

ОБЗОРНЫЕ  
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 57.02:57.04:575:636.01

ЭКСПЕРИМЕНТ ПО ДОМЕСТИКАЦИИ ЛИСИЦ И ЭВОЛЮЦИЯ СОБАК  
С ПОЗИЦИИ СОВРЕМЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ  
И АРХЕОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ

© 2021 г. Л. Н. Трут<sup>1</sup>, \*, А. В. Харламова<sup>1</sup>, А. С. Пилипенко<sup>1</sup>, Ю. Э. Гербек<sup>1</sup>, \*\*

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения  
Российской академии наук, Новосибирск, 630090 Россия

\*e-mail: trut@bionet.nsc.ru

\*\*e-mail: herbek@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 26.08.2020 г.

После доработки 03.12.2020 г.

Принята к публикации 28.12.2020 г.

Одомашнивание растений и животных — одно из самых значительных культурных достижений, повлиявших на эволюционную историю человека. Первым одомашненным животным была собака. Несмотря на многочисленные исследования, ранние этапы доместикации собаки остаются малопонятными. В обзоре подчеркиваются параллели в изменении поведения и его молекулярно-генетических основ у доместизируемых лисиц и собак, с особым акцентом на “древних” породах. Описаны три подхода к изучению молекулярно-генетических механизмов доместикации и даны некоторые их результаты, полученные путем использования современных методов, включая высокопроизводительное секвенирование. Первый подход — экспериментальное моделирование ранних этапов доместикации на промышленном объекте — лисице. Второй подход — сравнительный анализ современных собак и волков. Третий подход включает палеогенетический анализ древних собак и волков с учетом их археологического контекста. Обсуждены филогенетические и филогеографические подходы к изучению одомашнивания собаки и их роль в комплексной реконструкции механизмов доместикации. Актуальные затруднения, связанные с оценкой времени, географической локализацией и реконструкцией молекулярных механизмов доместикации собаки, рассмотрены в контексте стратегий формирования выборок для геномного анализа. Обсуждается возможная роль генов сигнальной системы глутаматных рецепторов и клеток нервного гребня, имеющих широкий плеiotропный эффект, в качестве важнейших мишеней отбора при экспериментальной и исторической доместикации. В заключение еще раз подчеркивается целесообразность изучения механизмов доместикации не только и, возможно, не столько путем исследования взрослых животных, сколько с помощью анализа различных стадий развития как на молекулярном, так и на организменном уровне.

**Ключевые слова:** генетически ручные лисицы, древние породы собак, гены нейротрансмиттерных систем, поведение, доместикационный синдром.

**DOI:** 10.31857/S0016675821070146

Несмотря на то что история доместикации животных насчитывает более десятка тысячелетий, а Дарвин описал изменения, происходящие при доместикации, еще в 1859 и 1868 гг. [1, 2], дебаты о том, в чем состоит эволюционное существо этого величайшего процесса, не прекращаются до сих пор.

В эволюционно-биологической науке существуют разные точки зрения, теории и концепции, обсуждающие закономерности процесса одомашнивания животных, в ходе которого в той или иной степени изменились многие биологические системы организма.

Современные экспериментальные разработки и теоретические построения используют во мно-

гом в качестве модельного объекта собаку (*Canis familiaris*) — первый одомашненный вид и чаще рассматривают вопросы времени и места одомашнивания собаки. Главному же эволюционному вопросу — как происходило в историческом процессе превращение дикого волка в домашнюю собаку, как начиналась доместикация и что двигало ее вперед — уделяется меньше внимания. Вовлекается ли в этот процесс поведение и как влияет на него интенсификация социальных связей животных с человеком, которая, безусловно, происходит у доместизируемых животных, — эти вопросы также нечасто затрагиваются исследователями. Обо всех этих вопросах много размышлял в свое время российский генетик-эволюционист

Д.К. Беляев [3]. Он не только теоретически анализировал исторический процесс доместикации. Он организовал необычайный эволюционный эксперимент по отбору лисиц (*Vulpes vulpes*) на свойства толерантного реагирования на человека.

На основе полученных в ходе этого эксперимента фактов Беляев сформулировал принципиально новое сначала представление, а позднее разработал концепцию о наличии в природе дестабилизирующего отбора как специфической формы движущего отбора. Результатом действия такого отбора является дестабилизация регуляторных систем онтогенеза и, как следствие, повышение темпов формообразования [3].

Безусловно, такой крупномасштабный эволюционно-биологический процесс как доместикация является мультистадийным процессом, он проходил несколько этапов, на каждом из которых роль различных факторов и их взаимодействие могли меняться. Для их изучения необходим интегративный подход, который бы мог учитывать сложность всех взаимодействий.

На самом начальном этапе доместикации, когда делались первые шаги в истории вида в освоении новой экологической ниши и в становлении отношений между животным и новым фактором социальной среды — человеком, главная эволюционная роль в этом процессе оставалась еще за естественным отбором. Человек был только фактором, сместившим направление его действия на поведение, на способность сосуществовать в новой нише — рядом с человеком. Этот период действия естественного отбора называют теперь периодом протодоместикации [4]. Лишь с течением времени естественный отбор постепенно уступал место искусственному, но сначала — бессознательному, несистематическому, который, вероятно, применялся еще с древних времен. Бессознательный, ненаправленный отбор в ходе исторической доместикации переходил в систематический, сознательно направленный на те или иные свойства [5].

Трудно сказать, когда происходила в истории доместикации смена одной формы отбора на другую. Вероятно, естественный отбор, векторизованный на поведение, действовал десятки или даже сотни тысяч лет. Во всяком случае кости волков находили вместе с костями архаичного человека в нескольких местах, датируемых 150–300 тыс. лет до настоящего времени (наст.вр.) [4, 6, 7]; места расселения и охоты должны были пересекаться, а значит уже тогда волк и человек могли адаптироваться друг к другу [6]. Однако доказательств их социального взаимодействия в этот период нет.

Невозможно определить начало действия искусственного отбора. Бесспорно только то, что с началом сознательного искусственного отбора началась новая эпоха в эволюции домашних животных. Ее характер и результаты во многом мог-

ли быть определены самым начальным периодом доместикации, когда действовал в основном естественный отбор по поведению. Вполне понятно, что никаких документальных свидетельств о ходе этого периода наука не имеет. Однако гипотетически предлагались разные сценарии [8, 9]. В одних инициатором сближения с человеком был волк — он осваивал новую более выгодную экологическую нишу; в других — инициировал одомашнивание волка сам человек, видя в нем успешного партнера в охоте. Но как бы там ни было, успешное начало этого процесса во многом определялось поведением волка [7]. Продвигал же одомашнивание отбор, векторизованный на специфическое поведение.

В отсутствие других подходов к достоверной реконструкции ранних этапов доместикации особое значение приобретает экспериментальный подход. Эксперимент по доместикации лисиц был нацелен на то, чтобы проследить ранние стадии одомашнивания и попытаться выявить факторы, играющие в нем ключевую роль. Он был начат в середине 50-х гг. прошлого столетия. К тому времени лисица уже разводилась на промышленных зверофермах [10–12]. Это означает, что самый жесткий естественный отбор по поведению лисица уже прошла на стадии ее отлова и интродукции в неволю. Значительная часть из отловленных в природе лисиц гибла, а из выживших многие не давали приплода. Но тем не менее начиная с 30-х гг. в России уже были крупные лисьи фермы [10].

## НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП ЭКСПЕРИМЕНТА

Наши наблюдения за поведением лисиц этих промышленных популяций выявили полиморфизм по их реагированию на человека [3, 13]: около 30% разводимых на зверофермах лисиц демонстрировали резко выраженную агрессивную реакцию на человека, 20% проявляли реакцию трусости, а у 40% проявления параметров трусливого поведения чередовались с проявлением параметров агрессии. Как показано Крушинским на собаках [14], реакции агрессии и трусости генетически не связаны. На основе наблюдений за поведением гибридов гилацких лаек с овчарками, а также гибридов волков с собаками он показал, что между этими реакциями существует тесное отрицательно-индукционное взаимодействие, в результате которого одна (более сильная) подавляет развитие и проявление другой (более слабой) [14]. По нашим наблюдениям, проведенным в период начала эксперимента со взрослыми лисицами зверосовхоза “Лесной” Алтайского края ( $n > 500$ ), реакции агрессивности и трусости также отрицательно коррелируют ( $R = -0.44$ , неопубликованные собственные данные). Эти данные согласуются с данными Крушинского, полученными на

**Таблица 1.** Некоторые термины и их определение в настоящей статье

Термины	Определение
Древние собаки и волки	Животные, жившие от нескольких тысяч до нескольких десятков тысяч лет назад
“Древние” породы собак	Современные зарегистрированные породы, которые по результатам анализа ОНП или микросателлитов оказались ближе к основанию филогенетического дерева, что предполагает их близость к предковой популяции волка [64]
Деревенские собаки	Беспородные собаки, живущие в сельской местности рядом с человеком, питающиеся в основном остатками человеческой пищи, однако обычно не имеющие хозяина и избегающие контактов с человеком [17, 30–32, 36]
Коренные собаки	Беспородные собаки, предположительно представляющие “историческую” популяцию собак данного региона. Они обычно полностью зависимы от человека и имеют хозяина [40]

собаках. Однако в недавно опубликованной работе [15] приводится информация о положительной связи между фенотипической экспрессией агрессивности и трусости. Эта информация получена на основе анализа большого объема данных, взятых из опросников DMA (Dog Mentality Assessment) о поведении собак (более 76 тыс. особей, представителей 78 пород собак). С нашей точки зрения эти результаты трудно интерпретировать, поскольку трусливость и агрессивность отражают альтернативные стратегии поведения в ответ на средовые изменения. Одна стратегия – пассивная (избегание стрессорирующего стимула), другая – активная, направленная на борьбу со стрессорирующим воздействием [16]. Вероятно, дальнейшие экспериментальные исследования помогут прояснить, что же формирует в ходе развития положительную корреляцию между ними. Однако тестирование поведения африканских деревенских собак [17; табл. 1] свидетельствует скорее о наличии отрицательной корреляции между агрессивностью и трусостью – усиление проявлений агрессии у собак снижало проявление трусливого поведения.

*Влияние отбора на особенности социального поведения. Качественные изменения в поведении*

В протестированных нами промышленных популяциях только около 10% лисиц не проявляли на человека ярко выраженных реакций дикости – агрессии и трусости. Среди этих животных и были отобраны основатели экспериментальной популяции, селекционируемой на доместиционное поведение [18]. На первом этапе отбор шел на элиминацию из поведения лисиц агрессивно-трусливых реакций дикости. Для количественной оценки экспрессии агрессивных и трусливых реакций в ходе отбора использовалась разработанная нами балльная шкала, неоднократно описанная ранее [13, 18, 19]. Агрессивные реакции перестали проявляться уже после нескольких первых поколений прово-

димого жесткого отбора [19, 20]. Высказывается мнение, что агрессивное поведение исчезло слишком быстро в условиях нашего селекционного эксперимента [21]. Поэтому следует напомнить, какой путь прошла лисица от полувольного разведения в вольерных условиях первых звероводческих хозяйств до содержания в изолированных условиях индивидуальных клеток в период начала эксперимента [12, 22, 23]. Фактически отбор на толерантное отношение к человеку осуществлялся с самых ранних этапов развития звероводства. Есть основания полагать, что этот отбор был направлен не только на элиминацию агрессивных реакций, но и на снижение трусости по отношению к человеку.

