

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
“ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ  
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК”**

*На правах рукописи*

**Чадаева Ирина Витальевна**

**ПРОФИЛИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ОТДЕЛАХ  
МОЗГА РУЧНЫХ И АГРЕССИВНЫХ СЕРЫХ КРЫС**

1.5.7. – генетика

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Научный руководитель:

Доктор биологических наук

проф. Маркель А.Л.

Новосибирск 2024

## Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
Введение.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Общие сведения о доместикации .....	14
1.2. Полногеномные исследования доместикации животных.....	18
1.3. Модельные объекты в исследованиях доместикации животных.....	23
1.4. Серые крысы как модельный объект доместикации, проведенной путем генетической селекции по уровню агрессивности по отношению к человеку.....	27
1.5. Роль отделов мозга в контроле агрессивного поведения у млекопитающих.....	43
Заключение к обзору литературы.....	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	54
2.1. Животные .....	54
2.2. Выделение РНК из тканей головного мозга крыс .....	56
2.3. Анализ транскриптома отделов головного мозга крыс .....	58
2.4. Метод полуколичественной ПЦР в реальном времени.....	59
2.5. Функциональный анализ дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) .....	63
2.6. Статистический анализ.....	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	65
3.1. Анализ секвенирования транскриптомов в структурах головного мозга ручных и агрессивных крыс .....	65
3.2. Верификация дифференциальной экспрессии генов в образцах головного мозга ручных и агрессивных крыс методом полуколичественной ПЦР в реальном времени.....	76
3.3. Функциональная аннотация ДЭГ в структурах головного мозга ручных и агрессивных крыс.....	82

3.4. Сравнение ДЭГ в образцах гипоталамуса ручных и агрессивных крыс с ДЭГ других домашних и диких животных .....	95
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	108
4.1. Характеристика ДЭГ ручных и агрессивных крыс .....	108
4.2. ДЭГ в отделах головного мозга ручных и агрессивных крыс в терминах генной онтологии по базам данных DAVID и STRING.....	115
4.3. Выявление закономерностей доместикации животных на основе полногеномных данных.....	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	124
ВЫВОДЫ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	156

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВГ – вентролатеральная часть вентромедиального ядра гипоталамуса

ВКМ – внеклеточный матрикс

ГТ – гипоталамус

ГК – гиппокамп

ДЭГ – дифференциально экспрессирующиеся гены

ПСМ – покрышка среднего мозга

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СВП – серое вещество периакведуктума

DAVID – **D**atabase for **A**notation, **V**isualization and **I**ntegrated **D**iscovery, бесплатный биоинформатический онлайн-ресурс

FPKM – **f**ragments **p**er **k**ilobase **m**illion, основная метрика оценки экспрессии гена (фрагменты на килобазу на миллион картированных прочтений)

KEGG – Киотская энциклопедия генов и геномов

RIN – **R**N*A* **i**ntegrity **n**umber, показатель целостности РНК в образце

RNA-Seq – РНК-секвенирование

STRING – **S**earch **T**ool for the **R**etrieval of **I**nteracting **G**enes/**P**roteins, веб-ресурс на основе базы данных, используется для построения ассоциативных сетей с учетом известных и предсказанных белок-белковых взаимодействий

## Введение

### Актуальность исследования

Проблема агрессивности животных по отношению к человеку получила новый импульс в связи с изучением процесса одомашнивания, или доместикации. Этот процесс сыграл важнейшую роль в развитии человеческой цивилизации. Доместикация животных и растений как на ранних этапах развития человеческого общества, так и до сих пор имеет большое значение в разных областях: в сельском хозяйстве (обеспечение растущего населения продуктами питания и различными материалами), в медицине (получение сырья для лекарственных препаратов, клинические испытания лекарств, зоотерапия и пр.) и в промышленности.

При доместикации происходило создание новых межвидовых групп тесного взаимодействия (человек-животное, животные разных видов) с установлением взаимных связей и отношений, в развитии которых решающее значение имел естественный и искусственный отбор животных по поведению. Ведущим фактором при одомашнивании первых видов диких животных было преобразование настороженного и враждебного, а зачастую и агрессивного, по отношению к человеку поведения в толерантное и дружелюбное. Агрессивное по отношению к человеку поведение было нежелательным, поэтому агрессивные животные чаще исключались из воспроизводства. В ходе этого, на первых порах, интуитивного, а позже сознательного, искусственного отбора люди получили одомашненных животных, с «ручным» поведением и способностью жить и размножаться рядом с человеком и в среде, созданной человеком (Price, 1999). Несмотря на длительный и успешный опыт по одомашниванию многих видов животных и впечатляющую работу при пороодообразовании (например, выведение легавых пород собак с практически полным отсутствием агрессивности к людям – дратхаары, курцхаары и др., для беспрепятственного изъятия добычи у хищного по своей природе животного на охоте), в генетике ручного и агрессивного по отношению к человеку поведения животных по-прежнему остаётся множество вопросов (Våge *et al.*, 2010; Albert *et al.*, 2012).

Поэтому исследования агрессивного и ручного поведения животных с целью выявления его генетических детерминант сохраняют свою актуальность (Трут и др., 2004; Anholt, Mackay, 2012; Fritz *et al.*, 2023).

Изучение многофакторной системы формирования паттернов агрессивного и ручного поведения животных предполагает работу с удобными и надежными генетическими моделями, позволяющими минимизировать воздействия внешних факторов. Для этой цели оптимально использовать серых крыс, селекционированных по реакции на человека в двух направлениях, – на усиление агрессивности и на ее отсутствие, в течение 50 лет в виварии ИЦиГ СО РАН. Этот модельный объект дает уникальную основу для анализа сложной архитектуры генетической детерминации поведения: две аутбредные линии серых крыс, в одной из которых искусственный отбор вели на отсутствие агрессивности по отношению к человеку (ручное поведение – одомашнивание), а в другой – на усиление агрессивного поведения по отношению к человеку (Беляев, Бородин, 1985; Plyusnina, Oskina, 1997; Плюснина и др., 2003). Эксперимент по генетической селекции крыс с ручным или агрессивным поведением по отношению к человеку является частью большого исследования, посвященного изучению эффектов и механизмов процесса доместикации животных. Это исследование, начатое академиком Д.К.Беляевым еще в 1958 г. на фермерских лисицах, а позднее продолженное по его инициативе на серых крысах, является единственным в своем роде по длительности, масштабности и комплексности.

В представленной работе проведен анализ транскриптомов в нескольких отделах мозга серых крыс, селекционируемых по реакции на человека, с тем чтобы изучить генетические механизмы, регулирующие ручное и агрессивное поведение.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель работы** – выявление и изучение молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе агрессивного или ручного поведения, у двух

линий серых крыс (*Rattus norvegicus*), селекционированных по реакции на человека.

Были поставлены следующие задачи:

1. Провести полногеномное профилирование уровней транскрипции генов в четырех структурах головного мозга (гипоталамус, гиппокамп, серое вещество периакведуктума и покрышка среднего мозга) ручных и агрессивных серых крыс;
2. В исследованных структурах мозга ручных и агрессивных крыс идентифицировать дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ) и верифицировать транскриптомные данные с помощью полуколичественной ПЦР в реальном времени;
3. Провести функциональную аннотацию полученного списка ДЭГ и описать основные биологические процессы, которые могут оказывать влияние на паттерны поведения крыс ручной и агрессивной линий;
4. Провести сравнительный анализ данных, полученных на ручных и агрессивных серых крысах, с профилями ДЭГ у разных видов домашних животных и их диких конспецификов.

### **Научная новизна работы**

Секвенирование транскриптома в нескольких отделах мозга ручных и агрессивных серых крыс позволило выявить группу ДЭГ, ассоциированных с ручным или агрессивным поведением. Впервые проведено сравнение профилей экспрессии генов между линиями ручных и агрессивных серых крыс в четырех отделах головного мозга – гипоталамусе, гиппокампе, сером веществе периакведуктума и покрышке среднего мозга. Поскольку структуры мозга были выбраны в связи с их участием в непосредственном контроле поведенческих реакций у млекопитающих, то те гены, экспрессия которых достоверно различается у крыс двух линий, являются наиболее важными генами-кандидатами, влияющими на выражение и/или подавление агрессивного поведения. Анализ транскриптома в отделах мозга дополнил результаты аналогичных работ, проведенных на разных видах одомашненных (ручных) и

диких животных разных видов по профилю транскрипции генов в тканях мозга в связи с особенностями их поведения по отношению к человеку, а именно, ручного у одомашненных животных и настороженно-агрессивного у их диких конспецификов. Различия в профилях экспрессии ряда генов верифицированы с помощью полуколичественной ПЦР в реальном времени. Результаты, полученные нами на ручных и агрессивных серых крысах как лабораторной модели доместикации, представляют пример искусственного отбора по поведению как частного случая дестабилизирующего отбора, который действует при вовлечении в селекцию нейроэндокринных систем адаптации в процессе доместикации (Беляев, 1979).

### **Теоретическая и практическая значимость**

В ходе исследования были получены новые данные о генетических механизмах доместикации, связанных с преобразованием в результате отбора агрессивного («дикого») по отношению к человеку поведения в спокойное («ручное»): установлены дифференциально экспрессирующиеся гены в отделах головного мозга серых крыс с контрастными типами поведения по отношению к человеку. Проверена гипотеза формирования генетической базы доместикационного синдрома, общего для разных видов одомашненных животных. Проведен функциональный анализ дифференциально экспрессирующихся в отделах мозга генов в связи с их возможной ролью в регуляции агрессивного и ручного поведения.

Результаты данной работы предоставляют фактические данные о генах, изменяющих экспрессию в ответ на искусственный отбор по поведению, что может быть использовано при селекции животных в сельском хозяйстве и в ветеринарии.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В данной работе для анализа профилей экспрессии генов в отделах мозга ручных и агрессивных серых крыс использован комплексный подход, который включал молекулярно-биологические методы и биоинформатический анализ полученных данных.

Исследование проведено на самцах агрессивных и ручных крыс, полученных в результате многолетней селекции, начатой в Институте цитологии и генетики СО РАН в 1972 г. П.М. Бородиным и продолженной И.З. Плюсниной и Р.В. Кожемякиной.

Для выполнения поставленных задач был собран и подготовлен биологический материал – препарированы 4 структуры головного мозга агрессивных и ручных крыс, из образцов которых выделена и очищена мРНК. Полученные данные секвенирования мРНК анализировали биоинформатическими методами и верифицировали полуколичественной ПЦР в реальном времени.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Генетические эффекты искусственного отбора серых крыс по поведению достоверно связаны с различиями в уровнях экспрессии более 100 генов в гипоталамусе, гиппокампе, сером веществе периакведуктума и покрышке среднего мозга, среди которых повышенная экспрессия генов *Aox1*, *Ascl3*, *Bdkrb2*, *Cd22*, *Defb17*, *Fcgr2b*, *Lilrb3l*, *Liph*, *Morn1*, *Mpeg1*, *Pla2g2d*, *P2rx4*, *Rbm3*, *Sh3bgr*, *Slfn13* и *Tecta* достоверно ассоциирована с фенотипом ручного поведения, а генов *Fosb*, *Hbb-b1*, *Hspa1a*, *Hspa1b*, *Krt2*, *Mcm10*, *Mre11a*, *Pcdhb9*, *Retsat* и *Spint1* – с фенотипом агрессивного поведения.

2. В отбор серых крыс по поведению вовлечены молекулярно-генетические системы репарации и репликации ДНК (*Mre11a*, *Mcm10*), регуляции транскрипции (*Fosb*), передачи сигналов (*Slfn13*, *P2rx4*, *Rbm3* и *Sh3bgr*) и липидного метаболизма (*Aox1*, *Retsat*, *Pla2g2d* и *Liph*), а также иммунные процессы (*Defb17*, *Cd22* и *Fcgr2b*) и ответ на стресс (*Bdkrb2*, *Hspa1b* и *Hspa1a*).

3. Около 60% различий в экспрессии генов между домашними и дикими животными объясняются искусственным отбором при доместикации, а около 40% генетических различий – изменчивостью видоспецифичных признаков доместизируемых животных.

## **Структура и объем работы**

Настоящая работа состоит из разделов: Введение, Обзор литературы, Материалы и методы, Результаты, Обсуждение, Заключение, Выводы и Список литературы, включающий 236 источников. Диссертация изложена на 181 странице, содержит 17 рисунков, 11 таблиц и Приложение.

## **Личный вклад автора**

Основные результаты получены автором самостоятельно: постановка цели и задач исследования; планирование, дизайн и проведение всех экспериментов; выделение и очистка РНК из образцов головного мозга серых крыс; получение кДНК, подбор праймеров и проведение полуколичественной ПЦР для выбранных генов; получение и статистический анализ экспериментальных данных, а также интерпретация и обобщение полученных результатов. Сбор образцов мозга исследуемых животных проведен в сотрудничестве с к.б.н. н.с. Шихевич С.Г. (обе – сотрудники лаборатории Эволюционной генетики).

Работа по диссертации была проведена при полной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ, №18-34-00496 мол-а «Анализ дифференциальной экспрессии генов в отделах головного мозга крыс, селектированных по агрессивности», руководитель Чадаева И.В.).

## **Апробация результатов**

Основные результаты работы были представлены на российских и международных конференциях: Беляевские чтения – Международная конференция, посвященная 100-летию со дня рождения академика АН СССР Д.К. Беляева (Россия, г. Новосибирск, **2017** г.); на 11-ой Международной мультikonференции «Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology» – BGRS/SB-2018 (Россия, г. Новосибирск, **2018** г.); на VII съезде Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященном 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и на ассоциированных симпозиумах (Россия, г. Санкт-Петербург, 18-22 июня **2019** г.); на 13-ой Международной мультikonференции «Bioinformatics of Genome Regulation and Structure/Systems Biology» – BGRS/SB-2022 (Россия, г. Новосибирск, **2022** г.).

**Публикации по теме диссертации**

1. Климова Н.В., **Чадаева И.В.**, Шихевич С.Г., Кожемякина Р.В. Дифференциальная экспрессия 10 генов, ассоциированных с агрессивным поведением, в гипоталамусе двух поколений крыс, селекционируемых по реакции на человека. // ВЖГиС. 2021. 25(2):208-215. doi:10.18699/VJ21.50-0
2. **Chadaeva I.**, Ponomarenko P., Kozhemyakina R., Suslov V., Bogomolov A., Klimova N., Shikhevich S., Savinkova L., Oshchepkov D., Kolchanov N.A., Markel A., Ponomarenko M. Domestication explains two-thirds of differential gene expression variance between domestic and wild animals; the remaining one-third reflects intraspecific and interspecific variation. *Animals* 2021. 11. 2667. <https://doi.org/10.3390/ani11092667>
3. Oshchepkov D., **Chadaeva I.**, Kozhemyakina R., Zolotareva K., Khandaev B., Sharypova E., Ponomarenko P., Bogomolov A., Klimova N.V., Shikhevich S., Redina O., Kolosova N.G., Nazarenko M., Kolchanov N.A., Markel A., Ponomarenko M. Stress reactivity, susceptibility to hypertension, and differential expression of genes in hypertensive compared to normotensive patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(5):2835. doi:10.3390/ijms23052835
4. Oshchepkov D., **Chadaeva I.**, Kozhemyakina R., Shikhevich S., Sharypova E., Savinkova L., Klimova N.V., Tsukanov A., Levitsky V.G., Markel A.L. Transcription factors as important regulators of changes in behavior through domestication of gray rats: quantitative data from RNA sequencing. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(20):12269. <https://doi.org/10.3390/ijms232012269>
5. Shikhevich S., **Chadaeva I.**, Khandaev B., Kozhemyakina R., Zolotareva K., Kazachek A., Oshchepkov D., Bogomolov A., Klimova N.V., Ivanisenko V.A., Demenkov P., Mustafin Z., Markel A., Savinkova L., Kolchanov N.A., Kozlov V., Ponomarenko M. Differentially expressed genes and molecular susceptibility to human age-related diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. 24(4):3996. doi:10.3390/ijms24043996
6. **Чадаева И.В.**, Филонов С.В., Золотарева К.А., Хандаев Б.М., Ершов Н.И., Подколодный Н.Л., Кожемякина Р.В., Рассказов Д.А., Богомолов А.Г.,

Кондратюк Е.Ю., Климова Н.В., Шихевич С.Г., Рязанова М.А., Федосеева Л.А., Редина О.Е., Кожевникова О.С., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Маркель А.Л., Пономаренко М.П., Ощепков Д.Ю. База знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам крысы как модельного объекта биомедицинских исследований. // ВЖГиС. 2023. 27(7):794-806. doi:10.18699/VJGB-23-92

7. **Chadaeva I.**, Kozhemyakina R., Shikhevich S., Bogomolov A., Kondratyuk E., Oshchepkov D., Orlov Yu., Markel A. A Principal Components Analysis and Functional Annotation of Differentially Expressed Genes in Brain Regions of Gray Rats Selected for Tame or Aggressive Behavior. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. 25(9):4613. <https://doi.org/10.3390/ijms25094613>

### **Благодарности**

Выражаю глубокую благодарность г.н.с., доктору биологических наук Маркелю Аркадию Львовичу (ИЦиГ СО РАН) и в.н.с. доктору биологических наук Пономаренко Михаилу Павловичу (ИЦиГ СО РАН) за всестороннюю помощь и поддержку на всех этапах выполнения работы. Выражаю глубокую признательность в.н.с., к.б.н. Васильеву Г.В. и к.б.н. Климовой Н.В. за подготовку библиотек нуклеиновых кислот и проведение секвенирования (сектор Геномных исследований), а также за помощь в освоении молекулярно-биологических методов; к.б.н. Гербеку Ю.Э. и с.н.с., к.б.н. Рязановой М.А. за полезные консультации по работе. Особую благодарность выражаю рецензентам к.б.н. н.с. Федосеевой Л.А., с.н.с., к.б.н. Бондарь Н. П. и с.н.с., к.б.н. Ощепкову Д.Ю. за внимательное прочтение и конструктивные замечания по данной работе. Выражаю благодарность за биоинформатический анализ транскриптомов с.н.с., к.б.н. Ощепкову Д.Ю.; всем сотрудникам лаборатории Эволюционной биоинформатики и теоретической генетики за детальные обсуждения результатов работы. Отдельная благодарность м.н.с. Кожемякиной Р.В. за работу по селекции ручных и агрессивных крыс и н.с., к.б.н. Шихевич С.Г. за получение биоматериала. Благодарю всех сотрудников лаборатории Эволюционной генетики за плодотворные обсуждения и поддержку. Выражаю особую

признательность академику РАН Колчанову Н.А. за поддержку данной работы на всех стадиях ее выполнения.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Общие сведения о одомашнивании

Процесс одомашнивания животных и растений – одомашнивание, сыграл важнейшую роль в возникновении и развитии человеческой цивилизации. На ранних этапах формирования человеческого общества и в настоящее время одомашнивание вносит огромный вклад в обеспечение растущего населения земли продовольствием, создает базу для удовлетворения многочисленных потребностей человечества, для его материального и духовного благополучия.

При одомашнивании животных происходило создание новых межвидовых биосоциальных структур (человек – животное) с установлением тесных взаимных отношений, в развитии которых решающее значение имело сочетание естественного и искусственного отбора животных по поведению и определенным морфофизиологическим признакам (Price, 1999; Driscoll *et al.*, 2009). Ведущим фактором при одомашнивании различных видов диких животных на первом этапе было преобразование агрессивного или настороженного (пугливого) по отношению к человеку поведения в толерантное, и даже дружелюбное. Агрессивные животные чаще исключались из воспроизводства. В ходе этого, на первых порах, интуитивного, а позже сознательного, искусственного отбора люди получили одомашненных животных с «ручным» поведением, способных благополучно жить и размножаться в среде, созданной человеком. Одомашнивание широкого набора видов от беспозвоночных (например, пчелы, тутовый шелкопряд) до позвоночных (промысловые рыбы, птицы, сельскохозяйственные животные и, конечно же, домашние друзья человека – собаки, кошки и др.) стала возможной, в первую очередь, благодаря способности одомашненных животных жить рядом с человеком и размножаться в искусственных условиях. Немаловажным фактором для процесса одомашнивания вида животного является снижение стресс-реактивности в ответ на искусственные условия обитания в целом и реакции страха по отношению к человеку в частности. Поэтому ожидаемо видеть в списках, ассоциированных с фенотипом ручного поведения, гены, которые определяют ответную реакцию

организма в условиях стресса. Но нужно иметь в виду и тот факт, что в процессе одомашнивания поведенческие реакции в ответ на контакты с человеком, например, у рыб (Christie *et al.*, 2016) и у собак (Saetre *et al.*, 2004), весьма различны. Здесь важно отметить, что не все виды животных можно приручить, даже близких друг другу таксономически, что обычно объясняют различиями в их филогенезе и когнитивных способностях (Zeder, 2018). Например, общеизвестно, что зебры не приручаются, хотя их близкие родственники – лошади и ослы, – давно одомашнены (Brubaker, Coss, 2015).

Первоначальная реакция на одомашнивание или другие антропогенные воздействия включает пластичные фенотипические изменения (Mason *et al.*, 2013). Фактически, содержание в неволе может вызвать быстрые морфологические изменения в течение нескольких поколений (например, у диких псовых в зоопарках, Siciliano-Martina *et al.*, 2021; у японских макак *Macaca fuscata*, Kamaluddin *et al.*, 2019; у домашних мышей *Mus musculus*, O'Regan, Kitchener, 2005; Courtney Jones *et al.*, 2018).

Несмотря на длительный и успешный опыт по приручению и доместикации многих видов животных и впечатляющую работу при пороодообразовании (выведение охотничьих пород собак с практически полным отсутствием агрессивности к людям, или боевых быков для корриды), в изучении генетики ручного и агрессивного поведения одомашненных животных по-прежнему остаётся множество вопросов. Например, какие гены способствуют признакам одомашнивания (Sánchez-Villagra *et al.*, 2016), какие гены являются общими для процесса доместикации у разных видов животных (Albert *et al.*, 2012), как изменяется агрессивность в течение жизни индивидуума (Eusebi *et al.*, 2022) и почему отбор по поведению влияет на широкий, но специфический набор признаков, включая морфологические и физиологические (Rubio, Summers, 2022)? Поэтому исследования агрессивного и ручного поведения животных с целью выявления его генетических детерминант сохраняют свою актуальность (Våge *et al.*, 2010; Jensen, 2014; Zapata *et al.*, 2016; Cesarani, Pulina, 2021). Дестабилизация поведенческих паттернов под действием искусственного отбора

приводит не только к изменениям собственно поведения, но и к изменениям других фенотипических признаков животных, например, морфологии черепа (Kruska, 1996), окраса шерсти/перьев (Jensen, 2006) или к сдвигу репродуктивного цикла (Belyaev *et al.*, 1984; Setchell, 1992) и т.д. Таким образом, поведенческий признак закрепляется в ряду поколений вместе с изменением экспрессии генов, ассоциированных как с поведением, так и с морфофизиологическими признаками.

Хотя процесс одомашнивания по эволюционным меркам относительно короткий, между одомашненными животными и их дикими предками (если они сохранились), а также между разными породами домашних животных в пределах одного вида, можно отметить значительные, а иногда и кардинально противоположные, фенотипические различия (например, беговые лошади и тяжеловозы; молочные и пуховые породы коз; агрессивные и неагрессивные собаки, и вообще собаки разных пород, внешние различия которых носят характер межвидовых). Подобные вариации фенотипа в пределах одного вида дают возможность для проведения детальных и тщательных исследований генетических различий животных, находящихся под действием искусственного отбора. Тем не менее изменения поведения с «дикого» на «ручной» тип при одомашнивании имеет, по-видимому, общее и принципиальное значение для многих одомашненных видов.

