

## Le bœuf musqué a perdu une partie importante de sa diversité génétique au cours de son long périple vers le Groenland



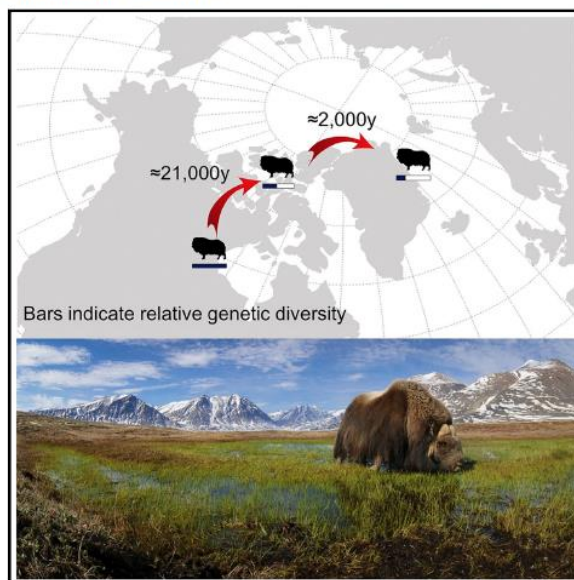


### The Muskox Lost a Substantial Part of Its Genetic Diversity on Its Long Road to Greenland

Charles Christian Riis Hansen,<sup>1,6</sup> Christina Hvilsom,<sup>2</sup> Niels Martin Schmidt,<sup>3,4</sup> Peter Aastrup,<sup>3,4</sup> Peter J. Van Coeverden de Groot,<sup>5</sup> Hans Redlef Siegismund,<sup>1</sup> and Rasmus Heller<sup>1,7,\*</sup>

<sup>1</sup>Section for Computational and RNA Biology, Department of Biology, University of Copenhagen, Ole Maaløes Vej 5, 2200 Copenhagen N, Denmark  
<sup>2</sup>Copenhagen Zoo, Roskildevej 32, 2000 Frederiksberg, Denmark  
<sup>3</sup>Department of Bioscience – Arctic Research Centre, Aarhus University, Frederiksborgvej 399, Building 11.09, 4000 Roskilde, Denmark  
<sup>4</sup>Department of Bioscience – Arctic Ecosystem Ecology, Aarhus University, Frederiksborgvej 399, Building 11.09, 4000 Roskilde, Denmark  
<sup>5</sup>Department of Biology, Queen's University, Kingston, ON R3L 1K3, Canada  
<sup>6</sup>Department of Life and Environmental Sciences, University of Iceland, Sæmundargötu 2, 101 Reykjavik, Iceland  
<sup>7</sup>Lead Contact  
\*Correspondence: [rheller@bio.ku.dk](mailto:rheller@bio.ku.dk)  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.10.054>

### Graphical Abstract



### Résumé

Le bœuf musqué (*Ovibos moschatus*) est le plus grand herbivore terrestre de l'Arctique et joue un rôle essentiel dans l'écosystème de la toundra [1–4]. Son aire de répartition, son abondance et sa **diversité génétique** ont considérablement diminué au cours des 30 000 dernières années [5]. Deux sous-espèces sont reconnues, mais on sait peu de choses sur la structure génétique et son lien avec l'histoire de l'espèce. Une question reste en suspens : comment et quand l'espèce s'est-elle dispersée dans son aire de répartition actuelle, notamment dans ses bastions actuels de l'archipel Canadien et du Groenland ? Nous avons utilisé les données de génotypage par séquençage (GBS) de 116 individus de bœufs musqués et des méthodes

basées sur la probabilité génotypique pour déduire la diversité génétique et la distribution de la variation génétique de l'espèce. Nous avons identifié une division basale séparant les deux sous-espèces reconnues, ce qui correspond à l'isolement du bœuf musqué dans plusieurs refuges dans la région néarctique il y a environ 21 000 ans [6], près du dernier maximum glaciaire (LGM). De plus, nous avons trouvé des preuves d'effets fondateurs successifs importants qui ont entraîné une perte progressive de la diversité génétique lorsque le bœuf musqué a colonisé l'Arctique insulaire à partir d'une origine néarctique inconnue. Cela a entraîné une diversité génétique **exceptionnellement faible** dans les populations Groenlandaises, ainsi qu'une différenciation génétique extrêmement élevée entre les populations régionales. Nos résultats soulignent la nécessité de poursuivre les recherches sur l'**érosion** génétique chez les mammifères terrestres néarctiques, dont plusieurs présentent des histoires de colonisation similaires dans le Haut-Arctique.

## RESULTATS

Dans la présente étude, nous avons utilisé le génotypage par séquençage (GBS) pour obtenir des données SP provenant de 19 localités de bœufs musqués au Canada et au Groenland (Figure 1 et Tableau S1). Au total, 116 échantillons ont satisfait aux critères d'inclusion (Figure 1, Tableaux S1 et S2, et méthodes STAR). Cela a permis d'obtenir des données provenant d'environ 42 millions de sites, avec une profondeur moyenne de 4× par site (Tableau S2). Nous avons utilisé des méthodes basées sur la probabilité génotypique en raison de la faible profondeur de séquençage [9].

