30]
<i>Selection_All</i> (табл. S5)	Список общих генов, которые потенциально подвергались отбору у российских пород КРС и овец, а также, по крайней мере, у двух видов арктических/антарктических млекопитающих	31	—

обнаружили, что гены из списка *Selection_Russia* были насыщены в транскриптомах кровеносных сосудов, мозга и матки (рис. 1). 81, 202 и 69 генов были обнаружены на пересечении между списком *Selection_Russia* и списками генов, экспрессирующихся в кровеносных сосудах, мозге и матке соответственно, при пороге $pSI < 0.05$. Кроме этого, 114 и 20 генов были выявлены на пересечении между списком *Selection_Russia* и списками генов, экспрессирующихся в мозге и матке соответственно, при пороге $pSI < 0.01$, а 59 генов были выявлены на пересечении между списком *Selection_Russia* и списком генов, экспрессирующихся в мозге при пороге $pSI < 0.001$ (табл. S6).

Чтобы проверить гипотезу о том, что список *Selection_Russia* был обогащен определенными функциональными категориями генов, мы провели анализ генных онтологий (GO). Мы обнаружили обогащение по 102 GO терминам, которое было статистически значимым (значение $FDR\ q < 0.05$). Многие из этих GO терминов (“процесс развития”, “клеточный процесс”, “организация клеточного компонента”, “связывание”, “каталитическая активность” и т.д.) относятся к терминам иерархии верхнего уровня и выделяют общие биологические процессы. Поэтому они были не очень информативны, и мы применили дополнительный критерий фильтрации — кратное обогащение > 1.5 для всех классов GO. В результате финальное число GO терминов стало 44 (табл. S7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование было направлено на выявление генов, которые могли независимо подвергаться искусственному отбору и участвовать в адаптации к климату России, в геномах отечественных пород КРС и овец, а также на определение перспек-

тивных кандидатов генов/путей/органов для дальнейших исследований адаптации к холоду. Мы идентифицировали список из 1262 генов, которые потенциально могли пройти положительный отбор как у российских пород крупного рогатого скота, так и у овец. Затем мы проанализировали пересечение этого списка с компендиумом из 416 генов, которые подвергались позитивному отбору по крайней мере у двух видов арктических/антарктических млекопитающих [30]. В результате мы идентифицировали 31 ген, который потенциально подвергался отбору в ходе адаптации к климату как у двух видов домашнего скота, так и, по крайней мере, у двух видов арктических млекопитающих.

Наиболее интригующим открытием нашего исследования является ген *NEB* (небулин), который потенциально мог подвергаться селекции у обоих видов домашнего скота (КРС и овец), а также у трех видов арктических млекопитающих (мамонта, белого медведя и кита). Ген *NEB* кодирует белок небулин, который, в комплексе с актином, образует тонкие нити в саркомерах скелетных мышц. Небулин существенно увеличивает силу сокращения скелетных мышц путем: 1) повышения чувствительности миофиламентов к действию ионов кальция в ходе электромеханического сопряжения; 2) ускорения прикрепления и замедления отсоединения поперечных мостиков (“головок”), которые связывают миозиновую нить с соседними актиновыми; 3) создания нитей, которые являются длинными и однородными по длине, что увеличивает перекрытие тонких актиновых и толстых миозиновых нитей, и, следовательно, число образующихся поперечных мостиков [31, 32]. Мыши с дефицитом белка небулина имеют дефекты саркомеров и нарушения в сократительных свойствах мышц [33]. Мутации в гене *NEB* являются причиной возникновения

