



**Una Mappa Genomica
del'Adattamento ai Cambiamenti Climatici
nelle Razze Bovine del Mediterraneo**

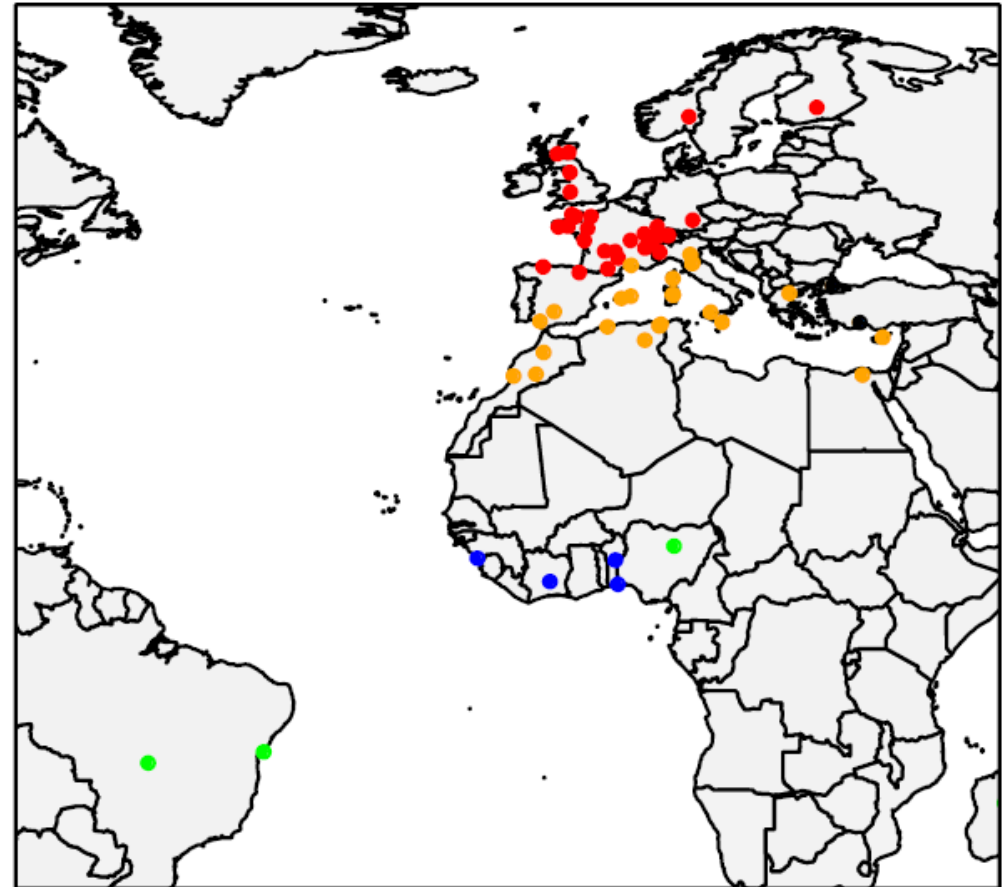
GALIMED PROJECT

Genetics of Adaptation of Cattle Livestock and Production Systems in the Mediterranean Area *Funded by INRA ACCAF Metaprogram*

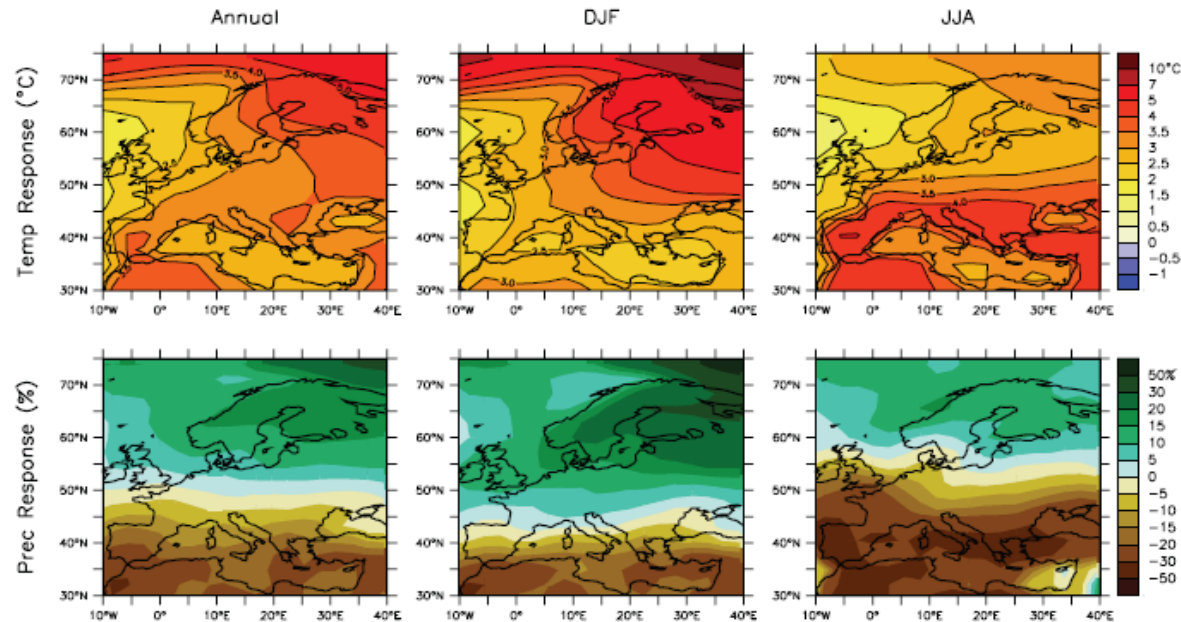
Countries/Organizations



WORLD SET populations



- Nel corso degli ultimi decenni i cambiamenti climatici hanno determinato a livello globale un forte impatto sia negli ecosistemi che nei sistemi agro-zootecnici.
- Le Nazioni dell'area Mediterranea risultano particolarmente colpite da un aumento delle temperature medie, e da una riduzione delle precipitazioni.



