


Происхождение, селекция и адаптация российских пород крупного рогатого скота по данным полногеномных исследований

Н.С. Юдин¹, Д.М. Ларкин^{1, 2} 

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

² Королевский ветеринарный колледж, Лондонский университет, Лондон, Великобритания

 e-mail: dmlarkin@gmail.com

В обзоре рассмотрены недавние работы по истории происхождения и следам отбора в геномах исконно российских пород крупного рогатого скота (КРС). Большинство из этих работ недоступно для неанглоязычной аудитории. Показана история происхождения российских пород с точки зрения генетики и связь многих из них с породами европейского, а некоторых – с породами азиатского происхождения. Даны описания основных кластеров пород и указаны породы, сохранившие свой уникальный генофонд и, соответственно, нуждающиеся в охране. Кроме того, приведены результаты поиска следов селекции и адаптации в геномах российских пород КРС. Описаны уникальные следы отбора, представленные у азиатских «турано-монгольских» пород, в частности у якутской, которые, вероятно, позволили этой породе адаптироваться к суровым условиям жизни в Заполярье. Приведены также описания генов, по-видимому, способствовавших адаптации и других местных пород КРС к климатическим условиям Российской Федерации. Показано, что геномы российских пород КРС содержат следы отбора в районах известных генетических маркеров доместикиции, которые претерпели изменения в результате одомашнивания КРС человеком 8–10 тыс. лет назад. Наиболее яркие из них – это гены изменения окраски шерстного покрова, который во многих случаях служил признаком, различавшим примитивные породы. Полногеномный анализ ассоциаций у российских пород позволил выявить новый ген-кандидат, связанный с фенотипом «белая голова», и ген, связанный с поддержанием температуры тела при сильном холодном стрессе. Обобщенные в обзоре данные могут быть использованы для выбора генетических маркеров для селекции (и/или геномного редактирования) при создании нового поколения высокопродуктивных пород, адаптированных к условиям Российской Федерации и других стран со схожими климатическими условиями.

Ключевые слова: крупный рогатый скот; порода; адаптация; отбор; Россия; однонуклеотидный полиморфизм; климат; полногеномный анализ ассоциаций.

Для цитирования: Юдин Н.С., Ларкин Д.М. Происхождение, селекция и адаптация российских пород крупного рогатого скота по данным полногеномных исследований. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019;23(5): 559-568. DOI 10.18699/VJ19.525

Whole genome studies of origin, selection and adaptation of the Russian cattle breeds

N.S. Yudin¹, D.M. Larkin^{1, 2} 

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Royal Veterinary College, University of London, London, United Kingdom

 e-mail: dmlarkin@gmail.com

Our review presents several recent studies on the genetic history and signatures of selection in genomes of the native Russian cattle breeds. Most of these works are not easily accessible for the Russian-speaking audience. We describe the origins of appearance of the Russian cattle breeds from the genetics perspective. We point to the links between most of the Russian breeds with the taurine breeds of the European origin and for some Russian breeds with the breeds of the Asian origin. We describe major phylogenetic clusters of the Russian breeds and point to those that still maintain their unique genetics, meaning that their preservation is a priority. In addition, we review the results of the search for signatures of selection in genomes of the Russian cattle breeds. Some unique signatures of selection present in the genomes of so-called “turano-mongolian” cattle (i.e. the Yakut cattle) are described which allowed the Yakut cattle to adapt to harsh environments found above the Polar Circle. Signatures of selection which could help other cattle breeds of the Russian origin to adapt to various climatic condition of the Russian Federation are reviewed. The Russian cattle genomes also contain known signatures of selection related to cattle domestication about 8–10 thousand years ago. The most profound ones include genes related to changes of the coat colour. This phenotype in many cases could be related to the distinction of the first domesticated populations and lead to the formation of so-called land races (primitive breeds). Whole-genome association studies of Russian cattle breeds pointed to a novel gene which could be related to the “white-faced” phenotype and to a gene which is related to body temperature support under the acute cold stress. The data presented in our review could be used for identification of genetic markers to focus on in future

efforts on designing new highly productive cattle breeds adapted to climates of the Russian Federation and other countries with similar climates.

Key words: cattle; breed; adaptation; selection; Russia; single nucleotide polymorphism; climate; genome-wide association study.

For citation: Yudin N.S., Larkin D.M. Whole genome studies of origin, selection and adaptation of the Russian cattle breeds. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2019;23(5):559-568. DOI 10.18699/VJ19.525 (in Russian)

Введение

Тысячелетия искусственного отбора в сочетании с направляемой людьми миграцией и адаптацией к различным условиям окружающей среды привели к появлению около 1000 пород крупного рогатого скота¹ по всему миру (Buchanan, Lenstra, 2015). Эти породы приспособлены к местным экономическим потребностям, эстетическим требованиям и обладают уникальными генетическими профилями (Дмитриев, 1978). В течение последних двухсот лет ряд примитивных пород крупного рогатого скота был значительно улучшен, в результате чего появилось несколько коммерческих пород, которые при правильном уходе демонстрируют рекордные характеристики (Voichard, Brochard, 2012). В настоящее время существует тенденция к замене местных пород или к их улучшению генетическим материалом от выдающихся коммерческих пород. Это означает, что генетическое разнообразие, следы адаптации к местным условиям и информация об исторических связях, закодированные в геномах местных пород, часто бывают безвозвратно утрачены еще до того, как они были должным образом описаны и изучены (Gao et al., 2015). С другой стороны, геномы местных популяций (мы используем термины «порода» и «популяция» как синонимы, поскольку определение породы в разных странах может варьировать) могут быть использованы как источники комбинаций генетических вариантов, не оцененных в развитии нового поколения коммерческих пород, которые лучше вписывались бы в разнообразие условий окружающей среды (Gao et al., 2017). Первым шагом на пути к раскрытию этой информации является понимание происхождения, генетической структуры и событий гибридизации местных пород, а также их включение в контекст обширного набора мировых пород (Bovine NapMap Consortium et al., 2009; Matukumalli et al., 2009; Beynon et al., 2015).

Появление недорогих ДНК-чипов для генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) позволило выявить генетические профили различных пород одомашненных видов, разработать обоснованные стратегии для их улучшения, с одной стороны, и узнать о генетических процессах, сопровождающих одомашнивание и формирование породы, с другой. Хотя большинство усилий направлено на изучение популярных коммерческих пород, например тексель у овец (Mucha et al., 2015) и голштино-фризской у крупного рогатого скота (van Binsbergen et al., 2015), растет интерес к генетике малочисленных местных пород из-за уникальных адаптаций и их потенциального вклада в решение проблем сельского хозяйства, связанных с изменением окружающей среды (например, гло-

бальное потепление) и локальной устойчивостью к патогенам (Beynon et al. 2015).

Генетическое разнообразие домашнего скота связано с двумя независимыми событиями доместикиции вымершего в настоящее время тура (*Bos primigenius*), которые примерно в VIII–V тысячелетии до н. э. (Loftus et al., 1994) привели к возникновению современных видов домашнего скота – *Bos indicus* (горбатого или индицинного скота) и *Bos taurus* (безгорбого или тауринного скота) в долине Инда и на Ближнем Востоке соответственно. Некоторые современные популяции в Китае, Африке и Америке произошли от скрещивания между *B. taurus* и *B. indicus* (Ларкин, Юдин, 2016). Формирование других популяций на островах Юго-Восточной Азии происходило с участием бантенга (*B. javanicus*) (Decker et al., 2014).

