

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/LettersVJ-2023-9-02

Обзор

Молекулярные маркеры адаптации к холодному климату у крупного рогатого скота

Н.С. Юдин¹ , А.В. Игошин¹, Д.М. Ларкин²  

Аннотация: Животноводство – важный продовольственный ресурс для жителей территорий с холодным климатом, таких как Северная Евразия и высокогорные регионы, где возможности сельскохозяйственной деятельности крайне ограничены. В России площадь суши Арктической зоны составляет более 4.7 млн квадратных километров. Холодовой стресс является критической проблемой в отечественном животноводстве из-за воздействия на потребление корма (повышается), надои (понижаются), скорость роста (понижается) и репродуктивную функцию (снижается) крупного рогатого скота. Информация о молекулярных маркерах ДНК может быть использована для маркер-ориентированной и геномной селекции скота на устойчивость к холоду. Цель исследования включала выявление на основании доступной литературы молекулярных маркеров в потенциальных генах-кандидатах, ассоциированных с адаптацией к холоду, у различных пород крупного рогатого скота для дальнейших исследований, а также использования при маркер-ориентированной и геномной селекции. В результате изучения литературы по анализу ассоциаций отдельных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), полногеномному анализу ассоциаций, полногеномному секвенированию животных с экстремальными фенотипами, поиску следов отбора в геноме нами описаны 25 SNP (из них 8 приводили к несинонимичным аминокислотным заменам) в 18 генах-кандидатах (*HSP70*, *GRIA4*, *DDX23*, *MAATS1*, *COX17*, *THBS1*, *CCL5*, *UPK1B*, *PLA1A*, *NR112*, *ATF1*, *PRKAG1*, *IFNGR1*, *PPT1*, *NRAP*, *CD36*, *FGF5*, *PRDM16*), достоверно ассоциированных с устойчивостью к холоду у шести пород крупного рогатого скота (саньхэ, голштинской, герефордской, казахской белоголовой, якутской, янбиан). Включение информации о молекулярных маркерах крупного рогатого скота в селекционные программы будет способствовать созданию новых устойчивых к холоду пород и повышению эффективности традиционных методов селекции.

Ключевые слова: крупный рогатый скот; местная порода; холодный климат; адаптация; геном; молекулярный маркер; ассоциация; полногеномный анализ ассоциаций; признаки отбора; сравнительная геномика.

Благодарности: Работа выполнена при поддержке бюджетного проекта № FWNR-2022-0039.

Для цитирования: Юдин Н.С., Игошин А.В., Ларкин Д.М. Молекулярные маркеры адаптации к холодному климату у крупного рогатого скота. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;9(1):5-14. DOI 10.18699/LettersVJ-2023-9-02

Review


Molecular markers of adaptation to the cold climate in cattle

N.S. Yudin¹ , A.V. Igoshin¹, D.M. Larkin ² 

Abstract: Animal husbandry is an important food resource for residents of territories with cold climates, such as Northern Eurasia and high-altitude regions, where agricultural opportunities are extremely limited. In Russia, the land area of the Arctic zone is more than 4.7 million square kilometers, which is home to about 2.5 million people. Cold stress is a critical problem in domestic livestock production, due to its harmful effects on feed consumption, milk production, growth rate and reproductive function of cattle. Information on molecular DNA markers can be used to conduct marker-assisted and genomic selection of livestock for cold tolerance. The aim of the study was to identify, based on the available literature, molecular markers in potential candidate genes associated with cold adaptation in various breeds of cattle for further research, as well as for use in marker-assisted and genomic selection. As a result of studying literature on the analysis of the association of individual SNPs, genome-wide association analysis, whole genome sequencing of animals with extreme phenotypes, searching for signatures of selection in the genome, we described 25 SNPs (of which eight led to non-synonymous amino acid substitutions) in 18 candidate genes (*HSP70*, *GRIA4*, *DDX23*, *MAATS1*, *COX17*, *THBS1*, *CCL5*, *UPK1B*, *PLA1A*, *NR112*, *ATF1*, *PRKAG1*, *IFNGR1*, *PPT1*, *NRAP*, *CD36*, *FGF5*, *PRDM16*) significantly associated with cold tolerance in six cattle breeds (Sanhe, Holstein, Hereford, Kazakh Whiteheaded, Yakut, Yanbian). The inclusion of information on molecular markers of cattle in breeding programs will contribute to the creation of new cold-tolerant cattle breeds and increase the efficiency of traditional breeding methods.

¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Королевский ветеринарный колледж, Университет Лондона, Лондон, Великобритания
Royal Veterinary College, University of London, London, United Kingdom

 dmlarkin@gmail.com

© Юдин Н.С., Игошин А.В., Ларкин Д.М., 2023

Key words: cattle; local breed; cold climate, adaptation; genome; molecular marker; association; genome-wide association study; signatures of selection; genomic selection; comparative genomic.

For citation: Yudin N.S., Igoshin A.V., Larkin D.M. Molecular markers of adaptation to the cold climate in cattle. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;9(1):5-14. DOI 10.18699/LettersVJ-2023-9-02 (in Russian)

Введение

Животноводство – важный продовольственный ресурс для жителей территорий с холодным климатом, таких как Северная Евразия и высокогорные регионы, где возможности сельскохозяйственной деятельности крайне ограничены. В России площадь суши Арктической зоны составляет более 4.7 млн квадратных километров, на которой, по данным за 2013 г., проживало около 2.5 млн человек (Лукин, 2013). Из-за нехватки финансовых и материальных ресурсов животных на протяжении всей жизни выращивают на открытом воздухе или содержат в неотапливаемых коровниках. Холодовой стресс в сочетании с ветром, снегом и дождем выступает основным фактором, негативно влияющим на рост и производительность у всех пород крупного рогатого скота (КРС). В условиях интенсивного холодового стресса в организме увеличивается скорость метаболизма, сократительного термогенеза в мышцах и несократительного термогенеза в бурой жировой ткани, что в конечном счете приводит к росту потребности животных в питательных веществах и энергии (Tansey, Johnson, 2015). Предполагаемый диапазон нейтральных температур для молочного скота составляет от +5 до +25 °C (Manalu et al., 1991). Холодовой стресс может привести к снижению удоев у лактирующих коров (Broucek et al., 1991). При умеренном холодовом стрессе надоев животных со средним показателем 21.6 кг снижались примерно на 2 кг, при этом отмечена корреляция надоев с ветрохолодовым индексом (Angrecka, Herbut, 2015). По мнению S.M. Azzam и коллег (1993), холодовой стресс является важной причиной смертности телят в США.