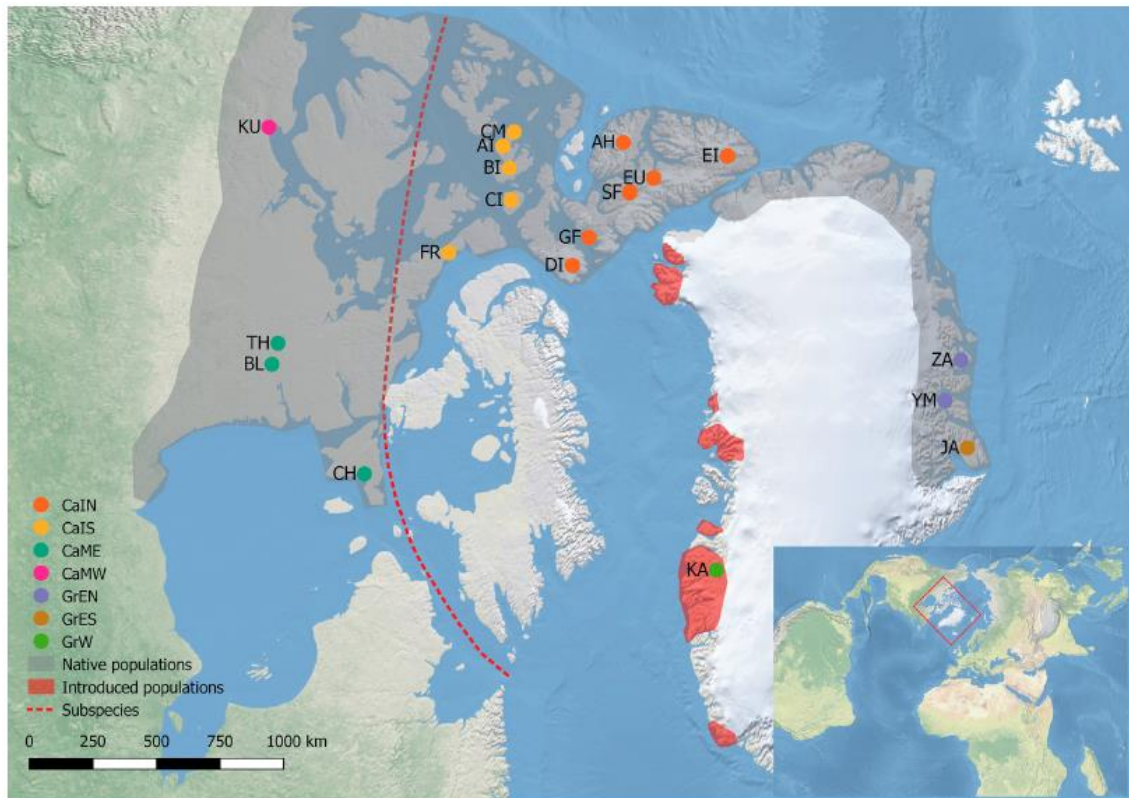
### Structure génétique de la population et schémas de métissage

Deux sous-espèces de bœufs musqués sont actuellement reconnues [10-14]. Le bœuf musqué de la toundra (*O. m. moschatus*) se trouve sur le continent Canadien (Figure 1). Le bœuf musqué à face blanche (*O. m. wardi*) se trouve dans les îles Canadiennes et au Groenland. Trois groupes génétiques ont été proposés, dont l'un correspond au bœuf musqué de la toundra et les deux autres au bœuf musqué à face blanche [15]. Nous avons déduit la structure génétique à l'aide d'analyses PCA et de mélanges, confirmant trois lignées génétiques principales (Figure 2A), qui ne correspondaient pas aux conclusions précédentes. Nous avons également constaté peu de mélanges entre les groupes à  $K = 6$  (le nombre le plus élevé de groupes pour lesquels l'analyse NGSadmix a convergé ; Figure 2B), à l'exception de la population introduite à Kangerlussuaq, dans l'ouest du Groenland.

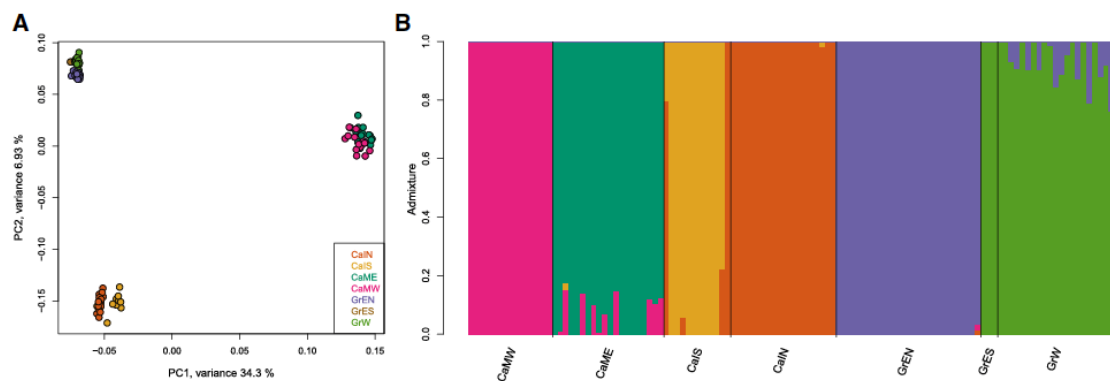
Conformément à l'introduction récente de bœufs musqués à Kangerlussuaq [16], nous avons constaté que les individus de l'ouest du Groenland sont un **mélange** entre ceux du sud-est et ceux du nord-est du Groenland, le sud-est du Groenland étant le principal contributeur. Les proportions de mélange d'environ 1:10 correspondaient aux contributions **fondatrices** connues des deux populations de l'est du Groenland [16]. Nous avons utilisé soit les sept populations déduites (six populations naturelles distinctes et le mélange de l'ouest du Groenland), soit un sous-ensemble de trois populations (CaMW, CaIN et GrEN) représentant les trois principaux groupes de la Figure 2A pour les analyses restantes.

La différenciation génétique entre les populations, estimée comme  $F_{st}$  par paires, était extrêmement élevée, avec des valeurs  $F_{st}$  par paires de 0,51 à 0,63 entre les populations du continent Canadien et les autres populations (Tableau S3). De plus, les populations des îles Canadiennes et du Groenland présentaient des valeurs  $F_{st}$  élevées, comprises entre 0,40 et

0,42. Des valeurs  $F_{st}$  plus faibles, de 0,14, ont été observées entre les deux populations continentales Canadiennes et entre GrEN et GrW (Tableau S3).



**Figure 1. Carte indiquant les lieux d'échantillonnage des 116 échantillons et des sept populations.** La taille des échantillons pour les populations agrégées est la suivante : Ouest du Canada continental (CaMW,  $n = 15$ ), Est du Canada continental (CaME,  $n = 20$ ), Sud-ouest des îles du Canada (CaIS,  $n = 12$ ), Nord des îles du Canada (CaIN,  $n = 19$ ), Groenland nord-est (GrEN,  $n = 26$ ) et Groenland sud-est (GrES,  $n = 3$ ), Groenland ouest (GrW,  $n = 21$ ). Voir le Tableau S1 pour plus de détails sur les échantillons. La ligne pointillée marque la division signalée entre les deux sous-espèces, *O. m. moschatus* (au sud) et *O. m. wardi* au nord. La zone de distribution ombrée est basée sur les références [7] et [8]. Voir également le Tableau S1