Исследования генетической основы одомашнивания животных и ручного/агрессивного поведения можно условно разделить на две группы. В одних работах изучают роль какого-либо одного гена, например, гены *Mao-A* (Sacco *et al.*, 2017; Chu *et al.*, 2017; Kolla, Bortolato, 2020), *Bdnf* (Ilchibaeva *et al.*, 2015), *Tshr* (Grottesi *et al.*, 2020), гены нейропептидов, например, окситоцина (Herbeck, Gulevich, 2019; Tobari *et al.*, 2022), или целых систем: нейромедиаторных, например, серотонинергической (Agnvall *et al.*, 2015), дофаминергической (Komiyama *et al.*, 2014; Sato *et al.*, 2020; Golden *et al.*, 2019), глутаматергической (O'Rourke, Voecx, 2020; Li *et al.*, 2014), и гормональных, например, гормонов стресса (кортикостерон, Suzuki *et al.*, 2012). Так, показано,

что у ручных животных экспрессия генов глутаматного рецептора (Li *et al.*, 2014), протокадгеринов (Wang *et al.*, 2018), интерлейкинов (Некман *et al.*, 2018) и некоторых других, повышена по сравнению с дикими конспецификами.

Но поведенческие паттерны имеют главным образом полигенную детерминацию, поэтому одним-тремя генами, дифференциально экспрессирующимися между ручными и дикими животными, сложно объяснить весь спектр проявлений предполагаемого синдрома одомашнивания (Zeder, 2012; Wilkins *et al.*, 2014; Rubio, Summers, 2022).

Это учитывают исследователи второй группы работ, в которых с использованием методов молекулярной биологии анализируют полногеномные транскриптомы и полиморфизмы, сравнивая профили экспрессии генов между ручными и дикими животными. Всесторонний сравнительный анализ транскриптомов домашнего вида и его дикого сородича (например, между собаками и волками, Yang X. *et al.*, 2018) включает биоинформатическую часть с построением генных сетей, анализом возможных взаимодействий и обогащений в терминах GeneOntology. Так, было показано влияние большого количества генов на изменения поведения, окраски шерсти, морфологии и физиологии домашних животных (Zhang-James *et al.*, 2019; Montague *et al.*, 2014; Axelsson *et al.*, 2013; Carneiro *et al.*, 2014; Rosenfeld *et al.*, 2020). Некоторые из генов, определенных как дифференциально экспрессирующиеся (ДЭГ), являются общими для разных видов одомашнированных животных. Это, как правило, те гены, которые непосредственно участвуют в контроле поведенческих реакций (например, *Bdnf*, *Grin1*, *Oxt*, *Drd* и др.). Кроме того, помимо т.н. «поведенческих» генов (термин из Jensen, 2015), в нейронах экспрессируется множество других генов, которые при первом приближении не связаны напрямую ни с поведением, ни с каким-либо ещё изменяющимся под действием отбора при одомашнивании признаком (например, эффективность дыхания или половой цикл), но опосредованно контролируют эти признаки через различные сигнальные пути, метаболические контуры, транскрипционные факторы, гены молекул-переносчиков и др. В этом случае необходим

тщательный и корректный анализ изменений экспрессии таких генов. Значимое влияние на поведенческие реакции оказывают и эпигенетические взаимодействия (Jensen, 2015; Bélteky *et al.*, 2018; Podgorniak *et al.*, 2022; Andersson, Georges, 2004).

Тем не менее, полученные до сих пор данные разрознены и не представляют общей картины, а выявление генов, ассоциированных с ручным или агрессивным по отношению к человеку поведением, и комбинаций их взаимного влияния на экспрессию поведения, является действительно неординарной задачей.

## **1.2. Полногеномные исследования доместикации животных**

Процесс доместикации вызвал схожие изменения морфологических, физиологических и поведенческих признаков у разных видов домашних животных, эти признаки обычно объединяют термином «синдром доместикации» (например, висячие уши, депигментация, укорочение морды и, конечно, снижение агрессивности, и пр.; см. в Zeder, 2012; Wright, 2015; Wilkins, 2020; Rubio, Summers, 2022). Возникает вопрос о сходстве произошедших изменений на молекулярном уровне. В работе Moray *et al.*, (2014) было проведено исследование митохондриального генома домашних животных, который имеет более высокую скорость мутирования, чем ядерный геном, и отражает недавние изменения в скорости и характере молекулярной эволюции. Авторы проанализировали геномы 16-ти видов одомашненных млекопитающих и птиц (среди которых были собаки, кошки, крупный рогатый скот, курицы, гуси и др.), но не обнаружили общей закономерности в молекулярной эволюции митохондриальной ДНК исследованных животных, поэтому сделали вывод о невозможности обнаружения общих генетических изменений при одомашнивании млекопитающих и птиц (Moray *et al.*, 2014).

При этом сравнительные исследования геномов диких и домашних животных в пределах одной пары «домашнее-дикое» животное демонстрируют следующую картину: у некоторых домашних животных соотношение несинонимичных замен нуклеотида в кодирующей части гена (т.е. изменяющих последовательность аминокислот в белке) к синонимичным (не изменяющим

структуру кодируемого белка) выше, чем у диких форм этого вида (Makino *et al.*, 2018). Так, ранее проведенный сравнительный анализ последовательностей митохондриального генома собак, волков и койотов показал, что у собак накопление несинонимичных замен в митохондриальных генах идет с большей скоростью, чем у волков, и это приводит к увеличению изменчивости их белков и повышенному накоплению слабо вредных мутаций (Björnerfeldt *et al.*, 2006). В итоге ослабление давления естественного отбора способствовало не только огромному фенотипическому разнообразию, существующему у современных собак, но и появлению большого разнообразия болезней (Björnerfeldt *et al.*, 2006). Примечательно, что аналогичный результат был получен в исследовании домашних и диких яков (Wang *et al.*, 2011). У диких высокогорных яков отмечена высокая эффективность метаболизма, в то время как у домашних эта эффективность заметно снижена. Одомашнивание яков также привело к ослаблению давления естественного отбора на митохондриальный геном, вследствие чего соотношение несинонимичных/синонимичных замен в митохондриальных генах, кодирующих белки, значительно возросло у домашних яков, по сравнению с дикими. Вполне вероятно, что это ослабление естественного отбора затронуло и другие части генома яка и привело к значительному функциональному разнообразию (Wang *et al.*, 2011).

При сравнении транскриптомов 3-х пар домашних и диких животных (включая собаку и волка, одомашненную и дикую формы тутового шелкопряда и домашних куриц и банкивских петухов как их диких конспецификов) и 4-х видов домашних и диких форм растений (рис, хлопок, соя и кукуруза) было показано, что, хотя количество экспрессируемых генов мало варьировало, у домашних видов по сравнению с дикими в целом уровни экспрессии генов более стабильны, чем у диких, т.е. был характерен меньший индивидуальный разброс в значениях экспрессии для исследуемых домашних видов и растений, и животных (Liu *et al.*, 2019). Сравнение профилей экспрессии между домашними и дикими видами свидетельствует о том, что одомашнивание повлияло на характер изменчивости экспрессии генов по всему геному и в целом уменьшило

разнообразии экспрессии у разных одомашненных видов. Вероятно, зафиксированная искусственным отбором стабильность экспрессии генов оказывает сильное влияние на фенотипические изменения домашних животных и растений и снижает функциональное разнообразие генов (Liu *et al.*, 2019).

Как отмечено выше, одомашнивание обычно приводит к увеличению доли слабо вредных мутаций в популяциях домашних видов (Makino *et al.*, 2018). Некоторые гены, у которых экспрессия меняется под действием искусственного отбора, являются относительно эволюционно консервативными и связаны с нервно-психическими расстройствами у человека (Hou *et al.*, 2020). Изменение экспрессии таких генов свидетельствует об адаптации к жизни рядом с человеком за счет структурных перестроек нейрональных сетей, влияющих на приспособленность в дикой природе (Hou *et al.*, 2020). Интересным представляется исследование, в котором сравнивали транскриптом куриц с 6-тью парами видов домашних и диких животных (корова, лошадь, свинья, кролик, собака и кошка) и выявили конвергентные механизмы, лежащие в основе общих нейрофизиологических и поведенческих изменений в результате доместикации. В частности, у куриц были отмечены заметные сигналы действия искусственного отбора (доместикации) на гены нервной системы: 65 из 216 ДЭГ были связаны с процессами развития нервной системы и головного мозга, включая нейрогенез, ветвление и удлинение отростков нейронов, нейротрансмиссию и синаптическую пластичность (Hou *et al.*, 2020). Сравнив характер экспрессии этих генов с опубликованными данными секвенирования РНК 6-ти видов домашних и диких животных (указанных выше), авторы обнаружили, что у проанализированных видов 92% из 65-ти генов экспрессировались исключительно или преимущественно в головном мозге, в т.ч. в мозжечке. Среди этих генов были *Grik2* и *Trpc5*, ассоциированные с реакцией страха и с характером социальных взаимодействий, *Nfl*, *Reln*, *Csmd1* и *Aqp4* – с обучением и памятью, и гены *Erc2* и *Omg*, связанные с тревожностью и исследовательской активностью. Все вышеперечисленные поведенческие реакции изменяются у животных при их одомашнивании (Hou *et al.*, 2020). Результаты проведенного

Hou *et al.* (2020) анализа позволили авторам высказать предположение, что одомашненные животные могут быть использованы как естественные модели нервно-психических изменений и расстройств у человека.

Однако в заключении работы Hou *et al.* (2020) отмечено, что основа и механизм молекулярной гомоплазии (т.е. независимого возникновения и фиксации одних и тех же мутаций у разных видов, которые приводят к одинаковым изменениям признаков и свойств при параллельных независимых эволюционных процессах) у одомашненных видов в ответ на давление искусственного отбора в течение короткого периода времени, но не на длительный естественный отбор, остаются в значительной степени неуловимыми.

В исследованиях, посвященных вопросу о сходстве и различиях изменений у домашних животных на генетическом уровне, используют методы секвенирования мРНК для анализа полногеномных профилей экспрессии генов (например, Albert *et al.*, 2012) и затем сравнение транскриптомных данных между несколькими видами (например, Hou *et al.*, 2020). Так, было показано, что искусственный отбор, одомашнивание, действуют в первую очередь на гены, связанные с нервной системой и изменением поведения. Это гены глутаматных ионотропных рецепторов (*GluIR*), семафоринов (белки, участвующие в сигнальных процессах аксонального наведения) и еще несколько генов, общих для исследованных видов животных, таких как *Braf*, *Mapk1*, которые участвуют в развитии и миграции клеток нервного гребня (Hou *et al.*, 2020), гены *Sox6* (транскрипционный фактор, модулятор клеточной судьбы во время развития неокортекса) и *Prom1* (участвует в поддержании стволовых клеток нейронов, его экспрессия отрицательно коррелирует с нейрогенезом у взрослых мышей) (Albert *et al.*, 2012), что подтверждает гипотезу о роли развития нервного гребня при одомашнивании (Wilkins *et al.*, 2014; Sánchez-Villagra *et al.*, 2016; Rubio, Summers, 2022). Более того, в исследовании параллельной эволюции на геномном уровне у людей и собак были выявлены три группы генов, которые, как считают авторы, подвергаются положительному отбору как у людей, так и у

собак (Wang *et al.*, 2013). Первая группа – это гены, которые участвуют в пищеварении и обмене веществ (например, гены АТФ-связывающих транспортеров *Abcg5* и *Abcg8*, играют ключевую роль в избирательном транспорте холестерина), что объясняется серьезными изменениями соотношения растительной и животной пищи в процессе одомашнивания собак и эволюции человека (Wang *et al.*, 2013). Вторая группа генов, выбранная авторами работы для рассмотрения, связана с неврологическими процессами. В качестве примера приведен ген *Slc6a4*, интегральный мембранный белок, который является переносчиком серотонина и является мишенью многих психомоторных стимуляторов, таких как амфетамины и кокаин (Wang *et al.*, 2013). Мутации этого гена приводят к широкому спектру неврологических патогенных состояний, таких как агрессивное поведение, обсессивно-компульсивное расстройство, депрессия и аутизм. Фенотипы некоторых из этих состояний у обоих видов очень схожи, при этом собаки так же реагируют на лекарства, которые используются для лечения людей, что позволяет авторам исследования предположить общие генетические компоненты такого поведения у людей и собак (Wang *et al.*, 2013). Третью группу генов, которые перекрываются между этими двумя видами, составляют так называемые онкогены. Данное исследование позволило обнаружить параллельную эволюцию, которая, вероятно, была обусловлена общей средой обитания: естественный отбор действовал на гены, участвующие в неврологических процессах у обоих видов (Wang *et al.*, 2013). Поскольку одомашнивание часто связано со значительным увеличением плотности популяции, такая «неблагоприятная» среда может выступать рычагом давления отбора. Действие отбора на гены нейромедиаторных систем, в частности, серотонинергической, возможно отвечает постоянной потребности в снижении агрессии, обусловленной скученностью. Таким образом, эти сложные взаимодействия между двумя видами, вероятно, обусловили наблюдаемую параллельную эволюцию (Wang *et al.*, 2013).

Исходя из результатов приведенных выше исследований, можно заключить, что общие генетические закономерности доместикации животных на основе полученных полногеномных данных до конца еще не установлены, и остается большой задел для дальнейшего определения молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе изменения поведения с дикого типа на ручной (доместикационный).

### **1.3. Модельные объекты в исследованиях доместикации животных**

Изучение агрессивного и ручного (доместикационного) поведения у животных при их одомашнивании предполагает работу с удобными и надежными животными моделями, позволяющими минимизировать воздействия случайных внешних факторов. Одной из первых таких моделей стала популяция обыкновенной лисицы (*Vulpes vulpes*) со зверофермы, которую академик Д.К. Беляев в 1958 г. выбрал для своего уникального эксперимента по изучению доместикации, впоследствии ставшего хрестоматийным примером эффектов дестабилизирующего отбора в рамках искусственного (Беляев, 1979; Belyaev *et al.*, 1981). Впечатляющий успех эксперимента с лисицами поставил вопрос о видоспецифичности эффектов отбора по ручному поведению. Ответом стали эксперименты с другими видами – с норкой (Никулина *и др.*, 1985; Трапезов, 2008) и серой крысой (Дыгало *и др.*, 1985; Плюснина, Оськина, 2000), селекцию которых вели по тому же принципу, что и у лисиц, т.е. по реакции на человека. Постепенно, поколение за поколением, удалось получить таких же ручных норок и ручных крыс с одной стороны, а с другой стороны – линии агрессивных животных (Трапезов, 2008; Kulikov *et al.*, 2016; Плюснина, Оськина, 2000; Plyusnina *et al.*, 2011). Показательными были результаты селекции еще на одном модельном объекте доместикации, созданном в ИЦиГ СО РАН. Эта работа была посвящена созданию миниатюрных свиней для медицинских целей, но одна из первых форм таких животных (порода «минисибс», Тихонов, 2010), прекратила свое существование в 1988 г. по причине высокой инбредности и появлению сублетальной мутации, а также трусливо-оборонительной реакции по отношению к человеку (Никитин *и др.*, 2014). Дальнейшие попытки селекции все

же привели к созданию минипигов не только с нужными экстерьерными качествами, но и с дружелюбным поведением, что сделало возможным содержать их как домашних питомцев (Тихонов, 2010; Никитин *и др.*, 2014; Vazovkina *et al.*, 2023).

Перечисленные модельные объекты являются хорошей основой для анализа сложной архитектуры генетической детерминации поведения и позволяют детально исследовать и восстановить действие отбора и его эффектов в процессе одомашнивания животных.

Экспериментальное моделирование процесса domestikации требует огромного временного ресурса, поскольку изменения фенотипа должны закрепиться в геноме на протяжении многих поколений биологического вида. При этом длительность подобных экспериментов является лимитирующим фактором при планировании исследования. Поэтому работы по селекции ручных (одомашненных) животных в ИЦиГ СО РАН, насчитывающих на сегодняшний день многие десятки поколений, являются уникальными.

Тем не менее можно привести в пример несколько работ по экспериментальному одомашниванию, результаты которых с определенными ограничениями сопоставимы с результатами масштабного и комплексного эксперимента Д.К. Беляева и его последователей.

Так, например, в 1963-1965 гг. в Костромской области была создана опытная лосеферма государственного природного заказника «Сумароковский» при Костромской государственной областной сельскохозяйственной опытной станции (ГОСХОС). Начало было положено с завоза из Печоро-Илычского заповедника пяти молодых лосей, которые дали начало домашней популяции. Одомашнивание лосей имело исключительно практическую сельскохозяйственную цель: использовать их планировалось в качестве тягловых и молочных животных. В результате искусственного отбора лоси на ферме кардинально изменили поведение в отношении человека: животные перестали пугаться и вели себя совершенно спокойно в присутствии людей (Ситникова, Давыдова, 2020). К сожалению, в настоящее время у лосей на ферме

снижены проявления основных признаков доместикиации, отмечены самовольные и безвозвратные уходы лосих после отела с лосефермы. Это связано с отсутствием дальнейшей селекционной работы, что привело к неконтролируемым скрещиваниям, при которых лосих выпускали в лес для самостоятельного поиска партнера, в т.ч. дикого (Жигулева *и др.*, 2020).

На лосеферме заказника «Сумароковский» остались лоси 15-20-х поколений разведения в полувольных условиях содержания, у которых отмечены морфологические, поведенческие и физиологические отличия от диких особей (Жигулева *и др.*, 2020).

Еще один модельный объект экспериментальной доместикиации описан в исследовании норвежских биологов (Konstantinidis *et al.*, 2020), где у рыб (нильская теляпия) первого поколения искусственного отбора выявлены резкие скачки по скорости роста. Адаптация у животных на уровне генотипа к условиям содержания в неволе является относительно медленным и видоспецифическим процессом, она может быть обнаружена только через несколько поколений. Но в работе Konstantinidis *et al.*, 2020 было показано, что изменение профилей экспрессии генов произошло в течение одного поколения рыб и что эти изменения могут быть переданы потомкам (Konstantinidis *et al.*, 2020). Такой результат был обусловлен эпигенетической регуляцией ДНК, которая привела к быстрым изменениям в экспрессии небольшого числа миогенных и метаболических генов. Работа начата совсем недавно, и данные по изменению поведения не приведены, что накладывает ограничения для сравнительного анализа результатов по этой модели доместикиации.

Китайские медицинские биологи тоже решили исследовать изменения, происходящие с животным при доместикиации, взяв в качестве модели малайскую тупайю (Lu *et al.*, 2021). Этих зверьков активно используют в биомедицинских исследованиях некоторых вирусов, а также, из-за высокого соотношения массы мозга к массе тела, в изучении заболеваний нервной системы (депрессии; заболеваний, ассоциированных со старением; деменций). У тупай проанализировали микроРНК (миРНК), которые, как известно, имеют важное

значение как для транскрипционной, так и для посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. У экспериментально одомашненных животных и их потомков в данном исследовании описаны изменения в поведенческом репертуаре, в частности, тупайи охотно искали контакта с людьми. Опираясь на опубликованные данные о роли микроРНК в процессе одомашнивания, Lu с соавторами идентифицировали ряд генов-кандидатов, регулируемых микроРНК, как генов одомашнивания (Lu *et al.*, 2021).

Еще одна чрезвычайно интересная работа ведется в настоящее время японскими биологами по приручению мышей (Matsumoto *et al.*, 2017; Matsumoto *et al.*, 2021). Результаты, представленные на 12-ом поколении селекции по ручному поведению мышей из стоков лабораторных линий, свидетельствуют о начавшейся перестройке в активности генов нейронов гиппокампа у экспериментальных животных: были идентифицированы 136 генов, экспрессирующихся дифференциально между ручными и беспородными мышами (Matsumoto *et al.*, 2021).

Результаты процитированных выше работ безусловно важны, но для корректного анализа изменений, наблюдаемых у domestikцируемых видов, необходима длительная селекция на протяжении многих десятков поколений.

Лабораторные животные тоже представляют собой своеобразный пример одомашнивания, которое приводит к их фенотипическим и генотипическим изменениям. Как пишет Torres-Sánchez в своей статье (2020), посвященной вариантам изменчивости при доместикации на модельных животных, адаптация биологического вида к условиям лабораторного содержания (лабораторизация) – это частный случай одомашнивания, и модельные организмы при этом модифицируются фенотипически и генетически (Torres-Sánchez, 2020). Таким образом, по мнению Torres-Sánchez, лабораторные животные в определенной степени также должны считаться одомашненными.

#### 1.4. Серые крысы как модельный объект доместикации, проведенной путем генетической селекции по уровню агрессивности по отношению к человеку

Серые крысы (или пасюк, *Rattus norvegicus*) считаются синантропным видом, успешно проживающим и процветающим в антропогенной среде. Серые крысы освоили почти все наземные среды, кроме пустынь, тундры и полярных льдов. Они легко приспосабливаются к новым условиям благодаря своей физической выносливости, всеядности, пластичному поведению, и, конечно, высокому уровню интеллекта. В городах дикие серые крысы часто населяют места концентрации отходов жизнедеятельности людей (Modlinska, Pisula, 2020).

Несмотря на приобретенную с давних пор славу вредителя, разные линии и породы крыс стали распространенными лабораторными животными в многочисленных исследованиях биологов, а позже и домашними питомцами. Сегодня благодаря доступности, относительно низким затратам на содержание и разведение, короткому репродуктивному циклу и способности жить в неволе лабораторные крысы очень популярны в качестве модельных организмов (Modlinska, Pisula, 2020; Carter *et al.*, 2020; Чадаева *и др.*, 2023).

Как утверждается в работе Zeng *et al.* (2017), лабораторные крысы являются одомашненной формой серых крыс. С помощью анализа транскриптома было определено множество генов, которые попали под действие искусственного отбора. Это гены, активно работающие в нервной системе и связанные со способностью к обучению и регуляцией циркадного ритма (например, гены *Foxp2*, *V3gat1* и *Clock*), что, вероятно, обусловило успешное приручение некогда диких животных. В частности, уровень экспрессии многих митохондриальных генов, контролирующих энергетический обмен, был существенно повышен в мозге лабораторных крыс по сравнению с дикими крысами (Zeng *et al.*, 2017).

Полученные данные позволили определить положительную селекцию по гену *Foxp2* (Zeng *et al.*, 2017), который связан с вокализацией и способностями к обучению (Bowers *et al.*, 2013; Schreiweis *et al.*, 2014). Уровень экспрессии *Foxp2* был значительно повышен в гипоталамусе лабораторных животных, что, как предполагают авторы, способствовало их быстрой адаптации к антропогенной

среде. Хотя, как пишут авторы этого исследования, функциональные последствия повышения экспрессии *Foxp2* нуждаются в дальнейшей экспериментальной проверке (Zeng *et al.*, 2017). Еще один важный ген, изменившийся в результате лабораторизации серых крыс, – ген *Clock*, это центральный регулятор в контроле циркадных ритмов (Sierka *et al.*, 2007). У этого гена тоже был повышен уровень экспрессии в гипоталамусе лабораторных крыс по сравнению с дикими, что свидетельствует об изменении биоритмов (Zeng *et al.*, 2017).

#### *Ручные и агрессивные крысы*

Используемая нами модель, полученная на серых крысах, была создана для изучения поведенческих реакций животных по отношению к человеку, что является одним из фундаментальных аспектов domestikации.

Отбор по реакции на человека был начат на 2-ом поколении серых крыс, отловленных под Новосибирском в 1972 г. (Беляев, Бородин, 1985; Naumenko *et al.*, 1989). При селекции крыс и их отборе для последующего размножения использовали тест на перчатку, аналогичный тесту при селекции лисиц и норок. В домашнюю клетку протягивали руку в толстой кожаной перчатке, защищавшей от укусов, и наблюдали за реакцией крысы. Выражение «дикости», т.е. активной агрессии, оценивали по 5-балльной шкале, на которой **0** – это отсутствие оборонительной реакции на руку экспериментатора; **(-1)** – защитные реакции (двигательное возбуждение, вокализация) проявлялись только при манипуляциях; **(-2)** – животное прикусило перчатку и издало звук после контакта с рукой у задней стенки клетки; **(-3)** – крыса активно атаковала перчатку в передней части клетки; и **(-4)** – приступы «ярости» возникали уже в ответ на появление перчатки перед закрытой клеткой.

