

## ГЕНОМИКА ДОМАШНЕГО КРОЛИКА

*Геномика домашнего кролика*

**Г.Ю. Косовский\*, В.И. Глазко, Т.Т. Глазко**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт пушного звероводства и кролиководства имени В.А. Афанасьева»*

*Россия, 140143, Московская обл., Раменский р-он, пос. Родники, ул. Трудовая, 6*

*\*e-mail: niipzk@mail.ru*

Рассматриваются ключевые проблемы использования генетических и геномных данных для ускоренной селекции с использованием качественных и количественных признаков; для контроля последних обсуждается важность регуляторных сетей. Представлены данные о происхождении домашнего кролика, обосновывается его уникальность в качестве модели для биологических исследований и разработок методов контроля в целях направленного управления разнообразием животных сельскохозяйственных видов. Обсуждаются особенности геномной организации домашнего кролика, насыщенность его генома мобильными генетическими элементами и связанными с ними компонентами регуляторных сетей. Накопленные данные о конкретных генах – кандидатах контроля хозяйственно ценных признаков, распределении и изменчивости регуляторных факторов, связанных с некодирующими РНК, позволяют увеличивать точность контроля индивидуальных генетических структур животных и способствовать ускорению селекционного процесса.

**Ключевые слова:** домашний кролик, мононуклеотидные полиморфизмы (SNP), транспозоны, вариабельность количества копий (CNV), сегментные дупликации (SD), регуляторные сети, микроРНК.

Одной из центральных проблем современного животноводства, в частности, пушного звероводства и кролиководства, является необходимость разработок методов контроля генетических потоков и их управления, направленных на решение ключевых задач – повышения продуктивности, адаптивности, воспроизводства и сохранения биологических ресурсов в каждой конкретной отрасли. В этих целях на протяжении веков разрабатывались разные подходы, начиная от классических – отбора и подбора животных для скрещиваний на основании фенотипических характеристик, до использования результатов геномных исследований, GWAS (Genome-Wide Association Study), или GBS (Genotyping-By-Sequencing), в которых ведется поиск взаимосвязей между полиморфизмом различных геномных элементов и изменчивостью фенотипических признаков. Выполнено огромное количество исследований, в которых выявлены связи между генотипами по отдельным генам и изменчивостью хозяйственно ценных признаков (селекция с помощью маркеров – Marker Assisted Selection – MAS), результатами полногеномного секвенирования и выявления геномных районов, полиморфизм в которых тесно связан с такой изменчивостью. В то же время, для MAS необходимо, чтобы

гены-кандидаты были ключевыми для реализации соответствующих фенотипических признаков, что встречается достаточно редко, поскольку большинство из них имеет полигенную природу и, кроме того, существенно зависит от факторов окружающей среды. Проекция же на геном полигенных признаков традиционно приводит к выявлению большого количества геномных районов, изменчивость которых в определенной степени связана с контролируемыми признаками. Более того, очевидно, что часть из них тесно связана с факторами адаптации к условиям воспроизводства. Наглядным примером может служить исследование у домашнего кролика геномных районов, на которые проецируется генетический контроль ряда хозяйственно ценных признаков [1]. Оказалось, что такие характеристики, как окрас шерсти, структура шерсти и размер тела ассоциированы с генами, локализованными в 309 геномных районах и что генетическая архитектура этих признаков очень сложна [2].

### **Качественные и количественные признаки**

Широкое распространение полногеномного секвенирования геномов животных сельскохозяйственных видов ассоциировано с желатель-

ным выявлением генетических основ признаков продуктивности и является очередным этапом картирования главных генов количественных признаков (Quantity Trait Loci – QTL). Поиск QTL начался более чем 30 лет назад, последовательно развивался методом увеличения плотности ДНК-маркеров на хромосомах. Однако оказалось, что вне зависимости от плотности расположения ДНК-маркеров на аутосомах, не удалось обнаружить QTL, универсально связанных с желательным количественным проявлением признаков продуктивности у сельскохозяйственных животных разных пород и видов. В общем, это соответствует известным данным об аддитивном вкладе большинства генов, локализованных в районах QTL, в проявление хозяйственно ценных признаков [3], а также о зависимости их проявления от стадии развития, специфики кормления, влияния факторов окружающей среды [4]. Из этого следует, что, прежде всего, необходимо подразделение признаков, для которых ведется поиск генетических основ их контроля, на моногенные и полигенные. Первые, как правило, связаны с качеством конечной животноводческой продукции (например, диаметр мицелл, сыропригодность молока и аллельные варианты каппа-казеина; диаметр мышечного волокна и миостатин; постубойная нежность мяса и кальпастанин и ряд других), вторые – с балансом между генетически обусловленными характеристиками продуктивности и адаптивности животных.

Моногенные признаки требуют поиска ключевых генов, вносящих доминирующий вклад в изменчивость качественных характеристик фенотипического признака, полигенные – выявления сочетаний генотипов геномных элементов, обеспечивающих желательный баланс между продуктивностью и адаптивностью. Ключевые гены, такие как, например, контролирующие окраску меха, позволяют с использованием методов геномного редактирования получать кроликов с оригинальным окрасом шерсти [5], или кроликов с «двойной мускулатурой» при адресной делеции экзона гена миостатина [6]; сравнительный анализ геномов групп животных, воспроизводящихся в краевых условиях ареала при низких температурах окружающей среды – группы генов, ассоциированных с повышенной устойчивостью к экологическому фактору, влияющему на их продуктивность [7].

Накопленные данные по полногеномному секвенированию, мононуклеотидному полимор-

физму (SNP) и ассоциаций SNP с изменчивостью хозяйственно ценных признаков позволили обнаружить, что большая часть таких SNP локализуется в некодирующих аминокислоты последовательностях. Так, в частности, полногеномное секвенирование геномов домашнего и дикого кролика позволило обнаружить, что между ними наблюдаются существенные отличия по SNP, причем в некодирующих последовательностях они встречаются почти в 5 раз чаще, чем в кодирующих (719 911 против 154 489 соответственно) [8].

В целом ряде работ, в которых рассматривались связи между SNP и изменчивостью хозяйственно ценных признаков обнаружено, что, как правило, большинство функционально значимого полиморфизма локализуется в некодирующих последовательностях, например, у свиней [9], у крупного рогатого скота [10], и ряда других видов. Выяснилось также, что около 17% транскриптома домашнего кролика принадлежит к некодирующим аминокислотные последовательности геномным элементам [11].

Совокупность накопленных данных свидетельствует об особой важности выявления геномных элементов, формирующих регуляторные сети, определяющие профили генной экспрессии, лежащие в основе фенотипической изменчивости [12].

### Регуляторные сети

Регуляторные сети представляют сложный комплекс молекулярных взаимодействий на разных уровнях организации генетического материала, начиная от рисунка метилирования отдельных нуклеотидных последовательностей, различных модификаций гистонов, включая аппарат некодирующих РНК.

Метилирование ДНК играет важную роль в структуре и стабильности генома, тесно связано с гетерохроматином и повторяющимися элементами, такими как транспозоны (TEs; мобильные элементы в геноме вирусного происхождения, которые накопились в ходе эволюции) и tandemные повторы (сателлиты). ДНК метилирование регулирует транскрипцию и является динамичным в зависимости от типа клетки, стадии развития, физиологии животного или факторов окружающей среды. Метилирование ДНК участвует в геномном импринтинге, при котором гены экспрессируются в зависимости от материнского или отцовского происхождения.

Гистоны содержат N-концевые лидирующие участки, на которые нацелены различные типы модификаций, такие как ацетилирование и метилирование. Эти модификации реализуются по различным аминокислотам гистонов, производя десятки функционально отличающихся посттрансляционных вариантов. Добавление или удаление таких модификаций является гибким процессом, который непосредственно влияет на доступность участков геномных ДНК к транскрипции и, следовательно, к активации или подавлению экспрессии генов. Комбинаторная природа различных модификаций гистонов вместе с метилированием ДНК и присутствием факторов транскрипции или РНК-полимеразы влияют на специфические состояния хроматина, определяющие характеристики транскрипции. Эти состояния хроматина передаются дочерним клеткам, обеспечивая, таким образом, непрерывность профилей генной экспрессии в клеточных популяциях [13].

Особое значение в регуляции профилей генной экспрессии имеют длинные некодирующие РНК (lncRNAs) и различные представители малых некодирующих РНК. lncRNAs обладают повышенным потенциалом для участия в изменении регуляции посттранскрипционных процессов посредством взаимодействия как с РНК, так и с белками. Малые некодирующие РНК эволюционировали в различные формы, которые включают микроРНК (микроРНК), малые интерферирующие РНК (миРНК), варианты микроРНК (изомиРы), кольцевые РНК (circRNAs) и такие нкРНК, как рiРНК, взаимодействующие с РИWI белками.

Особый интерес представляют рiРНК, мисшенью действия которых являются последовательности, экспрессирующиеся с транспозонов. Предполагалось, что именно этот комплекс РИWI белки – рiРНК лежит в основе механизма, подавляющего экспрессию транспозонов на ранних стадиях эмбрионального развития, однако в дальнейшем оказалось, что он вовлечен и в регуляцию профилей генной экспрессии других генов, несущих в последовательностях своего транскрипта участки гомологии к транспозонам [14]. Следует отметить тесную связь между различными вариантами некодирующей РНК и транспозонами [15].

