

ПОИСК «ОТПЕЧАТКОВ ОТБОРА» У ДОМАШНИХ СВИНЕЙ И ДИКОГО КАБАНА* (обзор)

Л.В. ГЕТМАНЦЕВА¹, А.А. ТРАСПОВ¹, Н.Ф. БАКОЕВ¹, Ю.А. ПРЫТКОВ¹,
С.Ю. БАКОЕВ¹, Л.В. ПЕТРИКЕЕВА^{1, 2}, О.В. КОСТЮНИНА¹

Свинья относится к одному из немногих видов, у которых имеются ныне живущие дикие предки, что предоставляет уникальную возможность для отслеживания эволюционной истории млекопитающих и определения «отпечатков отбора», обусловленных как одомашниванием, так и естественным отбором (K. Chen с соавт., 2007). Отбор приводит к модификациям в определенных областях генома, связанных с экономически значимыми признаками, адаптацией к климатическим и стрессовым условиям, иммунным ответом и устойчивостью к болезням. В результате давления отбора в геноме животных образуются изменения (S.R. Keller и соавт., 2008), известные как «отпечатки отбора» (M. Kreitman, 2000). Цель представленного обзора заключается в описании подходов, разработанных для идентификации «отпечатков отбора», а также в анализе обнаруженных следов селекции у домашних свиней и дикого кабана. С развитием современных методов полногеномных исследований значительно расширился арсенал средств, позволяющих проводить поиск регионов, которые подвергались давлению отбора. Анализ данных, полученных при полногеномном ресеквенировании (С.-J. Rubin с соавт., 2012; X. Li с соавт., 2017), полногеномном генотипировании на биочипах различной плотности (M. Huang с соавт., 2020; M. Muñoz с соавт., 2019), методами RADseq (Y. Li с соавт., 2017), RNA-seq (M. Li и соавт., 2017; Y. Yang и соавт., 2018), GBS (Y. Ma и соавт., 2018; K. Wang и соавт., 2018), используется для поиска «отпечатков отбора» у *Sus scrofa*. Проводится сканирование генома на наличие областей гомозиготности, а также оценка различий частоты аллелей или гаплотипов между популяциями или поколениями внутри популяции. Наиболее часто для идентификации «отпечатков отбора» применяются такие статистические методы, как анализ расширенной гаплотипической гомозиготности (EHH) (P.C. Sabeti с соавт., 2002), интегрированная оценка гаплотипов (iHS) (B.F. Voight с соавт., 2006), определение протяженных гомозиготных сегментов (ROH) (J. Gibson с соавт., 2006), индекса фиксации F_{ST} (R.C. Lewontin, J. Krakauer, 1973), анализ на основе гаплотипов (hapFLK) (M.I. Fariello с соавт., 2013), метод составных сигналов отбора (CSS) (I.A. Randhawa с соавт., 2014), и их сочетание. Селекционные модели у пород свиней различаются в зависимости от их эволюции и истории размножения, поэтому изучение «отпечатков отбора» у большого числа различных пород поможет лучше понять генетические вариации, лежащие в основе интересующих признаков. Так, широкомасштабные сканирования отпечатков диверсифицирующего отбора были успешно применены к домашним свиньям. В большинстве случаев изучались эволюционные и селекционные механизмы, обуславливающие изменения генома у китайских свиней (X. Li с соавт., 2017; M. Chen с соавт., 2018). Были обнаружены геномные регионы, способствующие адаптации к различным климатическим условиям (R.J. Cescopeto с соавт., 2017), а также гены-кандидаты, связанные с ростом, развитием (K. Wang с соавт., 2018), репродуктивными признаками (Z. Zhang с соавт., 2018) и некоторыми аспектами иммунного ответа (S. Yang с соавт., 2014). Полногеномные исследования отечественных ресурсов (A. Trasprov с соавт., 2016) показали, что популяции свиней, разводимых на территории Российской Федерации, в том числе локальные, обладают собственной уникальной структурой — даже несмотря на то, что они возникли с участием иностранных импортированных пород. Это может быть связано с несколькими факторами, в том числе с различиями в происхождении, длительным периодом генетической изоляции, а также с особенностями климата и кормовой базы. Тем не менее в отечественном свиноводстве племенные ресурсы пока что остаются малоизученными. Таким образом, предлагаемые подходы, предназначенные для идентификации «отпечатков отбора», у свиней, разводимых на территории Российской Федерации, и кабана могут быть использованы для поиска и анализа следов селекции у этих животных.

Ключевые слова: свиньи, отпечатки отбора, одомашнивание, полногеномное генотипирование, гаплотип, гомозиготность.

Свинья (представитель клады *Artiodactyla*) — одно из первых одомашненных животных, которое имеет важное значение для сельского хозяйства как источник питательного белка. Также свинья представляет интерес как биомедицинская модель с высоким анатомическим и иммуноло-

* Исследования выполнены при поддержке РНФ, проект 19-16-00109.

гическим сходством с человеком (1). Это один из немногих сельскохозяйственных видов, у которого имеются ныне живущие дикие предки, что предоставляет уникальную возможность для отслеживания эволюционной истории млекопитающих и идентификации «отпечатков отбора», обусловленных как одомашниванием, так и естественным отбором (2).

Естественный отбор лежит в основе процесса, при котором популяции способны адаптироваться, выживать и размножаться в своей среде, а особи, обладающие признаками, улучшающими жизнеспособность и репродуктивные качества, передают их своим потомкам, что со временем влияет на увеличение представленности полезных признаков во всей популяции (3). Особи с благоприятным аллелем имеют повышенную приспособленность к условиям окружающей среды и большую вероятность размножиться по сравнению с особями, у которых этот благоприятный аллель отсутствует (4).

Возникновение отбора создает отклонения от ожиданий нейтральной теории в моделях молекулярной изменчивости (5). Каждая форма как естественного, так и искусственного отбора вызывает специфические изменения в зависимых локусах и связанных с ними нейтральных локусах. Отбор животных приводит к изменениям в определенных областях генома, влияющих на экономически значимые признаки, а также на особенности, связанные с адаптацией к климатическим и стрессовым условиям, с иммунным ответом и устойчивостью к болезням. Следовательно, в результате давления отбора образуются его следы в геноме животных (6), которые известны как «отпечатки отбора» («signature of selection») и могут использоваться для идентификации локусов, подвергнутых давлению отбора (7). Поиск «отпечатков отбора» привлекает особое внимание эволюционных генетиков, поскольку позволяет получить как базовые знания об эволюционных процессах, так и функциональную информацию о генах/геномных областях (8, 9). Кроме того, он дает возможность лучше понять историю популяций и генетических механизмов, влияющих на фенотипическую дифференциацию диких и домашних животных (10). Определение генов, находящихся под давлением селекции, сделает возможным обнаружение причинных мутаций в регионах, ранее идентифицированных благодаря экспериментам по картированию QTL (quantitative trait loci), и генов, связанных с экологическими признаками (например, с адаптацией), которые трудно найти экспериментально (5). Такие исследования будут полезны при поиске генов или генных сетей, играющих важную роль при формировании одних и тех же фенотипических признаков, но варьирующих между породами. Они также могут раскрыть гены, задействованные в процессе одомашнивания (8, 11).

Домашние свиньи (*Sus scrofa*) демонстрируют значительные различия в морфологических, поведенческих и экологических характеристиках (12). Использование этого вида в самых разных производственных системах по всему миру привело к огромному разнообразию пород, каждая из которых адаптирована к особым условиям (5). Поиск «отпечатков отбора» у свиней поможет пролить свет на генетическую детерминацию количественных признаков и механизмы адаптационной реактивности вида.

Целью настоящего обзора стало описание подходов, применяемых для выявления «отпечатков отбора», а также анализ обнаруженных следов селекции у домашних свиней и дикого кабана.

С развитием современных полногеномных методов исследований значительно расширился арсенал средств, позволяющих проводить поиск регионов, подвергавшихся давлению отбора. Полногеномное ресеквениро-

вание для идентификации «отпечатков отбора» у *S. scrofa* (13, 14) проводилось с применением биочипов разной плотности: Affymetrix Axiom Pig1.4M (Affymetrix™, «Thermo Fisher Scientific Inc.», США) (15), GeneSeek® Genomic Profiler (GGP) 70 K HD Porcine chip («Illumina, Inc.», США) (16-18), Illumina Porcine SNP60 BeadChip («Illumina, Inc.», США) (19-21), также использовали ДНК-секвенирование, ассоциированное с рестрикционными сайтами (restriction-site associated DNA sequencing, RADseq) (22), секвенирование РНК (RNA sequencing, RNA-seq) (23, 24), генотипирование с помощью секвенирования (genotyping by sequencing, GBS) (25, 26).

