

Вовлеченность микроРНК в процесс доместикации у представителей рода *Bos*

Скобель О.И.*, Глазко В.И., Косовский Г.Ю.

Научно-исследовательский институт пушного звероводства и кролиководства

им. В.А. Афанасьева, Московская область, Раменский район, Россия

* skobelolga@gmail.com

Ключевые слова: крупный рогатый скот; бизон; ретротранспозоны; микроРНК; доместикация; miR-30; RTE-BovB; ERV

Мотивация и цель: Для понимания эволюции генетических механизмов сложных фенотипических признаков необходимо выявление ключевых элементов регуляции их изменчивости путем сравнения близкородственных видов [1]. Одним из компонентов регуляторных сетей профилей генной экспрессии являются микроРНК, вовлекаемые в процессы одомашнивания и последующие этапы искусственного отбора [2]. Основным источником возникновения новых микроРНК, а также их распространения по геному являются ретротранспозоны (TE) [3]. В рамках наших предыдущих исследований по анализу распределения и позиционирования на 1-й хромосоме крупного рогатого скота (КРС) выявлены 30 конструкций вида RTE-BovB/ERVK/RTE-BovB, локализованных в интронных областях 12 структурных генов. Указанные гены образуют тесно сцепленный блок, сохраняющийся в эволюции млекопитающих [4]. Нуклеотидная консервативность этого продукта рекомбинации трех TE позволяет предполагать наличие в нем функциональных элементов, обеспечивающих его сохранение [5]. Для выяснения степени вовлеченности в процесс доместикации продуктов рекомбинации TE выполнено их прямое сравнение *in silico* у крупного рогатого скота (*Bos taurus*) и бизона (*Bison bison*), а также их возможной продукции как источника микроРНК в синтетном блоке генов.

Методы и алгоритмы: Нуклеотидные последовательности 30 конструкций вида RTE-BovB/ERVK/RTE-BovB у КРС получены нами ранее в предыдущих исследованиях [4, 5]. Для целей данной работы использована сборка генома бизона – Bison_UMD1.0 [6]. Анализ сходства нуклеотидных последовательностей проводили с использованием программ Clustal Omega и Kalign при множественном выравнивании с настройками по умолчанию [7, 8]. Проверку наличия микроРНК проводили с использованием возможностей базы данных микроРНК, The microRNA database [9].

Результаты: Установлено, что вышеуказанные продукты рекомбинации с высокой степенью сходства (не ниже 81.5 %) представлены в соответствующем блоке из 12 генов у бизона, но имеют пониженную частоту встречаемости по сравнению с КРС. Они также являются источниками 51 микроРНК у бизона и 129 – у крупного рогатого скота. Выяснилось, что 50 микроРНК являются общими как для КРС, так и для бизона. В то же время одна микроРНК, cli-miR-1416-3p, отсутствовала у крупного рогатого скота, но присутствовала у бизона. 79 микроРНК отсутствовали у бизона, но присутствовали у крупного рогатого скота, в том числе 78 микроРНК, относящихся к семейству miR-30, включая две

специфические для крупного рогатого скота микроРНК: bta-miR-30a-5p и bta-miR-30e-5p. Накоплены литературные данные о том, что представители этого семейства участвуют в увеличении жирности молока, играют ключевую роль в развитии мышечной ткани у крупного рогатого скота и вовлечены в реакцию на стресс и развитие иммунного ответа [10–12].

Выводы: Таким образом, можно предположить, что продукты трехчленной рекомбинации между LINE BovB и ERV активно вовлекаются в доместикацию, являясь источниками микроРНК, оказывающими значительное влияние на важные сельскохозяйственные признаки крупного рогатого скота. Из этого следует, что при доместикации регуляторные сети могут существенно меняться не только за счет возникновения новых сайтов посадки микроРНК [2], но и за счет формирования новых вариантов микроРНК.

Финансирование: Исследование поддержано Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (№ 075-00503-24-01).

MicroRNAs' involvement in the domestication process of the genus *Bos* members

Skobel O.I.*, Glazko V.I., Kosovsky G.Yu.

Afanas'ev Research Institute of Fur-Bearing Animal Breeding and Rabbit Breeding, Moscow region, Ramensky district, Russia

* skobelolga@gmail.com

Key words: cattle; bison; retrotransposons; microRNA; mir-30; domestication; RTE-BovB; ERV

Motivation and Aim: Understanding the evolution of genetic mechanisms of complex phenotypic traits becomes possible by identifying key elements of their variability regulation by comparing closely related species [1]. MicroRNAs are one of the key elements of gene expression regulatory networks and are also involved in the processes of domestication and subsequent stages of artificial selection [2]. Retrotransposons (TEs) are the main source of the emergence of new microRNAs as well as their genome-wide distribution [3]. Previously, we identified 30 RTE-BovB/ERVK/RTE-BovB constructs localized in the intronic regions of 12 structural genes on the bovine chromosome 1. The above genes form a closely linked block that is conserved in mammalian evolution [4]. The nucleotide conservativity of this trinomial recombination product suggests that it contains functional elements that ensure its conservation [5]. To clarify the degree of involvement of TE recombination products in the process of domestication, their direct *in silico* comparison in cattle (*Bos taurus*) and bison (*Bison bison*) genomes was performed in the syntenic gene block. There, the possible existence of microRNA was also examined.

