

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
РАБОТЫ

УДК 612.8

СИГНАЛ ЭВОЛЮЦИОННОГО ОТБОРА В ГЕНЕ С-KIT LIGAND СВЯЗАН
С РЕГУЛЯЦИЕЙ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ:
НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ ДОМЕСТИКАЦИИ

© 2024 г. А. К. Пискунов¹, В. Н. Воронкова¹, Э. А. Солошенкова¹, Н. Ю. Саушкин²,
Ж. В. Самсонова^{1, 2, *}, Ю. А. Столповский¹

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: jvsamsonova@gmail.com

Поступила в редакцию 04.06.2024 г.

После доработки 11.06.2024 г.

Принята к публикации 13.06.2024 г.

Доместикация — одно из удивительных явлений природы, во многом определившее эволюцию человека и животных. Научный интерес к доместикации огромен и продолжает расти. Следы эволюционного отбора обнаруживаются в генах, связанных с окрасом, продуктивностью, климатической адаптацией, но крайне редко — с поведением, хотя именно его особенности определяют одомашненность. Данный парадокс разрешим, если предположить, что связанные с поведением гены уже обнаружены, но относятся исследователями к другим категориям. Мы изучили эту гипотезу, используя открытые геномные и транскриптомные данные, на примере гена пигментации *KITLG*, поскольку он чаще других упоминается в связи с доместикацией. Анализ межпопуляционной вариации *KITLG* и генов-кандидатов в геноме домашней козы (*Capra hircus*) выявил 8 эволюционно-связанных с *KITLG* генов, которые были классифицированы в три категории как элементы, регулирующие (i) сигнал глюококортикоидов (ГК), (ii) реализацию и (iii) контроль процессов структурной нейропластичности. В мозге человека регионарный профиль соответствующих им транскриптов был комплементарен и наиболее высок в структурах, связанных с социальным взаимодействием. Предложена гипотеза, согласно которой мутация *KITLG* снижала порог чувствительности данных областей к запуску ГК-опосредованной нейропластичности, улучшая восприятие и обработку социальных стимулов. Ассоциация аллеля с пятнистой окраской ускоряла его отбор, а индивидуальность её паттерна обеспечивала избирательность социальных контактов. Таким образом, геномная вариация домesticированных животных, по-видимому, в большей степени связана с поведением, чем предполагалось ранее. Её дальнейшее изучение поможет сформировать более обоснованное понимание функциональных особенностей нервной системы животных и человека.

Ключевые слова: глюокортикоиды, нейропластичность, доместикация, лимбическая система, *KITLG*

DOI: 10.31857/S1027813324040135, **EDN:** EGDZDE

ВВЕДЕНИЕ

В гене c-kit ligand (*KITLG*) признаки эволюционного отбора наблюдаются практически у всех одомашненных видов животных. Продукт гена — цитокин, действуя через рецепторную тирозин-киназу, регулирует активацию, пролиферацию, дифференцировку и миграцию различных типов клеток, в том числе, предшественников менелоцитов. Распространенная мутация в гене *KITLG* ассоциирована с появлением характерных для разных видов домesticированных животных паттернов окраса,

с чем традиционно связывают его роль в доместикации [1]. Но ценность такого отбора на ранних этапах одомашнивания не очевидна, а предположение о его роли в адаптации к солнечному излучению не объясняет отбор конкретных аллелей исключительно у одомашненных животных.

Аллельный вариант какого-либо гена, дающий преимущество в адаптации, будет, таким образом, чаще встречаться в популяции. Поэтому исследование межпопуляционной аллельной вариации может служить инструментом изучения механизмов адаптации. Козы являются удачным объектом

для изучения генетических взаимосвязей, возникших в ходе доместикации. Этот вид животных был одомашнен одним из первых, однако сохранил высокое генетическое разнообразие, поскольку не подвергался интенсивному профессиональному отбору. Международным сообществом по изучению и охране генетических ресурсов создан набор полногеномных данных домашней козы. Он включает генотипы более 5000 животных из почти 200 популяций, распределенных по земному шару [2]. В него входят как древние, так и современные породы. Таким образом, этот набор данных может быть использован для поиска аллельной вариации, связанной с действием эволюционного отбора.

Цель работы состояла в исследовании гипотезы о возможной роли *KITLG* в формировании одомашненного поведения. Для этого использовали три подхода. Во-первых, в геноме домашних коз были идентифицированы гены-регуляторы церебральных процессов, среди которых на основе общности дисперсии в межпопуляционном распределении аллелей были найдены эволюционно связанные с *KITLG*. Во-вторых, на основе открытых данных была проанализирована экспрессия мРНК ортологов обнаруженных генов в мозге человека с целью выявить структура, в которых экспрессия *KITLG* была бы высока и коррелировала с экспрессией одного или нескольких из отмеченных генов. В-третьих, на основе опубликованных работ были проанализированы структурно-функциональные характеристики данных генов и связанных с ними сигнальных путей.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ генетической вариации у домашней козы. Был использован комбинированный набор геномных данных из нашей предыдущей работы, который содержит 38 276 SNP от 5176 животных 188 популяций домашней козы [3]. Генотипирование всех популяций проведено с помощью Goat 50K BeadChip (Illumina Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). С помощью PLINK 1.9 в хромосомных координатах, полученных из генома козы, аннотированного в Ensembl (сборка ARS1), был проведен поиск одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене *KITLG* и 30 генах, потенциально связанных с подведением (табл. 1). В него вошли ортологии генов человека, связанных с выраженностью черты личности, гены рецепторов и транспортеров серотонина и дофамина, окситоцина и его рецепторов, рецепторов эстрогенов, ферменты биосинтеза стероидов. Частоты минорных аллелей (MAF) были рассчитаны для идентифицированных SNP-маркеров в мировой популяции, а также для каждой популяции животных, состоящей не менее чем из 10 особей. Число таких популяций составило 178 со средним числом животных 59 ± 2.2 ($M \pm SEM$). Для всех

популяций минорным всегда считали один и тот же аллель исходя из его частоты в мировой выборке, даже если он являлся преобладающим в конкретной популяции. Среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), стандартная ошибка среднего (SEM), асимметрия и эксцесс были рассчитаны для оценки статистического распределения частоты минорного аллеля изучаемых генов (табл. 1).

