

ЛАНДШАФТНАЯ ГЕНОМИКА

В.И. ГЛАЗКО, Т.Т. ГЛАЗКО

(Центр нанобиотехнологий РГАУ - МСХА имени КА. Тимирязева)

Рассматриваются результаты исследований нового направления — ландшафтной геномики. Показано, как на основании современных возможностей геномных и геномных технологий удается идентифицировать гены, вовлеченные в адаптации, пути миграции с.-х. видов животных, формирование пород и связь этих процессов с эколого-географическими особенностями их расселения.

Ключевые слова: геномика, геоинформационные системы (GIS), популяционная генетика, ландшафтная генетика, экологические факторы.

Геногеография — экологическая генетика — ландшафтная геномика.

Работы по выяснению влияния экологических факторов на формирование особенностей генетической структуры, в частности, с.-х. видов животных, берут свое начало от исследований А.С. Серебровского. Именно им было создано специальное направление в популяционной генетике — геногеография сельскохозяйственных видов. Первая попытка дать теоретическое обоснование эффективности использования генетических маркеров или сигналей в генетике, селекции и экологии сделана А.С. Серебровским в работе «Генетический анализ» [3, 4]. Им были разработаны основные понятия и методология исследований в области геногеографии. Свое развитие это направление в дальнейшем получило во множестве работ. Связь между эколого-географическими условиями воспроизводства популяций, действием факторов естественного отбора и пространственным распределением аллельных вариантов разных генов изучает экологи-

ческая генетика. У с.-х. видов животных оно достаточно подробно рассматривается в монографии Ю.О. Раушенбах «Экогенез домашних животных» [2].

В наших собственных исследованиях выполнен анализ действия биотических и абиотических факторов экологического стресса на генетическую структуру, оцениваемую по разным типам молекулярно-генетических маркеров, внутривидовых групп разных пород крупного рогатого скота [1]. Рассматривались следующие варианты действия экологических факторов. У породы красная степная в анализ включены два варианта: первый — группы животных, отличающиеся по устойчивости к действию фактора биотического стресса (инфицированные вирусом бычьего лейкоза и свободные от него) в хозяйстве Херсонской обл., относительно «чистом» в отношении техногенного загрязнения; второй — хозяйства Кировограда и Донецка, для которых характерно повышенное химическое загрязнение (абиотический фактор).

У породы пинцгау рассматривали три группы в связи с воспроизводством в равнинных, горных и высокогорных условиях (абиотический фактор). Серая украинская была представлена двумя группами — из Херсонской обл. (исходное местообитание) и животными, воспроизводящимися в новых условиях (Алтайский край, Сибирь — абиотический фактор). У голштинской породы действие абиотического фактора выясняли при сравнении генетической структуры двух групп, одна из которых воспроизводилась в хозяйстве относительно «чистой» зоны Херсонской обл., другая (экспериментальное стадо) — в экспериментальном хозяйстве «Новошепеличи», в зоне отчуждения Чернобыльской АЭС на фоне радионуклидного загрязнения около 200 Ки/км² (абиотический фактор). Для популяционно-генетических исследований использовали молекулярно-генетические маркеры: электрофоретические варианты белков, полиморфизм сайтов рестрикции, полиморфизм продуктов амплификации фрагментов ДНК, фланкированных инвертированными повторами микросателлитов. Установлено, что влияние факторов экологического стресса может приводить к существенной генетической дифференциации между группами животных, в некоторых случаях такая дифференциация оказывается больше, чем межпородные отличия. Выявлены два гена, продуктами которых являются рецептор витамина D и пуриннуклеозидфосфорилаза, полиморфизм которых во всех случаях участвовал в межгрупповой внутрипородной дифференциации в связи с действием факторов экологического стресса. Это позволяет предполагать наличие универсальных характеристик популяционно-генетического ответа исследованных пород крупного рогатого скота на влияние разных факторов экологического стресса [1].

Геномные сканирования — главный признак современной популяционной геномики. За несколько лет существенно расширился набор биологических систем, в которых выполнялись исследования геномного разнообразия в разных условиях сред обитания [21]. Логика такого геномного сканирования заключается в том, что аллели в нейтральных областях геномов будут свободно перемещаться от популяции к популяции через генный поток, в то время как по генетическим элементам — мишеням естественного отбора — будет наблюдаться существенное геномное расхождение в разных средах обитания. Геномное сканирование может варьировать от использования пары сотен маркеров до истинного геномного сканирования путем полного секвенирования геномов.

Огромные возможности генных и геномных методов в настоящее время позволяют идентифицировать гены, вовлеченные в адаптации, участвующие в формировании популяционно-генетических особенностей многочисленных биологических систем. Один из следующих ключевых шагов в эволюционной биологии будет определение, как географические ландшафты и экологические особенности влияют на распределение этого функционального адаптивного генетического потенциала [16].

В 2003 г. вышли три статьи, существенные для интеграции экологии, эволюции и популяционной генетики. Лукарт и соавторы [18] определили область популяционной геномики как «одновременное исследование многочисленных участков, или областей генома, в целях лучшего понимания роли эволюционных процессов, влияющих на изменения в геномах и популяциях». Федер и Мичелл-Олдс [11] обозначили синтетическую дисциплину экологическая и эволюционная функциональная геномика (Ecological and Evolutionary Functional Geno-

mics) или EEFG. Главная задача EEFG состоит в том, чтобы использовать все генетические и геномные инструменты для выявления тонких функциональных генетических изменений, вовлеченных в эволюцию адаптаций. Ландшафтная генетика родилась из сплава методов популяционной генетики и покрывающей экологические ландшафты карт географических информационных систем (G-IS) [19]. Ландшафтная генетика к настоящему времени прежде всего сосредоточилась на выяснении вопросов о том, как различные ландшафты влияют на генный поток нейтральных генетических вариантов, обычно с целью идентификации популяций, находящихся под угрозой исчезновения с целью их сохранения.