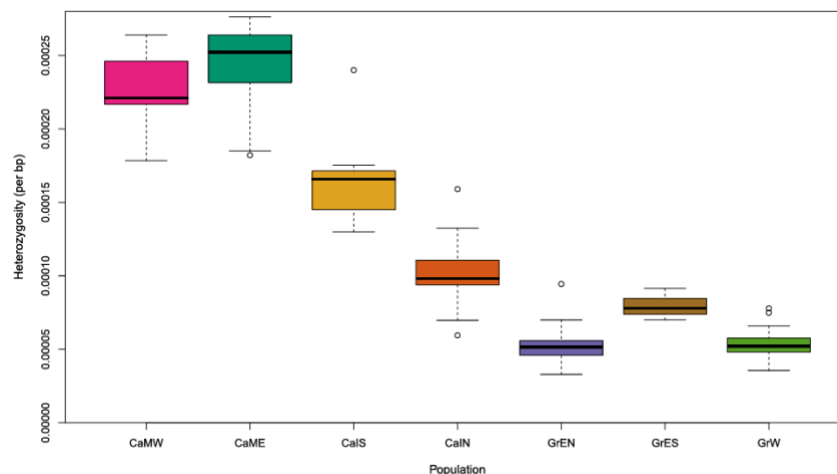


**Figure 2. Structure et métissage de la population.** (A) Graphique PCA montrant une séparation claire en trois lignées principales correspondant au continent Canadien, aux îles Canadiennes et au Groenland. (B) Résultats NGSadmix à  $K = 6$ . Le code couleur est le même que pour les autres figures. Pour les abréviations, voir la légende de la Figure 1

## Diversité génétique et consanguinité

Des études génétiques antérieures sur le bœuf musqué ont révélé une faible variation génétique entre les différents marqueurs génétiques [5, 7, 17, 18]. En raison du changement

climatique rapide qui touche actuellement l'Arctique, cet écosystème subit des changements majeurs [19]. L'augmentation des précipitations dans l'est du Groenland aura une influence négative sur le recrutement des veaux et la croissance de la population [20], et la hausse des températures pourrait entraîner l'émergence de nouveaux parasites dans la région [21]. Face à ces changements environnementaux majeurs, la capacité à s'adapter à des conditions modifiées sera cruciale. Cette capacité dépend, entre autres, de la diversité génétique des différentes populations. Nous avons estimé la diversité génétique en tant qu'hétérozygotie individuelle et Watterson's  $\theta$  au niveau de la population, et avons constaté une tendance à la baisse de la diversité le long du front d'expansion nord-est (Figure 3). La diversité génétique du bœuf musqué était globalement très faible. En fait, notre estimation  $\theta$  pour les populations Groenlandaises était similaire à celle du lynx Ibérique, une espèce menacée (Figure S1), bien que nous reconnaissons que les différences de méthodologie rendent difficile la comparaison directe entre les espèces (voir ci-dessous). La diversité génétique était presque égale dans les régions géniques et intergéniques du continent Canadien ( $\theta_{\text{CaMW\_genic}} = 0,000227$  ;  $\theta_{\text{CaMW\_inter}} = 0,000228$ ), mais plus élevée dans les régions géniques que dans les régions intergéniques des îles ( $\theta_{\text{CaIN\_genic}} = 0,000159$  ;  $\theta_{\text{CaIN\_inter}} = 0,000144$ ) et au Groenland (OGrEN\_genic = 0,000125 ; OGrEN\_inter = 0,000108), mais pas de manière significative ( $P_{\text{caIN}} = 0,10$  ;  $P_{\text{GrEN}} = 0,08$ ).



**Figure 3. Hétérozygotie par individu dans les sept populations de bœufs musqués.** Les populations sont colorées comme dans les autres figures. Les paramètres par défaut du diagramme en boîte R ont été utilisés. Voir également la Figure S1

Nous avons trouvé peu de preuves de consanguinité dans les sept populations. Seuls cinq individus présentaient des coefficients de consanguinité  $> 0,0625$  (accouplement entre cousins germains), le plus élevé étant de 0,10. Les cinq individus provenaient de l'est du Canada continental et du sud des îles Canadiennes. Les valeurs  $F_{is}$  par population sont indiquées dans le Tableau S3.

### Phylogéographie et histoire des populations

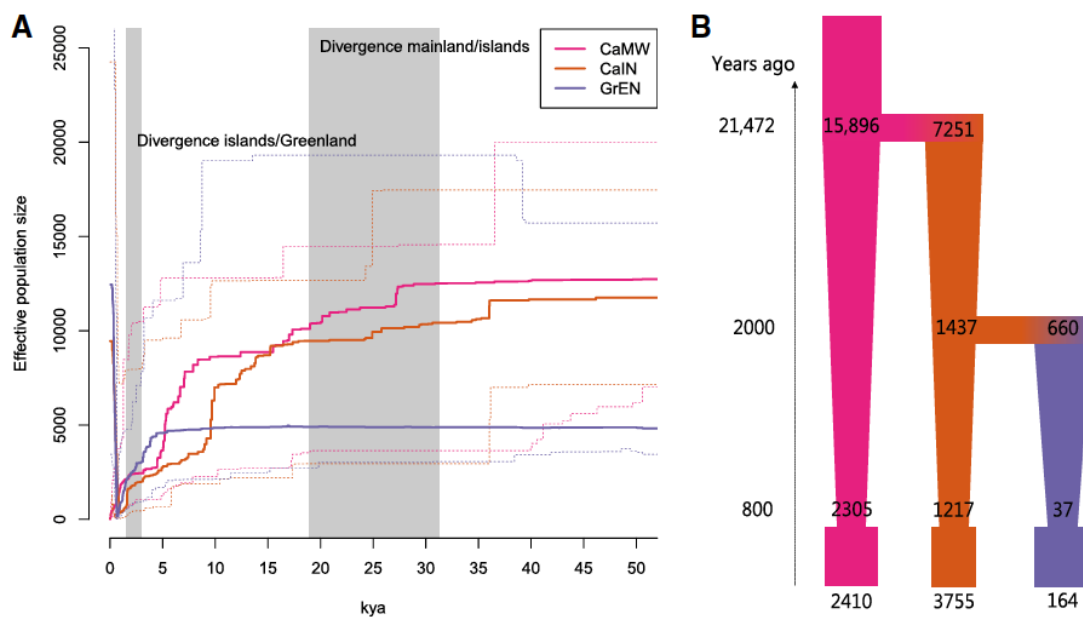
Sur la base des fossiles et de l'histoire glaciaire néarctique relativement bien connue, deux populations disjointes de bœufs musqués ont été proposées pendant le dernier maximum glaciaire (LGM) : l'une au sud de la calotte glaciaire Laurentidienne et l'autre au nord de la calotte glaciaire, impliquant peut-être l'île Banks, au Canada [15, 22, 23]. Cette hypothèse est conforme aux différences morphologiques entre les deux sous-espèces, mais n'a pas encore été vérifiée par des données génétiques. À l'aide de TreeMix, nous avons estimé l'histoire de

