

Научный рецензируемый журнал

ВАВИЛОВСКИЙ ЖУРНАЛ ГЕНЕТИКИ И СЕЛЕКЦИИ

Основан в 1997 г.

Периодичность 8 выпусков в год

Учредители

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Межрегиональная общественная организация Вавиловское общество генетиков и селекционеров

Сибирское отделение Российской академии наук

Главный редактор

В.К. Шумный – академик РАН, д-р биол. наук, профессор (Россия)

Заместители главного редактора

Н.А. Колчанов – академик РАН, д-р биол. наук, профессор (Россия)

Н.Б. Рубцов – д-р биол. наук, профессор (Россия)

Е.К. Хлесткина – д-р биол. наук, профессор (Россия)

Ответственный секретарь

Г.В. Орлова – канд. биол. наук (Россия)

Редакционный совет

В.С. Баранов – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук (Россия)

Л.А. Беспалова – академик РАН, д-р с.-х. наук (Россия)

А. Бёрнер – д-р наук (Германия)

В.М. Говорун – академик РАН, д-р биол. наук (Россия)

И. Гроссе – д-р наук, проф. (Германия)

Г.Л. Дианов – д-р биол. наук, проф. (Великобритания)

Ю.Е. Дуброва – д-р биол. наук, проф. (Великобритания)

И.К. Захаров – д-р биол. наук, проф. (Россия)

И.А. Захаров-Гезехус – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук (Россия)

С.Г. Инге-Вечтомов – академик РАН, д-р биол. наук (Россия)

И.Е. Керкис – д-р наук (Бразилия)

А.В. Кильчевский – чл.-кор. НАНБ, д-р биол. наук (Беларусь)

С.В. Костров – чл.-кор. РАН, д-р хим. наук (Россия)

Ж. Ле Гуи – д-р наук (Франция)

Б. Люгтенберг – д-р наук, проф. (Нидерланды)

В.И. Молодин – академик РАН, д-р ист. наук (Россия)

В.П. Пузырев – академик РАН, д-р мед. наук (Россия)

А.Ю. Ржецкий – канд. биол. наук, проф. (США)

И.Б. Рогозин – канд. биол. наук (США)

А.О. Рувинский – д-р биол. наук, проф. (Австралия)

К.Г. Скрябин – академик РАН, д-р биол. наук (Россия)

К.В. Славин – д-р наук, проф. (США)

И.А. Тихонович – академик РАН, д-р биол. наук (Россия)

Л.В. Хотылева – академик НАНБ, д-р биол. наук (Беларусь)

Э.К. Хуснутдинова – д-р биол. наук, проф. (Россия)

М.Ф. Чернов – д-р мед. наук (Япония)

С.В. Шестаков – академик РАН, д-р биол. наук (Россия)

Н.К. Янковский – академик РАН, д-р биол. наук (Россия)

Редакционная коллегия

Т.Г. Амстиславская – д-р биол. наук, доцент (Россия)

Е.Е. Андронов – канд. биол. наук (Россия)

Ю.С. Аульченко – д-р биол. наук (Россия)

Д.А. Афонников – канд. биол. наук, доцент (Россия)

Л.И. Афтанас – академик РАН, д-р мед. наук (Россия)

Е.В. Березиков – канд. биол. наук, проф. (Россия, Нидерланды)

С.А. Боринская – д-р биол. наук (Россия)

П.М. Бородин – д-р биол. наук, проф. (Россия)

М.И. Воевода – академик РАН, д-р мед. наук (Россия)

Т.А. Гавриленко – д-р биол. наук, доцент (Россия)

В.Н. Даниленко – д-р биол. наук, проф. (Россия)

С.А. Демаков – д-р биол. наук (Россия)

Е.А. Долгих – канд. биол. наук (Россия)

Н.Н. Дыгало – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук (Россия)

С.Л. Киселев – д-р биол. наук, проф. (Россия)

В.А. Козлов – академик РАН, д-р мед. наук (Россия)

Ю.М. Константинов – д-р биол. наук, проф. (Россия)

А.В. Кочетов – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук (Россия)

О. Кребс – д-р биол. наук, проф. (Германия)

И.Н. Лаврик – канд. хим. наук (Германия)

Л.А. Лутова – д-р биол. наук, проф. (Россия)

В.Ю. Макеев – чл.-кор. РАН, д-р физ.-мат. наук (Россия)

М.П. Мошкин – д-р биол. наук, проф. (Россия)

Н.А. Проворов – д-р биол. наук (Россия)

Д.В. Пышный – чл.-кор. РАН, д-р хим. наук (Россия)

А.В. Ратушный – канд. биол. наук (США)

Е.А. Салина – д-р биол. наук, проф. (Россия)

М.Г. Самсонова – д-р биол. наук (Россия)

В.А. Степанов – чл.-кор. РАН, д-р биол. наук (Россия)

Scientific Peer Reviewed Journal

VAVILOV JOURNAL OF GENETICS AND BREEDING

Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii

Founded in 1997

Published 8 times annually

Founders

Federal State Budget Scientific Institution "The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences"

The Vavilov Society of Geneticists and Breeders

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Editor-in-Chief

V.K. Shumny, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biology), Russia

Deputy Editor-in-Chief

N.A. Kolchanov, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Biology), Russia

N.B. Rubtsov, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

E.K. Khlestkina, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

Executive Secretary

G.V. Orlova, Cand. Sci. (Biology), Russia

Editorial council

V.S. Baranov, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Medicine), Russia

L.A. Bespalova, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Agricul.), Russia

A. Börner, Dr. Sci., Germany

M.F. Chernov, Dr. Sci. (Medicine), Japan

G.L. Dianov, Professor, Dr. Sci. (Biology), Great Britain

Yu.E. Dubrova, Professor, Dr. Sci. (Biology), Great Britain

V.M. Govorun, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia

J. Le Gouis, Dr. Sci., France

I. Grosse, Professor, Dr. Sci., Germany

S.G. Inge-Vechtomov, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia

I.E. Kerkis, Dr. Sci., Brazil

L.V. Khotyleva, Full Member of the NAS of Belarus, Dr. Sci. (Biology), Belarus

E.K. Khusnutdinova, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

A.V. Kilchevsky, Corr. Member of the NAS of Belarus, Dr. Sci. (Biology), Belarus

S.V. Kostrov, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Chemistry), Russia

B. Lugtenberg, Professor, Dr. Sci., Netherlands

V.I. Molodin, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (History), Russia

V.P. Puzyrev, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Medicine), Russia

I.B. Rogozin, Cand. Sci. (Biology), United States

A.O. Ruvinsky, Professor, Dr. Sci. (Biology), Australia

A.Yu. Rzhetsky, Professor, Cand. Sci. (Biology), United States

S.V. Shestakov, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia

K.G. Skryabin, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia

K.V. Slavin, Professor, Dr. Sci., United States

I.A. Tikhonovich, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia

N.K. Yankovsky, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia

I.K. Zakharov, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

I.A. Zakharov-Gezekhus, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia

Editorial board

D.A. Afonnikov, Associate Professor, Cand. Sci. (Biology), Russia

L.I. Aftanas, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Medicine), Russia

T.G. Amstislavskaya, Associate Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

E.E. Andronov, Cand. Sci. (Biology), Russia

Yu.S. Aulchenko, Dr. Sci. (Biology), Russia

E.V. Berezikov, Professor, Cand. Sci. (Biology), Russia, Netherlands

S.A. Borinskaya, Dr. Sci. (Biology), Russia

P.M. Borodin, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

V.N. Danilenko, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

S.A. Demakov, Dr. Sci. (Biology), Russia

E.A. Dolgikh, Cand. Sci. (Biology), Russia

N.N. Dygalo, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia

T.A. Gavrilenko, Associate Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

S.L. Kiselev, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

A.V. Kochetov, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia

Yu.M. Konstantinov, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

V.A. Kozlov, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Medicine), Russia

O. Krebs, Professor, Dr. Sci. (Biology), Germany

I.N. Lavrik, Cand. Sci. (Chemistry), Germany

L.A. Lutova, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

V.Yu. Makeev, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Physics and Mathem.), Russia

M.P. Moshkin, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

N.A. Provorov, Dr. Sci. (Biology), Russia

D.V. Pyshnyi, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Chemistry), Russia

A.V. Ratushny, Cand. Sci. (Biology), United States

E.A. Salina, Professor, Dr. Sci. (Biology), Russia

M.G. Samsonova, Dr. Sci. (Biology), Russia

V.A. Stepanov, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Biology), Russia

M.I. Voevoda, Full Member of the RAS, Dr. Sci. (Medicine), Russia

385

ОТ РЕДАКТОРА

Дела и мысли Д.К. Беляева
в современном мире
П.М. Бородин

История генетики

387

ЭССЕ

К 100-летию выдающегося генетика-
эволюциониста академика
Дмитрия Константиновича Беляева
В.К. Шумный

Генетика поведения

392

ОБЗОР

Об отборе лисиц на агрессивность
и его коррелированных последствиях
*Л.Н. Трут, А.В. Харламова, А.В. Владимирова,
Ю.Э. Гербек*

402

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Влияние экспериментальной
доместикации серебристо-черных
лисиц (*Vulpes vulpes*) на вокальное
поведение
*С.С. Гоголева, И.А. Володин, Е.В. Володина,
А.В. Харламова, Л.Н. Трут*

414

ОБЗОР

Доместикация и мозг:
сорок лет спустя
Н.К. Попова

421

ОБЗОР

Когнитивные способности животных
(рассудочная деятельность) в свете
генетических представлений
И.И. Полетаева, О.В. Перепелкина, З.А. Зорина

427

ОБЗОР

Генетическая линия крыс
Крушинского–Молодкиной как
уникальная экспериментальная
модель судорожных состояний
*И.И. Полетаева, З.А. Костына, Н.М. Сурина,
И.Б. Федотова, З.А. Зорина*

Эволюционная генетика

435

ОБЗОР

«Синдром одомашнивания»
в свете геномных данных
А.С. Уилкинс

443

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Кошки и собаки, в отличие
от их диких сородичей,
соблюдают правило Ренша
К.Х. Бидау, П.А. Мартинес

452

ОБЗОР

Морфометрия и эволюция:
проблема пересечения крутых
фенотипических ландшафтов
прямыми путями
П.Д. Полли

Генетика животных

462

ОБЗОР

Гены и свет: много лет спустя
А.О. Рувинский

477

ОБЗОР

Проблема сохранения генофондов
доместичированных животных
Ю.А. Столповский, И.А. Захаров-Гезехус

Генетика человека

487

ОБЗОР

Эволюция альтруизма
Л.А. Дугаткин

492

ОБЗОР

О природе человека
(вслед за Д.К. Беляевым)
А.Л. Маркель

- 385 **FROM THE EDITOR**
Belyaev's deeds and thoughts
in today's context
P.M. Borodin

History of genetics

- 387 **ESSAY**
To the centenary of the birth
of outstanding evolutionist
Dmitri Konstantinovich Belyaev
V.K. Shumny

Behavioral genetics

- 392 **REVIEW**
On selection of foxes for enhanced
aggressiveness and its correlated
implications
*L.N. Trut, A.V. Kharlamova, A.V. Vladimirova,
Yu.E. Herbeck*

- 402 **ORIGINAL ARTICLE**
Effects of experimental domestication
of silver foxes (*Vulpes vulpes*) on vocal
behaviour
*S.S. Gogoleva, I.A. Volodin, E.V. Volodina,
A.V. Kharlamova, L.N. Trut*

- 414 **REVIEW**
The domestication and the brain:
forty years after
N.K. Popova

- 421 **REVIEW**
Animal cognition (reasoning)
in the light of genetic ideas
I.I. Poletaeva, O.V. Perepelkina, Z.A. Zorina

- 427 **REVIEW**
The Krushinsky–Molodkina genetic rat
strain as a unique experimental model
of seizure states
*I.I. Poletaeva, Z.A. Kostyna, N.M. Surina, I.B. Fedotova,
Z.A. Zorina*

Evolutionary genetics

- 435 **REVIEW**
Revisiting two hypotheses
on the “domestication syndrome”
in light of genomic data
A.S. Wilkins

- 443 **ORIGINAL ARTICLE**
Cats and dogs cross the line: domestic
breeds follow Rensch's rule, their wild
relatives do not
C.J. Bidau, P.A. Martínez

- 452 **REVIEW**
Morphometrics and evolution:
the challenge of crossing rugged
phenotypic landscapes
with straight paths
P.D. Polly

Animal genetics

- 462 **REVIEW**
Genes and light: many years later
A.O. Ruvinsky

- 477 **REVIEW**
The problem of conservation of gene
pools of domesticated animals
Yu.A. Stolpovskiy, I.A. Zakharov-Gezekhus

Human genetics

- 487 **REVIEW**
The evolution of altruism
L.A. Dugatkin

- 492 **REVIEW**
On the human nature
(following in the steps of Belyaev)
A.L. Markel



Дела и мысли Д.К. Беляева в современном мире

В 2017 году мы отмечаем 100 лет со дня рождения Дмитрия Константиновича Беляева, выдающегося биолога и организатора науки, который внес важнейший вклад во многие разделы современной науки, прежде всего в эволюционную биологию и генетику поведения. Он сыграл решающую роль в возрождении и развитии генетики в нашем отечестве, в воспитании нескольких поколений генетиков, в создании Института цитологии и генетики в новосибирском Академгородке. Этой стороне деятельности Д.К. Беляева посвящена статья В.К. Шумного, которого связывают с Беляевым многие годы совместной работы, крепкой и верной дружбы. Читатель узнает об основных событиях жизни Д.К. Беляева, о его отношениях с людьми, трудной работе на посту директора крупнейшего генетического института.

Остальные страницы номера связаны с научными интересами Д.К. Беляева. Серия статей посвящена результатам уникального эволюционного эксперимента по доместикации лисиц, начатого Д.К. Беляевым и Л.Н. Трут более 60 лет назад и продолжающегося под руководством Л.Н. Трут до сегодняшнего дня. Открывает раздел статья Л.Н. Трут и ее коллег, в которой впервые подробно описаны и обсуждены результаты параллельного эксперимента по селекции лисиц в обратном направлении – на усиление агрессивного поведения животных в отношении че-

ловека. Сравнение результатов параллельных экспериментов, их сходства и отличий дает богатый материал для понимания эффектов движущего и дестабилизирующего отбора, а вернее, движущей и дестабилизирующей функций отбора. Обращают на себя внимание важные различия в динамике ответа на отбор. Отбор на ручной тип поведения экспериментальных лисиц продолжает приносить свои плоды и поныне, выводя поведение животных далеко за пределы исходного спектра изменчивости. В противоположном же направлении селекционное плато было достигнуто очень рано, и дальнейший отбор не приводит к заметным изменениям в поведении. При этом обнаруживается поразительный параллелизм в коррелированных ответах на отбор при селекции в разных направлениях в физиологических и морфологических изменениях, наблюдаемых в обеих линиях.

Статья С.С. Гоголевой с сотрудниками описывает поразительные изменения в вокальном поведении ручных лисиц в сравнении с агрессивными и контрольными неселекционируемыми животными. Оказывается, при общении с человеком лисицы используют совсем иной набор сигналов, чем во внутривидовой коммуникации. Тип сигналов, к которым прибегают ручные животные, встречается только у них и только в данном контексте и не наблюдается у агрессивных и контрольных представителей.

Еще в самом начале доместикационного эксперимента, когда в морфологии и физиологии селекционируемых животных стали наблюдаться изменения, Д.К. Беляев развернул широкую программу по исследованию этих изменений, механизмов их возникновения, проявления и наследования. О результатах изучения нейромедиаторных систем, контролирующих поведение животных, рассказано в статье Н.К. Поповой. Эти исследования позволили пролить свет на молекулярно-генетические механизмы перестройки поведения и физиологии животных при одомашнивании.

Д.К. Беляев очень дорожил своей многолетней дружбой с выдающимся исследователем поведения животных Л.В. Крушинским, с которым они часто встречались и обменивались идеями. Беляев с огромным интересом следил за экспериментами в области генетики поведения, проводившимися в лаборатории Крушинского. Представленные в журнале две статьи учеников и последователей Крушинского посвящены результатам селекционных экспериментов, направленных на создание животных моделей для исследования рассудочной деятельности и нервных заболеваний человека.

Уникальный доместикационный эксперимент Д.К. Беляева и Л.Н. Трут привлек внимание отечественных и зарубежных исследователей к самому феномену доместикации, к комплексу изменений, которые вызывает этот процесс, к генетическим и онтогенетическим механизмам изменений. В этом номере мы публикуем статью А. Уилкинса, в которой рассматриваются основные гипотезы о молекулярных и клеточных механизмах доместикационного синдрома – комплекса параллельных изменений, возникающих у самых разных видов позвоночных, вовлекаемых в процесс одомашнивания. Интересный пример параллельных изменений в размерах тела, произошедших

за несколько тысяч лет в ходе domestikации и породообразования у кошек и собак, в сравнении с изменениями, достигнутыми за миллионы лет эволюции и видообразования в семействах кошачьих и собачьих, читатель найдет в статье К. Бидау и П. Мартинеса. В обзоре Д. Полли обсуждается развитие современных методов геометрической морфометрии и приложение этих методов к выявлению путей и средовых, генетических и онтогенетических механизмов морфологических изменений, возникающих в ходе эволюции. Интересную попытку реконструкции начальных этапов эволюции хордовых на основе сравнения морфологии современных животных предпринимает В.М. Субботин в статье, которую мы публикуем в разделе дискуссий электронного приложения «Письма в Вавиловский журнал».

На протяжении всей своей научной деятельности Д.К. Беляев проявлял пристальный интерес к взаимодействиям генотипа и среды в развитии и эволюции животных. Особенно его интересовал фотопериод как фактор, который можно использовать для управления развитием и размножением животных. Изучением влияния фотопериода на проявление и наследование окрасочных вариантов, обнаруженных у лисиц, в самом начале своей научной карьеры занимался под руководством Беляева А.О. Рувинский. В статье, написанной для этого выпуска, он рассматривает полученные им тогда результаты в свете современных представлений о молекулярных механизмах, контролирующих экспрессию генов.

Одна из самых актуальных проблем современной биологии – сохранение редких и исчезающих пород животных

и растений, вовлечение их в селекционный процесс. Еще в начале 1980-х годов Д.К. Беляев развернул широкую программу по сбору и детальному анализу генетических ресурсов домашних животных и растений, вовлечению новых видов в процесс domestikации. Для выполнения этой программы было создано Алтайское экспериментальное хозяйство. Современное состояние этой проблемы, теоретические подходы к отбору сохраняемых пород и новые генетические и биотехнологические методы сохранения генофондов обсуждаются в статье Ю.А. Столповского и И.А. Захарова-Гезехуса.

Две последние статьи юбилейного номера посвящены природе и эволюции человека, проблемам, которые остро интересовали Д.К. Беляева в последние годы его жизни. В обзоре Л. Дугаткина крайне интересно затронута тема эволюции альтруизма. В статье А.Л. Маркеля описаны сложные взаимодействия генетических и социальных факторов на разных этапах гено-культурной коэволюции человека.

В терминах культурной эволюции само развитие дел и мыслей Д.К. Беляева в делах и мыслях его коллег, учеников и последователей, в современной науке в целом можно рассматривать как показатель высокой приспособительной ценности его идей. Они прошли проверку временем и фактами. Они продолжают жить и развиваться, обогащаясь все новыми идеями и подходами. Спасибо ему за дела и мысли, которые он нам оставил.

*П.М. Бородин,
д-р биол. наук, научный редактор выпуска*

К 100-летию выдающегося генетика-эволюциониста академика Дмитрия Константиновича Беляева

В.К. Шумный

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Статья посвящена 100-летию со дня рождения выдающегося биолога-эволюциониста Дмитрия Константиновича Беляева. Именно его работы по механизмам изменчивости в процессе domestikации животных позволили на порядки ускорить этот процесс. В значительной части статьи раскрывается личность Д.К. Беляева, он охарактеризован как ученый, человек и организатор Института цитологии и генетики Сибирского отделения АН СССР. Автор многие годы работал у Д.К. Беляева заместителем директора по научной работе, а после ухода Дмитрия Константиновича из жизни в течение 22 лет возглавлял Институт цитологии и генетики. Биография Д.К. Беляева непростая – сын священника, брат «врага народа». Он прошел всю Великую Отечественную войну, где и сформировался его бойцовский характер. Рассмотрены борьба за восстановление генетики в стране, взаимоотношения с учителями и учениками, другие аспекты его жизни. Через всю статью проходит идея глобального значения статуса «учитель–ученик» как основы преемственности поколений, что в научном сообществе имеет особое значение, особенно при формировании научных школ.

Ключевые слова: Д.К. Беляев; генетика; эволюция; domestikация; поведение; наследственная изменчивость.

To the centenary of the birth of outstanding evolutionist Dmitri Konstantinovich Belyaev

V.K. Shumny

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

This paper is a tribute to outstanding evolutionary biologist Dmitri Konstantinovich Belyaev in connection with the forthcoming centenary of his birth. His work on variation-related mechanisms in animal domestication made this process much faster. Belyaev is at length described as a person, as a scientist and as the organizer of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the USSR Academy of Sciences. The author had for many years worked as Belyaev's Deputy for Science, and, when Dmitri Konstantinovich passed away, had for 22 years headed the Institute of Cytology and Genetics. Belyaev's life was not easy: he was a priest's son and an "enemy of the people"'s brother. He was in the battlefield all through the Great Patriotic War and became a man of steel. His struggle for the restoration of genetics in the country, his commitment to setting up and maintaining relationships between masters and followers and many more other aspects of his life are considered. The global importance of the "master – follower" paradigm as a basis of the continuity of generations is underlined and re-underlined, for this is a very special point in the scientific community, especially when new schools of science emerge.

Key words: Belyaev; genetics; evolution; domestikation; behavior; genetic variation.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Шумный В.К. К 100-летию выдающегося генетика-эволюциониста академика Дмитрия Константиновича Беляева. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):387-391. DOI 10.18699/VJ17.256

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Shumny V.K. To the centenary of the birth of outstanding evolutionist Dmitri Konstantinovich Belyaev. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(4):387-391. DOI 10.18699/VJ17.256

УДК 575.8(092)

Поступила в редакцию 13.04.2017 г.

Принята к публикации 20.05.2017 г.

© АВТОР, 2017

Дмитрий Константинович Беляев – организатор науки, генетик и селекционер, выдающийся биолог-эволюционист, сделавший одно из крупнейших обобщений в биологии XX века. Его работы по механизмам изменчивости в процессе domestikации животных, где основным вектором отбора были поведенческие характеристики, позволили значительно ускорить этот процесс, что чрезвычайно важно как для фундаментальных, так и для прикладных исследований. Интересная параллель: Чарльз Дарвин, прежде чем приступить к написанию «Происхождения видов», детально изучил изменчивость в процессе domestikации растений и животных и посвятил этому вопросу первую главу своего знаменитого труда. Именно на этом материале он убедился в огромных резервах внутривидовой изменчивости, достаточной для эффективной селекции при искусственном отборе. Если нашему предку на domestikацию и введение в культуру растений и животных понадобилось более десяти тысяч лет, то Д.К. Беляев и его ученица, доктор биологических наук Л.Н. Трут, решили эту задачу всего за столетие (Трут, 2007).

Научные заслуги Д.К. Беляева более детально рассмотрены в статьях, представленных в этом номере журнала. Мне же хотелось сосредоточиться на личности Дмитрия Константиновича, так как в течение 15 лет я был его заместителем в Институте цитологии и генетики (ИЦиГ) СО АН СССР, а после его ухода из жизни 22 года занимал пост директора института, т. е. входил в узкий круг общения и принятия решений. Кроме того, на протяжении 20 лет у нас были доверительные и дружеские отношения в статусе учитель–ученик.

Я искренне считаю Дмитрия Константиновича своим главным учителем как в жизни, так и в науке. По мере своих сил и возможностей я всегда старался помогать ему в реализации генетико-селекционных решений, прежде всего у растений, и считаю результат этой деятельности весьма эффективным. Сотрудниками института самостоятельно и в содружестве с селекционерами ВАСХНИЛ создано и районировано более 40 сортов и гибридов растений и несколько породных групп животных (овец, свиней и пушных зверей) – для академического института это хороший показатель. Благодаря этим результатам мы «отбивались» от нападков лысенковцев, твердивших о практической бесполезности генетики.

Направление генетики и селекции животных в институте было под пристальным вниманием Дмитрия Константиновича. Кроме генетико-селекционной части, успешно развивалась и молекулярная генетика, которую курировал заместитель директора по научной работе академик РАН Рудольф Иосифович Салганик, в лихие девяностые эмигрировавший в США. Им были созданы эффективные противовирусные препараты (ДНКазы и РНКазы) и противовоспалительный – иммунизмаза, пользующийся спросом и сегодня. Как заместители директора, мы четко разделили свои полномочия, сохранив доброжелательные и дружеские отношения.

Дмитрий Константинович Беляев определял общую стратегию развития института и формировал генетико-эволюционное направление, что впоследствии позволило сделать одно из крупных обобщений в биологии и вывело

ИЦиГ в лидеры мирового уровня по эволюционной генетике. Работы, проводившиеся под руководством Д.К. Беляева и Л.Н. Трута, остаются актуальными, востребованы международным биологическим сообществом и высоко цотируются.

Биография Дмитрия Константиновича была непростой. Он родился в Костромской губернии в семье сельского священника. Старший брат Николай, выпускник МГУ 1925 г., был одним из наиболее талантливых генетиков школы Н.К. Кольцова–С.С. Четверикова. Дмитрий был младше Николая почти на 18 лет. Когда подошло время получать образование, Николай забрал его в свою семью и определил на учебу в знаменитую Хвостовскую гимназию (Москва).

После отъезда Николая Константиновича в 1929 г. на новое место работы в Ташкент, а затем в Тбилиси Дмитрий перебрался к своей сестре Ольге и продолжил учебу в фабрично-заводской школе. Чтобы помочь семье сестры, он рано пошел работать на завод. Как сыну священнослужителя, путь в МГУ ему был закрыт, и в 1934 г. Дмитрий поступил в Ивановский сельскохозяйственный институт на зоотехнический факультет, который окончил с отличием в 1938 г. Ныне Ивановская сельскохозяйственная академия носит имя академика Д.К. Беляева.

В августе 1937 г. Николай Константинович был арестован, 10 ноября 1937 г. осужден постановлением «тройки» НКВД и расстрелян. Родным на протяжении долгих лет на запросы и письма отвечали, что Н.К. Беляев осужден на 18 лет без права переписки. Так Дмитрий Константинович приобрел статус «брата врага народа».

По приглашению своего учителя, профессора Б.Н. Васина Дмитрий Константинович начал работать в отделе зоотехнии Центральной научно-исследовательской лаборатории пушного звероводства Народного комиссариата внешней торговли СССР (Москва) и прошел путь от лаборанта до заведующего лабораторией (с перерывом в годы Великой Отечественной войны).

В феврале 1958 г. Д.К. Беляев принял приглашение директора-организатора Н.П. Дубинина перейти на работу в Институт цитологии и генетики СО АН СССР, где организовал и возглавил лабораторию частной генетики животных (в 1963 г. переименована в лабораторию эволюционной генетики животных). В мае 1958 г. ДК (так в институте называли Д.К. Беляева) приехал на новое место работы в Новосибирск. В октябре 1958 г. его назначили заместителем директора института.

По странному стечению обстоятельств, на свое первое и единственное место работы в ранге старшего лаборанта ИЦиГ СО АН СССР я приехал тоже в мае 1958 г. Впервые увидел ДК возле жилого дома по ул. Державина, где было наше общежитие, а в соседнем подъезде – квартира Н.П. Дубинина; если не ошибаюсь, это была осень 1958 г. Они стояли группой – Н.П. Дубинин, Д.К. Беляев, Н.Н. Соколов, Б.Н. Сидоров и В.В. Хвостова – «вейсманисты-морганисты», выдающиеся генетики, единомышленники, друзья и коллеги – и активно обсуждали планы развития института.

Личное знакомство с ДК состоялось значительно позже, так как я вместе с сотрудниками лаборатории гетерозиса примерно полгода проводил в экспедициях в Казахстане. Мы возвращались в городок поздней осенью, и такой ре-

жим работы длился почти десять лет, до моего назначения заместителем директора по науке в 1970 г., когда наше общение стало почти ежедневным. Считаю, что имею основание охарактеризовать ДК как человека.

Определенно, он был сильной личностью, хотя некоторые считали его жестким руководителем. Сила его личности ковалась на фронте и в лабораториях института, проявлялась в процессе формирования и сохранения генетического института в экстремальных условиях преодоления разрушительных последствий периода лысенкоизма в биологии в нашей стране. Сотрудники ему поверили и признали своим лидером, которому можно подчиняться и помогать. Хочу отметить одно из замечательных свойств ДК: как руководителю, ему приходилось принимать решения самому и брать на себя всю полноту ответственности, но он умел слушать других, независимо от возраста и административного статуса, – от аспиранта и научного сотрудника до заведующего лабораторией или директора института. При обсуждении какого-либо дела или вопроса ему было интересно мнение каждого из них.

Осенью 1959 г., после авантюристического решения главного лысенковца – Н.С. Хрущёва, который в течение суток велел снять с поста директора ИЦиГ СО АН СССР академика Николая Петровича Дубинина, перед председателем Сибирского отделения Михаилом Алексеевичем Лаврентьевым встал вопрос: кого назначить директором, чтобы процесс восстановления генетики в СССР, который они запустили совместно с И.В. Курчатовым, успешно продолжился? М.А. Лаврентьев не смог отстоять Н.П. Дубинина на посту директора ИЦиГ – в случае неповиновения Хрущёв пригрозил поменять все руководство Сибирского отделения, но отстоял свое право назначить исполняющего обязанности директора. Это тоже было непростым делом, так как у лысенковцев были планы внедрить своего директора и тем самым предотвратить восстановление генетики в стране.

В таких условиях М.А. Лаврентьев и сделал свой трудный, но удивительно точный выбор – назначил временно исполняющим обязанности дирек-



Д.К. Беляев (в центре) со своими заместителями В.К. Шумным и Р. И. Салгаником (справа).

тора института заместителя Н.П. Дубинина по науке Д.К. Беляева. В этой должности он оставался до февраля 1965 г. (!), когда на Общем собрании Академии наук был избран директором института. Назначение Беляева означало, что курс ИЦиГ СО АН СССР на развитие генетики будет сохранен. М.А. Лаврентьев поверил в волевые качества человека с трудной судьбой, прошедшего войну, в его бойцовский характер и умение отстаивать свою точку зрения, в данном случае – восстановление в правах классической генетики как науки. Позже между Лаврентьевым и Беляевым установились доверительные отношения.

В самые трудные для института время – с 1959 по 1964 г. – Д.К. Беляев проявил все необходимые качества лидера: чувство ответственности за судьбу генетики, внутреннюю убежденность в правоте дела при всех сложностях внешних обстоятельств. Но до 1964 г. (снятие Н.С. Хрущёва с поста руководителя государства) ситуация для генетики оставалась сложной и тревожной – балом все еще продолжали править лысенковцы.

Академгородок строился... Институт цитологии и генетики входил в титульный список из десяти институтов СО АН. Уже был готов котлован и красовалась табличка с надписью «Институт цитологии и генетики», как вдруг она была изъята и заменена на другую – «Институт катализа». В 1961 г. Д.К. Беляеву удалось восстановить строительство института – уже на новом месте, где он находится и по сей день.

Другой пример: Ленинградский университет на своем совете присудил Д.К. Беляеву степень доктора биологических наук, но в ВАКе возникли проблемы с утверждением – ключевые позиции на биологической секции занимали лысенковцы. Позже, когда они утратили тотальную власть в структурах управления наукой и образованием – научных институтах и высших учебных заведениях, Д.К. Беляев стал получать официальное признание – научные степени и звания. Важная деталь: в члены-корреспонденты АН СССР Д.К. Беляев был избран в 1964 г., будучи кандидатом биологических наук, что бывает крайне редко (известно всего несколько случаев) и свидетельствует о высокой оценке членами Академии его научных исследований в области классической генетики. В 1972 г. Д.К. Беляев был избран академиком АН СССР, и только в 1973 г. ему присуждена ученая степень доктора биологических наук. Доцент кафедры генетики Московского пушно-мехового института Министерства внешней торговли СССР (1946–1948), организатор и заведующий кафедрами общей биологии (1962–1967) и цитологии и генетики (1967–1985) факультета естественных наук Новосибирского государственного университета, Д.К. Беляев только в 1976 г. получил ученое звание профессора.

Важным в судьбе Д.К. Беляева и института был тот факт, что в него поверил и взял его под свою защиту М.А. Лаврентьев. С такой мощной поддержкой ДК начал активно комплектовать институт и формировать его научные направления. Огромную помощь создаваемому многопрофильному Институту цитологии и генетики оказали друзья и единомышленники Д.К. Беляева. Прежде всего следует назвать Бориса Львовича Астаурова, который был другом Николая Константиновича Беляева и стал близким другом и советчиком для ДК. Большую поддержку, особенно на первых порах, оказывали москвичи Александра Алексеевна Прокофьева-Бельговская, Николай Николаевич Соколов, Борис Николаевич Сидоров и минчанин Петр Фомич Рокицкий. По приглашению Н.П. Дубинина, а затем и Д.К. Беляева во вновь организованном институте собралась плеяда генетиков и цитологов, уцелевших в годы гонений на классическую генетику, которым здесь, в Сибири, предстояло воссоздать и развить фундаментальные и прикладные направления генетико-селекционных исследований: Петр Климентьевич Шкварников, Александр Николаевич Лутков, Юлий Яковлевич Керкис, Иван Дмитриевич Романов, Юрий Петрович Мирюта, Николай Александрович Плохинский, Зоя Софроньевна Никоро, Вадим Борисович Енкен, Дмитрий Федорович Петров, Раиса Львовна Берг, Юрий Оскарович Раушенбах, Галина Андреевна Стакан, Раиса Павловна Мартынова, Вера Вениаминовна Хвостова, Евгения Павловна Раджабли (Гогейзель). Институт пополнялся также специалистами нового, послевоенного поколения биологов: Рудольф Иосифович Салганик, Григорий Федорович Привалов, Нинель Борисовна Христолюбова, Ия Ивановна Кикнадзе, Клавдия Кузьминична Сидорова, Александр Никитич Сидоров, Галина Михайловна Роничевская, Николай Николаевич Воронцов, Ольга Ивановна Майстренко, Севиль Ибрагимовна Раджабли, Вилен Николаевич Тихонов, Леонид Иванович Корочкин, Вадим Александрович Ратнер – и выпускниками ведущих университетов страны (МГУ, ЛГУ) и сельскохозяйственных и медицинских институтов. С начала 1960-х годов в составе института, по воле случая, стали появляться физиологи, имеющие базовое медицинское образование, – Михаил Григорьевич Колпаков, Людмила Николаевна Иванова, Юрий Гаврилович Целлариус, Владимир Евгеньевич Науменко, Нина Константиновна Попова. Уже в 1970-х годах появились первые совместные работы физиологов с генетиками, прежде всего по вопросам доместикации у лисиц. Одновременно формировалась собственная база подготовки специалистов (генетиков, цитологов, молекулярных биологов, физиологов) на биологическом отделении факультета естественных наук в Новосибирском государственном университете.

Дмитрий Константинович смог создать в ИЦиГ СО АН СССР атмосферу высокой требовательности и поддерживать чувство сопричастности каждого из нас к делу восстановления и развития генетики в стране. Он тщательно продумывал и анализировал некоторые, казалось бы, незначительные, детали своего поведения. Его патриотизм, понимание своей миссии служения науке и обществу, отношение к человеку, его заботам и нуждам и были теми идеологическими скрепами, которых он придерживался всю свою жизнь. Хотя он не был членом компартии, его,

как директора, приглашали на партийные собрания, где обсуждались важные для института вопросы. Он всегда просил участников проголосовать за его присутствие на партсобрании и только после положительного голосования активно в нем участвовал, помогая правильно выразить решение по делам института, особенно в критические для него периоды. Дмитрий Константинович был ярким представителем настоящей интеллигенции, в нем чувствовалась особая порода, присущая выходцам из духовного сословия, благодаря которым в значительной степени и создавалась русская культура, наука, образование.

У ДК была своя, особая система общения с сотрудниками. В этом смысле он был демократичен и доступен. К нему было легко попасть на прием, чтобы обсудить научные проблемы; по оргвопросам он обычно направлял к своим заместителям. Мы с Р.И. Салгаником решали многие научно-организационные вопросы по своим направлениям, включая финансовые. Хозяйственными делами занимался заместитель по общим вопросам – сначала Петр Акимович Дьячук, затем Виктор Иванович Молин. Ученый секретарь Людмила Кузьминична Антипова вела всю документацию дирекции. Выстроенная ДК система руководства институтом многие годы работала слаженно в силу четкости определения наших полномочий и ответственности за принимаемые решения.

Главной задачей для себя ДК считал выработку стратегии развития института, определение его ниши в мировом генетическом сообществе. Для решения этих глобальных задач он проводил постоянную работу внутри коллектива института и за его пределами и отбирал сотрудников с новыми идеями и интеллектуальными возможностями, не боящихся порушить устоявшиеся догмы. Именно эта «селекция» и позволила ему создать экспериментальную модель доместикации, известную сегодня всему мировому научному сообществу. Таким образом, ниша института для фундаментальных исследований на мировом уровне была найдена, прочно закреплена и связана с именами Д.К. Беляева и его ближайшей ученицы Л.Н. Трут, продолжающей эту работу и сегодня. Я, как однокурсник Л.Н. Трут по МГУ, будучи уже директором ИЦиГ (1985–2007), в меру своих возможностей помогал ей, что было особенно необходимо в 1990-е годы, когда все вокруг рушилось и приватизировалось и надо было просто сохранить эту работу и экспериментальную ферму лисиц и норок. Об этих исследованиях много написано в наших и зарубежных СМИ, снято несколько фильмов, в том числе англичанами, японцами и др. Работы именно такого уровня и вызывают мощный популяризаторский эффект.

Дмитрий Константинович часто посещал сотрудников на рабочих местах, приглашал для беседы в кабинет, а иногда и домой, оценивая таким образом их способность предложить что-то новое, а также перспективы поддержки и развития нового направления. Да и сотрудники в любое время могли прийти на встречу с ним со своими заботами и вопросами – приемная директора всегда была заполнена посетителями.

Д.К. Беляев был очень щепетилен и оценивал сотрудников не только по научным заслугам, но и по личным качествам. Помню случай, когда один из сотрудников пришел к нему за советом о членстве КПСС, да еще намекнул,

что и ему, Дмитрию Константиновичу, не мешало бы стать членом партии, так как это способствует успешному карьерному росту. ДК не стал возражать против его партийного статуса, но навсегда потерял к нему интерес. Хотя, когда на институт обрушился вал партийных комиссий с целью ликвидировать «очаг вейсманизма-морганизма», ДК собрал группу молодых научных сотрудников и попросил нас (я был в их числе) стать членами партии, усилить партийную организацию института и более активно защищать нашу науку генетику. Мы отнеслись к этой просьбе серьезно, вступили в КПСС и встали на защиту института. Первым нас поддержал секретарь парткома СО АН СССР контр-адмирал Г.С. Мигиренко, потом Советский райком партии и отдел науки обкома КПСС. Но главным нашим защитником оставался Михаил Алексеевич Лаврентьев – член ЦК КПСС, к мнению которого прислушивались и в верхних эшелонах власти.

Несколько слов о личной жизни Д.К. Беляева. Большую роль в его судьбе сыграла его супруга – Светлана Владимировна Аргутинская. Они познакомились, когда он вернулся после войны в Институт пушного звероводства, где молодая аспирантка занималась изучением вопросов физиологии питания у животных. Дмитрий Константинович и Светлана Владимировна соединили свои судьбы на несколько десятилетий. У них была очень прочная семья, в которой царил любовь и уважение друг к другу. У ДК три сына: Саша – от его первого брака, Коля и Миша – от брака со Светланой Владимировной. С.В. Аргутинская многие годы проработала старшим научным сотрудником в лаборатории нуклеиновых кислот под руководством Р.И. Салганика. Она искренне переживала, поддерживала и помогала Диме (так она звала ДК) во время его директорства, особенно в трудные для института 1959–1964 гг.

Дмитрий Константинович рано ушел из жизни. Он скончался в 1985 г. в возрасте 67 лет. Для семьи и института это была тяжелая утрата.

Перед Валентином Афанасьевичем Коптюгом встал вопрос, кого назначить директором большого и довольно сложного института. Не знаю подробностей согласования, но выбор сузился до заместителей Д.К. Беляева по науке, которыми были Рудольф Иосифович Салганик и я. Поскольку Д.К. Беляев еще на время своей болезни назначил меня и. о. директора, то В.А. Коптюг решил продлить мои временные полномочия до выборов, которые состоялись через год. Это решение переросло в 22 года моего директорства. Мы с Рудольфом Иосифовичем приняли эту ситуацию спокойно и еще почти 10 лет вместе плодотворно работали, вплоть до его отъезда в США. Хорошие отношения мы сохранили на многие годы.

Когда я принял институт, началась перестройка. И мы опять – наша наука вместе со всем научным сообществом – попали в тяжелую, иногда казавшуюся безысходной ситуацию. Естественно, что в такое время часто возникает вопрос: а как бы решали возникшие проблемы наши учителя? Что касается Дмитрия Константиновича, то я уверен, что, имея огромный опыт преодоления трудностей, пройдя горнило войны и разруху, он использовал

бы все свои силы и административные возможности для сохранения института, научных школ и укрепления научного сообщества. Девизом наших учителей было – «побеждать»!

В сложные перестроечные годы в Сибирском отделении сформировался мощный директорский корпус уже из учеников основателей СО АН. Именно их усилиями были сохранены институты, научные школы и принципы научной нравственности, преданности стране, преемственности поколений в научном сообществе. И я, как директор института, принимая ответственные решения, иногда определяющие судьбы сотрудников, всегда пытался ответить на вопрос, одобрил бы Дмитрий Константинович мое решение. И если после внутреннего анализа получал положительный ответ, то появлялась уверенность в своих действиях и решимость. Духовная связь «учитель–ученик» – глобальная человеческая ценность, нуждающаяся в сохранении и почитании.

Жизненный путь Д.К. Беляева, его огромный вклад в развитие генетики рассмотрены с разных ракурсов в книге «Дмитрий Константинович Беляев: книга воспоминаний», которая была издана в серии «Наука Сибири в лицах» к 85-летию ученого (2002). Среди авторов воспоминаний – его ученики, коллеги, друзья, в том числе зарубежные. Большую биографическую главу «Дима» написала С.В. Аргутинская. Я был одним из авторов и ответственных редакторов этого издания. В последние годы было опубликовано несколько работ об институте, о Дмитрии Константиновиче и его научном наследии, в частности в нашем журнале (Ратнер, 2002; Захаров и др., 2007, 2012; Трут, 2007; Трут и др., 2007; Шумный и др., 2012).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Дмитрий Константинович Беляев. Книга воспоминаний. Ред. В.К. Шумный, П.М. Бородин, А.Л. Маркель, С.В. Аргутинская. Новосибирск: Изд-во СО РАН, филиал «Гео», 2002.
- Захаров И.К., Гербек Ю.Э., Трапезов О.В. Дмитрий Константинович Беляев. Эволюция, сжатая во времени соизмеримо с человеческим веком. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2012;16(2):321-338.
- Захаров И.К., Древич В.Ф., Аргутинская С.В. К 90-летию со дня рождения академика Д.К. Беляева. Информ. вестн. ВОГиС. 2007; 11(2):251-272.
- Ратнер В.А. Генетика, молекулярная кибернетика: личности и проблемы. Новосибирск: Наука, 2002;54-64.
- Трут Л.Н. Доместикация животных в историческом процессе и в эксперименте. Информ. вестн. ВОГиС. 2007;11(2):273-289.
- Трут Л.Н., Маркель А.Л., Бородин П.М., Аргутинская С.В., Захаров И.К., Шумный В.К. К 90-летию со дня рождения Дмитрия Константиновича Беляева (1917–1985). Генетика. 2007;43(7): 869-872.
- Шумный В.К., Захаров И.К., Кикнадзе И.И., Иванова Л.Н., Попова Н.К., Дымшиц Г.М. Генетика прирастает Сибирью. Первые два десятилетия Института цитологии и генетики СО АН СССР – начало и становление. Отв. ред. В.К. Шумный, Н.А. Колчанов, И.К. Захаров. Новосибирск: ИГиГ СО РАН, 2012.

Об отборе лисиц на агрессивность и его коррелированных последствиях

Л.Н. Трут, А.В. Харламова, А.В. Владимирова, Ю.Э. Гербек

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Рассмотрены результаты длительного (35-летнего) отбора лисиц, векторизованного на агрессивное реагирование на человека. Приводятся средние оценки фенотипической экспрессии агрессивности в ряду всех поколений отбора. Динамика этих оценок показывает, что фенотипический ответ на отбор был очевиден только первые 12 поколений. Последующий этап отбора не привел к заметному росту средней оценки агрессивности. Представлены результаты дисперсионного анализа межгрупповой изменчивости (или изменчивости между потомками разных матерей) и внутригрупповой (среди потомков одних и тех же семей). Изменчивость внутри семей стабильно низкая. Вероятнее всего, ее стабилизируют материнские пренатальные и ранние постнатальные влияния. Что же касается динамики межгрупповой вариабельности в процессе отбора, то общий тренд сводится к тому, что ее уровень в селекционируемой популяции не падает, несмотря на длительный систематический отбор. Как свидетельствуют статистические показатели фенотипического сходства потомков с родителями, аддитивные взаимодействия не могут объяснить сохраняющуюся изменчивость. Однако не исключена роль эпистатических взаимодействий. Акцент делается на коррелированных последствиях отбора на усиление агрессивности и на их сопоставлении с последствиями отбора в противоположном направлении – на элиминацию агрессивных реакций на человека, или на приручаемость. На примере некоторых физиологических и отдельных морфологических признаков демонстрируется параллельный характер коррелированных изменений при отборе противоположного направления. Этот феномен обсуждается в аспекте классических представлений о резервах скрытой генетической изменчивости и роли отбора в ее фенотипической экспрессии. К его интерпретации привлекаются также некоторые молекулярно-генетические данные, указывающие на возможную общность генетического контроля отдельных параметров агрессии и приручаемости или на возможность существования общих генетических мишеней для отбора в том и другом направлении.

Ключевые слова: лисица; поведение; агрессивность; приручаемость; отбор; коррелированные изменения.

On selection of foxes for enhanced aggressiveness and its correlated implications

L.N. Trut, A.V. Kharlamova, A.V. Vladimirova, Yu.E. Herbeck

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

The results of a 35-year selection of foxes for aggressive response to humans are reported. Averaged estimates of the phenotypic manifestation of aggressiveness in all selection generations are presented. The dynamics of these estimates shows that the phenotypic response to the selection was obvious only in the first 12 generations. Subsequent selection did not alter the mean aggressiveness score. Analysis of variance was performed for the intergroup variability (among descendants of different mothers) and intragroup variability (among the offspring within a family). The intragroup variability was constantly low. Most likely, the trait is stabilized by maternal prenatal and early neonatal factors. The general tendency in the dynamics of intergroup variability is that it does not decrease over time during selection, no matter how long the population has been under it. It follows from the statistical indices of the phenotypic similarity between parents and offspring that additive interactions are insufficient for the explanation of the persisting variability. The contribution of epistatic interactions is not ruled out, though. Emphasis is laid on the correlated consequences of the selection for aggressiveness and their coordination with the consequences of the selection in the opposite direction, for elimination of aggressive response to humans, or for tameness. The parallelism of correlated changes in the selection in contrasting directions is illustrated by the examples of some physiological and morphological traits. The phenomenon is discussed in the light of classical notions of the resource of cryptic genetic variation and the role of selection in its phenotypic manifestation. Its interpretation also invokes molecular data pointing that some genetic pathways may regulate parameters of both aggression and tameness and that the selection processes in both directions may have some genetic targets in common.

Key words: fox; behavior; aggressiveness; tame, selection; correlated changes.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Трут Л.Н., Харламова А.В., Владимирова А.В., Гербек Ю.Э. Об отборе лисиц на агрессивность и его коррелированных последствиях. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):392-401. DOI 10.18699/VJ17.257

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Trut L.N., Kharlamova A.V., Vladimirova A.V., Herbeck Yu.E. On selection of foxes for enhanced aggressiveness and its correlated implications. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(4):392-401. DOI 10.18699/VJ17.257

Широко известно, что в Институте цитологии и генетики (ИЦиГ) в первые же годы его научной деятельности (1959–1960) по инициативе директора академика Д.К. Беляева была организована работа по экспериментальному воспроизведению процесса одомашнивания животных на пушном объекте клеточного разведения – лисице (*Vulpes vulpes*). Существо работы сводится к многолетнему направленному отбору лисиц на элиминацию агрессивно-трусливых реакций, проявляемых на человека диким животным, и затем – на толерантное и даже дружелюбное отношение к нему. Предпосылки и эффекты этих исследований многократно освещались. В результате отбора были созданы уникальные, известные во всем мире одомашненные лисицы (Беляев, 1962, 1979; Trut, 1999; Трут и др., 2004; Trut et al., 2009).

В 1970 г. были заложены первые скрещивания для отбора в обратном направлении – на усиление агрессивного реагирования на человека. Этим отбором также созданы уникальные лисицы, с максимально высокой агрессивностью. Ход отбора и его коррелированные последствия впервые описываются в настоящей статье.

Изменение поведения в ходе отбора на агрессивность

Родоначалники для отбора на агрессивность в агрессивной субпопуляции (30 самок и 15 самцов) были завезены на экспериментальную звероферму ИЦиГ из зверосовхозов «Пушкинский» – под Москвой, и «Лесной» – на Алтае. Почти все лисицы промышленных популяций в тот период агрессивно реагировали на человека: только около 10 % очень слабо проявляли эту реакцию; около 30 % имели резко выраженную агрессию; 20 % проявляли реакцию страха; у остальных 40 % проявления параметров страха при одном и том же тестировании чередовались с проявлением параметров агрессии (Belyaev, 1979).

При отборе основателей и в ходе всего селекционного эксперимента использовалась визуальная оценка в баллах параметров агрессивных реакций лисиц, тестируемых в их домашней клетке. В условиях экспериментальной зверофермы ИЦиГ СО РАН лисята содержатся с матерью до возраста 1.5–2 месяца, затем 2–3 недели живут совместно всем пометом, но отдельно от матери. После этого их рассаживают в индивидуальные клетки (размер клетки 90 × 90 см), находящиеся в одном и том же шед, т. е. все лисицы из агрессивной субпопуляции имели «соседей» из той же субпопуляции. Ручных лисят также рассаживали в отдельный шед, предназначенный только для ручных животных.

Наблюдения за животными осуществлялись в ходе всего онтогенеза, но окончательная оценка проводилась в возрасте половой зрелости (6–7 месяцев). Главными критериями служили экспрессия отдельных поведенческих признаков, формирующих паттерн агрессии (фырканье, рычание, атака), и критическая дистанция между экспериментатором и лисицей, при которой эти паттерны проявляются. Агрессивное поведение ранжировалось от –0.5 до –4 баллов. Лисицы, получившие самую низкую оценку агрессивности (–0.5 или –1 балл), ведут себя спокойно, когда человек стоит у закрытой клетки, но если человек открывает клетку и протягивает руку в сторону

лисицы, то лисица отходит к задней стенке клетки и слегка рычит (рис. 1).

С уменьшением критической дистанции, при которой лисица проявляет агрессию, а также с усилением экспрессии параметров агрессивности ее балльная оценка возрастает: –1.5 – когда экспериментатор открывает клетку, лисица остается спокойной, но попытка приблизить к ней руку провоцирует агрессивную реакцию – лисица рычит, но не атакует; –2.0 – когда экспериментатор стоит около открытой клетки и двигает защищенную перчаткой руку по направлению к лисице, лисица рычит и пытается укунуть; –2.5 – когда экспериментатор стоит около открытой клетки и двигает защищенную перчаткой руку по направлению к лисице, лисица сразу же начинает рычать и пытается укунуть; –3.0 – экспериментатор стоит около открытой клетки, лисица оскаливает зубы, огрызается, рычит и нападает на экспериментатора и другие объекты в поле ее зрения, с обнаженными зубами и фиксированными, расширенными зрачками; –3.5 – экспериментатор стоит около закрытой клетки, лисица оскаливает зубы, огрызается, рычит и пытается атаковать экспериментатора и другие объекты в поле ее зрения, с обнаженными зубами и фиксированными, расширенными зрачками; –4.0 – лисица оскаливает зубы, огрызается и рычит как только видит человека, приближающегося к клетке (рис. 2). Все отобранные для селекционного эксперимента лисицы характеризовались максимальным баллом агрессивности по отношению к человеку и не проявляли реакцию трусости.

При появлении отрицательного стимула (в данном случае человека) животное выбирает одну из двух стратегий поведения, которые позволяют избежать его действия, – вытеснение его из своей среды (агрессия) или избегание (страх) (van Kampen, 2015). В поведении одних и тех же лисиц в ходе одного и того же тестирования паттерны агрессивного поведения иногда чередуются с проявлением трусости. После злобного рычания и атаки некоторые лисицы при приближении руки экспериментатора в перчатке трусливо отбежали в сторону, иногда даже забивались в угол клетки. Наблюдались и такие вегетативные компоненты проявления трусости, как уриная и дефекация. Критическая дистанция проявления этих паттернов и их экспрессия также служили критериями балльной оценки трусости, шкала которой в селекционируемой на агрессивность популяции варьировала от 0 (полное отсутствие проявления трусости) до 2 баллов (при открывании экспериментатором клетки лисица быстро отбегает и забивается в дальний угол клетки, иногда эта реакция сопровождается уриной и дефекацией). В свое время наблюдения Л.В. Крушинского (1960) за поведением гибридов гилляцких лаек с овчарками, а также гибридов волков с собаками указывали на то, что унитарные реакции агрессии и трусости генетически независимы. Однако при формировании в онтогенезе целостного оборонительного поведения между ними происходит тесное отрицательно-индукционное взаимодействие, в результате которого усиливается одна – более сильная – реакция и ослабляется другая – более слабая (Крушинский, 1960). Существует мнение, что у некоторых животных (например, грызунов) сильная агрессия может быть индуцирована сильным страхом (Porova, 2006). Поскольку главным



Рис. 1. Лисица с низким баллом агрессивности.
Автор фото И. Пивоварова.

селекционным критерием в ходе осуществляемого нами отбора служила экспрессия параметров агрессивности, мы на разных этапах отбора у лисиц разного пола и возраста анализировали их взаимоотношение с экспрессией параметров трусости. Как демонстрирует ранговый коэффициент корреляции Спирмена (Лакин, 1980), между индивидуальными балльными оценками агрессивного и трусливого поведения лисиц действительно существует отрицательная связь, т.е. у менее агрессивных особей более выражено трусливое поведение, и наоборот. Это показано отдельно как для взрослых самцов и самок, так и для их потомков (табл. 1).

Иными словами, можно предположить, что сильная агрессия у селекционируемых лисиц была индуцирована не только сильной экспрессией страха. Наоборот, сильный страх ослаблял в некоторой степени агрессию. Это подтверждается и тем, что, как отмечалось выше, наибольший балл агрессивности получали животные, которые не отступали в дальний угол клетки, когда экспериментатор открывал дверцу, а сразу активно демонстрировали агрессивную реакцию. Если экспериментатор протягивал защищенную перчаткой руку к животному, забывшемуся в угол, такие животные тоже могли демонстрировать агрессию (оскалывать пасть и пытаться укусить перчатку), но степень агрессии у них была значительно ниже.

В 1970-е годы, когда был начат отбор на агрессивность, 90 % лисиц промышленных популяций, из которых от-



Рис. 2. Лисица с очень высоким баллом агрессивности.
Автор фото Vincent J. Musi.

бирались основатели, агрессивно реагировали на человека, средний балл агрессивности составлял -0.96 ± 0.004 (Трут, 1981). Безусловно, экспрессия этого реагирования варьировала (Трут, 1999; Трут и др., 2004; Trut et al., 2009). Дисперсионный анализ иерархических комплексов (Лакин, 1980) общей вариации баллов агрессивности у лисиц неселекционируемой популяции зверосовхоза «Лесной» показал, что индивидуальные ответы лисиц на человека, как и предполагалось, зависят от многих факторов (Трут, 1981). Генетическая аддитивная вариация признака «агрессивность» в балльной оценке составляет 35 % от общей фенотипической. Еще 13 % общего варьирования определяется средой, общей для помета, т.е. материнскими эффектами, и самый большой вклад (52 %!) в фенотипическую изменчивость вносят случайные средовые факторы, действующие на лисиц в условиях клеточного содержания в каждый данный момент и меняющие уровень общей возбудимости и физиологический порог конкретной реакции (Трут, 1981).

В селекционируемой на агрессивность субпопуляции средний балл агрессивности рассчитывался для потомков каждого из 46 поколений, рожденных с 1971 по 2016 г. (табл. 2), за исключением 2002–2005 гг. В этот период для молекулярно-генетических исследований создавались расщепляющиеся популяции путем скрещивания агрессивных лисиц с ручными (Kukekova et al., 2008).

Данные табл. 2 демонстрируют, что средний балл агрессивности равномерно возрастает до 12-го поколения. За этот этап отбора он увеличился с -1.30 ± 0.09 во втором поколении до -2.88 ± 0.12 в F_{12} . Однако через пять последующих поколений средний балл агрессивности снизился и оставался в пределах от -1.6 ± 0.08 до -1.8 ± 0.07 . У потомков последних пяти поколений (F_{41} – F_{46}) этот показатель составлял -1.8 ± 0.07 . Иными словами, после 12-го поколения фенотипический ответ на отбор, если

Таблица 1. Корреляция между балльными оценками агрессивности и трусости у половозрелых самок, самцов и 4-месячных щенков

Поколение отбора	Годы	Число самок	r_f	$P_f <$	Число самцов	r_m	$P_m <$	Число щенков	r_p	$P_p <$
F ₀	1970	–	–	–	–	–	–	–	–	–
F ₂	1972	2	–	–	1	–	–	9	–0.359	0.34
F ₅	1975	16	–0.396	0.12	9	–0.720	0.02	69	–0.160	0.18
F ₈	1978	22	–0.725	0.00	13	–0.495	0.08	93	–0.258	0.01
F ₁₂	1982	39	–0.265	0.10	24	–0.798	0.00	151	–0.183	0.02
F ₁₇ +F ₁₈	1987–1988	61	–0.387	0.00	33	–0.233	0.19	313	–0.414	0.00
F ₂₂ +F ₂₃	1992–1993	83	–0.516	0.00	26	–0.844	0.00	403	–0.461	0.00
F ₂₈ +F ₂₉	1998–1999	38	–0.064	0.70	18	–0.263	0.29	127	–0.448	0.00
F ₄₀ +F ₄₁	2010–2011	178	–0.458	0.00	49	–0.516	0.00	741	–0.434	0.00
F ₄₅ +F ₄₆	2015–2016	225	–0.232	0.00	67	–0.809	0.00	1039	–0.391	0.00

Примечание. r_f , r_m , r_p – коэффициенты корреляции Спирмена для самок, самцов и щенков соответственно; $P_f <$, $P_m <$, $P_p <$ – уровень статистической значимости для соответствующих коэффициентов корреляции.

Таблица 2. Динамика среднего балла агрессивности лисиц в ходе отбора

Поколение отбора	Годы рождения	Число потомков	Средний балл агрессивности, $M \pm m$
F ₂	1972	9	–1.30 ± 0.09
F ₅	1975	69	–2.06 ± 0.09
F ₈	1978	93	–2.49 ± 0.08
F ₁₂	1982	151	–2.88 ± 0.12
F ₁₇ +F ₁₈	1987–1988	313	–1.85 ± 0.06
F ₂₂ +F ₂₃	1992–1993	403	–1.65 ± 0.05
F ₂₈ +F ₂₉	1998–1999	127	–1.62 ± 0.09
F ₄₀ +F ₄₁	2010–2011	741	–1.47 ± 0.04
F ₄₅ +F ₄₆	2015–2016	1039	–1.84 ± 0.02

судить о нем по уровню среднего балла всего поколения, не был очевиден. Проведенный ранее анализ фенотипического сходства потомков с отцами и матерями (Трут, 1981) выявил достоверное сходство потомков с отцами только на самом начальном этапе отбора (F₂–F₅). К 8-му поколению достоверного сходства с отцами уже не наблюдалось, так же как и на всех последующих этапах отбора (табл. 3).

Коэффициент регрессии к матерям был существенно ниже, чем к отцам. В пятом поколении никакого фенотипического сходства между потомками и их матерями не наблюдается. Нельзя исключить того, что в процессе отбора на агрессивность возрастают материнские негенетические эффекты на фенотипическую изменчивость потомков, но они, возможно, имеют противоположное направление с аддитивным генетическим вкладом матерей, т.е. понижают агрессивность генетически высокоагрессивных потомков и повышают ее у низкоагрессивных потомков, таким образом нивелируя фенотипическое сходство детей с матерями, что было в свое время описано в литературе (Трут, Бородин, 1976).

Материнскими пренатальными и ранними постнатальными эффектами, возможно, объясняется фенотипическое сходство между сибсами – потомками, рожденными одной матерью в один и тот же сезон (табл. 4).

Оценивая полученные ранее результаты анализа структуры фенотипического варьирования уровня агрессивности в неселекционируемой по поведению промышленной популяции (Трут, 1981), а также анализируя изменения уровня агрессивности в процессе всего отбора и, наконец, фенотипическое сходство между родственными парами, можно думать, что контроль фенотипического варьирования уровня агрессивности довольно сложный. Его генетический аддитивный компонент в исходной для отбора популяции был исчерпан в течение первых поколений. Но кроме аддитивных генетических взаимодействий, следует учитывать другие взаимодействия между генами, например, эпистатические. Так, при молекулярно-генетическом анализе паттернов поведения лисиц выявлено три пары локусов, находящихся в эпистатических взаимодействиях, в которых самостоятельный эффект одного из локусов

Таблица 3. Показатели фенотипического сходства между потомками и родителями

Поклоение отбора	Годы	Регрессия потомков				
		Число потомства	К матерям	$P_m <$	К отцам	$P_o <$
F ₀	1970	–	–	–	–	–
F ₂	1972	9	–	–	–	–
F ₅	1975	69	0.183	0.49	0.649	0.05
F ₈	1978	93	0.391	0.07	0.244	0.42
F ₁₂	1982	151	0.057	0.72	0.465	0.02
F ₁₇ +F ₁₈	1987–1988	313	0.032	0.80	0.012	0.94
F ₂₂ +F ₂₃	1992–1993	403	0.007	0.94	0.363	0.06
F ₂₈ +F ₂₉	1998–1999	127	0.004	0.97	0.288	0.24
F ₄₀ +F ₄₁	2010–2011	741	0.100	0.18	0.180	0.21
F ₄₅ +F ₄₆	2015–2016	1039	0.113	0.08	0.074	0.54

Примечание. $P_m <$, $P_o <$ – уровень статистической значимости для коэффициента регрессии соответственно к матерям и отцам.

Таблица 4. Показатели фенотипического сходства между сибсами

Год	Число потомства	r_c	$P_c <$
1975	69	0.168	0.04
1985	240	0.361	0.00
1987	139	0.321	0.00
1988	174	0.560	0.00
1990	117	0.360	0.00
1995	139	0.150	0.01
2000	146	0.422	0.00
2010	321	0.382	0.00
2015	614	0.601	0.00
2016	425	0.404	0.00

Примечание. r_c – корреляция между сибсами; $P_c <$ – уровень статистической значимости для коэффициента корреляции между сибсами по t-критерию Стьюдента.

зависит от генетического состояния другого. Например, локус на хромосоме 1 лисицы, с одной стороны, выявлен как самостоятельно влияющий на поведение животного во время тактильного контакта и дифференцирующий ручных и агрессивных лисиц, а с другой – является частью эпистатической пары совместно с расположенным на этой же хромосоме другим локусом, также вовлеченным в контроль оборонительного поведения (Nelson et al., 2017). То, что генетическая структура ручного и агрессивного поведения включает эпистатические взаимодействия, убедительно показано на другой модели экспериментальной доместикиции – дикой серой крысе (Albert et al., 2009). Определенную роль могут играть эпигенетические влияния, благодаря которым при отсутствии сходства между родителями и потомками наблюдается фенотипическое сходство между сибсами. Все это вместе и может определять динамику фенотипической изменчивости агрессивного поведения в ходе отбора. Дисперсионный анализ баллов агрессивности в селектируемой субпопуляции тоже указывает на сложный характер их детерминации. Дисперсия между помётами разных матерей была низкой в исходном поколении и в первых поколениях отбора.

Это указывало на однородный характер агрессивного поведения потомков селектируемой популяции. Но через пять последующих поколений (в F₆) дисперсия возросла (табл. 5). В дальнейшем ее периодические изменения наблюдались на некоторых этапах отбора. Однако общий тренд динамики фенотипической вариативности сводится к сохранению исходного уровня изменчивости баллов агрессивности в процессе отбора. В отличие от межгрупповой дисперсии, рассчитанной для всех потомков каждого поколения агрессивных лисиц, внутрigrупповая дисперсия (внутри помётов) была низкой и относительно стабильной. На это указывает и фенотипическая корреляция баллов агрессивности между сибсами (см. табл. 4). Более детальная интерпретация приведенных данных требует дальнейшего анализа фенотипической изменчивости в процессе отбора.

Необходимо отметить, что изложенные результаты получены в процессе массового отбора, который проводится на уровне всей популяции, при оценке особей только по фенотипическому признаку, являющемуся селекционным критерием, без учета генотипа (Лобашев, 1969). Так или иначе, в процессе такого отбора создана уникальная по-

Таблица 5. Дисперсия баллов агрессивности в ряду поколений

Год	Поколение отбора	Всего ♀	Всего щенков	Дисперсия*	
				между пометами	внутри пометов
1973	F ₃	8	23	1.487	0.366
1974	F ₄	8	40	0.988	0.507
1975	F ₅	16	69	1.139	0.511
1976	F ₆	19	62	2.237	0.591
1980	F ₁₀	34	156	4.361	0.798
1985	F ₁₅	56	240	3.081	0.950
1990	F ₂₀	27	117	1.894	0.524
1995	F ₂₅	30	139	1.346	0.686
2000	F ₃₀	33	146	3.972	0.831
2005	F ₃₅	61	267	2.491	0.583
2010	F ₄₀	76	321	2.860	0.938
2015	F ₄₅	125	601	1.814	0.551

* Уровни дисперсии рассчитаны в ANOVA однофакторном анализе.

пуляция крайне агрессивных лисиц, у которых агрессия превосходит крайнюю степень ее выражения у основателей, отобранных из промышленных популяций.

Коррелированные последствия отбора лисиц на агрессивность

Процесс исторической доместикиции животных, бесспорно, привел к трансформации всей их морфофизиологической организации (Кисловский, 1965; Belyaev, 1969; Henge, Rohrs, 1973). Многие изменения домашних животных появились в результате целенаправленной селекционной работы человека. Но наряду с таковыми, многие виды домашних животных обладают целым комплексом признаков, не имеющих прямого отношения к их хозяйственному использованию. Этот комплекс называют «доместикационным синдромом» (Wilkins et al., 2014). К наиболее очевидным фенотипическим признакам этого «синдрома» относят такие простые морфологические маркеры, как наличие пегостей или депигментированных пятен на кожно-меховом покрове, висячие или полувисячие уши, свернутый в кольцо или полукольцо хвост и т. д. Кроме простых морфологических изменений, у домашних животных происходят и более сложные. Среди таковых следует, прежде всего, отметить изменения отдельных краниологических параметров, определяющих форму лицевого черепа – его укорочение и расширение (Wayne, 1986; Clutton-Brock, 1997). Но наиболее существенны сложные физиологические изменения. Изменяется такая ключевая жизненная функция, как репродуктивный ритм (Беляев, 1972). Появление комплекса этих признаков было продемонстрировано и у объекта экспериментальной доместикиции – серебристо-черной лисицы (Беляев, Трут, 1989; Трут, 1999; Трут, 2007).

Возникновение «доместикационного синдрома» у многих домашних животных и у лисиц, селекционируемых на доместикицию, традиционно рассматривалось как следствие одного и того же направления отбора по социальному поведению – на толерантное и даже дружелюбное

отношение к человеку (Belyaev, 1979; Trut, 1988; Трут и др., 2004). Однако вопреки такому рассмотрению природы «доместикационного синдрома», его признаки возникали у лисиц и при отборе в обратном направлении – на усиление дикого, агрессивного реагирования на человека.

Продемонстрируем эти сходные коррелированные последствия отбора в том и другом направлении на примере следующих коррелированных изменений разного уровня сложности: утрата сезонного репродуктивного ритма (сложное физиологическое изменение); морфологические (краниологические) изменения; пегости или депигментированные пятна (простой морфологический маркер доместикиции).

Изменение сезонной динамики репродуктивной функции

Многократно подчеркивалось, что одно из фундаментальных физиологических последствий доместикиции состоит в радикальной реорганизации функции размножения диких животных – утрате строгой сезонности размножения и приобретении способности приносить потомство в любое время года и чаще, чем один раз в год. Д.К. Беляевым была обоснована особая роль отбора на ручное поведение в осуществлении эволюционной реорганизации сезонного характера воспроизведения (Беляев, 1962), т. е. в изменении строго фиксированных стабилизирующим отбором границ сезона размножения.

Следует отметить, что главным экологическим фактом, определяющим эти границы у млекопитающих умеренных широт, является продолжительность естественного светового дня. Ее сезонные изменения сигнализируют об изменении комплекса температурных и кормовых условий, необходимых для выращивания потомства.

Сезон спаривания лисиц как в природе, так и в условиях промышленных ферм начинается в третьей декаде января, когда продолжительность естественного светового дня в средних широтах увеличивается почти на час (с 7 ч 09 мин до 7 ч 58 мин). Принципиально важно, что через 15 по-

колений отбора на доместикацию (в 1976 г.) активация репродуктивной системы и случаи первых спариваний ручных лисиц наблюдались на месяц раньше – в третьей декаде декабря, когда продолжительность светового дня минимальна в течение года (~7 ч) (Беляев, Трут, 1983). Всего за все годы длительного отбора на приручаемость внесезонные декабрьские спаривания были зарегистрированы у 55 самок (или 2 %) из 2482 репродуктивных лисиц. Не менее важно, что половая активность у некоторых ручных лисиц регистрировалась даже в осенние месяцы, т. е. в условиях укорачивающегося, а не удлиняющегося светового дня. Эти факты указывают на то, что естественный фотопериод утрачивает регулирующее влияние на сроки наступления репродуктивной активности у ручных лисиц, или дестабилизирует созданную стабилизирующим отбором форму этого влияния.

Такие изменения сезонной динамики репродуктивной активности, произошедшие у домашних животных и наблюдаемые у доместизируемых лисиц, традиционно рассматривались как следствие гормональных изменений у лисиц при отборе на способность к доместикации (Беляев, 1962; Беляев, Трут, 1983). Но интригует то, что у лисиц, селекционируемых не на элиминацию агрессивного реагирования на человека, а на его усиление, начали происходить те же изменения. Как уже отмечалось, принципиальное значение имеют факты активации половой системы и спаривания лисиц за пределами строго стабилизированного сезона размножения. У агрессивных лисиц после 30 поколений отбора начиная с 2000 г. регистрировались случаи спариваний в декабре, как и у ручных. Всего такие случаи зарегистрированы у 14 самок (1 %) из 1220.

Интересно отметить, что подобные однонаправленные изменения репродуктивных характеристик были отмечены еще в классических экспериментах на дрозофиле при отборе по поведению (del Solar, 1966; Pyle, 1976; Watanabe, Anderson, 1976). Так, при отборе на положительный и отрицательный геотаксис *D. melanogaster* уже в 10-м поколении у обеих линий мух было замечено повышение плодовитости, хотя и в разной степени (Watanabe, Anderson, 1976).

В аспекте изложенных выше данных изменения сезонного ритма размножения у домашних животных трудно интерпретировать как следствие отбора только на ручное поведение. Возможно, отбор по характеру социального поведения, независимо от того, направлен он на усиление параметров агрессивности или на их ослабление, сходным образом дестабилизирует фотопериодическую регуляцию репродуктивной функции.

Изменения краниологических параметров

В формировании специфического морфологического облика животных особое место занимают краниологические параметры, определяющие форму черепа. Согласно литературным данным (Wayne, 1986; Clutton-Brock, 1997; Evin et al., 2015), эти параметры изменяются в процессе эволюции домашних животных. У многих из них в процессе доместикации произошло медиолатеральное расширение и дорзо-вентральное уменьшение черепа, иными словами, расширение и укорочение лицевого черепа. Наиболее ярко

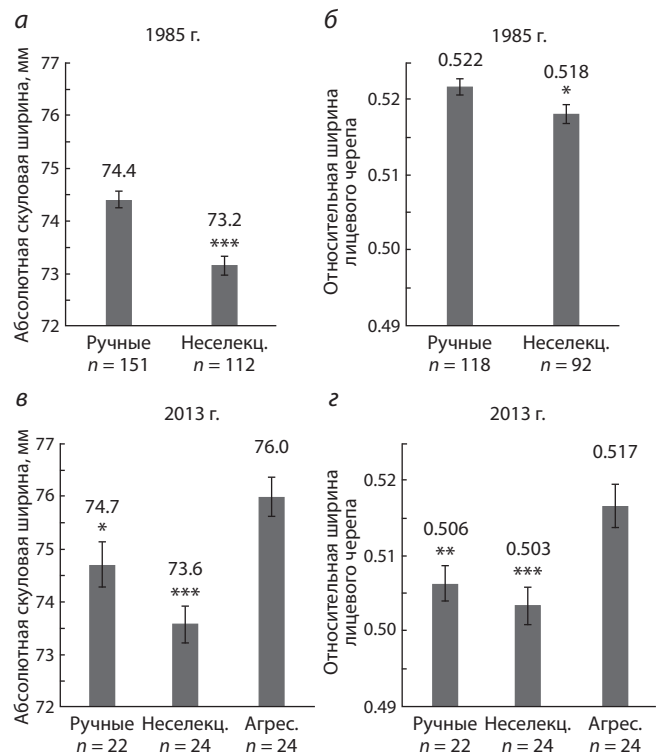


Рис. 3. Промеры ширины черепа ($M \pm m$) самцов лисиц, рожденных в 1985 (а, б) и 2013 гг. (в, г).

а – скуловая ширина (абсолютная), *** $P < 0.001$ по сравнению с ручными; б – относительная ширина лицевого черепа (скуловая ширина, отнесенная к кондилобазальной длине черепа), * $P < 0.05$ по сравнению с ручными; в – скуловая ширина (абсолютная), * $P < 0.05$ по сравнению с неселекционированными и агрессивными, *** $P < 0.001$ по сравнению с агрессивными; г – относительная ширина лицевого черепа (скуловая ширина, отнесенная к кондилобазальной длине черепа), ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ по сравнению с агрессивными.

это демонстрируют собаки и свиньи, которых считают вершиной эволюционных изменений при доместикации.

Проведенный нами сравнительный анализ краниологических параметров у ручных самцов 25-го поколения отбора, рожденных в 1985 г., и лисиц промышленной популяции, специально неселекционируемой по поведению, показал, что ручные лисицы превосходят неручных (контрольных) по абсолютной и относительной скуловой ширине (рис. 3), но уступают им по показателям относительной длины лицевого черепа (рис. 4).

Следует подчеркнуть, что эти данные получены на ручных лисицах 25-го поколения отбора (рожденные в 1985 г.). В качестве контроля использовались лисицы промышленной популяции. Такой же анализ краниологических параметров лисиц был проведен спустя еще 28 поколений отбора на приручаемость, т. е. у ручных лисиц 53-го поколения экспериментальной доместикации, рожденных в 2013 г. К этому времени на экспериментальной звероферме ИЦиГ родилось уже 43-е поколение отбора на агрессивность. Потомки этого поколения тоже были использованы в анализе краниологических параметров. Неожиданным оказалось, что у агрессивных потомков скуловая ширина оказалась достоверно больше, чем у ручных и неселекционированных (см. рис. 3).

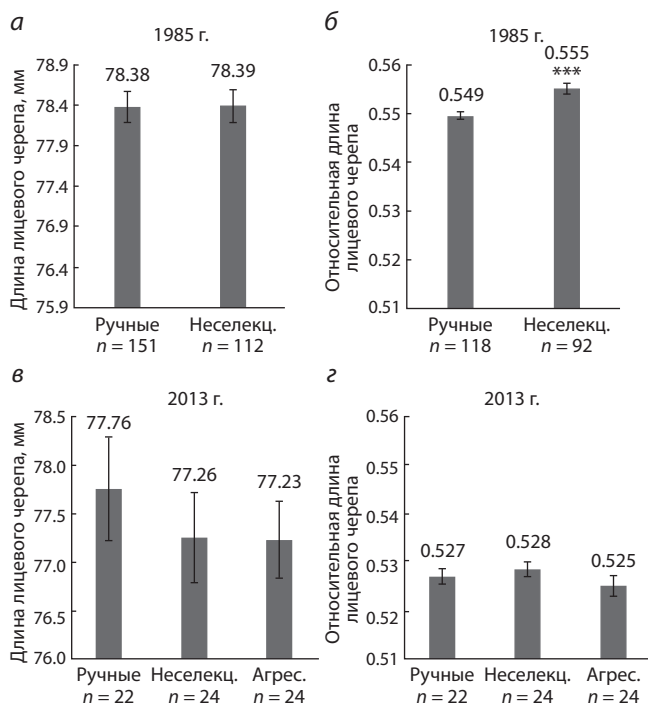


Рис. 4. Промеры длины лицевого черепа ($M \pm m$) самцов лисиц, рожденных в 1985 (а, б) и 2013 гг. (в, г).

а – абсолютная длина верхнего зубного ряда, с молярами; б – длина верхнего зубного ряда, с молярами, отнесенная к кондилобазальной длине черепа, *** $P < 0.001$ по сравнению с ручными; в – абсолютная длина верхнего зубного ряда, с молярами; г – длина верхнего зубного ряда с молярами, отнесенная к кондилобазальной длине черепа.

Что касается относительной длины лицевого черепа, тенденция к ее укорочению наблюдается и у агрессивных лисиц (см. рис. 4). Иными словами, при отборе лисиц на агрессивность наблюдаются сдвиги краниологических параметров, однонаправленные с таковыми у ручных лисиц и других домашних животных.

Возникновение простого морфологического маркера отбора

Один из наиболее очевидных простых морфологических маркеров домашних животных – пегости или депигментированные пятна на кожно-меховом покрове. Об этом признаке как специфическом доместикационном изменении писали еще классики доместикации – российский ученый А.Д. Кисловский (1965) и немецкие исследователи W. Herre, M. Rohrs (1973). Появление этого признака можно рассматривать как предварительную ступень эволюционных изменений в условиях одомашнивания, за которой следуют многие другие фенотипические изменения. Для популяции лисиц, селекционируемых на приручаемость, так же как и для некоторых других домашних животных, особенно характерно депигментированное пятно, специфически локализованное на голове – «звездочка» (Belyaev, 1979; Trut, 1988; Трут и др., 2004). У ручных лисиц оно впервые возникло у потомков 10-го поколения отбора в 1969 г. и регулярно возникало в последующих поколениях с частотой 10^{-2} – 10^{-3} , т. е. у нескольких особей из каждой сотни или тысячи потомков.



Рис. 5. Агрессивная (а) и ручная (б) лисицы со специфической пегостью – «звездочка».

Автор фото а – И. Пивоварова, б – А. Владимиров.

Несмотря на то что депигментированные пятна у домашних животных традиционно рассматриваются как признак, индуцированный вектором отбора на ручное поведение, специфическая пегость – «звездочка», характерная для селекционируемых на доместикацию лисиц, *de novo* возникает с такой же частотой (10^{-2} – 10^{-3}) почти в каждом поколении агрессивных лисиц. Иными словами, и этот простой морфологический маркер тоже трудно рассматривать как маркер ручного поведения (рис. 5).

К интерпретации коррелированных последствий отбора на агрессивность

Параллельный характер фенотипических изменений у лисиц при отборе на приручаемость и агрессивность интригует в высшей степени. На основе некоторых теоретических рассуждений и экспериментальных данных давно сложилось представление, что параллельный характер морфофизиологических изменений домашних животных является результатом отбора одного и того же направления – на социальную адаптацию к человеку, или доместикацию. Такой отбор действует на разных этапах доместикации в разных формах – в форме естественного, искусственного бессознательного и, наконец, искусственного, сознательно направленного на успешность доместикации (Кисловский, 1965).

Наша работа с лисицами поставила принципиальный вопрос – о природе гомологичных фенотипических изменений при отборе противоположного направления – не на доместикацию, т. е. элиминацию агрессивных реакций дикости, а на их усиление.

