

УДК 575.16: 575.2: 575.827.5

ДОМСТИЦИРУЕМЫЕ ЛИСИЦЫ: МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ВОВЛЕКАЕМЫЕ В ОТБОР ПО ПОВЕДЕНИЮ

© 2013 г. Л.Н. Трут¹, Ю.Э. Гербек¹, А.В. Харламова¹, Р.Г. Гулевич¹, А.В. Кукекова²¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия, e-mail: trut@bionet.nsc.ru;² University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, Illinois, USA, e-mail: avk@illinois.edu

Поступила в редакцию 7 марта 2013 г. Принята к публикации 14 мая 2013 г.

Несмотря на то что одомашнивание животных со времен Дарвина вызывает большой интерес у генетиков и эволюционистов, основной вопрос о генетических механизмах этого процесса до сих пор в должной мере не прорабатывался. В настоящей статье излагаются некоторые результаты экспериментального моделирования исторической одомашнивания на одном из объектов промышленного разведения – серебристо-черной лисице (*Vulpes vulpes*). Статья сфокусирована на роли отбора в трансформации поведения этих животных, приведшего к созданию уникальных популяций ручных и агрессивных лисиц. С целью анализа молекулярно-генетической природы различий в поведении этих уникальных лисиц были созданы дополнительные ресурсы: сконструирована мейотическая карта генома лисицы, путем скрещиваний ручных и агрессивных лисиц получены информативные расщепляющиеся субпопуляции, совершенствован применяемый ранее метод количественной оценки поведенческих фенотипов. В работе использовались интегральные поведенческие фенотипы (главные компоненты – ГК1 и ГК2), полученные в результате анализа регистрируемых видеокamerой этологических параметров. Главный результат состоит в том, что при использовании интервального QTL-картирования на 12-й хромосоме лисиц идентифицирован регион, наиболее тесно ассоциированный с ручным поведением. Принципиальное значение этого результата усиливается тем, что он оказался гомологичным региону на 5-й хромосоме собак, который интерпретируют как регион, ответственный за раннюю одомашнивание волка и его эволюционный переход в примитивную собаку.

Ключевые слова: серебристо-черные лисицы, экспериментальная одомашнивание, молекулярно-генетический анализ поведения, дестабилизирующий отбор, расщепляющиеся популяции.

ВВЕДЕНИЕ

Серебристо-черная лисица – это форма красной лисицы (*Vulpes vulpes*), характеризующаяся серебристо-черной окраской. Уже более ста лет она является объектом промышленного клеточного разведения во всем мире. Ее разведение началось в Южной Канаде (Prince Edward Island), а затем распространилось по всему миру из-за высокой ценности серебристо-черной окраски. В России серебристо-черная лисица разводится с начала XX в. Иными словами, ее естественная одомашнивание, т. е. адаптация к новым социальным условиям, длится уже более ста лет. В начале 1950-х годов в России началась

ее одомашнивание в контролируемых условиях эксперимента, инициированного академиком Д.К. Беляевым и осуществляемого доктором биологических наук Л.Н. Трут (Трут, 2007). Д.К. Беляев гипотетически считал, что отбор лисиц по поведению, а именно по их реакции на главный фактор новой социальной среды – человека, мог быть определяющей силой, действующей в ходе одомашнивания животных (Belyaev, 1969; Беляев, 1972).

Д.К. Беляев предполагал, что гены, контролирующие поведение, обладают крайне широким спектром плейотропного действия. Поэтому он думал, что отбор на несвойственное диким животным поведение (дружелюбное

отношение к человеку) мог влиять на многие регуляторные процессы и порождать новую изменчивость поведенческих, физиологических и морфологических признаков. Экспериментальная domestикация лисицы представляет собой модельный эксперимент для тестирования этих предположений (Belyaev, 1979; Trut, 1999; Trut *et al.*, 2009, 2012).

Анализ митохондриальной ДНК лисиц экспериментальной популяции идентифицировал канадскую лисицу как главного (если не единственного) предка экспериментальных и контрольных лисиц, которые содержатся на экспериментальной ферме Института цитологии и генетики (ИЦиГ) СО РАН (Statham *et al.*, 2011).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ДОМСТИКАЦИЯ СЕРЕБРИСТО- ЧЕРНЫХ ЛИЦИЦ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Экспериментальное воспроизведение процесса domestикации осуществляется уже более 60 лет – первые линии наиболее толерантных к человеку лисиц были заложены Д.К. Беляевым на одной из эстонских ферм в 1951–1952 гг. Потомки этих линий, а также отобранные на разных лисьих фермах лисицы, не проявляющие ярко выраженных реакций дикости на человека, составили группу основателей в количестве 100 самок и 30 самцов domestизируемой популяции. Все они в 1960-х годах были перевезены на экспериментальную звероферму ИЦиГ.