При анализе генетического разнообразия 134 мировых пород крупного рогатого скота с помощью полногеномного генотипирования на ДНК-чипе Illumina BovineSNP50 BeadChip были выделены три основные группы пород: азиатские индицинные, евразийские тауринные и африканские тауринные (Decker et al., 2014). Свообразие африканских тауринных пород, вероятно, связано с их происхождением в результате гибридизации доместичированных тауринных предков с диким африканским туром. Европейские породы крупного рогатого скота состоят в основном из животных, произошедших от *B. taurus*, без значительного вклада генов *B. indicus*, за исключением нескольких итальянских пород. Кроме того, у итальянских и иберийских популяций крупного рогатого скота имеется также значительный генетический компонент, восходящий к африканским тауринам (Decker et al., 2014). Многие европейские породы, включая линкольнскую красную, бельгийскую голубую, санта-гертруда, бифмастер и др., имеют общих предков с шортгорнской породой. Однако до последнего времени масштабные исследования мировых пород крупного рогатого скота не включали породы из России.

Первые полногеномные исследования отдельных российских пород скота

Недавние исследования по полногеномному генотипированию коренных европейских пород скота включали несколько коренных российских пород (Зиновьева и др., 2016; Iso-Touru et al., 2016; Upadhyay et al., 2017). Однако при этом авторы, как правило, не проводили исчерпывающего сравнения между российским скотом и мировыми породами.

В упомянутых работах была показана высокая дивергенция якутского крупного рогатого скота по сравнению с девятью другими породами (Iso-Touru et al., 2016), что хорошо соответствует полученным ранее данным по по-

¹ В данной статье под этим термином подразумеваются популяции двух подвидов: *Bos taurus* и *Bos indicus*.

лиморфизму мтДНК, Y-хромосомы и других микросателлитных ДНК-маркеров (Kantanen et al., 2009; Li, Kantanen, 2010). Животные калмыцкой породы оказались близки к сербской породе буша (Iso-Touru et al., 2016). Исследование генетических профилей пяти молочных пород (бестужевской, холмогорской, костромской, красной горбатовской и ярославской) показало, с одной стороны, их обособленность от европейской голштино-фризской популяции, а с другой – значительную интродукцию голштинского скота в генофонд бестужевской породы (Зиновьева и др., 2016). По результатам анализа SNP маркеров девять российских пород и 45 пород Евразии были сгруппированы по генетическому сходству в три кластера (Sermuyagin et al., 2018). Первый кластер состоял из турано-монгольских пород (якутской и калмыцкой), которые оказались наиболее удаленными от всех остальных пород. Черно-пестрая, костромская и суксунская породы образовали второй кластер, поскольку в их формировании участвовал ряд пород из Западной Европы (голштинская, бурая швицкая, красная датская). В третий кластер вошли бестужевская, холмогорская, красная горбатовская и ярославская породы, которые имели наименьшую интродукцию чужеродного генетического материала и потому могут считаться чистокровными породами российского происхождения.

Из-за уникального географического положения России (и в Европе, и в Азии), ее огромной территории с разнообразными климатическими условиями и богатой истории можно ожидать, что отечественный рогатый скот будет демонстрировать множество уникальных адаптаций и, вероятно, покажет генетическую связь с европейскими и азиатскими популяциями крупного рогатого скота. Согласно историческим данным, современные российские породы происходят от древнего евразийского крупного рогатого скота, в том числе степного (Li, Kantanen, 2010). Позднее, с начала XVIII в., они подвергались неконтролируемому скрещиванию с многочисленными европейскими популяциями крупного рогатого скота (голландский, тирольский, симментальский, швицкий скот и т. д.) (Dmitriev, Ernst, 1989). В настоящее время в России разводят 16 отечественных пород скота (Дунин, Данкверт, 2013).

Результаты полногеномного генотипирования основных российских пород в контексте мировых пород крупного рогатого скота

Целью нашего недавнего исследования было проанализировать в контексте мировых пород популяции крупного рогатого скота из России и породы из ближнего зарубежья, разводимые в России (Yurchenko et al., 2018). Мы использовали ДНК-чипы GGP HD150K и Illumina Bovine 50K для генотипирования животных 18 пород, разводимых в России, отобранных на основе вероятного исторического вклада местных популяций скота в их современные геномы. Наряду с популярными российскими породами (например, черно-пестрой или холмогорской) были включены высокоспециализированные породы, которые демонстрируют хорошую адаптацию к специфической внешней среде (например, якутская) и/или почти исчезли (например, бурятская). Таким образом, был представлен самый большой и самый полный набор пород крупного рогатого

скота из России, доступный для популяционно-генетических исследований до сих пор.

Наши данные генотипирования мы объединили с набором данных, содержащим дополнительные 129 пород крупного рогатого скота, собранных по всему миру и описанных в работе Декера с соавторами (Decker et al., 2014), и десятью породами из России и Европы, которые были генотипированы ранее и описаны в статье Исо-Тору с соавторами (Iso-Touru et al., 2016). Мы стремились использовать опубликованные ресурсы для выявления генетической структуры и филогенетической истории отечественного скота, а также для выработки гипотез о его взаимоотношениях с породами по всему миру. Чтобы выявить сложную историю российских пород крупного рогатого скота, использовались многочисленные взаимодополняющие методы популяционной генетики, а гипотезы, касающиеся происхождения и структуры современных пород, были построены на основе интеграции этих результатов.

Филогенетический анализ российских и зарубежных пород крупного рогатого скота

Методом объединения ближайших соседей (neighbor-joining) было построено филогенетическое дерево российских пород крупного рогатого скота совместно с данными о 134 мировых породах (рис. 1). В соответствии с географическим положением России и ее историческими и торговыми связями с другими странами, большинство российских пород демонстрировали общее происхождение с породами тауринного крупного рогатого скота из Европы. Для большинства российских пород мы не могли четко идентифицировать на филогенетическом дереве их сестринские зарубежные породы, за исключением того, что европейский и российский скот находится на одном и том же широком филогенетическом узле. Однако несколько примеров, когда наши данные подтвердили уже известные исторические взаимоотношения между российским крупным рогатым скотом и некоторыми иностранными породами, говорят о надежности наших результатов.

Из связей, выявленных в нашем исследовании и подтвержденных известными историческими отношениями, самые выраженные оказались между казахской белоголовой и герефордской породами, как из России, так и из Европы, что хорошо подкрепляется историей происхождения казахской белоголовой породы. Эта порода была сформирована в период с 1930 по 1950 г. путем скрещивания турано-монгольского казахского и калмыцкого скота с герефордами в Казахской ССР (Dmitriev, Ernst, 1989). Другим примером выявленных генетических взаимоотношений, подтвержденных известной историей формирования породы, была кластеризация костромской, бурой швицкой, бурой немецкой и алатауской пород (Dmitriev, Ernst, 1989).

Отдельный узел на филогенетическом дереве, образованный холмогорской, голштино-фризской, черно-пестрой и несколькими родственными европейскими породами, вероятно, отражает исторические взаимоотношения, которые прослеживаются вплоть до XVII в., когда начала формироваться и затем была скрещена с голландским скотом холмогорская порода (Dmitriev, Ernst, 1989). Однако анализ структуры популяций показывает, что генетическая