Одомашнивание животных характеризуется постепенным снижением агрессивности по отношению к человеку, что и стало проявляться у некоторых серых крыс (Pорова *et al.*, 1991; Nikulina *et al.*, 1992). По этой причине была введена дополнительная система балльной оценки положительных по отношению к человеку реакций: **0** баллов – нет оборонительных и поисковых

реакций; +1 – дистанционное исследование перчатки; +2 – крыса приближается к перчатке и исследует ее, но при прикосновении убегает к задней стенке клетки; +3 – крыса активно исследует перчатку, но сопротивляется взятию в руки; +4 – крыса свободно исследует перчатку, не показывая отрицательных реакций при взятии в руки; +5 – крыса активно стремится к физическому «дружелюбному» общению с человеком (Plyusnina, Oskina, 1997).

В итоге, на основе перчаточного теста, из исходной популяции диких серых крыс были выделены две группы-основатели: «ручные» крысы со слабо выраженными оборонительными реакциями по отношению к человеку и «агрессивные» крысы. Далее, в каждом последующем поколении, принцип разделения на эти две группы сохранялся: крыс отбирали по положительной (ручной) и отрицательной (агрессивной) реакции (Naumenko *et al.*, 1989; Плюснина, Оськина, 2000). Племенную популяцию поддерживали с максимальным избеганием инбридинга, после 20-ти поколений селекции коэффициент инбридинга не превышал 0.13 (Naumenko *et al.*, 1989).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что созданные на базе ИЦиГ СО РАН модели доместикации – ручные и агрессивные линии животных, наиболее полно и адекватно отражают результаты действия искусственного отбора в процессе доместикации.

Начиная с самых первых этапов искусственного отбора по поведению отловленных в природе серых крыс и до настоящего времени, на этом модельном объекте был получен большой массив данных. Все полученные результаты за 50 лет селекции на базе вивария ИЦиГ СО РАН можно условно разделить на три блока: **физиологический (I), поведенческий (II) и генетический (III).**

**1.4.1. Исследования физиологических характеристик ручных и агрессивных крыс (I).** В рамках этого блока объединяются в первую очередь работы под руководством Бородина П.М., Поповой Н.К., Дыгало Н.Н., Науменко Е.В. и других сотрудников института, в которых были показаны значительные и устойчивые различия в содержании ключевых для формирования агрессивных поведенческих реакций нейромедиаторов и гормонов у крыс двух линий,

начиная буквально с первых поколений селекции (Дыгало *и др.*, 1985; Дыгало *и др.*, 1986а; Дыгало *и др.*, 1986б; Nikulina *et al.*, 1986; Naumenko *et al.*, 1989; Маслова, Августинович, 1989; Шишкина *и др.*, 1990; Popova *et al.*, 1991; Nikulina, 1991; Августинович, 1992; Popova *et al.*, 1993; Shishkina *et al.*, 1993; Popova *et al.*, 1998).

Были измерены уровни серотонина и его метаболита, 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК, Таблица 1).

Таблица 1. Содержание серотонина и 5-ГИУК в гипоталамусе и среднем мозге у ручных и агрессивных крыс

Линия крыс	Название вещества	Гипоталамус	Средний мозг	Большие полушария
15-16-е поколения (Nikulina <i>et al.</i> , 1986)				
ручные крысы	серотонин	нет различий	нет различий	нет различий
ручные крысы	5-ГИУК	↗	нет различий	нет различий
ручные крысы	норадреналин	↗	нет различий	нет различий
агрессивные крысы	серотонин	нет различий	нет различий	нет различий
агрессивные крысы	5-ГИУК	↘	нет различий	нет различий
агрессивные крысы	норадреналин	↘	нет различий	нет различий
20-е поколение (Nikulina <i>et al.</i> , 1986)				
ручные крысы	серотонин	↗	↗	нет различий
ручные крысы	5-ГИУК	↗	нет различий	нет различий
ручные крысы	норадреналин	нет различий	нет различий	нет различий
агрессивные крысы	серотонин	↘	↘	нет различий
агрессивные крысы	5-ГИУК	↘	нет различий	нет различий
агрессивные крысы	норадреналин	нет различий	нет различий	нет различий
24-27-е поколения (Popova <i>et al.</i> , 1991)				
ручные крысы	серотонин	↗	↗	нет различий
ручные крысы	5-ГИУК	↗	нет различий	нет различий
ручные крысы	триптофангидроксилаза	нет различий	↗	нет различий
агрессивные крысы	серотонин	↘	↘	нет различий
агрессивные крысы	5-ГИУК	↘	нет различий	нет различий
агрессивные крысы	триптофангидроксилаза	нет различий	↘	нет различий

В 15-16-м поколениях ручных крыс было отмечено повышенное содержание 5-ГИУК и норадреналина в гипоталамусе (Таблица 1), в 20-м поколении животные ручной и агрессивной линий значительно различались по уровням

серотонина в гипоталамусе и в среднем мозге: у ручных крыс он был выше по сравнению с агрессивными (Таблица 1). Однако в больших полушариях уровни серотонина и 5-ГИУК не различались (Nikulina *et al.*, 1986). Аналогичные результаты были получены для животных 24–27-го поколений селекции, а именно: уровень серотонина в гипоталамусе и в среднем мозге ручных крыс был выше, чем у агрессивных, а 5-ГИУК только в гипоталамусе (Таблица 1). При этом активность ключевого фермента биосинтеза серотонина, триптофангидроксилазы, в среднем мозге ручных крыс была выше, чем у агрессивных животных, хотя не было различий в активности триптофангидроксилазы в гипоталамусе (Таблица 1). В полушариях различия по этим показателям также не были обнаружены (Popova *et al.*, 1991). Уровень кортикостерона в покое был снижен у ручных крыс (Naumenko *et al.*, 1989). В целом можно сделать вывод о том, что отбор на спокойную реакцию по отношению к человеку у серых крыс, как модели доместикации, вызвал активацию серотонинергической системы, о чем свидетельствуют и дальнейшие исследования содержания серотонина и экспрессии гена серотонинового рецептора (Попова, 2004; Popova *et al.*, 2005; Попова *и др.*, 2006; Popova *et al.*, 2007; Науменко *и др.*, 2009; Popova *et al.*, 2010; Naumenko *et al.*, 2013; Kondaurova *et al.*, 2016; Pchibaeva *et al.*, 2020; Ильчибаева *и др.*, 2020). Более того, показана роль серотонинергической системы в ускорении полового развития ручных серых крыс. У самцов ручной линии начало возрастных изменений содержания серотонина в гипоталамусе в препубертатном периоде происходило раньше, чем у самцов агрессивной линии (Shishkina, Dygalo, 2000).

У животных 18-30-го поколений селекции было показано, что при гормональной терапии гидрокортизоном снижаются стресс-реактивность и агрессивность у крыс агрессивной линии, в то время как на стресс-реактивность крыс ручной линии введение препарата не оказало влияния (Дыгало *и др.*, 1986а).

Искусственный отбор серых крыс по ручному типу поведения в первых поколениях (данные по 15-16 поколениям из Naumenko *et al.*, 1989 и по 29-30 поколениям из Шишкина *и др.*, 1990) привёл к повышению содержания

норадреналина (Naumenko *et al.*, 1989; Шишкина *и др.*, 1990) и к снижению содержания  $\alpha 2$ -адренорецепторов в гипоталамусе (Шишкина *и др.*, 1990). В соответствии с концепцией дестабилизирующего отбора Д.К. Беляева эволюционные изменения в процессе одомашнивания животных вызваны перестройками регуляторных систем организма (Belyaev, 1979). Антропогенная среда и близкий контакт с человеком для животных являются серьезными факторами стресса. Именно по этой причине на ранних этапах доместикации действие отбора направлено не только на ручное поведение, но, главным образом, на связанную с ним стресс-реактивность (Оськина *и др.*, 2008).

Что касается различий физиологических параметров, то искусственный отбор по поведению, разумеется, привел и к их изменениям: сравнение параметров полового созревания и репродуктивной функции у двух групп серых крыс показало, что отбор на ручное поведение приводит к ускорению полового созревания (более раннее открытие влагалища у самок, наличие зрелых сперматозоидов в семенниках и более раннее препубертатное повышение уровня тестостерона в плазме у самцов). На ранних стадиях отбора по поведению (20-30-е поколения) у самцов ручной линии репродуктивная система (вес половых желез и уровень тестостерона в плазме) созревала раньше, чем у агрессивных (Шишкина, Бородин, 1986; Шишкина, 1990). У взрослых ручных крыс в отличие от агрессивных были сглажены сезонные колебания параметров репродуктивной функции: в зимний период не было снижения половой активности и уровней тестостерона и эстрадиола в плазме (Shishkina *et al.*, 1993). Однако у крыс поздних стадий селекции по реакции на человека (78-е поколение крыс) было отмечено изменение соотношения морфофизиологических показателей при сохранении различий по поведению исследованных линий животных (Прасолова *и др.*, 2014). Так, у ручных крыс 78-го поколения отбора уровень кортикостерона в тесте на 30-минутный рестрикционный стресс был выше, чем у агрессивных, и более низкие темпы полового созревания по морфометрическим показателям половых желез и по уровню тестостерона, чем у агрессивных. Стресс-индуцированный уровень кортикостерона у ручных крыс также был выше

(Прасолова *и др.*, 2014). Это свидетельствует о более высокой стресс-реактивности у ручных крыс 78-го поколения селекции. По мнению авторов, это изменение эффектов проводимой селекции у серых крыс можно объяснить разделением вектора отбора на два направления – по поведению и по изменению ответа на стресс (Прасолова *и др.*, 2014).

Уровень тестостерона в крови ручных самцов был ниже, чем у агрессивных, причем независимо от возраста (сравнивали группы 2-х и 6-ти месячных животных; Прасолова *и др.*, 2014), в отличие от самцов 20–30-х поколений селекции (Шишкина, Бородин, 1986).

Авторы объясняют свои результаты динамичностью процесса отбора, которая является дополнительным фактором изменчивости признаков при исследовании механизмов доместикации и сравнении домашних животных с дикими сородичами (Прасолова *и др.*, 2014). Необходимо отметить, что в цитируемой работе по изученным показателям (гормональный ответ на стресс и морфофизиологические параметры полового созревания) в качестве контроля были охарактеризованы специально отловленные из природы дикие самцы серых крыс. У отловленных диких крыс по сравнению с длительно селекционируемыми отмечены самый высокий стресс-ответ и темпы полового созревания (Прасолова *и др.*, 2014).

#### **1.4.2. Исследования поведенческих характеристик ручных и агрессивных крыс (II).**

1.4.2.1. Отбор на отсутствие агрессивности по отношению к человеку у серых крыс в течение первых 20 поколений привел к значительному снижению у ручных крыс боязни новизны и оборонительной агрессивной реакции по отношению к человеку. Но при этом не было выявлено никаких изменений в хищнической агрессии в отношении животных близкого вида, – мышам, а также в межсамцовой агрессии (Nikulina *et al.*, 1986; Naumenko *et al.*, 1989; Popova *et al.*, 1993). По мере продолжения селекции в последующих поколениях серых крыс ручной и агрессивной линий произошли изменения. Так, у агрессивных

крыс 85-го поколения селекции хищническая агрессия по отношению к мышам была достоверно выше, чем у ручных (Ichibaeva *et al.*, 2017).

1.4.2.2. Внутривидовая агрессия (в межсамцовых взаимодействиях) была оценена на животных 69-го поколения селекции, в тестах «резидент-интродер» и «нейтральная территория» (Плюснина, Соловьева, 2010). Установлено, что у ручных крыс произошло существенное снижение показателей агонистического репертуара, в отличие от самцов агрессивной линии, но с сохранением всех элементов (т.е. угроза, атака, оборонительное поведение). В тестах «резидент-интродер» и на незнакомой территории латентный период первой атаки был достоверно больше, а суммарное время “прямой” агрессии меньше у ручных самцов, чем у агрессивных. Территориальная агрессия самцов ручных крыс выражалась в основном демонстрацией угрозы (боковые позы), которые входят в комплекс агонистического поведения в межсамцовых конфликтах (Плюснина, Соловьева, 2010). Аналогичные результаты были получены на крысах 71-72-го (Plyusnina *et al.*, 2011), 78-го (Konoshenko *et al.*, 2013) и 80-го поколений селекции (Гулевич *и др.*, 2021), причем в сравнительный анализ межсамцовой агрессии в тесте «резидент-интродер» были добавлены серые крысы из дикой популяции, содержащиеся в лаборатории в течение трех поколений. В качестве «интродеров» (т.е. чужаков – самцов, которых помещали на домашнюю территорию испытуемого самца крысы той или иной линии) использовали самцов лабораторной линии Вистар. У самцов крыс ручной линии 70-х поколений отбора были те же характеристики агонистического поведения в этом тесте, что и у самцов 69-го поколения (Плюснина, Соловьева, 2010), а у самцов крыс ручной линии 80-го поколения показатели агонистического поведения были еще ниже: латентный период атаки продолжался в течение всего 5-минутного теста, а все остальные параметры агрессивного поведения были близки к нулевым значениям (Гулевич *и др.*, 2021). Интересно отметить, что между крысами агрессивной линии и дикими крысами не наблюдали достоверной разницы в регистрируемых параметрах данного поведенческого

теста. При этом уровень кортикостерона в плазме крови у диких крыс был выше, чем у самцов обеих селективируемых линий (Plyusnina *et al.*, 2011).

Чтобы оценить вклад гормональной составляющей в проявление межсамцовой агрессии, на двухмесячных животных 86-88-го поколений селекции был проведен эксперимент по влиянию окситоцина, – нейропептида, который участвует в регуляции широкого спектра поведенческих и физиологических функций, в частности, социальных взаимодействий и тревожности (Gulevich *et al.*, 2019; Kozhemyakina *et al.*, 2020). После однократной назальной аппликации окситоцина взрослым двухмесячным самцам агрессивной линии в тесте «резидент-интродер» латентный период первой атаки увеличивался, а продолжительность прямой агрессии снижалась. Многократные аппликации окситоцина не влияли на латентный период первой атаки у агрессивных крыс, но усиливали агрессию. У ручных крыс после однократного введения окситоцина в тесте «резидент-интродер» не выявлено существенных изменений в поведении, тогда как многократные аппликации вызывали усиление агрессивного поведения (Gulevich *et al.*, 2019). Но, как показали дальнейшие эксперименты, у ручных животных эффект окситоцина зависел от возраста: у подростков (28-32 дня) его экспозиция в течение 5 дней не оказала влияния на те же параметры агонистического поведения в тесте «резидент-интродер» (Kozhemyakina *et al.*, 2020), в отличие от взрослых самцов ручных крыс (Gulevich *et al.*, 2019). В то же время у крыс-подростков агрессивной линии, как и у взрослых, интраназальное введение окситоцина приводило к удлинению латентного периода первой атаки (Kozhemyakina *et al.*, 2020).

Снижение внутривидовой агрессии у взрослых ручных крыс предположительно берет начало еще с детских игр в ювенильном возрасте (22-36 дней). Для проверки этой гипотезы было проведено сравнительное изучение игровой борьбы (или игровой агрессии) у крыс ручной и агрессивной линий, а в качестве контрольной группы использовали специально отловленных диких серых крыс (Коношенко, Плюснина, 2017). В этой работе было показано, что искусственный отбор на ручное поведение у серых крыс ассоциирован с

длительным сохранением характерных черт игровой борьбы по сравнению с дикими крысами. Тем не менее, суммарное время, затрачиваемое на игровую борьбу, у ручных и агрессивных крысят в разные стадии подросткового (адоlesцентного) периода (30-40 дней) не отличалось. У крысят агрессивной линии не было отмечено значительных изменений структуры игровой борьбы, лишь увеличение ее времени в середине (с 28-го по 36-ой дни жизни) адоlesцентного периода по сравнению с неселекционированными, дикими, крысятами. Авторы сделали заключение, что в процессе доместикации происходит ослабление внутривидовой агрессии и продолжительное сохранение черт ювенильного поведения в рамках фундаментальных поведенческих изменений, связанных с неотенией (Коношенко, Плюснина, 2017).

Суммируя вышеизложенные результаты исследований, можно заключить, что отбор по ручному поведению у серых крыс привел к значительному ослаблению агрессивного поведения, не влияя на основной агонистический репертуар (Plyusnina *et al.*, 2011).

1.4.2.3. Исследования агрессии по отношению к человеку были досконально исследованы И.З. Плюсниной совместно с другими сотрудниками Лаборатории эволюционной генетики (Blanchard *et al.*, 1994; Plyusnina, Oskina, 1997; Плюснина *и др.*, 1997; Плюснина, Оськина, 2000; Плюснина *и др.*, 2003; Плюснина *и др.*, 2006; Плюснина *и др.*, 2007; Albert *et al.*, 2008; Plyusnina *et al.*, 2008; Plyusnina *et al.*, 2009; Плюснина, Соловьёва, 2010; Plyusnina *et al.*, 2011; Konoshenko, Plyusnina, 2012; Науменко *и др.*, 2013; Плюснина *и др.*, 2013; Plyusnina *et al.*, 2014; Gulevich *et al.*, 2015; Гербек *и др.*, 2016). Первые работы этого коллектива были посвящены изучению защитного поведения (оборонительной агрессии) по отношению к человеку, которое оценивали у животных 35-го поколения селекции, в тестах с предъявлением различных стимулов. Было отмечено, что у ручных крыс снизились некоторые показатели оборонительного поведения: реакции страха на прикосновение руками (в т.ч. к спине), защитной реакции на попытку экспериментатора взять крысу в руки, вокализации и защитные позы при стимуляции вибрисс (Blanchard *et al.*, 1994).

Затем на животных уже 42-го поколения изучали поведение в открытом поле в совокупности с физиологическими параметрами (ответ гипофизарно-надпочечниковой системы на стимуляцию, базальный уровень кортикостерона и масса надпочечников). Но достоверных различий в поведении (за исключением числа вертикальных стоек) и в уровнях кортикостерона между ручными и агрессивными крысами в первый день проведения теста «Открытое поле» не было обнаружено. Различия поведенческих и гормональных характеристик между двумя сравниваемыми линиями крыс были выявлены на второй день тестирования, полученные результаты были проинтерпретированы авторами как свидетельство о совместном наследовании паттернов двух типов поведения у исследуемых серых крыс, – исследовательского и ручного (Plyusnina, Oskina, 1997; Плюснина *и др.*, 1997).

Так как большинство этих исследований было проведено в комплексе с изучением других поведенческих характеристик, их результаты представлены в публикациях, рассмотренных в пп. 1.4.2.2, 1.4.2.4 и 1.4.2.5.

1.4.2.4. Когнитивные способности селекционируемых крыс впервые были изучены на животных 64-го поколения искусственного отбора: была дана оценка особенностям процесса обучения у серых крыс (запоминание пространственного расположения объектов) в водном тесте Морриса (Плюснина *и др.*, 2007). При этом определяли содержание основного глюкокортикоида крыс, кортикостерона, в крови на разных стадиях обучения. В результате было показано, что самцы ручной линии серых крыс в различных условиях обучались успешнее самцов агрессивной линии. Ручные крысы справлялись с поиском скрытой под водой платформы, запоминая ее расположение уже со 2-го дня эксперимента. Время поиска платформы у агрессивных крыс было достоверно больше, а запоминание расположения платформы происходило только на 5-й день обучения. Кроме того, у ручных крыс по сравнению с агрессивными было повышено время вертикальных стоек во время пребывания на платформе, а это уже индикатор исследовательской активности. Важно отметить, что и ручные, и агрессивные крысы практически не различались по затрачиваемому времени поиска

платформы, когда исследователи перемещали ее в противоположный сектор бассейна. Что касается гормонального фона во время обучения, то различия между ручными и агрессивными крысами были зарегистрированы в первый же день тестирования: уровень кортикостерона в крови был достоверно ниже у ручных, чем у агрессивных крыс. Это согласуется с ранее установленным фактом о большей эмоциональности и повышенной стресс-реактивности у крыс агрессивной линии (Plyusnina, Oskina, 1997). Авторы предположили, что для ручных крыс процесс обучения идет быстрее за счет сниженной эмоциональности и стресс-реактивности (Плюснина и др., 2007). Интересно отметить, что в последующие дни обучения в водном тесте Морриса у ручных крыс наблюдали повышение содержания кортикостерона, которое достигло тех же значений, что и у агрессивных животных (Плюснина и др., 2007), что говорит об эмоциогенном влиянии повторения тестов.

Известно, что у млекопитающих материнская диета оказывает эффект на когнитивные способности и поведение потомства (Buffington *et al.*, 2016; Tees, 1999). В связи с этим было проведено исследование влияния диеты на процессы пространственного обучения у крыс, прошедших отбор на усиление агрессивности по отношению к человеку. Изучали способность к обучению в плавательном тесте Морриса у взрослых потомков от крыс-матерей агрессивной линии, получавших в период беременности и вскармливания метилсодержащую добавку с обогащением холином и бетаином (Плюснина и др., 2006). Холиновая диета оказывает стимулирующее воздействие на клетки мозга, улучшая когнитивные функции (Плюснина и др., 2006). Результат оказался неожиданным: тестируемые животные показали не уменьшение времени поиска невидимой платформы, а наоборот, увеличение этого параметра, равно как и увеличение времени плавания у стенок бассейна, что свидетельствовало об ухудшении способности к обучению. Дополнительными тестированиями было доказано, что этот результат не связан с увеличением тревожности у самцов агрессивных крыс. Данное исследование авторы подытожили предположением о причине отрицательного влияния на способность к обучению у потомков от матерей,

получавших метилсодержащие добавки, – повышенное содержание холина в этой добавке могло привести к изменению экспрессии генов, контролирующих процессы развития нервной системы (Плюснина *и др.*, 2006).

1.4.2.5. Наследование поведенческой реакции в отношении человека и влияние на нее материнского фенотипа у молодых крыс обеих линий было исследовано в эксперименте по перекрестному воспитанию (cross-fostering; Plyusnina *et al.*, 2009). В этой работе, выполненной на животных 64-го поколения искусственного отбора по поведению, убедительно показано, что различия в реакции на человека между крысами ручной и агрессивной линий определяются генотипом, а не формируются средой в процессе воспитания самкой. Влияния постнатальной окружающей среды в виде перекрестного воспитания самками другой поведенческой линии не наблюдали ни у ручных самцов и самок, ни у агрессивных самок серых крыс. Исключение составила группа самцов агрессивной линии, выращенных самками ручной линии, – у них показатель агрессивности по отношению к человеку был немного, но достоверно выше, чем у агрессивных самцов, выкормленных самкой агрессивной линии. Перекрестное воспитание показало, что материнский фенотип оказал небольшое влияние на исследовательское поведение и на реакцию испуга, при этом установлено изменение веса тела. У ручных крыс (и самцов, и самок), выращенных самками агрессивной линии, было отмечено увеличение уровня кортикостерона почти в два раза в ответ на воздействие стрессовых факторов, в то время как воспитание агрессивных крысят обоего пола самками ручной линии не оказывало значимого эффекта на этот показатель, который не отличался от контрольных животных агрессивной линии (Plyusnina *et al.*, 2009).

Сравнительный анализ эффектов изоляции детенышей в возрасте от 2 до 12 дней от матери на поведение и стресс-реактивность ручных и агрессивных взрослых серых крыс 71-72-го поколений не показал существенного влияния этого фактора на оба эти параметра (Коношенко *и др.*, 2018). Животные и ручной, и агрессивной линий не отличались от контрольных групп тех же линий по поведению и гормональному ответу на рестрикционный (ограничение

возможности передвижения) и социальный стресс (тест “резидент-интродер” и изоляция от матери) (Коношенко *и др.*, 2018). Наконец, последнее убедительное доказательство жесткой генетической детерминации ручного и агрессивного поведения двух линий серых крыс представил эксперимент по влиянию хэндлинга (от англ. *handling*, взятие в руки) в раннем возрасте (Гербек *и др.*, 2016). Результаты этого эксперимента, полученные на животных 75-го поколения селекции, свидетельствуют о том, что агрессивная реакция по отношению к человеку, обусловлена генотипом, а не факторами среды: процедура хэндлинга вызвала незначительное снижение агрессивности у крыс агрессивной линии и никак не повлияла на поведение ручных животных. Примечательно, что авторы сравнили свои данные по реакции крыс 75-го поколения селекции в тесте на перчатку с данными, полученными на животных 44-го поколения, когда было показано достоверное влияние хэндлинга (Плюснина, Оськина, 1997). Так, у агрессивных крыс раннего периода селекции хэндлинг в раннем онтогенезе значительно снижал агрессивность. Таким образом, длительный отбор крыс по реакции на человека ослабил эффект на поведение внешнего влияния – неонатального хэндлинга (Гербек *и др.*, 2016).