Мобильные генетические элементы (ГЭ) включают два класса. Класс I – это ретротранспозоны, они подразделяются на следующие варианты: ERV – endogenous retroviruses, LTR –

Long Terminal Repeat, LINE – long interspersed nuclear elements; SINE – short interspersed nuclear elements, SVA – composite retrotransposon. Класс II – это ДНК транспозоны, они несут домен DDE – аминокислотный мотив, типичный для транспозазы/интегразы большинства семейств автономных ДНК транспозонов, за исключением хелитронов; Helitron – ДНК транспозон, реплицирующийся «по кольцу», использующий для этого фермент с эндонуклеазным и геликазным доменом; неавтономный MITE – miniature inverted repeat transposable element.

В общем, перечисленные элементы регуляторных сетей, как на уровне транскрипции – первичной последовательности ДНК (метилирование, модификация гистонов), так и пост-транскрипционной стадии реализации генной экспрессии (варианты некодирующей РНК), тесно связаны с мобильными генетическими элементами. Поскольку формирование новых ниш под контролем человека при одомашнивании животных может существенно сказываться на появлении новых вариантов мобильных генетических элементов в геномах доместизируемых видов за счет межвидовых контактов и обменов с предшественниками транспозонов – вирусами, их горизонтальным переносом с участием микробиоты, актуальным становится выяснение распространенности таких событий.

Накоплено большое количество данных, свидетельствующих о разных путях влияния транспозонов (ГЭ) на профили генной экспрессии. ГЭ составляют около половины генома млекопитающих и содержат последовательности, вовлекающие транскрипционный механизм хозяина для экспрессии своих собственных генов и содействующие транспозициям. Регуляторные последовательности, переносимые ГЭ, могут влиять на транскрипцию участков генома хозяина еще долго после того, как ГЭ утрачивают способность к транспозициям. ГЭ могут переносить энхансерные и промоторные последовательности, влияющие на экспрессию генов хозяина, модифицировать 3D-архитектуру хроматина в интерфазном ядре, давать начало новым регуляторным элементам, включая некодирующие РНК и факторы транскрипции, что приводит к стимулированию эволюции регуляторных сетей и способствуют появлению генетических новшеств в физиологии и развитии млекопитающих [16].

Можно ожидать, что именно контроль за изменчивостью элементов регуляторных сетей

может способствовать разработкам методов ускорения селекционного процесса, консолидации и усовершенствованию пород животных сельскохозяйственных видов. Особый интерес для таких исследований представляет домашний кролик, наиболее «молодой» из domesticiрованных видов, к настоящему времени сформировавший около 200 пород.

### Домашний кролик

Организация по продовольствию и сельскому хозяйству (FAO – Food and Agriculture Organization) выделяет в качестве «золотой пятерки» виды млекопитающих, лежащих в основе аграрной цивилизации, имеющие самый широкий ареал и количество пород, к ним относятся козы, овцы, крупный рогатый скот, свиньи и лошади. Период их доместикиции, присутствия в общей нише с человеком, оценивается в около десяти – одиннадцати тысяч лет [17]. По сравнению с ними домашний кролик – молодой вид, его доместикация (прямой контроль за его воспроизводством, отбор и подбор животных для скрещиваний) началась совсем недавно, около 600 лет назад. Однако короткое время смены поколений, многоплодность животных привели к высокой скорости одомашнивания, адаптации к различным направлениям селекции, условий содержания. Это уже сейчас привело к тому, что суммарно в разных странах насчитывается около 700 вариантов записей о различных группах кроликов, существенно отличающихся по направлениям продуктивности, условиям воспроизводства (Domestic Animal Diversity Information System (DAD-IS) | Food and Agriculture Organization of the United Nations (fao.org)). Принято считать, что имеется около 200 пород домашнего кролика [18, 19]. Насчитывается 50 пород кроликов, которые контролируются ассоциацией американских кролиководов, поддерживающих стандарт каждой породы и тщательно контролирующую породную консолидированность (The American Rabbit Breeders Association Inc., –<https://arba.net>).

К настоящему времени организована широкая европейская исследовательская сеть по геномной биологии домашнего кролика (Rabbit Genome Biology Network (unibo.it)), поскольку Европейский кролик (*Oryctolagus cuniculus*) достаточно давно превратился в ключевой вид в биологии млекопитающих, промежуточной форме между человеком и лабораторными видами

грызунов. Исследования, проводимые на домашнем кролике, объединяют селекционеров, генетиков, биоинформатиков, физиологов, эволюционистов, эмбриологов, иммунологов и т.д. В качестве главных целей изучения геномной биологии кролика в этой сети (unibo.it) выделяют следующие: i) уточнение европейского ресурса генома кролика и разработка платформ его описания, ii) выявление генетических основ изменчивости таких хозяйственно важных характеристик, как мясная и меховая продукция, ресурсы биоразнообразия, iii) кролик как модель в фундаментальной биологии, изучении болезней человека и как инструмент для биотехнологических разработок, iv) исследования генетических и сравнительных геномных аспектов для изучения, эксплуатации и управления дикими зайцеобразными ((unibo.it) Rabbit Genome Biology Network).

В 2013 году был организован геномный консорциум зайцеобразных на основании объединения между европейской сетью по геномной биологии домашнего кролика и Всемирного общества исследований зайцеобразных (The Lagomorph Genomics Consortium – LaGomiCs, на основе объединения COST Action TD1101 «A Collaborative European Network on Rabbit Genome Biology – RGB-Net» и «World Lagomorph Society»). В основе этого объединения лежал тот факт, что зайцеобразные важны с экономической и научной точки зрения как основные пищевые ресурсы человека, ценные виды дичи, сельскохозяйственные вредители, модельные лабораторные животные и ключевые элементы пищевых сетей. Так, например, европейский кролик является краеугольным камнем средиземноморской экосистемы на юге Европы, области, определяемой как «горячие точки глобального биоразнообразия» [20].

Глобальное сокращение биоразнообразия приводит еще и к тому, что домашний кролик становится ключевым модельным объектом в изучении возможностей дедоместикации в целях компенсации рисков исчезновения ряда природных видов. Это обусловлено тем, что, в отличие от других сельскохозяйственных видов, домашний кролик единственный domesticiрованный вид, у которого в живых существуют его предшественники, предковый вид и представители близкородственных диких видов [21].

Около 1,8 млн лет назад европейский кролик дивергировал на два подвида: на юго-западе Испании был распространен *Oryctolagus*



*cuniculus algerus*, а на северо-востоке Испании и Франции – *Oryctolagus cuniculus cuniculus*, между которыми возникали вторичные контакты, что подтверждается наличием общих аллельных вариантов по ряду ДНК-маркеров. В то же время, получение потомства от скрещиваний этих подвидов затруднено, судя по экспериментальным данным, в связи с отличиями, в частности, в перичентромерном районе хромосомы X, обогащенном TE [22].

На ранних стадиях одомашнивание кролика в основном было связано с деятельностью французских монастырей и замков [23]. Впоследствии продолжилось распространение кролика в североцентральной Европе, что привело к конституционным различиям в отдельных группах, связанных с адаптацией к разным условиям и предпочтительным искусственным отбором по группам фенотипических признаков.

Одомашнивание рассматривается как: устойчивые, многопоколенческие, мутуалистические отношения, в которых люди берут на себя значительный уровень контроля над воспроизводством и уходом за растением/животным, чтобы обеспечить более предсказуемый запас интересующего ресурса и посредством которого растение/животное способно увеличить свой репродуктивный успех по сравнению с особями, не участвующими в этих отношениях, тем самым повышая приспособленность как людей, так и целевых домашних животных [23].

Определенные поведенческие характеристики делают отдельные виды животных и некоторых особей внутри их более подходящими для одомашнивания, чем другие. По мнению Мелинды Зедер [23], основные из них могут быть сгруппированы в пять общих моделей поведения, определяющих (1) социальную структуру, особенно размер и организация групп; (2) сексуальное поведение — особенно степень избирательности (или ее отсутствие) в выборе партнеров для спаривания и легкость замены одного предпочтительного партнера другим; (3) взаимодействие родителей и детенышей — легкость и скорость, с которой родитель связывается с детенышем, а также зрелость и подвижность детенышей при рождении; (4) пищевое поведение и выбор среды обитания — степень гибкости в питании и толерантность к среде обитания; и (5) реакции на людей и новую среду, включая реакцию бегства и реакцию на внешние раздражители. Интересно, что перечисление этих моделей почти полностью со-

впадают с определениями факторов, препятствующих одомашниванию, сформулированными ранее [24]: — трудности для человека в обеспечении необходимой пищей животных данного вида в искусственных условиях; — медленный рост животных и длительный репродуктивный цикл (в сравнении с человеком); — высокая скорость движения (по сравнению с человеком); — неспособность к размножению в неволе; — отсутствие у вида социальной иерархии (отсутствие лидера); — склонность к панике и к стрессам при контакте с человеком (газели и некоторые виды оленей, например); — сниженная способность адаптации к новым средовым условиям (ведущие одомашнированные виды – космополиты и эффективные колонизаторы при одичании).