Лисицы разводились на этой ферме в режиме аутбридинга. Единственным критерием подбора размножающихся пар и отбора их потомков служили реакции на человека. В течение первых 3–4 поколений отбора произошла генетическая элиминация реакции агрессивности и трусости. Начиная с четвертого поколения, главная задача отбора состояла в усилении эмоционально положительной реакции на человека. Критерии оценки поведения, ход отбора и его эффективность детально описаны в ряде обзоров (Трут, 1980; Трут и др., 2004; Trut *et al.*, 2009). В начале 1970-х годов был начат отбор в противоположном направлении – на усиление агрессивной реакции на человека. Главный результат первого этапа эксперимента состоял в создании уникальных популяций domestизированных и агрессивных лисиц.

При отборе лисиц на domestикацию происходили генетические изменения регуляторных систем онтогенеза, прежде всего – ослабление функциональной активности гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы (ГГНС) (Трут и др., 1972; Оськина и др., 2008). Особенно важно отметить, что эффекты отбора по поведению на ГГНС прослеживаются на уровне не только фенотипических параметров активности этой системы, но также экспрессии ключевых генов системы, кодирующих кортикотропин-релизинг фактор, проопиомеланокортин и рецептор глюкокортикоидов (Gulevich *et al.*, 2004; Оськина и др., 2008; Гербек и др., 2010). Доместикация вовлекает в сферу своего действия не только гормональные, но и нейромедиаторные системы онтогенеза (Naumenko, Belyaev, 1980). В связи с проблемой domestикации особого внимания заслуживает серотониновая система мозга, участвующая в ингибировании агрессивного поведения. У domestизированных лисиц были выявлены более высокие уровень серотонина в мозге и активность ключевого фермента его синтеза (Ророва, 2006). Интересно, что роль именно серотониновой медиаторной системы была неоднократно продемонстрирована в регуляции эмбриогенеза (Бузников, 1987; Cote *et al.*, 2007).

Принципиальное значение имеет тот факт, что трансформация поведения лисиц в сторону домашнего в ходе эксперимента сопровождалась возникновением ряда фенотипических новшеств, которые имеются у собак и у других домашних животных. Эти новшества затрагивали, прежде всего, такой признак, как окраска мехового покрова: возникновение специфически локализованных депигментированных пятен («Star» фенотип) и светло-бурых подпаленных участков («Mottling» фенотип). Характерными морфологическими маркерами domestизируемых лисиц, так же, как и других домашних животных, являются вислоухость, «лаечный» (свернутый в кольцо или полукольцо) хвост, укорочение и расширение лицевого черепа; у отдельных животных наблюдалось также укорочение хвоста и лап (Trut, 1999; Трут, 2007; Trut *et al.*, 2009).

Генетическая основа морфологических и физиологических изменений, которые появляются в ходе отбора лисиц по поведению, остается пока неясной. Для объяснения этого феномена можно привлечь два основных генетических

механизма – генетическое сцепление и генную плейотропию. Если гены, участвующие в контроле того или иного фенотипического изменения, локализованы в тесной близости к генам, контролирующим поведение, то отбор, действующий на гены поведения, будет неизбежно действовать на тесно сцепленные соседние гены. Если определенные аллели поведенческих генов и соседних генов находятся в одном и том же гаплотипе, то они будут наследоваться вместе, пока не пройдет достаточное число поколений, для того чтобы этот гаплотип был разрушен рекомбинационными событиями.

Альтернативные объяснения, основанные на генной плейотропии, означают, что гены, вовлекаемые в контроль поведения, могут также вовлекаться в другие регуляторные процессы и играть важную роль в ходе развития. Феномен, известный в биологии как неотения, или задержанное развитие, служит одним из аргументов этой точки зрения. Действительно, многогранные поведенческие и морфологические изменения, наблюдаемые у ручных лисиц и собак, связаны с задержкой некоторых процессов развития. Это, в свою очередь, служит подтверждением концепции дестабилизирующего отбора, которую разработал Д.К. Беляев (Belyaev, 1979).