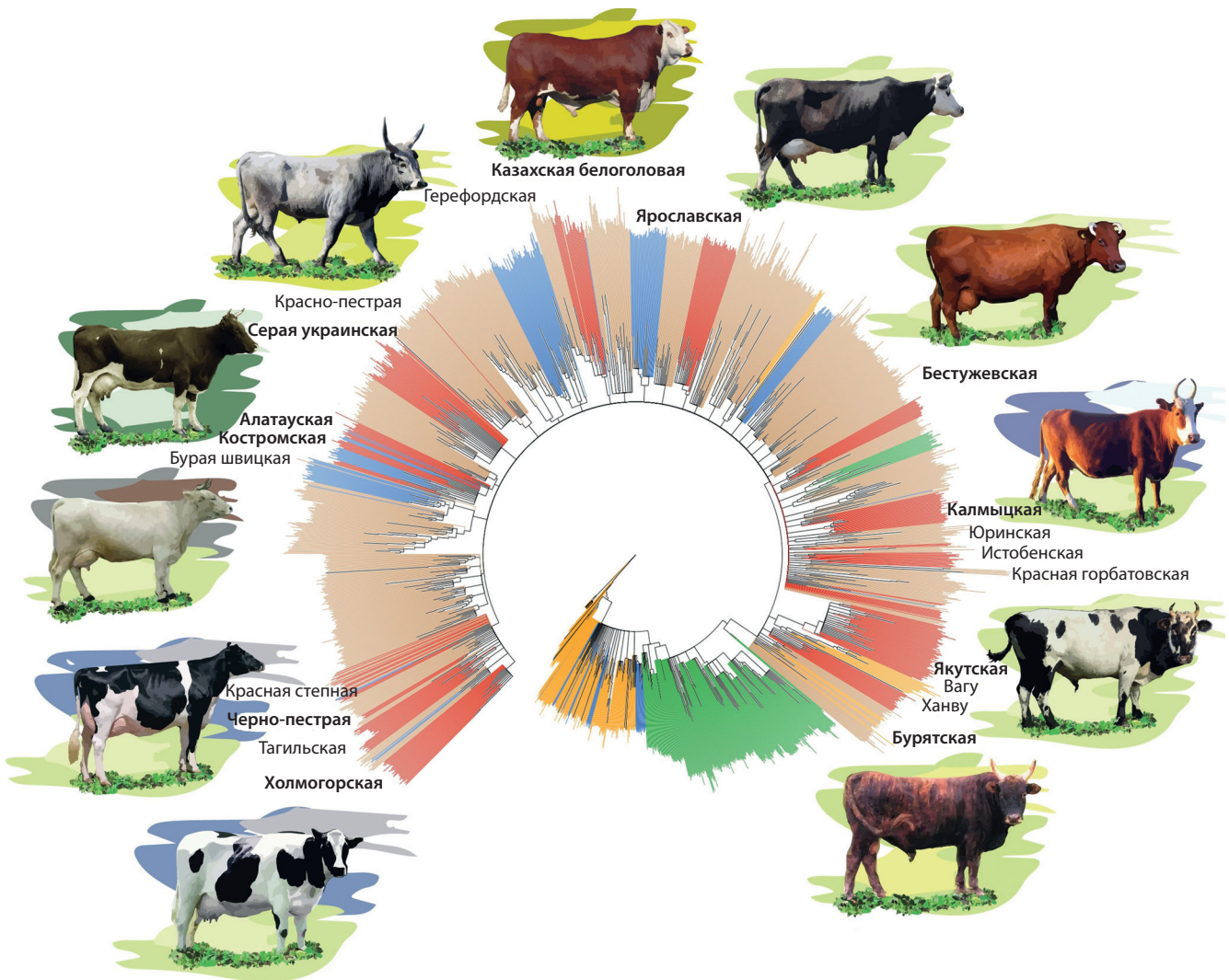


Рис. 1. Филогенетическое дерево глобального генетического разнообразия российских и мировых пород крупного рогатого скота, построенное методом объединения ближайших соседей, из (Yurchenko et al., 2018).

Желтым показаны азиатские породы, зеленым – африканские, голубым – американские, бежевым – европейские, красным – российские. Приведены названия российских пород и их сестринских пород из других регионов. Жирным шрифтом выделены названия российских пород, приведенных на рисунках. Молочные породы представлены коровами, а мясные и смешанные – быками.

составляющая современной голштино-фризской породы в холмогорской породе относительно невелика и что холмогорскую породу следует считать генетически обособленной, что подтверждается и предыдущими наблюдениями (Зиновьева и др., 2016). С другой стороны, наши образцы российской черно-пестрой породы демонстрируют очень низкую дифференциацию от голштино-фризского скота. Это позволяет предположить, что использование импортных голштино-фризских быков или их семени в России могло существенно повлиять на генетику отечественной черно-пестрой породы.

Следует отметить отдельный кластер, сформированный турано-монгольской якутской породой, породой ханву из Кореи и вагу из Японии. Эти породы кластеризуются и с бурятским скотом.

Проведенный нами анализ общих гаплотипов, который был основан на коротких гаплотипных блоках (предположительно отражающих взаимоотношения предков), еще раз подтвердил сложную историю формирования пород

российского скота европейского происхождения, выявил описанные выше взаимоотношения, а также показал, что серый украинский крупный рогатый скот филогенетически связан с подольской и романолюской породами, подтверждая отнесение серого украинского скота к группе примитивных подольских пород (Кушнер, Глазко, 2009).

Анализ популяционной структуры российских пород крупного рогатого скота

В дополнение к обширным генетическим связям с крупным рогатым скотом европейского происхождения, все методы популяционного анализа наводят на мысль, что в России существуют породы, имеющие общих предков с крупным рогатым скотом из Азии. В соответствии с этим якутский, бурятский и калмыцкий крупный рогатый скот группировался с турано-монгольскими и другими азиатскими тауриновыми породами как на филогенетическом дереве, так и на графиках программы STRUCTURE, которая объединяет данные генотипирования отдельных

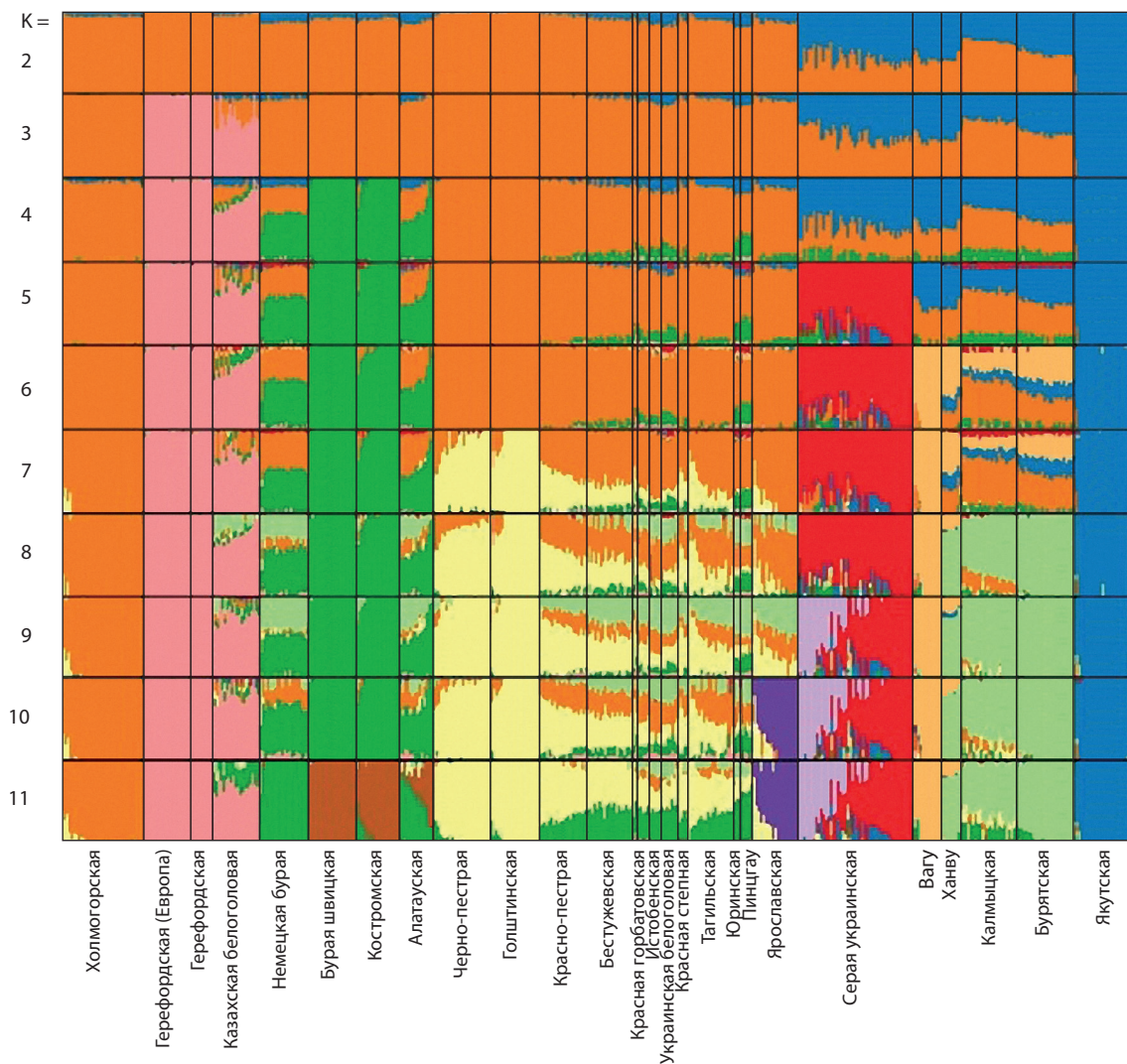


Рис. 2. Результаты анализа программой STRUCTURE российских и некоторых близкородственных мировых пород крупного рогатого скота: герефордской, немецкой бурой (Braunvieh), бурой швицкой (Brown Swiss), голштинской, красно-пестрой (Red Pied Lowland), пинцгау (Pinzgauer), вагу и ханву, из (Yurchenko et al., 2018).