Для млекопитающих отмечено уменьшение размеров мозга у одомашнированных по сравнению с близкородственными дикими формами, причем одомашнивание обычно приводило к уменьшению размера мозга, но виды с более высокой энцефализацией демонстрируют эту тенденцию сильнее, чем виды с более низким [25]. Так, например, выращенные в клетках норки, одомашненные за последние 100 лет, демонстрируют уменьшение размера мозга на 20% по сравнению с дикими норками [26]. Однако существуют значительные отличия в степени редукции в разных частях мозга у каждого из одомашниваемых видов [23]. У свиней, например, области мозга, контролирующие обонятельные и слуховые функции, менее редуцированы, чем зрительные структуры или двигательные функции, как и у овец. В то же время у крыс и норок области мозга, контролирующие двигательные функции, обнаруживают большую степень редукции, чем области мозга, контролирующие зрительные или обонятельные функции [26]. Уменьшение размера частей мозга, которые контролируют двигательные функции, у норки, выращенной в клетке, почти на 11% больше, чем у норок, выращенных в открытом вольере [25] — что свидетельствует о целенаправленном воздействии давления отбора, введенного при одомашнивании. Некоторые участки мозга могут увеличиваться в размерах при одомашнивании, как, например, увеличение участков мозга, отвечающих за память и обучение у почтовых голубей [27].

Следует отметить, что у травоядных, в частности, у домашнего кролика такие изменения размеров мозга существенно меньше [23]. Может быть, это обусловлено тем, что предшественник

домашнего кролика характеризуется среди зайцеобразных относительно повышенной социальной активностью, что облегчает его представителям вхождение в новую нишу, организуемую человеком. Естественный ареал европейского кролика (*Oryctolagus cuniculus*) варьирует от лесистой местности до открытого поля, он легко привыкает к присутствию человека и часто населяет районы вблизи населенных пунктов. Европейский кролик — единственный вид зайцеобразных, образующий стабильные социальные группы в дикой природе, обитающие в системах нор и камер с несколькими входами, которые в основном роют взрослые самки, глубина таких нор может достигать 3 м [28]. Группы состоят из доминирующего самца, живущего и размножающегося с одной или несколькими самками, и их молодого потомства. Население лабиринта может варьировать от двух до 20 взрослых особей. В искусственных условиях кролики, выращенные в индивидуальных клетках, как правило, более подвержены стрессу, менее здоровы и часто характеризуются патологическим поведением, включая выдергивание меха и кусание прутьев, в отличие от кроликов, выращенные в группе. Самцы соревнуются за доступ к самкам, самки — за доступ к подходящей территории для норы, самцы защищают молодых особей от враждебно настроенных взрослых самок [28]. В общем, по своим характеристикам популяции европейского кролика соответствуют требованиям к выбору видов для одомашнивания, которые можно сформулировать на основании работ М. Зедер [23] и Дж. Даймонда [24]: сравнительно повышенная и структурированная социальная активность, высокая скорость роста и конверсии пищи, относительно повышенные выживаемость и адаптивный потенциал, короткие интервалы между поколениями, полигамное или беспорядочное спаривание, устойчивость к болезням, диета, легко обеспечиваемая людьми. В этой связи очевидно, что геном домашнего кролика представляет особый интерес для выявления «подписей доместикиции», отличающих его от близкородственных диких видов.

В связи с тем, что достаточно часто именно к повышенной социальной активности сводят основные универсальные характеристики доместикиции, для исследований ее генетических основ особую важность имеет тот факт, что предковый вид домашнего кролика отличается от других близкородственных диких видов высокой социальной активностью. В то же время,

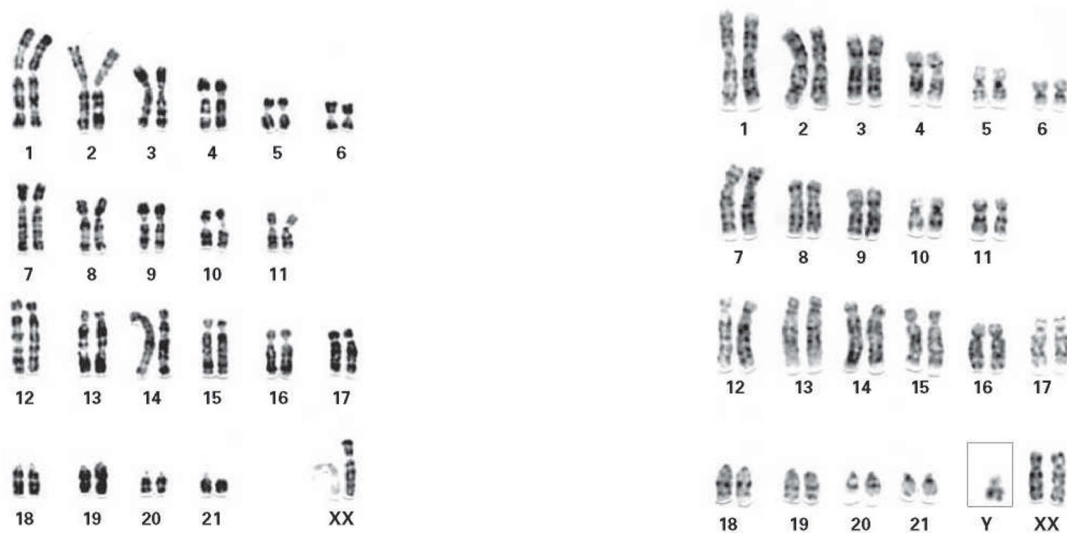
социальная активность есть у всех видов млекопитающих и она динамична, подвержена не только возрастным, сезонным изменениям, но и существенно меняется при вхождении популяции в новые условия обитания. Так, разработана гипотеза «социальности основателя», суть которой заключается в том, что для основателей, распространяющихся в новую нишу, отделенную от родительской популяции, необходимо установления контактов и связей с новыми видами, причем отсутствие четких территорий и первоначальное изобилие ресурсов могут привести к изменению первоначальной социальной активности, типичной для родительского поколения [29]. У европейского кролика социальная активность изначально достаточно высока, что позволяет искать другие системы, вовлекаемые в доместикицию.

### Геномные особенности домашнего кролика

Кариотип кролика описан достаточно давно, включает 21 пару аутосом и пару половых хромосом (рис. 1) [30, 31].

К настоящему времени геном кроликов полностью секвенирован, выполнен сравнительный анализ геномного распределения SNP и неравновесия по сцеплению между ними (LD) у пород кроликов и близкородственного дикого вида, подтверждены единое происхождение домашнего кролика из диких популяций европейского кролика Франции и исторические записи, согласно которым одомашнивание кроликов происходило во французских монастырях [11]. Несмотря на недавнее происхождение большинства пород, уровни популяционной дифференциации оказались высокими. Предполагается, что одомашнивание началось с небольшой популяции-основателя, насчитывающей менее 1200 особей. Структура LD существенно различалась внутри пород и между ними. Внутри пород LD распространяется на большие геномные расстояния, гораздо меньшие значения оценок неравновесия по сцеплению обнаруживались между породами.

В последние годы относительно широкое распространение получили методы оценки длин огомозиготных последовательностей (Runs of homozygosity – ROH) в геномах сельскохозяйственных видов с целью оценить степень их инбридированности, необходимое для прогнозов возможных негативных эффектов, связанных с инбредной депрессией.



**Рисунок 1.** Слева – GTG-кариограмма самки кролика. Y-хромосома взята из отдельной мужской метафазы. Справа – RBG-кариограмма самки кролика [31]

**Figure 1.** (Left) GTG-banded female rabbit karyotype. The Y chromosome is taken from a separate, male metaphase spread. (Right) RBG-banded female rabbit karyotype [31]

РОН определяется как непрерывные участки хромосом, в которых все локусы имеют гомозиготный генотип по SNP [32]. На популяционном уровне некоторые другие характеристики РОН (рисунок распределения РОН по хромосомам, средняя длина РОН и средняя доля генома, покрытого РОН) могут позволить приблизительно оценивать генетическую историю популяций [33]. РОН также может быть полезен для выявления мишеней отбора: высокая частота РОН в конкретных участках отдельных хромосом (определяемых как островки РОН или горячие точки РОН) подчеркивает пониженную изменчивость гаплотипов, охватывающих ряд локусов в условиях искусственного или естественного отбора, как уже сообщалось для нескольких видов домашнего скота, например, у свиней [34, 35], у других видов [36].

На частоту, размер и распределение РОН в геноме влияют такие факторы, как естественный и искусственный отбор, рекомбинации, неравновесие сцепления (LD), структура популяции, частота различных типов мутаций, в том числе и инверсий, в которые вовлекаются мобильные генетические элементы, а также уровень инбридинга. Тем не менее, вычисление коэффициента инбридинга на основе молекулярной информации РОН, в общем, является более точным, чем оценки по данным родословной.