Генетическая дифференциация в результате давления среды обитания может приводить к расхождению и по нейтральным к нему маркерам, генетически сцепленным с генами-мишенями отбора, находящимися на расстоянии многих сантиморган. Например, недавнее исследование показало очень дальнее генетическое сцепление для генов количественных признаков (Quantities Trait Loci — QTLs), связанных с адаптацией у тли [26]. Однако имеется много случаев, в которых генетическая дифференциация распространяется на длине только нескольких тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.) вокруг гена мишени отбора и даже ограничивается единственным экзоном [25]. В конечном счете величину генетической дифференциации вдоль хромосомы определяет отношение коэффициента отбора к частотам рекомбинаций. В то же время ожидания генетической дифференциации будут отличаться в зависимости от того, является ли исследуемая область мишенью недавнего «очищающего» отбора [23] или результатом долгосрочного, установленного средой обитания, балансирующего отбора [6]. К сожалению, если

области выявленного молекулярного расхождения малы, любое геномное сканирование с меньше чем сотнями тысяч маркеров пропустит большинство важных участков, вовлеченных в адаптацию. С другой стороны, если область расхождения является большой, необходимо меньше маркеров. Но даже в этом случае определение причины отличий по любой геномной области и степени, в которой данный участок способствует адаптации, будет требовать дальнейших генетических исследований.

Источники ошибок в интерпретации данных ландшафтной геномики. Кроме трудностей в определении функционального значения мутаций, вовлеченных в адаптацию, при использовании только геномного сканирования есть некоторые основные проблемы самого геномного сканирования, которые часто игнорируются. Структура популяции — основная проблема. Когда популяционная структура сложна, как это часто бывает для оседлых организмов с дискретными популяциями, очень трудно выявить локусы, фиксация по которым находится выше общего усредненного блока фиксированных аллелей в разных популяциях. Далее, демографические истории популяций очень трудно определить. Отсутствие информации о событиях прохождения популяцией в прошлом, сокращений численности и данных об особенностях иерархической популяционной структуры может вносить существенные искажения в анализ геномных отличий между популяциями [10]. В результате таких оценок может сформироваться представление о высокой гетерогенности геномов и ложное представление о глубоких геномных дифференциациях. Таким образом, дефицит данных о демографической истории популяций, а не существенное влияние отбора может лежать в основе от 5 до 10% ошибок в утверждениях о выделенных геномных отличиях.

циях, найденных в результате геномных сканирований [21].

Наиболее успешные исследования по ландшафтной геномике и по EEEG сначала включают в себя идентификацию генов, вовлеченных в расхождение, связанное с популяционно-генетической адаптацией, а затем установление пространственного распределения функциональных аллельных вариантов через мультипопуляционные исследования. Самые большие из таких успехов достигнуты в исследованиях популяций рыбы колюшки [8, 5] и видов мелких мышевидных грызунов *Peromyscus* [24, 25]. В обоих исследованиях гены, вовлеченные в адаптацию к очень разным условиям среды обитания, были определены как гены-кандидаты контроля наблюдаемых отличий и клонированы. После геномной идентификации выполнялся популяционно-генетический анализ для определения географического распределения аллелей, вовлеченных в формирование экотип-специфических особенностей. Этот подход позволил исследователям отличать фенотипы, возникающие повторно на основании тех же аллелей, от параллельных фенотипов, которые появляются в результате новых мутаций.

Исследования в полевых условиях после геномной идентификации могут использоваться для подтверждения адаптивного значения определенных фенотипов. В случае колюшки такие исследования позволили оценить распределения аллелей (естественных мутантов) гена контроля чешуи еда и преимущественную частоту встречаемости некоторых из аллельных вариантов, что позволило исследователям выяснить, поддерживаются ли отдельные аллели в пресноводной среде обитания [5].

Подход, основанный на генах, определенно является более строгим, чем геномные сканирования с

точки зрения способности идентифицировать новые генные функции и понимать факторы, участвующие в географическом распределении адаптивной наследственной изменчивости. Однако клонирование генов остается дорогим и трудоемким узким местом в этом процессе. Далее, трудность тонкого картирования и клонирования адаптивных генов означает, что большая часть работы будет посвящена именно этому, в ущерб исследованиям дискретных фенотипических характеристик.

Объединение анализов QTL на основании взаимной пересадки альтернативных вариантов генов могут также быть эффективными при определении факторов, управляющих пространственным распределением адаптивных аллелей, путем оценок антагонистической плейотропии, для того, чтобы оценить их вклад в адаптацию к условиям окружающей среды. Недавно был выполнен анализ QTL по приспособленности экотипов к прибрежным и внутренним зонам обитания у растений [17]. Выделены три QTL по солевой устойчивости, ранее выявленные в лаборатории, отличающиеся по обеспечению повышенной приспособленности к высокому уровню засоления в прибрежных и внутренних материковых районах. Полученные результаты наглядно свидетельствуют о том, что разные локусы ответственны за адаптацию к одному и тому же экологическому фактору (в данном случае — к засолению) в разных условиях обитания. Далее, если адаптивные аллели действительно могут быть условно нейтральны в определенных средах обитания, тогда их распространение может обеспечиваться потоком генных обменов между популяциями из разных сред. Необходимо большее количество полевых исследований для того, чтобы определить, в какой степени в природных популяциях

отбор определяет пространственное распределение адаптивных аллелей.