Цвета обозначены различные популяции, к которым программа отнесла особей согласно выбранному количеству популяций (K). Породы, представленные несколькими цветами, вероятно, произошли в результате скрещивания с другими популяциями.

особей в группы согласно заданному пользователем набору популяций. При этом выявляются как «чистокровные», так и «смешанные» особи (рис. 2). Так, на графике STRUCTURE глобального набора данных якутская порода формирует первый породоспецифический кластер после наблюдаемой дивергенции *B. indicus* и африканских тауринов, а на филогенетическом дереве она находится в узле с бурятским крупным рогатым скотом и другими азиатскими тауриновыми породами. Точная причина того, что результаты программы STRUCTURE и филогенетического анализа настолько расходятся для якутского крупного рогатого скота, в настоящее время не ясна. Возможно, это обусловлено низким историческим эффективным размером популяции в сочетании с длительной изоляцией от других пород. Более близкое родство якутского крупного рогатого скота с другими дивергировавшими азиатскими турано-монгольскими породами может означать их раннее отделение от остальной части тауринного генофонда или даже независимую domestикацию в Азии (Mannen et al.,

2004). Результаты анализа общих гаплотипов тоже подтверждают эти взаимоотношения в пределах выборки турано-монгольских пород, помещая якутский крупный рогатый скот в один кластер с бурятской породой и японской вагу, а также указывая на связи с корейской ханву и монгольским крупным рогатым скотом.

Бурятский скот считался вымершим в России до недавнего времени, когда сохранившееся чистокровное стадо было обнаружено в Монголии и завезено обратно в Россию, чтобы начать восстановление этой породы. Наши результаты продемонстрировали, что бурятский скот действительно имеет больше общих гаплотипов с якутским скотом и вагу, чем с породами из Монголии, что указывает на его отдельное от монгольского крупного рогатого скота происхождение.

Положение третьей турано-монгольской породы в нашем списке, калмыцкой, остается неясным. Она формирует отдельный кластер в пределах европейского скота на филогенетическом дереве, однако результаты анализа

STRUCTURE наводят на мысль о ее общем предке с бурятской породой и ханву. Выявление общих гаплотипов показало недавнюю обширную гибридизацию калмыцкой породы с шортгорнской, что может объясняться использованием шортгорнов для улучшения калмыцкого скота в бывшем СССР (Dmitriev, Ernst, 1989). Вероятно, это повлияло на генофонд породы и ее положение на филогенетическом дереве, маскируя ожидаемые предковые взаимоотношения, которые были выявлены только программой STRUCTURE.

Интересно отметить, что по результатам выявления общих гаплотипов и анализа программой Treemix, которая определяла наиболее вероятные случаи и направления исторического смещения популяций, мы не обнаружили каких-либо существенных свидетельств гибридизации российских пород и зебувидного скота. Однако график STRUCTURE для глобальной выборки при заданном наборе популяций (в нашем случае равном двум, т. е. *B. indicus* и *B. taurus*) свидетельствовал о небольшом вкладе зебувидных предков в турано-монгольские породы. Это наблюдение позволяет предполагать очень древнее и, вероятно, незначительное событие гибридизации, не детектируемое другими методами. Также возможно, что среди локусов SNP на ДНК-чипе BovineSNP50K (и, как результат, в наборе SNP, используемом в настоящей работе) преобладают локусы, свойственные тауринному скоту, и предковые SNP, общие между популяциями тауринного и зебувидного скота (McKay et al., 2008), что могло в некоторой степени повлиять на наши результаты и замаскировать гибридизацию с *B. indicus*. Для того чтобы пролить дополнительный свет на причины наблюдаемой дивергенции якутского скота, потребуются более подробные исследования, включающие полногеномное секвенирование российских пород скота и их сравнение как с тауринным, так и с зебувидным референсными геномами. При внутривидном анализе или в контексте только самых родственных мировых пород российские породы крупного рогатого скота демонстрировали умеренный уровень генетического разнообразия и сопоставимые с другими евразийскими породами оценки эффективных размеров популяций (Iso-Touru et al., 2016). Холмогорская и якутская породы были подтверждены как наиболее генетически различающиеся в пределах набора пород из России и родственных им евразийских пород по результатам STRUCTURE, поддерживаемым высокими значениями индекса фиксации, который указывает на различие частот минорных аллелей SNP между породами. В отдельном кластере пород было очевидным сильное влияние голштино-фризской породы.

Ярославская порода отделилась от этого кластера при заданном количестве популяций, равном 10, будучи последней русской породой крупного рогатого скота, которая имела уникальный генофонд, в то время как другие породы (исходя из данных наших образцов), в том числе черно-пестрая, тагильская, бестужевская, истобенская, юрьинская и украинская белоголовая, демонстрировали различный уровень вклада голштино-фризской породы в их генофонд. Из этого можно предполагать, что в перечисленных породах сохранились относительно небольшие доли предковых аллелей от местных популяций, что под-

тверждается низким уровнем популяционной дифференциации в этой группе. Однако нельзя исключать, что на результаты могли повлиять небольшие размеры выборки для некоторых пород в нашем списке.

Таким образом, нами проведен первый подробный анализ популяционной генетики и филогенетических связей практически всех основных пород крупного рогатого скота, разводимых в настоящее время в России, которые, вероятно, возникли из местных популяций крупного рогатого скота и адаптировались к суровым внешним условиям, включая климат. Некоторые из изученных пород (холмогорская, якутская, ярославская) имеют обособленные генетические профили, что делает их приоритетными объектами для выявления признаков отбора и адаптаций, связанных с местными условиями среды. С другой стороны, большая группа пород (костромская, казахская белоголовая, истобенская и др.) испытывала как прошлое, так и недавнее влияние со стороны коммерческих европейских пород, например голштино-фризской. По-видимому, геномы этих пород содержат лишь незначительное число предковых аллелей, которые важны для выживания в местных условиях. Поэтому такие породы могут быть использованы для генетического анализа экономически важных признаков методом картирования примесей (admixture mapping) (Kassahun et al., 2015).

Филогенетические связи между российскими породами и породами из других стран, выявленные в нашем исследовании, станут основой для будущей работы по изучению аллелей или гаплотипов, непосредственно влияющих на фенотип. Полученная информация позволит оптимально выбирать набор родственных и «внешних» пород для сравнения геномов, чтобы обеспечить статистическую значимость тестируемых различий и избежать ложноположительных результатов (например, когда при анализе не учитывается генетическая история пород).