Многолетние исследования двух контрастных поведенческих фенотипов серых крыс как модельного объекта доместикации подробно проанализированы в работе Р.В. Кожемякиной и соавторов (2016), в которой приводится аргументация о бессосновательности утверждения о том, что повышенная агрессивность селекционированных по реакции в тесте на перчатку крыс обусловлена испытываемым крысами стрессом. Скорее всего у животных агрессивной линии в результате длительной селекции сформирован особый тип агрессивного поведения, имеющего чисто демонстративный характер – это инструментальная агрессия (Кожемякина *и др.*, 2016).

**1.4.3. Исследования экспрессии генов у ручных и агрессивных крыс (Ш).** С развитием технологий молекулярной биологии стали возможны исследования различий ручных и агрессивных крыс на молекулярно-генетическом уровне. Несколько работ в этой области было проведено с

применением метода ПЦР для определения уровня экспрессии генов глюкокортикоидных и серотониновых рецепторов. В частности, было определено, что в гиппокампе у ручных крыс количество мРНК гена рецептора глюкокортикоидов *Nr3c1* в 2 раза больше, чем у агрессивных животных (Оськина *и др.*, 2008), и экспрессия гена рецептора серотонина *Htr1a* в среднем мозге 6-месячных крыс ручной линии тоже повышена (Naumenko *et al.*, 2013). Но между крысятами в возрасте 15 дней двух линий различий в экспрессии гена *Htr1a* в среднем мозге не отмечено (Naumenko *et al.*, 2013).

Еще один ген, экспрессия которого была оценена экспериментально, – ген *Bdnf*, нейротропный фактор мозга (англ. **brain-derived neurotrophic factor**), у крыс 70-го поколения селекции (Ichibaeva *et al.*, 2015). Выявлено достоверное повышение уровня мРНК *Bdnf* во фронтальной коре и повышение уровня собственно белка BDNF в гиппокампе – у агрессивных крыс.

У крыс 88-го поколения селекции было проведено исследование экспрессии 10-ти генов в гипоталамусе, подобранных на основе литературных данных об их роли в осуществлении агрессивных реакций. Показано, что уровни мРНК генов *Cacna1b*, *Cacna2d3*, *Drd2*, *Egr1*, *Gad2*, *Gria2*, *Mapk1* и *Syn1* в гипоталамусе достоверно различаются между крысами двух линий, а генов *Nos1* и *Pomc* – нет (Климова *и др.*, 2021).

Эти «точечные» изменения в экспрессии генов, измеренные методом ПЦР, свидетельствуют о наличии перестроек в нейромедиаторных системах мозга у крыс, селекционируемых по реакции на человека. Но чтобы действительно иметь представления об этих перестройках, необходим полногеномный анализ транскриптома крыс ручной и агрессивной линий.

Также были проведены 2 работы по исследованию транскриптома. В первой из них (Albert *et al.*, 2012) в Институте эволюционной антропологии Макса Планка в Лейпциге (Германия) исследовали различия экспрессии генов в образцах фронтальной коры головного мозга у 5-го поколения агрессивных и ручных крыс, которые были получены от перевезенных особей-основателей из 64-го поколения селекции ИЦиГ СО РАН. Были определены несколько генов

(например, *Dll3* и *Dhdh* как наиболее различающиеся, а также гены *Alb*, *Aqp1*, *Pcdhgal*, как совпавшие с нашими данными в представляемой работе, см. Таблицу 4 в п. 3.1), уровни экспрессии которых достоверно различались между крысами двух исследуемых линий. Однако эти данные были получены для группы животных смешанного полового состава (Albert *et al.*, 2012). Поскольку известно, что агрессивность зависит от половой принадлежности животного, результаты данной работы вызывают некоторые затруднения в корректной интерпретации. Затем в работе Heune *et al.* (2014), выполненной на образцах полушарий головного мозга самцов гибридов F<sub>2</sub>, полученных в результате скрещивания крыс агрессивной и ручной линий так называемой лейпцигской популяции (Albert *et al.*, 2012), были идентифицированы гены *Gltscr2*, *Lgi4*, *Zfp40* и *Slc17a7* в качестве кандидатных, как вносящих значимый вклад в формирование противоположных реакций по отношению к человеку у ручных и агрессивных серых крыс (Heune *et al.*, 2014).

Подводя итог многолетним исследованиям ручных и агрессивных крыс, как модельного объекта доместикации, можно заключить, что у серых крыс произошли значительные изменения на генетическом уровне вследствие искусственного отбора по поведению. Этот модельный вид ярко иллюстрирует концепцию академика Д.К.Беляева о дестабилизирующей роли искусственного отбора: в результате селекции по поведению, ассоциированному с общей нейро-эндокринной реактивностью организма, претерпел метаморфоз не только признак, по которому непосредственно вели отбор (это поведенческая реакция серых крыс на человека), но и скоррелированно и существенно изменилась работа нейроэндокринной системы, которая определяет стресс-реакцию животных и общую картину экспрессии связанной с ней генов (Беляев, 1979; Беляев, Бородин, 1985).

## 1.5. Роль отделов мозга в контроле агрессивного поведения у млекопитающих

Мозг и поведение неразрывно связаны, и управление поведением является важнейшей функцией мозга. Нейроны центральной нервной системы обрабатывают информацию через синапсы, организованные в высокодинамичные сети, обуславливая согласованную реакцию организма в ответ на воздействия среды и внутренние потребности. Очевидно, что отбор по поведению приводит к определенным изменениям в работе мозга, как на клеточном уровне, так и на молекулярном. Более того, у одомашненных видов животных с толерантным по отношению к человеку поведением отмечена тенденция к изменению анатомических размеров некоторых отделов мозга (Huang *et al.*, 2015; Brusini *et al.*, 2018; Hecht *et al.*, 2021). Соответственно, в основе лежат различия и в экспрессии генов. Для определения тех генов, которые участвуют в осуществлении и контроле поведенческих реакций, прежде всего исследуют профили их экспрессии в нейронах головного мозга.

Исследования экспрессии генов в мозге диких и домашних животных немногочисленны и в основном сосредоточены на коре головного мозга (Albert *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2018; Long *et al.*, 2018). Тогда как другие области, участвующие в эмоциональных реакциях, в реакции на стресс или в нейрогенезе, которые с большой вероятностью имеют отношение к изменениям поведения под действием искусственного отбора, представлены в меньшей мере. Так, был проанализирован транскриптом коры головного мозга домашних и диких свиней (Long *et al.*, 2018). По результатам были выявлены гены, экспрессирующиеся дифференциально между домашними и дикими свиньями, и описаны функциональные обогащения в терминах Gene Ontology (GO). У домашних свиней большое число генов с измененной экспрессией относилось к категориям, связанным с иммунной системой, а гены этой категории имели более высокие уровни экспрессии. У диких кабанов изменение экспрессии затрагивало гены, связанные с категориями сигнальной трансдукции. Также были исследованы транскриптомы полушарий и фронтальной коры головного мозга у крыс так

называемой лейпцигской популяции (Albert *et al.*, 2012; Heyne *et al.*, 2014). Результаты, однако, не позволили получить детальной картины генетической основы изменений поведенческой реакции по отношению к человеку на используемой модели доместикации (подробнее в п. 1.4.3).

Стоит отметить, что хотя фронтальная кора головного мозга и была выбрана по причине ее участия в когнитивных функциях и в социальном поведении (Adolphs, 2001), и роль полушарий головного мозга в осуществлении высшей нервной деятельности безусловно ведущая (Rogers, 2021), но первичную роль в формировании поведения играют другие структуры. Принимая это во внимание, Sato *et al.*, (2020) подробно и детально исследовали транскриптом нескольких отделов головного мозга у домашних и диких кроликов. Домашний кролик (*Oryctolagus cuniculus domesticus*), являясь разновидностью дикого европейского, одомашнен сравнительно недавно по эволюционным меркам. Специалисты отмечают, что поведенческие различия между дикими и домашними кроликами уже настолько значимы, что это дает возможность выявить генетическую основу столь быстрых изменений за прошедшее время одомашнивания (Carneiro *et al.*, 2014; Sato *et al.*, 2020). Проведенное сравнительное исследование транскриптомов миндалевидного тела, гипоталамуса, гиппокампа, теменной и височной коры у новорожденных диких и домашних кроликов (в работе были использованы образцы трех диких кроликов, взятых из одного помета и трех домашних – из разных пометов) выявило в сумме порядка 500 дифференциально экспрессирующихся генов в исследованных структурах (Sato *et al.*, 2020). Авторы пришли к заключению, что большинство ДЭГ не были прямыми мишенями искусственного отбора (Sato *et al.*, 2020), изменения их экспрессии имеют сопутствующий эффект.

На основе литературных данных по роли структур головного мозга в поведении животных в представленной работе были выбраны гипоталамус и гиппокамп, относящиеся к «лимбической системе» (устаревший термин, ныне мало используемый), которая контролирует эмоции, а также средний мозг, ответственный за общий уровень возбуждения ЦНС – серое вещество

периакведуктума и покрышка среднего мозга (Hrabovszky *et al.*, 2005; Ito *et al.*, 2016; Deng *et al.*, 2016; Mahadevia *et al.*, 2021; Fritz *et al.*, 2023).

**Гипоталамус** участвует в организации всего поведенческого репертуара, который требуется для поддержания гомеостаза и выживания организма в меняющихся условиях внешней и внутренней среды (Bozadjieva-Kramer *et al.*, 2021; Tran *et al.*, 2022). Гипоталамус участвует в формировании памяти, эмоций (Burdakov, Peleg-Raibstein, 2020), контролирует пищедобывательное поведение (Saper, Lowell, 2014; Krogsbaek *et al.*, 2023), половое поведение (Bayless *et al.*, 2023), заботу о потомстве (Saper, Lowell, 2014), что было неоднократно показано в исследованиях. В частности, медиальное преоптическое ядро гипоталамуса содержит нейроны, реагирующие на половые стероиды, и имеет половой диморфизм: оно крупнее и имеет в своем составе больше нейронов у самцов, чем у самок грызунов (Saper, Lowell, 2014). Известно, что электрическая стимуляция некоторых участков гипоталамуса приводит к проявлению агрессивного поведения (Kruk, 1991; Lin *et al.*, 2011). На вентромедиальном ядре гипоталамуса, которое играет важную роль в координации атакующего поведения, проведены многочисленные исследования агрессивности у животных. Так, во время агрессивных столкновений с самцом-интродером и во время спаривания с самками в перекрывающихся популяциях нейронов вентролатеральной части вентромедиального ядра гипоталамуса (ВВГ) самцов мышей активируется ген *cFos* (Saper, Lowell, 2014). Нейроны ВВГ сильно обогащены рецепторами гормонов, в том числе ядерными рецепторами эстрогена (ЭР- $\alpha$ , *Esr1*<sup>+</sup>) и рецепторами прогестерона (PR), которые совместно экспрессируются почти в 100% клеток этой области (Lee *et al.*, 2014; Hashikawa *et al.*, 2017). Активации нейронов *Esr1*<sup>+</sup> (но не *Esr1*<sup>-</sup>) достаточно, чтобы у самцов мышей инициировать атаку, и для выражения паттернов агонистического поведения необходима постоянная активность этих нейронов (Lee *et al.*, 2014). В этой же области мозга была показана роль нейронов, экспрессирующих на своей поверхности рецептор прогестерона (*Pr*<sup>+</sup>) в проявлении агрессивного поведения (Hashikawa *et al.*, 2017; Yang *et al.*, 2017). Было изучено взаимодействие сигналов

окружающей среды и физиологических сигналов с проекцией на нейронные сети, лежащие в основе территориальной агрессии: у самцов мышей, содержащихся поодиночке, активация нейронов  $Pr^+$  в вентромедиальном гипоталамусе вызывала проявления агрессивных реакций независимо от воздействия феромонов или присутствия чужого самца (Yang *et al.*, 2017).

В структуре гипоталамуса, контролирующей атакующее поведение, было описано распределение основных возбуждающих (глутаматергических) и тормозных (ГАМКергических) нейронов, при этом первых было значительно больше (Hrabovszky *et al.*, 2005). Предполагается, что ГАМКергические нейроны могут играть роль в ингибировании других поведенческих реакций, контролируемых гипоталамусом, например, у кошек области гипоталамуса, ответственные за конспецифические и хищнические атаки, взаимно ингибируют друг друга посредством ГАМКергических механизмов (Siegel *et al.*, 1999).

В настоящее время уже не вызывает сомнений, что поведение животных, в т.ч. агрессивное, контролируется не одной областью мозга, а координированной работой определенных нейронов в разных отделах мозга (см. очень подробный обзор Lischinsky, Lin, 2020). Например, воздействие факторов стресса у мышей активирует нейроны вентральной области гиппокампа, вызывая атаку в тесте резидент-интродер (Chang, Gean, 2019). Поскольку нейроны в этом районе имеют проекцию в вентромедиальный гипоталамус, а их активация приводит к нападению, это значит, что данный вид агрессии контролируют нейроны обеих структур мозга, и гиппокампа, и гипоталамуса. То есть функция нейронального пути «вентральный гиппокамп – вентромедиальный гипоталамус» заключается в модуляции спровоцированного стрессом атакующего поведения у мышей (Chang, Gean, 2019).

Медиальное преоптическое и вентромедиальное ядра гипоталамуса имеют проекции в латеральное серое вещество периакведуктума (СВП). Эти проекции опосредуют двигательные и вегетативные реакции, связанные с половым поведением и агрессивностью (Hashikawa *et al.*, 2017).

В работе Kalló *et al.*, 2015 было проведено системное картирование нейронов в ядрах гипоталамуса, которые проецируются в покрывку среднего мозга; проанализированы выявленные афферентные группы ГАМКергических и глутаматергических нейронов гипоталамуса. Показано, что каналы связи, соединяющие гипоталамус с покрывкой среднего мозга, в равной степени основаны на действии обоих этих нейромедиаторов (Kalló *et al.*, 2015).

**Гиппокамп** также участвует в формировании эмоций и выполняет функцию выработки кратковременной рабочей памяти, основанной на гибких ассоциациях стимул-реакция, и перевода ее в долговременную (Ito *et al.*, 2016). Нейроны гиппокампа являются основой системы поведенческого торможения, которая активируется в ситуациях непосредственной угрозы для выживания. Например, процесс торможения движения (замирание) необходим при приближении хищника и практической невозможности бегства. Гиппокамп контролирует поведение избегания негативных раздражителей, включая и сам процесс обучения избегания (Ito *et al.*, 2016). Задействованная непосредственно в регуляции эмоций, мотивации и защитного поведения вентральная область гиппокампа образует нейронные связи с миндалевидным телом (обе эти структуры связаны с нейрональной пластичностью), префронтальной корой, прилежащим ядром и гипоталамусом (Arendt *et al.*, 2012; Hashikawa *et al.*, 2017).

В исследованиях роли гиппокампа в агрессивном поведении акцент стоит в первую очередь на роли этой структуры в формировании памяти. Эта функция мозга важна и для формирования социальной иерархии животных, когда индивидууму необходимо запомнить знакомых особей, кто из них доминант, которого следует избегать, а кто подчиненный, которому можно напомнить о своем превосходстве. При встрече же с незнакомцем решение об атаке или избегании принимается на основе оценки предыдущих столкновений, что тоже обусловлено функцией запоминания. В частности, экспрессия генов в нейронах гиппокампа и миндалевидного тела у мышей приводит к реакции бегства при межсамцовой агрессии в тесте резидент-интродер (Arendt *et al.*, 2012).

У самцов сирийских хомяков результат агонистических взаимодействий (победа или поражение) в том же тесте имеет долгосрочные эффекты для пластичности социального поведения. Эту пластичность регулирует нейротрофический фактор головного мозга (BDNF): показано, что у животных-победителей было значительно больше мРНК *Bdnf* в зубчатой извилине дорзального гиппокампа, чем у побежденных самцов (Taylor *et al.*, 2011). В других исследованных структурах мозга никаких изменений в содержании мРНК *Bdnf* после теста не наблюдали (Taylor *et al.*, 2011).

Точными измерениями было установлено, что пирамидальные нейроны (основные нейроны возбуждения в мозге у млекопитающих) CA2 поля гиппокампа инициируют нападение при межсамцовой агрессии (Leroy *et al.*, 2018). Дополнительными экспериментами показано, что подавление этих нейронов не оказывало влияния на выраженность хищнической агрессии, это указывает на избирательность CA2 поля для социальных взаимодействий (Leroy *et al.*, 2018).

Поражение вентрального гиппокампа у крыс приводит к снижению врожденных, безусловных реакций тревоги в поведенческих тестах, таких как приподнятый крестообразный лабиринт, светлая/темная камера, тест «Открытое поле», и к снижению врожденного оборонительного поведения, вызванного запаховыми сигналами от хищников (Ito *et al.*, 2016).

Помимо памяти об опыте агонистических столкновений и социальной иерархии, гиппокамп выполняет еще одну немаловажную функцию – эта область мозга является нейрогенной. Нейрогенез, как процесс дифференцировки предшественника нейрона и его интеграции в нейрональную сеть, наиболее активно протекает в пренатальном периоде, и продолжается, хоть и менее интенсивно, во взрослом организме. Исследования нейрогенеза в гиппокампе взрослых ручных и агрессивных лисиц, которые, как и серые крысы, служат моделью одомашнивания (см. п. 1.2), показали повышенный уровень нейрогенеза в гиппокампе у лисиц, отобранных по признаку отсутствия агрессии к человеку (Huang *et al.*, 2015). При этом у лисиц с агрессивным поведением количество

дифференцирующихся клеток-предшественников нейронов, которое используется как показатель интенсивности нейрогенеза, было ниже (Huang *et al.*, 2015). Можно предположить, что активно протекающий нейрогенез в гиппокампе взрослых особей домашних животных является признаком пролонгированного ювенильного нейрогенеза, что имеет большое значение в формировании поведения у животных.

У млекопитающих положительное подкрепление любого поведения и психоэмоционального состояния опосредуется центром системы вознаграждения, расположенным в **среднем мозге**, где сосредоточены нейроны мезолимбической и нигростриарной дофаминергических путей мозга. Средний мозг в целом ответственен за общий уровень возбуждения ЦНС и поэтому играет первичную роль в осуществлении поведенческих реакций (Tapper, Molas, 2020). Для изучения выражения поведенческих реакций особый интерес в данной структуре представляют **серое вещество периакведуктума (СВП)** и **покрышка среднего мозга (ПСМ)**.

СВП, расположенное вокруг Сильвиева водопровода, представляет собой массивную и сложную структуру ствола мозга, которая активирует нейронные центры двигательных и вегетативных реакций, связанных с половым и с агрессивным поведением. Анатомически СВП расположен оптимально для консолидации и передачи сигналов между разными структурами мозга, включая префронтальную кору и переднюю поясную кору, гипоталамус, таламус, миндалевидное тело и др. (Reis *et al.*, 2023). Дорзальная часть этой области является основным каналом для реализации врожденных защитных реакций на угрозу у млекопитающих, включая замирание, взъерошивание шерсти, бегство и др. СВП оказывает влияние на формирование сложных форм защитных реакций у животных, таких как реакция на удар или оценка риска (Deng *et al.*, 2016; Motta *et al.*, 2017). Нейроны дорзальной области СВП передают сигнал, информацию о внешней угрозе в кору, гиппокамп и миндалевидное тело и участвуют в процессе обучения реакции страха на определенный стимул. Фактически, в этой области мозга формируется реакция страха (Fanselow, 1991) и тревожное состояние перед

болезненными раздражителями, хищниками и агрессивными (или доминантными) конспецификами (Motta *et al.*, 2017). СВП играет основную роль в формировании хищнической агрессии (Hashikawa *et al.*, 2017), отвечает за дружественное (или толерантное) поведение, а кроме того задействовано в обработке болевых стимулов (Deng *et al.*, 2016; Tsang *et al.*, 2023).

Электрическая и фармакологическая стимуляция дорзальной СВП вызывает защитные реакции у крыс, мышей, и кошек, а поражение нейронов в этой области ослабляют защитные реакции (бегство, замирание, оценка риска или оборонительная агрессия) на угрозы у исследованных животных (Deng *et al.*, 2016; Lefler *et al.*, 2020). В нашем случае защитное поведение выражается в виде оборонительной агрессии (нападение) на руку экспериментатора в перчатке, это реакция, вызванная страхом при действии данного стимула.

В популяциях нейронов СВП значительно представлены серотонинергическая, ГАМКергическая и другие нейромедиаторные системы: модулируемые ими поведенческие реакции тревоги, паники, страха, анальгезии и агрессии находятся под влиянием активации соответствующих рецепторов (см. обзор Vázquez-León *et al.*, 2023).

**Покрышка среднего мозга (ПСМ)** представляет собой гетерогенную структуру мозга, которая играет главную роль в системе мотивации и вознаграждения. Нарушения работы дофаминергических нейронов ПСМ и их мишеней связаны с различными нервно-психическими расстройствами, включая наркоманию и депрессию (Lammel *et al.*, 2014). Исследования показывают, что дофаминергическая система среднего мозга состоит из анатомически и функционально гетерогенных субпопуляций нейронов с различными аксональными проекциями (Lammel *et al.*, 2014), которые осуществляют контроль тревожного поведения (DeGroot *et al.*, 2020) и играют решающую роль в реакции на стресс при межсамцовой агрессии (Chaudhury *et al.*, 2013), а также отвечают за торможение агрессивного поведения (Shaikh *et al.*, 1984; Kudryavtseva *et al.*, 2017; Coimbra *et al.*, 2019; Mahadevia *et al.*, 2021) и инициирование социального контакта (Rojek-Sito *et al.*, 2023). Антагонисты

дофаминовых рецепторов эффективно снижают агрессивность и способствуют прекращению атаки у мышей, уровень дофамина в прилежащем ядре увеличивается в период ожидания животным нападения и после нападения, хотя его высвобождение в момент нападения остается неизвестным (Yamaguchi, Lin, 2018). Анатомические связи между вентромедиальным ядром гипоталамуса и дофаминергическими нейронами ПСМ обеспечивают взаимозависимый контроль паттернов агрессивного поведения. Нейроны преоптической области гипоталамуса ингибируют недофаминергические, главным образом ГАМКергические, клетки в ПСМ, что приводит к активации дофаминергических (Yamaguchi, Lin, 2018). На мышах с повторным опытом агрессии был проведен анализ уровней мРНК нескольких генов (*Th*, *Dat1*, *Sncα* и *Bdnf*), белки которых задействованы в дофаминергической регуляции, в покрышке среднего мозга (Bondar *et al.*, 2009). Наблюдавшееся повышение экспрессии генов *Th* и *Dat1* у «опытных бойцов» авторы обосновали как результат переживания положительных эмоций после победы при межсамцовой агрессии. У самцов мышей, которые на протяжении всего эксперимента последовательно испытывали поражения, отмечено отсутствие значимых изменений в экспрессии *Th* и *Dat1*, что, вероятно, связано с негативными эмоциями, обусловленными активацией серотонинергической системы (Bondar *et al.*, 2009). Таким образом, показано непосредственное участие ПСМ в осуществлении поведенческих реакций.

В ПСМ также содержатся скопления глутаматергических и серотонинергических нейронов. Обе эти группы участвуют в контроле социального поведения в целом и агрессивного в частности (Lischinsky, Lin, 2020; Mahadevia *et al.*, 2021). Астроциты этой структуры регулируют поведение избегания негативных стимулов (Gomez *et al.*, 2019). К покрышке среднего мозга тесно прилегает черная субстанция (*Substantia nigra*), содержащая преимущественно тела нейронов мезолимбической дофаминергической системы, которые принимают участие в механизмах положительного

подкрепления мотиваций, эмоций и регуляции моторного поведения (Kudryavtseva *et al.*, 2017).

Исходя из описанных функций указанных отделов мозга можно предположить, что в ответ на действие искусственного отбора по поведению с большой вероятностью именно в них будут происходить изменения нейронной активности, которая в свою очередь обусловлена экспрессией генов. Поэтому нам представляется разумным исследовать молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе регуляции ручного и агрессивного поведения, в районах гипоталамуса, гиппокампа, серого вещества периакведуктума и покрышки среднего мозга. Наше исследование, по сравнению с ранее проведенными работами по ручным и агрессивным крысам, является направленным преимущественно на выявление генетических детерминант формирования ручного и агрессивного поведения при контакте животного с человеком.

