

ДОМСТИКАЦИЯ ЖИВОТНЫХ В ИСТОРИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ И В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л.Н. Трут

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: trut@bionet.nsc.ru

Настоящий обзор посвящен проблеме эволюции домашних животных. В эволюционных терминах описываются специфические особенности исторического процесса домствикации; излагаются результаты многолетнего селекционного эксперимента по воспроизведению на серебристо-черной лисице (*Vulpes vulpes*) ранних этапов этого процесса; характеризуются изменения особенностей поведения, некоторых физиологических параметров и морфологических черт, возникшие у лисиц селекционируемой популяции и сходные с имеющимися у домашних собак; обсуждаются онто-генетические, генетические и молекулярные корреляты этих изменений. Отбору по поведению и нейроспецифическим регуляторным генам, затрагиваемым этим отбором, отводится ключевая роль в эволюционных преобразованиях домашних животных.

Дарвин и домствикация

Хорошо известно, что Ч. Дарвин многие годы своей жизни посвятил исследованию процесса домствикации. Используя домашних животных в качестве аналогов преобразования видов в природе, он пришел к созданию теории эволюции путем естественного отбора (Дарвин, 1941). Но удивительно – биологи того времени не проявляли интереса к эволюционному возникновению и эволюционной трансформации домашних животных. Их резко уклоняющиеся от диких сородичей поведение и морфологию считали, скорее, артефактом человеческой культуры, чем закономерным продуктом эволюции (Clutton-Brock, 1997). Поэтому среди биологов широко была распространена точка зрения, что сравнение домашних животных с предковыми видами не имеет большого значения для понимания механизмов эволюции. Это сравнение осуществлялось в основном археологами, которые сделали ряд публикаций по проблеме, поставленной Дарвином, – что такое домствикация? (Clutton-Brock, 1999).

Проводимая Дарвином аналогия между домашними животными и преобразованиями путем естественного отбора могла бы быть

более полной еще при жизни Дарвина, если бы Дарвин знал об открытых Менделем законах наследственности. Но этого не случилось, несмотря на то что книга «Variation of Animals and Plants under Domestication» вышла в 1868 г., т. е. через три года после опубликования Менделем в 1865 г. законов наследственности.

На современном этапе развития генетики проблема особенностей эволюционных изменений домашних животных в сравнении с таковыми их сородичей из природных популяций исследуется в разных аспектах. Анализируется та специфическая роль отбора, какую он играл в условиях домствикации, идентифицируются происходящие в результате его действия генетические изменения, трансформировавшие диких животных в домашнее состояние, а также выявляется молекулярная природа этой трансформации.

Цель настоящего обзора состоит в том, чтобы обсудить проблему домствикации животных с позиций сегодняшнего дня, т. е. с позиций как имеющихся в литературе молекулярно-генетических данных, так и накопленных к настоящему времени данных длительного экспериментального воспроизведения одомашнивания на модельном объекте – серебристо-черной лисице.

Доместикация в эволюционных терминах

Первым домашним животным, как теперь установлено, была собака. Ее возраст, определенный на основе археологических находок (Clutton-Brock, 1999; Diamond, 2002), оценивается в 12–15 тыс. лет. Данные сравнительного анализа мтДНК хотя и не являются вполне надежными (Savolainen, 2006), однако не противоречат археологической регистрации появления первых собак. Наиболее древние костные останки, без сомнения, приписываемые собаке, датируются 12 тыс. лет до н.э. Достоверность нахождения истинно собачьих останков увеличивается начиная с 9 тыс. лет до н. э. И с этого времени их уже находят по всему миру.

Собака – не только первый одомашненный вид, ее также справедливо считают вершиной эволюционных преобразований, которым подверглись домашние животные. Поэтому характеризовать доместикацию как эволюционную научную проблему и иллюстрировать разные аспекты этой проблемы нагляднее всего на собаках.

Прежде всего, удивляют эволюционные изменения поведения собаки. Их существование состоит не только в трансформации видоспецифических

реакций дикости на человека в эмоциональную привязанность и преданность ему, но также в том, что собака приобрела целый комплекс новых способов коммуникаций с человеком, уникальную способность понимать социальные сигналы человека (его жесты, взгляды, слова) и использовать эти социальные подсказки в процессе адаптации к антропогенной среде (Hare *et al.*, 2002). Возникла также широкая изменчивость других форм поведения, благодаря которым собаки работают пастухами, сторожами, охотниками, несут практическую службу в уголовном розыске, помогают инвалидам быть более социально адаптированными. Что сделало собаку такой? Что происходило в течение ее тысячелетней эволюции? С научной точки зрения это – далеко не праздные вопросы.

Не меньше поражает размах морфологической изменчивости домашних собак. Рисунки 1–3 иллюстрируют некоторые из всем известных примеров породной дифференциации общих размеров, пропорций тела и особенностей кожного и волосяного покрова. Собаку определяют как отдельный вид (*Canis familiaris*). Но этот вид очень специфический, ему нет эквивалента в природе. Ни один из видов не имеет такого размаха изменчивости внутри вида, который

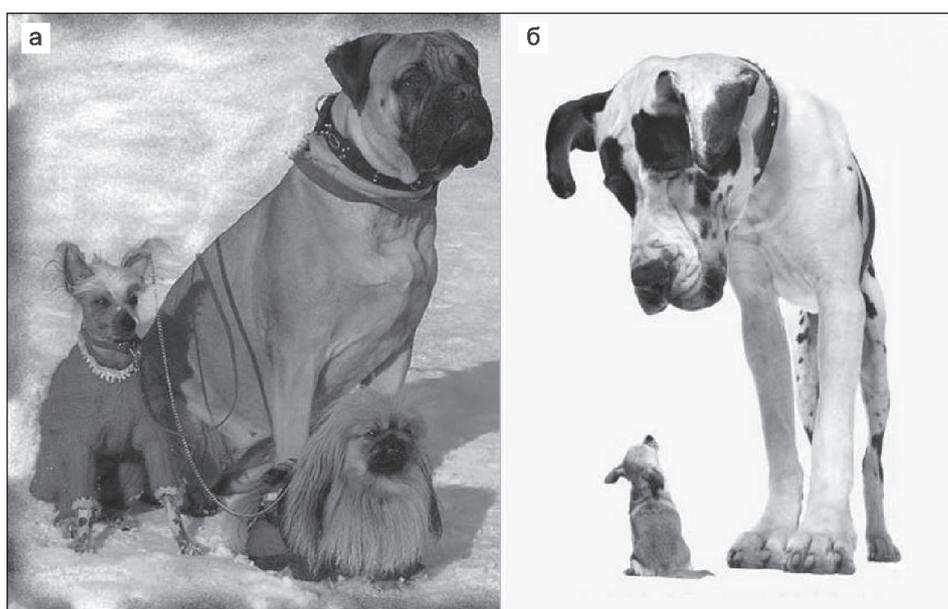


Рис. 1. Размах изменчивости общих размеров тела.

а – китайская хохлатая, пекинес и бульмастиф; б – немецкий дог и чихуахуа.

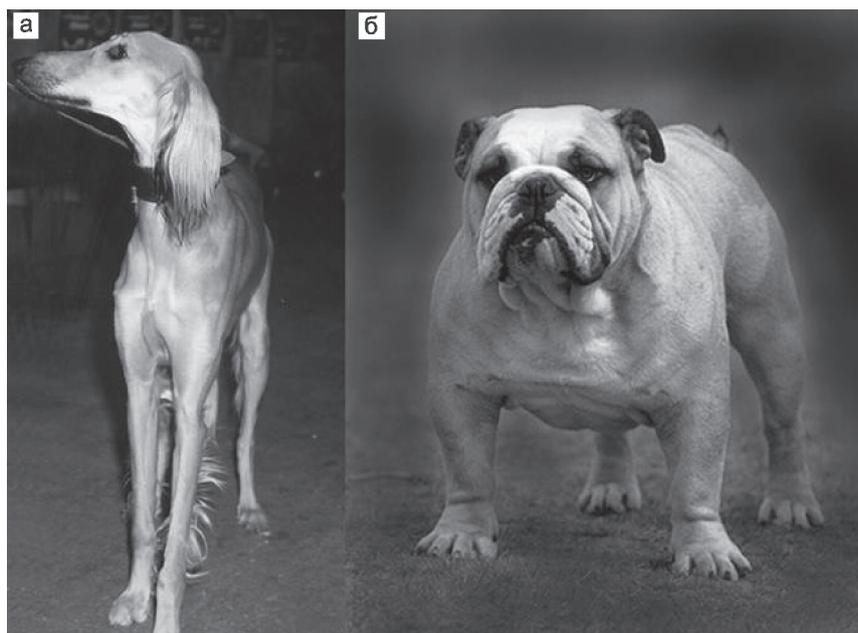


Рис. 2. Размах изменчивости формы тела.