При традиционных методах разведения отбор наилучших по экономически важным признакам животных (например, устойчивости к холоду или жаре) основан на наблюдаемых фенотипах и информации о родословной животных (Nariyono, Prihandini, 2022). Однако благодаря развитию молекулярной генетики разработано несколько подходов, позволяющих исследователям повысить точность оценок племенной ценности и ускорить процесс селекции, выбирая молодых животных на основе их генотипа, не дожидаясь измерения их физических показателей (фенотипа) в более позднем возрасте. Например, к таким подходам можно отнести маркер-ориентированную и геномную селекцию, при которых для отбора используют молекулярные маркеры – нуклеотидные замены в последовательности ДНК, связанные с хозяйственно важными признаками. Благодаря ряду преимуществ однонуклеотидные полиморфизмы ДНК (SNP) являются наиболее популярными молекулярными маркерами для маркер-ориентированной селекции в животноводстве. Так, SNP в избытке встречаются во всем геноме организма – как в кодирующих, так и не кодирующих районах ДНК. SNP в кодирующих районах гена, которые вызывают замену аминокислоты в последовательности белка, несинони-

мичны; те, которые этого не делают, синонимичны. Кроме того, SNP наследуются более стабильно, чем другие маркеры ДНК, что делает их более подходящими для длительного отбора (Beuzen et al., 2000).

Цель исследования – выявление на основании доступной литературы молекулярных маркеров в потенциальных генах-кандидатах, ассоциированных с адаптацией к холоду, у различных пород КРС для дальнейших экспериментов и маркер-ориентированной и геномной селекции. Ранее мы уже обобщили сведения о генах-кандидатах адаптации к экстремальным факторам среды, включая устойчивость к холоду, в геномах исконно российских и тураномонгольских пород КРС (Юдин, Ларкин, 2019; Юдин и др., 2021).

Поиск и отбор литературы выполнены в соответствии с общепринятыми критериями, предъявляемыми к систематическим обзорам (Page et al., 2021). Мы провели систематический поиск публикаций, представленных в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar до 1 января 2023 г., с использованием следующих поисковых запросов: Cattle AND Cold AND SNP, Cattle AND Cold AND Association, Cattle AND Cold AND Genome-wide association study. Критерием для включения публикаций в обзор служила идентификация хотя бы одного SNP, достоверно ассоциированного с признаком, связанным с устойчивостью к холоду у крупного рогатого скота.

В результате проведенного поиска литературы для детального анализа отобрано семь публикаций. Из них две посвящены исследованию отдельных ДНК-маркеров, а остальные пять содержат данные полногеномного генотипирования или секвенирования.

Исследование отдельных ДНК-маркеров

Q. Xu с коллегами (2017) двумя методами (гибридизация на ДНК-чипах и ПЦР в реальном времени) показали, что экспрессия мРНК HSP70 в клетках периферической крови достоверно возрастала при сильном холодовом стрессе (3 ч при –32 °C) у животных молочно-мясной породы саньхэ (Sanhe). Эта местная порода выведена в автономном районе Внутренняя Монголия (КНР) путем скрещивания местного монгольского скота с симментальским и шортгорнским (Cheng, 1984). Порода саньхэ хорошо известна высокой устойчивостью к суровым условиям, особенно к чрезвычайно низким температурам (ниже –30 °C), а также повышенной устойчивостью к болезням и эффективностью производства молока и мяса в суровых зимних условиях и системах выпаса. Регулирование температуры в условиях холодового стресса представляет собой сложный физиологический процесс, при котором активируются вегетативная нервная и нейроэндокринная системы, в результате меняются биохимические показатели крови (Tansey, Johnson, 2015). Так, у животных поро-

ды саньхэ при аналогичном воздействии холода (3 ч при $-32\text{ }^{\circ}\text{C}$) в крови достоверно повышались концентрации трийодтиронина, тироксина и адренкортикотропного гормона (Li W. et al., 2015). Авторы считают, что эти показатели могут быть использованы в качестве потенциальных индикаторов индивидуальной реакции на холодостресс у крупного рогатого скота.

Среди 20 SNP, идентифицированных в гене белка теплового шока *HSP70* у животных породы саньхэ, SNP -42^- , расположенный в промоторной области гена, и SNP -105^+ , -181^+ и -205^+ , локализованные в 5'-нетранслируемой области, ассоциированы с повышением уровня трийодтиронина, а SNP -105^+ был также связан с увеличением уровня тироксина при холодострессе (таблица) (Hu et al., 2019). В экспериментах по влиянию SNP -42^- и -205^+ на экспрессию репортерного гена зеленого флуоресцентного белка (GFP) при трансфекции в клетки 293T эти же авторы показали, что оба SNP являются причинными мутациями, участвующими в регуляции промоторной активности гена *HSP70*.

Исследовательская группа во главе с Z. Abbas (2020) изучила ассоциацию 12 SNP в 5'-фланкирующей области гена *HSP70* с изменением биохимических параметров крови под действием умеренного холодостресса у коров голштинской породы в Китае. Установлено, что концентрации кортизола, кортизона и ионов калия в крови повышаются, а концентрации адренкортикотропного гормона, дофамина, гормона роста, лактатдегидрогеназы, норадреналина, пролактина и супероксиддисмутазы снижаются у коров в январе (среднемесячная температура $-6.70\text{ }^{\circ}\text{C}$, средний индекс температуры и влажности (ТНВ) 25.63) по сравнению с условиями термонейтральной зоны в ноябре (среднемесячная температура $12.76\text{ }^{\circ}\text{C}$, средний индекс температуры и влажности 55.43). По мнению авторов, эти показатели могут быть потенциальными биомаркерами устойчивости к холоду. При этом концентрация дофамина при стрессе у животных с генотипом AA по SNP A-12G была достоверно выше, чем у животных с генотипами AG и GG (см. таблицу). Сходным образом активность супероксиддисмутазы при стрессе у животных с генотипом GG по SNP C131G была достоверно выше, чем у животных с генотипами CC и CG.

Полногеномные исследования

Герефордская и казахская белоголовая породы. Исследование генов и ДНК-маркеров, вовлеченных в поддержание температуры тела КРС в условиях холодного климата проведено нами на популяции сибирских герефордов (Igoshin et al., 2019), которая создана в 1970–1980-х гг. в Сибири учеными СибНИПТИЖ СО РАСХН (Гамарник и др., 2012). Кроме того, в выборку почти из 200 животных были включены и особи казахской белоголовой породы, созданной путем поглощения герефордами казахского и калмыцкого скота и, по нашим данным, генетически близкой к герефордской породе (Yurchenko et al., 2018). Индивидуальную устойчивость животного к холоду оценивали по модифицированной методике J.T. Howard и коллег (2014). Эксперимент начинали за несколько дней до наступления экстремально холодной погоды по данным метеорологического прогноза. В ушном канале животного закрепляли датчик температуры,

который передавал данные о тимпанальной температуре каждые 15 мин на персональный компьютер примерно в течение двух недель. В качестве фенотипа для полногеномного анализа ассоциаций использовали площадь под кривой температуры в течение пяти наиболее холодных (до $-32\text{ }^{\circ}\text{C}$) дней за двухнедельный период наблюдений. Полногеномное генотипирование ДНК проводили на микрочипе GeneSeek Genomic Profiler High-Density bovine microarray (GGP HD150K), содержащем более 139 тыс. генетических маркеров.