### **Заключение к обзору литературы**

Современные полногеномные исследования различных видов животных показали влияние большого числа генов на изменения в поведении, окраске, морфологии и физиологии домашних животных (Rubin *et al.*, 2010; Axelsson *et al.*, 2013; Carneiro *et al.*, 2014; Rosenfeld *et al.*, 2020). Было показано, что дестабилизация поведенческих паттернов под действием искусственного отбора приводит не только к изменениям самого поведения, но и к изменениям других фенотипических признаков животных. Толерантное по отношению к человеку поведение закрепляется в ряду поколений вместе с параллельным изменением экспрессии генов, контролирующих не связанные с поведением признаки, что в совокупности составляет спектр т.н. синдрома доместикиции (Wilkins *et al.*, 2014; Wilkins, 2020). Длительная селекция на ослабление и усиление агрессии по отношению к человеку у серых крыс, как модельного объекта доместикиции, также привела к изменениям не только на поведенческом уровне, но и на физиологическом и генетическом уровнях. На крысах ручной и агрессивной

линий была показана роль отбора по поведению при доместикации в рамках концепции академика Д.К.Беляева.

Поскольку поведенческий репертуар является функцией ЦНС, необходим комплексный анализ экспрессии генов в отделах головного мозга, которые играют первоочередную роль в контроле реакций, составляющих паттерны ручного и агрессивного по отношению к человеку поведения. В частности, данные о дифференциации по уровню экспрессии генов в нейронах гипоталамуса, гиппокампа, серого вещества периакведуктума и покрышки среднего мозга позволят получить более полную картину генетической архитектуры ручного и агрессивного поведения на нашем модельном объекте доместикации.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Животные

Работа выполнена на половозрелых самцах **90-го поколения разведения** серых крыс (*Rattus norvegicus*) двух аутбредных линий, ручной и агрессивной. Длительная селекция диких, выловленных в природе, крыс была начата П.М. Бородиным (1972 г.) и продолжена И.З. Плюсниной и Р.В. Кожемякиной в Институте цитологии и генетики СО РАН. Целью работы было создание еще одной модели доместикации животных (помимо лисиц и норок, см. п. 1.3). Селекцию крыс проводили по поведению, селекционным критерием служил проводимый экспериментатором и оцениваемый по балльной системе (от -4 до +4) тест на перчатку. В результате были получены две линии серых крыс, с ручным и агрессивным по отношению к человеку поведением (Беляев, Бородин, 1985; Plyusnina, Oskina, 1997; Плюснина и др., 2003).

В нашем эксперименте было исследовано по 11 самцов крыс от каждой линии в возрасте 2-х месяцев, из которых биологические образцы трех крыс ручной линии и трех крыс агрессивной были использованы для РНК-секвенирования, а образцы восьми ручных животных и восьми агрессивных – для верификации методом полуколичественной ПЦР в реальном времени. Крысы, взятые в эксперимент, были рождены в одно и то же время года. В соответствии с установленными авторами-разработчиками линий крыс критерием отбора (реакция на человека в тесте “на перчатку”; Беляев, Бородин, 1985; Плюснина и др., 2007, Рисунок 1) у селекционируемых агрессивных крыс, отобранных для нашего эксперимента, агрессивно-оборонительная реакция соответствовала (-3.5) баллам – наивысший показатель агрессивности. Для ручных крыс оценка поведения в тесте на перчатку соответствовала (+3.5) баллам, что соответствует наивысшему баллу одомашненности.

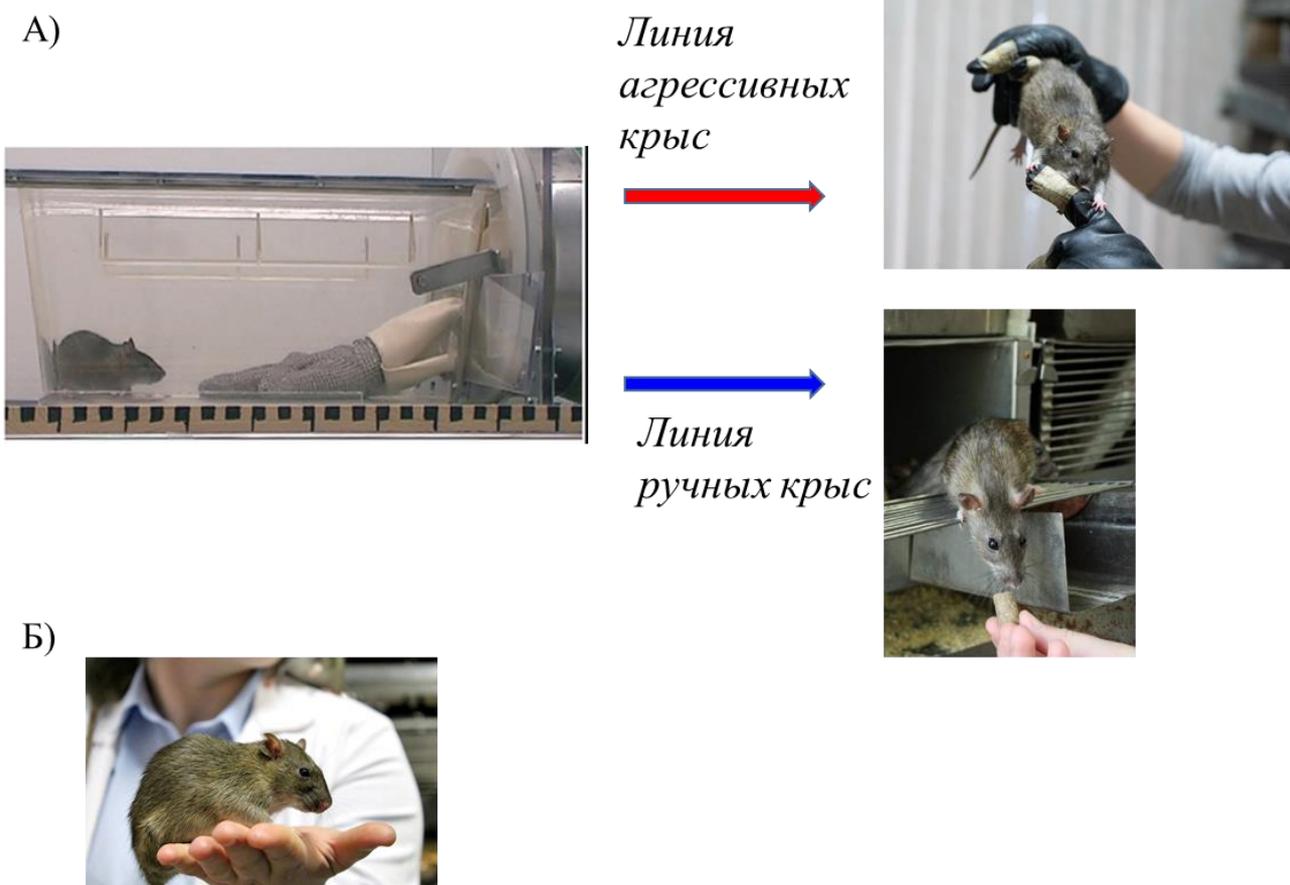


Рисунок 1. Искусственная селекция серых крыс по реакции на человека (тест «на перчатку», Plyusnina, Oskina, 1997). А) Тест на перчатку – селекционный критерий, и две линии серых крыс, ручные и агрессивные. Б) Ручные крысы не избегают взаимодействий с человеком, стремятся к общению с человеком и охотно «идут на руки».

Фотографии любезно предоставлены сотрудником лаборатории Эволюционной генетики Р.В. Кожемякиной (фотографии А.Федосеевой)

Если агрессивных крыс возможно взять в руки, только защищенные толстыми кожаными перчатками, в которые животные цепляются «мертвой» хваткой, то ручные крысы не только не избегают, но, напротив, стремятся к общению с человеком и охотно «идут на руки» (Рисунок 1).

Животных содержали в прямоугольных клетках (50 x 33 x 20 см) из нержавеющей стали с решетчатыми верхней и передней стенками, снабженными поилками и выдвигающимися кормушками. Крысы находились в группах по четыре самца из одного помета, при регулируемом (12/12) освещении и свободном доступе к воде и полнорационному корму.

Выделение структур головного мозга крыс было проведено в соответствии с руководством Paxinos, Watson, 2013 (Рисунок 2).

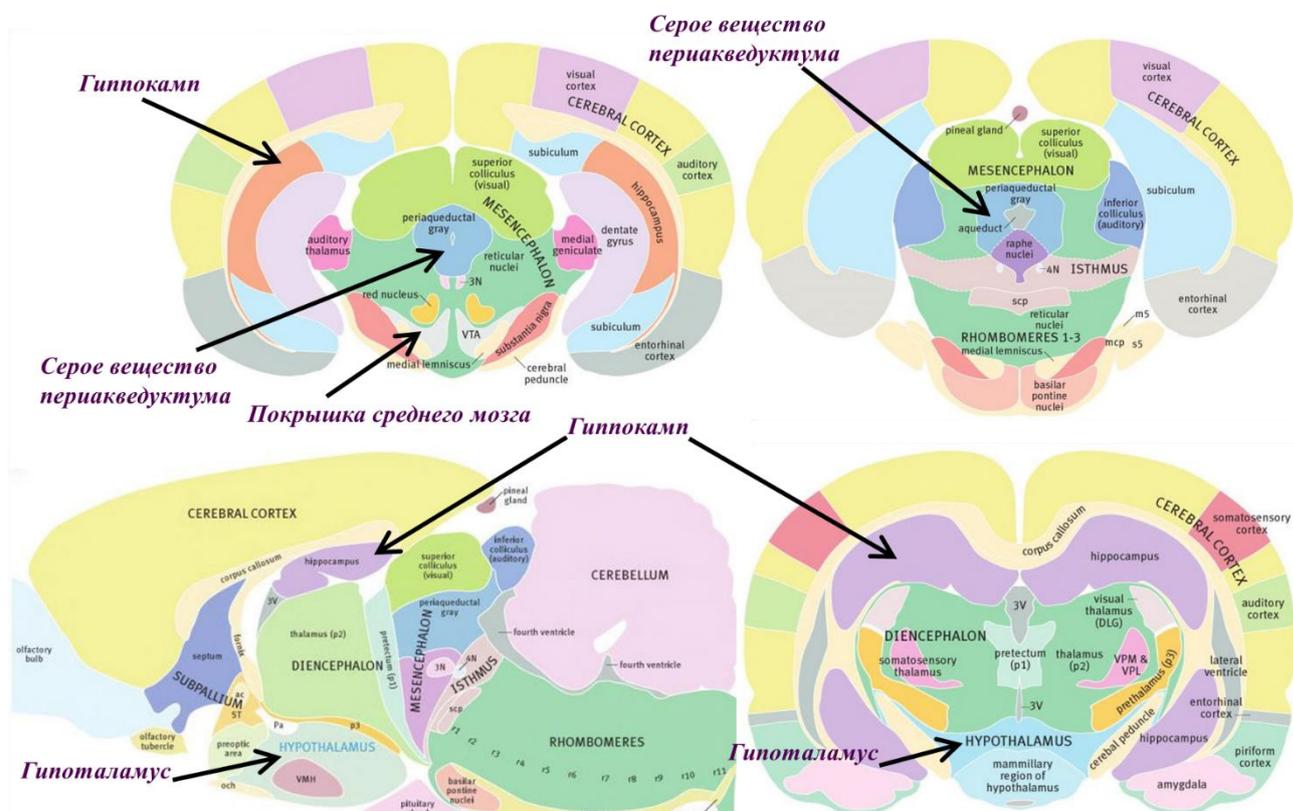


Рисунок 2. Выделенные для пробоподготовки на РНК-секвенирование структуры головного мозга серых крыс, селекционируемых по реакции на человека (рисунок изготовлен на основе изображений из Краткого иллюстрированного атласа головного мозга крысы СМІ Brain Research)

## 2.2. Выделение РНК из тканей головного мозга крыс

После декапитации животных были препарированы следующие структуры головного мозга агрессивных и ручных крыс: гипоталамус, гиппокамп, серое вещество периакведуктума и покрышка среднего мозга. Из полученных образцов, масса которых составляла приблизительно по 100 мг, была выделена РНК для проведения полногеномного секвенирования (RNA-seq) и для получения комплементарной ДНК (кДНК) с последующим проведением полуколичественной ПЦР в реальном времени. Для проведения РНК-секвенирования были подготовлены 24 образца головного мозга (от каждой

крысы 4 образца соответствующих отделов головного мозга; всего 6 крыс – 3 агрессивной и 3 ручной линий); для проведения ПЦР в реальном времени были выделены РНК из образцов соответствующих структур головного мозга 8-ми крыс от каждой линии, всего 64 образца (16 животных по 4 структуры мозга).

Сразу после выделения образцы тканей головного мозга были собраны в емкость с жидким азотом и далее сохранены при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  до использования. Суммарную РНК из образцов головного мозга ручных ( $n = 3$ ) и агрессивных ( $n = 3$ ) крыс, предназначенную для секвенирования, выделяли с помощью реагента TRIzol™ (Invitrogen, #15596018) согласно протоколу изготовителя и определяли количественно с использованием флуориметра Invitrogen Qubit™ 2.0 (Invitrogen / Life Technologies, США) и набора реагентов RNA High Sensitivity (Invitrogen #In=Q32852). Оценку качества суммарной РНК проводили с применением RNA Nano на биоанализаторе Agilent Bioanalyzer 2100 (Agilent, Santa-Clara, USA). В дальнейшую работу взяты образцы с RIN (**R**NA **i**ntegrity **n**umber, индекс целостности выделенной РНК) от 7.0 до 8.0. Для получения высокоочищенной фракции мРНК использовали набор Dynabeads mRNA purification kit (Invitrogene) в соответствии с протоколом производителя. Для проведения очистки были взяты 5 мкг фракции РНК. Отсутствие существенной деградации РНК и наличие примесей рРНК менее 20% контролировали на биоанализаторе набором RNA Pico. Для создания баркодированных RNA-Seq библиотек было взято 15-30 нг мРНК, использован набор ScriptSeq™ v2 RNASeq Library Preparation Kit (Epicentre) согласно протоколу изготовителя. Амплификация библиотек включала 13 циклов ПЦР, финальную очистку проводили на магнитных частицах AMPure XP. Качество полученных библиотек и их молярность проверяли на биоанализаторе набором DNA High Sensitivity, перед нанесением библиотеки разбавляли 1:10. Молярность 24-х полученных библиотек находилась в пределах 10-47 пМ. Библиотеки были пулированы в эквимольных количествах, нормализованы до концентрации 2 пМ и переданы в ЦКП Геномных исследований (ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск) для секвенирования на приборе Illumina NextSeq 550 с

использованием кассеты NextSeq® 500/550 High Output Kit v2 (75 cycles) из расчёта: прямое прочтение 75 нт, не менее 40 млн. прочтений.

### **2.3. Анализ транскриптома отделов головного мозга крыс**

Биоинформатические расчеты были выполнены в сотрудничестве с к.б.н. Ощепковым Д.Ю. Качество полученных необработанных файлов Fastq было проверено и проанализировано с помощью FastQC. Для повышения качества необработанных считываний, был использован инструмент Trimmomatic (Bolger *et al.*, 2014). Полученные в итоге прочтения были сопоставлены с аннотированным геномом *R. norvegicus*, доступным в базе данных UCSC (RGSC Rnor\_6.0, версия UCSC Rn6, сборка от июля 2014 г.). Выравнивание производили в программе TopHat2 (Kim *et al.*, 2013) и обрабатывали в файлы формата BAM (бинарный эквивалент формата SAM, Sequence Alignment/Map), которые затем подвергли дальнейшему процессингу (сортировка, конвертация в формат SAM) с помощью SAMTools версии 1.4 (Li *et al.*, 2009). Относительная активность каждого гена была определена согласно покрытию этого гена нуклеотидными прочтениями на референсном геноме после картирования каждой библиотеки. Покрытие определяли с помощью инструмента htseq-count из программного пакета «HTSeq» версии 0.7.2 (Anders *et al.*, 2015) на основе gtf-файлов с координатами генов из сборки генома Rnor\_6.0 и индексированного файла SAM. Статистический анализ дифференциальной экспрессии был проведен с помощью пакета DESeq2 1.16.1 (Love *et al.*, 2014). Гены считали экспрессирующимися дифференциально, если они показывали скорректированное значение **p** менее 0.05 для обеспечения статистической значимости (Anders, Huber, 2010), что является общепринятым порогом в работах по исследованию транскриптомов у домашних и диких животных (например, Некман *et al.*, 2018; Albert *et al.*, 2012; Fallahshahroudi *et al.*, 2019). Согласно инструкции в программе DESeq2 к полученным значениям **p** применяли поправку Бенжамини для множественных сравнений.

#### 2.4. Метод полуколичественной ПЦР в реальном времени

Для верификации результатов биоинформатического анализа РНК-секвенирования было измерено относительное количество мРНК нескольких генов методом полуколичественной ПЦР в реальном времени, которую проводили в соответствии с общепринятыми рекомендациями (Bustin *et al.*, 2009).

Выделенная из образцов головного мозга ручных (n=8) и агрессивных (n=8) крыс РНК (см. п. 2.2.) была очищена на магнитных частицах Agencourt RNAClean XP Kit (Beckman, #A63987) и оценена количественно на флуориметре (см. п. 2.2.). Примеси геномной ДНК удаляли обработкой ДНКазой I (Thermo Fisher Scientific, США). Комплементарную ДНК (кДНК) синтезировали реагентами набора для обратной транскрипции (Москва, Синтол). На основе литературных данных были выбраны 4 гена сравнения:

*B2m* beta-2-microglobulin,  $\beta$ 2-микроглобулин (компонент лёгкой цепи главного комплекса гистосовместимости класса I; Schwarz *et al.*, 2020; Abuna *et al.*, 2018);

*Hprt1* hypoxanthine phosphoribosyltransferase 1 (гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза 1 – фермент пуринового обмена эукариот; Schwarz *et al.*, 2020; Abuna *et al.*, 2018);

*Ppia* peptidylprolyl isomerase A (пептидилпролилизомераза А – ферменты из класса иммунофилинов; Schwarz *et al.*, 2020; Gholami *et al.*, 2017);

*Rpl30* ribosomal protein L30 (ген рибосомного белка L30; de Jonge *et al.*, 2007; Abuna *et al.*, 2018).

Для оценки влияния отдела мозга и линии животных на уровень мРНК генов сравнения, каждый из них был отдельно проверен. Уровень мРНК каждого гена сравнения был нормализован на значения среднего геометрического из количества мРНК трех других генов. По результатам этой предварительной проверки стабильности экспрессии в исследуемых образцах в качестве генов сравнения для образцов гипоталамуса и гиппокампа были выбраны гены *Ppia* и *Rpl30*; для структур среднего мозга СВП и ПСМ – гены *Hprt1* и *B2m*.

Для проверки (верификации) данных РНК-секвенирования методом полуколичественной ПЦР в реальном времени были выбраны гены:

*Apoec1* apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 1 (фермент редактирования мРНК аполипопротеина В);

*Ascl3* achaete-scute family bHLH transcription factor 3 (транскрипционный фактор комплекса Achaete-scute из класса bHLH);

*Defb17* defensin beta 17 (бета-дефензин 17, пептид врожденной иммунной системы).

Кроме того, дополнительно были проверены 10 генов, исследованных ранее на крысах 88-го поколения (Климова *и др.*, 2021), с целью сопоставления с новыми данными, которые получены в нашей работе. Это гены:

*Cacna2d3* calcium voltage-gated channel auxiliary subunit alpha2delta3 и *Cacna1b* calcium voltage-gated channel subunit alpha1B (субъединицы  $\alpha_2\delta$ -3 и  $\alpha_1\beta$  соответственно в составе высокопороговых кальциевых каналов, высвобождающих нейромедиаторы);

*Drd2* dopamine receptor D2 (дофаминовый рецептор D2);

*Egr1* early growth response 1 (транскрипционный фактор, активирует экспрессию необходимых для митогенеза и клеточной дифференцировки генов);

*Gad2* glutamate decarboxylase 2 (глутаматдекарбоксилаза);

*Gria2* glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 2 (субъединица глутаматного рецептора);

*Mapk1* mitogen-activated protein kinase 1 (митоген-активируемая протеинкиназа);

*Nos1* nitric oxide synthase 1 (нейрональная синтаза оксида азота 1);

*Pomc* proopiomelanocortin (проопиомеланокортин, кортикотропин-подобный иммунный пептид);

*Syn1* synapsin I (синапсин из семейства фосфопротеинов).

Праймеры для ПЦР подбирали при помощи программ PrimerQuest<sup>SM</sup> (Integrated DNA Technologies, Inc, <https://eu.idtdna.com/pages>) и NCBI/Primer-BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). При подборе пар

праймеров критерием было отсутствие неспецифического продукта в ходе ПЦР, в т. ч. в отрицательном контроле, и четкий пик плавления продукта в температурном диапазоне не ниже 85°C. Отсутствие неспецифического продукта регистрировали по кривым плавления продукта реакции. Температуру отжига праймеров определяли в тестах с температурным градиентом. Температура отжига праймеров для генов сравнения была та же самая, что и у праймеров для целевого гена. Нуклеотидные последовательности праймеров приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Праймеры, используемые в ПЦР с применением EVA Green I.

Ген	Нуклеотидная последовательность праймеров	T <sub>отж</sub> °C
Целевые гены		
<i>Apobec1</i>	F: 5'-CGCCGCAACATAAGCTCCCGA-3' R: 5'-TGCTGTGCCTTCCTCCCCAGTTG-3'	60
<i>Ascl3</i>	F: 5'-CCTCTGCTGCCCTTTTCCAG-3' R: 5'-ACTTGACTCGCTGCCTCTCT-3'	60
<i>Cacna1b</i>	F: 5'-CCCTGGTGGCATTTCATTC-3' R: 5'-AGTTTAGGCAGCCGCTTGAT-3'	61
<i>Cacna2d3</i>	F: 5'-TAAGCTGCGACGATGAGACTG-3' R: 5'-TGACAGCTCCTTCGACCTCA-3'	61
<i>Defb17</i>	F: 5'-GATCTGTTGCAACTTCTTGTCC-3' R: 5'-GATGCAGCAGTGTGTTCCAG-3'	60
<i>Drd2</i>	F: 5'-CTGGAAGCCTCGAGCAGC-3' R: 5'-TCTGCCTCTCCAGATCGTCA-3'	61
<i>Egr1</i>	F: 5'-AACAAACCCTACGAGCACCTG-3' R: 5'-AAAGGGGTTCAGGCCACAAA-3'	61
<i>Gad2</i>	F: 5'-GCTCATCGCATTCACGTCAG-3' R: 5'-GGCACTCACCAGGAAAGGAA-3'	61
<i>Gria2</i>	F: 5'-GGACTACCGCAGAAGGAGTAG-3'	61

	R: 5'-AGGCCTTGTTTCATTCAGTTTTAGT-3'	
<i>Mapk1</i>	F: 5'-CAGGTTGTTCCCAAACGCTG-3' R: 5'-GAGCCCTTGTCCTGACCAAT-3'	61
<i>Nos1</i>	F: 5'-ACCCGACCTCAGAGACAАCT-3' R: 5'-AAGCTTCTTCCTGTCCGCAA-3'	61
<i>Pomc</i>	F: 5'-CATCATCAAGAACGCGCACAA-3' R: 5'-TAACTCTAAGAGGCTGGAGGTCA-3'	61
<i>Syn1</i>	F: 5'-TGCCAATGGTGGATTCTCCG-3' R: 5'-CAGCCCAATGACCAAАCTGC-3'	61
Гены сравнения		
<i>B2m</i>	F: 5'-GTGTCTCAGTTCACCCACC-3' R: 5'-TTACATGTCTCGGTCCCAGG-3'	60
<i>Hprt1</i>	F: 5'-TCCCAGCGTCGTGATTAGTGA-3' R: 5'-CCTTCATGACATCTCGAGCAAG-3'	60
<i>Ppia</i>	F: 5'-TTCCAGGATTCATGTGCCAG-3' R: 5'-CTTGCCATCCAGCCACTC-3'	60
<i>Rpl30</i>	F: 5'-CATCTTGGCGTCTGATCTTG-3' R: 5'-TCAGAGTCTGTTTGTACCCC-3'	60

Полуколичественную ПЦР в реальном времени проводили с использованием набора EVA Green I, следуя инструкциям производителя (Синтол, Москва). Реакцию проводили в трех технических повторах на сенсорной системе LightCycler®96 (Roche, Германия). Эффективность полимеразной реакции определяли серией разбавлений смеси аликвот кДНК (стандарты), взятых из образцов всех исследуемых отделов мозга; значения экспрессии исследуемых генов нормировали на среднее геометрическое из данных по 2-ум генам сравнения, стабильность экспрессии которых была предварительно проверена для каждого из 4-х отделов мозга и каждой из двух групп крыс. После окончания ПЦР снимали кривые плавления продуктов для контроля специфичности реакции.