Чтобы пролить некоторый свет на молекулярные механизмы, лежащие в основе феномена дестабилизации развития, наблюдаемого при отборе лисиц на domestикацию, необходимо, прежде всего, идентифицировать генетическую основу domestикационного поведения лисиц.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛОКАЛИЗАЦИИ ЛОКУСОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ

Хотя созданные путем отбора domestичируемая и агрессивная популяции лисиц изучаются уже более 60 лет, только в последнее время стал возможен систематический подход к идентификации молекулярных механизмов и локализации локусов, контролирующих поведенческие различия между лисицами ручной и агрессивной популяций. Классический генетический подход к геномному картированию позволил создать в конце 1990-х годов первичную карту генома лисиц и полностью реконструировать кариотип

лисиц (Graphodatsky *et al.*, 1995; Yang *et al.*, 1999). Чтобы начать активное исследование молекулярной генетики поведения у этих лисиц, были необходимы дополнительные ресурсы, включающие набор родословных животных из расщепляющегося поколения для картирования, набор соответствующих молекулярных маркеров, генетическая карта генома лисы и адекватные методы для количественной оценки поведения.

Несмотря на то что разведение агрессивных и ручных лисиц осуществлялось в режиме аутбридинга, гены, контролирующие селекционируемое поведение, к периоду нашего исследования если и не были полностью фиксированы, то были близки к этому состоянию. Об этом свидетельствовали крайне низкая вариабельность поведенческих реакций на человека среди потомков как в ручной, так и агрессивной популяции, а также повышенная частота встречаемости аллелей генов, находящихся под селективным давлением, что было продемонстрировано в ходе последующего QTL-анализа поведения (Kukekova *et al.*, 2011b).

Для получения животных и создания родословных, необходимых для картирования соответствующих генов, скрещивали между собой ручных и агрессивных лисиц. Кроссбредное потомство (F_1) далее скрещивали либо с исходными родительскими линиями, либо между собой. В результате были созданы расщепляющиеся поколения соответственно беккроссов и интеркроссов.

На основе нуклеотидной последовательности генома и генетической карты сцепления собаки был идентифицирован набор микросателлитных маркеров, общих для собак и лисиц (Kukekova *et al.*, 2004). Из 700 протестированных собачьих микросателлитных маркеров около 60 % хорошо гибридизовались с лисьей ДНК. Для построения мейотической карты сцепления генома лисицы животные из 37 родословных, представленных 3 поколениями (ручных и агрессивных родителей, кроссбредного F_1 и расщепляющихся беккроссов и интеркроссов), были генотипированы по 320 маркерам (Kukekova *et al.*, 2007). В настоящее время создана вторая версия мейотической генетической карты лисицы на основе генотипирования 916 потомков информативных поколений с ис-

пользованием 93 дополнительных микросателлитных маркеров. Усредненная по полу карта лисицы покрывает 16 аутосом и X-хромосому лисицы, общая протяженность карты составляет 1548,5 сМ (Kukekova *et al.*, 2012).

Выравнивание мейотической карты лисицы по нуклеотидной последовательности генома собаки выявило высокую консервативность порядка расположения маркеров в гомологичных регионах двух этих видов и дало основание для предсказания гомологии генов лисицы и собаки (Kukekova *et al.*, 2007, 2011a).

ЕДИНАЯ КОЛИЧЕСТВЕННАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ У СЕРЕБРИСТО-ЧЕРНЫХ ЛИСИЦ

При отборе лисиц на доместикацию и агрессивность селекционируемые линии разошлись очень быстро (за 2–3 поколения). В ходе отбора применялись отдельные балльные шкалы для оценки ручного и агрессивного поведения, многократно описанные в ряде обзоров (Трут 1980; Trut, 1980, 1999). Использование этих двух систем балльной оценки поведения было оправдано в ходе всего отбора и привело к созданию уникальных популяций ручных и агрессивных лисиц. Однако для целей молекулярно-генетического анализа и поиска локусов количественных признаков (QTL), описывающих поведение, была нужна единая количественная система оценки от самого сильного проявления агрессивных реакций до максимальной экспрессии ручного поведения. Поведение лисиц – потомков расщепляющихся экспериментальных популяций – характеризовалось широким спектром изменчивости и проявлением у некоторых особей элементов как агрессивного, так и ручного паттерна поведения, характерного для лисиц исходных родительских популяций. Все это и заставило разработать новую систему количественной оценки поведенческих фенотипов, которая бы работала во всех экспериментальных популяциях лисиц.