а – салюки (персидская борзая); б – английский бульдог.

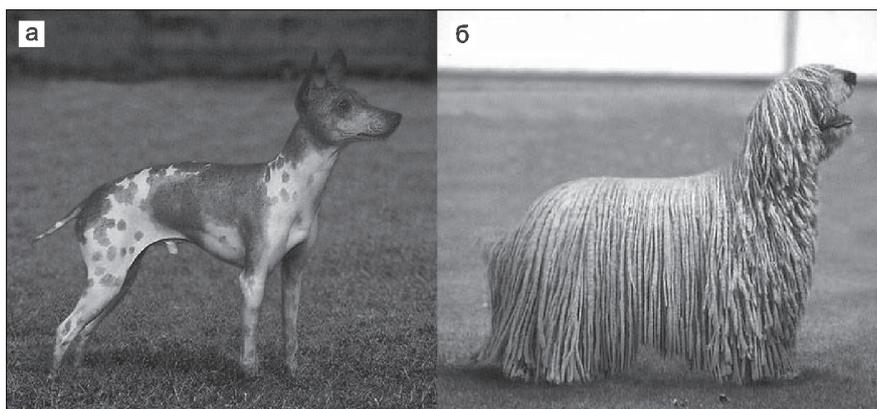


Рис. 3. Изменчивость в структуре волосяного покрова.

а – американский голый терьер; б – комондор.

по некоторым признакам превосходит размах изменчивости даже внутри всего семейства *Canidae*, насчитывающего около 30 видов. И ни один из видов не насчитывает такого огромного количества вариаций (Postel-Vinay, 2004). А ведь все, такие разные, собаки произошли от стандартных, единообразных особей одного вида – *Canis lupus*. На это указывают комплексные результаты сравнительного анализа хромосом, поведения, морфологии, вокализации, а на настоящем этапе – и результаты молекулярно-генетического сравнения (Wayne, Ostrander,

1999). Дивергенция собаки от волка произошла, как отмечалось выше, 12–15 тыс. лет назад. По эволюционной шкале это относительно недавнее событие. Мутационная скорость большинства функциональных генов оценивается как 10–5 мутаций на гамету на поколение (Hartl, Clark, 1997). Такая скорость делает неприемлемой точку зрения, что существующее разнообразие собак отражает процесс накопления необходимых мутаций структурных генов.

Весьма дискуссионна и роль стохастических процессов в создании этого разнообразия.

Существуют разные сценарии начала domestikации. В одних из них инициатива одомашнивания волка принадлежала человеку, в других волк сам начал осваивать новую экологическую нишу вблизи стоянок первобытного человека, т. е. происходила его «самодоместикация». Но каким бы ни был исторический сценарий начала domestikации, вероятно, ее пионерами могли быть очень редкие, уникальные по поведению, особи, наиболее толерантные к человеку. Первая группа таких основателей могла быть сильно инбридирована и подвержена процессам генетического дрейфа. Размноженная в числе эта начальная популяция и могла, как предполагают Clutton-Brock (1997); Wayne, Ostrander (1999), дать миру все разнообразие собак. Основанием такой точки зрения послужили исследования мтДНК, которые выявили небольшое число митохондриальных родословных, что могло указывать на ограниченное число основателей domestikационных событий. Но в то же время не было найдено корреляции между мт-гаплотипами и принадлежностью собак к породе (Vila *et al.*, 2005). Это может служить свидетельством того, что породная дифференциация начиналась и происходила в генетически разнообразных популяциях примитивных пород, которые были широко распространены по всему миру. К тому же было выявлено большое генетическое разнообразие собак на уровне ядерной ДНК (например, микросателлитных локусов, белковых аллелей, аллелей главного комплекса гистонесовместимости MHC). Эти данные также предполагают, что генетический пул современных собак произошел от разнообразного генного пула (Vila *et al.*, 2005; Leonard *et al.*, 2006), что в свою очередь может указывать на многократные независимые события одомашнивания волка в разных местах и в разное время. Во всяком случае, несмотря на то что современные данные предполагают возникновение собак в Юго-Восточной Азии около 12–15 тыс. лет назад (Clutton-Brock, 1997, 1999), в Западной России в это же время уже были дивергировавшие от волка собаки (Sablin, Khlorachev, 2002). Все это вместе взятое может указывать на отсутствие тесного инбридинга в ранний период одомашнивания. По-видимому, инбридингу препятствовало также постоянное беккроссирование самых ранних собак на вол-

ка. Оно, вероятно, никогда не прекращалось. Например, в современных популяциях волков в Европе число гибридов с собаками достигает 40 % (Postel, Vinau, 2004)! Поэтому трудно согласиться с тем, что инбридинг и сопутствующие ему стохастические процессы внесли существенный вклад в морфологическую трансформацию первых собак. Эти процессы действовали в большей степени не на самом раннем этапе одомашнивания, когда возникло первичное разнообразие, а значительно позднее, на этапе породообразования. Оно началось, по некоторым данным, еще около 4 тыс. лет назад, т. е. задолго до периода научно осознанной селекции. В то время в древнем Египте уже были морфологически резко отличающиеся собаки, подобные мастифу, борзой и т. п. (Clutton-Brock, 1999). Но основная масса современных пород была создана в конце XIX–начале XX вв.

Против существенного вклада стохастических процессов в возникновение первичного разнообразия собак говорит также и тот аргумент, что стохастические процессы, как известно, действуют на базе генного пула исходных популяций, который, вне всякого сомнения, был разный у популяций с разной историей. Однако domestikация разных исходных популяций, принадлежащих не только к одному и тому же виду, но даже к разным родам и семействам, а иногда даже к разным отрядам, приводит к сходной морфологической и физиологической трансформации. У всех без исключения животных, вовлеченных в сферу domestikации, в одном и том же направлении эволюционируют поведение, такие физиологические функции, как репродуктивная и гипофизарно-надпочечниковая и, как свидетельствует археологический и культурно-исторический материал, общие размеры тела и его пропорции. На самых ранних этапах domestikации у всех domestikатов возникают некоторые фенотипические изменения, которые называют морфологическими маркерами domestikации (рис. 4, 5). Нигде в биологии параллельная изменчивость не проявляется так ярко, как у домашних животных. Ее трудно объяснить случайными мутационными изменениями гомологичных генов (Беляев, Трут, 1989) или стохастическими процессами. Закономерный характер морфофизиологической трансформации домашних животных, вероятнее

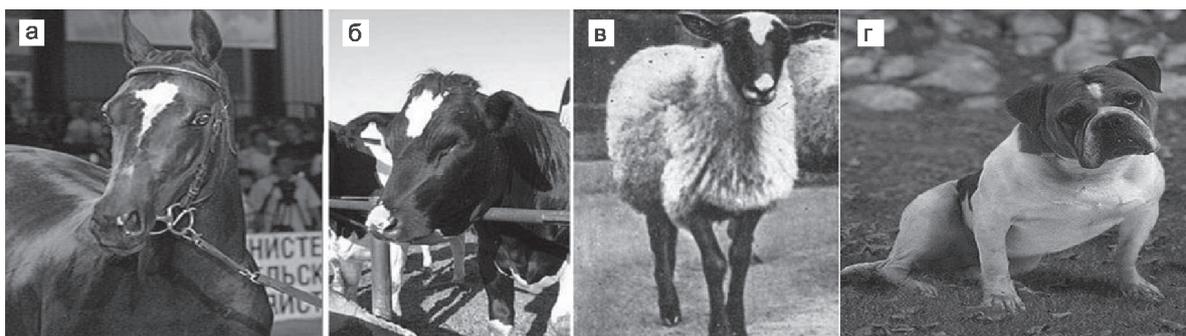


Рис. 4. Представители разных отрядов имеют один и тот же признак доместикиации – депигментированное пятно на голове.