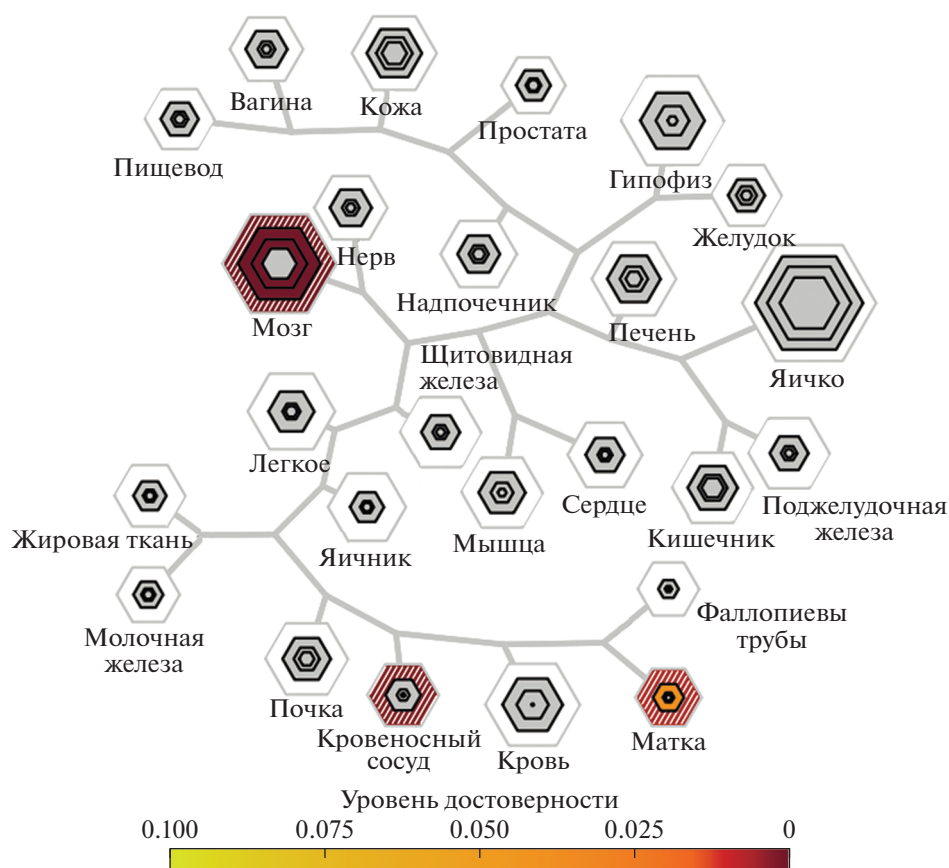


Рис. 1. Результаты анализа тканеспецифической экспрессии (TSEA) среди списка из 1262 генов, которые потенциально могли подвергаться позитивному отбору у российских пород КРС и овец (список *Selection_Russia*).

немалиновой миопатии — аутосомно-рецессивного заболевания, которое характеризуется слабостью мышц [34].

Роль гена *NEB* в холодовой адаптации, вероятно, связана с его вкладом в теплопродукцию путем сократительного термогенеза (мышечной дрожи). Дрожь — это непроизвольные быстрые колебательные сокращения скелетных мышц, в которых гидролизуются АТФ, но работа не выполняется, поэтому вырабатываемая энергия выделяется в виде тепла [35]. Мы также не можем исключить участие белка *NEB* в несократительном мышечном термогенезе. Некоторые авторы обсуждают гипотезу о том, что несократительный мышечный термогенез мог быть древним механизмом теплопродукции при холодном воздействии у позвоночных [36, 37]. Белок, кодируемый этим геном, также влияет на качество мяса у домашнего скота. Например, экспрессия мРНК гена *NEB* достоверно различалась между бычками ханву с высокой и низкой мраморностью мяса [38]. Ограниченный протеолиз небулина после забоя животного вносит свой вклад в улучшение нежности мяса [39, 40]. Поэтому мы не можем исключить возможность того, что ген *NEB* у КРС и

овец отбирался в ответ на искусственный отбор по признакам, связанным с производством мяса.

Другим геном, который потенциально мог быть ассоциирован с адаптацией к холодному климату у domesticiрованных (КРС, овцы) и диких (мамонт, полярный медведь) животных, является ген *ApoB*. Аполипопротеин В (*ApoB*) является аполипопротеином хиломикроном, который входит в состав липопротеинов с очень низкой плотностью, липопротеинов с промежуточной плотностью и липопротеинов с низкой плотностью (LDL, обычно именуемых “плохой холестерин”). Липопротеины переносят липиды, включая холестерин, по всему телу и во все ткани. Белок *ApoB*, в составе частиц LDL, действует в качестве лиганда для рецепторов LDL, которые запускают поглощение липидов в различных типах клеток по всему организму [41]. Мутации в гене *ApoB* могут приводить к высокому уровню *ApoB* и сдвигу спектра липидов в сторону атерогенности [42]. Известно, что мРНК и белок, которые кодируются геном *ApoB*, вовлечены в адаптацию к холоду. Экспрессия мРНК *ApoB* повышалась в гипоталамусе цыплят после 24 ч холодового стресса [43]. В результате длительного холодового воздей-

ствия у крыс повышалось содержание белка АроВ в плазме крови [44]. Уровень белка АроВ в крови жителей приполярных областей (Архангельская область) был достоверно выше, чем у жителей южных областей (Республика Северная Осетия) [45]. Мы не нашли прямых доказательств функциональной роли в адаптации к холодному климату у остальных 29 генов, которые потенциально подвергались отбору как у КРС и овец, а также, по крайней мере, у двух видов арктических млекопитающих.