Распознавание молекулярных следов, оставленных различными типами отбора, — важнейшая задача при идентификации областей генома, подвергаемых отбору. В этом случае нейтральная теория служит основой для статистических тестов, разработанных для обнаружения следов отбора. Однако в естественных популяциях некоторые предположения нейтральной теории могут быть нарушены (например, в результате роста популяции, миграций и «бутылочного горлышка»), и это приводит к сигналам, которые имитируют следы отбора (5). Взаимодействие различных типов отбора и взаимодействия между отбором и демографическими факторами могут смещать следы таких процессов, оставленные в геноме (5, 7, 27). В связи с этим стоит отметить, что при выявлении следов селекции у сельскохозяйственных животных ожидается значительное количество ложноположительных результатов вследствие генетического дрейфа и эффекта основателя, которые были особенно важны при образовании и развитии пород (28). Также для определения геномных областей, вовлеченных в процессы адаптации, важно отличать отпечатки позитивного отбора от следов, сформированных в результате нейтральной эволюции, и выбирать соответствующие статистические тесты и программное обеспечение для их скрининга (29).

Существует ряд подходов, позволяющих обнаруживать «отпечатки отбора». Как правило, в их основе лежит поиск областей гомозиготности, а также оценка различий частоты аллелей или гаплотипов между популяциями или поколениями внутри популяции (30). Для статистической обработки полученных данных разработаны несколько методов.

Расширенная гаплотипическая гомозиготность (extended haplotype homozygosity, ЕНН) (31-33) представляет собой максимальное значение для небольшого числа различных гаплотипов с неравным распределением частот. Этот тест выявляет следы отбора посредством сравнения базового (основного) гаплотипа, характеризующегося высокой частотой и расширенной гомозиготностью, с другими гаплотипами в выбранном локусе.

Интегрированная оценка гаплотипов (integrated haplotype score, iHS) (34) была предложена для работы в геномном масштабе на основании информации, полученной посредством использования SNP (single nucleotide polymorphism) чипов высокой плотности. Значение iHS показывает, насколько необычны гаплотипы вокруг SNP по сравнению с геномом.

Протяженные гомозиготные сегменты (runs of homozygosity, ROH) (10) были впервые представлены J. Gibson с соавт. (35) как смежные гомозиготные сегменты в геноме, которые присутствуют у индивидуума в результате передачи идентичных гаплотипов от родителей потомству. Частота ROH широко варьирует в пределах хромосом и между ними: наряду с горячими точками («островами») ROH встречаются холодные пятна («пустыни») (36). Причины этого вызывают большой интерес, поскольку распределение ROH по хромосомам неслучайно (37, 38). Количество ROH и их распределение по размеру — важные определяющие факторы давних и недавних событий в популяции. Длинные участки ROH появляются чаще

в областях с низкой рекомбинацией, расположенных в середине хромосомы, а самые маленькие ROH с более высокой плотностью распределяются в направлении теломерных областей (37). В соответствии с этим наличие длинных участков ROH указывает на недавнего общего предка. И наоборот, более короткие области ROH свидетельствуют о большей временной отдаленности от общего предка. Идентификация и характеристика ROH позволяют получить представление о том, как структура популяции и демографические события развивались с течением времени. Помимо этого, в последнее время ROH находят все большее применение при поиске участков генома, связанных с давлением отбора. Предполагается, что большая часть генома находится в процессе отбора, тогда как все функциональные сайты в геноме — под давлением селекции (39) или адаптивной эволюции (40). Одной из сильных сторон анализа ROH считается то, что длинные гомозиготные сегменты могут быть надежно идентифицированы даже при относительно невысокой плотности маркеров (10).

Анализ на основе гаплотипов (hapFLK) (41-43), в отличие от большинства существующих статистических методов обработки данных, учитывает иерархическую структуру выбранных популяций. С помощью компьютерного моделирования M.I. Fariello с соавт. (44), показали, что использование информации о гаплотипах и иерархической структуры популяций значительно повышает мощность обнаружения выбранных локусов, а объединение их в статистике hapFLK обеспечивает еще большую результативность. Было также продемонстрировано, что метод hapFLK дает достоверные результаты в условиях «бутылочных горлышек» и миграций и во многих других случаях превосходит существующие подходы.

Метод составных сигналов отбора (composite selection signals, CSS) (45-47) объединяет три различных подхода: определение индекса фиксации (F_{ST}) дифференциации популяции (позволяет обнаружить следы отбора по данным генетического полиморфизма посредством парного сравнения двух современных популяций); оценку изменений распределения частоты производных аллелей (derived allele frequencies, ΔDAF) или изменения направленности выбранной частоты аллелей (selected allele frequency, ΔSAF); статистику расширенной гомозиготности гаплотипов (extended haplotype homozygosity, EHH), зависящую от частоты аллеля и силы LD (linkage disequilibrium, LD) с соседними локусами.

Индекс фиксации (F_{ST}), впервые определенный S. Wright (48, 49), — мера, которая использует различия в частотах аллелей для определения генетической дифференциации между популяциями или поколениями (50). J.M. Akey с соавт. (51) предложили использовать локусы в хвостах эмпирического распределения F_{ST} в качестве потенциальных целей отбора.

Для выявления следов селекции у свиней применяются тесты на основе LD (25). Обычно сравнивали несколько пород, а во главу угла ставилась генетическая основа различных характеристик породы, таких как продуктивность (52-54), морфология (55), адаптация к местным условиям, например климату (56, 57). Были обнаружены «отпечатки отбора», связанные с признаками роста, репродуктивными качествами, окрасом шерсти или формой ушной раковины, и выявлены несколько генов, оказывающих существенное влияние на эти признаки (18, 13). Тем не менее модели селекции у пород свиней различаются в зависимости от их эволюции и демографической истории, поэтому изучение «отпечатков отбора» у большого числа пород поможет лучше понять генетические механизмы, обуславливающие проявление интересующих признаков.

Предпринимались попытки анализа механизмов, лежащих в основе

фенотипической дифференциации свиней, вызванных давлением селекции (58-60). А. Gurgul с соавт. (61) обнаружили следы отбора на уровне всего генома у трех аборигенных популяций свиней (Puławska, Żłotnicka White и Żłotnicka Spotted) и польского ландраса. Чтобы идентифицировать «отпечатки селекции» в анализируемых породах, они применили метод, основанный на F_{ST} и направленный на выявление диверсификации отбора среди пород, а также RENN (relative extended haplotype homozygosity) статистику, основанную на относительной расширенной гомозиготности по гаплотипу (31, 62) и позволяющую выявлять постоянный отбор в породе. Показано, что как F_{ST} , так и RENN статистика полезны для обнаружения «отпечатков отбора» (63) и в значительной степени дополняют друг друга. Тест RENN способен с высокой эффективностью выявлять «отпечатки отбора» внутри пород и более точен в случае продолжающегося отбора, тогда как F_{ST} полезен для обнаружения «отпечатков отбора» среди пород, представленных в основном локусами, которые были дифференциально фиксированы у разных пород (64).

Х. Li с соавт. (65) обнаружили «отпечатки селекции» у нативных китайских свиней посредством сравнения вариаций по методу неравновесного сцепления (LD) (66). S. Yang с соавт. (19) проводили общегеномное сканирование «отпечатков селекции» у китайских местных и коммерческих пород с помощью High- F_{ST} и выявили 81 ген-кандидат, имеющий высокую степень достоверности положительного отбора. Кроме того, результаты анализа генных сетей показали, что гены признаков, по которым происходит положительный отбор, были в основном вовлечены в развитие тканей и органов, а также в иммунный ответ (17). С.-J. Rubin с соавт. (13) использовали последовательность генома свиньи (*Sscrofa10.2*) (67) и повторное секвенирование всего генома домашних свиней и кабанов для идентификации локусов, подвергавшихся давлению отбора во время и после одомашнивания. В основе этого исследования лежал поиск генетических вариантов с заметными различиями по частоте аллелей между популяциями свиней и дикого кабана. Самый сильный «отпечаток селекции» ($ZH_p = -5,82$) присутствовал на 1-й хромосоме *Sus scrofa* — SSC1 для локуса, включающего ген *NR6A1* (Nuclear Receptor 6 A1, ядерный рецептор 6 A1). Также значимым оказался регион на SSC4 ($ZH_p = -5,77$), включающий *PLAG1* (ген 1 плеоморфной аденомы), и регион на SSC8 ($ZH_p = -5,29$), охватывающий всю кодирующую область лиганд-зависимого корепрессороподобного ядерного рецептора (LCORL). Ген *NR6A1* связывают с числом позвонков у свиней (у кабана, как правило, 19 позвонков, у свиней — до 21) (68). Ген меланокортинового рецептора 1 (*MC1R*) определен как ген искусственного отбора, связанный с окрасом шерсти у домашних свиней в Китае (69).