а – лошадь ахалтекинской породы; б – корова породы абердин-ангус; в – овца романовской породы; г – собака породы английский бульдог.



Рис. 5. Характерный признак доместикиации – вислухость у представителей разных семейств и отрядов.

всего, отражает закономерные изменения онтогенетических регуляторных систем.

Анализируя возможную генетическую природу этих регуляторных изменений, генетик-эволюционист академик Д.К. Беляев отводил ключевую роль генам, ответственным за вариацию тех свойств поведения, которые способствуют адаптации животных к человеку и антропогенной среде. Гены, детерминирующие поведение, – это, как правило, гены со множественными регуляторными функциями. Отбор, вовлекающий в сферу своего действия эти гены, – особый по своим эволюционным последствиям отбор, который Д.К. Беляев определял термином «дестабилизирующий» (Беляев, 1981). Безусловно, когда предки первых домашних собак делали первые шаги в освоении новой экологической ниши вблизи стоянок первобытного человека, главной мишенью действия естественного отбора было поведение. Вероятно, естественный отбор, векторизованный на поведение, мог действовать сотни тысяч лет. Во всяком случае кости волков находили вместе с костями архаичного *Homo sapiens* 300–400 тысяч лет до н. э. (Clutton-Brock, 1999). По-видимому, места активности ранних гоминид и волков часто перекрывались и на них могли действовать одни и те же селекционные силы, в условиях которых выигрывала взаимная кооперация между ними. По-видимому, толерантность волков по отношению к человеку также могла играть большую роль в этой кооперации. Иными словами, уже тогда действовал на предков домашних собак естественный отбор, векторизованный на поведение. В истории доместикации такой отбор сменился искусственным бессознательным, на смену которому пришел систематический направленный отбор. Особенности эволюции домашних животных определялись, как полагал Д.К. Беляев, именно вектором отбора на поведение. Такой отбор затрагивает нейроспецифические локусы со множественными регуляторными функциями. Преобладающая роль таких локусов в организменной эволюции в настоящее время дискутируется в литературе (Carroll, 2005). Особенно важны изменения в локусах, кодирующих плейотропные транскрипционные факторы, которые могут координированно изменять экспрессию многих генов и тем самым индуцировать возникновение изменчивости, т. е. ускорять эволюционные процессы.

С целью экспериментальной проработки представлений Д.К. Беляева о ключевой роли поведения в эволюции домашних животных в конце 1950-х–начале 1960-х гг. в ИЦиГ СО РАН был начат эксперимент по доместикации разводимых на фермах серебристо-черных лисиц.

От фермерской лисицы к домашней: изменения поведения и морфологии, их связь с онтогенезом

Эксперимент был направлен на то, чтобы, во-первых, создать эволюционную ситуацию, в которой главной мишенью экстремального давления отбора становились такие специфические свойства поведения, как толерантность к человеку или приручаемость, и, во-вторых, проанализировать формообразовательные последствия такого отбора. В ходе селекционного эксперимента тысячи животных были использованы для получения потомства. Десятки тысяч рожденных щенков испытывались на способность к доместикации (Trut, 1999). Из каждого предыдущего поколения около 10 % наиболее «миролюбивых» оставляли для получения последующего. По формальным показателям эффективности отбора, которые приводились ранее (Trut, 1980), трудно оценить величину селекционного шага от поведения фермерской лисицы к поведению доместичированной. Однако как велик этот шаг, демонстрируют в некоторой степени рис. 6, 7.

Примечательно, что отбор лисиц на доместикацию привел также к возникновению других особенностей коммуникативного поведения, повышающих их адаптацию к антропогенной среде. Известна всем способность собак, даже выращенных в полной изоляции от человека, использовать такие социальные сигналы, как жесты и взгляды человека, при решении различных ситуативных задач. В то же время волчата, с рождения жившие рядом с человеком, не понимают значения таких подсказок. Не используют их и шимпанзе, несмотря на то, что они способны решать сложнейшие когнитивные задачи (Hare *et al.*, 2002). Оказалось, что лисята из доместичируемой популяции используют социальные ключи не менее успешно, чем щенки собак (рис. 8). Социальные подсказки человека помогают принять пра-



Рис. 6. Агрессивная лисица.

вильное решение и лисятам из промышленной популяции, специально не селекционируемой на приручаемость. Но они также находятся в условиях domestikации, поскольку являются объектом клеточного разведения уже более ста лет. Уровень правильного решения у них так же достоверно выше случайного, но в то же время достоверно отличается от такового у ручных, т. е. направленно селекционируемых на domestikацию (Hare *et al.*, 2005). Эти данные заставляют предполагать, что высокий уровень коммуникативных способностей собак может быть не только результатом прямого отбора на эту способность, но также побочным продуктом отбора на приручаемость.

Таким образом, один из основных результатов эксперимента состоит в селекционном преобразовании поведения; путем отбора создана уникальная популяция лисиц, утративших свое видоспецифическое поведение и трансформировавших его в поведение, характерное для другого вида – домашних собак (*Canis familiaris*).

Однако наиболее интригующий результат эксперимента состоит в том, что параллельно с приобретением в процессе отбора свойств поведения собак у лисиц возникали морфологические изменения, которые представляют собой зеркальное отражение морфологических черт домашних собак (рис. 9–13). Особенно интересны изменения параметров скелетной системы, прежде всего краниологических параметров, определяющих форму черепа (рис. 11, 13) и отражающих изменения в соотношении скоростей роста (Трут и др., 1991). Сильная



Рис. 7. Ручная лисица.

онтогенетическая связь обнаруживается и у других признаков domestikируемых лисиц. Действительно, поведенческие и некоторые морфологические изменения по существу являются коррелятами задержанного развития некоторых соматических признаков. Эмоциональное проявление поведенческих реакций, висячие уши, свернутый в кольцо или полукольцо хвост, расширенная и укороченная морда – все это ювенильные черты, которые в условиях domestikации сохраняются у некоторых особей и во взрослом состоянии. Изменения темпов развития прослеживаются еще в период эмбрионального морфогенеза. Это показано на

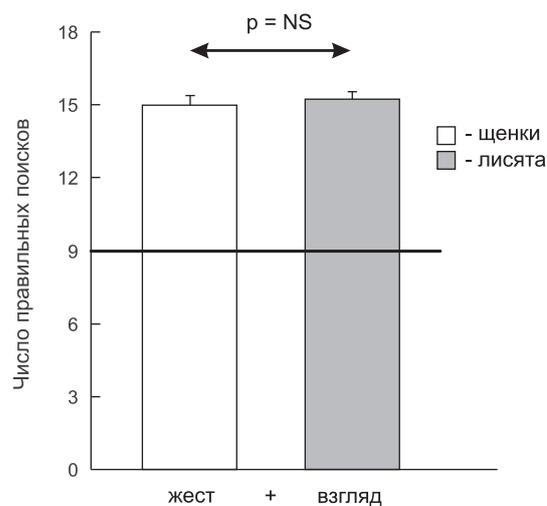


Рис. 8. Использование социальных подсказок щенками собак и ручными лисятами.



Рис. 9. Сходный характер депигментации волосяного покрова у собак и лисиц.
а – бордер-колли; б – лисица.

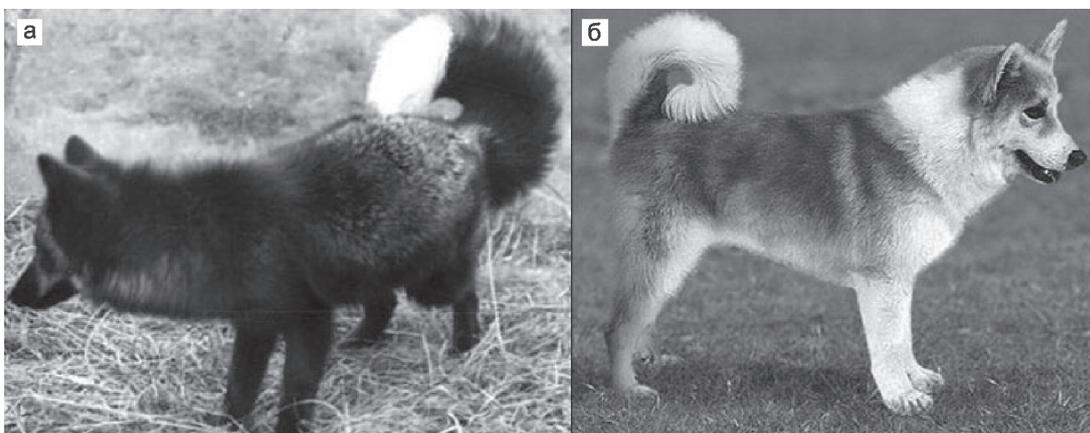


Рис. 10. Характерная для некоторых пород собак манера держать хвост свернутым в кольцо возникла и у лисиц.