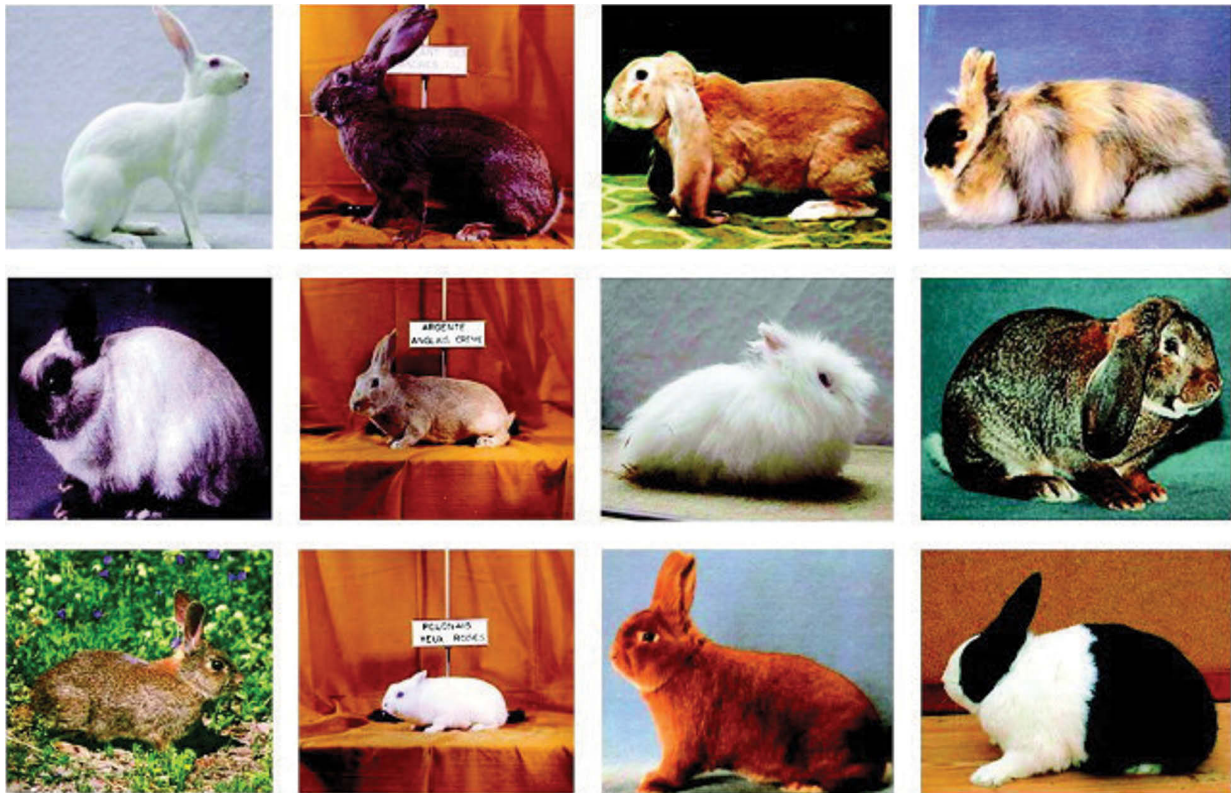
Различные характеристики РОН оценены у 4-х мясных и 12-ти декоративных пород домаш-

него кролика [37]. Суммарное количество РОН на животное широко колебалось от породы к породе, так же как и средняя длина РОН. Если ориентироваться на эти показатели, то в общем, декоративные породы оказались более инбредированными, чем мясные. В ряде островков РОН наблюдалась локализация генов, продукты которых вовлечены в контроль роста, процессов пигментации, характеристиках туши, а также размножения.

Для кроликов характерно исключительное фенотипическое разнообразие, которое представляет большую коммерческую ценность и служит важной основой моделирования различных биологических процессов, особенно в области биомедицинских исследований (рис.2).

Происхождение домашнего кролика из популяций французского подвида европейского кролика подтверждается и результатами исследований митохондриального цитохрома В [38]. Так, генетическая изменчивость митохондрий в популяциях европейского кролика (*Oryctolagus cuniculus*), обитающих в Европе и Северной Африке, начиная с 11 000 лет назад и по сегодняшний день, была проанализирована с использованием образцов древней ДНК, выделенной из костей, найденных на 22 археологических памятниках, датированных периодом от мезолита до недавнего времени. Нуклеотидные последовательности переменного домена длиной в 233 пар нуклеотидов (п.н.) гена цитохрома В сравнивали с теми, которые присутствуют у современных кро-





**Рисунок 2.** Фенотипические различия у домашних и диких кроликов. На нижнем левом рисунке показан типичный фенотип дикого кролика из подвида *O. c. cuniculus*, остальные иллюстрируют фенотипическое разнообразие, наблюдаемое по многочисленным признакам у разных пород домашнего кролика [11]

**Figure 2.** Phenotypic variation in domestic and wild rabbits. The bottom left picture shows the typical phenotype of a wild rabbit from the subspecies *O. c. cuniculus*. All the other pictures illustrate the phenotypic diversity observed for numerous traits in domestic rabbits [11]

ликов. Результаты оказались высоко стабильными вплоть до средневековья, в котором появился новый вариант мтДНК в большинстве диких популяций, изученных во Франции. Этот вариант мтДНК соответствует тому, который в настоящее время присутствует у всех исследованных до сих пор пород домашнего кролика.

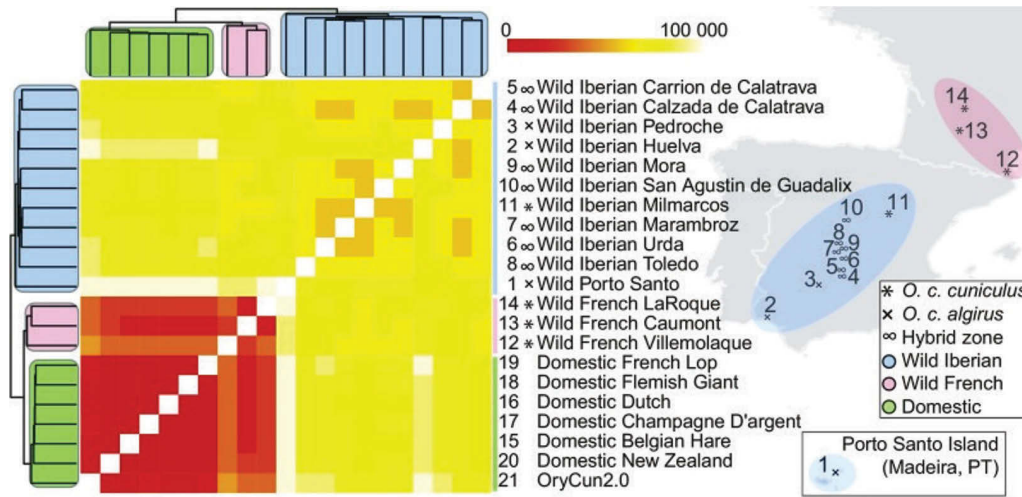
Размах изменчивости у домашнего кролика по размеру, окраскам, формам ушей не сопоставим с фенотипическим единообразием его предкового вида. Геном домашнего кролика отличается от близкородственных подвидов и распределением участков гомологии к ТЕ (рис.3).

Сравнительный анализ распределения участков гомологии к ERV позволил авторам прийти к заключению о том, что повышенное количество вставок ERV, демонстрирующих разные частоты между дикими и домашними кроликами, обнаруживаются внутри геномных областей, ассоциированных с фенотипическими характеристиками одомашнивания кроликов по сравнению со средним геномным показателем [39].

Общая доля последовательностей ТЕ в геноме кролика, в целом, сходна с таковой у большинства млекопитающих. На четыре типа ТЕ (LINE, LTR, SINE и ДНК) приходится 41,60% генома кролика, при этом ретротранспозоны составляют подавляющее большинство – 39,16% генома, тогда как ТЕ ДНК, в основном, представленные надсемействами hAT и Tc1/mariner, составляли меньшинство – 2,44% [40]. Сравнение распределения мобильных генетических элементов между домашним кроликом и пищухой (*Ochotona princeps*) показало заметно большую частоту встречаемости у домашнего вида по сравнению с диким.

ТЕ являются мощными факторами эволюции генома и, следовательно, фенотипического разнообразия, поскольку они могут вызывать генетические изменения большого масштаба. ТЕ могут менять работу геномов как активными, так и пассивными способами. Виды с активными ТЕ или с обильными однородными неактивными ТЕ влияют на работу генома пассивно, вызывая эктопиче-





**Рисунок 3.** Результаты попарных сравнений по присутствию/отсутствию определенных эндогенных ретровирусов (ERV) у домашнего кролика (зеленым), дикого, Франция (розовым), дикого, Испания (голубым). Наиболее близкие по присутствию/отсутствию ERV – домашний и дикий кролики, Франция [39]

**Figure 3.** Pairwise differences among domestic (green), wild French (red), and wild Iberian (blue) illustrating presence or absence of ERV insertion. The most similar in the presence/absence of ERV are domestic and wild French [39]

скую рекомбинацию, потенциально плодовиты и адаптируемы. И наоборот, таксоны с дефицитом TE или обладающие гетерогенными популяциями неактивных TE, могут быть хорошо адаптированы в своей нише, но имеют тенденцию к длительному застою и могут подвергаться риску исчезновения из-за отсутствия способности адаптироваться к изменениям или диверсификации [41].

К активным влияниям TE на геном относят появление новых целых генов или их фрагментов, новых элементов регуляторных сетей, а также экстрагенные вставки в такие участки, как, например, центромерные районы или участки ассоциаций с матриксными структурами интерфазного ядра [41]. Пассивные механизмы, с помощью которых TE генерируют генетические новшества, необходимые для резких эволюционных изменений, относятся стимулирование дупликаций (или потерь) участков ДНК путем неравномерной рекомбинации. Под влиянием TE происходит дупликация генов, дупликация экзонов, сегментная дупликация [41]. События дупликации ДНК особенно важны в эволюции, поскольку они создают функциональную избыточность и потенциал для усиления функции и/или экспрессии генов.