Анализ экспрессии мРНК в мозге человека. Данные об экспрессии мРНК в головном мозге шести доноров были предоставлены Allen Human Brain Atlas [4]. Согласно описанию, образцы ткани для выделения мРНК получали путем последовательной диссекции. На первом этапе были получены срезы головного мозга толщиной 0.5–1 см, которые разделяли на блоки и сохраняли при -80°C . Далее на криостатах получали срезы толщиной 25 мкм. Срезы (через один) использовали для гистологического окрашивания либо дальнейшей макродиссекции вручную или/и лазерной микродиссекции. Макродиссекция вручную использовалась для относительно крупных и легко идентифицируемых структур мозга, лазерную микродиссекцию использовали для более мелких структур и структур неправильной формы, которые требовали микроскопической визуализации. Области, в которых образцы отбирали с помощью макродиссекции, включали кору головного мозга и мозжечка, а также крупные подкорковые ядра правильной формы, такие как хвостатое тело, склерупа и бледный шар. Образцы других подкорковых ядер, в частности, миндалевидных тел, таламуса и гипоталамуса, а также ядер мозжечка, были отобраны с помощью лазерной микродиссекции. Нейроанатомические структуры были идентифицированы на основе гистологического окрашивания срезов по Нисслю или серебром. При макродиссекции иссекали от 50 до 200 мг ткани в зависимости от региона. Размеры корковых образцов в среднем составляли 100 мг. При лазерной микродиссекции извлекались образцы со средним объемом 3.6 мм³. Всего на каждое полушарие головного мозга было около 500 образцов. Более подробно эти процедуры, методы выделения мРНК, использование микрочипов, нормализация данных экспрессии, а также данные доноров доступны на интернет-странице проекта (Allen Human Brain Atlas, раздел Documentation). Онтология и номенклатура микроструктур была составлена в соответствии с несколькими источниками и описывается на сайте проекта в подразделе “Ontology and Nomenclature”. Для получения численных данных на главной странице атласа мозга выбирали опцию “Human brain”, затем “Microarray”, в поисковом окне вводили названия интересующих генов и для результатов поиска выбирали вид цветовой шкалы интенсивности экспрессии с разрешением до микроструктур, затем выбирали опцию “Download data”. Значения экспрессии представлены в виде нормализованных

Таблица 1. Характеристика распределения частот минорных аллелей

SNP	M	SD	SEM	Асимметрия	Эксцесс
<i>ABC_B1_SNP_1</i>	0.48	0.23	0.02	-0.21	-0.43
<i>ABC_B1_SNP_2</i>	0.14	0.14	0.01	1.33	1.42
<i>ANKK1</i>	0.24	0.17	0.01	0.74	0.03
<i>APOE_I</i>	0.39	0.23	0.02	0.18	-0.71
<i>APOE_2</i>	0.31	0.19	0.01	0.62	0.30
<i>BDNF</i>	0.16	0.14	0.01	1.23	1.83
<i>CDH13_11</i>	0.46	0.18	0.01	0.09	-0.11
<i>CDH13_12</i>	0.23	0.19	0.01	1.12	1.15
<i>CDH13_13</i>	0.40	0.22	0.02	0.14	-0.60
<i>CNR1_I</i>	0.21	0.23	0.02	0.96	-0.23
<i>CNR1_2</i>	0.33	0.19	0.01	0.62	-0.06
<i>COMT_I</i>	0.22	0.18	0.01	1.07	1.19
<i>COMT_2</i>	0.42	0.26	0.02	0.26	-0.87
<i>CYP11A1</i>	0.22	0.22	0.02	1.02	0.00
<i>CYP17A1A_SNP_1</i>	0.35	0.35	0.03	0.49	-1.25
<i>CYP17A1A_SNP_2</i>	0.33	0.33	0.02	0.63	-1.00
<i>CYP19A1</i>	0.35	0.19	0.01	0.59	0.20
<i>CYPIA1</i>	0.44	0.19	0.01	0.31	-0.32
<i>CYP26B1_SNP_1</i>	0.24	0.19	0.01	0.62	-0.20
<i>CYP26B1_SNP_2</i>	0.49	0.24	0.02	-0.01	-0.66
<i>CYP26B1_SNP_3</i>	0.34	0.23	0.02	0.62	-0.29
<i>DGKH_1</i>	0.39	0.21	0.02	0.01	-0.47
<i>DGKH_2</i>	0.46	0.25	0.02	0.18	-0.85
<i>DGKH_3</i>	0.49	0.22	0.02	0.25	-0.27
<i>DRD2_I</i>	0.43	0.19	0.01	0.19	-0.35
<i>DRD2_2</i>	0.50	0.17	0.01	-0.10	-0.08
<i>E2R_I</i>	0.43	0.30	0.02	0.66	-0.82
<i>E2R_2</i>	0.32	0.24	0.02	0.66	-0.39
<i>E2R_3</i>	0.43	0.30	0.02	0.47	-0.98
<i>E2R_4</i>	0.48	0.28	0.02	-0.16	-1.13
<i>E2R_5</i>	0.41	0.29	0.02	0.09	-1.28
<i>FAAH_I</i>	0.43	0.24	0.02	0.25	-0.79
<i>FAAH_2</i>	0.20	0.19	0.01	0.95	-0.18
<i>GABRA2_I</i>	0.44	0.26	0.02	0.12	-0.95
<i>GABRA2_2</i>	0.42	0.18	0.01	-0.10	0.25
<i>HSD11B1_1</i>	0.48	0.20	0.02	-0.42	-0.50
<i>HSD11B1_2</i>	0.35	0.26	0.02	0.18	-0.95
<i>HTR2A</i>	0.44	0.26	0.02	0.22	-0.67
<i>KITLG</i>	0.23	0.27	0.02	1.06	0.03
<i>LEP_I</i>	0.41	0.21	0.02	0.39	-0.11

Окончание таблицы 1 на стр. 424

Таблица 1. (окончание)

SNP	M	SD	SEM	Асимметрия	Эксцесс
<i>LEP_2</i>	0.12	0.16	0.01	1.95	4.13
<i>NPY</i>	0.46	0.21	0.02	-0.02	-0.44
<i>OXT_1</i>	0.40	0.21	0.02	0.31	-0.45
<i>OXT_2</i>	0.36	0.19	0.01	0.23	-0.11
<i>OXTR_1</i>	0.43	0.25	0.02	0.25	-0.78
<i>OXTR_2</i>	0.37	0.19	0.01	0.45	0.12
<i>P2RX7_1</i>	0.22	0.18	0.01	0.86	-0.05
<i>P2RX7_2</i>	0.40	0.21	0.02	-0.08	-0.17
<i>PER3</i>	0.06	0.09	0.01	3.11	15.04
<i>SLC6A4</i>	0.34	0.17	0.01	0.37	0.42

величин. Для расчета парных параметрических коэффициентов корреляции между уровнями транскриптор использовали данные одновременно всех доноров. Таким образом, учитывалась внутри- и межиндивидуальная вариация.

Факторный анализ проводили в SPSS Statistics v. 26. В использованных матрицах строки (“наблюдения”) соответствовали популяциям животных, столбцы (“переменные”) – минорным частотам аллелей. Для проверки адекватности выборки использовали критерий Кайзера-Майера-Олкина (КМО). Число выделяемых факторов определялось собственным значением > 1 . При построении факторов использовали метод главных компонент с вращением промакс с нормализацией Кайзера. Число итераций при вращении было ограничено до 15. При определении областей мозга,

синхронно экспрессирующих *KITLG* и другие гены, рассчитывали регрессионные значение фактора их общей дисперсии для микроструктур мозга.