Comparison of temperatures (C°) and rainfalls (%).

Today vs 2100

Font: IPCC report

- Comprendere quali specie ed ecosistemi rispondano ai cambiamenti climatici è diventato di fondamentale importanza in campo ecologico, nella conservazione e nella gestione della biodiversità e del Miglioramento Genetico

Obiettivi del Progetto GALIMED

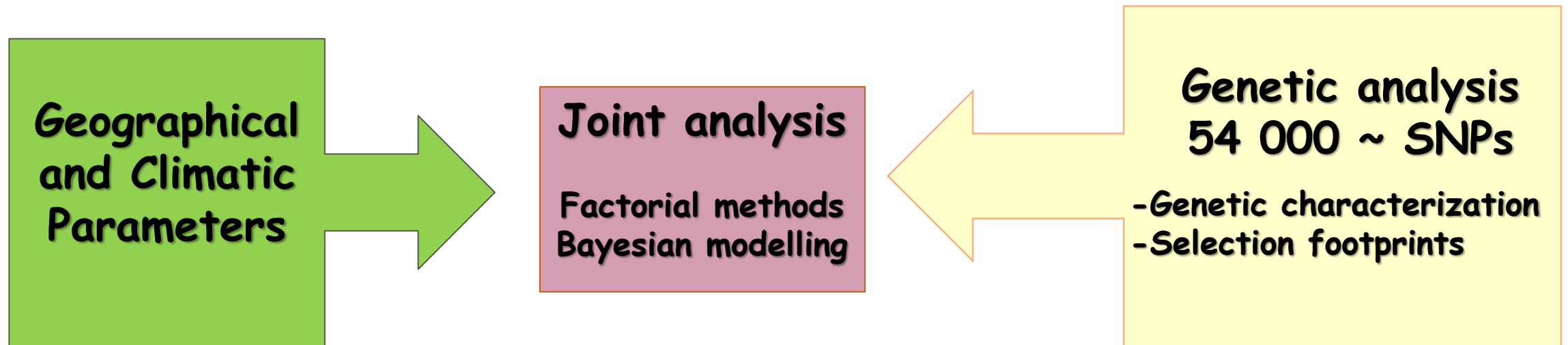
- Valutare la Variabilità Genetica di **21 razze bovine autoctone** della sponda nord e sud bacino del Mediterraneo fornendo indicazioni sia **sulla loro storia demografica** che **adattativa** mediante l'analisi "**Genome-Wide Association**" con **Co-variabili Climatiche** discriminanti i diversi sottotipi di clima **mediterraneo**.
- Identificare le **regioni genomiche correlate all'adattabilità ai cambiamenti climatici** ed identificare le **principali pressioni selettive** che possano averle influenzate

Materiali e Metodi

Un Approccio di Studio Multidisciplinare mette in relazione i **Genotipi** ottenuti con i marcatori **SNPs** e la **Genetica di Popolazione**,

con

Parametri Climatici, Geografici, Covariabili Climatiche e Geni Candidati per caratteristiche fisiologiche adattative al Clima



Alcune delle 21 Razze Autoctone Mediterranee analizzate nel progetto Galimed



Guelmoise (Algeria)



Cheurfa (Algeria)



Chélifienne (Algeria)



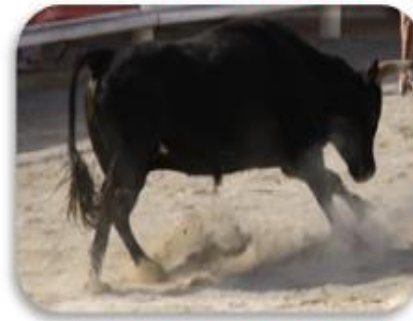
Biskra (Algeria)



Baladi (Egypt)



Corse (France)



Raço di Biou (France)



Brachykeratiki (Greece)



Tidili (Morocco)



Negra-Andaluza (Spain)



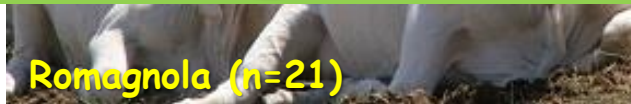
Menorquina (Spain)



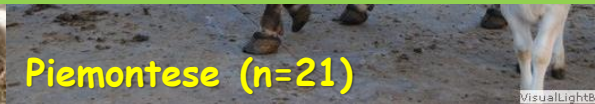
Marismena (Spain)



Le razze Autocrone Italiane Ed una razza Corsa Indagate nel Progetto GALIMED



Romagnola (n=21)



Piemontese (n=21)



Cinisara (n=71)



Modicana (n=72)



Sarda (n=30)

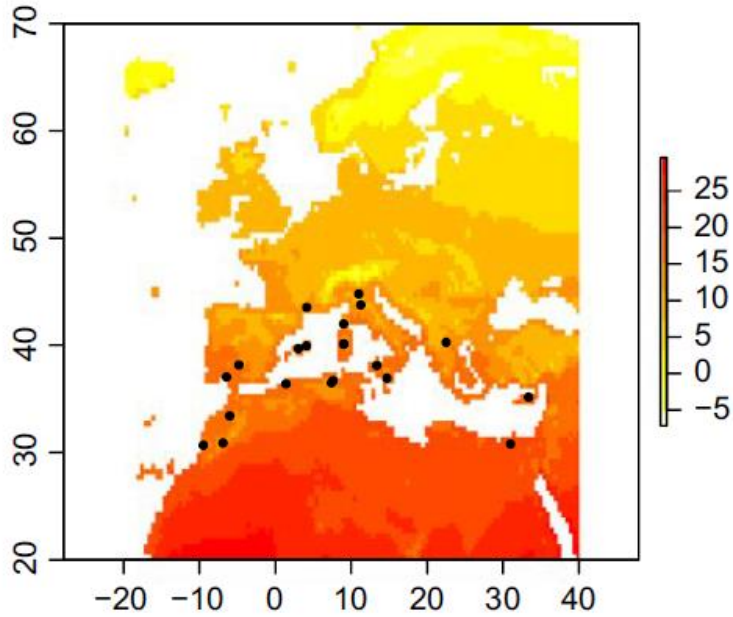


Sardo -Modicana (n=28)