## 2.5. Функциональный анализ дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ)

Функциональную аннотацию дифференциально экспрессирующихся генов – выявление обогащенных терминов генной онтологии (Gene Ontology, GO) и метаболических путей, проводили с помощью веб-сервиса DAVID Bioinformatics Resources (**D**atabase for **A**nnotation, **V**isualization and **I**ntegrated **D**iscovery; Sherman *et al.*, 2022). Программу DAVID запускали с установками по умолчанию:

### Functional Annotations

UP\_KW\_BIOLOGICAL\_PROCESS (UniProt это открытая база данных по последовательностям белков; KW – keywords, ключевые слова; биологические процессы – это классификация по комплексному процессу, в котором задействованы продукты генов, попавших в данную категорию);

UP\_KW\_CELLULAR\_COMPONENT (UniProt KW клеточные компоненты – эта классификация основана на органеллах или внеклеточном матриксе, где продукт гена выполняет свои функции);

UP\_KW\_MOLECULAR\_FUNCTION (UniProt KW молекулярные функции, которые выполняет продукт гена, белок или РНК);

UP\_KW\_PTM (UniProt keywords Post-Translational Modification – посттрансляционные модификации белков);

### Gene Ontology

GOTERM\_BP\_DIRECT (Gene Ontology, генные онтологии, биоинформатический проект по унифицированию терминологии при аннотации генов и их продуктов биологических видов; TERM – термины; BP – Biological Process, биологический процесс, биохимические реакции, обеспечивающие функционирование клеток, тканей, органов и организма в целом);

GOTERM\_CC\_DIRECT (Gene Ontology CC (Cell Component), клеточные органеллы и внеклеточные компоненты);

GOTERM\_MF\_DIRECT (Gene Ontology MF (Molecular Function) молекулярные функции)

### Interactions

UP\_KW\_LIGAND (UniProt keywords категория взаимодействий по лигандам)

### Protein Domains

INTERPRO (база данных по семействам белков, белковых доменов и функциональных сайтов);

PIR\_SUPERFAMILY (база данных по белковым последовательностям);

SMART (база данных для идентификации и анализа белковых доменов в последовательностях);

UP\_KW\_DOMAIN (UniProt, keywords; DOMAIN онтология, указывающая домен белка).

Обогащение оценивали как относительно полученных нами транскриптомных данных по транскриптому ручных и агрессивных крыс, так и относительно установленного по умолчанию генома серых крыс, по категориям KEGG PATHWAY (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, Киотская энциклопедия генов и геномов), Gene Ontology и других баз данных. Категории с уровнем значимости  $p < 0.05$  считали значимо обогащенными.

Построение генных сетей на основе взаимодействий между заданными дифференциально экспрессирующимися генами выполнили с помощью веб-сервиса STRING (Szklarczyk *et al.*, 2023) с заданными по умолчанию настройками программы.

## 2.6. Статистический анализ

Статистический анализ результатов экспериментов выполнен с использованием t-теста (критерий Стьюдента) и методом главных компонент (Principal Components Analysis, Varimax, максимизация дисперсии) в пакете StatSoft™ Toolsam USA Statistica 6.0. На вход подавали данные в виде FPKM (Fragments Per Kilobase of transcript per Million mapped reads – число фрагментов на тысячу оснований транскрипта на миллион картированных прочтений).

Результаты представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего. Результаты, удовлетворяющие условию  $p < 0.05$ , считали статистически значимыми.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1. Анализ секвенирования транскриптомов в структурах головного мозга ручных и агрессивных крыс

В результате обработки данных полногеномного секвенирования мРНК (RNA-Seq) была получена информация об уровне транскрипции всех генов в исследуемых образцах 4-х отделов мозга ручных и агрессивных крыс (см. Таблицу 3).

Таблица 3. Количественные данные РНК-секвенирования

Структуры мозга	Гипоталамус	Гиппокамп	Серое вещество периакведуктума	Покрышка среднего мозга
Общее число прочтений	219086104	169529658	210128758	182197974
Число прочтений, картированных на референсный геном крысы RGSC Rnor_6.0, UCSC Rn6, July 2014 (%)	184991379 (84.4%)	146521467 (88.7%)	177608837 (84.5%)	158310590 (86.9%)
Общее число экспрессирующихся генов (при пороге не менее 10 прочтений на ген во всех 4-х отделах мозга)	14039			
Статистически значимо ДЭГ ( $p_{adj} < 0.05$ ; Z-тест Фишера с поправкой Бенжамини на множественное сравнение)	44	42	39	32

По транскриптомным профилям выявлены достоверные различия между агрессивной и ручной линиями крыс для 44 генов в гипоталамусе, 42 генов в гиппокампе, 39 генов в сером веществе периакведуктума и 32 генов в покрышке среднего мозга (см. Таблицу 3, всего 157 генов, а если не считать повторяющиеся в разных отделах мозга гены – 112 генов).

Списки дифференциально экспрессирующихся генов по каждому из 4-х отделов головного мозга ручных и агрессивных серых крыс представлены в Таблице 4 и на Рисунке 3 (диаграмма Венна).

Таблица 4. Дифференциально экспрессирующиеся гены в структурах головного мозга  
ручных и агрессивных крыс

	Гипоталамус			Гиппокамп			Серое вещество периакведуктума			Покрышка среднего мозга		
	Ген	log <sub>2</sub> FC	p <sub>adj</sub>	Ген	log <sub>2</sub> FC	p <sub>adj</sub>	Ген	log <sub>2</sub> FC	p <sub>adj</sub>	Ген	log <sub>2</sub> FC	p <sub>adj</sub>
I	<i>Ascl3</i>	3.99	0.00	<i>Ascl3</i>	2.38	0.02	<i>Ascl3</i>	2.74	0.00	<i>Ascl3</i>	2.82	0.00
	<i>Defb17</i>	6.02	0.03	<i>Defb17</i>	5.94	0.04	<i>Defb17</i>	6.96	0.00	<i>Defb17</i>	7.31	0.00
	<i>Hbb-b1</i>	-3.97	0.00	<i>Hbb-b1</i>	-6.19	0.00	<i>Hbb-b1</i>	-5.90	0.00	<i>Hbb-b1</i>	-7.78	0.00
	<i>Krt2</i>	-1.65	0.00	<i>Krt2</i>	-1.43	0.00	<i>Krt2</i>	-1.85	0.00	<i>Krt2</i>	-1.54	0.00
	<i>Morn1</i>	1.24	0.00	<i>Morn1</i>	1.42	0.00	<i>Morn1</i>	0.75	0.05	<i>Morn1</i>	1.10	0.00
	<i>Rbm3</i>	1.04	0.00	<i>Rbm3</i>	0.89	0.05	<i>Rbm3</i>	1.22	0.00	<i>Rbm3</i>	0.92	0.01
	<i>Spint1</i>	-0.91	0.05	<i>Spint1</i>	-1.39	0.00	<i>Spint1</i>	-1.16	0.00	<i>Spint1</i>	-1.29	0.00
II	<i>Bdh1</i>	0.37	0.05	<i>Bdh1</i>	0.40	0.05				<i>Bdh1</i>	0.44	0.01
				<i>Gpd1</i>	-1.34	0.00	<i>Gpd1</i>	-0.99	0.05	<i>Gpd1</i>	-1.05	0.02
	<i>Hspa1b</i>	-1.25	0.03				<i>Hspa1b</i>	-2.14	0.00	<i>Hspa1b</i>	-2.19	0.00
				<i>Retsat</i>	-0.98	0.05	<i>Retsat</i>	-1.01	0.01	<i>Retsat</i>	-1.03	0.01
				<i>Plod1</i>	-0.67	0.05	<i>Plod1</i>	-0.85	0.01	<i>Plod1</i>	-0.69	0.04
III	<i>Banp</i>	-0.82	0.00				<i>Banp</i>	-0.64	0.05			
							<i>Cyp2j10</i>	1.10	0.00	<i>Cyp2j10</i>	0.91	0.04
							<i>Fcgr2b</i>	2.02	0.02	<i>Fcgr2b</i>	2.01	0.02
							<i>Fosb</i>	-1.85	0.04	<i>Fosb</i>	-1.95	0.02
	<i>Lilrb3l</i>	7.34	0.03	<i>Lilrb3l</i>	7.45	0.03						
				<i>Myom2</i>	-1.24	0.03	<i>Myom2</i>	-1.63	0.04			
							<i>Nmnat1</i>	0.94	0.00	<i>Nmnat1</i>	1.31	0.00
				<i>Pcdhgal</i>	2.45	0.03				<i>Pcdhgal</i>	2.80	0.02

<i>Pcdhb9</i>	-1.01	0.01	<i>Pcdhb9</i>	-1.03	0.01						
<i>Pla2g2c</i>	-1.08	0.03				<i>Pla2g2c</i>	-1.60	0.00			
			<i>Pdyn</i>	-0.89	0.05	<i>Pdyn</i>	-1.02	0.00			
			<i>Pygl</i>	-1.21	0.01	<i>Pygl</i>	-0.95	0.05			
			<i>Tecta</i>	1.38	0.00				<i>Tecta</i>	0.93	0.01
			<i>Txnrd2</i>	-0.71	0.01				<i>Txnrd2</i>	-0.92	0.00

IV

<i>Apobec1</i>	1.87	0.00	<i>Alb</i>	3.21	0.00	<i>Amy1a</i>	1.97	0.02	<i>Hspa1a</i>	-2.10	0.04
<i>Apobr</i>	1.56	0.01	<i>Aqp1</i>	5.91	0.00	<i>Aox1</i>	1.82	0.04	<i>Htr3a</i>	1.30	0.04
<i>Cd22</i>	2.85	0.00	<i>Bag3</i>	-0.92	0.05	<i>Bdkrb2</i>	1.62	0.03	<i>Htr5b</i>	-1.94	0.04
<i>Cenps</i>	1.63	0.05	<i>Baiap2l1</i>	3.67	0.05	<i>Cartpt</i>	3.53	0.00	<i>Lyn</i>	0.67	0.03
<i>Eif2b3</i>	0.63	0.05	<i>Cckbr</i>	1.24	0.00	<i>Emx2</i>	1.45	0.00	<i>Mcm7</i>	-0.85	0.02
<i>Fcgr3a</i>	2.06	0.00	<i>Cspg4b</i>	3.47	0.05	<i>Fat2</i>	-4.96	0.01	<i>Mpeg1</i>	1.28	0.00
<i>Fcrl2</i>	1.12	0.03	<i>Enpp2</i>	2.41	0.04	<i>Itm2a</i>	0.76	0.01	<i>Nt5c3b</i>	-0.63	0.01
<i>Fjx1</i>	0.83	0.05	<i>Frem1</i>	3.16	0.04	<i>Nfxl1</i>	0.69	0.01	<i>Rtn4ip1</i>	-0.79	0.02
<i>Fucal</i>	1.10	0.03	<i>Hnf4a</i>	6.51	0.04	<i>Nmb</i>	-3.27	0.00	<i>Spry4</i>	-0.80	0.01
<i>Fus</i>	0.48	0.05	<i>Htr2c</i>	2.03	0.04	<i>Pcp2</i>	-5.91	0.00	<i>Sstr2</i>	-1.01	0.02
<i>Gale</i>	1.15	0.05	<i>Lypd1</i>	-0.89	0.05	<i>Pdia4</i>	-0.59	0.01	<i>Tac3</i>	-3.64	0.02
<i>Ghitm</i>	0.4	0.05	<i>Pla2g2d</i>	2.84	0.01	<i>Pter</i>	1.27	0.02	<i>Vip</i>	-2.35	0.01
<i>Ifi27l2b</i>	2.36	0.04	<i>Pla2g5</i>	3.85	0.03	<i>Rhobtb3</i>	0.85	0.05	<i>Vstm2b</i>	-0.72	0.04
<i>Ifi47</i>	1.47	0.04	<i>Ppp1r3b</i>	2.45	0.05	<i>Rln3</i>	-3.73	0.00			
<i>Insig1</i>	0.49	0.05	<i>Prlr</i>	6.43	0.00	<i>Scel</i>	1.24	0.04			
<i>Liph</i>	3.28	0.03	<i>Slc16a12</i>	3.08	0.05	<i>Slfn13</i>	1.33	0.04			
<i>Magee2</i>	-0.95	0.01	<i>Slc4a5</i>	6.27	0.00	<i>Tnnt1</i>	2.80	0.03			
<i>Mcm10</i>	-1.98	0.04	<i>Smoc2</i>	-2.09	0.01	<i>Ucn</i>	2.61	0.04			
<i>Mogat2</i>	2.08	0.03	<i>Sulf1</i>	3.72	0.00	<i>Wsb1</i>	0.95	0.05			
<i>Mre11</i>	-2.47	0.00	<i>Sync</i>	1.17	0.05						
<i>Nmrall</i>	1.18	0.03	<i>Tc2n</i>	3.47	0.01						

<i>Nr4a3</i>	-1.29	0.02	<i>Tmem60</i>	0.79	0.05						
<i>Orai1</i>	1.83	0.02	<i>Ucp2</i>	0.73	0.05						
<i>P2rx4</i>	1.14	0.01									
<i>Plac8</i>	2.83	0.00									
<i>Sh3bgr</i>	1.11	0.03									
<i>Shox2</i>	6.18	0.02									
<i>Thrsp</i>	1.43	0.03									
<i>Tpm2</i>	1.44	0.01									
<i>Use1</i>	1.11	0.04									
<i>Zmym6</i>	-0.59	0.05									
Итого:	44 гена		42 гена			39 генов			32 гена		

Примечание:  $\log_2FC$  – двоичный логарифм преобразованного отношения уровня экспрессии данного гена у ручных крыс к уровню экспрессии этого гена у агрессивных

$p_{adj}$  – уровень статистической значимости Z-теста Фишера с поправкой Бенжамини на множественное сравнение. Положительные значения логарифмического 2-кратного изменения указывают на повышенный уровень экспрессии генов в образцах ручных крыс; отрицательные значения логарифмического 2-кратного изменения указывают на активацию генов в образцах агрессивных крыс. Синим цветом шрифта отмечены ДЭГ, уровни экспрессии которых значимо выше у ручных крыс по сравнению с агрессивными; красным цветом шрифта отмечены ДЭГ, уровни экспрессии которых значимо выше у агрессивных крыс. Данные условно разделены на 4 блока римскими цифрами: I – ДЭГ, уровни экспрессии которых различаются между ручными и агрессивными крысами во всех четырех исследуемых структурах мозга; II – уровни экспрессии различаются в трех структурах; III – уровни экспрессии различаются в двух структурах; IV – тканеспецифичные ДЭГ.

В Таблице 4 представлено 112 генов, из которых в блоке I перечислены 7 генов, которые статистически значимо и однонаправленно различаются по уровню экспрессии во всех четырех исследуемых структурах мозга: *Ascl3*, *Defb17*, *Morn1* и *Rbm3* (уровни их экспрессии выше у ручных животных по сравнению с агрессивными, отмечены синим цветом) и *Hbb-b1*, *Krt2* и *Spint1* (их уровни экспрессии выше у агрессивных крыс).

Подробное описание всех ДЭГ представлено в Таблице П1 (Приложение).

На диаграмме Венна (Рисунке 3) наглядно представлено распределение списков дифференциально экспрессирующихся генов в разных отделах мозга.

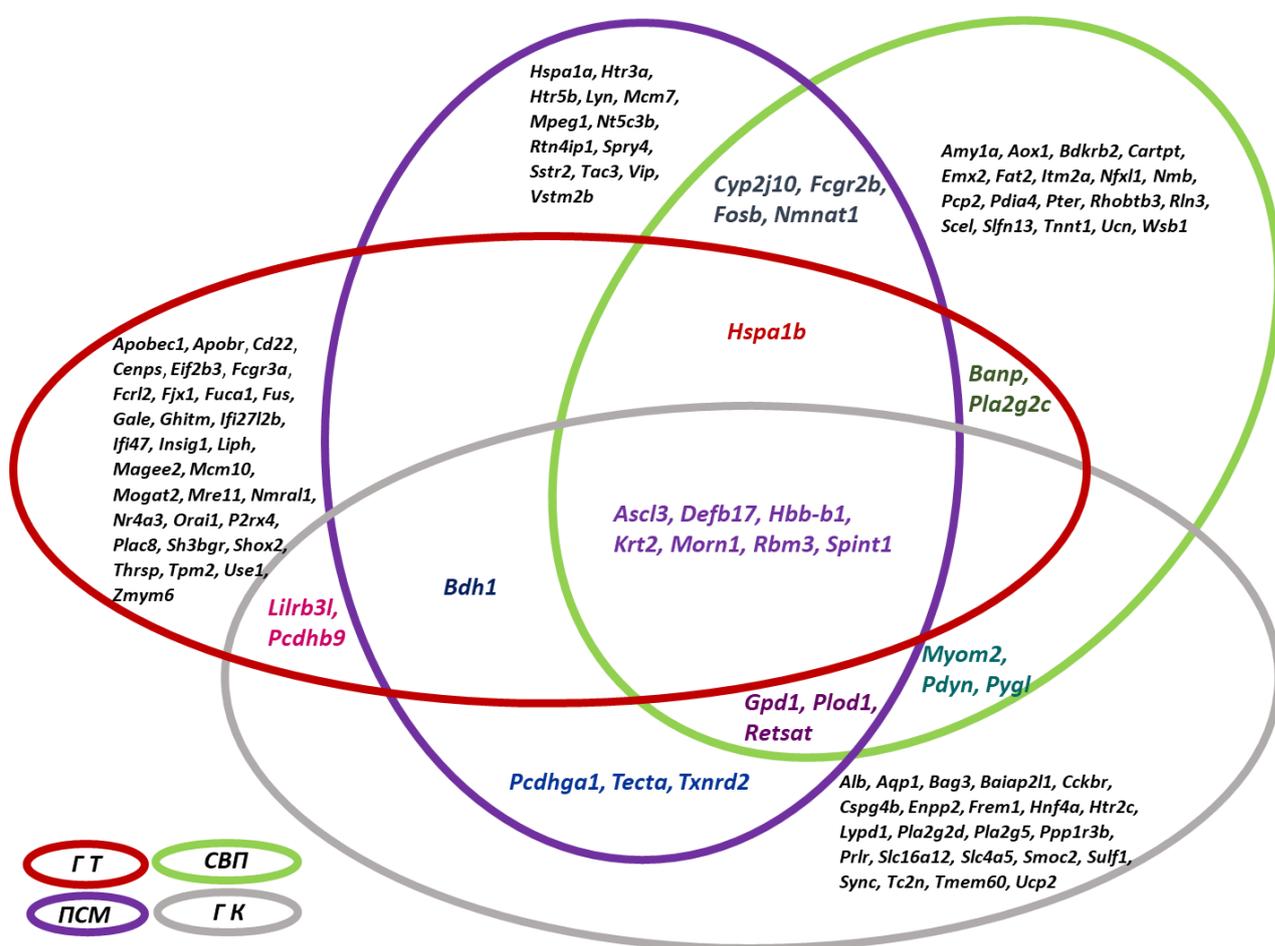


Рисунок 3. Распределение списков дифференциально экспрессирующихся генов в 4-х исследованных структурах головного мозга ручных и агрессивных крыс. Условные обозначения: ГТ – гипоталамус, ГК – гиппокамп, ПСМ – покрышка среднего мозга, СВП – серое вещество периакведуктума. Цветовое обозначение генов использовано для удобства восприятия рисунка

Как видно из Таблицы 4 и Рисунка 3, списки ДЭГ в разных структурах мозга частично перекрывались между собой, в количестве от 9 (в гипоталамусе и покрышке среднего мозга) до 15 (в сером веществе периакведуктума и покрышке среднего мозга) генов.

Важно отметить, что гены, уровень экспрессии которых достоверно различается между ручными и агрессивными крысами в нескольких структурах головного мозга (это блоки I, II и III, Таблица 4), имеют однонаправленные изменения экспрессии независимо от тканевой локализации. Например, ген *Ascl3* выше экспрессируется у ручных крыс и в гипоталамусе, и в гиппокампе, и в СВП, и в ПСМ, а уровень экспрессии гена *Krt2* выше у агрессивных животных во всех исследованных структурах. Для определения достоверности этих совпадений по изменению экспрессии одних и тех же генов в разных структурах мозга ручных и агрессивных крыс был проведен статистический анализ биномиального распределения (Таблица 5). Показано, что совпадения вектора по этим генам не случайны (Таблица 5 столбец Бином/распр).

Таблица 5. Число достоверных совпадений дифференциальной экспрессии генов в разных структурах мозга ручных и агрессивных крыс

Структура головного мозга	Количество общих генов	Бином/распр
Гипоталамус – Гиппокамп	10	$p < 0.001$
Гипоталамус – Серое вещество периакведуктума	10	$p < 0.001$
Гипоталамус – Покрышка среднего мозга	9	$p < 0.001$
Гиппокамп – Серое вещество периакведуктума	13	$p < 0.01$
Гиппокамп – Покрышка среднего мозга	14	$p < 0.05$
Серое вещество периакведуктума – Покрышка среднего мозга	15	$p < 0.05$

Такие совпадения в дифференциальной активности генов в разных отделах мозга у ручных и агрессивных крыс косвенным образом указывают на связь этих отделов в осуществлении однонаправленной регуляции поведения на генетическом уровне.

Полученные данные по дифференциальной экспрессии генов у ручных и агрессивных крыс были проанализированы методом главных компонент. Проведенный анализ выявил первую главную компоненту, объясняющую наибольшую долю изменчивости по экспрессии генов в структурах мозга (29%, Рисунок 4 и 5), и вторую главную компоненту (17% изменчивости, Рисунок 4 и 5).