la divergence des populations au sein du bœuf musqué (Figure S2). Nous avons observé une séparation claire en trois lignées identiques à celles identifiées ci-dessus, avec une dérive importante au sein de celles-ci ainsi qu'entre elles. Nous avons trouvé des limites de migration reliant l'ouest du Canada continental à l'ancêtre des populations insulaires Canadiennes (poids = 0,094,  $p < 0,001$ ), l'ancêtre du Canada continental au sud des îles Canadiennes (poids = 0,078,  $p < 0,001$ ) et l'est-nord du Groenland à l'ouest du Groenland, bien que non significatif (poids = 0,585,  $p = 0,345$ ). Nous avons ensuite utilisé les statistiques  $D$  pour affiner l'histoire de la divergence et les estimations du métissage. Les tests statistiques  $D$  ont confirmé l'arbre phylogénétique, mais nous avons trouvé des signes de flux génétique différentiel impliquant les deux populations insulaires Canadiennes (Tableau S4). Celles-ci étaient conformes à la proximité géographique, de sorte que la statistique  $D$  pour les tests ((CalS, CalN), CaMx), groupe externe) était négative et la statistique  $D$  pour les tests (((CalS, CalN), Grx), groupe externe) était positive. Cela indique un flux génétique entre les îles du sud du Canada et le continent, et entre les îles du nord du Canada et le Groenland, respectivement. De plus, les deux (((GrEN, GrW), GrES), groupe externe) et (((GrES, GrW), GrEN), groupe externe) ont été rejetés avec une statistique  $D$  positive (Tableau S4), ce qui suggère que GrES et GrEN partagent davantage de métissage avec Grw qu'entre eux, ce qui confirme une forte structure de population à l'échelle locale dans l'est du Groenland. Un graphique en escalier a montré une diminution de la taille effective des populations depuis peu avant le LGM (Figure 4A), sauf au Groenland, où le déclin semble plus récent. Au cours des mille dernières années, les intervalles de confiance se sont considérablement élargis, rendant l'interprétation moins simple, mais les populations des îles Canadiennes et du Groenland ont montré une augmentation de la taille médiane des populations au cours de cette période, ce qui correspond au fait que ces endroits sont actuellement les bastions de l'espèce [8].

Nous attirons l'attention sur le fait que le graphique en escalier perd de sa puissance et de sa précision à mesure que l'on remonte dans le temps, en fonction du nombre de lignées non coalescées restantes [24, 25]. Ce phénomène est exacerbé par la présence d'effets fondateurs, qui limitent encore davantage la résolution dans les parties les plus anciennes de l'histoire de la population. Cela peut affecter en particulier la population du Groenland, compte tenu de l'effet fondateur récent et extrême dans cette population (voir ci-dessous). Cela pourrait expliquer pourquoi le graphique en escalier pour le GrEN différait de celui des autres populations à partir d'il y a environ 5 000 ans (kya) et avant, malgré d'autres résultats suggérant qu'il partageait son ascendance avec la population insulaire Canadienne à cette époque. Pour illustrer les limites de la méthode du graphique en escalier, nous présentons le graphique en escalier issu de simulations d'une population fluctuant rapidement avec un fort goulot d'étranglement dans la Figure S3.

Les résultats de fastsimcoal2 ont complété les résultats des analyses du graphique en escalier et ont suggéré que la population du continent Canadien et celle des îles Canadiennes ont divergé il y a 21 kya (Figure 4B ; Tableau S5), tandis que la population des îles Canadiennes et celle du Groenland ont divergé il y a 2 kya. Les tailles effectives actuelles des populations étaient faibles : 2 410 individus pour l'ouest du continent Canadien, 3 755 pour le nord des îles Canadiennes et 164 pour le nord-est du Groenland. De plus, nos résultats ont montré que la taille effective de la population du nord-est du Groenland aurait pu être récemment aussi faible que 3 à 150 individus (Tableau S5). Les estimations de vraisemblance ont favorisé

le modèle le plus complexe, qui incluait une **expansion récente** de la population après un goulot d'étranglement il y a 100 générations (modèle 1). Le modèle légèrement plus simple sans phase de croissance récente (modèle 2) n'était que légèrement moins soutenu, mais un test AIC a confirmé que le modèle 1 était nettement meilleur (voir méthodes STAR). Un modèle sans changement de taille de population a été fortement rejeté selon les scores de vraisemblance estimés (modèle 3). Le signal démographique était donc celui d'un déclin soutenu dans toute l'aire de répartition depuis le LGM et d'effets fondateurs successifs le long du front d'expansion vers le nord.



**Figure 4. Histoire démographique des trois principales lignées de bœufs musqués**

(A) Graphique en escalier représentant la taille médiane effective estimée de la population dans le temps pour trois populations. L'axe des x représente les milliers d'années avant le présent (kya). L'axe des y représente la taille effective de la population ( $N_e$ ). Les lignes pointillées représentent les intervalles de confiance entre 2,5 et 97,5%. Les deux temps de divergence déduits à partir de fastsimcoal2 sont représentés en gris (intervalle de confiance à 95%).

(B) Résultats Fastsimcoal du modèle préféré, modèle 1 (voir méthodes STAR\*). Les moments de divergence (estimation ML sur 100 exécutions du modèle 1) sont indiqués à gauche, et les tailles effectives estimées de la population sont indiquées à différentes étapes du modèle (chiffres dans les cases colorées). Les estimations paramétriques bootstrap sont indiquées dans le tableau S5. Notez que l'axe y n'est pas à l'échelle dans (B). Voir également le Tableau S5.

## DISCUSSION

### Signatures génétiques de la colonisation de l'Arctique

Nous avons découvert une structure solide chez le bœuf musqué, notamment entre **trois lignées** principales composées des populations du continent Canadien, des îles Canadiennes et du Groenland. La différenciation entre les lignées était élevée, et les valeurs  $F_{st}$  atteignant 0,63 entre les populations du continent Canadien et du Groenland sont, à notre connaissance, les plus élevées jamais rapportées pour des populations animales conspécifiques.

Conformément au déclin progressif de la diversité génétique observé le long d'un cline nord-est, les résultats de la structure ont clairement montré la signature d'une dérive génétique résultant d'**effets fondateurs successifs**. Nos résultats montrent que l'archipel néarctique a été progressivement colonisé à partir d'une origine inconnue, et nous avons trouvé des preuves d'au moins **deux** effets fondateurs : l'un représentant la colonisation des îles Canadiennes et l'autre représentant la colonisation ultérieure du Groenland.