Начиная с работы Манел и др. [19], имелось множество попыток совмещения многослойных карт GIS с популяционно-генетическими картами. Разработано много методов для оценки популяционной генетической структуры [13], и изучено, как на нее могут влиять особенности ландшафта, как правило, ориентированные на нейтральную генетическую изменчивость. Исследования распределений нейтральных генетических изменений может позволить определить закономерности и процессы влияния ландшафтной генетики на генный поток и как ландшафтная генетика способствует распределению адаптивных аллелей. Включение ландшафтной генетики могло бы иметь огромное значение для эволюционной биологии. Изучение генетики адаптаций обычно сосредотачивается на одиночных экологических факторах, поскольку рассматривается вдоль градиентов отдельных признаков, или через сравнение фенотипов в двух средах обитания (например, побережье против внутренних материковых областей). Естественные ландшафты много более гетерогенны. Кроме того, распределение адаптивных аллелей может находиться под влиянием многих экологических факторов.

Ландшафтная геномика — объединение геномного сканирования и геоинформационных технологий. Ландшафтная геномика — формирующаяся область, которая соединяет много типов данных, собранных из разных источников, метеорологической информации и геологических карт. Эти многомерные данные наслаиваются друг на друга, что позволяет проводить комплексные исследования. Генетические данные могут быть также включены как отдельный слой, который может использоваться для понимания механизмов распределения нейтральных генетических из-

менений и генных потоков [15]. Сравнения между географическими распределениями нейтральных аллелей и аллелей, предположительно вовлекаемых в локальную адаптацию, может использоваться для выявления факторов и направлений действия естественного отбора.

Джуст и др. [14] разработали методологию для использования GIS в целях сравнения географических и генетических данных для выявления связей распределения аллелей со специфическими экологическими факторами. В то время как такие разработки являются существенным шагом вперед, необходим всесторонний анализ и развитие методов учета пространственного распределения аллелей относительно распределения экологического разнообразия и барьеров к распространению генного потока. Большие надежды связываются с тем, что многомерная географическая информация, объединенная с популяционно-генетическими моделями, может обеспечить более обоснованные исследования естественного отбора на ландшафтном уровне. Далее, полевые исследования для «обоснования правдивости» гипотезы, так же как предварительное определение их условий очень важны для любых ландшафтных исследований и такие условия должны быть тщательно рассмотрены прежде, чем популяции отбираются для анализа.

Недавние исследования по популяционной генетике человека позволяют оценить, что можно обнаружить в результате ландшафтной эволюционной геномики. Кооп и др. [9] исследовали глобальные частоты аллелей в многочисленных популяциях по сотням тысячам мононуклеотидных полиморфизмов, чтобы выявить мишени отбора. В целом, очень немногие гены в геноме человека имели существенные отличия по частотам аллелей среди популяций. Это может свидетельствовать о том, что отбор

действует только на немногие локусы. Альтернативно локальный отбор может иметь более широкие эффекты, и адаптивные фенотипические изменения могут достигаться через небольшие изменения аллельных частот во многих локусах.

Примеры использования ландшафтной геномики в исследованиях с.-х. видов животных. В последние годы получен ряд данных с использованием методов ландшафтной геномики, позволивших получить новую информацию о путях расселения с.-х. видов животных и позволяющих исследовать связь между особенностями генетической структуры пород, внутривидовых групп и особенностями эколого-географических регионов их расселения. Так, выполнен сравнительный анализ географического распределения аллельных вариантов по 26 мононуклеотидным полиморфизмам (Single Nucleotide Polymorphisms — SNP), локализованным в структурных генах, у 16 пород коз Италии, Албании и Греции. В конечном итоге суммарно генотипировано и проанализировано 12896 генотипов у 496 особей [22]. Статистический анализ позволил выявить существенную корреляцию между генетическими дистанциями, рассчитанными на основании распределения аллельных вариантов и географическими расстояниями между исследованными группами животных разных пород. Кроме того, кластерный анализ показал, что породы по генетической структуре сгруппированы согласно географическому происхождению, за исключением греческой породы скопелос. Авторы приходят к выводу о том, что история географических перемещений животных играла основную роль в формировании современной генетической структуры пород. Так, отмечено движение на запад генных потоков животных по прибрежному маршруту в Италию через Грецию, что, возможно, привело к

формированию соответствующих генофондов исследованных пород коз вдоль Северного Средиземноморья.