Эта система представляла собой модифицированную оценку поведения лисиц, которая использовалась в ходе всего отбора. Поведение тестировали в разных ситуациях: а) наблюдатель стоит у закрытой клетки животного;

б) открывает клетку; в) пытается осуществить тактильный контакт с животным (трогает его рукой, если это возможно); г) закрывает клетку и спокойно стоит у клетки. Видеорегистрацию поведения лисиц осуществляли в ходе всего тестирования (Kukekova *et al.*, 2008).

В ходе последующей расшифровки видеозаписей были идентифицированы дискретные поведенческие элементы. Все эти элементы были оценены по их информативности, воспроизводимости, стабильности и частоте встречаемости у протестированных животных (Kukekova *et al.*, 2008). Минимальный набор из 50 элементов (признаков) надежно дифференцирует лисиц вдоль оси «ручное – агрессивное поведение». Поскольку все экспериментальные лисицы содержатся в одинаковых условиях, имеют одинаковые контакты с человеком, и поскольку поведение лисиц тестировали в одни и те же временные периоды, используя стандартный тест, влияние средовых условий было сведено к минимуму. Общее число протестированных лисиц составляло 1003, среди которых: ручные лисицы (83), агрессивные (80), гибриды F_1 (93), беккроссы на ручного родителя (293), беккроссы на агрессивного родителя (202) и интеркроссы F_2 (252). Идентифицированные у всех этих животных элементы поведения были проанализированы одним из методов многомерного анализа – методом главных компонент, который позволяет заменить большое число исходных признаков меньшим числом некоррелируемых между собой новых интегральных показателей (главных компонент), в которые каждый исходный признак входит с определенными весовыми коэффициентами и знаком (Jackson, 1991). В этом новом наборе полученных нами данных первые две главные компоненты (ГК1 и ГК2) описывают соответственно 33 и 9 % общей изменчивости поведения (Kukekova *et al.*, 2011a). ГК1 четко дифференцирует ручных лисиц от агрессивных. Распределение средних значений ГК1 у лисиц всех экспериментальных популяций (ручных, агрессивных, F_1 -гибридов, беккроссов на ручного и агрессивного родителя, а также F_2 -интеркроссов) ясно иллюстрирует линейный градиент наследуемого поведения, ранжируемого от агрессивного до ручного, что, в свою очередь, соответствует относительной доле агрессивных и ручных предков в каждой экспериментальной популяции (рис. 1, а).

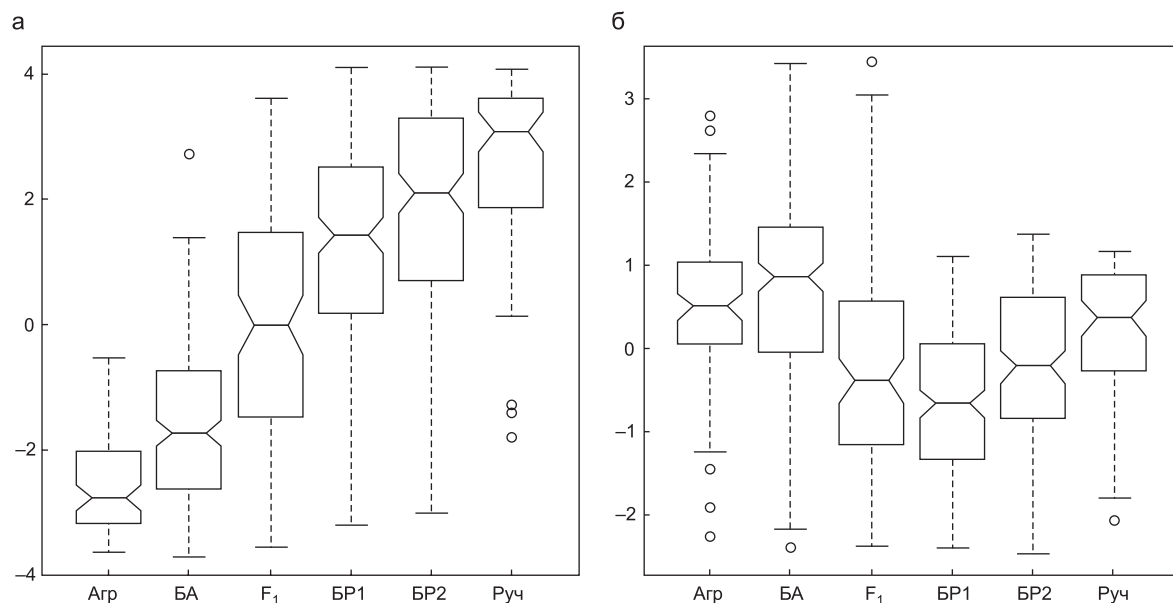


Рис. 1. Распределение (box plot) животных из экспериментальных популяций по значениям главных компонент: ГК1 (а), PC2 (б).