Methods and Algorithms: Compared nucleotide sequences of 30 bovine RTE-BovB/ERVK/RTE-BovB constructs were obtained from our previous studies [4, 5]. The bison gene data were based on the Bison_UMD1.0 assembly [6]. We used Clustal Omega [7] and Kalign [8] for multiple alignments with default settings. The presence of microRNAs was checked using the microRNA database [9].

Results: The above recombination products with a high percent of identity (at least 81.5 %) are found in the corresponding block of 12 genes in bison but with a lower frequency compared to cattle. They also provide 51 microRNAs in bison and

129 microRNAs in cattle. 50 microRNAs are common to both cattle and bison. At the same time, one microRNA, cli-miR-1416-3p, was absent in cattle but present in bison. There were 79 microRNAs that were present in cattle but not in bison. Of these, 78 microRNAs were from the miR-30 family, including two bovine-specific microRNAs: bta-miR-30a-5p and bta-miR-30e-5p. Representatives of this family are known to be involved in increasing milk fat content [10], play a key role in the development of muscle tissue in cattle [11], and are involved in stress and immune response development [12].

Conclusion: Given that the trinominal recombination products between LINE BovB and ERV are sources of microRNAs that have significant effects on important agricultural traits in cattle, it can be assumed that these products are actively involved in domestication. This implies that regulatory networks can change significantly during domestication, not only through the emergence of new microRNA binding sites [2], but also through the formation of new microRNA variants.

Funding: The study is supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (No. 075-00503-24-01).

Список литературы/References

1. Chen S., Liu S., Shi S. et al. Comparative epigenomics reveals the impact of ruminant-specific regulatory elements on complex traits. *BMC Biol.* 2022;20:273. doi 10.1186/s12915-022-01459-0
2. Braud M., Magee D.A., Park S.D.E. et al. Genome-wide microRNA binding site variation between extinct wild aurochs and modern cattle identifies candidate microRNA-regulated domestication genes. *Front Genet.* 2017;8:3. doi 10.3389/fgene.2017.00003
3. Roberts J.T., Cardin S.E., Borchert G.M. Burgeoning evidence indicates that microRNAs were initially formed from transposable element sequences. *Mob Genet Elements.* 2014;4:e29255. doi 10.4161/mge.29255
4. Глазко В.И., Скобель О.И., Косовский Г.Ю., Глазко Т.Т. Доменная организация мобильных генетических элементов в 1-й хромосоме крупного рогатого скота. *Сельскохозяйственная биология* 2017;52(4):658-668.
[Glazko V.I., Skobel O.I., Kosovsky G.Yu., Glazko T.T. Domain distribution of mobile genetic elements in the bovine genome. *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya = Agricultural Biology.* 2017;52(4):658-668 (in Russian)]
5. Скобель О.И., Глазко В.И., Косовский Г.Ю., Глазко Т.Т. Рекомбинации между мобильными генетическими элементами как источник микроРНК. *Известия ТСХА.* 2017;(4):70-98. doi 10.26897/0021-342X-2017-4-70-98
[Skobel O.I., Glazko V.I., Kosovsky G.Yu., Glazko T.T. Recombinations among mobile genetic elements as a source of microRNA. *Izv Timirâzevsk s-h akad.* 2017;(4):70-98. doi 10.26897/0021-342X-2017-4-70-98 (in Russian)]
6. Achilli A., Olivieri A., Pellecchia M. et al. Mitochondrial genomes of extinct aurochs survive in domestic cattle. *Curr Biol.* 2008;18(4):R157-R158. doi 10.1016/j.cub.2008.01.019
7. Sievers F., Wilm A., Dineen D. et al. Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega. *Mol Syst Biol.* 2011;7(1):539. doi 10.1038/msb.2011.75
8. Lassmann T., Frings O., Sonnhammer E.L.L. Kalign2: high-performance multiple alignment of protein and nucleotide sequences allowing external features. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(3):858-865. doi 10.1093/nar/gkn1006
9. Kozomara A., Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue):D68-D73. doi 10.1093/nar/gkt1181
10. Chen Z., Qiu H., Ma L. et al. miR-30e-5p and miR-15a synergistically regulate fatty acid metabolism in goat mammary epithelial cells via LRP6 and YAP1. *IJMS.* 2016;17(11):1909. doi 10.3390/ijms17111909
11. Eisenberg I., Eran A. et al. Distinctive patterns of microRNA expression in primary muscular disorders. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(43):17016-17021. doi 10.1073/pnas.0708115104
12. Zheng Y., Chen K., Zheng X., Li H., Wang G. Identification and bioinformatics analysis of microRNAs associated with stress and immune response in serum of heat-stressed and normal Holstein cows. *Cell Stress Chaperones.* 2014;19(6):973-981. doi 10.1007/s12192-014-0521-8