Безусловно, одни и те же фенотипические изменения могут быть вызваны разными онтогенетическими, физиологическими и молекулярно-генетическими механизмами. Не вызывает сомнения также и то, что высокие темпы возникновения фенотипической изменчивости, особенно на самых ранних этапах исторической и особенно экспериментальной доместикации, не могут быть удовлетворительно объяснены такими традиционными генетическими механизмами, как генетический дрейф и гомологичные мутации гомологичных генов (Кисловский, 1965; Беляев, 1979; Трут и др., 2004; Trut et al., 2012). Вероятнее всего, как у ручных, так и у агрессивных лисиц из экспериментальной популяции изменчивость могла возникать из предсуществующей в предковых популяциях вариации. Эта вариация могла быть общей для родоначальников и ручной, и агрессивной субпопуляции и существовать у них в скрытом от фенотипического проявления состоянии.

Но если это так, то что же приводит к проявлению в фенотипе гомологичной, скрытой изменчивости у ручных и агрессивных лисиц? Уместно здесь вспомнить отмечаемые многими генетико-эволюционные последствия любого отбора. По какому бы признаку ни проводился отбор, он не только изменяет значения этого признака, но и неизбежно разрушает генетический гомеостазис и корреляционные системы, регулирующие и стабилизирующие развитие нормального стандартного фенотипа. Это может привести к вскрытию на уровне фенотипа некоторых генетических резервов. В этом состоит одно из классических положений теории стабилизирующего отбора Шмальгаузена (1968) и теории генетического гомеостазиса Лернера (Lerner, 1954). В то же время давно отмечалось, что, поскольку каждая популяция имеет собственную эволюционную историю, а значит, и уникальный генофонд, коррелированные последствия любого отбора в некоторой степени уникальны. В таком случае возникает вопрос, почему разнонаправленный селекционный сдвиг в поведенческом фенотипе, который, надо думать, детерминируется эффектами разных аллелей, может быть связан с удивительно сходным характером коррелированных фенотипических ответов?

Ранее было показано, что при отборе на ручное поведение как у лисиц, так и у другого объекта экспериментальной доместикации – крыс, произошло существенное снижение стресс-реактивности (Науменко и др., 1971; Дыгало и др., 1985; Оськина и др., 2008). Этому Д.К. Беляев отводил большое значение в объяснении изменений поведения как при экспериментальной, так и при исторической доместикации. Однако в 70-х поколениях отбора крыс на агрессивность у них произошло резкое снижение стресс-реактивности, сопоставимое с таковым у ручных крыс, при сохранении ими агрессивной реакции на человека (Прасолова и др., 2014; Гербек и др., 2016). Вероятно, компромиссом между искусственным отбором на агрессию к человеку и стрессуемостью, с одной стороны, и естественным отбором на адаптацию к условиям содержания в клетке и частому контакту с человеком, с другой, стал отбор только на демонстрацию атаки без повышенного стресса (Кожемякина и др., 2016). Однако коррелированные изменения у агрессивных лисиц едва ли можно связать со снижением стресса, так как кортизоловый стресс-ответ у них по-прежнему выше, чем у ручных и даже чем у неселекционированных животных (Антонов и др., неопубл. данные).

Генетическая структура социального поведения животных, являющегося главной мишенью отбора в условиях доместикации, довольно сложная. Возможно, небольшую ясность могут внести некоторые данные, касающиеся молекулярно-генетического уровня регуляции поведенческих фенотипов. Так, идентифицировано восемь статистически подтвержденных локусов, детерминирующих поведенческие различия между ручными и агрессивными лисицами. Более того, некоторые из них, как отмечено выше, находятся в эпистатических парах (Nelson et al., 2017).

В этой связи интересно отметить, что некоторые поведенческие параметры, специфично проявляемые (например, при тактильном контакте с экспериментатором) либо только ручными, либо только агрессивными лисицами, картированы в одних и тех же регионах генома лисицы на первой (VVU1) и пятой (VVU5) хромосомах (Nelson et al., 2017). Можно предположить, что эти регионы вовлекаются не только в разные метаболические пути, ведущие к формированию разного поведения, но и в общие пути, ведущие к формированию одних и тех же морфологических фенотипов.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 16-14-10216).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Беляев Д.К. О некоторых проблемах коррелятивной изменчивости и их значении для теории эволюции и селекции животных. Изв. СО АН СССР. 1962;10:111-124.
- Беляев Д.К. Генетические аспекты доместикации животных. Проблемы доместикации животных и растений. М.: Наука, 1972; 39-45.

- Беляев Д.К. Дестабилизирующий отбор как фактор изменчивости при доместикации животных. Природа. 1979;2:36-45.
- Беляев Д.К., Трут Л.Н. Реорганизация сезонного ритма размножения серебристо-черных лисиц (*Vulpes fulvus* Desm.) в процессе их отбора на способность к доместикации. Журн. общ. биологии. 1983;54(6):739-752.
- Беляев Д.К., Трут Л.Н. Конвергентный характер формообразования и концепция дестабилизирующего отбора. Вавиловское наследие в современной биологии. М.: Наука, 1989;155-169.
- Гербек Ю.Э., Амелкина О.А., Коношенко М.Ю., Шихевич С.Г., Гулевич Р.Г., Кожемякина Р.В., Плюснина И.З., Оськина И.Н. Влияние неонатального хэндлинга на поведение и стресс-ответ у крыс, селекционируемых по реакции на человека. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(2):145-154.
- Дыгало Н.Н., Шишкина Г.Т., Бородин П.М., Науменко Е.В. Роль нейрохимических систем головного мозга в изменении реактивности гипофизарно-надпочечникового комплекса серой крысы при селекции на поведение. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1985;21(4):342.
- Кисловский Д.А. Проблема овладения процессом эволюции домашних животных. Избр. соч. М.: Колос, 1965;121-135.
- Кожемякина Р.В., Коношенко М.Ю., Сахаров Д.Г., Смагин Д.А., Маркель А.Л. Сравнительный анализ поведения в тесте открытого поля диких серых крыс (*Rattus norvegicus*) и серых крыс, прошедших длительный отбор на толерантное и агрессивное поведение. Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова. 2016;1:92-102.
- Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. М.: МГУ, 1960.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высш. шк., 1980.
- Лобашев М.Е. Генетика. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1969.
- Науменко Е.В., Трут Л.Н., Коршунов Е.А., Беляев Д.К. Функция коры надпочечников и ее сезонные изменения у серебристо-черных лисиц (*Vulpes fulvus* Desm.). Докл. АН СССР. 1971;200:1249-1251.
- Оськина И.Н., Гербек Ю.Э., Шихевич С.Г., Плюснина И.З., Гулевич Р.Г. Изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе при отборе животных на доместикационное поведение. Информ. вестн. ВОГиС. 2008;12(1/2):39-48.
- Прасолова Л.А., Гербек Ю.Э., Гулевич Р.Г., Шихевич С.Г., Коношенко М.Ю., Кожемякина Р.В., Оськина И.Н., Плюснина И.З. Эффекты длительного отбора по поведению на стресс-ответ и активность половой системы самцов серых крыс (*Rattus norvegicus*). Генетика. 2014;50(8):959-966.
- Трут Л.Н. Генетика и феногенетика доместикационного поведения. Вопросы общей генетики. Труды XIV МКГ. М., 1978. Отв. ред. Ю.П. Алтухов. М.: Наука, 1981;323-332.
- Трут Л.Н. Доместикация животных в историческом процессе и в эксперименте. Информ. вестн. ВОГиС. 2007;11(2):273-289.
- Трут Л.Н., Бородин П.М. Формирование поведения некоторых лабораторных грызунов под воздействием среды на ранних этапах онтогенеза. Успехи соврем. биологии. 1976;82(4):143-145.
- Трут Л.Н., Плюснина И.З., Оськина И.Н. Эксперимент по доместикации лисиц и дискуссионные вопросы эволюции собак. Генетика. 2004;40(6):794-807.
- Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора. М.: Наука, 1968.
- Albert F.W., Carlborg Ö., Plyusnina I., Besnier F., Hedwig D., Lautenschläger S., Lorenz D., McIntosh J., Neumann C., Richter H., Zeising C., Kozhemyakina R., Shchepina O., Kratzsch J., Trut L., Teupser D., Thiery J., Schöneberg T., Anderson L., Pääbo S. Genetic architecture of tameness in a rat model of animal domestication. Genetics. 2009;182(2):541-554.
- Belyaev D.K. Domestication of animals. Sci. J. 1969;5:47-52.
- Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestication. J. Hered. 1979;70:301-308.
- Clutton-Brock J. Origins of the dog: domestication and early history. The Domestic Dog: Its Evolution, Behavior and Interactions with People. Cambridge: Cambr. Univ. Press, 1997;2-19.
- del Solar E. Sexual isolation caused by selection for positive and negative phototaxis and geotaxis in *Drosophila pseudoobscura*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1966;56:484-487.
- Evin A., Dobney K., Schafberg R., Owen J., Vidarsdottir U.S., Larson G., Cucchi T. Phenotype and animal domestication: A study of dental variation between domestic, wild, captive, hybrid and insular *Sus scrofa*. BMC Evol. Biology. 2015;15:6.
- Herre W.K., Rohrs M. Haustiere – Zoologisch Gesehen. Jena: Fisher, 1973.
- Kukekova A.V., Trut L.N., Chase K., Shepeleva D.V., Vladimirova A.V., Kharlamova A.V., Oskina I.N., Stepika A., Klebanov S., Erb H.N., Acland G.M. Measurement of segregating behaviors in experimental silver fox pedigrees. Behav. Genet. 2008;38:185-194.
- Lerner I.M. Genetic homeostasis. London: Oliver and Boyd, 1954.
- Nelson R.M., Temnykh S.V., Johnson J.L., Kharlamova A.V., Vladimirova A.V., Gulevich R.G., Shepeleva D.V., Oskina I.N., Acland G.M., Rönnegård L., Trut L.N., Carlborg Ö., Kukekova A.V. Genetics of interactive behavior in silver foxes (*Vulpes vulpes*). Behav. Genet. 2017;47(1):88-101.
- Popova N.K. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system. BioEssays. 2006;28:495-503.
- Pyle D.W. Oviposition site differences in strains of *Drosophila melanogaster* selected for divergent geotactic maze behavior. Am. Natur. 1976;110:181-189.
- Trut L.N. The variable rates of evolutionary transformations and their parallelism in terms of destabilizing selection. J. Anim. Breed. Genet. 1988;105:81-90.
- Trut L.N. Early canid domestication: farm-fox experiment. Am. Sci. 1999;87:160-169.
- Trut L., Oskina I., Kharlamova A. Animal evolution during domestication: the domesticated fox as a model. BioEssays. 2009;31:349-360.
- Trut L., Oskina I., Kharlamova A. Experimental studies of early canid domestication. The Genetics of the Dog. 2nd Edn. CAB International, 2012;12-37.
- van Kampen H.S. Violated expectancies: Cause and function of exploration, fear, and aggression. Behav. Processes. 2015;117:12-28.
- Watanabe T.K., Anderson W.W. Selection for geotaxis in *Drosophila melanogaster*: Heritability, degree of dominance, and correlated responses to selection. Behav. Genet. 1976;6:71-86.
- Wayne R.K. Cranial morphology of domestic and wild canide: the influence of development on morphological change. Evolution. 1986;40:243-261.
- 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;197(3):795-808.

Влияние экспериментальной domestikации серебристо-черных лисиц (*Vulpes vulpes*) на вокальное поведение

С.С. Гоголева¹, И.А. Володин^{1,2}✉, Е.В. Володина², А.В. Харламова³, Л.Н. Трут³

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

² Московский государственный зоологический парк, Москва, Россия

³ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Статья обобщает цикл исследований структуры звуков и вокального поведения серебристо-черных лисиц, различающихся по характеру реагирования на человека. Показано, что селекция в течение 50 лет на ручное поведение к человеку привела к избирательному использованию Ручными лисицами по отношению к людям двух типов звуков, кудахтанья и шумного дыхания. При этом селекционированные на агрессию к людям Агрессивные и не селекционированные Контрольные лисицы, в свою очередь, избирательно используют по отношению к людям такие звуки, как кашель и фырканье. Таким образом, выявлены типы звуков, являющиеся вокальными индикаторами дружелюбного и агрессивного поведения лисиц по отношению к человеку. Однако domestikация не изменяет вокального поведения лисиц по отношению к другим лисицам, все три группы не различаются по вокальному поведению, адресованному конспецификам. Исследована связь вокального поведения со степенью толерантности по отношению к человеку у гибридов первого поколения от скрещивания между Ручными и Агрессивными лисицами и беккроссов на Ручных и Агрессивных лисиц. Оценен эффект пола лисиц и степени воздействия со стороны человека на параметры вокального поведения. В результате исследований были обнаружены универсальные для млекопитающих вокальные индикаторы степени эмоционального возбуждения, не зависящие от знака эмоций. Выявлены характеристики вокального поведения, связанные со знаком эмоций – позитивным или негативным. Разработан простой и эффективный метод оценки уровня дискомфорта животного на основе «слитых звуков», которые учитывают характеристики всех звуков, изданных животным независимо от структуры этих звуков. Полученные результаты служат основой для дальнейших сравнительных исследований акустической структуры и вокального поведения других представителей рода *Vulpes* и других близких родов псовых (*Canis*, *Cuon*, *Lycaon*).

Ключевые слова: экспериментальная domestikация лисиц; вокальный репертуар; коммуникативное поведение; позитивные и негативные эмоции; взаимодействие человек–животное; эмоциональное возбуждение; акустические параметры.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Гоголева С.С., Володин И.А., Володина Е.В., Харламова А.В., Трут Л.Н. Влияние экспериментальной domestikации серебристо-черных лисиц (*Vulpes vulpes*) на вокальное поведение. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):402-413. DOI 10.18699/VJ17.258

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Gogoleva S.S., Volodin I.A., Volodina E.V., Kharlamova A.V., Trut L.N. Effects of experimental domestikation of silver foxes (*Vulpes vulpes*) on vocal behaviour. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(4):402-413. DOI 10.18699/VJ17.258

УДК 599.742.12+591.582

Поступила в редакцию 01.03.2017 г.

Принята к публикации 12.04.2017 г.

© АВТОРЫ, 2017

✉ e-mail: volodinsvoc@gmail.com

Effects of experimental domestikation of silver foxes (*Vulpes vulpes*) on vocal behaviour

S.S. Gogoleva¹, I.A. Volodin^{1,2}✉, E.V. Volodina², A.V. Kharlamova³, L.N. Trut³

¹ Department of Vertebrate Zoology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² Scientific Research Department, Moscow Zoo, Moscow, Russia

³ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

This paper systematizes and generalizes a research cycle devoted to studying the acoustics and vocal behaviour of silver foxes that differ in their tolerance to humans. The research revealed that 50-year selection for tameness toward people resulted in selective use by Tame foxes toward humans of two call types, pant and cackle. At the same time, the selected for aggression toward people Aggressive foxes and the non-selected for behaviour Control foxes, selectively use toward humans cough and snort. Thus, call types representing vocal indicators of friendly and aggressive behaviour of foxes toward humans have been revealed by the research. Nevertheless, experimental domestikation did not change vocal behaviour of foxes toward conspecifics; all three strains did not differ by their vocal behaviour toward same-strain silver foxes. Relationship has been investigated between vocal behaviour and degree of tolerance toward people for hybrids between Tame and Aggressive foxes and for backcrosses to Tame and Aggressive foxes. Effect was estimated between fox sex and the degree of human impact on focal fox for variables of fox vocal behaviour. The research revealed the universal for mammals vocal indicators of emotional arousal that are independent of the emotional valence. Characteristics of vocal behaviour that are related with positive and negative emotional valence have been revealed. A simple and effective method for estimating animal discomfort based on "joint calls" that takes into account the characteristics of all calls irrespective of their acoustic structure has been revealed. The obtained results provide a basis for further comparative studies of the acoustic structure and vocal behaviour for other taxa of the genus *Vulpes* and the related canid genera (*Canis*, *Cuon*, *Lycaon*).

Key words: experimental domestikation of silver fox; vocal repertoire; communicative behaviour; emotional valence; human-animal interaction; emotional arousal; acoustic variation.

Доместикация как эволюционный процесс всегда была в центре внимания генетика-эволюциониста Д.К. Беляева. Он полагал, что многогранные морфофизиологические последствия доместикации вызваны тем, что главной мишенью отбора на его первых этапах было поведение животных (Belyaev, 1979; Trut, 1999). С его точки зрения, для понимания этого эволюционного процесса необходимо было воспроизвести исторический процесс одомашнивания в эксперименте. Поэтому в конце 1950-х – начале 1960-х годов в Институте цитологии и генетики (ИЦиГ) СО АН СССР был начат отбор серебристо-черных лисиц (*Vulpes vulpes*), ставших к тому времени популярным объектом клеточного пушного звероводства, на дружелюбное поведение по отношению к человеку (Belyaev, 1979; Trut, 1999). Большая часть фермерских лисиц проявляет на человека трусливо-оборонительную либо умеренно-агрессивную реакцию. Однако уже через шесть поколений жесткого отбора наиболее толерантных особей доместицируемые (Ручные) лисицы сами начали стремиться к контакту с людьми и проявлять по отношению к ним эмоционально-положительное поведение (Trut et al., 2009). Кроме того, в начале 1970-х годов под руководством Д.К. Беляева был начат отбор лисиц в противоположном направлении – на усиление агрессивности по отношению к человеку (Агрессивные) (Трут, 1981, 2007). Наличие двух контрастных популяций лисиц и неселекционируемого Контроля, а также возможность получения гибридов между Ручными и Агрессивными лисицами и проведения возвратных скрещиваний на родительские линии позволяют выполнять сравнительные исследования эффектов отбора по поведению на самые разные признаки.

Доместикация – процесс, включающий отбор животных на толерантное отношение к людям, хотя на первых этапах исторической доместикации этот отбор и не был осознанным. Эффект такого отбора проявляется не только в изменении самого поведения, он влечет за собой коррелированные изменения многих морфологических (окрас шерсти, размер и пропорции тела, положение ушей и хвоста) и физиологических (сдвиг сезона размножения и линьки, изменения в системе регуляции стресса) признаков животных (Belyaev, 1979; Trut, 1999; Трут, 2007; Trut et al., 2009). Хотя домашние животные принадлежат к разным систематическим группам, изменчивость многих признаков у них носит гомологический характер (Беляев, 1981, 1983; Беляев, Трут, 1989). Возможность изменений в вокальном поведении при доместикации обсуждалась для домашних собак *Canis familiaris* (Cohen, Fox, 1976; Pongrácz et al., 2005, 2006; Molnár et al., 2006), морских свинок *Cavia aperea* (Monticelli, Ades, 2011), домашних кошек *Felis catus* (Nicastro, Owren, 2003; Nicastro, 2004; McComb et al., 2009). Одним из самых ярких примеров изменения вокального поведения у доместицированного животного может служить гипертрофированное использование лая домашними собаками *Canis familiaris* по сравнению с волком *Canis lupus* (Yin, McCowan, 2004; Чулкина и др., 2006; Lord et al., 2009).

Хотя вокализации домашней собаки развились из репертуара общего с волком предка, процесс независимой эволюции собак и волков продолжался по меньшей мере

15 тыс. лет (Tchernov, Valla, 1997; Sablin, Khlopachev, 2002), и их вокализации могли различаться уже на начальном этапе доместикации. Поскольку домашние животные и их дикие предки прошли длительный период независимой эволюции, сравнение звуков домашних животных и их диких родственников не может до конца прояснить этот вопрос. Идеальной моделью для такого анализа могут служить доместицированные и недоместицированные особи внутри одного вида. В качестве объекта исследования может выступать экспериментальная популяция серебристо-черных лисиц *Vulpes vulpes* ИЦиГ СО РАН, Новосибирск (Беляев, 1981; Трут, 1981, 2007; Трут и др., 2004; Trut et al., 2009).

Во многих исследованиях, проводимых на экспериментальных популяциях лисиц, были показаны эффекты одомашнивания на различные аспекты поведения (Plyusnina et al., 1991; Trut, 1999; Трут и др., 2004; Hare et al., 2005; Kukekova et al., 2008a,b), морфологические признаки (Беляев, 1981, 1983; Беляев, Трут, 1989; Trut, 1999; Трут, 2000; Трут и др., 2004; Kharlamova et al., 2007; Харламова и др., 2008), физиологию регуляторных систем (Беляев, Трут, 1989; Popova et al., 1991; Oskina, 1996; Трут, 2000; Trut et al., 2000; Трут и др., 2004; Gulevich et al., 2004), молекулярно-генетические отличия между формами лисиц (Kukekova et al., 2004, 2006, 2007; Lindberg et al., 2007).

Вокальное поведение Ручных, Агрессивных и Контрольных лисиц также интенсивно изучалось в течение ряда лет. Было исследовано структурное разнообразие звуков лисиц разных селекционируемых линий при общении с человеком (Gogoleva et al., 2008), изучены различия в вокальных реакциях на человека Ручных, Агрессивных и Контрольных лисиц (Gogoleva et al., 2008, 2010a,c, 2011, 2013), оценено влияние пола лисиц и степени воздействия со стороны человека на параметры вокального поведения (Gogoleva et al., 2013), сопоставлены характеристики вокального поведения и степень толерантности к человеку у гибридов между Ручными и Агрессивными лисицами (Gogoleva et al., 2009), изучены различия в вокальных реакциях на конспецифика у Ручных, Агрессивных и Контрольных лисиц (Gogoleva et al., 2010b). Была оценена также возможность использования звуков в качестве индикаторов благополучия серебристо-черных лисиц на зверофермах (Gogoleva et al., 2010a,c), исследовано влияние знака и уровня эмоционального возбуждения на звуки Ручных и Агрессивных лисиц (Gogoleva et al., 2010a) и выявлены признаки вокального поведения лисиц, направленного на вовлечение человека во взаимодействие с животным (Gogoleva et al., 2011). Однако эти данные до настоящего времени не были систематизированы и обобщены.

Цель нашей статьи – обобщение данных по влиянию экспериментальной доместикации, а также отбора на усиление агрессии, на структуру звуков и вокальное поведение лисиц, различающихся по эмоциональному отношению к человеку.

Материал и методы

Место, сроки и экспериментальные животные. Сбор материала осуществлялся в период с 2005 по 2008 г. на экспериментальной звероферме ИЦиГ СО РАН (Новосибирск). Объектами исследования были половозрелые,

содержащиеся в неволе самки и самцы обыкновенной лисицы, принадлежащие к шести различным группам. Контрольная группа – фермерские лисицы, не подвергавшиеся отбору по поведению. Ручные лисицы – животные, полученные в результате селекции на дружелюбное поведение по отношению к человеку. В нашем исследовании принимали участие лисицы 44–48 поколения с начала отбора на доместикацию. Агрессивные лисицы – животные, полученные в результате селекции на агрессивное поведение по отношению к человеку. В исследовании принимали участие лисицы 34–38 поколения с начала отбора на усиление агрессии. Гибридные лисицы – животные, полученные в первом поколении скрещивания Ручных и Агрессивных лисиц. Р-беккроссы – животные, полученные в результате скрещивания Гибридных лисиц с Ручными, А-беккроссы – в результате скрещивания Гибридных лисиц с Агрессивными. Все животные содержались в одинаковых клеточных условиях, стандартных для коммерческих звероводческих хозяйств.

Экспериментальный дизайн. Тесты с лисицами проводили вне сезона размножения и воспитания молодняка. Каждое животное участвовало в тестах только один раз. Всего в тестах участвовало 411 самок и 60 самцов, от которых было записано и проанализировано 100 702 звука.

При изучении вокальных реакций лисиц на человека звуки животных записывали в их индивидуальных домашних клетках в трех различных тестах. В 5-минутном Провоцирующем тесте воздействие человека было не дозировано и продолжалось до достижения животными порога кричания (Gogoleva et al., 2008, 2009, 2013). Запись звуков начиналась, когда наблюдатель подходил на расстояние 0.5–1 м до клетки фокального животного и продолжалась в течение 4–6 мин, пока наблюдатель находился перед клеткой. Если лисица молчала или замолкала, наблюдатель дополнительно стимулировал ее движением руки к клетке, открыванием дверцы и поглаживанием. В 10-минутном тесте Приближения–удаления воздействие со стороны человека было строго одинаковым для всех лисиц, сначала нарастая, а потом ослабевая (Gogoleva et al., 2010a,c, 2013). Тест Приближения–удаления состоял из пяти 2-минутных ступеней и начинался в момент подхода исследователя к клетке фокальной лисицы на расстоянии 0.5 м. На 1-й ступени исследователь оставался неподвижным; на 2-й ступени он совершал плавные движения телом и рукой из стороны в сторону, оставаясь на расстоянии 0.5 м; на 3-й ступени сокращал дистанцию, делая шаг вперед, и совершал движения телом и рукой вперед и назад, касаясь пальцами дверцы клетки; 4-я ступень полностью совпадала со 2-й ступенью, а 5-я копировала 1-ю ступень. В 5-минутном Статичном тесте воздействие со стороны человека было тоже одинаковым для всех лисиц и оставалось неизменным в течение всей записи (Gogoleva et al., 2011, 2013). Во время теста экспериментатор стоял в 0.5 м перед клеткой, выполняя однообразные движения рукой из стороны в сторону. Воздействие со стороны человека было наибольшим в Провоцирующем тесте, промежуточным – в тесте Приближения–удаления и наименьшим – в Статичном тесте.

Для изучения вокальных реакций лисиц при взаимодействии с конспецификами, животных ссаживали попарно

в специальных экспериментальных установках (Gogoleva et al., 2010b). Лисицы ссаживаемой пары всегда принадлежали к одной и той же группе. Процедуру ссаживания проводили на нейтральной территории в клетках из трех расположенных в ряд отсеков, между которыми имелись перегораживаемые проходы. До начала эксперимента лисицы проводили в крайних отсеках экспериментальных клеток 12 ч, чтобы привыкнуть к новой обстановке. Затем в течение 15-минутного эксперимента животные могли свободно перемещаться по всем отсекам клетки и контактировать друг с другом. Запись звуков и двигательного поведения лисиц проводили в автоматическом режиме на заранее установленную на штативах аппаратуру, чтобы избежать влияния человека на поведение животных (Gogoleva et al., 2010b). Полученные аудио- и видеофайлы обрабатывали отдельно с последующим совмещением.

Запись и анализ звуков. Для записи звуков использовали кассетный магнитофон Marantz PMD-222 (D&M Professional, Kanagawa, Japan) с конденсаторным микрофоном AKG-C1000S (AKG Acoustics, Vienna, Austria) и цифровой магнитофон Marantz PMD-660, записывающий при частоте дискретизации 48 кГц в стереорежиме с двумя конденсаторными микрофонами: менее чувствительным микрофоном AKG-C1000S для регистрации громких звуков и более чувствительным Sennheiser K6-ME64 (Sennheiser Electronic, Wedemark, Germany) для регистрации тихих звуков. Все системы для записи полностью покрывали частотный диапазон звуков лисиц. Оцифровку звуков (с частотой дискретизации 22.05 кГц и разрешением 16 бит) и спектрографический анализ проводили в программе Avisoft SASLab Pro v. 4.3 (Avisoft Bioacoustics, Berlin, Germany).

По спектрограммам звуки классифицировали на структурные типы и отмечали присутствие нелинейных феноменов и/или артикуляционных эффектов (Gogoleva et al., 2008, 2009). Для всех звуков измеряли длительность, а также пиковую частоту (частоту максимальной амплитуды в спектре звука). Для голосовых звуков дополнительно измеряли начальную, конечную и максимальную основную частоту. Для неголосовых звуков измеряли нижнюю, среднюю и верхнюю квартили суммарного энергетического спектра звука.

Измерялась также длительность каждого теста и каждого звука и рассчитывались два показателя вокальной активности. Частоту следования звуков рассчитывали как число звуков данного типа, деленное на длительность теста (или ступени теста) в минутах. Долю вокальной активности – как сумму длительностей всех звуков, деленную на длительность теста (или ступени теста). Для каждой из исследуемых групп лисиц рассчитывали встречаемость звуков каждого типа (в процентах) от числа всех звуков, изданных животными этой группы.

Для оценки влияния знака и уровня эмоционального возбуждения на звуки для каждой ступени теста Приближения–удаления мы подготовили слитые звуки путем вырезания посторонних шумов и пауз между всеми звуками данной ступени (Gogoleva et al., 2010a,c). В слитых звуках мы измеряли пиковую частоту, нижнюю, среднюю и верхнюю квартили суммарного энергетического спектра.

Статистический анализ выполнен в пакете STATISTICA, v. 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Средние приведены как $\text{mean} \pm \text{SD}$. Все тесты были двухсторонними, различия считали достоверными при $p < 0.05$. Значения акустических переменных, распределения которых отклонялись от нормального (тест Колмогорова–Смирнова), были трансформированы с помощью квадратного корня для включения в параметрические тесты. Влияние факторов группы, тестовой процедуры и пола на вокальное поведение лисиц оценивали с помощью обобщенной линейной модели (GLM), смешанной линейной модели (GLMM, со степенью теста как фиксированным фактором и животным как случайным фактором), многофакторного дисперсионного анализа (MANOVA) и дисперсионного анализа повторных измерений (repeated measures ANOVA), с пост-хок тестами Тюкей и Ньюмена–Кейлса (Tukey and Newman–Keuls post hoc tests). Процентные соотношения сравнивали с помощью критерия χ^2 и теста Фишера (Fisher exact test).

Результаты

Структурное разнообразие звуков лисиц в неволе

Для изучения структурного разнообразия были использованы записи 12964 звуков, полученных от 25 Ручных, 25 Агрессивных и 25 Контрольных самок лисиц в результате проведения Провоцирующих тестов (Gogoleva et al., 2008).

Звуки были подразделены на два структурных класса. К голосовым (тональным) мы относили звуки с видимой основной частотой и ее гармониками; иногда звуки содержали нелинейные феномены и/или артикуляционные эффекты. Структура этих звуков свидетельствовала о продукции с помощью голосовых связок. К неголосовым (широкополосным) относили звуки без видимой основной частоты и с широкополосным диапазоном, свидетельствующим о механизме их продукции за счет турбулентности, возникающей при прохождении струи воздуха через сужения вокального тракта. Всего выделено восемь типов звуков, издаваемых лисицами на человека: пять голосовых (скуление, мычание, кудахтанье, рычание и лай) и три неголосовых (шумное дыхание, кашель и фырканье) (рис. 1).

Скуление. Самые длительные (711 ± 502 мс) и относительно высокочастотные звуки, издаваемые через открытый рот, часто усложненные нелинейными феноменами и/или артикуляционными эффектами. Начальная частота (0.53 ± 0.21 кГц) несколько выше конечной (0.49 ± 0.16), максимальная частота (0.66 ± 0.21) несколько ниже пиковой (0.85 ± 0.53 кГц). Нелинейные феномены свидетельствовали о смене режимов в работе голосовых связок (Berry et al., 1996; Wilden et al., 1998; Володин и др., 2005). В скулениях встречались субгармоники (дополнительные частотные полосы в 1/2, 1/3 и 1/4 основной частоты), детерминированный хаос (равномерное распределение амплитуды звука по звуковому диапазону) и частотные скачки (моментальные сдвиги основной частоты звука). Артикуляционные эффекты свидетельствовали о работе артикуляторов вокального тракта (мягкое небо, челюсти, язык, губы и др.), расположенных выше голосовых связок (Fitch, 2000; Riede et al., 2005). В скулениях встречались волна (многократно повторяющаяся аркообразная моду-

ляция основной частоты), ритмика (короткие разрывы в основной частоте и гармониках звука в виде широкополосных быстро повторяющихся пульсов) и клочкотания (U-образная модуляция основной частоты с резким смещением акустической энергии в область более высоких частот в начале каждого U-образного фрагмента). В пределах одного скуления могло встречаться более одного нелинейного феномена и/или артикуляционного эффекта.

Мычание. Низкоамплитудные звуки с хорошо видимой основной частотой и малозаметными гармониками, которые издаются через нос при закрытом рте. Длительность (347 ± 324 мс) и максимальная основная частота (0.36 ± 0.10 кГц) вдвое ниже, чем в скулениях. Начальная частота (0.28 ± 0.09 кГц) не отличалась от конечной (0.28 ± 0.09), пиковая частота составляла 0.28 ± 0.09 кГц и была значительно ниже максимальной.

Кудахтанье. Короткие звуки (длительность 61 ± 10 мс), в основном с аркообразной модуляцией, издающиеся монотонными сериями, с периодом от начала предыдущего звука до начала последующего 210 ± 50 мс. Пиковая частота (0.76 ± 0.27 кГц) выше максимальной (0.49 ± 0.05), значения начальной (0.38 ± 0.06) и конечной частот (0.39 ± 0.08 кГц) не различаются.

Рычание. Длительный (668 ± 428 мс) низкоамплитудный и низкочастотный звук с обязательным присутствием пульсации частотой от 22 до 35 пульсов в секунду (в среднем 22 ± 3). Часто рычанию предшествовало тональное начало (скуление или мычание). Все значения основной частоты самые низкие среди голосовых звуков: максимальная – 0.23 ± 0.07 кГц, начальная – 0.20 ± 0.05, конечная – 0.18 ± 0.05. Пиковая частота (0.19 ± 0.06 кГц) была значительно ниже максимальной, как и в мычании.

Лай. Короткий (106 ± 16 мс) взрывной высокоамплитудный звук с четкой аркообразной модуляцией основной частоты. Максимальная (1.12 ± 0.12 кГц) и пиковая (1.31 ± 0.40) частота наивысшие среди голосовых звуков, начальная частота (0.86 ± 0.06) значительно выше конечной (0.53 ± 0.08 кГц).

Шумное дыхание. Низкоамплитудные короткие выдохи (42 ± 9 мс), издаваемые монотонными сериями или чередующиеся с кудахтаньем и скулением. Шумное дыхание по структуре было сходно с кудахтаньем, но не содержало голосовой (тональной) компоненты. Период от начала одного звука до начала следующего составлял в среднем 180 ± 40 мс. Пиковая частота (1.00 ± 0.55 кГц) выше, чем в кудахтанье, и самая высокая среди неголосовых звуков. Нижняя, средняя и верхняя квартили составляли 1.17 ± 0.31, 2.62 ± 0.60 и 4.57 ± 0.72 кГц соответственно.

Кашель. Короткий, резкий интенсивный взрывной звук (72 ± 19 мс), который издавался через открытый рот. Пиковая частота (0.85 ± 0.61 кГц) относительно высокая. Нижняя, средняя и верхняя квартили составляли 1.09 ± 0.31, 2.39 ± 0.54 и 4.64 ± 0.86 кГц соответственно.

Фырканье. Низкоамплитудные резкие короткие взрывные выдохи (77 ± 30 мс), издаваемые через нос. Обычное взрывное начало переходило в продолжительный выдох, похожий на «облако» широкополосного шума на спектрограмме. Пиковая частота была очень низкой (0.22 ± 0.05 кГц), так же как и нижняя (0.39 ± 0.23) и средняя (1.42 ± 0.70) квартили, хотя верхняя квартиль

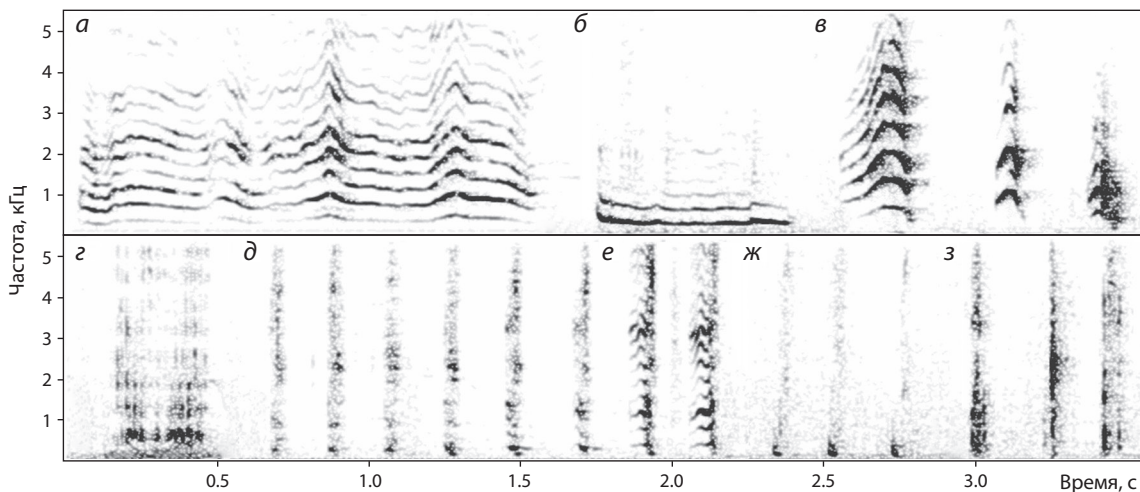


Рис. 1. Спектрограммы восьми типов звуков лисиц: скуление (а), мычание (б), лай (в), рычание (г), шумное дыхание (д), кудахтанье (е), фырканье (ж), кашель (з).

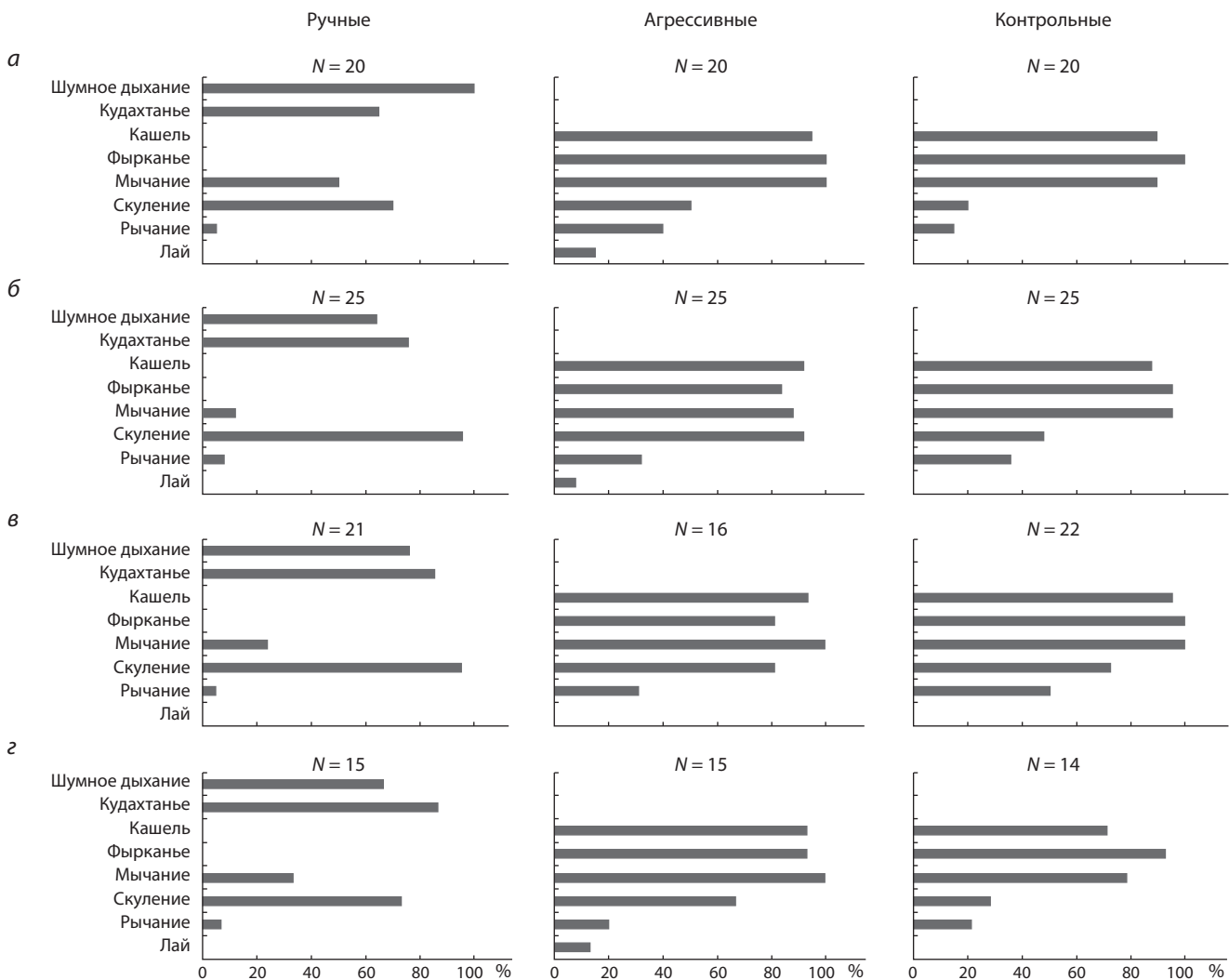


Рис. 2. Процентное соотношение Контрольных, Агрессивных и Ручных лисиц, от которых были записаны звуки каждого типа в различных тестовых процедурах:
а – Провоцирующий тест, самцы; б – Провоцирующий тест, самки; в – тест Приближения–удаления, самки; г – Статичный тест, самки. N – число особей в каждой из групп.

(4.08 ± 0.92 кГц) не отличалась от шумного дыхания и кашля. Распределение энергии по частотному диапазону было ключевым признаком для различения фырканы и кашля.

Вокальные реакции Ручных, Агрессивных и Контрольных лисиц на человека

Для изучения вокальных реакций на человека были использованы записи 52389 звуков, полученных от 25 Ручных, 25 Агрессивных, 25 Контрольных самок лисиц и 20 Ручных, 20 Агрессивных, 20 Контрольных самцов лисиц в результате проведения Провоцирующих тестов; 21 Ручных, 16 Агрессивных, 22 Контрольных самок лисиц в результате проведения тестов Приближения–удаления; 15 Ручных, 15 Агрессивных, 14 Контрольных самок лисиц в результате проведения Статичных тестов (Gogoleva et al., 2013). Воздействие со стороны человека было наибольшим в Провоцирующем тесте, промежуточным – в тесте Приближения–удаления и наименьшим – в Статичном тесте.

Нами обнаружена строгая закономерность между принадлежностью лисиц к той или иной группе и издаваемыми ими разными типами звуков на человека. У лисиц всех трех групп встречались скуление, мычание и рычание (рис. 2). Ни одна из Агрессивных или Контрольных лисиц не издавала кудахтаний и шумного дыхания на человека, ни одна из Ручных не издавала кашля и фырканы. Лай был отмечен только у Агрессивных лисиц (4 самки и 3 самца). Таким образом, набор типов звуков, используемых лисицами в тестах при взаимодействии с человеком, зависел от принадлежности лисицы к одной из трех исследуемых групп и не зависел от ее пола и особенностей тестовой процедуры (см. рис. 2).

Частота следования звуков в течение теста зависела как от рассматриваемой группы ($F_{2,232} = 25.29, p < 0.001$), так и от тестовой процедуры ($F_{2,232} = 3.84, p < 0.05$) и пола лисиц ($F_{1,232} = 5.67, p < 0.05$). Вне зависимости от тестовой процедуры и пола, частота следования звуков всегда была наибольшей у Ручных лисиц, промежуточной – у Агрессивных, и наименьшей – у Контрольных (рис. 3, а). Доля вокальной активности также зависела от исследуемой группы ($F_{2,232} = 26.08, p < 0.001$), тестовой процедуры ($F_{2,232} = 18.61, p < 0.001$) и пола лисиц ($F_{1,232} = 14.36, p < 0.001$). Вне зависимости от тестовой процедуры и пола, доля вокальной активности всегда была наибольшей у Агрессивных лисиц, промежуточной – у Ручных, наименьшей – у Контрольных лисиц (см. рис. 3, б).

Вокальные реакции гибридов между Ручными и Агрессивными лисицами на человека

Для изучения вокальных реакций гибридов между Ручными и Агрессивными лисицами на человека были использованы записи 25527 звуков, полученных от 125 самок лисиц из пяти групп: Ручных, Агрессивных, Гибридных, А-беккроссов и Р-беккроссов (по 25 на группу) в результате проведения Провоцирующих тестов (Gogoleva et al., 2009).

Обнаружено, что наборы типов звуков, издаваемых лисицами на человека, различались между группами. Во всех пяти группах присутствовали скуления, мычания и рычания. Фырканы и кашель встречались в основном у Агрессивных и А-беккроссов и отсутствовали у Ручных

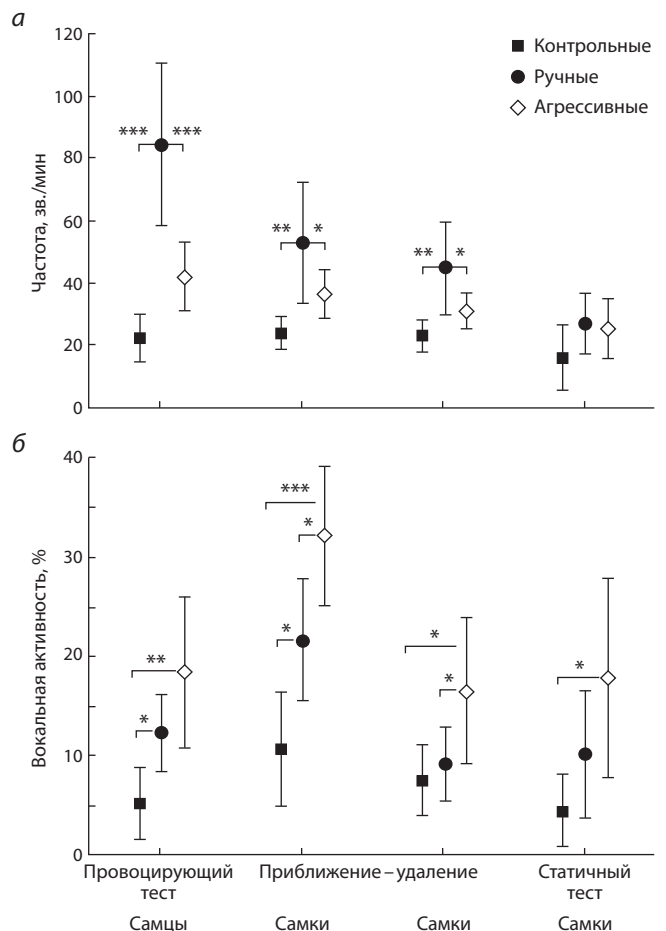


Рис. 3. Вокальное поведение самцов и самок лисиц трех групп при разных тестовых процедурах:

а – частота следования звуков (zv./мин); б – доля вокальной активности (%) от общего времени записи. Центральные точки показывают средние значения, усы – 0.95 доверительного интервала. Пост-хок тест Ньюмена–Кейлса: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

и Р-беккроссов, тогда как кудахтанье и шумное дыхание издавались Ручными лисицами и отсутствовали у Агрессивных и А-беккроссов. Только у Гибридных лисиц отмечены все типы звуков, кроме лая.

Мы оценили влияние группы на встречаемость звуков разных типов, сравнив число животных в каждой из пяти групп со средним значением (суммарное число лисиц, для которых отмечен данный тип звука, деленное на число групп). Агрессивные и Ручные лисицы особенно сильно различались по использованию звуков разных типов. Число Гибридных лисиц, издающих любой тип звука, не отличалось от среднего значения. Группа А-беккроссов не отличалась от Агрессивных лисиц по использованию звуков разных типов, а число Р-беккроссов, издающих кудахтанье и шумное дыхание, не имело достоверных отличий от среднего значения.

Наибольшее количество лисиц, издающих фырканы и кашель, принадлежало к Агрессивным и А-беккроссам (рис. 4, а). Наибольшее количество лисиц, издающих кудахтанье и шумное дыхание, принадлежало к Ручным. Большая часть Гибридов и Р-беккроссов не издавали эти

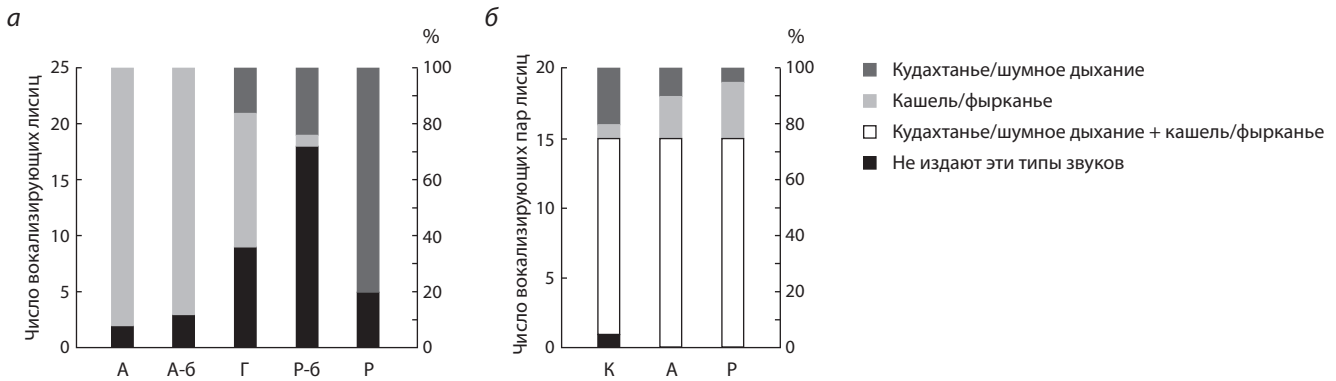


Рис. 4. Число и процентное соотношение лисиц, издававших разные типы криков на человека (а) и на конспецифика (б).

А – Агрессивные лисицы, А-б – А-беккроссы, Г – Гибридные, Р-б – Р-беккроссы, Р – Ручные, К – Контрольные.

четыре типа звуков (см. рис. 4, а). Ни одна лисица не сочетала фырканье и кашель с кудахтаньем и шумным дыханием в наборе звуков, издаваемых на человека.

Вокальные реакции Ручных, Агрессивных и Контрольных лисиц на конспецифика

Для изучения вокальных реакций на конспецифика были использованы записи 21 310 звуков, полученных от 120 самок, разделенных на 60 тестовых пар, из которых 20 пар принадлежали к Ручным, 20 – к Агрессивным и 20 – к Контрольным лисицам, в результате проведения 60 тестов попарного ссаживания лисиц внутри групп (Gogoleva et al., 2010b).

По видеозаписи (без звука) поведение тестовой пары лисиц разделяли на три типа: нейтральное, если обе лисицы не проявляли интереса друг к другу; аффилиативное, если они вели себя дружелюбно; и агонистическое – хотя бы одна лисица вела себя агрессивно. Мы не обнаружили у лисиц никаких новых типов звуков при общении с конспецификами по сравнению с теми, которые они издают при взаимодействии с человеком. Семь из восьми типов звуков, за исключением лая, встречались у всех трех групп лисиц при всех трех типах поведения. Лай был отмечен только у Контрольных лисиц при нейтральном поведении.

Мы оценили влияние группы на встречаемость звуков разных типов, сравнив число пар лисиц, издающих данный тип звука при взаимодействии с конспецификом, в каждой из трех групп со средним значением (суммарное число пар лисиц, издающих данный тип звука, деленное на число групп). Во всех группах число пар лисиц, издающих любой из восьми типов звуков, не отличалось от среднего значения (тест Фишера, $p > 0.05$ для всех сравнений).

Суммарные частоты следования звуков во время агонистического поведения для всех трех групп (59.2, 48.8, 49.4 зв./мин для Ручных, Агрессивных и Контрольных лисиц соответственно) были достоверно выше по сравнению с аффилиативным (36.6, 18.8, 20.8 зв./мин для Ручных, Агрессивных и Контрольных соответственно) и нейтральным (13.8, 9.3, 8.8 зв./мин для Ручных, Агрессивных и Контрольных соответственно) поведением ($p < 0.05$ для всех сравнений, пост-хок тест Ньюмена–Кейлса). При сравнении разных групп только для Ручных лисиц была обнаружена достоверно более высокая суммарная

частота следования звуков по сравнению с Агрессивными при аффилиативном поведении (36.6 и 18.8 зв./мин соответственно, $p < 0.05$, пост-хок тест Ньюмена–Кейлса).

В отличие от взаимодействия с человеком, при внутривидовых взаимодействиях мы не нашли различий в использовании кудахтанья/шумного дыхания и кашля/фыркания между Контрольными, Ручными и Агрессивными лисицами. Число и процентное соотношение пар лисиц, издающих эти типы звуков при взаимодействии с конспецификами, не различались между тремя группами (тест Фишера, $p > 0.05$ для всех сравнений) (см. рис. 4, б). Из 60 протестированных пар 44 пары (73.3 %) издавали как кудахтанье/шумное дыхание, так и кашель/фыркание; 7 пар (11.7 %) издавали кудахтанье/шумное дыхание, но не кашель/фыркание; 8 пар (13.3 %) издавали кашель/фыркание, но не кудахтанье/шумное дыхание; и только одна пара (1.7 %) не издавала эти типы звуков.

Влияние знака и силы эмоционального возбуждения на звуки Ручных, Агрессивных и Контрольных лисиц

Для изучения влияния знака и силы эмоционального возбуждения на звуки Ручных, Агрессивных и Контрольных лисиц были использованы записи 21 523 звуков, полученных от 25 Ручных, 25 Агрессивных и 25 Контрольных самок лисиц в результате проведения тестов Приближения–удаления (Gogoleva et al., 2010a,с).

Ручные лисицы, с одной стороны, и Агрессивные и Контрольные лисицы, с другой, демонстрировали различающиеся динамики встречаемости разных типов звуков в течение теста (рис. 5). У Агрессивных и Контрольных лисиц пропорции звуков разных типов достоверно различались между всеми ступенями теста, а у Ручных лисиц – между всеми ступенями, кроме 4 и 5 (χ^2 -тест, $p < 0.01$ для всех сравнений) (см. рис. 5). У Агрессивных и Контрольных лисиц показатель кашля увеличивался при увеличении воздействия со стороны человека и снижался с его ослаблением, тогда как показатели фырканья и мычания имели обратную тенденцию (см. рис. 5, б, в). У Ручных лисиц при увеличении воздействия со стороны человека увеличивался показатель шумного дыхания и снижался – кудахтанья и скулений (см. рис. 5, а).

Дисперсионный анализ выявил достоверное влияние ступени теста на частоту следования звуков у Руч-

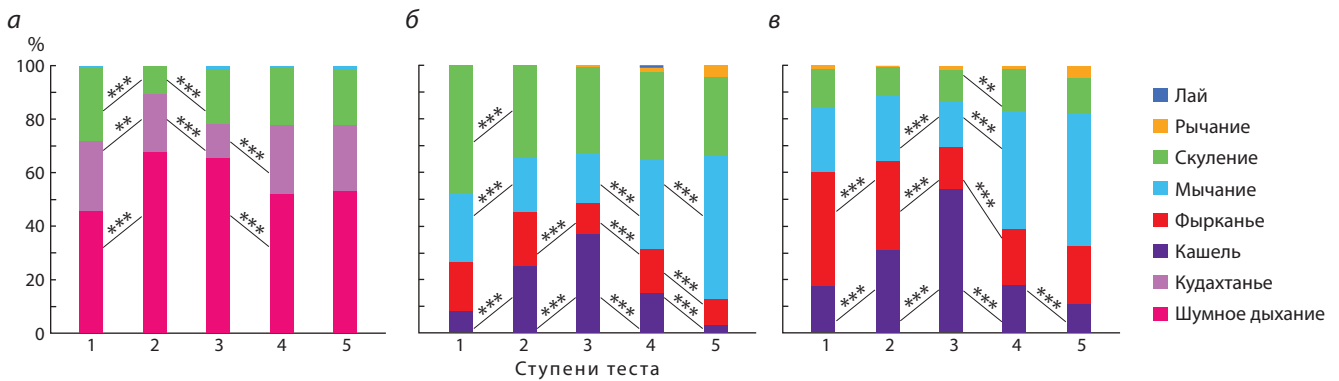


Рис. 5. Процентное соотношение звуков различных типов, изданных на пяти последовательных ступенях теста Приближения–удаления, проведенного с Ручными (а), Агрессивными (б) и Контрольными (в) лисицами.

Результаты сравнения между последовательными ступенями теста с помощью теста Фишера: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

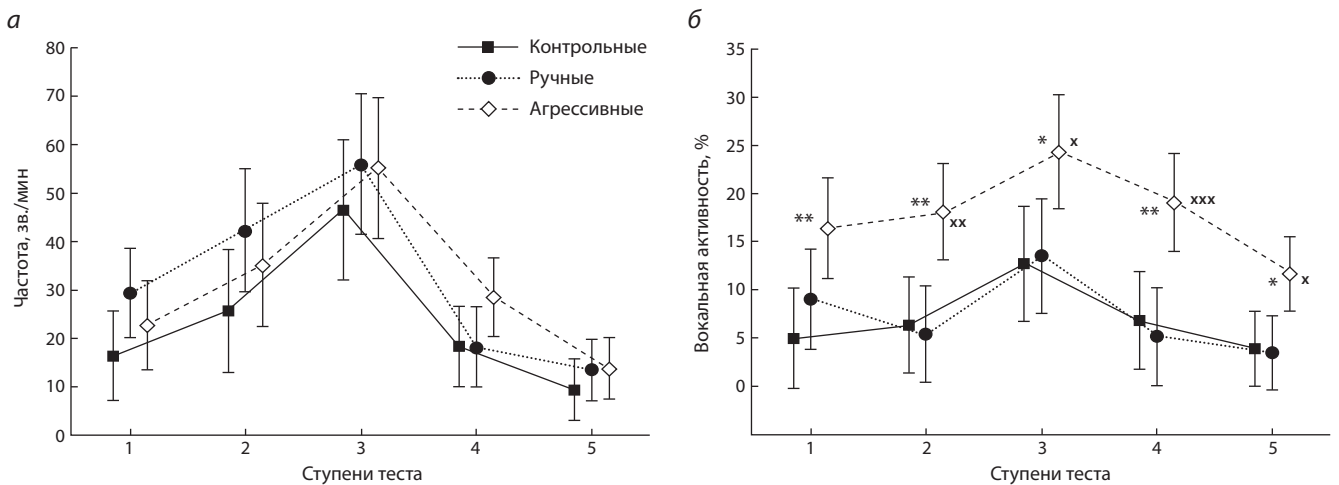


Рис. 6. Вокальное поведение лисиц трех групп на пяти последовательных ступенях теста Приближения–удаления: а – частота следования звуков (зв./мин); б – доля вокальной активности (%) от общего времени записи.

Центральные точки показывают средние значения, усы – 0.95 доверительного интервала. Пост-хок тест Тьюке, сравнение Контрольных и Агрессивных лисиц: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, сравнение Ручных и Агрессивных лисиц: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

ных ($F_{4,96} = 9.20, p < 0.001$), Агрессивных ($F_{4,96} = 30.73, p < 0.001$) и Контрольных ($F_{4,96} = 30.55, p < 0.001$) лисиц (рис. 6, а). Все три группы демонстрировали как сходные значения частоты следования звуков, так и сходные тренды их изменений от ступени к ступени теста с минимальными значениями на 1-й и 5-й ступенях и максимальными на 3-й ступени (см. рис. 6, а). Сравнение между группами не выявило достоверных различий ($F_{2,72} = 1.62, p = 0.21$).

Характер изменения доли вокальной активности совпадал с таковым суммарной частоты следования звуков, возрастая между ступенями 1 и 3 и снижаясь между ступенями 3 и 5 (см. рис. 6, б). Дисперсионный анализ повторных измерений выявил достоверное влияние ступени теста на долю вокальной активности у Ручных ($F_{4,96} = 7.65, p < 0.001$), Агрессивных ($F_{4,96} = 10.12, p < 0.001$) и Контрольных ($F_{4,96} = 6.49, p < 0.001$) лисиц. Сравнение между группами показало достоверные различия ($F_{2,72} = 8.68, p < 0.001$): значения доли вокальной активности у Ручных и Контрольных лисиц были достоверно ниже, чем у Агрессивных и не различались между собой (см. рис. 6, б).

Для каждой ступени теста мы подготовили слитые звуки путем вырезания посторонних шумов и всех пауз между всеми звуками данной ступени: по пять слитых звуков для каждой лисицы. Дисперсионный анализ повторных измерений для слитых звуков выявил достоверное влияние ступени теста на пиковую частоту у Агрессивных ($F_{4,92} = 6.96, p < 0.001$) и Контрольных ($F_{4,96} = 8.26, p < 0.001$) лисиц, но не у Ручных ($F_{4,80} = 1.42, p = 0.23$). У Агрессивных и Контрольных лисиц значения возрастали между ступенями 1 и 3 и снижались между ступенями 3 и 5, тогда как у Ручных они были высокими уже на 1-й ступени и постепенно снижались к 5-й ступени. Значения нижней, средней и верхней квартилей слитых звуков у трех групп менялись аналогично пиковой частоте.

Таким образом, знак эмоций отражался в используемых типах криков: Ручные лисицы издавали кudahтанье и шумное дыхание, тогда как Агрессивные и Контрольные – кашель и фырканье. Высокое и низкое возбуждение у лисиц отражалось не в акустической структуре звуков,

а в частоте следования звуков и в соотношении времени вокализации, причем однонаправленно у Ручных, Агрессивных и Контрольных лисиц.

Обсуждение

В результате исследований был детально описан репертуар звуков, которые издают на человека обыкновенные лисицы в неволе. Показано, что доместикация не изменяет вокального поведения лисиц по отношению к конспецифичным особям. Однако по отношению к человеку вокальное поведение Ручных лисиц сильно отличалось от поведения Агрессивных и Контрольных и не зависело от пола лисиц и степени воздействия со стороны человека. На основании типов криков, используемых лисицами разных групп по отношению к человеку, были выявлены вокальные индикаторы дружелюбного и агрессивного поведения. Обнаружены универсальные для млекопитающих вокальные индикаторы степени эмоционального возбуждения, не зависящие от знака эмоций. Выявлены характеристики вокального поведения, связанные со знаком эмоций, позитивным или негативным. Разработан простой и эффективный метод оценки уровня дискомфорта животного на основе «слитых звуков», которые учитывают характеристики всех звуков, изданных животным независимо от структуры этих звуков.

Главная особенность использованной нами классификации типов звуков лисиц состояла в привлечении современных подходов для описания звуков, основанных на концепции механизмов звукопродукции, нелинейных вокальных феноменов (Wilden et al., 1998; Fitch et al., 2002; Володин и др., 2005) и артикуляционных эффектов (Shipley et al., 1991; Beckers et al., 2004; Riede et al., 2005). У лисиц скуления часто содержат нелинейные феномены и артикуляционные эффекты, сильно меняющие звучание этого типа звука. В предшествующих исследованиях (Cohen, Fox, 1976; Tembrock, 1976; Newton-Fisher et al., 1993) каждый вариант рассматривался как отдельный тип звука, однако современные подходы позволили нам объединить все многочисленные варианты скуления в единый тип звука. Скуления встречались у всех без исключения групп лисиц, включая гибридов и беккроссов (Gogoleva et al., 2008, 2009). Была обнаружена достоверная отрицательная корреляция между балльной оценкой поведения особи по отношению к человеку и пропорцией скулений, содержащих нелинейные феномены или артикуляционные эффекты (Gogoleva et al., 2009).

Детальное сравнение предложенной нами классификации звуков лисиц с описаниями разных типов звуков обыкновенной лисицы (Cohen, Fox, 1976; Tembrock, 1976; Мовчан, Орлова, 1990; Newton-Fisher et al., 1993), американского корсака *Vulpes velox* (Darden, Dabelsteen, 2006) и песца *Alopex lagopus* (Сафронов и др., 1979; Овсяников и др., 1988), сделанных на базе исследований как в природе, так и в неволе, показало, что выделенные нами восемь типов звуков были ранее отмечены у этих видов псовых. Лисицы в неволе никогда не издавали на человека сериальный лай, который является наиболее заметной вокализацией лисиц и песца в природе, однако для оценки биологического смысла этих различий необходимо проведение дополнительных исследований лисиц разных групп

также в репродуктивный период и во время выращивания детенышей.

Во всех тестовых процедурах, вне зависимости от пола лисиц, два типа вокализаций – кудахтанье и шумное дыхание – издавали на человека только Ручные лисицы, и ни одна Контрольная или Агрессивная, что позволяет считать эти типы звуков вокальными индикаторами дружелюбного отношения к человеку. Напротив, фырканье и кашель издавали на человека только Контрольные и Агрессивные лисицы, и ни одна Ручная. Следовательно, эти типы звуков можно считать вокальными индикаторами агрессивности. Наши результаты показали, что при общении с человеком Контрольные и Агрессивные лисицы использовали одни и те же наборы звуков, тогда как Ручные – совершенно другие. Отбор на агрессивность не повлиял на вокальное поведение лисиц, так как не только не элиминировал, а, наоборот, усилил негативное эмоциональное отношение к людям. В противоположность этому отбор Ручных лисиц на эмоционально-положительное отношение к людям оказал очень сильное влияние на набор звуков, адресованных человеку. Сходство используемых типов криков и показателей вокальной активности лисиц внутри каждой из трех исследуемых групп при разных тестовых процедурах подтверждает генетическую основу их вокального поведения.

Мы обнаружили, что селекционированные по поведению Ручные и Агрессивные лисицы тратили на вокальную активность больше времени, чем Контрольные. Это подтверждает гипотезу Дж. Коэна и М. Фокса (Cohen, Fox, 1976), что в процессе доместикации домашней собаки был снят блок «на молчаливость», который присутствует у диких псовых для того, чтобы не привлекать хищников и не отпугивать потенциальную добычу. Другая гипотеза, предложенная Н. Никастро и М. Оуреном (Nicastro, Owen, 2003), предполагает, что возрастание доли вокальной активности в процессе доместикации – это результат неявного отбора, осуществляемого человеком, который проявлял большую заботу о более активно вокализирующих животных.

Интересно, что лай был самой редкой вокализацией и отмечен только у Агрессивных лисиц. В отличие от собак, которые общаются с людьми с помощью лая и скулений (Yin, 2002; Yin, McCowan, 2004; Чулкина и др., 2006; Pongrácz et al., 2006; Володин и др., 2007), доместичированные лисицы для общения с человеком предпочитают другие типы вокализаций – кудахтанье и шумное дыхание. Следовательно, сама по себе доместикация псовых не приводит к увеличению использования лая, и выбор типов звуков при общении с человеком диктуется не только эффектами доместикации, но и видовыми особенностями.

Гибриды между Ручными и Агрессивными лисицами издавали на человека звуки, связанные либо с дружелюбием, либо с агрессивностью. В ряду групп «Агрессивные – А-беккроссы – Гибридные – Р-беккроссы – Ручные» типы звуков, связанные с агрессивностью, постепенно замещались на связанные с дружелюбием. Гибридные лисицы были единственной группой, в которой встречались все индикаторные типы звуков. Вокальные индикаторы служили дискретными фенотипическими признаками,

поскольку не было ни одной лисицы, которая одновременно издавала бы на человека звуки, связанные как с дружелюбием, так и с агрессивностью.

Вокальное поведение на человека у Р-беккроссов сильнее отличалось от такового у Ручных лисиц, чем у А-беккроссов от Агрессивных лисиц. Это могло быть связано с различным влиянием селекции на дружелюбие и на агрессивность на уровне кортизола у лисиц. Отбор на дружелюбие привел к снижению базального уровня кортизола у Ручных лисиц по сравнению с Контрольными в 4 раза (Trut, 1999; Трут и др., 2004; Оськина и др., 2008). Напротив, селекция на снижение уровня страха и агрессивность не влияла на эндокринную систему, и базальный уровень кортизола в крови остается одинаковым у Агрессивных и Контрольных лисиц (Gulevich et al., 2004; Оськина и др., 2008).

В отличие от вокального поведения по отношению к человеку, при взаимодействии с конспецификами Контрольные, Ручные и Агрессивные лисицы демонстрировали больше сходства, нежели различий, и в вокализациях, сопутствующих каждому типу поведения, и в соотношениях между тремя типами поведения. Вокальные индикаторы дружелюбия, отсутствующие у Агрессивных лисиц по отношению к человеку, остаются незатронутыми по отношению к конспецификам, несмотря на направленный отбор на агрессивность. Это же верно для вокальных индикаторов агрессивности у Ручных лисиц. Полученные результаты свидетельствуют, что продукция вокальных индикаторов дружелюбия и агрессивности зависит от отношения лисицы к человеку – позитивного или негативного, т. е. является вторичной по отношению к наследственной тенденции лисиц реагировать позитивно или негативно на приближение человека.

Различия между группами лисиц в использовании кудахтанья/шумного дыхания и кашля/фыркания по отношению к человеку и конспецификам подтверждают, что лисицы, независимо от их принадлежности к какой-то группе, не рассматривают человека как конспецифика. В присутствии человека Ручные лисицы издают больше affiliативных вокализаций, потому что процесс domestikации, вероятно, привел к ассоциированному с affiliативными вокализациями внутреннему состоянию в присутствии человека. Агрессивные лисицы демонстрируют повышенную предрасположенность к негативному внутреннему состоянию в присутствии человека и, следовательно, издают больше агрессивных вокализаций. Наши данные согласуются с гипотезой К. Лорда с соавторами (Lord et al., 2009), что частота издавания лая у домашних собак возросла, поскольку domestikация привела к увеличению количества ситуаций, в которых внутреннее состояние животного ассоциировано с продуцированием лая.

При изменении дистанции между животным и человеком частота следования криков и доля вокальной активности менялись сходным образом у Ручных, Агрессивных и Контрольных лисиц. Таким образом, эти два акустических параметра отражали степень эмоционального возбуждения независимо от знака эмоции (положительного или отрицательного) и могут рассматриваться как универсальные индикаторы эмоционального возбуждения

серебристо-черных лисиц. В то же время динамика значений частоты максимальной амплитуды слитых звуков и динамика пропорций различных типов звуков сильно различались между группами лисиц, что позволяет предположить их связь со знаком эмоции.

Слитые звуки, объединяющие все звуки, изданные вокальной лисицей в пределах данной ступени теста, позволили нам принять в расчет акустические характеристики всех звуков независимо от их структуры, тональной или широкополосной. Акустические характеристики слитых звуков лучше отражали изменения эмоционального возбуждения лисиц, чем характеристики отдельных типов звуков, так как позволяли учитывать изменения пропорций звуков разных типов (Gogoleva et al., 2010a,c; Zaytseva et al., 2017). Поскольку разные типы звуков сильно отличались друг от друга по энергетическим характеристикам, слитые звуки отражали тенденцию животного использовать звуки с более высокими значениями энергетических параметров при усилении воздействия со стороны человека. Например, издавать больше кашлей и меньше фырканий.

Доля вокальной активности, суммирующая длительность всех звуков, изданных в пределах определенной ступени теста, позволила оценить время, которое животное тратило на вокальную активность. Этот параметр может представлять интегральную характеристику изменений нескольких временных параметров (длительность звуков, длительность пауз между последовательными звуками, частота следования звуков), сопутствующих изменениям эмоционального возбуждения, связанного с состоянием дискомфорта. Частота следования звуков и доля вокальной активности связаны со степенью эмоционального возбуждения и дискомфорта у многих видов млекопитающих (Володин и др., 2009; Briefer, 2012). Мы предположили, что эти вокальные параметры могут представлять собой универсальные для всех млекопитающих и для звуков любой структуры индикаторы степени эмоционального возбуждения.

Характер изменений значений пиковой частоты слитых звуков различался между Ручными и Агрессивными лисицами. Эти различия являются скорее индикатором знака эмоции, нежели уровня эмоционального возбуждения, и могут быть связаны с использованием Ручными и Агрессивными лисицами разных типов звуков при взаимодействии с человеком. Так, шумное дыхание и кудахтанье издавались исключительно Ручными лисицами, а мычание, кашель и фыркание – исключительно Агрессивными. Шумное дыхание, кудахтанье и кашель имеют высокие частоты максимальной амплитуды, тогда как частоты максимальной амплитуды мычания и фыркания гораздо более низкие (Gogoleva et al., 2008). Следовательно, процентное соотношение между этими типами звуков влияло на частоту максимальной амплитуды слитых звуков. Таким образом, пропорции различных типов звуков были наиболее надежными акустическими индикаторами знака эмоции у лисиц.

Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-14-00237).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Беляев Д.К. Дестабилизирующий отбор как фактор дестабилизации. Генетика и благосостояние человечества. М.: Наука, 1981;53-66.
- Беляев Д.К. Дестабилизирующий отбор. Развитие эволюционной теории в СССР (1917–1970-е годы). Л.: Наука, 1983;266-277.
- Беляев Д.К., Трут Л.Н. Конвергентный характер формообразования и концепция дестабилизирующего отбора. Вавиловское наследие в современной биологии. М.: Наука, 1989;155-169.
- Володин И.А., Володина Е.В., Гоголева С.С., Доронина Л.О. Индикаторы эмоционального возбуждения в звуках млекопитающих и человека. Журн. общ. биологии. 2009;70(3):210-224.
- Володин И.А., Володина Е.В., Филатова О.А. Структурные особенности, встречаемость и функциональное значение нелинейных феноменов в звуках наземных млекопитающих. Журн. общ. биологии. 2005;66(4):346-362.
- Володин И.А., Володина Е.В., Филатова О.А. Нелинейные феномены, определяющие высокую структурную изменчивость скулеи домашней собаки *Canis familiaris* (Carnivora, Canidae). Бюл. Моск. о-ва испытателей природы. Отд. биол. 2007;112(4):11-17.
- Мовчан В.Н., Орлова И.Н. Выявление информативных признаков ритмически организованных звуковых сигналов лисицы (*Vulpes vulpes*). Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1990;26(3):398-404.
- Овсянников Н.Г., Рutowская М.В., Менюшина И.Е., Непринцева Е.С. Социальное поведение белых песцов (*Alopex lagopus*): репертуар звуковых реакций. Зоол. журн. 1988;67(9):1371-1380.
- Оськина И.Н., Гербек Ю.Э., Шихевич С.Г., Плюснина И.З., Гулевич Р.Г. Изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем при отборе животных на дестабилизационное поведение. Информ. вестн. ВОГиС. 2008;12(1/2):39-49.
- Сафронов О.В., Гольцман М.Е., Кручинкова Е.П., Овсянников Н.Г., Смирин В.М. Акустический репертуар песца. Экологические основы охраны и рационального использования хищных млекопитающих. М.: Наука, 1979;160-161.
- Трут Л.Н. Генетика и феногенетика дестабилизационного поведения. Вопросы общей генетики. М.: Наука, 1981:323-332.
- Трут Л.Н. Проблема дестабилизирующего отбора в развитии. Современные концепции эволюционной генетики. Новосибирск: ИЦиГ СО РАН, 2000;7-21.
- Трут Л.Н. Доместикация животных в историческом процессе и в эксперименте. Информ. вестн. ВОГиС. 2007;11(2):273-289.
- Трут Л.Н., Плюснина И.З., Оськина И.Н. Эксперимент по дестабилизации лисиц и дискуссионные вопросы эволюции собак. Генетика. 2004;40(6):794-807.
- Харламова А.В., Чейз К., Ларк К.Г., Трут Л.Н. Сопоставление вариации параметров скелетной системы лисиц (*Vulpes vulpes*), отбираемых по поведению, и собак (*Canis familiaris*). Информ. вестн. ВОГиС. 2008;12(1/2):32-38.
- Чулкина М.М., Володин И.А., Володина Е.В. Индивидуальная, половая и межпородная изменчивость лая домашней собаки, *Canis familiaris* (Carnivora, Canidae). Зоол. журн. 2006;85(4):544-555.
- Beckers G.J.L., Nelson B.S., Suthers R.A. Vocal-tract filtering by lingual articulation in a parrot. Curr. Biol. 2004;14:1592-1597.
- Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestication. J. Hered. 1979;70:301-308.
- Berry D.A., Herzog H., Titze I.R., Story B.H. Bifurcations in excised larynx experiments. J. Voice. 1996;10:129-138.
- Briefer E.F. Vocal expression of emotions in mammals: mechanisms of production and evidence. J. Zool. 2012;288:1-20.
- Cohen J.A., Fox M.W. Vocalizations in wild canids and possible effects of domestication. Behav. Process. 1976;1:77-92.
- Darden S.K., Dabelsteen T. Ontogeny of swift fox *Vulpes velox* vocalizations: production, usage and response. Behaviour. 2006;143:659-681.
- Fitch W.T. The phonetic potential of nonhuman vocal tracts: Comparative cineradiographic observations of vocalizing animals. Phonetica. 2000;57:205-218.
- Fitch W.T., Neubauer J., Herzog H. Calls out of chaos: the adaptive significance of nonlinear phenomena in mammalian vocal production. Anim. Behav. 2002;63:407-418.
- Gogoleva S.S., Volodin I.A., Volodina E.V., Kharlamova A.V., Trut L.N. Kind granddaughters of angry grandmothers: The effect of domestication on vocalization in cross-bred silver foxes. Behav. Process. 2009;81(3):369-375.
- Gogoleva S.S., Volodin I.A., Volodina E.V., Kharlamova A.V., Trut L.N. Sign and strength of emotional arousal: Vocal correlates of positive and negative attitudes to humans in silver foxes (*Vulpes vulpes*). Behaviour. 2010a;147:1713-1736.
- Gogoleva S.S., Volodin I.A., Volodina E.V., Kharlamova A.V., Trut L.N. Vocalization toward conspecifics in silver foxes (*Vulpes vulpes*) selected for tame or aggressive behavior toward humans. Behav. Process. 2010b;84:547-554.
- Gogoleva S.S., Volodina E.V., Volodin I.A., Kharlamova A.V., Trut L.N. The gradual vocal responses to human-provoked discomfort in farmed silver foxes. Acta Ethol. 2010c;13(2):75-85.
- Gogoleva S.S., Volodin I.A., Volodina E.V., Kharlamova A.V., Trut L.N. Explosive vocal activity for attracting human attention is related to domestication in silver fox. Behav. Process. 2011;86:216-221.
- Gogoleva S.S., Volodin I.A., Volodina E.V., Kharlamova A.V., Trut L.N. Effects of selection for behavior, human approach mode and sex on vocalization in silver fox. J. Ethol. 2013;31(1):95-100.
- Gogoleva S.S., Volodin I.A., Volodina E.V., Trut L.N. To bark or not to bark: Vocalization in red foxes selected for tameness or aggressiveness toward humans. Bioacoustics. 2008;18(2):99-132.
- Gulevich R.G., Oskina I.N., Shikhevich S.G., Fedorova E.V., Trut L.N. Effect of selection for behavior on pituitary-adrenal axis and proopiomelanocortin gene expression in silver foxes (*Vulpes vulpes*). Physiol. Behav. 2004;82:513-518.
- Hare B., Plyusnina I., Ignacio N., Schepina O., Stepika A., Wrangham R., Trut L. Social cognitive evolution in captive foxes is a correlated byproduct of experimental domestication. Curr. Biol. 2005;16:226-230.
- Kharlamova A.V., Trut L.N., Carrier D.R., Chase K., Lark K.G. Genetic regulation of canine skeletal traits: trade-offs between the hind limbs and forelimbs in the fox and dog. Integr. Comp. Biol. 2007;47(3):373-381.
- Kukekova A.V., Acland G.M., Oskina I.N., Kharlamova A.V., Trut L.N., Chase K., Lark K.G., Erb H.N., Aguirre G.D. The genetics of domesticated behavior in canids: what can dogs and silver foxes tell us about each other. The Dog and its Genome. N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2006;515-537.
- Kukekova A.V., Oskina I.N., Kharlamova A.V., Chase K., Temnykh S.V., Johnson J.L., Pivovarova I.V., Shepeleva D.V., Vladimirova A., Semenova T.I., Gulievich R.G., Schikhevich S.G., Graphodatsky A.S., Aguirre G.D., Erb H.N., Lark K.G., Acland G.M., Trut L.N. Fox farm experiment: hunting for behavioral genes. Informatsionnyy vestnik VOGiS = The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeders. 2008a;12(1/2):50-62.
- Kukekova A.V., Trut L.N., Chase K., Shepeleva D.V., Vladimirova A.V., Kharlamova A.V., Oskina I.N., Stepika A., Klebanov S., Erb H.N., Acland G.M. Measurement of segregating behaviors in experimental silver fox pedigrees. Behav. Genet. 2008b;38:185-194.
- Kukekova A.V., Trut L.N., Oskina I.N., Johnson J.L., Temnykh S.V., Kharlamova A.V., Shepeleva D.V., Gulievich R.G., Shikhevich S.G., Graphodatsky A.S., Aguirre G.D., Acland G.M. A meiotic linkage map of the silver fox, aligned and compared to the canine genome. Genome Res. 2007;17:387-399.
- Kukekova A.V., Trut L.N., Oskina I.N., Kharlamova A.V., Shikhevich S.G., Kirkness E.F., Aguirre G.D., Acland G.M. A marker set for construction of a genetic map of the silver fox (*Vulpes vulpes*). J. Hered. 2004;95:185-194.