Nos analyses ne nous permettent pas d'identifier l'origine géographique des populations ancestrales de bœufs musqués ; **cependant**, elles soutiennent l'hypothèse des deux **refuges** pour la persistance des bœufs musqués pendant les périodes glaciaires [15, 23]. Bien que l'emplacement de ces **refuges** reste hypothétique, nos résultats indiquent qu'un isolement complet entre les populations des refuges s'est produit autour du LGM (18,9-31,2 kya ; Tableau S5). Cela concorde avec les reconstitutions climatiques montrant une séparation glaciaire complète entre les populations de bœufs musqués du nord et du sud pendant au moins 21-12 kya [26, 27]. **Nous ne pouvons toutefois pas rejeter une hypothèse alternative selon laquelle les populations actuelles de bœufs musqués proviennent toutes d'un ou plusieurs refuges situés au nord de la calotte glaciaire.** Une **troisième hypothèse alternative**, selon laquelle les bœufs musqués auraient suivi la calotte glaciaire en recul de manière unidirectionnelle à partir d'un seul point d'origine situé au sud du continent nord-Américain, est peu probable, car la calotte glaciaire Laurentidienne n'aurait pas permis une expansion vers le nord des populations de bœufs musqués du sud avant environ 12 kya au plus tôt [28]. Le moment de divergence que nous estimons n'est pas compatible avec un événement aussi tardif.

Les routes de colonisation qui se chevauchent (appelées « Muskox Way » par la référence [23]) suivies par le bœuf musqué, le caribou [27, 28] et les humains [29] dans le Néarctique suggèrent des dépendances écologiques ou habitables qui se chevauchent, et toutes ces espèces ont une diversité génétique réduite dans les populations de l'Extrême-Arctique. **Une autre caractéristique commune est la répétition de cycles de colonisation et d'extinction locale** [30-32]. Les plus anciens restes datés de bœufs musqués au Groenland remontent à environ 5,4 kya [5, 33]. Nous avons estimé que la population Groenlandaise actuelle ne s'est pas séparée de la population de l'île Canadienne avant environ 2,0 kya (1,7-2,7 kya ; Tableau S5). **Nos résultats suggèrent donc que les bœufs musqués vivant aujourd'hui dans l'est du Groenland ne descendent pas des premiers immigrants arrivés dans le nord du Groenland, mais plutôt d'un événement survenu au moins 3 000 ans plus tard** (sous réserve de l'incertitude de l'estimation, voir les méthodes STAR). **En conséquence**, les restes de bœufs musqués dans le nord et l'est du Groenland se répartissent en trois périodes distinctes, ce qui suggère des cycles d'extinction locale et de recolonisation [34].

### Implications pour la conservation

Nous avons constaté une très faible diversité génétique chez le bœuf musqué, ce qui confirme les estimations précédentes basées sur des données microsatellites et d'ADN mitochondrial [7, 17, 35]. **La diversité génétique du bœuf musqué pourrait être comparable à la plus faible observée chez les mammifères (Figure S1), y compris chez les espèces connues pour être vulnérables aux agents pathogènes (par exemple, le guépard, *Acinonyx jubatus* [36]) et les populations éteintes telles que le Néandertalien de l'Altai, qui avait accumulé des mutations délétères dans son génome, contribuant peut-être à son extinction** [37, 38].

Dans l'ensemble, la diversité génétique des populations de bœufs musqués du Groenland pourrait être proche du seuil à partir duquel des effets négatifs sur la fécondité et la viabilité se produisent. Nous avons observé un rapport plus faible entre la diversité intergénique et la diversité génique dans les îles Canadiennes et au Groenland, ce qui suggère une sélection purificatrice moins efficace sur les allèles délétères dans ces populations en situation de goulot d'étranglement ; **toutefois**, cela doit faire l'objet d'une étude plus approfondie. **Malgré cela, l'augmentation rapide de la population introduite dans l'ouest du Groenland (méthodes**

STAR) ne suggère aucune limitation immédiate de la fécondité et de la survie. **Au contraire**, la capacité à maintenir des taux de croissance démographique pouvant atteindre 20% par an dans des conditions favorables pourrait expliquer comment le bœuf musqué a réussi à coloniser une région où les goulots d'étranglement démographiques induits par le climat sont fréquents. **Cependant**, des études récentes suggèrent que les bœufs musqués sont davantage exposés aux parasites lorsque les températures augmentent [21]. Il sera donc particulièrement important, dans le cadre de la conservation, d'étudier comment les populations de bœufs musqués génétiquement appauvries font face à cette augmentation des agents pathogènes [1].

Malgré la différenciation évolutive importante entre les bœufs musqués de la toundra et les bœufs musqués à face blanche, un flux génétique post-divergence, bien que non récent, a été détecté, ce qui suggère un manque d'isolement des pools génétiques. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour évaluer si la sélection différentielle a entraîné des adaptations distinctes pouvant conduire à une dépression consanguine. Par exemple, les animaux transférés du Groenland vers l'Alaska pourraient bientôt entrer en contact avec les populations indigènes du Canada continental près du fleuve Mackenzie [21], et cette zone de contact secondaire devrait être surveillée de près afin de détecter tout signe de dépression consanguine.

#### REFERENCES

1. Kutz, S., Rowell, J., Adamczewski, J., Gunn, A., Cuyler, C., Aleuy, O.A., Austin, M., Berger, J., Blake, J., Bondo, K., et al. (2017). Muskox health ecology symposium 2016: Gathering to share knowledge on Umingmak in a time of rapid change. *Arctic* 70, 225–236.
2. Post, E., and Pedersen, C. (2008). Opposing plant community responses to warming with and without herbivores. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 12353–12358.
3. Falk, J.M., Schmidt, N.M., Christensen, T.R., and Ström, L. (2015). Large herbivore grazing affects the vegetation structure and greenhouse gas balance in a high arctic mire. *Environ. Res. Lett.* 10, 045001.
4. Mosbacher, J.B., Kristensen, D.K., Michelsen, A., Stelvig, M., and Schmidt, N.M. (2016). Quantifying muskox plant biomass removal and