а – лисица; б – исландская собака.

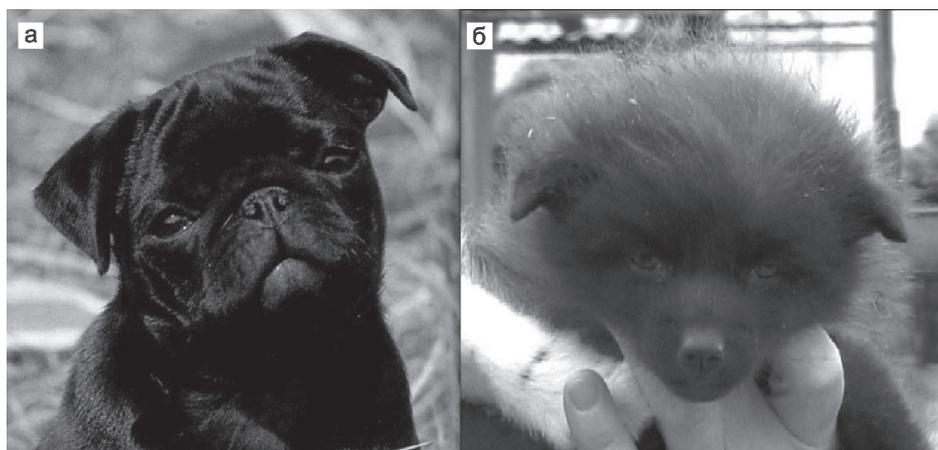


Рис. 11. У отдельных лисят наблюдается как вислоухость, так и укорочение черепа, характерные для некоторых пород собак.

а – мопс; б – лисенок.

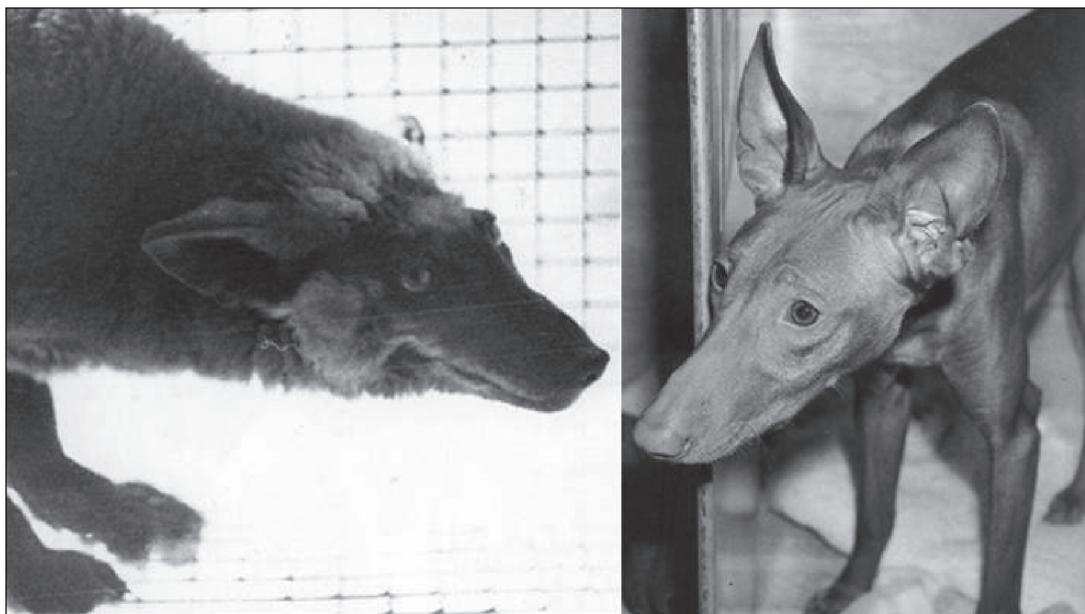


Рис. 12. Удлинение лицевого черепа у отдельных лисиц и некоторых пород собак.



Рис. 13. У отдельных лисиц наблюдается относительное удлинение нижней челюсти (перекус), характерное для некоторых пород собак.

а – лисенок; б – английский бульдог.

примере развития черепных структур (Васильев и др., 2003), а также развития эмбриональных предшественников меланоцитов или первичных меланобластов (Прасолова, Трут, 1993), замедление темпов развития которых приводит в конечном итоге к депигментации специфических участков кожно-мехового покрова или образованию пегостей, являющихся одним из наиболее характерных морфологических маркеров доместики. Сдвиги временных параметров разви-

тия при отборе лисиц на приручаемость носят неотенические (или пedomорфные) черты, т. е. замедляется развитие некоторых соматических признаков при ускоренном половом созревании. На более раннее половое созревание ручных лисиц указывает уровень половых гормонов и вес гонад в препубертатный период (рис. 14, 15). Судя по подъему уровня половых гормонов в этот период, половое созревание у ручных лисиц наступает в среднем на месяц раньше.

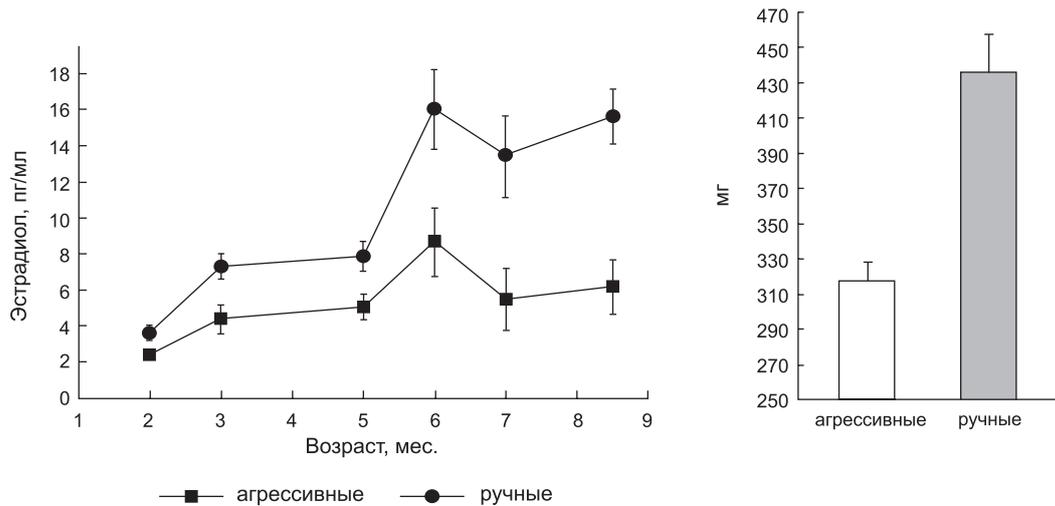


Рис. 14. Вес яичников у 8-месячных самок лисиц. Возрастная динамика уровня эстрадиола в крови.

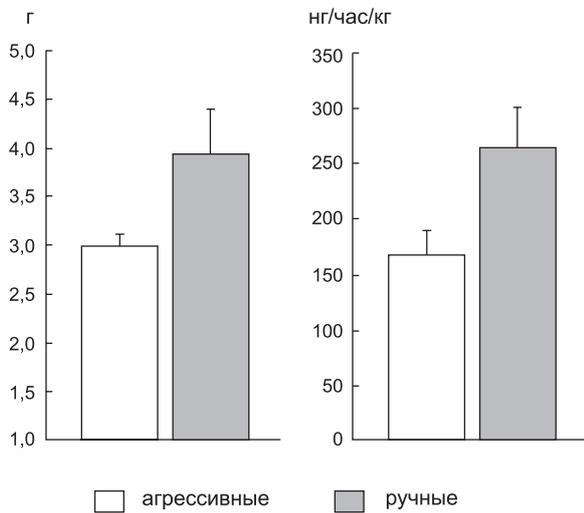


Рис. 15. Вес семенников у 8-месячных самцов. Продукция тестостерона семенниками самцов лисиц.