Согласно результатам анализа TSEA, список из 1262 генов, которые потенциально могли подвергаться положительному отбору как у российских пород КРС, так и у овец (список *Selection_Russia*), достоверно обогащен генами, которые интенсивно экспрессируются в мозге, матке и кровеносных сосудах. Мы полагаем, что отбор генов, экспрессирующихся в мозге, был в первую очередь связан с процессами доместикации обоих видов домашнего скота [11]. Преобладание генов, экспрессирующихся в матке, вероятно, связано с искусственным отбором по репродуктивным признакам. Ранее сильные сигналы вероятной селекции вблизи генов, контролирующих репродуктивные признаки, были отмечены нами у российских пород КРС [21]. Однако отбор по генам, экспрессирующимся в кровеносных сосудах, может быть связан с адаптацией к холодному климату. Хорошо известна роль кровеносных сосудов в адаптации к холоду, которая связана с вазоконстрикцией артериоларных и артериовенозных анастомозов [35]. В ответ на холод симпатические вазоконстрикторные нервы вызывают сокращение гладких мышц кровеносных сосудов и сужение их просвета. Когда происходит сужение сосудов, кровь отводится от поверхности кожи через глубокие вены, и, таким образом, сохраняется тепло [35]. Как известно, гладкая мускулатура не содержит саркомеров, но использует сокращения актиновых и миозиновых филаментов для сужения кровеносных сосудов [46]. По результатам функционального анализа, 12 из 81 генов, которые экспрессируются в кровеносных сосудах, были ассоциированы со связыванием актина ($FDR < 1.7E-6$) и, таким образом, вовлечены в вазоконстрикцию.

Термины генной онтологии, обогащенные в списке *Selection_Russia*, которые относятся к теме настоящего исследования, можно разделить на три группы: 1) термины, связанные с регуляцией развития нервной системы (“регуляция нейрогенеза”, “регуляция дифференцировки нейронов”, “регуляция мембранного потенциала”); 2) термины, связанные с сокращением мышц (“связывание актина”, “связывание белков цитоскелета”, “связывание ионов кальция”); 3) термины, связанные с частями нейрона (“ГАМК-ергический синапс”, “глутаматергический синапс”, “аксон”,

“дендрит” и т.д.). Обогащение терминами генной онтологии, связанными с сокращением мышц, может быть результатом селекции на эффективность сократительного термогенеза в скелетных мышцах [47]. Как мы упоминали выше, обогащение терминами, связанными с нейрогенезом, может быть результатом доместикации диких предков КРС и овец [11]. Также нельзя исключить, что отбор мог затронуть некоторые гены, кодирующие белки нервной системы, которые вовлечены в терморегуляцию [48]. Привлекает внимание возможная роль ГАМК-ергической системы в адаптации к холоду. Известно, что хронический холодовой стресс снижает уровень ГАМК в префронтальной коре, гипоталамусе и обонятельных луковицах у крыс [49].

Таким образом, наш анализ показал, что российские породы КРС и овец имеют много общих генов, участвующих в процессах адаптации/селекции. Некоторые из этих генов, вероятно, связаны с адаптацией к холодному климату. Мы сформировали список, включающий 1262 общих гена, которые потенциально могли участвовать в адаптации/селекции российских пород КРС и овец. Среди них был выявлен 31 ген, который потенциально вовлечен в адаптацию к холодному климату, на основании пересечения со списком генов, подвергавшихся отбору, по крайней мере, у двух видов арктических млекопитающих. Наше исследование указывает на существование возможных общих биохимических путей и генов адаптации к холоду у домашних и диких млекопитающих.

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-76-20026).