Генетическая адаптация к различным климатическим условиям сформировала отчетливые терморегуляторные механизмы для высоких и низких температур, которые главным образом проявляются у свиней локальных (местных) пород. Для идентификации геномных локусов, способствующих адаптации к различным климатическим условиям, Н. Ai с соавт. (57) исследовали свиней китайских пород из южных и северных областей. В общей сложности было установлено 774 региона, расположенных на аутосомах и X-хромосоме. Анализ онтологий выявил гены, которые участвуют в биологических процессах, способствующих поддержанию терморегуляции во время жары или холода. Эти процессы связаны с развитием волос, дифференциацией нейронов в таламусе, развитием почек, энергетическим обменом и кровообращением. Например, были выделены гены,

участвующие в дифференцировке клеток волос (*ATOH1*, *JAG1* и *RAC1*) и созревании волосяных фолликулов (*BARX2* и *TBC1D8*). Это согласуется с тем обстоятельством, что у южных китайских свиней редкие, короткие волосы, что облегчает потерю тепла, тогда как у северных китайских свиней обычно длинные, густые волосы, образующие плотный шерстный покров. Описаны гены, участвующие в дифференцировке нейронов в таламусе (*DLX1*, *DLX2*, *RAC1*, *ROBO1* и *SALL1*), что объясняется важной ролью нервной системы в акклиматизации. Гены *BMP4*, *BMP7*, *MYC*, *SALL1*, *SPRY1* и *KLHL3* отвечают за процессы, влияющие на развитие почек, что может быть связано с тенденцией к увеличению массы почек при низких температурах среды и уменьшению — при высоких (70). Также известны гены, связанные с кровообращением, включая развитие артерий (*BMP4*, *CITED2* и *JAG1*) и эмбриональной сердечной трубки (*CITED2*, *INVS*, *RYR2*, *SUFU* и *TBC1D8*). В процессе температурной адаптации важную роль играют биологические механизмы, обеспечивающие кровоток, поскольку тепловой стресс может привести к увеличению количества тромбоцитов и вязкости крови, что, в свою очередь, повышает риск церебрального и коронарного тромбоза (71). У южнокитайских свиней была установлена миссенс-мутация в гене *VPS13A*, способствующая снижению риска тромбоза посредством модуляции количества тромбоцитов и вязкости крови.

Поиск «отпечатков отбора», связанных с климатическими условиями, был проведен на бразильских свиньях R.J. Cesconeto с соавт. (72). В результате их работы выявлены геномные регионы, способствующие адаптации свиней к различным условиям окружающей среды — температуре, количеству осадков и солнечной радиации.

Традиционные программы по разведению наиболее распространенных коммерческих пород свиней (крупная белая, йоркшир, ландрас, дюрок, пьетрен) сосредоточены главным образом на темпах роста и конверсии корма. Так, K. Wang с соавт. (25) обнаружили у пород ландрас и йоркшир 540 потенциальных областей (50 kb), контролирующих эти признаки, которые содержали 111 генов.

Большинство генов-кандидатов оказались связаны с ростом, развитием и некоторыми аспектами иммунного ответа (*COL11A1*, *GHR*, *IGF1R*, *IGF2R*, *IFNG* и *MTOR*) и только несколько — с качеством мяса (*ACACA* и *MECR*). Для китайских свиней характерны медленные темпы роста, способность быстро накапливать жировые отложения, высокие показатели качества мяса, а также более раннее половое созревание. Изучение «отпечатков отбора», проведенное на свиньях крупной белой породы (65), китайских породах и южноамериканских местных свиньях (73, 74), позволило идентифицировать четыре геномных региона на 7-й, 9-й, 13-й и 14-й хромосомах. Для китайских свиней значимый регион, локализованный на SSC14, включал гены *MORC2*, *SMTN*, *INPP5J*, *PLA2G3* и *RNF185*, ассоциированные с содержанием линолевой кислоты (75, 76) — одной из полиненасыщенных жирных кислот, содержание которой характеризуется высокой положительной корреляцией с ароматом свиного мяса (77, 78). Также этот регион был связан с ранней половой зрелостью, свойственной для свиней китайских пород (79). В работе X. Li с соавт. (65) были идентифицированы «отпечатки отбора» и для свиней крупной белой породы, расположенные на 7-й и 9-й хромосомах. Один из интересных генов, обнаруженных в этих регионах, — *ADAMTSL3* (SSC7), который рассматривают в качестве гена-кандидата, определяющего длину туловища (80). В работах, проведенных ранее S. Wilkinson с соавт. (20) и M. Li с соавт. (81), этот ген также был признан значимым «отпечатком селекции» для свиней

европейских коммерческих пород.

Z. Zhang с соавт. (11) изучали генетические основы фенотипических различий между китайскими и западными породами свиней. Многочисленные гены (*IGF1R*, *IL1R1*, *IL1RL1*, *DUSP10*, *RAC3*, *SWAP70*, *SNORA50*, *OR1F1*), связанные с ростом, иммунитетом, обонянием, воспроизводством и качеством мяса, были идентифицированы как дифференцированные гены-кандидаты, с которыми могли бы быть связаны фенотипические различия западных и китайских свиней. Оценка F_{ST} сигналов позволила найти дифференцированные черты в китайских породах свиней. Около сильных сигналов F_{ST} находилось 75 генов. Наиболее значимые SNP располагались вблизи гена *JPH3* (*SSC6*), ассоциированного с содержанием скатола (82) и показателями качества мяса (83). На 4-й хромосоме сигнал был обнаружен в гене *ZFPM2*, для которого X. Zhao с соавт. (84) установили связь с грыжами мошонки свиней. На 15-й хромосоме выявили сигнал около гена *CNTNAP5*, ранее отмеченного G.A. Rohrer с соавт. (85) в качестве гена-кандидата числа позвонков у свиней. Отображение интрогрессии помогло выявить генетическую основу фенотипических особенностей западных свиней (рост, потребление корма, выход мяса, толщина шпика) и китайских свиней (хорошая адаптация, иммунитет, высокое качество мяса, репродуктивные качества).

K. Wang с соавт. (25) показали, что свиньи пород Taihu, Meishan, Fengjing, Shawutou, Erhualian, Jiaxing Black и Mizhu подвергались менее интенсивному отбору в отличие от западных коммерческих пород. Селекционное давление претерпевали различающиеся области их генома. Для западных свиней большее давление было направлено на участки, обуславливающие признаки откормочной и мясной продуктивности (ростовые показатели, толщина шпика, скороспелость, глубина мышцы). В «отпечатках отбора» отмечали значительное число генов, принимающих участие в липидном обмене и воспроизводстве, что ожидаемо, учитывая программы разведения свиней коммерческих пород, направленные на повышение откормочной продуктивности и репродуктивной функции. В геномах свиней Taihu большинство регионов были связаны с воспроизводством и относительно высокой устойчивостью к болезням.

Уникальная особенность породы свиней Laiwu, связанная с высоким содержанием внутримышечного жира, послужила поводом использовать их в качестве модельных животных при определении «отпечатков отбора» для отложения жира в мышцах и выявлении генов, связанных с формированием внутримышечного жира. В работе M. Chen с соавт. (86) поиск геномных областей у свиней пород Laiwu ($n = 50$) и йоркшир ($n = 52$) проводили тремя методами. Протяженность геномных областей, идентифицированных по меньшей мере одним методом, составила 465 Mb. На SSC8 один регион (2,75-3,00 Mb) был идентифицирован всеми тремя способами. По результатам как минимум двух методов было установлено 175 регионов-кандидатов, распределенных неравномерно; наибольшее их количество расположено на SSC8 (86 регионов) и ни одного на SSC12. В общей сложности в этих регионах выявили 438 генов (в том числе *NPY1R*, *NPY5R*, *PIK3R1* и *JAKMIP1*, связанные с потреблением корма и отложением жира, *ESR1* и *PTH1H* — с репродуктивными функциями и *CXCL2*, *CXCL8* и *TLR2* — с иммунными реакциями). При этом около 25 % сигналов регистрировали в межгенных областях, что указывает на важную функцию некодирующих последовательностей в процессе отбора. Дополнительное изучение функций аннотированных генов показало, что наиболее значимы гены, участвующие в регуляции метаболических процессов, пролиферации

клеток, кормового поведения, иммунитета, путей передачи сигналов рецептора эпидермального фактора роста и нейропептида. Следует отметить, что в других работах некоторые из этих функциональных генов также были отмечены как находящиеся под давлением селекции или связанные с энергетическим балансом.