Что касается используемой количественной оценки поведения и эффективности отбора по этой оценке – она неоднократно приводилась ранее [13, 18, 19]. В настоящем обзоре хотелось бы привлечь внимание к изменениям особенностей поведения и к тем уникальным свойствам поведения, которые не наблюдались у лисиц ранее по отношению к человеку и впервые начали возникать в ходе отбора на приручаемость. Так, в 4-м поколении впервые была зарегистрирована такая возникшая *de novo* реакция как повиливание хвостом [20]. Сначала она возникла в результате положительных тактильных воздействий со стороны человека, например поглаживание животных в раннем онтогенезе. При отборе на приручаемость повиливание хвостом было одним из поведенческих параметров, который наряду с другими играл роль селекционного критерия. В ходе отбора экспрессия этого параметра все более усиливалась. И в конце концов на определенном этапе физиологический порог для возникновения этой поведенческой реакции настолько снизился, что она начала возникать и проявляться уже при отсутствии средового воздействия, вызвавшего ее к жизни. Иными словами, произошло событие, которое Уоддингтон [24] в свое время назвал “генетической ассимиляцией”. Нужно подчеркнуть,

что у некоторых млекопитающих, в частности у волка и собаки, повиливание хвостом — многогранный признак, который используется в разных контекстах, связанных с демонстрацией различного настроения. У волка этот признак играет важную роль в формировании социальных связей между конспецификами в раннем онтогенезе. Однако домашняя собака с легкостью формирует социальные связи с представителем другого вида — человеком; эту особенность собак связывают с отбором на domestикацию [25]. И характерное влияние хвостом, свидетельствующее о аффилиативных намерениях собаки, играет при этом немаловажную роль [26]. Оно было описано еще Дарвином как составная часть модели поведения, которую собаки используют для выражения привязанности к человеку [27]. Вместе с этим поведенческим признаком у лисиц появились и другие качественные изменения в поведении: следование за человеком, конкуренция за его внимание, дифференциальная реакция на знакомого и незнакомого человека, проявление специфических голосовых реакций [20, 28, 29]. Все эти признаки предполагают их возможную связь с отбором на дружелюбное реагирование на человека и указывают на то, что этот отбор создал совершенно новую лисицу, с особенностями поведения, не проявлявшимися ранее на человека.

Уместно здесь напомнить работу Hansen Wheat et al. [15] на собаках, в которой показана отрицательная корреляция между признаками социального поведения (т.е. готовностью общаться с человеком) и “реактивными” признаками, к которым авторы относят агрессивность и трусливость, отражающие степень дикости. Принципиально важно, что эта отрицательная корреляция продемонстрирована авторами только для собак “древних” пород, сохранивших генетические черты близости с волками и не подверженных многовекторному отбору по многим признакам в процессе породообразования [15], т.е. для пород, чье поведение несет большой отпечаток ранних этапов исторического процесса domestикации (табл. 1).

### ПОВЕДЕНИЕ АФРИКАНСКИХ ДЕРЕВЕНСКИХ СОБАК И “ДРЕВНЕЙ” ПОРОДЫ БАСЕНДЖИ

Некоторые параллели с разными этапами отбора лисиц прослеживаются у африканских деревенских бродячих собак и африканской “древней” породы басенджи. Эти два типа африканских собак могут отражать два этапа domestикации.

Следует отметить их филогенетическую близость по сравнению с европейскими и ближневосточными собаками и китайскими коренными собаками (табл. 1), установленную на основе анализа панелей однонуклеотидных полиморфизмов

(ОНП) [30] и данных ОНП, полученных при полногеномном секвенировании [31].

Деревенские собаки в основном живут поодиночке [32], в отличие от городских бродячих собак, которых как правило можно увидеть в группах [33, 34]. Деревенские собаки обычно не имеют хозяев, тогда как “древняя” порода басенджи полностью связана с человеком и ее используют в охоте [35]. По-видимому, деревенские собаки, в отличие от басенджи, не подвергались сознательному искусственному отбору по поведению [32, 36].

Африканские деревенские собаки и басенджи проявляют повышенную тревожность, в том числе при приближении незнакомого человека [17, 35]. Большинство деревенских собак убегают от экспериментатора и только около 4% подходят к нему [17]. Такое поведение во многом подобно поведению неселекционированных лисиц на зверофермах, которые не подвергались направленному отбору на приручаемость [3, 18, 20, 37–39]. По-видимому, неселекционированные лисицы находятся на самой ранней стадии domestикации (прото-domestикации), которая связана с началом существования рядом с человеком.

Басенджи уже полностью зависимы от человека, однако по сравнению с многими другими породами проявляют гораздо более тревожную реакцию на человека, на других собак и на несоциальные объекты (предметы). Они предпочитают пассивного человека активному [35]. Подобное трусливое поведение в вольере на фоне мотивации к более тесному общению с человеком мы наблюдаем у некоторых domestизируемых лисиц. Такие животные предпочитают прямому физическому контакту с человеком игру на расстоянии. Они стараются не подходить к руке экспериментатора, но бежать за ним и останавливаться в полуметре, ожидая продолжения игры.

Следует отметить, что басенджи, хотя и являются исторически domestизированными собаками, прошли гораздо меньший путь породной стандартизации, чем другие породы, так как были вывезены из Африки только в первой половине XX в., и в этом их до определенной степени можно сравнивать с лисицами. Басенджи в 5-недельном возрасте, в отличие от щенков других пород, в целом похожи по поведению на щенков дикого волка [35].

Однако, проводя сравнения африканских собак с другими породами и между собой, нужно иметь в виду, что как басенджи, так и африканские деревенские собаки имеют хоть и небольшую, но заметную по сравнению с многими другими породами собак примесь либо серого, либо африканского волка [31, 40, 41]. Гибридизация африканской деревенской собаки с африканским волком (*C. lupaster*) происходила, по-видимому, во время заселения собакой Африканского континента, т.е. около 5–14 тыс. лет назад [26]. Едва

ли этот факт серьезно влияет на их поведение, учитывая, что у многих базовых пород примесь генома волка повышена, однако он может серьезно изменить как их место на филогенетическом древе, так и оценку того, когда жил их общий с волком предок [40, 42].

Все вышесказанное предполагает общую природу изменений поведения собак в процессе их исторической доместикации, а также лисиц в ходе селекционного эксперимента, которые согласно истории разведения и данным Statham et al. [43] прошли два этапа одомашнивания: первый (прото-доместикация) включает разведение в неволе в течение приблизительно 50 лет с бессознательным отбором по поведению; второй соответствует более чем 50 годам дополнительного интенсивного отбора на ручное поведение.

### ОТБОР ПО ПОВЕДЕНИЮ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИСИЦ: ИСТОРИЯ И ДЕНЬ СЕГОДНЯШНИЙ

Все описанные выше изменения поведения лисиц возникли в ходе отбора на дружелюбное поведение, т.е. в направлении его действия. Поэтому они не были неожиданными и удивительными. Удивительным было то, что отбор лисиц на приручаемость привел, помимо изменения поведения, к возникновению некоторых морфологических новшеств, характер которых был очень сходен с морфологическими признаками, типичными для домашних собак. Это сходство наглядно иллюстрирует рис. 1.

Раньше других появились изменения стандартной серебристо-черной окраски. Так, в 9-м поколении отбора (1969 г.) в разных семьях родились первые три щенка с белой отметиной на голове, так называемой “звездочкой” (рис. 1, б). Впоследствии “звездочки” многократно возникали *de novo* в различных семьях. В последующие 10 поколений (1970–1979) частота появления этого маркера среди доместизируемых лисиц варьировала от одного до девяти на каждую тысячу потомков ( $1.1 \times 10^{-3}$ – $9.4 \times 10^{-3}$ ). В период с 1991 г. по настоящее время частота этого изменения увеличилась на два порядка; в среднем один из каждого десятка щенков имел белую отметину на голове; а в последующем в каждом десятке потомков насчитывалось уже несколько носителей гена Star. Причем проведенный генетический анализ показал тесное сцепление этой абберрации с другой, также вызванной отбором лисиц на доместикацию, — “подпалами”, или появлением на фоне серебристо-черной окраски осветленных желто-бурых пятен [44].

Другой признак — висячие уши, также был одним из первых доместикационных изменений. В

норме у всех недоместицируемых лисят уши принимают вертикальное положение в возрасте двух–трех недель, у ручных — несколько позднее, но и у них к 4-недельному возрасту уши принимают стоячее положение. Однако в 1969 г., т.е. с девятого поколения отбора появляются ручные потомки, у которых уши остаются опущенными в течение первого месяца жизни. Они “встают” в двух-, а редко — в трехмесячном возрасте (рис. 1, в), еще реже этот признак сохраняется всю жизнь. После рождения в 9-м поколении (1969 г.) первого “вислоухого” лисенка за период 1970–1979 гг. было зарегистрировано 22 таких абберранта. Появлялись они с частотой  $10^{-3}$ – $10^{-4}$ , т.е. в среднем один потомок на каждую тысячу или реже. Эта частота почти не изменялась во все последующие годы.

У щенков более поздних поколений отбора появился такой признак, как манера держать хвост свернутым в кольцо или полукольцо (рис. 1, г). В норме у лисицы хвост опущен вниз (рис. 1, а). У некоторых ручных лисиц в возрасте 2–3 мес. либо к 6–7 мес. проявляется способность держать хвост свернутым в кольцо или полукольцо (“лаечный хвост”). Некоторые из таких лисиц держат хвост свернутым постоянно, но большинство — только при эмоционально-положительных состояниях (например, при виде человека или в ожидании кормления). Этот признак впервые появился позднее описанных выше — в 1973 г. С 1973 по 1979 г. в среднем из каждого десятка ручных животных один был абберрантным ( $1 \times 10^{-1}$ – $1.4 \times 10^{-1}$ ). В настоящее время частота возникновения этого признака колеблется в пределах от  $2 \times 10^{-2}$  до  $5 \times 10^{-2}$ .

В 15-м поколении отбора (1975 г.) впервые была зарегистрирована такая абберрация как укороченный за счет уменьшения числа хвостовых позвонков хвост (рис. 1, д). Впоследствии такие щенки появлялись не в каждом поколении, их частота за весь период эксперимента составляет менее  $1 \times 10^{-3}$ . Нумерация поколений отбора велась по годам рождения животных, что у лисицы не отражает количества строгих генетических поколений.

Практически все из перечисленных выше признаков характерны для многих исторически одомашненных видов. Однако из всех морфологических изменений особое значение придают изменениям краниальных признаков [45–47]. Отдельные изменения в размерах и пропорциях черепа служат маркерами для дифференцирования археологических остатков собак и волков. К таким признакам относят: уменьшение размера черепа у собак по сравнению с волком [47–49]; редукцию длины и ширины “хищных зубов”, считающуюся многими авторами четким сигналом одомашнивания [50–53]; скученность зубов у собак [54, 55]; сохранение некоторых ювенильных пропорций у собак [8, 56]. Более “массивная” (вы-





**Рис. 1.** Некоторые фенотипические изменения, возникшие в доместизируемой популяции лисиц и гомологичные фенотипам, характерным для домашних животных. *а* – лисица стандартного фенотипа; *б* – специфически локализованное на голове белое пятно (“звездочка”), контролируемое у лисицы аутосомным полудоминантным геном – Star (слева – лисица, гетерозиготная по гену Star, справа – собака с гомологичным белым пятном на голове); *в*: слева – лисенок в возрасте одного месяца с висячими ушами, справа – собака с гомологичным положением ушей; *г*: слева – ручная лисица с завернутым в кольцо хвостом, справа – лайка; *д* – ручная лисица (слева) и собака (справа) с укороченным за счет уменьшения числа позвонков хвостом; *е* – ручная лисица (слева) и собака (справа) с удлиненной нижней челюстью – “перекус”; *ж* – взрослая ручная лисица, имеющая две аберрации: слева – “звезда” на голове и завернутый в кольцо хвост, справа – “звезда” на голове и висящее ухо.