В результате полногеномного анализа ассоциаций на уровне отдельных SNP и гаплотипов, а также поиска следов отбора в геноме в совокупности выявлен единственный SNP rs137014986, локализованный между генами *GRIA4* и *MSANTD4* на хромосоме 15 (см. таблицу). Ген *MSANTD4* является членом семейства генов, содержащих ДНК-связывающий домен Myb/SANT и кодирующих преимущественно транскрипционные факторы (Baker et al., 2009). Существуют данные, согласно которым *MSANTD4* служит репрессором белка теплового шока HSPB1 (Newton, Wernisch 2015), который в свою очередь повышает уровень экспрессии в ответ на холодостресс у коз (Mohanarao et al., 2014). Другой ген ионотропного рецептора глутамата AMPA-типа субъединица 4 (*GRIA4*) кодирует одну из субъединиц AMPA-рецептора, передающего быстрые возбуждающие сигналы в синапсах нервной системы позвоночных (Platt, 2007). Известно, что AMPA-рецепторы экспрессируются в гипоталамусе (van den Pol et al., 1994) – структуре мозга, контролирующей терморегуляцию у млекопитающих (Morrison, Nakamura, 2019). Показано, что активация AMPA-рецепторов в медиальной преоптической области гипоталамуса приводит к повышению температуры тела у крыс (Sengupta et al., 2016), что делает ген *GRIA4* наиболее вероятным кандидатом, отвечающим за фенотип устойчивости к холоду. Интересно, что ген *GRIA4* также выявлен в качестве гена-кандидата устойчивости к тепловому стрессу у голштинской породы КРС в Австралии (Cheruiyot et al., 2021). По данным P.H. Freitas и коллег (2021), ген из того же семейства (*GRIA1*) находился под давлением отбора у яка (*Bos grunniens*).

Далее исходя из результатов эксперимента по адаптации к холоду нами отобраны 12 животных герефордской и казахской белоголовой пород: 6 наиболее адаптированных и 6 наименее адаптированных к холоду по результатам описанного выше теста (Igoshin et al., 2021). Образцы ДНК секвенированы с использованием технологии Illumina примерно до 50 млрд п.н. каждый. Для поиска функциональных вариантов, способствующих адаптации к холоду, мы использовали набор SNP известного функционального типа (например, экспрессионные QTL, QTL, контролирующие альтернативный сплайсинг, консервативные сайты и т. д.), которые ранее были оценены на основе их способности объяснять вариативность в 34 сложных признаках КРС (Xiang et al., 2019). Показатель наследуемости функционально-эволюционных признаков (FAETH) помог выявить наиболее важные генетические варианты, поскольку на адаптацию к холоду влияют многочисленные физиологические и морфологические особенности организма. Мы провели поиск таких SNP в

Молекулярные маркеры устойчивости к холоду у крупного рогатого скота

Molecular markers of resistance to the cold in cattle

Ген	Молекулярный маркер	Локализация	Порода	Дизайн эксперимента	Ассоциированный признак	Литературный источник
<i>HSP70</i>	-42 ⁻ (C/T)	Промотор	Саньхэ (Китай)	Кратковременный стресс (3 ч при -32 °C), биохимический анализ крови, секвенирование 5'-фланкирующей области гена у 105 животных	Трийодтиронин в крови	Hu et al., 2019
	-105 ⁺ (G/T)	5'-нетранслируемая область	Саньхэ (Китай)	- // -	Трийодтиронин и тироксин в крови	Hu et al., 2019
	-181 ⁺ (C/T)	5'-нетранслируемая область	Саньхэ (Китай)	- // -	Трийодтиронин в крови	Hu et al., 2019
	-205 ⁺ (C/T)	- // -	- // -	- // -	- // -	- // -
	A-12G	5'-фланкирующая область	Голштинская (Китай)	Сравнение показателей в августе, ноябре (термонейтральная зона) и январе, секвенирование 5'- фланкирующей области гена у 196 животных	Дофамин в крови	Abbas et al., 2020
	C131G	5'-фланкирующая область	Голштинская (Китай)	- // -	Супероксид-дисмутаза в крови	Abbas et al., 2020
<i>GRIA4</i>	Bovine-HD1500000472 (rs137014986)*	3'-фланкирующая область	Герефордская (Сибирь), казахская белоголовая	Измерение тимпанальной температуры в течение пяти наиболее холодных (до -32 °C) дней, генотипирование на биочипе GGP HD150K, полногеномный анализ ассоциаций на 183 животных	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2019
	Chr15:2,312,905 (rs207668622) (C/A)	Инtron	Герефордская (Сибирь), казахская белоголовая	Измерение тимпанальной температуры в течение пяти наиболее холодных (до -32 °C) дней, полногеномное секвенирование двух групп по 6 животных с контрастными фенотипами	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021
<i>DDX23</i>	Chr5:31,112,894 (rs108955444) (C/T)	Экзон (синонимичная замена)	- // -	- // -	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021
<i>MAATS1</i>	Chr1:65,062,344 (rs43234266) (T/C)	Экзон (синонимичная замена)	- // -	- // -	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021
<i>COX17</i>	Chr1:65,031,883 (rs208045948) (C/T)	Экзон (несинонимичная замена)	- // -	- // -	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021
<i>THBS1</i>	Chr10:35,315,375 (rs43707861) (A/G)	Экзон (несинонимичная замена)	- // -	- // -	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021
	Chr10:35,320,988 (rs17870352) (A/G)	Экзон (несинонимичная замена)	- // -	- // -	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021

Окончание таблицы

<i>CCL5</i>	Chr19:14,825,116 (rs208398974) (C/T)	Экзон (синонимичная замена)	- // -	- // -	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021
<i>UPK1B</i>	Chr1:64,592,185 (rs43652277) (A/G)	Экзон (неси- нонимичная замена)	- // -	- // -	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021
<i>PLA1A</i>	Chr1:64,966,636 (rs43233262) (C/A)	Интрон	- // -	- // -	Площадь под кри- вой температуры тела	Igoshin et al., 2021
<i>NR1I2</i>	Chr1:65,236,459 (rs43235975) (T/C)	Экзон (синонимичная замена)	- // -	- // -	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021
<i>ATF1</i>	Chr5:29,271,337 (rs210280224) (A/G)	3'- фланкирую- щая область	- // -	- // -	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021
<i>PRKAG1</i>	Chr5:30,981,551 (rs29002398) (T/C)	3'-UTR	- // -	- // -	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021
<i>IFNGR1</i>	Chr9:76,093,074 (rs41569368) (T/G)	Экзон (синонимичная замена)	- // -	- // -	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021
<i>PPT1</i>	Chr3:106,629,521 (rs42791314) (T/C)	Экзон (неси- нонимичная замена)	- // -	- // -	Площадь под кривой температуры тела	Igoshin et al., 2021
<i>NRAP</i>	Chr26:34,131,393 (G>T) (p.His100Glu)	Экзон (неси- нонимичная замена)	Якутская	Полногеномное секве- нирование 20 особей якутской и 20 особей холмогорской пород, объединение результатов с данными из проекта «1000 геномов быков», поиск следов отбора, методы сравнительной геномики	Врожденная устойчивость к холоду	Buggiotti et al., 2021
<i>CD36</i>	c.638 A>G, p.Lys 213Arg	Экзон (неси- нонимичная замена)	Янбиан	Полногеномное секвенирование 9 животных породы янбиан, поиск следов отбора и сравнение с данными секвенирования африканской породы ндама	Врожденная устойчивость к холоду	Shen et al., 2020
<i>FGF5</i>	c.191 C>T, p.Ser64Phe	Экзон (неси- нонимичная замена)	Янбиан	- // -	Врожденная устойчивость к холоду	Shen et al., 2020
<i>PRDM16</i>	c.2336 T>C, p.Leu779Pro	Экзон (неси- нонимичная замена)	Местные животные из Китая	Полногеномное секве- нирование 28 животных их холодных и теплых районов, поиск следов отбора, трансфекция культуры клеток, ПЦР в реальном времени, Вестерн-блот	Врожденная устойчивость к холоду	Yan et al., 2022