Структурно-функциональная характеристика продуктов генетической ковариации *KITLG* составлялась на основе анализа данных литературы, включая экспериментальные и клинические работы. Определяли биохимический класс молекул, участие во внутриклеточных и межклеточных сигнальных процессах, связь генетической вариации с фенотипом ЦНС.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление эволюционно-связанных с *KITLG* генов у домашней козы. В таблице 2 приведен результат факторного анализа частот минорных аллелей

Таблица 2. Факторный анализ частот минорных аллелей генов поведения и *KITLG* в популяциях коз (приведены факторные нагрузки)

	Фактор											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
	% объяснённой дисперсии											
	15.2	14.3	6.3	4.4	4.2	4.1	3.3	3.2	3.1	3.1	2.9	2.8
<i>KITLG</i>	0.91	0.15	-0.07	-0.20	0.01	-0.16	-0.05	0.01	0.08	-0.02	0.09	-0.05
<i>CNR1_1</i>	0.84	-0.17	0.07	-0.02	0.13	0.13	0.02	-0.12	-0.05	-0.05	0.19	-0.02
<i>FAAH_2</i>	0.83	-0.02	0.06	0.07	0.30	-0.21	0.03	0.20	0.10	-0.21	-0.10	-0.14
<i>DGKH_2</i>	0.75	-0.08	-0.02	-0.27	0.11	-0.09	-0.03	0.09	0.12	0.01	-0.24	0.02
<i>CYP11B1_2</i>	-0.69	-0.46	-0.09	0.03	0.39	-0.11	-0.05	-0.14	0.02	0.06	-0.01	-0.10
<i>CYP26B1</i>	-0.64	-0.09	-0.03	0.06	-0.31	-0.17	-0.15	0.19	-0.09	0.33	0.01	0.09

Окончание таблицы 2 на стр. 425

Таблица 2. (окончание)

	Фактор											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
<i>P2RX7_1</i>	0.62	-0.27	-0.09	0.13	-0.17	0.33	-0.02	0.12	0.23	0.06	0.14	-0.08
<i>HSD11B1_1</i>	-0.57	-0.18	0.03	-0.02	-0.09	-0.11	0.00	0.40	0.20	0.25	-0.08	0.14
<i>GABRA2</i>	-0.55	0.30	0.00	0.28	0.16	0.02	0.05	0.08	0.38	0.05	-0.05	-0.02
<i>CDH13_12</i>	0.53	0.00	0.00	0.38	0.21	-0.04	-0.09	-0.03	-0.14	0.05	-0.04	0.02
<i>DRD2_2</i>	-0.18	-0.79	0.06	-0.30	0.30	0.03	0.08	0.20	0.10	-0.02	0.12	0.10
<i>LEP_2</i>	-0.08	0.76	-0.01	-0.17	0.14	-0.21	-0.13	0.20	0.10	0.06	0.13	-0.05
<i>COMT_2</i>	0.35	0.73	-0.02	0.01	0.11	-0.07	0.06	0.02	0.02	0.21	0.05	0.21
<i>PER3</i>	0.13	0.64	0.04	-0.19	-0.17	0.08	-0.09	-0.09	0.16	0.18	-0.02	-0.17
<i>ABC_B1_SNP_1</i>	0.18	-0.58	-0.07	-0.08	-0.05	-0.22	-0.04	-0.02	-0.06	0.19	-0.13	-0.01
<i>APOE_1</i>	-0.53	0.54	0.03	-0.06	-0.11	0.00	0.14	-0.08	-0.16	0.11	-0.05	-0.13
<i>COMT_1</i>	-0.26	0.48	0.05	0.10	0.22	0.09	0.10	0.06	-0.17	0.21	0.03	0.31
<i>CYP17A1A_2</i>	-0.08	0.43	-0.18	0.00	0.34	0.17	-0.18	0.32	-0.23	-0.28	-0.30	0.06
<i>E2R_4</i>	0.03	-0.01	0.93	0.05	0.01	-0.13	0.23	0.00	-0.08	0.01	-0.04	-0.04
<i>E2R_1</i>	0.00	-0.03	-0.92	-0.09	-0.07	-0.03	0.00	-0.04	0.07	-0.12	-0.03	0.28
<i>E2R_3</i>	-0.01	-0.04	-0.88	-0.02	0.04	0.09	0.19	-0.02	-0.08	-0.04	0.00	0.14
<i>E2R_5</i>	-0.03	-0.08	0.62	-0.04	0.06	0.05	-0.53	-0.08	-0.05	0.01	-0.06	0.07
<i>SLC6A4</i>	-0.28	-0.03	0.04	0.88	0.26	0.44	-0.02	0.06	0.11	0.01	-0.06	-0.12
<i>FAAH_1</i>	-0.01	-0.05	0.08	0.78	0.17	-0.26	0.12	0.01	0.10	-0.22	0.11	0.05
<i>DGKH_3</i>	-0.28	0.04	-0.05	0.53	-0.41	-0.02	-0.02	-0.13	-0.02	-0.26	0.06	0.22
<i>HSD11B1_2</i>	0.32	-0.25	-0.03	0.35	-0.18	-0.29	0.03	0.16	-0.08	-0.07	-0.27	-0.07
<i>ABC_B1_2</i>	0.24	0.02	0.06	0.28	0.84	0.00	-0.15	0.03	0.02	-0.26	0.03	0.00
<i>HTR2A</i>	-0.04	0.35	-0.07	0.16	0.49	-0.14	-0.03	-0.17	0.38	0.11	0.01	-0.06
<i>DRD2_1</i>	-0.11	-0.02	0.25	-0.17	-0.34	0.22	0.28	0.02	0.13	-0.16	-0.13	0.19
<i>ANKK1</i>	-0.04	0.16	-0.03	-0.29	0.33	0.03	-0.03	-0.28	0.30	0.03	0.00	0.04
<i>P2RX7_2</i>	0.26	-0.10	-0.10	0.01	-0.08	0.78	-0.18	0.10	-0.07	0.15	0.23	0.04
<i>APOE_2</i>	-0.22	0.13	-0.06	0.08	0.05	0.77	0.04	0.00	0.04	0.01	0.00	-0.16
<i>OXTR_1</i>	-0.03	-0.06	0.09	0.12	-0.15	-0.02	0.93	-0.03	-0.08	0.02	0.05	-0.25
<i>E2R_2</i>	0.04	0.11	0.45	0.11	0.10	0.13	-0.76	0.00	0.10	0.06	-0.01	0.05
<i>OXTR_2</i>	-0.03	-0.07	0.07	0.13	0.30	0.10	0.33	-0.03	-0.31	0.21	0.09	-0.07
<i>CDH13_9</i>	-0.10	0.00	0.00	-0.04	-0.02	-0.06	0.04	-0.93	-0.04	-0.02	0.16	0.25
<i>GABA2</i>	0.00	0.19	0.02	0.00	-0.02	0.02	0.08	0.64	0.52	-0.11	0.27	-0.06
<i>BDNF</i>	0.16	0.03	-0.03	0.12	0.03	0.02	-0.10	0.18	0.98	0.18	0.27	0.13
<i>NPY</i>	0.38	-0.11	-0.03	0.18	0.27	-0.08	0.07	0.00	-0.24	-0.90	0.21	0.08
<i>CYP11B1_1</i>	0.30	0.26	0.10	-0.27	-0.02	0.17	0.09	0.02	-0.07	0.43	0.03	-0.03
<i>CNR1_2</i>	0.34	-0.10	0.08	0.33	0.01	-0.17	0.13	-0.14	0.39	0.41	-0.09	0.15
<i>DGKH_1</i>	0.13	0.06	-0.03	0.04	0.04	0.16	0.07	-0.08	0.36	-0.18	0.93	0.07
<i>LEP_1</i>	-0.37	0.12	0.05	-0.04	-0.11	-0.34	-0.05	0.02	-0.13	-0.21	0.50	-0.18
<i>OXT_2</i>	-0.10	-0.05	-0.35	0.00	-0.08	-0.07	-0.24	-0.22	0.17	-0.02	0.04	0.77
<i>OXT_1</i>	-0.06	-0.07	0.48	-0.09	0.04	-0.12	-0.16	-0.12	0.04	-0.23	0.04	0.54