Y. Zhu с соавт. (87) выявили 14 геномных регионов, связанных с отбором в процессе одомашнивания у китайских свиней (16 кабанов были отобраны из 7 местностей в Китае и 54 особи — из 9 китайских нативных пород: Vamaixiang, Erhualian, Hetao, Jinhua, Luchuan, Wuzhishan, Neijiang, Bamei, Baoshan). Продукты локализованных в этих регионах генов функционально вовлечены в метаболические процессы, обеспечивающие рост и развитие, размножение, обоняние, поведение и деятельность нервной системы животных. Наиболее интересны гены *TBX19* (вовлечен в метаболические изменения и проявление особенностей развития китайских домашних свиней) и *AHR* (связан с репродукцией свиноматок).

На основе анализа функционального обогащения регионов «отпечатков отбора» (88) у свиней породы Rongchang были определены 449 генов, кодирующих белки. Среди них выделены 10 генов (*CNTN4*, *DLL3*, *GHSR*, *LHX5*, *MAP1B*, *MBP*, *METRN*, *NUMBL*, *TNFRSF12A* и *REST*), обеспечивающих процессы развития мозга, функции нейронов и поведения. Эти результаты подтверждают мнение о том, что мутации, связанные со снижением страха и агрессии по отношению к человеку, лежат в основе одомашнивания (89). Кроме того, были определены четыре гена (*CYP2A6*, *GMPS*, *UPB1* и *UPP2*), ответственные за метаболизм наркотических препаратов, что, вероятно, связано с постоянным воздействием на организм домашних свиней высоких доз химических веществ.

Исследования локальных пород свиней из ряда стран показали (90), что многие из изученных пород сохранили уникальные особенности и отличаются от основных коммерческих пород, таких как крупная белая и ландрас. Это может быть обусловлено различиями в происхождении популяций, длительным периодом генетической изоляции, а также различиями в климате и доступных кормах между Западной Россией, Белоруссией, Украиной, Казахстаном и Западной Европой (90).

Таким образом, анализ данных литературы продемонстрировал несомненный интерес к углубленному изучению генетики вида *Sus scrofa*. На его представителях апробированы различные полногеномные и статистические методы, основанные на поиске областей гомозиготности и оценке различий частоты аллелей или гаплотипов между популяциями. Наиболее часто для анализа «отпечатков отбора» у свиней и кабана используются расширенная гаплотипическая гомозиготность, интегрированная оценка гаплотипов, выявление протяженных гомозиготных сегментов, F_{ST} -статистика, анализ на основе гаплотипов, метод составных сигналов отбора и их сочетание. Изучение «отпечатков отбора» у большого числа различных пород поможет лучше понять генетические вариации, лежащие в основе интересующих признаков. Тем не менее большинство работ проводятся на китайских свиньях, тогда как российские племенные ресурсы остаются малоизученными. Поэтому применение описанных подходов для идентификации «отпечатков отбора» у свиней, в том числе разводимых на территории Российской Федерации, и кабана — необходимое условие для эффективного развития отечественного свиноводства.

142132 Россия, Московская обл., г.о. Подольск, пос. Дубровицы, 60,
e-mail: ilonaluba@mail.ru ✉, nkvdeshnik@mail.ru, nekruz82@mail.ru,
prytkov_y@mail.ru, siroj1@yandex.ru;

²ФГБОУ ВПО Российский государственный
аграрный университет—МСХА им. К.А. Тимирязева,
127550 Россия, г. Москва, ул. Тимирязевская, 49,
e-mail: ulreeka@gmail.com

Sel'skokhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology], 2020, V. 55, № 2, pp. 243–256

IDENTIFICATION OF «SELECTION SIGNATURES» IN PIGS AND WILD BOARS (review)

L.V. Getmantseva¹, A.A. Traspov¹, N.F. Bakoev¹, Yu.A. Prytkov¹, S.Yu. Bakoev¹,
L.V. Petrikeeva^{1, 2}, O.V. Kostyunina¹

¹Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, 60, pos. Dubrovitsy, Podolsk District, Moscow Province, 142132 Russia, e-mail ilonaluba@mail.ru (✉ corresponding author), nkvdeshnik@mail.ru, nekruz82@mail.ru, prytkov_y@mail.ru, siroj1@yandex.ru;

²Timiryazev Russian State Agrarian University—Moscow Agrarian Academy, 49, ul. Timiryazevskaya, Moscow, 127550 Russia, e-mail ulreeka@gmail.com

ORCID:

Getmantseva L.V. orcid.org/0000-0003-1868-3148

Traspov A.A. orcid.org/0000-0003-1618-2577

Bakoev N.F. orcid.org/0000-0001-5495-8191

Prytkov Yu.A. orcid.org/0000-0003-0843-1297

The authors declare no conflict of interests

Acknowledgements:

Supported financially by Russian Science Foundation, project No. 19-16-00109

Received February 17, 2020

Bakoev S.Yu. orcid.org/0000-0002-0324-3580

Petrikeeva L.V. orcid.org/0000-0001-9663-7978

Kostyunina O.V. orcid.org/0000-0001-8206-3221

doi: 10.15389/agrobiol.2020.2.243eng

Abstract

The pig is one of the few species that has living wild ancestors, which provides a unique opportunity to track the evolutionary history of mammals and determine the “selection signatures” caused by both domestication and natural selection (K. Chen et al., 2007). Animal selection leads to changes in certain regions in the genome associated with economically significant traits, adaptation to climate and stress conditions, immune response and resistance to diseases, and as a result of its pressure, traces are formed in the genome of animals (S.R. Keller et al., 2008), known as selection signatures (M. Kreitman, 2000). Identification of selection prints attracts special attention of evolutionary geneticists, since it can serve as a source of information, ranging from basic knowledge about evolutionary processes to functional information about genes/genomic regions (C. Schluttrer, 2003; C. Horscroft et al.). The purpose of this review is to summarize approaches used to identify “selection signatures”, as well as to analyze the detected traces of selection in domestic pigs and wild boar. The development of modern methods of full-scale research has significantly expanded the arsenal of tools that allow searching for regions subjected to selection pressure at a fundamentally new level. Analysis of data obtained using full-genome resequencing (C.J. Rubin et al., 2012; X. Li et al., 2017), full-genome genotyping on biochips of different densities (M. Huang et al., 2020; M. Mucoz et al., 2019), RADseq (Y. Li et al., 2017), RNA-seq (M. Li et al., 2017; Y. Yang et al., 2018), GBS (Y. Ma et al., 2018; K. Wang et al., 2018) is used to search for selection prints in *Sus scrofa*. Methods are based on scanning areas of homozygosity, as well as evaluating differences in the frequency of alleles or haplotypes between populations or generations within a population. The most commonly used statistical methods for identifying selection prints are extended haplotypic homozygosity (EHH) (P.C. Sabeti et al., 2002), integrated haplotype estimation (iHS) (B.F. Voight et al., 2006), runs of homozygous segments (ROH) (J. Gibson et al., 2006), F_{ST} -statistics (R.C. Lewontin, J. Krakauer, 1973), haplotype-based analysis (hapFLK) (M.I. Fariello et al., 2013), composite selection signal method (CSS) (I.A. Randhawa et al., 2014), and a combination of these methods. Breeding models in pig breeds differ depending on their evolution and breeding history, so studying the “selection signatures” of a large number of different breeds will help to better understand the genetic variations underlying the traits of interest. Based on these methods, large-scale fingerprint scans of diversifying selection have been successfully applied to domestic pigs. In most cases, the research was aimed at studying the evolutionary and selection mechanisms of the genome of Chinese pigs (X. Li et al., 2017; M. Chen et al., 2018). The research found genomic regions that contribute to adaptation to various climatic conditions (R.J. Cesconeto et al., 2017), as well as candidate genes associated with growth, development (K. Wang et al., 2018), reproductive traits (Z. Zhang et al., 2018) and certain aspects of the immune response (S. Yang et al., 2014). Full-genomic research of domestic resources (A. Traspov et al., 2016) showed that pig populations bred on the territory of the Russian Federation, including local ones, are a cultural achievement of domestic animal science and have their own

unique structure, even though they originated with the participation of imported breeds. This may be due to several factors, including differences in origin, long periods of genetic isolation, and differences in climate and food resources. However, domestic breeding resources remain poorly studied at the moment. Thus, the proposed approaches designed to identify “selection signatures” in pigs bred on the territory of the Russian Federation and wild boar can be used to search and analyze the detected traces of selection in domestic pigs and wild boar of domestic origin.