Во времена быстрых глобальных и непредвиденных экологических изменений необходимо развитие жизнеспособной политики сохранения генетических ресурсов с.-х. видов животных, основанной на глобальном их анализе. Большинство местных пород адаптированы к особенностям среды обитания и локальным условиям производственной системы, однако они быстро исчезают. В то же время именно они представляют важный генофондный ресурс для решения возникающих новых селекционных задач и проблем адаптации к новым экологическим условиям. В этой связи на основании оценок полиморфизма и генотипов по 105 микросателлитным локусам выполнен сравнительный анализ генетических структур 16 пород крупного рогатого скота, покрывающих географический район от средиземноморского центра доместикации, от Анатолии, через балканский и альпийский регионы, на Северо-Запад Европы [20]. В анализ включены заводские, коммерческие породы, находящиеся под влиянием интенсивного искусственного отбора, и местные породы, воспроизводящиеся по традиционным схемам размножения. Обнаружено, что наибольшее генетическое разнообразие наблюдается у древних местных пород, связанных с подолянским отродьем серого степного скота в районах Анатолии, и породами балканских областей по сравнению с альпийскими и северо-западными европейскими породами. В традиционных породах сохраняется наибольшее количество редких аллельных вариантов, отражающие исходно их большую эффективную численность. Полученные данные свидетельствуют об особой важности сохранения местных, генетически гетерогенных пород, близких к исходным центрам доместикации

животных, с позиций необходимости разработки глобальной и долгосрочной стратегии сохранения генетических ресурсов животных не только для крупного рогатого скота, но также и для других с.-х. видов.

Известно, что в будущих десятилетиях условия для производства продовольствия, особенно для молочного животноводства, будут существенно меняться в случае прогнозируемых климатических изменений, в частности, повышения температуры. Особенно это актуально для молочного животноводства Австралии. В этом регионе достаточно давно известно, что племенная ценность животных, оцениваемая в т.ч. и по продуктивности потомков, в молочном скотоводстве может существенно меняться в зависимости от температурного режима их содержания. В целях поиска возможных генетических механизмов адаптации животных молочных пород к повышенным температурам в Австралии были выполнены геномные исследования в разных регионах, отличающихся по метеорологическим данным [12]. При потеплении кли-

мата предполагается, что в связи с дефицитом воды будут возрастать и энергетические затраты на получение молочной продукции. В целях поиска молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с устойчивостью к высоким температурам характеристик молочной продуктивности, выполнен анализ результатов геномного сканирования с использованием оценок генотипов по нескольким тысячам сайтов мононуклеотидного полиморфизма (SNP) и данных по устойчивости молочного производства к разным условиям окружающей среды. Были объединены данные по молочному производству, метеорологии и множественным генотипам у родителей и дочерей, дающих молоко в широком диапазоне производственных условий в Австралии (рис. 1). Диапазоны молочного производства в Австралии варьируют от полностью пастбищных систем до основанных только на откормочных площадках и от тропического до умеренного климата. В работе использовались три группы данных — записи о суточном удое в первую лактацию 62343 гол-

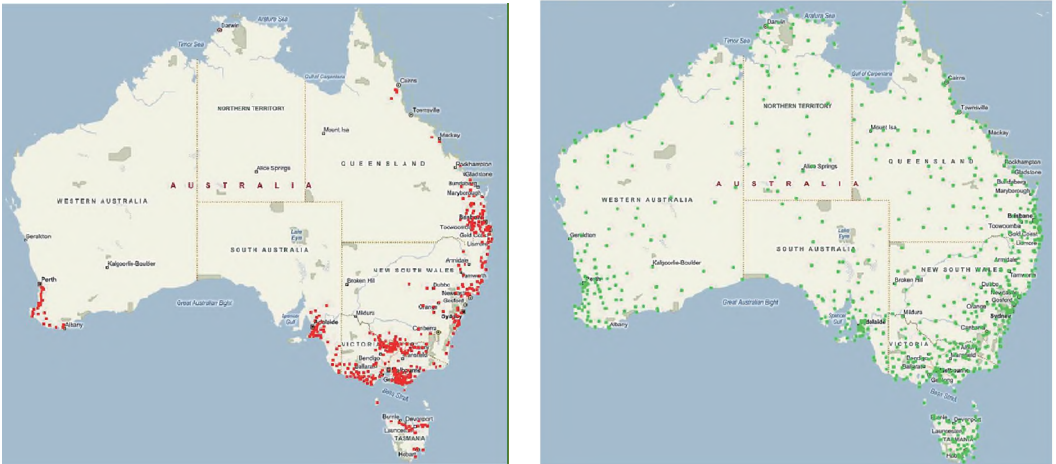


Рис. 1. Пространственное размещение в Австралии молочных ферм, в которых получали данные о молочной продуктивности коров (обозначены красными точками), и метеорологических станций (обозначены зелеными точками), в которых проводились замеры влажности и температуры [12]

штинофризских коров — потомков 798 быков, такие же записи о суточном удое 35293 коров джерсейской породы, дочерей 364 джерсейских быков, и база данных австралийского геоинформационного проекта (Квинслендское управление Министерства по вопросам охраны окружающей среды и ресурсов — (Queensland Department of Environment and Resource Management DataDrill), в котором объединены карты по температуре и влажности по всей Австралии. Эти данные позволили вычислить индекс температуры и влажности в дни доения коров и оценить для них влияние на продуктивность и потребление корма высокой температуры. В предыдущих работах этих же авторов [12] было показано, что по изменению частоты дыхания стрессирующие эффекты обнаруживаются у животных молочных пород, когда индекс температуры / влажности превышает 60 единиц. Далее авторы сравнили чувствительность дочерей конкретных быков по изменению удоя и потребления кормов в зависимости от индекса температуры / влажности. На следующем этапе 798 голштинофризских быков и 364 джерсейских быков были генотипированы с использованием ДНК-матриц (Illumina BovineSNP50 beadchip), включающих 56000 SNP. В конечную выборку, включенную в анализ, входили геномы 781 и 362 быков обоих пород, соответственно генотипированные по 39048 SNP. Был выполнен анализ ассоциаций между генетически сцепленными SNP и чувствительностью дочерей быков по молочной продуктивности к изменениям индекса влажности / температуры и выделены районы, фланкированные SNP, полиморфизм которых статистически достоверно ассоциирован с такой изменчивостью. Наиболее выраженная такая связь у обеих исследованных пород обнаруживалась в районах хромосом 9 и 29. Далее, с использованием

данных ГенБанка была выяснена локализация в этих районах структурных генов.