Агр – агрессивные лисицы, БА – беккроссы на агрессивного родителя, F₁ – агрессивные × ручные, BP1, BP2 – два набора беккроссов на ручного родителя, Руч – ручные лисицы.

Распределение средних величин ГК2 в экспериментальных популяциях не следует такому линейному градиенту (рис. 1, б).

На основе поведенческих элементов, которые вносят вклад в эти две главные компоненты, можно дать им биологическую интерпретацию. При сравнении вкладов признаков в ГК1 и ГК2 видно, что эти две главные компоненты отражают различные аспекты поведения. ГК1, судя по абсолютной величине вкладов исходных признаков в эту компоненту, а также их знаков, описывает широкий спектр изменчивости поведения – от агрессивного до ручного. Так, например, максимальный вклад в ГК1 вносят признаки, описывающие: местонахождение животного в клетке во время теста, т. е. дистанцию, которую животное сохраняет между собой и экспериментатором (вблизи экспериментатора либо в дальних секторах клетки); положение хвоста (хвост напряжен, опущен вниз и поджат или поднят вверх, загнут в кольцо, или животное виляет хвостом); голосовые реакции (предупреждающие об атаке рыкообразные звуки или призывное скуление), положение ушей (напряженно прижатые или расслабленные). ГК2 можно интерпретировать как активное–пассивное поведение. Максимальные вклады в эту компоненту

вносят признаки, демонстрирующие различные аспекты двигательной активности животного во время теста – животное подходит к экспериментатору (независимо от мотива этого движения – для позитивного контакта или для атаки) либо остается неподвижным (как в дальних секторах клетки, так и в непосредственной близости к экспериментатору).

ПОИСК ЛОКУСОВ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ (QTL), АССОЦИИРОВАННЫХ С ПОВЕДЕНИЕМ

Значения ГК1 и ГК2 использовали как фенотипы при интервальном картировании ассоциированных с поведением локусов количественных признаков (Seaton *et al.*, 2002) в информативных родословных лисиц. Для QTL-картирования использовали находящееся в свободном доступе программное обеспечение Grid-QTL (www.gridqtl.org.uk). Для анализа беккроссов на ручного и агрессивного родителя, а также для анализа комбинированного набора данных использовали алгоритм BCF2. Для картирования родословных F₂ использовали алгоритм F2inbred. Пороговое значение

F-статистики определяли по 1 тыс. пермутаций (Kukekova *et al.*, 2011a).

Картирование, проведенное с использованием всего набора данных, включающих все экспериментальные родословные, идентифицировало локус для ГК1 на хромосоме 12 лисиц (VVU12), в широком диапазоне от 10 до 60 сМ (рис. 2, а). Необходимо подчеркнуть, что регион 12-й хромосомы лисицы был насыщен микросателлитными маркерами более плотно по сравнению с остальным геномом. Общее число микросателлитов, картированных на хромосому 12, составило 50, число микросателлитов в регионе ГК1 – более 30 (Kukekova *et al.*, 2011a). Для ГК2 при анализе всего набора данных не выявлено достоверного пика на 12-й хромосоме, однако у беккроссов на ручного родителя для ГК2 также идентифицирован локус на 12-й хромосоме (рис. 2, в). Эти различия в картировании могут быть связаны с особенностями экспрессии поведенческих признаков в разных экспериментальных популяциях. Можно допустить, что, несмотря на то что по определению ГК1 и ГК2 являются независимыми поведенческими фенотипами, эта независимость не является полной. ГК2 может усиливать экспрессию ГК1; так, если животное агрессивное, то пассивное поведение, оцениваемое по ГК2, будет уменьшать экспрессию агрессии, в то время как активное будет ее усиливать. То же самое справедливо и для ручного животного. В популяциях беккроссов распределение поведения, оцениваемого по ГК1, смещено в сторону повторяющегося родителя, т. е. размах изменчивости поведения от ручного до агрессивного уменьшается. При этих обстоятельствах ГК2 увеличивает этот размах, влияя на экспрессию ГК1. Поэтому можно думать, что ГК1 и ГК2, рассчитанные на основе общего корреляционного матрикса, объединяющего все экспериментальные субпопуляции, являются независимыми друг от друга, но коррелируют друг с другом в отдельно взятых субпопуляциях беккроссов (Kukekova *et al.*, 2012). И действительно, в популяциях беккроссов на ручного родителя между ГК1 и ГК2 наблюдается очень высокая корреляция (коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,75-0,8$). В расщепляющейся популяции F_2 , где распределение поведения нормальное, не выявлено корреляции между этими двумя компонентами ($r = -0,06$). Поэтому вполне