Keywords: pigs, selection prints, domestication, genome-wide genotyping, haplotype, homozygosity.

REFERENCES

1. Warr A., Affara N., Aken B., Beiki H., Bickhart D.M., Billis K., Chow W., Eory L., Finlayson H.A., Flicek P., Giryn C.G., Griffin D.K., Hall R., Hannum G., Hourlier T., Howe K., Hume D.A., Izuogu O., Kim K., Koren S., Liu H., Manchanda N., Martin F.J., Nonneman D.J., O'Connor R.E., Phillipy A.M., Rohrer G.A., Rosen B.D., Rund L.A., Sargent C.A., Schook L.B., Schroeder S.G., Schwartz A.S., Skinner B.M., Talbot R., Tseng E., Tuggle C.K., Watson M., Smith T.P.L., Archibald A.L. An improved pig reference genome sequence to enable pig genetics and genomics research. *bioRxiv*, 2019: 668921 (doi: 10.1101/668921).
2. Chen K., Baxter T., Muir W.M., Groenen M.A., Schook L.B. Genetic resources, genome mapping and evolutionary genomics of the pig (*Sus scrofa*). *Int. J. Biol. Sci.*, 2007, 3(3): 153-165 (doi: 10.7150/ijbs.3.153).
3. Alachiotis N., Pavlidis P. Scalable linkage-disequilibrium-based selective sweep detection: a performance guide. *GigaScience*, 2016, 5(1): s13742-016-0114-9 (doi: 10.1186/s13742-016-0114-9).
4. Nielsen R. Molecular signatures of natural selection. *Annual Review of Genetics*, 2005, 39(1): 197-218 (doi: 10.1146/annurev.genet.39.073003.112420).
5. de Simoni Gouveia J.J., da Silva M.V.G.B., Paiva S.R., de Oliveira S.M.P. Identification of selection signatures in livestock species. *Genet. Mol. Biol.*, 2014, 37(2): 330-342 (doi: 10.1590/s1415-47572014000300004).
6. Keller S.R., Taylor D.R. History, chance and adaptation during biological invasion: separating stochastic phenotypic evolution from response to selection. *Ecology Letters*, 2008, 11(8): 852-866 (doi: 10.1111/j.1461-0248.2008.01188.x).
7. Kreitman M. Methods to detect selection in populations with applications to the human. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2000, 1: 539-559 (doi: 10.1146/annurev.genom.1.1.539).
8. Schlötterer C. Hitchhiking mapping-functional genomics from the population genetics perspective. *Trends in Genetics*, 2003, 19(1): 32-38 (doi: 10.1016/s0168-9525(02)00012-4).
9. Horscroft C., Ennis S., Pengelly R.J., Sluckin T.J., Collins A. Sequencing era methods for identifying signatures of selection in the genome. *Briefings in Bioinformatics*, 2019, 20(6): 1997-2008 (doi: 10.1093/bib/bby064).
10. Ceballos F.C., Joshi P.K., Clark D.W., Ramsay M., Wilson J.F. Runs of homozygosity: windows into population history and trait architecture. *Nat. Rev. Genet.*, 2018, 19: 220-234 (doi: 10.1038/nrg.2017.109).
11. Zhang Z., Jia Y., Almeida P., Mank J.E., van Tuinen M., Wang Q., Jiang Z., Chen Y., Zhan K., Hou S., Zhou Z., Li H., Yang F., He Y., Ning Z., Yang N., Qu L. Whole-genome resequencing reveals signatures of selection and timing of duck domestication. *GigaScience*, 2018, 7(4): gty027 (doi: 10.1093/gigascience/gty027).
12. Larson G., Dobney K., Albarella U., Fang M., Matisoo-Smith E., Robins J., Lowden S., Finlayson H., Brand T., Willerslev E., Rowley-Conwy P., Andersson L., Cooper A. Worldwide phylogeography of wild boar reveals multiple centers of pig domestication. *Science*, 2005, 307(5715): 1618-1621 (doi: 10.1126/science.1106927).
13. Rubin C.-J., Megens H.-J., Barrio A.M., Maqbool K., Sayyab S., Schwochow D., Wang C., Carlborg Ö., Jern P., Jørgensen C.B., Archibald A.L., Fredholm M., Groenen M.A.M., Andersson L. Signatures of selection in the pig genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109(48): 19529-19536 (doi: 10.1073/pnas.1217149109).
14. Li X., Su R., Wan W., Zhang W., Jiang H., Qiao X., Fan Y., Zhang Y., Wang R., Liu Z., Wang Z., Liu B., Ma Y., Zhang H., Zhao Q., Zhong T., Di R., Jiang Y., Chen W., Wang W., Dong Y., Li J. Identification of selection signals by large-scale whole-genome resequencing of cashmere goats. *Sci. Rep.*, 2017, 7: 15142 (doi: 10.1038/s41598-017-15516-0).
15. Huang M., Yang B., Chen H., Zhang H., Wu Z., Ai H., Ren J., Huang L. The fine-scale genetic structure and selection signals of Chinese indigenous pigs. *Evol. Appl.*, 2020, 13(2): 458-475 (doi: 10.1111/eva.12887).
16. Muñoz M., Bozzi R., García-Casco J. Núñez Y., Ribani A., Franci O., García F., Škrlep M., Schiavo G., Bovo S., Utzeri V.J., Charneca R., Martins J.M., Quintanilla R., Tibau J., Margeta V., Djurkin-Kušec I., Mercat M.J., Riquet J., Estellé J., Zimmer C., Razmaite V., Araujo J.P., Radović Č., Savić R., Karolyi D., Gallo M., Čandek-Potokar M., Fernández A.I., Fontanesi L., Óvilo C. Genomic diversity, linkage disequilibrium and selection signatures in Eu-