Один из таких маркеров, наиболее тесно связанный с чувствительностью молочной продуктивности к индексу влажности / температуры, был локализован на хромосоме 29 в районе расположения фактора роста фибробластов 4 (FGF 4). Этот ген участвует в регуляции контроля выхода в апоптоз клеток эпителия молочной железы в процессах ее развития и инволюции после прекращения лактации. Интересно, что у человека описана экспрессия этого же гена, кроме эпителия молочной железы, еще и в эпителии яйчек, в которых его транскрипция существенно увеличивается при повышении температуры и предполагается, что этот ген выполняет протекторную роль для половых клеток, защищая их от повреждающих эффектов гипертермии. Наиболее отчетливо ассоциированный ген-кандидат с изменчивостью по чувствительности животных к разным индексам влажность / температура обнаруживается на хромосоме 9 в районе локализации гена фермента глицерол-3-фосфатдегидрогеназы-1 (G3PD-1), участвующего в углеводном и липидном метаболизме и являющегося ключевым геном энергообеспечения клеток. Известно, что у мышей с нормальной активностью этого фермента длительная углеводная диета приводит к гипергликемии, гиперинсулинемии и островковой гиперплазии в поджелудочной железе в отличие от мышей, мутантных по этому гену, у которых нет таких проявлений, зато увеличивается чувствительность к инсулину. Учитывая тот факт, что чувствительность к инсулину существенно отличается у коров, различающихся по качеству молочной продукции в зависимости от уровня кормления, авторы [12] предполагают, что SNP-мутации в этом гене-кандидате (G3PD-1) или

в областях, связанных с регуляцией его экспрессии, могут приводить к изменению инсулиновой чувствительности и, в свою очередь, к изменениям молочной продуктивности в ответ на уровень потребления корма у коров. Таким образом, в результате выполненных исследований с использованием геномного сканирования и GIS-технологий авторам удалось выявить два гена-кандидата контроля изменчивости по молочной продуктивности в ответ на изменения влажности / температуры у животных двух специализированных молочных пород крупного рогатого скота.

Первые с.-х. системы, основанные на выращивании хлебных злаков, бобов и одомашненного скота, сформировались в пределах Юго-Западной Азии примерно 11 000 лет до Рождества Христова (Р.Х.) [1, 2]. 6000 лет до Р.Х. сформировался агро-пасторализм, который в результате Неолитической с.-х. революции стал основой главной системы производства пищевых продуктов всюду по доисторической Европе, распространяясь со средиземноморского севера в Великобританию, Ирландию, и Скандинавию, на юг в Северную Африку и на восток в Западную и Среднюю Азию. Овцы и козы были первым домашним скотом. Первоначально овец разводили, главным образом, для получения мяса, но в пятом тысячелетии до Р.Х. в Юго-западной Азии и в четвертом тысячелетии до Р.Х. в Европе их стали использовать для получения «вторичных» продуктов, таких как шерсть. В работе Чеса и др. [7] для исследований происхождения и расселения овец использовали генотипирование семейства эндогенных ретровирусов (ERVs) в качестве генетических маркеров. Маркеры ERVs удобны в связи с устойчивой интеграцией генома ретровируса («провирус - ной ДНК») в герминативные клетки хозяина и его вертикальной передачи от поколения к поколению в соот-

ветствии с законами Менделя. Геном овец содержит, по крайней мере, 27 копий ERVs, связанных с экзогенным патогенным ретровирусом овец Jaagsiekte (enJSRVs). Большинство enJSRVs выявлено у домашних овец, но некоторые дифференцированно распределены между породами и индивидуумами (то есть они обладают внутренним полиморфизмом). EnJSRVs могут использоваться как высоко информативные генетические маркеры, поскольку присутствие каждого эндогенного ретровируса в геноме хозяина — результат единственного случая необратимой интеграции в геном единственного животного, и, таким образом, наличие того же самого провируса в том же самом участке генома у разных животных филогенетически связано. В этой работе выполнен анализ образцов ДНК 1362 животных, принадлежащих 133 породам домашних овец (*Ovis orientalis aries*, обычно обозначаемые как *Ovis aries*) и близко родственные дикие виды. Породы и дикие виды были подразделены на 65 групп, сформированных одной или более породами, имеющими общее географическое положение и/или генеалогические связи. Исследованные образцы включали также уриалов (*Ovis vignei*) и европейского и азиатского муфлонов (*Ovis orientalis musimon*, *Ovis orientalis ophion*, и *Ovis orientalis orientalis*). Большинство изученных пород были местными, исторически связанными с определенными географическими районами, и не подвергавшимися интенсивным программам разведения, типичным для коммерческих пород. ДНК образцов была прогенотипирована по присутствию / отсутствию шести независимо наследуемым полиморфным инсерциям (вставкам) enJSRVs (enJSRV-18, enJSRV-7, enJSRV-8, enJSRV-15, enJSRV-16, и enJS5F16) с использованием полимеразной цепной реакции с двумя наборами праймеров, которые

отжигались соответственно на 5' и 3' участках длинных терминальных повторов (long terminal repeats — LTRs) каждого провируса (включая фланкирующие последовательности генома хозяина).