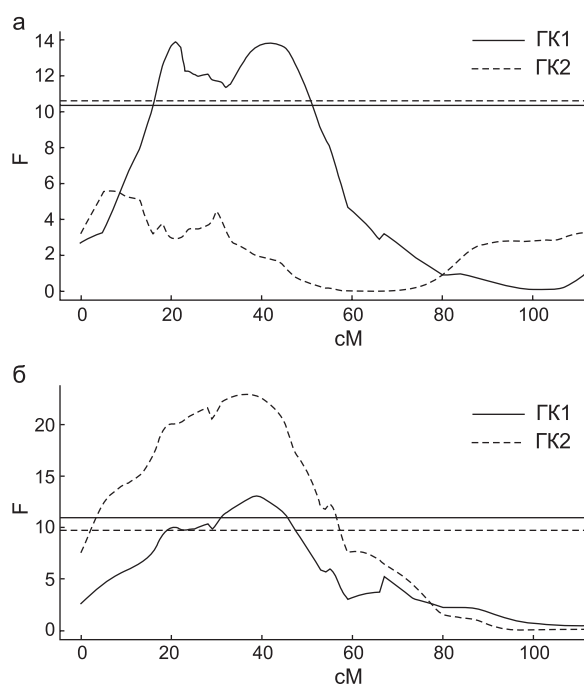


Рис. 2. Интервальное картирование двух первых главных компонент (ГК1 и ГК2) для поведения серебристо-черных лисиц на хромосоме 12 лисицы (VVU12).

а – объединенные данные для всех экспериментальных популяций лисиц (беккроссов на ручных родителей, беккроссов на агрессивных родителей и F_2); б – данные для популяции беккроссов на ручных родителей. На вертикальной оси – F-статистика. На горизонтальной оси – расстояние на хромосоме в сантиморганах. Горизонтальные линии – соответствующее пороговое значение F для уровня значимости $P < 0,01$ (из: Kukekova *et al.*, 2011).

возможно, что QTL для ГК2 на 12-й хромосоме в популяции беккроссов на ручного родителя отражает усиленную экспрессию ГК1.

Примечательно, что идентифицированный на 12-й хромосоме лисиц локус для ГК1 оказался гомологичным региону на 5-й хромосоме собак (рис. 3), который, как показано, был вовлечен в эволюционный переход волка в примитивную собаку (VonHoldt *et al.*, 2010). Эти факты указывают на то, что domestикационное поведение у собак и лисиц имеет сходную генетическую основу. Но что самое главное – они также подтверждают исходную идею эксперимента с лисицами, высказанную в свое время Д.К. Беляевым и состоящую в том, что ключевым фактором перехода дикого животного в домашнюю форму служит отбор животных по поведению, а именно – на толерантное (ручное) поведение по отношению к человеку (Belyaev, 1979).