- ropean local pig breeds assessed with a high density SNP chip. *Sci. Rep.*, 2019, 9: 13546 (doi: 10.1038/s41598-019-49830-6).
17. Faria D.A., Wilson C., Paiva S., Blackburn H.D. Assessing *Sus scrofa* diversity among continental United States, and Pacific islands populations using molecular markers from a gene banks collection. *Sci. Rep.*, 2019, 9: 3173 (doi: 10.1038/s41598-019-39309-9).
 18. Diao S., Huang S., Chen Z., Teng J., Ma Y., Yuan X., Chen Z., Zhang H., Li J., Zhang Z. Genome-wide signatures of selection detection in three south china indigenous pigs. *Genes*, 2019, 10(5): 346 (doi: 10.3390/genes10050346).
 19. Yang S., Li X., Li K., Fan B., Tang Z. A genome-wide scan for signatures of selection in Chinese indigenous and commercial pig breeds. *BMC Genet.*, 2014, 15: 7 (doi: 10.1186/1471-2156-15-7).
 20. Wilkinson S., Lu Z.H., Megens H.-J., Archibald A.L., Haley C., Jackson I.J., Groenen M.A.M., Crooijmans R.P.M.A., Ogden R., Wiener P. Signatures of diversifying selection in European pig breeds. *PLoS Genet.*, 2013, 9(4): e1003453 (doi: 10.1371/journal.pgen.1003453).
 21. Li X., Yang S., Dong K., Tang Z., Li K., Fan B., Wang Z., Liu B. Identification of positive selection signatures in pigs by comparing linkage disequilibrium variances. *Anim. Genet.*, 2017, 48(5): 600-605 (doi: 10.1111/age.12574).
 22. Li Y., Miao Z.-P., Meng X.-Y., Yang M.-M., Wei Q., Guo X.-F., Zheng H., Fang M. The application of RAD-seq technology on genomic selection of fertility traits for large white pigs (*Sus scrofa*). *Journal of Agricultural Biotechnology*, 2017, 25(9): 1508-1515 (doi: 10.3969/j.issn.1674-7968.2017.09.014).
 23. Li M., Chen L., Tian S., Lin Y., Tang Q., Zhou X., Li D., Yeung C.K.L., Che T., Jin L., Fu Y., Ma J., Wang X., Jiang A., Lan J., Pan Q., Liu Y., Luo Z., Guo Z., Liu H., Zhu L., Shuai S., Tang G., Zhao J., Jiang Y., Bai L., Zhang S., Mai M., Li C., Wang D., Gu Y., Wang G., Lu H., Li Y., Zhu H., Li Z., Li M., Gladyshev V.N., Jiang Z., Zhao S., Wang J., Li R., Li X. Comprehensive variation discovery and recovery of missing sequence in the pig genome using multiple de novo assemblies. *Genome Res.*, 2017, 27: 865-874 (doi: 10.1101/gr.207456.116).
 24. Yang Y., Adeola A.C., Xie H.B., Zhang Y.P. Genomic and transcriptomic analyses reveal selection of genes for puberty in Bama Xiang pigs. *Zoological Research*, 2018, 39(6): 424-430 (doi: 10.24272/j.issn.2095-8137.2018.068).
 25. Wang K., Wu P., Yang Q., Chen D., Zhou J., Jiang A., Ma J., Tang Q., Xiao W., Jiang Y., Zhu L., Li X., Tang G. Detection of selection signatures in chinese landrace and Yorkshire pigs based on genotyping-by-sequencing data. *Frontiers in Genetics*, 2018, 9: 119 (doi: 10.3389/fgene.2018.00119).
 26. Ma Y., Zhang S., Zhang K., Fang C., Xie S., Du X., Li X., Ni D., Zhao S. Genomic analysis to identify signatures of artificial selection and loci associated with important economic traits in Duroc pigs. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 2018, 8(11): 3617-3625 (doi: 10.1534/g3.118.200665).
 27. Charlesworth B., Charlesworth D., Barton N.H. The effects of genetic and geographic structure on neutral variation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 2003, 34: 99-125 (doi: 10.1146/annurev.ecolsys.34.011802.132359).
 28. Petersen J.L., Mickelson J.R., Rendahl A.K., Valberg S.J., Andersson L.S., Axelsson J., Bailey E., Bannasch D., Binns M.M., Borges A.S., Brama P., da Câmara Machado A., Capomacchio S., Cappelli K., Cothran E.G., Distl O., Fox-Clipsham L., Graves K.T., Guérin G., Haase B., Hasegawa T., Hemmann K., Hill E.W., Leeb T., Lindgren G., Lohi H., Lopes M.S., McGivney B.A., Mikko S., Orr N., Penedo M.C., Piercy R.J., Raekallio M., Rieder S., Rued K.H., Swinburne J., Tozaki T., Vaudin M., Wade C.M., McCue M.E. Genome-wide analysis reveals selection for important traits in domestic horse breeds. *PLoS Genet.*, 2013, 9(1): e1003211 (doi: 10.1371/journal.pgen.1003211).
 29. Weigand H., Leese F. Detecting signatures of positive selection in non-model species using genomic data. *Zoological Journal of the Linnean Society*, 2018, 184(2): 528-583 (doi: 10.1093/zoolinnean/zly007).
 30. Almeida O.A.C., Moreira G.C.M., Rezende F.M., Boschiero C., de Oliveira Peixoto J., Ibelli A.M.G., Ledur M.C., de Novais F.J., Coutinho L.L. Identification of selection signatures involved in performance traits in a paternal broiler line. *BMC Genomics*, 2019, 20: 449 (doi: 10.1186/s12864-019-5811-1).
 31. Sabeti P.C., Reich D.E., Higgins J.M., Levine H.Z.P., Richter D.J., Schaffner S.F., Gabriel S.B., Platko J.V., Patterson N.J., McDonald G.J., Ackerman H.C., Campbell S.J., Altshuler D., Cooper R., Kwiatkowski D., Ward R., Lander E.S. Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. *Nature*, 2002, 419: 832-837 (doi: 10.1038/nature01140).
 32. Zhong M., Zhang Y., Lange K., Fan R. A cross-population extended haplotype-based homozygosity score test to detect positive selection in genome-wide scans. *Statistics and Its Interface*, 2011, 4(1): 51-63 (doi: 10.4310/SII.2011.v4.n1.a6).
 33. López M.E., Linderoth T., Norris A., Lhorente J.P., Neira R., Yáñez J.M. Multiple selection signatures in farmed atlantic salmon adapted to different environments across hemispheres. *Front. Genet.*, 2019, 10: 901 (doi: 10.3389/fgene.2019.00901).
 34. Voight B.F., Kudaravalli S., Wen X., Pritchard J.K. A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS Biol.*, 2006, 4(3): e72 (doi: 10.1371/journal.pbio.0040072).
 35. Gibson J., Morton N.E., Collins A. Extended tracts of homozygosity in outbred human popula-

- tions. *Human Molecular Genetics*, 2006, 15(5): 789-795 (doi: 10.1093/hmg/ddi493).
36. Curik I., Ferenčaković M., Sölkner J. Inbreeding and runs of homozygosity: A possible solution to an old problem. *Livestock Science*, 2014, 166: 26-34 (doi: 10.1016/j.livsci.2014.05.034).
 37. Bosse M., Megens H.-J., Madsen O., Paudel Y., Frantz L.A.F., Schook L.B., Croijmans R.P.M.A., Groenen M.A.M. Regions of homozygosity in the porcine genome: consequence of demography and the recombination landscape. *PLoS Genet.*, 2012, 8(11): e1003100 (doi: 10.1371/journal.pgen.1003100).
 38. Peripolli E., Munari D.P., Silva M., Lima A.L.F., Irgang R., Baldi F. Runs of homozygosity: current knowledge and applications in livestock. *Anim. Genet.*, 2017, 48(3): 255-271 (doi: 10.1111/age.12526).
 39. Lohmueller K.E., Albrechtsen A., Li Y., Kim S.Y., Korneliusen T., Vinckenbosch N., Tian G., Huerta-Sanchez E., Feder A.F., Grarup N., Jørgensen T., Jiang T., Witte D.R., Sandbæk A., Hellmann I., Lauritzen T., Hansen T., Pedersen O., Wang J., Nielsen R. Natural selection affects multiple aspects of genetic variation at putatively neutral sites across the human genome. *PLoS Genet.*, 2011, 7(10): e1002326. (doi: 10.1371/journal.pgen.1002326).
 40. Andolfatto P. Adaptive evolution of non-coding DNA in *Drosophila*. *Nature*, 2005, 437: 1149-1152 (doi: 10.1038/nature04107).
 41. Avila F., Mickelson J.R., Schaefer R.J., McCue M.E. Genome-wide signatures of selection reveal genes associated with performance in American quarter horse subpopulations. *Frontiers in Genetics*, 2018, 9: 249 (doi: 10.3389/fgene.2018.00249).
 42. Mauch E. *The genetic basis of feed efficiency in swine divergently selected for residual feed intake. Graduate Theses and Dissertations*. 16406. Iowa State University, 2018 (doi: 10.31274/etd-180810-6036).
 43. Bertolini F., Servin B., Talenti A., Rochat E., Kim E.S., Oget C., Palhière I., Crisà A., Catillo G., Steri R., Amills M., Colli L., Marras G., Milanese M., Nicolazzi E., Rosen B.D., Van Tassell C.P., Guldbrandtsen B., Sonstegard T.S., Tosser-Klopp G., Stella A., Rothschild M.F., Joost S., Crepaldi P., the AdaptMap consortium. Signatures of selection and environmental adaptation across the goat genome post-domestication. *Genet. Sel. Evol.*, 2018, 50: 57 (doi: 10.1186/s12711-018-0421-y).
 44. Fariello M.I., Boitard S., Naya H., SanCristobal M., Servin B. Detecting signatures of selection through haplotype differentiation among hierarchically structured populations. *Genetics*, 2013, 193(3): 929-941 (doi: 10.1534/genetics.112.147231).
 45. Randhawa I.A.S., Khatkar M.S., Thomson P.C., Raadsma H.W. Composite selection signals can localize the trait specific genomic regions in multi-breed populations of cattle and sheep. *BMC Genet.*, 2014, 15: 34 (doi: 10.1186/1471-2156-15-34).
 46. Randhawa I.A., Khatkar M.S., Thomson P.C., Raadsma H.W. Composite selection signals for complex traits exemplified through bovine stature using multibreed cohorts of European and African *Bos taurus*. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 2015, 5(7): 1391-1401 (doi: 10.1534/g3.115.017772).
 47. Ma Y., Ding X., Qanbari S., Weigend S., Zhang Q., Simianer H. Properties of different selection signature statistics and a new strategy for combining them. *Heredity*, 2015, 115: 426-436 (doi: 10.1038/hdy.2015.42).
 48. Lewontin R.C., Krakauer J. Distribution of gene frequency as a test of the theory of the selective neutrality of polymorphisms. *Genetics*, 1973, 74(1): 175-195.
 49. Wright S. The genetical structure of populations. *Annals of Eugenics*, 1951, 15(1): 323-354 (doi: 10.1111/j.1469-1809.1949.tb02451.x).
 50. Weir B.S. Estimating F-statistics: a historical view. *Philosophy of Science*, 2012, 79(5): 637-643 (doi: 10.1086/667904).
 51. Akey J.M., Zhang G., Zhang K., Jin L., Shriver M.D. Interrogating a high-density SNP map for signatures of natural selection. *Genome Res.*, 2002, 12(12): 1805-1814 (doi: 10.1101/gr.631202).
 52. Chen M., Pan D., Ren H., Fu J., Li J., Su G., Wang A., Jiang L., Zhang Q., Liu J.-F. Identification of selective sweeps reveals divergent selection between Chinese Holstein and Simmental cattle populations. *Genet. Sel. Evol.*, 2016, 48: 76 (doi: 10.1186/s12711-016-0254-5).
 53. Lim D., Strucken E.M., Choi B.H., Chai H.H., Cho Y.M., Jang G.-W., Kim T.H., Gondro C., Lee S.H. Genomic footprints in selected and unselected beef cattle breeds in Korea. *PLoS ONE*, 2016, 11(3): e0151324 (doi: 10.1371/journal.pone.0151324).
 54. Wragg D., Marti-Marimon M., Basso B., Bidanel J.P., Labarthe E., Bouchez O, Le Conte Y., Vignal A. Whole-genome resequencing of honeybee drones to detect genomic selection in a population managed for royal jelly. *Scientific Reports*, 2016, 6: 27168 (doi: 10.1038/srep27168).
 55. Yuan Z., Liu E., Liu Z., Kijas J.W., Zhu C., Hu S., Ma X., Zhang L., Du L., Wang H., Wei C. Selection signature analysis reveals genes associated with tail type in Chinese indigenous sheep. *Anim. Genet.*, 2017, 48(1): 55-66 (doi: 10.1111/age.12477).
 56. Yang H., Lohmann G., Wei W., Dima M., Ionita M., Liu J. Intensification and poleward shift of subtropical western boundary currents in a warming climate. *J. Geophys. Res. Oceans*, 2016, 121(7): 4928-4945 (doi: 10.1002/2015JC011513).
 57. Ai H., Fang X., Yang B., Huang Z., Chen H., Mao L., Zhang F., Zhang L., Cui L., He W., Yang J., Yao X., Zhou L., Han L., Li J., Sun S., Xie X., Lai B., Su Y., Lu Y., Yang H., Huang T., Deng W., Nielsen R., Ren J., Huang L. Adaptation and possible ancient interspecies introgression in pigs identified by whole-genome sequencing. *Nat. Genet.*, 2015, 47(3): 217-225