сокая и широкая) нижняя челюсть была описана у некоторых доисторических канид, которые были идентифицированы как собаки [9, 50]. Многие из перечисленных краниологических признаков, наблюдаемых у древних собак, в последнее время подвергаются критическому пересмотру на предмет их связи с самым ранним периодом одомашнивания [57; табл. 1]. Недостатками сравнительных

исследований древних собак и волков являются дефицит образцов древних волков и сравнение в некоторых случаях древних собак с современными волками. Экспериментальные ручные лисицы, как уже обсуждалось выше, могут рассматриваться в качестве модели раннего периода одомашнивания, соответствующего началу сознательного отбора животных на свойства поведения. Поэто-

му регистрируемые у них изменения, в частности морфологических признаков, могут дать информацию о связи этих признаков с отбором по поведению.

Изменения некоторых краниологических параметров, определяющих форму черепа, в частности укорочение его лицевого отдела, были отмечены у лисиц в ходе отбора. Статистически значимое укорочение некоторых элементов лицевого черепа было выявлено у ручных лисиц на ранних этапах эксперимента, а у самцов – также его расширение [58]. Нельзя не отметить такую аберрацию как удлинение нижней челюсти (“перекусы” – рис. 1,е). Этот признак впервые начал возникать на более поздних этапах отбора, частота его появления *de novo* в разные годы колеблется в пределах  $10^{-2}$ – $10^{-3}$ . Крайне важно, что у ручных лисиц обнаружена также редукция длины и ширины “хищных зубов” – четвертого верхнего премоляра (P4) и первого нижнего моляра (M1) [59], что также считается одним из характерных изменений, отмечаемых у таких исторически одомашненных видов, как свиньи и собаки, считающихся “вершиной доместикиации” [60].

Еще одной особенностью морфологических изменений является то, что они возникают в различных неродственных семьях, как правило далеко продвинутых селекционным процессом по степени доместикиации, и тесно коррелируют в своем возникновении. В одном и том же помете стандартных родителей рождаются щенки с разными отклонениями от нормы, или у одного и того же животного возникает целый комплекс изменений (рис. 1,ж). Часто от родителей, несущих тот или иной морфологический признак, появляются потомки с совсем другими признаками, что трудно интерпретировать исходя из того, что в основе каждой фенотипической аберрации лежат специфические генетические изменения. Скорее это указывает на их общую генетическую природу и на участие в их контроле генов с широким плейотропным эффектом.

Совокупность фенотипических признаков, как морфологических, так и признаков поведения, проявляющихся в ходе одомашнивания у многих видов животных, в первую очередь у собак, и отличающую их от диких предков, называют “доместикационным синдромом” (ДС) [61]. Однако не все признаки ДС проявляются у всех доместицированных видов. На этом основании высказывается альтернативная точка зрения, что поскольку не существует универсального набора признаков для всех доместикатов значит не существует общей биологической основы для их возникновения и нельзя рассматривать их появление в результате одомашнивания [21, 62]. Такая точка зрения представляется нам необоснованной.

Онтогенетические процессы – это крайне сложная система нейрогормональных и нейротрансмиттерных регуляторных взаимодействий, имеющих видовые особенности. Поэтому нет ничего удивительного в отсутствии полного набора всех признаков у всех одомашненных видов. Но, несмотря на критику некоторыми авторами отсутствия универсальности в проявлении признаков ДС, принципиальное значение имеет тот факт, что какой бы набор признаков ни проявлялся у того или иного вида приручаемость (“tameness”) как основной признак ДС признается всеми.

### ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ФИЛОГЕОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДОМСТИКАЦИИ СОБАКИ

Прежде чем перейти к обсуждению молекулярно-генетических механизмов доместикиации, рассмотрим современные представления о процессе доместикиации собаки с точки зрения филогенетики и филогеографии. На его примере можно наиболее полно охарактеризовать имеющиеся стратегии формирования выборок для исследования и спектр молекулярно-генетических методов их анализа. Только использование и совершенствование корректных подходов позволяет получать молекулярно-генетические результаты, выявляющие параллельные механизмы исторического одомашнивания собаки и экспериментальной доместикиации лисиц.

Начиная с ранних работ и по настоящее время в качестве основных объектов популяционно-генетического исследования при реконструкции процессов доместикиации выступают современные популяции собак (*C. familiaris*) и их предполагаемый дикий прародитель серый волк (*C. lupus*). Современные собаки являются наиболее доступным материалом для исследования. Высокое разнообразие групп современных собак ставит проблему формирования выборок, наиболее адекватных для реконструкции различных этапов одомашнивания собаки. Большинство современных пород имеют недавнюю историю создания, связанную с прохождением через жесткое бутылочное горлышко в процессе строжайшего искусственного многовекторного отбора [63]. В результате они утратили существенную долю имевшегося генетического разнообразия и особенности структуры генофонда, которые сформировались на более ранних этапах доместикиации. Поэтому представители современных пород являются не самым информативным объектом для реконструкции ранних этапов доместикиации. Впрочем, выборки, охватывающие большое число пород различного географического происхождения, сохраняют свое значение [64, 65]. При этом представители современных пород, безусловно, представляют

собой модель для изучения молекулярно-генетической природы уникальной фенотипической вариативности современных пород собак, сопоставимой по некоторым параметрам с фенотипической вариативностью в пределах всего семейства собачьих [65].

Необходимость включения в выборки современных собак, более близких к отдаленным предкам по структуре генофонда, привела к активному использованию нескольких категорий собак, не относящихся к кругу представителей современных пород. К их числу относятся так называемые “древние” породы собак из различных регионов, продемонстрировавшие наибольшую филогенетическую близость к волку при проведении геномных исследований, такие как акита, басенджи, маламут, сибирская хаски, чау-чау [40, 64]. К этим критериям также подходят беспородные коренные и бродячие деревенские собаки. Последние, возможно, напрямую происходят от ранних собак, лишь отчасти зависимых от человека [66]. По мнению ряда исследователей, существует вероятность, что деревенские собаки никогда не имели хозяина и не подвергались осознанному и направленному искусственному отбору [32, 36], а их геном может дать представление о геноме ранних собак [67, 68]. Следует отметить, что не все исследователи согласны с этими предположениями [40, 69]. Существует вероятность, что их филогенетическое положение обусловлено не сохранением древних черт структуры генофонда, а поздней гибридизацией с волком [40]. Активно привлекаются к популяционно-генетическим исследованиям собак и феральные (вторично одичавшие) группы, такие как динго и поющие собаки Новой Гвинеи [70]. Таким образом, общей тенденцией развития стратегий формирования выборок современных собак при реконструкции доместикации методами популяционной генетики является включение в выборки групп, потенциально сохранивших сходство с давними предками, и некоторое снижение роли современных пород, хотя не все исследователи согласны с такой стратегией [64].

Помимо современных собак реконструкция популяционно-генетических событий доместикации собак подразумевает включение образцов из современных популяций волка (*C. lupus*), для их последующего сравнительного анализа с собаками. Стратегия формирования выборки волков для исследования, на наш взгляд, должна подразумевать максимально возможный охват их филогеографического разнообразия. Возможны и другие стратегии, такие как включение в исследование волков только из регионов потенциальной локализации центров доместикации собак [70]. Одним из аргументов в пользу максимально возможного учета филогеографического разнообразия современных популяций волков является необходимость оценки влияния повторных скрещиваний доместичи-

рованных собак с локальными популяциями волков, которые могли происходить существенно позже ранних стадий их доместикации [66]. В этой связи, вероятно, следует учитывать и близость мест обитания волков к человеческим поселениям, вплоть до синантропизма [71], что является важным фактором не только возможных скрещиваний с собакой, но также влияния относительно недавнего или современного естественного и искусственного отбора, который может существенно влиять на результаты исследований механизмов доместикации.

Важнейшую категорию материалов, имеющих потенциально высокую информативность для реконструкции всех этапов доместикации, составляют останки собак и волков различного возраста. Особый уровень значимости для реконструкции процессов доместикации собак палеозоологические материалы получили с развитием методов палеогенетики, которые позволили использовать их для проведения молекулярно-генетических исследований наряду с образцами из современных популяций [41, 67, 72, 73]. Очевидно, что для реконструкции истории доместикации собаки наибольший интерес представляют останки ранних собак, происходящие с территории потенциальных центров их доместикации. Однако именно для этих материалов возникают наибольшие сложности с достоверной идентификацией их принадлежности ранним собакам или волкам исключительно по морфологическим особенностям скелета [74–76]. Для такого рода позднеплейстоценовых материалов необходимо комплексное исследование на предмет филогенетического положения. Например, филогенетическое положение некоторых позднеплейстоценовых образцов с территории Европы, отнесенных по морфологическим критериям к ранним собакам [77, 78], вызывает большие возражения [74, 75, 79]. Предметом научной дискуссии также является принадлежность палеолитических останков, обнаруженных на территории Сибири [80], ранней доместичированной собаке [41, 74, 75, 77, 79, 80]. Наибольший возраст останков, принадлежность которых ранним собакам на данный момент не вызывает сомнений, для различных регионов составляет: в Европе – почти 15 тыс. лет [48], на Ближнем Востоке – около 13 тыс. лет [81], в Восточной Азии – не более 12–13 тыс. лет [82], в частности на юге Китая – около 7 тыс. лет [83, 84]. Палеогенетические исследования останков собак, относящихся к более поздним периодам, также представляют несомненный интерес [67, 84, 85]. Самый эффективный подход – это охват выборкой всех имеющихся для исследуемого региона разновременных останков собак. Эти же соображения справедливы и для останков представителей древних популяций серого волка. Более того, для оценки степени дивергенции попу-



ляций плейстоценовых волков и поиска наиболее вероятного источника доместикиации собак среди локальных популяций волка из различных регионов имеет смысл исследование ДНК из останков волков, возраст которых заведомо превышает начало доместикиации [86, 87].

Помимо стратегии формирования выборок ключевым фактором эффективности исследования является выбор анализируемых молекулярно-генетических маркеров. Общая тенденция состоит в переходе от анализа отдельных филогенетически и филогеографически информативных маркеров (как правило, маркеры с однородительским типом наследования – мтДНК и Y-хромосома) к расширенному спектру маркеров, вплоть до полногеномного анализа [41, 88]. Эта тенденция касается и современных и древних материалов. При этом следует подчеркнуть, что все перечисленные стратегии сохраняют свои области применения до настоящего времени, хотя основные перспективы связаны именно с широким применением высокопроизводительных методов полногеномного анализа [41, 73]. Сдерживающим фактором в их применении служит лишь уровень развития методов корректной интерпретации большого объема геномных данных.