Примечание. Символ - // - указывает на то, что содержание ячеек идентично вышестоящей.

* Данный SNP также находится вблизи гена *MSANTD4*.

геномах сибирских герефордов и изучили различия в частоте их аллелей между двумя группами животных, имевших контрастные фенотипы поддержания температуры тела на морозе, которые выявлены в предыдущем эксперименте (Igozhin et al., 2019).

Процедура ранжирования SNP привела к идентификации 17 391 варианта с наивысшей суммой рангов, из которых 635 были синонимичными, 258 – несинонимичными, а 91 – локализован в районах регуляции сплайсинга. В результате анализа поисковой системой Google и поиска в базе данных PubMed информации о высокоранговых генах-кандидатах (поиск по названию гена и ключевым запросам *body temperature, cold temperature, cold adaptation, thermoregulation, thermogenesis, hair follicle* в сочетании с названием вида *cattle, sheep, goats, pigs, horses*) выявлено 30 генов, содержащих хотя бы один кандидатный SNP. Из них для 13 генов представлены данные об их вкладе в температурную адаптацию у домашних и диких видов крупного рогатого скота (см. таблицу).

Среди SNP с наиболее высоким рейтингом мы идентифицировали SNP rs207668622 в четвертом интроне гена *GRIA4*. Этот ген определен в качестве основного кандидата в нашем предыдущем исследовании на более многочисленной выборке сибирских герефордов с использованием полногеномного генотипирования (Igozhin et al., 2019). Самый высокий рейтинг в нашем исследовании имел синонимичный вариант в гене *DDX23*. Экспрессия гена *DDX23* в мононуклеарных клетках периферической крови у адаптированной к тропикам породы КРС сахивал (*Sahiwal*) была значительно выше, чем у адаптированной к высокогорью породы ладакхи (*Ladakhi*) (Verma et al., 2018). Кроме того, ген *DDX23* является геном адаптации к холоду у обыкновенного карпа (*Cyprinus carpio* L.), поскольку его экспрессия индуцируется при холодном стрессе (Long et al., 2020). Гены *MAATS1, COX17, UPK1B* и *NR1I2* находились под давлением отбора при адаптации к тропическому климату у предков современного креольского скота, завезенных в Америку с Пиренейского полуострова (Pitt et al., 2018). Кроме того, в геноме антарктической рыбы – шиповатой белокрылки (*Chionodraco hamatus*) – обнаружено от трех до восьми копий гена *COX17*, вовлеченного в функционирование митохондрий (Corpe et al., 2013). Другой ген-кандидат – *THBS1*, в котором нами выявлено два высокоранговых несинонимичных SNP. Показано, что этот ген участвует в адаптации КРС как к холодному (Pokharel et al., 2019), так и жаркому (Bhardwaj et al., 2021) климату, а также участвует в адаптации к холоду у свиней (Lin et al., 2017). Экспрессия гена *THBS1* в печени яков Тибетского нагорья падает в холодное время года (Zheng et al., 2022). Конвергентные замены аминокислот в этом гене у ряда морских млекопитающих, вероятно, связаны с его вкладом в формирование «чудесной сети» кровеносных сосудов (*retia mirabilia*), которая эффективно ограничивает потерю тепла в водную среду за счет взаимного теплообмена венозной и артериальной крови (Yuan et al., 2021). Экспрессия белка THBS1 повышалась при холодном стрессе в культуре клеток миоцитов мыши, по-видимому, в связи с его участием в васкуляризации скелетных мышц (Lemieux et al., 2022).

Экспрессия гена хемокина *CCL5* в крови якутского скота была выше по сравнению с его экспрессией у животных голштинской и северной финской пород (Pokharel et al., 2019). Этот же хемокин вызывал лихорадку при введении в гипоталамус крысам (Tavares, Miñano, 2000). P.H. Freitas и коллеги (2021) идентифицировали *NR1I2* в качестве гена-кандидата температурной толерантности при анализе данных полногеномного генотипирования восьми местных китайских пород КРС и датунских яков. Экспрессия гена *ATF1* достоверно повышалась при тепловом стрессе (12 ч при +37 °C) в крови бычков-голштинов (Srikanth et al., 2017). Белок ATF1, взаимодействуя с энхансером гена митохондриального белка *UCP1*, может регулировать несократительный термогенез в бурой жировой ткани у млекопитающих (Rim, Kozak, 2002). Экспрессия гена *PRKAG1* увеличивалась в эпителии рубца голштинских коров при тепловом стрессе (4 дня при +28 °C) (Eslamizad et al., 2020). Экспрессия гена рецептора интерферона *IFNGR1* у КРС голштинской породы превосходила его экспрессию в крови КРС якутской и северной финской пород (Pokharel et al., 2019). После теплового шока (3 ч при +44 °C) экспрессия гена *PPT1* достоверно повышалась в культуре кожных фибробластов от КРС породы тхарпаркар (*Tharparkar*) (Singh et al., 2020). Мыши с нокаутом по гену *PPT1* неспособны поддерживать температуру тела при воздействии холода, вероятно, из-за нарушения липолиза в бурой жировой ткани (Khaibullina et al., 2012).

Якутская и холмогорская породы. Существует несколько северных пород КРС, которые представляют особый интерес для исследования генетических механизмов адаптации к холоду. Например, якутская и холмогорская породы, которые выведены в условиях сурового климата России и хорошо адаптированы к нему. Холмогорский скот сформировался в европейской части России около 300 лет назад из местных тауриновых пород, которые в XVIII веке были скрещены с завезенным голландским скотом (Feliuss et al., 2014). Якутский скот, вероятно, сформировался в районе озера Байкал в Сибири и мигрировал вместе с предками якутов в регион современной Якутии около 800 лет назад (Crate, 2006). В настоящее время эти породы являются самыми северными породами КРС в мире, которые разводят на расстоянии до 200 км за полярным кругом, где они подвергаются воздействию долгих зим и низких температур, которые могут опускаться до –70 °C.