Уникальность якутской породы, с одной стороны, делает ее приоритетной для дальнейших геномных исследований, но с другой – затрудняет выбор наилучших пород для сравнения с ее геномом. Поэтому для исчерпывающего анализа уникальной генетики этой породы могут потребоваться дополнительные, более подробные исследования как российских пород крупного рогатого скота азиатского происхождения, так и зарубежных азиатских тауриновых и индициновых пород. В то же время работы по анализу популяционной структуры и истории происхождения российских пород крупного рогатого скота подготовили почву для изучения изменения их геномов в ответ на селекцию человеком и адаптацию к локальным условиям среды обитания, которые будут рассмотрены в следующем разделе.

Следы селекции в геномах российских пород крупного рогатого скота

Достаточно холодный климат Российской Федерации и небогатая кормовая база позволяют предположить, что геномы местных пород домашнего скота содержат явные следы селекции, сформированные в течение веков адаптации к этим условиям. Как наши, так и данные других групп показали, что наиболее адаптированная к холодному климату якутская порода крупного рогатого скота принадлежит к

так называемой турано-монгольской группе, куда входит ряд пород, таких как бурятская, калмыцкая, вагу, ханву и янбиан (Колесник, 1936; Моисеева и др., 2006; Давыдов, 2012). Существует гипотеза, основанная на генетическом и морфологическом отличии турано-монгольских пород от пород, распространенных в Европе, что они произошли в результате независимой доместикиции популяции тура, по всей вероятности, в Северном Китае, а потом уже распространились по Азиатскому континенту (Zhang et al., 2013). Полученные нами данные подтвердили общность происхождения якутской, бурятской пород, вагу и ханву (Yurchenko et al., 2018). Исходя из этого, был проведен поиск следов отбора в геномах этой группы пород и у каждой из них в отдельности. Действительно, наиболее интересными и перспективными в связи с изучением адаптации к холодному климату оказались результаты, полученные при анализе турано-монгольских пород. Самым статистически значимым был выявленный при сравнении якутской породы с остальными породами турано-монгольской группы (бурятской, калмыцкой, ханву и вагу) район, содержащий ген *FAM134B* (*RETREG1*). Интересно, что у человека этот ген участвует в восприятии нейронами сигналов боли и холода (Islam et al., 2018). Мутации в гене *FAM134B* у человека вызывают заболевание (наследственную сенсорную автономную невропатию 2-го типа), сопровождающееся неспособностью ощущать боль и температуру окружающей среды (Kurth et al., 2009). Тем самым *FAM134B* становится одним из основных кандидатов, которые могут влиять на адаптацию якутского скота к экстремально холодным условиям обитания. Следует отметить, что слабые следы отбора в районе гена *FAM134B* наблюдались и у японской вагу и корейской ханву. Не исключено, что этот район мог находиться под давлением отбора у общего предка этих пород, а впоследствии позволил якутской породе адаптироваться к обитанию в условиях Заполярья.

Конечно, нечувствительность к температуре окружающей среды не может являться основным способом адаптации к холодному климату. Скорее всего, это лишь возможность снизить общий стресс от мощного негативного фактора. Для полной адаптации необходимы изменения в ряде биологических процессов, таких как терморегуляция, иммунный ответ и многие другие. Это предположение было подтверждено в нашей и других работах, где показано, что следы отбора у якутской породы находятся в районах генов, отвечающих за эти процессы. Так, в работе (Iso-Tougu et al., 2016) было показано, что гены, отвечающие за антибактериальную защиту, у якутской породы находятся в районах под позитивным отбором. Мы обнаружили следы селекции у якутской породы в районе рибосомального гена *RPL7*. Экспрессия этого гена значительно отличается у лягушек, хорошо переносящих замораживание, по сравнению с лягушками, которые его не переносят (Wu et al., 2008). Интересно, что слабые следы селекции в районе этого гена наблюдались опять же у ханву и вагу. Гены *TNKS* и *CERKL* также, возможно, связаны с адаптацией якутской породы к холодному климату и обитанию за полярным кругом. Первый из них, кодирующий танкиразу, имеет отношение к энергообмену, питанию и формированию жировой ткани у мышей

(Yeh et al., 2009), а второй кодирует керамид-киназу и экспрессируется в радужной оболочке глаза. Ранее была показана его роль в реакции на световой стресс и защите фоторецепторов (Mandal et al., 2013). Таким образом, этот ген может участвовать в адаптации якутского скота к световому режиму Заполярья.

Гены-кандидаты, относящиеся к адаптации к климатическим условиям, кроме турано-монгольских пород крупного рогатого скота, по-видимому, подвергались отбору и у других российских пород. Так, ген *RAD52*, ответственный за репарацию ДНК и вовлеченный в процессы противовирусной защиты, оказался под давлением отбора у целого ряда российских пород, включая холмогорскую, бестужевскую, калмыцкую и ярославскую. Из зарубежных пород следы селекции в районе этого гена наблюдались только у корейской ханву.

Ранее мы составили список из 416 генов, подверженных позитивному отбору у холодостойких млекопитающих, обитающих в условиях Арктики и Антарктики (Yudin et al., 2017). В этом списке был и ген аквапорина 5 (*AQP5*), который представляет интерес с точки зрения адаптации как к холоду, так и к жаре, поскольку он регулирует испарение воды кожным покровом (Xie et al., 2017). Среди российских пород ген *AQP5* оказался в районе позитивной селекции у холодостойкой холмогорской породы. У бестужевской породы мы наблюдали следы позитивной селекции в районе гена *RGS7*, экспрессия которого в нейронах у человека повышается при хроническом холодовом стрессе (Jedema et al., 2008). У ярославской породы следы селекции наблюдались в районе гена *SFTPD*, участвующего в защите легких от микроорганизмов и подвергающегося селекции у высокогорных популяций человека (Valverde et al., 2015).

Одной из важнейших тканей, участвующих в термогенезе и реакции на холод, является бурая жировая ткань, а ключевым геном этого процесса – термогенин (*UCP1*). Хотя мы не выявили признаков селекции в районе термогенина, ряд генов, регулирующих экспрессию термогенина и вовлеченных в процесс формирования жировой ткани, был обнаружен в районах, подверженных селекции у российских пород крупного рогатого скота. Ген деацетилазы гистонов 3 (*HDAC3*), участвующий в активации энхансеров бурой жировой ткани, находился в районе селекции у якутского скота, а ген *SYK*, который участвует в дифференцировке бурых адипоцитов и регулирует экспрессию *UCP1*, находился в районе под давлением отбора у черно-пестрой и холмогорской пород. Интересно, что ген *ARRDC3*, регулирующий экспрессию *UCP1* в белой жировой ткани, локализован в районе, находящемся под давлением отбора у четырех российских пород крупного рогатого скота, а также у пород ханву, джерси и флитвик. Однако, исходя из влияния этого гена на белую жировую ткань и того факта, что соответствующий район генома находился под давлением отбора и у ряда иностранных пород, *ARRDC3*, скорее всего, имеет отношение к такому экономически важному признаку, как качество мяса, и, соответственно, мог подвергаться искусственному отбору.

Помимо поисков следов селекции в геномах представителей различных пород, перспективным для выявления районов генома, влияющих на конкретные признаки,

является ассоциативный анализ между генотипами и фенотипом. В нашем случае, при адаптации к холодному климату популяций крупного рогатого скота, изначально выведенных в условиях более мягкого климата, можно ожидать, что аллели, отвечающие за адаптацию, не будут фиксированы в популяции, особенно на ранних этапах адаптации. Поэтому дополнительно к общему выявлению следов отбора мы провели исследование по выявлению генов, связанных с поддержанием температуры тела в условиях холодного климата, на популяции герефордов, которых разводят в Сибири на протяжении 60 лет (Igoshin et al., 2019). Кроме того, в результате подтвержденного нами родства пород (см. рис. 1) в работу были включены и особи казахской белоголовой породы, которая создавалась на основании герефордов на территории современного Казахстана в 1930–1950-е гг.