KITLG и генов, связанных с регуляцией поведения, в мировых популяциях домашних коз. Было выделено 12 факторов, объясняющих 71% совокупной дисперсии. Частота минорного аллеля *KITLG* вошла в состав первого фактора, объясняющего 15% совокупной дисперсии, что говорит о значительной доле общей изменчивости, связанной с *KITLG*. При исключении этой переменной матрица представляла быть положительно определенной. Таким образом, MAF *KITLG* определяла структуру факторной матрицы и саму возможность её построения. Это подтверждает предположение о том, что роль *KITLG* в эволюции одомашненных животных могла быть связана с регуляцией поведения. Помимо *KITLG*, в первый фактор вошли частоты аллелей 8 генов: *CYP11A1* и *HSD11B1* – генов ферментов синтеза и локального превращения глюкокортикоидов, гена *CNR1* и *FAAH* рецептора эндоканабиноидной системы и фермента деградации его лиганда, гены *DGKH*, *P2RX7* – киназы диацилглицерола и рецептора пуринов, регулирующие активности внутриклеточных Ca⁺⁺-зависимых сигнальных путей, ген *GABRA2* – субъединицы рецептора ГАМК, а также ген *CDH13* – Т-кадгрина, который как и *KITLG*, является трофическим фактором и регулятором хемотаксиса в ЦНС.

Анализ экспрессии *KITLG* и эволюционно связанных с ним генов в мозге человека. В мозге человека (атлас Аллена) экспрессия отмеченных выше 8 генов и *KITLG* имела комплементарный регионарный профиль, односторонний с *CNR1*, *CDH13*, *DGKH*, *GABRA2*, *HSD11B1*, и разнонаправленный

с *P2RX7*, *FAAH*, *CYP11A* (табл. 3 и 4). В соответствии с модулем корреляции, в наибольшей степени с *KITLG* была связана экспрессия *HSD11B1*, *DGKH* и *FAAH* (табл. 4). На рис. 1 показано распределение латентной переменной общности дисперсии экспрессии трех указанных генов в 407 микроструктурах. Видно, что оно отклоняется от случайного: в области высоких значений выделяются две точки перегиба (0.60 и 0.95), слева от которых угол наклона функции распределения растёт – то есть значение фактора в этих структурах выше, чем можно было бы ожидать из его распределения. Число структур со значением фактора больше 0.95 составило 23 (табл. 5). В соответствии с этими данными, наибольшая высокая синхронная экспрессия данных генов наблюдалась в поясной и параптерминальной извилинах, парагиппокампальной извилине, островковой коре, передних лобно-височеских корковых отделах лимбической системы, в латеральных и базолатеральных ядрах миндалины в каудальной подгруппе внутримозговой группы ядер таламуса, амигдало-гиппокампальной переходной зоне, поле CA1 гиппокампа. Минимальная экспрессия наблюдалась в нижних отделах промежуточного мозга, ядрах лицевых нервов, белом веществе и среднем мозге в целом. В зубчатой извилине значения фактора общей дисперсии также были низкими: – 0.98 справа и – 0.86 слева.

Функциональная характеристика генетической ковариации *KITLG*. В таблице 6 приведены структурно-функциональные характеристики продуктов исследуемых генов, обнаружившие связь с *KITLG*.

Таблица 3. Корреляции нормализованных значений экспрессий генов в мозге человека ($n = 417$, ** – $p < 0.01$)

	<i>KITLG</i>	<i>GABRA2</i>	<i>CYP11A</i>	<i>HSD11B</i>	<i>CNR1</i>	<i>DGKH</i>	<i>P2RX7</i>	<i>FAAH</i>	<i>CYP11B</i>	<i>CDH13</i>
<i>KITLG</i>	1.00	.375**	–.227**	.483**	.068**	.317**	–.048**	–.265**	0.00	.328**
<i>GABRA2</i>	.375**	1.00	–.237**	.657**	.512**	.277**	–.078**	–.210**	0.01	.452**
<i>CYP11A</i>	–.227**	–.237**	1.00	–.255**	–.391**	–.168**	.100**	.173**	–.126**	–.112**
<i>HSD11B</i>	.483**	.657**	–.255**	1.00	.352**	.033*	.124**	–.134**	–.120**	.698**
<i>CNR1</i>	.068**	.512**	–.391**	.352**	1.00	.209**	–.207**	–.127**	.079**	.077**
<i>DGKH</i>	.317**	.277**	–.168**	.033*	.209**	1.00	–.300**	–.119**	.078**	–.308**
<i>P2RX7</i>	–.048**	–.078**	.100**	.124**	–.207**	–.300**	1.00	.569**	–.087**	.386**
<i>FAAH</i>	–.265**	–.210**	.173**	–.134**	–.127**	–.119**	.569**	1.00	–.045**	0.02
<i>CDH13</i>	.328**	.452**	–.112**	.698**	.077**	–.308**	.386**	0.02	–.114**	1.00