Нами проведено полногеномное секвенирование 20 особей якутской и 20 особей холмогорской пород методом коротких прочтений Illumina (Buggiotti et al., 2021). Далее осуществлено выравнивание всех полученных геномов против референсного генома КРС, определение нуклеотидных замен, объединение данных с данными по секвенированию близких пород из проекта «1000 геномов быков», выявление следов отбора у якутской и холмогорской пород на нуклеотидном уровне.

Поиск признаков отбора показал несколько общих генных путей, связанных с адаптацией к суровому климату у обеих пород, но затронутые отбором гены этих путей были разными. Однако у всех особей якутского скота выявлена мутация His100Glu в высоко консервативном гене *NRAP*, которая отсутствовала у других пород КРС (см. таблицу). Так,

мутация His100Glu у якутской породы представляет собой уникальный пример недавнего конвергентного изменения аминокислотного остатка, также встречающегося по крайней мере у 16 видов зимующих или адаптированных к холоду млекопитающих (летучие мыши, мышинный лемур, капский златокрот, тупайя, морж, морской лев, тюлени и т. д.) из шести различных филогенетических отрядов. Это свидетельствует о конвергентном эволюционном событии вдоль филогенетического дерева млекопитающих и быстром распространении этой мутации в одной изолированной популяции КРС, подверженной суровому климату. Тем самым ген *NRAP* становится одним из основных кандидатов, которые влияют на адаптацию якутского скота к экстремально холодным условиям обитания.

По результатам исследований на человеке и мышах определен вероятный механизм вклада *NRAP* в адаптацию к холодному климату. У мышей экспрессия *NRAP* снижается при дилатационной кардиомиопатии (Ehler et al., 2001). Среди пациентов с дилатационной кардиомиопатией чаще встречаются гомозиготы по мутациям в гене *NRAP* (Truszkowska et al., 2017). При дилатационной кардиомиопатии насосная способность левого желудочка сердца увеличивается, что вызывает проблемы откачки крови из сердца (Schultheiss et al., 2019). По-видимому, мутация *NRAP* у якутского скота может привести к более эффективной перекачке крови в зимний период, тем самым способствуя экономии энергии, как у видов, которые либо снижают скорость обмена веществ в зимний период, либо впадают в оцепенение или спячку.

Местные китайские породы. Порода КРС янбиан (Yanbian) является тауриновой, разводится в северо-восточном Китае и в отличие от большинства китайских местных пород не имеет общих предков с индицинным скотом (Xin et al., 2014). Местообитание породы янбиан характеризуется длинной (до полугода) морозной (температура опускается до -37°C) зимой и коротким летом. Холодовая устойчивость породы янбиан исследована с помощью полногеномного секвенирования девяти особей этой породы и сравнения с африканским тропическим скотом ндама (*N'Dama*) в качестве контрольной группы. Сравнительный анализ показал наличие у животных обеих пород следов отбора в районе SNP в гене *CD36* (см. таблицу) (Shen et al., 2020). Известно, что белок *CD36* играет важную роль в мембранном транспорте длинноцепочечных жирных кислот в сердце, скелетных мышцах и жировой ткани (Glatz et al., 2010). Экспрессия *CD36* увеличивается при воздействии холода, что усиливает поглощение бурой жировой тканью богатого триглицеридами липопротеина и альбумина, связанного с жирными кислотами (Bartelt et al., 2011). У голодающих мышей, нокаутных по гену *CD36*, вскоре после воздействия холода температура тела резко снижалась, причем эта гипотермия сопровождалась заметным снижением как уровня глюкозы в крови, так и запасов триацилглицеринов в бурой жировой ткани и гликогена в скелетной мускулатуре (Putri et al., 2015). Известно, что у корейского скота экспрессия гена *CD36* положительно коррелирует с содержанием внутримышечного жира (мраморностью) (Jeong et al., 2012). Кроме того, экспрессия *CD36* положительно коррелирует с ожирением у молочных коров (Prodanović et al., 2016). По-видимому, именно обширные за-

пасы жира способствуют резистентности к холоду у животных янбиан. Порода янбиан характеризуется длинным и густым волосным покровом, который помогает ей адаптироваться к зимним температурам. Достоверный сигнал отбора выявлен у этой породы в районе SNP в гене *FGF5*, который регулирует рост волосного фолликула и длину волоса у многих видов млекопитающих (Li G. et al., 2019).

Полногеномное секвенирование 28 животных местных пород из холодных (среднегодовая температура $2-6^{\circ}\text{C}$) и теплых (среднегодовая температура $20-25^{\circ}\text{C}$) районов Китая позволило выявить несинонимичный SNP в гене *PRDM16* (с.2336 T>C, р.L779P) с наивысшим значением *FST* среди генов, связанных с термогенезом (Yan et al., 2022). При трансфекции мутантного варианта этого полиморфизма в клеточную линию преадипоцитов отмечено подавление экспрессии ряда генов адипогенеза, что свидетельствует о его функциональном значении. Ранее показано, что белок *PRDM16* повышает несократительный термогенез, стимулируя превращение белой жировой ткани в бурую (Seale et al., 2007).

Заключение

В результате анализа литературы нами найдены 25 SNP в 18 генах-кандидатах, достоверно ассоциированных с устойчивостью к холоду у шести пород КРС молочного, мясного и мясо-молочного направления селекции. Эти молекулярные маркеры могут быть использованы при разработке планов селекционно-племенной работы для отбора КРС, лучше адаптированного к экстремальным климатическим условиям России и других стран. Поскольку холодовой стресс является критической проблемой в отечественном животноводстве, главным образом из-за вредного воздействия на потребление корма, надой, скорость роста и репродуктивную эффективность, информация об этих молекулярных маркерах может быть использована для маркер-ориентированной селекции. Другим перспективным подходом к ускорению генетического прироста при селекции на устойчивость к холоду служит геномная селекция, при которой молодые быки и телки могут быть отобраны на основе их геномной оценки племенной ценности (GEBV) по этому признаку, как и в случае устойчивости к жаре (Garner et al., 2016). Например, точность GEBV устойчивости к жаре с использованием референсных популяций голштинской и джерсийской пород КРС, генотипированных по 632 003 SNP, составляла для разных хозяйственно важных признаков 0.39–0.57 и 0.44–0.61 соответственно (Nguyen et al., 2016). Однако основная проблема при оценке GEBV заключается в ограниченном размере референсной популяции (Zhou et al., 2013). Другой подход, который становится все более популярным для повышения устойчивости скота к жаре, заключается в выявлении причинных мутаций, ответственных за генетическую изменчивость термотолерантности, и переносе конкретных аллелей, которые придают термотолерантность, в геномы пород, не адаптированных к жаркому климату, с помощью геномного редактирования. Примером мутации, дающей способность снижать температуру тела у КРС, служит мутация в гене рецептора пролактина (*PRLR*), приводящая к экспрессии усеченного варианта рецептора

и развитию у животных фенотипа с короткой гладкой шерстью. Недавно эта мутация перенесена путем редактирования генома животным абердин-ангусской породы¹. Таким образом, включение информации о молекулярных маркерах КРС в селекционные программы будет способствовать созданию новых устойчивых к холоду пород КРС и повышению эффективности традиционных методов селекции.