Дупликации геномных участков подразделяются на два основных варианта: вариативность количества копий коротких фрагментов геномной ДНК (Copy Number Variability – CNV,

больше > 50 пар оснований, меньше < 1000 пар оснований) и сегментные дупликации (Segmental Duplications – SD, > 1000 пар оснований с идентичностью последовательности ≥90%) [42].

На геномном уровне в ряде исследований не найдено существенных отличий по частоте мононуклеотидных замен (SNP) у одомашнированных и диких видов, либо существенных отличий от типичных для человека [43]. В отдельных работах описаны выраженные отличия по мононуклеотидным заменам по конкретным геномным участкам [44]. Во всяком случае, размах фенотипической изменчивости у одомашнированных видов, в частности, у домашнего кролика, по сравнению с близкородственными дикими видами, явно существенно превышает все возможные отличия по частоте мононуклеотидных замен.

Следует отметить также, что частоты встречаемости SNP в исследованных геномах в 100 – 1000 раз меньше, чем другой тип мутаций, такой, как CNV [45].

Выполнено сравнение геномов одомашнированных видов (крупный рогатый скот, овцы, козы, свиньи, лошади, кролики, куры) по частоте встречаемости сегментных дупликаций (SD) [46]. Наименьшее количество SD выявлено в геномах кур, наибольшее – у свиней. В большинстве случаев SD располагаются в перичентромерных и субтеломерных районах хромосом, включают две – три тысячи генов (у кур меньше, 807), при-

чем больше половины генов представлена более чем в двух копиях, в основном, в 3 – 10 копиях. Среди них преобладают гены, участвующие в метаболизме ксенобиотиков.

Выделены общие для всех исследованных видов млекопитающих 59 генов, которые, как оказалось, принадлежат 4-м генным семействам: глюкуронозилтрансфераза (UDP glucuronosyltransferases – UGTs), интерфероны (interferons – IFNs), гистоны и ольфакторные рецепторы (olfactory receptors – ORs).

В геноме домашнего кролика выделено четыре семейства (L1A, L1B, L1C и L1D) и 19 подсемейств L1, два семейства SINE (OcuSINEA, OcuSINEB), девять подсемейств SINEs и 12 семейств ERV (OcuERV1–OcuERV12). Зафиксирована дифференциальная эволюционная динамика между этими семействами и подсемействами. Анализ возраста TE и идентификация полиморфизма показали, что SINEA, L1B, L1D и ERV1 являются относительно молодыми семействами, при этом некоторые копии из этих семейств все еще могут быть активны и способны перемещаться внутри генома. Ретротранспозонный ландшафт у зайцеобразных, представленных домашними кроликами и пищухами, отличался от других исследованных видов млекопитающих очень высокой частотой встречаемости SINE. Большинство ретротранспозонов перекрываются с lncRNA (>90%) и кодирующими белок генами (>80%) [40].

Накопленные данные позволяют сделать вывод о том, что domesticiрованные виды отличаются от близкородственных диких видов, в основном, повышенной копийностью генов, связанных с метаболизмом ксенобиотиков, иммунной системой, восприятием сигналов окружающей среды. Становится очевидным, что единственным универсальным отличием животных, несущих признаки «синдрома доместикиции», чаще всего является увеличение копийности вполне определенных участков геномов.

Как отмечалось выше, одним из источников SD является влияние TE. Транспозиции мобильных генетических элементов, их встраивание в альтернативные ДНК цепи, приводит к формированию такого элемента регуляторных сетей, как микроРНК [47]. Выполнены сравнительные исследования микроРНК у ряда domesticiрованных видов млекопитающих (корова, собака, лошадь, свинья и кролик). Получены данные о преимущественной локализации микроРНК в интронах и межгенных пространствах [48].

Результаты сравнительного анализа «молодых» и «старых» орто-групп (общих по происхождению) микроРНК в разных тканях исследованных видов свидетельствовал о том, что экспрессия «молодых» групп имеет более выраженные тканеспецифичные особенности экспрессии по сравнению со «старыми» группами [48]. Около 20% новых орто-групп ограничены головным мозгом, и их целевые мишени, по-видимому, обогащены геномными элементами для обеспечения активности нейронов и процессов их дифференцировки.

Сложности систем регуляции профилей генной экспрессии у домашнего кролика становятся очевидными и по созданному атласу транскриптов [11]. Профилирование всего транскриптома у кролика (*Oryctolagus cuniculus*) позволило получить 36 186 транскриптов с высокой степенью достоверности по 14 474 кодирующим локусам, около 17% транскриптов являются некодирующими РНК. В этом транскриптоме обнаружено до 24 797 событий альтернативного сплайсинга и 11 184 событий альтернативного полиаденилирования. Такая сложность транскриптома свидетельствует о большом количестве регуляторных факторов, влияющих на генные сети, лежащие в основе фенотипической изменчивости.

### Заключение

Таким образом, к настоящему времени геном домашнего кролика полностью секвенирован, аннотированы его геномные последовательности, выявлены ключевые гены для небольшого количества фенотипических характеристик, обнаружены элементы регуляторных сетей, связанные с распространенностью мобильных генетических элементов, описана сложность организации транскриптома домашнего кролика, все это открывает новые возможности использования методов селекции с помощью маркеров и геномной селекции.

### Список литературы

1. Bovo S, Schiavo G, Utzeri VJ, Ribani A, Schiavitto M, Buttazzoni L, Negrini R, Fontanesi L. A genome-wide association study for the number of teats in European rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) identifies several candidate genes affecting this trait. *Anim Genet.* 2021 Apr;52(2):237-243. doi: 10.1111/age.13036.
2. Ballan M, Bovo S, Schiavo G, Schiavitto M, Negrini R, Fontanesi L. Genomic diversity and signatures of selection in meat and fancy rabbit breeds based on high-density marker data. *Genet Sel Evol.* 2022 Jan 21;54(1):3. doi: 10.1186/s12711-022-00696-9.