Несмотря на большой объем уже проведенных популяционно-генетических и геномных исследований, к настоящему моменту удалось однозначно ответить лишь на часть вопросов, связанных с доместикиацией собак. Генетическими данными было подтверждено, что диким прародителем домашней собаки являлся волк [70]. При этом остается спорным вопрос филогенетических отношений собак и современных популяций волков. Существуют данные, указывающие на то, что собаки ведут свое происхождение от ныне вымершей популяции плейстоценовых волков, не являющихся также прямыми предками современных волков [41, 70, 82]. Поэтому некоторые результаты сравнения современных собак с современными дикими волками могут искажаться в связи с различиями популяций плейстоценовых волков, от которых они дивергировали [70, 89]. Однако есть исследования, доказывающие возможность происхождения современных собак и волков от общей популяции плейстоценового волка [40, 90]. Еще одним общепризнанным результатом стало доказательство отсутствия участия других предшественников семейства собачьих, помимо волка, в ранних этапах возникновения собак [41, 88].

Однако по целому ряду вопросов, имеющих ключевое значение для объективной реконструкции процесса доместикиации собак, генетические данные пока не позволили получить однозначных ответов. К таким вопросам относится датировка начала процессов доместикиации собак. Имеющаяся совокупность генетических данных указывает, что

дивергенция собаки и волка произошла в позднем плейстоцене, в очень широких хронологических рамках – от 11 до почти 40 тыс. лет (по некоторым оценкам – от 15 до 33 тыс. лет назад) [40, 41, 67, 70, 86]. Размытость хронологических оценок, полученных на основании генетических данных, обусловлена как широким разбросом оценок скорости накопления мутаций, так и сложностями вклада повторных скрещиваний собак с волком уже после их дивергенции [42]. Тем не менее генетические и палеогенетические данные независимо подтвердили, что начало процессов доместикиации собаки связано с деятельностью охотников-собирателей и предшествует возникновению животноводства и земледелия [41].

Значительная неопределенность сохраняется и в вопросе географической локализации центра доместикиации собаки, и даже числа таких центров. За последние два десятилетия на основе накопленных молекулярно-генетических данных были высказаны предположения о локализации основного центра доместикиации собаки на юге Восточной Азии [40, 89, 91, 92], в Европе [93], на Ближнем Востоке [94] и в Центральной Азии [95], также о наличии независимых центров доместикиации в разных регионах Евразии [82].

Наиболее полно обоснованным является существование центра доместикиации собак в Юго-Восточной Азии – на юге Китая [40, 89, 91, 92] и, вероятно, в сопредельных регионах [84]. Наличие этого азиатского центра доместикиации было последовательно продемонстрировано на уровне генофонда митохондриальной ДНК [89, 91], Y-хромосомы [92] и полногеномных исследований [40]. Согласно имеющейся точке зрения собаки были доместичированы в Юго-Восточной Азии порядка 16–33 тыс. лет назад, а затем, начиная ~ с 15 тыс. лет назад, распространились из этого региона на другие территории Евразии [40]. На наш взгляд, высока вероятность также и другого сценария, который подразумевает существование независимых центров дивергенции собак от плейстоценовых волков как на востоке, так и на западе Евразии (на территории Европы) [82]. При этом сценарии также происходит распространение собак восточного происхождения в западные области Евразии. В результате ранние местные собаки Европы, имеющие верхнепалеолитическое происхождение, были вытеснены пришлыми собаками восточного происхождения. Распространение собак с востока на запад шло по югу Евразии через Западную Азию и Ближний Восток [82, 96]. Подтверждением справедливости этой модели может быть смена генетического состава собак Европы, произошедшая в неолите, которая зафиксирована по палеогенетическим данным о генофонде мтДНК, вероятно связанная с “неолитической революцией” – процессом распространения на территорию Европы носителей навыков земледелия

лия и животноводства с территории Ближнего Востока [85]. Следует отметить, что не все исследования подтверждают справедливость данной модели [67]. Для дальнейшей проверки описанного сценария необходимо накопление большего количества данных, в первую очередь палеогеномных, о разновременных группах древних собак с территории различных регионов Евразии, в первую очередь из предполагаемых ранних центров доместикиции. Работы, проводимые в данном направлении, уже позволяют уточнять модели различных этапов доместикиции собаки [41]. Основной проблемой при этом является неравномерная исследованность материалов из различных потенциальных центров доместикиции собаки. Накопление таких палеогенетических данных уже идет опережающими темпами для Европы [41, 67, 85], Ближнего Востока и Северной Азии (Сибири) [41], по сравнению с Южной Азией. Это связано с различной доступностью адекватного палеозоологического материала для исследования в силу того, что территория Европы более подробно исследована археологически. Кроме того, перспективы получения большого объема палеогеномных данных из материалов с юга Китая и из сопредельных регионов сталкиваются с проблемой плохой сохранности ДНК в костных останках в региональных климатических условиях. Тем не менее опубликованы первые палеогенетические данные о древних собаках из южной части Китая на уровне митохондриальной ДНК [84].

Существование одного основного центра доместикиции собаки является приоритетной точкой зрения, находящей все новые подтверждения [41]. При этом гипотезы о важной роли других предполагаемых ранних центров доместикиции собаки, например на территории Ближнего Востока [94] или Центральной Азии, пока не получили достаточного подтверждения. Возможно, для решения этого вопроса принципиальное значение имеет высокий уровень генетического разнообразия собак в позднем плейстоцене, подтверждаемый палеогеномными данными [41]. Однако следует отметить, что вопрос о численности и географической локализации центров ранней доместикиции собаки остается открытым.

С различной степенью достоверности реконструирована пока и генетическая история отдельных групп собак. Например, возникновение специфических групп собак, населяющих арктические широты, в частности предков современных ездовых собак Арктики, связано с проникновением в этот регион собак из более южных регионов Азии в финальном плейстоцене, сопровождавшимся их гибридизацией с локальными популяциями позднеплейстоценовых волков [86, 87].

Таким образом, генетические исследования позволили предварительно реконструировать наиболее вероятные сценарии доместикиции собаки и их распространения по планете. Дальнейший прогресс в данной области может быть связан с исследованием различных групп современных собак, не охваченных анализом до настоящего времени [84], а также с углубленным исследованием современных собак и волков из различных регионов на полногеномном уровне. Большое значение могут иметь глобальные программы изучения генетического разнообразия собак в планетарном масштабе, которые реализуются в настоящее время, например проводимое с 2019 г. секвенирование 10 тыс. геномов современных собак и волков из всех регионов их обитания [65]. Обязательным условием прогресса в объективной реконструкции истории доместикиции собаки в глобальном масштабе и на уровне отдельных регионов будет накопление значительных новых объемов геномных данных в рамках палеогенетического подхода (см. например, [41]).

#### ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ДОМСТИКАЦИИ

Исследования молекулярно-генетических механизмов доместикиции собаки и, в первую очередь, коренных изменений поведения, составляющих приручаемость, предпринимались на протяжении довольно продолжительного времени. Использование современных возможностей параллельного полногеномного секвенирования открывает новые перспективы. Однако следует учитывать, что недостаточно хорошо аннотированный геном собаки не может дать столько же результатов, сколько геном человека.

На протяжении последнего десятилетия опубликован ряд работ посвященных доместикиции собаки, где были исследованы геномы собак различных пород, а также деревенские и коренные собаки и волки [36, 40, 68, 70, 73, 84, 94, 97–102]. Основные результаты относятся к выявленным участкам генома, на которые, по-видимому, оказывал давление отбор. Существенная часть генов, локализованных в этих участках, относится по терминам геномной онтологии (*gene ontology*; GO) к функционированию нервной системы и поведению, хотя значительная часть также играет роль в метаболизме или размножении.

К сожалению, совпадение результатов этих исследований небольшое, что связано, по-видимому, с несколькими причинами. Так, при составлении выборки Akey et al. [97] использовали только породы собак (без волков), в работе vonHoldt et al. [94] “древние” породы не превышали 20% выборки, а волки — менее 10%. Однако уже в работах Li et al. [99], Wang et al. [40, 100], Freedman et al. [102]

выборки были обогащены “древними” породами и коренными (особенно китайскими) беспородными собаками, а также образцами собаки динго и поющей гвинейской собаки. Наиболее решительный шаг в направлении очистки результатов от наслоений, не связанных с ранней доместикацией, был сделан Pendleton et al. [68]. Исследователи использовали выборку волков из Америки и Евразии, сравнили ее с выборкой деревенских и коренных собак со всего мира: из Европы, Азии, с Ближнего Востока, Южной и Юго-Восточной Азии. Выявленные регионы влияния отбора были дополнительно проверены с учетом данных о гаплотипах собак, живших 5–7 тыс. лет назад в Ирландии и Германии. Благодаря последнему этапу обработки данных из анализа были удалены многие участки, пересекающиеся с другими исследованиями, такими как Axelsson et al. [98] и Sagan, Blass [101]. Несмотря на несомненную прогрессивность этого подхода, следует отметить, что чрезмерная обогащенность выборки феральными (динго, поющая гвинейская) и деревенскими собаками может вносить свои погрешности. Так, показано, что собака динго прошла определенный отбор на ферализацию и, по-видимому, имеет участки генома, на которые было оказано давление этим отбором [103]. По данным глубоких поведенческих исследований, африканские деревенские собаки скорее относятся к этапу доместикации, близкому к прото-доместикации [17, 35]. И если они действительно никогда не имели хозяев и не подвергались направленному отбору [32, 36], в том числе и по поведению, то значит у них и нет части важных для истинно доместичированной собаки изменений генома. Как уже сказано выше, их скорее можно сравнить с неселекционированной популяцией лисиц, разводимых на фермах. Более правильным нам представляется увеличение в выборке числа собак, подобных китайским коренным [40]. Хотя нам не известен подробный поведенческий анализ этих собак, но, согласно описанию, они, как правило, живут в крестьянских семьях и полностью зависимы от человека, а значит полностью прошли этап доместикации, предполагающий наличие сознательного или бессознательного искусственного отбора по поведению. Вероятно, они подходят для полногеномных исследований лучше, чем басенджи, так как, по-видимому, не были гибридизированы с волками [40].

Важную роль в малом совпадении результатов различных исследований, по-видимому, играли также подходы к обработке результатов. Например, в работах Sagan, Blass [101], Freedman et al. [102] и Pendleton et al. [68] с помощью математического моделирования определяли (а не устанавливали произвольно, как во многих других исследованиях) пороговое значение, при котором могла возникнуть статистически достоверная ге-

нетическая дифференциация популяции ( $F_{st}$ ) по участку генома под воздействием нейтральной эволюции. При этом использовали данные о демографической истории той или иной породы, учитывая изменения ее численности. Включение демографической истории в анализ результатов полногеномного секвенирования не только понизило число ложноположительных результатов, но и расширило набор генов-кандидатов, относящихся к функционированию нервной системы и поведению. Так, в работе Freedman et al. [102] из 349 регионов, по-видимому подвергнутых отбору, первые 100 регионов часто содержали гены-кандидаты, связанные, согласно GO, с работой мозга и поведением. К ним, в частности, относятся гены основного белка миелина (*MBP*) и ионотропного каинатного рецептора глутамата 3 (*GRIK3*).

Участок генома, где локализован ген *MBP*, является как подвергнутый положительному отбору сразу в нескольких исследованиях [98, 101, 102]. На этот факт следует обратить внимание, потому что миелинизация аксонов в гиппокампе и префронтальной коре играет ключевую роль как в передаче сигнала в нейронах, так и в обучении и формировании памяти [104–107].