Список литературы / References

- Гамарник Н.Г., Шевелёва О.М., Дуров А.С. Герефордский скот сибирской селекции. Новосибирск: ГНУ СибНИИЖ, 2012. [Gamarnik N.G., Shevelova O.M., Durov A.S. Hereford Cattle of Siberian Selection. Novosibirsk: GNU SibNIIZh Publ., 2012. (in Russian)]
- Лукин Ю.Ф. Российская Арктика в изменяющемся мире. Архангельск: ИПЦ САФУ, 2013. [Lukin Yu.F. The Russian Arctic in a Changing World. Arkhangelsk: IPC SAFU Publ., 2013. (in Russian)]
- 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. [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)]
- Юдин Н.С., Юрченко А.А., Ларкин Д.М. Следы отбора и гены-кандидаты адаптации к экстремальным факторам среды в геномах турано-монгольских пород крупного рогатого скота. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2021;25(2):190-201. DOI 10.18699/VJ21.023. [Yudin N.S., Yurchenko A.A., Larkin D.M. Signatures of selection and candidate genes for adaptation to extreme environmental factors in the genomes of Turano-Mongolian cattle breeds. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2021; 25(2):190-201. DOI 10.18699/VJ21.023. (in Russian)]
- Abbas Z., Hu L., Fang H., Sammad A., Kang L., Brito L.F., Xu Q., Wang Y. Association analysis of polymorphisms in the 5' flanking region of the *HSP70* gene with blood biochemical parameters of lactating Holstein cows under heat and cold stress. *Animals (Basel)*. 2020;10(11):2016. DOI 10.3390/ani10112016.
- Angrecka S., Herbut P. Conditions for cold stress development in dairy cattle kept in free stall barn during severe frosts. *Czech J. Anim. Sci.* 2015;60(2):81-87. DOI 10.17221/7978-CJAS.
- Azzam S.M., Kinder J.E., Nielsen M.K., Werth L.A., Gregory K.E., Cundiff L.V., Koch R.M. Environmental effects on neonatal mortality of beef calves. *J. Anim. Sci.* 1993;71(2):282-290. DOI 10.2527/1993.712282x.
- Baker A.M., Fu Q., Hayward W., Lindsay S.M., Fletcher T.M. The Myb/SANT domain of the telomere-binding protein TRF2 alters chromatin structure. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(15):5019-5031. DOI 10.1093/nar/gkp515.
- Bartelt A., Bruns O.T., Reimer R., Hohenberg H., Ittrich H., Peldschus K., Kaul M.G., Tromsdorf U.I., Weller H., Waurisch C., Eychemüller A., Gordts P.L., Rinninger F., Bruegelmann K., Freund B., Nielsen P., Merkel M., Heeren J. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat. Med.* 2011;17(2):200-205. DOI 10.1038/nm.2297.
- Beuzen N.D., Stear M.J., Chang K.C. Molecular markers and their use in animal breeding. *Vet. J.* 2000;160(1):42-52. DOI 10.1053/tvj.2000.0468.
- Bhardwaj S., Singh S., Ganguly I., Bhatia A.K., Bharti V.K., Dixit S.P. Genome-wide diversity analysis for signatures of selection of *Bos indicus* adaptability under extreme agro-climatic conditions of temperate and tropical ecosystems. *Anim. Gene*. 2021;20:200115. DOI 10.1016/j.angen.2021.200115.
- Broucek J., Letkovicová M., Kovalcuj K. Estimation of cold stress effect on dairy cows. *Int. J. Biometeorol.* 1991;35(1):29-32. DOI 10.1007/BF01040960.
- ¹ Bellini J. This Gene-Edited Calf Could Transform Brazil's Beef Industry. 2018. Доступно: <https://www.wsj.com/video/series/moving-upstream/this-gene-edited-calf-could-transform-brazil-beef-industry/D2D93B49-8251-405F-B35-1E5C33FA08AF>
- Buggiotti L., Yurchenko A.A., Yudin N.S., Vander Jagt C.J., Vorobieva N.V., Kusliy M.A., Vasiliev S.K., Rodionov A.N., Boronetskaya O.I., Zinovieva N.A., Graphodatsky A.S., Daetwyler H.D., Larkin D.M. Demographic history, adaptation, and NRAP convergent evolution at amino acid residue 100 in the world northernmost cattle from Siberia. *Mol. Biol. Evol.* 2021;38(8):3093-3110. DOI 10.1093/molbev/msab078.
- Cheng P. Livestock Breeds of China: Animal Production and Health. Paper 46 (E, F, S). Rome: FAO, 1984.
- Cheruiyot E.K., Haile-Mariam M., Cocks B.G., MacLeod I.M., Xiang R., Pryce J.E. New loci and neuronal pathways for resilience to heat stress in cattle. *Sci. Rep.* 2021;11(1):16619. DOI 10.1038/s41598-021-95816-8.
- Coppe A., Agostini C., Marino I.A., Zane L., Bargelloni L., Bortoluzzi S., Patarnello T. Genome evolution in the cold: Antarctic icefish muscle transcriptome reveals selective duplications increasing mitochondrial function. *Genome Biol. Evol.* 2013;5(1):45-60. DOI 10.1093/gbe/evs108.
- Crate S.A. Cows, Kin, and Globalization: An Ethnography of Sustainability. Lanham (MD): Alta Mira Press, 2006.
- Ehler E., Horowitz R., Zuppinger C., Price R.L., Perriard E., Leu M., Caroni P., Sussman M., Eppenberger H.M., Perriard J.C. Alterations at the intercalated disk associated with the absence of muscle LIM protein. *J. Cell Biol.* 2001;153(4):763-772. DOI 10.1083/jcb.153.4.763.
- Eslamizad M., Albrecht D., Kuhla B. The effect of chronic, mild heat stress on metabolic changes of nutrition and adaptations in rumen papillae of lactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2020;103(9):8601-8614. DOI 10.3168/jds.2020-18417.
- Felius M., Beerling M.-L., Buchanan D.S., Theunissen B., Koolmees P.A., Lenstra J.A. On the history of cattle genetic resources. *Diversity*. 2014; 6(4):705-750. DOI 10.3390/d6040705.
- Freitas P.H.F., Wang Y., Yan P., Oliveira H.R., Schenkel F.S., Zhang Y., Xu Q., Brito L.F. Genetic diversity and signatures of selection for thermal stress in cattle and other two *Bos* species adapted to divergent climatic conditions. *Front. Genet.* 2021;12:604823. DOI 10.3389/fgene.2021.604823.
- Garner J.B., Douglas M.L., Williams S.R., Wales W.J., Marett L.C., Nguyen T.T., Reich C.M., Hayes B.J. Genomic selection improves heat tolerance in dairy cattle. *Sci. Rep.* 2016;6:34114. DOI 10.1038/srep34114.
- Glatz J.F., Luiken J.J., Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. *Physiol. Rev.* 2010;90(1):367-417. DOI 10.1152/physrev.00003.2009.
- Hariyono D.N.H., Prihandini P.W. Association of selected gene polymorphisms with thermotolerance traits in cattle – A review. *Anim. Biosci.* 2022;35(11):1635-1648. DOI 10.5713/ab.22.0055.
- 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.
- Hu L., Ma Y., Liu L., Kang L., Brito L.F., Wang D., Wu H., Liu A., Wang Y., Xu Q. Detection of functional polymorphisms in the *hsp70* gene and association with cold stress response in Inner-Mongolia Sanhe cattle. *Cell Stress Chaperones*. 2019;24(2):409-418. DOI 10.1007/s12192-019-00973-5.
- Igoshin A.V., Yurchenko A.A., Belonogova N.M., Petrovsky D.V., Aitnazarov R.B., Soloshenko V.A., Yudin N.S., Larkin D.M. Genome-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 Genet.* 2019;20(Suppl. 1):26. DOI 10.1186/s12863-019-0725-0.
- Igoshin A., Yudin N., Aitnazarov R., Yurchenko A.A., Larkin D.M. Whole-genome resequencing points to candidate DNA loci affecting body temperature under cold stress in Siberian cattle populations. *Life (Basel)*. 2021;11(9):959. DOI 10.3390/life11090959.
- Jeong J., Kwon E.G., Im S.K., Seo K.S., Baik M. Expression of fat deposition and fat removal genes is associated with intramuscular fat content in longissimus dorsi muscle of Korean cattle steers. *J. Anim. Sci.* 2012;90(6):2044-2053. DOI 10.2527/jas.2011-4753.
- Khaibullina A., Kenyon N., Guptill V., Quezado M.M., Wang L., Koziol D., Wesley R., Moya P.R., Zhang Z., Saha A., Mukherjee A.B., Quezado Z.M. In a model of Batten disease, palmitoyl protein thioesterase-1 deficiency is associated with brown adipose tissue and thermoregulation.