В работе для визуализации географического расселения овец построена географическая карта представленности овец с инсерциями разных

enJSRV (рис. 2). Самая высокая частота enJSRV-7 найдена в средиземноморском муфлоне и в соановской породе овец, заселяющих остров Св. Килды около северо-запада Шотландии. EnJSRV-18 с высокой частотой встречается у всех овец Старого Света. Низкие частоты enJSRV-18 наблюдались на средиземноморских островах, заселенных муфлоном и на

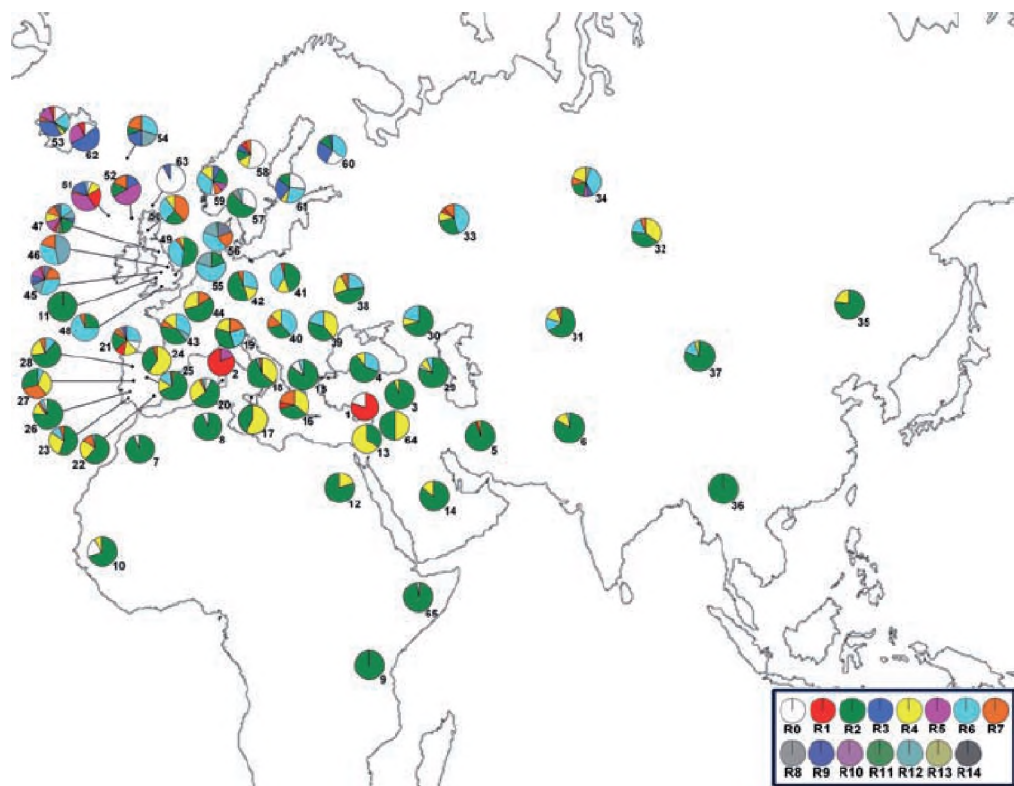


Рис. 2. Комбинации провирусов enJSRV (ретровирусов) у домашних овец [7]. Окрашенные части в кружках указывают на частоту каждого ретротипа в 65 исследованных популяциях. Ретротипы от R0 до R14 представлены следующими вариантами: R0 = нет полиморфных инсерций enJSRVs; R1 = enJSRV-7; R2 = enJSRV-18; R3 = enJS5F16; R4 = enJSRV-7 + enJSRV-18; R5 = enJSRV-7 + enJS5F16; R6 = enJSRV-18 + enJS5F16; R7 = enJSRV-7 + enJSRV-18 + enJS5F16; R8 = enJSRV-8; R9 = enJS5F16 + enJSRV-8; R10 = enJSRV-7 + enJS5F16 + enJSRV-8; R11 = enJSRV-18 + enJSRV-8; R12 = enJSRV-18 + enJS5F16 + enJSRV-8; R13 = enJSRV-7 + enJSRV-18 + enJSRV-8; R14 = enJSRV-7 + enJSRV-18 + enJS5F16 + enJSRV-8. Для большинства популяций Юго-западной Азии, Центральной Азии, Южной Европы и Африки типично преобладание R2, для средиземноморских групп — R4. Примитивные породы характеризуются высокой частотой встречаемости животных с R0 или R1. “Северный” ретротип, R3, характеризуется низкой частотой встречаемости enJSRV-18 и высокой — enJS5F16; северные популяции отличаются также относительно высокой частотой встречаемости овец с отсутствием полиморфизма по инсерциям тестируемых провирусов

периферии северо-западной Европы. Два enJSRV провируса, enJS5F16 и enJSRV-8, имели сходный географический рисунок распределения с высокой частотой у овец Британских островов и в Скандинавии. Авторами выполнен анализ распределения комбинаций инсерций полиморфных enJSRVs (которые авторы обозначили как «ретротип») у исследованных групп овец. R2 ретротип (представленный присутствием только enJSRV-18) был преобладающим ретротипом в большинстве исследованных популяций. R4 ретротип, указывающий на присутствие enJSRV-18 и enJSRV-7 вместе, был вторым по частоте встречаемости ретротипом в области, соответствующей исторической Финикии и в южной Европе, что позволило авторам предположить морскую торговлю и колонизацию как главный фактор распространения овец в Средиземноморье.