- (doi: 10.1038/ng.3199).
58. Amaral A.J., Ferretti L., Megens H.-J., Crooijmans R.P., Nie H., Ramos-Onsins S.E., Perez-Enciso M., Schook L.B., Groenen M.A.M. Genome-wide footprints of pig domestication and selection revealed through massive parallel sequencing of pooled DNA. *PLoS ONE*, 2011, 6(4): e14782 (doi: 10.1371/journal.pone.0014782).
 59. Ai H., Huang L., Ren J. Genetic diversity, linkage disequilibrium and selection signatures in Chinese and Western pigs revealed by genome-wide SNP markers. *PLoS ONE*, 2013, 8(2): e56001 (doi: 10.1371/journal.pone.0056001).
 60. Ma Y., Zhang H., Zhang Q., Ding X. Identification of selection footprints on the X chromosome in pig. *PLoS ONE*, 2014, 9(4): e94911 (doi: 10.1371/journal.pone.0094911).
 61. Gurgul A., Jasielczuk I., Ropka-Molik K., Semik-Gurgul E., Pawlina-Tyszko K., Szmatota T., Szyndler-Nędza M., Bugno-Poniewierska M., Blicharski T., Szulc K., Skrzypczak E., Krupiński J. A genome-wide detection of selection signatures in conserved and commercial pig breeds maintained in Poland. *BMC Genet.*, 2018, 19: 95 (doi: 10.1186/s12863-018-0681-0).
 62. Wang Z., Chen Q., Yang Y., Yang H., He P., Zhang Z., Chen Z., Liao R., Tu Y., Zhang X., Wang Q., Pan Y. A genome-wide scan for selection signatures in Yorkshire and Landrace pigs based on sequencing data. *Anim. Genet.*, 2014, 45(6): 808-816 (doi: 10.1111/age.12229).
 63. Zhao F., McParland S., Kearney F., Du L., Berry D.P. Detection of selection signatures in dairy and beef cattle using high-density genomic information. *Genet. Sel. Evol.*, 2015, 47: 49 (doi: 10.1186/s12711-015-0127-3).
 64. Biswas S., Akey J.M. Genomic insights into positive selection. *Trends in Genetics*, 2006, 22(8): 437-446 (doi: 10.1016/j.tig.2006.06.005).
 65. Li X., Yang S., Dong K., Tang Z., Li K., Fan B., Wang Z., Liu B. Identification of positive selection signatures in pigs by comparing linkage disequilibrium variances. *Anim. Genet.*, 2017, 48(5): 600-605 (doi: 10.1111/age.12574).
 66. Teo Y.Y., Fry A.E., Bhattacharya K., Small K.S., Kwiatkowski D.P., Clark T.G. Genome-wide comparisons of variation in linkage disequilibrium. *Genome Res.*, 2009, 19: 1849-1860 (doi: 10.1101/gr.092189.109).
 67. Groenen M.A.M., Archibald A.L., Uenishi H., Tuggle C.K., Takeuchi Y., Rothschild M.F., Rogel-Gaillard C., Park C., Milan D., Megens H.-J., Li S., Larkin D.M., Kim H., Frantz L.A.F., Caccamo M., Ahn H., Aken B.L., Anselmo A., Anthon C., Auvil L., Badaoui B., Beattie C.W., Bendixen C., D. Berman, Blecha F., Blomberg J., Bolund L., Bosse M., Botti S., Buijie Z., Bystrom M., Capitanu B., Carvalho-Silva D., Chardon P., Chen C., Cheng R., Choi S.-H., Chow W., Clark R.C., Clee C., Crooijmans R.P.M.A., Dawson H.D., Dehais P., De Sapio F., Dibbits B., Drou N., Du Z.-Q., Eversole K., Fadista J., Fairley S., Faraut T., Faulkner G.J., Fowler K.E., Fredholm M., Fritz E., Gilbert J.G.R., Giuffra E., Gorodkin J., Griffin D.K., Harrow J.L., Hayward A., Howe K., Hu Z.-L., Humphray S.J., Hunt T., Hornshøj H., Jeon J.-T., Jern P., Jones M., Jurka J., Kanamori H., Kapetanovic R., Kim J., Kim J.-H., Kim K.-W., Kim T.-H., Larson G., Lee K., Lee K.-T., Leggett R., Lewin H.A., Li Y., Liu W., Loveland J.E., Lu Y., Lunney J.K., Ma J., Madsen O., Mann K., Matthews L., McLaren S., Morozumi T., Murtaugh M.P., Narayan J., Truong Nguyen D., Ni P., Oh S.-J., Onteru S., Panitz F., Park E.-W., Park H.-S., Pascal G., Paudel Y., Perez-Enciso M., Ramirez-Gonzalez R., Reecy J.M., Rodriguez-Zas S., Rohrer G.A., Rund L., Sang Y., Schachtschneider K., Schraiber J.G., Schwartz J., Scobie L., Scott C., Searle S., Servin B., Southey B.R., Sperber G., Stadler P., Svedler J.V., Tafer H., Thomsen B., Wali R., Wang J., Wang J., White S., Xu X., Yerle M., Zhang G., Zhang J., Zhang J., Zhao S., Rogers J., Churcher C., Schook L.B. Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution. *Nature*, 2012, 491(7424): 393-398 (doi: 10.1038/nature11622).
 68. Mikawa S., Morozumi T., Shimanuki S., Hayashi T., Uenishi H., Domukai M., Okumura N., Awata T. Fine mapping of a swine quantitative trait locus for number of vertebrae and analysis of an orphan nuclear receptor, germ cell nuclear factor (NR6A1). *Genome Res.*, 2007, 17(5): 586-593 (doi: 10.1101/gr.6085507).
 69. Li J., Yang H., Li J.R., Li H.P., Ning T., Pan X.R., Shi P., Zhang Y.P.: Artificial selection of the melanocortin receptor 1 gene in Chinese domestic pigs during domestication. *Heredity*, 2010, 105(3): 274-281 (doi: 10.1038/hdy.2009.191).
 70. Chaffee R.R., Kaufman W.C., Kratochvil C.H., Sorenson M.W., Conaway C.H., Middleton C.C. Comparative chemical thermoregulation in cold- and heat-acclimated rodents, insectivores, primates, and primates. *Federation Proceedings*, 1969, 28(3): 1029-1034.
 71. Keatinge W.R., Coleshaw S.R.K., Easton J.C., Cotter F., Mattock M.B., Chelliah R. Increased platelet and red cell counts, blood viscosity, and plasma cholesterol levels during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis. *The American Journal of Medicine*, 1986, 81(5): 795-800 (doi: 10.1016/0002-9343(86)90348-7).
 72. Cesconeto R.J., Joost S., McManus C.M., Paiva S.R., Cobuci J.A., Braccini J. Landscape genomic approach to detect selection signatures in locally adapted Brazilian swine genetic groups. *Ecol. Evol.*, 2017, 7(22): 9544-9556 (doi: 10.1002/ece3.3323).
 73. Perez-Enciso M., Burgos-Paz W., Souza C.A., Megens H.J., Ramayo-Caldas Y., Melo M., Lemús-Flores C., Caal E., Soto H.W., Álvarez L.A., Aguirre L., Iñiguez V., Revidatti M.A., Martínez-López O.R., Llambi S., Esteve-Codina A., Rodríguez M.C., Crooijmans R.P.M.A.,