Не менее интересным является ген *GRIK3*. Он выявлен как ген-кандидат в нескольких исследованиях доместикации собаки [68, 102, 108, 109]. Следует отметить, что гены глутаматных рецепторов, как ионотропных, так и метаболотропных, по-видимому с достоверно большей частотой, чем другие гены вообще и гены других нейротрансмиттерных рецепторов в частности, выявляются в качестве мишеней доместикации в различных исследованиях [109, 110]. У экспериментально доместичированных лисиц также выявлены участки предполагаемого давления отбора, которые содержат гены глутаматных рецепторов [102]. Сильным геном-кандидатом, чья локализация пересекается с поведенческим локусом количественных признаков на 15-й хромосоме, является *SORCS1*, кодирующий основной транспортный белок для ионотропных АМРА-рецепторов глутамата [111].

Тем не менее разными исследователями выявлены также гены-кандидаты серотониновых, дофаминовых и ГАМК-рецепторов и гены их транспортеров из семейства SLC6 [68, 94, 100, 101]. Это относится к доместикации как собак, так и других животных, включая лисицу и человека [108–112]. Однако заметное преобладание генов глутаматных рецепторов указывает на их возможную ключевую роль при доместикации [110].

Таким образом, можно предположить, что глутаматные рецепторы и их сигнальная система играют важную роль в доместикации, и именно их изменение при отборе снижает стресс и тревожность. Однако важно отметить, что как у собак,

так и у других животных и человека глутаматные рецепторы изменяются в сторону большей, а не меньшей экспрессии при одомашнивания [109, 110, 112]. Так, в префронтальной коре одомашниваемых лисиц метод RNA-seq показал повышенную экспрессию генов сигнального пути ионотропного глутаматного NMDA-рецептора 2D (*GRIN2D*, *ITPR3*, *ADCY7*) [112]. Поскольку глутамат является возбуждающим нейротрансмиттером, возникает кажущееся противоречие между профилем экспрессии глутаматных рецепторов и пониженным стресс-ответом, характерным для одомашнированных животных [109]. Оно усугубляется практически полным отсутствием генов-кандидатов, напрямую связанных с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС), конечное звено которой, глюкокортикоидные гормоны, вызывают стресс-ответ в организме. Это противоречие Li et al. [109] пытаются решить через модификацию гипотезы, описывающей начальные этапы одомашнивания. Согласно Li et al. снижение тревожности происходило не через ослабление активности ГГНС, а через улучшение контекстуальной памяти на фоне стресса, обусловленной повышенной глутаматной сигнализацией у предков собак по сравнению с другими волками. Поскольку человек не представлял опасности для животного, то через процесс обучения оно быстро становилось менее тревожным и получало преимущество в освоении новой ниши, питания и размножении [109].

Такое объяснение кажется нам, по крайней мере, заслуживающим внимания, однако роль глутаматной сигнальной системы в ранней одомашнивания представляется гораздо более многогранной [110]. Глутаматные рецепторы могут быть как постсинаптическими, так и пресинаптическими. В последнем случае они будут способствовать обратному захвату глутамата, а значит ослаблению активности ГГНС [113]. Улучшение формирования памяти, зависящее от стрессорного выброса глутамата, происходит лишь при умеренном стрессе и не слишком высоких количествах глутамата. При сильном стрессе высокие концентрации глутамата вызывают нейротоксическую реакцию [114]. Есть прямые физиологические исследования адренал-эктомированных животных, свидетельствующие об участии ионотропных глутаматных рецепторов в глюкокортикоидной отрицательной обратной связи [115, 116]. Известно также, что метаботропные глутаматные рецепторы стимулируют высвобождение окситоцина и аргинин-вазопрессина, которые не только регулируют активность ГГНС, но и играют существенную роль в формировании социального поведения. Кроме того, есть ряд указаний, что окситоцин и аргинин-вазопрессин могут играть важную роль в одомашнивании [117–119]. Ген аргинин-вазопрессина *AVP* расположен в регионе генома лисы, который предположительно подвергался давлению отбора [111, Suppl. 7]. Со-

гласно геному собаки (GenBank: NC\_006606.3), этот же регион генома лисицы также содержит неаннотированный ген окситоцина *OXT*, лежащий на расстоянии 8557 пн от гена *AVP*. Кроме того, важно отметить, что максимум экспрессии глутаматных рецепторов приходится на поздний эмбриональный и ранний постнатальный периоды [110], когда происходит формирование мозга, активный нейrogenез. Именно в этот период могут закладываться важнейшие морфофункциональные особенности мозга, играющие важную роль в регуляции социального поведения [120].

Следует отметить, что геномные исследования в основном ограничиваются белок-кодирующими генами, не рассматривая регуляторных участков. При сравнении метиломов волков и собак установлено 68 дифференциально метилированных сайтов, среди которых также обнаружен регуляторный участок гена везикулярного глутаматного транспортера 3 (*SLC17A8*) [121], хотя приведенные данные буккальных клеток позволяют лишь осторожно судить об изменениях метилирования ДНК в мозге. В гиппокампе ручных и агрессивных лисиц обнаружено 40 дифференциально метилированных регионов, в окрестностях которых обнаружены гены глутаматного рецептора (*GRIN3B*) и аденилатциклазы 7 (*ADCY7*) (неопубликованные данные), о повышенной экспрессии последнего в префронтальной коре одомашниваемых лисиц указывалось выше [112].

Согласно приведенным данным, гены глутаматных рецепторов, являющиеся генами-кандидатами по результатам полногеномных и транскриптомных исследований одомашнивания собаки, лисиц и других животных и человека, могут быть одними из основных мишеней отбора. Имея широкий плейотропный эффект, они вызывают изменения в поведении и физиологических ответах взрослого организма и оказывают многогранное действие на развитие мозга.

#### *Гены, связанные с адаптацией к новой нише*

По мнению некоторых исследователей, исторический процесс одомашнивания собаки должен рассматриваться не столько в свете изменений поведения, сколько с позиции адаптации к диете как одного из самых сильных признаков, отличающих собаку от волка и позволивших предку собаки войти в новую нишу, которую создал человек [21]. При этом они ссылаются на одно из первых полногеномных исследований одомашнивания собаки [98].

В этой работе был выявлен важный механизм адаптации собак к человеческой пище, обогащенной крахмалом. Геном современных пород собак содержал дубликации гена расщепляющего крахмал фермента  $\alpha$ -амилазы (*AMY2B*) по сравнению с геномом современных волков. У собак

была обнаружена увеличенная экспрессия этого гена и повышенная ферментативная активность [98]. Кроме того, гены двух других белков, участвующих в расщеплении крахмала, *MGAM* и *SGLT1*, по-видимому, также попали под давление отбора при доместикации [98, 100]. Это открытие позволило авторам предположить, что именно эта адаптация могла стать решающим шагом и движущей силой в раннем этапе доместикации собаки. Это также подтверждало гипотезу о важности для доместикации новой созданной человеком ниши и накопления остатков пищи вокруг человеческих поселений. Развитие сельского хозяйства могло ускорить одомашнивание собаки [98].

Однако сделанные выводы могли соответствовать лишь самым поздним границам начала доместикации — около 11 тыс. лет до наст.вр. [70], так как по современным данным возникновение земледелия приходится на 10000–12000 лет до наст.вр. [122], хотя уже во время последнего ледникового максимума (19000–26000 лет до наст.вр.) человек стал больше потреблять растительной пищи [123]. Предполагается, что собаки были доместицированы значительно раньше других животных в среде охотников и собирателей, чья пища еще не была обогащена крахмалом [70].

Был проведен ряд дополнительных исследований, в которые были включены собаки и волки из разных регионов, в том числе “древние” породы современных собак и образцы древней ДНК археологических находок [67, 70, 87, 124, 125]. Эти исследования показали, что экспансия гена *AMY2B* зависит от региона, указывая на динамичность истории адаптации собаки к различным условиям. Так, представители “древней” породы салюки, происходящей из Плодородного полумесяца, имеют 29 копий гена, а ездовые собаки (гренландские, аляскинский маламут, аляскинская и сибирская хаски), ведущие свою историю от арктических охотников-собирателей, имеют лишь 3–4 копии гена. У собаки динго обнаружено две копии *AMY2B*, тогда как у волков, как было установлено, его количество варьирует и может быть более двух [70, 87, 124, 125]. Гаплотип *MGAM* ездовых собак является предковым и с высокой частотой встречается у современных волков [87]. Не было обнаружено более 2–3 копий *AMY2B* и в древней ДНК четырех собак, найденных в разных регионах мира (в Италии, Ирландии, Германии и России), возрастом от 4700 до 9500 лет до н.в. [67, 87].

Таким образом, изменение генов, связанных с расщеплением крахмала, не связано с ранним этапом доместикации собаки, а относится к периоду развития сельского хозяйства [70]. Освоение новой ниши, созданной человеком, в первую очередь было для предка собаки связано с коренным изменением поведения, что и являлось решающим шагом и движущей силой доместикации [3, 19, 81,

126]. Однако адаптация к изменению диеты, вероятно, могла происходить вместе с изменением образа жизни в направлении, более соответствующем одомашниванию собаки в среде охотников-собирателей. На это указывают Freedman et al. [70], обнаружившие вместе с изменениями в генах, связанных с функционированием мозга, влияние доместикации на гены, играющие роль в метаболизме липидов (*NOCT*, *SCP2D1* и *PDXDC1*).

#### Гены клеток нервного гребня

Ряд новых генов-кандидатов были выявлены в исследовании Pendleton et al. [68] благодаря новому подходу к составлению выборки, обогащенной коренными породами и деревенскими собаками, а также использованию при анализе данных о демографической истории образцов и информации о гаплотипах собак, живших 5–7 тыс. лет назад. Многие из этих генов экспрессируются в клетках нервного гребня, связаны с функционированием нервной системы или участвуют в передаче сигналов ретиноевой кислоты. Эти результаты поддерживают гипотезу “нервного гребня”, объясняющую возникновение ДС нарушением миграции клеток из нервного гребня в различные органы и структуры организма при раннем эмбриогенезе [61].

Среди генов-кандидатов выявлены члены семейства *WNT*, играющие важную роль в миграции и дифференцировке клеток нервного гребня, а также других процессах, включая поведение [68]. У доместизируемых лисиц по сравнению с агрессивными также были выявлены достоверные различия в частоте аллелей генов этого семейства, *WNT3* и *WNT4* [112].

Миграция клеток нервного гребня происходит по градиенту ретиноевой кислоты, поэтому изменение экспрессии генов ферментов ее метаболизма и рецепторов может существенно нарушить развитие тканей, включающих дериваты клеток нервного гребня [127, 128]. Гены-кандидаты из этой системы обнаружены в исследованиях доместикации собаки [40, 74]. К сожалению, нам не удалось установить, насколько совпадают эти гены в двух указанных статьях, так как перечисление самих генов в статье Wang et al. [40] отсутствует. Полногеномный анализ доместизируемых лисиц [111] выявил четыре гена из системы ретиноевой кислоты, локализованных в регионах, предполагаемо подвергнутых отбору: *RBP5*, *RARB*, *ALDH1A3* и *CYP26B1*. Обнаружено, что количество мРНК *CYP26B1* в гиппокампе ручных лисиц отличается от такового у агрессивных (неопубликованные данные). Это указывает, что система ретиноевой кислоты изменена, по крайней мере, во взрослом организме, что может затрагивать взрослый нейрогенез, стресс, обучение и память, а также социальное поведение. Возможно, экспери-

ментальная domestикация лисиц затронула эту систему и в эмбриональный период развития, что требует дальнейших исследований.