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Parsons P.A.* Environments and evolution: interactions between stress, resource inadequacy and energetic efficiency // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2005. V. 80. № 4. P. 589–610.
2. *Gompel N., Prud'homme B.* The causes of repeated genetic evolution // *Dev. Biol.* 2009. V. 332. № 1. P. 36–47. doi 10.1016/j.ydbio.2009.04.040
3. *Stern D.L., Orgogozo V.* Is genetic evolution predictable? // *Science.* 2009. V. 323. № 5915. P. 746–751. doi 10.1126/science.1158997
4. *Losos J.B.* Convergence, adaptation, and constraint // *Evolution.* 2011. V. 65. № 7. P. 1827–1840. doi 10.1111/j.1558-5646.2011.01289.x
5. *Storz J.F.* Causes of molecular convergence and parallelism in protein evolution // *Nat. Rev. Genet.* 2016. V. 17. № 4. P. 239–250. doi 10.1038/nrg.2016.11

6. Fang X., Seim I., Huang Z. *et al.* Adaptations to a subterranean environment and longevity revealed by the analysis of mole rat genomes // *Cell Rep.* 2014. V. 8. № 5. P. 1354–1364. doi 10.1016/j.celrep.2014.07.030
7. Sun X., Zhang Z., Sun Y. *et al.* Comparative genomics analyses of alpha-keratins reveal insights into evolutionary adaptation of marine mammals // *Front. Zool.* 2017. V. 14. P. 41. doi 10.1186/s12983-017-0225-x
8. Foote A.D., Liu Y., Thomas G.W. *et al.* Convergent evolution of the genomes of marine mammals // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. № 3. P. 272–275. doi 10.1038/ng.3198
9. Lambert M.J., Nevue A.A., Portfors C.V. Contrasting patterns of adaptive sequence convergence among echolocating mammals // *Gene.* 2017. V. 605. P. 1–4. doi 10.1016/j.gene.2016.12.017
10. Zhu K., Ge D., Wen Z. *et al.* Evolutionary genetics of hypoxia and cold tolerance in mammals // *J. Mol. Evol.* 2018. V. 86. № 9. P. 618–634. doi 10.1007/s00239-018-9870-8
11. Wilkins A.S., Wrangham R.W., Fitch W.T. The “domestication syndrome” in mammals: a unified explanation based on neural crest behavior and genetics // *Genetics.* 2014. V. 197. № 3. P. 795–808. doi 10.1534/genetics.114.165423
12. Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestication // *J. Hered.* 1979. V. 70. № 5. P. 301–308.
13. Прасолова Л.А., Трут Л.Н. Эффект гена “Star” на скорость миграции меланобластов у эмбрионов серебристо-черных лисиц (*Vulpes vulpes*) // Докл. РАН. 1993. Т. 329. № 6. С. 787–789.
14. Larkin D.M., Yudin N.S. The genomes and history of domestic animals // *Mol. Genet. Microbiol. Virol.* 2016. V. 31. № 4. P. 197–202. doi 10.3103/S0891416816040054
15. Andersson L. Genetic dissection of phenotypic diversity in farm animals // *Nat. Rev. Genet.* 2001. V. 2. № 2. P. 130–138. doi 10.1038/35052563
16. Schmutz S.M., Berryere T.G. Genes affecting coat colour and pattern in domestic dogs: A review // *Anim. Genet.* 2007. V. 38. № 6. P. 539–549.
17. Cieslak M., Reissmann M., Hofreiter M., Ludwig A. Colours of domestication // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2011. V. 86. № 4. P. 885–899. doi 10.1111/j.1469-185X.2011.00177.x
18. Reissmann M., Ludwig A. Pleiotropic effects of coat colour-associated mutations in humans, mice and other mammals // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2013. V. 24. № 6–7. P. 576–586. doi 10.1016/j.semcdb.2013.03.014
19. Fontanesi L., Scotti E., Russo V. Analysis of SNPs in the KIT gene of cattle with different coat colour patterns and perspectives to use these markers for breed traceability and authentication of beef and dairy products // *Ital. J. Anim. Sci.* 2010. V. 9. P. e42. doi 10.4081/ijas.2010.e42