- spatial relocation of nitrogen in a high arctic tundra ecosystem. *Arct. Antarct. Alp. Res.* 48, 229–240.
5. Campos, P.F., Willerslev, E., Sher, A., Orlando, L., Axelsson, E., Tikhonov, A., Aaris-Sørensen, K., Greenwood, A.D., Kahlke, R.-D., Kosintsev, P., et al. (2010). Ancient DNA analyses exclude humans as the driving force behind late Pleistocene musk ox (*Ovibos moschatus*) population dynamics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 5675–5680.
  6. Lorenzen, E.D., Nogués-Bravo, D., Orlando, L., Weinstock, J., Binladen, J., Marske, K.A., Ugan, A., Borregaard, M.K., Gilbert, M.T.P., Nielsen, R., et al. (2011). Species-specific responses of Late Quaternary megafauna to climate and humans. *Nature* 479, 359–364.
  7. Thulin, C.-G., Englund, L., Ericsson, G., and Spong, G. (2011). The impact of founder events and introductions on genetic variation in the muskox *Ovibos moschatus*. *Acta Theriol. (Warsz.)* 56, 305–314.
  8. Gunn, A., and Forchhammer, M. (2008). *Ovibos moschatus*. IUCN Red List Threat. Species 2008: e.T29684A86066477. Available at: <https://doi.org/10.2305/IUCN.UK.2008.RLTS.T29684A86066477>.
  9. Korneliusen, T.S., Albrechtsen, A., and Nielsen, R. (2014). ANGSD: Analysis of next generation sequencing data. *BMC Bioinformatics* 15, 356.
  10. Allen, J.A. (1913). Ontogenetic and other variations with a systematic review of the muskox group, recent and extinct. *Mem. Am. Mus. Nat. Hist., (New Ser.)* 1, 101–226.
  11. Lent, P.C. (1988). *Ovibos moschatus*. *Mamm. Species* 302, 1–9.
  12. Groves, C.P., Leslie, D.M., Jr., Huffman, B.A., Valdez, R., Habibi, K., Weinberg, P.J., Burton, J.A., and Robichaud, W.G. (2011). Bovidae. Hollow-horned ruminants. In *Handbook of the Mammals of the World, Vol. 2, Hoofed Mammals*, D.E. Wilson, and R.A. Mittermeier, eds. (Barcelona: Lynx Edicions), pp. 444–779.
  13. Rowell, J. (1990). The Muskox. In *International Studbook for Muskox: Ovibos moschatus*, B. Holst, ed. (Copenhagen: Copenhagen Zoo), pp. 2–22.
  14. Tener, J.S. (1965). Muskoxen in Canada: A Biological and Taxonomic Review (Ottawa Can. Wildl. Serv).
  15. van Coeverden de Groot, P.J. (2001). Conservation genetic implications of microsatellite variation in the muskox *Ovibos moschatus*: the effect of refugial isolation. PhD thesis. (Ontario: Queen's University). Available online at: <https://www.collectionscanada.gc.ca/obj/s4/t2/dsk3/ftp04/NQ59538.pdf>
  16. Eriksen, E. (2005). Moskusokser - i Zoologisk Have i gennem 100 år. M. Stelvig, ed. (Copenhagen: Zoo).
  17. Holm, L.E., Forchhammer, M.C., and Boomsma, J.J. (1999). Low genetic variation in muskoxen (*Ovibos moschatus*) from western Greenland using microsatellites. *Mol. Ecol.* 8, 675–679.
  18. MacPhee, R.D.E., Tikhonov, A.N., Mol, D., and Greenwood, A.D. (2005). Late Quaternary loss of genetic diversity in muskox (*Ovibos*). *BMC Evol. Biol.* 5, 49.
  19. Gilg, O., Kovacs, K.M., Aars, J., Fort, J., Gauthier, G., Grénillet, D., Ims, R.A., Meltotte, H., Moreau, J., Post, E., et al. (2012). Climate change and the ecology and evolution of Arctic vertebrates. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1249, 166–190.
  20. Schmidt, N.M., Pedersen, S.H., Mosbacher, J.B., and Hansen, L.H. (2015). Long-term patterns of muskox (*Ovibos moschatus*) demographics in high arctic Greenland. *Polar Biol.* 38, 1667–1675.
  21. Kutz, S.J., Hoberg, E.P., Nagy, J., Polley, L., and Elkin, B. (2004). "Emerging" parasitic infections in arctic ungulates. *Integr. Comp. Biol.* 44, 109–118.
  22. Harington, C.R. (1980). Radiocarbon dates on some Quaternary mammals and artifacts from northern north America. *Arct. Inst. North Am.* 33, 815–832.
  23. Lent, P.C. (1999). Muskoxen and their Hunters (Norman: University of Oklahoma Press).
  24. Liu, X., and Fu, Y.-X. (2015). Exploring population size changes using SNP frequency spectra. *Nat. Genet.* 47, 555–559.
  25. Kim, D., Langmead, B., and Salzberg, S.L. (2015). HISAT: a fast spliced aligner with low memory requirements. *Nat. Methods* 12, 357–360.