Следует также отметить, что ретиноевая кислота, по-видимому, необходима для пролиферации и дифференцировки не только клеток предшественников нейронов, но и клеток предшественников олигодендроцитов [129], что связано с дальнейшей миелинизацией аксонов, а значит и с уже упомянутым в нескольких исследованиях геном-кандидатом *MBP* [98, 101, 102], который, однако, был исключен из списка Pendleton et al. [68] после последней стадии фильтрации результатов, учитывающей данные древней ДНК.

Перечисленные результаты не только поддерживают гипотезу “нервного гребня”, но позволяют предположить, что при отборе на эти гены главной мишенью была не их экспрессия в клетках нервного гребня, а роль в других структурах и процессах, например в образовании нервной трубки [128] и поведении [130]. Таким образом, гены-кандидаты, экспрессирующиеся в клетках нервного гребня и также имеющие широкий плейотропный эффект, могут оказывать прямое влияние на функционирование центральной нервной системы и на поведение, а через изменение миграции клеток нервного гребня — на возникновение скоррелированных последствий domestикации, включенных в ДС. Вместе эти эффекты и формируют взрослого domestичированного животного, включая поведенческие и морфофизиологические особенности. Это еще раз указывает, что механизмы domestикации невозможно выявить без исследования разных стадий развития как на молекулярном, так и на организменном уровне.

Таким образом, эксперимент по domestикации лисиц во многом воспроизводит ранние этапы domestикации собаки. Особенно четко параллели между этими процессами прослеживаются при изучении представителей “древних” пород и коренных беспородных собак, наиболее близких к их дикому предку. Анализ выборок, обогащенных такими собаками, поддерживает концепцию, что именно резкое изменение поведения, по-видимому, и являлось решающим шагом и движущей силой domestикации и позволило предку собаки освоить новую нишу, созданную человеком.

Авторы благодарят за помощь в подготовке рукописи сотрудников ИЦиГ СО РАН А.В. Владимирову, Л.В. Мейстер, Л.Н. Антимоний, Т.В. Пивоварову.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-14-50414.

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

либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Darwin C. On the Origin of Species by Means of Natural Selection. London: J. Murray, 1859. 534 p.
2. Darwin C. Variation of Plants and Animals under Domestification. London: J. Murray, 1868.
3. Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestification // J. Hered. 1979. V. 70. № 5. P. 301–308.
4. Galibert F., Quignon P., Hitte C. et al. Toward understanding dog evolutionary and domestification history // Comptes Rendus Biologies. 2011. V. 334. № 3. P. 190–196.
5. Кисловский Д.А. Проблема овладения процессом эволюции домашних животных // Избр. сочинения. М., Колос. 1965. С. 121–160.
6. Olsen S.J. Origins of the Domestic Dog. The Fossil Record. Tucson. Arizona. USA: The Univ. Arizona Press, 1985.
7. Clutton-Brock J. Origins of the dog: the archaeological evidence // The Domestic Dog: Its Evolution, Behavior and Interactions with People. Second ed. Cambridge: Cambr. Univ. Press, 2017. P. 7–22.
8. Morey D.F. The early evolution of the Domestic Dog // American Science. 1994. V. 82. P. 336–347.
9. Germonpré M., Sablin M.V., Lázničková-Galetová M. et al. Palaeolithic dogs and Pleistocene wolves revisited: a reply to Morey (2014) // J. Archaeol. Sci. 2015. V. 54. P. 210–216.
10. Старков И.Д. Разведение серебристо-черных лисиц. М.; Киев; Л.: КОИЗ, 1940. 96 с.
11. Forester J.E., Forester A.D. Silver fox odyssey // History of the Canadian Silver Fox Industry. Irwin Printing, Charlottedown, PEI, 1973. 134 p.
12. Милованов Л.В. Первые годы советского звероводства // Кролиководство и звероводство. 2003. № 6. С. 18–20.
13. Трут Л.Н. Генетика и фенотипика domestикационного поведения // Вопросы общей генетики / Под ред. Алтухова Ю.П. М.: Наука, 1981. С. 323–332.
14. Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. М.: МГУ, 1960. 263 с.
15. Hansen Wheat C., Fitzpatrick J.L., Rogell B. et al. Behavioural correlations of the domestification syndrome are decoupled in modern dog breeds // Nat. Commun. 2019. V. 10. № 1. P. 2422.
16. Жуков Д.А. Стой, кто ведет? Биология поведения человека и других зверей. М.: Альпина нон-фикшн, 2014. Т. 2. 374 с.
17. Ortolani A., Vernooij H., Coppinger R. Ethiopian village dogs: Behavioural responses to a stranger's approach // Appl. Anim. Behav. Sci. 2009. V. 119. № 3. P. 210–218. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2009.03.011>
18. Trut L.N. Early canid domestification: The farm-fox experiment: Foxes bred for tamability in a 40-year exper-



- iment exhibit remarkable transformations that suggest an interplay between behavioral genetics and development // *Am. Sci.* 1999. V. 87. № 2. P. 160–169.
19. *Trut L., Oskina I., Kharlamova A.* Animal evolution during domestication: the domesticated fox as a model // *BioEssays*. 2009. V. 31. № 3. P. 349–360.
  20. *Трут Л.Н., Плюснина И.З., Оськина И.Н.* Эксперимент по доместикации лисиц и дискуссионные вопросы эволюции собак // *Генетика*. 2004. Т. 40. № 6. С. 794–807.
  21. *Lord K.A., Larson G., Coppinger R.P. et al.* The history of farm foxes undermines the animal domestication syndrome // *Trends Ecol. Evol.* 2020. V. 35. № 2. P. 125–136.  
<https://doi.org/10.1016/j.tree.2019.10.011>
  22. *Милованов Л.В.* История звероводства: “Салтыковский”. М.: Колос-Пресс, 2001.
  23. *Trut L., Kharlamova A., Herbeck Yu.* Belyaev’s and PEI’s Foxes: A Far Cry // *Trends Ecol. Evol.* 2020. V. 35. № 8. P. 649–651.  
<https://doi.org/10.1016/j.tree.2020.03.010>
  24. *Waddington C.H.* Genetic assimilation of an acquired character // *Evolution*. 1953. P. 118–126.
  25. *Serpell J., Duffy D.L., Jagoe J.A.* Becoming a dog: Early experience and the development of behavior // *The Domestic Dog: Its Evolution, Behavior and Interactions with People*. Second ed. Cambridge: Cambr. Univ. Press, 2017. Ch. 6. P. 99–117.
  26. *Bradshaw J., Rooney N.* Dog social behavior and communication // *The Domestic Dog: Its Evolution, Behavior and Interactions with People*. Second ed. Cambridge: Cambr. Univ. Press, 2017. Ch. 8. P. 133–159.
  27. *Darwin C.* The Expression of the Emotions in Man and Animals. N.Y.: Greenwood Press, 1873. 399 p.
  28. *Трут Л.Н.* Роль поведения в доместикационных преобразованиях животных (на примере серебристо-черных лисиц): Дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1980. 410 с.
  29. *Gogoleva S.S., Volodin J.A., Volodina E.V. et al.* To bark or not to bark: Vocalizations by red foxes selected for tameness or aggressiveness toward humans // *Bioacoustics*. 2008. V. 18. № 2. P. 99–132.
  30. *Boyko A.R., Boyko R.H., Boyko C.M. et al.* Complex population structure in African village dogs and its implications for inferring dog domestication history // *PNAS*. 2009. V. 106. № 33. P. 13903–13908.
  31. *Liu Y.-H., Wang L., Xu T. et al.* Whole-genome sequencing of African dogs provides insights into adaptations against tropical parasites // *Mol. Biol. Evol.* 2018. V. 35. № 2. P. 287–298.  
<https://doi.org/10.1093/molbev/msx258>
  32. *Boitani L., Ciucci P., Ortolani A.* Behaviour and social ecology of free-ranging dogs // *The Behavioural Biology of Dogs*. Oxfordshire; Cambridge: CABI, 2007. P. 147–165.
  33. *Поярко А.Д.* Исторический (биографический) метод описания социальной организации и поведения бродячих собак (*Canis familiaris* L.) // Методы исследования в экологии и этологии: мат-лы докл. школы молодых биологов. Пушино, 1986. С. 179–199.
  34. *Поярко А.Д., Верецагин А.О., Богомолов П.Л.* Исследование популяции бездомных собак (*Canis familiaris*) на территории Москвы. Сообщ. 2 // *Зоол. журн.* 2011. Т. 90. № 6. С. 724–732.
  35. *Scott J.P., Fuller J.L.* Genetics and the Social Behavior of the Dog. Chicago: Univ. Chicago Press, 2012. 503 p.
  36. *von Holdt B.M., Driscoll C.A.* Origins of the dog: Genetic insights into dog domestication // *The Domestic Dog: Its Evolution, Behavior and Interactions with People* / Ed. Serpell J. Second ed. Cambridge: Cambr. Univ. Press, 2017. P. 22–41.  
<https://doi.org/10.1017/9781139161800.003>
  37. *Keeler C.E.* Coat colour gene synthesis of tame behaviour in the rat, mink and fox // *Mind Over Matter*. 1964. 9. P. 16–30.
  38. *Croft R.B.* The culture of black and silver foxes // *Rod and gun in Canada*. 1912. 8. (Цит. по: 39).
  39. *Генерозов В.Я.* Промышленное разведение серебристо-черных лисиц и песцов в Северной Америке: Отчет по осмотру лисоводных питомников в Канаде. Петроград: Типография М. Меркушева, 1916. 256 с.
  40. *Wang G.-D., Zhai W., Yang H.-C. et al.* Out of southern East Asia: the natural history of domestic dogs across the world // *Cell Res.* 2016. V. 26. № 1. P. 21–33.  
<https://doi.org/10.1038/cr.2015.147>
  41. *Bergström A., Frantz L., Schmidt R. et al.* Origins and genetic legacy of prehistoric dogs // *Science*. 2020. V. 370. № 6516. P. 557–564.  
<https://doi.org/10.1126/science.aba9572>
  42. *Fan Z., Silva P., Gronau I. et al.* Worldwide patterns of genomic variation and admixture in gray wolves // *Genome Res.* 2016. V. 26. № 2. P. 163–173.  
<https://doi.org/10.1101/gr.197517.115>
  43. *Statham M.J., Trut L.N., Sacks B.N. et al.* On the origin of a domesticated species: Identifying the parent population of Russian silver foxes (*Vulpes vulpes*) // *Biol. J. Linnean Soc.* 2011. V. 103. № 1. P. 168–175.
  44. *Беляев Д.К., Трут Л.Н.* Генетические взаимоотношения специфических изменений стандартной окраски серебристо-черных лисиц (“подпалов” и “звездочки”), возникших в процессе доместикации // *Генетика*. 1986. Т. 22. № 1. С. 119–128.
  45. *Herre W., Röhrs M.* Haustiere-Zoologisch gesehen (Compendium of basic data). 1973.
  46. *Wayne R.K.* Cranial morphology of domestic and wild canids: The influence of development on morphological change // *Evolution*. 1986. V. 40. № 2. P. 243–261.  
<https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.1986.tb00467.x>
  47. *Clutton-Brock J.* Animals as Domesticates: A World View through History. Michigan: MSU Press, 2012. 200 p.
  48. *Benecke N.* Studies on early dog remains from Northern Europe // *J. Archaeol. Sci.* 1987. V. 14. № 1. P. 31–49.  
[https://doi.org/10.1016/S0305-4403\(87\)80004-3](https://doi.org/10.1016/S0305-4403(87)80004-3)
  49. *Boudadi-Maligne M., Mallye J.-B., Langlais M. et al.* Magdalenian dog remains from Le Morin rock-shelter (Gironde, France). Socio-economic implications of a zootechnical innovation // *PALEO. Revue d’archéol-*