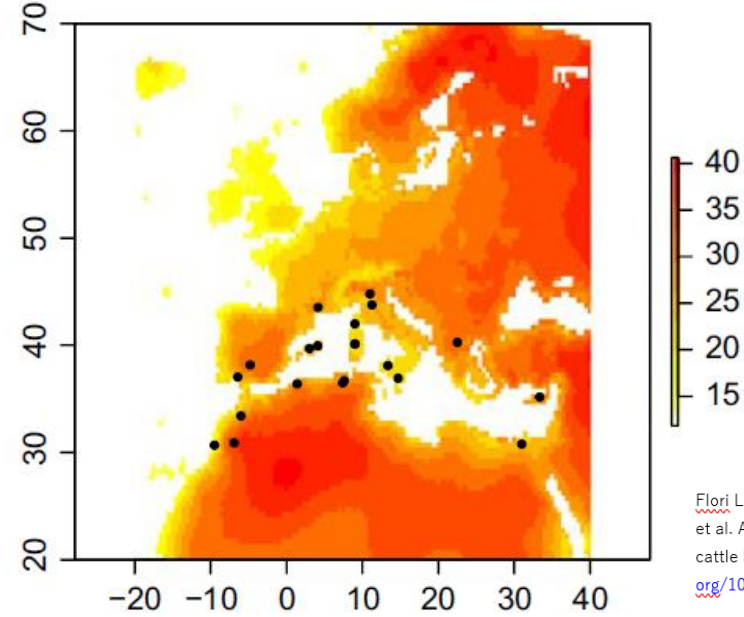
Materiali e Metodi

- Per le **21** Razze Autoctone Mediterranee allo studio, sono stati genotipizzati in totale **800 individui** utilizzando il Bovine SNP 50K v2 BeadChip (Illumina Inc., San Diego, CA). *After edits, 43,625 SNPs were retained*
- **3** Coordinate Geografiche e **35** variabili climatiche.
Database Climond (<https://www.climond.org/>; [Kriticos et al., 2012]);
- **4** Co-variabili climatiche che riassumono i **35** parametri climatici del Database Climond
Es Co-variabile = (Temperatura e Piovosità per latitudine per Stagione dell'anno)
- THI l'indice di Umidità/Temperatura
- **5** Co-variabili climatiche originali (Bio01, Bio07, Bio12, Bio20 e Bio28), rappresentanti delle principali categorie di covariabili climatiche e relative a temperatura, precipitazioni, radiazioni e umidità

Annual mean temperature (Bio01)

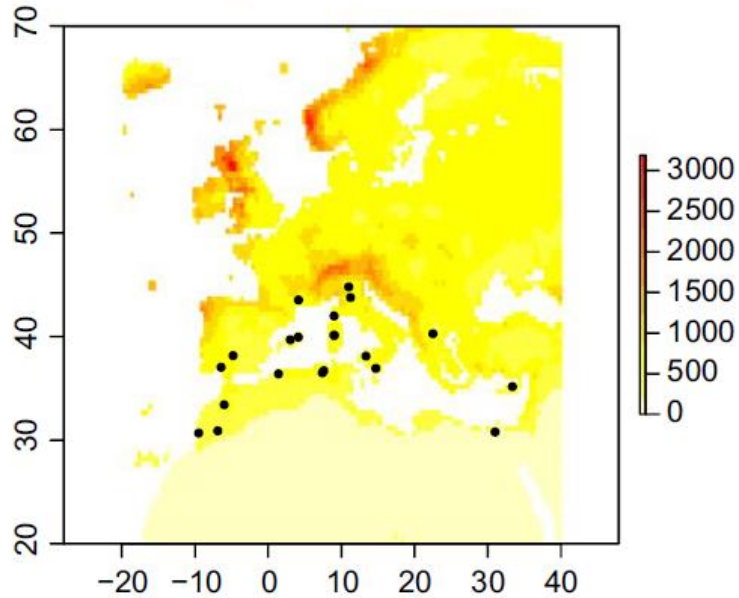


Temperature annual range (Bio07)

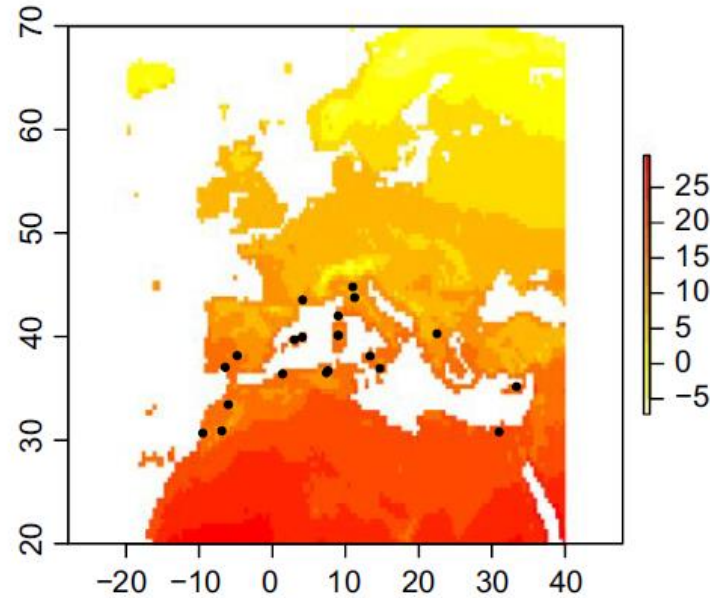


Flori L, Moazami - Goudarzi K, Alary V, et al. A genomic map of climate adaptation in Mediterranean cattle breeds. *Mol Ecol*, 2019; 28:1009–1029. <https://doi.org/10.1111/mec.15004>