Регистрацию устойчивости к холоду проводили по модифицированной методике (Howard et al., 2014). Для этого за несколько дней до наступления экстремально холодной, по данным метеорологического прогноза, погоды в ушной канал животного вводился датчик температуры, который оставался там не менее двух недель. Датчик передавал информацию о тимпанальной температуре каждые 15 мин. Для полногеномного анализа ассоциаций в качестве фенотипа использовали площадь под кривой температуры тела в течение самых холодных пяти суток из двухнедельного периода. Генотипирование выполняли на ДНК-чипе GeneSeek Genomic Profiler High-Density (GGP HD150K), содержащем около 139000 генетических маркеров. Результаты ассоциативного анализа указали на единственный район хромосомы 15, который совпал для всех типов проведенного ассоциативного анализа. В этом районе находились два гена: *GRIA4* и *MSANTD4*. Этот же район был выявлен и в ходе независимого поиска следов отбора в нашей выборке как один из районов, подверженных селекции в сибирской выборке герефордов и казахской белоголовой породы. Наиболее вероятным кандидатом, связанным с поддержанием температуры тела на холоде, был ген *GRIA4*, поскольку глутаминовый рецептор, который кодируется этим геном, влияет на терморегуляцию у млекопитающих (крыс) (Sengupta et al., 2016).

Исследований по генетической адаптации к холодному климату, выполненных на зарубежных породах скота, крайне мало. Так, по описанному выше протоколу (регистрация площади под кривой температуры тела в течение самых холодных пяти суток за период наблюдения), J. Howard с соавторами (2014) провели полногеномный анализ ассоциаций способности поддерживать температуру тела на холоде у гибридов ангусской, симментальской и пьемонтской пород. Наибольший сигнал был выявлен в районах генов, белки которых контролируют энергетический метаболизм (*COX7C*), пентозофосфатный путь окисления глюкозы (*FBP1* и *FBP2*), васкулогенез (*RASA1*), ионный транспорт (*CACNG3* и *PRKCB*), работу рецептора тиреоидного гормона (*TRIP11*) и тепловой шок (*HSBP1*). С помощью полногеномного секвенирования были идентифицированы потенциальные гены холодовой адаптации у представителей западного (*CD14*, *COBL*, *JMJD1C*, *KCNMA1*, *PLA2G4*, *SERPINF2*, *SRA1*, *TAF7*) и восточного (*DNAJC28*, *HSP90B1*, *AGTRAP*, *TAF7*, *TRIP13*, *NPPA*,

NPPB) финского скота, традиционно разводимого в Фенноскандии (Weldenegodguad et al., 2019). Ранее было показано, что некоторые из этих генов, вовлеченные в энергетический метаболизм, сокращение гладкой мускулатуры, температурную рецепцию и другие физиологические реакции, могли участвовать в адаптации к холоду у коренных народностей Сибири (Cardona et al., 2014). Анализ транскриптома крови показал, что профиль экспрессии генов у северного финского скота более близок к профилю якутского, чем голштинского скота (Pokharel et al., 2019).

Доместикация и морфологические признаки

Как и ожидалось из-за выявления схожих следов селекции в других популяциях крупного рогатого скота, значительное количество следов отбора у российских пород наблюдалось в районе генов, отвечающих за окраску тела. Этот признак, скорее всего, подвергался изменению при доместикации 8–10 тыс. лет назад. Основными генами, вовлеченными в процесс изменения окраски, являются гены *KIT* (белая окраска) и *KITLG* (чалая окраска). У двух групп российского скота европейского происхождения район генома, содержащий *KITLG*, был под давлением отбора. Однако у группы пород, в которую входят казахская белоголовая, костромская, джерсейская и флитвик, этот район был значительно короче (3.3 Мб), чем у группы, куда входят бестужевская, черно-пестрая, голштинская, холмогорская, ярославская породы (13.8 Мб). При анализе следов селекции у индивидуальных пород район гена *KITLG* был идентифицирован у бестужевской и казахской белоголовой.

В случае гена *KIT* сигнал выявлялся в группе пород: казахская белоголовая, костромская, джерсейская, флитвик. При анализе следов селекции в индивидуальных породах, множественные следы селекции в районе гена *KIT* наблюдались у ярославской, казахской белоголовой и флитвик. Это дает возможность предположить, что на самом деле в районах генома, содержащих *KIT* и *KITLG*, могут находиться множественные участки ДНК, которые подвергаются селекции. Кроме генов *KIT* и *KITLG*, в районах селекции нами выявлены и другие гены, отвечающие за окраску. Например, ген *EDN3* был найден у казахской белоголовой породы. Этот ген, наряду с геном *SLC41A2*, может быть связан с фенотипом «белая голова» у российских пород крупного рогатого скота (Юдин и др., 2018). Ген *COPA*, участвующий в синтезе пигментов, находился в районе генома под давлением отбора у черно-пестрой, бестужевской породы и у голштинов. Известно, что мутации в гене *COPA* отвечают за красный окрас шерсти у голштинов (Dorshorst et al., 2015).

Заключение

Недавние работы по изучению российских пород крупного рогатого скота позволили показать их близость как к европейским, так и к азиатским тауриновым породам. Вследствие этого интересны связи якутской породы с коммерческими породами из Японии и Кореи. Некоторые российские породы до сих пор обладают уникальной генетикой и нуждаются в защите, тогда как другие подверглись значительным изменениям в результате недавнего прилития крови голштинов. Породы с уникальной генетикой

служат источником генетической информации об изменениях, происходящих при адаптации к суровым климатическим условиям. Эта информация может быть использована для создания высокопродуктивных пород, лучше адаптированных к климатическим условиям Евразии.