20. Юдин Н.С., Белоногова Н.М., Ларкин Д.М. Выявление генов, вовлеченных в контроль белой окраски головы, у восьми российских пород крупного рогатого скота // Вавилов. журн. генет. селек. 2018. Т. 22. № 2. С. 217–223. doi 10.18699/VJ18.350
21. Yurchenko A.A., Daetwyler H.D., Yudin N. *et al.* Scans for signatures of selection in Russian cattle breed genomes reveal new candidate genes for environmental adaptation and acclimation // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 12984. doi 10.1038/s41598-018-31304-w
22. Yurchenko A.A., Deniskova T.E., Yudin N.S. *et al.* High-density genotyping reveals signatures of selection related to acclimation and economically important traits in 15 local sheep breeds from Russia // *BMC Genomics.* 2019. (in press).
23. Yurchenko A., Yudin N., Aitnazarov R. *et al.* Genome-wide genotyping uncovers genetic profiles and history of the Russian cattle breeds // *Heredity (Edinb).* 2018. V. 120. № 2. P. 125–137. doi 10.1038/s41437-017-0024-3
24. Fariello M.I., Boitard S., Naya H. *et al.* Detecting signatures of selection through haplotype differentiation among hierarchically structured populations // *Genetics.* 2013. V. 193. № 3. P. 929–941. doi 10.1534/genetics.112.147231
25. Ma Y., Ding X., Qanbari S. *et al.* Properties of different selection signature statistics and a new strategy for combining them // *Heredity (Edinb).* 2015. V. 115. № 5. P. 426–436. doi 10.1038/hdy.2015.42
26. Ballingall K.T., McKeever D.J. Conservation of promoter, coding and intronic regions of the non-classical MHC class II DYA gene suggests evolution under functional constraints // *Anim. Genet.* 2005. V. 36. № 3. P. 237–239. doi 10.1111/j.1365-2052.2005.01281.x
27. Wells A., Kopp N., Xu X. *et al.* The anatomical distribution of genetic associations // *Nucl. Acids Res.* 2015. V. 43. № 22. P. 10804–10820. doi 10.1093/nar/gkv1262
28. Mele M., Ferreira P.G., Reverter F. *et al.* Human genomics. The human transcriptome across tissues and individuals // *Science.* 2015. V. 348. № 6235. P. 660–665. doi 10.1126/science.aaa0355
29. Eden E., Navon R., Steinfeld I. *et al.* Gorilla: A tool for discovery and visualization of enriched GO terms in ranked gene lists // *BMC Bioinform.* 2009. V. 10. P. 48. doi 10.1186/1471-2105-10-48
30. Yudin N.S., Larkin D.M., Ignatieva E.V. A compendium and functional characterization of mammalian genes involved in adaptation to Arctic or Antarctic environments // *BMC Genet.* 2017. V. 18. Suppl. 1. P. 111. doi 10.1186/s12863-017-0580-9
31. Ottenheijm C.A., Granzier H. Lifting the nebula: novel insights into skeletal muscle contractility // *Physiology (Bethesda).* 2010. V. 25. № 5. P. 304–310. doi 10.1152/physiol.00016.2010
32. Labeit S., Ottenheijm C.A., Granzier H. Nebulin, a major player in muscle health and disease // *FASEB J.* 2011. V. 25. № 3. P. 822–829. doi 10.1096/fj.10-157412
33. Li F., Buck D., De Winter J. *et al.* Nebulin deficiency in adult muscle causes sarcomere defects and muscle-type-dependent changes in trophicity: novel insights in nemaline myopathy // *Hum. Mol. Genet.* 2015. V. 24. № 18. P. 5219–5233. doi 10.1093/hmg/ddv243
34. Ottenheijm C.A., Witt C.C., Stienen G.J. *et al.* Thin filament length dysregulation contributes to muscle weakness in nemaline myopathy patients with nebulin deficiency // *Hum. Mol. Genet.* 2009. V. 18. № 13. P. 2359–2369. doi 10.1093/hmg/ddp168
35. Tansey E.A., Johnson C.D. Recent advances in thermoregulation // *Adv. Physiol. Educ.* 2015. V. 39. № 3. P. 139–148. doi 10.1152/advan.00126.2014