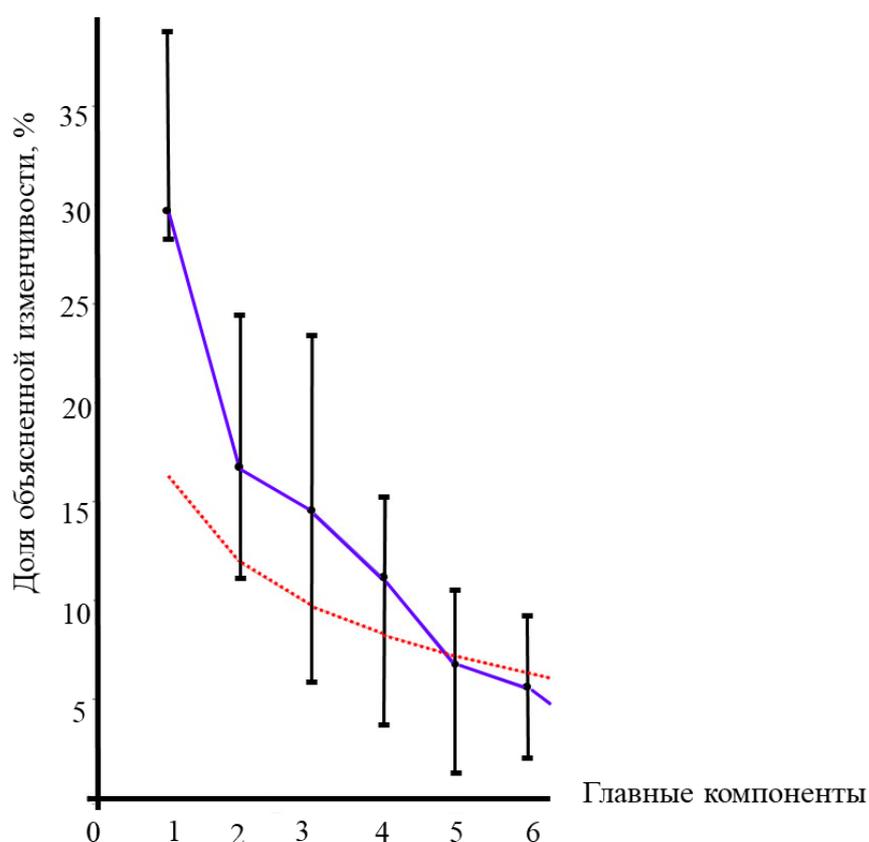


Рисунок 4. Распределение долей дисперсии по экспрессии генов в отделах мозга ручных и агрессивных крыс между главными компонентами. По оси абсцисс – номера главных компонент (1-6), по оси ординат – доля дисперсии, в %. Красная линия обозначает уровень достоверности значений найденных дисперсий

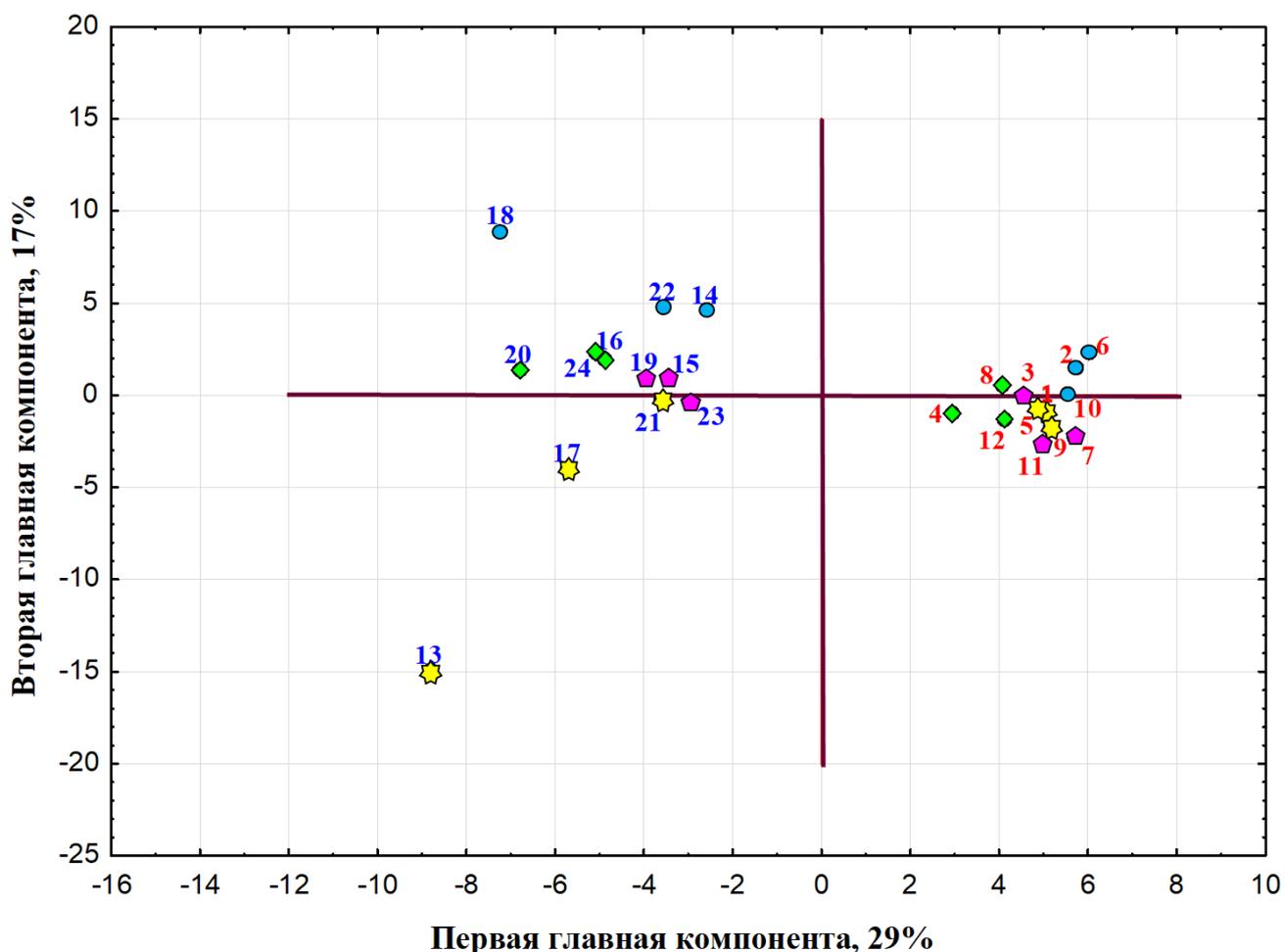


Рисунок 5. Распределение образцов структур мозга ручных и агрессивных крыс в зависимости от экспрессии ДЭГ в этих образцах (112 генов, Таблица 4) в координатах первой и второй главных компонент.

В левом кластере графика объединились образцы мозга трех ручных крыс (№№ 13-24), а в правом кластере – образцы мозга трех агрессивных крыс (1-12):

Образцы гипоталамуса (№№ 1, 5, 9, 13, 17 и 21) обозначены ;

Образцы гиппокампа (№№ 2, 6, 10, 14, 18 и 22) обозначены .

Образцы СВП (№№ 3, 7, 11, 15, 19 и 23) обозначены .

Образцы ПСМ (№№ 4, 8, 12, 16, 20 и 24) обозначены .

По первой главной компоненте (**tame/aggressive rats PC1 – atPC1**) было выявлено разделение ручных и агрессивных крыс на две группы по 26-ти генам (из 112 ДЭГ), которые показали наличие достоверной корреляции с atPC1. 16 генов из этих 26-ти имеют повышенную экспрессию у ручных крыс, а 10 других – повышенную экспрессию у агрессивных (Рисунок 6).

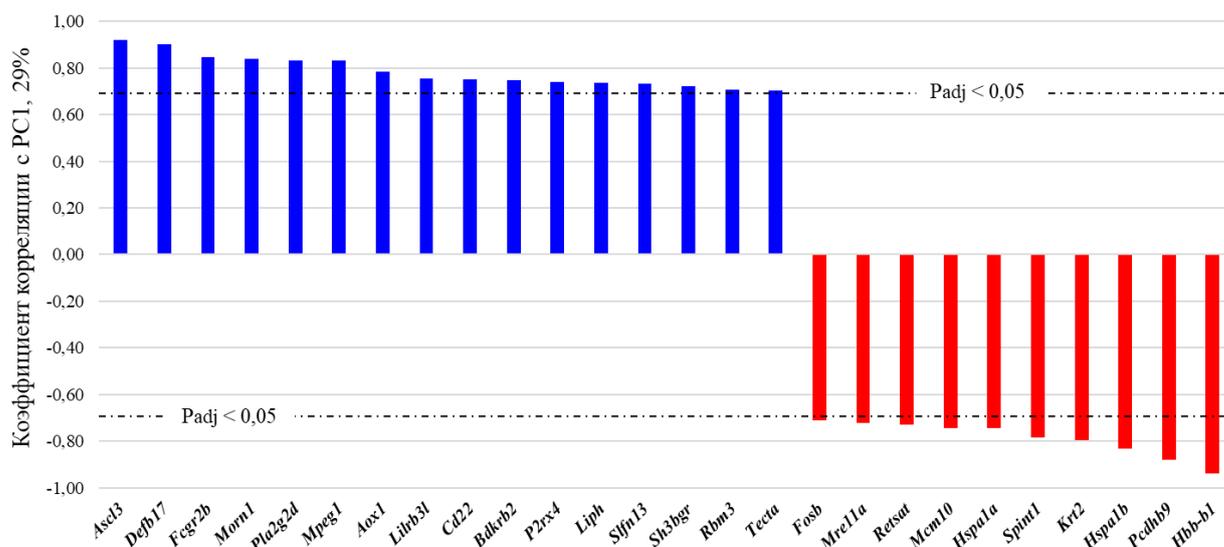


Рисунок 6. Статистически значимая корреляция между уровнями экспрессии (выраженных в абсолютных значениях FPKM) дифференциально экспрессирующихся генов и величинами первой главной компоненты atPC1

Синим цветом выделены гены, уровни экспрессии которых повышены у ручных крыс; красным цветом выделены те гены, уровни экспрессии которых повышены у агрессивных крыс. Пунктирной линией показаны границы 95%-ного доверительного интервала

atPC1 показывает изменение экспрессии генов, которое вызвано искусственным отбором по поведенческой реакции крыс на человека (тест на перчатку). Соответственно, положительный коэффициент корреляции atPC1 с генами *Ascl3*, *Defb17*, *Fcgr2b*, *Morn1*, *Pla2g2d*, *Mpeg1*, *Aox1*, *Lilrb3l*, *Cd22*, *Bdkrb2*, *P2rx4*, *Liph*, *Slfn13*, *Sh3bgr*, *Rbm3*, *Tecta* указывает на связь с фенотипом ручного поведения, а отрицательная зависимость генов *Fosb*, *Mre11a*, *Retsat*, *Mcm10*, *Hspa1a*, *Spint1*, *Krt2*, *Hspa1b*, *Pcdhb9*, *Hbb-b1* – на связь с фенотипом агрессивной реакции у крыс (см. Рисунок 6). atPC1 можно обозначить как «Генетическая детерминация поведения». Таким образом, мы показали, что изменение экспрессии именно этих 26-ти генов вносят вклад в поведенческий фенотип двух линий крыс. Подробное описание и функциональная характеристика всех ДЭГ приведена в Таблице П1 (Приложение).

Вклад второй главной компоненты (atPC2) составлял лишь 17% общей изменчивости экспрессии генов в условиях нашего эксперимента. Эта

компонента коррелирует с величинами экспрессии 5 генов в гиппокампе: *Lypd1* ( $r = 0.87$  с поправкой Бонферрони  $p_{adj} < 0.001$ ), *Htr5b* ( $r = -0.72$ ), *Myom2* ( $r = -0.84$ ), *Nr4a3* ( $r = -0.91$ ) и *Emx2* ( $r = -0.95$ ), см. Рисунок 7.

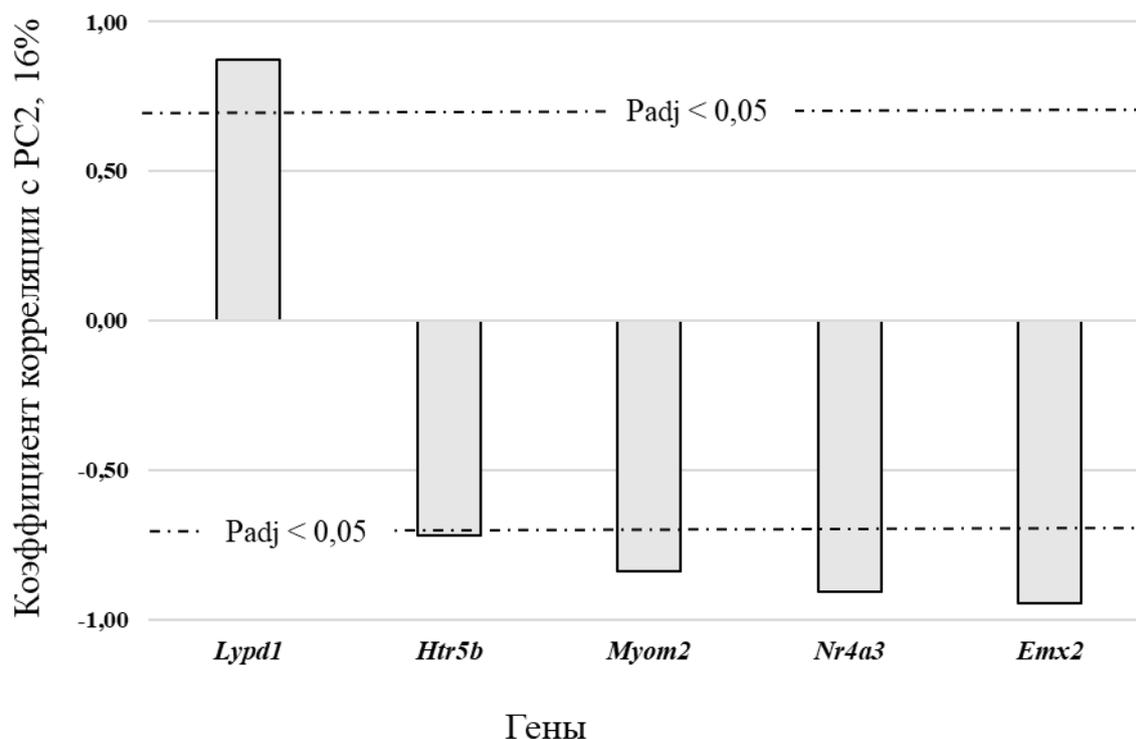


Рисунок 7. Статистически значимая корреляция между уровнями экспрессии (выраженных в абсолютных значениях FPKM) дифференциально экспрессирующихся генов и второй главной компонентой atPC2

Пунктирной линией показаны границы 95%-ного доверительного интервала

atPC2 определяет тканеспецифичное изменение экспрессии генов в гиппокампе у ручных и агрессивных крыс: 4 гена из 5 вышеперечисленных имеют значимое повышение в гиппокампе по сравнению с другими структурами, и у ручных крыс, и у агрессивных. Эти гены отрицательно коррелируют с atPC2. Соответственно, положительный коэффициент корреляции у гена *Lypd1* отвечает статистически значимому снижению экспрессии в гиппокампе серых крыс обеих линий. Значит изменения экспрессии ДЭГ, ассоциированных с atPC2, обусловлены региональными особенностями функционирования генов в гиппокампе как ручных, так и агрессивных крыс. Для других трех

исследованных отделов мозга ручных и агрессивных крыс корреляций с atPC2 не выявлено (данные не показаны). Можно заключить, что экспрессия ряда ДЭГ ручных и агрессивных крыс в значительной мере определяется локальной мозговой структурой, в которой они функционируют, в данном случае гиппокампом. atPC2 можно обозначить как «Структура мозга».

Для остальных компонент показано, что их значения находятся в границах 95%-ных доверительных интервалов (Рисунок 4, красная кривая), в дальнейшем анализе они не рассмотрены.

Таким образом, проведено сравнительное полногеномное профилирование уровней транскрипции генов в четырех структурах головного мозга (гипоталамус, гиппокамп, серое вещество периакведуктума и покрывка среднего мозга) ручных и агрессивных серых крыс и выявлены группы дифференциально экспрессирующихся генов, позволяющие разделить ручных и агрессивных крыс по генетическим детерминантам их поведения.

### **3.2. Верификация дифференциальной экспрессии генов в образцах головного мозга ручных и агрессивных крыс методом полуколичественной ПЦР в реальном времени**

Экспериментальное подтверждение данных РНК-секвенирования было проведено методом полуколичественной ПЦР в реальном времени для трех дифференциально экспрессирующихся (Таблица 4) генов, *Apobec1*, *Ascl3* и *Defb17*, при нормировании на 4 гена сравнения, *B2m*, *Hprt1*, *Ppia* и *Rpl30*, у 8 ручных и 8 агрессивных крыс.

Уровень мРНК гена *Ascl3* во всех 4-х отделах мозга действительно был достоверно выше у ручных крыс по сравнению с агрессивными (t-тест  $p < 0.05$ ; Рисунок 8).

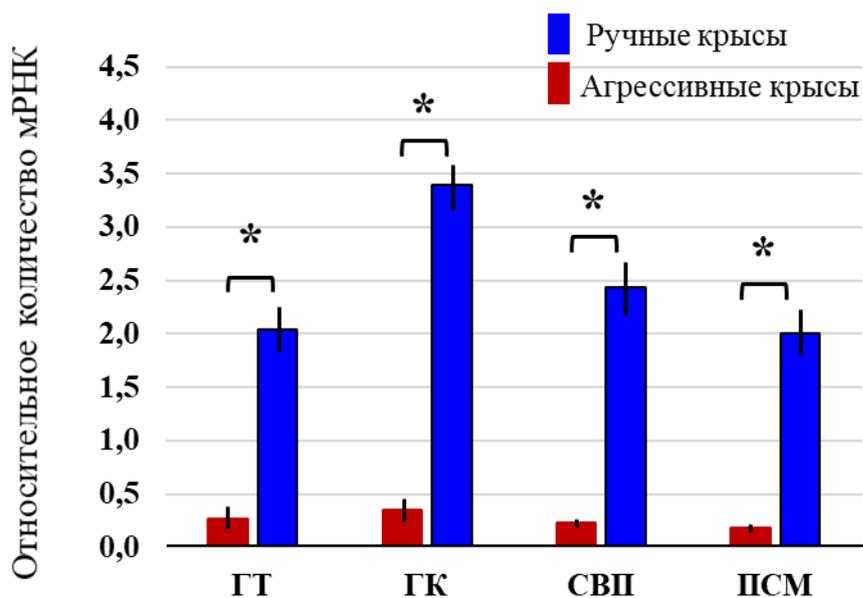
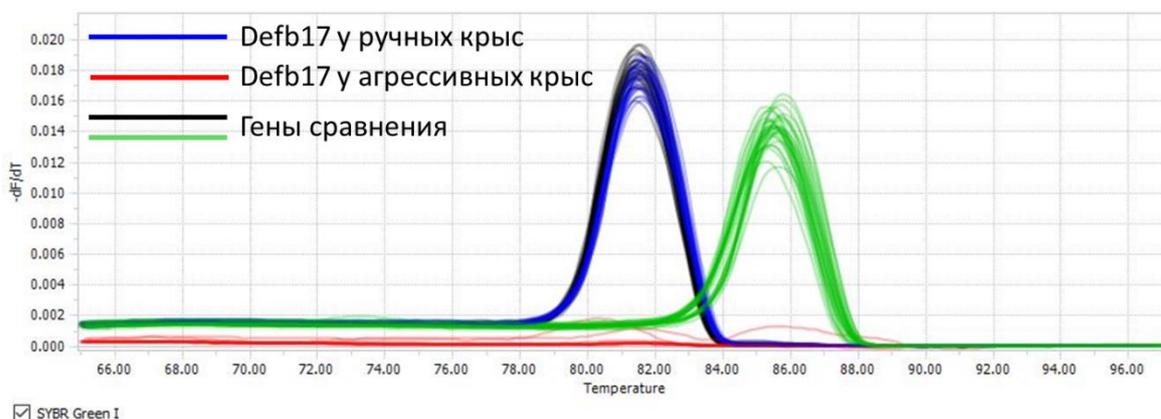


Рисунок 8. Относительное количество мРНК гена *Ascl3* в четырех структурах головного мозга ручных и агрессивных крыс. У ручных крыс по сравнению с агрессивными крысами уровень экспрессии гена *Ascl3* достоверно выше во всех 4-х структурах головного мозга (приведены средние значения по 8-ми животным каждой линии, стандартная ошибка среднего SEM и звездочки статистической значимости при  $p < 0.05$ ). Условные обозначения: ГТ – гипоталамус, ГК – гиппокамп, СВП – серое вещество периакведуктума, ПСМ – покрывка среднего мозга

Уровень мРНК *Defb17* у ручных крыс был сопоставим по значениям с уровнями мРНК генов сравнения (*B2m*, *Hprt1*, *Ppia* и *Rpl30*), а у агрессивных крыс не детектировался ни методом ПЦР в реальном времени, ни по данным РНК-секвенирования (Рисунок 9).



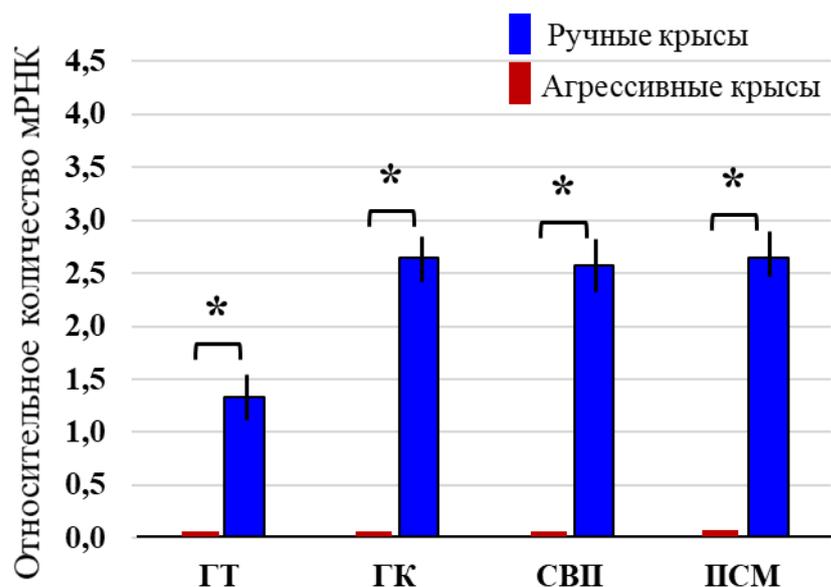


Рисунок 9. Относительное количество мРНК гена *Defb17* в четырех структурах головного мозга ручных и агрессивных крыс. В верхней части рисунка показаны кривые плавления продуктов *Defb17* и двух генов сравнения. В нижней части рисунка показаны уровни мРНК *Defb17*: у ручных крыс они достоверно выше, чем у агрессивных животных (красные столбики из-за нулевых значений выглядят как черточки) во всех 4-х структурах головного мозга (приведены средние значения по 8-ми животным каждой линии, стандартная ошибка среднего SEM и звездочки статистической значимости при  $p < 0.05$ )

Данные РНК-секвенирования проверяли на еще одном гене, *Arobec1*, уровень мРНК которого дифференцировался между животными двух линий в гипоталамусе, но не в других отделах мозга: у ручных крыс по сравнению с агрессивными количество мРНК *Arobec1* было достоверно выше ( $p < 0.05$ ; Рисунок 10).

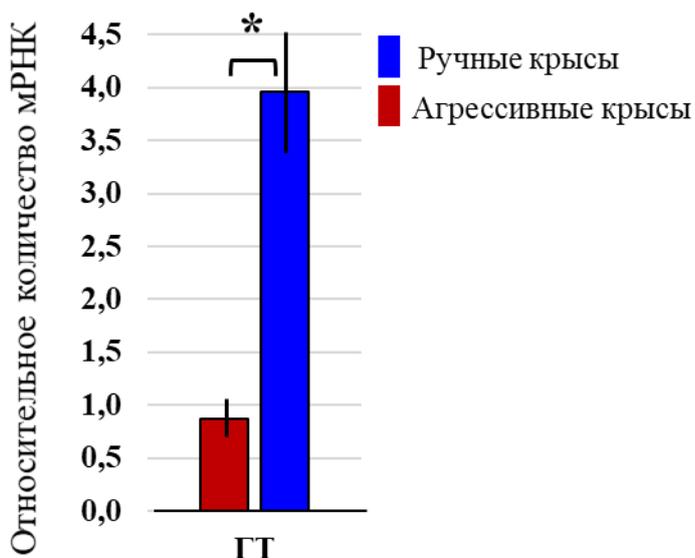


Рисунок 10. Относительное количество мРНК гена *Arobec1* в гипоталамусе ручных и агрессивных крыс (приведены средние значения по 8-ми животным каждой линии, стандартная ошибка среднего SEM и звездочка статистической значимости при  $p < 0.05$ )

Дополнительно мы исследовали 10 генов, которые по литературным данным связаны с агрессивным поведением – *Cacna1b*, *Cacna2d3*, *Drd2*, *Egr1*, *Gad2*, *Gria2*, *Mapk1*, *Nos1*, *Pomc* и *Syn1*. Уровни их экспрессии в образцах гипоталамуса различаются между ручными и агрессивными крысами 88-го поколения селекции (Климова и др., 2021). Однако результаты, полученные в данной работе, не подтвердили предыдущее исследование: в образцах гипоталамуса животных 90-го поколения различия показаны лишь для 4-х генов из 10 (Рисунок 11).