- Lindberg J., Björnerfeldt S., Bakken M., Vila C., Jazin E., Saetre P. Selection for tameness modulates the expression of heme related genes in silver foxes. *Behav. Brain Funct.* 2007;3:18. DOI 10.1186/1744-9081-3-18.
- Lord K., Feinstein M., Coppinger R. Barking and mobbing. *Behav. Proc.* 2009;81:358-368.
- McComb K., Taylor A.M., Wilson C., Charlton B.D. The cry embedded within the purr. *Curr. Biol.* 2009;19:R507-R508.
- Molnár C., Pongrácz P., Dóka A., Miklósi Á. Can humans discriminate between dogs on the base of the acoustic parameters of barks? *Behav. Process.* 2006;73:76-83.
- Monticelli P.F., Ades C. Bioacoustics of domestication: Alarm and courtship calls of wild and domestic canines. *Bioacoustics.* 2011; 20(2):169-192.
- Newton-Fisher N., Harris S., White P., Jones G. Structure and function of red fox (*Vulpes vulpes*) vocalizations. *Bioacoustics.* 1993;5:1-31.
- Nicastro N. Perceptual and acoustic evidence for species-level differences in meow vocalizations by domestic cats (*Felis catus*) and African wild cats (*Felis silvestris lybica*). *J. Comp. Psychol.* 2004;118: 287-296.
- Nicastro N., Owren M.J. Classification of domestic cat (*Felis catus*) vocalizations by naïve and experienced human listeners. *J. Comp. Psychol.* 2003;117:44-52.
- Oskina I.N. Analysis of the functional state of the pituitary-adrenal axis during postnatal development of domesticated silver foxes (*Vulpes vulpes*). *Scientifur.* 1996;20:159-161.
- Plyusnina I., Oskina I., Trut L. An analysis of fear and aggression during early development of behavior in silver foxes (*Vulpes vulpes*). *Appl. Anim. Behav. Sci.* 1991;32:253-268.
- Pongrácz P., Miklósi Á., Molnár C., Csányi V. Human listeners are able to classify dog (*Canis familiaris*) barks recorded in different situations. *J. Comp. Psychol.* 2005;119:136-144.
- Pongrácz P., Molnár C., Miklósi Á. Acoustic parameters of dog barks carry emotional information for humans. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2006;100:228-240.
- Popova N., Voitenko N., Kukikov A., Avgustinovich D. Evidence for the involvement of central serotonin in the mechanism of domestication of silver foxes. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991;40: 751-756.
- Riede T., Bronson E., Hatzikirou H., Ziberbuhler K. Vocal production mechanisms in a non-human primate: morphological data and a model. *J. Human Evol.* 2005;48:85-96.
- Sablin M.V., Khlopachev G.A. The earliest ice age dogs: evidence from Eliseevichi I. *Curr. Anthropol.* 2002;43:795-799.
- Shiple C., Carterette E.C., Buchwald J.S. The effect of articulation on the acoustical structure of feline vocalization. *J. Acoust. Soc. Am.* 1991;89:902-909.
- Tchernov E., Valla F.F. Two new dogs, and other Natufian dogs, from the southern Levant. *J. Archaeol. Sci.* 1997;24:65-95.
- Tembrock G. Canid vocalizations. *Behav. Process.* 1976;1:57-75.
- Trut L.N. Early canid domestication: the farm-fox experiment. *Am. Sci.* 1999;87:160-169.
- Trut L.N., Oskina I.N., Kharlamova A.V. Animal evolution during domestication: the domesticated fox as a model. *BioEssays.* 2009;31: 349-360.
- Trut L.N., Plyusnina I.Z., Kolesnikova L.A., Kozlova O.N. Interhemispherical neurochemical differences in brains of silver foxes selected for behavior and the problem of directional asymmetry. *Russ. J. Genet.* 2000;36:776-780.
- Wilden I., Herzel H., Peters G., Tembrock G. Subharmonics, biphonation, and deterministic chaos in mammal vocalization. *Bioacoustics.* 1998;9:171-196.
- Yin S. A new perspective on barking in dogs (*Canis familiaris*). *J. Comp. Psychol.* 2002;116:189-193.
- Yin S., McCowan B. Barking in domestic dogs: context specificity and individual identification. *Anim. Behav.* 2004;68:343-355.
- Zaytseva A.S., Volodin I.A., Ilchenko O.G., Volodina E.V. Discomfort-related changes in pup ultrasonic calls of fat-tailed gerbils *Pachyuro-mys duprasi*. *Bioacoustics.* 2017;26:1-13.

Доместикация и мозг: сорок лет спустя

Н.К. Попова

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

Доместикация диких животных – краеугольный камень цивилизации. Идея Д.К. Беляева об основе доместикации как бессознательном отборе человеком каменного века неагрессивных животных была подтверждена многолетними уникальными работами Института цитологии и генетики по доместикации серебристо-черных лисиц, крыс-пасюков и американских норок. Обзор посвящен роли медиаторов мозга в механизмах доместикации. Полученные в наших исследованиях данные свидетельствуют об участии серотониновой системы мозга в перестройке поведения при селекции животных на низкую агрессивность. Установлено, что доместикация, превращающая агрессивное дикое животное в неагрессивное и дружелюбное, сопровождается у животных разных видов (серебристо-черных лисиц, крыс-пасюков и норок) изменением основных молекулярных элементов, определяющих функциональную активность серотониновой системы. Агрессивные и неагрессивные животные различаются по уровню серотонина в мозге, по активности основных ферментов метаболизма серотонина и по экспрессии серотониновых рецепторов. Активность катализирующей синтез серотонина в мозге триптофангидроксилазы-2 у неагрессивных животных повышена, активность фермента деградации моноаминоксидазы А – понижена. Доместичированные крысы отличаются от агрессивных и по экспрессии серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов: уровень мРНК 5-HT_{1A}-рецептора, плотность рецепторов в структурах мозга и функциональная активность у них выше, чем у агрессивных. Все это свидетельствует о существенной роли нейромедиатора мозга серотонина в эволюционном процессе доместикации животных. Особое внимание в обзоре обращено на роль медиаторов мозга в коррелятивной изменчивости при селекции по поведению. Представлен комплекс доказательств нашей гипотезы, согласно которой одним из механизмов возникновения важнейших коррелятивных признаков при доместикации – изменений в основной системе стресса (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой) и регулятора репродукции (гипоталамо-гипофизарно-половой) – является вовлечение в селекционный процесс серотониновой системы мозга, которая, наряду с функцией регулятора агрессивного поведения, контролирует эндокринные железы.

Ключевые слова: доместикация; агрессивность; медиаторы мозга; серотонин; коррелятивная изменчивость, стресс, гипофизарно-половая система.

The domestication and the brain: forty years after

N.K. Popova

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

The domestication of animals was crucial for the civilization evolutionary experiment. The main characteristic of domesticated animal is tame behavior towards man. D.K. Belyaev suggested that the domestication was carried out by man of the Stone Age as unintended selection of nonaggressive animals. This hypothesis was confirmed at the Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, by unique long-lasting selection of silver foxes, Norway rats and American minks for nonaggressive behavior towards man. The review concentrates on the role of the brain neurotransmitters in the mechanism of animal domestication. Specifically, it describes the effect of selective breeding for nonaggressive behavior on the brain neurotransmitter serotonin (5-HT) system. Our data showed that produced by domestication the conversion of wild, aggressive animal to non-aggressive towards man is associated with changes in the expression of key molecular members determining the brain 5-HT system functioning. Significant difference between aggressive and nonaggressive animals in the 5-HT metabolism, in the expression of principle metabolic enzymes and 5-HT receptors was shown in different species of mammals (silver foxes, Norway rats and American minks). Higher concentration of 5-HT and its metabolite, 5-hydroxyindoleacetic acid, increased activity of the principle enzyme in 5-HT synthesis (tryptophan hydroxylase-2) and decreased activity of the principle enzyme in 5-HT degradation (monoamine oxidase A) was shown in the midbrain of domesticated silver foxes and rats. The expression of the 5-HT_{1A} receptor gene, the density and functional activity of 5-HT_{1A} receptors in nonaggressive rats were increased. The review provides converging lines of evidence for our hypothesis that the changes in the brain 5-HT contributes to a mechanism underlying correlative patterns of domestication, i.e. changes in the pivotal for stress response and for the reproduction pituitary-adrenal and pituitary-gonadal systems.

Key words: domestication; aggressiveness; neurotransmitters; serotonin; correlative traits; stress-response; pituitary-gonadal system.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Попова Н.К. Доместикация и мозг: сорок лет спустя. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):414-420. DOI 10.18699/VJ17.259

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Popova N.K. The domestication and the brain: forty years after. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(4):414-420. DOI 10.18699/VJ17.259

Доместикация диких животных – одно из величайших исторических событий, предопределивших развитие современной цивилизации. Ключевым признаком одомesticированных животных является отсутствие агрессии по отношению к человеку. Идея академика Д.К. Беляева об основе одомesticации как происшедшем еще в глубокой древности бессознательном отборе человеком неагрессивных животных (Belyaev, 1979) была блестяще подтверждена многолетними уникальными работами Института цитологии и генетики по одомesticации серебристо-черных лисиц (Trut, 1999), крыс-пасюков (Nikulina et al., 1986; Plyusnina, Oskina, 1997) и американских норок (Трапезов, 2007, 2008).

Несомненной заслугой Д.К. Беляева является последовательное развитие представлений о роли поведения и стресса в одомesticации диких животных. Им были инициированы исследования нейрофизиологических и гормональных механизмов, которые и определяют особенности поведения и физиологических свойств животных, селекционируемых на низкую агрессивность по отношению к человеку.

Принципиальные программные положения о роли «регуляторов» поведения в одомesticации животных сформулированы Д.К. Беляевым в начале 1960-х годов. Первая статья, в которой намечены основные идеи его теории одомesticации и упомянуты регуляторы, была посвящена проблемам коррелятивной изменчивости и опубликована в «Известиях Сибирского отделения АН СССР» в 1962 г. (Беляев, 1962). В это же время он, ссылаясь на работы И.П. Павлова, писал: «...стало ясно, что свойства основных нервных процессов играют весьма существенную роль в эволюционной судьбе особей и являются поэтому тем материалом, на основе которого действует естественный отбор» (Беляев, Трут, 1964). Разрабатывая проблему коррелятивной изменчивости, Беляев высказал мысль о том, что сущность одомesticации животных кроется в наследственно закрепляемом изменении регуляторных систем – гормональной и центральной нервной. Ориентация Д.К. Беляева на изучение нейрофизиологических и нейроэндокринных механизмов одомesticации была плодотворной и в те годы, безусловно, новой.

В своих первых статьях Д.К. Беляев писал о нейрогуморальной регуляции и мозге вообще, без упоминания о медиаторах мозга. Это неудивительно, так как само существование в мозге медиаторных систем было установлено лишь к концу 1950-х годов, и их роль в регуляции поведения и физиологических функций во многом еще была неясна. Но постановка проблемы и ориентация исследователей на выявление тех процессов, которые реализуют действие отбора по поведению, на интеграцию теории искусственного отбора с современными представлениями о функциях мозга свидетельствует о научной интуиции и широте взглядов Д.К. Беляева.

Серотонин и одомesticация

Нашими исследованиями (Попова и др., 1975; Ророва et al., 1976, 1997; Ророва, 1999) впервые показано, что одомesticация животных сопровождается перестройкой нейромедиаторных систем мозга. Значительные изменения метаболизма и рецепции дофамина и важнейшего

регулятора агрессивности – серотонина, были обнаружены у животных, селекционированных на отсутствие агрессивности по отношению к человеку. Особое внимание привлекают изменения в серотониновой (серотонергической) системе мозга. Это обусловлено рядом причин. Во-первых, серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) – эволюционно очень древний медиатор. Многочисленные данные свидетельствуют о его участии в регуляции агрессивного поведения не только млекопитающих (Попова и др., 1978; Valzelli et al., 1981; Molina et al., 1987; Miczek et al., 1989; Popova, 2006), но и животных других классов – птиц (Sperry et al., 2003), рыб (Adams et al., 1996), ракообразных (Huber, 2005). Во-вторых, клинические данные показывают ассоциацию импульсивной агрессивности человека и суицида, который рассматривают как проявление агрессии, направленной на самого себя (Pedder, 1992), с недостаточной функциональной активностью серотониновой системы мозга (Linnoila et al., 1983; Linnoila, Virkkunen, 1992; Arango et al., 2003). В-третьих, ранняя экспрессия в пренатальном периоде и выраженное влияние на морфогенез мозга определяют существенную роль серотонина в развитии мозга (Chubakov et al., 1986; Whitaker-Azmitia et al., 1996; Gaspar et al., 2003). И наконец, серотонин – наиболее экспансивный медиатор мозга, участвующий в регуляции не только поведения, но и ряда физиологических систем, включая важнейшую – нейроэндокринную систему (Naumenko, 1973; Науменко, Попова, 1975).

Функциональная активность серотониновой системы зависит от интенсивности синтеза и разрушения серотонина, обратного захвата (reuptake) и депонирования выделившегося в синаптическую щель серотонина, плотности серотониновых 5-НТ-рецепторов. Это определяет круг основных мишеней в генетической регуляции серотонином поведения – гены и ферменты, контролирующие синтез и разрушение серотонина в мозге, 5-НТ-транспортер и 5-НТ-рецепторы.

Синтезируется серотонин мозга из поступающей с пищей незаменимой аминокислоты триптофан. Катализируют его синтез два фермента – триптофангидроксилаза и декарбоксилаза ароматических аминокислот. Декарбоксилаза не является селективным для серотонина ферментом. Скорость его синтеза в мозге определяет специфичная для серотонина триптофангидроксилаза-2 (на периферии – триптофангидроксилаза-1). Синтезированный серотонин депонируется в нейронах. В ответ на нервный импульс он выделяется в синаптическую щель и действует на серотониновые 5-НТ-рецепторы, после чего инактивируется обратным захватом в те же нейроны. Этот замечательный процесс, происходящий с участием 5-НТ-транспортера, позволяет многократно использовать одну и ту же молекулу серотонина. Основной фермент деградации серотонина – моноаминоксидаза А (МАО А), основной конечный его метаболит – 5-гидроксииндолуксусная кислота.

Около 40 лет назад нами было впервые установлено, что одомesticация связана с изменением в составе метаболизма серотонина. Обнаружено (Попова и др., 1975), что уровень серотонина и его основного метаболита, 5-гидроксииндолуксусной кислоты, в ряде структур мозга одомesticированных серебристо-черных лисиц существенно

выше, чем у агрессивных животных. Далее было выяснено, что повышенный уровень серотонина в мозге лисиц, проявлявших дружелюбную реакцию на человека, связан с изменением экспрессии основных ферментов его метаболизма – повышением активности ключевого фермента синтеза серотонина триптофангидроксилазы-2 и понижением активности основного фермента его катаболизма – MAO A (Popova et al., 1991b, 1997). Позднее сходные изменения были обнаружены и у селекционируемых на низкую агрессивность крыс-пасюков. Уровень серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, уровень его метаболита в гипоталамусе и активность триптофангидроксилазы неагрессивных крыс были повышены (Никулина и др., 1985a; Popova et al., 1991a). Надо отметить, что различия в уровне серотонина в структурах мозга доместичированных и агрессивных крыс выявляются не всегда, более чувствительный показатель – уровень основного метаболита серотонина 5-гидроксииндолуксусной кислоты (Науменко и др., 1987). Отчетливые различия проявляются в реакции серотониновой системы на эмоциональный стресс: вызываемое стрессом снижение уровня серотонина в гипоталамусе и в среднем мозге агрессивных крыс было гораздо значительнее, чем у доместичируемых (Дыгало и др., 1985).

Участие серотонина мозга в регуляции агрессивного поведения и в механизмах доместикации было показано и на третьем виде животных – американской норке (Никулина и др., 1985b, 1993; Войтенко и др., 1992; Осадчук, Войтенко, 1992). Активность ферментов деградации серотонина – MAO A и MAO B – в стволе мозга неагрессивных норок оказалась пониженной. Введение предшественника серотонина, повышающего содержание этого медиатора в мозге, снижало агрессивность норок.

Полифункциональность вездесущего серотонина связана с необычно высоким полиморфизмом его рецепторов. Суперсемейство клонированных и секвенированных 5-НТ-рецепторов состоит из 15 подтипов, образующих 7 семейств. Эта классификация основана на трех основных характеристиках рецепторов: структуре (первичная последовательность аминокислот), характере передачи сигнала и реакции на фармакологические препараты. В последние годы наше внимание направлено главным образом на изучение роли 5-НТ1А-рецептора.

5-НТ1А-рецептор занимает особое место в обширном семействе 5-НТ-рецепторов. Он является основным ауторегулятором активности серотониновой системы мозга (Pineyro, Blier, 1999), участвует в регуляции уровня тревожности и депрессии, действуя как анксиолитик и антидепрессант (Nutt, Glue, 1991; Lucki et al., 1994), и понижает агонистическую и социальную активность крыс и мышей (Bell, Hobson, 1994; Olivier et al., 1995).

Было показано (Popova et al., 2005), что доместичированные крысы значительно отличаются от агрессивных по экспрессии 5-НТ1А-рецепторов: уровень мРНК 5-НТ1А-рецептора, плотность рецепторов в структурах мозга и функциональная активность у них выше, чем у агрессивных крыс.

Полученные данные свидетельствуют о том, что доместикация, превращающая агрессивное дикое животное в совершенно неагрессивное и дружелюбное по

отношению к человеку, сопровождается радикальным изменением всех основных элементов, определяющих функциональную активность серотониновой системы. Принципиально важно, что изменения серотониновой системы мозга обнаружены при доместикации разных, достаточно далеких видов млекопитающих – серебристо-черных лисиц, крыс-пасюков и норок. Это говорит о существенной роли нейромедиатора мозга серотонина в эволюционном процессе доместикации животных и хорошо соответствует сложившемуся представлению о серотонине как о факторе, понижающем агрессивность большинства видов животных.

Серотонин и коррелятивная изменчивость

Селекция животных нередко сопровождается появлением коррелятивных признаков, т. е. признаков, по которым селекция не велась. Особенно многочисленны и часто неожиданны коррелятивные признаки при селекции по поведению (Беляев, 1962; Belyaev, 1969). Многообразные морфологические и физиологические изменения, характерные для доместичированных животных, детально описаны Л.Н. Трут (Trut, 1999).

Несмотря на то что проблема коррелятивной изменчивости со времен Дарвина вызывает пристальный интерес, механизмы появления многообразных коррелятивных признаков все еще во многом неясны. Поразительно то, что при селекции по доместикационному типу поведения многие из них аналогичны у разных видов животных (Trut, 1999). Эта загадочное свойство селекции по поведению, несомненно, свидетельствует о сходных механизмах коррелятивной изменчивости.

Доказательство существенных сдвигов, происходящих в процессе доместикации в одной из основных систем стресса – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой – и в функциональной активности гонад, были получены более 40 лет тому назад исследованиями лаборатории проф. Е.В. Науменко (Науменко и др., 1971, 1974; Трут и др., 1972). Установлено, что у доместичируемых серебристо-черных лисиц уровень в крови гормонов коры надпочечников во все сезоны года, кроме периода размножения, ниже, чем у неселекционируемых лисиц. Различна и реактивность центральных механизмов регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявляется в разной реакции на психический стресс (Трут и др., 1972).

Появление сходных различий было обнаружено и в ходе селекции на доместикационный тип поведения другого вида – крыс (Науменко et al., 1989). Крысы-пасюки, селекционируемые на отсутствие агрессивной реакции на человека, отличались от высокоагрессивных крыс не только кротким и даже дружелюбным поведением по отношению к человеку, но и пониженным уровнем кортикостерона в крови и пониженной реакцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на эмоциональный стресс и на центральное введение (в латеральный желудочек мозга) серотонина (Дыгало и др., 1985).

Селекция на доместикационный тип поведения значительно изменяет эндокринную регуляцию половой системы и репродуктивность животных. У «ручных» серебристо-черных лисиц: 1) изменена фотопериодическая

регуляция эндокринной функции яичников: размножаются они в тот же сезон, но раньше, чем лисицы дикого типа поведения; 2) потенциальная плодовитость выше, чем у агрессивных, но выше и эмбриональная смертность; 3) у самцов сезонное угасание эндокринной функции семенников начинается раньше (Осадчук и др., 1978; Осадчук, Трут, 1989; Осадчук, 2006).

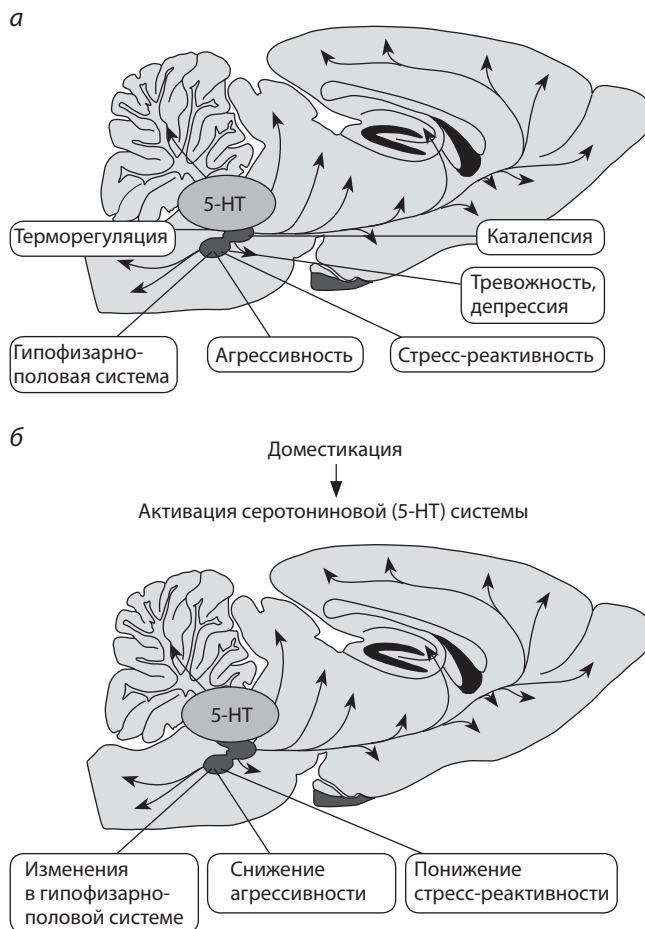
Как уже было отмечено, серотонин считается одним из наиболее экспансивных нейромедиаторов мозга. Он регулирует не только поведение и эмоциональность, но и такие физиологические функции, как терморегуляция, сон, зимняя спячка зимоспящих, суточные ритмы, пищевое поведение. Важнейшей его ролью является участие в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-половой систем (Науменко, Попова, 1975).

Значение серотонина мозга в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы показано давно (Naumenko, 1973) и не вызывает сомнения (Jorgensen, 2007). Серотонин считается медиатором, тесно связанным с реакцией на стресс (stress-related neurotransmitter) (Yamaguchi et al., 2016). Накоплены многочисленные данные, свидетельствующие и об участии серотонина мозга в регуляции половых гормонов и в половой мотивации самцов (Науменко и др., 1983; Popova, Amstislavskaya, 2002).

Полифункциональность серотонина, его признанная роль основного центрального регулятора агрессивности и выявленные нашими исследованиями значительные изменения в серотониновой системе мозга у разных видов доместизируемых животных дали нам основание предположить, что причиной появления ряда коррелятивных признаков является изменение этой медиаторной системы. К таким коррелятивным признакам относятся и важнейшие – изменение гормональной регуляции гипоталамо-половой системы, изменение функциональной активности гипоталамо-надпочечниковой системы и связанное с этим понижение реакции на стресс (Попова и др., 1980) (рисунок).

Эта гипотеза объясняет две загадочные особенности селекции по поведению – частое возникновение коррелятивных признаков и появление сходных коррелятивных признаков при доместикации разных видов животных (Беляев, 1962; Belyaev, 1969; Trut, 1999). Она же наполняет конкретным содержанием использовавшееся ранее объяснение – плейотропное действие гена. Медиаторы мозга – основные регуляторы поведения, и каждый вид поведения контролируется «ансамблем» нейромедиаторов, в котором есть один или ограниченное число «ведущих солистов». Селекция по поведению по своей сути является селекцией на определенную функциональную активность основной из контролируемых данным видом поведения медиаторных систем. Все медиаторы мозга в той или иной степени полифункциональны, и изменение метаболизма или рецепции медиатора не только ведет к изменению поведения, но и влияет на регуляцию других контролируемых этим медиатором физиологических систем. Это и определяет частое появление коррелятивных признаков при селекции по поведению.

Сходные коррелятивные признаки при доместикации разных видов животных обусловлены сходством нейро-



Серотонин (5-НТ) мозга и коррелятивные признаки доместикации.

а – полифункциональность серотонина мозга; б – влияние селекции по агрессивному поведению на серотониновую систему, агрессивность и серотонин-зависимые нейроэндокринные системы – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (стрессорная реактивность) и гипоталамо-гипофизарно-половую.

медиаторных механизмов, регулирующих агрессивность. Серотонин регулирует не только агрессивное поведение всех изученных млекопитающих, но и, как уже упоминалось, поведение животных других классов.

Разумеется, изменением функциональной активности серотониновой системы невозможно объяснить весь спектр коррелятивных признаков, возникающих при доместикации животных. Серотонин – это ключевой медиатор (key player) в механизмах агрессивности, но, несомненно, не единственный. Это слишком сложный эксперимент природы, в котором участвуют и другие медиаторы, прежде всего дофамин и норадреналин (Дыгало и др., 1985; Дыгало, 1986; Никулина, 1990). Так, показано, что в структурах мозга крыс, селекционируемых на доместикационное поведение, изменена активность тирозингидроксилазы – фермента синтеза дофамина и норадреналина. Есть основания предполагать, что в изменении стрессорной реактивности доместизируемых крыс наряду с серотониновой системой существенную роль играет норадренергическая система мозга (Дыгало, 1986; Науменко и др., 1987; Дыгало и др., 1988).

Недавно нами обнаружено (Ichibaeva et al., 2015, 2016), что неагрессивные крысы отличаются от высокоагрессивных и по экспрессии нейротрофических факторов – BDNF (brain derived neurotrophic factor) и GDNF (glial cell derived neurotrophic factor). Нейротрофические факторы, не являясь медиаторами, играют важнейшую роль, регулируя рост и развитие нейронов и синаптических связей мозга, и наравне с серотониновой системой представляют важнейшие факторы нейропластичности.

В организме все соединено многообразными связями, и до полного понимания всей этой сложнейшей перестройки мозга еще далеко, хотя уже то, что стало известно, говорит о глубочайших различиях мозга агрессивного и неагрессивного фенотипа. Кроме проблемы доместикации, эти данные относятся к еще одной проблеме – механизмам генетической предрасположенности к агрессивному поведению, которая, к сожалению, становится все более актуальной.

В отношении серотониновой системы пока остаются открытыми многие вопросы. Среди них вопрос, мутация какого гена является первичной, а каких – происходит в результате последовавших адаптивных изменений мозга. Проблема осложняется тем, что изменение экспрессии любого из ключевых генов, контролирующих серотониновую систему, нарушает ее функционирование и может повлиять на агрессивность. Так, более агрессивны мыши с нокаутом MAO A (Cases et al., 1995; Popova et al., 2001) и мужчины – носители однолокусной мутации MAO A (Brunner, 1995). Нокаут гена, контролирующего транспортер серотонина, понижает агрессивность мышей (Holmes et al., 2002). Влияет на агрессивность и изменение экспрессии гена триптофангидроксилазы-2, контролирующего синтез серотонина. Показано, что C1473G полиморфизм гена триптофангидроксилазы-2 влияет не только на скорость синтеза серотонина, но и на агрессивность мышей (Zhang et al., 2004; Kulikov et al., 2005). Трудно представить, что одновременно возникли мутации во всех ключевых генах серотониновой системы. Скорее всего, первоначально это была мутация какого-то одного из них, а затем, в процессе селекции на отсутствие агрессивности по отношению к человеку, произошла перестройка всей серотониновой системы мозга доместичированного животного. Это стало также причиной появления некоторых коррелятивных признаков.

Время все расставляет по своим местам. Представления Д.К. Беляева привлекли нейрофизиологов и нейроэндокринологов и привели к появлению в Институте цитологии и генетики СО АН нового направления – физиологической генетики, ставшей предшественником современной нейрогеномики. И теперь уже можно уверенно применить определение «впервые» к экспериментально подтвержденным в оригинальных исследованиях ИЦиГ СО АН (РАН) идеям Д.К. Беляева о роли поведения, его регуляторов и стресса в эволюционном процессе доместикации животных. Впервые было обнаружено влияние селекции на неагрессивное поведение на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и половую нейроэндокринные системы. Впервые было выявлено участие в механизмах доместикации медиаторов мозга, прежде всего серотонина, и сформулировано представление о его роли в возникновении коррелятивных признаков. Вклад

Дмитрия Константиновича Беляева в обоснование эволюционной связи доместикации и поведения животных и в развитие направления, которое вошло в XXI век под названием нейрогеномики и считается одним из наиболее актуальных и перспективных направлений современной генетики, несомненен.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке базового финансирования по проекту № 0324-2016-0002.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Беляев Д.К. О некоторых проблемах коррелятивной изменчивости и их значении для теории эволюции и селекции животных. Изв. СО АН СССР. 1962;10:111-124.
- Беляев Д.К., Трут Л.Н. Поведение и воспроизводительная функция животных. Сообщение 2. Коррелятивные изменения при селекции на прирученность. Бюл. Моск. о-ва испытателей природы. Отд. биол. 1964;4:5-9.
- Войтенко Н.Н., Маслова Л.Н., Трапезов О.В., Харламова А.А. Моноаминоксидаза мозга норок, селекционированных по реакции на человека. Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова. 1992;42(3):37-542.
- Дыгало Н.Н. Роль норадренергической системы головного мозга в преобразовании стрессорной реактивности серых крыс, селекционируемых на доместикационные свойства поведения. Журн. общ. биологии. 1986;4:455-458.
- Дыгало Н.Н., Быкова Т.С., Науменко Е.В. Активность тирозингидроксилазы головного мозга у селективируемых по поведению серебристо-черных лисиц. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1988;24(4):503-507.
- Дыгало Н.Н., Шишкина Г.Т., Бородин П.М., Науменко Е.В. Роль нейрохимических систем головного мозга в изменении реактивности гипофизарно-надпочечникового комплекса серой крысы при селекции по поведению. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1985;21(4):342-347.
- Науменко Е.В., Осадчук А.В., Серова Л.И., Шишкина Г.Т. Генетико-физиологические механизмы регуляции функций семенников. Новосибирск: Наука, 1983.
- Науменко Е.В., Попова Н.К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск: Наука, 1975.
- Науменко Е.В., Попова Н.К., Иванова Л.Н. Нейроэндокринные и нейрохимические механизмы доместикации животных. Генетика. 1987;23(6):1011-1026.
- Науменко Е.В., Трут Л.Н., Коршунов Е.А., Беляев Д.К. Функция коры надпочечников и ее сезонные изменения у серебристо-черных лис. Докл. АН СССР. 1971;200(5):1249-1251.
- Науменко Е.В., Трут Л.Н., Павлова С.И., Беляев Д.К. Генетика и феногенетика гормональных характеристик животных. Сообщение 1. Функциональная корреляция надпочечников и гонад у серебристо-черных лисиц и ее изменения при селекции по поведению. Генетика. 1974;10(10):52-57.
- Никулина Э.М. Катехоламины мозга при доместикации серебристо-черных лисиц *Vulpes fulvus*. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1990;26(2):156-160.
- Никулина Э.М., Бородин П.М., Попова Н.К. Изменение некоторых форм агрессивного поведения и содержания в мозге моноаминов при селекции диких крыс на приручение. Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова. 1985a;35(4):703-709.
- Никулина Э.М., Трапезов О.В., Попова Н.К. Содержание моноаминов в головном мозге норок, различающихся по реакции на человека. Журн. высш. нерв. деятельности им. И.П. Павлова. 1985b;35(6):1142-1146.

- Никулина Э.М., Трапезов О.В., Харламова А.А., Попова Н.К. Аффективное защитное поведение норок: воздействие на серотонергическую и норадренергическую системы мозга. Сиб. биол. журн. 1993;3:9-12.
- Осадчук Л.В. Репродуктивный потенциал самцов серебристо-черных лисиц *Vulpes fulvus* после длительной селекции на доместикационный тип поведения. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 2006;42(2):146-152.
- Осадчук Л.В., Войтенко Н.Н. Половые стероидные гормоны и серотонин мозга в эстральном цикле у серебристо-черных лисиц. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1992;78(4):118-122.
- Осадчук Л.В., Красс П.М., Трут Л.Н., Иванова Л.Н. Эндокринная функция гонад у самцов серебристо-черных лисиц с различными наследственно детерминированными формами оборонительного поведения. Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук. 1978; 2:79-85.
- Осадчук Л.В., Трут Л.Н. Эндокринная функция гонад у самок серебристо-черных лисиц при селекции на доместикационное поведение. Журн. общ. биологии. 1989;50(2):189-198.
- Попова Н.К., Войтенко Н.Н., Павлова С.И., Трут Л.Н., Науменко Е.В., Беляев Д.К. Генетика и феногенетика гормональных характеристик животных. VII. Коррелятивная взаимосвязь между серотонином мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой в условиях эмоционального стресса у доместизируемых и недоместизируемых серебристо-черных лисиц. Генетика. 1980;16(10):1865-1871.
- Попова Н.К., Войтенко Н.Н., Трут Л.Н. Изменения в содержании серотонина и 5-оксиндолуксусной кислоты в головном мозге при селекции серебристо-черных лисиц по поведению. Докл. АН СССР. 1975;2(33):498-500.
- Попова Н.К., Науменко Е.В., Колпаков В.Г. Серотонин и поведение. Новосибирск: Наука, 1978.
- Трапезов О.В. Об одомашнивании пушных зверей (к 140-летию выхода в России труда Ч. Дарвина: «Прирученные животные и возделанные растения»). Информ. вестн. ВОГиС. 2007;11(1): 45-61.
- Трапезов О.В. Регуляторные эффекты генов поведения и управление окрасочным формообразованием у американских норок (*Mustela vison* Schreber, 1777). Информ. вестн. ВОГиС. 2008; 12(1/2):63-83.
- Трут Л.Н., Науменко Е.В., Беляев Д.К. Изменения гипофизарно-надпочечниковой функции серебристо-черных лисиц при селекции по поведению. Генетика. 1972;8(5):35-43.
- Adams C.F., Liley N.R., Gorzalka B.D. PCPA increases aggression in male firemouth cichlids. Pharmacology. 1996;53:328-330.
- Arango V., Huang Y., Underwood M.D., Mann J.J. Genetics of the serotonin system in suicidal behavior. J. Psychiat. Res. 2003;37: 375-386.
- Bell R., Hobson H. 5-HT_{1A} receptor influences on rodent social and agonistic behavior. Neurosci. Biobehav. Rev. 1994;18:325-338.
- Belyaev D.K. Domestication of animals. Sci. J. (UK). 1969;5:47-52.
- Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor of domestication. J. Heredity. 1979;70:301-308.
- Brunner H.G. Monoamine oxidase and behavior. Ann. Med. 1995;27: 431-432.
- Cases O., Seif I., Grimsby J., Gaspar P., Chen K., Pournin S., Müller U., Aguet M., Babinet C., Shih J.C., De Maeyer E. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. Science. 1995;268:1763-1766.
- Chubakov A.R., Gromova E.A., Kononov G., Sarkisova F., Chumazov E. The effects of serotonin on morphofunctional development of rat cerebral neocortex in tissue culture. Brain Res. 1986;389: 285-297.
- Gaspar P., Cases O., Maroteaux L. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. Nat. Rev. Neurosci. 2003; 4(12):1002-1012.
- Holmes A., Murphy D., Crawley J. Reduced aggression in mice lacking the serotonin transporter. Psychopharmacology. 2002;161:160-167.
- Huber R. Amines and motivated behaviors: a simpler systems approach to complex behavioral phenomena. J. Comp. Physiol. A. Neuroethol. Sens. Neural Behav. Physiol. 2005;191:231-239.
- Ilchibaeva T.V., Kondaurova E.M., Tsybko A.S., Kozhemyakina R.V., Popova N.K., Naumenko V.S. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor (proBDNF) in genetically defined fear-induced aggression. Behav. Brain Res. 2015;290:45-50.
- Ilchibaeva T.V., Tsybko A.S., Kozhemyakina R.V., Popova N.K., Naumenko V.S. Glial cell line-derived neurotrophic factor in genetically defined fear-induced aggression. Eur. J. Neurosci. 2016;44(7):2467-2473.
- Jorgensen H.S. Studies of neuroendocrine role of serotonin. Dan. Med. Bull. 2007;54(4):266-288.
- Kulikov A.V., Osipova D.V., Naumenko V.S., Popova N.K. Association between *Tph2* gene polymorphism, brain tryptophan hydroxylase activity and aggressiveness in mouse strains. Genes Brain Behav. 2005;4(8):482-485.
- Linnoila V.M., Virkkunen M. Aggression, suicidality, and serotonin. J. Clin. Psychiatry. 1992;53(10):46-51.
- Linnoila V.M., Virkkunen M., Schwannian M., Nuutila A., Rimon R., Goodwin F.K. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from non-impulsive violent behavior. Life Sci. 1983;33:2609-2614.
- Lucki I., Singh A., Kreiss D.S. Antidepressant-like behavioral effects of serotonin receptor agonists. Neurosci. Biobehav. Revs. 1994;18(1): 85-95.
- Miczek K.A., Mos J., Olivier B. Brain 5-HT and inhibition of aggressive behavior in animals: 5-HIAA and receptor subtypes. Psychopharmacol. Bull. 1989;25:399-403.
- Molina V., Ciesielski L., Gobaille S., Isel F., Mandel P. Inhibition of mouse-killing behavior by serotonin-mimetic drugs: effects of partial alterations of serotonin neurotransmission. Pharmacol. Biochem. Behav. 1987;27:123-131.
- Naumenko E.V. Central regulation of the pituitary-adrenal complex. N. Y.: Plenum Publ. Corp., 1973.
- Naumenko E.V., Popova N.K., Nikulina E.M., Dygalo N.N., Shishkina G.T., Borodin P.M., Markel A.L. Behavior, adrenocortical activity, and brain monoamines in Norway rats selected for reduced aggressiveness towards man. Pharmacol. Biochem. Behav. 1989;33: 85-91.
- Nikulina E.M., Borodin P.M., Popova N.K. Changes in certain form of aggressive behavior and monoamine content in the brain during selection of wild rats. Neurosci. Behav. Physiol. 1986;16(6):466-471.
- Nutt D.J., Glue P. Clinical pharmacology of anxiolytics and antidepressants: a psychopharmacological perspective. Psychopharmacology of Anxiolytics and Antidepressants. Ed. S.E. File. N. Y.: Perg. Press, 1991:1-28.
- Olivier B., Mos J., van Oorschot R., Hen R. Serotonin receptors and animal models of aggressive behavior. Pharmacopsychiat. 1995;28: 80-90.
- Pedder J. Psychoanalytic views of aggression: some theoretical problems. Br. J. Med. Psychol. 1992;65:95-106.
- Pineyro G., Blier P. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. Pharmacol. Revs. 1999;51(3):533-591.
- Plyusnina I., Oskina I. Behavioral and adrenocortical responses to open-field test in rats selected for reduced aggressiveness toward humans. Physiol. Behav. 1997;61:381-385.
- Popova N.K. Brain serotonin in genetically defined defensive behavior. Complex Brain Functions: Conceptual Advances in Russian Neuroscience. Eds. R. Millar, A.M. Ivanitsky, P.M. Balaban. N. Y.: Harwood Press, 1999;317-329.
- Popova N.K. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system. BioEssays. 2006; 28(5):495-503.
- Popova N.K., Amstislavskaya T.G. Involvement of the 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor subtypes in sexual arousal in male mice. Psychoneuroendocrinology. 2002;27:609-618.
- Popova N.K., Gilinsky M.A., Amstislavskaya T.G., Morosova E.A., Seif I., De Maeyer E. Regional 5-HT metabolism in the brain of

- transgenic mice lacking monoamine oxidase A. *J. Neurosci. Res.* 2001;(66):423-427.
- Popova N.K., Kulikov A.V., Avgustinovich D.F., Voitenko N.N., Trut L.N. Effect of domestication on the basic enzymes of serotonin metabolism and serotonin receptors in silver foxes. *Rus. J. Genet.* 1997;33(3):370-374.
- Popova N.K., Kulikov A.V., Nikulina E.M., Kozlachkova E.Y., Maslova G.B. Serotonin metabolism and serotonergic receptors in Norway rats selected for low aggressiveness to man. *Aggr. Behav.* 1991a; 17:207-213.
- Popova N.K., Naumenko V.S., Plyusnina I.Z., Kulikov A.V. Reduction in 5-HT_{1A} receptor density, 5-HT_{1A} mRNA expression, and functional correlates for 5-HT_{1A} receptors in genetically defined aggressive rats. *J. Neurosci. Res.* 2005;80:286-292.
- Popova N.K., Voitenko N.N., Kulikov A.V., Avgustinovich D.F. Evidence for the involvement of central serotonin in mechanism of domestication of silver foxes. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991b;40: 751-756.
- Popova N.K., Voitenko N.N., Trut L.N. Changes in the content of serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in the brain in the selection of silver foxes according to behavior. *Neurosci. Behav. Physiol.* 1976; 7:72-74.
- Sperry T.S., Thomson C.K., Wingfield J.C. Effects of acute treatment with 8-OH-DPAT and fluoxetine on aggressive behavior in male song sparrows (*Melospiza melodia morphna*). *J. Neuroendocrinol.* 2003;15:150-160.
- Trut L.N. Early canid domestication: the farm-fox experiment. *Am. Scientist.* 1999;87:160-169.
- Valzelli L., Bernasconi S., Garattini S. p-Chlorophenylalanine-induced muricidal aggression in male and female laboratory rats. *Neuropsychobiol.* 1981;7:315-320.
- Whitaker-Azmitia P.M., Druse M., Walker P., Lauder J.M. Serotonin as developmental signal. *Behav. Brain Res.* 1996;73:19-39.
- Yamaguchi N., Nakajima N., Ocada S., Yuri K. Effect of aging on stress-related responses of serotonergic neurons in the dorsalarph nucleus of male rats. *Neurobiol. Stress.* 2016;3:43-51.
- Zhang X., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Gainetdinov R.R., Caron M.G. TPH-2 controls brain serotonin synthesis. *Science.* 2004; 305:217.

Animal cognition (reasoning) in the light of genetic ideas

I.I. Poletaeva , O.V. Perepelkina, Z.A. Zorina

Lomonosov Moscow State University, Department of Biology, Moscow, Russia

The historical overview is presented of genetic experiments in L.V. Krushinsky's laboratory in Moscow State University. L.V. Krushinsky stated the three-component concept of animal behavior. He claimed that animal behavior has not only innate species specific behavior and the learning ability, but should be supplemented by another mental category, reasoning the ability for elementary logic operations. Being rather lonesome at the beginning, Krushinsky got the spiritual support from D.K. Belyaev and B.L. Astaurov. The attempt to study the genetic bases of reasoning ability was performed in Krushinsky's lab using the trait "extrapolation problem solving", which meant the ability of an unexperienced naïve animal to find the food bait when it moved aside and disappeared from (not "in") the view. The selection for high scores of this trait in the hybrid rat population (Norway rat × laboratory strain cross) was started. Initially the hybrid rats solved this problem in the statistically significant proportions, while the animals from further selection generations demonstrated the dramatic increase of anxiety (in spite of extensive handling of these animals), which made further experiments impossible. Much later another selection experiment started in which mice of a genetically heterogeneous population were selected for high scores of extrapolation problem and concomitantly for the lack-of-anxiety signs during the testing procedure. This selection for a cognitive trait produced some positive results, although the direct response to selection was very weak. The data obtained show the intricate connection between the mouse ability to solve the problem and the processes of anxiety, which in turn looks as non-uniform by its nature and mechanisms. The data from experiments performed in classical genetics should be combined with the new knowledge concerning the role of single genes determining animal behavior.

Key words: animal behavior; cognitive tests; selection; anxiety; rats; mice.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Поletaева И.И., Перепелкина О.В., Зорина З.А. Когнитивные способности животных (рассудочная деятельность) в свете генетических представлений. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):421-426. DOI 10.18699/VJ17.260

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Poletaeva I.I., Perepelkina O.V., Zorina Z.A. Animal cognition (reasoning) in the light of genetic ideas. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(4):421-426. DOI 10.18699/VJ17.260

УДК 591.511:636.018

Поступила в редакцию 01.03.2017 г.

Принята к публикации 23.03.2017 г.

© АВТОРЫ, 2017

КОГНИТИВНЫЕ СПОСОБНОСТИ ЖИВОТНЫХ (РАССУДОЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ) В СВЕТЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

И.И. Поletaева , О.В. Перепелкина, З.А. Зорина

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

В статье кратко описана история генетических исследований в лаборатории, созданной Л.В. Крушинским в МГУ. Л.В. Крушинский выдвинул концепцию, согласно которой поведение животного складывается из трех компонентов. Он утверждал, что оно формируется на основе врожденных видоспецифических реакций, способности к обучению и элементарной рассудочной деятельности (т.е. способности к элементарным логическим операциям). Первоначально идеи Крушинского не встретили поддержки, хотя они нашли понимание у Д.К. Беляева и Б.Л. Астаурова. В лаборатории Л.В. Крушинского была сделана попытка генетического исследования признака «способность к экстраполяции». Эту способность обнаруживает не имеющее аналогичного опыта животное, когда оно находит приманку, которая, двигаясь, исчезла из поля зрения. На основе гибридной популяции крыс (пасюк × лабораторная крыса) был начат отбор на высокие показатели этого признака. Решение этой задачи в исходной гибридной популяции было статистически достоверным, однако крысы последующих поколений селекции стали обнаруживать настолько высокий уровень тревожности (несмотря на интенсивное приручение), что эксперимент продолжить не удалось. Позднее на основе генетически гетерогенной популяции мышей был начат другой селекционный эксперимент. Селекцию проводили одновременно на два признака: высокие показатели решения задачи на экстраполяции и против проявлений тревожности в этом тесте. В целом ответ на отбор был слабым – в начальных поколениях селекции мыши этой линии (ЭКС) решали задачу несколько лучше, чем контрольные неселектированные животные, но в более поздних поколениях картина стала нестабильной. Полученные при этом данные свидетельствуют, что существует тесная связь между способностью мыши к решению когнитивного теста и процессами, определяющими тревожность, которая, в свою очередь, представляется неоднородной по своей природе и механизмам. Результаты экспериментов, проводимых на основе подходов классической генетики, в настоящее время можно сопоставлять с данными по роли отдельных генов, участвующих в формировании и функции сложных нервных сетей.

Ключевые слова: поведение животных; когнитивные тесты; селекция; тревожность; крысы; мыши.

The notion of animal reasoning (or cognition) has rather fuzzy borders, as modern neurobiologists tend to consider as cognitive such behavioral traits as classical and instrumental conditioning, exploration and even habituation (Reznikova, 2007). According to some views, animal cognition is the capacity to use the learned skills in the new environments (Reznikova, 2007), and this assumption is based on numeral examples in the animal world. Although it should be mentioned, that animal cognition involves not only those traits, which requires brain plasticity (i. e., learning ability), but also the ability to solve the logic problems of different structure (Poletaeva, Zorina, 2014). These phenomena could be approximately subdivided into two groups, one of them being the “basic” cognitive abilities (including elementary logic tasks, spatial memory and orientation) and second category which includes abilities of a much more complicated nature (the concept formation, numerical competence, analogical reasoning, etc.). Molecular genetic techniques now permit researchers to change the level of expression in many genetic elements, including those which code for the important brain enzymes and regulatory elements. This makes it possible to elucidate (at least partly) their role in the signaling pathways, which are involved in the plasticity phenomena and in the cognitive processes of more complicated nature.

In the middle of 1950s, the first L.V. Krushinsky paper, in which extrapolation “reflexes” were described, was published, not in biological journal, but in “Problems in Cybernetics” edited by mathematician Alexey A. Liapunov. In the early 1960s, the scientific contacts of D.K. Belyaev and L.V. Krushinsky started, which gradually transformed into the real friendship and partnership.

The notion of “extrapolation ability” was developed by L.V. Krushinsky several years later. After pioneer works of E. Tolman in early 1930s (Tolman, 1932) the experiments of Krushinsky’s lab were one of the first attempts to overcome the domineering of pseudo-Pavlovian point of view, according to which animal and human cognition starts and ends in the domain of conditioned reflexes of different complexity.

Krushinsky’s concept of animal reasoning ability implied the subject’s capacity to apprehend (grasp) the empirical (physical) laws which function in the environment and which determine the connections of objects and events (Krushinsky, 1990).

Initially, although B.L. Astaurov and D.K. Belyaev shared Krushinsky’s views on animal reasoning, these ideas were not accepted by the majority of behavior physiologists: it took 10–15 years before these ideas gained attention. During this period a large experimental data base on reasoning ability in many vertebrate species was collected by Krushinsky and his colleagues, and outlined in Krushinsky’s first monograph “The development of animal behavior: Normal and abnormal aspects” (and the English version of this book was issued in USA almost immediately).

Krushinsky and his team evaluated animal reasoning ability basing on animals’ performance in specially designed laboratory tests. The extrapolation test was the “simplest” among these tests (Krushinsky, 1990). This test evaluated an animal’s ability to extrapolate the direction of a food stimulus movement after it disappears from animal’s view behind the opaque screen (moving to the left or to the right from the vertical gap

in the screen, which just seconds ago permitted to feed from the food cup). The successful solution of extrapolation test was evaluated in animals which had no previous experiment in solving the analogous tasks, thus the scores of its first presentation were considered to be the most informative index of this ability. The solution of this test had been analyzed in dozens of vertebrate species, rodents (rats and mice of different groups) being among them (Krushinsky, 1990). At the end of 1960’s, N.V. Timofeev-Ressovsky visited to Krushinsky’s lab and was impressed by the body of evidence concerning elementary logic task solution (extrapolation problem) by animals in many different species. He asserted that the important development of this field lied in behavior genetics direction. This coincided with the ideas and plans of Krushinsky himself, and the tests of extrapolation ability in several inbred strains started. Interstrain differences were examined, though differences in mice olfaction were detected, and mouse experiments were stopped, as (when olfaction control was used) the overall proportion of correct task solutions was not different from the chance level (lab albino rats proved to be unable to solve the extrapolation task as well – their scores of correct solutions was not different from the 50 % chance level). Several months later a student, L.M. Dyakova (Kouznetzova), began experiments with wild gray rats (these animals were really difficult to handle) and their hybrids with laboratory rats (Krushinsky et al., 1975). This experimental work was difficult to implement, as the progeny of wild × domesticated rats needed to be raised in a manner that they did not fear humans (i. e., that they were tame), otherwise it was not possible to address whether they could solve the extrapolation problem. But the results were convincing. These hybrid rats (and their wild parents as well, although the samples were smaller as wild rats were too difficult to handle) demonstrated a statistically significant prevalence of correct choices proportion, and some of these rats were able to solve even the complicated task version (when the obstacle was introduced for the detour way of an animal). The scheme of rat extrapolation is presented at Fig. 1.

Comparative work on the extrapolation task solution was also undertaken in wild red foxes and farm foxes in Novosibirsk. As the fur farms in United States and Europe (including Russia) already existed for about seventy years, it became evident that behavioral differences in farm foxes (in comparison to wild forms) might exist and M.N. Sotskaya, a postgraduate zoology student, began work exploring this possibility. The subjects of her initial experiments were wild red foxes, either from zoo (raised in cages), or foxes which were bred from the cub age in children summer camps (where extensive handling and environmental enrichment had been provided). All foxes were able to solve not only the “ordinary” extrapolation test, but also the a version where the subject, in order to follow the invisible trajectory of food, was forced to move partly in the direction, opposite to food movement direction. M.N. Sotskaya next travelled to Novosibirsk and spent several weeks in extrapolation experiments with several dozen caged foxes (of different coat color genotypes). The results obtained were very convincing. All cage animals (including tame and nontame subjects of the important D.K. Belyaev and L.N. Trut selection experiment) were able to solve the extrapolation task at the nonrandom level, the proportion of correct choices in the farm

fox group was significantly lower than that of red foxes, and there were no indications that the farm foxes could solve the complicated version of the task.

The work in foxes and rats revealed important differences in the ability to solve the extrapolation problem. The wild forms were superior to domesticated ones. It was not possible to proceed with fox experiments, but work on rats continued. The individuals with the highest extrapolation scores were mated and the similar selection was performed among their progeny and the progeny of the next generation. The results were disappointing. Although rats from F2–F4 generation were able to solve the task in variable degrees, their behavior during these tests was largely affected by the elevated anxiety. This was the case in spite of the fact that these rats (derived from wild *Rattus norvegicus*) were handled extensively. They were not afraid of human hands and routine manipulations, including their habituation to the test chamber and the possibility to drink milk from the central opening (from which the food bait moved away disappearing in the left or right directions during the experimental procedure *per se*). But they showed the overt fear reaction as soon as the experiment started (the first task presentation), which made any further experiment impossible (Krushinsky et al., 1975). This selection experiment was stopped.

As it was demonstrated in further years, only few genetic groups of mice were able to find the position of invisibly displaced food reward at statistically significant non-random level. The extrapolation ability in mice with the Rb (8, 17) 1 Iem (Robertsonian chromosomal fusion of chromosomes 8 and 17) was analyzed in more detail. The extrapolation ability in mice was tested using a device somewhat modified from that for other animals (Fig. 2). This modification permitted to minimize animal handling, leaving an animal in the box between task presentations. It was confirmed that most of inbred mice from several strains (i. e., CBA, DBA/2, C57Br, A/He, BALB/c, 101/HY and their hybrids as well) were not able to solve this task. At the same time mice with fusion of chromosomes 8 and 17 (Rb (8, 17) 1 Iem) were able to solve the task regardless of the type of genetic

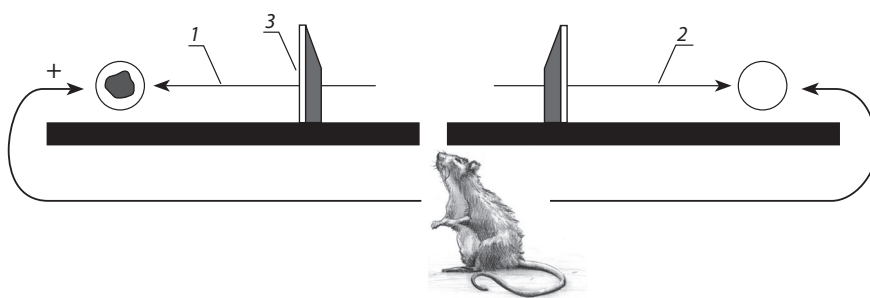


Fig. 1. Rat extrapolation test design (schematic view).

The opaque solid screen has the vertical gap in the middle, via this gap the rat begins to drink milk. The food cup starts to move to the left or to the right. The correct solution for animal (1) is to move leftwards, while the approach to the other side of the screen (2) is the incorrect solution. Animal can follow the direction of movement via gap only for several centimeters, as the valve (3) prevent to see the full trajectory of the food stimulus.

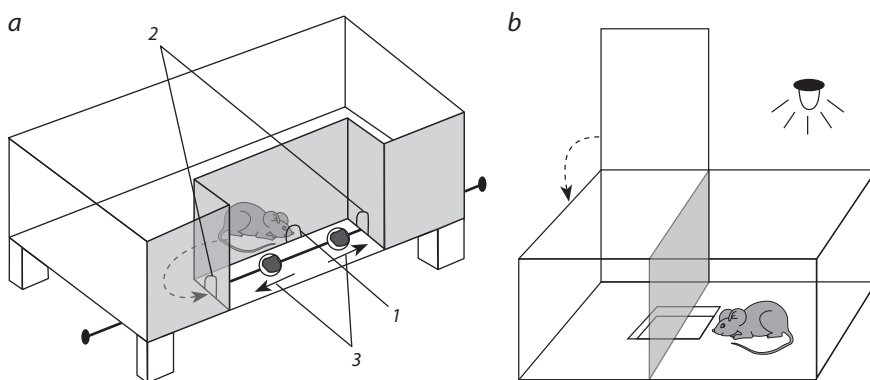


Fig. 2. Extrapolation (a) and “puzzle-box” (b) designs for mouse experiments.

a – the murine version of extrapolation box allows investigators to not handle animal during six test presentations, minimizing interference which could induce the anxiety in the test subjects. The front wall of the experimental box is solid and non-transparent with a small opening at the center of its base. A hungry and thirsty mouse starts to drink milk from the small food cup placed behind the central opening, this food cup is moved in one of two directions. Another cup is for odor and noise control. 1 – the central opening for the start of experiment; 2 – side openings to which animal can approach (according its’ choice, i. e. correct or incorrect) after the food disappears from the central opening; 3 – the direction of food cup movement.

b – “puzzle box” test. The device is a variant of light-dark box, when light and dark compartments are connected via small underpass. This underpass could be hidden by wooden shavings which cover it up to the floor surface level, or blocked by the light plastic-carton “plug” which an animal can displace either moving it aside or taking it by teeth.

background, as several groups with this Rb of different origin were analyzed (Poletaeva et al., 1993; Leitinger et al., 1994).

There were three selection experiments for large and small relative brain weight, described in more detail elsewhere (Poletaeva et al., 1993; Poletaeva, Zorina, 2014), in which two mouse strains were created respectively (with more or less similar outcome in all three attempts). In these experiments the interstrain behavior differences were the following. The Large brain (LB) mice were more able to solve the extrapolation task, they also learned instrumental skill more efficiently while they were less anxious in EPM (elevated plus maze) and less prone to depression in comparison to Small brain (SB) strain.

The next step was the attempt to create a “smart” mouse strain via selection involving mating individuals who demonstrated high scores of correct extrapolation task solutions (EX strain) and comparing these individuals to mice of non-selected heterogeneous population, labeled CoEX (Perpelkina et al., 2011, 2014, 2015). The selection criterion was rather strict – the parents of the next generation should needed to demonstrate not only high extrapolation scores, but also the lack of anxiety signs when an animal was placed in the extrapolation test environment (Poletaeva,

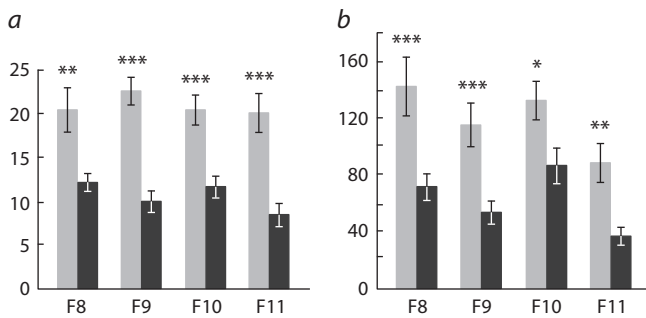


Fig. 3. Neophobia (neophagophobia) test indices in EX (grey columns) and CoEX (black columns) male mice.

a – number of approaches to the food cup with small cubicles of cheese were, and *b* – the time (sec) spent by eating cheese.

*, **, *** – significantly different from the respective values for CoEX mice, $p < 0.05, 0.01, 0.01$, respectively (t-test).

Zorina, 2014). This was done to insure that animals do not display a “refusal” to solve the task (the not-approach the central opening for 180 s), or display no “null” responses, which means that animal drinks milk from the central cup, but do not approach any side opening for 120 s. Mice from first selection generations (generations F4–F9) solved extrapolation task in statistically significant proportion of cases (Fisher ϕ test), while control mice performance varied. At the same time, EX mice were less anxious in the elevated plus maze test (thus the selection for fearless mice was successful). However, starting from F10 onwards the stable EX prevalence above the chance level was no longer stable.

In these generations, CoEX mice demonstrated variable levels of correct task solutions, as well as variable levels of fear-anxiety indices (not always significantly different from those of EX mice). It looked as if the selection experiment had failed to obtain the expected differences in terms of the cognitive trait that was selected for.

It is possible that the initial selection success was inhibited by some unidentified factor, which prevented the improvement of the trait, preventing changes in the “cognitive” status of the selected EX strain using only the extrapolation task. As such, another cognitive task was used – the “puzzle-box” (or burrowing) test (see Fig. 2). In this test, the mouse is placed into a brightly lit compartment of a box with two compartments which have an “underpass” in the partition between these parts (Ben Abdallah et al., 2011). The animal can escape the brightly lit part using this underpass into the dark compartment of the same box. The underpass could be unimpeded, or blocked either by wood shavings or a plug (made from cardboard and plastic), which could be removed by the animal. The task performance was evaluated by the mean latency of the escape reaction and by the proportion of mice, which were able to solve the most difficult stages of this test – the two tests when the underpass was blocked by a plug. The performance of EX mice in this test was significantly better than that of CoEX) up to the present F17 generation (Perepelkina et al., 2014, 2015).

Successful solution of this test is based on the animal’s ability to understand the rule of “object permanence” (i. e., objects which have been in a certain place and still exist after being

made invisible). This ability was classified as “cognitive” according to Piaget concepts (Zucca et al., 2007). The lack of selection success in the extrapolation scores in our experiment could mean that the trait “correct solution the extrapolation task” is rather complicated. The correct solution of extrapolation task requires an optimal constellation of various cognitive functions, thus respective genetic elements could not be easily selected for the “positive variants”. The analysis of variability of animal behavior in this task shows that in order to solve this task correctly the animal should reveal: (i) the relatively low anxiety level (fearlessness) in the relatively new environment of the test; (ii) the ability to remember (for seconds or dozens of seconds) the direction of movement of disappeared food; (iii) the ability to perform the quick approach to the respective place (to the new position of the food cup), which requires a simple logical (cognitive) operation. The subject has also be able to “resist” the innate behavior pattern to alternate the direction of search (Senechal et al., 2007) (in our experiments the direction of food movement changed according to quasi-random order and sometimes the food moved in the same direction, but not more than twice in succession).

Our data on EX and CoEX mice demonstrated that EX mice are significantly more tolerant to the novel environment in comparison to control CoEX animals. EX mice performance in the neophagophobia (or hyponeophagia) test, in which the consumption of the new food in the new, not frightening environment was estimated, was higher than in controls (Fig. 3) (Golibrodo et al., 2014). The Fig. 3 illustrates that EX mice from selection generations F9–F11 (thus including generations in which no selection success in the trait in question had been noted) were significantly superior over CoEX mice in number of approaches to the new food (*a*) and time, spent eating the new food (*b*). This means that reaction to novelty in EX mice was not inhibited (by fear). Similar differences were obtained for the further selection generations (data not presented).

According to technique used the reported extrapolation experiments were performed at a relatively rapid pace, which allowed animal to perform several identical tasks in close succession. As such, our analysis of extrapolation capacity in these animals concerns only the short time intervals/namely seconds or dozens of seconds (instead of dozens of minutes or hours). This means that the processes of short-term and recent memory could be involved, and these phenomena could be an important variable in the mouse brain capacity to perform adequately. Thus the respective analysis should take into consideration the variety of processes involved in memory trace fixation.

The success of extrapolation task solution is based on two main indices – the first one is the percentage of correct choices in a given group of animals at the first task presentation. This index is especially important as in these cases animals faced this problem for the first time (i. e., have no analogous experience), and so previous learning could not influence the solution. This index could be significantly different or not from the 50 % chance level. The cumulative data on six successive extrapolation trials are also an important index of ability to solve the problem as no instrumental learning for such correct solution occurred during this short series (and even during the series which included up to 30 task presentations, unpublished data). In general the ability to solve this

task (as reasoning ability index by L.V. Krushinsky) which was tested experimentally (and had been revealed in many species), emerged in situations in which neither instinctive endowments nor previous training could help an animal to solve it. This may especially be true for the cases, when the need to solve such task emerges accidentally and the general pattern of the problem is not similar to previous experience of the animal. According to A.R. Luria's definition (2003) these are cases, when a subject has no "ready-made" reaction to respond, and the reaction should follow quickly.

Summarizing this text we should mention that our experimental attempt to select mouse strain with increased ability to solve the "cognitive", elementary logic task is the unique one, judging by the state of published materials. There were successful genetic experiments when high and low learners of different tasks were successfully bred (Tryon and Roman lines being the best known among them) (Driscoll, Battig, 1982; Innis, 1992), but no data were reported on selection for high and low performance success in radial maze or/and Morris water maze paradigms. It is obvious that it was not by chance. At the same time numerous QTL data concerning spatial learning and memory and other cognitive traits are available (e. g., De Bundel et al., 2011). These experiments, most often performed in mice, have found performance success changes after gene expression manipulations (knockouts, knock-ins, etc.) suggesting that expression in these genes is important in spatial learning ability (Mohammed, 2000; Josselyn et al., 2001; Scott et al., 2002; Silva, 2003; Champiaux, Changeux, 2004; McQuade et al., 2004; Powell, 2006; Ren et al., 2007; Duffy et al., 2010; O'Connor et al., 2010; De Bundel et al., 2011; Fujino et al., 2011) and some other traits as well (Braidia et al., 2002; Dziewczapolski et al., 2009; to cite but few).

This bulk of evidences also suggests that numerous signaling pathways, acting in the interconnected brain structures (hippocampus, prefrontal cortex, striatum), are involved in "cognitive" traits phenotypes. These general genetic techniques (QTL, GWAS, etc.) have also been used to study the genetics of cognitive traits of different complexities (Owen et al., 1997; Shapiro, 2001; Milhaud et al., 2002; Nadler et al., 2006; Knowles et al., 2014; to cite but few). Other new approaches, including network concept (Dong, Horvath, 2007; Mizumori, Tryon, 2015) and optogenetics techniques (Kos et al., 2013; Allen et al., 2015) can be used to better understand these issues. Although it is also important to note that artificial selection as an alternative approach could also bring positive knowledge as animals of lines with low and high scores of definite behavioral trait are usually much better adapted than animals with artificially induced deficit or excess of certain gene product. The real perspective in genetic research in the field of genetics of cognitive abilities would lie in the comprehensive combination of classical and new methods of analysis.

Acknowledgments

This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research, project 16-04-01169, and Program AAA-A16-11602166005-1.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

References

- Allen B.D., Singer A.C., Boyden E.S. Principles of designing interpretable optogenetic behavior experiments. *Learn. Mem.* 2015;22:232-238. DOI 10.1101/lm.038026.114.
- Ben Abdallah N.M., Fuss J., Trusel M., Galsworthy M.J., Bobsin K., Colacicco G., Deacon R.M., Riva M.A., Kellendonk C., Sprengel R., Lipp H.-P., Gass P. The puzzle box as a simple and efficient behavioral test for exploring impairments of general cognition and executive functions in mouse models of schizophrenia. *Exp. Neurol.* 2011;227:42-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.09.008>.
- Braidia D., Sacerdote P., Panerai A.E., Bianchi M., Aloisi A.M., Iosue S., Sala M. DNA fragmentation factor 45 knockout mice exhibit longer memory retention in the novel object recognition task compared to wild-type mice. *Physiol. Behav.* 2002;76:315-332.
- Champiaux N., Changeux J.P. Knockout and knockin mice to investigate the role of nicotinic receptors in the central nervous system. *Prog. Brain Res.* 2004;145:235-251.
- De Bundel D., Schallier A., Loyens E., Fernando R., Miyashita H., Van Lieffring J., Vermoesen K., Bannai S., Sato H., Michotte Y., Smolders I., Massie A. Loss of system x(c)- does not induce oxidative stress but decreases extracellular glutamate in hippocampus and influences spatial working memory and limbic seizure susceptibility. *J. Neurosci.* 2011;31:5792-5803.
- Dong J., Horvath S. Understanding network concepts in modules *BMC Syst. Biol.* 2007;1;24. <http://www.biomedcentral.com/1752-0509/1/24>.
- Driscoll P., Battig K. Behavioral, emotional and neurochemical profiles of rats selected for extreme differences in active, two-way avoidance performance. *Genetics of the Brain*. Ed. I.Lieblich. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press, 1982;95-123.
- Duffy L., Cappas E., Lai D., Boucher A.A., Karl T. Cognition in transmembrane domain neuregulin 1 mutant mice. *Neuroscience.* 2010;170:800-807.
- Dziewczapolski G., Glogowski C.M., Masliah E., Heinemann S.F. Deletion of the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor gene improves cognitive deficits and synaptic pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2009;29:8805-8815.
- Fujino T., Leslie J.H., Eavri R., Chen J.L., Lin W.C., Flanders G.H., Borok E., Horvath T.L., Nedivi E. CPG15 regulates synapse stability in the developing and adult brain. *Genes Dev.* 2011;25:2674-2685.
- Golibrodo V.A., Perepelkina O.V., Lilp I.G., Poletaeva I.I. The behavior of mice selected for cognitive trait in hyponeophagia test. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova.* 2014;64:639-645. Russian. PMID:25975140.
- Innis N.K. Tolman and Tryon. Early research on the inheritance of the ability to learn. *Am. Psychol.* 1992;47:190-197. PMID:1567088.
- Josselyn S.A., Shi C., Carlezon W.A. Jr., Neve R.L., Nestler E.J., Davis M. Long-term memory is facilitated by cAMP response element-binding protein overexpression in the amygdala. *J. Neurosci.* 2001;21:2404-2412. PMID:11264314.
- Knowles E.E., Mathias S.R., McKay D.R., Sprooten E., Blangero J., Almasy L., Glahn D.C. Genome-wide analyses of working-memory ability: a review. *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* 2014;1:224-233.
- Kos A., Loohuis N.F., Glennon J.C., Celikel T., Martens G.J., Tiesinga P.H., Aschrafi A. Recent developments in optical neuromodulation technologies. *Mol. Neurobiol.* 2013;47:172-185. DOI 10.1007/s12035-012-8361-y.
- Krushinsky L.V. *Experimental Studies of Elementary Reasoning. Evolutionary, Physiological and Genetic Aspects of Behavior.* New Delhi: Oxonian Press, 1990.
- Krushinsky L.V., Astaurova N.V., Kouznetzova L.V., Otchinskaya E.I., Poletaeva I.I., Romanova L.G., Sotskaya M.N. The Role of genetic factors in determining the extrapolation ability in animals. *Current Problems in Behavioural Genetics*. Eds. V.K. Fedorov, V.V. Ponomarenko. Leningrad: Nauka, 1975;98-110.
- Leitinger B., Poletaeva I.I., Wolfer D.P., Lipp H.-P. Swimming navigation, open-field activity, and extrapolation behavior of two inbred mouse strains with Robertsonian translocation of chromosomes 8 and 17. *Behav. Genet.* 1994;24:273-284. PMID:7945157.

- Luria A.R. *The Essentials in Neuropsychology*. Academia Publ. Center, 2003.
- McQuade J.M.S., Vorhees C.V., Xu M., Zhang J. Cognitive function in young and adult IL (interleukin)-6 deficient mice. *Behav. Brain Res.* 2004;153:423-429.
- Milhaud J.M., Halley H., Lassalle J.M. Two QTLs located on chromosomes 1 and 5 modulate different aspects of the performance of mice of the B × D Ty RI strain series in the Morris navigation task. *Behav. Genet.* 2002;32:69-78.
- Mizumori S.J., Tryon V.L. Integrative hippocampal and decision-making neurocircuitry during goal-relevant predictions and encoding. *Prog. Brain Res.* 2015;219:217-242. DOI 10.1016/bs.pbr.2015.03.010.
- Mohammed A.H. Genetic dissection of nicotine-related behaviour: a review of animal studies. *Behav. Brain Res.* 2000;113:35-41. PMID:10942030.
- Nadler J.J., Zou F., Huang H., Moy S.S., Lauder J., Crawley J.N., Threadgill D.W., Wright F.A., Magnuson T.R. Plasticity, large-scale gene expression differences across brain regions and inbred strains correlate with a behavioral phenotype. *Genetics.* 2006;174:1229-1236.
- O'Connor R.M., Finger B.C., Flor P.J., Cryan J.F. Metabotropic glutamate receptor 7: At the interface of cognition and emotion. *Eur. J. Pharmacol.* 2010;639:123-131.
- Owen E.H., Logue S.F., Rasmussen D.L., Wehner J.M. Assessment of learning by the Morris water task and fear conditioning in inbred mouse strains and F1 hybrids: implications of genetic background for single gene mutations and quantitative trait loci analyses. *Neuroscience.* 1997;80:1087-1099.
- Perepelkina O.V., Golibrodo V.A., Lilp I.G., Poletaeva I.I. Selection of laboratory mice for the high scores of logic task solutions: the correlated changes in behavior. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 2014;5:294-300. <http://dx.doi.org/10.4236/abb.2014.54036>.
- Perepelkina O.V., Golibrodo V.A., Lilp I.G., Poletaeva I.I. Selection of mice for high scores of elementary logical task solution. *Dokl. Biol. Sci.* 2015;460:52-56. DOI 10.1134/S0012496615010159. PMID: 25773252.
- Perepelkina O.V., Markina N.V., Golibrodo V.A., Lilp I.G., Poletaeva I.I. Selection of mice for high level of extrapolation capacity with cobcommitant low anxiety level. *Zh. Vyssh. Nerv. Deyat. Im. I.P. Pavlova.* 2011;61:742-749.
- Poletaeva I.I., Romanova L.G., Popova N.V. Genetic aspects of animal reasoning. *Behav. Gen.* 1993;23:467-475. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01067982>.
- Poletaeva I.I., Zorina Z.A. Physiological and genetic approaches to study animal cognitive behavior. *Russ. J. Cogn. Sci.* 2014;1:31-55.
- Powell C.M. Gene targeting of presynaptic proteins in synaptic plasticity and memory: across the great divide. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2006;85:2-15.
- Ren K., Thinschmidt J., Liu J., Ai L., Papke R.L., King M.A., Hughes J.A., Meyer E.M. alpha7 Nicotinic receptor gene delivery into mouse hippocampal neurons leads to functional receptor expression, improved spatial memory-related performance, and tau hyperphosphorylation. *Neuroscience.* 2007;145:314-322.
- Reznikova Z. *Animal Intelligence. From Individual to Social Cognition*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007.
- Scott R., Bourchuladze R., Gossweiler S., Dubnau J., Tully T. CREB and the discovery of cognitive enhancers. *J. Mol. Neurosci.* 2002;19:171-177. PMID12212777.
- Senechal Y., Kelly P.H., Cryan J.F., Natt F., Dev K.K. Amyloid precursor protein knockdown by siRNA impairs spontaneous alternation in adult mice. *J. Neurochem.* 2007;102:1928-1940.
- Shapiro M. Plasticity, hippocampal place cells, and cognitive maps (reprinted). *Arch. Neurol.* 2001;58:874-881. www.archneurol.com.
- Silva A.J. Molecular and cellular cognitive studies of the role of synaptic plasticity in memory. *J. Neurobiol.* 2003;54:224-237. PMID: 12486706.
- Tolman E.C. *Purposive behavior in animals and man*. London, Appleton-Century, 1932.
- Zucca P., Milos N., Vallortigara G. Piagetian object permanence and its development in eurasian jays (*Garrulus glandarius*). *Anim. Cogn.* 2007;10:243-258. <http://dx.doi.org/10.1007/s10071-006-0063-2>.

Генетическая линия крыс Крушинского–Молодкиной как уникальная экспериментальная модель судорожных состояний

И.И. Поletaева , З.А. Костына, Н.М. Сурина, И.Б. Федотова, З.А. Зорина

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

Исследование генетических механизмов, лежащих в основе нормальных и патологических признаков поведения животных, важно не только для общего понимания работы центральной нервной системы (ЦНС) позвоночных, но и для благополучия человека, в частности в борьбе с заболеваниями мозга. Накопление знаний о функциях генов, экспрессирующихся в ЦНС и связанных со специфическими функциями мозга, которые сегодня определяются успехами молекулярной генетики, не делает менее актуальным исследование фенотипического проявления генетически детерминированных признаков, в особенности патологических. Эпилепсия как одно из заболеваний ЦНС занимает важное место в таких работах. Несмотря на большое количество новых противосудорожных средств, значительная доля случаев этой болезни по-прежнему не поддается лечению. В связи с этим исследование механизмов эпилептогенеза на моделях востребовано, поскольку может способствовать выявлению тех особенностей развития повышенной судорожной готовности, которые пока остаются мало изученными. Одним из четких, но непростых для генетического исследования признаков является аудиогенная эпилепсия (судороги в ответ на сильный звук), которая рассматривается в этой статье. Важное свойство аудиогенной эпилепсии как модели – возможность анализа интенсивных тонических судорог в условиях хронического эксперимента (т.е. с повторной провокацией этого состояния у одного и того же животного, что невозможно в случае фармакологических или «электрошоковых» судорог). В статье дается краткая характеристика инбредной линии крыс Крушинского–Молодкиной, первой из линий, селективированных на этот признак. Характерный «рисунок» судорожного припадка, наиболее частое проявление его у грызунов, постиктальные аномальные состояния (в частности, катаlepsия) и ряд других патологических признаков делают этот феномен важным не только как модель патологии, но и как явление общебиологической значимости. Влияние генетического фона (продемонстрированное для случаев коморбидности этих судорог с депрессией и тревожностью) может оказаться решающим фактором в определении механизмов других аномалий ЦНС. Развитие аудиогенных судорог как физиологического феномена, сопровождающего другие патологические состояния, было также предметом исследований коллег Д.К. Беляева в Институте цитологии и генетики.

Ключевые слова: генетика поведения; аудиогенная эпилепсия; крысы линии Крушинского–Молодкиной.

The Krushinsky–Molodkina genetic rat strain as a unique experimental model of seizure states

I.I. Poletaeva , Z.A. Kostyna, N.M. Surina, I.B. Fedotova, Z.A. Zorina

Lomonosov Moscow State University, Department of Biology, Moscow, Russia

The study of genetic mechanisms, which underlie normal and abnormal behavioral traits, are important not only for fundamental knowledge of CNS function, but also for human well-being, as well as in the aspect of treatment of brain diseases. Accumulation of knowledge concerning the functions of genes, which are expressed in the CNS and are involved in the specific brain functions determined now by the success of molecular genetics, but it could not overshadow the importance of phenotype expression investigation of genetically determined traits, especially pathological ones. Epilepsy, as one of CNS diseases, occupies an important place in the row of these studies. In spite of numerous anticonvulsant drugs a significant proportion of epilepsy cases are still resistant to drug treatments. It means that the study of various aspects of epileptogenesis using animal models should be welcomed as it will help to elucidate those aspects of increased seizure proneness that are now out of scope of research attention. The distinct trait of this domain, which is not easy to analyze genetically, is audiogenic epilepsy (the seizure attack in response to loud sound). The important feature of audiogenic epilepsy is that the intense tonic seizures could be induced and analyzed repeatedly which makes it possible to induce the seizures repeatedly in the course of chronic experiments with the same animal, which is not possible in the cases of pharmacologically or electrically induced seizures. The Krushinsky–Molodkina (KM) inbred rat strain, which was the first among strains selected for audiogenic epilepsy, is briefly characterized. The specific seizure pattern, the rodent proneness for audiogenic epilepsy, as well as abnormal postictal states (catalepsy, in particular) illustrate the importance of this phenomenon not only as a model of certain brain pathology, but also as a matter of general biological importance. The importance of genetic background

factor (demonstrated in the case of study of comorbidity (audiogenic epilepsy, anxiety and depression)) could be crucial in the studies of other CNS anomalies. The audiogenic seizures as a physiological phenomenon which often accompanies several brain pathologies had been in the scope of research interests for D.K. Belyaev and his colleagues in his Institute.

Key words: behavior genetics; audiogenic epilepsy; Krushinsky–Molodkina rat strain.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Полетаева И.И., Костына З.А., Сурина Н.М., Федотова И.Б., Зорина З.А. Генетическая линия крыс Крушинского–Молодкиной как уникальная экспериментальная модель судорожных состояний. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):427-434. DOI 10.18699/VJ17.261

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Poletaeva I.I., Kostyna Z.A., Surina N.M., Fedotova I.B., Zorina Z.A. The Krushinsky–Molodkina genetic rat strain as a unique experimental model of seizure states. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(4):427-434. DOI 10.18699/VJ17.261

Ушедшее поколение наших учителей практически не застало эры генетически модифицированных животных. Их представления о генетических основах поведения и физиологических признаков имели фундаментом классическую генетику, которая была «незыблемым сводом правил» наследования признаков и остается таковой и сегодня. К этому поколению принадлежал и Д.К. Беляев, исследования которого шли параллельно с развитием работ Л.В. Крушинского.

Л.В. Крушинский – натуралист, кинолог, физиолог, точнее нейробиолог широкого профиля, в конце 1930-х гг. исследовал поведение (оборонительные реакции) собак, работая в питомниках служебного собаководства. После окончания аспирантуры в 1938 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Проявление и выражение оборонительных реакций у собак». Его наблюдения за формированием поведения собак-гибридов позволили ему сформулировать общебиологическую концепцию роли общей возбудимости ЦНС как модулятора экспрессии наследственно детерминированных признаков. Глубокий интерес к этой проблеме лежал и в основе его последующей экспериментальной работы с дикими и лабораторными крысами. Полученные данные привели Л.В. Крушинского и его учеников Д.А. Флесса и Л.Н. Молодкину к созданию путем селекции из аутбредной линии Вистар новой, первой в мире, линии крыс, предрасположенных к развитию эпилептиформных судорожных припадков в ответ на сильный звук. Этот феномен известен как «аудиогенная» эпилепсия (АЭ). Впоследствии линия получила название «линия Крушинского–Молодкиной (КМ)», в настоящее время поддерживается в инбредном состоянии.

В дальнейшем, но значительно позже, чем линия КМ, были селектированы и другие линии крыс с АЭ. Это две линии GEPR (Genetic Epilepsy Prone Rats), выведенные в США из линии Sprague-Dowley (Consroe et al., 1979; Reigel et al., 1986; Faingold, 1999), а также линия WAR, селектированная в Бразилии (García-Cairasco, 2002) из популяции Вистар (как линия КМ). Известны также линии мышей (Skradski et al., 1998) и хомяков (Barrera-Bailón et al., 2013), проявляющих АЭ. Следует отметить, что данную генетическую модель (линия крыс КМ), неоднократно использовали для описания эффектов целого ряда противосудорожных фармакологических агентов (Федотова и др., 1996; Раевский и др., 1998; Семиохина и др., 2006).