Неотению как один из возможных механизмов морфофизиологической и поведенческой трансформации собак обсуждают в литературе (Clutton-Brock, 1997). Дискуссия в основном идет не о феномене как таковом (он признается всеми), а об его эволюционной природе (Coppinger *et al.*, 1987; Wayne, Ostrander, 1999).

Наша работа с лисицами показала, что неотенические процессы могли возникать как коррелированное последствие отбора на приручаемость. Дело в том, что в раннем постнатальном онтогенезе у всех млекопитающих есть так называемый чувствительный пери-

од социализации, когда животное исследует среду, знакомится с ней и адаптируется к тем или иным ее социальным факторам (Serpelle, Jagoe, 1997). Открывается этот период с началом функционирования органов чувств и формирования двигательной активности, что и дает животному возможность знакомиться с социальной средой. Этот процесс социальной адаптации существенно усложняется с началом созревания в раннем постнатальном онтогенезе нейрофизиологического субстрата реакции страха. С ее первыми проявлениями щенки перестают активно исследовать среду. Реакция страха заставляет их избегать действия социальных факторов, т. е. самый чувствительный период социализации заканчивается. Оказалось, что отбор лисиц на domestикацию замедляет темпы развития реакции страха и существенно отодвигает сроки ее первых проявлений (рис. 16). У неселекционируемых лисиц уровень исследовательского поведения резко падает в возрасте 45 дней, когда впервые проявляется реакция страха. У ручных же этого не происходит даже в возрасте 4 месяцев. Интригует то, что падение исследовательской активности у щенков скоррелировано с подъемом в постнатальном онтогенезе уровня глюкокортикоидов в крови (рис. 16) (Plyusnina *et al.*, 1991). Вполне возможно, что замедление темпов развития нейрофизиологического субстрата реакции страха – это только одно из проявлений регуляторного действия генов, вовлекаемых в отбор на domestикацию. Нельзя исключить того,

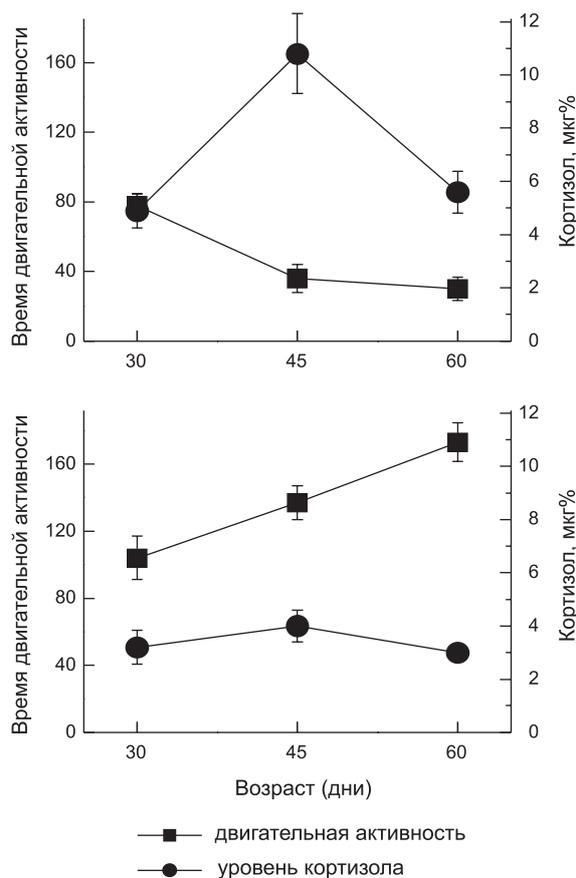


Рис. 16. Динамика исследовательского поведения и кортизола в раннем постнатальном онтогенезе.

что эти гены имеют более общую функцию регуляции темпов развития многих других свойств и признаков и могут обуславливать неотенические процессы. В их возникновение могли вовлекаться генетические системы, контролирующие глюкокортикоидный статус домашних животных. С глюкокортикоидным статусом связаны не только темпы развития социального поведения лисиц, но также темпы развития первичных меланобластов (Трут и др., 1998; Trut *et al.*, 2000), замедление развития которых приводит к общему ослаблению пигментации или даже к депигментации волосяного покрова. Эти факты заставляют предполагать, что глюкокортикоиды могут вовлекаться в функцию координаторов временных параметров развития. Во всяком случае, есть литературные данные, указывающие на то, что в процессе эмбриогенеза глюкокортикоиды могут тормозить пролиферацию и способствовать переходу клеток к дифференцировке (Bares *et al.*, 1994).

Гипофизарно-надпочечниковая регуляторная система

Из вышесказанного вытекает, что для понимания формообразовательных последствий отбора лисиц по поведению актуальны исследования ключевой регуляторной системы организменного уровня – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой. Убедительно показано, что в условиях отбора на доместикацию происходит ослабление активности этой системы на всех уровнях (рис. 17): снижается общий пул глюкокортикоидов, циркулирующих в крови, продукция гормонов надпочечниками в условиях *in vitro*, базальный уровень адренокортикотропного гормона в крови и реакция надпочечников на стрессовые воздействия (Оськина, Плюснина, 2000). Ослабляется также экспрессия гена ПОМК (пропиомеланокортина) в гипофизе и наблюдается тенденция к снижению экспрессии КРГ (кортикотропинрелизин гормона) в гипоталамусе (Gulevich *et al.*, 2004). Принципиально важно, что у ручных лисиц общий пул глюкокортикоидов, циркулирующих в крови, существенно снижен также в период беременности и лактации (рис. 18). Вследствие этого все эмбриональное и раннее постнатальное развитие происходит на фоне пониженного уровня материнских глюкокортикоидов. Трудно переоценить значение этого факта для формообразования, поскольку многогранные эффекты этих гормонов на процессы развития хорошо известны. Они напрямую связаны с экспрессией гена ГР (глюкокортикоидного рецептора). Промоторная зона гена ГР имеет сложную структуру. Множественные и тканеспецифические промоторы обеспечивают тонкую регуляцию экспрессии гена ГР. Экспрессия гена ГР сопровождается альтернативным сплайсингом. Все варианты мРНК кодируют один белок, но существует по крайней мере 11 альтернативных последовательностей, предшествующих общей транслируемой части. Особенно интересен экзон 1₇, экспрессия которого в гиппокампе – структуре мозга, вовлекаемой в регуляцию как поведения, так и активности гипофизарно-надпочечниковой системы, – меняется в разных условиях ранней среды (McCormick *et al.*, 2000; Weaver *et al.*, 2004). Существенно, что проводимый сравнительный анализ экспрессии