  26. Arenas, M., Ray, N., Currat, M., and Excoffier, L. (2012). Consequences of range contractions and range shifts on molecular diversity. *Mol. Biol. Evol.* 29, 207–218.
  27. Polfus, J.L., Manseau, M., Klütsch, C.F.C., Simmons, D., and Wilson, P.J. (2017). Ancient diversification in glacial refugia leads to intraspecific diversity in a Holarctic mammal. *J. Biogeogr.* 44, 386–396.
  28. Yannic, G., Pellissier, L., Ortego, J., Lecomte, N., Couturier, S., Cuyler, C., Dussault, C., Hundertmark, K.J., Irvine, R.J., Jenkins, D.A., et al. (2014). Genetic diversity in caribou linked to past and future climate change. *Nat. Clim. Chang.* 4, 132–137.
  29. Raghavan, M., DeGiorgio, M., Albrechtsen, A., Moltke, I., Skoglund, P., Korneliusen, T.S., Gronnow, B., Appelt, M., Gullov, H.C., Friesen, T.M., et al. (2014). The genetic prehistory of the New World Arctic. *Science* 345, 1255832.
  30. Moltke, I., Fumagalli, M., Korneliusen, T.S., Crawford, J.E., Bjerregaard, P., Jørgensen, M.E., Grarup, N., Gullov, H.C., Linneberg, A., Pedersen, O., et al. (2015). Uncovering the genetic history of the present-day Greenlandic population. *Am. J. Hum. Genet.* 96, 54–69.
  31. Gravlund, P., Meldgaard, M., Pääbo, S., and Arctander, P. (1998). Polyphyletic origin of the small-bodied, high-arctic subspecies of tundra reindeer (*Rangifer tarandus*). *Mol. Phylogenet. Evol.* 10, 151–159.
  32. Marquard-Petersen, U. (2011). Invasion of eastern Greenland by the high arctic wolf *Canis lupus arctos*. *Wildl. Biol.* 17, 383–388.
  33. Bennike, O. (2014). Radiocarbon dating of musk-ox (*Ovibos moschatus*) bones from the Thule region, northwest Greenland. *Polar Rec. (Gr. Brit.)* 50, 113–118.
  34. Bennike, O., and Andreasen, C. (2005). Radiocarbon dating of musk-ox (*Ovibos moschatus*) remains from northeast Greenland. *Polar Rec. (Gr. Brit.)* 41, 305–310.
  35. Groves, P. (1997). Intraspecific variation in mitochondrial DNA of muskoxen, based on control-region sequences. *Can. J. Zool.* 75, 568–575.
  36. Dobrynin, P., Liu, S., Tamazian, G., Xiong, Z., Yurchenko, A.A., Krasheninnikova, K., Kliver, S., Schmidt-Küntzel, A., Koepfli, K.-P., Johnson, W., et al. (2015). Genomic legacy of the African cheetah, *Acinonyx jubatus*. *Genome Biol.* 16, 277.
  37. Castellano, S., Parra, G., Sánchez-Quinto, F.A., Racimo, F., Kuhlweil, M., Kircher, M., Sawyer, S., Fu, Q., Heinze, A., Nickel, B., et al. (2014). Patterns of coding variation in the complete exomes of three Neandertals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111, 6666–6671.
  38. Harris, K., and Nielsen, R. (2016). The genetic cost of Neanderthal introgression. *Genetics* 203, 881–891.
  39. Catchen, J., Bassham, S., Wilson, T., Currey, M., O'Brien, C., Yeates, Q., and Cresko, W.A. (2013). The population structure and recent colonization history of Oregon threespine stickleback determined using restriction-site associated DNA-sequencing. *Mol. Ecol.* 22, 2864–2883.
  40. Catchen, J.M., Amores, A., Hohenlohe, P., Cresko, W., Postlethwait, J.H., and De Koning, D.-J. (2011). Stacks: Building and genotyping loci de novo from short-read sequences. *G3* (Bethesda), pp. 171–182.
  41. Bioinformatics, B. (2010). FastQC. Available at: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/> [Accessed June 16, 2016].
  42. Li, H., and Durbin, R. (2009). Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* 25, 1754–1760.
  43. Skotte, L., Korneliusen, T.S., and Albrechtsen, A. (2013). Estimating individual admixture proportions from next generation sequencing data. *Genetics* 195, 693–702.
  44. Shriner, D., Tekola-Ayele, F., Adeyemo, A., and Rotimi, C.N. (2014). Genome-wide genotype and sequence-based reconstruction of the 140,000 year history of modern human ancestry. *Sci. Rep.* 4, 6055.
  45. Hohenlohe, P.A., Amish, S.J., Catchen, J.M., Allendorf, F.W., and Luikart, G. (2011). Next-generation RAD sequencing identifies thousands of SNPs for assessing hybridization between rainbow and westslope cutthroat trout. *Mol. Ecol. Resour.* 11 (Suppl 1), 117–122.