Судорожные состояния человека

Примерно 70 % всех случаев эпилепсии человека не связано ни с травмой или опухолью мозга, ни с родовой травмой и т. п. Это так называемая идиопатическая эпилепсия. Ее генетическая основа либо простая (моногенная), либо сложная. В проявлении патологии при полигенном характере наследования могут играть роль внешние условия. Случаи эпилепсии с моно- и полигенным определением – это некий континуум от случаев заболевания, мало зависящего от средовых условий (моногенные) до случаев, когда болезнь определяется многими генами (Ferraro, Vuono, 2006), каждый из которых имеет небольшой эффект, и их проявление может сильно зависеть от средовых условий. Именно в таких случаях следует говорить о высокой предрасположенности к развитию эпилептических припадков или о высокой судорожной готовности. Известно, что значительная доля (до 30 %) случаев эпилепсии не поддается медикаментозному лечению. Это позволяет предположить, что в основе таких нарушений, как и при посттравматической эпилепсии, может быть аномальная возбудимость ионных каналов. Такие отклонения получили название «каналопатии» (Mulley et al., 2003; Bernard et al., 2004; Errington et al., 2005; Heron et al., 2007; Becker et al., 2008). Аномалии возбудимости ионных каналов анализируются и на генетических моделях эпилепсии, однако использование нейробиологических методов показало существование также большого числа отклонений в функции ряда нейромедиаторных систем (Полетаева и др., 2013). Характер их связи с каналопатиями остается пока неизученным.

Судорожные состояния человека связаны, таким образом, и с аномалиями мембран нейронов, и с другими, предположительно, «сетевыми» нарушениями, которые определяются взаимодействиями групп нейронов. В этом плане модели этой патологии на животных важны для понимания механизмов эпилептогенеза на «системном» уровне. Исследование генетических основ подобных нарушений в линиях грызунов с АЭ представляет как теоретический, так и практический интерес.

Картина аудиогенного судорожного припадка и сопутствующих феноменов у крыс линии КМ

Ниже кратко перечислены основные патологические признаки, которые характерны для крыс этой линии (см. обзор Poletaeva et al., 2015).

1. Интенсивные клонико-тонические судороги, развивающиеся через 5–7 с после включения звука. Этим судорогам предшествует «фаза быстрого» или «клонического» бега. На современном этапе у крыс КМ эта фаза развивается сразу после интенсивной акустической «стартовой-реакции» (через 1–3 с после включения звука). За ней следуют клонические судороги – ритмические судорожные сокращения мышц всего тела в положении животного на животе. Заключительная, тоническая, фаза – напряженный спазм всех мышц тела и конечностей – развивается после падения животного на бок. Интенсивность эпилептиформного припадка при АЭ оценивается в условных баллах (Семиохина и др., 2006).
2. Интенсивная (по выраженности и длительности) «постиктальная» катаlepsия (восковая гибкость мышц всего тела) (Федотова и др., 2008). Следует отметить, что постиктальная катаlepsия описана также у крыс WAR (проф. N. Garcia-Cairasco, личное сообщение) и не наблюдалась у крыс GEPR (проф. C. Faingold, личное сообщение). Крысы линии КМ оказались достоверно более сильно подверженными развитию рефлекторной, «щипковой», катаlepsии по сравнению с животными других генотипов (Сурина и др., 2010).
3. Появление миоклонических судорог в результате длительной (12–18 дней) ежедневной экспозиции крыс действию звука (Федотова, Семиохина, 2002; Семиохина и др., 2006). В отличие от типичных судорог при АЭ, очаг которых расположен в стволе мозга, миоклонические судороги имеют переднемозговую локализацию – в их развитии участвуют и новая кора, и структуры лимбической системы мозга. Этот феномен получил название «аудиогенный киндлинг» (Galvis-Alonso et al., 2004; Vinogradova, 2015) по аналогии с явлением подобной «раскачки» (kindling), который наблюдают при систематическом применении ритмического подпорогового электрического раздражения гиппокампа или миндалины или при регулярном введении подпороговых доз судорожных агентов (Turner et al., 1977; Coffey et al., 1996).
4. Нарушения мозгового кровообращения после длительной (15 мин) экспозиции животного действию звука. Л.В. Крушинский и его сотрудники разработали специальную схему подачи звукового раздражения для таких экспериментов (см. обзор Полетаева и др., 2013). По этому протоколу короткие (10 с) периоды подачи звука перемежаются 10-секундными паузами, а сила звука в этих коротких интервалах чередуется (120 или 60 дБ). В течение этого 15-минутного звукового воздействия почти у всех крыс линии КМ обнаруживаются нарушения движений (парезы конечностей, выражающиеся в нарушениях походки животного). Часть животных при этом погибает. «Сосудистую» природу этих нарушений движений подтверждало обнаружение субдуральных и внутрижелудочковых кровоизлияний (Власов и др., 1991).

Данный патологический синдром оказалось возможным модулировать путем изменения состава дыхательной газовой смеси (Крушинский и др., 1980), а также индукцией гипоксии (Кошелев и др., 1984, 1987; Фадюкова и др., 2013).

Аудиогенная эпилепсия (краткий обзор)

Аудиогенная эпилепсия – это частный случай рефлекторной эпилепсии, состояния, которое обнаруживается как у животных (Ross, Coleman, 2000; Italiano et al., 2016), так и у человека (Dewhurst et al., 2015). Рефлекторная эпилепсия – развитие припадков – в ответ на зрительную стимуляцию описана у кур (Guy et al., 1992); в ответ на тактильную и вестибулярную стимуляцию – у монгольских песчанок (Cox, Lomax, 1976). Рефлекторная эпилепсия, сходная с припадками человека, индуцированными мелькающим светом, описана у павианов *Papio papio* (Naquet et al., 1995).

Эпилептиформные судорожные припадки, таким образом, можно вызвать путем экспозиции животных действию сильного звука. Этот феномен был подробно проанализирован ранее в большом, практически исчерпывающем, обзоре (Ross, Coleman, 2000).

С помощью ряда физиологических методов показано, что судорожный эпилептиформный припадок у мышей и крыс, развивающийся в ответ на включение сильного звука, связан с активацией нейронных структур ствола мозга. Электрофизиологические «знаки» эпилептиформной активности обнаруживаются при этом в продолговатом и среднем мозге, тогда как в новой коре эпилептиформной активности нет (Семиохина и др., 2006). Позднее это было подтверждено в работах, выполненных и на мышцах, и на линиях крыс GEPR (Genetic Epilepsy Prone Rats) и WAR (Wistar Audiogenic Rats) (Ross, Coleman, 2000). Экстирпация двигательной области коры не предотвращает АЭ (Семиохина и др., 2006), а электрическое раздражение задних бугров четверохолмия и медиальных колленчатых тел ее провоцирует (Флесс и др., 1970). У крыс КМ раздражение двигательной зоны коры вызывало лишь судороги отдельных мышц конечностей, а распространяющаяся депрессия (Leao) в новой коре и стриатуме не блокировала у них судороги, характерные для АЭ (Семиохина, 1969). Сходные данные по особенностям участия структур ствола мозга в генезе АЭ были получены и на крысах линий GEPR и WAR (Faingold, 1999; Faingold, Randall, 1999; Deransart et al., 2001; Garcia-Cairasco, 2002; Doretto et al., 2003; и др.), и на мышцах (Ross, Coleman, 2000). Определение уровня экспрессии раннего гена *c-fos* также показало ведущую роль ствола в генезе АЭ (Eells et al., 2004).

Тонические судороги у крыс с АЭ сохранялись после хирургического сечения ствола мозга выше уровня расположения четверохолмия (Browning et al., 1999). В то же время показано, что «запуск» механизма развития аудиогенного судорожного припадка происходит с участием нижнего двуххолмия (Cools et al., 1984; Faingold, 1999; Garcia-Cairasco, 2002). По мнению К. Файнголда (линии GEPR), иерархическое вовлечение нейронной сети в формирование аудиогенного судорожного приступа начинается с возбуждения нижнего двуххолмия, после чего следует активация глубинных отделов верхнего двуххолмия, затем ретикулярной формации моста и околводопроводного серого вещества (Faingold, Randall, 1999; Garcia-Cairasco, 2002; Raisinghani, Faingold, 2005). Показано также, что нейроны ретикулярной и латеральной частей черной субстанции проецируются в верхние и нижние холмики, причем модуляция активности верхнего

двухолмия со стороны черной субстанции происходит с участием неостриатума. У крыс КМ методом прижизненного микродиализа выявлены особенности организации ДАергической системы стриатума (Сорокин и др., 2004) в подтверждение участия ДАергической системы ствола в генерации припадков АЭ, показанного ранее на других линиях с АЭ (Ross, Coleman, 2000). Эти факты свидетельствуют о том, что аномалии мембран нейронов (и каналопатии в частности) (см. N'Gouemo et al., 2009a, b), по всей видимости, имеют разную топографию, т.е. проявление аномалии нейронов определенной нейрoхимической специфичности может быть приурочено к разным мозговым структурам. Можно также отметить, что антагонист глутаматергической системы (блокатор канала NMDA-рецептора), МК-801 (дизоцилпин), не подавляет активности нейронов ни в одном из звеньев нейронной сети генерации АЭ, но эффективно блокирует эти судороги (Faingold, 1999, 2004).

Нейрохимические исследования, проведенные на крысах с АЭ, позволили выявить многочисленные признаки, по которым эти животные отличаются от групп нормального контроля (Ross, Coleman, 2000; Faingold, 2004). Это в первую очередь особенности, которые существуют изначально, т.е. в фоне, без действия звука и развития судорог (Семиохина и др., 2006). К таким особенностям относятся отклонения в фоновых уровнях катехоламинов, а также глутамата и ГАМК в структурах ствола (Жулин, Плескачева, 1991; Косачева и др., 1998; Раевский и др., 1998; Akbar et al., 1998; Faingold, 2002; Семиохина и др., 2006). Были изменены уровни и других аминокислот – нейротрансмиттеров, причем эти изменения, видимо, имеют «общемозговой» характер, поскольку выявляются не только в структурах ствола, но и в новой коре. У крыс КМ описаны особенности сАМР- и Ca(2+)/calmodulin-зависимого фосфорилирования (Yechikhov et al., 2001), а также отклонения обмена в митохондриях не только в мозге, но и на периферии – в ткани печени (Venedictova et al., 2017). Методом прижизненного микродиализа показано, что при введении блокаторов DA-рецепторов нарастание уровня внеклеточного дофамина в стриатуме у крыс линии КМ происходит достоверно более медленно, чем у крыс Вистар (Сорокин и др., 2004), показаны также особенности связывания специфических лигандов D2 и NMDA рецепторами клеток стриатума (Фирстова и др., 2013). У крыс линии КМ оказалась более высокая, чем у Вистар, активность ERK1/2 киназ в нигростриатной системе, возможно, являющаяся одним из факторов, определяющих повышенную судорожную готовность этих животных (Дорофеева и др., 2015).

В целом генез судорог при АЭ происходит, по всей видимости, из-за снижения функции ГАМКергической системы и повышения активности глутаматергической системы. Как эти феномены связаны с существованием аномалии ионных каналов при склонности к генезу судорог, остается пока не исследованным. Следует также упомянуть о более высокой общей судорожной готовности крыс КМ. У них обнаружено достоверное преобладание судорожных припадков в ответ на однократное введение подпороговых (т.е. заведомо «не вызывающих судорог») доз пентилентетразола (Fedotova et al., 2016).

Указанные особенности нейротрансмиттерных систем животных, подверженных АЭ, имеют место в пределах структур ствола мозга, отвечающих как за моторику, так и за быструю реакцию животного на неожиданные акустические или визуальные стимулы (четверохолмие). Отметим, что АЭ как нейробиологический феномен наиболее характерна для грызунов, что может быть связано со структурно-функциональными особенностями их ЦНС. Подобные особенности должны способствовать быстрой и эффективной адаптации особей этих видов к жизни в условиях постоянной настороженности и готовности «выдать» быструю реакцию на неожиданно сильный звук, как правило, сигнализирующий об опасности. Разведение грызунов в неволе, неизбежно сопровождавшееся инбридингом и переводом в гомозиготное состояние многих генов, в частности отвечающих за такое поведение, могло способствовать формированию фенотипа, отличительной чертой которого является реакция на звук в виде сначала фазы быстрого бега, а затем и судорог. Анализ этого вопроса – одна из «точек роста» в исследовании экспериментального эпилептогенеза.

Генетическое исследование АЭ крыс наиболее подробно проведено именно на линии КМ, хотя данные по линиям GEPR и WAR тоже существуют (Романова и др., 1976; Ribak et al., 1988; Faingold, 2002; Doretto et al., 2003). Однако специального внимания этому вопросу исследователи не уделяли. В целом, в отличие от АЭ мышей, характеризующейся олигогенным наследованием (Skradski et al., 1998), у крыс это полигенный признак с выявленным эффектом генов-модификаторов, причем более подробный анализ последнего до сих пор не проводился (Федотова и др., 2005). При сравнении известных сегодня данных по фенотипическому проявлению и генетической основе АЭ крыс, можно отметить два обстоятельства. Первое – достаточно высокая «униформность» проявлений АЭ у крыс, полученных из популяций Вистар (КМ и WAR) и Спрэгг–Дули (GEPR). Это касается сходства стадий припадков, фармакологической чувствительности, характера нейрохимических аномалий, а также мозговой локализации припадков АЭ и аудиогенных миоклонических судорог. Совпадение тем более знаменательно, что данные по целому ряду особенностей крыс линии КМ (полученные примерно за 20 лет до появления информации по американским линиям GEPR) были не известны американским авторам. Второе обстоятельство – значительно более высокая судорожная готовность крыс КМ к развитию аудиогенных судорог по сравнению с картиной АЭ у линий GEPR и WAR, а также их повышенная общая судорожная готовность – реакция на подпороговую дозу конвульсанта коразола (Fedotova et al., 2016). Фаза быстрого бега и тонические судороги развиваются у крыс линии КМ стремительно («полный» припадок обнаруживается к 7–8 с после включения звука), чего не описано ни у WAR, ни у GEPR (хотя подробных публикаций о параметрах припадков АЭ у крыс этих линий не обнаружено, как нет и данных об изменениях в быстроте развития судорог по ходу селекции линий).

В настоящее время в лаборатории физиологии и генетики поведения (биологический факультет МГУ) созданы путем селекции две новые линии крыс, исследование

которых в сочетании с данными по КМ – одна из точек роста исследования АЭ в нашем коллективе. Исходной популяцией для создания этих линий были крысы-гибриды F2 (КМ × Вистар). Для этого скрещивания выбрали крыс Вистар, не обнаруживавших АЭ при трехкратной (с интервалом в несколько дней) экспозиции их действию звука. В дальнейшем проведены возвратные скрещивания гибридов F2 на родительскую линию КМ (Федотова и др., 2005) с последующим отбором на высокую интенсивность АЭ и на ее отсутствие. Таким образом, одну из линий (линия «0») селектировали на отсутствие судорог в ответ на звук (критерий – полное отсутствие АЭ при трехкратной звуковой экспозиции). Вторую линию (линия «4») селектировали на высокие показатели АЭ («4» – условный балл судорог АЭ, соответствующий ее наибольшей интенсивности). Ход селекции этих линий и ее результаты описаны отдельно (подробнее см. Федотова и др., 2012). Отметим, однако, что на уровне 30-го поколения селекции этих линий у крыс линии «0» не получено 100 % отсутствия судорог в ответ на звук, что можно рассматривать как косвенное подтверждение высказанного выше предположения о важности интенсивной реакции на звук в биологии грызунов. К настоящему времени подобных экспериментов с другими линиями крыс, предрасположенными к АЭ, не проводилось.

С вопросом генетической основы АЭ и «коморбидных» этому признаку патологических признаков связаны недавно полученные данные по реакции крыс четырех генотипов (КМ, «4», «0» и Вистар) на хроническое введение ингибитора обратного захвата моноаминов флуоксетина (Sarkisova et al., 2017). Использование в этих экспериментах линий «0» и «4» наряду с КМ и Вистар позволило показать, что наличие у крыс АЭ (КМ и «4») и ее отсутствие («0» и Вистар) не связано с различиями в проявлении тревожности и склонности к развитию подобных депрессии состояний. Введение антидепрессанта флуоксетина практически не изменило «рисунка» различий, обнаруженных у крыс этих генотипов до инъекций. Эти данные свидетельствуют о важности роли генетического фона, на котором экспрессируется патофизиологический признак в общей фенотипической картине. Отметим, что если бы в исследовании использовали только крыс линий КМ и Вистар, то было бы получено указание на существование «коморбидности» АЭ, тревожности и склонности к депрессии. Эти данные служат примером того, что в нейробиологических исследованиях, в особенности при анализе сложных признаков с полигенным определением, необходимо учитывать и общие генетические особенности, такие как сходство или различия в генетическом фоне линий, различающихся по какому-либо конкретному признаку (в нашем примере – АЭ). Это особенно важно для случаев, когда такой признак моделирует патологическое состояние ЦНС человека. Таким образом, использование триады линий (КМ, «0» и «4») достаточно перспективно в фармакологических исследованиях, например при преклинической апробации новых противосудорожных агентов. Данная проблема (поиск новых антиэпилептических средств) тем более актуальна, что у большей части больных эпилепсией припадки не поддаются коррекции современными фармакологическими воздействиями.

Использование указанных трех линий дает возможность более полного анализа аудиогенной эпилепсии как биологического феномена (анализ роли слуховой системы в реакции грызунов на опасность), и в частности исследования роли доместикационных изменений в усилении этих признаков. Изучение триады этих линий может пролить свет на природу аномалий, свойственных крысам КМ (например, нарушений мозгового кровообращения). В настоящее время достаточно проблематично исследовать эти особенности АЭ методами современной молекулярной генетики и имеющимися в лаборатории средствами. Еще один из перспективных подходов в изучении АЭ – оценка отдаленных эффектов неонатальных воздействий на ЦНС, в частности на АЭ у крыс линии КМ. Это могут быть и фармакологические, и физические агенты (Полетаева и др., 2012; Федотова и др., 2017). Отдаленные последствия в виде изменения картины судорог или модуляции их интенсивности могут быть указанием на существование эпигенетических механизмов регуляции возбудимости ЦНС, которые могут участвовать в этих процессах (Poletaeva et al., 2014).

В то же время в моделях аудиогенной эпилепсии, которые важны для понимания общих процессов эпилептогенеза, мало используются современные методы, в частности оптогенетические (Bentley et al., 2013; Paz, Huguenard, 2015). Оптогенетические исследования уже дают достаточно важные и информативные результаты при использовании других моделей эпилепсии, в частности генетической модели «малых припадков линии Wag/Rji (Wagner et al., 2015), модели status epilepticus (Sukhotinsky et al., 2013). Подобные исследования (Walker et al., 2013; Zhao et al., 2015) снова поднимают важный вопрос о роли общей возбудимости ЦНС в генезе патологических состояний, а возможности, которые может дать использование оптогенетического подхода в лечении судорог (не обязательно «эпилептического» происхождения), заставляют снова напомнить о важности общебиологического подхода к этой проблеме. Можно полагать, что именно комбинация разных подходов в использовании такой модели судорожных состояний, как АЭ (и линия крыс КМ как одна из наиболее высокоэффективных вариантов моделей тонических судорог), наиболее перспективна для дальнейших исследований. Однако такие подходы, по всей видимости, недостаточны для выявления собственно генетических основ состояния повышенной судорожной готовности.

Возвращаясь к упомянутой в начале статьи мысли о том, что общие закономерности экспрессии в фенотипе сложных признаков, какими являются признаки поведения, не всегда доступны «прямоу» генетическому исследованию. В таких случаях генетическому подходу должны предшествовать тщательный физиологический анализ и учет влияния таких (может быть, и «минорных») факторов, как особенности генетического фона линии. Эти трудности, естественно, определяются сложными взаимодействиями между структурами мозга, которые сложились в результате реализации генетически детерминированной программы его развития, между разными по химизму и размаху нормы реакции нейротрансмиттерными системами (даже в пределах одного отдела мозга), возможностью эпигенетической регуляции признаков

поведения (в нашем случае – аудиогенной эпилепсии) (Poletaeva et al., 2014).

Очертить «программу» дальнейших исследований эпилептогенеза у крыс линии КМ представляется задачей и нелегкой, и не очень благодарной. Разумеется, общий прогресс в применении современных методов анализа, в том числе и оптогенетических, может способствовать отысканию «первопричин» АЭ грызунов, в частности в выявлении участков мозга, наиболее важных для генеза припадков АЭ (т. е. тех структур, которые можно считать ключевыми) (см., например, Солюс и др., 2016). Весьма перспективны исследования связи АЭ крыс линии КМ с общими физиологическими особенностями поведения этих животных, а также более подробный анализ отдаленных последствий неонатальных воздействий, обнаруживающих модуляторное влияние на АЭ. Данные об участии генотипа в формировании повышенной судорожной готовности крыс линии КМ показывают, что нейрогенетика – одна из наиболее сложных ветвей современной нейробиологии.

В то же время в изучении этих вопросов за последние десятилетия достигнут столь значительный прогресс, а перспективы исследований представляются настолько интересными, что наши учителя были бы не только изумлены новой картиной мозга в свете роли генотипа, но, возможно, увидели бы в таком развитии наших знаний и свой вклад.

Благодарности

Работа поддержана РФФИ (грант № 15-04-01732) и темой N AAA-A16-11602166005-1.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Власов С.В., Стороженко И.В., Хак А.Д., Кошелев В.Б., Рясина Т.В., Медведев О.С. Сердечно-сосудистые реакции во время аудиогенных судорог у крыс, генетически предрасположенных к эпилепсии. Физиол. журн. СССР. 1991;77:52-58.
- Дорофеева Н.А., Глазова М.В., Худик К.А., Никитина Л.С., Кириллова О.Д., Черниговская Е.В. Сравнительный анализ нигростриатной системы крыс Вистар и крыс с повышенной судорожной готовностью. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 2015; 51:204-213.
- Жулин В.В., Плещачева М.Г. Связывание ГАМК и диазепам в головном мозге крыс линии Крушинского–Молодкиной. Нейрохимия. 1991;10:10-17.
- Косачева Е.С., Кудрин В.С., Федотова И.Б., Семиохина А.Ф., Раевский К.С. Влияние карбамазепина на содержание моноаминов и их метаболитов в структурах мозга крыс с аудиогенной эпилепсией. Эксперим. клин. фарм. 1998;61:25-27.
- Кошелев В.Б., Крушинский А.Л., Рясина Т.В., Ложникова С.М., Сотская М.Н. Влияние кратковременной адаптации к гипоксии на развитие острых нарушений мозгового кровообращения у крыс, генетически предрасположенных к эпилепсии. Бюл. эксперим. биол. мед. 1987;103:373-376.
- Кошелев В.Б., Крушинский А.Л., Сотская М.Н. Предохраняющее влияние предартериальной гипоксической адаптации на смертность животных от острых нарушений кровообращения, вызванных сильным возбуждением мозга. Докл. АН СССР. 1984; 276:1274-1276.
- Крушинский Л.В., Ефуни С.Н., Демуров Е.А., Флесс Д.А., Семиохина А.Ф., Гай Е.М., Тепляков В.Т. Предохраняющее действие

- гипербарической оксигенации при острых нарушениях кровообращения крыс разного возраста. Докл. АН СССР. 1980;255: 1016-1018.
- Поletaева И.И., Перепелкина О.В., Бояршинова О.С., Лильп И.Г., Маркина Н.В., Тимошенко Т.В., Ревещин А.В. Неонатальные инъекции фармакологических препаратов и их генотип-зависимые отдаленные эффекты у мышей и крыс. Онтогенез. 2012;43: 387-400.
- Поletaева И.И., Федотова И.Б., Сурина Н.М., Костына З.А. Аудиогенная эпилепсия – биологический феномен и экспериментальная модель эпилепсии у человека. Формирование поведения животных в норме и патологии. К 100-летию со дня рождения Л.В. Крушинского. М.: Языки славянской культуры, 2013;351-391.
- Раевский К.С., Башкатова В.Г., Косачева Е.С., Кудрин В.С., Семиохина А.Ф., Федотова И.Б. Влияние карбамазепина на содержание нейромедиаторных аминокислот и продуктов перекисного окисления липидов в структурах мозга крыс с аудиогенной эпилепсией. Нейрохимия. 1998;15:281-285.
- Романова Л.Г., Поletaева И.И., Ремус Б. Анализ чувствительности к звуку у крыс методом диаллельного скрещивания. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 1976;26:772-777.
- Семиохина А.Ф. О корково-подкорковых взаимоотношениях при распространяющейся депрессии неокортекса. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 1969;19:143-149.
- Семиохина А.Ф., Федотова И.Б., Поletaева И.И. Крысы линии Крушинского–Молодкиной: исследования аудиогенной эпилепсии, сосудистой патологии и поведения. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 2006;56:249-267.
- Солюс Г.М., Ревещин А.В., Павлова Г.В., Поletaева И.И. Аудиогенная эпилепсия и ГАМКергическая система нижнего двухолмия у крыс линии КМ. Докл. Акад. наук. 2016;466:237-240.
- Сорокин А.Я., Кудрин В.С., Клодт П.М., Туомисто Л., Поletaева И.И., Раевский К.С. Межлинейные различия в эффектах амфетамина и раклоприда на активность дофаминергической системы в дорзальном стриатуме крыс линии КМ и Вистар (микродиализное исследование). Генетика. 2004;40:846-849.
- Сурина Н.М., Федотова И.Б., Куликов А.В., Поletaева И.И. «Щипковая» каталепсия у крыс нескольких генетических групп с различной степенью предрасположенности к аудиогенной эпилепсии. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 2010;60: 267-274.
- Фадюкова О.Е., Кузенков В.С., Крушинский А.Л., Кошелев В.Б. Крысы Крушинского–Молодкиной – модель нарушений мозгового кровообращения: ишемическое прекодиционирование и устойчивость к звуковому стрессу. Формирование поведения животных в норме и патологии. К 100-летию со дня рождения Л.В. Крушинского. М.: Языки славянской культуры, 2013;392-404.
- Федотова И.Б., Костына З.А., Поletaева И.И., Колпаков В.Г., Барыкина Н.Н., Аксенович Т.И. Генетический анализ предрасположенности крыс линии Крушинского–Молодкиной к аудиогенной эпилепсии. Генетика. 2005;41:1487-1494.
- Федотова И.Б., Костына З.А., Сурина Н.М., Поletaева И.И. Селекция лабораторных крыс по признаку «отсутствие предрасположенности к аудиогенному судорожному припадку». Генетика. 2012;48:685-691.
- Федотова И.Б., Николаев Г.М., Костына З.А., Поletaева И.И. Отдаленные эффекты краткой гипертермии в неонатальный период у крыс линии Крушинского–Молодкиной, предрасположенных к аудиогенной эпилепсии. Докл. Акад. наук. 2017;472:109-111.
- Федотова И.Б., Семиохина А.Ф. Аудиогенная эпилепсия и миоклонус в онтогенезе крыс линии КМ. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 2002;52:261-265.
- Федотова И.Б., Семиохина А.Ф., Флесс Д.Ф., Архипова Г.В. Влияние дифенина, вальпроата и пентобарбитала на развитие эпилептиформного судорожного припадка у крыс линии Крушинского–Молодкиной. Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова. 1996;46:1104-1108.

- Федотова И.Б., Сурина Н.М., Маликова Л.А., Раевский К.С., Полетаева И.И. Исследование изменения мышечного тонуса (калалепсии), наступающего у крыс после аудиогенного судорожного припадка. *Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова*. 2008;58:620-627.
- Фирстова Ю.Ю., Абаимов Д.А., Сурина Н.М., Полетаева И.И., Федотова И.Б., Ковалев Г.И. Связывание специфических лигандов D2- и NMDA-рецепторами клеток стриатума крыс двух линий, контрастных по предрасположенности к аудиогенной эпилепсии. *Бюл. эксперим. биол. мед.* 2013;154:158-161.
- Флесс Д.А., Зорина З.А., Зинина С.А. О связи электровозбудимости гиппокампа с проявлением торможения при звуковой эпилепсии. *Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова*. 1970;20:139-143.
- Akbar M.T., Rattray M., Williams R.J., Chong N.W., Meldrum B.S. Reduction of GABA and glutamate transporter messenger RNA in the severe seizure genetically epilepsy-prone rat. *Neuroscience*. 1998; 85:1235-1251.
- Barrera-Bailón B., Oliveira J.A., López D.E., Muñoz L.J., Garcia-Cairasco N., Sancho C. Pharmacological and neuroethological studies of three antiepileptic drugs in the Genetic Audiogenic Seizure Hamster (GASH:Sal). *Epilepsy Behav.* 2013;28:413-425.
- Becker A.J., Pitsch J., Sochivko D., Opitz T., Staniek M., Chen C.C., Campbell K.P., Schoch Yaari Y., Beck H. Transcriptional upregulation of Cav3.2 mediates epileptogenesis in the pilocarpine model of epilepsy. *J. Neurosci.* 2008;28:13341-13353.
- Bentley J.N., Chestek C., Stacey W.C., Patil P.G. Optogenetics in epilepsy. *Neurosurg. Focus*. 2013;34:E4. DOI 10.3171/2013.3.FOCUS 1364.
- Bernard C., Anderson A., Becker A., Poolos N.P., Beck H., Johnston D. Acquired dendritic channelopathy in temporal lobe epilepsy. *Science*. 2004;305:532-535.
- Browning R.A., Wang C., Nelson D.K., Jobe P.C. Effect of Precollicular transection on audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Exp. Neurol.* 1999;155:295-301.
- Coffey L.L., Reith M.E., Chen N.H., Mishra P.K., Jobe P.C. Amygdala kindling of forebrain seizures and the occurrence of brainstem seizures in genetically epilepsy-prone rats. *Epilepsia*. 1996;37:188-197.
- Consroe P., Piccioni A., Chin L. Audiogenic seizure susceptible rats. *Fed. Proc.* 1979;38:2411-2416.
- Cools A.R., Coolen J.M., Smit J.C., Ellenbroek B.A. The striato-nigro-collicular pathway and explosive running behavior: functional interaction between neostriatal dopamine and collicular GABA. *Eur. J. Pharmacol.* 1984;100:71-77.
- Cox B., Lomax P. Brain amines and spontaneous epileptic seizures in the Mongolian gerbil. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1976;263-267.
- Deransart C., Le-Pham B.T., Hirsch E., Marescaux C., Depaulis A. Inhibition of the substantia nigra suppresses absences and clonic seizures in audiogenic rats, but not tonic seizures: evidence for seizure specificity of the nigral control. *Neuroscience*. 2001;105:203-211.
- Dewhurst E., Novakova B., Reuber M. A prospective service evaluation of acceptance and commitment therapy for patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015;46:234-241.
- Doretto M.C., Fonseca C.G., Lobo R.B., Terra V.C., Oliveira J.A., Garcia-Cairasco N. Quantitative study of the response to genetic selection of the Wistar audiogenic rat strain (WAR). *Behav. Genet.* 2003; 33:33-42.
- Eells J.B., Clough R.W., Browning R.A., Jobe P.C. Comparative fos immunoreactivity in the brain after forebrain, brainstem, or combined seizures induced by electroshock, pentylenetetrazol, focally induced and audiogenic seizures in rats. *Neuroscience*. 2004;123:279-292.
- Errington A.S., Stohr T., Lees G. Voltage gated ion channels: targets for anticonvulsant drugs. *Curr. Top. Med. Chem.* 2005;5:15-30.
- Faingold C.L. Neuronal networks in the genetically epilepsy-prone rats. *Adv. Neurol.* 1999;79:311-321.
- Faingold C.L. Role of GABA abnormalities in the inferior colliculus pathophysiology – audiogenic seizures. *Hear Res.* 2002;168:223-237.
- Faingold C.L. Emergent properties of CNS neuronal networks as targets for pharmacology: application to anticonvulsant drug action. *Prog. Neurobiol.* 2004;72:55-85.
- Faingold C.L., Randall M.E. Neurons in the deep layers of superior colliculus play a critical role in the neuronal network for audiogenic seizures: mechanisms for production of wild running behavior. *Brain Res.* 1999;815:250-258.
- Fedotova I.B., Surina N.M., Nikolaev G.M., Poletaeva I.I. Subthreshold corazol doses induced generalized seizures in audiogenic seizure-prone rats. *Int. J. Neurol. Brain Disord.* 2016;3:1-6. DOI 10.15436/2377-1348.16.954.
- Ferraro T., Buono R. Polygenic epilepsy. *Adv. Neurol.* 2006;97:389-398.
- Galvis-Alonso O.Y., Cortes De Oliveira J.A., Garcia-Cairasco N. Limbic epileptogenicity, cell loss and axonal reorganization induced by audiogenic and amygdala kindling in Wistar audiogenic rats (WAR strain). *Neuroscience*. 2004;125:787-802.
- Garcia-Cairasco N. A critical review on the participation of inferior colliculus in acoustic-motor and acoustic-limbic networks involved in the expression of acute and kindled audiogenic seizures. *Hear. Res.* 2002;168:208-222.
- Guy N., Teillet M.A., Schuler B., Le Gal La Salle G., Le Douarin N., Naquet R., Batini C. Pattern of electroencephalographic activity during light induced seizures in genetic epileptic chicken and brain chimeras. *Neurosci. Lett.* 1992;145:55-58.
- Heron S., Scheffer I., Berkovic S., Dibbens L., Mulley J. Channelopathies in idiopathic epilepsy. *Neurotherapeutics*. 2007;4:295-304.
- Italiano D., Striano P., Russo E., Leo A., Spina E., Zara F., Striano S., Gambardella A., Labate A., Gasparini S., Lamberti M., De Sarro G., Aguglia U., Ferlazzo E. Genetics of reflex seizures and epilepsies in humans and animals. *Epilepsy Res.* 2016;121:47-54.
- Mulley J.C., Scheffer I.E., Petrou S., Berkovic S.F. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 2003;16:171-176.
- N'Gouemo P., Faingold C.L., Morad M. Calcium channel dysfunction in inferior colliculus neurons of the genetically epilepsy-prone rat. *Neuropharmacology*. 2009a;56:665-675.
- N'Gouemo P., Yasuda R.P., Faingold C.L. Protein expression of small conductance calcium-activated potassium channels is altered in inferior colliculus neurons of the genetically epilepsy-prone rat. *Brain Res.* 2009b;1270:107-111.
- Naquet R., Silva-Barrat C., Menini C. Reflex epilepsy in the Papio-papio baboon, particularly photosensitive epilepsy. *Ital. J. Neurol. Sci.* 1995;16:119-125.
- Paz J.T., Huguenard J.R. Optogenetics and epilepsy: past, present and future. *Epilepsy Curr.* 2015;15:34-38. DOI 10.5698/1535-7597-15.1.34.
- Poletaeva I.I., Surina N.M., Ashapkin V.V., Fedotova I.B., Merzalov I.B., Perepelkina O.V., Pavlova G.V. Maternal methyl-enriched diet in rat reduced the audiogenic seizure proneness in progeny. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014;127:21-26.
- Poletaeva I.I., Surina N.M., Kostina Z.A., Perepelkina O.V., Fedotova I.B. The Krushinsky–Molodkina rat strain: The study of audiogenic epilepsy for 65 years. *Epilepsy Behav.* 2015;27. PII S1525-5050(15)00251-6.
- Raisinghani M., Faingold C.L. Pontine reticular formation neurons are implicated in the neuronal network for generalized clonic seizures which is intensified by audiogenic kindling. *Brain Res.* 2005;1064:90-97.
- Reigel C.E., Dailey J.W., Jobe P.C. The genetically epilepsy-prone rat: an overview of seizure-prone characteristics and responsiveness to anticonvulsant drugs. *Life Sci.* 1986;39:763-774.
- Ribak C.E., Roberts R.C., Byun M.Y., Kim H.L. Anatomical and behavioral analyses of the inheritance of audiogenic seizures in the progeny of genetically epilepsy-prone and Sprague-Dawley rats. *Epilepsy Res.* 1988;9:345-355.
- Ross K.C., Coleman J.R. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000;24:639-653.
- Sarkisova K.Y., Fedotova I.B., Surina N.M., Nikolaev G.M., Perepelkina O.V., Kostina Z.A., Poletaeva I.I. Genetic background contrib-

- utes to the co-morbidity of anxiety and depression with audiogenic seizure propensity and responses to fluoxetine treatment. *Epilepsy Behav.* 2017;68:95-102.
- Skradski S.L., White H.S., Ptáček L.J. Genetic mapping of a locus (mass1) causing audiogenic seizures in mice. *Genomics.* 1998;49:188-192.
- Sukhotinsky I., Chan A.M., Ahmed O.J., Rao V.R., Gradinaru V., Ramakrishnan C., Deisseroth K., Majewska A.K., Cash S.S. Optogenetic delay of status epilepticus onset in an *in vivo* rodent epilepsy model. *PLoS ONE.* 2013;8:e62013. DOI 10.1371/journal.pone.0062013.
- Turner I.M., Newman S.M., Louis S., Kutt H. Pharmacological prophylaxis against the development of kindled amygdaloid seizures. *Ann. Neurol.* 1977;2:221-224.
- Venediktova N.I., Gorbacheva O.S., Belosludtseva N.V., Fedotova I.B., Surina N.M., Poletaeva I.I., Kolomytkin O.V., Mironova G. Energetic, oxidative and ionic exchange in rat brain and liver mitochondria at experimental audiogenic epilepsy (Krushinsky–Molodkina model). *J. Bioenerg. Biomembr.* 2017. DOI 10.1007/s10863-016-9693-5.
- Vinogradova L.V. Audiogenic kindling and secondary subcortico-cortical epileptogenesis: Behavioral correlates and electrographic features. *Epilepsy Behav.* 2015. PII S1525-5050(15)00345-5. DOI 10.1016/j.yebeh.2015.06.014.
- Wagner F.B., Truccolo W., Wang J., Nurmikko A.V. Spatiotemporal dynamics of optogenetically induced and spontaneous seizure transitions in primary generalized epilepsy. *J. Neurophysiol.* 2015;113:2321-2341. DOI 10.1152/jn.01040.2014.
- Walker M.C., Schorge S., Kullmann D.M., Wykes R.C., Heeroma J.H., Mantoan L. Gene therapy in status epilepticus. *Epilepsia.* 2013;54(6):43-45. DOI 10.1111/epi.12275.
- Yechikhov S., Morenkov E., Chulanova T., Godukhin O., Shchিপкина T. Involvement of cAMP- and Ca(2+)/calmodulin-dependent neuronal protein phosphorylation in mechanisms underlying genetic predisposition to audiogenic seizures in rats. *Epilepsy Res.* 2001;46:15-25.
- Zhao M., Alleva R., Hongtao H., Daniel A.G.S., Schwartz T.H. Optogenetic tools for modulating and probing the epileptic network. *Epilepsy Res.* 2015;116:15-26. DOI 10.1016/j.eplepsyres.2015.06.010.

Revisiting two hypotheses on the “domestication syndrome” in light of genomic data

A.S. Wilkins

Institute of Theoretical Biology, Humboldt Universität zu Berlin, Berlin, Germany

Domesticated mammals of many different species share a set of physical and physiological traits that are not displayed by any of their wild progenitors. This suite of traits, now termed the “domestication syndrome” (DS), has been a puzzle since Charles Darwin discovered it. Two general explanations of its basis have been proposed, which in principle, could also apply to other vertebrates, such as fish and birds, whose domesticated varieties show some of its elements. The two ideas are termed here, respectively, the thyroid hormone hypothesis or the THH, and the neural crest cell hypothesis, the NCCH. The two ideas make distinctly different genetic predictions. Here, the current relevant evidence from genomics is evaluated and it is concluded that the NCCH has more support. Nevertheless, one set of observations, from chickens, suggest a potentially important role of altered thyroid metabolism in domestication. In addition, recent studies indicate the possibility of additional genetic factors in domestication, affecting tameness and sociality, that may go beyond either hypothesis. The tasks that lie ahead to fully ascertain the genetic bases of the “domestication syndrome” and the behaviors that characterize mammalian domestication are discussed briefly.

Key words: animal domestication; “domestication syndrome”; Charles Darwin; comparative genomics; neoteny; neural crest cells; thyroid metabolism.

«Синдром одомашнивания» в свете геномных данных

А.С. Уилкинс

Институт теоретической биологии Берлинского университета им. Гумбольдта, Берлин, Германия

Доместцированные млекопитающие разных видов имеют общий набор физических и физиологических признаков, которых не было у их диких предков. Совокупность этих признаков, называемая «синдромом одомашнивания», остается загадкой со времен Чарльза Дарвина, открывшего этот феномен. В настоящее время существуют две общие гипотезы, объясняющие это явление, которые отчасти применимы и к другим позвоночным, например рыбам и птицам. Одну из этих гипотез мы называем гипотезой тиреоидных гормонов (ТНН), а другую – гипотезой клеток нервного гребня (НССН). Каждая из гипотез приводит к совершенно разным выводам на уровне генетики. Основываясь на анализе последних данных геномных исследований, имеющих отношение к обсуждаемому вопросу, мы пришли к выводу, что более обоснованной выглядит гипотеза НССН. Тем не менее ряд наблюдений, сделанных на курах, указывает на потенциально важную роль измененного метаболизма тиреоидных гормонов для процесса одомашнивания. Кроме того, недавние исследования указывают на возможность существования дополнительных факторов одомашнивания, оказывающих влияние на приручаемость и социальность и не учитываемых ни одной из рассматриваемых гипотез. Кратко обсуждаются задачи, направленные на выявление генетических основ «синдрома одомашнивания» и особенностей поведения, специфичных для процесса одомашнивания млекопитающих.

Ключевые слова: одомашнивание животных; «синдром одомашнивания»; Чарльз Дарвин; сравнительная геномика; неотения; клетки нервного гребня; метаболизм тиреоидных гормонов.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Уилкинс А.С. «Синдром одомашнивания» в свете геномных данных. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):435-442. DOI 10.18699/VJ17.262

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Wilkins A.S. Revisiting two hypotheses on the “domestication syndrome” in light of genomic data. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(4):435-442. DOI 10.18699/VJ17.262

УДК 591.612:577.175.44

Поступила в редакцию 09.03.2017 г.

Принята к публикации 10.05.2017 г.

© АВТОР, 2017

The domestication of animals and, in particular, that of various mammalian species, was crucial for the development of human civilizations (Diamond, 1999; Larson et al., 2014; Francis, 2015). Involving more than 20 mammalian species, and a few bird and fish species, animal domestication commenced in different places on different continents at different times but took place primarily during the past 11–10,000 years, following the rise of agriculture (see Larson et al., 2014, Fig. 1). (The dog is one species, however, whose initial domestication took place considerably earlier, and perhaps twice, independently, probably more than 15,000 years ago (Frantz et al., 2016).)

Given the historical importance of the domestication of mammals, it is of great interest to understand both its historical roots and its biological basis. Although there are many specific questions about the histories of the different domestication events, the places and approximate dates for many species are increasingly well known (Larson et al., 2014; Francis, 2015). The biology underlying domestication, however, presents a major puzzle. Although the domestication of each species must have involved direct or indirect selection for docility (lack of fear) and tameness (ability to be handled by humans), the domesticated breeds of the different mammalian species all share a distinctive suite of physical and physiological traits, not seen in their wild progenitors. The suite of traits is neither universal amongst species nor amongst all breeds of a given species (Sanchez-Villagra et al., 2016). Nevertheless, it is sufficiently generic to be seen as a signature feature of mammalian domestication. The relationship of these traits to the initial selected traits of docility and tameness, however, is not readily apparent. The particular secondary morphological and physiological traits that mark the domesticated state include: floppy ears, smaller jaws, smaller teeth, pigmentation changes in the coats (toward white and brown spots), reductions in adrenocortical hormone titers, increased frequency of estrus cycles, reduction in brain size, and alterations in concentration of several brain neurotransmitters. (For a comprehensive tally of which domestication-specific traits appear in the different mammalian species that have been domesticated, see Figure 1 of Sanchez-Villagra et al., 2016.)

This condition has been dubbed the “domestication syndrome”, abbreviated here as the DS. The term itself appears to have been first used in connection with a parallel set of observed commonalities amongst domesticated plants (Hammer, 1984) but was later applied to animals (Larson et al., 2014; Wilkins et al., 2014). (Some authors, however, prefer the term “domesticated phenotype” to avoid the implication of illness associated with the word “syndrome”, e. g. (Leach, 2003).) That these traits are a product of domestication itself rather than a condition that developed independently and subsequently in each line is shown by their rapid appearance during the experimental domestication of foxes, rats and mink, which involved selection only for increased docility (Belyaev, 1974; reviewed in Trut, 1999). This shows that the genetic factors underlying tameness are linked in some way with the physical and physiological traits of the DS.

Darwin's discovery of the DS

The search for an explanation of the DS began with the man who discovered the phenomenon (although he did not name

it): Charles Darwin. He had been trying to develop a theory of the nature of heredity since at least the early 1850s and in 1868 published his monumental work on heredity, *Variation of Animals and Plants under Domestication* (Darwin, 1868). Darwin was writing decades before there was an experimental science of genetics, or even any kind of theoretical framework for understanding biological inheritance, and he had to rely on the work of animal and plant breeders for the data he collected. In the course of compiling all the information for his monumental work on heredity, he noticed that domesticated breeds, regardless of species, tended to share a common set of visible traits, most of those listed above. (The physiological traits of the DS were discovered much later, however.)

There are two particularly puzzling aspects of the condition. First is the variety of the different traits of the DS, which share little immediate obvious connection with each other. Second is the fact that the initial selection in each instance of domestication was almost certainly for tameness, permitting humans to get close to the animals involved. (This pertains even to the evolution of dogs from wolves, where there may not have been deliberate taming by humans but a self-selection of individual animals who neither attacked nor fled from people around human settlements.) The other traits were apparently dragged along as consequences of the initial selection, through poorly understood connections. This phenomenon, in which selection for one trait brings in train one or more additional, unexpected traits, Darwin termed “unconscious selection” though perhaps “unintended co-selection” might be more apt.

Darwin's own explanation of the phenomenon was neither totally self-consistent nor complete. He wanted to ascribe these changes to the gentler “conditions of living” provided by the anthropogenic environment but he also realized that in many cases, the characteristics were or had become heredity, hence not solely a function of the anthropogenic environment. Furthermore, he could not explain why the particular traits seen, and not others, were the ones that appeared in association with the domesticated state. It is, of course, not puzzling that he himself could not answer the question in the 19th century, even approximately, given the general ignorance of Mendel's work, which would eventually provide the foundations of modern genetics. What is perhaps more surprising in retrospect is that 20th century genetics also failed to solve the problem. Some heroic and important large efforts were made, however, and a significant start was made with the work of the pioneering Soviet geneticist Dmitry Belyaev and his colleagues from the early 1960s onwards (Belyaev, 1974, 1979; reviewed in Trut et al., 2009), but the answer remained stubbornly elusive.

Today, in principle, comparative genomics should be able to provide the solution via comparisons of the genomes of domesticated animals with those of their respective wild progenitors. This work so far, however, has not yet produced a clear answer. There are two difficulties that impede a solution. One is that, often, a reference “wild” progenitor strain is not always known or still extant; there are ways around this, however (as discussed below). A second difficulty is that often a wealth of genetic differences is found in each comparison between domesticated breeds and their putative ancestral stock. The challenge is to isolate those that were crucial to the initial domestication from all those that may have arisen subsequently during domestication. In effect, there are many

“domestication genes”, the majority probably being those that accrued well after the first events and amplified by the selective breeding that later ensued. Some, perhaps many, of those genetic changes might have involved genetic drift after various bottle-necks in breeding while numerous others would be consequences of selection for particular breed-specific characters. Still others may reflect the fact that domestication may mobilize transposable elements whose movements create more genetic changes (Glazko et al., 2014).

Altogether, the problem of identifying the genes involved in the initial events of domestication is not so much the equivalent of finding a single needle (a putative causative “domestication gene”) in a haystack (the genome) as finding what is probably a set of specific needles (the initially selected domestication genes that trigger the DS) within one relatively small haystack (the total set of “domestication genes”) that itself is dispersed throughout a much larger haystack (the genome). A further complication is that, from what is known today, nothing demands that the initiating domestication genes were always the same. In effect, there need not be a universal set of such genes; the genomic findings, reviewed below, confirm this. “Domestication” thus may consist of a set of conditions, or even be a continuum of states, underlain by a variety of different genetic changes (Vigne, 2011; Sanchez-Villagro et al., 2016).

Two hypotheses

To aid the process of identifying the relevant initial domestication genetic changes, however, it would help to have a hypothesis about the DS. In principle, that organizing idea could help focus the search. The hypothesis should be one that links genes and development since all the traits of the DS are initiated by events taking place during embryonic and fetal development. Indeed, two such ideas have been offered. The first focuses on thyroid hormones and the possibility of timing shifts in development (so called “heterochronic” changes) due to altered concentrations of these hormones in early development. Though not named by its proposer, I will call it the “thyroid hormone hypothesis” or THH. The second posits a crucial role of alterations in neural crest cell development in the early embryo in generating the phenotypic changes seen in the DS. It will be labeled here “the neural crest cell hypothesis” or NCCH.

The THH was proposed by Susan Crockford (Crockford, 2002). Its basic premise is that the DS is a reflection of “neoteny”, a genetic shift leading to an extended juvenile developmental phase before sexual maturity is achieved. Neotenus features associated with domestication include floppy ears, smaller jaws, and certain behavioral traits signifying prolonged juvenility. Other features, however, such as the pigmentation changes and more frequent estrus cycles do not readily fit this description. Furthermore, it has been questioned how general even behavioral neoteny is in domestication, though it certainly exists in dogs (Price, 1999). If tameness itself, however, is seen as a neotenus trait – and younger animals are often less frightened and more readily handled than adults – then domestication as a whole might be seen as a form of neoteny.

Since thyroid hormones play key roles in regulating the rates of growth and maturation in animals, the hypothesis assigns a major role to the thyroid hormones. In this interpretation, domestication involved selection for genetic changes that

regulate thyroid hormone concentrations or sensitivity to those hormones, triiodothyronine (T3) and its precursor tetraiodothyronine (T4). These hormones have long been known to affect postnatal and juvenile development but are now known to be produced during embryonic and fetal development as well. Since in postnatal development, their concentrations tend to be higher in juvenile stages than later, the genetic changes involved in the initial stages of domestication and the development of the DS would presumably have involved, under the assumption of neoteny in domestication, longer-lasting high thyroid hormone levels in post-natal development. There is some support for such correlations: bonobos, *Pan paniscus*, a putatively neotenus and “self-domesticated” species of chimpanzee (Hare et al., 2012) has significantly extended periods of thyroid hormone production compared to the related non-neotenus species, *Pan troglodytes* (Behringer et al., 2013).

Given the central role of altered thyroid metabolism in this hypothesis, the idea predicts that genetic changes in thyroid hormone concentrations, or sensitivities to them, underlie the DS. In principle, single gene changes or a very small number of genetic changes should be capable of producing such. Thus, though this is not stated in Crockford (2002), the genetic prediction of the THH is that *domesticated lines should show one or a small number of changes in genes involved in thyroid hormone metabolism, which are not seen in the presumed progenitor wild strains.* (Conceivably, the mutations could affect the development of the thyroid gland but that seems less likely since such mutations would be more likely to have strongly deleterious effects.) The THH, of course, does not exclude the possibility that domesticated animals will have many other, additional genetic differences from their wild forebears but posits that the number of genes needed to initiate domestication is small, even in the limiting case, single gene mutations.

The other hypothesis, the neural crest cell hypothesis or NCCH takes a different starting point: the fact that most of the affected features in the DS are linked through a shared cell type in their development, namely the neural crest cells of the early embryo. Wilkins et al. (2014) proposed that all the “phenes” (single phenotypic traits) of the DS might be explained by relatively small deficits of neural crest cells in their final locations – relative to the progenitor wild breeds – after these cells have migrated in early embryonic development from the dorsal side of the neural tube. In this view, selection for docility and tameness – presumably the initial step in domestication – entails selection for those properties produced as a consequence of mild neural crest cell deficiencies in development. They further suggested that docility in the early stages of domestication specifically reflected smaller adrenal glands (which derive in part from neural crest cells) producing lower concentrations of adrenocorticotrophic hormones, leading to delayed and/or reduced “fight-or-flight” responses (Wilkins et al., 2014). (Domesticated rats and foxes, in fact, have smaller adrenal glands than their wild counterparts and produce lower concentrations of adrenocorticotrophic hormones.) This is not the only conceivable pathway toward docility and tameness but it is reasonable and consistent with the evidence.

In contrast to the THH, the NCCH posits genetic complexity, indeed a polygenic basis for the DS. Although many genes are known that affect and are required for neural crest

cell formation, migration or correct cellular differentiation of the cells that form from them, there are no known single-gene mutations in any species in this set of genes that create the DS, although a number of single gene mutations in this group of genes generate some features of the DS, especially pigmentation changes and mild alterations in craniofacial features (Wilkins et al., 2014). While severe loss-of-function mutations in these genes tend to produce lethality or neurocristopathies, mild loss-of-function mutations should, in principle, be viable. In this explanation, the DS is a product of the *additive* (or perhaps synergistic) effects of partial loss-of-function mutations in several, perhaps many, neural crest cell genes in each domesticated line of animals. Hence, the prediction of the NCCH for genomic data is that *the genomes of domesticated animal lines will show a number of variant neural crest cell genes that are not seen in the ancestral or surrogate progenitor wild-strain genomes.*

When alternative hypotheses are proposed, it is often the case that both capture some aspect of reality. In this particular case, it is worth noting that while the study of thyroid hormone effects has been most extensively characterized in fetal development, thyroid hormones are also produced, though at low levels, in embryos and have long been suspected to have developmental effects in that stage. This has recently been confirmed in a study showing that inhibition of thyroid hormone receptor action, either by drug inhibition or knock-down of expression, strongly reduces neural crest cell migration (Bronchain et al., 2016). Thus, it might be possible to link the two hypotheses by postulating that the “domestication syndrome” reflects minor neural crest cell deficits as a consequence of *mild decreases* of thyroid hormone during embryonic development or partial loss-of-function mutations in the receptor(s). This suggestion, however, conflicts with the idea that the neotenus characteristics associated with domestication are most readily explained by *increased* duration and signaling of thyroid hormones (see above). Nevertheless, the connection between thyroid hormones and neural crest cells should be remembered in considering the possible developmental foundations of domestication.

Comparative genomic analysis: evaluating the two hypotheses

In principle, as noted, comparative genomic analysis should be able to test the two ideas since they make such different genetic predictions. To do these comparisons requires an appropriate reference genome, namely that of the putative wild stock from which the domesticate strain had been bred. Nevertheless, even if such an ancestral stock is unknown or presumed extinct, the situation is not hopeless if genomes can be recovered from preserved bones of the presumed ancestral type. Below, some of the more relevant and extensive studies, grouped by species, are reviewed. In the discussion, the term “neural crest genes” will refer to those genes active and required in early neural crest cell development or those activated distinctively in cell lineages derived from neural crest cells. In what follows, many interesting genomic facts will be omitted, to keep the focus on those genetic differences that bear specifically on the two hypotheses.

Horses. The first extensive horse genomics study involved the comparison of genomes from six present-day domesticated

breeds with Przewalski’s horse (a wild line of horses that is not the precursor of domesticated species but may be closely related to that stock) and those from two horse fossils from the late Pleistocene, approximately 43,000 and 16,000 years before present (BP), dates that well precede horse domestication (estimated at 5,500 years from the oldest agreed fossils of domesticated horses) (Schubert et al., 2014). Using several tests to detect which genes and genomic regions had undergone selection in the domesticated horse genomes, the authors concentrated on 125 target genes detected by these tests, which had already been implicated as contributing to physical or physiological features of domesticated horses. This set of genes largely excludes the key early developmental genes that are the focus of both the THH and the NCCH. Nevertheless, two neural crest cell genes, the *KIT* and *MC1R* genes, known to be expressed in pigment-generating tissues derived from neural crest cell genes, were found to show evidence of having undergone selection. Such selection, however, could well reflect later events in domestication, not those involved in generating the DS.

More informative comparisons, with respect to early events in horse domestication, were presented in a recent paper by Librado et al. (2017). They sequenced and analyzed the genomes of 14 horse skeletons from three locations in northern Asia, dating to between 4.1 and 2.3 thousand years ago. Using a new analytical method, LSD (Levels of exclusively Shared Differences), they detected evidence of selection for a variety of genes early in horse domestication. In particular, the analysis picked out a number of genes involved in neural system development, probably associated with cognitive and behavioral differences in domestication. Of special interest here, however, they also detected three neural crest cell genes, *TCOF1*, *KITL*, and *FGFR1*. These genes play roles in such properties as neural crest cell morphology, ear shape, cranial mesenchyme, and development of the mid-brain nucleus, the substantia nigra (the latter containing neural crest cell-derived dopaminergic neurons). The authors state, “Our findings thus support the neural crest hypothesis of animal domestication”. No genes involved in thyroid metabolism were indicated as having been detected.

Cats. The principal cat genomic analysis to date used two living wild-cat species (one from Europe, one from the Middle East) as reference wild species against six domestic breeds (from different lineages and regions) and screened all protein-coding genes for signs of selection (specifically, a higher dn/ds ratio in the codons of genomes of the domesticated ones) after identifying regions of the genome in the domesticated species that looked genetically differentiated from those in the wild species. The authors found 13 genes that appear to be strong candidates for domestication genes by genetic criteria used to detect selection (Montague et al., 2014). None of these genes apparently has any known role in thyroid hormone metabolism. On the other hand, one genomic region that had high F_{st} , when pooled domesticated cat genomes were compared with those of wild cats, included the *TSHR* gene, the gene encoding the thyroid stimulating hormone receptor. This finding does not prove that this gene itself was selected, nor, if it was, that it was selected at an early stage in domestication but this observation is consistent with the predictions of the THH.

More strikingly, however, five of the 13 strong candidate genes can be considered neural crest cell genes: they are expressed in neural crest cells and are necessary for full neural crest cell function, almost certainly in cell migration. The first two are protocadherin genes, *PCDHA1* and *PCDHB4*, implicated in both neural crest cell migration and several brain functions involving synapse formation. Three others are *ARID3B*, *DCC*, and *PLEKHH1*, which are also required for neural crest cell migration. The last, *PLEKHH1*, also interacts with *MYC*, a transcriptional regulator within neural crest cells. In addition, this study also identified *KIT* as a domestication gene, specifically as the gene responsible for the “gloving” phenotype (white paws) in the Birman breed of domestic cats. As mentioned above, *KIT* has long been known as a neural crest cell gene involved with melanocyte pigmentation and has also been implicated as a domestication gene in both horses (as noted above) and pigs (Rubin et al., 2012). Altogether, these findings support the NCCH. As the authors say, “The genetic signals from this analysis fall in line with the predictions of the domestication syndrome hypothesis (50), which posits that the morphological and physiological traits modified by mammalian domestication are explained by direct and indirect consequences of mild neural crest cell deficits during embryonic development” (Montague et al., 2014).

Rabbits. An extensive comparative rabbit genome analysis compared the genomes of wild rabbits from 14 different locations in France and on the Iberian peninsula with six different domestic species (Carneiro et al., 2014). The analysis identified SNPs in all parts of the genome – not just coding regions – that were enriched in the domesticated species. This approach allows identification of putative regulatory control regions in addition to any changes that might be found in coding regions. Rabbit domestication has a much shorter history relative to cat and horse domestication, perhaps only 1,400 years, hence one might expect a comparatively weak selection signal. Despite that, a large number of differences between the wild and domesticated animals were found. Intriguingly, there was an approximately 30-fold greater number of SNPs associated with conserved non-coding elements (CNEs), these being putative regulatory regions, than with coding regions. Amongst the several protein-coding gene SNPs identified as associated with domestication, however, were found two well-characterized neural crest cell genes, *SOX2* and *PAX2*. No SNPs in genes involved in thyroid metabolism were reported.

Significantly, no sites were found to have gone to fixation in any of the domesticated breeds, either in CNEs or in exonic coding regions. The implication is that domestication in the rabbit has involved different combinations of genes operating in a quasi-additive polygenic fashion. This, indeed, is the authors’ principal conclusion from their work (Carneiro et al., 2014) and is in line with perceptions from earlier work on domestication in both plants and animals that suggests that there are no single gene mutations that create the domesticated state (Larson et al., 2014). The further implication is that there can be multiple genetic routes toward domestication, even within the same species. This is also a feature of the NCCH though that hypothesis stresses specifically the number and variety of different neural crest cell genes that might be involved, with different sets possibly involved in different domesticated

mammalian lines. Not least, the fact that Belyaev’s experimental domestication of silver foxes, rats and mink, required multiple successive generations, with selection for ever-tamer animals and the gradual onset of phenes of the DS is a strong argument for the polygenic basis of domestication.

Dogs. Two extensive comparative dog genomic studies, looking for genetic signs associated with domestication are of note. The first, by Axelsson et al. (2013), searched the dog genome for “candidate domestication regions”, CDRs, those genomic segments likely to have been targets for selection. The comparisons were of genomes derived from 12 wolves from diverse geographical regions, and 60 dogs from 14 modern breeds. Altogether, the authors found 36 CDRs. The emphasis in analyzing these CDRs was on searching for genes known to be involved in features modified in domestication, hence neural system development and aspects of metabolism. Nineteen CDRs were found to be enriched in genes involved in neural development. A further 11 genes were identified as important in this respect from a search of the literature. One of these was *CRYM*, a T3-binding protein important in brain function (see their Table S9), a finding consistent with the THH. No neural crest genes were specifically identified as such in this study but the candidate gene approach, focusing on genes known to be involved in neural development and metabolism, would have militated against finding affected genes that are primarily involved in early development. By using modern dog breeds, many of the identified differences probably reflect genetic changes in the past 200–300 years, the period in which these breeds were created, not the earliest stages of dog domestication.

A more recent investigation, however, has focused on trying to identify genes involved in those early stages of dog domestication (Pendleton et al., 2017). It involved genomic comparisons between wolves and village dogs found from around the world. Village dogs, unlike modern dog breeds, are more likely to be closer genetically to the earliest stages of dog domestication than modern breeds are. Any significant differences with respect to wolf genomes would be candidates for domestication-related changes. This study, based on the genomes of 10 wolves and 43 village dogs, identified 37 CDRs, containing 172 genes in total. As with the findings of Axelsson et al. (2013), these included various genes affecting metabolism but also genes that had not been picked up in that earlier study. Amongst the latter were many affecting various developmental aspects, such as bone development, and within the set of developmental genes were a large number of neural crest cell genes. (For the full breakdown according to functional category of the genes associated with the CDRs, see their Table 2.) The neural crest-cell related genes included a number involved specifically in Wnt-, BMP- and FGF-signalling pathways. All were found in regions associated with selective sweeps and the inference is that many were themselves selected as part of the domestication process. (The list is given in Table, here.) The paucity of coding changes found in this study in the entire set of 172 genes in the CDRs suggests further that the changes selected were regulatory, not changes in coding sequences. Though not providing definitive proof, the results supply strong confirmation of the NCCH. In contrast, no genetic differences involving genes of thyroid metabolism were found in this study.

Genomic signatures of domestication relevant to the THH and NCCH

Animal type	Study	Genes identified supporting	
		THH	NCCH
Horses	Schubert et al., 2014	–	<i>KIT, MC1R</i>
	Librado et al., 2017	–	<i>TCOF1, KITL, FGFR1</i>
Cats	Montague et al., 2014	<i>TSHR</i>	<i>PCDHA1, PCDHD4, ARID3B, DCC, PLEKHH1, KIT</i>
Rabbits	Carneiro et al., 2014	–	<i>SOX2, PAX2</i>
Dogs	Axelsson et al., 2013	<i>CRYM</i>	–
	Pendleton et al., 2017	–	<i>FGF13, WNT9b, WNT3, ZIC3, AXIN2, AXIN11, SMO, NOL11, SNX19, PRKCA, WF1KKN1</i>

Current status of the two hypotheses, in light of the genomics data

The collective results of these genomic studies do not solve the genetic basis of the “domestication syndrome” but they are informative. The genetic differences showing signatures of domestication with respect to the THH and the NCCH are summarized in the Table. Two genetic differences in the combined data set are consistent with the THH but if the THH was truly the general explanation of domestication, one would predict a much stronger signal of thyroid hormone involvement to have been detected. In contrast, the genomic work provides much supports for the NCCH, as can be seen even with a glance at the Table.

Can one therefore, at this point, regard the THH as having effectively been ruled out? The answer is “no”. After all, the majority of studies would probably have missed single nucleotide changes (SNPs) that might have affected regulatory changes in thyroid metabolism in domesticates. Indeed, the only analysis so far that has systematically looked for SNPs throughout the genome associated with domestication, that of Carneiro et al. (2014) on domesticated rabbits, found that such regions had been far more frequently selected in the course of domestication than mutations in coding sequences. This is also an inference from the Pendleton et al. (2017) analysis of dog genomes, with its findings of multiple CDRs in the dog genome but few protein-coding changes. The importance of identifying regulatory genetic differences applies of course to the neural crest cell genes as well as those of thyroid metabolism. Because systematically identifying which genes are transcriptionally controlled by distant conserved non-coding elements, CNEs, is difficult, the road ahead may be a long one. In effect, the comparative genomic investigation of domestication and of the DS may still be at a relatively early stage.

Apart from taking into account possible oversights in the analyses, however, there is a finding that supports the idea of altered thyroid hormone metabolism in domestication. It has been shown that a mutation in the *TSHR* genes in chickens can alter photoperiod response, with reduced seasonality of reproduction, and more frequent egg production (Karlsson et al., 2015, 2016). The mutation is fixed in the domestic breed, the White Leghorn chicken, and not found (at least in high frequency) in the ancestral strain, Red Jungle Fowl. In effect, this mutation establishes one important feature of the domesticated state, increased reproduction not tied to seasons. Intriguingly, it is also tightly associated with lower aggres-

siveness, hence greater tameness, the defining feature of the domesticated state.

These findings, though involving just one gene in one bird species, may, of course, have relevance to the larger phenomenon of animal domestication. It will be fascinating to see if similar but engineered mutations in the *TSHR* have similar effects in mammals. One analysis on the genetic basis of altered seasonality in rabbits picked out a number of candidate genes but *TSHR* was not one of them (Carneiro et al., 2015). Nevertheless, if subsequent tests in mammals should indicate a link between *TSHR* and domestication, then it would be of interest to see how this, in turn, might connect with the growing body of evidence that supports the NCCH.

Taking stock and looking ahead

This is a good time to take stock of our understanding of animal domestication, in general, and the DS, in particular, and then to assess what now needs to be done. In thinking about the domestication of animals, it would be hard to overestimate the importance of the work of Dmitry Belyaev and his colleagues. That work has been the crucial foundation of modern thinking about animal domestication and much of the subsequent research on it. One can identify several key elements that have made it so. First, they established that it is possible to experimentally recapitulate the process of domestication and to do so in a relatively short number of generations. Second, they showed that simply selecting for tameness brings in train other well-known features of domestication, in effect that the DS is an intrinsic feature of the process, not an accidental by-product or later-developing concomitant. Third, Belyaev and company provided the first strong evidence that many genes must be involved, thus that the domesticated state truly has a polygenic basis. Fourth – although this aspect has not been explored in this article – they presented some good arguments and some initial evidence (in particular that concerning the *Star* mutation in foxes) that epigenetic changes may provide the initial steps in changes associated with domestication (reviewed in Trut et al., 2009). (This idea can be related, in turn, to Darwin’s emphasis on the importance of the “conditions of living” in generating the domesticated state.) To the extent that epigenetic changes is part of the process, then something like the “Baldwin effect” or Waddington’s “genetic assimilation” must also have subsequently kicked in, replacing epimutations with true mutations, since so much of the domestication genotype is based on heritable mutations (Wilkins, 2011).

Settling the role of epimutations in domestication is surely one of the main challenges ahead.

This article has focused on the genetic sources of the DS itself and has examined recent genomic evidence bearing on two principal hypotheses, the THH and the NCCH. The tentative conclusion is that the NCCH has stronger support. Nevertheless, the recent work on the *TSHR* mutation in domesticated chickens, which affects both reproductive cycles and behavior, keeps alive the possibility that changes in thyroid metabolism have played an important part in the domestication of animals. It will be important to see if similar observations can be recapitulated experimentally in mammals. Furthermore, and most generally, it must be remembered that the comparative genomics work, despite its breadth and depth, is still at an early stage. The roles of *cis*-regulatory mutations, particularly, in CNE sequences has only begun to be examined; most of the comparative genomics work so far has concentrated on coding sequences, while both hypotheses about the DS implicitly place a strong emphasis on regulatory mutations. Hence, much yet remains to be learned about the genetics of domestication. It is to be hoped that definitive analysis of the genomes of domesticated foxes vs those of their farm-bred non-domesticated cousins will help illuminate the matter, since fox domestication was achieved rapidly and without deliberate selection for anything but tameness; this should reduce the number of potentially confounding genetic changes that have occurred in the long history of well-established domesticates. In addition, now that many neural crest cell genes have been provisionally connected to domestication, it will be of interest to see which of these genes is associated with particular phenes of the DS.

Apart from the desirability of new findings, there is also need for integration of a growing body of observations on the genetics of behavior, particularly of tameness and social interactions, with the existing ideas and findings about the DS. A crucial beginning in the genetic analysis of tameness was made in a large study carried out by Albert et al. (2009). They crossed the tame and aggressive lines of rats that had been selected and developed by Belyaev and his colleagues and did a QTL analysis to determine loci affecting tameness. They found two QTLs that significantly and directly affected tameness which were part of an epistatic network of five loci. One of the QTLs affected adrenal weight and would be a good candidate for containing a neural crest cell gene. More broadly, the work confirms the polygenic basis of tameness itself.

Whatever the neural crest cell gene inputs to the foundations of tameness, one would like to know the specific features of the CNS, and their immediate genetic sources, that convey tameness and more broadly sociality. For example, a recently published study reports that in selection over five generations for lack of fear in Red Jungle Fowl, the ancestor of the domestic chicken, there was concomitant selection for altered growth and reproductive properties (Belteky et al., 2016). Whether these connections reflect linkage of other genes to those directly selected or to pleiotropic effects is not yet clear.

Beyond tameness, there may be connections between genes involved in domestication and other aspects of sociality. A high proportion of genes that have been identified as risk factors in schizophrenia are associated with neural crest genes and the domestication syndrome (Benitez-Burraco et al., 2017).

A number of these genes are involved in language-use specifically, an aspect of sociality that is uniquely human. The possibility that these specific traits are connected to deeper roots in animal sociality certainly merits further investigation. In addition, several genes in dogs that are associated specifically with dog-human social interactions have been implicated in humans as risk factors in neurological diseases affecting social interactions (autism and schizophrenia) (Persson et al., 2016). Ultimately, these sorts of investigations may lead to new insights on a matter that is receiving more and more attention, the question of whether humans can be regarded as a “self-domesticated” species (Brüne, 2007; Francis, 2015; Theofanopolou et al., 2017).

Such matters, of course, go well beyond the phenomenon of the “domestication syndrome” as it has been defined but it is an intriguing thought that probing the genetic roots of animal domestication may help illuminate the underlying biology of features of human existence that we have long thought unique to our species.

Acknowledgments

I thank Richard Wrangham, W. Tecumseh Fitch and Antonio Benitez-Burraco for helpful comments on an earlier draft of this article.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

References

- Albert F., Carlborg O., Plyushina I., Besnier F., Hedwig D., Lautenschläger S., Lorenz D., McIntosh J., Neumann C., Richter H., Zeising C., Kozhemyakina R., Shchepina O., Kratzsch J., Trut L., Teupser D., Thiery J., Schöneberg T., Andersson L., Pääbo S. Genetic architecture of tameness in a rat model of animal domestication. *Genetics*. 2009;182(2):541-554.
- Axelsson E., Ratnakumar A., Arendt M.L., Maqbool K., Webster M.T., Perloski M., Liberg O., Arnemo J.M., Hedhammar A., Lindblad-Toh K. The genomic signature of dog domestication reveals adaptation to a starch-rich diet. *Nature*. 2013;495:360-364.
- Behringer C., Deschner T., Murtagh R., Stevens J.M.G., Hohmann G. Age-related changes in thyroid hormone levels of bonobos and chimpanzees indicated heterochrony in development. *J. Hum. Evol.* 2013;66:83-88.
- Belteky J., Agnavall B., Johnsson M., Wright D., Jensen P. Domestication and tameness: brain gene expression in red junglefowl selected for less fear of humans suggests effects on reproduction and immunology. *R. Soc. Open Sci.* 2016;3:160033.
- Belyaev D. Domestication, plant and animal. *Encyclopaedia Britannica*, Edition 15. Ed. H.H. Benton. Chicago: Encyclopaedia Britannica-Helen Hemingway Benton Publ., 1974.
- Belyaev D. Destabilizing selection as a factor in domestication. *J. Heredity*. 1979;70:301-308.
- Benitez-Burraco A., Di Pietro L., Barba M., Lattanzai W. Schizophrenia and human self-domestication: an evolutionary linguistics approach. *Brain Behav. Evol.* 2017. <https://doi.org/10.1159/000468506>.
- Bronchain O.J., Chesneau A., Monsoro-Burq A.-H., Jolivet P., Pailand E., Scanlan T.S., Demeneix B.A., Sachs L.M., Pollet N. Implication of thyroid hormone signaling in neural crest cells migration: Evidence from thyroid hormone receptor beta knockdown and NH3 antagonist studies. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017;439:233-246. DOI 10.1016/j.mce.2016.09.007.
- Brüne M. On human self-domestication, psychiatry and genetics. *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*. 2007;2:21-29.

- Carneiro M., Rubin C.-J., di Palma F., Albert F.W., Alifoldi J. Rabbit genome analysis reveals a polygenic basis for phenotypic change during domestication. *Science*. 2014;345:1074-1079.
- Carneiro M., Piorno V., Rubin C.-J., Alves J.M., Ferrand N., Alves P.C., Andersson L. Candidate genes underlying heritable differences in reproductive seasonality between wild and domestic rabbits. *Anim. Genetics*. 2015;46:418-425.
- Crockford S. Animal domestication and heterochronic speciation. *Human Evolution Through Developmental Change*. Eds. N. Minugh-Purvis, K.J. McNamara. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press, 2002;122-153.
- Darwin C. *The Variation of Animals and Plants under Domestication*. London: John Murray, 1868.
- Diamond J. *Guns, Germs and Steel*. London: Vintage Books, 1999.
- Francis R.C. *Domesticated: Evolution in a Man-Made World*. W.W. Norton, New York, 2015.
- Frantz L.A.F., Mullin V.E., Pionnier-Capitan M., Lebrasseur O., Ollivier M. Genomic and archaeological evidence suggests a dual origin of domestic dogs. *Science*. 2016;352:1228-1231.
- Glazko V., Zybailov B., Glazko T. Domestication and genome evolution. *Int. J. Genet. Genom.* 2014;2:47-56.
- Hammer K. Das domestiationsyndrom. *Kulturpflanz*. 1984;32:11-34.
- Hare B., Wobber V., Wrangham R. The self-domestication hypothesis: bonobo psychology evolved due to selection against aggression. *Anim. Behav.* 2012;83:573-585.
- Karlsson A.-C., Svemer F., Eriksson J., Darras V.M., Andersson L., Jensen P. The effect of a mutation in the thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) on development, behavior and TH levels in domesticated chickens. *PLoS ONE*. 2015. DOI 10.1371/journal.pone.0129040.
- Karlsson A.-C., Fallahshahroudi A., Johnsen H., Hagenblad J., Wright D., Andersson L., Jensen P. A domestication-related mutation in the thyroid stimulating hormone receptor gene (*TSHR*) modulates photoperiodic response and reproduction in chickens. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2016;228:69-78.
- Larson G., Piperno D.R., Allaby R.G., Purugganan M.D., Andersson L., Arroyo-Kalin M., Barton L., Climer Vigueira C., Denham T., Dobney K., Doust A.N., Gepts P., Gilbert M.T.P., Gremillion K.J., Lucas L., Lukens L., Marshall F.B., Olsen K.M., Pires J.C., Richerson P.J., Rubio de Casas R., Sanjur O.I., Thomas M.G., Fuller D.Q. Current perspectives and the future of domestication studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111(17):6139-6146.
- Leach H.M. Human domestication reconsidered. *Curr. Anthropol.* 2003;43:349-368.
- Librado P., Gamba C., Gaunitz C., Der Sarkissian C., Pruvost M., Albrechtsen A., Fages A., Khan N., Schubert M., Jagannathan V., Serres A., Kuderna L.F.K., Povolotskaya I., Seguin-Orlando S., Lepetz S., Neuditschko M., Theves C., Alquaraishi S., Alfarhan A.H., Al-Rasheid K., Rieder S., Samashev Z., Francfort H.P., Beneccke N., Hofreiter M., Ludwig A., Keyser C., Marques-Bonet T., Ludes B., Crubezy E., Leeb T., Willerslev E., Orlando L. Ancient genomic changes associated with domestication of the horse. *Science*. 2017;356:442-445.
- Montague M., Li G., Gandolfi B., Khan R., Aken B., Searle S.M.J., Minx P., Hillier L., Kolboldt D.C., Davis B.W., Driscoll C.A., Barr C., Blackstone K., Quilez J., Lorente-Galdos B., Marques-Bonet T., Alkan C., Thomas G.W.C., Hahn M.W., Menotti-Raymond M., O'Brien S.J., Wilson R.K., Lyons L.A., Murphy W.J., Warren W.C. Comparative analysis of the domestic cat genome reveals genetic signatures underlying feline biology and domestication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111:17230-17236.
- Pendleton A.L., Shen F., Taravella A.M., Emery S., Veeramah K.R., Boyko A.R., Kidd J.M. Selective sweep analysis using village dogs highlights the pivotal role of the neural crest in dog domestication. *BioRxiv*. 2017. dx.doi.org/10.1101/118794.
- Persson M.E., Wright D., Roth L.S.V., Batakis P., Jensen P. Genomic regions associated with interspecific communication in dogs contain genes related to human social disorders. *Sci. Rep.* 2016;6:33439. DOI 10.1038/srep 33439.
- Price E.O. Behavioral development in animals undergoing domestication. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 1999;65:245-271.
- Rubin C.-J., Megens H.-J., Martinez Barrio A., Maqbool K., Sayyab S., Schwochow D., Wang C., Carlborg Ö., Jern P., Jørgensen C.B., Archibald A.L., Fredholm M., Groenen M.A.M., Andersson L. Strong signatures of selection in the domestic pig genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012;48:19529-19536.
- Sanchez-Villagra M.R., Geiger M., Schneider R.A. The taming of the neural crest: a developmental perspective on the origins of morphological co-variation in domesticated mammals. *R. Soc. Open Sci.* 2016;3:160107.
- Schubert M., Jonsson H., Chang D., Sarkissian C.D., Ermini L., Ginolhac A., Albrechtsen A. Prehistoric genomes reveal the genetic foundation and cost of horse domestication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111(52):e5661-e5669. DOI 10.1073/pnas.1416991111.
- Theofanopoulou C., Gastaldon S., O'Rourke R., Samuels B.D., Messner A., Martins P.T., Delogu F., Alamri S., Boeckx C. Comparative genomic evidence for self-domestication in *Homo sapiens*. *BioRxiv*. 2017. doi.org/10.1101/125799.
- Trut L. Early canid domestication: the farm-fox experiment. *Am. Scientist*. 1999;87:160-168.
- Trut L., Oskina I., Kharlamova A. Animal evolution during domestication: the domesticated fox as a model. *BioEssays*. 2009;31:349-360.
- Vigne J.D. The origins of animal domestication and husbandry: a major change in the history of humanity and the biosphere. *Comptes Rendus Biologies*. 2011;334(3):171-181.
- Wilkins A.S. Epigenetic inheritance: Where does the field stand today? What do we still need to know? *Transformations of Lamarckism: From Subtle Fluids to Molecular Biology*. Eds. S.B. Gissis, E. Jablonka. Cambridge: MIT Press, 2011;389-393.
- Wilkins A.S., Wrangham R., Fitch T. The “domestication syndrome” in mammals: a unified explanation based on neural crest cell behavior and genetics. *Genetics*. 2014;197:795-808.

Cats and dogs cross the line: domestic breeds follow Rensch's rule, their wild relatives do not

C.J. Bidau¹, P.A. Martínez²

¹ Olaguer 444, Lomas del Mirador, Provincia de Buenos Aires, 1752, Argentina

² PIBi Lab – Laboratorio de Pesquisas Integrativas em Biodiversidade, Departamento de Biologia, Universidade Federal de Sergipe, Av. Marechal Rondon, S/N – Jardim Rosa Elze, São Cristovão, 49100-000, Brazil

The domestication syndrome already recognized by Darwin shows that domesticated species acquire a number of novel morphological, physiological and behavioral characteristics not present in their wild ancestors. Because body size and sexual size dimorphism (SSD) are essential characteristics of species that affect most aspects of their life histories, we studied the effects of domestication on body size and SSD in domestic dogs and cats in comparison with their wild relatives: the Canidae and Felidae, respectively, and also analyzed the occurrence of Rensch's rule within both domestic species. We studied maximum body mass and maximum height at withers of 64 and 89 domestic dog breeds respectively, and maximum body mass of 37 domestic cat breeds as well as body mass data for 36 wild Canidae and 36 wild Felidae from our previous studies. Our results have shown that domestic dogs maintain a level and range of body mass which largely exceeds that of the Canidae as a whole while maintaining a similar degree and range of SSD. On the contrary, domestic cats show a much reduced body mass range within the limits of their ancestor species while showing comparable levels of SSD as shown by the Felidae. Regarding Rensch's rule, both Reduced Major Axis and Ordinary Least Squares regressions showed that both domestic species present a scaling of male and female body sizes consistent with Rensch's rule while their wild relatives do not. We discuss these findings in the light of present knowledge about the domestication of *Canis familiaris* and *Felis catus*.