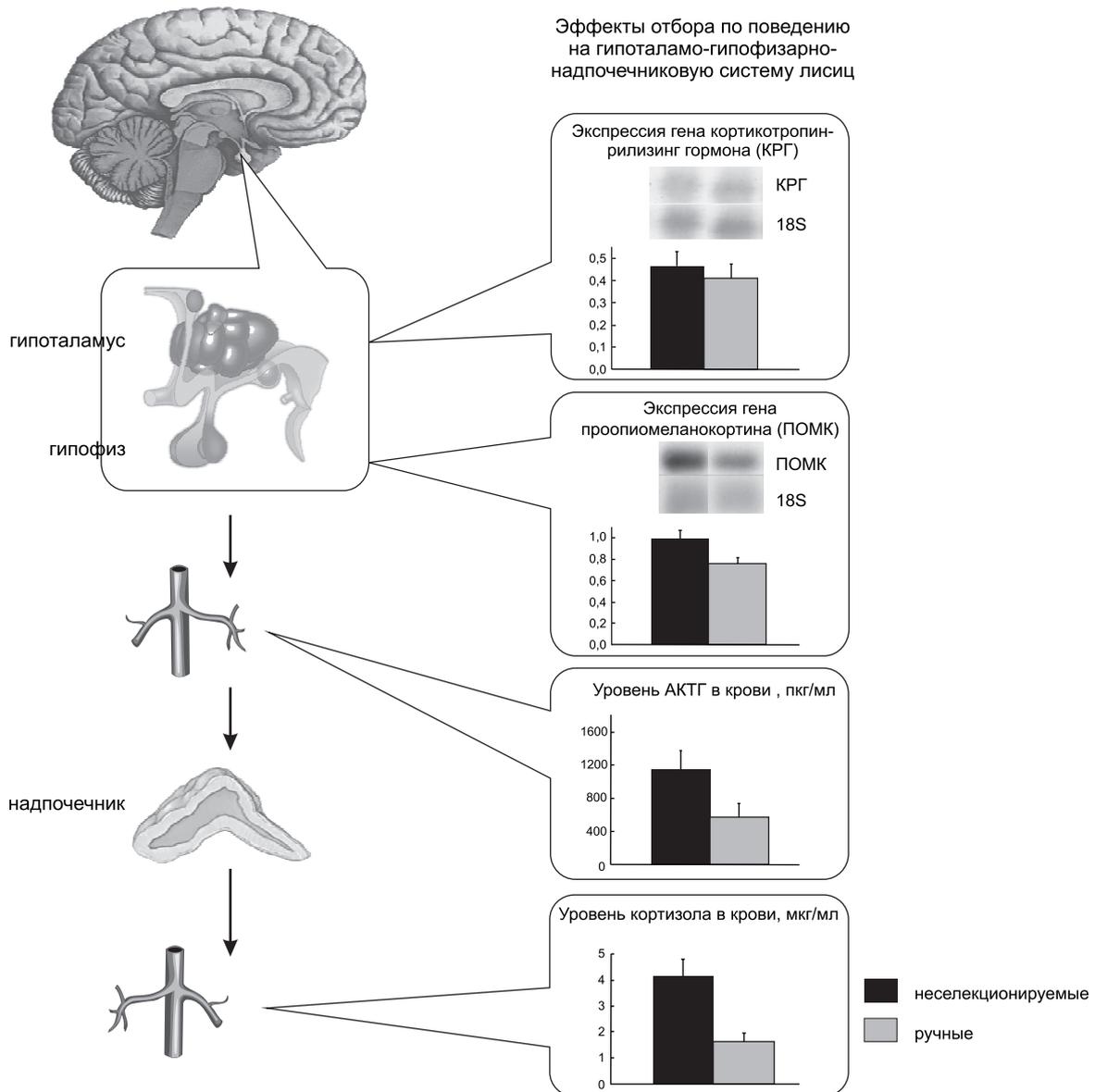


Рис. 17. Эффекты отбора по поведению на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

ГР в этой структуре мозга и во фронтальной коре выявил более высокий уровень экспрессии у ручных особей (Оськина, Гербек, устное сообщение).

Таким образом, отбор по поведению ослабляет активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не только на уровне фенотипических параметров этой активности, но также на уровне генетической экспрессии генов кортикотропин-релизинг-фактора, проопиомеланокортина, глюкокортикоидного рецептора.

Молекулярно-генетические корреляты доместикационных изменений

В последние годы наблюдается большой прогресс в области молекулярной генетики собак (Parker *et al.*, 2004; The dog ..., 2006). Секвенирован геном собаки, картировано более 3 тысяч микросателлитных маркеров, более 2 млн SNP (одиначных нуклеотидных замен). Охарактеризована их плотность и показано, что частота их возникновения у собак разных пород ниже, чем у волков. Показано, что актив-

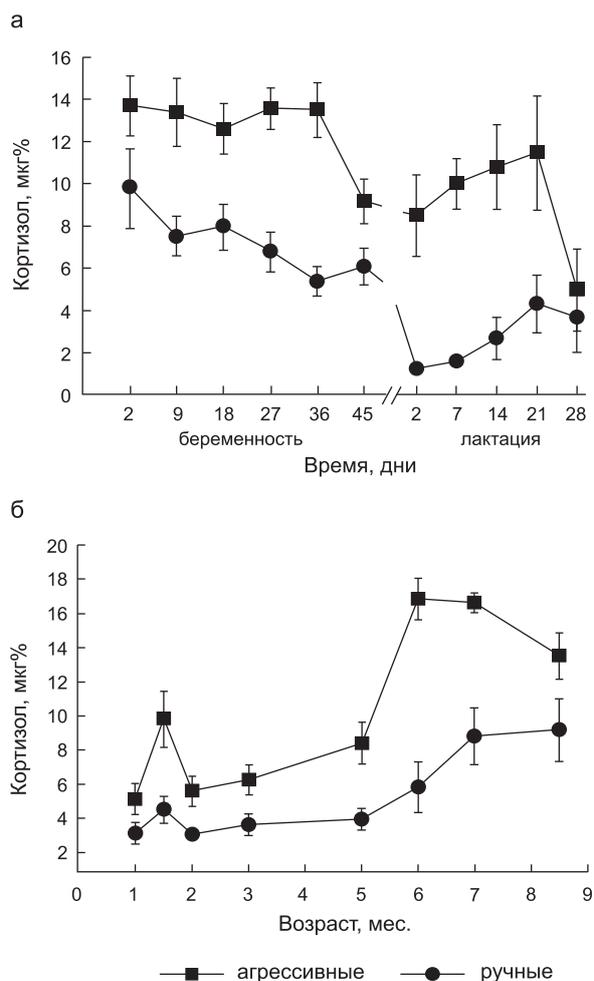


Рис. 18. Уровень кортизола в крови.

а – в период беременности и лактации; б – возрастная динамика уровня кортизола в крови.

ность транспозоновых перемещений у собак в сравнении с мышами и человеком самая низкая. Однако все эти данные мало проясняют главную задачу генетики, состоящую в конечном итоге в том, чтобы найти варианты ДНК, которые делают наиболее значительный вклад в изменчивость тех или иных признаков. Поэтому актуальными остаются вопросы о том, какие же гены лежат в основе ускоренной фенотипической эволюции собаки, какие изменения в этих генах наиболее существенны.

Для генетического изучения морфологических особенностей собак были использованы некоторые гены-кандидаты. Например, гомеозисный ген *MSX2* экспрессируется у человека в ходе формирования мозгового и лицевого черепа. Мутации этого гена вызывают различные

отклонения в его строении. Но секвенирование этого гена у собак 10 различных пород, отличающихся по форме черепа, выявило высокую консервативность этого гена (Haworth *et al.*, 2001a). В то же время было показано, что одна из найденных замен другого гена (*TOOF1*), также вовлекаемого у человека в развитие черепа, достоверно связана с короткой и широкой формой головы у собак (Haworth *et al.*, 2001b). Однако идентичность собаки и волка на уровне белкового сиквенса (Wade *et al.*, 2006) указывает на то, что мутации структурных генов не вносят большой вклад в эволюционные преобразования домашних собак.

Морфологические изменения, возникающие у лисиц в ходе их domestikации, также трудно интерпретировать с позиций мутационных изменений отдельных генов, контролирующих отдельные признаки. Эта трудность возникает при оценке как результатов классического гибридологического анализа морфологических изменений domestikации, так и характера их возникновения. В некоторых семьях признаки domestikации возникали целым комплексом у одних и тех же потомков стандартных родителей. Так, например, из 410 семей, рожденных в 25-м поколении ручной популяции, оба родителя 130 семей были стандартными по фенотипу. Но из этих 130 семей в 46 семьях родились щенки с двумя или более морфологическими изменениями. Сходная картина наблюдалась и в других поколениях отбора.

Результаты генетического анализа также указывают на то, что под разными морфологическими изменениями может быть одна и та же генетическая основа: в анализирующих скрещиваниях родителей, несущих тот или иной признак, вместо потомков ожидаемого фенотипа рождаются потомки с совсем другими признаками.

Вероятнее всего, формообразовательные процессы в domestikируемой популяции лисиц, действительно, отражают изменения в процессе отбора каких-то регуляторных генов, выполняющих множественные функции в процессе развития, таких, например, как ген глюкокортикоидного рецептора, о котором говорилось выше, или гены транскрипционных факторов, вовлекаемых в регуляцию генетической активности на разных стадиях разных морфогенети-

ческих процессов, а потому играющих большую роль в эволюционных преобразованиях.