46. Jirimutu, W., Wang, Z., Ding, G., Chen, G., Sun, Y., Sun, Z., Zhang, H., Wang, L., Hasi, S., Zhang, Y., et al.; Bactrian Camels Genome Sequencing and Analysis Consortium (2012). Genome sequences of wild and domestic bactrian camels. *Nat. Commun.* 3, 1202.
47. da Fonseca, R.R., Albrechtsen, A., Themudo, G.E., Ramos-Madrugal, J., Sibbesen, J.A., Maretty, L., Zepeda-Mendoza, M.L., Campos, P.F., Heller, R., and Pereira, R.J. (2016). Next-generation biology: Sequencing and data analysis approaches for non-model organisms. *Mar. Genomics* 30, 3–13.
48. Elshire, R.J., Glaubitz, J.C., Sun, Q., Poland, J.A., Kawamoto, K., Buckler, E.S., and Mitchell, S.E. (2011). A robust, simple genotyping-by-sequencing (GBS) approach for high diversity species. *PLoS ONE* 6, e19379.
49. Illumina (2017). Illumina adapter sequences. Document # 1000000002694 v03. Available at: [https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry\\_documentation/experiment-design/illumina-adapter-sequences-1000000002694-08.pdf](https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/experiment-design/illumina-adapter-sequences-1000000002694-08.pdf) (accessed on Nov 21, 2018).
50. Davey, J.W., Hohenlohe, P.A., Etter, P.D., Boone, J.Q., Catchen, J.M., and Blaxter, M.L. (2011). Genome-wide genetic marker discovery and genotyping using next-generation sequencing. *Nat. Rev. Genet.* 12, 499–510.
51. Nielsen, R., Paul, J.S., Albrechtsen, A., and Song, Y.S. (2011). Genotype and SNP calling from next-generation sequencing data. *Nat. Rev. Genet.* 12, 443–451.
52. Prado-Martinez, J., Sudmant, P.H., Kidd, J.M., Li, H., Kelley, J.L., Lorente-Galdos, B., Veeramah, K.R., Woerner, A.E., O'Connor, T.D., Santpere, G., et al. (2013). Great ape genetic diversity and population history. *Nature* 499, 471–475.
53. DaCosta, J.M., and Sorenson, M.D. (2014). Amplification biases and consistent recovery of loci in a double-digest RAD-seq protocol. *PLoS ONE* 9, e106713.
54. Gautier, M., Gharbi, K., Cezard, T., Foucaud, J., Kerdelhué, C., Pudlo, P., Cornuet, J.-M., and Estoup, A. (2013). The effect of RAD allele dropout on the estimation of genetic variation within and between populations. *Mol. Ecol.* 22, 3165–3178.
55. Brouard, J.-S., Boyle, B., Ibeagha-Awemu, E.M., and Bissonnette, N. (2017). Low-depth genotyping-by-sequencing (GBS) in a bovine population: strategies to maximize the selection of high quality genotypes and the accuracy of imputation. *BMC Genet.* 18, 32.
56. Torkamaneh, D., and Belzile, F. (2015). Scanning and filling: Ultra-dense SNP genotyping combining genotyping-by-sequencing, SNP array and whole-genome resequencing data. *PLoS ONE* 10, e0131533.
57. De Donato, M., Peters, S.O., Mitchell, S.E., Hussain, T., and Imumorin, I.G. (2013). Genotyping-by-sequencing (GBS): a novel, efficient and cost-effective genotyping method for cattle using next-generation sequencing. *PLoS ONE* 8, e62137.
58. Gibbs, R.A., Taylor, J.F., Van Tassell, C.P., Barendse, W., Eversole, K.A., Gill, C.A., Green, R.D., Hamernik, D.L., Kappes, S.M., Lien, S., et al.; Bovine HapMap Consortium (2009). Genome-wide survey of SNP variation uncovers the genetic structure of cattle breeds. *Science* 324, 528–532.
59. Cooke, T.F., Yee, M.C., Muzzio, M., Sockell, A., Bell, R., Cornejo, O.E., Kelley, J.L., Bailliet, G., Bravi, C.M., Bustamante, C.D., and Kenny, E.E. (2016). GBStools: A statistical method for estimating allelic dropout in reduced representation sequencing data. *PLoS Genet.* 12, e1005631.
60. The 1000 Genomes Project Consortium, Auton, A., Brooks, L.D., Durbin, R.M., Garrison, E.P., Kang, H.M., Korbel, J.O., Marchini, J.L., McCarthy, S., McVean, G.A., and Abecasis, G.R. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature* 526, 68–74.
61. Abascal, F., Corvelo, A., Cruz, F., Villanueva-Cañas, J.L., Vlasova, A., Marcet-Houben, M., Martínez-Cruz, B., Cheng, J.Y., Prieto, P., Quesada, V., et al. (2016). Extreme genomic erosion after recurrent demographic bottlenecks in the highly endangered Iberian lynx. *Genome Biol.* 17, 251.
62. Ge, R.L., Cai, Q., Shen, Y.Y., San, A., Ma, L., Zhang, Y., Yi, X., Chen, Y., Yang, L., Huang, Y., et al. (2013). Draft genome sequence of the Tibetan antelope. *Nat. Commun.* 4, 1858.
63. Dong, Y., Xie, M., Jiang, Y., Xiao, N., Du, X., Zhang, W., Tosser-Klopp, G., Wang, J., Yang, S., Liang, J., et al. (2013). Sequencing and automated whole-genome optical mapping of the genome of a domestic goat (*Capra hircus*). *Nat. Biotechnol.* 31, 135–141.
64. Dong, Y., Zhang, X., Xie, M., Arefnezhad, B., Wang, Z., Wang, W., Feng, S., Huang, G., Guan, R., Shen, W., et al. (2015). Reference genome of wild goat (*capra aegagrus*) and sequencing of goat breeds provide insight into genic basis of goat domestication. *BMC Genomics* 16, 431.
65. Alexander, D.H., and Lange, K. (2011). Enhancements to the ADMIXTURE algorithm for individual ancestry estimation. *BMC Bioinformatics* 12, 246.
66. Menozzi, P., Piazza, A., and Cavalli-Sforza, L. (1978). Synthetic maps of human gene frequencies in Europeans. *Science* 201, 786–792.
67. Hudson, R.R., Slatkin, M., and Maddison, W.P. (1992). Estimation of levels of gene flow from DNA sequence data. *Genetics* 132, 583–589.
68. Bhatia, G., Patterson, N., Sankararaman, S., and Price, A.L. (2013). Estimating and interpreting FST: the impact of rare variants. *Genome Res.* 23, 1514–1521.
69. Nielsen, R., Korneliussen, T., Albrechtsen, A., Li, Y., and Wang, J. (2012). SNP calling, genotype calling, and sample allele frequency estimation from New-Generation Sequencing data. *PLoS ONE* 7, e37558.
70. McKinney, G.J., Larson, W.A., Seeb, L.W., and Seeb, J.E. (2017). RADseq provides unprecedented insights into molecular ecology and evolutionary genetics: comment on Breaking RAD by Lowry et al. (2016). *Mol. Ecol. Resour.* 17, 356–361.
71. Vieira, F.G., Fumagalli, M., Albrechtsen, A., and Nielsen, R. (2013). Estimating inbreeding coefficients from NGS data: Impact on genotype calling and allele frequency estimation. *Genome Res.* 23, 1852–1861.
72. Pickrell, J.K., and Pritchard, J.K. (2012). Inference of population splits and mixtures from genome-wide allele frequency data. *PLoS Genet.* 8, e1002967.
73. Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M.A.R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P.I.W., Daly, M.J., and Sham, P.C. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* 81, 559–575.
74. Green, R.E., Krause, J., Briggs, A.W., Maricic, T., Stenzel, U., Kircher, M., Patterson, N., Li, H., Zhai, W., Fritz, M.H.Y., et al. (2010). A draft sequence of the Neandertal genome. *Science* 328, 710–722.
75. Beynon, S.E., Slavov, G.T., Farré, M., Sunduimijid, B., Waddams, K., Davies, B., Haresign, W., Kijas, J., MacLeod, I.M., Newbold, C.J., et al. (2015). Population structure and history of the Welsh sheep breeds determined by whole genome genotyping. *BMC Genet.* 16, 65.
76. Pacifici, M., Santini, L., Di Marco, M., Balsero, D., Francucci, L., Grottolo Marasini, G., Visconti, P., and Rondinini, C. (2013). Generation length for mammals. *Nat. Conserv.* 5, 89–94.
77. Excoffier, L., Dupanloup, I., Huerta-Sánchez, E., Sousa, V.C., and Foll, M. (2013). Robust demographic inference from genomic and SNP data. *PLoS Genet.* 9, e1003905.
78. Englund, L. (2008). The impact of founder events and introductions on genetic variation in the muskox *Ovibos moschatus*. Master thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Umeå. Available online at: <https://stud.epsilon.slu.se/12250/>
79. Laikre, L., Ryman, N., and Lundh, N. (1997). Estimated inbreeding in a small, wild muskox *Ovibos moschatus* population and its possible effects on population reproduction. *Biol. Conserv.* 79, 197–204.
80. Olesen, C.R., and Holstebro, D. (1993). Rapid population increase in an introduced muskox population, West Greenland. *Rangifer* 13, 27–32.
81. Cuyler, C., Rosing, M., Mølgaard, H., Heinrich, R., Egede, J., and Mathæussen, L. (2009). Incidental observations of Muskox, Fox, Hare, Ptarmigan & Eagle during Caribou surveys in West Greenland. Greenland Institute of Natural Resources. Technical Report No. 75. 52 pp.
82. Wright, S. (1938). Size of population and breeding structure in relation to evolution. *Science* 87, 430–431.