Key words: *Canis familiaris*; *Felis catus*; Canidae; Felidae; domestication; sexual size dimorphism; reduced major axis regression; body size.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Бидау К.Х., Мартинес П.А. Кошки и собаки, в отличие от их диких сородичей, соблюдают правило Ренша. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):443-451. DOI 10.18699/VJ17.263

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Bidau C.J., Martínez P.A. Cats and dogs cross the line: domestic breeds follow Rensch's rule, their wild relatives do not. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(4):443-451. DOI 10.18699/VJ17.263

УДК 636.013: 591.151

Поступила в редакцию 01.02.2017 г.

Принята к публикации 24.03.2017 г.

© АВТОРЫ, 2017

Кошки и собаки, в отличие от их диких сородичей, соблюдают правило Ренша

К.Х. Бидау¹, П.А. Мартинес²

¹ Олагер 444, Ломас-дель-Мирадор, провинция Буэнос-Айрес, 1752, Аргентина

² Лаборатория комплексных исследований биоразнообразия отдела биологии Федерального университета Сержики, просп. Маршал Рондон, Жардин Роза Элзи, Сан-Кристован, 49100-000, Бразилия

Синдром доместикиации, обнаруженный Чарльзом Дарвином, показывает, что доместицированные виды приобрели ряд новых морфологических, физиологических и поведенческих характеристик, которых не было у их диких предков. Поскольку размер тела и половой диморфизм по размеру тела (ПДРТ) являются важнейшими видовыми характеристиками, влияющими почти на все аспекты жизни животных, мы изучили влияние доместикиации на эти два показателя у домашних собак и кошек в сравнении с их сородичами: собачьими и кошачьими, а также проанализировали применимость правила Ренша для обоих домашних видов. В анализ были включены данные по максимальной высоте в холке у 89 пород собак и максимальной массе тела у 64 пород собак и 37 пород кошек. Кроме того, использованы данные по массе тела 36 диких видов собачьих и 36 видов кошачьих, полученные в ходе более ранних исследований. Результаты показали, что значения массы тела и их диапазон у домашних собак значительно превышают эти показатели у представителей семейства Canidae в целом, в то время как соответствующие показатели ПДРТ у них схожи. У домашних кошек диапазон значений массы тела укладывается в диапазон значений, характерных для их видов-предшественников, но при этом существенно сужен, тогда как значения соответствующих показателей ПДРТ сравнимы. Регрессии, полученные как стандартным методом главных осей (RMA), так и методом наименьших квадратов (OLS), показали, что у домашних видов размеры тела самок и самцов подчиняются правилу Ренша, а у их диких сородичей – нет. Данные результаты обсуждаются в свете существующих знаний о доместикиации видов *Canis familiaris* и *Felis catus*.

Ключевые слова: *Canis familiaris*; *Felis catus*; Canidae; Felidae; доместикиация; половой диморфизм по размеру тела; стандартный метод главных осей, регрессия; размер тела.

Domesticated animals and plants are so commonplace either as pets or as human nourishment that most people tend to think they have always been with us (Glutton-Brock, 2012). However, domestication of a variety of species has been an evolutionary event, including many evolutionary processes, of the utmost importance for *Homo sapiens* and the Biosphere as a whole and started no more than 30–40,000 years ago with the initial commensal relationship between early humans and wolves, the ancestors of the first domesticated species: the dog (Glutton-Brock, 2012; Larson, Fuller, 2014; Zeder, 2015). Several definitions of domestication have been produced along the years (see Bidau, 2009; Zeder, 2015) and for our purposes we will use one of the most recent, that of Zeder (2015): “Domestication is a sustained multigenerational, mutualistic relationship in which one organism assumes a significant degree of influence over the reproduction and care of another organism in order to secure a more predictable supply of a resource of interest, and through which the partner organism gains advantage over individuals that remain outside this relationship, thereby benefitting and often increasing the fitness of both the domesticator and the target domesticate”.

For Charles Darwin the process of domestication and the study of domestic breeds was essential for the formulation of his evolutionary theory especially through the analogy between natural and artificial selection, and the idea of unconscious selection (Darwin, 1859, 1868, 1871; see Bidau, 2009 for a discussion of these topics). Darwin was also the first to note and discuss the existence of a “domestication syndrome”: a series of common morphological characteristics (e. g. floppy ears, shortened and curly tails, smaller brain size, disproportionate dwarfism, piebald coats, etc.) not present in the wild ancestors, appeared repeatedly in almost all domesticated mammals (Bidau, 2009; Larson, Fuller, 2014; Wilkins et al., 2014; Sánchez-Villagra et al., 2016). The ubiquity of these changes in many disparate species led early authors to think there was a single process involved in domestication which was a consequence of direct human action. The first evidences that this was probably not so simple came from a long-term evolutionary experiment initiated in 1959 by the Russian geneticist Dmitry Konstantinovich Belyaev in silver foxes (*Vulpes vulpes*) (Belyaev, 1979; Belyaev, Trut, 1982; Trut, 1999; Trut et al., 2007; Bidau, 2009). Belyaev reproduced the domestication syndrome in his farm foxes in a few generations by just selecting for tameness (no direct selection for any morphological traits) (Trut, 1999; Bidau, 2009). Today, it is recognized that the domestication process can follow several different pathways (Zeder, 2012, 2015; Larson, Fuller, 2014).

As mentioned above, one of the traits involved in the domestication syndrome is wide variability in body size of domesticated breeds with respect to their wild ancestors. Body size is of the utmost importance in animal evolution because it is related to almost all life history characteristics and in turn is affected by most environmental factors (Peters, 1983; Calder, 1984; Schmidt-Nielsen, 1984). Intimately linked to animal body size variation is the phenomenon termed sexual size dimorphism or the different sizes of males and females of the same species (Darwin, 1871; Fairbairn, 1997, 2007, 2013; Fairbairn et al., 2007). The study of the proximate

and ultimate causes of SSD, a pervasive phenomenon in the animal kingdom, is of fundamental evolutionary importance because disentangling its causal mechanisms could lead to a better understanding of the workings of evolutionary forces. Sexual selection has usually been invoked as the main cause behind SSD (Darwin, 1871; Andersson, 1994; Isaac, 2005) an idea rejected by the co-discoverer of natural selection, Alfred Russel Wallace (Wallace, 1889). However, it is true that cases of SSD could be explained by natural selection for example through sexual segregation or fecundity selection in females (Isaac, 2005; Ruckstuhl, Neuhaus, 2005).

Associated to the problem of SSD is that of Rensch’s rule. Evolutionary biologist Bernhard Rensch proposed in 1950 a hypothesis that in taxa where males are consistently larger than females (as in most mammals) SSD increases with increasing body size when comparing related species. Later Rensch (1960) proposed that when females are the larger sex (as in most invertebrates and some vertebrates including some mammals) SSD should decrease with increasing body size. This pattern was later called Rensch’s rule (Abouheif, Fairbairn, 1997; Bidau, Martí, 2008b). Evidence for Rensch’s rule at the interspecific level in different animal taxa is contradictory, and the mechanisms involved when it does occur are less understood than those explaining SSD (see Discussion). However, a number of cases including mammalian species are known where the rule operates intraspecifically (e. g. Bidau, Martí, 2008a; Martínez, Bidau, 2016).

Our aim was to analyze the levels and variation of body size and SSD at the intraspecific level in different breeds of two emblematic domesticated species: the dog, *Canis familiaris* and the cat, *Felis catus* and to compare them with their wild relatives using body mass and linear measurements. The study of body size and SSD evolution through domestication in dogs and cats is highly relevant for four important reasons: (i) our previous comparative studies have demonstrated that canids and felids do not follow Rensch’s rule at the cross-species level and that the two families greatly differ from each other in their levels of SSD in relation with their different reproductive strategies and social systems. Felids are polygynic and show high levels of male-male competition to access females, thus sexual selection favours large male size and increased SSD while canids are essentially monogamous, sexual male-male contests are rare and sexual selection does not favor exaggerated body size of males, hence lower SSD (Martínez et al., 2014; Bidau, Martínez, 2016); (ii) because in domestic breeds size and SSD are not only a consequence of natural or sexual selection in their wild ancestors but also of self-domestication, artificial and unconscious selection along their domestication pathways, changes in both traits could be expected since body size (thus, SSD) is extremely sensible to an enormous set of ecological and evolutionary factors. Changes in SSD could also be reflected in the presence or absence of Rensch’s rule; (iii) it has been shown for dog and cat breeds that body size is negatively associated with life-history traits such as longevity (Galis et al., 2007; Greer et al., 2007; O’Neill et al., 2015) and, in cats SSD is correlated with retroviral infections and age at maturity (Pontier et al., 1998); and (iv) both domestic species include many breeds with large variation in body size and the data are easily accessible.

Materials and methods

We collected measurements of male and female maximum body mass (BM) for 64 dog breeds and 37 cat breeds from data compiled in Bell et al. (2012) (Appendices 1, 2)¹. Data of BM of 36 wild Canidae and 36 wild Felidae were obtained from the published literature including our own previous work (Martinez et al., 2014; Bidau, Martinez, 2016). Body mass is the most widely collected body size estimator in Carnivora and the most used in studies of ecogeographic and evolutionary rules (e.g. Martinez et al., 2014; Meiri et al., 2014; Bidau, Martinez, 2016; Torres-Romero, Olalla-Tárraga, 2016). Because data on BM are widely available, comparisons between domesticated and wild species are facilitated. As an additional body size estimator in the dog we used maximum height at withers (HW) of 89 domestic breeds (Bell et al., 2012) (Appendix 1). Contrary to BM, HW is not a common or standard measurement for domestic cat breeds or wild canid and felid species. Generally, larger individuals tend to be described earlier than smaller ones (Collen et al., 2004). This is the reason behind the adoption by us of maximum BM and HW to perform all our analyses because measurements of a central trend such as the mean or the median will tend to decrease as new populations and individuals are sampled. For the statistical analyses both measurements, BM and HW were transformed to decimal logarithms. As an estimator of SSD for both body size measurements we used the ratio male size/female size (Fairbairn, 1997).

To test for the applicability of Rensch's rule to the domestic breeds we used two methodological approaches. First, we performed regressions between $\log_{10}(\text{Male Size})$ and $\log_{10}(\text{Female Size})$ (Abouheif, Fairbairn, 1997; Fairbairn, 1997). Because there is error in the size estimator used as predictor (independent) variable (female size in our analyses) the use of Model I regressions (e.g. OLS, Ordinary Least Squares) is not recommended. Thus, following Fairbairn (1997) we performed Model II regressions of the Reduced Major Axis type (RMA) to estimate the intercept (a) and the slope (b) of the relationship between male and female body sizes, as well as the coefficient of determination (r^2). When the relationship conforms to Rensch's rule, we expect the RMA regression slope to be significantly larger than 1.0. Slopes that are significantly lower than 1.0 signal Rensch's rule inversion. Slopes not different from 1.0 indicate sexual isometry (Fairbairn, 1997). Also, an isometric relationship is indicated when the intercept of the regression function is not different from 0 (Ranta et al., 1994). To test the null hypotheses that $bRMA = 1.0$ and $aRMA = 0$ we calculated 95 % confidence intervals for each parameter. As an additional confirmatory analysis of the RMA regression results, we estimated the relationship between SSD and $\log_{10}(\text{Male Body size})$ using OLS regressions. We used male body size as the response variable because males showed higher variability than females in our samples (see results). For both approaches ($\log_{10}(\text{Male Size}) \sim \log_{10}(\text{Female Size})$ and $\log_{10}(\text{Male Size}) \sim \text{SSD}$) we estimated the model's fit through r^2 and the statistical significance through permutation analysis (1 000 interactions).

Finally, to assess the effects of domestication on the evolution of BM and SSD we performed *t*-tests between the

domestic breeds and their wild relatives. All analyses were performed in the R 3.2.2, platform with the help of the lmodel2 package (Legendre, 2015).

Results

Variation of body size and SSD in domestic dogs and cats

Maximum Body Mass of dogs (BM) in the analyzed breeds varied between 3.63 and 77.18 kg in males ($\bar{x} = 32.74$ kg; CV = 56.8) and 3.63–59.02 kg in females ($\bar{x} = 27.55$ kg; CV = 53.3) (Appendix 1). Our results indicate that domestic dogs show a higher mean BM and also a wider BM range than the 36 studied members of the canid family (Fig. 1). When only the extant wild species of canids were considered, mean body mass ranged between 7.6 and 45 kg in males ($\bar{x} = 17.2$ kg; CV = 71.5) and 6.6 and 30.1 kg in females ($\bar{x} = 14.2$ kg; CV = 62.0). SSD of domestic dog breeds varied between 1.0 (Shih Tzu, Poodle Toy, Poodle Miniature, Dandy Dinmont Terrier and Bearded Collie breeds) and 1.46 (Airedale Terrier), with a mean SSD of 1.19 (Fig. 1; Appendix 1). Besides the five non-dimorphic (SSD = 1.0) breeds, the rest (92 %) showed clear male-biased SSD (> 1.0) (Appendix 1). On the other hand, the domestication process seems not to have produced a significant level of variation of SSD in dogs with respect to their wild relatives since their comparison gives a non-significant result ($p = 0.397$) (Fig. 2). Mean SSD for *Canis* species ranged between 0.95 and 1.45 ($\bar{x} = 1.18$), almost the same as in domestic dogs.

Maximum Height at Withers of dogs (HW) varied between 24.75 and 81.0 cm in males ($\bar{x} = 59.0$ cm; CV = 21.95) and 26.5–76.0 cm ($\bar{x} = 56.0$ cm; CV = 21.70) in females (Appendix 1). SSD varied between 0.91 and 1.13 ($\bar{x} = 1.06$) (Appendix 1). Four breeds exhibited moderate female-biased SSD (< 1.0) for HW (Beauceron, Cane Corso, Shih Tzu, and Tibetan Mastiff); seven breeds were monomorphic (SSD = 1.0) (Akita, Cardigan Welsh Corgi, Cavalier King Charles Spaniel, Lakeland Terrier, Pembroke Welsh Corgi, Plott Hound, and Miniature Poodle) and the rest (88 %) showed male-biased SSD ($b > 1.0$) (Appendix 1).

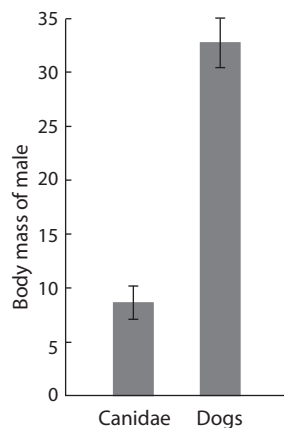


Fig. 1. A comparison of mean maximum male body mass, its range and standard deviation in wild Canidae and domestic dogs.

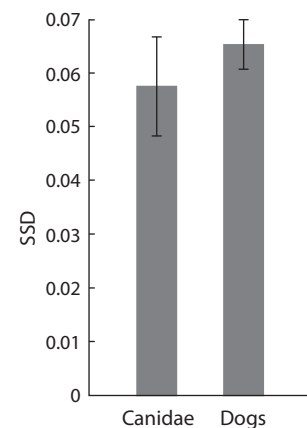


Fig. 2. A comparison of Sexual Size Dimorphism (SSD), its range and standard deviation in wild Canidae and domestic dogs.

¹ Appendices 1, 2 are available in the online version of the paper: <http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/pict-2017-21/appx7.pdf>

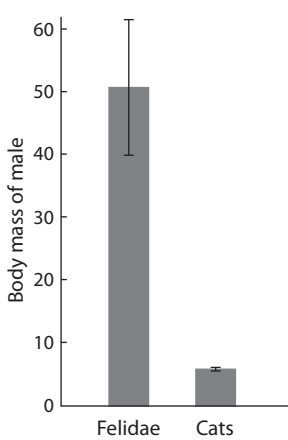


Fig. 3. A comparison of mean maximum male body mass, its range and standard deviation in wild Felidae and domestic cats.

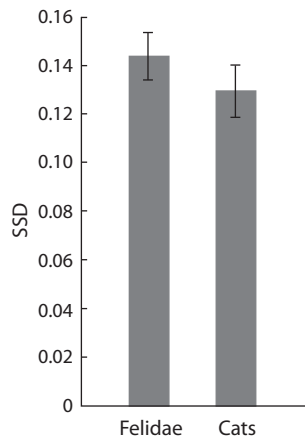


Fig. 4. A comparison of Sexual Size Dimorphism (SSD), its range and standard deviation in wild Felidae and domestic cats.

Maximum body mass of male cats varied between 3.63 and 9.98 kg ($\bar{x} = 5.8$ kg; $CV = 27.58$), and 2.72–6.81 kg ($\bar{x} = 4.28$ kg; $CV = 25.1$) in females (Appendix 2). Domestication seems to have produced a sharp decline in BM of domestic cats which also show a narrow range for this trait as compared with its wild relatives ($p < 0.001$) (Fig. 3). Extant *Felis* species show a body mass range of 1.86 to 9.0 kg ($\bar{x} = 4.76$ kg; $CV = 49.8$), and 1.2–6.5 kg ($\bar{x} = 3.48$ kg; $CV = 48.6$) in

females. In contrast, SSD for BM of cats varied widely between 0.80 and 1.70 ($\bar{x} = 1.35$) with a clear bias towards males ($SSD > 1.0$) (Appendix 2). Only two breeds, American Shorthair and Kurilian Bobtail displayed female-biased SSD (< 1.0). Domestic cat SSD did not show a significant difference in relation to the SSD displayed by wild felids ($p = 0.319$) (Fig. 4). In extant species and subspecies of *Felis*, SSD ranged between 1.22 and 1.55 ($\bar{x} = 1.37$) and *Felis silvestris lybica*, the modern wild descendants of the domestic cat ancestor, $SSD = 1.24$.

Assessment of Rensch's rule

We explored the occurrence of Rensch's rule in domestic dogs and cats using two complementary approaches: (i) the relationship between \log_{10} (male size) versus \log_{10} (female size) using Model II RMA regression and (ii) the relationship of \log_{10} (male size) versus SSD using OLS regressions. In dogs, the scaling of SSD for BM and HW with body size showed that SSD increases significantly with body size indicating the operation of Rensch's rule (Table; Fig. 5, a, b). This was confirmed by the significant positive slopes of OLS regressions (Table; Fig. 5, d, e). In the case of cat breeds, they also show an SSD trend (for BM) which is consistent with Rensch's rule. In this latter case although the RMA slope ($b = 1.06$) falls within the limits of the 95 % confidence interval, it does so very asymmetrically (closer to the lower limit), and the OLS regression shows a highly significant increase of SSD with male BM (Table; Fig. 5, c, f).

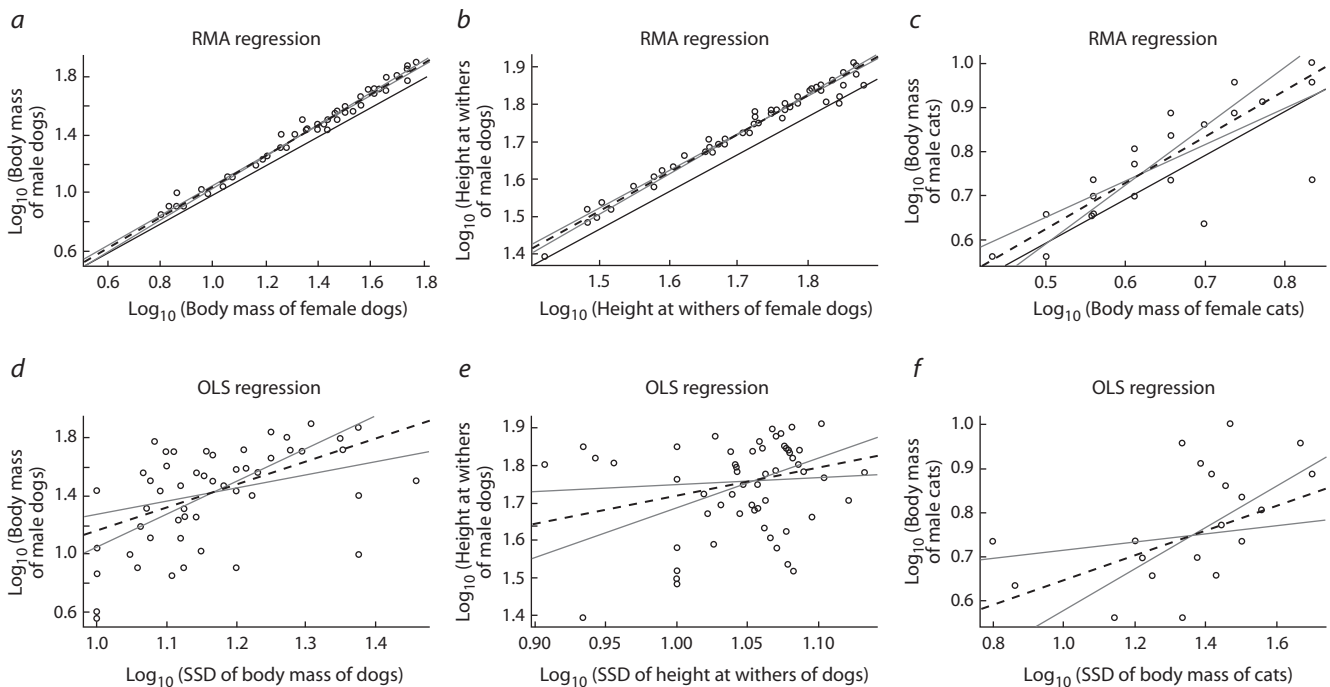


Fig. 5. a–c. Reduced Major Axis (RMA) regressions between: a, \log_{10} (Maximum male body mass) vs. \log_{10} (Maximum female body mass) of 64 dog breeds; b, \log_{10} (Maximum male height at withers) vs. \log_{10} (Maximum female height at withers) of 89 dog breeds; c, \log_{10} (Maximum male body mass) vs. \log_{10} (Maximum female body mass) of 37 cat breeds. d–f. Ordinary Least Squares (OLS) regressions between: d, \log_{10} (Maximum male body mass) vs. \log_{10} (SSD for Maximum body mass) (64 dog breeds); e, \log_{10} (Maximum male height at withers) vs. \log_{10} (SSD for Maximum height at withers) (89 dog breeds); f, \log_{10} (Maximum male body mass) vs. \log_{10} (SSD for Maximum body mass) (37 cat breeds).

In all cases, the 95 % confidence limits accompany the regression line. In a, b, and c the line corresponding to $b = 1$ is shown.

A summary of RMA and OLS regressions performed to assess the occurrence of Rensch's rule in domestic dog and cat breeds

Domesticated group	Variable	Model	Regression type	a	95 % CI	b	95 % CI	r ²	p
Dog	Maximum Body Mass	Male_mass~Female_mass	RMA	-0.017	-0.06_0.02	1.06	1.03_1.09	0.98	<0.001
		Male_mass~SSD_mass	OLS	-0.41	-1.19_0.37	1.57	0.90_2.24	0.26	<0.001
	Height at Withers	Male_height~Female_height	RMA	-0.033	-0.09_0.03	1.03	1.00_1.07	0.97	<0.001
		Male_height~SSD_height	OLS	0.96	0.38_1.55	0.75	0.19_1.31	0.08	0.009
Cat	Maximum Body Mass	Male_mass~Female_mass	RMA	0.09	-0.08_0.24	1.06	0.82_1.34	0.67	<0.001
		Male_mass~SSD_mass	OLS	0.36	0.10_0.62	0.28	0.09_0.46	0.20	0.004

RMA, Reduced Major Axis regression; OLS, Ordinary Least Squares regression; a, Regression intercept; b, Regression slope; CI, 95 % Confidence interval; r², Coefficient of determination; p, Statistical significance.

Discussion

Our results have shown that two emblematic domesticated species, the dog and the cat follow a sexual dimorphism trend in size that conforms to the empirical pattern known as Rensch's rule which is not present at the interspecific level in their respective families (Martínez et al., 2014; Bidau, Martínez, 2016). We have also demonstrated that in dogs, body size variation and SSD between breeds vary more than in the Canidae as a whole, while cats show a much lower size variation than that of the Felidae but SSD variation between breeds is comparable to that of the whole family. Why and how domestication produced these results? Ever since Darwin, sexual size dimorphism (SSD) became a fascinating biological problem that has engaged researchers in a large number of studies and a lot of controversy (Reiss, 1989; Andersson, 1994; Fairbairn et al., 2007; Fairbairn, 2013). SSD has been aptly called a biological enigma (Fairbairn, 2007) because despite its ubiquity in the animal kingdom, its causes and consequences are so difficult to disentangle that most hypotheses regarding the origin of SSD tend to be unsatisfactory (Reiss, 1989). Sexual selection, sexual segregation, fecundity selection, and other factors may be involved and their outcome is a certain statistical difference in size (body mass, length, height, etc.) between the sexes either male-biased as in most mammals and birds, or female-biased as in many invertebrates (Fairbairn, 2013). SSD is not a species trait comparable to body size which can be measured in kilograms or milligrams or in units of length: it is an unitless statistical parameter that varies according to the measurement used to estimate size (e. g. body mass and length in canids; Bidau, Martínez, 2016). Measurements of SSD using two different proxies for body size (e. g. mass and length) may or may not be statistically correlated (e. g. correlation in felids, lack of correlation in canids; Martínez et al., 2014; Martínez, Bidau, 2016). It is not surprising that, differently from body size, SSD frequently does not show phylogenetic signal. Most explanations of SSD are probably incomplete since sexual and natural selection in their diverse modes can be jointly operating in complex ways. In this sense, an integrative theory that accounts for SSD taking all these caveats into consideration is that of Blanckenhorn (2005): the differential equilibrium model which proposes that SSD of a species is a result of opposing selective forces that equilibrate differently in both sexes.

Allied to this SSD enigma *sensu* Fairbairn (2007) is that of the so called Rensch's rule. The idea that SSD should increase with body size when males are larger than females, while decreasing in the opposite situation is so controversial that Rensch's rule (so named by Abouheif and Fairbairn, 1997) can hardly be considered a rule at all because of its numerous exceptions and inversions. Rensch's rule has been tested at the cross-species level within orders, families and genera of the most diverse animals in phylogenetically controlled and non-controlled comparative analyses. The results are so diverse that Rensch's rule can hardly be considered a general phenomenon. Moreover, since the possible causes of SSD are so different, it is difficult to envisage a single mechanism explaining Rensch's rule even when it is empirically verified. For example, some authors have proposed sexual selection as the basis of Rensch's rule. Sexual selection can effectively explain cases of SSD, even extreme ones. In pinnipeds, there is a whole range of SSDs (male mass/female mass) from practically 1.0 (or <1.0 when males are slightly smaller than females) in monogamous species (e. g. *Phoca* and *Monachus* species; Lindenfors et al., 2002) to species where males are several times heavier than females in extremely polygynous mating systems (e. g. *Mirounga*, *Zalophus*, *Arctocephalus* and *Odobenus*; Lindenfors et al., 2002), but Rensch's rule does not occur in pinnipeds: body size of males and females maintain an isometric scaling throughout the whole size range of the taxonomic group independently of mating system and the degree of SSD (Weckerly, 1998; Lindenfors et al., 2007). Some models apply only to a restricted group of animals: for example, metabolic scaling has been suggested as a cause for Rensch's rule in large mammalian herbivores (bovids, cervids and macropodids) and is based in that female group size increases with increasing body size and males must grow large enough through sexual selection to control these groups (Sibly et al., 2012). Most species of birds with female-biased SSD follow a trend that is the inverse to Rensch's rule: SSD increases with body size, or do not show a trend at all (Tubaro, Bertelli, 2003; Székely et al., 2007; Webb, Freckleton, 2007) despite claims that sexual selection is the ultimate cause of Rensch's rule in birds (Dale et al., 2007). The same can be said about other animal groups, vertebrate or invertebrate, where Rensch's rule has been tested at varying taxonomic levels (orthopteroid insects, Bidau et al., 2016; spider crabs,

Simpson et al., 2016; anurans, Liao et al., 2013; reptiles, Cox et al., 2007; most mammals at the ordinal level, Lindenfors et al., 2007; Primates, Smith et al., 2002). Furthermore, the taxonomic level at which Rensch's rule has been analyzed is certainly variable, a problem shared by the study of other evolutionary or ecological rules. In Rensch's (1950) original paper, he implied that the pattern appeared when comparing closely related species (same genus or very phylogenetically close ones). He mostly used pairs of species of birds and mammals and eventually, several species (6) of *Carabus* beetles without performing thorough statistical analyses. In some groups with female-biased SSD such as the hemipteran family Gerridae (water-striders) Rensch's rule was verified in phylogenetically controlled studies at the familial and generic levels (Andersen, 1994; Abouheif, Fairbairn, 1997) and interestingly, the rule also applies within single species (e.g. *Aquarius remigis*) when different populations are analyzed (Fairbairn, 2005). Most other studies centered on whole tribes, subfamilies, families, orders and even classes of animals. There is no single explanation for the occurrence or absence of Rensch's rule at these different taxonomic levels, and as said by Reiss (1986) in a pioneering theoretical paper, no satisfactory explanation for Rensch's rule is available (see for example the highly speculative hypotheses in Dale et al., 2007).

SSD tends to have low or no phylogenetic signal (Martínez et al., 2014; Stevens, Platt, 2015; Bidau, Martínez, 2016; Martínez, Bidau, 2016), and as said above there is no convincing mechanism to explain Rensch's rule or its frequent inversion. The possible reason is that so many mechanisms are involved in the production of SSD that a single trend in scaling of SSD with body size does not exist. In fact, other more constant ecogeographic/evolutionary rules – which are in principle, empirical patterns – such as Bergmann's rule may also be explained in terms of very different ecological factors (Bidau, 2014). It is however noteworthy that very clear cases of Rensch's pattern have been uncovered within species of wide geographic distribution suggesting a relationship between ecogeographic body size variation and the degree of SSD (Blanckenhorn et al., 2006; Bidau, Martí, 2008a; Martínez, Bidau, 2014; Wu et al., 2014; Werner et al., 2016).

SSD of domesticated animals has received some attention (e.g. Lark et al., 2006; Sutter et al., 2008; Polák, Frynta, 2010; Remés, Székely, 2010; Frynta et al., 2012) because it is well known that the process of domestication is usually accompanied by a “domestication syndrome”. One of the “symptoms” of this syndrome is a generalized decrease in body size. It is thus reasonable to speculate that SSD would suffer from the joint action of new selective pressures arising from commensalism, autodomestication, and later and progressively, artificial and unconscious selection, and that domesticates would differ from their wild relatives in this respect.

Body size and sexual size dimorphism of domestic dogs and cats

The dog is the first species that was domesticated (probably autodomesticated in the beginning, much earlier than the start of conscious breeding by humans). It is generally accepted on the basis of archaeological and genetic findings that the timing of dog domestication dates from 15,000–16,000 BP (Late

Upper Palaeolithic) in East Asia (Larson et al., 2012; Perri, 2016). However, a recent molecular study (Skoglund et al., 2015) used genome sequencing of a 35,000 year old Siberian wolf to suggest that the ancestors of dogs were separated from present-day gray wolves before the Last Glacial Maximum. Also, Thalmann et al. (2013) analyzed mtDNA of prehistoric canids and modern dogs and wolves suggesting a European origin of domestication between 18,800 and 32,100 years ago started by prehistoric hunter-gatherers. However, since little is known about variation of palaeolithic gray wolf populations, these claims must be cautiously considered (Perri, 2016). As we have shown here, modern dogs show an impressive body size variation which largely exceeds that of the whole canid family. It is true that modern gray wolf populations may vary considerably in body size (see examples in Bidau, Martínez, 2016) although the range of variation is but a fraction of that of *Canis familiaris*. However, this difference has probably not been always so. Domestication of dogs has been a long process that probably included long periods of commensalism and autodomestication in different geographic areas and much more recently, the action of artificial selection accompanied by unconscious selection (Clutton-Brock, 2012). After all, most modern dog breeds were developed in the past 150 years deriving from a relatively homogeneous gene pool produced after several millennia of the admixture of different dog lineages as a result of human migration (Larson et al., 2012). Thus, most of the body size variation we observe today from Chihuahuas to Great Danes has been the consequence of conscious directed selection.

With respect to SSD of dogs, the story seems different. Modern breeds show a range of SSDs for body mass (1.00–1.46; \bar{x} = 1.17) which is comparable to what is found within the different species of canids (\bar{x} = 1.15) with most species varying between 1.00 (the raccoon dog, *Nyctereutes procyonoides*) and 1.53 (the Bengal fox, *Vulpes bengalensis*) although a few species show slight female biased SSD, although dogs are more variable than all canids (CV dogs = 11.0; CV canids = 8.6). Different populations of modern gray wolves, the closest relatives of dogs, show some variation in body mass SSD (1.10–1.20) (Bidau, Martínez, 2016). The relatively low degree of SSD in canids as compared to other carnivores, has been attributed to the essentially monogamous mating system, reduced competition between males, and male involvement in the care of young of all wild species (Asa, Valdespino, 1998; Bidau, Martínez, 2016). Thus, sexual selection has probably played a lesser role in the development of canid SSD than in other carnivores (e.g. felids; see below). What about domestic dog SSD? The species has retained a potential to maintain the characteristic range of SSD of its family but what is the cause of such pronounced variation? Domestic dogs are not monogamous but promiscuous and lack paternal care of the young, although females tend to discriminate between familiar and unfamiliar males probably reflecting the monogamous mating system of their ancestors (Daniels, 1983; Lord et al., 2013). Although we do not know when this change of mating system started during the long process of domestication probably as an adaptation to the interaction with humans, it is not unreasonable that sexual selection may have played a major role in shaping SSD of the domestic dog, later further altered by human action during the creation of modern breeds but

that could be operating today in feral and urban free-ranging dogs, although not in established breeds.

Today there is little doubt that all cats, both purebred and free-roaming, were domesticated from *Felis silvestris lybica*, one of five subspecies of this wild felid that inhabits North Africa and the Near East as shown by mtDNA and microsatellite DNA studies (Serpell, 2014). Archaeological and behavioral evidence also point to this subspecies (Serpell, 2014). Domestication probably started in the Fertile Crescent (western Asia) (Driscoll et al., 2007). The timing of domestication is uncertain but less so than that of dogs: 10,000 YBP Neolithic Levantine inhabitants were already taming wildcats (Vigne et al., 2004), an initial step towards domestication which significantly coincides with the presumed time of separation of the domestic cat lineage from *F. silvestris lybica* (Driscoll et al., 2007). The earliest known cat remains were found in Egypt dating from ca. 6,000 years ago (Serpell, 2014) while Hu et al. (2014) have reported the presence of cats dating between 5560–5280 YBP from an agricultural village in Shaanxi, China. Nevertheless, modern cat breeds representing full domestication are no more than 200 years old (Serpell, 2014). Contrary to the dog with its enormous range of body sizes, cats have maintained a relatively modest range of sizes that is very close to its ancestral species and subspecies (see data in Martínez et al., 2014) while the Felidae display an enormous range of body masses from 2–3 kg (e. g. the sand cat, *Felis margarita*) to 250 kg in males of *Panthera tigris altaica*, the Amur tiger (Martínez et al., 2014). This indicates a much lower genetic potential for variability of body size in the wild ancestor.

Regarding SSD of *Felis catus*, despite its relatively small size range it displays a range of SSDs ($\bar{x} = 1.36$; CV = 13.2; see Results) very similar to that of the whole family ($\bar{x} = 1.44$; CV = 15.4; Martínez et al., 2014). Unlike canids, felid species are not monogamous but polygynous with no paternal investment and in such conditions sexual selection may play an important role in determining high levels of male-biased SSD. Free-ranging cats are polygynic and compete for females which perhaps choose their mates, with mating success strongly correlated with dominance (Liberg et al., 2000; Hart B., Hart L., 2014). Thus it is expected that domestic cats have been affected by sexual selection and the wide range of SSDs shown by modern breeds as described in this paper, is a derivative of their mating system, further affected by artificial selection. It would be desirable to have more body size data on free-roaming and feral populations of *Felis catus* in order to corroborate the previous assumptions.

Rensch's rule in domestic dogs and cats

Studies of Rensch's rule in domestic animals have been performed at different taxonomic levels and with variable outcomes and interpretations. Polák, Frynta (2009, 2010) studied SSD and Rensch's rule in domestic breeds of goats, sheep, and cattle, and their wild relatives. Domestic breeds followed Rensch's rule at the intraspecific level but their wild relatives did not just as in dogs and cats studied in this paper (canids and felids showed phylogenetically controlled bRMA = 1.06 and bRMA = 1.03 respectively, both not statistically different from 1.0; Martínez et al., 2014; Bidau, Martínez, 2016). An identical situation occurs for the genera *Canis* and *Felis* which

show bRMA = 1.09 and bRMA = 0.97 respectively in both cases not significantly different from 1.0 (Bidau, Martínez, unpublished data). However, these results must be cautiously interpreted due to the small number of species involved in the calculations. However, in cattle, when the size proxy was shoulder height, the Rensch's pattern disappeared. It must be remembered that in our sample of dog breeds, both body mass and height at withers showed Rensch's rule. Conversely, a study of domestic chicken breeds and their wild relatives revealed that the domestic breeds scaled isometrically for body size while the wild species showed Rensch's rule (Remeš, Székely, 2010).

Previous studies of dog breeds also showed disparate results. Sutter et al. (2008) studied 27 body measurements of 109 dog breeds and determined that male/female proportions were maintained in small and large breeds thus Rensch's rule cannot occur. However, Frynta et al. (2012) using shoulder height of 74 breeds obtained a significant positive allometric relationship between male and female size consistent with Rensch's rule. The occurrence of Rensch's rule in domestic dogs was confirmed by us using body mass as well as height at withers and there is little doubt that the trend exists. Cats were not previously studied in this respect and they also exhibit the Rensch's pattern while their wild relatives do not.

Thus, if we consider domestic mammals (goat, sheep, cattle, dogs and cats) a certain pattern emerges: despite the variations in size produced by domestication domestic mammals tend to maintain comparable levels of SSD as their wild relatives, but they follow Rensch's rule intraspecifically while the wild species do not in cross-species comparisons. Since patterns consistent with Rensch's rule have been found at the intraspecific level in several wild species—both vertebrate and invertebrate (see above), and fails to appear in many interspecific studies, we believe that the pattern in question is mainly a within-species phenomenon. No studies of intraspecific SSD variation have been performed in canids with the exception of dogs, but in Felidae we have found that seven different tiger subspecies obey Rensch's rule (bRMA = 1.56; 95 % CI = 1.20–1.93; $r^2 = 0.93$) (Martínez et al., 2014).

However, wild species and their domesticated derivatives obviously undergo very different selective pressures. In the wild, sexual selection has been probably very relevant in shaping SSD of felids but not of canids where natural selection (e. g. via sexual segregation) may have played a major role. In domesticates on the contrary, although these same forces could have been important in the first stages of domestication, once artificial (and unconscious) selection entered the scenario, selective pressures radically changed. But why Rensch's rule in domestic species? Originating in already size-dimorphic wild species, selection for large size, for example in males, would produce a correlative increase in female body size until natural selection puts a limit by selecting for an optimum body size of females which have a higher cost than males in reproductive terms (especially in polygynous cats without parental investment) (see Lande, 1980; Lark et al., 2006). Selection for small size would tend to equalize both sexes because among other factors, females would not have to pay the cost of carrying large sons.

Nevertheless, Rensch's rule remains as much an enigma as sexual size dimorphism and more studies are needed at the

intraspecific level in wild and domesticated species in order to unveil the mechanism or mechanisms behind this elusive phenomenon.

Acknowledgments

We are extremely grateful to Dr. Pavel Mikhailovich Borodin for his kind invitation to publish our work in this memorial issue and giving us the possibility to honor that great geneticist and academician, Prof. Dmitry Konstantinovich Belyaev on the occasion of his 100th anniversary. CJB heartily thanks María Gordo for her hospitality, friendship, care and patience during the writing of this paper in Buenos Aires city.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

References

- Abouheif E., Fairbairn D.J. A comparative analysis of sexual size dimorphism: assessing Rensch's rule. *Am. Naturalist*. 1997;149:540-562.
- Andersen N.M. The evolution of sexual size dimorphism and mating systems in water striders (Hemiptera: Gerridae): a phylogenetic approach. *Ecoscience*. 1994;1:208-214.
- Andersson M. *Sexual Selection*. Princeton, N. J., 1994.
- Asa C.S., Valdespino C. Canid reproductive biology: an integration of proximate mechanisms and ultimate causes. *Am. Zoologist*. 1998;38:251-259.
- Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestication. *J. Heredity*. 1979;70:301-308.
- Belyaev D.K., Trut L.N. Accelerating evolution. *Science in the USSR*. 1982;5:24-29.
- Bell J.S., Cavanagh K.E., Tilley L.P., Smith F.W.K. *Veterinary Medical Guide to Dog and Cat Breeds*. Jackson W. Y., 2012.
- Bidau C.J. Domestication through the centuries: Darwin's ideas and Dmitry Belyaev's long-term experiment in silver foxes. *Gayana*. 2009;73(1):55-72. DOI 10.4067/S0717-65382009000300006.
- Bidau C.J. Some historical aspects of ecogeographic rules: Bergmann's rule as an emblematic case. *Entomol. Ornithol. Herpetol.* 2014;2(3): 1-10.
- Bidau C.J., Marti D.A. Contrasting patterns of sexual size dimorphism in the grasshoppers *Dichroplus vittatus* and *D. pratensis* (Acrididae, Melanoplinae). *J. Orthoptera Res.* 2008a;17:201-211.
- Bidau C.J., Marti D.A. Rensch's rule in *Dichroplus pratensis*: a reply to Wolak. *Ann. Entomol. Soc. Am.* 2008b;101:802-803.
- Bidau C.J., Martínez P.A. Sexual size dimorphism and Rensch's rule in Canidae. *Biol. J. Linn. Soc.* 2016;119:816-830. DOI 10.1111/Bij. 12848.
- Bidau C.J., Taffarel A., Castillo E.R. Breaking the rule: multiple patterns of scaling of sexual size dimorphism with body size in orthopteroid insects. *Revista de la Sociedad Entomológica Argentina*. 2016;75:11-36.
- Blanckenhorn W.U. Behavioral causes and consequences of sexual size dimorphism. *Ethology*. 2005;111:977-1016.
- Blanckenhorn W.U., Stillwell R.C., Young K.A., Fox C.W., Ashton K.G. When Rensch meets Bergmann: does sexual size dimorphism change systematically with latitude? *Evolution*. 2006;60:2004-2011.
- Calder W.A. III. *Size, Function, and Life History*. Cambridge, MA: Harvard Univ. Press, 1984.
- Clutton-Brock J. *Animals as Domesticates: A World View through History*. East Lansing, 2012.
- Collen B., Purvis A., Gittleman J.L. Biological correlates of description date in carnivores and primates. *Global Ecol. Biogeogr.* 2004;13:459-467.
- Cox R.M., Butler M.A., John-Alder H.B. The evolution of sexual size dimorphism in reptiles. *Sex, Size and Gender Roles: Evolutionary Studies of Sexual Size Dimorphism*. Eds. D.J. Fairbairn, W.U. Blanckenhorn, T. Székely, Oxford, 2007;38-49.
- Dale J., Dunn P.O., Figuerola J., Lislevand T., Székely T., Wittingham L.A. Sexual selection explains Rensch's rule of allometry for sexual size dimorphism. *Proc. R. Soc. B*. 2007;274:2971-2979.
- Daniels T.J. The social organization of free-ranging urban dogs. II. Estrous groups and the mating system. *Appl. Anim. Ethol.* 1983;10: 365-373.
- Darwin C. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection*. 1st Edit. London, 1859.
- Darwin C. *The variation of animals and plants under domestication*. London, 1868;I,II.
- Darwin C. *The Descent of Man and Selection in Relation to Sex*. London, 1871;I,II.
- Driscoll C.A., Menotti-Raymond M., Roca A.L., Karsten H., Johnson W.E., Geffen E., Harley E.H., Delibes M., Pontier D., Kitchener A.C., Yamaguchi N., O'Brien S.J., Macdonald D.W. The Near Eastern origin of cat domestication. *Science*. 2007;317:519-523.
- Fairbairn D.J. Allometry for sexual size dimorphism: pattern and process in the coevolution of body size in males and females. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 1997;28:659-687.
- Fairbairn D.J. Allometry for sexual size dimorphism: testing two hypotheses for Rensch's rule in the water strider *Aquarius remigis*. *Am. Naturalist*. 2005;66:S69-S84.
- Fairbairn D.J. Introduction: the enigma of sexual size dimorphism. *Evolutionary Studies of Sexual Size Dimorphism: Sex, Size and Gender Roles*. Eds. D.J. Fairbairn, W.U. Blanckenhorn, T. Székely. Oxford, 2007;1-12.
- Fairbairn D.J. *Odd Couples: Extraordinary Differences between the Sexes in the Animal Kingdom*. Oxford, 2013.
- Fairbairn D.J., Blanckenhorn W.U., Székely T. (Eds.) *Sex, Size and Gender Roles. Evolutionary Studies of Sexual Size Dimorphism*. Oxford, 2007.
- Frynta D., Baudyšová J., Hradcová P., Faltusová K., Kratochvíl L. Allometry of sexual size dimorphism in domestic dog. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e46125. DOI 10.1371/journal.pone.0046125.
- Galis F., Van Der Sluijs I., Van Dooren T.J.M., Metz J.A.J., Nussbaumer M. Do large dogs die young? *J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.)*. 2007;308B:119-126. DOI 10.1002/jez.b. 21116.
- Greer K.A., Canterbury S.C., Murphy K.E. Statistical analysis regarding the effects of height and weight on life span of the domestic dog. *Res. Vet. Sci.* 2007;82:208-214. DOI 10.1016/j.rvsc.2006.06.005.
- Hart B.L., Hart L.A. Normal and problematic reproductive behaviour in the domestic cat. *The Domestic Cat. The Biology of its Behaviour*. 3rd Edit. Eds. D.C. Turner, P. Bateson. Cambridge, UK, 2014;27-36.
- Hu Y., Hu S., Wang W., Wu X., Marshall F.B., Chen X., Wang C. Earliest evidence for commensal processes of cat domestication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014;111:116-120. DOI/10.1073/pnas.1311439110.
- Isaac J.L. Potential causes and life-history consequences of sexual size dimorphism in mammals. *Mamm. Rev.* 2005;35:101-115.
- Lande R. Sexual dimorphism, sexual selection, and adaptation in polygenic characters. *Evolution*. 1980;34:292-305.
- Lark K.G., Chase K., Sutter N.B. Genetic architecture of the dog: sexual size dimorphism and functional morphology. *Trends Genet.* 2006; 22:537-544. DOI 10.1016/j.tig.2006.08.009.
- Larson G., Fuller D.Q. The evolution of animal domestication. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 2014;45:115-136. DOI 10.1146/annurev-ecolsys-110512-135813.
- Larson G., Karlsson E.K., Perri A., Webster M.T., Ho S.Y.W., Peters J., Stahl P.W., Piper P.J., Lingaas F., Fredholm M., Comstock K.E., Modiano J.F., Schelling C., Agoulnik A.I., Leegwater P.A., Dobney K., Vignes J.-D., Vilà C., Andersson L., Lindblad-Toh K. Rethinking dog domestication by integrating genetics, archeology, and biogeography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012;109:8878-8883. DOI 10.1073/pnas.1203005109.
- Legendre P. Package 'lmodel2' for R. <http://cran.r-project.org/web/packages/lmodel2.pdf>. 2015.
- Liao W.B., Zeng Y., Zhou C.Q., Jehle R. Sexual size dimorphism in anurans fails to obey Rensch's rule. *Front. Zool.* 2013;10:10. DOI 10.1186/1742-9994-10-10.

- Liberg O., Sandell M., Pontier D., Natoli E. Density, spatial organisation and reproductive tactics in the domestic cat and other felids. *The Domestic Cat: The Biology of its Behaviour*. 2nd Edit. Eds. D.C. Turner, P. Bateson. Cambridge, UK: Cambr. Univ. Press, 2000;119-147.
- Lindenfors P., Gittleman J.L., Jones K.E. Sexual size dimorphism in mammals. *Sex, Size and Gender Roles. Evolutionary Studies of Sexual Size Dimorphism*. Eds. D.J. Fairbairn, W.U. Blanckenhorn, T. Székely. Oxford, 2007;16-26.
- Lindenfors P., Tullberg B.S., Biuw M. Phylogenetic analyses of sexual selection and sexual size dimorphism in pinnipeds. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 2002;52:188-193.
- Lord K., Feinstein M., Smith B., Coppinger R. Variation in reproductive traits of members of the genus *Canis* with special attention to the domestic dog (*Canis familiaris*). *Behav. Proc.* 2013;92:131-142.
- Martínez P.A., Bidau C.J. A re-assessment of Rensch's rule in tuco-tucos (Rodentia: Ctenomyidae: *Ctenomys*) using a phylogenetic approach. *Mamm. Biol.* 2016;81:66-72. DOI 10.1016/j.mambio.2014.11.008.
- Martínez P.A., Amado T.F., Bidau C.J. A phylogenetic approach to the study of sexual size dimorphism in Felidae and an assessment of Rensch's rule. *Ecosistemas.* 2014;23:27-36.
- Meiri S., Kadison A.E., Novosolov M., Pafilis P., Fofopoulos J., Itescu Y., Pincheira-Donoso D. The number of competitor species is unlinked to sexual dimorphism. *J. Anim. Ecol.* 2014;83:1302-1312.
- O'Neill D.G., Church D.B., McGreevy P.D., Thomson P.C., Brodbelt D.C. Longevity and mortality of cats attending primary care veterinary practices in England. *J. Feline Med. Surg.* 2015;17:125-133. DOI 10.1098/12X14536176.
- Perri A. A wolf in dog's clothing: Initial dog domestication and Pleistocene wolf variation. *J. Archaeol. Sci.* 2016;68:1-4. DOI 10.1016/j.jas.2016.02.003.
- Peters R. *The ecological implications of body size*. Cambridge, UK, 1983.
- Polák J., Frynta D. Sexual size dimorphism in domestic goats, sheep, and their wild relatives. *Biol. J. Linn. Soc.* 2009;98:872-883.
- Polák J., Frynta D. Patterns of sexual size dimorphism in cattle breeds support Rensch's rule. *Evol. Ecol.* 2010;24:1255-1266. DOI 10.1007/s10682-010-9354-9.
- Pontier D., Fromont E., Courchamp F., Artois M., Yoccoz N.G. Retroviruses and sexual size dimorphism in domestic cats (*Felis catus* L.). *Proc. R. Soc. B.* 1998; 265:167-173.
- Ranta E., Laurila A., Elmberg J. Reinventing the wheel: analysis of sexual dimorphism in body size. *Oikos.* 1994;70(3):313-321.
- Reiss M.J. Sexual dimorphism in body size: are larger species more dimorphic? *J. Theor. Biol.* 1986;121:163-172.
- Reiss M.J. *The Allometry of Growth and Reproduction*. Cambridge, UK, 1989.
- Remeš V., Székely T. Domestic chickens defy Rensch's rule: sexual size dimorphism in chicken breeds. *J. Evol. Biol.* 2010;23:2754-2759. DOI 10.1111/j.1420-9101.2010.02126.x.
- Rensch B. Die Abhängigkeit der Relativen Sexual differenz von der Körpergröße. *Bonner Zoologische Beiträge.* 1950;1:58-69.
- Rensch B. *Evolution above the Species Level*. N. Y., 1960.
- Ruckstuhl K.E., Neuhaus P. (Eds.) *Sexual Segregation in Vertebrates: Ecology of the Two Sexes*. Cambridge, UK, 2005.
- 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;3:160107. DOI 10.1098/rsos.160107.
- Schmidt-Nielsen K. *Scaling: Why is Animal Size so Important?* Cambridge, UK, 1984.
- Serpell J.A. Domestication and history of the cat. *The Domestic Cat: The Biology of its Behavior*. 3rd Edit. Eds. D.C. Turner, P. Bateson, Cambridge, UK, 2014;83-100.
- Sibly R.M., Zuo W., Kodric-Brown A., Brown J.H. Rensch's rule in large herbivorous mammals derived from metabolic scaling. *Am. Naturalist.* 2012;179:169-177. DOI 10.5061/dryad.17vs2d34.
- Simpson L.A., Ambrosio L.J., Baeza J.A. Sexual dimorphism and allometric growth in the enigmatic pygmy crab *Petramithrax pygmaeus* (Bell, 1836) (Decapoda: Brachyura: Mithracidae), with a formal test of Rensch's rule in spider crabs (superfamily Majoidea). *J. Crustacean Biol.* 2016;36:792-803. DOI 10.1163/1937240x-00002486.
- Skoglund P., Ersmark E., Palkopoulou E., Dalén L. Ancient wolf genome reveals an early divergence of domestic dog ancestors and admixture into high-latitude breeds. *Curr. Biol.* 2015;25:1515-1519. DOI 10.1016/j.cub.2015.04.019.
- Smith R.J., Cheverud J.M. Scaling of sexual dimorphism in body mass: a phylogenetic analysis of Rensch's rule in Primates. *Int. J. Primatol.* 2002;23:1095-1135.
- Stevens R.D., Platt R.N. Patterns of secondary sexual size dimorphism in new world *Myotis* and a test of Rensch's rule. *J. Mammalogy.* 2015;96:1128-1134. DOI 10.1093/jmammal/gyv120.
- Sutter N.B., Mosher D.S., Gray M.M., Ostrander E.A. Morphometrics within dog breeds are highly reproducible and dispute Rensch's rule. *Mamm. Genome.* 2008;19:713-723. DOI 10.1007/s00335-008-9153-6.
- Székely T., Lislevand T., Figuerola J. Sexual size dimorphism in birds. *Sex, Size and Gender Roles. Evolutionary Studies of Sexual Size Dimorphism*. Eds. D.J. Fairbairn, W.U. Blanckenhorn, T. Székely. Oxford, 2007;27-37.
- Thalmann O., Shapiro B., Cui P., Schuenemann V.J., Sawyer S.K., Greenfield D.L., Germonpré M.B., Sablin M.V., López-Giráldez F., Dominog-Roura X., Napiwala H., Uerpmann H.P., Loponte D.M., Acosta A.A., Giemsch L., Schmitz R.W., Worthington B., Buikstra J.E., Druzhkova A., Graphodatsky A.S., Ovodov N.D., Wahlberg N., Freedman A.H., Schweizer R.M., Koepfli K.P., Leonard J.A., Meyer M., Krause J., Pääbo S., Green R.E., Wayne R.K. Complete mitochondrial genomes of ancient canids suggest a European origin of domestic dogs. *Science.* 2013;342:871-874. DOI 10.1016/j.jas.2016.02.003.
- Torres-Romero E.J., Olalla-Tárraga M.A. Bergmann's rule in the oceans? Temperature strongly correlate with global interspecific patterns of body size in marine mammals. *Global Ecol. Biogeogr.* 2016; 25:1206-1215.
- Trut L. Early canid domestication: the farm-fox experiment. *Am. Scientist.* 1999;87:160-169.
- Trut L.N., Markel A.L., Borodin P.M., Argutinskaya S.V., Zakharov I.K., Shumny V.K. To the 90th anniversary of Academician Dmitry Konstantinovich Belyaev (1917–1985). *Russ. J. Genetics.* 2007;43(7):717-720.
- Tubaro P.L., Bertelli S. Female-biased sexual size dimorphism in tinamous: a comparative test fails to support Rensch's rule. *Biol. J. Linn. Soc.* 2003;80:519-527.
- Vigne J.D., Guilaine J., Debue K., Haye L., Gérard P. Early taming of the cat in Cyprus. *Science.* 2004;304:259-259.
- Wallace A.R. *Darwinism*. London; New York, 1889.
- Webb T.J., Freckleton R.P. Only half right: species with female-biased sexual size dimorphism consistently break Rensch's rule. *PLoS ONE.* 2007;9:e897. DOI 10.1371/journal.pone.0000897.
- Weckerly F.W. Sexual-size dimorphism: influence of mass and mating systems in the most dimorphic mammals. *J. Mammalogy.* 1998;79: 33-52.
- Werner Y.L., Korolker N., Guy S. Bergmann's and Rensch's rules and the spur-thighed tortoise (*Testudo graeca*). *Biol. J. Linn. Soc.* 2016; 117:796-811. DOI 10.1111/bij.12717.
- 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;197:795-808. DOI 10.1534/genetics.114.165423.
- Wu H., Jiang T., Huang X., Lin H., Wang H., Wang L., Niu H., Feng J. A test of Rensch's rule in Greater Horseshoe Bat (*Rhinolophus ferrumequinum*) with female-biased sexual size dimorphism. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e86085. DOI 10.1371/journal.pone.0086085.
- Zeder M.A. The domestication of animals. *J. Anthropol. Res.* 2012;68: 161-190.
- Zeder M.A. Core questions in domestication research. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015;112:3191-3198. DOI 10.1073/pnas.1501711112.

Morphometrics and evolution: the challenge of crossing rugged phenotypic landscapes with straight paths

P.D. Polly

Departments of Earth and Atmospheric Sciences, Biology, and Anthropology, Indiana University, Bloomington, IN 47405 USA

Geometric morphometrics is widely used to study underlying causal factors in phenotypic evolution and to reconstruct evolutionary history of phenotypes. However, non-linearities in the phenotypic landscape may exist such that analytical solutions derived from comparison of phenotypes in morphospace may have complex or contradictory relationships in the space of the underlying factors. Ancestral reconstruction of horn morphology based on two mammalian ungulates illustrates how biologically improbable results can arise from the mathematical properties of geometric morphometric morphospaces. Raup's shell coiling equations are used to illustrate the potential for contradictory conclusions to be drawn from ancestral reconstructions in parameter spaces (such as measurements of levels of gene expression or allele frequencies) versus shape spaces (such as morphospaces based on phenotypic analysis). These examples are generalizable to many real morphometric studies, suggesting that care should be taken when drawing conclusions about genetic, developmental, or environmental processes based on morphometric analyses. Dense sampling of shape space and the use of fully multivariate and, perhaps, non-linear methods can help forestall potential problems.

Keywords: geometric morphometrics; mollusc shells; phenotypic evolution; phylogenetic comparative methods; semilandmarks.

Морфометрия и эволюция: проблема пересечения крутых фенотипических ландшафтов прямыми путями

П.Д. Полли

Отделения наук о Земле и атмосфере, биологии и антропологии, Индианский университет, Блумингтон, Индиана, 47405 США

Для изучения основополагающих факторов фенотипической эволюции и для реконструкции эволюционной истории фенотипов широко применяются методы геометрической морфометрии. Однако фенотипические ландшафты могут быть нелинейными настолько, что аналитические решения, полученные путем сравнения фенотипов в морфопространстве, будут иметь сложные или даже противоречивые взаимоотношения в пространстве факторов, определяющих эти фенотипы. Иллюстрацией того, как на основании математических свойств геометрических морфопространств получают совершенно невероятные с точки зрения биологии результаты, служит реконструкция родословной морфологии рогов копытных млекопитающих. На модели Раупа, описывающей спиральность раковин, показано, что результаты реконструкции предковых форм в параметрических пространствах (таких как уровни экспрессии генов или частоты встречаемости аллелей) могут войти в противоречие с результатами реконструкции в пространствах форм (таких как фенотипические морфопространства). Приведенные примеры в полной мере относятся к морфометрическим исследованиям ныне существующих живых объектов, а значит, формулируя выводы о генетических, онтогенетических или экологических процессах на основании данных морфометрического анализа, надо соблюдать определенную осторожность. Плотное покрытие пространства форм и использование полностью многомерных и, возможно, нелинейных методов могут помочь предотвратить потенциальные проблемы.

Ключевые слова: геометрическая морфометрия; раковины моллюсков; эволюция фенотипов; сравнительные методы филогенетики; полуметки.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Полли П.Д. Морфометрия и эволюция: проблема пересечения крутых фенотипических ландшафтов прямыми путями. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):452-461. DOI 10.18699/VJ17.264

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Polly P.D. Morphometrics and evolution: the challenge of crossing rugged phenotypic landscapes with straight paths. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(4):452-461. DOI 10.18699/VJ17.264

УДК 575.21

Поступила в редакцию 26.03.2017 г.

Принята к публикации 26.04.2017 г.

© АВТОР, 2017

Belyaev's experiment with fox domestication exposed a remarkable phenotypic transformation. By selecting foxes for "tame" dog-like behavior, dog-like phenotypes emerged: piebald color patterns, drooping ears, and curled wagging tails (Belyaev, 1979; Belyaev et al., 1984). The existence of parallel traits in the two species are what Vavilov (1922) called "homologous series" in variation, shared genetic components in otherwise different genetic backgrounds. The linked transformations in these traits is an example of pleiotropy (Trut et al., 2013), the effect of one or a few genes on several disparate traits, and this particular set of connections extends so deeply in mammal phylogeny that parallel changes observed in other domestic species have been referred to as the "domestication syndrome" (Wilkins et al., 2014; Sánchez-Villagra et al., 2016). Pleiotropy and homologous series, along with other kinds of genetic and developmental factors, provide the biological underpinnings for what is sometimes called the phenotypic landscape, which describes the complex and frequently non-linear relationship between phenotypes and their underlying biological and environmental factors. The complexity of these underlying links have important implications for morphometrics because they may channel biological change along paths that are not the shortest or most direct from a purely morphometric perspective (Arnold et al., 2001; Klingenberg, Leamy, 2001; Hansen, 2006, 2008; Polly, 2008).

This paper explores the tension between geometric morphometric and biological models of phenotypic transformations. Morphometrics provide the analytical apparatus for measuring, ordinating, and comparing phenotypes – especially phenotypic shape – but its mechanics are purely mathematical. Evolution, development, and genetics are the processes by which one phenotype is transformed into another, and their mechanics are biological. When mathematical and biological paths between phenotypes differ, the phenotypic transformations predicted by morphometrics may contradict those predicted from biological processes. I first review the mathematical properties of geometric morphometric spaces to show how paths through them are defined. Then I review the concept of the phenotypic landscape and how a linear transformation in underlying genetic or developmental factors can produce a highly non-linear change in phenotypes (or vice versa). Then, using two hypothetical examples, I show how tracing paths through geometric morphometric morphospace – paths of the sort associated with ancestral shape reconstruction or other evolutionary modeling exercises – can produce results contradictory to the underlying biology of the change. The possibility of such contradictions has implications for how we use geometric morphometrics to study phylogeny or underlying genetic and developmental factors, so the paper ends with a discussion of practices that will help avoid misinterpretations.

Geometric morphometrics and morphospaces

Arguably the central concept of geometric morphometrics is the morphospace, a multivariate hypervolume in which each point represents distinct configuration of landmarks and which is scaled so that distances between objects equal the distances between their original shapes (Bookstein, 1991; Rohlf, 1993; Mitteroecker, Hutteger, 2009).

Fig. 1 illustrates the mathematical properties of a typical morphospace. To produce such a space, three dimensional

landmarks are applied to the object being analysed (six shells in this case). The landmarks are then registered to a common coordinate system using Procrustes superimposition, which rotates, translates, and rescales the points to minimize the sum of squared distances between the shapes (Rohlf, Slice, 1990). Principal component axes (PCs) are extracted using singular value decomposition of the covariance matrix of the superimposed coordinates (Dryden, Mardia, 1998). The PC axes, which are the eigenvectors of the covariance matrix, form the orthogonal axes of the multivariate morphospace. Each dimension of the space has an axis that represents a linear combination of landmark coordinates that covary with one another as the axis is traced from its negative to positive end. There is one axis for each degree of freedom in the data set, which is $2k-4$ for two dimensional landmarks or $3k-7$ for three dimensional landmarks, where k is the number of landmarks (Dryden, Mardia, 1998; Zelditch et al., 2004).

Each point in the morphospace corresponds to a unique configuration of landmarks (a unique shape). The addresses of objects on the axes are known as scores, which are simply the Cartesian coordinates of the position of a point along the several PCs. The scores on PC 1 for *Dalmanella* are illustrated in Fig. 1. Each axis of the space represents a spectrum of shapes that are described by a single linear combination of the landmark coordinates. The shape variation associated with the first two PC axes are illustrated with a series of shape models. These models were constructed along a line in which the score on all PCs except the one of interest are zero (scores of each shape model are reported underneath it). A position that is not precisely on the axis has a shape that corresponds to the additive combination of models on all of the PCs. For example, *Dalmanella*, which has scores 0.42 on PC 1 and 0.20 on PC 2 has a shape that is sum of the relevant shape models on PCs 1 and 2. The distance between two objects in the morphospace can be calculated as the Euclidean distance between their scores, as shown in Fig. 1.

Presuming that the morphospace was constructed from a covariance matrix as described above, that distance is identical to the so-called Procrustes distance, which is the summed distance between corresponding landmarks in the superimposed shapes. Thus, the scores completely describe the shape of each object and can be substituted for the Procrustes coordinates in subsequent statistical analyses (Dryden, Mardia, 1998). Because the scores on each axis are uncorrelated with scores on other axes and because the number of dimensions is equal to the degrees of freedom in the data set, the scores are more appropriate for many statistical analyses than the original Procrustes coordinates (Rohlf, 1993). The PC scores are therefore frequently referred to as shape variables.

Geometric morphometric morphospaces have two properties that are important for this discussion. First, and arguably most important, is that a vector in morphospace represents the shortest geometric transformation between one shape and another (Klingenberg, Leamy, 2001; Klingenberg, Monteiro, 2005). Second, any mathematical operation involving vectors or non-linear trajectories of change can be performed in the morphospace and converted into their corresponding shapes. Consequently, biologically interesting analyses such as predicting the effects of a selection vector on shape (Klingenberg, Leamy, 2001; Myers et al., 2006; Klingenberg et al., 2010;

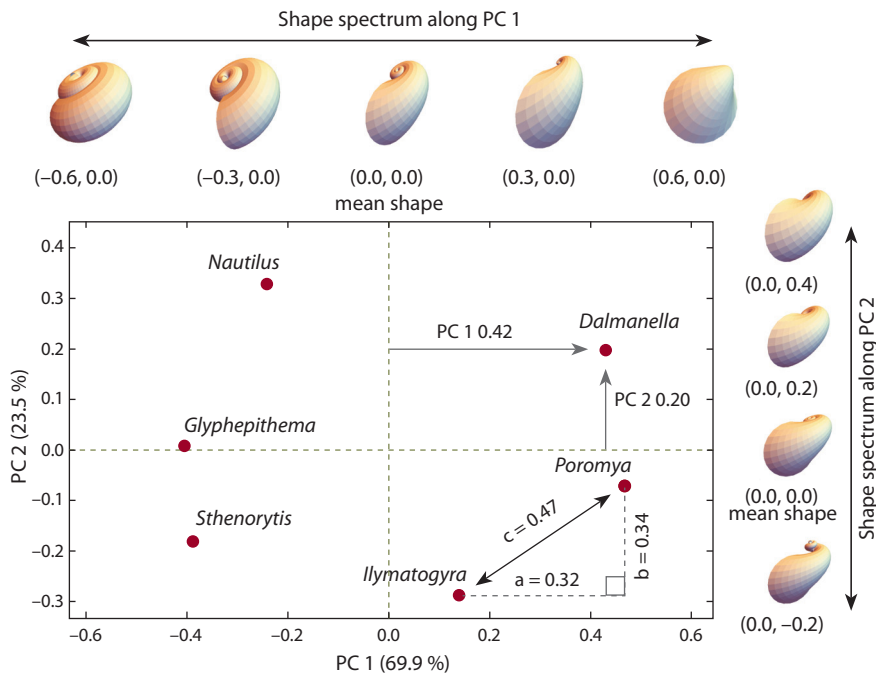


Fig. 1. The mathematics of a geometric morphometric morphospace. This morphospace was created with a principal components ordination of six shells, the three-dimensional landmarks of which were first Procrustes superimposed. See text for details.

Martínez-Abadías et al., 2011), comparing ontogenetic trajectories (Zelditch et al., 1992; Viðarsdóttir et al., 2002; Mitteroecker et al., 2005; Klingenberg, 2016), reconstructing an ancestral shape based on the topology of a phylogenetic tree (Rohlf, 2002; Klingenberg, Gidaszewski, 2010; Gómez-Robles et al., 2013; Mounier, Lahr, 2016), or simulating phenotypic evolution using a Brownian motion or Ornstein-Uhlenbeck model (Polly, 2004; Clavel et al., 2015; Polly et al., 2016) can, in principle, be accomplished effectively in a geometric morphometric morphospace by extrapolating vector paths or other more complex transects through it.

However, the fact that the shortest mathematical distance between two shapes is not necessarily the biologically simplest way to transform one phenotype into another has potentially profound consequences for how realistic the results of these operations will be (Bookstein, 2016).

Phenotypic landscapes and morphometrics

Phenotypic landscapes are representations of the genotype-phenotype map that describe transformations between phenotypes based on their relationship with underlying genetic, developmental, and environmental factors (Nijhout, 2002, 2007, 2008; Rice, 2002, 2004; Wolf, 2002). Phenotypic landscapes are not adaptive landscapes, although the two have clear relationships to one another. An adaptive landscape describes fitness as a function of underlying genetic factors or phenotypic traits (Fig. 2, a, b) (Wright, 1932; Simpson, 1944; Lande, 1976; Arnold et al., 2001). One could also imagine developmental or environmental factors on the axes, but the key identifying feature of an adaptive landscape is the height of the surface represents fitness. In contrast, the height of a phenotypic landscape's surface represents a trait's value as a function of the underlying factors that influence it (Fig. 2, c). Phenotypic landscapes provide the maps between the underlying factors and complex, multi-trait phenotypes, providing a conceptual bridge between morphometrics and the biological factors that produce phenotypic transformations (Polly, 2008).

A frequent goal of morphometric analysis is to deduce underlying biological factors or to test hypotheses about the effects of such factors on phenotypic change, whether they be genetic, developmental, or evolutionary (Bookstein, 1991; Klingenberg, 2002; Adams et al., 2004, 2013; Zelditch et al., 2004; Polly, Motz,

2017). For such studies the phenotypic landscape matters. If the relationship with the underlying factors is simple and linear, then a straight path in the phenotypic landscape would produce a straight path in morphospace and vice versa (Fig. 2, c). Even if a path is curved in one, it will be correspondingly curved in the other. This relationship is ideal for inferring underlying factors from morphometric analysis. But if the relationship between phenotypic traits and their underlying factors is complex and non-linear, then a straight path in a phenotypic landscape may produce a curved, convoluted, or broken path in the associated multivariate morphospace (Fig. 2, d). Inferring underlying factors from morphometric data would be challenging if the phenotypic landscape is complex. Furthermore, modeling phenotypic change in the two spaces could produce contradictory results, as discussed below.

Paths that go astray in morphospace: two hypothetical examples

The potential for paths through morphospace to defy biological principles is illustrated here with two examples of ancestral shape reconstruction.

In geometric morphometrics, the standard method for analyzing phylogenetic patterns of shape evolution is to project a phylogenetic tree into morphospace. Using the phylogenetic generalized least squares (PGLS) method (Martins, Hansen, 1997) or one of its equivalents and a Brownian motion model of evolution, the node shapes are the mean of the tip shapes weighted their branch distances from the node and the branches themselves form straight line between ancestor and descendant (Rohlf, 2002; Klingenberg, Gidaszewski, 2010). The branches form straight lines because, under Brownian motion, the expected outcome of random evolutionary change in a single lineage is equal to the starting trait value and the variance of the outcomes increases linearly with time (Felsenstein, 1973, 1988) (but see discussion of high dimensional random walks below). When applied to the problem of reconstructing node values and branch paths, this statistical expectation means that the most likely path between ancestor and descendant values is the shortest straight line between them.

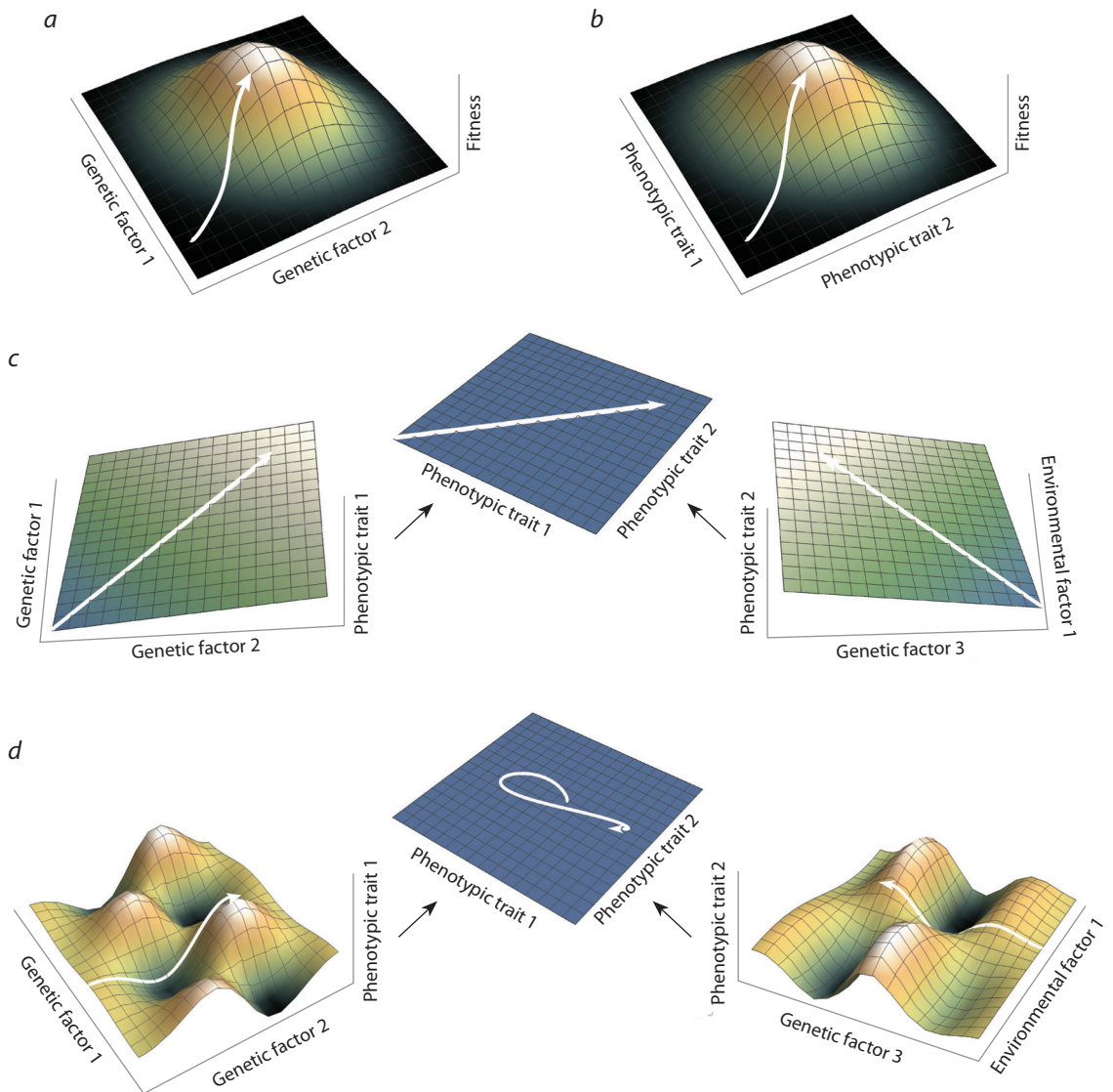


Fig. 2. Comparison of adaptive and phenotypic landscapes.

a, An adaptive landscape showing the relationship between two genetic factors and fitness. The white line traces a direct path to maximum fitness. *b*, An adaptive landscape showing relationship between two phenotypic traits and fitness. The white line traces a direct path to maximum fitness. *c*, A simple phenotypic landscape in which one phenotypic trait is linearly controlled by two genetic factors and a second trait is linearly controlled by a genetic and environmental factor. A linear path through these two landscapes produces a linear path in the associated morphospace. *d*, A complex, bivariate phenotypic landscape in which one phenotypic trait has a non-linear underlying relationship with two genetic factors and a second phenotypic trait has an underlying relationship with genetic and environmental factors. Straight paths across the two phenotypic trait landscapes produce a highly curved path in morphospace.

Antilocaprid horns

In the first example, an ancestral horn configuration is estimated from the profiles of two pronghorns (Fig. 3). *Hexobelomeryx* is an extinct antilocaprid from the Pliocene of North America that had a thick three-pointed horn just above the orbit. “*Nasomeryx*” is a fictional but biologically plausible animal with a forked horn at the tip of its snout, reminiscent of the nasal horn of the Miocene protoceratid *Synthetoceras*. The profile shapes of these animals, which are identical except for the horns, have been represented by outline curves composed of semilandmarks (landmarks that are spaced along a curve or surface rather than placed individually at homologous points). Semilandmark methods (Bookstein, 1997; MacLeod, 1999; Gunz et al., 2005; Gunz, Mitteroecker, 2013) are fre-

quently used to capture the topology of complex edges or surfaces, especially when surface features like the number of horns differ between taxa (Klingenberg, 2008; Polly, 2008; Gunz, Mitteroecker, 2013). Ancestral node reconstruction on this simple two-branch tree yields the unlikely hypothetical profile at the bottom, “*Yeahrightomeryx*”. This animal, instead of having a single multipronged horn, has a large cone-shaped horn in the parietal region and a two-pronged horn at mid-snout.

This reconstruction is biologically improbable because of the cone-shape of the parietal horn, the splitting of a single horn into two, and the sliding of horns between one position and the other down the length of the forehead. One would not expect a broad cap-shaped horn structure, or a horn with a

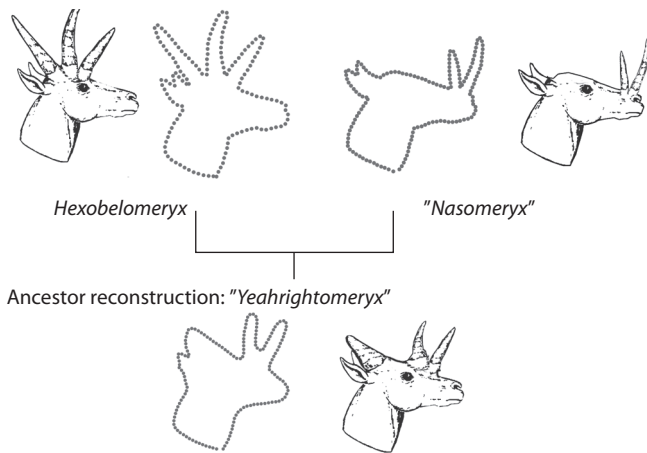


Fig. 3. Ancestral shape reconstruction based on the profile outline of the Pliocene-aged North American antilocaprid *Hexobelomeryx* with three horns above the eyes and a fictional but plausible antilocaprid “*Nasomeryx*” with two horns on the snout. Ancestral reconstruction of the profile produces the biologically implausible “*Yeahrightomeryx*” with a broad cone-shaped horn on the back of the head and two horns in an intermediate position high on the snout. (*Hexobelomeryx* reconstruction by Barbara Webb, used with permission of the Florida Paleontological Society, Inc.).

single base and multiple tips to split at the base into two horns, or the change in horn position from forehead to nose to occur by incremental movement from one location to the other.

Mathematically, however, the “*Yeahrightomeryx*” reconstruction is completely predictable. In transforming a head with three points into one with two, the shortest mathematical path is simply to sink one of the horns into the domed parietal area of the skull and to slide the other two points halfway from one position to the other.

Admittedly this example is contrived. One can rightfully argue that representing a profile as a simple outline is problematic, that other methods of semilandmark placement would make a difference (such as sliding semilandmarks *ala* Gunz et al., 2005), or that one should not use semilandmarks at all and, instead, replace them with ordinary landmarks on clearly homologous locations.

Regardless of these niceties, the principles illustrated in this example hold for all morphometric studies. The points in morphospace occupied by real objects represent real biological shapes, but the moment that one interpolates into the empty morphospace between objects the transformation is governed by mathematical rules rather than biological ones. While this fact is not problematic for many applications, attention should be paid to whether lines in a mathematical morphospace map cleanly onto the paths of biological processes if one’s question is about the relationship between phenotypic shape and the biological factors that govern it. Biologically implausible branch paths will be most likely when structures shift positions (heterotopy; Zelditch, Fink, 1996) or are gained and lost completely, like the horns in this example.