- lational abnormalities. *PLoS One*. 2012;7(11):e48733. DOI 10.1371/journal.pone.0048733.
- Lemieux P, Roudier E, Birot O. Angiostatic freeze or angiogenic move? Acute cold stress prevents angiokine secretion from murine myotubes but primes primary endothelial cells for greater migratory capacity. *Front. Physiol.* 2022;13:975652. DOI 10.3389/fphys.2022.975652.
- Li W, Liu R, Ma Y, Li J.L., Wu H.J., Liu A.R., Yu Y., Xu Q., Wang Y.C. Effects of severe cold stress on blood biochemical parameters and related gene expression in Sanhe cattle. *Acta Vet. Zootech. Sinica*. 2015;46(8):1463-1470. DOI 10.11843/j.issn.0366-6964.2015.08.024.
- Li G., Zhou S., Li C., Cai B., Yu H., Ma B., Huang Y., Ding Y., Liu Y., Ding Q., He C., Zhou J., Wang Y., Zhou G., Li Y., Yan Y., Hua J., Petersen B., Jiang Y., Sonstegard T., Huang X., Chen Y., Wang X. Base pair editing in goat: nonsense codon introgression into FGF5 results in longer hair. *FEBS J*. 2019;286(23):4675-4692. DOI 10.1111/febs.14983.
- Lin J., Cao C., Tao C., Ye R., Dong M., Zheng Q., Wang C., Jiang X., Qin G., Yan C., Li K., Speakman J.R., Wang Y., Jin W., Zhao J. Cold adaptation in pigs depends on UCP3 in beige adipocytes. *J. Mol. Cell Biol.* 2017; 9(5):364-375. DOI 10.1093/jmcb/mjx018.
- Long Y., Li X., Li F., Ge G., Liu R., Song G., Li Q., Qiao Z., Cui Z. Transcriptional programs underlying cold acclimation of common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Front. Genet.* 2020;11:556418. DOI 10.3389/fgene.2020.556418.
- Manalu W., Johnson H.D., Li R.Z., Becker B.A., Collier R.J. Assessment of thermal status of somatotropin-injected lactating Holstein cows maintained under controlled-laboratory thermoneutral, hot and cold environments. *J. Nutr.* 1991;121(12):2006-2019. DOI 10.1093/jn/121.12.2006.
- Mohanarao G.J., Mukherjee A., Banerjee D., Gohain M., Dass G., Brahma B., Datta T.K., Upadhyay R.C., De S. *HSP70* family genes and *HSP27* expression in response to heat and cold stress *in vitro* in peripheral blood mononuclear cells of goat (*Capra hircus*). *Small Rumin. Res.* 2014;116(2-3):94-99. DOI 10.1016/j.smallrumres.2013.10.014.
- Morrison S.F., Nakamura K. Central mechanisms for thermoregulation. *Annu. Rev. Physiol.* 2019;81:285-308. DOI 10.1146/annurev-physiol-020518-114546.
- Newton R., Wernisch L. Investigating inter-chromosomal regulatory relationships through a comprehensive meta-analysis of matched copy number and transcriptomics data sets. *BMC Genomics*. 2015; 16:967. DOI 10.1186/s12864-015-2100-5.
- Nguyen T.T.T., Bowman P.J., Haile-Mariam M., Pryce J.E., Hayes B.J. Genomic selection for tolerance to heat stress in Australian dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 2016;99(4):2849-2862. DOI 10.3168/jds.2015-9685.
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 29;372:n71. DOI 10.1136/bmj.n71.
- Pitt D., Bruford M.W., Barbato M., Orozco-terWengel P., Martínez R., Sevane N. Demography and rapid local adaptation shape Creole cattle genome diversity in the tropics. *Evol. Appl.* 2018;12(1):105-122. DOI 10.1111/eva.12641.
- Platt S.R. The role of glutamate in central nervous system health and disease – a review. *Vet. J.* 2007;173(2):278-286. DOI 10.1016/j.tvjl.2005.11.007.
- Pokharel K., Weldenegodguad 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.
- Prodanović R., Korićanac G., Vujanac I., Djordjević A., Pantelić M., Romić S., Stanimirović Z., Kirovski D. Obesity-driven prepartal hepatic lipid accumulation in dairy cows is associated with increased CD36 and SREBP-1 expression. *Res. Vet. Sci.* 2016;107:16-19. DOI 10.1016/j.rvsc.2016.04.007.
- Putri M., Syamsunarno M.R., Iso T., Yamaguchi A., Hanaoka H., Sunaga H., Koitabashi N., Matsui H., Yamazaki C., Kameo S., Tsushima Y., Yokoyama T., Koyama H., Abumrad N.A., Kurabayashi M. CD36 is indispensable for thermogenesis under conditions of fasting and cold stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015;457(4):520-525. DOI 10.1016/j.bbrc.2014.12.124.
- Rim J.S., Kozak L.P. Regulatory motifs for CREB-binding protein and Nfe2l2 transcription factors in the upstream enhancer of the mitochondrial uncoupling protein 1 gene. *J. Biol. Chem.* 2002;277(37): 34589-34600. DOI 10.1074/jbc.M108866200.
- Seale P., Kajimura S., Yang W., Chin S., Rohas L.M., Uldry M., Tavernier G., Langin D., Spiegelman B.M. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. *Cell Metab.* 2007;6(1):38-54. DOI 10.1016/j.cmet.2007.06.001.
- 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.
- Schultheiss H.P., Fairweather D., Caforio A.L.P., Escher F., Hershberger R.E., Lipshultz S.E., Liu P.P., Matsumori A., Mazzanti A., McMurray J., Priori S.G. Dilated cardiomyopathy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019; 5(1):32. DOI 10.1038/s41572-019-0084-1.
- Shen J., Hanif Q., Cao Y., Yu Y., Lei C., Zhang G., Zhao Y. Whole genome scan and selection signatures for climate adaption in Yanbian cattle. *Front. Genet.* 2020;11:94. DOI 10.3389/fgene.2020.00094.
- Singh A.K., Upadhyay R.C., Chandra G., Kumar S., Malakar D., Singh S.V., Singh M.K. Genome-wide expression analysis of the heat stress response in dermal fibroblasts of Tharparkar (zebu) and Karan-Fries (zebu × taurine) cattle. *Cell Stress Chaperones.* 2020;25(2):327-344. DOI 10.1007/s12192-020-01076-2.
- Srikanth K., Kwon A., Lee E., Chung H. Characterization of genes and pathways that respond to heat stress in Holstein calves through transcriptome analysis. *Cell Stress Chaperones.* 2017;22(1):29-42. DOI 10.1007/s12192-016-0739-8.
- Tansey E.A., Johnson C.D. Recent advances in thermoregulation. *Adv. Physiol. Educ.* 2015;39(3):139-148. DOI 10.1152/advan.00126.2014.
- Tavares E., Miñano F.J. RANTES: a new prostaglandin dependent endogenous pyrogen in the rat. *Neuropharmacology.* 2000;39(12):2505-2513. DOI 10.1016/S0028-3908(00)00073-3.
- Truszkowska G.T., Bilińska Z.T., Muchowicz A., Pollak A., Biernacka A., Kozar-Kamińska K., Stawiński P., Gasperowicz P., Kosińska J., Zieliński T., Płoski R. Homozygous truncating mutation in *NRAP* gene identified by whole exome sequencing in a patient with dilated cardiomyopathy. *Sci. Rep.* 2017;7(1):3362. DOI 10.1038/s41598-017-03189-8.
- van den Pol A.N., Hermans-Borgmeyer I., Hofer M., Ghosh P., Heineemann S. Ionotropic glutamate-receptor gene expression in hypothalamus: localization of AMPA, kainate, and NMDA receptor RNA with *in situ* hybridization. *J. Comp. Neurol.* 1994;343(3):428-444. DOI 10.1002/cne.903430307.
- Verma P., Sharma A., Sodhi M., Thakur K., Kataria R.S., Niranjan S.K., Bharti V.K., Kumar P., Giri A., Kalia S., Mukesh M. Transcriptome analysis of circulating PBMCs to understand mechanism of high altitude adaptation in native cattle of Ladakh Region. *Sci. Rep.* 2018;8(1):7681. DOI 10.1038/s41598-018-25736-7.
- Xiang R., Berg I.V.D., MacLeod I.M., Hayes B.J., Prowse-Wilkins C.P., Wang M., Bolormaa S., Liu Z., Rochfort S.J., Reich C.M., Mason B.A., Vander Jagt C.J., Daetwyler H.D., Lund M.S., Chamberlain A.J., Goddard M.E. Quantifying the contribution of sequence variants with regulatory and evolutionary significance to 34 bovine complex traits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116(39):19398-19408. DOI 10.1073/pnas.1904159116.
- Xin Y.P., Zan L.S., Liu Y.F., Tian W.Q., Wang H.B., Cheng G., Li A.N., Yang W.C. Genetic diversity of Y-short tandem repeats in Chinese native cattle breeds. *Genet. Mol. Res.* 2014;13(4):9578-9587. DOI 10.4238/2014.November.14.1.
- Xu Q., Wang Y.C., Liu R., Brito L.F., Kang L., Yu Y., Wang D.S., Wu H.J., Liu A. Differential gene expression in the peripheral blood of Chinese Sanhe cattle exposed to severe cold stress. *Genet. Mol. Res.* 2017;16(2): 1-13. DOI 10.4238/gmr16029593.
- Yan C.L., Lin J., Huang Y.Y., Gao Q.S., Piao Z.Y., Yuan S.L., Chen L., Ren X., Ye R.C., Dong M., Zhang H.L., Zhou H.Q., Jiang X.X., Jin W.Z., Zhou X.M., Yan C.G. Population genomics reveals that natural variation in PRDM16 contributes to cold tolerance in domestic cattle. *Zool. Res.* 2022;43(2):275-284. DOI 10.24272/j.issn.2095-8137.2021.360.