Список литературы / References

- Давыдов В.Н. Эколого-генетические основы распределения популяций *Bos taurus* в Байкальской Сибири. Вестн. Бурят. гос. ун-та. 2012;4:128-129.
[Davydov V.N. Ecological and genetic bases of the *Bos taurus* population distribution in the Baikal region. Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta = Bulletin of the Buryat State University. 2012;4:128-129. (in Russian)]
- Дмитриев Н.Г. Породы скота по странам мира. Справ. книга. Л.: Колос, 1978.
[Dmitriev N.G. Breed Cattle by Countries of the World. Leningrad: Kolos Publ., 1978.]
- Дунин И.М., Данкверт А.Г. (ред.) Справочник пород и типов сельскохозяйственных животных, разводимых в Российской Федерации. М.: ВНИИплем, 2013.
[Dunin I.M., Dankvert A.G. (Eds.) Breeds and Types of Farm Animals in the Russian Federation. Moscow: All-Russia Research Institute of Animal Breeding, 2013. (in Russian)]
- Зиновьева Н.А., Доцев А.В., Сермягин А.А., Виммерс К., Рейер Х., Солкнер Й., Денискова Т.Е., Брем Г. Изучение генетического разнообразия и популяционной структуры российских пород крупного рогатого скота с использованием полногеномного анализа SNP. С.-х. биология. 2016;51(6):788-800. DOI 10.15389/agrobiol.2016.6.788rus.
[Zinovieva N.A., Dotsev A.V., Sermyagin A.A., Wimmers K., Reyer H., Sölkner J., Deniskova T.E., Brem G. Study of genetic diversity and population structure of five Russian cattle breeds using whole-genome SNP analysis. Selskokhozyaistvennaya Biologiya = Agricultural Biology. 2016;51(6):788-800. DOI 10.15389/agrobiol.2016.6.788eng.]
- Колесник Н.Н. Происхождение домашних видов животных тура-но-монгольской группы. М., 1936.
[Kolesnik N.N. The Origin of Domesticated Species of the Turan-Mongolian Group. Moscow, 1936. (in Russian)]
- Кушнир А.В., Глазко В.И. Серый украинский скот и его близкородственные формы. Сиб. экол. журн. 2009;16(3):495-506.
[Kushnir A.V., Glazko V.I. Gray Ukrainian cattle and their closely related forms. Contemporary Problems of Ecology. 2009;3(3):288-295. DOI 10.1134/S1995425509030205.]
- Ларкин Д.М., Юдин Н.С. Значимость геномных исследований в истории формирования домашних животных. Молекуляр. генетика, микробиология и вирусология. 2016;4:123-128.
[Larkin D.M., Yudin N.S. The genomes and history of domestic animals. Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology. 2016;31(4):197-202. DOI 10.3103/S0891416816040054.]
- Моисеева И.Г., Уханов С.В., Столповский Ю.А., Сулимова Г.Е., Каштанов С.Н. Генофонды сельскохозяйственных животных. Генетические ресурсы животноводства России. М.: Наука, 2006.
[Moiseeva I.G., Ukanov S.V., Stolpovsky Yu.A., Sulimova G.E., Kashtanov S.N. Gene Pools of Farm Animals. Moscow: Nauka Publ., 2006. (in Russian)]
- Юдин Н.С., Белоногова Н.М., Ларкин Д.М. Выявление генов, вовлеченных в контроль белой окраски головы, с использованием полногеномного анализа ассоциаций. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018;22(2):217-223. DOI 10.18699/VJ18.350.
[Yudin N.S., Belonogova N.M., Larkin D.M. Genes related to the white face colour pattern in eight Russian cattle breeds. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(2):217-223. DOI 10.18699/VJ18.350 (in Russian)]
- Beynon S.E., Slavov G.T., Farré M., Sunduimijid B., Waddams K., Davies B., Haresign W., Kijas J., MacLeod I.M., Newbold C.J., Davies L., Larkin D.M. Population structure and history of the Welsh sheep breeds determined by whole genome genotyping. BMC Genet. 2015;16:65. DOI 10.1186/s12863-015-0216-x.
- Boichard D., Brochard M. New phenotypes for new breeding goals in dairy cattle. Animal. 2012;6(4):544-550. DOI 10.1017/S175173112000018.
- Bovine HapMap Consortium, Gibbs R.A., Taylor J.F., Van Tassell C.P., Barendse W., Eversole K.A., Gill C.A., Green R.D., Hamernik D.L., Kappes S.M., Lien S., Matukumalli L.K., McEwan J.C., Nazareth L.V., Schnabel R.D., Weinstock G.M., Wheeler D.A., Ajmone-Marsan P., Boettcher P.J., Caetano A.R., Garcia J.F., Hanotte O., Mariani P., Skow L.C., Sonstegard T.S., Williams J.L., Diallo B., Hailemariam L., Martinez M.L., Morris C.A., Silva L.O., Spelman R.J., Mulatu W., Zhao K., Abbey C.A., Agaba M., Araujo F.R., Bunch R.J., Burton J., Gorni C., Olivier H., Harrison B.E., Luff B., Machado M.A., Mwakaya J., Plastow G., Sim W., Smith T., Thomas M.B., Valentini A., Williams P., Womack J., Woolliams J.A., Liu Y., Qin X., Worley K.C., Gao C., Jiang H., Moore S.S., Ren Y., Song X.Z., Bustamante C.D., Hernandez R.D., Muzny D.M., Patil S., San Lucas A., Fu Q., Kent M.P., Vega R., Matukumalli A., McWilliam S., Sclap G., Bryc K., Choi J., Gao H., Grefenstette J.J., Murdoch B., Stella A., Villa-Angulo R., Wright M., Aerts J., Jann O., Negrini R., Goddard M.E., Hayes B.J., Bradley D.G., Barbosa da Silva M., Lau L.P., Liu G.E., Lynn D.J., Panzitta F., Dodds K.G. Genome-wide survey of SNP variation uncovers the genetic structure of cattle breeds. Science. 2009;324(5926):528-532. DOI 10.1126/science.1167936.
- Buchanan D.S., Lenstra J.A. Breeds of Cattle. In: Garrick D.J., Ruvinsky A. (Eds.) The Genetics of Cattle. 2nd edn. CAB International, 2015;33-66.
- Cardona A., Pagani L., Antao T., Lawson D.J., Eichstaedt C.A., Yngvadottir B., Shwe M.T., Wee J., Romero I.G., Raj S., Metspalu M., Vilems R., Willerslev E., Tyler-Smith C., Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Kivisild T. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations. PLoS One. 2014;9:e98076. DOI 10.1371/journal.pone.0098076.
- Decker J.E., McKay S.D., Rolf M.M., Kim J., Molina Alcalá A., Sonstegard T.S., Hanotte O., Götherström A., Seabury C.M., Prahara L., Babar M.E., Correia de Almeida Regitano L., Yildiz M.A., Heaton M.P., Liu W.S., Lei C.Z., Reecy J.M., Saif-Ur-Rehman M., Schnabel R.D., Taylor J.F. Worldwide patterns of ancestry, divergence, and admixture in domesticated cattle. PLoS Genet. 2014;10(3):e1004254. DOI 10.1371/journal.pgen.1004254.
- Dmitriev N.G., Ernst L.K. Animal genetics resources of the USSR. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy. 1989. Available at: <http://www.fao.org/docrep/009/ah759e/ah759e00.htm>
- Dorshorst B., Henegar C., Liao X., Sällman Almén M., Rubin C.J., Ito S., Wakamatsu K., Stothard P., Van Doormaal B., Plastow G., Barsh G.S., Andersson L. Dominant red coat color in Holstein cattle is associated with a missense mutation in the Coatmer Protein Complex, Subunit Alpha (*COPA*) gene. PLoS One. 2015;10(6):e0128969. DOI 10.1371/journal.pone.0128969.
- Gao Y., Wu H., Wang Y., Liu X., Chen L., Li Q., Cui C., Liu X., Zhang J., Zhang Y. Single Cas9 nickase induced generation of *NRAMP1* knockin cattle with reduced off-target effects. Genome Biol. 2017;18(1):13. DOI 10.1186/s13059-016-1144-4.
- Gaouar S.B., Da Silva A., Ciani E., Kdidi S., Aouissat M., Dhimi L., Lafri M., Maftah A., Mehtar N. Admixture and local breed marginalization threaten Algerian sheep diversity. PLoS One. 2015;10(4):e0122667. DOI 10.1371/journal.pone.0122667.
- Howard J.T., Kachman S.D., Snelling W.M., Pollak E.J., Ciobanu D.C., Kuehn L.A., Spangler M.L. Beef cattle body temperature during climatic stress: a genome-wide association study. Int. J. Biometeorol. 2014;58(7):1665-1672. DOI 10.1007/s00484-013-0773-5.
- Igoshin A.V., Yurchenko A.A., Belonogova N.M., Petrovsky D.V., Aitnazarov R.B., Soloshenko V.A., Yudin N.S., Larkin D.M. Ge-