A phenotypic landscape for shell coiling

In the second example, the consequences of non-linearities in the phenotypic landscape for ancestor reconstruction is illus-

trated with a sample of shells generated using Raup’s (1961, 1966) shell coiling equations. The basic structure of mollusc and brachiopod shells is the logarithmic spiral that results from growth of the animal, which secretes ever-enlarging increments of shell as it gets bigger. The form of the spiral can be modified with three parameters – W , T , and D – to describe almost the full range of shell shapes found in nature. Each shell form is generated by rotating a starting shape that represents the outline of the aperture around a coiling axis. W is the rate of whorl expansion with each complete revolution around the axis and ranges from 1 to infinity, T is the rate of translation of the starting shape along the coiling axis and can be any real number, and D is the proportional distance of the starting shape from the coiling axis, ranging from 0 to 1. The differences in scaling mean that these parameters define an affine trait space, which presents known complexities for estimating trajectories (Mitteroecker, Hutteger, 2009). In cylindrical coordinates, the surface of the shell is described by

$$r_{\theta} = r_0 W^{\theta/2\pi},$$

$$y_{\theta} = y_0 W^{\theta/2\pi} + r_c T (W^{\theta/2\pi} - 1),$$

where θ is the angle around the coiling axis, r is the distance from the axis, y is the position along the axis, and r_0 and y_0 are the starting values of r and y on the corresponding point on the generating shape (Raup, 1966).

While the shell coiling parameters and generating equations are purely mathematical, they are analogous to developmental genes and the processes that translate gene expression into phenotypes. The logarithmic form of the generating equations and the variation in scaling of the generating parameters create a non-linear relationship between generating parameters and shell shape like the ones illustrated in Fig. 2, *d*.

Ancestor reconstructions performed in parameter space are markedly different from those performed in geometric morphometric morphospace. Shell shapes were generated that intentionally resemble six taxa, four living (*Nautilus*, *Poromya*, *Glypheidhema*, and *Sthenorhytis*) and two extinct (*Dalmanella* and *Ilymatogyra*). They are shown along with the parameters used to generate them and the phylogeny of these taxa in Fig. 4, *a* (the same shells were used to construct the morphospace of Fig. 1).

PGLS was first used to reconstruct ancestral values for the generating parameters. These reconstructions are shown in two ways, first in parameter space (Fig. 4, *b*) and then in morphospace based on the corresponding outputs of the coiling equations (Fig. 4, *c*). The nodes are all intermediate between the tip taxa in parameter space, as is expected from a Brownian motion model of evolution, but almost all the nodes fall outside the range of tip shapes when the corresponding shell shapes are projected into the morphospace. This reconstruction, which implies parallel acquisition of the tight coiling of the gastropods and cephalopod on the left side of the morphospace, would be appropriate if evolution has occurred by Brownian change in the underlying parameters.

PGLS was then used to reconstruct ancestral node values directly from the shell shapes (Fig. 4, *d*). These reconstructions all fall within the range of the tip shapes and there is very little parallelism implied by the branch trajectories. The shapes of these reconstructed ancestors are markedly differ-

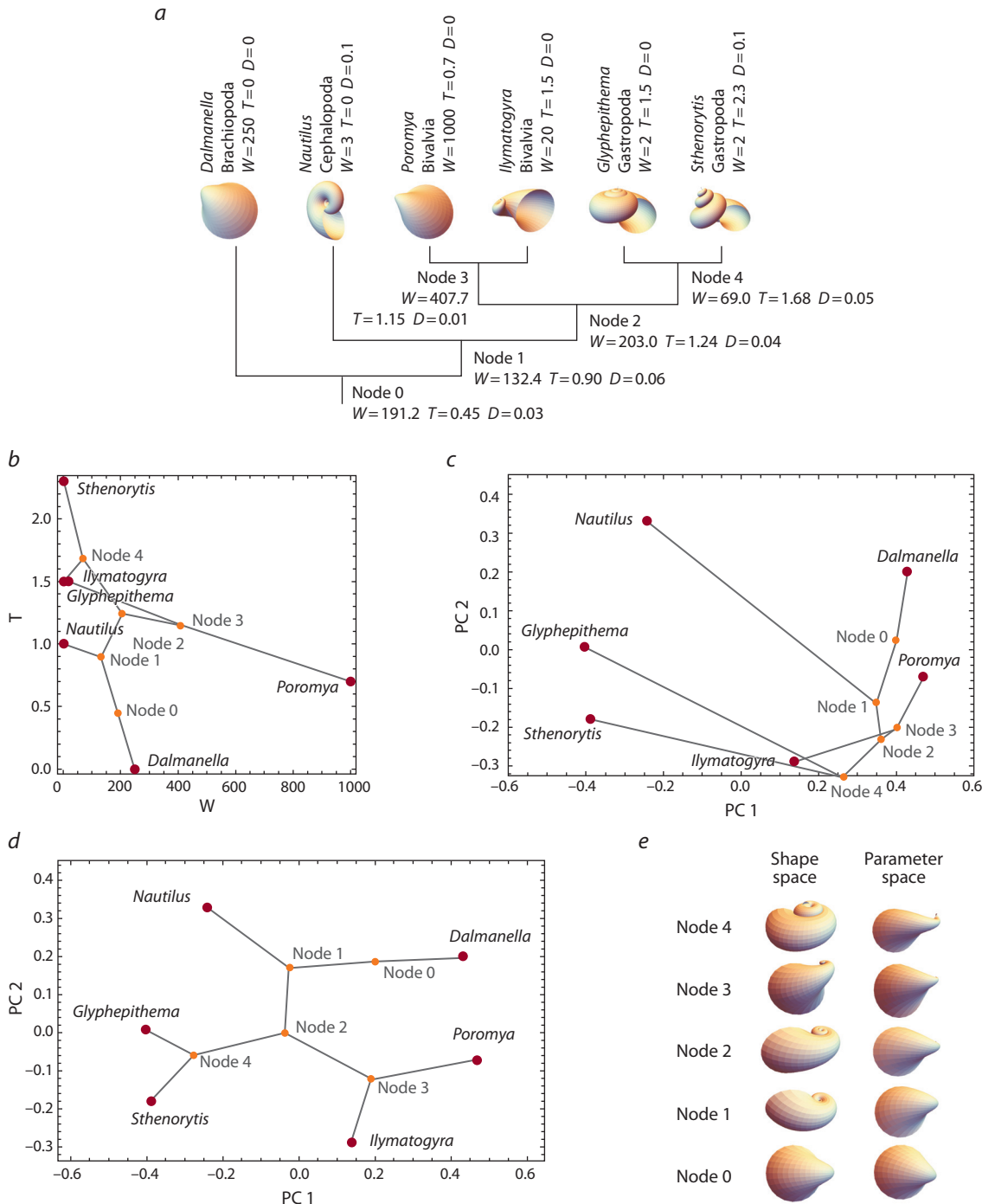


Fig. 4. Ancestral reconstruction of six Raupian shells.

a, Phylogeny of the six shells, their generating parameters, and PGLS ancestral reconstructions. *b*, PGLS ancestral reconstruction in parameter space. *c*, Projection of the tree into geometric morphometric morphospace based ancestral reconstruction of generating parameters. *d*, Ancestral reconstruction based directly on shell shape. *e*, Comparison of the ancestral shapes reconstructed from shell shape and from generating parameters.

ent from those reconstructed directly from the parameters (Fig. 4, *e*), but would be appropriate if Brownian motion evolution has occurred in the phenotypes rather than their underlying parameters. This means that the modes of evolution reconstructed from parameter space and morphospace are expected to be different (e.g., Brownian motion in one and directional in the other).

Discussion

Real world examples. Hypothetical examples were used to illustrate the potential conflict between mathematically optimized and biologically optimized paths in order to have complete control of the relationship between phenotype and underlying parameters, but there are many real-world examples in which a similar conflict is likely to exist.

For example, mammalian molar tooth phenotypes are generated by cascades of developmental signalling that activates and inhibits cell growth within the developing tooth, growth which changes the spatial relationships between signalling centers and receptors (Jernvall, 1995; Jernvall, Thesleff, 2000). Up- or downregulation of individual signalling molecules in the cascade can produce non-linear changes in seemingly unrelated parts of the phenotype, such as the number of cusps, the presence of lophs, and the number of teeth (Jernvall et al., 2000; Kangas et al., 2004). In fact, incremental changes in the level of expression of activator and inhibitor molecules can produce not only non-linear trajectories in morphospace, but large jumps from one part of morphospace to another as cusps are gained and lost (Salazar-Ciudad, Jernvall, 2004; Harjunmaa et al., 2014). The phenotypic landscape of teeth would create non-linear maps between trajectories in morphospace and the space of the underlying molecular parameters much like in the shell example (Polly, 2008, 2015). Indeed, the real developmental processes involved in shell coiling probably operate much like the signalling cascades that control cell proliferation and secretion in teeth and thus produce phenomena like the ones illustrated in the Raup shell coiling example above (Rice, 1998; Marin et al., 2012).

Non-intermediate phenotypes in hybrid animals that result from overdominance effects are another example. If the genetics of phenotypic traits were purely additive, then the phenotype of a hybrid would lie on a line between the parent phenotypes in morphospace. However, the observed phenotypes of hybrids often lie away from a simple transect, as they do in the mandible shape of both mice (Klingenberg et al., 2001) and common shrews (Polly et al., 2013). This phenomenon has been linked to differences between the additive and dominance effects of quantitative trait loci (QTLs) on mandible shape (Klingenberg et al., 2001), which create a non-linear genotype-phenotype map analogous to the ones described above. Like with tooth morphology, the consequence is that the pattern of change in the underlying parameters, especially if it were to be categorized as corresponding to one mode of evolution or another, would be different from the pattern in morphospace.

Non-linear trajectories in morphospace are expected in some cases. As described above, the mathematical ordering of morphospace is based on minimizing Procrustes distances and ordinating shapes with PCA. The former defines the scaling between axes that determines what is straight and what is not in the multivariate morphospace and the latter defines the coordinate system and, thus, the perspective from which we see trajectories in low dimensional plots like Fig. 1. The former contributes to why linear patterns in underlying parameters may correspond to non-linear trajectories in morphospace (or vice versa), the latter affects our ability to recover the morphospace trajectory. If a phenotypic trajectory is non-linear or if it is not perfectly aligned with the PC axes, its appearance in just one or two dimensions may be misleading. It may also be difficult or impossible to capture with univariate methods, such as performing a regression or ANOVA on just one PC.

A gradational series of highly multivariate shapes can artificially create the appearance of a strongly non-linear trajectory in low dimensional projection (i. e., a two-dimensional PC plot). A gradational series plotted on the first two axes of PC space will usually form a curve or horseshoe because the

first PC axis, which describes the axis of greatest variance, tends to separate the first and last members of the series because they are the most different in shape and therefore account for the greatest amount of variation in the data set. Similarly, the second PC separates the middle of the series from its two ends, because that contrast accounts for the greatest amount of shape difference not already described by the first PC. Successive PCs separate successive subdivisions of the series. Bookstein (2012) described this phenomenon in detail for random walk time series and presented statistical expectations for the amount of curvature observed on the first few principle components of morphospace. Examples of real-world gradients in shape that are subject to this phenomenon are ontogenetic series of hominid skulls (Mitteroecker et al., 2005) or anterior-posterior series of vertebrae (Head, Polly, 2015). Phylogenetic trees are examples of branched time series, therefore PC ordinations of species are also subject to the same artefactual effects even though the curvature may be much less noticeable (Polly et al., 2013).

Curved or irregular trajectories can also be caused by the non-linearities of the phenotypic landscape. Raup's shell coiling equations introduce such non-linearities. Linear change in W produces a broadly curvilinear path in shape space (Polly, Motz, 2017). Changes in parameters controlling the generating shape can produce sigmoid or even complex stair-stepped trajectories in shape space depending on how they interact with the ranks of semilandmarks used to represent the shape (Polly, Motz, 2017).

Recommendations

Consider the possibility of non-linear relationships. Because of the phenomena described in this paper, care should be taken in making inferences about the factors underlying shape based on analyses conducted in morphospace. In ideal situations the phenotypic landscape is understood so that patterns in morphospace can be translated into expected patterns in the underlying factors (Rice, 2002; Polly, 2008; Bookstein, 2016). However, the phenotypic landscape is seldom known for the complex multivariate phenotypes that are analysed with geometric morphometrics. Caution should therefore be exercised about making inferences about underlying developmental, genetic, or environmental factors from the morphometric analysis of phenotypes alone.

This caution should extend to interpretation of evolutionary patterns. For example, evolutionary model fitting may find that patterns of evolution in morphospace are best explained by Brownian motion, but that would not necessarily imply that evolution in the parameters of the underlying developmental and genetic factors are random. Conversely, a random pattern of change in the underlying factors could produce a non-random pattern of evolution in the phenotypes, as in the example with the snail coiling presented above.

Always use fully multivariate analytical methods. Even though PCs are aligned with major axes of variation and the scores of the sample being analysed are uncorrelated from one PC to another, the underlying factors of interest may not be aligned with the PCs. The alignment of the PCs is completely sample dependent – adding or subtracting an additional taxon or enlarging a sample to increase statistical power will reorient the PC axes, but it will not change the underlying relationship

between phenotypic shape and its causal factors (see example based on shell coiling in Polly, Motz, 2017). This means that fully multivariate statistical techniques like multivariate MANOVA or multivariate regression must be used to evaluate the relationship between shape and putative causal factors like environmental differences, locomotor function, or gene expression patterns (Polly et al., 2013; Goolsby, 2015; Uyeda et al., 2015; Bookstein, 2016; Polly, Motz, 2017). Despite widespread practice to the contrary, univariate tests should never be performed on individual PCs, regardless of whether they are statistical tests for differences between groups or fitting evolutionary models.

Avoid linear extrapolations over large shape distances.

The potential problems illustrated above will be exacerbated when trajectories are extended over long distances in morphospace. Densely sampled series will be more likely to trace the paths created by non-linear phenotypic landscapes than will sparse samples, thus minimizing the amount of extrapolation that is necessary to reconstruct ancestral shapes or to predict evolutionary outcomes. For phylogenetic problems, consider including fossil taxa to minimize the evolutionary time between nodes and tips. Fossil members of a clade will have shorter branch lengths than its living members and thus helpfully constrain node and branch reconstructions toward the biologically plausible (Polly, 2001; Finarelli, Flynn, 2006; Slater et al., 2012; Gómez-Robles et al., 2013; Slater, Harmon, 2013).

Conclusion

When Belyaev started his experiment with fox domestication he knew very little about the genotype-phenotype map. Selection for tameness produced phenotypic changes similar to those found in domestic dogs, thus demonstrating that pleiotropy between these traits exists in canids and thus may explain the parallel acquisition of similar features in a range of domestic species that are rare in their wild relatives. The foxes are an example of how trajectories in phenotypic space may differ from their associated trajectories in genetic space.

The potential for the mathematics of morphometric spaces to produce shape trajectories that are biologically counterintuitive is very real. The two hypothetical examples described above illustrate two of the main ways in which this can happen: (1) the trajectory may intersect with shapes that are biologically unlikely or even impossible; and (2) the patterns of change in morphospace may have a complex, non-linear relationship with change in underlying genetic, developmental, or environmental factors. While reconstructions of phylogenetic nodes and branches were emphasized here, many other operations that are commonly employed in morphometrics produce trajectories that are subject to the same issues. Estimating selection vectors, evolutionary response vectors, or ontogenetic trajectories are examples mentioned above. Even calculating a mean shape involves a mathematical extrapolation to a new point in morphospace. In principle, all of these operations could produce counterintuitive or contradictory results as readily as the phylogenetic examples shown here.

Care should therefore be taken in making inferences about causal factors or evolutionary processes, especially if the phenotypes being analysed are very different, when the underlying phenotypic landscape is unknown. Potential problems can be minimized with dense sampling, which may involve adding

fossil taxa, with fully multivariate statistical methods that are able to fit models with trajectories that cross morphospace axes, and by considering non-linear model fitting when appropriate. The strongest inferences will be those framed as hypotheses based on based *a priori* evidence that tested for consistency with shape variation rather than inductive identification of causal factors from the shape patterns along. For example, rather than conjecturing that the sequence of shapes along PC 1 in Fig. 1 represents the phenotypic effect a hitherto unrecognized developmental regulatory gene (or whatever), one is on safer grounds predicting the effects on shape of a known regulatory gene and testing how well it explains the observed variation in shape. Most importantly, it should be recognized that trajectory shapes in morphospace may be quite different in the space of the underlying factors. For example, the mode of evolution reconstructed in morphospace (e. g., Brownian motion) may be different in the associated factor space (e. g., directional), which means that inferring whether evolutionary patterns are random may depend on which space is being analysed.

But these cautions are not intended to discourage the use of geometric morphometrics to study evolution. Evolutionary modelling, phylogenetic reconstruction, and statistical testing of factors that may affect evolution of the phenotype can be accomplished productively with morphometrics, as many studies demonstrate. Furthermore, the principle of parsimony dictates that theoretically informed predictions derived from morphospace, such as ancestral shape reconstructions, should be preferred in the absence of evidence to the contrary (e. g., Polly, 2001; Finarelli, Flynn, 2006; Gómez-Robles et al., 2013). Furthermore, fitness is determined by the phenotype, not its underlying factors. Therefore one might expect phenotypic trajectories to incrementally follow paths of selection, whereas trajectories in the underlying factor space may be the ones that trace complex, non-linear paths in response to selection on the phenotype. Some studies of phylogenetic changes in phenotypic evolution in the context of selection for functional performance have recovered predictable change in geometric morphometric morphospace (Polly et al., 2016). One might therefore expect drift and selection processes to differ in the trajectories they trace: drift, which is a process that involves random sampling of the underlying genetic pool, might produce linear transformations in the underlying factors with non-linear responses in the phenotypes, but selection, which is systematic sampling of phenotypic variation, might produce the opposite in situations where the phenotypic landscape is non-linear.

Acknowledgements

Thank you to Pavel Borodin and Nikolay Kolchanov for inviting me to participate in this symposium and the opportunity to visit Novosibirsk to see Belyaev's foxes for myself. The Florida Paleontological Society provided permission to use the *Hexobelomeryx* reconstruction by Barbara Webb, with assistance from Roger Portell and Richard Hulbert. Suggestions from two anonymous reviewers improved this paper. Work on this paper was supported by NSF EAR 1338298.

Conflict of interest

The author declares that there are no conflicts of interest.

References

- Adams D.C., Rohlf F.J., Slice D.E. Geometric morphometrics: ten years of progress following the 'revolution'. *Italian J. Zool.* 2004;71:5-16. DOI 10.1080/11250000409356545.
- Adams D.C., Rohlf F.J., Slice D.E. A field comes of age: geometric morphometrics in the 21st century. *Hystrix.* 2013;24:7-14. DOI 10.4404/hystrix-24.1-6283.
- Arnold S.J., Pfrender M.E., Jones A.G. The adaptive landscape as a conceptual bridge between micro- and macroevolution. *Genetica.* 2001;112-113:9-32. DOI 10.1023/A:1013373907708.
- Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestication. *J. Heredity.* 1979;70:301-308.
- Belyaev D.K., Plyusnina I.Z., Trut L.N. Domestication in the Silver fox (*Vulpes fulvus* DESM): changes in physiological boundaries of the sensitive period of primary socialization. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 1984;13:359-370. DOI 10.1016/0168-1591(85)90015-2.
- Bookstein F.L. *Morphometric Tools for Landmark Data.* Cambridge, UK: Cambr. Univ. Press, 1991.
- Bookstein F.L. Landmark methods for forms without landmarks: morphometrics of group differences in outline shape. *Med. Image Anal.* 1997;1:225-243.
- Bookstein F.L. Random walk as a null model for high-dimensional morphometrics of fossil series: geometrical considerations. *Paleobiology.* 2012;39:52-74. DOI 10.1016/S1361-8415(97)85012-8.
- Bookstein F.L. The inappropriate symmetries of multivariate statistical analysis in geometric morphometrics. *Evol. Biol.* 2016;43:277-313. DOI 10.1007/s11692-016-9382-7.
- Clavel J., Escarguel G., Merceron G. mvMORPH: an R package for fitting multivariate evolutionary models to morphometric data. *Meth. Ecol. Evol.* 2015;6:1311-1319. DOI 10.1111/2041-210X.12420.
- Dryden I.L., Mardia K.V. *Statistical Shape Analysis.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1998.
- Felsenstein J. Maximum-likelihood estimation of evolutionary trees from continuous characters. *Am. J. Hum. Genet.* 1973;25:471-492.
- Felsenstein J. Phylogenies and quantitative characters. *Ann. Rev. Ecol. Syst.* 1988;19:445-471. DOI 10.1146/annurev.es.19.110188.002305.
- Finarelli J.A., Flynn J.J. Ancestral state reconstruction of body size in the Caniformia (Carnivora, Mammalia): the effects of incorporating data from the fossil record. *Syst. Biol.* 2006;55:301-313. DOI 10.1080/10635150500541698.
- Goolsby E.W. Phylogenetic comparative methods for evaluating the evolutionary history of function-valued traits. *Syst. Biol.* 2015;64:568-578. DOI 10.1093/sysbio/syv012.
- Gómez-Robles A., Bermúdez de Castro J.M., Arsuaga J.-L., Carbonell E., Polly P.D. No known hominin species matches the expected dental morphology of the last common ancestor of Neanderthals and modern humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013;110:18196-18201. DOI 10.1073/pnas.1302653110.
- Gunz P., Mitteroecker P. Semilandmarks: a method for quantifying curves and surfaces. *Hystrix.* 2013;24:103-109. DOI 10.4404/hystrix-24.1-6292.
- Gunz P., Mitteroecker P., Bookstein F.L. Semilandmarks in three dimensions. *Modern Morphometrics in Physical Anthropology.* Ed. D.E. Slice. New York, NY: Kluwer, 2005;73-93.
- Hansen T.F. The evolution of genetic architecture. *Ann. Rev. Ecol. Syst.* 2006;37:123-157. DOI 10.1146/annurev.ecolsys.37.091305.110224.
- Hansen T.F. Macroevolutionary quantitative genetics? A comment on Polly (2008). *Evol. Biol.* 2008;35:182-185. DOI 10.1007/s11692-008-9027-6.
- Harjunmaa E., Seidel K., Häkkinen T., Renvoisé E., Corfe I.J., Kallonen A., Zhang Z.Q., Evans A.R., Mikkola M.L., Salazar-Ciudad I., Klein O.D., Jernvall J. Replaying evolutionary transitions from the dental fossil record. *Nature.* 2014;512:44-48. DOI 10.1038/nature13613.
- Head J.J., Polly P.D. Evolution of the snake body form reveals homoplasy in amniote *Hox* gene function. *Nature.* 2015;520:86-89. DOI 10.1038/nature14042.
- Jernvall J. Mammalian molar cusp patterns. *Acta Zool. Fenn.* 1995;198:1-61.
- Jernvall J., Thesleff I. Reiterative signaling and patterning during mammalian tooth morphogenesis. *Mech. Develop.* 2000;92:19-29. DOI 10.1016/S0925-4773(99)00322-6.
- Jernvall J., Keränen S.V., Thesleff I. Evolutionary modification of development in mammalian teeth: quantifying gene expression patterns and topography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97:14444-14448. DOI 10.1073/pnas.97.26.14444.
- Kangas A.T., Evans A.R., Thesleff I., Jernvall J. Nonindependence of mammalian dental characters. *Nature.* 2004;432:211-214. DOI 10.1038/nature02927.
- Klingenberg C.P. Morphometrics and the role of the phenotype in studies of the evolution of developmental mechanisms. *Gene.* 2002;287:3-10. DOI 10.1016/S0378-1119(01)00867-8.
- Klingenberg C.P. Novelty and "homology-free" morphometrics: What's in a name? *Evol. Biol.* 2008;35:186-190. DOI 10.1007/s11692-008-9029-4.
- Klingenberg C.P. Size, shape, and form: concepts of allometry in geometric morphometrics. *Dev. Genes Evol.* 2016;226:113-137. DOI 10.1007/s00427-016-0539-2.
- Klingenberg C.P., Debat V., Roff D.A. Quantitative genetics of shape in cricket wings: developmental integration in a functional structure. *Evolution.* 2010;64:2935-2951. DOI 10.1111/j.1558-5646.2010.01030.x.
- Klingenberg C.P., Gidaszewski N.A. Testing and quantifying phylogenetic signals and homoplasy in morphometric data. *Syst. Biol.* 2010;59:245-261. DOI 10.1093/sysbio/syp106.
- Klingenberg C.P., Leamy L.J. Quantitative genetics of geometric shape in the mouse mandible. *Evolution.* 2001;55:2342-2352. DOI 10.1554/0014-3820(2001)055[2342:QGOGSI]2.0.CO;2.
- Klingenberg C.P., Leamy L.J., Routman E.J., Cheverud J.M. Genetic architecture of mandible shape in mice: effects of quantitative trait loci analyzed by geometric morphometrics. *Genetics.* 2001;157:785-802.
- Klingenberg C.P., Monteiro L.R. Distances and directions in multidimensional shape spaces: implications for morphometric applications. *Syst. Biol.* 2005;54:678-688. DOI 10.1080/10635150590947258.
- Lande R. Natural selection and random genetic drift in phenotypic evolution. *Evolution.* 1976;30:314-334. DOI 10.2307/2407703.
- MacLeod N. Generalizing and extending the eigenshape method of shape space visualization and analysis. *Paleobiol.* 1999;25:107-138. DOI 10.1666/0094-8373(1999)025<0107:GAETEM>2.3.CO;2.
- Marin F., Le Roy N., Marie B. The formation and mineralization of mollusk shell. *Front. Biosci.* 2012;4:1099-1125.
- Martínez-Abadías N., Esparza M., Sjøvold T., González-José R., Santos M., Hernández M., Klingenberg C.P. Pervasive genetic integration directs the evolution of human skull shape. *Evolution.* 2011;66:1010-1023. DOI 10.1111/j.1558-5646.2011.01496.x.
- Martins E.P., Hansen T.F. Phylogenies and the comparative method: a general approach to incorporating phylogenetic information into the analysis of interspecific data. *Am. Nat.* 1997;149:646-667. DOI 10.1086/286013.
- Mitteroecker P., Hutteger S.M. The concept of morphospaces in evolutionary and developmental biology: mathematics and metaphors. *Biol. Theory.* 2009;4:54-67. DOI 10.1162/biot.2009.4.1.54.
- Mitteroecker P., Gunz P., Bookstein F.L. Heterochrony and geometric morphometrics: a comparison of cranial growth in *Pan paniscus* versus *Pan troglodytes*. *Evol. Develop.* 2005;7:244-258. DOI 10.1111/j.1525-142X.2005.05027.x.
- Mounier A., Lahr M.M. Virtual ancestor reconstruction: revealing the ancestor of modern humans and Neandertals. *J. Hum. Evol.* 2016;91:57-72. DOI 10.1016/j.jhevol.2015.11.002.
- Myers E.M., Janzen F.J., Adams D.C., Tucker J.K. Quantitative genetics of plastron shape in slider turtles (*Trachemys scripta*). *Evolution.* 2006;60:563-572. DOI 10.1554/05-633.1.
- Nijhout H.F. The nature of robustness in development. *BioEssays.* 2002;24:553-563. DOI 10.1002/bies.10093.

- Nijhout H.F. Complex traits: genetics, development, and evolution. Integrating Evolution and Development: From Theory to Practice. Eds. R. Sansom, R.N. Brandon. Cambridge, MA: MIT Press, 2007; 93-112.
- Nijhout H.F. Developmental phenotypic landscapes. *Evol. Biol.* 2008; 35:100-103. DOI 10.1007/s11692-008-9024-9.
- Polly P.D. Paleontology and the comparative method: Ancestral node reconstructions versus observed node values. *Am. Nat.* 2001;157:596-609. DOI 10.1086/320622.
- Polly P.D. On the simulation of the evolution of morphological shape: multivariate shape under selection and drift. *Palaeont. Electr.* 2004; 7.2.7A:1-28.
- Polly P.D. Developmental dynamics and G-matrices: Can morphometric spaces be used to model evolution and development? *Evol. Biol.* 2008;35:83-96. DOI 10.1007/s11692-008-9020-0.
- Polly P.D. Gene networks, occlusal clocks, and functional patches: new understanding of pattern and process in the evolution of the dentition. *Odontol.* 2015;103:117-125. DOI 10.1007/s10266-015-0208-3.
- Polly P.D., Motz G.J. Patterns and processes in morphospace: geometric morphometrics of three-dimensional objects. *Paleont. Soc. Pap.* 2017;22:71-99.
- Polly P.D., Lawing A.M., Fabre A.-C., Goswami A. Phylogenetic principal components analysis and geometric morphometrics. *Hystrix.* 2013;24:1-9. DOI 10.4404/hystrix-24.1-6383.
- Polly P.D., Stayton C.T., Dumont E.R., Pierce S.E., Rayfield E.J., Angielczyk K.D. Combining geometric morphometrics and finite element analysis with evolutionary modeling: towards a synthesis. *J. Vert. Paleont.* 2016;36(4):p.e1111225. DOI 10.1080/02724634.2016.1111225.
- Raup D.M. The geometry of coiling in gastropods. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1961;47:602-609.
- Raup D.M. Geometric analysis of shell coiling: general problems. *J. Paleont.* 1966;40:1178-1190.
- Rice S.H. The bio-geometry of mollusc shells. *Paleobiol.* 1998;24:133-149. DOI 10.1017/S0094837300020017.
- Rice S.H. A general population genetic theory for the evolution of developmental interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99:15518-15523. DOI 10.1073/pnas.202620999.
- Rice S.H. *Evolutionary Theory: Mathematical and Conceptual Foundations.* Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc, 2004.
- Rohlf F.J. Relative warp analysis and an example of its application to mosquito wings. *Contributions to Morphometrics.* Eds. L.F. Marcus, E. Bello, A. Garcia-Valdecasas. Madrid, Spain: Museum Nacional de Ciencias Naturales, 1993;131-159.
- Rohlf F.J. Geometric morphometrics and phylogeny. *Morphology, Shape, and Phylogenetics.* Eds. N. Macleod, P. Forey. Abingdon, United Kingdom: Taylor and Francis, 2002;175-193.
- Rohlf F.J., Slice D. Extensions of the Procrustes method for the optimal superimposition of landmarks. *Syst. Zool.* 1990;39:40-59. DOI 10.2307/2992207.
- Salazar-Ciudad I., Jernvall J. How different types of pattern formation mechanisms affect the evolution of form and development. *Evol. Develop.* 2004;6:6-16. DOI 10.1111/j.1525-142X.2004.04002.x.
- 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;3:160107. DOI 10.1098/rsos.160107.
- Simpson G.G. *Tempo and Mode in Evolution.* New York, NY: Columbia Univ. Press, 1944.
- Slater G.J., Harmon L.J. Unifying fossils and phylogenies for comparative analyses of diversification and trait evolution. *Meth. Ecol. Evol.* 2013;4:699-702. DOI 10.1111/2041-210X.12091.
- Slater G.J., Harmon L.J., Alfaro M.E. Integrating fossils with molecular phylogenies improves inference of trait evolution. *Evolution.* 2012; 66:3931-3944. DOI 10.1111/j.1558-5646.2012.01723.x.
- Trut L.N., Herbeck Y.E., Kharlamova A.V., Gulevich R.G., Kukekova A.V. Fox domestication: molecular mechanisms involved in selection for behavior. *Russ. J. Genet. Appl. Res.* 2013;3:419-425. DOI 10.1134/S2079059713060117.
- Uyeda J.C., Caetano D.S., Pennell M.W. Comparative analysis of principal components can be misleading. *Syst. Biol.* 2015;64:677-689. DOI 10.1093/sysbio/syv019.
- Vavilov N.I. The law of homologous series in variation. *J. Genet.* 1922; 12:47-89. DOI 10.1007/BF02983073.
- Viðarsdóttir U.S., O'Higgins P., Stringer C. A geometric morphometric study of regional differences in the ontogeny of the modern human facial skeleton. *J. Anat.* 2002;201:211-229. DOI 10.1046/j.1469-7580.2002.00092.x.
- 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;197:795-808. DOI 10.1534/genetics.114.165423.
- Wolf J.B. The geometry of phenotypic evolution in developmental hyperspace. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99:15849-15851. DOI 10.1073/pnas.012686699.
- Wright S. The roles of mutation, inbreeding, crossbreeding and selection in evolution. *Proc. 6th Int. Congr. Genet.* 1932;356-366.
- Zelditch M.L., Fink W.L. Heterochrony and heterotopy: stability and innovation in the evolution of form. *Paleobiol.* 1996;22:241-254. DOI 10.1017/S0094837300016195.
- Zelditch M.L., Bookstein F.L., Lundrigan B.L. Ontogeny of integrated skull growth in the cotton rat *Sigmodon fulviventer*. *Evolution.* 1992;46:1164-1180. DOI 10.2307/2409763.
- Zelditch M.L., Swiderski D.L., Sheets H.D., Fink W.L. *Geometric Morphometrics for Biologists: a Primer.* Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Acad. Press, 2004.

Гены и свет: много лет спустя

А.О. Рувинский

Университет Новой Англии, Армидэйл, Новый Южный Уэльс, Австралия

Статья написана к 100-летию со дня рождения Д.К. Беляева и затрагивает его работы, посвященные влиянию фотопериодических условий на размножение и эмбриональное развитие млекопитающих. В качестве одной из моделей в этих исследованиях была использована грузинская белая мутация у лисиц (W^G). В контрольных условиях способность гомозигот по этой мутации успешно пройти имплантацию резко снижена. Экспериментальное удлинение светового дня для беременных самок из $W^G/w \times W^G/w$ скрещиваний ведет к значительному возрастанию частоты мутантных гомозигот в потомстве. В статье предпринята попытка анализа результатов этой работы в свете современных данных. Грузинская белая мутация, вероятно, обуславливает снижение экспрессии гена *KIT*. Рассмотрение молекулярных и клеточных взаимодействий с участием белка *KIT*, его лиганда *KITLG* и их влияния на развитие бластоцист указывает на возможность замедленного развития W^G/W^G бластоцист и, как следствие, опоздание к началу имплантации. Изменение фотопериодических условий может через стимулирование развития W^G/W^G гомозиготных бластоцист, замедление роста трофобласта у зрелых бластоцист, повышение готовности эндометрия и вероятную задержку начала имплантации создавать более благоприятные обстоятельства для успешной имплантации W^G/W^G бластоцист.

Ключевые слова: мутация; ген *KIT*; *KIT* лиганд; имплантация; фотопериод; *Vulpes vulpes*.

Genes and light: many years later

A.O. Ruvinsky

University of New England, Armidale, New South Wales, Australia

This paper commemorates centenary anniversary of Professor D.K. Belyaev and discusses his studies of photoperiodic changes on mammalian reproduction and embryonic development in the realm of modern data. Georgian white mutation (W^G) in silver-black foxes was used as a model for such investigations. Ability of W^G/W^G homozygotes in standard photoperiodic conditions to go successfully through the implantation process is sharply reduced. Experimental elongation of daily light period for pregnant females from $W^G/w \times W^G/w$ crosses led to a very significant increase of W^G/W^G homozygotes in the progeny. Georgian white mutation likely causes a low expression of *KIT* gene. Presented here considerations of *KIT* protein and its ligand *KITLG* molecular and cellular interactions suggest a possibility for slow development of W^G/W^G blastocysts; hence many such blastocysts might be late and miss an opportunity for successful implantation. The discussed experimental photoperiodic change might influence a number of processes including developmental acceleration of W^G/W^G blastocysts, slow down trophoblast outgrowth of almost mature blastocysts, promotion of endometrial readiness and possible delay of the implantation start. All these processes could create more supportive conditions for successful implantation of W^G/W^G blastocysts.

Key words: mutation, gene *KIT*; *KIT* ligand; implantation; photoperiod; *Vulpes vulpes*.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Рувинский А.О. Гены и свет: много лет спустя. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):462-476. DOI 10.18699/VJ17.265

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Ruvinsky A.O. Genes and light: many years later. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(4):462-476. DOI 10.18699/VJ17.265

УДК 575.164

Поступила в редакцию 20.12.2016 г.

Принята к публикации 10.02.2017 г.

© АВТОР, 2017

За третья века, прошедшие после смерти Дмитрия Константиновича Беляева, его идеи получили значительное распространение и широкое международное признание. Сегодня, когда отмечается 100-летие со дня рождения этого талантливого ученого и замечательного человека, желание рассмотреть работы Д.К. Беляева с позиции современных знаний особенно понятно. Именно такого рода анализ представлен в данной статье, которую я с глубоким почтением и благодарностью посвящаю его памяти.

Нет сомнений, что главным научным достижением Д.К. Беляева стало формулирование принципов, которые раскрывают суть процессов, происходящих в ходе доместикации животных. Это направление проанализировано в статьях исследователей, которые активно продолжали и развивали комплекс доместикационных работ, в первую очередь Л.Н. Трут. Однако кроме этих блестящих исследований существовали и другие направления, которым Дмитрий Константинович уделял внимание на протяжении многих лет. Среди них следует отметить работы по изучению влияния фотопериодических факторов на эмбриональное развитие млекопитающих. Мне повезло стать аспирантом Д.К. Беляева, когда один из таких проектов только начинался.

Речь идет об исследовании трех мутаций у серебристо-черных лисиц и влиянии модификаций фотопериода на эмбриональную смертность. В этой работе кроме Д.К. Беляева участвовала Л.Н. Трут, а также несколько сотрудников Сибирского отделения АН СССР, которым я искренне признателен. Первые результаты были опубликованы в 1973 г. в журнале «Генетика», а итоговая статья появилась в журнале американской генетической ассоциации «The Journal of Heredity» в 1975 г. Насколько мне известно, это была первая публикация советских генетиков в журнале с конца 1930-х годов. Спустя несколько лет подробное описание этого исследования было включено в известный учебник «Animal Genetics» (F.B. Hutt and B.A. Rusmusen. J. Willey & Sons, 1982. Second Edition. P. 242–245).

Изучение мутаций окраски меха у лисиц. Работы Д.К. Беляева с сотрудниками (1969–1975) и результаты недавних исследований

Предметом нашей работы были три доминантные мутации, вызывающие изменение окраски меха у серебристо-черных лисиц (рис. 1). Платиновая и беломордая мутации имеют весьма похожие характеристики, включая фенотипическое сходство и постимплантационную летальность гомозигот. У компаундов, несущих оба мутантных аллеля, комплементация не наблюдалась, и они также гибли в ходе эмбрионального развития. На основе обнаруженных фактов было сделано заключение об аллельности этих мутаций (Беляев и др., 1973а; Belyaev et al., 1975). Грузинская белая мутация фенотипически отличается от двух других, и многие гомозиготы гибнут до или во время имплантации. Компаунды, несущие один аллель грузинской белой, а другой – беломордой или платиновой мутаций, рождались, но отличались низкой постнатальной жизнеспособностью (рис. 2). Только некоторым из них удалось дожить до репродуктивного возраста. В анализирующем скрещивании таких компаундов отсутствовали

потомки дикого фенотипа и наблюдалось соотношение двух мутантных классов, не отличающееся от 1 : 1. Следовательно, грузинская белая мутация и платиновая и беломордая мутации расположены близко друг от друга на одной хромосоме.

Молекулярное картирование позволило установить, что грузинская белая мутация расположена на хромосоме 2, в районе, содержащем ген *KIT* (Kukekova et al., 2016). Несколько раньше было обнаружено, что платиновая мутация вызвана заменой нуклеотида в 17 экзоне гена *KIT* и приводит к появлению укороченного белка, ответственного за фенотипические эффекты этой мутации (Johnson et al., 2015, рис. 3). Платиновая и беломордая мутации были обозначены в исходной работе (Belyaev et al., 1975) как W^P и W , указывая на вероятную гомологию с ранее описанным у мышей геном W . Теперь, когда ген W идентифицирован как *KIT* сначала у мышей (Chabot et al., 1988), а затем и у других видов, согласно требованиям генетической номенклатуры эти мутации у лисиц следует обозначать как KIT^P и KIT^{Wf} . Грузинская белая мутация изначально была обозначена как W^G . Весьма вероятно, что она тоже является мутацией гена *KIT*, и если это будет экспериментально установлено, то ее следует обозначить как KIT^G .

Краткая характеристика гена *KIT* и кодируемого им белка KIT

Ген *KIT* несет информацию о белке, принадлежащем семейству тирозин протеинкиназных рецепторов, которые участвуют в передаче сигналов внутрь некоторых типов клеток. Через KIT белок (KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase) осуществляется стимуляция роста, размножения, жизнеспособности и миграции репродуктивных клеток, стволовых эмбриональных клеток крови, мастоцитов, интерстициальных клеток кишечника (interstitial Cajal cells – ICC) и меланоцитов (Bernstein et al., 1990; Reith et al., 1990; Sanders, Ward, 2006; da Silva et al., 2014). Именно это разнообразие клеточных типов, в которых экспрессируется *KIT*, создает плейотропные эффекты, столь характерные для обсуждаемых здесь мутаций у лисиц и многих других видов млекопитающих. KIT белок обычно связан с клеточной мембраной таким образом, что протяженный сегмент расположен вне клетки, а тирозин протеинкиназный домен – внутри клетки.

Важнейший процесс, приводящий KIT в функциональное состояние, – это связывание двух рядом расположенных KIT молекул с двумя молекулами KIT лиганда (KL, KITLG) – белка, также называемого стволовым клеточным фактором (stem cell factor – SCF). KITLG существует не только в форме, связанной с клеточной мембраной, но и как растворимый белок (Huang et al., 1992; Lu et al., 1992), что является результатом альтернативного сплайсинга. Экспериментально установлено, что KITLG связывается с KIT молекулами в области первых трех Ig-подобных сегментов экстраклеточного домена (рис. 3), запуская процесс димеризации (Lemmon et al., 1997), в котором существенную роль играет четвертый Ig-подобный сегмент (Blechman et al., 1995). Результатом такого связывания оказывается контакт двух молекул KITLG/KIT и формирование функционального димера. Нарушения в



Рис. 1. Фенотипы лисиц и эмбрионов с мутациями в гене *W* (вероятно, *KIT* ген):

a – платиновая мутация (W^P/w); *б* – беломордая мутация (W/w); *в* – грузинская белая мутация (W^G/w); *z* – эмбрионы из скрещивания $W/w \times W/w$, 30-й день развития, видны два погибших эмбриона (Belyaev et al., 1975).



Рис. 2. Компаунды по грузинской белой и беломордой мутации W^G/W (слева), грузинской белой и платиновой мутации W^G/W^P (справа) (Belyaev et al., 1975).

строении и регуляции *KIT* гена и соответствующего белка могут приводить к существенным отклонениям в размножении и жизнеспособности некоторых типов клеток, а в определенных ситуациях – к канцерогенезу, поэтому *KIT* (*c-KIT*) попадает в категорию онкогенов (Yarden et al., 1987; Yuzawa et al., 2007).

Для многих видов млекопитающих установлено, что мутации *KIT* ведут к разнообразным формам депигментации. Мутации гена *KIT* часто влияют не только на фенотип, но и на жизнеспособность гомозигот. У собак,

близкого к лисицам вида, первая мутация гена *KIT* была обнаружена совсем недавно. Она расположена во втором экзоне и приводит к появлению сильно укороченной и, вероятно, нефункциональной формы *KIT* белка, ведущей к эмбриональной гибели гомозигот (Wong et al., 2013). Ген *KIT* у собак картирован на хромосоме 13 в районе, гомологичном соответствующему участку хромосомы 2 у лисиц.

Фенотип, очень похожий на грузинскую белую мутацию, описан у кроликов породы Checkered Giant с так называемой английской пятнистостью (рис. 4). Этот тип пятнистости тоже демонстрирует неполную доминантность, низкую жизнеспособность гомозигот в раннем постнатальном периоде, связанную с редуцированной экспрессией *KIT* в ИСС кишечника (рис. 5), что затрудняет перистальтику и, как следствие, ведет к развитию мегаколона (Fontanesi et al., 2014). Хотя твердо установлено, что изменение гена *KIT* у кроликов ответственно за формирование характерного фенотипа, молекулярная природа этой мутации пока неизвестна. Все до сих пор обнаруженные SNP (single nucleotide polymorphism), за исключением одного, являются синонимическими заменами, а единственная несинонимическая замена в 4 экзоне представляется авторам исследования маловероятной в качестве каузальной мутации (Fontanesi et al., 2014). Таким образом, остается невыясненным, какое именно структурное или функциональное изменение ведет к формированию пятнистости у кролика. Догадки о существовании мутации в 5'-регуляторной зоне гена *KIT* у Checkered Giant могут оказаться полезными для понимания грузинской белой мутации у лисиц.

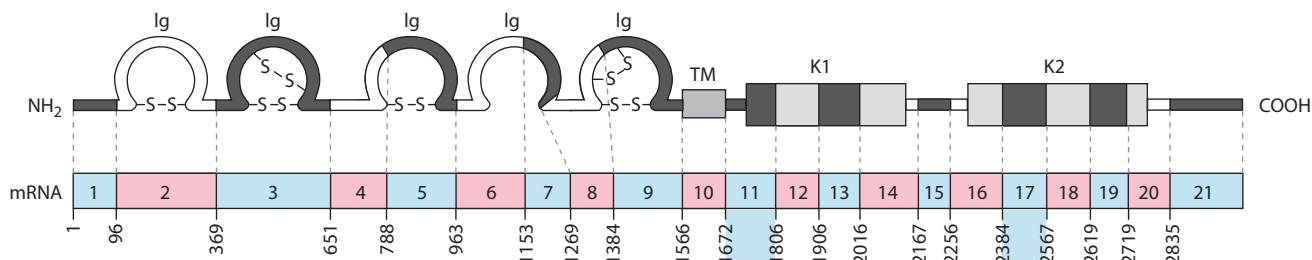


Рис. 3. мРНК с указанием границ экзонов гена *KIT* и соответствующий белок.

KIT белок имеет экстраклеточный сегмент (1–9-й экзоны), включающий в себя пять Ig-подобных повторов, трансмембранный сегмент ТМ (10-й экзон) и внутриклеточный домен с двумя киназными компонентами K1 и K2 (11–14-й и 16–20-й экзоны соответственно). Структура гена *KIT* у позвоночных консервативна. Платиновая мутация у лисиц обусловлена заменой первого нуклеотида в 17 экзоне, что вызывает аномальный сплайсинг и укороченный вариант белка (Johnson et al., 2015). Ig1–3 вступают в высокоаффинное связывание с *KIT* лигандом (*KITLG* или *SCF*), запуская процесс димеризации, в котором существенную роль играет сегмент Ig4.



Рис. 4. Кролик с английской пятнистостью, гетерозиготный по мутации, затрагивающей ген *KIT*, возможно регуляторную зону гена (Fontanesi et al., 2014).

Очевидно значительное фенотипическое сходство с грузинской белой окраской у лисиц.

KIT и другие белки в процессе оогенеза и имплантации

В рамках данной работы нас в первую очередь интересует информация, касающаяся функции гена *KIT* в развивающихся ооцитах, бластоцистах и во время имплантации. *KITLG/KIT* взаимодействия и эффекты довольно подробно изучены в оогенезе и фолликулогенезе (Hutt et al., 2006). В процессе роста ооцита функционирует механизм отрицательной обратной связи. Кроме *KITLG* и *KIT* этот механизм включает по крайней мере еще один компонент – *BMP15* (bone morphogenetic protein 15). *BMP15* активирует производство *KITLG*, который стимулирует формирование *KIT/KITLG*, ингибирующего в свою очередь *BMP15* (рис. 6) (Otsuka, Shimasaki, 2002; Hutt et al., 2006). Поскольку сигналы распространяются между гранулёзными клетками и ооцитом, имеет смысл говорить о существовании паракринного взаимодействия. Результатом его являются рост ооцита, размножение гранулёзных

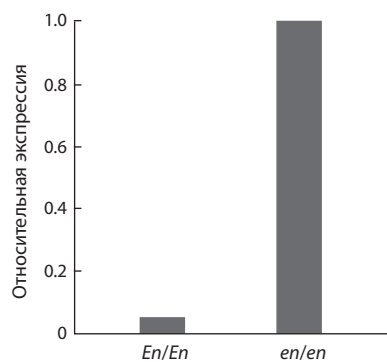


Рис. 5. Относительный уровень экспрессии гена *KIT* в проксимальном отделе толстого кишечника у кролика с английской пятнистостью.

En/En гомозиготы характеризуются пониженной жизнеспособностью в связи с развитием у них мегаколона, похожего на патологию, наблюдаемую у гомозигот по грузинской белой мутации у лисиц (Fontanesi et al., 2014).

клеток и, как следствие, активация либо ингибирование множества других функций. Несколько дополнительных молекулярных факторов могут участвовать в сложных регуляторных контурах с обратной связью, влияющих на передачу сигналов через *KITLG/KIT*. Среди них *GDF9* (growth differentiation factor 9), способный ингибировать экспрессию *KITLG* (Tuck et al., 2015).

Ооциты, достигшие достаточного размера, у большинства видов млекопитающих возобновляют первое мейотическое деление (M1) в ответ на выброс лютеинизирующего гормона (ЛН) и к моменту овуляции достигают МП. Паракринная активность *KITLG*, производимого в гранулёзных клетках, и *KIT* в ооцитах содействует возобновлению мейотического процесса и выделению первого полярного тельца в преовуляторных ооцитах (Ye et al., 2009). Не так обстоит дело у изученных видов *Canidae*, например собак, лисиц и песцов. У них процессы созревания ооцита идут медленнее, и М1 происходит после овуляции (Leung, Adashi, 2004). У собак к моменту овуляции ооциты оказываются в незрелом состоянии, и выделение первого полярного тельца завершается не раньше чем через два-три дня после овуляции (Rijnberk, Kooistra, 2010; England, 2012). Следует учитывать динамику экспрессии *KITLG*

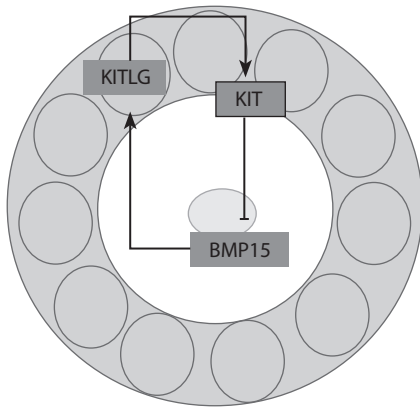


Рис. 6. KITLG/KIT/BMP15 регуляторный контур с отрицательной обратной связью.

Ооцитарный BMP15 активирует в гранулёзных клетках продукцию белка KITLG, который в свою очередь, будучи лигандом KIT, действует через расположенный на мембране ооцита KIT как фактор, ингибирующий синтез BMP15 (Hutt et al., 2006).

и *KIT*, которая может оказывать сильное и меняющееся влияние на разных стадиях фолликулогенеза и в последующих процессах развития (Hutt et al., 2006). KITLG также оказывает воздействие на созревание ооцита через NPPC (natriuretic peptide precursor C), а ооцит регулирует синтез KITLG мРНК в клетках кумулюса (de Lima et al., 2016).

У лисиц (*Vulpes vulpes*) во время овуляции ооциты еще пребывают в профазе первого мейотического деления – MI (Pearson, Enders, 1943). Созревание ооцита, включая прохождение MI, у лисиц завершается в пределах 24–48 ч после овуляции. На это указывает высокий уровень успешных оплодотворений, если скрещивания осуществляются именно в этом временном интервале (Farstad, 1998). Другая особенность собак и, вероятно, лисиц состоит в неодновременной овуляции созревающих яйцеклеток. В результате процесс овуляции занимает от 24 до 96 ч (Linde Forsberg, Reynaud, 2012). Это может означать, что некоторые ооциты оплодотворяются и начинают развитие на двое-трое суток раньше других. Время, необходимое для прохождения яйцеводов, передвижения вдоль рогов матки и формирования бластоцист, а также для подготовки к имплантации, составляет у лисиц примерно 14–15 дней. Практически ничего не известно об изменчивости ранних эмбрионов у лисиц непосредственно перед имплантацией.

Известно однако, что *KIT* функционирует в ходе периимплантационного периода. С помощью siРНК, способной выключать *KIT*, было установлено, что такое воздействие значительно замедляет раннее эмбриональное развитие от двухклеточной стадии до поздних бластоцист (Lim et al., 2010). Наиболее вероятно, что KITLG/KIT оказывает влияние на размножение определенных клеток развивающейся бластоцисты. Возможно, главной мишенью в этом случае являются гигантские клетки трофобласта, которые в процессе имплантации располагаются непосредственно в зоне контакта эмбриона с эндометрием матки и участвуют в формировании плаценты. Поверхность трофобласта резко увеличивается при добавлении KITLG в среду для культивирования эмбрионов (рис. 7), также KITLG в

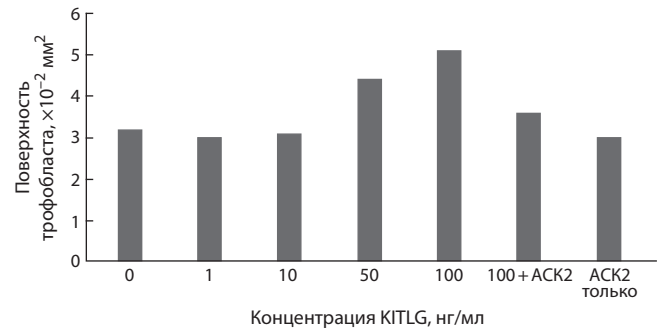


Рис. 7. Возможное влияние KITLG и его рецептора KIT на успех имплантации бластоцист у мыши.

Площадь поверхности трофобласта зависит от концентрации KITLG (0–100 нг/мл) в среде для культивирования эмбрионов и существенна для процесса имплантации ACK2 (анти-с-KIT антитела 10 мкг/мл) (Mitsunari et al., 1999).

целом интенсифицирует развитие бластоцист (Taniguchi et al., 2004) и снижает действие негативных факторов (Glabowski, 2005). KITLG, так же как и KIT РНК, обнаружены в мастоцитах эндометрия. Экспериментальные факты поддерживают гипотезу о том, что KITLG, производимый клетками эндометрия и имплантирующегося эмбриона, может, активируя KIT, оказывать паракринное и/или аутокринное воздействие на имплантацию благодаря стимулированию роста трофобласта (Arcesi et al., 1992; Kauma et al., 1996; Mitsunari et al., 1999).

Существенное влияние *KITLG* на плодовитость, а следовательно, и успешность протекания имплантации было недавно продемонстрировано у молочных коз породы Гуань-Жонг. Оказалось, что некий гаплотип, сформированный из трех тесно сцепленных SNP в 3'-UTR районе *KITLG*, повышает плодовитость самок носителей с 1.7 до 2.0, т.е. примерно на 15 % (An et al., 2016). Авторы полагают, что эти SNPs расположены в зоне, являющейся мишенью для двух микроРНК (*chi-miR-204-5p* и *chi-miR-211*). МикроРНК, как известно, модулируют посттранскрипционную активность и оказывают влияние на разнообразные биологические процессы.

Важность мастоцитов в ходе имплантации была убедительно продемонстрирована их пересадкой от мышей дикого генотипа к *Kit^{W-sh}/Kit^{W-sh}* гомозиготам, которые дефицитны по мастоцитам и плодовитость которых существенно снижена. После пересадки мастоцитов от донора с диким генотипом в полость матки мутантных гомозигот плодовитость последних приблизилась к нормальной (Woidacki et al., 2013). *Kit^{W-sh}* мутация представляет собой инверсию в 5'-регуляторной области гена *Kit* (Nagle et al., 1995). Представляется вероятным, что эта инверсия резко снижает активность KITLG/KIT комплекса, особенно у гомозиготных самок, сокращая их плодовитость на 50 % от нормальной. У гомозигот по *Kit^{W-sh}* мутации количество KIT молекул ниже необходимого вследствие нарушенной регуляции мутантного гена, и поэтому процесс имплантации протекает менее успешно. Тем не менее трансплантированные в эндометрий гомозиготных *Kit^{W-sh}/Kit^{W-sh}* самок немутантные мастоциты нормализовали протекание имплантации и восстанавливали стандартную плодовитость,

что крайне маловероятно без производства достаточного количества KIT (Woidacki et al., 2013). Эти эксперименты наглядно показали одну из возможностей коррекции дефицита синтеза KIT.

Как говорилось выше, платиновая мутация у лисиц приводит к появлению укороченной формы KIT, и поэтому димеры у гомозиготных эмбрионов тоже укорочены. Это обстоятельство не мешает гомозиготам W^P/W^P успешно преодолевать имплантационный барьер (Belyaev et al., 1975). Тем не менее все такие гомозиготные эмбрионы (W^P/W^P и W/W) погибают после имплантации, но до 30-го дня эмбрионального развития, когда KITLG/KIT сигнальная трансдукция оказывается необходимой для обеспечения неких жизненно важных морфогенетических процессов.

Участвуя в передаче сигналов внутри клетки, KIT взаимодействует со многими молекулярными процессами в зависимости от типа клеток и регуляторных обстоятельств. Такой широкий диапазон взаимодействий возможен благодаря наличию многочисленных функциональных сайтов в киназном домене (http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?hsa:3815). Среди них два фактора – FGF (fibroblast growth factor) и LIF (leukemia inhibitory factor), оказывающих влияние на активность KITLG/KIT, заслуживают специального упоминания. Необходимо отметить, что резкий пик активности LIF приходится именно на имплантацию (Elvin et al., 1999). Активация сигнальной трансдукции через GDF9 и BMP15 в конечном счете позитивно влияет на пре- и постимплантационное развитие эмбрионов, как было установлено при добавлении этих ростовых факторов в среду для культивирования эмбрионов, где происходило созревание ооцитов (Gilchrist et al., 2008).

Эмбриональные и материнские сигналы играют важную роль в преобразовании эндометрия при подготовке и в процессе имплантации. Среди сигналов, исходящих от эмбриона, особое значение имеют hCG (гонадотропин хориона) и IL1 β (интерлейкин 1 β), где hCG модулирует рецептивность клеток стромы и эпителия эндометрия к IL1 β во время имплантации и ангиогенеза (Bourdieu et al., 2012). IL1 β является одним из ранних и существенных сигналов, исходящих от бластоцисты и содействующих ее собственной имплантации и последующему развитию (Bourdieu et al., 2013). В контексте этой статьи приобретают значение следующие факты. Известно, что KIT имеет критическое значение в дифференцировке, размножении, и выделении цитокининов мастоцитами. Кроме того обнаружено, что KIT служит регулятором рецептора интерлейкина (IL-1RI) в мастоцитах (Drube et al., 2012), так же как KITLG/KIT влияет на рост мастоцитов стимулированных IL1 α (Kameyoshi et al., 2000). Не исключено, что дополнительное изучение упомянутых генов и связанных с ними клеточных процессов может оказаться полезным для понимания рассматриваемых в этой статье функциональных отклонений, вызываемых мутациями у лисиц.

Если связь платиновой окраски у лисиц с заменой нуклеотида в гене *KIT* не вызывает сомнений, то относительно грузинской белой окраски известно лишь то, что каузальная мутация расположена в районе гена *KIT*. Вполне возможно, что она действительно вызвана мутацией *KIT*. В пользу этого свидетельствует не только характерный для

некоторых *KIT* мутаций фенотип, но и особенности постнатальной смертности гомозигот (Беляев и др., 1973б). Однако окончательный вывод может быть сделан только после определения молекулярной природы этой мутации. Недавний пример с White Spotting у мышей показал, что периимплантационная летальность гомозигот, которую изначально связывали с мутацией гена *Kit*, в действительности оказалась результатом изменения в расположенном рядом гене *Exoc1* (Mizuno et al., 2015). По этой причине имеет смысл рассмотреть ближайшее окружение *KIT*, если каузальная мутация в этом гене, включая его регуляторные области, не будет обнаружена.

Влияние фотопериодических модификаций на эмбриональную жизнеспособность гомо- и гетерозигот по грузинской белой мутации

Мутации гена *KIT* у разных видов демонстрируют широкое разнообразие фенотипов у гомо- и гетерозигот, включая эмбриональную смертность до имплантации, после имплантации и в постнатальный период, так же как различную степень жизнеспособности. Грузинская белая мутация вызывает дополнительный интерес в связи с тем, что обладает двумя фазами летальности: в доимплантационный и постнатальный период. Первая из них может быть преодолена с помощью удлинения светового дня, поэтому ее следует определить как условную летальность или сниженную жизнеспособность (Беляев и др., 1973б). В отличие от грузинской белой мутации, изменение фотопериодических условий не оказало никакого влияния на жизнеспособность гомозигот по беломордой и платиновой мутации.

За многие годы с момента обнаружения грузинской белой мутации и до начала работ Беляева с сотрудниками в 1969 г. в известных нам скрещиваниях гетерозигот соотношение потомков с мутантным и диким фенотипом не отличалось от 2 : 1. Мутантные гомозиготы W^G/W^G ранее не были описаны, и предположение о их эмбриональной смертности представлялось наиболее вероятным. Неожиданное появление редких белых щенков в скрещиваниях гетерозигот при значительном расширении экспериментов, а также гибель всех таких щенков в первые недели и месяцы после рождения поставили дополнительные вопросы. Только одна предположительно гомозиготная W^G/W^G белая самка достигла репродуктивного возраста (рис. 8). Все ее 11 потомков от анализирующего скрещивания оказались гетерозиготами.

Последовавшее эмбриологическое исследование установило, что в обычных условиях многие гомозиготы W^G/W^G не преодолевали имплантационный барьер, и лишь некоторое количество оказалось способным пройти эмбриональное развитие полностью (Беляев и др., 1973б). Исходя из ранее обнаруженного позитивного влияния светового фактора на доимплантационную смертность у млекопитающих (Беляев и др., 1963), было изучено влияние удлиненного светового дня на эмбриональную жизнеспособность гетеро- и гомозигот по грузинской белой мутации. Эта работа показала, что удлинение светового дня для беременных гетерозиготных самок достоверно повышает количество гомозигот W^G/W^G , успешно проходящих имплантацию и последующие этапы

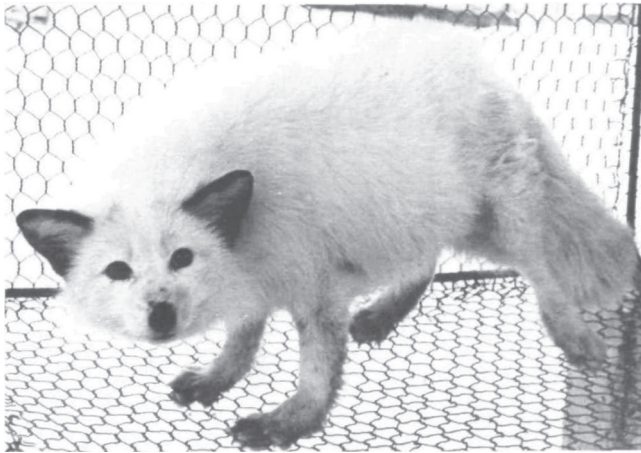


Рис. 8. Самка, гомозиготная по грузинской белой мутации, W^G/W^G (Belyaev et al., 1975).

эмбрионального развития. Параллельно с возрастанием частоты W^G/W^G уменьшается доля W^G/w (рис. 9, а), что было интерпретировано как конкуренция эмбрионов с разными генотипами (Belyaev et al., 1975). Выяснилось также, что повышение плодовитости самок, сильно коррелирующей с количеством желтых тел (corpora lutea), тоже ведет к росту числа рожденных мутантных гомозигот и уменьшению количества гетерозигот (см. рис. 9, б). Таким образом, удлинение светового дня и повышенная плодовитость самок приводят к одинаковому результату. В качестве вероятного объяснения этого интригующего феномена рассматривалось изменение гормонального баланса и повышение уровня прогестерона. Известно, что готовность эндометрия к имплантации может быть искусственно модулирована введением эстрадиола и прогестерона, без прочих воздействий. Степень синхронизации между эмбрионом и эндометрием определяет вероятность успешной имплантации и может быть стимулирована своевременной подачей прогестерона (Paulson, 2011).

Спустя долгое время после работ Д.К. Беляева с сотрудниками появились исследования, приоткрывающие новые аспекты влияния гормонов на имплантацию. Например, экспрессия гена *NDRG4* (N-myc down-regulated gene 4, tumor suppressor), влияющего на ангиогенез, динамично регулируется эстрогенами и прогестероном, существенно возрастая в ходе имплантации. В местах имплантации экспрессия *NDRG4* значительно выше, чем на промежуточных участках. Эстрогены индуцируют экспрессию *NDRG4*, что может вести к задержке имплантации (Yang et al., 2016). В этом можно усмотреть механизм формирования некоего баланса интересов между эмбрионом и матерью, который препятствует чрезмерной инвазии бластоцисты и подавляет слишком интенсивную иммунную защиту эндометрия.

Циркадные ритмы и фотопериодические изменения

Эволюция большинства видов проходила в условиях регулярной смены дневной и ночной фаз. Следствием таких воздействий стало формирование сложной циркадной

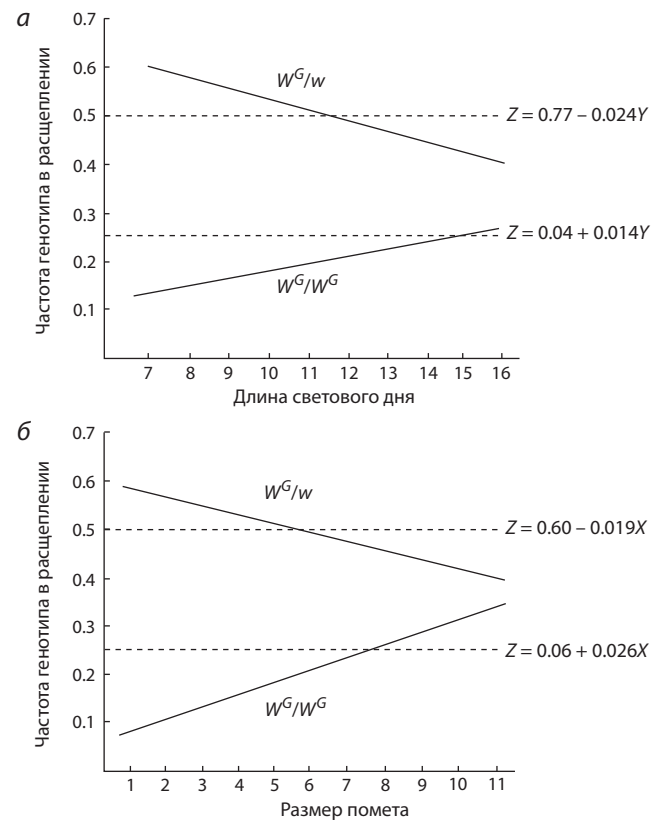


Рис. 9. Изменения частот гомозигот (W^G/W^G) и гетерозигот (W^G/w) по грузинской белой мутации в скрещиваниях $W^G/w \times W^G/w$ в зависимости от длины светового дня (а) и размера (численности) помета (б).

Штриховые линии показывают менделевские ожидания (Belyaev et al., 1975).

системы, состоящей у млекопитающих из центрального регулятора, находящегося в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, и локальных осцилляторов/часов, расположенных во многих клетках тела и обладающих значительной автономностью. СХЯ постоянно адаптируется к сезонно меняющемуся фотопериоду (соотношению светлого и темного времени суток) и синхронизирует периферические часы, используя многочисленные стимулы.

Подстройка ритма репродуктивной активности у самок млекопитающих к меняющимся условиям зависит от многих факторов, два из которых имеют особое значение: существование эстрогенной системы с отрицательной обратной связью, сопряженной с созреванием ооцитов и последующими стадиями репродуктивного процесса; функционирование центральных циркадных часов, указывающих на время суток (фотопериод), которые оказывают влияние на периферические циркадные часы, локализованные в разных компонентах репродуктивной системы. Среди таких компонент следует отметить так называемые кисспептинные нейроны, способные интегрировать стимуляторные эстрадиоловые сигналы и суточные вазопрессинергические сигналы (Simonneaux, Bahougue, 2015). Полученные за последнее десятилетие результаты указывают на разнообразие и важность функций гена *KISS1* (metastasis-suppressor KiSS-1), который вместе со своим рецептором *KISS1R* активно участвует во многих

процессах гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Несколько кисспептинов, кодируемых геном *KISS1*, – результат альтернативного сплайсинга, альтернативной транскрипции и эпигенетических модификаций. Представление о том, как формируется многообразие кисспептинов и как они обеспечивают тонкую подстройку многих процессов, связанных с развитием и функционированием репродуктивной системы, возникает в настоящее время (Semaan, Kauffman, 2013; Castellano et al., 2014). Вероятная роль *KISS1/KISS1R* в эмбриональном развитии и имплантации в зависимости от фотопериодических условий рассмотрена далее.

Взаимодействие циркадных часов с сезонно меняющимися фотопериодическими условиями необходимо для непрерывно идущей физиологической адаптации (de Paula et al., 2008). Влияние средовых сигналов, таких как свет, на генную экспрессию опосредуется через базовые клеточные циркадные осцилляторы, которые с некоторыми модификациями широко используются у эукариот. Эти осцилляторы посылают фазовую информацию для контроля над экспрессией так называемых *clock*-зависимых генов и ритмических процессов. Осцилляции формируются благодаря наличию позитивных и негативных элементов, создающих сложную систему с обратной связью (рис. 10). Значительное количество генов млекопитающих вовлечено в циркадные осцилляции, и поэтому резкие изменения фотопериодических условий оказывают влияние на динамику многих процессов. Например, при исследовании профиля экспрессии у 12252 генов в клетках эндометрия беременных крыс было обнаружено 7235 генов со значительными фазовыми осцилляциями, в том числе выявлено 11 генов, непосредственно связанных с имплантацией, и 24 гена, влияющих на формирование плаценты, осцилляция активности которых контролируется локальным циркадным ритмом (Tasaki et al., 2013).

Клеточные циркадные часы основываются на двух автономных транскрипционно-трансляционных системах с обратной связью, которые задают ритмические колебания экспрессии многих генов, близкие к 24 ч. Одна из них – с отрицательной обратной связью – включает так называемые «период»-гены (*PER1*, *PER2*, *PER3*) и криптохром-гены (*CRY1*, *CRY2*). Гетеродимеры, формируемые из *PER* и *CRY* белков, влияют на *CLOCK/BMAL1* гетеродимеры, подавляя собственную транскрипцию. *PER* и *CRY* белки фосфорилируются с помощью киназы эписон (CK1ε, CSNK-I-Epsilon), что ведет к их деградации и старту нового цикла. Другая система с положительной связью запускается *CLOCK/BMAL1* гетеродимером, который инициирует транскрипцию генов-мишеней, содержащих E-box *cis*-регуляторные энхансерные последовательности (de Paula et al., 2008; Valenzuela et al., 2015).

Циркадные часы среди прочего регулируют MAPK (митоген-активированная протеинкиназа) – сигнальный путь, являющийся одним из фундаментальных у эукариот. Эта регуляция заключается в координированном контроле над группой генов, так что пик их активности наступает в подходящее время суток и тем самым обеспечивает рост и выживание (de Paula et al., 2008). Сигнальный путь PI3K (фосфатидилинозитид-3-киназа) представляет собой другой важный сигнальный путь, который участвует в

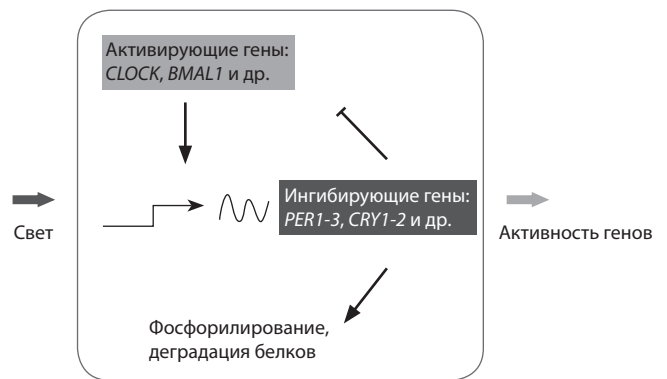


Рис. 10. Схема регуляции циркадного ритма у млекопитающих.

В отсутствие внешних сигналов циркадный осциллятор генерирует колебания генной активности с периодом, близким к 24 ч. Позитивные элементы (*CLOCK*, *BMAL1* и др.) этого регуляторного контура активируют транскрипцию негативных элементов (*PER1-3*, *CRY1-2* и др.). Рост концентрации негативных элементов ведет к подавлению позитивных. Фосфорилирование и деградация негативных элементов приводят к очередному возобновлению цикла. Свет и другие факторы оказывают влияние на циркадный ритм, таким образом воздействуя на многие гены и физиологические процессы (de Paula et al., 2008).

модуляции циркадных ритмов, взаимодействуя с *BMAL1* and *CLOCK* (Jeong et al., 2014). Существенно, что MAPK и PI3K/Akt непосредственно связаны с сигналами, поступающими через *KITLG/KIT* внутрь клеток, и оказывают влияние на антиапоптозные гены и гены, влияющие на пролиферацию (KEGG Pathway Database, <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html?sess=2764b8338258d6286de91bbebe6faf46>). Оба этих сигнальных пути активно участвуют в протекании имплантации и формировании плаценты (Jeong et al., 2014; Furmento et al., 2016).

Известно, что добавление растворимой формы *KITLG* в среду для культивирования эмбрионов улучшает формирование бластоцист. Выключение *KIT* гена, напротив, приводит к значительному снижению скорости формирования бластоцист и, следовательно, задержке эмбрионального развития. Эти факты указывает на важность *KITLG/KIT* сигнального пути, задействующего с помощью MAPK и PI3K/Akt специфические клеточные цели, что влияет на дробление бластомеров, пролиферацию трофобласта и внутренней клеточной массы (Lim et al., 2010).

Совокупность экспериментальных данных свидетельствует о синхронизации экспрессии специфичных для яичников генов к гипоталамо-гипофизарным сигналам, а также об их регулируемости гонадотропинами. Установлена связь между возникновением циркадного ритма в яичнике и активностью рецептора лютеинизирующего гормона, как и возможная функциональная зависимость с продукцией андрогена и прогестерона (Gräs et al., 2012). Прогестерон, а не эстрадиол, синхронизирует циркадные осцилляции в клетках стромы эндометрия, используя транскрипционные и трансляционные механизмы обратной связи с локальной циркадной системой (Higata et al., 2009). Готовность эндометрия к имплантации также зависит от баланса эстрогенов и прогестерона. При формировании этого баланса активно используются механизмы обратной связи, и он едва ли достижим без

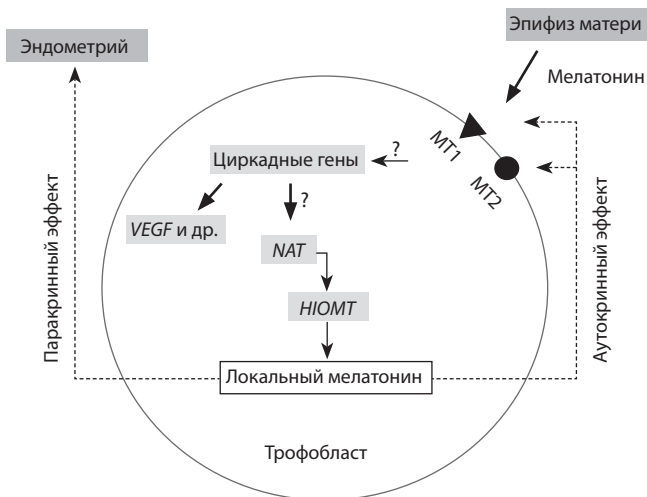


Рис. 11. Аутокринный и паракринный эффекты мелатонина, синтезируемого в клетках трофобласта.

MT1 и MT2 – рецепторы мелатонина, способные передать сигнал внутрь клеток трофобласта; VEGF – ген фактора роста эндотелия сосудов; NAT – ген N-ацетилтрансферазы; HIOMT – ген гидроксиндол-О-метилтрансферазы (Valenzuela et al., 2015).

ряда ингибиторов и их рецепторов, таких, например, как ErbB (Kim et al., 2010). Вполне ожидаемо функционирование всей этой сложной регуляторной системы оказывается чувствительным к резким фотопериодическим изменениям. Сравнение контрольной группы беременных овец (12 ч свет : 12 ч темнота) с экспериментальной (24 ч постоянный свет) показало, что у экспериментальных животных уровни фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола возрастают, а уровень прогестерона снижается как в материнской системе циркуляции, так и у эмбриона. Возрастание уровня лютеинизирующего гормона обнаружено только в эмбриональной циркуляции (Gao et al., 2016). Весьма вероятно, что более мягкие изменения фотопериода, использованные в работе (Беляев и др., 1973б), тоже могли привести к сдвигам в уровне многих гормонов и белков, участвующих в обсуждаемых здесь процессах. Допускать существование простых линейных зависимостей в реакции на фотопериодические изменения, по-видимому, не приходится.

Другим важнейшим фактором, синхронизирующим ~24-часовые циркадные ритмы с фотопериодическими изменениями у млекопитающих, является эпифизарный гормон мелатонин, с помощью которого информация из супрахиазматического ядра передается многочисленным тканям и органам. Помимо эпифиза, мелатонин синтезируется в разных клетках и тканях, включая плаценту и бластоцисты (Valenzuela et al., 2015). Связываясь с рецепторами на поверхности клеток трофобласта, эпифизарный мелатонин передает сигнал внутрь бластоцисты и действует на ее циркадную систему, контролируя экспрессию clock-генов: *CLOCK*, *BMAL1*, *PER1-3*, *CRY1-2*, а также на производство локального мелатонина, оказывающего как аутокринный (на бластоцисту), так и паракринный эффект на клетки матки и формирующейся плаценты, что влияет на имплантацию и последующие процессы (рис. 11). Более детальное исследование показало, что мелатонин

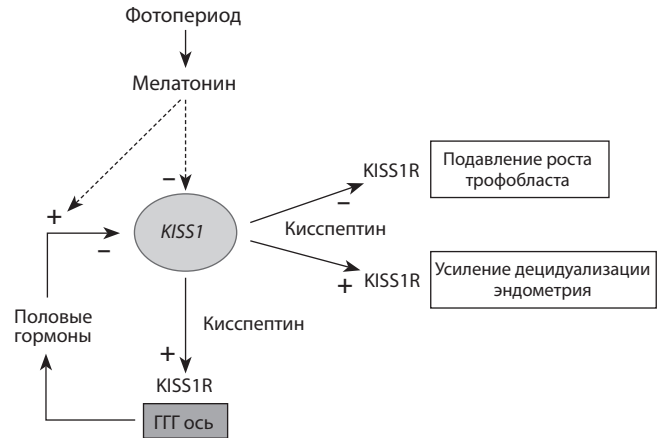


Рис. 12. Модель регуляции гена *KISS1* и возможные эффекты на процесс имплантации.

Кисспептин преимущественно стимулирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную (ГГГ) систему, в светлое время действуя через свой рецептор KISS1R. В аркуатном ядре гипоталамуса экспрессия гена *KISS1* отрицательно регулируется половыми гормонами и мелатонином (прямо – на KISS1 нейроны, опосредованно – через половые гормоны). Наличие необходимого запаса энергии, принадлежность к определенной возрастной и половой группе предполагаются, но на схеме не указаны. Одна из специфических характеристик этой регуляторной системы – ее способность затормаживать рост трофобласта у зрелых бластоцист и ускорять подготовку эндометрия у беременных самок непосредственно перед имплантацией (Bilban et al., 2004; Revel et al., 2006; Saadeldin et al., 2012; Zhang et al., 2014).

индуцирует экспрессию *Per1* и *Per2*, необходимых для перенастройки СХЯ часов в зависимости от циркадного времени (СТ). Этот эффект достоверно обнаруживается при СТ 10 (субъективный закат/сумерки), но отсутствует при СТ 6 (субъективный полдень) (Kandalepas et al., 2016). Сложность системы фотопериодической регуляции у млекопитающих поразительна.

Экзогенный мелатонин увеличивает скорость деления клеток, сокращает время развития и выход полноценных бластоцист (Berlinguer et al., 2009). Влияние локального мелатонина на зародыш, начиная с двухклеточной стадии и кончая бластоцистой, готовой к имплантации, зависит от его концентрации. Низкие концентрации (10^{-9} М) ускоряют развитие и способствуют снижению смертности эмбрионов на протяжении доимплантационного периода. Более высокие концентрации мелатонина (10^{-3} М) не оказывают положительного влияния (Tian et al., 2010). Будучи мощным антиоксидантом, мелатонин способствует имплантации, утолщению эндометрия и повышению плотности желёз в стенке матки. Помимо этого мелатонин значительно снижает уровень эстрадиола, не влияя на уровень прогестерона, и активирует экспрессию генов, имеющих критическое значение в процессе имплантации, включая *HBEGF* (heparin binding EGF like growth factor) и его рецептор *ErbB1*. Среди многих других генов, подверженных действию мелатонина, следует указать на *PRA* (progesterone receptor A), *p53* (protein 53) и *LIF* (leukaemia inhibitory factor). Общий вывод состоит в том, что мелатонин и его MT2 рецептор влияют на раннее эмбриональное развитие (He et al., 2015). В свете накопленных экспериментальных данных положительная корреляция между количеством развивающихся эмбрионов

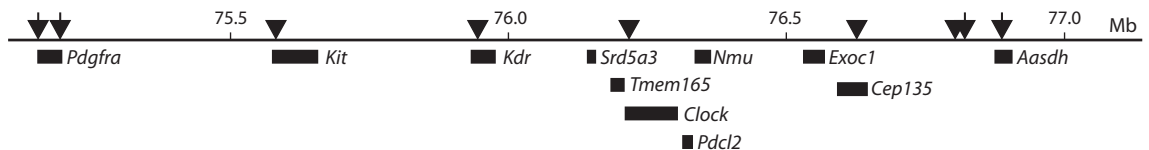


Рис. 13. Синтенная группа генов, существующая по меньшей мере начиная с предка костистых рыб.