У популяций овец в Африке, Пакистане, и Китае также обнаруживается гомогенный R2 ретротип, характерный для овец Юго-западной Азии, что предполагает прямые миграционные связи между овцами этих областей. У большинства овец Скандинавии распределение ретротипов, сходное с выявленным, в частности, в Исландии и на прибрежных островах, что совпадает с исторически зарегистрированными продвижениями норвежских поселенцев в первом тысячелетии нашего времени. Построение генетических дистанций по методу Нея с последующим многомерным шкалированием позволило оценить кластеризацию по всем вариантам ретротипов исследованных групп овец и близко родственных диких видов. Полученные данные свидетельствуют о том, что реликты первых перемещений присутствуют у муфлонов Сардинии, Корсики, Кипра и у пород периферийных северных европейских областей. Их ретротипы свидетельствуют о примитивности этих по-

род, для них характерно отсутствие enJSRV-18 (имеющегося у большинства современных пород) и присутствие с высокой частотой enJSRV-7. Гомогенный ретротип (только R2, или сочетание R2 и R4) обнаруживается у овец современной Турции, Ирана, Саудовской Аравии, Сирии, Израиля и Египет, что хорошо согласуется с археологическими доказательствами того, что первичная селекция овец с желательными вторичными признаками (шерстная продуктивность, в частности), характерными для современных пород, произошла сначала в Юго-западной Азии и затем успешно распространилась в Европу и Африку и в остальные районы Азии. Это оказывает генетическую поддержку теории, которая предполагает возникновение специализированного шерстяного производства в Юго-западной Азии с последующим распространением повсюду в Европе. Примитивные породы пережили вторичную миграцию улучшенных пород от Юго-западной Азии, возвращаясь к дикому или полудикому состоянию в островных популяциях, лишенных опасности контактов с хищниками или путем заселения областей, неблагоприятных для коммерческих пород и связанной с этим их интродукцией. Большинство пород, если не все, которые были идентифицированы как древние, уже считались примитивными на основе морфологических характеристик, таких как более темные и более жесткие волосы (вместо более белой овечьей шерсти), склонность к линьке и частое присутствие рогов не только у самцов, но и у самок. Таким образом, полученные авторами данные при использовании в качестве маркеров эндогенных ретровирусов свидетельствуют о том, что овцы дифференцировались по своим «ретротипам» и морфологическим характеристикам и распространялись через Евразию и Африку путем отдельных миграционных эпи-

зодов. Остатки первых перемещений включают муфлонов, так же как породы, ранее определяемые как «примитивные» на основе их морфологии, такие как оркни, соай и скандинавская короткохвостая, теперь ограниченная периферией северо-западной Европы. Более поздний миграционный эпизод вовлек овец с улучшенными характеристиками продуктивности, определил формирование значительного большинства современных пород овец. Авторы подчеркивают, что разработанные способы отличать генетически примитивных овец от более современных пород обеспечивают важную возможность проникновения в суть истории приручения овец и их последующего распространения.

Таким образом, полученные в последние годы принципиально новые экспериментальные возможности позволяют выяснять, какие геномные участки вовлечены в адаптацию к различным условиям среды обитания. Однако до сих пор неизвестно, как происходит смена приспособленности отдельных локусов в разных местах ландшафта, как географические барьеры влияют на распространение адаптивных по сравнению с нейтральными аллелями и является ли дифференциация между экотипами результатом фиксации адаптивных аллелей или итогом накопления небольших изменений в частотах аллелей во многих локусах. Возможно, что методы геномного сканирования и геномный подход не адекватны в свя-

зи со сложностью адаптации в ландшафтном масштабе, поскольку они смещены в сторону выявления аллелей с большими эффектами, фиксированными у различных таксономических групп. Недавние исследования по популяционной генетике человека [9] позволяют оценить, что можно обнаружить в результате ландшафтной эволюционной геномики. Несомненно, полное понимание адаптации в ландшафтном масштабе — монументальная задача даже для одной популяции. Сформированная средой обитания адаптация почти неизменно вовлекает разнообразные фенотипические изменения, каждое из которых имеет сложную генетическую обусловленность. Эта сложность еще увеличивается, если добавляется ландшафтный уровень экологических изменений. Понимание адаптации на уровне естественного ландшафта может быть особенно трудным для полигенных признаков, по которым адаптация происходит через небольшие аллельные сдвиги по многим локусам. Тем не менее, даже в этом случае имеется несколько хороших примеров успешного объединения данных о распределении функциональной наследственной изменчивости и выраженных ландшафтных особенностей [8, 24, 25]. Чем больше генетических систем включаются в анализ в геномную эру, тем более будет понятно, как мозаика естественного ландшафта формирует геномы бесконечно разнообразных организмов.