- ogie préhistorique. 2012. № 23. P. 39–54.  
<https://doi.org/10.4000/paleo.2465>
50. Clutton-Brock J. Near Eastern canids and the affinities of the Natufian dogs // *Z. Tierzüchtung Züchtungsbiologie*. 1962. Bd. 76. S. 326–333.
  51. Lawrence B., Reed C.A. The Dogs of Jarmo, Prehistoric Archeology along the Zagros Flanks. Chicago: Univ. Chicago Oriental Institute, 1983. P. 485–489.
  52. Morey D. Dogs: Domestication and the Development of a Social Bond. Cambridge: Cambr. Univ. Press, 2010. 380 p.
  53. Tchernov E., Valla F.F. Two new dogs, and other Natufian dogs, from the southern Levant // *J. Archaeol. Sci.* 1997. V. 24. № 1. P. 65–95.
  54. Benecke N. Archäozoologische Studien zur Entwicklung der Haustierhaltung in Mitteleuropa und Südsandinavien von den Anfängen bis zum ausgehenden Mittelalter (Schriften zur Ur- und Frühgeschichte, Band 46). Berlin: De Gruyter Akademie Forschung, 1994. 451 s.
  55. Ameen C., Hulme-Beaman A., Avin A. et al. A landmark-based approach for assessing the reliability of mandibular tooth crowding as a marker of dog domestication // *J. Archaeol. Sci.* 2017. V. 85. P. 41–50.
  56. Waller B.M., Peirce K., Caeiro C.C. et al. Paedomorphic facial expressions give dogs a selective advantage // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 12. P. e82686.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082686>
  57. Janssens L., Perri A., Crombé P. et al. An evaluation of classical morphologic and morphometric parameters reported to distinguish wolves and dogs // *J. Archaeol. Sci. Rep.* 2019. V. 23. P. 501–533.  
<https://doi.org/10.1016/j.jasrep.2018.10.012>
  58. Трут Л.Н., Держинский Ф.Я., Никольский В.С. Компонентный анализ краниологических признаков серебристо-черных лисиц (*Vulpes fulvus* Desm.) и их изменений, возникающих при доместикации // *Генетика*. 1991. Т. 27. № 8. С. 1440–1449.
  59. Wood E.K., Maddux S.D., Southard T.E. et al. The effect of behavioral selection on the dentition of russian silver foxes and its implications for human dental evolution // *FASEB J.* 2019. V. 33. № S1. P. 452–519.
  60. Sánchez-Villagra M.R., Geiger M., Schneider R.A. The taming of the neural crest: a developmental perspective on the origins of morphological covariation in domesticated mammals // *R. Soc. Open Sci.* 2016. V. 3. № 6.  
<https://doi.org/10.1098/rsos.160107>
  61. Wilkins A.S., Wrangham R.W., Fitch W.T. The “domestication syndrome” in mammals: A unified explanation based on neural crest cell behavior and genetics // *Genetics*. 2014. V. 197. № 3. P. 795–808.  
<https://doi.org/10.1534/genetics.114.165423>
  62. Hansen Wheat C., Bijl W. van der, Wheat C.W. Morphology does not covary with predicted behavioral correlations of the domestication syndrome in dogs // *Evol. Lett.* 2020. V. 4. № 3. P. 189–199.  
<https://doi.org/10.1002/evl3.168>
  63. Lindblad-Toh K., Wade C.M., Mikkelsen T.S. et al. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog // *Nature*. 2005. V. 438. № 7069. P. 803–819.  
<https://doi.org/10.1038/nature04338>
  64. Larson G., Karlsson E.K., Perri A. et al. Rethinking dog domestication by integrating genetics, archeology, and biogeography // *PNAS*. 2012. V. 109. № 23. P. 8878–8883.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1203005109>
  65. Ostrander E.A., Wang G.-D., Larson G. et al. Dog10K: An international sequencing effort to advance studies of canine domestication, phenotypes and health // *Natl Sci. Res.* 2019. V. 6. № 4. P. 810–824.  
<https://doi.org/10.1093/nsr/nwz049>
  66. Pilot M., Moura A.E., Okhlopkov I.M. et al. Global phylogeographic and admixture patterns in grey wolves and genetic legacy of an ancient siberian lineage // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 1–13.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-53492-9>
  67. Botigüé L.R., Song S., Scheu A. et al. Ancient European dog genomes reveal continuity since the Early Neolithic // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 16082.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms16082>
  68. Pendleton A.L., Shen F., Taravella A.M. et al. Comparison of village dog and wolf genomes highlights the role of the neural crest in dog domestication // *BMC Biol.* 2018. V. 16. № 1. P. 64.  
<https://doi.org/10.1186/s12915-018-0535-2>
  69. Adeola A.C., Ommeh S.C., Song J.-J. et al. A cryptic mitochondrial DNA link between North European and West African dogs // *J. Genet. Genom.* 2017. V. 44. № 3. P. 163–170.  
<https://doi.org/10.1016/j.jgg.2016.10.008>
  70. Freedman A.H., Gronau I., Schweizer R.M. et al. Genome sequencing highlights the dynamic early history of dogs // *PLoS Genet.* 2014. V. 10. № 1. P. e1004016.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004016>
  71. Бибииков Д.И., Кудактин А.Н., Рябов А.С. Синантропные волки: распространение, экология // *Зоол. журн.* 1985. Т. 64. № 3. С. 429–440.
  72. Thalmann O., Perri A.R. Paleogenomic inferences of dog domestication // *Paleogenomics: Genome-Scale Analysis of Ancient DNA Population Genomics* / Ed. Lindqvist C., Rajora O.P. Cham: Springer Intern. Publ., 2019. P. 273–306.
  73. Frantz L.A.F., Bradley D.G., Larson G. et al. Animal domestication in the era of ancient genomics // *Nat. Rev. Genet.* 2020. V. 21. № 8. P. 449–460.  
<https://doi.org/10.1038/s41576-020-0225-0>
  74. Morey D.F., Jeger R. Paleolithic dogs: Why sustained domestication then? // *J. Archaeol. Sci. Rep.* 2015. V. 3. Suppl. C. P. 420–428.
  75. Perri A. A wolf in dog’s clothing: Initial dog domestication and Pleistocene wolf variation // *J. Archaeol. Sci.* 2016. V. 68. P. 1–4.
  76. Drake A.G., Coquerelle M., Colombeau G. 3D morphometric analysis of fossil canid skulls contradicts the suggested domestication of dogs during the late Paleolithic // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. № 1. P. 1–8.  
<https://doi.org/10.1038/srep08299>
  77. Germonpré M., Sablin M.V., Stevens R.E. et al. Fossil dogs and wolves from Palaeolithic sites in Belgium, the Ukraine and Russia: osteometry, ancient DNA and stable isotopes // *J. Archaeol. Sci.* 2009. V. 36.

- № 2. P. 473–490.  
<https://doi.org/10.1016/j.jas.2008.09.033>
78. *Germonpré M., Lázníčková-Galetová M., Sablin M.V.* Palaeolithic dog skulls at the Gravettian Předmostí site, the Czech Republic // *J. Archaeol. Sci.* 2012. V. 39. № 1. P. 184–202.  
<https://doi.org/10.1016/j.jas.2011.09.022>
  79. *Crockford S.J., Kuzmin Y.V.* Comments on Germonpré et al., *Journal of Archaeological Science* 36, 2009 “Fossil dogs and wolves from Palaeolithic sites in Belgium, the Ukraine and Russia: osteometry, ancient DNA and stable isotopes”, and Germonpré, Lázníčková-Galetová, and Sablin, *Journal of Archaeological Science* 39, 2012 “Palaeolithic dog skulls at the Gravettian Předmostí site, the Czech Republic” // *J. Archaeol. Sci.* 2012. V. 39. № 8. P. 2797–2801.  
<https://doi.org/10.1016/j.jas.2012.04.033>
  80. *Ovodov N.D., Crockford S.J., Kuzmin Y.V. et al.* A 33000-year-old incipient dog from the Altai Mountains of Siberia: evidence of the earliest domestication disrupted by the Last Glacial Maximum // *PLoS One*. 2011. V. 6. № 7. e22821.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022821>
  81. *Zeder M.A.* Pathways to animal domestication // *Biodiversity in Agriculture: Domestication, Evolution, and Sustainability*. Cambridge: Cambr. Univ. Press, 2012. P. 227–259.
  82. *Frantz L.A.F., Mullin V.E., Pionnier-Capitan M. et al.* Genomic and archaeological evidence suggest a dual origin of domestic dogs // *Science*. 2016. V. 352. № 6290. P. 1228–1231.  
<https://doi.org/10.1126/science.aaf3161>
  83. *Liu L., Chen X.* The Archaeology of China: From the Late Paleolithic to the Early Bronze Age. Cambridge Univ. Press, 2012. 499 p. (цит. по: Zhang et al., 2020).
  84. *Zhang M., Sun G., Ren L. et al.* Ancient DNA evidence from China reveals the expansion of pacific dogs // *Mol. Biol. Evol.* 2020. V. 37. № 5. P. 1462–1469.  
<https://doi.org/10.1093/molbev/msz311>
  85. *Ollivier M., Tresset A., Frantz L.A.F. et al.* Dogs accompanied humans during the Neolithic expansion into Europe // *Biol. Lett.* 2018. V. 14. № 10. P. 1–4.  
<https://doi.org/10.1098/rsbl.2018.0286>
  86. *Skoglund P., Ersmark E., Palkopoulou E. et al.* Ancient wolf genome reveals an early divergence of domestic dog ancestors and admixture into high-latitude breeds // *Cur. Biol.* 2015. V. 25. № 11. P. 1515–1519.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.04.019>
  87. *Sinding M.-H.S., Gopalakrishnan S., Ramos-Madrugal J. et al.* Arctic-adapted dogs emerged at the Pleistocene–Holocene transition // *Science*. 2020. V. 368. № 6498. P. 1495–1499.  
<https://doi.org/10.1126/science.aaz8599>
  88. *Freedman A.H., Wayne R.K.* Deciphering the origin of dogs: From fossils to genomes // *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2017. V. 5. № 1. P. 281–307.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022114-110937>
  89. *Pang J.-F., Kluetsch C., Zou X.-J. et al.* mtDNA Data indicate a single origin for dogs south of Yangtze River, less than 16,300 years ago, from numerous Wolves // *Mol. Biol. Evol.* 2009. V. 26. № 12. P. 2849–2864.  
<https://doi.org/10.1093/molbev/msp195>
  90. *Loog L., Thalmann O., Sinding M.-H.S. et al.* Ancient DNA suggests modern wolves trace their origin to a Late Pleistocene expansion from Beringia // *Mol. Ecol.* 2019.  
<https://doi.org/10.1111/mec.15329>
  91. *Savolainen P., Zhang Y., Luo J. et al.* Genetic evidence for an East Asian origin of domestic dogs // *Science*. 2002. V. 298. № 5598. P. 1610–1613.  
<https://doi.org/10.1126/science.1073906>
  92. *Ding Z.-L., Oskarsson M., Ardalán A. et al.* Origins of domestic dog in Southern East Asia is supported by analysis of Y-chromosome DNA // *Heredity*. 2012. V. 108. № 5. P. 507–514.  
<https://doi.org/10.1038/hdy.2011.114>
  93. *Thalmann O., Shapiro B., Cui P. et al.* Complete mitochondrial genomes of ancient canids suggest a European origin of domestic dogs // *Science*. 2013. V. 342. № 6160. P. 871–874.  
<https://doi.org/10.1126/science.1243650>
  94. *vonHoldt B.M., Pollinger J.P., Lohmueller K.E. et al.* Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication // *Nature*. 2010. V. 464. № 7290. P. 898–902.  
<https://doi.org/10.1038/nature08837>
  95. *Shannon L.M., Boyko R.H., Castelhana M. et al.* Genetic structure in village dogs reveals a Central Asian domestication origin // *PNAS*. 2015. V. 112. № 44. P. 13639–13644.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1516215112>
  96. *Pilot M., Malewski T., Moura A.E. et al.* On the origin of mongrels: Evolutionary history of free-breeding dogs in Eurasia // *Proc. Royal Soc. B: Biol. Sci.* 2015. V. 282. № 1820. P. 20152189.  
<https://doi.org/10.1098/rspb.2015.2189>
  97. *Akey J.M., Ruhe A.L., Akey D.T. et al.* Tracking footprints of artificial selection in the dog genome // *PNAS*. 2010. V. 107. № 3. P. 1160–1165.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0909918107>
  98. *Axelsson E., Ratnakumar A., Arendt M.-L. et al.* The genomic signature of dog domestication reveals adaptation to a starch-rich diet // *Nature*. 2013. V. 495. № 7441. P. 360–364.  
<https://doi.org/10.1038/nature11837>
  99. *Li Y., vonHoldt B.M., Reynolds A. et al.* Artificial selection on brain-expressed genes during the domestication of dog // *Mol. Biol. Evol.* 2013. V. 30. № 8. P. 1867–1876.  
<https://doi.org/10.1093/molbev/mst088>
  100. *Wang G.-D., Zhai W., Yang H.-C. et al.* The genomics of selection in dogs and the parallel evolution between dogs and humans // *Nat. Commun.* 2013. V. 4. P. 1860.  
<https://doi.org/10.1038/ncomms2814>
  101. *Cagan A., Blass T.* Identification of genomic variants putatively targeted by selection during dog domestication // *BMC Evol. Biol.* 2016. V. 16. № 1. P. 10.  
<https://doi.org/10.1186/s12862-015-0579-7>
  102. *Freedman A.H., Lohmueller K.E., Wayne R.K.* Evolutionary history, selective sweeps, and deleterious variation in the dog // *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* 2016. V. 47. № 1. P. 73–96.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-121415-032155>