Pdgfra, *Kit*, *Kdr* – расположенные рядом гены, детерминирующие ростовые факторы (тирозин-киназные рецепторы); *Srd5a3* – ген стероид 5-альфа-редуктазы; *Tmem165* – ген трансмембранного белка 165; *Clock* – центральный ген циркадной системы; *Pdc12* – ген фосфодуцин-подобного белка, связанный с G белком; *Nmu* – ген, кодирующий нейромедин U, пептид с широким спектром влияния; *Exoc1* – ген, определяющий белок экзоцитного комплекса. Расстояние между генами *Kit* и *Clock* у домового мыши и других позвоночных составляет около 1 Мб. Использована генетическая номенклатура для *Mus musculus* (Mizuno et al., 2015).

и уровнем циркулирующего мелатонина говорит о связи между массой плаценты и уровнем мелатонина (Tamura et al., 2008). Предположение о критически важной роли циркадной системы и мелатонина в физиологии плаценты активно обсуждается, но требует дополнительных данных. Весьма вероятно, что мелатонин индуцирует такие антиоксиданты, как каталаза и супероксиддисмутаза, предотвращая негативные последствия оксидативного стресса (Valenzuela et al., 2015).

Влияние фотопериодических условий посредством мелатонина на кисспептины и функционирование всей репродуктивной системы получило достаточное количество доказательств (Revel et al., 2006). Эти пептиды имеют широкий спектр действия на созревание ооцитов; экспрессию материнских генов, включая уже упомянутый *BMP15*; темп формирования бластоцист и их готовность к имплантации; а также децидуализацию эндометрия матки. Выяснилось, что кисспептин, способствуя апоптозу, замедляет разрастание трофобласта у бластоцист, готовых к имплантации (Bilban et al., 2004; Saadeldin et al., 2012). Параллельно *KISS1/KISS1R* комплекс активно участвует в децидуализации эндометрия матки в процессе подготовки к имплантации (Zhang et al., 2014). Было обнаружено, что цитокинин LIF, столь необходимый в день имплантации, слабо экспрессируется у мышей с выключенным *KISS1(-/-)*, делая имплантацию практически невозможной. Добавление экзогенного LIF позволяет «спасти» имплантацию у таких животных и демонстрирует критическую роль не только LIF, но и *KISS1* (Calder et al., 2014). Таким образом, одна из разнообразных функций *KISS1*, возможно, заключается в тонкой подстройке морфофункциональных состояний бластоцисты и эндометрия, повышая вероятность успешной имплантации (рис. 12).

Сегодня сложно однозначно интерпретировать факт расположения *KIT* и близких к нему по происхождению и функции генов (*PDGFRA* и *KDR*) в одной синтенной группе с *CLOCK*, центральным геном циркадной системы (рис. 13) (Mizuno et al., 2015). Тесное сцепление этих генов прослеживается как минимум начиная с костистых рыб, т.е. на протяжении более 400 млн лет. С учетом опосредованных (например, через MAPK сигнальный путь) функциональных связей между *KIT* и *CLOCK*, так же как и с некоторыми другими генами, входящими в этот синтенный блок, допущение о неслучайности их совместной локализации и консервации этой группы генов может оказаться не лишним оснований. Однако доказательства такого предположения пока отсутствуют.

Почему дополнительное освещение влияет на жизнеспособность эмбрионов в скрещиваниях гетерозигот по грузинской белой мутации?

Факты, изложенные в данной статье, предоставляют возможность для поиска потенциальных ответов на поставленный вопрос. Однако только эксперименты могут подтвердить либо опровергнуть обсуждаемые здесь предположения. Прежде всего следует констатировать, что молекулярная природа грузинской белой мутации нуждается в дальнейшем исследовании. Ни одна из обнаруженных на сегодня замен в кДНК гена *KIT* у грузинских белых лисиц, по-видимому, не может привести к существенным изменениям структуры белка (Kukekova, 2016, уст. сообщ.). Следовательно, возможны два объяснения.

1. Искомая мутация затрагивает не структуру *KIT* белка, а регуляцию гена. В этом случае надежда на обнаружение такой мутации, возможно, связана с регуляторной областью гена *KIT*. Трудность такого рода поиска не нуждается в пояснении.
2. Грузинская белая мутация прямо не связана с геном *KIT*, а вызвана некими изменениями в близко расположенных генах, поскольку эта мутация картирована в районе гена *KIT* (Kukekova et al., 2016). Пример с геном *EXOC1*, рассмотренный ранее, потенциально демонстрирует такую возможность (Mizuno et al., 2015).

Первая версия представляется более вероятной, поскольку в ее пользу косвенно свидетельствуют несколько фактов. Они обнаруживаются при сравнении грузинской белой мутации с английской пятнистой мутацией у кроликов породы Checkered Giant (Fontanesi et al., 2014), а также при сравнении других видов млекопитающих со сходными мутациями. Во-первых, это очевидное подобие фенотипов (см. рис. 1, в и рис. 4). Во-вторых, это убедительное доказательство мутационного изменения, связанного с геном *KIT*, у Checkered Giant, приводящего к резкому снижению экспрессии *KIT* (см. рис. 5). В-третьих, это совпадение сроков постнатальной смертности гомозиготных кроликов (*En/En*) и гомозиготных лисиц (*W^G/W^G*), вызываемое резко сниженной перистальтикой в период перехода от питания молоком к твердой пище и ведущее к синдрому мегаколона. Поэтому исследование экспрессии гена *KIT* в ICC кишечника у *W^G/W^G* может оказаться полезным в случае значительных трудностей в обнаружении регуляторной мутации.

Таким образом, доступные в настоящее время факты не противоречат предположению, высказанному в ис-

ходной статье об аллельности платиновой и грузинской белой мутаций (Беляев и др., 1973а). Понимая, что только экспериментальный ответ может быть воспринят как окончательный, в дальнейших рассуждениях мы тем не менее будем исходить из предположения о наличии регуляторной мутации в гене *KIT* у лисиц грузинской белой окраски. В настоящее время можно только догадываться, как действует предполагаемая регуляторная мутация. Сравнительный анализ является лучшим из того, что доступно вне экспериментального подхода. Исходя из сниженной экспрессии *KIT* у кроликов, гомозиготных по английской пятнистой мутации, можно допустить нечто подобное у W^G/W^G эмбрионов. В таком случае не исключено, что почти 100% постнатальная смертность гомозигот W^G/W^G обусловлена низким уровнем экспрессии *KIT* в ИСС кишечника у щенков в первые недели жизни.

Существуют два наиболее интригующих вопроса, вытекающих из обсуждаемых здесь работ Беляева с сотрудниками.

1. Какова причина того, что вероятность успешной имплантации W^G/W^G бластоцист низка?
2. Каким образом искусственное удлинение светового дня значительно повышает успешность имплантации бластоцист W^G/W^G ?

Прежде всего необходимо снова вернуться к обсуждению динамики и временных рамок событий, предшествующих имплантации у лисиц. Как уже отмечено, у лисиц (*Vulpes vulpes*) во время овуляции ооциты пребывают в профазе первого мейотического деления (Pearson, Enders, 1943). Созревание ооцита, включая прохождение МІ, у лисиц завершается в пределах 24–48 ч после овуляции. На это указывает высокий уровень успешных оплодотворений, если скрещивания осуществляются именно в этом временном интервале (Farstad, 1998). Другая особенность собак и, вероятно, лисиц, состоит в неодновременной овуляции созревающих яйцеклеток. В результате процесс овуляции занимает от 24 до 96 ч (Linde Forsberg, Reynaud, 2012). Это означает, что некоторые ооциты оплодотворяются и начинают развитие раньше других. Время, необходимое для прохождения яйцеводов, составляет 4–6 дней, и эмбрионы попадают в полость матки на стадии 4–16 бластомеров. За последующие 9–10 дней до начала имплантации проходят начальные стадии эмбрионального развития, включая формирование бластоцист и их распределение вдоль рогов матки (Valtonen, Jalkanen, 1993). Известно, что активация эмбрионального генома у многих крупных млекопитающих начинается не ранее стадии 4 бластомеров. Таким образом, возможность селективного воздействия дополнительного освещения ограничена интервалом от стадии 4–8 бластомеров до начала имплантации. Тот факт, что W^G/w самки получали дополнительное освещение более длительное время, начиная с дня первого покрытия и до рождения потомства (Беляев и др., 1973б), не влияет на продолжительность временного интервала, в течение которого дополнительное освещение могло оказать воздействие.

Предположим, что в контрольных условиях на доимплантационной стадии развитие гомозигот W^G/W^G происходит медленнее других генотипов и причина такого отставания состоит в недостаточной продукции КІТ. Как

говорилось выше, выключение *KIT* значительно замедляет развитие эмбрионов на доимплантационном этапе (Lim et al., 2010). Активность KITLG/*KIT* трансдукции в гигантских клетках трофобласта, по-видимому, весьма важна для успешной имплантации. Увеличение поверхности трофобласта при добавлении KITLG (см. рис. 7), вероятно, повышает успех имплантации. Помимо клеток трофобласта, KITLG/*KIT* комплекс особенно активен в мастоцитах эндометрия (Arcesi et al., 1992; Kauma et al., 1996; Mitsunari et al., 1999) и некоторых других типах клеток. Если W^G/W^G бластоцисты действительно развиваются медленнее других вследствие недостатка КІТ, то можно ответить на первый из поставленных выше вопросов следующим образом: такие бластоцисты часто опаздывают к началу имплантации. Если этот сценарий близок к тому, что реально происходит в скрещиваниях $W^G/w \times W^G/w$, то появляется понимание возможных причин резкой нехватки потомков с генотипом W^G/W^G .

Теперь рассмотрим второй вопрос: каким образом изменение фотопериодических условий может селективно повлиять на вероятность имплантации бластоцист с разными генотипами? Поскольку активным участником имплантации являются не только бластоцисты, но и эндометрий матки, можно предположить разные сценарии: селективное ускорение развития бластоцист, изменение подготовки эндометрия к имплантации и ее возможная задержка, модификация активности генов, непосредственно связанных с началом имплантации, или комбинация этих процессов. Готовность эндометрия к имплантации зависит от баланса эстрогенов и прогестерона (Paulson, 2011), который может быть изменен фотопериодическими модификациями. Например, резкое увеличение светового дня повышает уровень эстрадиола и снижает уровень циркулирующего прогестерона (Gao et al., 2016), так же как экспериментальное изменение фотопериодических условий у самок лисиц влияет на уровень эстрадиола и прогестерона (Осадчук, Трут, 1988). Значительный рост уровня прогестерона, особенно в течение первых двух-трех недель беременности, типичен для лисиц в обычных фотопериодических условиях (Hartley et al., 1994). Недостаточный уровень прогестерона может замедлить подготовку эндометрия к имплантации, тем самым увеличивая вероятность имплантации W^G/W^G бластоцист. Возможные нарушения в работе циркадных часов, особенно в первые 10–15 дней с момента перевода самок на искусственно удлиненный световой день, тоже могут иметь последствия. Известно, что циркадные часы играют важную роль в разных аспектах размножения самок, включая имплантацию. Например, делеция гена *BMAL1* в стероидогенных клетках ведет к нарушению работы циркадной системы, так же как к изменениям продукции прогестерона и в итоге к невозможности имплантации (Liu et al., 2014).

Как отмечено ранее в этой статье, мелатонин оказывает разноплановое влияние на эмбриональное развитие. Поскольку дополнительное освещение беременных самок влияет на продукцию эпифизарного и, возможно, локального мелатонина, такие параметры, как темп развития бластоцист и готовность эндометрия к имплантации, вероятно, претерпевают изменения. Существенно, что эффект мелатонина зависит от его концентрации: низкие кон-

центрации способствуют снижению доимплантационной смертности эмбрионов и ускоряют их развитие (Tian et al., 2010). Помимо этого мелатонин снижает уровень эстрадиола, не влияя на уровень прогестерона (He et al., 2015).

Изменение фотопериодических условий с неизбежностью воздействует на динамику продукции и циркуляции мелатонина, что, вероятно, влияет на подготовку эндометрия к имплантации. Мелатонин частично подавляет гипоталамо-гипофизарно-гонадную (ГГГ) ось у самок, что среди прочего выражается в снижении уровня эстрадиола в плазме и подавлении эстрогенного рецептора (Chuffa et al., 2011). Сравнение динамики концентраций мелатонина в плазме у самок, пребывающих в естественном фотопериоде и в условиях искусственно удлиненного дня, показало более интенсивное возрастание и более высокие концентрации мелатонина в эксперименте (Gómez-Brunet et al., 2008). Иными словами, сокращение темного времени суток при искусственном удлинении дня компенсируется за счет быстрого возрастания концентрации мелатонина до более высоких значений. И хотя точное знание молекулярных, клеточных и физиологических процессов, запускаемых искусственным изменением фотопериода, и их влияния на эмбрионы с разными генотипами пока недоступно, факт такого влияния был обнаружен в обсуждаемой работе (Belyaev et al., 1975). Было установлено, что вероятность имплантации W^G/W^G бластоцист возрастает по мере удлинения светового дня. В связи с этим возникает вопрос: почему рост доли гомозигот W^G/W^G , преодолевших имплантационный барьер, сопровождается снижением доли гетерозигот W^G/w (см. рис. 9, а). Можно просто ответить на этот вопрос: совокупность всех частот равна 1, и возрастание одной компоненты должно повлечь за собой снижение других. Однако отсутствие изменений в частоте бластоцист с диким генотипом w/w делает такое объяснение недостаточным.

Рассуждая на эту тему, можно предположить, что фактор, способствующий имплантации гомозигот, не оказывает точно такого же влияния на гетерозиготы. Этого может быть достаточно для возникновения конкурентного преимущества у гомозигот; тогда как w/w бластоцисты, не имеющие дефектов, характерных для двух других генотипических классов, оказываются индифферентными к фотопериодическому влиянию. Регуляторная система с обратной связью, контролирующая производство КИТ, КИТЛГ и других белков и обнаруженная в развивающихся ооцитах (см. рис. 6), или нечто подобное ей, возможно, оперирует и в бластоцистах. В этой системе при значительном дефиците КИТ, которое, вероятно, имеет место у W^G/W^G , активирующее влияние BMP15 на экспрессию *KITLG* может существенно усилиться. В таком случае КИТЛГ начнет производиться в большем количестве, что интенсифицирует его аутокринное и паракринное влияние, способствуя росту трофобласта, ускорению созревания W^G/W^G бластоцист и усилению локальной реакции эндометрия (Hutt et al., 2006). Экспериментальные факты поддерживают гипотезу о том, что КИТЛГ, производимый клетками эндометрия и имплантирующегося эмбриона, оказывает паракринное и/или аутокринное воздействие на имплантацию, стимулируя разрастание трофобласта (Arcesi et al., 1992; Kauma et al., 1996; Mitsunari et

al., 1999). У гетерозиготных бластоцист W^G/w имеется нормальный аллель гена *KIT*, и ход событий, который может иметь место у гомозигот W^G/W^G , представляется для них менее вероятным. Однако суммарная продукция КИТ, судя по фенотипу гетерозигот, у них снижена, и это обстоятельство может влиять на темп развития W^G/w бластоцист и их взаимодействие с эндометрием. Уровень КИТЛГ при 16-часовом дне достоверно выше, чем при 8-часовом (Photoperiodism: 1415854_at: Kitl), что соответствует условиям обсуждаемого эксперимента с лисицами. Если это создает преимущества для гомозигот, то можно предположить, что усиления подготовки эндометрия и преимущественного ускорения развития W^G/W^G бластоцист при удлинении световой фазы суток оказывается достаточно для успешной имплантации и конкуренции с гетерозиготами W^G/w .

В такую логику укладываются данные о влиянии KISS1/KISS1R системы. Кисспептин может оказывать тормозящий эффект на дальнейший рост трофобласта у почти готовых к имплантации бластоцист и усиление подготовки эндометрия матки к имплантации. Более того, кисснейроны, и следовательно кисспептин, функционируют в зависимости от фотопериодических условий (см. рис. 12). Вполне возможно, что резкое удлинение светового периода для самок из скрещиваний $W^G/w \times W^G/w$ ведет, с одной стороны, к замедлению финальной стадии развития бластоцист и накоплению бластоцист разных генотипов перед самым началом имплантации, а с другой – к децидуализации и повышению готовности эндометрия. Не следует также упускать из виду возможность дополнительного усиления производства КИТЛГ мутантными гомозиготами в условиях искусственно удлиненного дня, что стимулирует развитие бластоцист. Вклад *NDRG4*, который опосредованно подвержен фотопериодической модификации, в подготовку и протекание имплантации тоже может иметь отношение к рассматриваемому явлению. Имплантация сопровождается изменением гормонального профиля и стимуляцией эстроген-зависимой экспрессии гена *NDRG4*, преимущественно наблюдающейся непосредственно в зоне контакта бластоцисты и эндометрия. Интенсивная экспрессия *NDRG4* активирует децидуализацию, тогда как подавление экспрессии *NDRG4* в клетках стромы эндометрия ведет к прекращению децидуализации. Активация *NDRG4* может сопровождаться замедлением имплантации (Yang et al., 2016). С учетом всех упомянутых фактов замедленное развитие W^G/W^G эмбрионов оказывается скомпенсировано, и трудности, с которыми сталкиваются такие эмбрионы при имплантации в стандартных фотопериодических условиях, преодолеваются при удлинении светового периода.

В этой статье была предпринята попытка обсудить вопросы, поставленные в работах Д.К. Беляева с сотрудниками, касающиеся трех мутаций и причин их летальности в гомозиготном состоянии, а также влияния фотопериодических изменений на эмбриональную жизнеспособность мутантных гомозигот. Современные данные позволяют очертить круг генов и процессов, возможно, вносящих свой вклад в рассматриваемые явления. Однако автор ясно сознает, что верификация обсуждаемых здесь возможностей достигается только экспериментальным путем. До-

полнительные варианты объяснений, хотя они неизвестны в настоящее время, могут появиться со временем и еще раз продемонстрировать исключительную сложность биологических процессов.

Выводы

1. Предполагаемое замедленное развитие бластоцист, гомозиготных по грузинской белой мутации (W^G/W^G), по-видимому, вызванное дефектом регуляции гена *KIT*, возможно, ответственно за опоздание таких бластоцист к началу имплантации и значительную нехватку W^G/W^G потомков в стандартных фотопериодических условиях.
2. Удлинение светового дня для беременных самок из $W^G/w \times W^G/w$ скрещиваний, приводящее к резкому возрастанию доли W^G/W^G в потомстве, может быть связано со следующими факторами:
 - уровень *KITLG* при длинном световом дне существенно превышает таковой при коротком световом дне, и это обстоятельство, возможно, способствует селективному ускорению развития W^G/W^G бластоцист;
 - удлинение светового дня снижает подавляющее действие мелатонина на *KISS1* и может способствовать возрастанию уровня кисспептина, что, с одной стороны, ведет к замедлению финальной стадии роста трофобласта и накоплению бластоцист разных генотипов перед началом имплантации, а с другой стороны – к децидуализации и повышению готовности эндометрия;
 - кроме того, удлинение светового дня, возможно, интенсифицирует эстроген-зависимую экспрессию гена *NDRG4* и вызывает задержку начала имплантации, что существенно для успешного развития W^G/W^G бластоцист.
3. Почти 100 % ранняя постнатальная смертность гомозигот по грузинской белой мутации, вполне вероятно, вызвана низкой концентрацией *KIT* в интерстициальных клетках кишечника (interstitial Cajal cells – ICC) и, как следствие, значительно ослабленной перистальтикой, что делает переход от питания молоком к твердой пище невозможным.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Беляев Д.К., Клочков Д.В., Железова А.И. Влияние световых условий на воспроизводительную функцию и плодовитость норок (*Mustela vison* Schr). Бюл. Моск. о-ва испытателей природы. 1963;68(2):107-125.
- Беляев Д.К., Трут Л.Н., Рувинский А.О. Об аллельных отношениях грузинской белой, платиновой и беломордой мутаций у лисиц. Генетика. 1973a;IX(10):71-77.
- Беляев Д.К., Трут Л.Н., Рувинский А.О. Генетически детерминированная летальность у лисиц и возможности ее преодоления. Генетика. 1973b;IX(9):71-82.
- Осадчук Л.В., Трут Л.Н. Фотопериодический контроль эндокринной функции гонад у серебристо-черных лисиц и его изменение при domestikации. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1988;24(2):176-183.
- An X., Song Y., Bu S., Ma H., Gao K., Hou J., Wang S., Lei Z., Cao B. Association of polymorphisms at the microRNA binding site of the caprine *KITLG* 3'-UTR with litter size. Sci. Rep. 2016;6:25691.
- Arceci R.J., Pampfer S., Pollard J.W. Expression of CSF-1/c-fms and SF/c-kit mRNA during preimplantation mouse development. Dev. Biol. 1992;151(1):1-8.
- Belyaev D.K., Trut L.N., Ruvinsky A.O. Genetics of the W locus in foxes and expression of its lethal effects. J. Heredity. 1975;66:331-338.
- Berlinguer F., Leoni G.G., Succu S., Spezzigu A., Madeddu M., Satta V., Bebbere D., Contreras-Solis I., Gonzalez-Bulnes A., Naitana S. Exogenous melatonin positively influences follicular dynamics, oocyte developmental competence and blastocyst output in a goat model. J. Pineal Res. 2009;46(4):383-391.
- Bernstein A., Chabot B., Dubreuil P., Reith A., Nocka K., Majumder S., Ray P., Besmer P. The mouse W/c-kit locus. Ciba Found. Symp. 1990;148:158-166.
- Bilban M., Ghaffari-Tabrizi N., Hintermann E., Bauer S., Molzer S., Zoratti C., Malli R., Sharabi A., Hiden U., Graier W., Knöfler M., Andreea F., Wagner O., Quaranta V., Desoye G. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. J. Cell Sci. 2004;117(8):1319-1328.
- Blechman J.M., Lev S., Barg J., Eisenstein M., Vaks B., Vogel Z., Givol D., Yarden Y. The fourth immunoglobulin domain of the stem cell factor receptor couples ligand binding to signal transduction. Cell. 1995;80(1):103-113.
- Bourdieu A., Calvo E., Rao C.V., Akoum A. Transcriptome analysis reveals new insights into the modulation of endometrial stromal cell receptive phenotype by embryo-derived signals interleukin-1 and human chorionic gonadotropin: possible involvement in early embryo implantation. PLoS ONE. 2013;8(5):e64829.
- Bourdieu A., Shao R., Rao C.V., Akoum A. Human chorionic gonadotropin triggers angiogenesis via the modulation of endometrial stromal cell responsiveness to interleukin 1: a new possible mechanism underlying embryo implantation. Biol. Reprod. 2012;87(3):66.
- Calder M., Chan Y.M., Raj R., Pampillo M., Elbert A., Noonan M., Gillio-Meina C., Caligioni C., Bérubé N.G., Bhattacharya M., Watson A.J., Seminara S.B., Babwah A.V. Implantation failure in female *Kiss1^{-/-}* mice is independent of their hypogonadic state and can be partially rescued by leukemia inhibitory factor. Endocrinology. 2014;155(8):3065-3078.
- Castellano J.M., Wright H., Ojeda S.R., Lomniczi A. An alternative transcription start site yields estrogen unresponsive *Kiss1* mRNA transcripts in the hypothalamus of prepubertal female rats. Neuroendocrinology. 2014;99(2):94-107.
- Chabot B., Stephenson D.A., Chapman V.M., Besmer P., Bernstein A. The proto-oncogene *c-kit* encoding a trans-membrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse *W* locus. Nature. 1988;335:88-89.
- Chuffa L.G., Seiva F.R., Fávoro W.J., Teixeira G.R., Amorim J.P., Mendes L.O., Fioruci B.A., Pinheiro P.F., Fernandes A.A., Franci J.A., Delella F.K., Martinez M., Martinez F.E. Melatonin reduces LH, 17 beta-estradiol and induces differential regulation of sex steroid receptors in reproductive tissues during rat ovulation. Reprod. Biol. Endocrinol. 2011;9:108.
- Drube S., Schmitz F., Göpfert C., Weber F., Kamradt T. C-Kit controls IL-1β-induced effector functions in HMC-cells. Eur. J. Pharmacol. 2012;675(1-3):57-62.
- Elvin J.A., Clark A.T., Wang P., Wolfman N.M., Matzuk M.M. Paracrine actions of growth differentiation factor-9 in the mammalian ovary. Mol. Endocrinol. 1999;13(6):1035-1048.
- England G. Dog Breeding, Whelping and Puppy Care. John Wiley & Sons, 2012.
- Farstad W. Reproduction in foxes: current research and future challenges. Anim. Reprod. Sci. 1998;53(1-4):35-42.
- Fontanesi L., Vargiolu M., Scotti E., Latorre R., Fausone Pellegrini M.S., Mazzoni M., Asti M., Chiochetti R., Romeo G., Clavanzani P., De Giorgio R. The *KIT* gene is associated with the English spotting coat color locus and congenital megacolon in Checkered Giant rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). PLoS ONE. 2014;9(4):e93750.
- Furmento V.A., Marino J., Blank V.C., Cayrol M.F., Cremaschi G.A., Aguilar R.C., Roguin L.P. Granulocyte colony-stimulating factor

- (G-CSF) upregulates $\beta 1$ integrin and increases migration of human trophoblast Swan 71 cells via PI3K and MAPK activation. *Exp. Cell Res.* 2016;342(2):125-134.
- Gao Q., Lv J., Li W., Zhang P., Tao J., Xu Z. Disrupting the circadian photo-period alters the release of follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, progesterone, and estradiol in maternal and fetal sheep. *J. Reprod. Dev.* 2016;62(5):487-493.
- Gilchrist R.B., Lane M., Thompson J.G. Oocyte-secreted factors: regulators of cumulus cell function and oocyte quality. *Hum. Reprod. Update.* 2008;14(2):159-177.
- Glabowski W. The protective effect of stem cell factor (SCF) on *in vitro* development of preimplantation mouse embryos. *Ann. Acad. Med. Stetin.* 2005;51:83-93.
- Gómez-Brunet A., Santiago-Moreno J., del Campo A., Malpau B., Chemineau P., Tortonesi D.J., Gonzalez-Bulnes A., López-Sebastián A. Endogenous circannual cycles of ovarian activity and changes in prolactin and melatonin secretion in wild and domestic female sheep maintained under a long-day photoperiod. *Biol. Reprod.* 2008;78(3):552-562.
- Gräs S., Georg B., Jørgensen H.L., Fahrenkrug J. Expression of the clock genes *Per1* and *Bmal1* during follicle development in the rat ovary. Effects of gonadotropin stimulation and hypophysectomy. *Cell Tissue Res.* 2012;350(3):539-548.
- Hartley F.G.L., Follett B.K., Harris S., Hirst D., McNeilly A.S. The endocrinology of gestation failure in foxes (*Vulpes vulpes*). *J. Reprod. Fertility.* 1994;100:341-346.
- He C., Wang J., Li Y., Zhu K., Xu Z., Song Y., Song Y., Liu G. Melatonin-related genes expressed in the mouse uterus during early gestation promote embryo implantation. *J. Pineal Res.* 2015;58(3):300-309.
- Hirata M., He P.J., Shibuya N., Uchikawa M., Yamauchi N., Hashimoto S., Hattori M.A. Progesterone, but not estradiol, synchronizes circadian oscillator in the uterine endometrial stromal cells. *Mol. Cell Biochem.* 2009;324(1-2):31-38.
- Huang E.J., Nock K.H., Buck J., Besmer P. Differential expression and processing of two cell associated forms of the kit-ligand: KL-1 and KL-2. *Mol. Biol. Cell.* 1992;3(3):349-362.
- Hutt K.J., McLaughlin E.A., Holland M.K. Kit ligand and c-Kit have diverse roles during mammalian oogenesis and folliculogenesis. *Mol. Hum. Reprod.* 2006;12(2):61-69.
- Jeong W., Kim J., Bazer F.W., Song G. Proliferation-stimulating effect of colony stimulating factor 2 on porcine trophectoderm cells is mediated by activation of phosphatidylinositol 3-kinase and extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88731.
- Johnson J.L., Kozysa A., Kharlamova A.V., Gulevich R.G., Perelman P.L., Fong H.W., Vladimirova A.V., Oskina I.N., Trut L.N., Kukekova A.V. Platinum coat color in red fox (*Vulpes vulpes*) is caused by a mutation in an autosomal copy of *KIT*. *Anim. Genet.* 2015;46(2):190-199.
- Kameyoshi Y., Morita E., Tanaka T., Hiragun T., Yamamoto S. Interleukin-1 α enhances mast cell growth by a fibroblast-dependent mechanism. *Arch. Dermatol. Res.* 2000;292(5):240-247.
- Kandalepas P.C., Mitchell J.W., Gillette M.U. Melatonin signal transduction pathways require E-box-mediated transcription of *Per1* and *Per2* to reset the SCN clock at dusk. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0157824.
- Kauma S., Huff T., Krystal G., Ryan J., Takacs P., Turner T. The expression of stem cell factor and its receptor, c-kit in human endometrium and placental tissues during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81(3):1261-1266.
- Kim T.H., Lee D.K., Franco H.L., Lydon J.P., Jeong J.W. ERBB receptor feedback inhibitor 1 regulation of estrogen receptor activity is critical for uterine implantation in mice. *Biol. Reprod.* 2010;82(4):706-713.
- Kukekova A.V., Johnson J.L., Kharlamova A.V., Vladimirova A.V., Shepeleva D.V., Gulevich R.G., Trut L.N. Georgian white coat color of red fox (*Vulpes vulpes*) maps to fox chromosome 2 in the region containing *KIT* gene. *Anim. Genet.* 2016;47(4):514-515.
- Lemmon M.A., Pinchasi D., Zhou M., Lax I., Schlessinger J. Kit receptor dimerization is driven by bivalent binding of stem cell factor. *J. Biol. Chem.* 1997;272(10):6311-6317.
- Leung P.C.K., Adashi E.Y. The Ovary. Second edition. Elsevier Acad. Press, 2004.
- Lim J.J., Eum J.H., Lee J.E., Kim E.S., Chung H.M., Yoon T.K., Kim K.S., Lee D.R. Stem cell factor/c-Kit signaling in *in vitro* cultures supports early mouse embryonic development by accelerating proliferation via a mechanism involving *Akt*-downstream genes. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2010;27(11):619-627.
- de Lima P.F., Ormond C.M., Caixeta E., Barros R.G., Price C., Burattini J. KITL regulates meiosis and expression of *NPPC* in bovine cumulus-oocyte complexes. *Reproduction.* 2016;16:0155.
- Linde Forsberg C., Reynaud K. Ch. 14. Biology of reproduction and modern reproductive technology in the dog. *The Genetics of the Dog.* Ed. by E. Ostrander, A. Ruvinsky. 2012;295-320.
- Liu Y., Johnson B.P., Shen A.L., Wallisser J.A., Krentz K.J., Moran S.M., Sullivan R., Glover E., Parlow A.F., Drinkwater N.R., Schuler L.A., Bradfield C.A. Loss of BMAL1 in ovarian steroidogenic cells results in implantation failure in female mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014;111(39):14295-14300.
- Lu H.S., Clogston C.L., Wypych J., Parker V.P., Lee T.D., Swiderek K., Baltera R.F., Jr., Patel A.C., Chang D.C., Brankow D.W., Liu X.-D., Ogden S.G., Karkare S.B., Hu S.S., Zsebo K.M., Langley K.E. Post-translational processing of membrane-associated recombinant human stem cell factor expressed in Chinese hamster ovary cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 1992;298:150-158.
- Mitsunari M., Harada T., Tanikawa M., Iwabe T., Taniguchi F., Terakawa N. The potential role of stem cell factor and its receptor c-kit in the mouse blastocyst implantation. *Mol. Hum. Reprod.* 1999;5:874-879.
- Mizuno S., Takami K., Daitoku Y., Tanimoto Y., Dinh T.T., Mizuno-Iijima S., Hasegawa Y., Takahashi S., Sugiyama F., Yagami K. Peri-implantation lethality in mice carrying megabase-scale deletion on 5q3.3 is caused by Exoc1 null mutation. *Sci. Rep.* 2015;5:13632.
- Nagle D.L., Kozak C.A., Mano H., Chapman V.M., Bučan M. Physical mapping of the *Tec* and *Gabrb1* loci reveals that the *Wsh* mutation on mouse chromosome 5 is associated with an inversion. *Hum. Mol. Genet.* 1995;4(11):2073-2079.
- Otsuka F., Shimasaki S. A negative feedback system between oocyte bone morphogenetic protein 15 and granulosa cell kit ligand: its role in regulating granulosa cell mitosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99(12):8060-8065.
- Paulson R.J. Hormonal induction of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2011;96(3):530-535.
- de Paula R.M., Lamb T.M., Bennett L., Bell-Pedersen D. A connection between MAPK pathways and circadian clocks. *Cell Cycle.* 2008;7(17):2630-2634.
- Pearson O.P., Enders R.K. Ovulation, maturation and fertilization in the fox. *Anatom. Record.* 1943;85(1):69-83.
- Photoperiodism: 1415854_at: Kitl. http://photoperiodism.brainstars.org/probeset/1415854_at inspected on 27.11.2016.
- Reith A.D., Rottapel R., Giddens E., Brady C., Forrester L., Bernstein A. *W* mutant mice with mild or severe developmental defects contain distinct point mutations in the kinase domain of the *c-kit* receptor. *Genes Dev.* 1990;4(3):390-400.
- Revel F.G., Saboureau M., Masson-Pévet M., Pévet P., Mikkelsen J.D., Simonneau V. Kisspeptin mediates the photoperiodic control of reproduction in hamsters. *Curr. Biol.* 2006;16(17):1730-1735.
- Rijnberk A., Kooistra H.S. *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: An Illustrated Text.* Second, revised and extended edition. CRC Press, Taylor & Francis Group, 2010.
- Saadeldin I.M., Koo O.J., Kang J.T., Kwon D.K., Park S.J., Kim S.J., Moon J.H., Oh H.J., Jang G., Lee B.C. Paradoxical effects of kisspeptin: it enhances oocyte *in vitro* maturation but has an adverse impact on hatched blastocysts during *in vitro* culture. *Reprod. Fertil. Dev.* 2012;24(5):656-668.
- Sanders K.M., Ward S.M. Interstitial cells of Cajal: a new perspective on smooth muscle function. *J. Physiol.* 2006;576(Pt. 3):721-726.

- Semaan S.J., Kauffman A.S. Emerging concepts on the epigenetic and transcriptional regulation of the *Kiss1* gene. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2013;31(6):452-462.
- da Silva E.Z., Jamur M.C., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J. Histochem. Cytochem.* 2014;62(10):698-738.
- Simonneaux V., Bahougue T. A multi-oscillatory circadian system times female reproduction. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2015;6:157.
- Tamura H., Takayama H., Nakamura Y., Reiter R.J., Sugino N. Fetal/placental regulation of maternal melatonin in rats. *J. Pineal. Res.* 2008;44(3):335-340.
- Taniguchi F., Harada T., Nara M., Deura I., Mitsunari M., Terakawa N. Coculture with a human granulosa cell line enhanced the development of murine preimplantation embryos via SCF/c-kit system. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2004;21:223-228.
- Tasaki H., Zhao L., Isayama K., Chen H., Yamauchi N., Shigeyoshi Y., Hashimoto S., Hattori M.A. Profiling of circadian genes expressed in the uterus endometrial stromal cells of pregnant rats as revealed by DNA microarray coupled with RNA interference. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2013;4:82.
- Tian X.Z., Wen Q., Shi J.M., Liang-Wang, Zeng S.M., Tian J.H., Zhou G.B., Zhu S.E., Liu G.S. Effects of melatonin on *in vitro* development of mouse two-cell embryos cultured in HTF medium. *Endocr. Res.* 2010;35(1):17-23.
- Tuck A.R., Mottershead D.G., Fernandes H.A., Norman R.J., Tilley W.D., Robker R.L., Hickey T.E. Mouse GDF9 decreases KITL gene expression in human granulosa cells. *Endocrine*. 2015;48(2):686-695.
- Valenzuela F.J., Vera J., Venegas C., Pino F., Lagunas C. Circadian system and melatonin hormone: risk factors for complications during pregnancy. *Obstet. Gynecol. Int.* 2015;2015:825802.
- Valtonen M., Jalkanen L. Species-specific features of oestrous development and blastogenesis in domestic canine species. *J. Reprod. Fertil Suppl.* 1993;47:133-137.
- Woidacki K., Popovic M., Metz M., Schumacher A., Linzke N., Teles A., Poirier F., Fest S., Jensen F., Rabinovich G.A., Maurer M., Zenclussen A.C. Mast cells rescue implantation defects caused by c-kit deficiency. *Cell Death Dis.* 2013;4:e462.
- Wong A.K., Ruhe A.L., Robertson K.R., Loew E.R., Williams D.C., Neff M.W. A *de novo* mutation in *KIT* causes white spotting in a subpopulation of German Shepherd dogs. *Anim. Genet.* 2013;44(3):305-310.
- Yang Q., Gu Y., Zhang X., Wang J.M., He Y.P., Shi Y., Sun Z.G., Shi H.J., Wang J. Uterine expression of NDRG4 is induced by estrogen and up-regulated during embryo implantation process in mice. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0155491.
- Yarden Y., Kuang W.J., Yang-Feng T., Coussens L., Munemitsu S., Dull T.J., Chen E., Schlessinger J., Francke U., Ullrich A. Human proto-oncogene *c-kit*: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J.* 1987;6(11):3341-3351.
- Ye Y., Kawamura K., Sasaki M., Kawamura N., Groenen P., Gelpke M.D., Rauch R., Hsueh A.J., Tanaka T. Kit ligand promotes first polar body extrusion of mouse preovulatory oocytes. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009;7:26.
- Yuzawa S., Opatowsky Y., Zhang Z., Mandiyan V., Lax I., Schlessinger J. Structural basis for activation of the receptor tyrosine kinase KIT by stem cell factor. *Cell.* 2007;130(2):323-334.
- Zhang P., Tang M., Zhong T., Lin Y., Zong T., Zhong C., Zhang B., Ren M., Kuang H. Expression and function of kisspeptin during mouse decidualization. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e97647.

Проблема сохранения генофондов доместицированных животных

Ю.А. Столповский , И.А. Захаров-Гезехус

Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, Россия

Рассмотрены принципы и методы сохранения генофондов пород домашних животных. В мире под угрозой исчезновения находится 17 % пород. Аргументами в пользу сохранения локальных пород являются: 1) экономические факторы, такие как изменения требований к качеству пищевых продуктов, изменения гигиенических и климатических условий (новые виды болезней, вакцины, изменения внешней среды), необходимость сохранить резерв для успешной селекции, возможность использовать местные породы в трудных экологических условиях; 2) научные факторы, в частности возможность изучения генофонда местных пород для реконструкции эволюции доместичированного вида (изучение локальных пород может вскрыть механизмы процессов эволюции, онтогенеза, поведения, естественного и искусственного отбора); 3) культурно-исторические факторы, связанные с тем, что аборигенные породы служат живыми памятниками традиционной культуры населения. Разведение породы возможно только при сохранении ее внутри- и межпородного генетического разнообразия, которое можно выявить с помощью различных молекулярно-генетических методов. Приведены примеры использования новых генетических технологий при сохранении локальных пород двух доместичированных видов: овец (*Ovis aries*) и крупного рогатого скота (*Bos taurus*). С помощью ISSR-фингерпринтинга (Inter Simple Sequence Repeats) получены данные, которые позволили определить коэффициент генетической оригинальности, проанализировать популяционную структуру, определить сходства и различия, провести идентификацию и оценку консолидированности, чистопородности и генеалогических связей генофондов пород (внутрипородных групп). Среди пород одного вида или внутри одной породы можно выделять древние или наиболее отделившиеся от «протогенофонда» группы животных и, соответственно, использовать эти данные в селекционной стратегии, направленной на сохранение форм животных, приближенных к предковой форме. Применение различных ДНК-маркеров, методов геномной и геномной селекции в природоохранной и частной генетике доместичированных видов предоставляет возможность получить данные о генетическом потенциале (ценности, оригинальности) породы, что важно для научного обоснования ее сохранения.

Ключевые слова: генофонд; порода; инбредная депрессия; эффективная численность; генетическое разнообразие; ДНК-анализ; овцы; крупный рогатый скот.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Столповский Ю.А., Захаров-Гезехус И.А. Проблема сохранения генофондов доместичированных животных. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):477-486. DOI 10.18699/VJ17.266

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Stolpovskiy Yu.A., Zakharov-Gezekhus I.A. The problem of conservation of gene pools of domesticated animals. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektсии = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(4):477-486. DOI 10.18699/VJ17.266

УДК 591.612:575.113.1

Поступила в редакцию 06.04.2017 г.

Принята к публикации 27.04.2017 г.

© АВТОРЫ, 2017

The problem of conservation of gene pools of domesticated animals

Yu.A. Stolpovskiy , I.A. Zakharov-Gezekhus

Vavilov Institute of General Genetics RAS, Moscow, Russia

In the paper the principles and methods of gene pools preservation of domestic animals breeds are explored. Currently 17 % of world species are under threat of extinction. The arguments in favor of preserving local breeds are: 1) economic factors, such as moderation of quality requirements for food products, moderation of hygienic and climatic conditions (new types of diseases, vaccines, changes in the external environment), necessity to keep a reserve for successful breeding, opportunity to use local breeds in harsh environmental conditions; 2) scientific factors, in particular, possibility of studying the gene pool of local breeds in order to reconstruct the evolution of domesticated species (exploring local breeds can reveal the mechanisms of the evolutionary processes, ontogeny, behavior patterns, natural and artificial selection); 3) cultural and historical factors related to the fact that native breeds represent living monuments of traditional culture of the population. Breeding is only possible while maintaining its inter- and interbreed genetic diversity, which can be identified through using various molecular genetic techniques. The examples of using new genetic technologies while preserving local breeds of two domesticated species are provided: sheep (*Ovis aries*) and cattle (*Bos taurus*). Using ISSR-fingerprinting (Inter Simple Sequence Repeats) some data were obtained, allowing us to determine the coefficient of genetic originality, to analyze population structure, to uncover similarities and differences, to identify and evaluate consolidation, breed purity and genealogical relationships of gene pools in a number of species (inbreeding). Within breeds of the same species or within one species it is possible to spot the ancient or the most estranged from the "protogene pool" groups of animals and, thus, to use these data in the breeding strategy aimed at the preservation of animal forms close to the ancestral form. Using various DNA markers, methods of genomic and genetic breeding in nature conservation and genetic selection of domesticated species provides an opportunity to obtain data on the genetic potential (value, originality) of the breed, which is important for scientific justification of its preservation.

Key words: gene pool; breed; inbreeding depression; effective population size; genetic diversity; DNA analysis; sheep; cattle.

Неразумная деятельность человека привела к тому, что возникла угроза уничтожения биосферы. По подсчетам специалистов, в среднем каждый день исчезает 50 видов разных организмов, а каждую неделю – примерно две породы одомашненных животных. С 2005 по 2014 г. доля пород животных, находящихся под угрозой исчезновения, увеличилась с 15 до 17 %. Еще 58 % пород классифицированы как породы с неопределенным статусом, поскольку актуальных данных о них не представлено (ФАО, 2015). Вызванный антропогенным воздействием темп вымирания превышает все известные из палеонтологической летописи случаи (Алтухов и др., 1996; ФАО, 2007; ФАО, 2009).

Чтобы как-то предотвратить исчезновение видов и сохранить возможность их восстановления в будущем, когда для этого будут более благоприятные условия, стали выдвигаться проекты создания хранилищ семян растений, соматических и половых клеток различных животных и растений (Веprinцев, Ротт, 1991; ФАО, 2000, 2007; Александян, 2002). Сегодня генные банки (преимущественно растений) имеются в 140 странах мира, наиболее известен международный арктический генбанк на Шпицбергене. Если генетические ресурсы растений относительно легко сохраняются в генбанках, то задача сохранения биологического разнообразия животного мира значительно более сложная.

Особая проблема – сохранение пород сельскохозяйственных видов. К одной из загадок популяционной и общей генетики относится то, что количество основных domesticiрованных видов животных и растений не увеличилось за время существования аграрной цивилизации. То есть основой современной аграрной цивилизации являются виды, которые были domesticiрованы 12–8 тыс. лет назад. Несмотря на непрерывные попытки ввести в domestикацию дополнительные виды, увеличить их ограниченное количество не удастся. Среди растений вклад в сельское хозяйство вносят в основном, как и 12 тыс. лет назад, два вида – пшеница и рис, среди животных – шесть основных видов: крупный рогатый скот, куры, свиньи, козы, овцы, лошади (Diamond, 2002).

Обеднение генофондов domesticiрованных видов при исчезновении пород и сортов сопоставимо с деградацией почв, заменить которые будет нечем. С этой позиции очевидна необходимость сохранения генофондов domesticiрованных видов как основы аграрной цивилизации. И если задача пополнения генофондов культурных растений близкородственными дикими видами в центрах происхождения теоретически возможна, хотя бы на основе коллекций, начало сбора которых было положено экспедициями Н.И. Вавилова, то обогащение видовых генофондов сельскохозяйственных видов животных дикими близкородственными формами практически исключено, прежде всего из-за исчезновения большинства диких предковых видов. Именно этим обстоятельством объясняется возросший во всем мире интерес к генофондам местных (аборигенных) пород животных, поскольку исчезновение породы свидетельствует об обеднении генофонда соответствующего вида.

В настоящее время во всем мире ведется активная работа по каталогизации, изучению и сбережению местных

пород. Наиболее полная информация собрана в базах данных DAD-IS (<http://dad.fao.org>) и DAGRIS (<http://dagris.ilri.cgiar.org/>) и в так называемом Мировом листе ожидания (Word Watch List) (ФАО, 2000).

Из общего числа 8 774 пород, принадлежащих к 38 видам domesticiрованных животных, идентифицированных в информационной системе по разнообразию домашних животных ФАО, 7 718 пород являются локальными (представлены только в одной стране), а 1 056 пород относятся к трансграничным (ФАО, 2015).

Деятельность ФАО в области сохранения пород сельскохозяйственных животных активизировалась в 1988 г., когда был создан первый компьютерный банк данных по генетическим ресурсам животных, расположенный в Ганновере (ФРГ) (ЕААР/ФАО, 1991). Именно ФАО при ООН взяло на себя функции по координации деятельности по сохранению и консервации породного разнообразия в мире. В 1992 г. международной продовольственной и сельскохозяйственной организацией принята глобальная программа по управлению генетическими ресурсами животных (GAGRMP). В нее входят проекты RARE (Исследование генетических ресурсов животных), где впервые глобально используются результаты изучения маркеров ДНК-микросателлитов; MoDAD (Поддержка генетического разнообразия животных), основной целью которого было создание базы данных для управления биоразнообразием как внутри отдельной страны, так и в мире в целом, и др. ФАО издает целый ряд документов и книг, в частности бюллетень Animal Genetic Resources Information, посвященный генетическим ресурсам (<http://www.fao.org/docrep/013/q7420t/q7420t00.pdf>).

Во многих странах существуют и активно работают различные национальные государственные или общественные организации, занятые сохранением редких пород. Из организаций государственного уровня наиболее известны Европейский региональный координационный центр, который воплощает в жизнь стратегию ФАО по генетическим ресурсам животных (<http://www.rfp-europe.org/>, на данный момент председательствующая страна – Греция), а также европейские структуры, связанные с проектом по сохранению биоразнообразия домашних животных GlobalDiv – AgriGenRes (<http://www.globaldiv.eu>). Среди негосударственных структур по сохранению местных домашних пород и сортов растений в ЕС представлены: SAVE Foundation (Safeguard for Agricultural Varieties in Europe, <http://www.save-foundation.net>), под руководством этого фонда существует сеть ELBARN (European Livestock Breeds Ark and Rescue Net), которая специализируется на сохранении *in situ* генетических ресурсов животных (<http://www.elbarn.net>), в Италии сохранением редких пород занимается ассоциация Associazione R.A.R.E. (Razze Autotonea Rischiodi Estinzione, <http://www.associazionerare.it>), в Испании – Euskal Abereak (<http://www.euskalabereak>), в Германии – GEN (<http://www.g-e-h.de/index.htm>), в США – Livestock Conservancy (<http://www.albc-usa.org/>), в России – Союз животноводов, Центр по сохранению агро-ресурсов при фонде «Культуры мира» Генриха Боровика.

Следует отметить, что в бывшем Советском Союзе по инициативе академика Д.К. Беляева в 1980-х годах на территории Горного Алтая (Шебалинский район, с. Черга)

было организовано экспериментальное хозяйство, где планировалось собрать коллекцию редких пород животных и перспективных для доместикации и гибридизации представителей диких видов. Идея Дмитрия Константиновича по созданию центра акклиматизации, доместикации и гибридизации и сохранению генетических ресурсов животных и растений *in situ* намного опередила свое время. На данный момент в Российской Федерации биологического полигона такого масштаба по исследованию и сохранению агробиоразнообразия нет.

Теоретические основы сохранения исчезающих пород

Теоретические основы сохранения исчезающих пород еще недостаточно разработаны. При их обсуждении в большинстве случаев приходится ссылаться на рекомендации, которые были сделаны специалистами, занимающимися проблемой спасения редких и исчезающих диких видов.

Необходимость сохранения генетической изменчивости локальных пород обсуждалась многими учеными (Иванов, 1924; Серебровский, 1928; Лобашев, 1954; Maijala, 1970; Глембоцкий, Копыловская, 1972; Красота и др., 1983; Simon, 1984; Беляев, 1987; Vodo, 1989; Sambraus, 1990; Моисеева и др., 1992, 2006; Эрнст и др., 1994; Глазко и др., 1996; Tisdell, 2003; Ерохин А., Ерохин С., 2004; Марзанов, 2007; Паронян, Прохоренко, 2008; Паронян, 2016; и др.). На основании вышеперечисленных, а также других, в том числе наших, работ аргументы в пользу сохранения локальных пород подразделяются на три категории.

1. Экономико-биологические аргументы

1.1. Требования к сельскохозяйственным животным изменчивы и непредсказуемы. Это касается прежде всего продуктов животноводства (изменение вкусов, знаний о полезности пищи; новые виды продуктов, одежды, взаимодействие цен на продукты; мода и т. д.), изменений в управлении (новые методы, механизация) и обеспечении животноводства (регуляция зоогигиенических параметров, новые виды кормов), изменений гигиенических и климатических условий (новые виды болезней, вакцины, изменения внешней среды). Поэтому практически любая локальная порода – это резерв наследственных качеств, использование которых пока не представляется необходимым, но может понадобиться в будущем.

1.2. Сохранение местных пород в качестве резервных популяций необходимо для преодоления возможных селекционных лимитов. Такие признаки аборигенных пород, как адаптивность к местным внешним условиям, высокое качество продукции, отсутствие затруднений при родах, крепкая конституция, высокая плодовитость и большая продолжительность жизни, могут найти применение при создании животных, способных приспособиться к новым биотехнологиям. Чем дольше популяция животных подвергается экстремальному средовому воздействию, тем выше вероятность эволюции адаптивных признаков. Необходимо подчеркнуть, что до сих пор, несмотря на известное глубокое разрушение аграрных ландшафтов, остается недостаточно оцененной ландшафто-

образующая роль разных пород сельскохозяйственных видов млекопитающих.

- 1.3. Местные породы животных могут быть использованы в скрещиваниях с целью создания новых форм, лучше приспособленных к экстремальным условиям среды.
- 1.4. В определенных эко- и агросистемах выгодное разведение в чистоте уже адаптированного к данным условиям генетического материала. FAO приводит достаточно примеров, когда сохранение местных пород становится выгодным делом (FAO, 2007–2010). Например, прибыль от сохранения и устойчивого использования свиней породы бокс кекен в Мексике составила 490 тыс. долл. США в год (Drucker, Anderson, 2004).
- 1.5. Возможна прямая интродукция локальных пород в зоны, где экономически невыгодно разведение высокопродуктивных пород.
- 1.6. Экономическое значение информационных технологий в приложении к местным породам можно оценить по растущим масштабам объема рынка генетических ресурсов сельскохозяйственных животных. Информационные базы, как и биологические коллекции (банки), становятся ключевыми при поддержке агробиоразнообразия.

2. Научные аргументы

- 2.1. Исследования в области генетики, физиологии, биохимии, иммунологии, морфологии и т. д. требуют сохранения и поддержания большего разнообразия среди животных. При этом важно сохранить не только уникальные гены (аллели), но и генные комбинации.
- 2.2. Изучение локальных пород может вскрыть механизмы процессов эволюции, онтогенеза, поведения, естественного и искусственного отбора. Сравнительные исследования полных геномов или отдельных участков ДНК локальных пород с древним происхождением могут внести свой вклад в реконструкцию истории расселения человека по Земле и формирования популяций, представляющих разные этнические группы, культурных и технологических инноваций, в том числе появления и распространения животноводства в мире.

3. Культурно-исторические аргументы

- 3.1. Местные породы справедливо рассматриваются как элементы культурного наследия, ценные памятники природы и культуры. Они могут быть использованы как исследовательский и учебный материал в истории и этнографии.
- 3.2. Практически во всех регионах мира местные породы используются при проведении спортивных, развлекательных и иных общественных мероприятий, например во время брачных и религиозных церемоний, и как элементы досуга.

При сохранении как видов, так и пород трудно (прежде всего по экономическим причинам) поддерживать высокую численность популяции. Малые же численности ведут по меньшей мере к трем опасным последствиям: снижению аллельного разнообразия, утрата полиморфизма популяции в результате генетического дрейфа; инбредная

депрессия, снижающая жизнеспособность и в перспективе могущая привести к вымиранию популяции; возрастание угрозы вымирания в силу внешних случайных причин: эпизоотий, стихийных бедствий, неправильных административных решений. Во всех случаях приходится искать разумный компромисс между возможной экономической пользой сохранения популяции (вида, породы) и затратами на поддержание ее необходимой численности.

При обсуждении вопроса о достаточной численности принято различать общую численность популяции (N) и ее эффективную численность (N_e) т. е. объем той ее части, которая передает генофонд следующему поколению (Франклин, 1983; Алтухов и др., 2004). Если действительная численность популяции N , а дисперсия числа потомков на каждую размножающуюся пару σ^2 , то $N_e = 4N/(2 + \sigma^2)$. В большинстве случаев N_e оказывается меньше N .

Наряду с другими параметрами, эффективная численность зависит и от соотношения размножающихся самцов и самок. Если N_m – число самцов, дающих гаметы для следующего поколения, а N_f – соответствующее число самок, то $1/N_e = 1/4N_m + 1/4N_f$ и $N_e = 4N_m N_f / (N_m + N_f)$. Отсюда размножающаяся популяция, в которой 90 активных самок и лишь 10 активных самцов, имеет эффективную численность не 100, а всего лишь 36 (Франклин, 1983).

Ограничение численности популяции ведет к потере генетического разнообразия, выражающейся, в частности, в потере аллелей. Модельные расчеты (Алтухов и др., 2004) показали, что в популяциях размером в 500 особей на протяжении 200–800 поколений утрачивается с высокой вероятностью одна из каждой пары аллелей (исходное состояние – полиморфизм по двум аллелям при их равной частоте).

Попытки сохранить породу в малом числе особей (например, 10), вероятнее всего, окажутся безуспешными. Разделение популяции на несколько субпопуляций (т. е. содержание породы не в одном, а в нескольких генофондных хозяйствах или фермах) не только снизит вероятность ее потери от случайных причин, но и обеспечит сохранение внутривидового генетического разнообразия.

В работе (Dragunescu, 1975) определены конкретные максимальные величины для генофондных популяций, которые, по мнению автора, обеспечат сохранение в равновесии основного набора генов и их аллелей в поколениях. Для кур – 50 петухов и 250 кур (панмиктическая популяция), для КРС – 10 быков и 50–60 коров (плановые скрещивания), для свиней – 25 хряков и 100 свиноматок (плановые скрещивания), для овец – 12–25 баранов и 100–250 овцематок (плановые скрещивания). Анализ, проведенный в теоретическом отделе Института цитологии и генетики СО РАН (личн. сообщ. Э.А. Гинзбурга), показывает несколько иные цифры для КРС – 10–15 быков и 100 коров, что согласуется с данными (Brem et al., 1984), при этом вполне допустима степень инбридинга 1 % на поколение.

В настоящее время в Правилах для управления малыми популяциями в статусе риска (Guidelines for management of small populations at risk) для сохранения *in vitro* рекомендуется сбор семени для замораживания по крайней мере от 25 самцов на породу и использование семени

от этих самцов на еще 25 самках на породу для получения замороженных эмбрионов (FAO, 1998).

Следует отметить одно важное обстоятельство: при разделении популяций на субпопуляции, обменивающиеся единичными особями, устойчивость системы существенно повышается, и потери аллелей в те же сроки, что и в случае не подразделенной популяции, не происходит.

Вероятность выживания небольших популяций в изоляции была предсказана на основе математической модели (Senner, 1980). Резюмируя результаты этой работы, можно прийти к следующему: угасание популяции тесно связано с изменением плодовитости самок. Жизнеспособность и плодовитость уменьшаются при инбридинге, несбалансированные скрещивания уменьшают эффективный размер популяции, и, наконец, вероятность выживания прямо пропорциональна сохранению численности.

Селекционеры заметили, что плодовитость в малых популяциях начинает падать, когда коэффициент инбридинга достигает 0.5 или 0.6. Отсюда следует полезное эмпирическое правило. Используя вышеуказанные числа как условные пороговые значения, мы можем оценить число поколений, по истечении которых для групп с различным N_e существенно увеличится риск вымирания от генетических причин. Придавая f значение 0.6 (или 0.5) в формуле $\Delta f = 1 - (1 - 1/2N_e)^2$ и решая это уравнение для числа поколений t , мы получим, что в первом приближении $t = 1.5N_e$. Другими словами, ожидаемое число поколений до подхода к порогу вымирания примерно в 1.5 раза больше эффективной численности популяции (Сулей, 1983).

Сегодня разработаны требования и схемы генетического управления, которые могут быть применены в популяциях с ограниченной генеалогической информацией (Oldenbroek, 1999; Raoul et al., 2004; FAO, 2016). Для того чтобы сохранить генофонд вида животных, разработано правило «50/500», которое предусматривает, что для кратковременного сохранения генетической изменчивости популяция должна иметь не менее 50 размножающихся особей, а чтобы обеспечить ее существование на длительное время, необходимо иметь не менее 500 особей, что соответствует общей численности популяции в 1–3 тыс. особей (Паронян, Прохоренко, 2008; Паронян, 2016).

Новые генетические технологии при сохранении исчезающих пород

В течение последнего десятилетия в сфере генетических исследований domestцированных видов животных фундаментально изменился подход к оценке генетического потенциала животных, их продуктивности, жизнеспособности, здоровья. Практически во всех ведущих экономиках и научных генетико-селекционных школах мира сформировалось новое направление, так называемая геномная селекция. За последние годы по этой теме опубликован обширный материал (Meuwissen et al., 2001, 2016; Эрнст, Зиновьева, 2008; Смагардов, 2013; Юдин и др., 2015; и др.).

Была реализована идея маркерных генов-сигналов, сформулированная в первой половине XX в. Если изначально могли использоваться десятки (не более сотни) генетических (иммуногенетических, биохимических) маркеров, то при появлении геномной селекции – сотни тысяч

маркеров. При этом надо оговориться, что используемые SNP или однонуклеотидные замены – это нуклеотидные маркеры с неизвестной функцией. Мировой тренд – переход от существующих SNP-чипов на чипы, включающие каузальные SNP, что приведет к точности и упрощению методов геномной селекции. Геномная селекция в нашей стране пока не получила должного развития. Однако не стоит забывать и о геномной селекции, выявлении и использовании генов продуктивности, иммунитета, жизнеспособности, адаптивности и т. п.

С нашей точки зрения, именно с помощью молекулярно-генетических методов исследования генофондов можно будет получить научное обоснование для сохранения той или иной породы, так как появится возможность определить ее генетическую ценность и потенциал. При полногеномном секвенировании представителей различных пород наиболее интересно сравнить трансграничные (коммерческие) и региональные (аборигенные) породы с древнейшим происхождением.

Информация, получаемая в результате секвенирования целого генома и объединяемая с SNP технологиями, существенно ускоряет поиск генов, дифференцирующих генофонды доместичированных и близкородственных диких видов (Сулимова, 2004). Такие различия получили название «ропись доместикации» – signature of domestication. Картирование главных генов количественных признаков (quantitative trait loci – QTL) для идентификации участков хромосом, влияющих на признаки-мишени действия этих генов, для выявления присутствия генов-кандидатов, локализованных в этих районах, и исследования рисунка их экспрессии и их функции у разных видов – все это вместе взятое дает возможность идентифицировать ключевые гены и вскрывать комплексность физиологической регуляции признаков – мишеней искусственного отбора (FAO, 2007).

Учитывая отсутствие для большинства пород надежных фенотипических и QTL-данных, наиболее быстрой и рентабельной оценкой генетического разнообразия является генотипирование полиморфных участков ДНК одновременно по многим локусам. Такой подход оказывается полезным при исследованиях происхождения доместичированных видов, их последующей миграции, так же как и для получения информации по эволюционным взаимосвязям между их различными группами, и установления географических областей скрещиваний между популяциями, имеющими разное генетическое происхождение. Другая важная роль молекулярно-генетического маркирования заключается в том, что именно такой подход позволяет рассчитывать величину эффективной численности (N_e) популяции у сельскохозяйственных видов животных. Традиционные подходы к получению надежных оценок N_e для селекционируемых популяций основываются на родословных или на переписи. Однако часто необходимые данные об изменчивости репродуктивного успеха и интервала между поколениями отсутствуют, особенно для местных пород. Поэтому применение полилокусного генотипирования может упростить такую оценку.

Приведем примеры использования данных, полученных с помощью ISSR-фингерпринтинга (Inter Simple Sequence Repeats), при исследовании генетической структуры по-

пуляций пород овец (*Ovis aries*) и крупного рогатого скота (*Bos taurus*).

Анализ межмикросателлитного полиморфизма тувинских овец из 18 хозяйств Республики Тыва позволил определить генеалогические связи и параметры генетического разнообразия внутри популяций и породы в целом. Были также выявлены генофондные хозяйства, в которых содержатся овцы, наиболее близкие к исходному аборигенному типу (Столповский и др., 2010а).

Для изучения специфичности и оригинальности генофонда романовской породы овец использовался коэффициент генетической оригинальности (Потокина, Александрова, 2008). По его значениям исследуемые особи были разделены на пять классов в зависимости от частоты встречаемости ISSR-фрагмента. В генофонде романовских овец были выделены наиболее оригинальные или редкие, а также типичные генотипы (Нестерук и др., 2016) (рис. 1).

Использование мультилокусного межмикросателлитного анализа (ISSR-PCR) совместно с методом к-кластеризации популяционных структур (программа Structure v.2.2) стало основой ряда тестов молекулярно-генетической экспертизы и исследования генофонда доместичированных видов животных. Были показаны возможности анализа популяционной структуры доместичированных видов, сходства и различия генофондов пород (внутрипородных групп), их идентификации и наглядной оценки консолидированности, чистопородности и генеалогических связей (Столповский и др., 2010б). Так, в исследовании генофонда романовских овец пяти ведущих хозяйств получены значения функции правдоподобия $L(K)$ (-6219.83) со стандартным отклонением $sL(K) = 8.82$ и параметра дельта K (90.72) (Evanno et al., 2005) свидетельствуют о том, что наиболее оптимальным числом кластеров в данной группе овец является $K = 2$ (рис. 2). Этот факт позволил предположить участие двух исходных прародительских популяций в формировании породы (общей исследованной выборки) и оценить их вклад в формирование генофонда романовских овец (Нестерук и др., 2016).

Данные о популяционных частотах фрагментов амплификации ПЦР использовали для анализа филогении 19 пород крупного рогатого скота. Согласно принципу популяционных систем, сформулированному в работах Ю.П. Алтухова и Ю.Г. Рычкова, генетическое разнообразие современных популяций соответствует некоторой предковой «прапопуляции», генофонд которой можно условно назвать протогенофондом (Алтухов, Рычков, 1970; Рычков, 1973; Алтухов и др., 2004). Тогда же для реконструкции протогенофонда было предложено использовать усреднение частот генов по всем изученным современным популяциям. С помощью этого метода среди пород одного вида или внутри одной породы можно выделять древние или наиболее отделившиеся от протогенофонда группы животных и использовать эти данные в селекционной стратегии, направленной на сохранение форм животных, приближенных к предковой форме (Столповский и др., 2013) (рис. 3).

Данные, получаемые при молекулярно-генетическом анализе, могут служить четкими критериями для опреде-

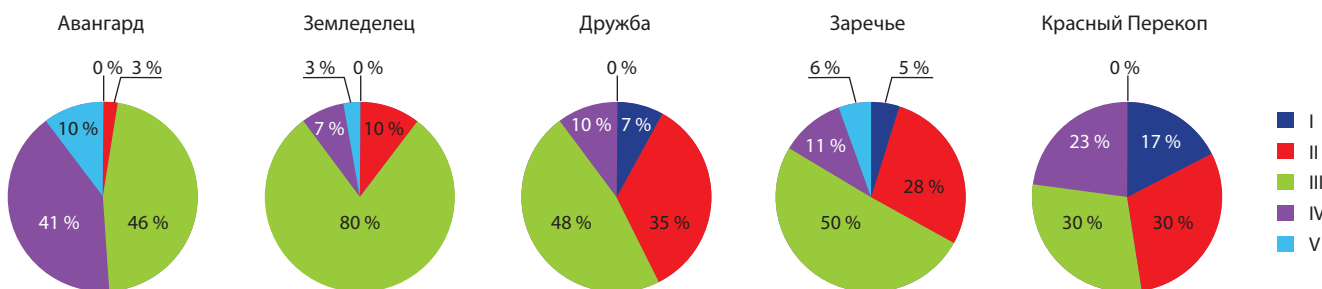


Рис. 1. Соотношение представителей пяти классов (I–V) в структуре исследуемых популяций романовской породы овец в хозяйствах Республики Тыва, по (Нестерук и др., 2016).

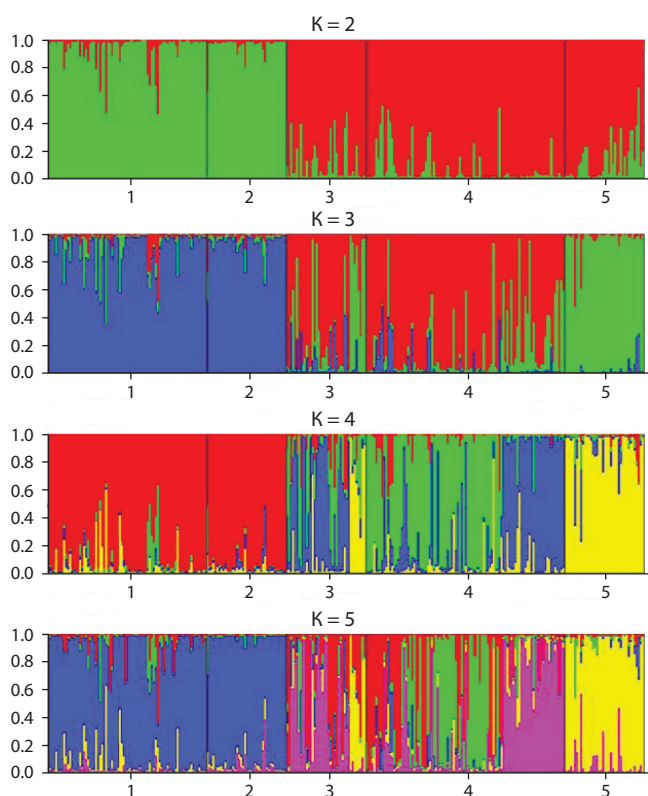


Рис. 2. Кластеризация популяций романовской породы овец на основе популяционно-статистической обработки данных ISSR-фингерпринтинга с использованием программы Structure 2.3.4. Хозяйства: 1 – «Авангард», 2 – «Земледелец», 3 – «Заречье», 4 – «Дружба», 5 – «Красный Перекоп» (собственные данные).

ления следующих фундаментальных параметров (свойств) селекционных достижений в области животноводства: породной принадлежности, отличимости и стабильности породы, что крайне важно при регистрации новых пород, чистопородном разведении или сохранении породы как резерва определенных наследственных качеств.

Приоритеты и критерии при сохранении пород

Очевидно, что сохранение большого числа исчезающих пород – задача дорогостоящая и требующая систематического проведения объемной научно-исследовательской работы. Поэтому первым этапом должна быть разработка

системы генетического мониторинга, которая позволила бы осуществить каталогизацию генетических ресурсов, создание и анализ компьютерных банков данных. Именно на этой основе возможно принятие научно и экономически обоснованных решений о том, что, в какой форме, объеме и в какой последовательности необходимо сохранять.

Помимо поддержания редких пород в генофондных хозяйствах и коллекционных фермах, следует указать и на другие возможности сохранения их генофондов. Например, учреждение зон традиционного аграрного хозяйствования с соответствующей экономической компенсацией, которая предотвратила бы внедрение здесь новых пород животных (и, вероятно, сортов растений). Сохранение традиционного уклада сельского хозяйства можно было бы сочетать с производством экологически чистой (органической) продукции и продвижением качественных продуктов на рынок. Большинство локальных пород играют основную роль в социальной и культурной жизни сельского населения, включая религиозные и цивилизационные традиции, фольклор, гастрономию, специализированные продукты и ремесленное производство (Gandini, Villa, 2003). Вероятно, возможности для создания таких зон остались только в отдельных преимущественно предгорных и горных районах Российской Федерации, например в Улаганском районе Республики Алтай, в Туве, Бурятии, кавказских республиках и т. д.

Представленный выше обзор литературы по популяционно-генетическим основам сохранения генетических ресурсов животных позволяет сделать следующие выводы относительно принципов, приоритетов, критериев для сохранения пород (агробиоразнообразия или «культурного» биоразнообразия).

Принципы сохранения агробиоразнообразия основаны на сохранении ценных фенотипических и генотипических характеристик породы (стад). Управление любой сохраняемой популяцией животных должно происходить с использованием методов, ведущих к уменьшению до минимума потери плодовитости и жизнеспособности.

Повышенная приспособленность, как правило, ассоциируется с гетерозиготностью. При достаточно жестком искусственном отборе обнаружены неслучайные связи между мультилокусной индивидуальной гетерозиготностью и значениями адаптивных количественных признаков. Эффективность отбора при непрерывной селекции в замкнутых стадах постепенно снижается и в дальнейшем может исчезнуть совсем. Чтобы избежать этого негативно-

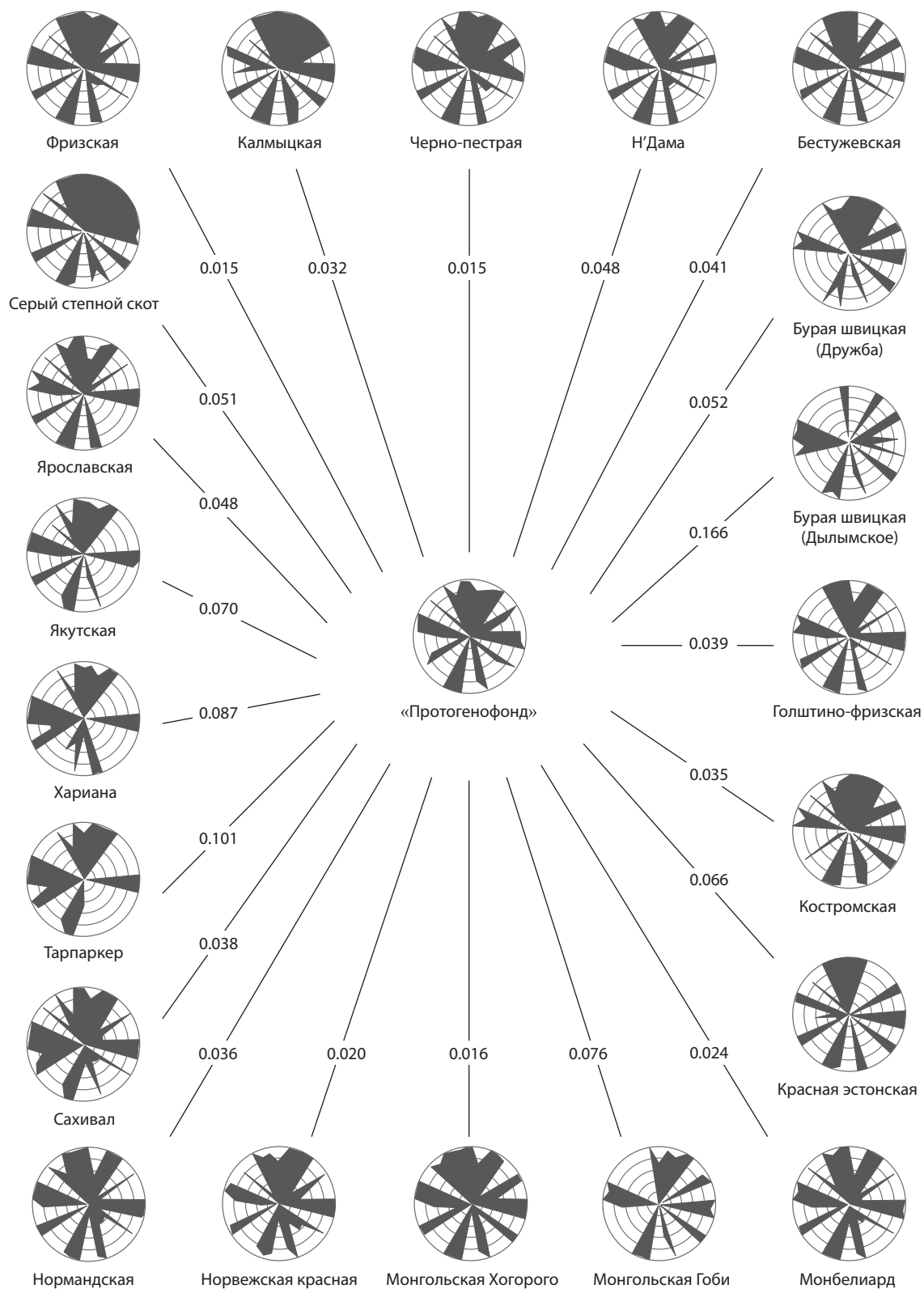


Рис. 3. Полигоны, построенные на основании данных ISSR-фингерпринтинга 19 пород крупного рогатого скота, по (Столповский и др., 2013).

го процесса, сохраняемую популяцию принято разделять на несколько сублиний (субпопуляций) и в дальнейшем использовать определенную систему подбора. Когда субпопуляции одновременно испытывают воздействия дрей-

фа и миграции генов, существенно повышается устойчивость породы (вида) в целом, увеличивается вероятность сохранения внутривидового генетического разнообразия и, что немаловажно, значительно уменьшается

степень инбридинга – больше, чем при обычном ротационном скрещивании в одной свободной популяции.

Анализ генетической структуры внутри породы базируется на определении и оценке основных параметров генетического мониторинга, таких как частота генотипов и аллелей в исследованных локусах для каждой популяции или породы. Сравнительный анализ пород обычно включает подсчет генетических дистанций между породами на основе данных по частоте аллелей набора генов, затем проводится исследование взаимоотношений и генетического отличия. Уровень филогенетического различия или мера эволюционного расстояния между породами определяется числом общих и альтернативных генетических признаков. Например, порода, которая характеризуется большим эволюционным расстоянием от других пород, несет в себе и большое различие по генетическим признакам и тем самым представляет несомненный интерес для сохранения.

Данные, полученные при изучении молекулярной изменчивости, позволяют оценить эффективный размер популяции для отдельной породы (что особенно актуально для исчезающей породы), а также скорость изменения различных характеристик генофонда под давлением агроэкологических и антропогенных факторов. Используя полиморфизм, например, по микросателлитным ДНК, определяют пропорции смешивания у породы. Этот параметр отражает в исследуемой популяции генетический вклад двух и более родительских или исходных популяций. С помощью кластерного анализа определяют консолидации породы, относительную степень ее чистопородности (Negri et al., 2007).

Подводя итог рассмотрению некоторых принципов и возможностей при сохранении породного разнообразия, следует отметить, что генетическая оценка породных ресурсов, сохранение их как элемента общего биоразнообразия планеты крайне важны для нынешнего и будущего потенциала сельского хозяйства России. Пока нереально оценить (с генетической точки зрения) все существующие породы всех видов домашних животных. Однако, используя принципы и методы сохранения «культурного» биоразнообразия, общее представление о генетической изменчивости в каждом виде и о размере относительного вклада каждой породы возможно получить, по крайней мере приблизительную оценку.

На первом месте для сохранения должны быть породы, которым грозит опасность вымирания. Даже если уникальность этих пород в дальнейшем не получит четкого зоотехнического и молекулярно-генетического подтверждения, необходимо предпринять действия по их охране. Возможно, при этом сохраняются некоторые породы, не являющиеся уникальными, но это лишь малая плата за гарантию от полной потери пород, находящихся в опасности исчезновения.

При сохранении породы в качестве потенциального материала для последующего использования в селекции очень важно сберечь весь ее генофонд, поскольку в большинстве случаев (на данном этапе развития науки) нам неизвестно, какими именно генами или их сочетаниями определяются хозяйственно важные свойства породы. В связи с этим наиболее актуальным становится вопрос,

что мы хотим сберечь при сохранении локальных пород. На первый взгляд, кажется достаточным сохранение «рубашек» – специфической морфологии, характеризующей отдельные породы, и в некоторых случаях – особенностей поведения животных. Однако даже в этом случае оказывается необходимым поддерживать полиморфизм внутри породы, прежде всего для того, чтобы обеспечить ее жизнеспособность, которая является условием стабильности при размножении. Порода отличается определенными статистическими параметрами, связанными с экстерьером, продуктивностью, специфическими сочетаниями фенотипических и генотипических показателей, свойствами адаптивности и жизнеспособности.

Вопрос о том, что может являться элементарной единицей для программ по сохранению генофондов, достаточно давно рассматривается в популяционной генетике. Традиционно предполагают, что такой единицей может быть аллель – определенный вариант состояния участка геномной ДНК, во всех генах, которых насчитывается около 25 000 (т. е. в функциональных районах ДНК), меняющих развитие животных и их продуктивность. Задача, которая может быть определена программой по сохранению, заключается в поддержании разнообразия аллелей, имеющихся в настоящее время у вида (породы), а также в поддержании нормального накопления и потенциального сохранения вновь возникающих мутантных аллелей – источника постоянной эволюции животных и их усовершенствования. В то же время очевидно, что признаки продуктивности животных в большинстве случаев должны рассматриваться как результат взаимодействия аллелей разных генов. Более того, процесс развития генетических ресурсов включает создание новых аллельных комбинаций, которые поддерживают определенный желательный уровень признаков продуктивности животных и их адаптации (FAO, 2007). С вышеуказанной точки зрения, единицей сохранения может быть сама порода, соответствующая классическому определению, – группа животных, объединенная общим происхождением, условиями формирования, в которой единообразие по комплексу морфофизиологических признаков (соответствие стандарту породы) поддерживается искусственным отбором.

В настоящее время 112 стран заявили, что они уже подготовили или планируют подготовить национальные стратегии и планы действий в области генетических ресурсов животных (<http://www.fao.org/publications/e-book-collection/en/>). Одним из существенных препятствий в развитии отечественного животноводства является отсутствие современной доктрины по сохранению собственных ресурсов, тесно увязанной с доктриной продовольственной безопасности государства, культурой, традиционным животноводством и биоорганическим сельским хозяйством. Отсутствует общепризнанная научным сообществом стратегия управления, а также надежные методы объективной характеристики потенциала доместцированных видов, пород и имеющихся кросс-бредных животных.