Библиографический список

1. Глазко В.И. Влияние факторов отбора на ряды гомологической изменчивости у с.-х. видов животных // Известия ТСХА, 2007. Вып. 5. С. 142-148.
2. Раушенбах Ю.О. Экогенез домашних животных. М.: Наука, 1985.
3. Серебровский А.С. Генетика и животноводство // Классики советской генетики. JL: Наука, 1968. С. 325-354.
4. Серебровский А.С. Геногеография и генофонд сельскохозяйственных животных // Науч. слово, 1928. № 8. С. 7-42.
5. Barrett R.D.H., Rogers S.M., Schluter D. Natural selection on a major armor gene in threespine stickleback // Science, 2008. Vol. 322. P. 255-257.

6. Charlesworth B., Nordborg M., Charlesworth D. The effects of local selection, balanced polymorphism and background selection on equilibrium patterns of genetic diversity in subdivided populations // *Genet. Res.*, 1997. Vol. 70. P. 155-174.
7. Chessa B., Pereira F., Arnaud F. et al. Revealing the History of Sheep Domestication Using Retrovirus Integrations // *Science*, 2009. Vol. 324. P. 532-536.
8. Colosimo P.F. et al. Widespread parallel evolution in sticklebacks by repeated fixation of ectodysplasin alleles // *Science*, 2005. Vol. 307. P. 1928-1933.
9. Coop G. et al. The role of geography in human adaptation // *PLoS Genet.*, 2009. Vol. 5.
10. Excoffier L., Hofer T., Foil M. Detecting loci under selection in a hierarchically structured population // *Heredity*, 2009. Vol. 103. P. 285-298.
11. Feder M.E., Mitchell-Olds T. Evolutionary and ecological functional genomics // *Nat. Rev. Genet.*, 2003. Vol. 4. P. 651-657.
12. Hayes B.J., Bowman P.J., Chamberlain A.3. et al. A Validated Genome Wide Association Study to Breed Cattle Adapted to an Environment Altered by Climate Change // *PLoS ONE*, 2009. Vol. 4. Issue 8. P. e6676.
13. Holderegger R., Wagner H.H. Landscape genetics // *Bioscience*, 2008. Vol. 58. P. 199-207
14. Joost S., Bonin A., Bruford M.W. et al. A spatial analysis method (SAM) to detect candidate loci for selection: towards a landscape genomics approach to adaptation // *Mol. Ecol*, 2007. Vol. 16. P. 3955-3969.
15. Kozak K.H., Graham C.H., Wiens J.3. Integrating GIS-based environmental data into evolutionary biology // *Trends Ecol, Evol*. 2008. Vol.23. P. 141-148.
16. Lowry D.B. Landscape evolutionary genomics // *Biol. Lett.*, 2010 Vol. 6. P. 502-504.
17. Lowry D.B., Hall M.C., Salt D.E. et al. Genetic and physiological basis of adaptive salt tolerance divergence between coastal and inland *Mimulus guttatus* // *New Phytol*, 2009. Vol. 183. P. 776-788.
18. Luikart G., England P. R., Tallmon D. et al. The power and promise of population genomics: from genotyping to genome typing // *Nat. Rev. Genet.*, 2003. Vol. 4. P. 981-994.
19. Manel S., Schwartz M.K., Luikart G. et al. Landscape genetics: combining landscape ecology and population genetics // *Trends Ecol. Evol*, 2003. Vol. 18. P. 189-197.
20. Manel S., Schwartz M.K., Luikart G. et al. Landscape genetics: combining landscape ecology and population genetics // *Trends Ecol. Evol*, 2003. Vol. 18. P. 189-197.
21. Medugorac I., Medugorac A., Russ I. et al. Genetic diversity of European cattle breeds highlights the conservation value of traditional unselected breeds with high effective population size // *Molecular Ecology*, 2009. Vol. 18. P. 3394-3410.
22. Nosil P., Funk D. J., Ortiz-Barrientos D. Divergent selection and heterogeneous genomic divergence // *Mol. Ecol*, 2009. Vol. 18. P. 375-402.
23. Pariset L., Cuteri A., Ligda C. et al. ECONOGENE Consortium Geographical patterning of sixteen goat breeds from Italy, Albania and Greece assessed by Single Nucleotide Polymorphisms // *BMC Ecology*, 2009. Vol. 9. N. 20. P. 9-19.
24. Slatkin M., Wiehe T. Genetic hitch-hiking in a subdivided population // *Genet. Res.*, 1998. Vol. 71. P. 155-160.
25. Steiner C.C., Weber J.N., Hoekstra H.E. Adaptive variation in beach mice produced by two interacting pigmentation genes // *PLoS Biol*, 2007. Vol. 5. P. e219.
26. Storz J.F., Kelly J.K. Effects of spatially varying selection on nucleotide diversity and linkage disequilibrium: insights from deer mouse globin genes // *Genetics*, 2008. Vol. 180. P. 367-379.

27. *Via S., West J.* The genetic mosaic suggests a new role for hitchhiking in ecological speciation // *Mol. Ecol.*, 2008. Vol. 17. P. 4334-4345.

Рецензент — д. с.-х. н. Ю.А. Юлдашбаев

SUMMARY

Data on a new direction of researches, landscape genomics, were considered. It was shown, how on the basis of modern possibilities of gene and genomic technologies it was possible to identify the genes involved in adaptations, ways of migration of agricultural animal species, formation of breeds and relation of these processes with ecological-geographical features of their disseminations.

Key words: genomics, geoinformation systems (GIS), population genetics, landscape genetics, ecological factors.

Глазко Валерий Иванович — д. с.-х. н. Эл. почта: vglazko@yahoo.com.

Глазко Татьяна Теодоровна — д. с.-х. н. Тел. 976-34-34.