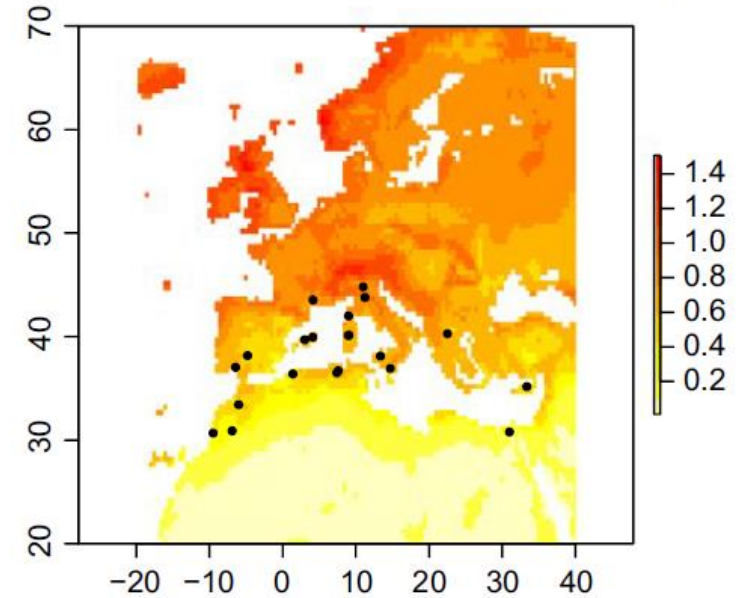
Annual precipitation (Bio12)



Annual mean radiation (Bio20)



Annual mean moisture index (Bio28)



Materiali e Metodi

- **Analisi delle Componenti Principali (PCA) eseguita sui genotipi SNPs,**
- **Analisi Co-inerzia (CIA) al fine di individuare possibili strutture comuni esistenti tra informazioni Genotipiche SNPs e Geografico-Climatiche**
- **Analisi di tipo Bayesiano per la stima della proporzione di SNP effettivamente associati a una data Co-variabile climatica.** Software Baypass (Gautier, 2015)
- **Identificazione dei geni candidati associati alle Co-variabili Climatiche, tutti gli SNP genotipizzati sono stati prima annotati mediante il gene set riferimento 14.627 RefSeqGenes database RefGene di UCSC (<http://hgdownload.cse.ucsc.edu/goldenPath/bosTau6/database/>).**
- **Annotazione funzionale dei geni candidati mediante il software Ingenuity Pathway Analysis (IPA, Ingenuity®Systems).**

A topographic map of the Mediterranean region, showing the Alps, the Mediterranean Sea, and the surrounding landmasses. The map uses a color gradient from green (low elevation) to brown (high elevation).

RISULTATI

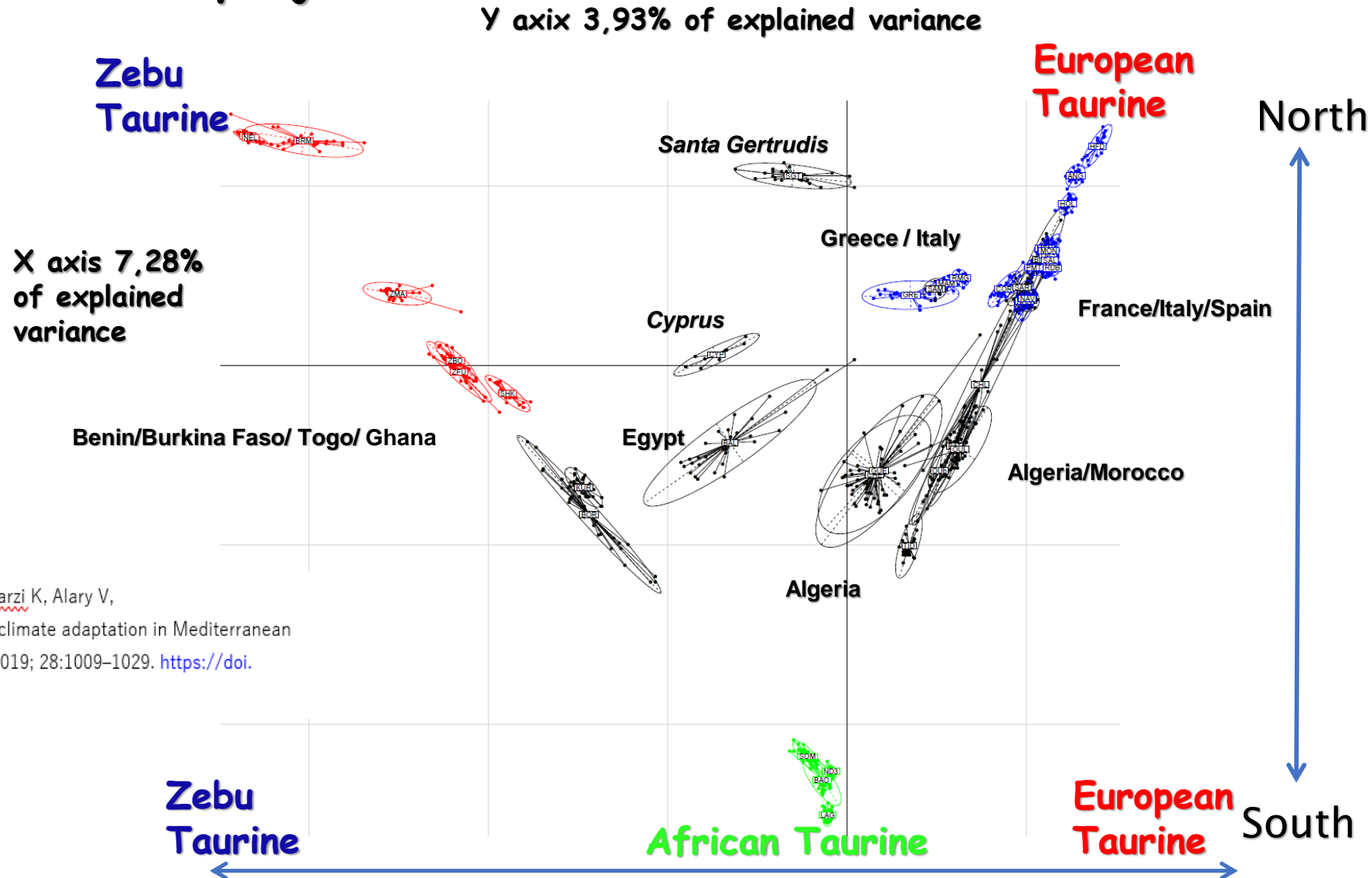
Mappa Genomica della Variabilità Genetica delle popolazioni allo studio ed eventi Migratori post Domesticazione