Сложившаяся в российском животноводстве ситуация требует развития методов по определению приоритетности для разведения и сохранения пород, надежной идентификации генетических особенностей отдельных

групп животных, правил (закона) по сохранению, использованию и управлению «генофондными» породами.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 16-54-44060).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Александрян С.М. Агробиоразнообразие и геополитика. СПб.: ГНЦ РФ ВИР, 2002.
- Алтухов Ю.П., Корочкин Л.И., Рычков Ю.Г. Наследственное биохимическое разнообразие в процессах эволюции и индивидуального развития. *Генетика*. 1996;32(6):1450-1473.
- Алтухов Ю.П., Рычков Ю.Г. Популяционные системы и их структурные компоненты. *Генетическая стабильность и изменчивость. Журн. общ. биологии*. 1970;31(5):507-526.
- Алтухов Ю.П., Салменкова Е.А., Курбатова О.Л., Победоносцева Е.Ю., Политов Д.В., Евсюков А.Н., Жукова О.В., Захаров И.А., Моисеева И.Г., Столповский Ю.А., Пухальский В.А., Поморцев А.А., Упельник В.П., Калабушкин Б.А. Динамика популяционных генофондов животных. Динамика популяционных генофондов при антропогенных воздействиях. Под ред. Ю.П. Алтухова. М.: Наука, 2004;110-294.
- Беляев Д.К. Проблемы и перспективы исследований по генетике и селекции животных. *Генетика*. 1987;23(6):937-946.
- Вепринцев Б.Н., Ротг Н.Н. Стратегия сохранения животного и растительного мира Земли. Консервация генетических ресурсов. Пушчино, 1991;5-18.
- Глазко В.И., Столповский Ю.А., Тарасюк С.И., Букаров Н.Г., Попов Н.А. Генетическая структура породы пинцгау в карпатском регионе. *Генетика*. 1996;32(5):676-684.
- Глембоцкий Я.Л., Копыловская Г.Я. Проблемы сохранения генофонда сельскохозяйственных животных. *Животноводство*. 1972;6:59-61.
- Ерохин А.И., Ерохин С.А. Овцеводство. М.: Изд-во Моск. ун-та, 2004.
- Иванов М.Ф. Породы сельскохозяйственной птицы. М.: Экон. жизнь, 1924.
- Красота В.Ф., Лобанов В.Т., Джапаридзе Т.Г. Разведение сельскохозяйственных животных. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Колос, 1983.
- Лобашев М.Е. Очерки по истории русского животноводства. Отв. ред. И.Ф. Шульженко. М.; Л., 1954.
- Марзанов Н.С. Генетические ресурсы животных – это национальная ответственность. *Изв. ТСХА*. 2007;5:135-141.
- Моисеева И.Г. Отечественные породы кур. Генетические ресурсы сельскохозяйственных животных: редкие и исчезающие отечественные породы. Моисеева И.Г., Захаров И.А., Митичашвили Р.С., Тихонов В.Н. Отв. ред. И.А. Захаров. М.: Наука, 1992; 11-112.
- Моисеева И.Г., Уханов С.В., Столповский Ю.А., Сулимова Г.Е., Каштанов С.Н. Генофонды сельскохозяйственных животных: генетические ресурсы животноводства России. Отв. ред. И.А. Захаров. М.: Наука, 2006.
- Нестерук Л.В., Макарова Н.Н., Евсюков А.Н., Свищева Г.Р., Лхасаранов Б.Б., Столповский Ю.А. Сравнительная оценка генофондов пород овец на основании ISSR-анализа. *Генетика*. 2016; 3:1-11.
- Паронян И.А. Генетические ресурсы сельскохозяйственных животных. СПб.: Проспект Науки, 2016.
- Паронян И.А., Прохоренко П.Н. Генофонд домашних животных России. СПб.; М.; Краснодар: Лань, 2008.

- Потокина Е.К., Александрова Т.Г. Коэффициенты генетической оригинальности образцов коллекции вики посевной (*Vicia sativa* L.) по результатам молекулярного маркирования. *Генетика*. 2008;44(11):1508-1516.
- Рычков Ю.Г. Система древних изолятов человека в Северной Азии в свете проблем стабильности и эволюции популяций. *Вопр. антропологии*. 1973;44:3-22.
- Серебровский А.С. Геногеография и генофонд сельскохозяйственных животных. Научное слово (Москва). 1928;9:3-22.
- Смарагдов М.Г. Геномная селекция молочного скота в мире: пять лет практического использования. *Генетика*. 2013;49(11):1251-1260.
- Столповский Ю.А., Евсюков А.Н., Сулимова Г.Е. Геномное разнообразие по маркерам межмикросателлитного полиморфизма у пород крупного рогатого скота. *Генетика*. 2013;49(5): 641-648.
- Столповский Ю.А., Кол Н.В., Евсюков А.Н., Рузина М.Н., Шмитит Л.В., Сулимова Г.Е. Анализ генетической структуры популяций тувинской короткожирнохвостой овцы с использованием метода ISSR-PCR. *Генетика*. 2010a;46(12):1660-1670.
- Столповский Ю.А., Лазебный О.Е., Столповский К.Ю., Сулимова Г.Е. Применение метода ISSR-PCR для оценки популяционной структуры идентификации и сходства генофондов пород и видов доместичированных животных. *Генетика*. 2010b; 46(6):1-9.
- Сулей М.Э. Пороги для выживания: поддержание приспособленности и эволюционного потенциала. Биология охраны природы: Пер. с англ. Под ред. М. Сулея, Б. Уилкокса. М.: Мир, 1983; 177-197.
- Сулимова Г.Е. ДНК-маркеры в генетических исследованиях: типы маркеров, их свойства и области применения. *Успехи соврем. биологии*. 2004;124(3):260-271.
- ФАО. Второй доклад о состоянии мировых генетических ресурсов животных для производства продовольствия и ведения сельского хозяйства. Краткое изложение. Рим: ФАО, 2015;14 с.
- ФАО. Положение дел в области продовольствия и сельского хозяйства. Животноводство: в поисках баланса. Рим: ФАО, 2009.
- Франклин Я.Р. Эволюционные изменения в небольших популяциях. Биология охраны природы. М.: Мир, 1983;160-176.
- Эрнст Л.К., Дмитриев Н.Г., Паронян И.А. Генетические ресурсы сельскохозяйственных животных в России и сопредельных странах. СПб.: ВНИИГРЖ, 1994.
- Эрнст Л.К., Зиновьева Н.А. Биологические проблемы животноводства в XXI веке. М.: РАСХН, 2008.
- Юдин Н.С., Лукьянов К.И., Воевода М.И., Колчанов Н.А. Применение репродуктивных технологий для повышения эффективности геномной селекции молочного крупного рогатого скота. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2015;19(3): 277-285.
- Bodo I. Methods and experiences with *in situ* preservation of farm animals. Department of Animal Husbandry Univ. of Veterinary Sci. Budapest, 1989.
- Brem G., Graf F., Krausslich H. Genetic and economic differences among methods of gene conservation in farm animals. *Livestock Production Sci*. 1984;11(1):65-68.
- Diamond J. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature*. 2002;418:700-707.
- Dragunesku C. Ratiunsi procedure pentru conservarea materialului de genetic la animalele domestic. *Rev. Cresteria Anim*. 1975;3:25-30.
- Drucker A.G., Anderson S. Economic analysis of animal genetic resources and the use of rural appraisal methods: Lesson from South-East Mexico. *Int. J. Agricult. Sustainability*. 2004;2:77-97.
- EAAP/FAO. Survey of Livestock populations global animal genetic data bank EAAP. Hanover: EAAP/FAO, 1991.
- Evanno G., Regnaut S., Goud J. Detecting the number of clusters of individuals using the software STRUCTURE: a simulation study. *Mol. Ecology*. 2005;14:2611-2620.

- FAO. Primary guidelines for development of national farm animal genetic resources management plans. Rome, 1998.
- FAO. The state of Food Security in the World. Rome: FAO, 2000.
- FAO. Marker assisted selection current status and future perspectives in crops, livestock, forestry and fish. Ed. El. Guimaraes, J. Ruane, A. Sonnino, B. Scherf, J.D. Dargie. Rome, 2007.
- FAO. Development of integrated multipurpose animal recording systems. Rome, 2016.
- Gandini G.C., Villa E. Analysis of the cultural value of local livestock breeds: a methodology. *J. Anim. Breed. Genet.* 2003;120(1):1-11.
- Majjala K. Need and methods of gene conservation in animal breeding. *Ann. Genet. Sel. Anim.* 1970;2:403-415.
- Meuwissen T., Hayes B., Goddard M. Genomic selection: A paradigm shift in animal breeding. *Anim. Front.* 2016;6(1):6-14.
- Meuwissen T.H.E., Hayes B.J., Goddard M.E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics.* 2001; 157:1819-1829.
- Negrini R., Nijman I.J., Milanesi E., Moazami-Goudarzi K., Williams J.L., Erhardt G., Dunner S., Rodellar C., Valentini A., Bradley D.G., Olsaker I., Kantanen J., Ajmone-Marsan P., Lenstra J.A. Differentiation of European cattle by AFLP fingerprinting. *Anim. Genet.* 2007;38:60-66.
- Oldenbroek J.K. Genebanks and the Conservation of Farm Animal Genetic Resources. Lelystad, the Netherlands: DLO Institute for Animal Science and Health, 1999.
- Raoul J., Danchin-Burge C., de Rochambeau H., Verrier E. Salvage a software to manage a population with few pedigrees. Book of Abstracts of the 55th Annual Meeting of the European Association for Animal Production, Bled, Slovenia, 5–9 Sept. 2004. Ed. Y. van der Honing. Wageningen, the Netherlands: Wageningen Acad. Publ., 2004.
- Samraus H.H. Warum sollten alte und gefährdete Nutztierassen erhalten werden. *Bongo.* 1990;16:17-32.
- Senner J. Inbreeding depression and the survival of zoo populations. *Conservation Biology.* Ed. V. Soule, B. Wilcox. Massachusetts, 1980;151-169.
- Simon D.L. Conservation of animal genetic resources – A review. *Livestock Product. Sci.* 1984;11(1):23-36.
- Tisdell C. Socioeconomic causes of loss of animal genetic diversity: analysis and assessment. *Ecol. Economics.* 2003;45(3):365-376.

The evolution of altruism

L.A. Dugatkin

Department of Biology, University of Louisville, Louisville, Kentucky USA, 40241

Ever since Darwin published *On The Origin of Species* in 1859, the evolution of altruism has been a perennial paradox for evolutionary biologists. In this review, I will discuss three evolutionary paths to altruism – genetic relatedness, reciprocity, and group selection – and examine very recent work that uses social network modeling to help us better understand the evolution of altruism.

Key words: altruism; genetic relatedness; reciprocity; group selection; evolution; social network theory.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Дугаткин Л.А. Эволюция альтруизма. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):487-491. DOI 10.18699/VJ17.267

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Dugatkin L.A. The evolution of altruism. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(4):487-491. DOI 10.18699/VJ17.267

I never had the pleasure of meeting Dmitri Belyaev, but I feel like I know him. For the last 6 years, my colleague Lyudmila Trut and I have been writing a book on the silver fox domestication experiment. As I did the research for this book, I learned so much about Dmitri Belyaev from Lyudmila, Pavel Borodin, Anatoly Ruvinsky, Misha Belyaev, Nikolai Belyaev and the dozens of people I interviewed during my visits to the Institute of Cytology and Genetics. The more I discovered about him, the more I realized Dmitri Belyaev was not only a brilliant, visionary scientist, and an inspirational leader, he was a kind, gentle, caring man that touched the lives of so many. He was an altruist. And so, in his honor, it seemed appropriate for me to write an article about the evolution of altruism in this special issue.

Within evolutionary biology, altruism is defined as helping others at a cost to self. Dmitri Belyaev was not only an altruist, he expected, in fact demanded, that others be altruistic as well. This is evident in the last interview he did before his death in 1985. In that interview, published in an article entitled “I believe in the goodness of human nature”, Dmitri noted that “In the future we should take great care of human psychology; a lot depends on a social climate, on how people treat each other, and on how a community as a whole will carry out its upbringing and humanitarian functions...” We must foster altruism, he believed, especially in children, among whom

Эволюция альтруизма

Л.А. Дугаткин

Луисвиллский университет, отделение биологии, Луисвилл, Кентукки, 40241 США

С тех пор как Чарльз Дарвин опубликовал «Происхождение видов» в 1859 г., тема эволюции альтруизма была постоянным парадоксом для эволюционных биологов. В данном обзоре обсуждаются три пути, ведущие к эволюции альтруизма, – генетическое родство, взаимопомощь и групповой отбор. Я также представлю совсем недавнюю работу, в которой использовано моделирование социальной сети, для того чтобы пролить свет на эволюцию альтруизма.

Ключевые слова: альтруизм; генетическое родство; взаимопомощь; групповой отбор; эволюция; теория социальной сети.

Belyaev tells the interviewer “we should recognize their predispositions and support the early goodness in them”. When he was asked “What would you like to wish for mankind in the 21st century?” Belyaev answered, “Be kind and socially responsible, strive for mutual agreement with all people, live in peace” (Belyaev, 1986).

Ever since Charles Darwin published *On the Origin of Species* (1859) evolutionary biologists have been puzzled about the evolution of altruistic behaviors in humans and non-humans. The problem is this: if natural selection favors traits that make organisms better suited to outcompete others in their population – by, for example, favoring superior foragers, fighters, and so on – how could altruism, where individuals help others at a cost to themselves, evolve? Darwin himself was quite worried about this question. In letters to his friends he wrote that his attempt to try and understand how natural selection might favor these sorts of behaviors was driving him “half mad” (Darwin letter to Hooker, February 23, 1858) and in *The Origin*, Darwin noted that altruism among social insects was “one special difficulty, which at first appeared to me to be insuperable, and actually fatal to the whole theory” (Darwin, 1859).

Darwin’s work on domesticated species, especially cattle, eventually led him to develop one hypothesis for the evolution of altruism: that natural selection might favor such behavior

when it was directed toward related individuals. He came to think that the “problem” of how natural selection favors altruism “... disappear[s] when it is remembered that selection may be applied to *the family*, as well as the individual and may thus gain the desired end” (Darwin, 1859). As we will see in a moment, Darwin’s ideas were eventually formalized by W.D. Hamilton in his famous inclusive fitness models (Hamilton, 1963, 1964), but before we do this, it is important to note that many fine scientists contributed to the work on altruism between the time of Darwin and Hamilton. Perhaps the most important of these was Petr Kropotkin, whose articles and books on what he called “mutual aid” were the first to seriously explore how altruism could evolve among unrelated individuals (Kropotkin, 1902).

Three paths to the evolution of altruism

In this paper, I will review some of the leading modern hypotheses for the evolution of altruistic behaviors. I begin by outlining three evolutionary paths to altruism and then examine recent attempts to use social network analyses to better understand the evolution of this type of behavior.

Inclusive fitness theory

In the hope that it may provide a useful summary we therefore hazard the following generalized unrigorous statement of the main principle that has emerged from the model. *The social behavior of a species evolves in such a way that in each distinct behavior-evoking situation the individual will seem to value his neighbors’ fitness against his own according to the coefficients of relationship appropriate to that situation.*

W.D. Hamilton. 1964

A little over a century after *The Origin* was published, W.D. Hamilton developed inclusive fitness theory (also known as kin selection theory), which mathematically formalized the idea that genetic relatedness can foster the evolution of altruism (Hamilton, 1963, 1964). Hamilton’s model predicts that altruism is favored by natural selection when:

$$\sum_0^A r \cdot b > c.$$

In this equation, which has become known as Hamilton’s Rule, b is the benefits others receive from the act of an altruist, c is the cost paid by the altruist, r is a measure of genetic relatedness, and A is a count of the individuals affected by the behavior of the altruist. Any factors that increase the variables on the left-hand side of this equation make altruism more likely to evolve; conversely any conditions that increase the value of the right-hand side of the equation make altruism less likely to evolve. As such, a number of general predictions emerge from this equation: i) increasing the genetic relatedness between altruist and recipient favors the evolution of altruism; ii) increasing the benefit the recipient(s) receives favors the evolution of altruism; iii) increasing the number of genetic relatives (A) helped by an act of altruism favors the evolution of altruism; and iv) increasing the cost of an act of altruism decreases the probability that altruism will evolve.

Hamilton’s Rule has generated hundreds of studies of altruism, and in general, the predictions outlined above have been

supported (Dugatkin, 2006; Abbot et al., 2010). There are a number of different kinds of studies that can be used to test Hamilton’s Rule. For example, many studies have looked to see whether high levels of genetic relatedness are associated with increased altruism (prediction (i) from above, (Abbot et al., 2010)). Another way to test the inclusive fitness models is through phylogenetic analysis. Such an analysis was undertaken on altruism in the hymenopteran social insects (e. g. bees, ants, and wasps).

Hymenopterans have an unusual genetic system called haplodiploidy, in which all males are haploid and all females are diploid. This creates very high levels of genetic relatedness among sisters. Full sisters in diploid species have an r of 0.5, but full sisters in hymenopterans have an r of 0.75. With an r of 0.75 between sisters, one would expect high levels of altruism among hymenopteran females and indeed it is the highly related female workers in many species that go to suicidal lengths to defend a hive full of their sisters.

The hypothesis that high genetic relatedness is important to the evolution of altruism in social insects can also be tested using phylogenetic analyses. Genetic relatedness is highest in social insect groups when queens have a single mate; when they are *monandrous*. If queens have multiple mates (if they are *polyandrous*), the average genetic relatedness in groups decreases. This leads to a prediction – eusociality should often be associated with a monogamous mating system. William Hughes and his colleagues tested this idea using already published data that suggested that eusociality has independently evolved five times in bees, three times in wasps, and once in ants (Hughes et al., 2008; Ratnieks, Helantera, 2009).

When we look at modern eusocial hymenopteran lineages we see both monandry and polyandry. But Hughes and his colleagues hypothesized that in order for eusociality to have been favored by natural selection in the evolutionary past of these groups, their evolutionary histories should show monandry as the *ancestral* mating system (Hughes et al., 2008). A phylogenetic analysis of these modern lineages indicates that, as predicted by inclusive fitness theory, monandry was the ancestral state in *all* eusocial lineages examined.

Reciprocity and the evolution of altruism

A second path to the evolution of altruism is via reciprocity. The basic idea in reciprocity-based models is that, under certain conditions, altruism can be favored by natural selection if individuals exchange acts of goodness: that is, in principle, the cost of being a altruist at time T can be compensated if the altruist is helped at some time, $T+1$, in the future by those it helped in the past.

One mathematical tool used to model the evolution of a reciprocal altruism is the prisoner’s dilemma game. Individuals in a prisoner’s dilemma game who use the tit-for-tat (TFT) strategy do very well, especially when they interact often and for long periods of time (Axelrod, Hamilton, 1981; Axelrod, 1984). TFT is a strategy that instructs players to begin their interactions with others by being altruistic, and then to copy what the other individual does. TFT has three attributes that make it a successful strategy: (a) “niceness” – a TFT player is never the first to stop being altruistic; (b) “retaliation” – an individual playing TFT immediately stops being altruistic when his or her partner stops being altruistic; and (c) “forgiv-

ing” – TFT instructs individuals to do what their partner did on the last move, and, so TFT has a memory window only one move back in time. Any act that occurred before one move back in time does not influence the behavior of the individual using the TFT strategy.

A textbook case of altruism via reciprocity is that of blood-sharing behavior in vampire bats (*Desmodus rotundus*). In this species, individuals can starve to death if they do not obtain a new blood meal every few days. Females in a nest of vampire bats sometimes regurgitate blood meals to other bats that have failed to obtain food in the recent past. Wilkinson examined whether reciprocity was an important factor in explaining the sharing of blood meals (Wilkinson, 1984, 1985, 1990, 1992). What he found was that data suggested vampire bats were reciprocal altruists – they remembered who helped them when they were starving and were more likely to give blood to those individuals.

Group selection

A third path to the evolution of altruism is group selection (Wilson, 1975, 1980, 2016; Sober, Wilson, 1998). In group selection models, a group is defined as all individuals that affect one another’s fitness. In group selection models, natural selection operates on two different levels: within groups and between groups. Within-group selection acts against altruists, because altruists, by definition, pay a cost that others do not. Selfish types – those who are not altruists – are favored by within-group selection, because they receive the benefits that altruists provide, but they do not pay the costs. Natural selection between groups favors altruists because groups with more altruists are more productive than groups with fewer altruists. For such group-level benefits to be manifest, groups must differ in the frequency of altruists, and groups must be able to export the increased productivity associated with altruism.

One of the strongest cases to date of group-selected altruism comes from Steve Rissing’s work on the ant, *Acromyrmex versicolor* (Rissing et al., 1989). In *A. versicolor* species, nests are founded by multiple, unrelated queens. The starting nests are underground, and individuals in such nests are protected from most of the predators in their desert environment. Altruism occurs in the feeding behaviors of queens during the early stages of colony foundation. A single queen from the numerous queens in a nest takes on the role of forager. She alone brings back materials for the nest’s fungus garden; the food source for the colony. Foraging behavior is a dangerous activity, in terms of both predators and parasites that queens encounter when they leave their underground nest to forage.

Once a queen becomes a forager, she remains in that role. Only she pays the costs for getting the materials for the fungus colony’s fungus garden, but all queens at her nest share equally in the food produced by the fungus garden. Foraging queens are then altruists; within groups, they benefit others at a cost to self. How then does altruism evolve? The answer is via between-group selection. At a later stage in colony development, “brood raiding” behavior takes place. Brood raiding occurs when workers from one nest capture ants from nearby colonies and raise those captured individuals within their own nests (Wheeler, Rissing, 1975; Ryti, Case, 1984). The probability that a nest survives a period of brood-raiding is positively correlated with the numbers of workers produced

in that nest. And the number of workers produced in the nest is itself positively correlated with how productive a foraging queen is. That is, although within-group selection acts against altruistic queen foragers, between-group selection favors altruism because it increases the nest’s probability of surviving the period of brood raiding (Rissing et al., 1989; Seger, 1989; Cahan, Julian, 1999; Pollock et al., 2004).

Social network approaches to the evolution of altruism

I close this paper by discussing some of the most recent work done on the evolution of altruism. In this work, evolutionary and behavioral ecologists have begun using social network analysis (SNA) to examine altruistic behavior (Dugatkin, Hasenjager, 2015; Hasenjager, Dugatkin, 2015). SNA provides a conceptual framework and a set of mathematical tools to examine the relationship between individual behavior, population structure, and population-level processes (Croft et al., 2008). A social network is often visually depicted as a collection of nodes representing individuals in a population. Behavioral interactions between members of a social network are shown by an edge connecting their two nodes together. Nodes are sometimes assigned traits of the individuals they represent, and edges may be weighted to indicate the relative frequency or intensity of a relationship (e. g., how often two individuals cooperated with each other).

Measures of actual social networks can be compared to simulated social networks to identify significant departures from null expectations, which may suggest important aspects of population social structure that need further investigations (Croft et al., 2008). In addition, a social network is the substrate upon which population-level processes such as information flow are manifest, and so an in-depth knowledge of a population’s social network allows us to better predict these processes and can better our understanding of how social organization influences individual behavior (Croft et al., 2006; Kurvers et al., 2014).

Ohtsuki et al. (2006) found that altruism in a social network can persist if $b/c > k$, where b is the benefit of an act of altruism, c is the cost of the altruistic act, and k is the number of social partners an individual interacts with (more technically, the average degree of the network). This implies that natural selection will favor altruism when individuals have a relatively small number of others with whom they interact.

If altruists can identify other altruists and preferentially interact with them, then altruism can persist even in social networks where they interact with many individuals. Much work suggests that animals have some influence over their network connections, we so might expect to observe such assortative patterns (altruists interacting with other altruists) in the wild, and studies on natural populations of guppies (*Poecilia reticulata*) have indeed found these patterns (Croft et al., 2006).

Policing behavior, where individuals search out and punish those who are not altruists, can be studied using SNAs (Ratnieks, Visscher, 1989; Flack et al., 2006). Flack et al. (2006) used SNA to examine policing in male pig-tailed macaques (*Macaca nemestrina*). Flack first measured social networks for grooming, play and proximity in macaque groups. Next, he removed three high-ranking males who were known to

engage in altruistic behavior by breaking up fights between other group members. When these policing males were absent, aggressive behaviors became more common, and altruism decreased. With the policing individuals gone, other group members played with and groomed fewer partners. They also found that another SNA measure called “reach” – the number of friends of the friends of an individual – decreased. What’s more, the cohesion of the entire society weakened; the population divided into smaller, more homogeneous groups that rarely interacted with those outside their groups. All in all, these structural changes to the social network suggest when policing individuals are removed, altruism decreases and animals adjusted their social networks by maintaining a smaller and less diverse network of connections (Ohtsuki et al., 2006; Santos et al., 2006a, b).

I will end with a study that I think would have made Dmitri Belyaev happy: SNA analysis has been used to study *interspecific* cooperation between humans and dolphins.

For seven years, David Lusseau tracked 64 bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) in southern New Zealand. After observing more than 1,000 groups that contained subsets of these 64 animals, he used SNA analysis to determine that all these dolphins were part of one large social network. But what Lusseau could not figure out was what benefits the dolphins received by being part of a single large network. What sort of information, if any, was being transferred among members of this social network?

To answer this question Lusseau had to switch the dolphin population he was working with. He began collaborating with Paulo C. Simões-Lopes of the Federal University of Santa Catarina in Brazil, where they studied bottlenose dolphins in Brazil. Earlier, Simões-Lopes had discovered that these dolphins were involved in an amazing interspecific relationship with the local fishermen that fish in their bay.

For the last 200 years or so, fishermen in the Laguna region of Brazil have been casting long nets into the water to catch schools of mullets (*Mugil platanus*). In recent years the fishermen have been receiving help from some of the bottlenose dolphins, who actively herd the mullets towards the nets of the fishermen. The dolphins can see the mullet better than the fishermen, and they slap the water with their heads or tails to tell the fishermen the time and place to cast their nets. As a result, both the fishermen and the dolphins catch more fish than they would without this interspecific cooperation (Lusseau, 2003; Lusseau, Newman, 2004; Lusseau et al., 2006; Daura-Jorge et al., 2012).

Lusseau and Simões-Lopes used SNA to better understand what was happening in this remarkable population of dolphins. Their analysis found that the dolphins in this population subdivided into three subgroups, and individuals spent most of their time in their subgroup, facilitating information transmission among group members. Subgroup 1 had 15 dolphins, and every single dolphin in this subgroup cooperated with the fishermen to help them catch fish. SNA analysis found that this subgroup was highly interconnected, and dolphins in subgroup 1 benefited most (in terms of food acquisition) from their relationship with the fishermen. None of the twelve dolphins in subgroup 2 cooperated with the fishermen and social relationships in this subgroup were weaker than those seen for individuals in subgroup 1.

Subgroup 3 had eight dolphins; seven of the animals did not cooperate with the fishermen – but one dolphin, labeled “Dolphin 20” – did cooperate with the fishermen. And interestingly, it was Dolphin 20 that spent the most time interacting with dolphins in the other two subgroups. Dolphin 20 acted as a sort of liaison among the subgroups. Whether this facilitates more of the dolphins in subgroup 3 to cooperate with the fishermen remains to be seen over time.

Acknowledgements

I would like to thank Pavel Borodin for inviting me to write this review. I also thank Lyudmila Trut, Pavel Borodin, Anatoly Ruvinsky, Misha Belyaev and Nikolai Belyaev for sharing all of their remarkable insights into the life of Dmitri Belyaev.

Conflict of Interest

The author has no conflicts of interest.

References

- Abbot P., Abe J., Alcock J., Alizon S., Alpedrinha J.A.C., Anderson M., Andre J.-B., van Baalen M., Balloux F., Balshine S., Barton N., Beukeboom L.W., Biernaskie J.M., Bilde T., Borgia G., Breed M., Brown S., Bshary R., Buckling A., Burley N.T., Burton-Chellew M.N., Cant M.A., Chapuisat M., Charnov E.L., Clutton-Brock T., Cockburn A., Cole B.J., Colegrave N., Cosmides L., Couzin I.D., Coyne J.A., Creel S., Crespi B., Curry R.L., Dall S.R.X., Day T., Dickinson J.L., Dugatkin L.A., El Mouden C., Emlen S.T., Evans J., Ferriere R., Field J., Foitzik S., Foster K., Foster W.A., Fox C.W., Gadau J., Gandon S., Gardner A., Gardner M.G., Getty T., Goodisman M.A.D., Grafen A., Grosberg R., Grozinger C.M., Gouyon P.-H., Gwynne D., Harvey P.H., Hatchwell B.J., Heinze J., Helanterä H., Helms K.R., Hill K., Jiricny N., Johnstone R.A., Kacelnik A., Kiers E.T., Kokko H., Komdeur J., Korb J., Kronauer D., Kuemmerli R., Lehmann L., Linksvayer T.A., Lion S., Lyon B., Marshall J.A.R., McElreath R., Michalakis Y., Michod R.E., Mock D., Monnin T., Montgomerie R., Moore A.J., Mueller U.G., Noe R., Okasha S., Pamilo P., Parker G.A., Pedersen J.S., Pen I., Pfennig D., Queller D.C., Rankin D.J., Reece S.E., Reeve H.K., Reuter M., Roberts G., Robson S.K.A., Roze D., Rousset F., Rueppell O., Sachs J.L., Santorelli L., Schmid-Hempel P., Schwarz M.P., Scott-Phillips T., Shellmann-Sherman J., Sherman P.W., Shuker D.M., Smith J., Spagna J.C., Strassmann B., Suarez A.V., Sundstrom L., Taborsky M., Taylor P., Thompson G., Tooby J., Tsutsui N.D., Tsuji K., Turillazzi S., Ubeda F., Vargo E.L., Voelkl B., Wenseleers T., West S.A., West-Eberhard M.J., Westneat D.F., Wiernasz D.C., Wild G., Wrangham R., Young A.J., Zeh D.W., Zeh J.A., Zink A. Inclusive fitness theory and eusociality. *Nature*. 2010;471:E1-E4.
- Axelrod R. *The Evolution of Cooperation*. New York: Basic Books, 1984.
- Axelrod R., Hamilton W.D. The evolution of cooperation. *Science*. 1981;211:1390-1396.
- Belyaev D.K. “I believe in the goodness of human nature”: A final interview with the late D.K. Belyaev. *Voprosy Filosofii*. 1986;4:93-94.
- Cahan S., Julian G.E. Fitness consequences of cooperative colony founding in the desert leaf-cutter ant *Acromyrmex versicolor*. *Behav. Ecology*. 1999;10:585-591.
- Croft D., James R., Krause J. *Exploring Animal Social Networks*. Princeton, NJ: Princeton Univ. Press, 2008.
- Croft D.P., James R., Thomas P.O.R., Hathaway C., Mawdsley D., Laland K.N., Krause J. Social structure and co-operative interactions in a wild population of guppies (*Poecilia reticulata*). *Behav. Ecol. Sociobiol.* 2006;59:644-650.
- Darwin C. *On the Origin of Species*. 1st edition. London: J. Murray, 1859.
- Daura-Jorge F.G., Cantor M., Ingram S.N., Lusseau D., Simoes-Lopes P.C. The structure of a bottlenose dolphin society is coupled

- to a unique foraging cooperation with artisanal fishermen. *Biol. Lett.* 2012;8:702-705.
- Dugatkin L.A. *The Altruism Equation: Seven Scientists Search for the Origins of Goodness.* Princeton: Princeton Univ. Press, 2006.
- Dugatkin L.A., Hasenjager M. The networked animal. *Scientific American.* 2015;312:51-55.
- Flack J.C., Girvan M., de Waal F.B.M., Krakauer D.C. Policing stabilizes construction of social niches in primates. *Nature.* 2006;439:426-429.
- Hamilton W.D. The evolution of altruistic behavior. *Am. Nat.* 1963;97:354-356.
- Hamilton W.D. The genetical evolution of social behaviour. I and II. *J. Theor. Biol.* 1964;7:1-52.
- Hasenjager M., Dugatkin L.A. Social network analysis in behavioral ecology. *Adv. Stud. Behav.* 2015;2015:39-114.
- Hughes W.O.H., Oldroyd B.P., Beekman M., Ratnieks F.L.W. Ancestral monogamy shows kin selection is key to the evolution of eusociality. *Science.* 2008;320:1213-1216.
- Kropotkin P. *Mutual Aid: A Factor in Evolution.* New York: McClure Phillips, 1902.
- Kurvers R., Krause J., Croft D.P., Wilson A.D.M., Wolf M. The evolutionary and ecological consequences of animal social networks: emerging issues. *Trends Ecol. Evol.* 2014;29:326-335.
- Lusseau D. The emergent properties of a dolphin social network. *Proc. R. Soc. B.* 2003;270:S186-S188.
- Lusseau D., Newman M.E.J. Identifying the role that animals play in their social networks. *Proc. R. Soc. B.* 2004;271:S477-S481.
- Lusseau D., Wilson B., Hammond P.S., Grellier K., Durban J.W., Parsons K.M., Barton T.R., Thompson P.M. Quantifying the influence of sociality on population structure in bottlenose dolphins. *J. Anim. Ecol.* 2006;75:14-24.
- Ohtsuki H., Hauert C., Lieberman E., Nowak M.A. A simple rule for the evolution of cooperation on graphs and social networks. *Nature.* 2006;441:502-505.
- Pollock G.B., Cabrales A., Rissing S.W. On suicidal punishment among *Acromyrmex versicolor* co-foundresses: the disadvantage in personal advantage. *Evol. Ecol. Res.* 2004;6:891-917.
- Ratnieks F.L., Visscher P.K. Worker policing in the honeybee. *Nature.* 1989;342:796-797.
- Ratnieks F.L.W., Helantera H. The evolution of extreme altruism and inequality in insect societies. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2009;364:3169-3179.
- Rissing S., Pollock G., Higgins M., Hagen R., Smith D. Foraging specialization without relatedness or dominance among co-founding ant queens. *Nature.* 1989;338:420-422.
- Ryti R.T., Case T.J. Spatial arrangement and diet overlap between colonies of desert ants. *Oecologia.* 1984;62:401-404.
- Santos F.C., Pacheco J.M., Lenaerts T. Cooperation prevails when individuals adjust their social ties. *Plos Comput. Biol.* 2006a;2:1284-1291.
- Santos F.C., Pacheco J.M., Lenaerts T. Evolutionary dynamics of social dilemmas in structured heterogeneous populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006b;103:3490-3494.
- Seger J. All for one, one for all, that is our device. *Nature.* 1989;338:374-375.
- Sober E., Wilson D.S. *Unto Others.* Cambridge, MA: Harvard Univ. Press, 1998.
- Wheeler J., Rissing S. Natural history of *Veromessor pergandei*. *Pan. Pacific Ento.* 1975; 51:205-216.
- Wilkinson G. Reciprocal food sharing in the vampire bat. *Nature.* 1984; 308:181-184.
- Wilkinson G. The social organization of the common vampire bat. I. Patterns and causes of association. *Behav. Ecol. Sociobiol.* 1985; 17:111-121.
- Wilkinson G.S. Food sharing in Vampire bats. *Sci. Am.* 1990;Feb:76-82.
- Wilkinson G.S. Information transfer at evening bat colonies. *Anim. Behav.* 1992;44:501-518.
- Wilson D.S. A general theory of group selection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1975;72:143-146.
- Wilson D.S. *The Natural Selection of Populations and Communities.* Benjamin Cummings, Menlo Park, 1980.
- Wilson D.S. *Does Altruism Exist? Culture, Genes, and the Welfare of Others.* New Haven, CT: Yale Univ. Press, 2016.

О природе человека (вслед за Д.К. Беляевым)

А.А. Маркель

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

Статья инспирирована работами Д.К. Беляева, в которых обсуждались вопросы природы человека, и посвящается 100-летию со дня рождения Д.К. Беляева. В обзоре приводятся основные представления и теории, раскрывающие природу человека. Исследуются пути эволюции генома и культуры на протяжении антропогенеза. Показаны взгляды ведущих ученых прошлого и современности на закономерности геном-культурной коэволюции. Кажущееся противоречие между «генетиками» и «социологами» снимается благодаря разработке концепции коэволюции генома и культуры. Эволюция генов и культуры – единый, а не раздельный процесс. В своем развитии человек модифицирует и реконструирует свою социокультурную среду. Новая среда создает новые векторы отбора и формирует новые пути и направления генетической эволюции. Благодаря развитию культуры изменялась также генетическая детерминация когнитивных процессов человека. Ярким примером коэволюции культуры и генома является само развитие человеческой речи, голосового и мимического аппаратов общения. Увеличивающееся значение способов социального общения в популяциях человека способствовало сохранению генетических особенностей, облегчающих такое общение. На ранних этапах эволюции человека произошли расширение и реорганизация участков коры мозга, отвечающих за развитие речи. Представления о коэволюции культуры и генома присутствуют также в теории конструкции экологических ниш. Подчеркивается, что эволюция культуры, которая многими рассматривается как надбиологический феномен, по всем параметрам аналогична дарвиновскому процессу, в результате которого путем селекции и передачи в ряду поколений формируется адаптивная для данного сообщества социокультурная среда. По сути, речь идет об эпигенетическом наследовании в эволюции культуры и морали. В обзоре подробно излагаются взгляды и теоретические построения генетиков, социологов, социальных психологов, антропологов, бихевиористов и этологов при объяснении феномена человеческой эволюции. Рассматриваются некоторые противоречия, обусловленные разными темпами эволюции культуры и генома. Показано, что беляевская трактовка биосоциальной природы человека находит подтверждение в современных исследованиях генетиков, социологов и психологов.

Ключевые слова: человек; антропогенез; эволюция; геном; культура.

On the human nature (following in the steps of Belyaev)

A.L. Markel

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

This article was inspired by some works of Belyaev in which he discussed the biosocial human nature, and is dedicated to the 100 year anniversary of Belyaev's birth. The main views and theories of the human nature and the main paths of genome and culture evolution during anthropogenesis are overviewed. The views of the leading past and present world-wide scientists on the basic principles of the genome-culture interactions are discussed. The seeming contradictions between "geneticists" and "sociologists" are resolved due to the development of the concept of co-evolution of the genome and culture. The evolution of genes and culture is a whole, but not separate processes. During their evolution, humans modify and reconstruct their socio-cultural environment. The new environment creates new selection vectors and forms new ways and directions for genetic evolution. In response to the culture development, the genetic determination of human cognitive processes also changed. A good example of the co-evolution of culture and the genome is the development of human speech, the voice and mimic apparatus of communication. The vital importance of the new possibilities for social communication in human populations disposes to the fixation of genetic features that facilitate such communication. At the early stages of human evolution, the areas of the cerebral cortex that were responsible for the development of speech expanded and reorganized. The point of genome-culture co-evolution is well illustrated by niche construction theory. It is emphasized that the evolution of culture, which is widely regarded as a non-biological phenomenon, is quite similar in all its respects to the Darwinian process, as a result of which a sociocultural environment that is adaptive for a given community is formed through selection and transmission in a series of generations. In fact, we are talking about epigenetic inheritance in the evolution of culture and morality. The review details the views and theoretical concepts of geneticists, sociologists, social psychologists, anthropologists, behaviorists and ethologists in explaining the phenomenon of human evolution. Some contradictions caused by different rates of evolution of culture and genome are considered. In conclusion, it is shown that Belyaev's interpretation of the biosocial nature of humans finds confirmation in modern studies by geneticists, sociologists and psychologists.

Key words: humans; anthropogenesis; evolution; genome; culture.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Маркель А.А. О природе человека (вслед за Д.К. Беляевым). Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(4):492-500. DOI 10.18699/VJ17.268

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Markel A.L. On the human nature (following in the steps of Belyaev). Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017; 21(4):492-500. DOI 10.18699/VJ17.268

УДК 572.1:008

Поступила в редакцию 25.02.2017 г.

Принята к публикации 09.03.2017 г.

© АВТОРЫ, 2017

In the distant future I see open fields for far more important researches. Psychology will be based on a new foundation, that of the necessary acquirement of each mental power and capacity by gradation. Light will be thrown on the origin of man and his history.

Ch. Darwin. 1859

Выбрав эту тему, я отдавал себе отчет в том, что, во-первых, в рамках журнальной статьи невозможно даже просто затронуть, я уже не говорю – разобрать досконально, все аспекты этой грандиозной проблемы, обозначенной как «природа человека». Во-вторых, я все-таки рискнул взяться за такую статью именно «вслед за Д.К. Беляевым», которого проблема человека особенно занимала в последнее десятилетие его жизни. Д.К. Беляев опубликовал несколько статей, в которых ему приходилось полемизировать с авторами, понимающими под сущностью человека лишь его социальную природу (социоцентрическая концепция) (Беляев, 1976, 1981а, б, 1982). Д.К. Беляев постоянно подчеркивал необходимость изучения именно биосоциальной природы человека, и этому совету я попытаюсь последовать в данном обзоре. Но прежде мне хотелось бы отметить некоторую семантическую особенность употребляемых слов. В русской, особенно философской, литературе обычно используется понятие «сущность человека» (вспоминается Б. Пастернак: «Во всем мне хочется дойти до самой сути...»), в то время как в английской литературе – «природа человека» (human nature). Мне кажется, что это не случайно и отражает мировоззренческое восприятие проблемы: понятие «природа человека» шире и ближе к биосоциальной концепции, в то время как за словами «сущность человека» (essence of man – так у К. Маркса) на первый план выходит социальность человека («совокупность общественных отношений»).

Итак, кто же мы? И какова наша природа? Согласно биологической классификации, современный человек принадлежит к отряду Приматов (Primates), семейству Гоминид (Hominidae), роду Человек (*Homo*) и виду Человек разумный (*Homo sapiens sapiens*). Следовательно, человек принадлежит царству животных. Безусловно, человек – животное, но... животное – не человек. Эта двойственность природы человека постоянно является камнем преткновения («камень преткновения и скала соблазна... и петля, и сеть» – Ис. 8:14) для тех, кто пытается «дойти до самой сути». Поэтому зачастую иллюстраторы работ о человеке рисуют его в двойном облике (рисунок). Согласно старому, но не имеющему срока давности рецепту Феодосия Григорьевича Добжжанского (Dobzhansky, 1973), разобраться в проблеме можно, только рассматривая ее «в свете эволюции» (“Nothing in biology makes sense except in the light of evolution”). К сожалению, представление о том, с чего же началось восхождение человека по эволюционной лестнице, какова ее первая ступень, остается без определенного ответа. После прочтения десятков весьма противоречивых работ, посвященных этому вопросу, для меня наиболее близким стало утверждение о том, что главным инициальным моментом были все же изменения мозговой деятельности. Нельзя не учитывать, что вес мозга человека в процессе эволюции увеличился в три раза. Конечно, речь идет не об одной мутации, их было несколько. Эти мутации, скорее всего, возникали

последовательно и закреплялись отбором. Причем можно думать, что каждая предшествующая мутация могла усиливать вероятность закрепления последующих, так как предшествующая, влияя на поведение человека, создавала определенную новую среду, способствующую сохранению вновь возникающих мутаций, которые действуют в том же направлении, что и предыдущие, усиливая их совместное положительное влияние на приспособленность. Здесь в пору было бы поговорить о кумулятивной культурной эволюции, но это будет сделано ниже по тексту статьи.

Возникновение «мозговых» мутаций в процессе антропогенеза описано в работе Екатерины Поллард (Pollard, 2009), участвовавшей в исследованиях международной группы по секвенированию генома шимпанзе (*Pan troglodytes*). В результате стало ясно, насколько человек и шимпанзе близки генетически – сходство достигает почти 99 %. Из 3 млрд оснований, составляющих геном человека, различия, возникшие за 6 млн лет раздельной эволюции, были найдены лишь для 15 млн оснований, что составляет не более 1 % от общего числа. Причем надо понимать, что большинство из этих 15 млн замен может не иметь отношения к собственно антропогенезу. Тем не менее какие-то из них все же могли внести значительный вклад в процесс «очеловечивания» и сделали нас не только людьми, но и «разумными». Их-то и предстояло найти группе исследователей. При этом они исходили из предположения, что ускоренное накопление мутаций в какой-либо одной части генома по сравнению с другими может указывать на то, что этот участок попал под действие позитивной селекции. В итоге был обнаружен участок ДНК, включающий 118 оснований, в котором количество замен было явно больше, чем в других районах сравниваемых геномов человека и шимпанзе. Этот участок был обозначен как HAR1 (human accelerated region 1). Было выяснено, что HAR1 включен в состав гена, который экспрессируется в нейронах головного мозга. Важно, что у животных других видов, в отличие от человека, этот район генома очень консервативен. Так, у курицы и шимпанзе, разошедшихся от единого эволюционного ствола 300 млн лет назад, на 118 оснований района HAR1 приходится всего две замены, в то время как при сравнении человека с шимпанзе найдено 18 замен. Такая консервативность, с одной стороны, а с другой, высокая частота замен в процессе антропогенеза свидетельствуют о важном функциональном значении этого участка ДНК в эволюции человека. Выяснилось, что от функции гена, включающего фрагмент HAR1, зависит формирование коры головного мозга. У людей мутации этого района приводят к серьезным патологиям, иногда с летальным исходом. При этом отмечается, что рельеф извилин коры мозга как бы сглаживается (“smooth brain”). Ген, маркированный локусом HAR1, кодирует не белок, а некодирующую РНК, которая участвует в регуляции функции других структурных генов.

Позднее наряду с локусом HAR1 были выявлены и другие районы ДНК (более 200), у которых в процессе



Изображение человека в облике животных и животных в облике человека в оформлении обложек книг и журналов.

антропогенеза накопилось значительно больше замен, чем этого можно было ожидать при их случайном появлении в процессе нейтральной эволюции. Часть этих генов кодируют белки, другие – только РНК, а некоторые вовсе не транскрибируются, но, скорее всего, участвуют в регуляции функции рядом расположенных генов. Знаменательно, что более половины маркированных этими полиморфными районами генов участвуют в детерминации развития и функции головного мозга.

Итак, на первые позиции выходит головной мозг. По-видимому, с этого-то все и началось. Конечно, важную роль сыграли и другие мутации, повлиявшие на формирование прямохождения, перестройку скелета таза и нижних конечностей, анатомии кистей рук, конфигурации мышц, связок и костей голосового аппарата и т. д., но их фиксация в процессе отбора связана прежде всего с коэволюцией генома и нарождающихся элементов культуры, в том числе речи. Но об этом подробнее ниже.

Самая загадочная история – рождение человеческой речи. Ясно, что возникновение речи связано с мозговыми мутациями и фактически речь является

функцией мозга. Всемирно известный лингвист Ноам Хомский, который много писал об этом чудесном явлении – человеческой речи – и тщательно исследовал процесс формирования речи у детей, имел смелость заявить, что у человека в мозге есть специальный речевой орган («модуль»), который достался нам по наследству от наших далеких предков, живших не менее 100 тыс. лет назад (Chomsky, 1965, 1980). У них уже был этот речевой центр и речь вначале родилась в их мозгу. Анатомический речевой аппарат человека (гортань, глотка, язык и т. д.) вторичен по отношению к речи. Да извинит меня читатель, но я хочу упомянуть уже давно запавшие мне в душу слова из стихотворения О. Мандельштама: «Быть может, прежде губ уже родился шепот...» Этот шепот мог родиться в мозгу, и он заставил губы шевелиться. Развитие и реализация речи голосовым аппаратом человека происходили по мере координированного эволюционного процесса. Также происходит и у детей, у которых речевой аппарат формируется и совершенствуется по мере развития их речи. Причем вначале ребенок овладевает фонетической стороной речи, а затем грамматикой и синтаксисом (Chomsky, 1980; Глухов, Ковшиков, 2007). В настоящее время идентифицированы основные мозговые центры речи человека. Это две зоны коры – Брока и Вернике. Зона Брока – речедвигательный центр, расположенный в нижней части лобных извилин, отвечает за воспроизведение речи. При поражении моторного центра речи развивается моторная афазия, в этом случае человек понимает речь, но сам говорить не может. Сенсорный центр Вернике расположен в височной зоне коры. Он связан с восприятием устной речи. Задача этого центра – распознавание и хранение устной речи, как собственной, так и чужой. При его поражении возникает сенсорная афазия – люди перестают воспринимать устную речь и при этом страдает произношение, так как нарушается восприятие и собственной речи. Человек может говорить, излагать устно свои мысли, но не понимает чужой речи и, хотя слух сохранен, не узнает слов. Страдает грамматический строй (аграмматизм). Эти нарушения свидетель-

ствуют о возможном разобщении функциональной системы речи на разные ее составляющие, что говорит о дискретном устройстве речевого модуля мозга и его связей с воспроизводящим речевым аппаратом.

С появлением языка и развитием непосредственно связанных с языком ментальных способностей человека – предметным и абстрактным мышлением – человечество вступает в эпоху стремительно набирающей темпы культурной эволюции или, правильнее сказать, коэволюции культуры и генома. Под культурой следует понимать весь комплекс материальных и духовных ценностей, созданных человечеством в прошлом и создаваемых в настоящее время. Очевидно, культура стала одним из важнейших факторов эволюции человека. Соотношение культурной и генетической эволюции в определении путей развития человечества до сих пор является в науке своеобразным «кристаллищем» между сторонниками решающего вклада генов и/или культуры в тот путь, который мы прошли от точки расхождения *H. sapiens* с другими гоминидами. Казалось бы, наиболее сбалансированную позицию в этом вопросе занимают эволюционные психологи Леда Космидес и Джон Туби (Cosmides, Tooby, 2013).

Вот краткое изложение их взглядов. Мозг человека представляет собой комплекс информационно-вычислительных машин, которые сформировались в процессе естественного отбора для решения проблем, связанных с адаптацией наших предков, занимавшихся охотой и собирательством. Инстинкт – это продукт работы специализированной нервной сети (модуля), которая имеется в мозге всех представителей данного вида, и результат эволюции вида. Сформировавшиеся в результате эволюции нервные сети и их совокупные функции определяют так называемую «природу человека». Основные принципы эволюционной психологии сводятся к пяти постулатам:

1. Мозг – живая система, которая функционирует как компьютер. Мозг устроен так, чтобы он мог управлять нашим поведением в изменяющейся среде.
2. Нервные сети человека были сформированы в процессе естественного отбора, направленного на решение различных проблем приспособления наших предков к среде их исторического развития.
3. Наше сознание является лишь вершиной айсберга. Большинство процессов, совершающихся в мозге, скрыто от сознания. В результате мы можем ошибаться, считая, что нервные сети, отвечающие за наше поведение, устроены проще, чем в действительности. Многие проблемы, которые, как нам кажется, решаются довольно просто, на самом деле требуют для своего решения сложно устроенной нервной сети.
4. Разные нервные сети приспособлены для решения различных задач.
5. В нашей модернизированной черепной коробке покоится мозг человека каменного века.

Итак, с точки зрения Л. Космидес и Дж. Туби (Cosmides, Tooby, 2013), генетически наш мозг сформировался во времена каменного века, следовательно, в последующем развитии был использован генетический потенциал, который мы получили от наших предков, и реализация этого потенциала зависела от развития культуры. Значит ли это, что нашу эволюцию условно можно разделить на

два этапа – генетическую и культурную? Эволюционные психологи весьма элегантно уходят от ответа (привожу с сокращениями): «Эволюционная психология не позиционирует себя на каком-либо секторе плоскости, в которой раскачивается маятник “генотип–среда” (nature–nurture)». Мы склонны отвергать обычную дихотомию: инстинктивное–разумное, врожденное–приобретенное, биология–культура. Эффект, который может оказывать среда на организм, зависит от множества деталей, сопровождавших эволюцию когнитивных способностей человека. В эволюционной психологии реальный научный результат возникает при описании эволюции и поведения организма в определенной среде, а не в результате противопоставления по типу «биология–культура» или другого рода подобных сопоставлений. Многие исследователи, находясь в парадигме nature–nurture, пытаются ответить на вопрос: чем в большей степени определяется фенотип – генами или средой. Специалист по биологии развития понимает, что этот вопрос не имеет смысла. Каждая характеристика фенотипа является продуктом совместного действия генотипа и среды, и спрашивать, что более важно, – это все равно, что выяснять, какая сторона более значима для прямоугольника – высота или основание. Гены предоставляют возможность среде оказывать то или иное влияние на развивающийся организм. Для того чтобы научиться чему-нибудь, наш мозг должен иметь некую структуру, способную обучаться: три фунта овсяной каши нельзя научиться чему-либо, но три фунта мозга – можно.

Другая группа исследователей, хотя и не отрицает возможности развития когнитивных способностей человека в результате генетической селекции, тем не менее считает, что этого далеко не достаточно для объяснения огромного технологического и социального прогресса – от лука и стрел до интернета. Такого рода прогресс достигался за счет социального обучения. Новые человеческие качества появились не вследствие генетической селекции, а благодаря развивающейся культуре, которая модифицируется, селективно совершенствуется, сохраняется и аккумулируется путем целенаправленного социального обучения (Boyd et al., 2011). К примеру, вот категорическое заявление Джонатана Маркса: «эволюция человека – это небиологическая эволюция» (“Human evolution is not biological”) (Marks, 2012).

Однако кажущееся противоречие между «генетиками» и «социологами» снимается благодаря разработке концепции коэволюции генома и культуры. Эволюция генов и культуры – это единый, а не отдельный процесс, и на самом деле происходит коэволюция. В своем развитии человек модифицировал и реконструировал свою социокультурную среду (Richerson et al., 2010). Новая среда создавала новые векторы отбора и формировала новые пути генетической эволюции (Laland et al., 2010). Например, развитие земледелия и животноводства стало переломной точкой в траектории генетической эволюции человека (Feldman, Laland, 1996). Новая созданная человеком среда индуцировала отбор на генетическую устойчивость к новым зоонозам и к инфекциям, связанным с увеличением численности человеческих популяций. Также формировалась генетическая приспособленность к новой диете, увеличенному количеству жира, сахаров, крахмала и соли

в пище, употреблению молочных продуктов и т. д. Так, произошли увеличение копий гена амилазы (*AMY1*) и фиксация некоторых замен в его структуре, что помогало переваривать значительное количество крахмала. Подобные изменения сформировались и с геном лактазы (*LCT*), который необходим для утилизации молочного сахара, лактозы, содержащегося в молоке домашних животных. Эти изменения в наибольшей степени затронули население Европы и Африки, которое занимается скотоводством на протяжении более 6 тыс. лет, но не Азии, где в основном сохранилась предковая версия гена *LCT*, за исключением некоторых регионов, что связывают с особенностями миграционных потоков населения (Пилипенко и др., 2016).

Скорее всего, благодаря культуре изменялась также генетическая детерминация когнитивных процессов человека. Хотя этому нет прямых доказательств, но трудно себе представить, чтобы радикальные изменения культурной среды в период становления цивилизации не могли служить фактором отбора генетических вариантов когнитивных способностей человека, адекватных новой интеллектуальной среде.

Ярким примером коэволюции культуры и генома является само развитие человеческой речи, голосового и мимического аппарата. Увеличивающееся значение способов социального общения в популяциях человека способствовало сохранению генетических особенностей, облегчающих такое общение. На ранних этапах эволюции человека произошло расширение участков коры мозга, отвечающих за развитие речи. Одновременно увеличивалось число мышц и нервов, иннервирующих движения мышц полости рта, языка и гортани, что необходимо для формирования членораздельной речи (Jurgain et al., 1997). У современного человека гортань расположена сравнительно низко, вследствие чего глотка может выполнять функцию резонатора, что значительно обогащает звуковой репертуар (Relethford, 2007). Первым гоминидом, у которого положение гортани было близким к тому, что имеется у современного человека, был *Homo heidelbergensis*, живший 800–100 тыс. лет назад. Произношение же согласных звуков возможно при наличии укороченной полости рта, в то время как у ближайших к нам приматов она была значительно длиннее. Позиция подъязычной кости, к которой прикрепляются мышцы языка, у современного человека сформировалась таким образом, чтобы обеспечивать языку возможность совершать тонко регулируемые движения.

Другим индикатором того, что анатомия гоминид эволюционировала для облегчения речеобразования, является расширение черепного отверстия, которое позволило подъязычному нерву достигать мышц языка. У неандертальцев и человека это отверстие значительно шире, чем у ранних гоминид и других приматов (Dunbar, 2005). Для облегчения коммуникаций у человека получили значительное развитие лицевая мимическая мускулатура и лицевой нерв. Эти мышцы присутствуют у всех позвоночных, тем не менее, за исключением млекопитающих, они служат только для осуществления функций дыхания и питания (Buttows, 2008). У млекопитающих лицевая мускулатура приводит в движение кожу, обеспечивая мимику, что служит для передачи таких, например, эмоций, как страх,

удивление, брезгливость, гнев и т. д. Однако у большинства млекопитающих лицевая мускулатура представлена лишь небольшим количеством широких плоских мышц, в то время как у приматов – большим числом небольших мышц, присоединенных к различным участкам кожи, что обеспечивает значительное разнообразие мимических сигналов. А у человека имеется наиболее сложная система управления мышцами лица и всего артикуляционного аппарата.

Таким образом, человек оснащен довольно изощренной и сложной системой создания и восприятия дифференцированных зрительных и звуковых сигналов – речью и мимикой, которые практически отсутствуют у других приматов, ограничивающихся использованием простых звуков и жестов. Все это служит прекрасной иллюстрацией тесного взаимодействия генов и культуры социального общения в процессе их эволюции. При этом имеет место коэволюция культуры и генома, когда генетические мутации могут способствовать появлению новых культурных особенностей, закрепляемых отбором на приспособленность, и развитию новых экологических ниш. Новая культурная среда усиливает действие отбора в пользу этих и подобных им «культурных» мутаций и дает направление общему вектору эволюционного развития в сторону дальнейшего формирования социокультурной организации.

Представления о коэволюции культуры и генома присутствуют также в теории конструкции экологических ниш (Kareiva et al., 2007). Суть этой теории заключается в том, что биологический вид приобретает способность изменять естественную среду своего обитания и тем самым становится в некоторой степени творцом эволюции своей собственной и связанных с ним других видов (Kendal et al., 2011), что является прекрасным примером генетической и культурной коэволюции, показывающей, как культурные и генетические процессы взаимодействуют в ходе эволюции человека (Ehrlich, 2000; Richerson, Boyd, 2005; Laland et al., 2010; Richerson et al., 2010; Ihara, 2011; Rendell et al., 2011). Раздел эволюционной экологии рассматривает вопросы, связанные с влиянием селекции на способность организмов изменять среду и создавать искусственные объекты. Однако мало внимания уделяется обратной связи, т. е. тому, как конструкция ниши может влиять на эволюционный процесс, в том числе на селекцию локусов, даже непосредственно не связанных с конструкцией экологической ниши. Примером такой обратной связи является влияние конструирования ниш, позволяющих контролировать температуру окружающей человека среды, – создание жилищ, одежды, обуви и т. д. Это уменьшило селекционное давление на системы, регулирующие температуру тела при резких перепадах температуры среды, что позволило человеку значительно расширить территорию своего обитания, практически не обременяя свои морфофизиологические системы температурной регуляции, и дало возможность направить энергию на достижение иных целей (Laland et al., 2007).

Важным итогом развития теории «строительства ниш» стало понимание того, что приобретенные в результате культурного развития характеристики человека могут играть в эволюции важную роль, изменяя среду, в которой

эта эволюция происходит. Формальное моделирование этих процессов показало, что строительство ниш и связанное с ним изменение культурной среды могут сильно модифицировать генетическую конституцию самих строителей за счет формирования новых направлений селекционного процесса, происходящего во вновь созданной среде (Laland et al., 2001, 2010; Rendell et al., 2011).

В настоящее время не остается сомнений в том, что сопровождающее развитие культуры «строительство новых ниш» оказало значительное влияние на пути биологической эволюции человека (Laland et al., 2010). За последние 50 тыс. лет человечество распространилось из Африки по всему земному шару, пережило ледниковый период, значительное увеличение численности и плотности своих популяций, одомашнило сотни видов растений и животных (Stringer, Andrews, 2005). Каждое из этих событий, в свою очередь, значительно изменяло силу и направленность селекционного процесса, что приводило к генетическим изменениям в человеческих популяциях (Laland et al., 2010). И все эти события инициировал сам человек со своим геномом и своей культурой.

Есть еще одно свойство, чрезвычайно развитое у человека и сыгравшее решающую роль в его культурной эволюции, – его социальность. Майкл Томаселло, содиректор Института антропологии Макса Планка в Лейпциге (Tomasello, 2014a, b), так же как Петер Ричерсон и Роберт Бойд (Richerson, Boyd, 2005), считает, что социальное поведение формируется не только под влиянием среды или социального обучения. У человека имеется «полученный по наследству мозговой субстрат», который и делает социальное обучение возможным. По мнению М. Томаселло, врожденная мозговая структура, детерминирующая повышенное стремление к социальному общению, обеспечивает возможность эффективного социального обучения человека уже в самом раннем возрасте. При этом свойственное человеку тесное общение между родителями и детьми (лицо в лицо, как это характерно для людей) позволяет ребенку точно имитировать движения и звуки родителей, что вызывает обоюдные положительные эмоциональные и физические реакции (положительное подкрепление – состояние взаимной радости). Так, от родителей детям передаются различные элементы культуры, в том числе и язык. Некоторые авторы говорят о свойственном человеку чрезвычайно выраженном социальном инстинкте, что в совокупности с преобладающими в социальных отношениях эмпатией, альтруизмом, языком и кооперативностью было важным фактором эволюции *Homo sapiens*. Уникальные человеческие формы социальности помогают понять истоки его необыкновенно развитых мыслительных способностей и морали. Люди – исключительно кооперативные создания по сравнению с другими млекопитающими, включая крупных обезьян. Среди насекомых подобная исключительная кооперативность имеется у пчел и муравьев. Однако у пчел и муравьев такая ультрасоциальность основана на специфических генетических связях особей в колонии и на кин-селекции. Ультрасоциальность человека, напротив, основана на специальных психологических механизмах – рассудочном и мотивационном поведении. Кстати, сама этимология слова «сознание», что значит совместное зна-

ние (*consciousness* – в англ. яз., *conscientia* – на латыни), говорит о решающем вкладе социального общения в формирование сознания человека.

У детей по сравнению с шимпанзе чрезвычайно развиты социо-когнитивные способности – коммуникативность, имитация, склонность к научению и социальным контактам (Dean et al., 2012). Авторы считают, что человек обладает многими социальными «механизмами», которых нет у ближайших приматов. Гипотеза «коллективного культурного разума» постулирует, что он является главным механизмом видоспецифического общественного сознания, развитие которого у человека начинается в раннем детстве, и затем участвует в процессах обмена знаниями между группами и индивидуумами. Эта гипотеза проверена с помощью батареи когнитивных тестов, выполненных на взрослых шимпанзе и орангутанах и на детях в возрасте двух с половиной лет до того, как их начали обучать азбуке и чтению. В подтверждение гипотезы коллективного культурного разума и в противовес мнению о том, что люди вообще просто «умнее», авторы обнаружили, что дети и шимпанзе обладают почти одинаковыми когнитивными способностями при взаимодействии с физическим миром, однако дети оказались наделенными значительно более изощренными инструментами общения в социальной среде по сравнению с обезьянами обоих видов (Heppmann et al., 2007; Leeuwen et al., 2014). Дети склонны копировать различные действия без какого-либо поощрения (Lyons et al., 2007; Nielsen, Tomaselli, 2010; Flynn, Smith, 2012). Эта врожденная социальность является фундаментом, обеспечивающим кумулятивную культурную эволюцию человечества (Dean et al., 2014). Эллиот Аронсон пишет, что называть человека «социальным животным» – правильно, но не совсем. Более точным было бы назвать человека «кооперативным или ультрасоциальным животным» (Aronson, 1980). Таким образом, развитие социальности человека дает нам еще один пример тесного эволюционного взаимодействия генов и культуры – врожденного мозгового субстрата социальности и социального обучения как культурного феномена. Причем автор обращает внимание на то, что социальное обучение у человека резко отличается от такового у других животных и обезьян – у человека социальное обучение, скорее, носит характер наставничества, чего нет у животных.

Социальность рождает мораль. Конечно, мораль имеет свойство изменяться в зависимости от изменений социальной организации (интересно читать о спокойном отношении к институту рабства как о само собой разумеющемся у Платона или Аристотеля), но базовые моральные характеристики, по-видимому, также зафиксированы на генетическом уровне. Нейробиологические исследования позволили установить наличие генетической основы развития морали и морального поведения связывается с возникновением у приматов рода *Homo* специфической организации таких образований головного мозга, как префронтальная и орбитофронтальная кора и передняя височная извилина (Moll et al., 2005). У человека эти образования, прежде всего префронтальная кора, получили особенное развитие (Schultz et al., 1997; Allman et al., 2002). У людей с очаговыми поражениями этих областей

мозга можно наблюдать проявления различного типа анти-социального поведения, включая, например, отсутствие таких переживаний, как смущение, чувство гордости или сожаления (Beer et al., 2003; Camille, 2004). Показано, что имеется генетическая предрасположенность к проявлениям антисоциального (антиморального) поведения, которые можно наблюдать у 3–4 % мужчин. В группе мужчин, совершивших уголовные преступления, процент людей с антисоциальными особенностями поведения значительно выше: от 33 до 80 % (по данным исследований, проведенных в США) (Mednick et al., 1977). Вообще о таких категориях, как мораль, нравственность, аморальность и т. д., написаны горы научных, художественных и религиозных трактатов, и я не чувствую ни малейшей возможности приводить обширные рассуждения на эти темы не только в силу недостаточности места, но и по причине своей некомпетентности. Что касается биологических истоков морали, лучше всего с моей стороны было бы рекомендовать прочтение хотя бы двух прекрасно написанных книг: Robert Wright “The Moral Animal” (N. Y.: Vintage Books, 1995. 466 p.) и Франс де Вааль «Истоки морали. В поисках человеческого у приматов» (М.: Альпина нон-фикшн, 2014. 376 с.).

Наконец, хотелось бы обратить внимание на еще одно удивительное сопряжение эволюций генетической и культурной. Эволюция культуры, которая многими рассматривается как надбиологический феномен, по всем параметрам аналогична дарвиновскому процессу, в результате которого путем селекции и передачи в ряду поколений формируется адаптивный для данного сообщества вариант культуры (Mesoudi et al., 2006). Если разные проявления культуры (идеи, технологии и т. д.) характеризуются вариабельностью и между ними происходит соревнование (struggle for life), например, по их эффективности или другим качествам, если они без особых искажений могут передаваться из поколения в поколение, т. е. наследоваться с помощью разных механизмов – языковых инструкций, подражания, социального обучения и т. д., тогда можно говорить о том, что культура эволюционирует по Дарвину. Элементы культуры репродуцируются путем передачи от одних людей другим как внутри одного поколения («горизонтальный перенос»), так и следующим поколениям. Они подвергаются изменениям («мутациям») и отбору, как естественному, так и искусственному. В результате должна повышаться приспособленность носителей культуры (Parsons, 1964; Cavalli-Sforza, Feldman, 1981). Эта негенетическая эволюция обеспечивает быструю культурную адаптацию к новым условиям, накопление знаний, развитие новых технологий и социальных институтов. При этом так же, как и в генетической эволюции, может иметь место закрепление элементов культуры не только в результате селекции, но и вследствие случайности (аналогия с генетическим дрейфом) (Cavalli-Sforza, Feldman, 1981; Boyd, Richerson, 1985). Такое понимание развития культуры противоположно представлениям о неизбежном линейном прогрессе, благодаря которому человечество равномерно движется от эпохи дикости и варварства к цивилизованному состоянию (White, 1959). В человеческом обществе имеется значительное разнообразие элементов культуры, например таких, как знания, верования, мате-

риальные атрибуты культурной жизни и, конечно, 6800 языков, на которых разговаривают люди в разных странах (Ethnologue..., 2000). Это разнообразие создает базу для селекции и закрепления отобранных культурных ценностей в жизни последующих поколений. Так, например, происходит развитие языка (создание и элиминация слов и выражений) (Baddeley, 1990), а археологи отмечают по мере продвижения от древних раскопок к более поздним смену одних артефактов другими (O'Brien et al., 2001). «Наследственные» культурные изменения различных искусственных устройств и приспособлений, а также систем социальных отношений, в том числе способов воспитания и обучения детей, отмечены в многочисленных работах (Bandura, 1977; Cavalli-Sforza et al., 1982; Hewlett, Cavalli-Sforza, 1986; Whiten et al., 1996). Различные предметы культуры могут элиминироваться, становиться «ископаемыми», как, например, изделия из кости в Тасмании (Diamond, 1978). Для элементов культуры, так же как для генетических признаков, характерно наличие географической изменчивости. Можно наблюдать «конвергентную эволюцию» культур. Однако так же, как Дарвин, разработавший теорию биологической эволюции путем естественного отбора, не имел представления о материальных носителях наследственной передачи признаков, современные исследователи имеют весьма противоречивые представления о единицах и механизмах культурного наследования. Представление о культуре как своеобразном способе эпигенетического наследования было развито в работе Ричарда Докинза (Dawkins, 1976), который ввел в обиход термин «мем» для обозначения некоей дискретной единицы информации, которая наследуется путем культурной передачи. Подчеркивается наличие сильных взаимодействий между эволюцией культурной и генетической как на уровне создания базисных материальных признаков, так и при формировании поведения, в связи с развитием таких социальных функций, как эмпатия, стыд, чувство вины, мстительности, благодарности, религиозности и т. д. (Zajonc, 1980, 1984; Ihara, 2011). Далее, культура, так же как и гены, может служить для установления степени родства разных популяций и построения эволюционных деревьев (Mace, Pagel, 1994).

Одно из возражений против проведения аналогий между культурной и генетической эволюцией заключается в том, что гены являются якобы четкими дискретными единицами, из которых каждая отвечает за один определенный признак, чего не скажешь об элементах культуры. Однако на самом деле это не так. То, что мы знаем в настоящее время об альтернативном сплайсинге (надо подчеркнуть, что он особенно характерен для нейрогенов), редактировании РНК, генетическом импринтинге, модификациях белковых продуктов, размывает четкость формулировки «один ген – один фермент». С другой стороны, некоторые культурные «мемы» могут «наследоваться» вполне независимо и относительно неизменно, например речевые обороты, определенные технологии (приготовление сыра или вина) и т. д. Теперь встает вопрос, как возникают культурные вариации и нет ли аналогий с генетическими мутациями (Mesoudi, 2011). Если и есть, то далеко не полная. Известно, что генетические мутации возникают случайным образом и их возникновение не обусловлено

их возможными эффектами, которые они могут оказывать на развитие организма. Что касается мутаций культуры, то допускается, что они могут быть неслучайными и направленными на достижение определенного эффекта. С другой стороны, случайность возникновения культурных новаций является, по-видимому, непременным спутником культурной эволюции и почти всегда – творческой деятельности. Зачастую новым открытиям сопутствует состояние, которое принято называть озарением. Этому предшествует мысленный (часто неосознаваемый) массовый перебор всевозможных ассоциаций, в результате чего случайно может быть найден виртуальный образ действительных связей между изучаемыми природными фактами и событиями. Случайно возникшая умозрительная схема, объясняющая ранее непонятные реальные события, становится открытием. Но тогда можно представить возможность возникновения «летальных мутаций». Вероятно, в истории культуры можно найти множество ошибочных «открытий», особенно в сфере идеологии, которые способны нанести значительный ущерб социуму.

Нельзя не упомянуть и еще об одной отрицательной стороне грандиозного по сравнению с другими животными прогресса ментальных и когнитивных способностей человека. К сожалению, любой успех, тем более столь значительный, не приходит без потерь. Дело в том, что эволюция культуры идет значительно быстрее, чем эволюция генома. Наша развитая цивилизация, совершившаяся за 10–15 тыс. лет, по сути, вырвала человека из той среды, к которой его геном ранее приспосабливался на протяжении миллионов лет. Это привело к возникновению целого ряда рассогласований. Возник большой список так называемых болезней цивилизации, например ожирение, диабет, гипертония, психические болезни (Маркель, 2015). Конечно, благодаря развитию культуры, науки и технологий больших результатов достигла современная медицина, которая пытается, и иногда весьма успешно, избавляться от болезней цивилизации. Но, к сожалению, есть еще и другие «болезни цивилизации», которые невозможно излечить с помощью медицины, это социальные болезни: войны, социальное неравенство и разобщение, расизм, ксенофобия, религиозный экстремизм. Иногда пытаются обвинить в этих социальных болезнях биологическую природу человека: такие, мол, мы агрессивные от природы и отсюда войны и все другие напасти. Но давно известно, что это не так, современная наука отвергает такую возможность (Маркель, 2016). Война – это не борьба человека с человеком, но борьба государства с государством (Rousseau, 2003). Общество, человеческая культура и наука должны найти лекарство не только от телесных и душевных, но и от социальных болезней. Помочь этому исцелению, способствовать расцвету всемирного человечества – одна из главнейших задач биологической науки, по мнению Д.К. Беляева.

Благодарности

Работа поддержана интеграционным проектом РАН (№ 0324-2016-00020).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Беляев Д.К. Проблемы биологии человека: генетические реальности и задачи синтеза социального и биологического. *Природа*. 1976;6:26-30.
- Беляев Д.К. Современная наука и проблемы исследования человека. *Вопр. философии*. 1981a;3:3-16.
- Беляев Д.К. О некоторых факторах эволюции гоминид. *Вопр. философии*. 1981b;8:69-77.
- Беляев Д.К. Главное богатство человечества. *Наука и религия*. 1982;1:2-6.
- Глухов В., Ковшиков В. *Психолингвистика. Теория речевой деятельности*. М.: Изд-во АСТ, 2007.
- Маркель А.Л. Эволюционно-генетические корни гипертонической болезни. *Генетика*. 2015;51(6):644-657.
- Маркель А.Л. Биосоциальные основы агрессивности и агрессивного поведения. *Журн. высш. нервн. деят-сти им. И.П. Павлова*. 2016;66(6):1-12.
- Пилипенко И.В., Пристяжнюк М.С., Кобзев В.Ф., Воевода М.И., Пилипенко А.С. Полиморфизм регуляторной области гена *LC7* в некоторых тюркоязычных популяциях Алтае-Саянского региона. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016;20(6):887-893.
- Allman J., Hakeem A., Watson K. Two phylogenetic specializations in the human brain. *Neuroscientist*. 2002;8:335-346.
- Aronson E. *The Social Animal*. N. Y.: Palgrave Macmillan, 1980.
- Baddeley A.D. *Human Memory*. Boston: Allyn and Bacon, 1990.
- Bandura A. *Social Learning Theory*. Englewood Cliffs. N. J.: Prentice-Hall, 1977.
- Beer J.S., Heerey E.A., Keltner D., Skabini D., Knight R.T. The regulatory function of self-conscious emotion: insights from patients with orbitofrontal damage. *J. Pers. Soc. Psychol.* 2003;65:594-604.
- Boyd R., Richerson P.J. *Culture and the Evolutionary Process*. Chicago: University of Chicago Press, 1985.
- Boyd R., Richerson P.J., Henrich J. The cultural niche: Why social learning is essential for human adaptation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011;108:10918-10925.
- Burrows A.M. The facial expression musculature in primates and its evolutionary significance. *BioEssays*. 2008;30:212-225.
- Camille N. The involvement of the orbitofrontal cortex in the experience of regret. *Science*. 2004;304:1167-1170.
- Cavalli-Sforza L.L., Feldman M.W. *Cultural transmission and evolution*. Princeton University Press, 1981.
- Cavalli-Sforza L.L., Feldman M.W., Chen K.H., Dornbusch S.M. Theory and observation in cultural transmission. *Science*. 1982;218:19-27.
- Chomsky N. *Aspects of the Theory of Syntax*. Cambridge, Massachusetts: Massachusetts Institute of Technology Press, 1965.
- Chomsky N. Rules and representations. *Behav. Brain Sci.* 1980;3(1):1-15.
- Cosmides L., Tooby J. Evolutionary psychology: new perspectives on cognition and motivation. *Annu. Rev. Psychol.* 2013;64:201-229.
- Darwin Ch. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life*. London: John Murray, Albemarle street, 1859;424.
- Dawkins R. *The Selfish Gene*. Oxford UK: Oxford University Press, 1976.
- Dean L.G., Kendal R.L., Schapiro S.J., Thierry B., Laland K.N. Identification of the social and cognitive processes underlying human cumulative culture. *Science*. 2012;335:1114-1118.
- Dean L.G., Vale G.L., Laland K.N., Flynn E., Kendal R.L. Human cumulative culture: a comparative perspective. *Biol. Rev.* 2014;89:284-301.
- Diamond J. The Tasmanians: The longest isolation, the simplest technology. *Nature*. 1978;273:185-186.
- Dobzhansky T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *The American Biology Teacher*. 1973;35(3):125-129.
- Dunbar R.M. *The Human Story*. N. Y.: Faber & Faber, 2005.
- Ehrlich P.R. *Human natures: genes, cultures, and the human prospect*. Washington, DC: Island Press, 2000.

- Feldman M.W., Laland K.N. Gene-culture coevolutionary theory. *Trends Ecol. Evol.* 1996;11(11):453-457.
- Flynn E., Smith K. Investigating the mechanisms of cultural acquisition: How pervasive is adults' overimitation? *Soc. Psychol.* 2012; 43:185-195.
- Ethnologue: Languages of the World. Ed. B.F. Grimes. Dallas, Texas: SIL International, 2000. Online version: <http://www.ethnologue.com/14>.
- Herrmann E., Call J., Hernandez-Lloreda M.V., Hare B., Tomasello M. Humans have evolved specialized skills of social cognition: The cultural intelligence hypothesis. *Science.* 2007;317:1360-1366.
- Hewlett B.S., Cavalli-Sforza L.L. Cultural transmission among Aka pygmies. *American Anthropologist.* 1986;88:922-934.
- Ihara Y. Evolution of culture-dependent discriminate sociality: a gene-culture coevolutionary model. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2011;366:889-900.
- Jurmain R., Nelson H., Kilgore L., Travathan W. *Introduction to Physical Anthropology.* Cincinnati: Wadsworth Publishing Company, 1997.
- Kareiva P., Watts S., McDonald R., Boucher T. Domesticated nature: shaping landscapes and ecosystems for human welfare. *Science.* 2007;316:1866-1869.
- Kendal J., Tehrani J.J., Odling-Smee J. Human niche construction in interdisciplinary focus. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2011;366:785-792.
- Laland K.N., Kendal J.R., Brown G.R. The niche construction perspective: implications for evolution and human behaviour. *J. Evol. Psychol.* 2007;5:51-66.
- Laland K.N., Odling-Smee F.J., Feldman M.W. Cultural niche construction and human evolution. *J. Evol. Biol.* 2001;14:22-33.
- Laland K.N., Odling-Smee F.J., Myles S. How culture shaped the human genome: bringing genetics and the human sciences together. *Nat. Rev. Genet.* 2010;11:137-148.
- Leeuwen E.J.C. van, Call J., Haun D.B.M. Human children rely more on social information than chimpanzees do. *Biol. Lett.* 2014;10: 20140487.
- Lyons D.E., Young A.G., Keil F.C. The hidden structure of overimitation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007;104:19751-19756.
- Mace R., Pagel M. The comparative method in anthropology. *Curr. Anthropol.* 1994;35:549-564.
- Marks J. The biological myth of human evolution. *Contemporary Social Science: J. Acad. Soc. Sci.* 2012;7(2):139-157.
- Mednick S.A., Kirkegaard-Sorenson L., Hutchings B., Knop J., Rosenberg R., Schulsinger F. An example of bio-social interaction research: the interplay of socio-environmental and individual factors in the etiology of criminal behavior. *Biosocial Bases of Criminal Behavior.* Eds. S.A. Mednick, K.O. Christiansen. N. Y.: Gardner Press, 1977.
- Mesoudi A. *Cultural Evolution.* Chicago, IL: Univ. Chicago Press, 2011.
- Mesoudi A., Whiten A., Laland K.N. Towards a unified science of cultural evolution. *Behav. Brain Sci.* 2006;29(4):329-347.
- Moll J., Zahn R., di Oliveira-Souza R., Krueger F., Grafman J. The neural basis of human moral cognition. *Nat. Neurosci.* 2005;6: 799-809.
- Nielsen M., Tomaselli K. Imitation in Kalahari Bushman children and the origins of human cultural cognition. *Psychol. Sci.* 2010;21: 729-736.
- O'Brien M.J., Darwent J., Lyman R.L. Cladistics is useful for reconstructing archaeological phylogenies: Palaeoindian points from the southeastern United States. *J. Archaeol. Sci.* 2001;28:1115-1136.
- Parsons T. Evolutionary universals in society. *Am. Soc. Rev.* 1964;29: 339-357.
- Pollard K.S. What makes us Human? Comparison of the genome of humans and chimpanzees are revealing those rare stretches of DNA that are ours alone. *Scientific American.* 2009;300(5):32-37.
- Relethford J.H. *The human species: an introduction to biological anthropology.* N. Y.: McGraw-Hill, 2007.
- Rendell L., Fogarty L., Laland K.N. Runaway cultural niche construction. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2011;366:823-835.
- Richerson P.J., Boyd R. *Not by Genes Alone: How Culture Transformed Human Evolution.* Chicago: University of Chicago Press, 2005.
- Richerson P.J., Boyd R., Henrich J. Colloquium paper: gene-culture coevolution in the age of genomics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010;107:8985-8992.
- Rousseau J.-J. *On the Social Contract.* Mineola, N. Y.: Dover Publications, Inc, 2003.
- Schultz W., Dayan P., Montague P.R. A Neural substrate of prediction and reward. *Science.* 1997;275:1593-1599.
- Stringer C., Andrews P. *The Complete World of Human Evolution.* London: Thames & Hudson, 2005.
- Tomasello M. *Natural History of Human Thinking.* Harvard University Press, 2014a.
- Tomasello M. The ultra-social animal. *Eur. J. Soc. Psychol.* 2014b;44: 187-194.
- White L.A. *The Evolution of Culture: The Development of Civilization to the Fall of Rome.* N. Y.: McGraw-Hill, 1959.
- Whiten A., Custance D.M., Gomez J.C., Teixidor P., Bard K.A. Imitative learning of artificial fruit processing in children (*Homo sapiens*) and chimpanzees (*Pan troglodytes*). *J. Comp. Psychol.* 1996; 10:3-14.
- Zajonc R.B. Feeling and thinking: preferences need no inferences. *Am. Psychol.* 1980;35:151-175.
- Zajonc R.B. On the primacy of affect. *Am. Psychol.* 1984;39:117-123.