Таблица 4. Регионарные уровни экспрессии в мозге человека (нормализованные значения). В цветовом градиенте красный соответствует высоким значениям экспрессии. В нижней строке представлены коэффициенты корреляции (для всех $p < 0.01$)

structure_name	KITLG	GABRA2	CDH13	HSD11B	CNR1	DGKH	P2RX7	FAAH	CYP11A
dorsal thalamus	1.73	-0.74	0.01	-0.31	-2.32	0.98	0.26	0.08	0.54
occipital lobe	0.63	0.32	0.46	0.43	-0.02	-0.25	0.20	-0.34	-0.71
parietal lobe	0.56	0.39	0.66	0.67	0.18	-0.25	0.13	-0.34	-0.44
frontal lobe	0.52	0.44	0.80	0.83	0.40	-0.19	0.09	-0.23	-0.44
cingulate gyrus	0.44	0.56	0.77	0.85	0.51	-0.11	0.17	-0.22	-0.24
amygdala	0.42	1.64	0.12	0.74	0.72	0.18	-0.36	-0.03	0.33
parahippocampal gyrus	0.38	0.72	0.45	0.80	0.43	0.28	0.04	-0.08	-0.25
epithalamus	0.37	-0.83	-1.39	-1.74	-1.23	-1.39	-0.77	-0.67	1.30
temporal lobe	0.37	0.52	0.66	0.82	0.38	-0.15	0.11	-0.30	-0.54
insula	0.27	0.63	0.94	0.86	0.52	-0.01	0.11	-0.27	-0.52
claustrum	0.05	1.35	-0.08	0.86	-0.05	1.03	1.11	0.03	-0.23
hippocampal formation	-0.15	1.15	-0.55	0.15	0.56	1.04	-0.99	0.14	0.09
striatum	-0.24	0.85	-1.10	-0.25	0.86	2.11	-0.36	0.18	0.30
sulci & spaces	-0.39	-5.80	-3.47	-2.00	-3.57	-1.95	-2.79	1.57	2.41
cerebellar nuclei	-0.46	-1.55	-0.26	-1.39	-0.60	-1.06	1.15	0.68	0.74
basal forebrain	-0.51	0.81	-0.23	-0.38	0.24	0.17	-0.12	0.58	0.49
cerebellar cortex	-0.56	-1.26	-2.23	-1.52	0.66	0.78	-1.21	-0.42	-0.62
basal part of pons	-0.81	-1.67	-1.11	-0.38	-3.12	-0.75	-0.28	-0.20	2.07
myelencephalon	-0.83	-0.99	-0.05	-0.79	-0.75	-0.89	0.54	0.88	1.36
ventral thalamus	-0.83	-1.22	1.08	-0.83	-0.95	-0.81	2.17	2.33	0.56
hypothalamus	-0.88	0.17	-0.05	-0.58	-0.16	-0.61	-1.03	-0.43	0.08
mesencephalon	-0.99	-1.02	-0.08	-0.98	-0.51	-0.46	0.25	0.33	0.80
pontine tegmentum	-1.30	-0.76	-0.27	-1.02	-0.54	-1.01	0.41	0.40	1.01
white matter	-1.67	-1.78	-0.91	-2.36	-2.31	-1.88	3.46	3.33	-0.75
globus pallidus	-2.06	-0.71	-0.34	-1.09	-0.97	-1.22	2.25	1.13	0.34
subthalamus	-2.16	-1.78	0.06	-0.62	0.68	-1.51	1.28	1.57	0.40
R	1	0.39	0.23	0.58	0.14	0.53	-0.40	-0.61	-0.23

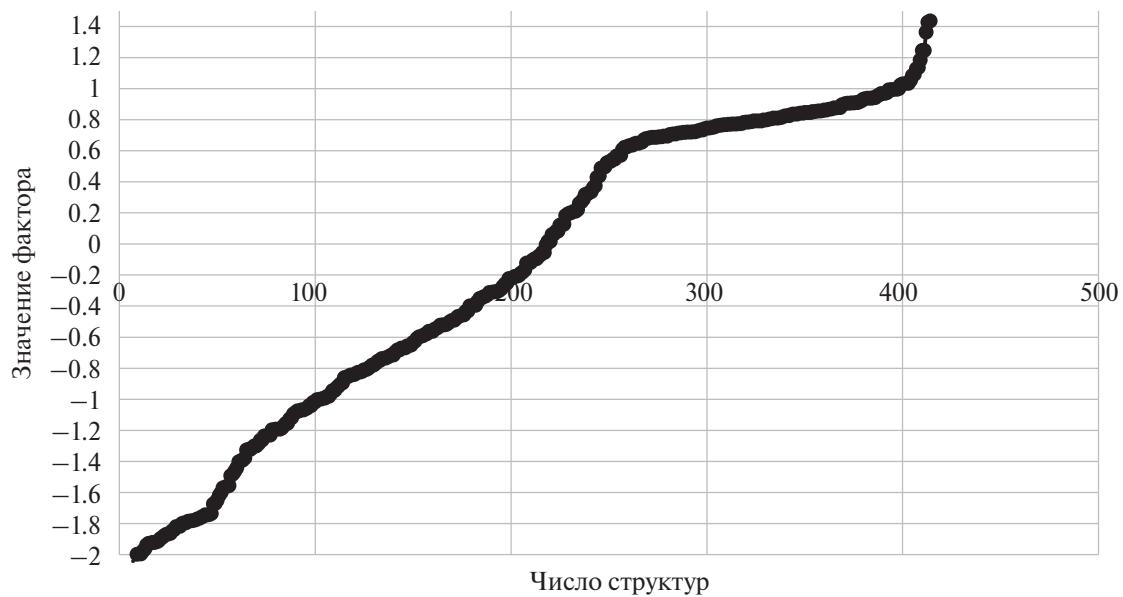


Рис. 1. Распределение значения фактора общей дисперсии уровней экспрессии мРНК генов *KITLG*, *FAAH*, *11BHSD1*, *DGKH* в микроструктурах мозга человека.

Таблица 5. Структуры с наиболее высокими значениями фактора общей дисперсии экспрессии мРНК генов *KITLG*, *FAAH*, *11BHSD1*, *DGKH* в мозге человека

Микроструктура	Нормализованная общность дисперсии для значений экспрессии <i>KITLG</i> , <i>FAAH</i> , <i>11BHSD1</i> , <i>DGKH</i>
parolfactory gyri, right	1.435756
lateral nucleus, right	1.42779
frontal pole, right, medial aspect	1.363383
frontal pole, left, medial aspect	1.245791
frontal pole, right, inferior aspect	1.245178
temporal pole, right, superior aspect	1.183644
basolateral nucleus, left	1.135082
frontal pole, right, superior aspect	1.12694
superior rostral gyrus, right	1.091031
amygdalohippocampal transition zone, right	1.082773
lateral nucleus, left	1.054398
long insular gyri, right	1.034494
basomedial nucleus, left	1.033235
medial orbital gyrus, right	1.032336
superior frontal gyrus, right, medial bank of gyrus	1.029286
inferior rostral gyrus, right	1.023999
inferior frontal gyrus, opercular part, left	0.999864
superior rostral gyrus, left	0.996167
posterior orbital gyrus, right	0.995277
inferior frontal gyrus, opercular part, right	0.994522
temporal pole, right, medial aspect	0.993474

Окончание таблицы 5 на стр. 429

Таблица 5. (окончание)