36. Rowland L.A., Bal N.C., Periasamy M. The role of skeletal-muscle-based thermogenic mechanisms in vertebrate endothermy // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2015. V. 90. № 4. P. 1279–1297. doi 10.1111/brv.12157
37. Nowack J., Giroud S., Arnold W., Ruf T. Muscle non-shivering thermogenesis and its role in the evolution of endothermy // *Front. Physiol.* 2017. V. 8. P. 889. doi 10.3389/fphys.2017.00889
38. Lee S.H., Cho Y.M., Lee S.H. et al. Identification of marbling-related candidate genes in *M. longissimus dorsi* of high- and low marbled Hanwoo (Korean Native Cattle) steers // *BMB Rep.* 2008. V. 41. № 12. P. 846–851.
39. Ilian M.A., Bekhit Ael-D., Stevenson B. et al. Up- and down-regulation of longissimus tenderness parallels changes in the myofibril-bound calpain 3 protein // *Meat Sci.* 2004. V. 67. № 3. P. 433–445. doi 10.1016/j.meatsci.2003.11.016
40. Melody J.L., Lonergan S.M., Rowe L.J. et al. Early post-mortem biochemical factors influence tenderness and water-holding capacity of three porcine muscles // *J. Anim. Sci.* 2004. V. 82. № 4. P. 1195–1205.
41. Franceschini G. Apolipoprotein function in health and disease: insights from natural mutations // *Eur. J. Clin. Invest.* 1996. V. 26. № 9. P. 733–746.
42. Defesche J.C., Gidding S.S., Harada-Shiba M. et al. Familial hypercholesterolaemia // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017. V. 3. P. 17093. doi 10.1038/nrdp.2017.93
43. Chen X.Y., Li R., Wang M., Geng Z.Y. Identification of differentially expressed genes in hypothalamus of chicken during cold stress // *Mol. Biol. Rep.* 2014. V. 41. № 4. P. 2243–2248. doi 10.1007/s11033-014-3075-z
44. Панин Л.Е., Потеряева О.Н., Добронравова О.В., Колпаков А.Р. Влияние длительного охлаждения на содержание аполипопротеинов А-1, В и Е в сыворотке крови крыс // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* 1999. Т. 85. № 2. С. 263–267.
45. Бичкаева Ф.А., Кокоев Т.И., Джиоева Ц.Г. и др. Содержание в сыворотке крови аполипопротеинов А, В и параметры обмена липидов у жителей приполярных регионов Севера и южных регионов Кавказа // *Клин. лаб. диагн.* 2013. № 1. С. 25–27.
46. Sweeney H.L., Hammers D.W. Muscle contraction // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018. V. 10. № 2. pii a023200. doi 10.1101/cshperspect.a023200
47. Haman F., Blondin D.P. Shivering thermogenesis in humans: Origin, contribution and metabolic requirement // *Temperature (Austin).* 2017. V. 4. № 3. P. 217–226. doi 10.1080/23328940.2017.1328999
48. Tan C.L., Knight Z.A. Regulation of body temperature by the nervous system // *Neuron.* 2018. V. 98. № 1. P. 31–48. doi 10.1016/j.neuron.2018.02.022
49. Acosta G.B., Otero L.M.E., Rubio M.C. Area-dependent changes in GABAergic function after acute and chronic cold stress // *Neurosci. Lett.* 1993. V. 154. № 1–2. P. 175–178.

Shared Signatures of Selection Related to Adaptation and Acclimation in Local Cattle and Sheep Breeds from Russia

N. S. Yudin^{a,*} and D. M. Larkin^{a,b,**}

^aFederal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch,
Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia

^bRoyal Veterinary College, University of London, London, NW1 0TU, United Kingdom

*e-mail: yudin@bionet.nsc.ru

**e-mail: dmlarkin@gmail.com

The aim of this study was to identify common candidate genes related to environmental adaptation including the cold climates in local Russian native cattle and sheep breeds. We made use of our previously published data on candidate regions under selection in the genomes of nine Russian native cattle breeds and 15 Russian sheep breeds using two approaches: the hapFLK and DCMS. We choose one top gene per candidate region under selection for the present study. The total number of genes across all selected regions was 2143 for the cattle and 7706 for the sheep breeds (p -value < 0.05). Of these 1262 genes were shared between the two lists and potentially underwent positive selection in both species. Among them 31 genes were independently reported to be under selection in at least two species of cold-adapted Arctic mammals. Strikingly, the *NEB* gene, likely associated with heat production via shivering thermogenesis, was found in positively selected regions in the cattle, sheep, mammoth, polar bear, and whale genomes. The shared list of 1262 genes was enriched for genes that are expressed in the brain, uterus, and blood vessels. The latter group may be associated with adaptation to cold climates due to the known contribution of blood vessels to thermogenesis. Our analysis points to a list of shared genes which could be related to adaptation to cold climates in the Russian cattle and sheep breeds and animals from the Arctic region.

Keywords: signature of selection, adaptation, cold, economically important trait, cattle, sheep, breed, Russia.