3. Aliloo H, Pryce JE, González-Recio O, Cocks BG, Hayes BJ. Validation of markers with non-additive effects on milk yield and fertility in Holstein and Jersey cows. *BMC Genet.* 2015 Jul 22;16:89. doi: 10.1186/s12863-015-0241-9. PMID: 26193888; PMCID: PMC4509610.
4. Strucken EM, Laurenson YC, Brockmann GA. Go with the flow-biology and genetics of the lactation cycle. *Front Genet.* 2015 Mar 26;6:118. doi: 10.3389/fgene.2015.00118.
5. Xiao N, Li H, Shafique L, Zhao S, Su X, Zhang Y, Cui K, Liu Q, Shi D. A Novel Pale-Yellow Coat Color of Rabbits Generated viaMC1R Mutation With CRISPR/Cas9 System. *Front Genet.* 2019 Sep 18;10:875. doi: 10.3389/fgene.2019.00875.
6. Zheng Y, Zhang Y, Wu L, Riaz H, Li Z, Shi D, Rehman SU, Liu Q, Cui K. Generation of Heritable Prominent Double Muscle Buttock Rabbits via Novel Site Editing of Myostatin Gene Using CRISPR/Cas9 System. *Front Vet Sci.* 2022 May 20;9:842074. doi: 10.3389/fvets.2022.842074.
7. Buggiotti L, Yudin NS, Larkin DM. Copy Number Variants in Two Northernmost Cattle Breeds Are Related to Their Adaptive Phenotypes. *Genes (Basel).* 2022 Sep 6;13(9):1595. doi: 10.3390/genes13091595.
8. Carneiro M, Rubin CJ, Di Palma F, Albert FW, Alföldi J, Martinez Barrio A, Pielberg G, Rafati N, Sayyab S, Turner-Maier J, Younis S, Afonso S, Aken B, Alves JM, Barrell D, Bolet G, Boucher S, Burbano HA, Campos R, Chang JL, Duranthon V, Fontanesi L, Garreau H, Heiman D, Johnson J, Mage RG, Peng Z, Queney G, Rogel-Gaillard C, Ruffier M, Searle S, Villafuerte R, Xiong A, Young S, Forsberg-Nilsson K, Good JM, Lander ES, Ferrand N, Lindblad-Toh K, Andersson L. Rabbit genome analysis reveals a polygenic basis for phenotypic change during domestication. *Science.* 2014 Aug 29;345(6200):1074-1079. doi: 10.1126/science.1253714.
9. Piórkowska K, Żukowski K, Ropka-Molik K, Tyra M. Deep sequencing of a QTL-rich region spanning 128-136Mbp of pig chromosome 15. *Gene.* 2018 Mar 20;647:268-275. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.045.
10. Hiltbold M, Kadri NK, Janett F, Witschi U, Schmitz-Hsu F, Pausch H. Autosomal recessive loci contribute significantly to quantitative variation of male fertility in a dairy cattle population. *BMC Genomics.* 2021 Mar 30;22(1):225. doi: 10.1186/s12864-021-07523-3.
11. Chen SY, Deng F, Jia X, Li C, Lai SJ. A transcriptome atlas of rabbit revealed by PacBio single-molecule long-read sequencing. *Sci Rep.* 2017 Aug 9;7(1):7648. doi: 10.1038/s41598-017-08138-z.
12. Xiang R, MacLeod IM, Daetwyler HD, de Jong G, O'Connor E, Schrooten C, Chamberlain AJ, Goddard ME. Genome-wide fine-mapping identifies pleiotropic and functional variants that predict many traits across global cattle populations. *Nat Commun.* 2021 Feb 8;12(1):860. doi: 10.1038/s41467-021-21001-0.
13. Kiefer H, Sellem E, Bonnet-Garnier A, Pannetier M, Costes V, Schibler L, Jammes H. The epigenome of male germ cells and the programming of phenotypes in cattle. *Anim Front.* 2021 Dec 17;11(6):28-38. doi: 10.1093/af/vfab062.
14. Wang, C., Lin, H. Roles of piRNAs in transposon and pseudogene regulation of germline mRNAs and lncRNAs. *Genome Biol* 22, 27 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13059-020-02221-x>.
15. Wu W, Cao L, Jia Y, Xiao Y, Zhang X, Gui S. Emerging Roles of miRNA, lncRNA, circRNA, and Their Cross-Talk in Pituitary Adenoma. *Cells.* 2022 Sep 19;11(18):2920. doi: 10.3390/cells11182920.
16. Fueyo, R., Judd, J., Feschotte, C., Wysocka, J. Roles of transposable elements in the regulation of mammalian transcription. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23, 481–497 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00457-y>.
17. FAO, 2015 — FAO. (2015). The Second Report on the State of the World's Animal Genetic Resources for Food and Agriculture, edited by B. D. Scherf & D. Pilling. FAO Commission on Genetic Resources for Food and Agriculture Assessments. Rome (available at <http://www.fao.org/3/a-i4787e/index.html>).
18. Carneiro M, Afonso S, Geraldès A, Garreau H, Bolet G, Boucher S, Tircazes A, Queney G, Nachman MW, Ferrand N. The genetic structure of domestic rabbits. *Mol Biol Evol.* 2011 Jun;28(6):1801-16. doi: 10.1093/molbev/msr003.
19. Lebas F., Coudert P., Rouvier R., De Rochambeau H. The rabbit: husbandry, health, and production. Series Vol. 21. Rome: FAO Animal Production and Health, 1997 <https://www.fao.org/3/x5082e/X5082E00.htm>.
20. Delibes-Mateos M, Delibes M, Ferreras P, Villafuerte R. Key role of European rabbits in the conservation of the Western Mediterranean basin hotspot. *Conserv Biol.* 2008 Oct;22(5):1106-17. doi: 10.1111/j.1523-1739.2008.00993.x.
21. Thulin C-G, Alves PC, Djan M, Fontanesi L, Peacock D. Wild opportunities with dedomestication genetics of rabbits. *Rest Ecol.* (2017) 25:330–2. doi: 10.1111/rec.12510.
22. Geraldès A, Ferrand N, Nachman MW. Contrasting patterns of introgression at X-linked loci across the hybrid zone between subspecies of the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Genetics.* 2006 Jun;173(2):919-33. doi: 10.1534/genetics.105.054106.
23. Zeder, M.A. (2012) The domestication of animals. *Journal of Anthropological Research*, 68, 161–190. <https://doi.org/10.3998/jar.0521004.0068.201>.
24. Diamond, Jared. 2002. «Evolution, Consequences and Future of Plant and Animal Domestication». *Nature* 418 (6898): 700–707. <https://doi.org/10.1038/nature01019>.
25. Kruska D.C.T. Eutherian Mammals: Effects of Adaptive Radiation, Domestication, and Feralization. *Brain Behav Evol* 2005;65:73–108 <https://doi.org/10.1159/000082979>.
26. Kruska D. 1996. The effect of domestication on brain size and composition in the mink (*Mutela vison*). *Journal of Zoology (London)* 239:645–61. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.1996.tb05468.x>.
27. Rehkämper G, Frahm HD, Cnotka J. Mosaic evolution and adaptive brain component alteration under domestication seen on the background of evolutionary theory. *Brain Behav Evol.* 2008;71(2):115-26. doi: 10.1159/000111458.



28. Somerville, A.D, Sugiyama. N. 2021. «Why were New World rabbits not domesticated?» *Animal Frontiers: The Review Magazine of Animal Agriculture* 11 (3): 62–68. <https://doi.org/10.1093/af/vfab026>.
29. Brooks, J., Yamamoto, S. 2021. «The Founder Sociality Hypothesis». *Ecology and Evolution* 11 (21): 14392–404. <https://doi.org/10.1002/ece3.8143>.
30. Standard karyotype of the laboratory rabbit, *Oryctolagus cuniculus*. *Cytogenet Cell Genet.* 1981;31(4):240-8. doi: 10.1159/000131653.
31. Hayes, H., C. Rogel-Gaillard, C. Zijlstra, N. A. De Haan, C. Urien, N. Bourgeaux, M. Bertaud, и A. A. Bosma. 2002. Establishment of an R-Banded Rabbit Karyotype Nomenclature by FISH Localization of 23 Chromosome-Specific Genes on Both G- and R-Banded Chromosomes. *Cytogenetic and Genome Research* 98 (2–3): 199–205. <https://doi.org/10.1159/000069807>.
32. Gibson J, Morton NE, Collins A. Extended tracts of homozygosity in outbred human populations. *Hum Mol Genet.* 2006 Mar 1;15(5):789-95. doi: 10.1093/hmg/ddi493.
33. Ceballos FC, Joshi PK, Clark DW, Ramsay M, Wilson JF. Runs of homozygosity: windows into population history and trait architecture. *Nat Rev Genet.* 2018 Apr;19(4):220-234. doi: 10.1038/nrg.2017.109.
34. Schiavo G, Bovo S, Muñoz M, Ribani A, Alves E, Araújo JP, Bozzi R, Čandek-Potokar M, Charneca R, Fernandez AI, Gallo M, García F, Karolyi D, Kušec G, Martins JM, Mercat MJ, Núñez Y, Quintanilla R, Radović Č, Razmaite V, Riquet J, Savić R, Usai G, Utzeri VJ, Zimmer C, Ovilo C, Fontanesi L. Runs of homozygosity provide a genome landscape picture of inbreeding and genetic history of European autochthonous and commercial pig breeds. *Anim Genet.* 2021 Apr;52(2):155-170. doi: 10.1111/age.13045.
35. Schiavo G, Bovo S, Bertolini F, Tinarelli S, Dall'Olio S, Nanni Costa L, Gallo M, Fontanesi L. Comparative evaluation of genomic inbreeding parameters in seven commercial and autochthonous pig breeds. *Animal.* 2020 May;14(5):910-920. doi: 10.1017/S175173111900332X.
36. Peripolli E, Munari DP, Silva MVGB, Lima ALF, Irgang R, Baldi F. Runs of homozygosity: current knowledge and applications in livestock. *Anim Genet.* 2017 Jun;48(3):255-271. doi: 10.1111/age.12526.
37. Ballan M, Schiavo G, Bovo S, Schiavitto M, Negrini R, Frabetti A, Fornasini D, Fontanesi L. Comparative analysis of genomic inbreeding parameters and runs of homozygosity islands in several fancy and meat rabbit breeds. *Anim Genet.* 2022 Sep 8. doi: 10.1111/age.13264. Epub ahead of print. PMID: 36073189.
38. Hardy C, Callou C, Vigne JD, Casane D, Dennebouy N, Mounolou JC, Monnerot M. Rabbit mitochondrial DNA diversity from prehistoric to modern times. *J Mol Evol.* 1995 Mar;40(3):227-37. doi: 10.1007/BF00163228.
39. Rivas-Carrillo SD, Pettersson ME, Rubin CJ, Jern P. Whole-genome comparison of endogenous retrovirus segregation across wild and domestic host species populations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Oct 23;115(43):11012-11017. doi: 10.1073/pnas.1815056115.
40. Yang N, Zhao B, Chen Y, D'Alessandro E, Chen C, Ji T, Wu X, Song C. Distinct Retrotransposon Evolution Profile in the Genome of Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Genome Biol Evol.* 2021 Aug 3;13(8):evab168. doi: 10.1093/gbe/evab168.
41. Oliver KR, Greene WK. Transposable elements: powerful facilitators of evolution. *Bioessays.* 2009 Jul;31(7):703-14. doi: 10.1002/bies.200800219.
42. Bailey JA, Gu Z, Clark RA, Reinert K, Samonte RV, Schwartz S, Adams MD, Myers EW, Li PW, Eichler EE. Recent segmental duplications in the human genome. *Science.* 2002 Aug 9;297(5583):1003-7. doi: 10.1126/science.1072047.
43. Mei C, Wang H, Liao Q, Wang L, Cheng G, Wang H, Zhao C, Zhao S, Song J, Guang X, Liu GE, Li A, Wu X, Wang C, Fang X, Zhao X, Smith SB, Yang W, Tian W, Gui L, Zhang Y, Hill RA, Jiang Z, Xin Y, Jia C, Sun X, Wang S, Yang H, Wang J, Zhu W, Zan L. Genetic Architecture and Selection of Chinese Cattle Revealed by Whole Genome Resequencing. *Mol Biol Evol.* 2018 Mar 1;35(3):688-699. doi: 10.1093/molbev/msx322.
44. Wiener P, Wilkinson S. Deciphering the genetic basis of animal domestication. *Proc Biol Sci.* 2011 Nov 7;278(1722):3161-70. doi: 10.1098/rspb.2011.1376.
45. Bhanuprakash V, Chhotaray S, Pruthviraj DR, Rawat C, Karthikeyan A, Panigrahi M. Copy number variation in livestock: A mini review. *Vet World.* 2018 Apr;11(4):535-541. doi: 10.14202/vetworld.2018.535-541.
46. Feng X, Jiang J, Padhi A, Ning C, Fu J, Wang A, Mrode R, Liu JF. Characterization of genome-wide segmental duplications reveals a common genomic feature of association with immunity among domestic animals. *BMC Genomics.* 2017 Apr 12;18(1):293. doi: 10.1186/s12864-017-3690-x.
47. Lee HE, Huh JW, Kim HS. Bioinformatics Analysis of Evolution and Human Disease Related Transposable Element-Derived microRNAs. *Life (Basel).* 2020 Jun 25;10(6):95. doi: 10.3390/life10060095.
48. Penso-Dolfin L, Moxon S, Haerty W, Di Palma F. The evolutionary dynamics of microRNAs in domestic mammals. *Sci Rep.* 2018 Nov 19;8(1):17050. doi: 10.1038/s41598-018-34243-8.