- Yuan Y., Zhang Y., Zhang P., Liu C., Wang J., Gao H., Hoelzel A.R., Seim I., Lv M., Lin M., Dong L., Gao H., Yang Z., Caruso F., Lin W., da Fonseca R.R., Wang D., Wang X., Rasmussen M.H., Liu M., Zheng J., Zhao L., Campos P.F., Kang H., Iversen M., Song Y., Guo X., Guo J., Qin Y., Pan S., Xu Q., Meng L., Liu S., Lee S.M., Liu X., Xu X., Yang H., Fan G., Wang K., Li S. Comparative genomics provides insights into the aquatic adaptations of mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2021; 118(37):e2106080118. DOI 10.1073/pnas.2106080118.
- Yurchenko A., Yudin N., Aitnazarov R., Plyusnina A., Brukhin V., Soloshenko V., Lhasaranov B., Popov R., Paronyan I.A., Plemyashov K.V., Lar-kin 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.
- Zheng J., Du M., Zhang J., Liang Z., Ahmad A.A., Shen J., Salekdeh G.H., Ding X. Transcriptomic and metabolomic analyses reveal inhibition of hepatic adipogenesis and fat catabolism in yak for adaptation to forage shortage during cold season. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022;9: 759521. DOI 10.3389/fcell.2021.759521.
- Zhou L., Ding X., Zhang Q., Wang Y., Lund M.S., Su G. Consistency of linkage disequilibrium between Chinese and Nordic Holsteins and genomic prediction for Chinese Holsteins using a joint reference population. *Genet. Sel. Evol.* 2013;45(1):7. DOI 10.1186/1297-9686-45-7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 19.01.2023. После доработки 24.01.2023. Принята к публикации 25.01.2023.