Некоторый прогресс в изучении морфологического разнообразия собак был сделан при использовании QTL-анализа. Так, изменчивость размеров и формы животных является количественной вариацией и контролируется в основном комбинацией аллелей локусов количественных признаков, или так называемых QTL (Quantitative Trait Loci). Анализ QTL был применен к изучению генетики скелетной системы собак (Chase *et al.*, 2002). Методом главных компонент (Jackson, 1991) были выявлены комбинации параметров, изменяющихся коррелированно в ходе онтогенеза. Это указывает на наличие общих генов в их контроле. И действительно, QTL-анализ главных компонент продемонстрировал наличие некоторых из QTL (Chase *et al.*, 2002; Lark *et al.*, 2006). Однако несмотря на это, специфические гены, ответственные за существующую вариацию размеров и формы разных пород собак, пока еще не идентифицированы.

Подобный подход к изучению генетики скелетной системы, параметры которой, как было продемонстрировано выше, изменяются у лисиц в процессе отбора, был применен и к ним (Trut *et al.*, 2006). Методом главных компонент также выявлены комплексы коррелированных параметров и охарактеризованы морфологические различия между популяциями, селекционируемыми по поведению в разном направлении (на domestикацию и агрессивность), и их отличия от неселекционируемой – фермерской популяции. Оказалось, что собаки и лисицы имеют сходную структуру изменчивости параметров скелетной системы, т. е. подобные главные компоненты. Анализ расщепляющейся популяции беккроссов, полученной от скрещивания гетерозиготного потомства ручных и агрессивных лисиц вновь на ручного родителя, выявил достоверную корреляцию степени domestикации с одной из главных компонент формы (ГК-2), отражающей реципрокные отношения измерений длины и ширины костей. На основе этого можно предполагать наличие общей генетической основы для поведения и морфологии. В настоящее время осуществляется поиск QTL, корегулирующих оба фенотипа.

Источником новой вариации морфологических признаков может быть также неклас-

сическая генетическая вариация, например, вариация в числе tandemных повторов в генах. Как известно, tandemные повторы обильно представлены в кодирующих последовательностях генов, особенно вовлекаемых в регуляцию развития (Karlin, Burge, 1996). Так, у большой панели собак (92 породы) было секвенировано 37 регионов, содержащих повторы из 17 генов, которые вовлекаются в развитие. Вариация в числе повторов в кодирующих регионах важных в развитии транскрипционных факторов Runx-2 и Alx-4 была связана с достоверными различиями в морфологии черепа и конечностей. Поскольку вариация в числе повторов может в 100 тысяч раз превышать скорость точковых мутаций и у собак она выше, чем у человека, авторы выдвигают гипотезу, что вариация в протяженности tandemных повторов является главным источником быстрой морфологической эволюции и что функция повторов, связанных с генами развития, состоит в ускорении эволюции (Fondon, Garner, 2004; Irion *et al.*, 2005). Однако, безусловно, для подтверждения этой гипотезы нужны более детальные исследования функциональной роли повторов (Penisi, 2004). Но, тем не менее, ряд косвенных фактов указывает на важную регуляторную функцию некодирующих повторяющихся последовательностей и на их вовлечение в эволюцию на организменном уровне. Так, известно, что у собак так же, как у человека и мыши, кодирующие последовательности составляют 1,5 % генома. Но в то же время 5 % генома собак являются консервативными, т. е. находятся под давлением отбора (Lindblad-Toh *et al.*, 2005). Это значит, что и некодирующие последовательности также могут иметь функциональное и эволюционное значение. Интересно, что половина этих некодирующих последовательностей кластеризуется в регионах, содержащих один или более генов с ключевой ролью в развитии или нейробиологии таких, как, например, транскрипционные факторы или экзоны направляющего рецептора. Иными словами, половина таких последовательностей предназначена для регуляции очень небольшого числа ключевых генов. Изменения в их регуляции влекут за собой изменения экспрессии сразу многих генов, находящихся под их контролем, что и выявляет сравнительный анализ генетической экспрессии собак и волков.

Если собака и волк идентичны на уровне белкового сиквенса, то между ними выявлены существенные различия в профиле экспрессии, прежде всего мозгоспецифических генов. Был сделан обзор характера экспрессии 7762 генов в различных регионах мозга домашних собак и двух видов их ближайших диких родственников – серых волков и койотов (Saetre *et al.*, 2004). Особенно существенные изменения экспрессии были выявлены в гипоталамусе, эволюционно консервативной и важной структуре мозга. Гипоталамус является модулятором поведенческих и нейроэндокринных ответов на средовые факторы. При сравнении экспрессии между собакой и дикими канидами (волками и койотами), разошедшимися миллионы лет назад, было показано, что профиль экспрессии гипоталамических генов у диких канид очень консервативен. Это сильно контрастирует с изменчивой экспрессией этих генов у собак. Особенно изменчива экспрессия двух нейропептидов со множественными функциями (CALCB) и нейропептида NPY. Нейропептид NPY моделирует работу нейротрансмиттеров, вовлекаемых в регуляцию тревожности и депрессии, и имеет также другие функции.

Авторы (Saetre *et al.*, 2004), продемонстрировавшие эти изменения в экспрессии некоторых мозгоспецифических генов у собак, считают, что они вызваны отбором по поведению в ходе доместикации. Возможно, при доместикации меняется также и временной контроль генетической экспрессии. На это указывает тесная онтогенетическая связь как изменений поведения, так и морфологии, о чем говорилось выше.

Принципиально важно то, что мозгоспецифические гены показывают признаки ускоренной эволюции в родословной собак. Ускоренную эволюцию мозгоспецифических генов считают эволюционной инновацией, характерной для родословной человека (Dogus *et al.*, 2004). Однако из 24 генов, вовлекаемых в развитие мозга и физиологию, с признаками ускоренной эволюции у человека, 18 проявляют тот же тренд у собак (Saetre *et al.*, 2004). Вероятнее всего, эта ускоренная эволюция некоторых нейроспецифических генов является отражением экстремального селекционного давления на эти гены. А это в свою очередь может служить иллюстрацией уже на уровне генов, а не фенотипов, творческой роли

отбора как фактора, создающего изменчивость в направлении своего действия. Об этой функции отбора еще более 20 лет назад говорил Д.К. Беляев и подчеркивал необходимость более широких исследований творческой роли отбора.

Автор выражает благодарность Е.П. Омельченко и А.В. Харламовой за большую помощь в подготовке рукописи. Работа поддержана грантами НИИ (Национального Института здоровья США) № 1 R21 MH 069688-01, № 1 R03 TW 007056-01 A1; грантом Программы Президиума РАН «Динамика генофондов растений, животных и человека» № 24.03.

Литература

- Беляев Д.К. Дестабилизирующий отбор как фактор доместикации // Генетика и благосостояние человечества. М.: Наука, 1981. С. 53–66.
- Беляев Д.К., Трут Л.Н. Конвергентный характер формообразования и концепция дестабилизирующего отбора // Вавиловское наследие в современной биологии. М.: Наука, 1989. С. 155–169.
- Васильев Г.В., Трут Л.Н., Осадчук Л.В. Влияние доместикации на скорость и направление морфогенетических преобразований: возможная роль гетерохронии // Реализация морфологического разнообразия в природных популяциях млекопитающих / Отв. ред. Ю.С. Равкин. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2003. С. 74–94.
- Дарвин Ч. Изменение животных и растений в домашнем состоянии. М.; Л.: ОГИЗ–Сельхозгиз, 1941. 619 с.
- Оськина И.Н., Плюснина И.З. Гипофизарно-надпочечниковая система при отборе животных на доместикационное поведение // Современные концепции эволюционной генетики. Новосибирск, 2000. С. 327–333.
- Прасолова Л.А., Трут Л.Н. Эффект гена «Star» на скорость миграции меланобластов у эмбрионов серебристо-черных лисиц (*Vulpes vulpes*) // Докл. РАН. 1993. Т. 329. С. 787–789.
- Трут Л.Н., Держинский Ф.Я., Никольский В.С. Внутрочерепная аллометрия и краниологические изменения при доместикации серебристо-черных лисиц // Генетика. 1991. Т. 27. № 9. С. 1605–1612.
- Трут Л.Н., Оськина И.Н., Прасолова Л.А., Плюснина И.З. Активность гипофизарно-надпочечниковой системы и развитие меланобластов у эмбрионов серых крыс (*Rattus norvegicus*) // Докл. РАН. 1998. Т. 360. С. 428–432.
- Bares B.A., Lazar M.A., Raff M.C. A novel role for