Микроструктура	Нормализованная общность дисперсии для значений экспрессии <i>KITLG</i> , <i>FAAH</i> , <i>11BHSD1</i> , <i>DGKH</i>
temporal pole, left, superior aspect	0.991006
parolfactory gyri, left	0.974587
occipital pole, left, lateral aspect	0.970754
paraterminal gyrus, right	0.968393
supramarginal gyrus, right, superior bank of gyrus	0.967676
basolateral nucleus, right	0.960092
cingulate gyrus, frontal part, left, superior bank of gyrus	0.952045

Таблица 6. Структурно-функциональные характеристики *KITLG* и ассоциированных с ним генов

Ген	Продукт	Биохимические функции	Сигнальные пути, межклеточные взаимодействия. Эффекты генетической вариации на функции ЦНС (если описаны)
<i>KITLG</i>	KIT-лиганд, фактор стволовых клеток (stem cell factor, SCF), c-kit ligand	Цитокин, агонист c-kit рецепторной тирозинкиназы. Фактор выживаемости и положительного хемотаксиса.	Сигнал положительного хемотаксиса, дифференцировки и активации. В культуре поддерживает выживание нейронов крыс и кур, которые экспрессируют рецептор c-kit [5]. В мозге наиболее высокий уровень мРНК <i>KITLG</i> обнаруживается в таламусе, неокортике и мозжечке [6]. Кроме того, c-kit экспрессируется в нейропролиферативных зонах [7]. Рецептор <i>KITLG</i> - тирозинкиназа, активирующая регуляторную субъединицу фосфатидилинозитол-3-киназы, ключевого посредника процессов стресс-индуцированной пластичности в гиппокампе, включая нейрогенез и синаптогенез [8, 9]. Стимулирует миграцию нейрональных клеток-предшественников в зону действия стрессового фактора [10], активирует микроглию, стимулирует высвобождение везикуло.
<i>CDH13</i>	Т-кадгерин	Атипичный член семейства кадгеринов, не содержит цитоплазматический домен.	Две жирные кислоты в составе гидрофобной фосфатидил-инозитоловой группы закрепляют Т-кадгерин на клеточной мембране. Действует как сигнальный receptor, участвующий в распознавании окружающей среды и регуляции подвижности, пролиферации и фенотипа клеток. Уровни экспрессии Т-кадгерина коррелируют с пролиферативным потенциалом клеток. Т-кадгерин выступает в роли отрицательного сигнала хемотаксиса. Действует как негативный регулятор роста аксонов во время нейрональной дифференцировки [11]. Генетическая вариация связана с аутизмом и синдромом дефицита внимания/гиперактивности [12].

Продолжение таблицы 6 на стр. 430–432

Таблица 6. (продолжение)

Ген	Продукт	Биохимические функции	Сигнальные пути, межклеточные взаимодействия. Эффекты генетической вариации на функции ЦНС (если описаны)
			<p>Локализуется в тормозных пресинаптических окончаниях, где модулирует ГАМК-трансмиссию. У мышей в эмбриогенезе регулирует миграцию 5-НТ нейронов из ядер шва в префронтальную кору, причем нокаут гена усиливает серотониновую иннервацию в префронтальной коре [11], что потенциально связывает роль гена с формированием избирательности эффектов серотонина в префронтальной коре.</p> <p>Т-кадгренин также специфически экспрессируется в клетках Гольджи в коре мозжечка, причем торможение его экспрессии в мозжечке не оказывает влияние на двигательные, но нарушает когнитивные функции и усиливает частоту социальных взаимодействий, но при этом приводит к потери избирательности последних [11].</p> <p>Ген Т-кадегрина содержит ГК-чувствительный элемент, тормозящий его экспрессию.</p>
<i>CYP11B1</i>	11 β -гидроксилаза	Добавляет OH-группу к 11-деоксикортизолу и 11-деоксикортикостерону, превращая их в кортизол и кортикостерон	<p>Катализирует заключительную реакцию биосинтеза глюокортикоидов, ключевых регуляторов нейропластичности гиппокампа [13].</p> <p>Генетическая вариации ассоциирована с чертами аутистического спектра и синдромом Аспергера [12].</p>
<i>11β-HSD</i>	11 β -гидрокисте-тоид-дегидрогеназа, тип 1	Локально восстанавливает кортизол из кортикостерона	<p>Восстанавливая кортизол из кортикостерона, амплифицирует локальное действий глюокортикоидов у большинства млекопитающих, для которых кортизол служит основным глюокортикоидным гормоном [14].</p> <p>В мозге экспрессируется нейронами и микроглией, участвуя в регуляции стрессорного ответа и нейровоспалительных реакций.</p> <p>Поскольку фермент помогает ускорить действие глюокортикоидов, он может способствовать как более эффективному завершению нейровоспалительной реакции под действием глюокортикоидов, так и повреждающему действию этих гормонов при продолжительной экспозиции к ним. Опосредует дифференциальную регуляцию запоминания в зависимости от стрессора.</p> <p>Активность фермента усиливает эпилептогенер [15].</p>

Таблица 6. (продолжение)

Ген	Продукт	Биохимические функции	Сигнальные пути, межклеточные взаимодействия. Эффекты генетической вариации на функции ЦНС (если описаны)
<i>DGKH</i>	диацилглицерол киназа эта	Фосфорилирует диацилглицерол (DAG) с образованием фосфатидной кислоты	Регулятор внутриклеточных Са-ассоциированных сигнальных путей. Прекращает передачу сигнала DAG, которые вместе с инозитолтрифосфатом (IP3) диацилглицериды образуются из фосфолипидов мембран в результате активности фосфолипазы С. IP3 диффундирует вглубь клетки, где вызывает высвобождение кальция из эндоплазматического ретикулина, DAG остается связанным с мембраной вследствие гидрофобности, но также потенцирует кальций-зависимые процессы, облегчая активацию протеинкиназы. С путем смещения фермента с мембранны в цитоплазму. <i>DGKH</i> переносит остаток фосфорной кислоты на свободный атом углерода глицерина, образуя фосфатидные кислоты, которые также участвует в регуляции Са-зависимых процессов, в частности, облегчая образование везикул за счет изменения её свойств мембранны. В отсутствии фосфорилирования диацилглицериды гидролизуются с образованием жирных кислот, в частности, арахидоновой, являющейся предшественником анандамида и других эндоканнабиноидов. Регулирует LTP и LTD. Генетическая вариация имеет выраженную связь с риском возникновения биполярного расстройства личности [16].
<i>P2RX7</i>	Пуринорецептор 7	Лиганд-зависимый ионный канал	P2X7R экспрессируется глутаматергическими пирамидными нейронами гиппокампа и ненейрональными клетками: в астроцитами, олигодендроцитами и микроглией [17]. Открывает ворота в цитоплазму для двухвалентных катионов при связывании пуринов. Распознает внеклеточный АТФ-зависимый апоптоз. Регулятор внутриклеточных Са-ассоциированных сигнальных путей. Регулятор нейровоспаления. Активирует клетки миелоидного ряда, индуцирует экспрессию Интерлейкина-1-beta, вызывает дегрануляцию тучных клеток и активацию микролизии. Регулятор нейровоспаления. Долгосрочно усиливает LTP [18].
<i>CNR1</i>	Рецептор эндоканнабиноидов 1-го типа	Сопряженный с G-белками рецептор эндоканнабиноидной системы	Центральный элемент эндоканнабиноидной системы. Уровень эндоканнабиноидов увеличивается под действием ГК, а сами эндоканнабиноиды ограничивают развитие с рецсорного ответа, в том числе, нейровоспалении. Опосредует эффекты глюкокортикоидов на консолидацию аверсивных воспоминаний [19].