103. Zhang S., Wang G.-D., Ma P. et al. Genomic regions under selection in the feralization of the dingoes // Nat. Commun. 2020. V. 11. № 1. P. 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14515-6>
104. Cree B.A.C., Niu J., Hoi K.K. et al. Clemastine rescues myelination defects and promotes functional recovery in hypoxic brain injury // Brain. 2018. V. 141. № 1. P. 85–98. <https://doi.org/10.1093/brain/awx312>
105. Jantzie L.L., Corbett C.J., Berglass J. et al. Complex pattern of interaction between in utero hypoxia-ischemia and intra-amniotic inflammation disrupts brain development and motor function // J. Neuroinflammation. 2014. V. 11. № 1. P. 131. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-131>
106. Drobyshevsky A., Jiang R., Lin L. et al. Unmyelinated axon loss with postnatal hypertonia after fetal hypoxia // Ann. Neurol. 2014. V. 75. № 4. P. 533–541. <https://doi.org/10.1002/ana.24115>
107. Huang P., Chen X., Hu X. et al. Experimentally induced sepsis causes extensive hypomyelination in the prefrontal cortex and hippocampus in neonatal rats // Neuromol. Med. 2020. V. 22. № 3. P. 420–436. <https://doi.org/10.1007/s12017-020-08602-6>
108. Theofanopoulou C., Gastaldon S., O'Rourke T. et al. Self-domestication in *Homo sapiens*: Insights from comparative genomics // PLoS One. 2017. V. 12. № 10. P. e0185306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185306>
109. Li Y., Wang G.-D., Wang M.-S. et al. Domestication of the dog from the wolf was promoted by enhanced excitatory synaptic plasticity: A hypothesis // Genome Biol. Evol. 2014. V. 6. № 11. P. 3115–3121. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu245>
110. O'Rourke T., Boeckx C. Glutamate receptors in domestication and modern human evolution // Neurosci., Biobehavioral Rev. 2020. V. 108. P. 341–357. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.004>
111. Kukekova A.V., Johnson J.L., Xiang X. et al. Red fox genome assembly identifies genomic regions associated with tame and aggressive behaviours // Nat. Ecol. Evol. 2018. V. 2. P. 1479–1491. <https://doi.org/10.1038/s41559-018-0611-6>
112. Wang X., Pipes L., Trut L.N. et al. Genomic responses to selection for tame/aggressive behaviors in the silver fox (*Vulpes vulpes*) // PNAS. 2018. V. 115. № 41. P. 10398–10403. <https://doi.org/10.1073/pnas.1800889115>
113. Rodríguez-Moreno A., Sihra T.S. Metabotropic actions of kainate receptors in the CNS // J. Neurochem. 2007. V. 103. № 6. P. 2121–2135. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04924.x>
114. Turski G.N., Ikonomidou C. Glutamate as a neurotoxin // Handbook of Neurotoxicity / Ed. Kostzewa R.M. N.Y.: Springer, 2014. P. 365–397. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5836-4\\_84](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5836-4_84)
115. Hunter R.G., Bellani R., Bloss E. et al. Regulation of kainate receptor subunit mRNA by stress and corticosteroids in the rat hippocampus // PLoS One. 2009. V. 4. № 1. P. e4328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004328>
116. Joëls M., Bosma A., Hendriksen H. et al. Corticosteroid actions on the expression of kainate receptor subunit mRNAs in rat hippocampus // Mol. Brain Res. 1996. V. 37. № 1. P. 15–20. [https://doi.org/10.1016/0169-328X\(95\)00267-V](https://doi.org/10.1016/0169-328X(95)00267-V)
117. Гербек Ю.Э., Гулевич П.Г., Шенелева Д.В. и др. Окситоцин: коэволюция человека и domesticiрованных животных // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2016. Т. 20. № 2. С. 220–227. <https://doi.org/10.18699/VJ16.145>
118. Kis A., Ciobica A., Topál J. The effect of oxytocin on human-directed social behaviour in dogs (*Canis familiaris*) // Horm. Behav. 2017. V. 94. P. 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.06.001>
119. Herbeck Y.E., Gulevich R.G. Neuropeptides as facilitators of domestication // Cell Tissue Res. 2019. V. 375. № 1. P. 295–307. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2939-2>
120. Wei L., Meaney M.J., Duman R.S. et al. Affiliative behavior requires juvenile, but not adult neurogenesis // J. Neurosci. 2011. V. 31. № 40. P. 14335–14345. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1333-11.2011>
121. Koch I.J., Clark M.M., Thompson M.J. et al. The concerted impact of domestication and transposon insertions on methylation patterns between dogs and grey wolves // Mol. Ecol. 2016. V. 25. № 8. P. 1838–1855. <https://doi.org/10.1111/mec.13480>
122. Barker G., Goucher C. The Cambridge World History Volume II: A world with agriculture, 12000 BCE–500 CE. Cambridge: Cambr. Univ. Press, 2015. 668 p.
123. Flannery K.V. Origins and ecological effects of early domestication in Iran and the Near East // The Domestication and Exploitation of Plants and Animals. London UK: Duckworth, 1969. P. 73–100.
124. Arendt M., Fall T., Lindblad-Toh K. et al. Amylase activity is associated with *AMY2B* copy numbers in dog: implications for dog domestication, diet and diabetes // Anim. Genet. 2014. V. 45. № 5. P. 716–722. <https://doi.org/10.1111/age.12179>
125. Arendt M., Cairns K.M., Ballard J.W.O. et al. Diet adaptation in dog reflects spread of prehistoric agriculture // Heredity. 2016. V. 117. № 5. P. 301–306. <https://doi.org/10.1038/hdy.2016.48>
126. Zeder M.A. Archaeological approaches to documenting animal domestication // Documenting Domestication: New Genetic and Archaeological Paradigms. Berkeley: Univ. California Press, 2006. P. 171–180.
127. Uehara M., Yashiro K., Mamiya S. et al. CYP26A1 and CYP26C1 cooperatively regulate anterior–posterior patterning of the developing brain and the production of migratory cranial neural crest cells in the mouse // Developmental Biol. 2007. V. 302. № 2. P. 399–411. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.09.045>
128. Maclean G., Dollé P., Petkovich M. Genetic disruption of CYP26B1 severely affects development of neural crest derived head structures, but does not compromise hindbrain patterning // Dev. Dynamics. 2009. V. 238. № 3. P. 732–745. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21878>
129. Morrison V.E., Smith V.N., Huang J.K. Retinoic acid is required for oligodendrocyte precursor cell production and differentiation in the postnatal mouse corpus callosum // Eneuro. 2020. V. 7. № 1. P. 1–18. <https://doi.org/10.1523/eneuro.0270-19.2019>
130. Zhang Y., Crofton E.J., Smith T.E. et al. Manipulation of retinoic acid signaling in the nucleus accumbens shell alters rat emotional behavior // Behav. Brain Res. 2019. V. 376. P. 112177. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112177>

## Fox Domestication Experiment and Dog Evolution: A View from the Perspective of Modern Molecular, Genetic and Archaeological Data

L. N. Trut<sup>a, \*</sup>, A. V. Kharlamova<sup>a</sup>, A. S. Pilipenko<sup>a</sup>, and Yu. E. Herbeck<sup>a, \*\*</sup>

*<sup>a</sup>Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia*

*\*e-mail: trut@bionet.nsc.ru*

*\*\*e-mail: herbek@bionet.nsc.ru*

Domestication of plants and animals is one of the most significant cultural achievements that has influenced the evolutionary history of humans. The first domesticated animal is the dog. Despite the existence of numerous studies, the early stages of domestication remain poorly understood. In this review we highlight some parallels in behavioral changes and molecular genetic behavioral basis between domesticated foxes and dogs, with particular emphasis on ancient dog breeds. Three approaches to studying molecular-genetic mechanisms of domestication are described and some of its results, obtained by using modern methods, including next-generation sequencing, are given. The first approach is experimental modelling of early stages of domestication on the industrial farming animal – the fox. The second approach is a comparative analysis of modern dogs and wolves. The third approach includes paleogenetic analysis of ancient dogs and wolves, taking into account their archaeological context. Phylogenetic and phylogeographic approaches to the study of domestication of dogs and their role in the complex reconstruction of domestication mechanisms are discussed. Relevant complications related to time estimation, geographical localization and reconstruction of molecular mechanisms of dog domestication are considered in the context of sampling strategies for genomic analysis. The potential role of glutamate signaling pathway genes and neural crest cells having wide pleiotropic effect is discussed as they are the most important targets for selection in experimental and historical domestication. In conclusion, the relevance of studying domestication mechanisms, not only and perhaps not so much by studying adult animals as by analyzing different developmental stages at both molecular and organism levels, is once again highlighted.

**Keywords:** genetically tame foxes, ancient dog breeds, neurotransmitter pathway genes, behavior, domestication syndrome.