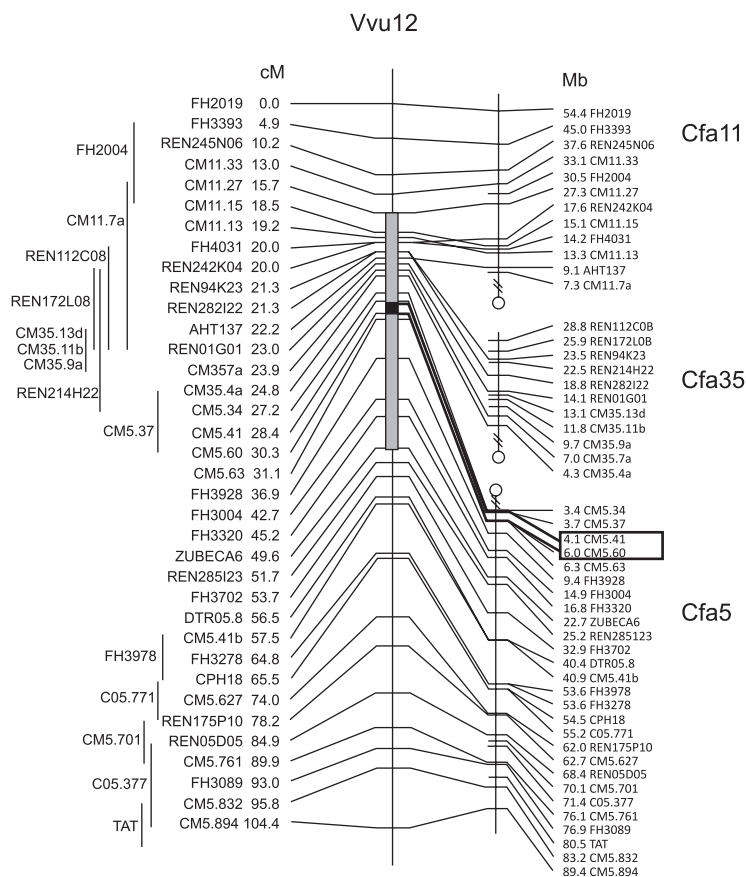


Рис. 3. Мейотическая карта сцепления 12-й хромосомы лисицы (Vvu12; левая сторона рисунка), выравненная по нуклеотидной последовательности гомологичных хромосом собаки (Cfa11, Cfa35, Cfa5; правая сторона рисунка).

Данные и карта из: Kukekova *et al.*, 2011. По центру рисунка серый интервал, обозначающий границы для ГК1 у лисицы, и черный интервал – регион, гомологичный локусу CFA 5, вовлеченный в эволюционный переход волка в собаку (VonHoldt *et al.*, 2010).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа поддержана грантом Минобрнауки РФ в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. Соглашение № 8474; Программой Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология»; Программой Президиума РАН «Динамика и сохранение генофондов».

ЛИТЕРАТУРА

- Беляев Д.К. Генетические аспекты domestikации животных // Проблемы domestikации животных и растений. М.: Наука, 1972. С. 39–45.
- Бузников Г.А. Нейротрансмиттеры в онтогенезе. М.: Наука, 1987. 232 с.
- Гербек Ю.Э., Гулевич Р.Г., Оськина И.Н., Плюснина И.З. Влияние материнской метилобогащенной диеты на экспрессию гена рецептора глюкокортикоидов в гиппокампе у крыс, селективируемых по поведению // Цитология и генетика. 2010. Т. 2. № 44. С. 108–113.
- Оськина И.Н., Гербек Ю.Э., Шихевич С.Г. и др. Изменение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и иммунной систем при отборе животных на domestikационное поведение // Информ. вестник ВОГиС. 2008. Т. 12. № 1/2. С. 39–49.
- Трут Л.Н. Роль поведения в domestikационных преобразованиях животных (на примере серебристо-черных лисиц): Дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1980. 410 с.
- Трут Л.Н. Домestikация животных в историческом процессе и в эксперименте // Информ. вестник ВОГиС. 2007. Т. 11. № 2. С. 273–289.
- Трут Л.Н., Наumenko Е.В., Беляев Д.К. Изменения гипофизарно-надпочечниковой функции серебристо-черных лисиц при селекции по поведению // Генетика. 1972. Т. 8. № 5. С. 35–43.
- Трут Л.Н., Плюснина И.З., Оськина И.Н. Эксперимент по domestikации лисиц и дискуссионные вопросы эволюции собак // Генетика. 2004. Т. 40. № 6. С. 794–807.
- Belyaev D.K. Domestikation of animals // Sci. J. 1969. V. 5. P. 47–52.
- Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestikation // J. Hered. 1979. V. 70. P. 301–308.
- Cote F., Fligny C., Bayard E. *et al.* Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2007. V. 104. P. 329–334.
- Graphodatsky A.S., Beklemisheva V.R., Dolf G. High-resolution GTG-banding patterns of dog and silver fox chromosomes: description and comparative analysis // Cytogenet. Cell Genet. 1995. V. 69. P. 226–231.
- Gulevich R.G., Oskina I.N., Shikhevich S.G. *et al.* Effect of selection for behavior on pituitary-adrenal axis and proopiomelanocortin gene expression in silver foxes (*Vulpes vulpes*) // Physiol. Behav. 2004. V. 82. P. 513–518.