- nome-wide association study and scan for signatures of selection point to candidate genes for body temperature maintenance under the cold stress in Siberian cattle populations. *BMC Genetics*. 2019; 20(Suppl.1):26.
- Islam F., Gopalan V., Lam A.K. *RETREG1 (FAM134B)*: a new player in human diseases: 15 years after the discovery in cancer. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(6):4479-4489. DOI 10.1002/jcp.26384.
- Iso-Touru T., Tapio M., Vilkki J., Kiseleva T., Ammosov I., Ivanova Z., Popov R., Ozerov M., Kantanen J. Genetic diversity and genomic signatures of selection among cattle breeds from Siberia, eastern and northern Europe. *Anim. Genet.* 2016;47(6):647-657. DOI 10.1111/age.12473.
- Jedema H.P., Gold S.J., Gonzalez-Burgos G., Sved A.F., Tobe B.J., Wensel T., Grace A.A. Chronic cold exposure increases *RGS7* expression and decreases α_2 -autoreceptor-mediated inhibition of noradrenergic locus coeruleus neurons. *Eur. J. Neurosci.* 2008;27(9):2433-2443.
- Kantanen J., Edwards C.J., Bradley D.G., Viinalass H., Thessler S., Ivanova Z., Kiselyova T., Cinkulov M., Popov R., Stojanović S., Ammosov I., Vilkki J. Maternal and paternal genealogy of Eurasian taurine cattle (*Bos taurus*). *Heredity (Edinb.)*. 2009;103(5):404-415. DOI 10.1038/hdy.2009.68.
- Kassahun Y., Mattiangeli V., Ameni G., Hailu E., Aseffa A., Young D.B., Hewinson R.G., Vordermeier H.M., Bradley D.G. Admixture mapping of tuberculosis and pigmentation-related traits in an African-European hybrid cattle population. *Front. Genet.* 2015;6:210. DOI 10.3389/fgene.2015.00210.
- Kurth I., Pamminger T., Hennings J.C., Soehendra D., Huebner A.K., Rotthier A., Baets J., Senderek J., Topaloglu H., Farrell S.A., Nürnberg G., Nürnberg P., De Jonghe P., Gal A., Kaether C., Timmerman V., Hübner C.A. Mutations in *FAM134B*, encoding a newly identified Golgi protein, cause severe sensory and autonomic neuropathy. *Nat. Genet.* 2009;41(11):1179-1181. DOI 10.1038/ng.464.
- Li M.H., Kantanen J. Genetic structure of Eurasian cattle (*Bos taurus*) based on microsatellites: clarification for their breed classification. *Anim. Genet.* 2010;41(2):150-158. DOI 10.1111/j.1365-2052.2009.01980.x.
- Loftus R.T., MacHugh D.E., Bradley D.G., Sharp P.M., Cunningham P. Evidence for two independent domestications of cattle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994;91(7):2757-2761.
- Mandal N.A., Tran J.T., Saadi A., Rahman A.K., Huynh T.P., Klein W.H., Cho J.H. Expression and localization of *CERKL* in the mammalian retina, its response to light-stress, and relationship with *NeuroD1* gene. *Exp. Eye Res.* 2013;106:24-33. DOI 10.1016/j.exer.2012.10.014.
- Mannen H., Kohno M., Nagata Y., Tsuji S., Bradley D.G., Yeo J.S., Nyamsamba D., Zagdsuren Y., Yokohama M., Nomura K., Amano T. Independent mitochondrial origin and historical genetic differentiation in North Eastern Asian cattle. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2004; 32(2):539-544.
- Matukumalli L.K., Lawley C.T., Schnabel R.D., Taylor J.F., Allan M.F., Heaton M.P., O'Connell J., Moore S.S., Smith T.P., Sonstegard T.S., Van Tassell C.P. Development and characterization of a high density SNP genotyping assay for cattle. *PLoS One.* 2009;4(4):e5350. DOI 10.1371/journal.pone.0005350.
- McKay S.D., Schnabel R.D., Murdoch B.M., Matukumalli L.K., Aerts J., Coppeters W., Crews D., Dias Neto E., Gill C.A., Gao C., Mannen H., Wang Z., Van Tassell C.P., Williams J.L., Taylor J.F., Moore S.S. An assessment of population structure in eight breeds of cattle using a whole genome SNP panel. *BMC Genet.* 2008;9:37. DOI 10.1186/1471-2156-9-37.
- Mucha S., Bunger L., Conington J. Genome-wide association study of footrot in Texel sheep. *Genet. Sel. Evol.* 2015;47:35. DOI 10.1186/s12711-015-0119-3.
- Pokharel K., Weldenogodguad M., Popov R., Honkatukia M., Huuki H., Lindeberg H., Peippo J., Reilas T., Zarovnyaev S., Kantanen J. Whole blood transcriptome analysis reveals footprints of cattle adaptation to sub-arctic conditions. *Anim. Genet.* 2019;50(3):217-227. DOI 10.1111/age.12783.
- Sengupta T., Jaryal A.K., Mallick H.N. Effects of NMDA and non-NMDA ionotropic glutamate receptors in the medial preoptic area on body temperature in awake rats. *J. Therm. Biol.* 2016;61:1-7. DOI 10.1016/j.jtherbio.2016.07.020.
- Sermiyagin A.A., Dotsev A.V., Gladyr E.A., Traspov A.A., Denis-kova T.E., Kostyunina O.V., Reyer H., Wimmers K., Barbato M., Paronyan I.A., Plemashov K.V., Sölkner J., Popov R.G., Brem G., Zinovieva N.A. Whole-genome SNP analysis elucidates the genetic structure of Russian cattle and its relationship with Eurasian taurine breeds. *Genet. Sel. Evol.* 2018;50(1):37. DOI 10.1186/s12711-018-0408-8.
- Upadhyay M.R., Chen W., Lenstra J.A., Goderie C.R., MacHugh D.E., Park S.D., Magee D.A., Matassino D., Ciani F., Megens H.J., van Arendonk J.A., Groenen M.A.; European Cattle Genetic Diversity Consortium; RPMA Crooijmans. Genetic origin, admixture and population history of aurochs (*Bos primigenius*) and primitive European cattle. *Heredity.* 2017;118(2):169-176. DOI 10.1038/hdy.2016.79.
- Valverde G., Zhou H., Lippold S., de Filippo C., Tang K., López Herráez D., Li J., Stoneking M. A novel candidate region for genetic adaptation to high altitude in Andean populations. *PLoS One.* 2015; 10(5):e0125444. DOI 10.1371/journal.pone.0125444.
- van Binsbergen R., Calus M.P., Bink M.C., van Eeuwijk F.A., Schrooten C., Veerkamp R.F. Genomic prediction using imputed whole-genome sequence data in Holstein Friesian cattle. *Genet. Sel. Evol.* 2015;47:71. DOI 10.1186/s12711-015-0149-x.
- Weldenogodguad M., Popov R., Pokharel K., Ammosov I., Ming Y., Ivanova Z., Kantanen J. Whole-genome sequencing of three native cattle breeds originating from the Northernmost cattle farming regions. *Front. Genet.* 2019;9:728. DOI 10.3389/fgene.2018.00728.
- Wu S., De Croos J.N., Storey K.B. Cold acclimation-induced up-regulation of the ribosomal protein L7 gene in the freeze tolerant wood frog, *Rana sylvatica*. *Gene.* 2008;424(1-2):48-55. DOI 10.1016/j.gene.2008.07.023.
- Xie L., Jin L., Feng J., Lv J. The expression of AQP5 and UTs in the sweat glands of uremic patients. *Biomed. Res. Int.* 2017;2017:8629783. DOI 10.1155/2017/8629783.
- Yeh T.Y., Beiswenger K.K., Li P., Bolin K.E., Lee R.M., Tsao T.S., Murphy A.N., Hevener A.L., Chi N.W. Hypermetabolism, hyperphagia, and reduced adiposity in tankyrase-deficient mice. *Diabetes.* 2009;58(11):2476-2485. DOI 10.2337/db08-1781.
- Yudin N.S., Larkin D.M., Ignatieva E.V. A compendium and functional characterization of mammalian genes involved in adaptation to Arctic or Antarctic environments. *BMC Genet.* 2017;18(Suppl.1):111. DOI 10.1186/s12863-017-0580-9.
- Yurchenko A., Yudin N., Aitnazarov R., Plyusnina A., Brukhin V., Soloshenko V., Lhasaranov B., Popov R., Paronyan I.A., Plemashov K.V., Larkin D.M. Genome-wide genotyping uncovers genetic profiles and history of the Russian cattle breeds. *Heredity (Edinb.)*. 2018;120(2):125-137. DOI 10.1038/s41437-017-0024-3.
- Zhang H., Pajjmans J.L., Chang F., Wu X., Chen G., Lei C., Yang X., Wei Z., Bradley D.G., Orlando L., O'Connor T., Hofreiter M. Morphological and genetic evidence for early Holocene cattle management in northeastern China. *Nat. Commun.* 2013;4:2755. DOI 10.1038/ncomms3755.

ORCID ID

N.S. Yudin orcid.org/0000-0002-1947-5554
D.M. Larkin orcid.org/0000-0001-7859-6201

Благодарности. Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-14-00090).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 22.11.2018. После доработки 22.05.2019. Принята к публикации 31.05.2019.