Таблица 6. (окончание)

<i>FAAH</i>	Амидгидролаза жирных кислот	Интегральный мембранный фермент, гидролизует эндоканнабиноиды и родственные сигнальные липиды	Основной катаболический фермент амидов жирных кислот, в частности анандамида и других эндоканнабиноидов. Высоко-экспедирован в лимбической системе. Тормозит активность эндоканнабиноидов. Дексаметазон регулирует метаболизм эндоканнабиноидов путем ингибиции активности <i>FAAH</i> [19].
<i>GABRA2</i>	альфа-субъединица рецептора ГАМК-А	Лиганд-управляемый Cl-канал, рецептор ГАМК (субъединица)	Как и эндоканнабиноиды, выступает в роли элемента защиты от повреждающего воздействия собственных реакций, вызванных социальным стрессом. Активация рецептора снижает тревожность, тормозит нейровоспалительные реакции. Вариация связана с тревожными расстройствами, синдромом Аспергнера, биполярным и шизоаффективным расстройством [20].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Были определены гены, потенциально вовлеченные в эволюцию поведения при доместикации, а также области мозга, в которых наблюдается синхронная экспрессия соответствующих им транскриптов. Наибольший интерес представляет совместная функциональная активность этих генов, которая способствовала межвидовой поведенческой адаптации. Ген *KITLG* и все 8 ассоциированных с ним генов обнаружили связь с процессами нейропластичности – что закономерно, поскольку любой ген, экспрессируемый в нервной системе, так или иначе задействован в нейропластичности – то есть в адаптации к внешней и внутренней среде на уровне нервной ткани. Связь отмеченных генов с нейропластичностью была выраженной и отмечалась в других работах как их ключевая характеристика. Функции этих генов, критичные для реализации нейропластичности, позволяют классифицировать их в три категории процессов по отношению к ней:

1. Инициация и реализация: *KITLG*, *CDH13*, *P2RX7*, *DGKH*.

2. Глюкокортикоид-зависимая регуляция: *HSD11B1*, *CYP11A1*.

3. Контроль и торможение: *CNR1*, *FAAH*, *GABRA2*.

Связь между *KITLG* и *HSD11B1* была наиболее выраженной среди всех комбинаций генов как на уровне геномной ковариации, так и в виде комплементарного профиля экспрессии в мозге человека. *KITLG* может опосредовать влияние ГК на процессы нейропластичности, поскольку содержит глюкокортикоид-чувствительный элемент (GRE).

Связывание GRE с ядерным рецептором ГК вызывает торможение экспрессии *KITLG* [21]. Исходя из этого можно было бы предположить, что мутация в *KITLG* затронула сайт GRE, ослабляя контроля экспрессии *KITLG* и облегчая тем самым реализацию процессы нейропластичности. Однако, в лимбической системе человека *KITLG* и *HSD11B1* экспрессировались синхронно (табл. 4). Это предполагает одинаковую направленность их эффектов. Экспериментальные данные позволяют идентифицировать такой механизм в гиппокампе, где глюкокортикоиды являются центральными регуляторами нейропластичности [22]. В промоторе *KITLG* также расположен сайт связывания NfKB. Одновременное связывание NfKB и GRE вызывает транзиторное усиление экспрессии *KITLG*, предшествуя торможению [21]. Активацию NfKB цитокинами традиционно связывают с воспалением. Однако, в гиппокампе интерлейкин 1 β (IL1 β) секретируется нейронами конститтивно [23]. В дорсальном гиппокампе острый стресс вызывает быстрое высвобождение IL1 β которое опосредовано P2RX7 [24]. Интересно, что функции *KITLG* в эмбриогенезе, при имплантации бластоциты в эндометрий, также связывают точечную перестройку внеклеточного матрикса с экспрессией IL1 β [21].

Общим для изученных 8 генов и *KITLG* сигнальным путем является сигнальный путь фосфатидил-инозитола, активируемый *KITLG*. Наличие глюкокортикоид-чувствительных элементов в промоторных зонах *KITLG* и *CDH13*, совместно регулирующих фокальную адгезию и хемотаксис, а также связи этих генов с ферментами, усиливающими внутриклеточный сигнал глюкокортикоидов (CYP11A1, HSD11B1), свидетельствуют о том, что ГК выступают в роли регуляторов

нейропластичности, опосредованной *KITLG* и связанной, вероятно, с реорганизацией нейронных сетей.

Таким образом, данные настоящей работы свидетельствуют о глубокой роли глюкокортикоидов и *KITLG* в одомашнивании, позволяя предположить, что мутация в гене *KITLG* привела к изменению глюкокортикоидного контроля над процессами нейропластичности в областях мозга, связанных с социальным взаимодействием, тем самым повысив его эффективность. Пятнистость, также возникшая в результате мутации *KITLG*, могла стать катализатором доместикации, поскольку позволила особям разных видов легко различать друг друга и, таким образом, взаимодействовать долговременно и избирательно.