- Jackson J.E. A User's Guide to Principal Components. N.Y.: Wiley, 1991. P. 10–15.
- Kukekova A.V., Trut L.N., Chase K. *et al.* Mapping loci for fox domestication: deconstruction/reconstruction of a behavioral phenotype // J. Behavior Genetics. 2011a. V. 41. No. 4. P. 593–606.
- Kukekova A.V., Trut L.N., Oskina I.N. *et al.* A marker set for construction of a genetic map of the silver fox (*Vulpes vulpes*) // J. Hered. 2004. V. 95. No. 3. P. 185–194.
- Kukekova A.V., Trut L.N., Oskina I.N. *et al.* A meiotic linkage map of the silver fox, aligned and compared to the canine genome // Genome Res. 2007. V. 17. P. 387–399.
- Kukekova A.V., Trut L.N., Chase K. *et al.* Measurement of segregating behaviors in experimental silver fox pedigrees // Behav. Genet. 2008. V. 38. P. 185–194.
- Kukekova A.V., Johnson J.L., Teiling C. *et al.* Sequence comparison of prefrontal cortical brain transcriptome from a tame and an aggressive silver fox (*Vulpes vulpes*) // BMC Genomics. 2011b. 12:482 doi: 10.1186/1471-2164-12-482.
- Kukekova A.V., Temnykh S.V., Johnson J.L. *et al.* Genetics of behavior in the silver fox // Mamm. Genome. 2012. V. 23. No. 1/2. P. 164–177.
- Naumenko E.V., Belyaev D.K. Neuroendocrine mechanisms in animal domestication // Problems in general genetics. Proc. XIV Intern. Cong Genet. / Ed. D.K. Belyaev. M.: Mir, 1980. Book 2. P. 12–24.
- Popova N.K. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system // BioEssays. 2006. V. 28. P. 495–503.
- Seaton G., Haley C.S., Knott S.A. *et al.* QTL Express: mapping quantitative trait loci in simple and complex pedigrees // Bioinformatics. 2002. V. 18. No. 2. P. 339–340.
- Statham M.J., Trut L.N., Sacks B.N. *et al.* On the origin of a domesticated species: Identifying the parent population of Russian silver foxes (*Vulpes vulpes*) // Biol. J. Linnean Soc. 2011. V. 103. No. 1. P. 168–175.
- Trut L.N. The genetics and phenogenetics of domestic behavior // Problems in General Genetics. Proc. of the XIV Intern. Congr. of Genetics / Ed. D.K. Belyaev. 1980. Book 2. P. 123–137.
- Trut L.N. Early Canid domestication: The Farm Fox Experiment // Amer. Sci. 1999. V. 87. P. 160–169.
- Trut L., Oskina I., Kharlamova A. Animal evolution during domestication: the domesticated fox as a model // BioEssays. 2009. V. 31. No. 3. P. 349–360.
- Trut L.N., Oskina I.N., Kharlamova A.V. Experimental studies of early canid domestication // The Genetic of the Dog / Eds E.A. Ostrander, A. Ruvinisky. 2nd ed. CAB International. 2012. Ch. 2. P. 12–37.
- Von Holdt B.M., Pollinger J.P., Lohmueller K.E. *et al.* Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication // Nature. 2010. V. 8. No. 464(7290). P. 898–902.
- Yang F., O'Brien P.C., Milne B.S. *et al.* A complete comparative chromosome map for the dog, red fox, and human and its integration with canine genetic maps // Genomics. 1999. V. 62. No. 2. P. 189–202.

FOX DOMESTICATION: MOLECULAR MECHANISMS INVOLVED IN SELECTION FOR BEHAVIOR

L.N. Trut¹, Yu.E. Herbeck¹, A.V. Kharlamova¹, R.G. Gulevich¹, A.V. Kukekova²

¹ Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: trut@bionet.nsc.ru;

² University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, Illinois, USA, e-mail: avk@illinois.edu

Summary

Although animal domestication has enjoyed the attention of geneticists and evolutionary biologists since Darwin's times, the focal question about genetic basis of this process has not been duly considered. We have presented here some results of experimental modeling of historical domestication in silver foxes (*Vulpes vulpes*), one of the object of commercial breeding. Attention is focused on the role of artificial selection in the transformation of behavior of these animals, which has created the unique populations of tame and aggressive foxes. Additional resources were developed to analyze the molecular nature of differences in the behavior of these unique foxes: the meiotic map of the fox genome was constructed, crosses of tame and aggressive animals obtained informative segregating subpopulations, and the formerly applied method of quantification of behavioral phenotypes was improved. Integrated behavioral phenotypes (principal components PC1 and PC2) used in the study were obtained by analysis of ethological parameters recorded by a camcorder. The most important result is that the region most closely associated with tame behavior was identified on fox chromosome 12 by QTL interval mapping. The result is the more so significant that the region is similar to the region on canine chromosome 5 presumed to be responsible for early domestication of wolves and their evolutionary transformation to primitive dogs.

Key words: silver fox, experimental domestication, molecular-genetic analysis of behavior, destabilizing selection, segregating populations.