- thyroid hormone, glucocorticoids and retinoic acid in timing oligodendrocyte development // *Development*. 1994. V. 120. P. 1097–1108.
- Carroll S.B. Evolution at two levels: on genes and form // *PLoS Biol*. 2005. V. 3(7). P. 245.
- Chase K., Carrier D.R., Adler F.R. *et al.* Genetic basis for systems of skeletal quantitative traits: principal component analysis of the canid skeleton // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2002. V. 99. P. 9930–9935.
- Coppinger R.P., Glendinning J., Torop E. *et al.* Degree of behavioral neoteny differentiates canid polymorphs // *Ethology*. 1987. V. 75. P. 89–108.
- Clutton-Brock J. Origins of the dog: domestication and early history // *Domestic dog: its evolution, behavior and interactions with people* / Ed. J. Serpell. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1997. P. 2–19.
- Clutton-Brock J. A natural history of domesticated mammals. 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1999.
- Diamond J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication // *Nature*. 2002. 418. P. 700–707.
- Dorus S., Vallender E.J., Evans P.D. *et al.* Accelerated evolution of nervous system genes in the origin of *Homo sapiens* // *Cell*. 2004. V. 119. P. 1027–1040.
- Fondon J.W.III, Garner H.R. Molecular origins of rapid and continuous morphological evolution // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2004. V. 101. P. 18058–18063.
- Gulevich R.G., Oskina I.N., Shikhevich S.G. *et al.* Effect of selection for behavior on pituitary-adrenal axis and proopiomelanocortin gene expression in silver foxes (*Vulpes vulpes*) // *Physiol. Behav*. 2004. 82. P. 513–518.
- Hare B., Brown M., Williamson C., Tomasello M. The domestication of social cognition in dogs // *Science*. 2002. V. 298. P. 1634–1636.
- Hare B., Plyusnina I., Ignacio N. *et al.* Social cognitive evolution in captive foxes is a correlated by-product of experimental domestication // *Curr. Biol*. 2005. V. 15. P. 226–230.
- Hartl D.L., Clark A.G. Principles of population genetics. 3rd ed. Sinauer, Sunderland, Massachusetts, 1997.
- Haworth K., Breen M., Binns M. *et al.* The canine homeobox gene MSX2: sequence, chromosome assignment and genetic analysis in dogs of different breeds // *Anim. Genet*. 2001a. 32. P. 32–36.
- Haworth K., Islam I., Breen M. *et al.* Canine TCOF1; cloning, chromosome assignment and genetic analysis in dogs with different head types // *Mamm. Genome*. 2001b. 12. P. 622–629.
- Irion D.N., Schaffer A.L., Grant S. *et al.* Genetic variation analysis of the Bali street dog using microsatellites // *BMC Genet*. 2005. V. 6. P. 6.
- Jackson J.E. A user's Guide to Principal Components. N.Y.: Wiley, 1991. P. 10.
- Karlin S., Burge C. Trinucleotide repeats and long homopeptides in genes and proteins associated with nervous system disease and development // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1996. V. 93. P. 1560–1565.
- Lark K.G., Chase K., Carrier D.R., Adler F.R. Genetic analysis of the canid skeleton: morphological loci in the portuguese water dog population // *The Dog and its Genome* / Eds E.A. Ostrander, U. Giger, K. Lindblad-Toh. N.Y.: Cold Spring Harbor, 2006. P. 67–80.
- Leonard J.A., Vila C., Wayne R.K. From wild wolf to domestic dog // *The Dog and its Genome* / Eds E.A. Ostrander, U. Giger, K. Lindblad-Toh. N.Y.: Cold Spring Harbor, 2006. P. 95–117.
- 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(8). P. 803–821.
- McCormick J., Lyons V., Jacobson M. *et al.* 5-Heterogeneity of glucocorticoid receptor mRNA is tissue-specific; differential regulation of variant promoters by early life events // *Mol. Endocrinol*. 2000. V. 14. P. 506–517.
- Parker H.G., Kim L.V., Sutter N.B. *et al.* Genetic structure of the purebred domestic dog // *Science*. 2004. V. 304. P. 1160–1166.
- Penisi E. A ruff theory of evolution: gene stutters drive dog shape // *Science*. 2004. V. 306. P. 2172.
- Plyusnina I.Z., Oskina I.N., Trut L.N. An analysis of fear and aggression during early development of behavior in silver foxes (*Vulpes vulpes*) // *Appl. Anim. Behav. Sci*. 1991. V. 32. P. 253–268.
- Postel-Vinay O. Le chien, une énigme biologique // *La Recherche*. 2004. № 375. P. 30–37.
- Saetre P., Lindberg J., Leonard J.A. *et al.* From wild wolf to domestic dog: gene expression changes in the brain // *Mol. Brain Res*. 2004. V. 126. P. 198–206.
- Sablin M.V., Khlopachev G.A. The earliest ice age dogs: evidence from Eliseevivhi I // *Curr. Anthropol*. 2002. V. 43. P. 795–799.
- Savolainen P. Mt-DNA studies of the origin of dogs // *Dog and its Genome* / Eds E.A. Ostrander, U. Giger, K. Lindblad-Toh. N.Y.: Cold-Spring Harbor, 2006. P. 119–140.
- Serpelle J., Jagoe J. Early experience and the development of behavior // *The Domestic Dog: its Evolution, Behavior and Interactions With People* / Ed. J. Serpell. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1997. P. 79–102.
- The dog and its genome / Eds E.A. Ostrander, U. Giger, K. Lindblad-Toh. N.Y.: Cold-Spring Harbor, 2006. 328 p.
- Trut L.N. The genetics and phenogenetics of domestic behavior // *Problems in General Genetics. Proc. of the XIV Intern. Congr. of Genetics* / Ed. D.K. Belyaev. V. II. Book two. 1980. P. 123–137.

- Trut L.N. Early canid domestication: farm-fox experiment // Amer. Sci. 1999. V. 87. P. 160–169.
- Trut L.N., Kharlamova A.V., Kukekova A.V. *et al.* Morphology and behavior: are they coupled at the genome level? // The Dog and its Genome / Eds E.A. Ostrander, U. Giger, K. Lindblad-Toh. N.Y.: Cold Spring Harbor, 2006. P. 81–93.
- Trut L.N., Plyusnina I.Z., Oskina I.N., Prasolova L.A. Phenotypic diversity of domestic animals and temporal developmental parameters // Biodiversity and dynamics of ecosystems in North Eurasia. Novosibirsk, 2000. P. 119–123.
- Vila C., Seddon J., Ellegren H. Genes of domestic mammals augmented by backcrossing with wild ancestors // Trends Genet. 2005. V. 21. P. 214–218.
- Wade C.M., Karlsson E.K., Mikkelsen T.S. *et al.* The dog genome: sequence, evolution, and haplotype structure // The Dog and its Genome / Eds E.A. Ostrander, U. Giger, K. Lindblad-Toh. N.Y.: Cold Spring Harbor, 2006. P. 179–207.
- Wayne R.K., Ostrander E. Origin, genetic diversity, and genome structure of the domestic dog // BioEssays. 1999. V. 21. P. 247–257.
- Weaver I., Diorio J., Seckl J.R. *et al.* Early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression characterization of intracellular mediators and potential genomic target sites // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2004. V. 1024. P. 182–212.

DOMESTICATION OF ANIMALS AS THE HISTORICAL PROCESS AND AS THE EXPERIMENT

L.N. Trut

Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: trut@bionet.nsc.ru

Summary

This review is devoted to the problem of evolution of domestic animals. Specific characters of the evolutionary history of domestication are considered. The results of long-term selection experiment reproducing the early steps of this process on silver fox (*Vulpes vulpes*) are reported. The changes of behaviour and of some physiological and morphological traits arising in foxes of selected population were found to be similar with those in dogs. Possible developmental, genetic and molecular-genetic correlates of these changes are discussed. Selection for behavior and for the expression of neuro-specific regulatory genes involved in this selection was considered as a key event in the evolutionary transformation of domestic animals.