Обнаруженная связь между *KITLG*-геном, исходно связываемым с пигментацией, и генами, регулирующими нейропластичность, свидетельствуют о том, что геном доместицированных животных может быть в большей степени специализирован на регуляцию поведенческих процессов, чем было показано ранее. В действительности, даже минимальная связь гена с поведением могла определять его дальнейший отбор в том случае, если полиморфизм гена также имел фенотипическое проявление, улавливаемое человеком. Таким образом, в процессе доместикации связь многих генов с поведением могла усиливаться в результате отбора новых и ранее имевшихся аллелей, будучи у других видов менее значительна и, возможно, не описана.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные связи предполагают, что *KITLG* является плаэмиотропным геном, связывающим окрас животных и нейрохимическую регуляцию нейропластичности глюкокортикоидными гормонами в лимбической системе, в частности, в областях мозга, задействованных в регуляции социального поведения. Таким образом, может быть предложен новый механизм доместикации, а также раскрыты новые связанные с ним особенности функционирования нервной системы животных и человека. Полученные данные также свидетельствуют о том, что геном доместицированных животных может быть в большей степени специализирован в связи с социально-ориентированным поведением, чем предполагалось ранее.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 22-76-10053).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Этическое одобрение. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Информированное согласие. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Talenti A., Bertolini F., Williams J., Moaen-Ud-Din M., Frattini S., Coizet B., Pagnacco G., Reecy J., Rothschild M.F., Crepaldi P., Italian Goat Consortium.* // *J. Hered.* 2018. V. 109. № 3. P. 315–319.
2. *Stella A., Nicolazzi E.L., Van Tassell C.P., Rothschild M.F., Colli L., Rosen B.D., Sonstegard T.S., Crepaldi P., Tosser-Klopp G., Joost S., the AdaptMap Consortium.* // *Genet. Sel. Evol.* 2018. V. 50. 61.
3. *Mukhina V., Svishcheva G., Voronkova V., Stolpovsky Y., Piskunov A.* // *Animals (Basel)*. 2022. V. 12. № 3. P. 221.
4. *Shen E.H., Overly C.C., Jones A.R.* // *Trends neurosci.* 2012. V. 35. № 12. P. 711–714.
5. *Hirata T., Morii E., Morimoto M., Kasugai T., Tsujimura T., Hirota S., Kanakura Y., Nomura S., Kitamura Y.* // *Development (Cambridge, England)*. 1993. V. 19. № 1. P. 49–56.
6. *Zhang S.C., Fedorof S.* // *J. Neurosci. Res.* 1997. V. 47. № 1. P. 1–15.
7. *Jin K., Ma X.O., Sun Y., Xie L., Greenberg D.A.* // *J. Clin. Investigation.* 2002. V. 110. № 3. P. 311–319.
8. *Lennartsson J., Rönnstrand L.* // *Physiol. Rev.* 2012. V. 92 № 4 P. 619–1649.
9. *Yang Z., Shi H., Ma P., Zhao S., Kong Q., Bian T., Gong C., Zhao Q., Liu Y., Qi X., Zhang X., Han Y., Liu J., Li Q., Chen H., Su B.* // *Mol. Biol. Evol.* 2018. V. 35. № 9. P. 2272–2283.
10. *Guijarro P., Wang Y., Ying Y., Yao Y., Jieyi X., Yuan X.* // *Dev. Neurobiol.* 2013. V. 73. № 12. P. 871–887.
11. *Tantra M., Guo L., Kim J., Zainolabidin N., Eulenburg V., Augustine G.J., Chen A.I.* // *Genes brain behav.* 2018. V. 17. № 6. P. e12466.
12. *Kuwahara N., Nicholson K., Isaacs L., MacLusky N.J.* // *Androg. Clin. Res. Ther.* 2021. V. 2. № 1. P. 216–230.
13. *Gulyaeva N.V.* // *Biochem. Moscow.* 2023. V. 88. P. 565–589.
14. *Olusola A. Ajilore, Robert M. Sapolsky.* // *Neuroendocrinology.* 1999. V. 69. № 2. P. 138–144
15. *Li X., Qiu W., Deng L., Lin J., Huang W., Xu Y., Zhang M., Jones N.C., Lin R., Xu H., Lin L., Li P., Wang X.* // *J. Transl. Med.* 2022. V. 20. № 1. P. 406.

16. Lee D., Kim E., Tanaka-Yamamoto K. // *Front. Cell Dev. Biol.* 2016. V. 4. P. 92.
17. Zhao Y.F., Tang Y., Illes P. // *Front. Mol. Neurosci.* 2021. V. 14. P. 641570.
18. Kesavan J., Watters O., de Diego-Garcia L., Méndez A.M., Alves M., Dinkel K., Hamacher M., Prehn J.H.M., Henshall D.C., Engel T. Purinergic signalling. 2023. 10.1007/s11302-023-09957-8. Advance online publication.
19. Granja-Galeano G., Dominguez-Rubio A.P., Zappia C.D., Wolfson M., Sanz-Blasco S., Aisemberg J., Zorrilla-Zubilete M., Fernandez N., Franchi A., Fitzsimons C.P., Monczor F. // *Neuropharmacology*. 2023. V. 239. P. 109674.
20. Melroy W.E., Stephens S.H., Sakai J.T., Kamens H.M., McQueen M.B., Corley R.P., Stallings M.C., Hopfer C.J., Krauter K.S., Brown S.A., Hewitt J.K., Ehringer M.A. // *Behav. Genet.* 2014. V. 44. № 4. P. 356–367.
21. Da Silva C.A., Heilbock C., Kassel O., Frossard N. // *FASEB J.* 2003. V. 17. № 15. P. 2334–2336.
22. Gulyaeva N. // *Neurochem. Res.* 2019. V. 44. P. 1306–1322.
23. Dutta S.S., Andonova A.A., Wöellert T., Hewett S.J., Hewett J.A. // *Neurobiol. Dis.* 2022. V. 168. P. 105689.
24. Peña-Altamira L.E., Polazzi, E., Giuliani P., Beraudi A., Massenzio F., Mengoni I., Poli A., Zuccarini M., Ciccarelli R., Di Iorio P., Virgili M., Monti B., & Caciagli F. // *Neurochem. Int.* 2018. V. 115. P. 37–49.

Selection Signal in C-Kit Ligand Gene Linked to Glucocorticoid-Regulated Neuroplasticity: a New Angle on Domestication Mechanisms

**A. K. Piskunov¹, V. N. Voronkova¹, E. A. Soloshenkova¹, N. Yu. Saushkin^{1, 2},
J. V. Samsonova^{1, 2}, and Yu. A. Stolpovsky¹**

¹ *Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

² *Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

Domestication profoundly shapes the evolutionary trajectories of both humans and animals. Despite significant scientific interest, the genetic underpinnings of domestication, particularly those related to behavior, remain elusive. This paradox may be reconciled by considering that behavior-associated genes have already been identified but categorized exclusively to other functional groups. Our investigation into this hypothesis utilized goat genome and human brain transcriptome data, focusing on the pigmentation gene *KITLG* due to its frequent association with domestication. Through analysis of interpopulation covariation between *KITLG* and candidate genes in the domestic goat genome (*Capra hircus*), we identified eight genes evolutionarily linked with *KITLG*. These genes were divided into three functional categories: (i) regulation of the glucocorticoid (GC) signal, (ii) initiation, and (iii) control of structural neuroplasticity. In the human brain, the regional expression patterns of the corresponding transcripts were complementary and most pronounced in areas associated with social interaction. We propose that a mutation in *KITLG* may decrease the activation threshold for GC-mediated neuroplasticity in these regions, enhancing the processing of social stimuli. The association of this allele with spotted coat patterns likely facilitated its selection, with the uniqueness of the pattern promoting selective social contacts. Consequently, the genomes of domesticated animals is probably more profoundly influenced by behavioral functions than previously believed. Further research could unveil novel functional attributes of the nervous systems in both animals and humans.

Keywords: glucocorticoid, neuroplasticity, domestication, limbic system, *KITLG*, *SCF*, goat, brain