### Информация об авторах:

**Косовский Глеб Юрьевич** – директор ФГБНУ НИИПЗК, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, SPIN-код: 3736-3480; AuthorID: 353097; ORCID: 0000-0003-3808-3086; ResearcherID: ABG-7304-2020; ScopusID: 57196461206, e-mail: niipzk@mail.ru

**Глазко Валерий Иванович** – доктор сельскохозяйственных наук, академик РАН (иностранный член), главный научный сотрудник ФГБНУ НИИПЗК, SPIN-код: 1556-3661, AuthorID: 297850, ORCID: 0000-0002-8566-8717, ResearcherID: Q-3017-2019, L-3116-2017; ScopusID: 7003981461, e-mail: vigvalery@gmail.com

**Глазко Татьяна Теодоровна** – доктор сельскохозяйственных наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ НИИПЗК, ORCID – 0000-0002-3879-6935, Author ID – 186988, e-mail: tglazko@rambler.ru

**GENOMICS OF THE DOMESTIC RABBIT***Genomics of the domestic rabbit***G.Yu. Kosovsky\*, V.I. Glazko, T.T. Glazko***Federal State Budget Scientific Institute «Scientific Research Institute of Fur – Bearing Animal Breeding and Rabbit Breeding named after V.A. Afanas`ev»**Russia, 140143, 6, ul. Trudovaya, pos. Rodniki, Ramenskii r-n, Moskovskaya oblast**\*e-mail: niipzk@mail.ru*

The key problems of using genetics and genomics data for accelerated breeding using qualitative and quantitative traits are considered; the importance of regulatory networks for the control of the latter is discussed. The data on the origin of the domestic rabbit are presented, its uniqueness as a model for biological research and development of control methods for the purpose of directed management of the diversity of animals of agricultural species is substantiated. The features of the genome organization of the domestic rabbit, the saturation of its genome with mobile genetic elements and related components of regulatory networks are discussed. The accumulated data on specific candidate genes for the control of economically valuable traits, distribution and variability of regulatory factors associated with non-coding RNAs make it possible to increase the precisely control of genetic structures of individual animals and to accelerate the selection process.

**Keywords:** domestic rabbit, single nucleotide polymorphisms (SNP), transposons, copy number variability (CNV), segmental duplications (SD), regulatory networks, microRNAs.

**References**

1. Bovo S, Schiavo G, Utzeri VJ, Ribani A, Schiavitto M, Buttazzoni L, Negrini R, Fontanesi L. A genome-wide association study for the number of teats in European rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) identifies several candidate genes affecting this trait. *Anim Genet.* 2021 Apr;52(2):237-243. doi: 10.1111/age.13036.
2. Ballan M, Bovo S, Schiavo G, Schiavitto M, Negrini R, Fontanesi L. Genomic diversity and signatures of selection in meat and fancy rabbit breeds based on high-density marker data. *Genet Sel Evol.* 2022 Jan 21;54(1):3. doi: 10.1186/s12711-022-00696-9.
3. Aliloo H, Pryce JE, González-Recio O, Cocks BG, Hayes BJ. Validation of markers with non-additive effects on milk yield and fertility in Holstein and Jersey cows. *BMC Genet.* 2015 Jul 22;16:89. doi: 10.1186/s12863-015-0241-9. PMID: 26193888; PMCID: PMC4509610.
4. Strucken EM, Laurenson YC, Brockmann GA. Go with the flow-biology and genetics of the lactation cycle. *Front Genet.* 2015 Mar 26;6:118. doi: 10.3389/fgene.2015.00118.
5. Xiao N, Li H, Shafique L, Zhao S, Su X, Zhang Y, Cui K, Liu Q, Shi D. A Novel Pale-Yellow Coat Color of Rabbits Generated viaMC1R Mutation With CRISPR/Cas9 System. *Front Genet.* 2019 Sep 18;10:875. doi: 10.3389/fgene.2019.00875.
6. Zheng Y, Zhang Y, Wu L, Riaz H, Li Z, Shi D, Rehman SU, Liu Q, Cui K. Generation of Heritable Prominent Double Muscle Buttock Rabbits via Novel Site Editing of Myostatin Gene Using CRISPR/Cas9 System. *Front Vet Sci.* 2022 May 20;9:842074. doi: 10.3389/fvets.2022.842074.
7. Buggiotti L, Yudin NS, Larkin DM. Copy Number Variants in Two Northernmost Cattle Breeds Are Related to Their Adaptive Phenotypes. *Genes (Basel).* 2022 Sep 6;13(9):1595. doi: 10.3390/genes13091595.
8. Carneiro M, Rubin CJ, Di Palma F, Albert FW, Alföldi J, Martinez Barrio A, Pielberg G, Rafati N, Sayyab S, Turner-Maier J, Younis S, Afonso S, Aken B, Alves JM, Barrell D, Bolet G, Boucher S, Burbano HA, Campos R, Chang JL, Duranthon V, Fontanesi L, Garreau H, Heiman D, Johnson J, Mage RG, Peng Z, Queney G, Rogel-Gaillard C, Ruffier M, Searle S, Villafuerte R, Xiong A, Young S, Forsberg-Nilsson K, Good JM, Lander ES, Ferrand N, Lindblad-Toh K, Andersson L. Rabbit genome analysis reveals a polygenic basis for phenotypic change during domestication. *Science.* 2014 Aug 29;345(6200):1074-1079. doi: 10.1126/science.1253714.
9. Piórkowska K, Żukowski K, Ropka-Molik K, Tyra M. Deep sequencing of a QTL-rich region spanning 128-136Mbp of pig chromosome 15. *Gene.* 2018 Mar 20;647:268-275. doi: 10.1016/j.gene.2018.01.045.
10. Hiltbold M, Kadri NK, Janett F, Witschi U, Schmitz-Hsu F, Pausch H. Autosomal recessive loci contribute significantly to quantitative variation of male fertility in a dairy cattle population. *BMC Genomics.* 2021 Mar 30;22(1):225. doi: 10.1186/s12864-021-07523-3.
11. Chen SY, Deng F, Jia X, Li C, Lai SJ. A transcriptome atlas of rabbit revealed by PacBio single-molecule long-read sequencing. *Sci Rep.* 2017 Aug 9;7(1):7648. doi: 10.1038/s41598-017-08138-z.
12. Xiang R, MacLeod IM, Daetwyler HD, de Jong G, O'Connor E, Schrooten C, Chamberlain AJ, Goddard ME. Genome-wide fine-mapping identifies pleiotropic and functional variants that predict many traits across global cattle populations. *Nat Commun.* 2021 Feb 8;12(1):860. doi: 10.1038/s41467-021-21001-0.
13. Kiefer H, Sellem E, Bonnet-Garnier A, Pannetier M, Costes V, Schibler L, Jammes H. The epigenome of male germ cells and the programming of phenotypes in cattle. *Anim Front.* 2021 Dec 17;11(6):28-38. doi: 10.1093/af/vfab062.