Mappa Genomica della risposta adattiva alle variazioni climatiche dell'area Mediterranea correlata alle Co-Variabili Bioclimatiche ed

Annotazione funzionale di geni candidati per la risposta adattativa

Risultati (1)

PCA of all Mediterranean cattle breeds involved in the Galimed project

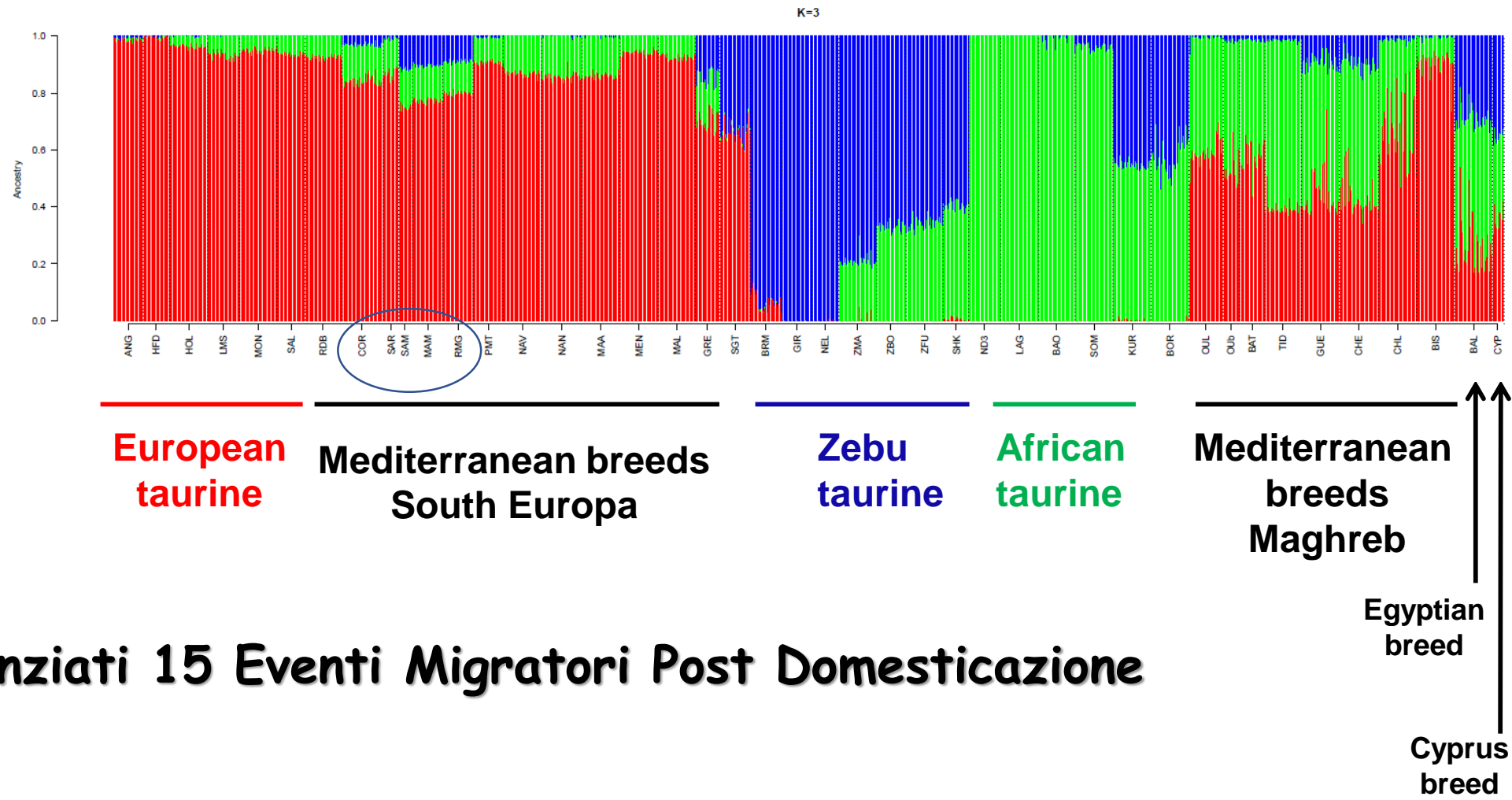


Flori L, Moazami - Goudarzi K, Alary V, et al. A genomic map of climate adaptation in Mediterranean cattle breeds. *Mol Ecol*. 2019; 28:1009–1029. <https://doi.org/10.1111/mec.15004>

Risultati (2)

Flori L, Moazami - Goudarzi K, Alary V, et al. A genomic map of climate adaptation in Mediterranean cattle breeds. *Mol Ecol*. 2019; 28:1009–1029. <https://doi.org/10.1111/mec.15004>