- Paiva S.R., Schook L.B., Groenen M.A.M. Data from: porcine colonization of the Americas: a 60k SNP story. *Dryad Data Repository*, 2012 (doi: 10.5061/dryad.t1r3d).
74. Burgos-Paz W., Souza C.A., Megens H.J., Ramayo-Caldas Y., Melo M., Lemús-Flores C., Caal E., Soto H.W., Martínez R., Álvarez L.A., Aguirre L., Iñiguez V., Revidatti M.A., Martínez-López O.R., Llambi S., Esteve-Codina A., Rodríguez M.C., Crooijmans R.P., Paiva S.R., Schook L.B., Groenen M.A., Pérez-Enciso M. Porcine colonization of the Americas: a 60k SNP story. *Heredity*, 2013, 110: 321-330 (doi: 10.1038/hdy.2012.109).
 75. Uemoto Y., Nakano H., Kikuchi T., Sato S., Ishida M., Shibata T., Kadowaki H., Kobayashi E., Suzuki K. Fine mapping of porcine SSC14 QTL and SCD gene effects on fatty acid composition and melting point of fat in a Duroc purebred population. *Anim. Genet.*, 2012, 43(2): 225-228 (doi: 10.1111/j.1365-2052.2011.02236.x).
 76. Muñoz M., Rodríguez M.C., Alves E., Folch J.M., Ibáñez-Escriche N., Silió L., Fernández A.I. Genome wide analysis of porcine backfat and intramuscular fat fatty acid composition using high-density genotyping and expression data. *BMC Genomics*, 2013, 14: 845 (doi: 10.1186/1471-2164-14-845).
 77. Cameron N.D., Enser M., Nute G.R., Whittington F.M., Penman J.C., Fiske A.C., Perry A.M., Wood J.D. Genotype with nutrition interaction on fatty acid composition of intramuscular fat and the relationship with flavour of pig meat. *Meat Science*, 2000, 55(2): 187-195 (doi: 10.1016/s0309-1740(99)00142-4).
 78. Yu K., Shu G., Yuan F., Zhu X., Gao P., Wang S., Wang L., Xi Q., Zhang S., Zhang Y., Li Y., Wu T., Yuan L., Jiang Q. Fatty acid and transcriptome profiling of longissimus dorsi muscles between pig breeds differing in meat quality. *International Journal of Biological Sciences*, 2013, 9(1): 108-118 (doi: 10.7150/ijbs.5306).
 79. Nonneman D., Lents C., Rohrer G., Rempel L., Vallet J. Genome-wide association with delayed puberty in swine. *Anim. Genet.*, 2014, 45(1): 130-132 (doi: 10.1111/age.12087).
 80. Weedon M.N., Lango H., Lindgren C.M., Wallace C., Evans D.M., Mangino M., Freathy R.M., Perry J.R.B., Stevens S., Hall A.S., Samani N.J., Shields B., Prokopenko I., Farrall M., Dominiczak A., Diabetes Genetics Initiative, Wellcome Trust Case Control Consortium, Johnson T., Bergmann S., Beckmann J.S., Vollenweider P., Waterworth D.M., Mooser V., Palmer C.N., Morris A.D., Ouwehand W.H., Cambridge GEM Consortium, Zhao J.H., Li S., Loos R.J., Barroso I., Deloukas P., Sandhu M.S., Wheeler E., Soranzo N., Inouye M., Wareham N.J., Caulfield M., Munroe P.B., Hattersley A.T., McCarthy M.I., Frayling T.M. Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height. *Nat. Genet.*, 2008, 40: 575-583 (doi: 10.1038/ng.121).
 81. Li M., Tian S., Yeung C.K., Meng X., Tang Q., Niu L., Wang X., Jin L., Ma J., Long K., Zhou C., Cao Y., Zhu L., Bai L., Tang G., Gu Y., Jiang A., Li X., Li R. Whole-genome sequencing of Berkshire (European native pig) provides insights into its origin and domestication. *Sci. Rep.*, 2014, 4: 4678 (doi: 10.1038/srep04678).
 82. Ramos A.M., Duijvesteijn N., Knol E.F., Merks J.W.M., Bovenhuis H., Crooijmans R.P.M.A., Groenen M.A.M., Harlizius B. The distal end of porcine chromosome 6p is involved in the regulation of skatole levels in boars. *BMC Genet.*, 2011, 12: 35 (doi: 10.1186/1471-2156-12-35).
 83. Jeong H., Song K.D., Seo M., Caetano-Anollés K., Kim J., Kwak W., Oh J.D., Kim E., Jeong D.K., Cho S., Kim H., Lee H.K. Exploring evidence of positive selection reveals genetic basis of meat quality traits in Berkshire pigs through whole genome sequencing. *BMC Genet.*, 2015, 16: 104 (doi: 10.1186/s12863-015-0265-1).
 84. Zhao X., Du Z.-Q., Vukasinovic N., Rodriguez F., Clutter A.C., Rothschild M.F. Association of *HOXA10*, *ZFPM2*, and *MMP2* genes with scrotal hernias evaluated via biological candidate gene analyses in pigs. *American Journal of Veterinary Research*, 2009, 70(8): 1006-1012 (doi: 10.2460/ajvr.70.8.1006).
 85. Rohrer G.A., Nonneman D.J., Wiedmann R.T., Schneider J.F. A study of vertebra number in pigs confirms the association of *VERTN1* and reveals additional QTL. *BMC Genet.*, 2015, 16: 129 (doi: 10.1186/s12863-015-0286-9).
 86. Chen M., Wang J., Wang Y., Wu Y., Fu J., Liu J. Genome-wide detection of selection signatures in Chinese indigenous Laiwu pigs revealed candidate genes regulating fat deposition in muscle. *BMC Genet.*, 2018, 19: 31 (doi: 10.1186/s12863-018-0622-y).
 87. Zhu Y., Li W., Yang B., Zhang Z., Ai H., Ren J., Huang L. Signatures of selection and interspecies introgression in the genome of Chinese domestic pigs. *Genome Biology and Evolution*, 2017, 9(10): 2592-2603 (doi: 10.1093/gbe/evx186).
 88. Chen L., Tian S., Jin L., Guo Z., Zhu D., Jing L., Che T., Tang Q., Chen S., Zhang L., Zhang T., Liu Z., Wang J., Li M. Genome-wide analysis reveals selection for Chinese Rongchang pigs. *Front. Agr. Sci. Eng.*, 2017, 4(3): 319-326 (doi: 10.15302/J-FASE-2017161).
 89. Albert F.W., Somel M., Carneiro M., Aximu-Petri A., Halbwax M., Thalmann O., Blanco-Aguilar J.A., Plyusnina I.Z., Trut L., Villafuerte R., Ferrand N., Kaiser S., Jensen P., Pääbo S. A comparison of brain gene expression levels in domesticated and wild animals. *PLoS Genet.*, 2012, 8(9): e1002962 (doi: 10.1371/journal.pgen.1002962).
 90. Traspov A., Deng W., Kostyunina O., Ji J., Shatokhin K., Lugovoy S., Zinovieva N., Yang B., Huang L. Population structure and genome characterization of local pig breeds in Russia, Belarusia, Kazakhstan and Ukraine. *Genet. Sel. Evol.*, 2016, 148: 16 (doi: 10.1186/s12711-016-0196-y).