14. Wang, C., Lin, H. Roles of piRNAs in transposon and pseudogene regulation of germline mRNAs and lncRNAs. *Genome Biol* 22, 27 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13059-020-02221-x>.
15. Wu W, Cao L, Jia Y, Xiao Y, Zhang X, Gui S. Emerging Roles of miRNA, lncRNA, circRNA, and Their Cross-Talk in Pituitary Adenoma. *Cells*. 2022 Sep 19;11(18):2920. doi: 10.3390/cells11182920.
16. Fueyo, R., Judd, J., Feschotte, C., Wysocka, J. Roles of transposable elements in the regulation of mammalian transcription. *Nat Rev Mol Cell Biol* 23, 481–497 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00457-y>.
17. FAO, 2015 — FAO. (2015). The Second Report on the State of the World's Animal Genetic Resources for Food and Agriculture, edited by B. D. Scherf & D. Pilling. FAO Commission on Genetic Resources for Food and Agriculture Assessments. Rome (available at <http://www.fao.org/3/a-i4787e/index.html>).
18. Carneiro M, Afonso S, Geraldès A, Garreau H, Bolet G, Boucher S, Tircazes A, Queney G, Nachman MW, Ferrand N. The genetic structure of domestic rabbits. *Mol Biol Evol*. 2011 Jun;28(6):1801-16. doi: 10.1093/molbev/msr003.
19. Lebas F., Coudert P., Rouvier R., De Rochambeau H. The rabbit: husbandry, health, and production. Series Vol. 21. Rome: FAO Animal Production and Health, 1997 <https://www.fao.org/3/x5082e/X5082E00.htm>.
20. Delibes-Mateos M, Delibes M, Ferreras P, Villafuerte R. Key role of European rabbits in the conservation of the Western Mediterranean basin hotspot. *Conserv Biol*. 2008 Oct;22(5):1106-17. doi: 10.1111/j.1523-1739.2008.00993.x.
21. Thulin C-G, Alves PC, Djan M, Fontanesi L, Peacock D. Wild opportunities with dedomestication genetics of rabbits. *Rest Ecol*. (2017) 25:330–2. doi: 10.1111/rec.12510.
22. Geraldès A, Ferrand N, Nachman MW. Contrasting patterns of introgression at X-linked loci across the hybrid zone between subspecies of the European rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Genetics*. 2006 Jun;173(2):919-33. doi: 10.1534/genetics.105.054106.
23. Zeder, M.A. (2012) The domestication of animals. *Journal of Anthropological Research*, 68, 161–190. <https://doi.org/10.3998/jar.0521004.0068.201>.
24. Diamond, Jared. 2002. «Evolution, Consequences and Future of Plant and Animal Domestication». *Nature* 418 (6898): 700–707. <https://doi.org/10.1038/nature01019>.
25. Kruska D.C.T. Eutherian Mammals: Effects of Adaptive Radiation, Domestication, and Feralization. *Brain Behav Evol* 2005;65:73–108 <https://doi.org/10.1159/000082979>.
26. Kruska D. 1996. The effect of domestication on brain size and composition in the mink (*Mutela vison*). *Journal of Zoology (London)* 239:645–61. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.1996.tb05468.x>.
27. Rehkämper G, Frahm HD, Cnotka J. Mosaic evolution and adaptive brain component alteration under domestication seen on the background of evolutionary theory. *Brain Behav Evol*. 2008;71(2):115-26. doi: 10.1159/000111458.
28. Somerville, A.D, Sugiyama. N. 2021. «Why were New World rabbits not domesticated?» *Animal Frontiers: The Review Magazine of Animal Agriculture* 11 (3): 62–68. <https://doi.org/10.1093/af/vfab026>.
29. Brooks, J., Yamamoto, S. 2021. «The Founder Sociality Hypothesis». *Ecology and Evolution* 11 (21): 14392–404. <https://doi.org/10.1002/ece3.8143>.
30. Standard karyotype of the laboratory rabbit, *Oryctolagus cuniculus*. *Cytogenet Cell Genet*. 1981;31(4):240-8. doi: 10.1159/000131653.
31. Hayes, H., C. Rogel-Gaillard, C. Zijlstra, N. A. De Haan, C. Urien, N. Bourgeaux, M. Bertaud, и A. A. Bosma. 2002. Establishment of an R-Banded Rabbit Karyotype Nomenclature by FISH Localization of 23 Chromosome-Specific Genes on Both G- and R-Banded Chromosomes. *Cytogenetic and Genome Research* 98 (2–3): 199–205. <https://doi.org/10.1159/000069807>.
32. Gibson J, Morton NE, Collins A. Extended tracts of homozygosity in outbred human populations. *Hum Mol Genet*. 2006 Mar 1;15(5):789-95. doi: 10.1093/hmg/ddi493.
33. Ceballos FC, Joshi PK, Clark DW, Ramsay M, Wilson JF. Runs of homozygosity: windows into population history and trait architecture. *Nat Rev Genet*. 2018 Apr;19(4):220-234. doi: 10.1038/nrg.2017.109.
34. Schiavo G, Bovo S, Muñoz M, Ribani A, Alves E, Araújo JP, Bozzi R, Čandek-Potokar M, Charneca R, Fernandez AI, Gallo M, García F, Karolyi D, Kušec G, Martins JM, Mercat MJ, Núñez Y, Quintanilla R, Radović Č, Razmaite V, Riquet J, Savić R, Usai G, Utzeri VJ, Zimmer C, Ovilo C, Fontanesi L. Runs of homozygosity provide a genome landscape picture of inbreeding and genetic history of European autochthonous and commercial pig breeds. *Anim Genet*. 2021 Apr;52(2):155-170. doi: 10.1111/age.13045.
35. Schiavo G, Bovo S, Bertolini F, Tinarelli S, Dall'Olio S, Nanni Costa L, Gallo M, Fontanesi L. Comparative evaluation of genomic inbreeding parameters in seven commercial and autochthonous pig breeds. *Animal*. 2020 May;14(5):910-920. doi: 10.1017/S175173111900332X.
36. Peripolli E, Munari DP, Silva MVGB, Lima ALF, Irgang R, Baldi F. Runs of homozygosity: current knowledge and applications in livestock. *Anim Genet*. 2017 Jun;48(3):255-271. doi: 10.1111/age.12526.
37. Ballan M, Schiavo G, Bovo S, Schiavitto M, Negrini R, Frabetti A, Fornasini D, Fontanesi L. Comparative analysis of genomic inbreeding parameters and runs of homozygosity islands in several fancy and meat rabbit breeds. *Anim Genet*. 2022 Sep 8. doi: 10.1111/age.13264. Epub ahead of print. PMID: 36073189.
38. Hardy C, Callou C, Vigne JD, Casane D, Dennebouy N, Mounolou JC, Monnerot M. Rabbit mitochondrial DNA diversity from prehistoric to modern times. *J Mol Evol*. 1995 Mar;40(3):227-37. doi: 10.1007/BF00163228.
39. Rivas-Carrillo SD, Pettersson ME, Rubin CJ, Jern P. Whole-genome comparison of endogenous retrovirus segregation across wild and domestic host species populations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Oct 23;115(43):11012-11017. doi: 10.1073/pnas.1815056115.



40. Yang N, Zhao B, Chen Y, D'Alessandro E, Chen C, Ji T, Wu X, Song C. Distinct Retrotransposon Evolution Profile in the Genome of Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Genome Biol Evol.* 2021 Aug 3;13(8):evab168. doi: 10.1093/gbe/evab168.
41. Oliver KR, Greene WK. Transposable elements: powerful facilitators of evolution. *Bioessays.* 2009 Jul;31(7):703-14. doi: 10.1002/bies.200800219.
42. Bailey JA, Gu Z, Clark RA, Reinert K, Samonte RV, Schwartz S, Adams MD, Myers EW, Li PW, Eichler EE. Recent segmental duplications in the human genome. *Science.* 2002 Aug 9;297(5583):1003-7. doi: 10.1126/science.1072047.
43. Mei C, Wang H, Liao Q, Wang L, Cheng G, Wang H, Zhao C, Zhao S, Song J, Guang X, Liu GE, Li A, Wu X, Wang C, Fang X, Zhao X, Smith SB, Yang W, Tian W, Gui L, Zhang Y, Hill RA, Jiang Z, Xin Y, Jia C, Sun X, Wang S, Yang H, Wang J, Zhu W, Zan L. Genetic Architecture and Selection of Chinese Cattle Revealed by Whole Genome Resequencing. *Mol Biol Evol.* 2018 Mar 1;35(3):688-699. doi: 10.1093/molbev/msx322.
44. Wiener P, Wilkinson S. Deciphering the genetic basis of animal domestication. *Proc Biol Sci.* 2011 Nov 7;278(1722):3161-70. doi: 10.1098/rspb.2011.1376.
45. Bhanuprakash V, Chhotaray S, Pruthviraj DR, Rawat C, Karthikeyan A, Panigrahi M. Copy number variation in livestock: A mini review. *Vet World.* 2018 Apr;11(4):535-541. doi: 10.14202/vetworld.2018.535-541.
46. Feng X, Jiang J, Padhi A, Ning C, Fu J, Wang A, Mrode R, Liu JF. Characterization of genome-wide segmental duplications reveals a common genomic feature of association with immunity among domestic animals. *BMC Genomics.* 2017 Apr 12;18(1):293. doi: 10.1186/s12864-017-3690-x.
47. Lee HE, Huh JW, Kim HS. Bioinformatics Analysis of Evolution and Human Disease Related Transposable Element-Derived microRNAs. *Life (Basel).* 2020 Jun 25;10(6):95. doi: 10.3390/life10060095.
48. Penso-Dolfin L, Moxon S, Haerty W, Di Palma F. The evolutionary dynamics of microRNAs in domestic mammals. *Sci Rep.* 2018 Nov 19;8(1):17050. doi: 10.1038/s41598-018-34243-8.

### Information about the authors:

**Kosovsky Gleb Yurievich** – Head of Afanas`ev Research Institute of Fur – Bearing Animal Breeding and Rabbit Breeding, Doctor of Biological Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, SPIN-код: 3736-3480; AuthorID: 353097; ORCID: 0000-0003-3808-3086; ResearcherID: ABG-7304-2020; ScopusID: 57196461206, e-mail: niipzk@mail.ru

**Glazko Valeriy Ivanovich** – Doctor of Agricultural Sciences, professor, RAS academician (foreign member), Chief Researcher of Afanas`ev Research Institute of Fur – Bearing Animal Breeding and Rabbit Breeding, ORCID – 0000-0002-8566-8717, Author ID – 297850, e-mail: vigvalery@gmail.com

**Glazko Tatiana Theodorovna** – Doctor of Agricultural Sciences, professor, chief researcher of Afanas`ev Research Institute of Fur – Bearing Animal Breeding and Rabbit Breeding, ORCID – 0000-0002-3879-6935, Author ID – 186988, e-mail: tglazko@rambler.ru