Admixture Ancestry Estimation models with K=3 of Mediterranean Cattle Breeds



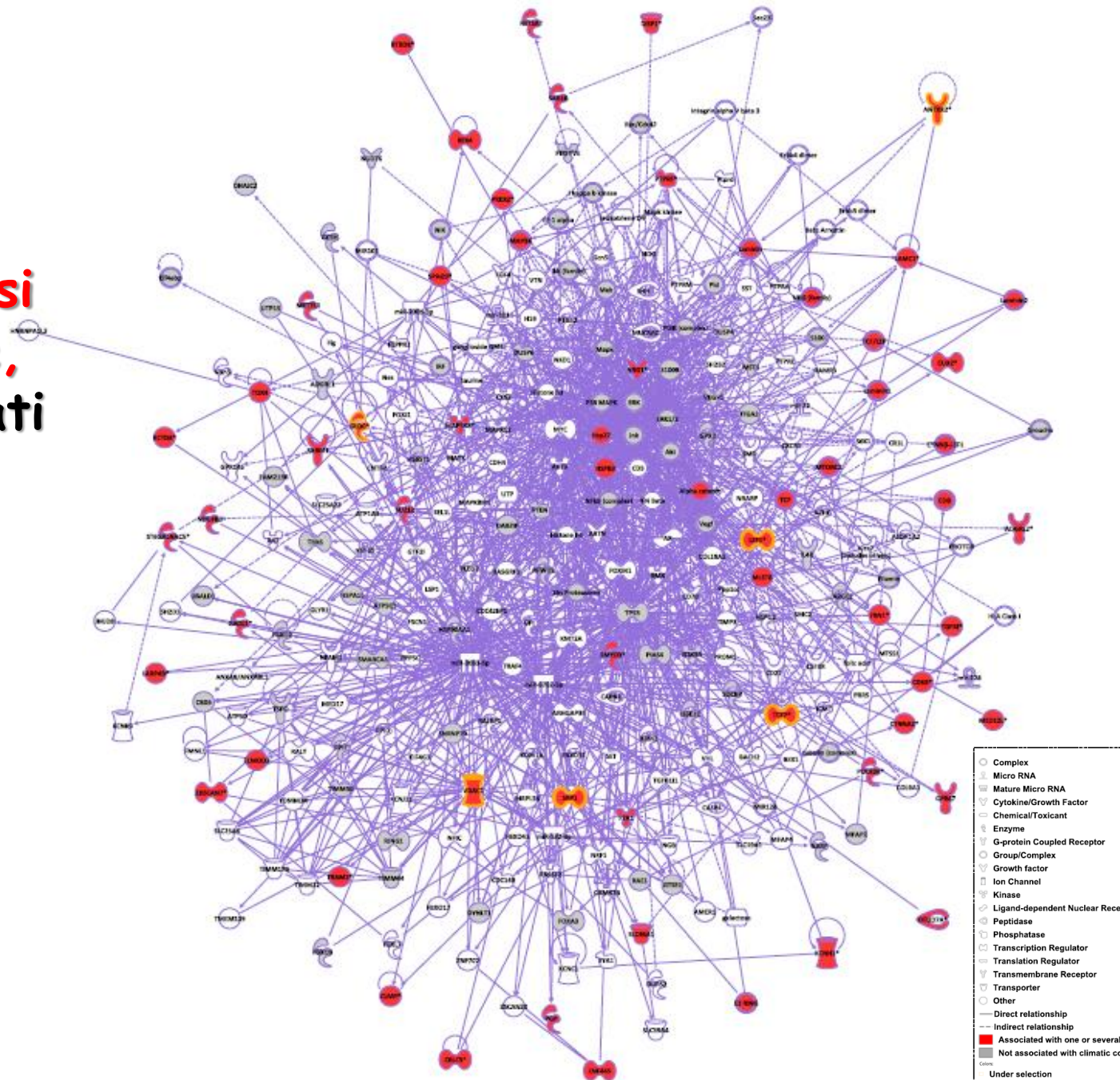
Evidenziati 15 Eventi Migratori Post Domesticazione

Risultati (3) Global Gene Network

Individuati **55 geni** associati ad almeno una covariabile climatica colorati in **Rosso** ed **Arancio**

Coinvolti in diverse funzioni o percorsi fisiologici (es. cancro, pigmentazione, metabolismo ed immunità) già riportati in altri studi sull'adattamento climatico condotti sulle Popolazioni Umane e sulle Razze Ovine (Hancock et al., 2008, 2011; Lv et al., 2014).

Ruolo centrale dei geni coinvolti nel cancro, crescita cellulare, pigmentazione che **evidenziano l'impatto dello stress da calore e dell'esposizione ai raggi UV** sulla fisiologia dell'adattamento.



Annotazione funzionale dei geni candidati

TABLE 3 Top five significant functions of the putative candidate genes associated with at least one climatic covariable, presented by functional category

Functional category	Name	p-value	Number of focus genes
Physiological system development and function	Nervous system development and function	4.93E-02-1.96E-05	15
	Tissue development	4.93E-02-1.96E-05	18
	Tissue morphology	4.65E-02-5.10E-04	7
	Organ morphology	4.65E-02-4.15E-03	13
	Organismal development	4.93E-02-4.15E-03	13
Molecular and cellular functions	Cell morphology	4.65E-02-1.96E-05	13
	Cellular assembly and organization	4.23E-02-1.96E-05	12
	Cellular development	4.91E-02-1.96E-05	19
	Cellular function and maintenance	4.65E-02-1.96E-05	12
	Cellular growth and proliferation	4.91E-02-1.96E-05	15
Diseases and disorders	Cancer	4.96E-02-4.22E-04	43
	Gastrointestinal disease	4.96E-02-4.22E-04	38
	Organismal injury and abnormalities	4.96E-02-4.22E-04	43
	Tumour morphology	2.93E-02-2.19E-03	4
	Haematological disease	4.93E-02-2.88E-03	21

Flori L, Moazami - Goudarzi K, Alary V, et al. A genomic map of climate adaptation in Mediterranean cattle breeds. *Mol Ecol*. 2019; 28:1009–1029. <https://doi.org/10.1111/mec.15004>

TABLE 4 Regions harbouring footprints of selection based on the XtX measure of differentiation

Region	BTA	Start-end in Mb	Peak position (Mb)	XtX value at the peak position	Candidate genes	Associated phenotypes/ covariables
#1	5	29.5–30.5	30.06	43.24	Rac GTPase activating protein 1 (<i>RACGAP1</i>), aquaporin 6 (<i>AQP6</i>)	
#2	5	105.5–107	106.26	48.31	TP53 induced glycolysis regulatory phosphatase (<i>TIGAR</i>), cyclin D2 (<i>CCND2</i>)	
#3	6	17–19	17.9	54.72	Ribosomal protein L34 (<i>RPL34</i>), lymphoid enhancer binding factor 1 (<i>LEF1</i>)	Climate ^a
#4	6	38–40.5	39.0	51.78	Leucine aminopeptidase 3 (<i>LAP3</i>), non-SMC condensin I complex subunit G (<i>NCAPG</i>), ligand dependent nuclear receptor corepressor like (<i>LCORL</i>)	Morphology ^b
#5	6	95.5–97.	96.4	46.91	Anthrax toxin receptor 2 (<i>ANTXR2</i>)	Climate ^a
#6	7	46.5–48	47.2	68.34	Voltage dependent anion channel 1 (<i>VDAC1</i>), transcription factor 7 (<i>TCF7</i>), S-phase kinase associated protein 1 (<i>SKP1</i>)	Climate ^a
#7	10	32.5–34	33.0	45.97	NA	
#8	12	29–30.	29.7	43.62	Beta 3-glucosyltransferase (<i>B3GLCT</i>), relaxin family peptide receptor 2 (<i>RXFP2</i>)	Horn development
#9	18	13.5–15	13.8	56.31	Zinc finger protein, FOG family member 1 (<i>ZFPM1</i>), melanocortin 1 receptor (<i>MC1R</i>)	Pigmentation ^b

Note. For each region, the peak XtX value, its position in Mb, the putative candidate genes and the candidate functions determined by association test using BayPass are indicated.

^aThis study. ^bGautier (2015).

Flori L, Moazami-Goudarzi K, Alary V, et al. A genomic map of climate adaptation in Mediterranean cattle breeds. *Mol Ecol.* 2019; 28:1009–1029. <https://doi.org/10.1111/mec.15004>

L'Annotazione Funzionale Identifica

- L'origine Taurino Europea delle varianti del locus **Slick** coinvolte nella termo-tolleranza e favorevoli all'adattamento al clima arido e caldo
- **METTL3**, e **LEF1** come regolatori della risposta ai danni sul DNA provocati dagli UV come suggerito dal ruolo centrale nella pigmentazione del pelo e la localizzazione in un QTL per pigmentazione protettiva dagli UV dell'area oculare nei bovini

Flori L, Moazami-Goudarzi K, Alary V, et al. A genomic map of climate adaptation in Mediterranean cattle breeds. *Mol Ecol*. 2019; 28:1009–1029. <https://doi.org/10.1111/mec.15004>



L'Annotazione Funzionale Identifica

CTNNA2, NRG1 e RFX4 quali geni coinvolti nello sviluppo e nella funzione del sistema nervoso con un' azione sulla **termo-regolazione** e sullo **sviluppo del sistema comportamentale e sensoriale**.

NDUFB3 e FBN1 quali geni coinvolti nella **morfologia** e nelle **dimensioni corporee** a supporto dell'ipotesi che il clima influenza fortemente la dimensione corporee con correlazioni positive tra elevate temperature e siccità, e dimensioni corporee ridotte

GADL1, GLDC, NRG1, SLC46A1, ALDH1A2, AMER1, CDH4, EYA1, FBN1, LAMC1, MST1, MYC, NOG, PTGS2, PTPRF, SHH, SLC19A1, SMO, SST, TP53, VEGFA, VHL quali geni collegati alle variabili bio-climatiche e coinvolti:

- nel metabolismo degli amminoacidi
- nel sistema cardiovascolare
- nello sviluppo delle vie urinarie

che potrebbero essere interpretati in modo speculativo come risultato di adattamenti fisiologici necessari per far fronte alla siccità in alcune aree dei paesi del Mediterraneo.

Flori L, Moazami - Goudarzi K, Alary V, et al. A genomic map of climate adaptation in Mediterranean cattle breeds. *Mol Ecol*. 2019; 28:1009–1029. <https://doi.org/10.1111/mec.15004>

L'Annotazione Funzionale Identifica

Flori L, Moazami - Goudarzi K, Alary V, et al. A genomic map of climate adaptation in Mediterranean cattle breeds. *Mol Ecol*, 2019; 28:1009-1029. <https://doi.org/10.1111/mec.15004>

ANTXR2, MAP3K8, MLST8 e SMYD3 quali geni associati al clima ed implicati nella resistenza alle malattie infettive forse coinvolte con la distribuzione degli agenti patogeni influenzati dal clima.

ANTXR2 codifica per il principale recettore mediatore della letalità della tossina prodotta da **Bacillus Anthracis** ed è risultato associato alle variabili climatiche, suggerendo che l'Antrace avrebbe potuto esercitare una **forte pressione selettiva sulle razze bovine del Mediterraneo**.

Esiste un collegamento tra fattori climatici (temperatura, precipitazione e radiazione solare) e l'inizio di focolai di antrace. Le spore del *Bacillus Anthracis* sono particolarmente resistenti nei terreni contaminati, dove possono sopravvivere per anni e nei paesi mediterranei, a clima caldo asciutto hanno maggior possibilità di sopravvivere a lungo termine.



L'Annotazione Funzionale Identifica

VDAC1, TCF7 SKP1, quali geni associati a co-variabili climatiche e situati su **BTA7** in una regione genomica che mostra forti prove **di differenziazione adattiva**.

TCF7 come **LEF1**, sono coinvolti nel topo nel **controllo rinnovamento epiteliale delle papille gustative** e nella **perdita del gusto** (Gaillard et al., 2017).

Uno SNP prossimale a **LEF1** è associato **al comportamento alimentare e all'efficienza alimentare** nei suini **Duroc** (Ding et al., 2017).

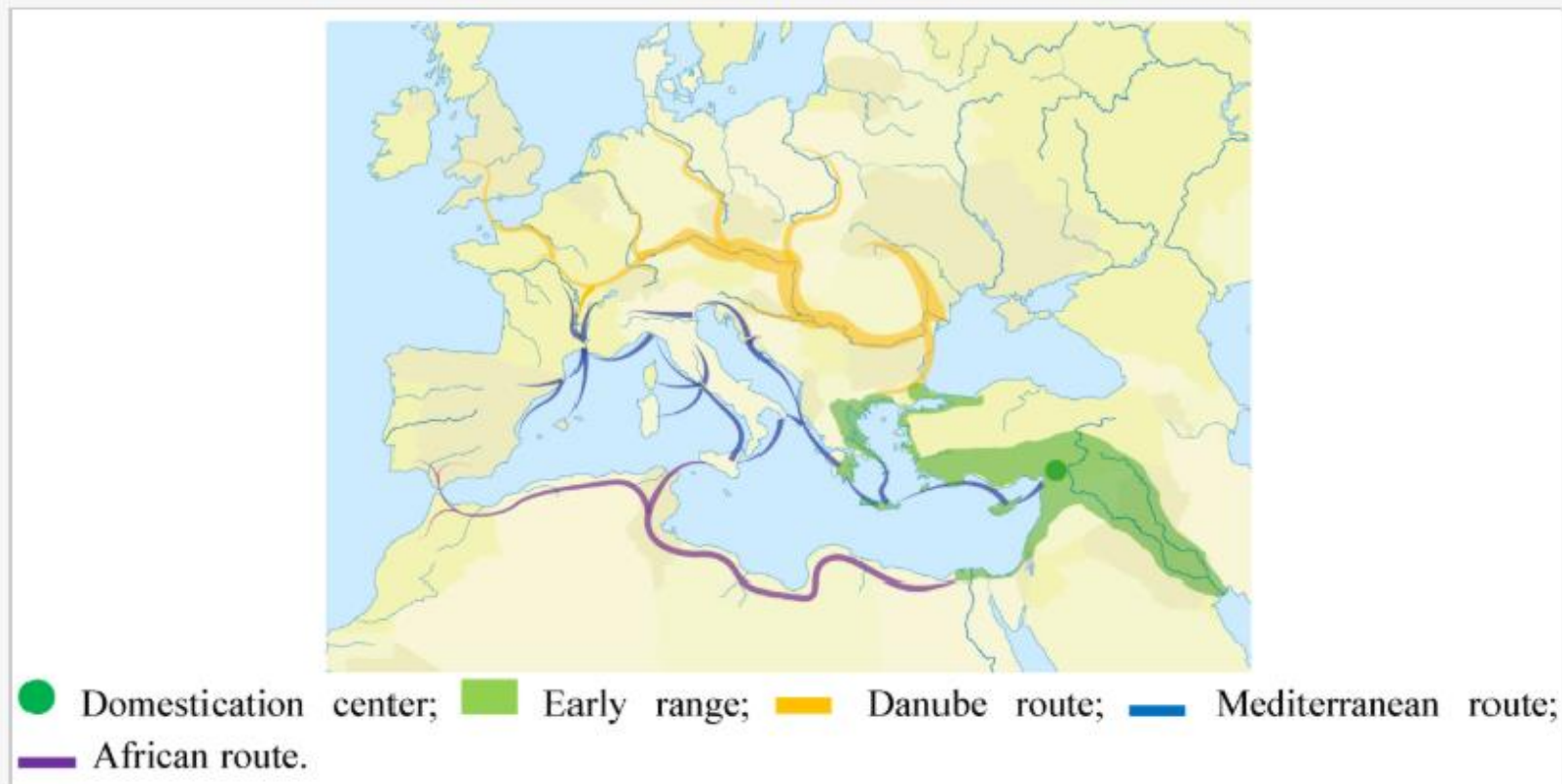
Flori L, Moazami-Goudarzi K, Alary V, et al. A genomic map of climate adaptation in Mediterranean cattle breeds. *Mol Ecol*. 2019; 28:1009–1029.

<https://doi.org/10.1111/mec.15004>

CONCLUSIONI

I risultati dello studio concordano con il storia delle migrazione degli agricoltori neolitici dalla Mezzaluna Fertile verso Ovest attraverso le coste del Mediterraneo e le isole maggiori a partire dall' area di domesticazione di Bos Tauros Tauros e con le successive migrazioni di Bos Indicus

Neolithic migration of domestic cattle in Europe.



CONCLUSIONI

Una dettagliata Annotazione Funzionale dei geni associabili a Co-variabili climatiche ha evidenziato diverse funzioni biologiche coinvolte nell'adattamento al clima mediterraneo delle 21 Razze allo studio quali:

la termo-tolleranza,
la protezione all'esposizione ai raggi UV,
la resistenza agli agenti patogeni
particolari vie metaboliche identificando alcuni geni
come possibili "forti" candidati sui quali continuare a studiare.



**GRAZIE PER LA
VOSTRA ATTENZIONE**