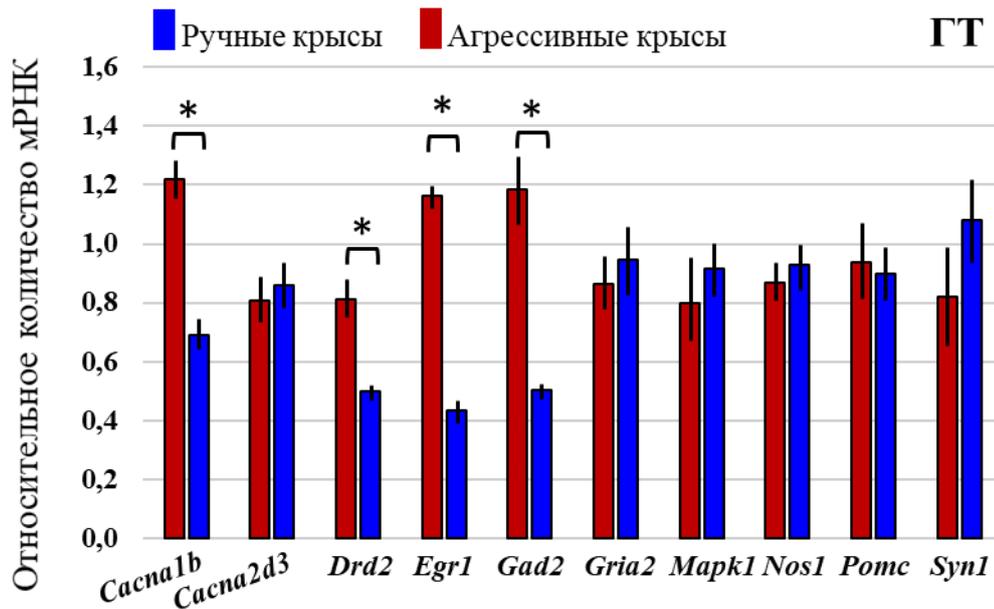


Рисунок 11. Относительное количество мРНК генов *Casna1b*, *Casna2d3*, *Drd2*, *Egr1*, *Gad2*, *Gria2*, *Mapk1*, *Nos1*, *Pomc* и *Syn1* в гипоталамусе ручных и агрессивных крыс (приведены средние значения по 8-ми животным каждой линии, стандартная ошибка среднего SEM и звездочки статистической значимости при  $p < 0.05$ )

У линии агрессивных крыс относительное количество мРНК генов *Casna1b*, *Drd2*, *Egr1* и *Gad2* достоверно выше, чем у ручных животных (Рисунок 11). Но по данным РНК-секвенирования эти 4 гена не попали в число ДЭГ, хотя на уровне тенденции значения по ним совпадают. Содержание мРНК генов *Casna2d3*, *Gria2*, *Mapk1*, *Nos1*, *Pomc* и *Syn1* не различается между крысами двух линий данного поколения.

Кроме того, для трех других структур мозга (гиппокамп, СВП и ПСМ) значения мРНК генов достоверно не различаются между крысами двух линий, что согласуется с данными РНК-секвенирования (Рисунок 12).

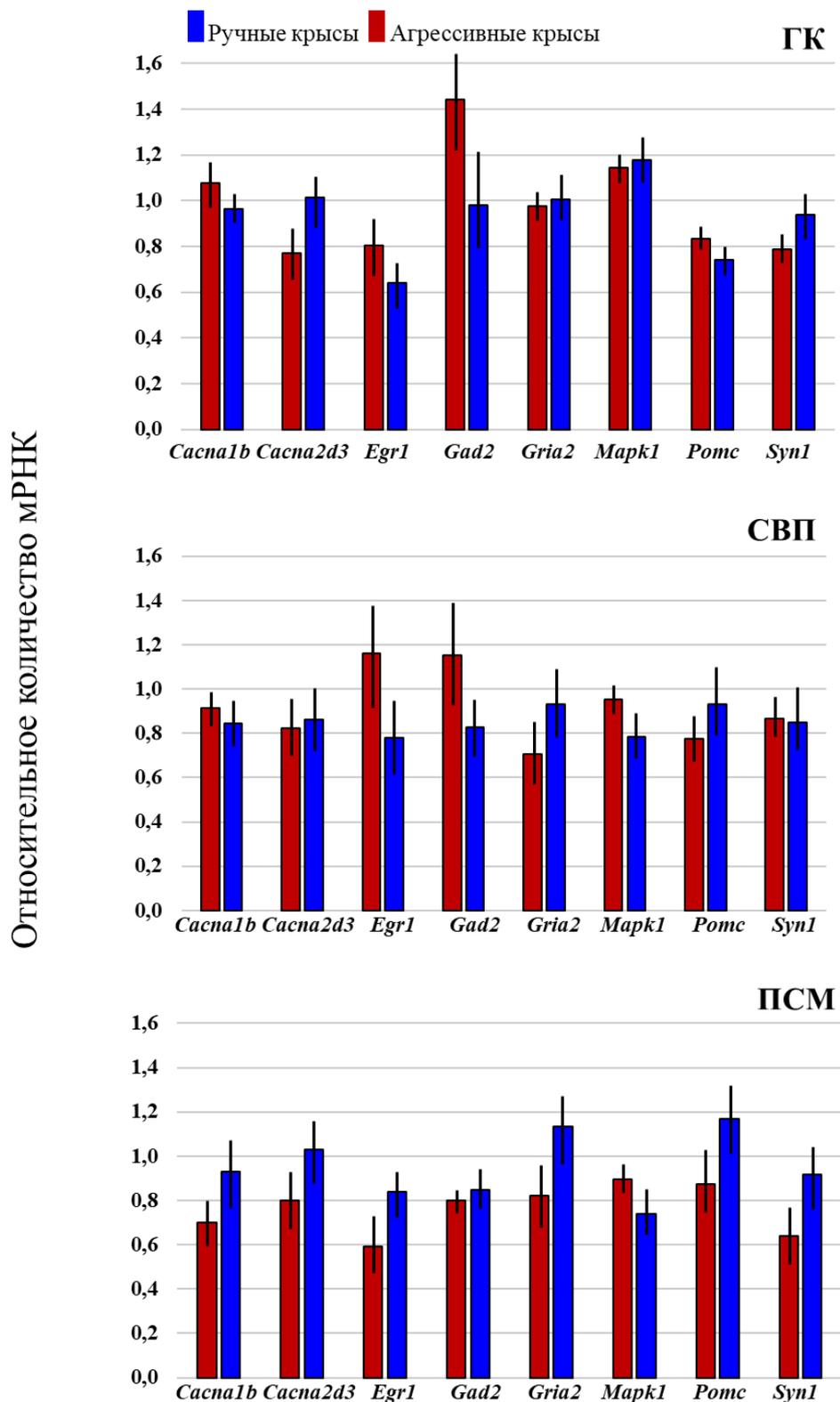


Рисунок 12. Относительное количество мРНК генов *Casna1b*, *Casna2d3*, *Egr1*, *Gad2*, *Gria2*, *Mapk1*, *Pomc* и *Syn1* в трех структурах головного мозга ручных и агрессивных крыс: ГК – гиппокамп, СВП – серое вещество периакведуктума, ПСМ – покрывка среднего мозга (приведены средние значения по 8-ми животным каждой линии, стандартная ошибка среднего SEM; различия не достоверны)

По техническим причинам мРНК генов *Drd2* и *Nos1* не была определена в образцах гиппокампа, СВП и ПСМ.

Исходя из приведенных данных, можно заключить, что в нашей работе результаты определения содержания мРНК нескольких генов в образцах 4-х структур головного мозга 8 ручных и 8 агрессивных взрослых самцов крыс в целом подтверждают данные по дифференциальной экспрессии генов, полученные при секвенировании РНК.

### **3.3. Функциональная аннотация ДЭГ в структурах головного мозга ручных и агрессивных крыс**

Объединенный по четырем отделам мозга список ДЭГ (112 генов) был проанализирован в базе данных DAVID Bioinformatics Resources (**D**atabase for **A**nnotation, **V**isualization and **I**ntegrated **D**iscovery; Sherman *et al.*, 2022; Рисунок 13), проведена их функциональная аннотация, которая включала анализ биологических процессов и метаболических путей. При расчетах обогащения ДЭГов в категориях KEGG PATHWAY и Gene Ontology относительно всех генов, экспрессирующихся в исследованных отделах мозга (по нашим данным) ручных и агрессивных крыс, и относительно генома серых крыс, установленного в DAVID по умолчанию, получены идентичные результаты. Проведенный анализ позволил определить, какие из биологических процессов могли привести к изменениям поведенческой реакции по отношению к человеку у крыс двух линий, ручной и агрессивной.

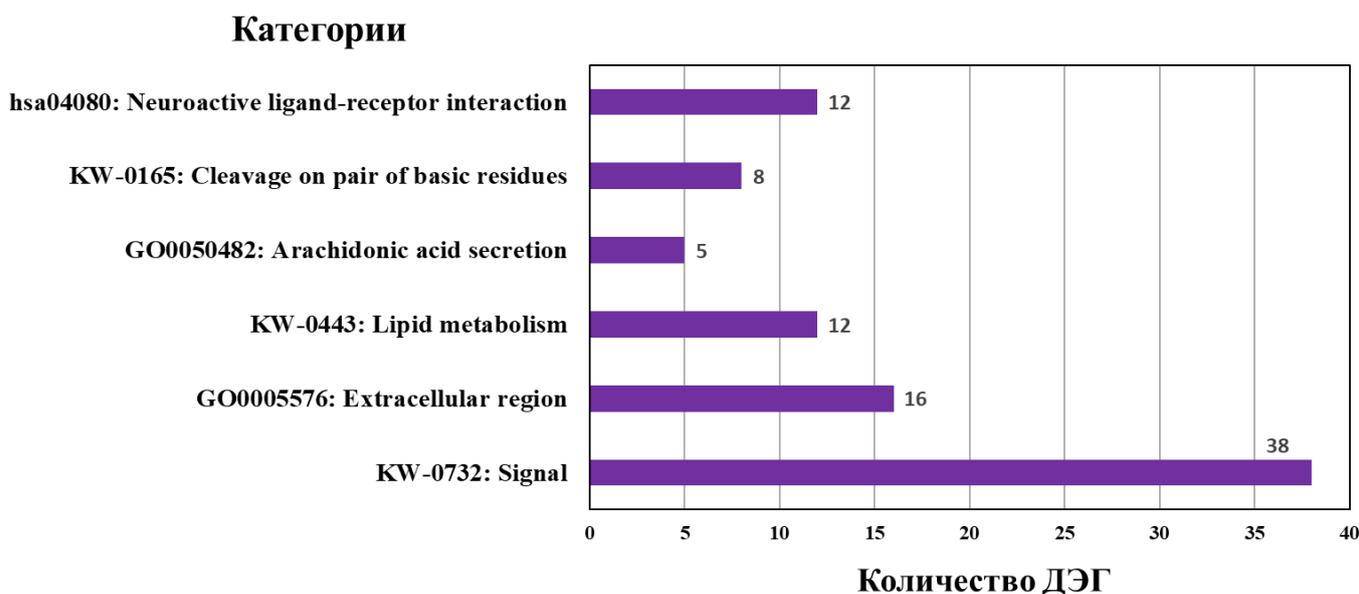


Рисунок 13. Функциональная аннотация дифференциально экспрессирующихся генов в гипоталамусе, гиппокампе, сером веществе периакведуктума и покрышке среднего мозга ручных и агрессивных крыс в базе данных DAVID Bioinformatics Resources. Показаны категории, достоверно обогащенные генами из списка дифференциально экспрессирующихся у ручных и агрессивных крыс ( $p < 0.05$ )

Определены следующие категории биологических процессов:

- 1) «Neuroactive ligand-receptor interaction» – сигнальный путь взаимодействия нейронных рецепторов с лигандами;
- 2) «Cleavage on pair of basic residues» – расщепление по паре основных остатков. Это белки, которые посттрансляционно модифицированы путем расщепления по крайней мере одной пары основных остатков с целью высвобождения одного или нескольких зрелых активных пептидов, таких как гормоны;
- 3) «Arachidonic acid secretion» – контролируемое высвобождение арахидоновой кислоты (в составе липидов данная кислота присутствует в мозге, печени и молочном жире млекопитающих, ее метаболиты выступают как нейромодуляторы и нейромедиаторы) из клетки или ткани;

- 4) «Lipid metabolism» – белки, участвующие в биохимических реакциях липидов, липидный метаболический процесс. Они включают различные жиры, масла, жирные кислоты, гликолипиды, фосфолипиды и стероиды;
- 5) «Extracellular region» – внеклеточный матрикс. Термин предназначен для обозначения продуктов генов, ассоциированных с межклеточным пространством и не прикрепленными к поверхности клетки активными молекулами. Для веществ многоклеточных организмов, которые выделяются в интерстициальную жидкость или кровь, используется термин «Extracellular space» (внеклеточное пространство);
- 6) «Signal» – в эту категорию объединяют белки, которые имеют сигнальную последовательность и предназначены для распознавания и удаления из растущей пептидной цепи сигнальными пептидазами, расположенными на поверхности эндоплазматического ретикулума;

В Таблице 6 представлено подробное распределение ДЭГ ручных и агрессивных крыс по биологическим процессам. Синим цветом шрифта отмечены гены, уровни экспрессии которых достоверно выше у ручных крыс, а красным – у агрессивных.

Таблица 6. Суммарное распределение ДЭГ по биологическим процессам функциональной аннотации в гипоталамусе, гиппокампе, сером веществе периакведуктума и покрышке среднего мозга ручных и агрессивных крыс в базе данных DAVID Bioinformatics Resources. Показаны биологические процессы, достоверно обогащенные генами из списка дифференциально экспрессирующихся у ручных и агрессивных крыс

Категория	Термин	Символы генов	Кол-во генов	Процент от общего числа ДЭГ, %	Биномиальное распределение, значимость $p$	Поправка Бенжамини на множеств. сравнение
KEGG PATHWAY	Neuroactive ligand-receptor interaction	<i>Bdkrb2, Cckbr, Htr2c, Nmb, Pdyn, Prlr, P2rx4, Rln3, Sstr2, Tac3, Ucn, Vip</i>	12	10.9	0.000023	0.0029
UP KW PTM	Cleavage on pair of basic residues	<i>Alb, Cartpt, Enpp2, Pdyn, Rln3, Tac3, Ucn, Vip</i>	8	7.3	0.00062	0.008
GO TERM BP DIRECT	Arachidonic acid secretion	<i>Bdkrb2, Nmb, Pla2g2c, Pla2g2d, Pla2g5</i>	5	4.5	0.0000087	0.0083
UP KW BIOLOGICAL PROCESS	Lipid metabolism	<i>Aox1, Bdh1, Fucal, Enpp2, Insig1, Liph, Mogat2, Pla2g2c, Pla2g2d, Pla2g5, Retsat, Thrsp</i>	12	10.9	0.00025	0.01
GO TERM CC DIRECT	Extracellular region	<i>Alb, Defb17, Enpp2, Hspa1a, Hspa1b, Liph, Nmb, Pla2g2c, Pla2g2d, Pla2g5, Pdyn, Rln3, Tac3, Tecta, Ucn, Vip</i>	16	14.5	0.00013	0.021

UP KW DOMAIN	Signal	<i>Alb, Cartpt, Cd22, Cspg4b, Defb17, Enpp2, Fat2, Fcgr3a, Fcgr2b, Fcrl2, Fjx1, Frem1, Fucal, Htr2c, Htr3a, Lilrb3l, Liph, Lypd1, Mpeg1, Nmb, Pcdhga1, Pdia4, Pdyn, Pla2g2c, Pla2g2d, Pla2g5, Plod1, Prlr, Retsat, Rln3, Smoc2, Spint1, Sulfl, Tac3, Tecta, Ucn, Vip, Vstm2b</i>	38	34.5	0.0013	0.021
--------------	--------	--	----	------	--------	-------

Примечание: Уровни экспрессии генов, отмеченных синим цветом шрифта, достоверно выше у ручных крыс, красным цветом – у агрессивных.

Условные обозначения категорий в базе данных DAVID Bioinformatics Resources:

KEGG PATHWAY (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, Киотская энциклопедия генов и геномов) – сеть взаимодействий белков в клетке, в результате которых осуществляется синтез других белков, регуляция экспрессии генов и передача сигналов.

UP KW PTM – UniProt, открытая база данных по последовательностям белков; KW – keywords, ключевые слова; Post-Translational Modification – посттрансляционные модификации белков.

GO TERM BP DIRECT – Gene Ontology (Генная Онтология), биоинформатический проект по унифицированию терминологии при аннотации генов и их продуктов биологических видов; TERM – термины; BP – Biological Process, биологический процесс, биохимические реакции, обеспечивающие функционирование клеток, тканей, органов и организма в целом.

UP KW BIOLOGICAL PROCESS – UniProt keywords, биологические процессы.

GO TERM CC DIRECT – Gene Ontology CC (Cell Component), клеточные органеллы и внеклеточные компоненты.

UP KW DOMAIN – UniProt, ключевые слова; DOMAIN онтология, указывающая домен белка.

Как видно из Рисунка 13 и Таблицы 6, наиболее статистически значимо обогащенной дифференциально экспрессирующимися генами была группа «Neuroactive ligand-receptor interaction» ( $p = 0.0029$ ), куда вошли 12 генов, из которых у 6 генов повышен уровень экспрессии в структурах мозга у ручных крыс (*Bdkrb2*, *Cckbr*, *Htr2c*, *Prlr*, *P2rx4*, *Ucn*), а у других 6 – у агрессивных животных (*Nmb*, *Pdyn*, *Rln3*, *Sstr2*, *Tac3*, *Vip*).

Второй представлена категория химических превращений пептидов «Cleavage on pair of basic residues» ( $p = 0.008$ ) с 8-мью генами (*Alb*, *Cartpt*, *Enpp2*, *Pdyn*, *Rln3*, *Tac3*, *Ucn*, *Vip*). И третьей по значимости была определена самая компактная категория «Arachidonic acid secretion» ( $p = 0.0083$ ), которая включает группу ферментов фосфолипаз (*Pla2g2c*, *Pla2g2d*, *Pla2g5*), нейромедин (*Nmb*) и брадикининовый рецептор (*Bdkrb2*), всего 5 генов из списка дифференциально экспрессирующихся.

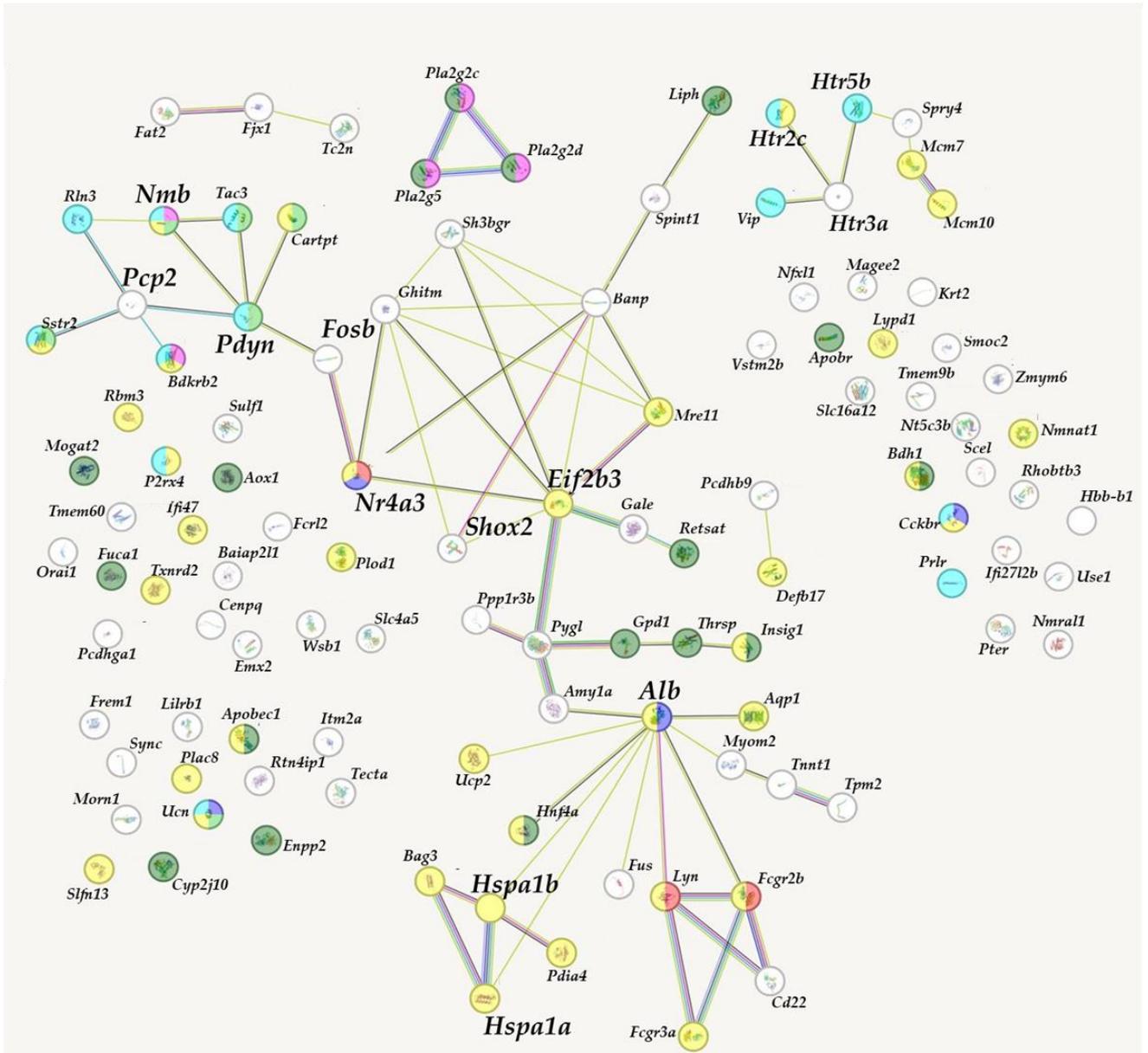
Наибольшим числом ДЭГ представлена категория «Signal» (38 генов, среди которых такие значимые для анализа поведения как *Alb*, *Cartpt*, *Htr2c*, *Htr3a* и др. – подробное описание см. в Таблице П1 Приложения), ассоциированная с сигнальными функциями белков. В группе «Signal» уровни экспрессии 25-ти из 38-ми ДЭГ повышены у ручных крыс по сравнению с агрессивными (см. Таблицу 6). Как можно видеть из Таблицы 6, к генам этой категории были отнесены разнообразные по функциям кодируемых ими белков гены, в числе которых широко известные и хорошо изученные гены рецепторов (гены серотониновых рецепторов *Htr2c*, *Htr3a*, ген пролактинового рецептора *Prlr*), гены ферментов различных метаболических путей (*Liph*, *Pla2g2c*, *Pla2g2d*, *Pla2g5*, *Sulf1*) и др. Таким образом, можно сделать вывод о том, что отбор по реакции на человека у серых крыс привел к изменению экспрессии генов, включенных в сигнальную деятельность нейронов.

Менее многочисленной по составу ДЭГ была категория «Extracellular region» ( $p = 0.021$ ), куда попали 16 генов: *Alb*, *Defb17*, *Enpp2*, *Hspa1a*, *Hspa1b*, *Liph*, *Nmb*, *Pla2g2c*, *Pla2g2d*, *Pla2g5*, *Pdyn*, *Rln3*, *Tac3*, *Tecta*, *Ucn*, *Vip*. Белки этих генов участвуют в различных внеклеточных процессах, обеспечивая

необходимые взаимодействия между клетками. Уровни экспрессии 8-ми генов из представленной категории выше у ручных крыс (*Alb*, *Defb17*, *Enpp2*, *Liph*, *Pla2g2d*, *Pla2g5*, *Tecta*, *Ucn*), а других 8 – у агрессивных животных (*Hspa1a*, *Hspa1b*, *Nmb*, *Pla2g2c*, *Pdyn*, *Rln3*, *Tac3*, *Vip*). На основании этого результата можно сделать предположение, что в системе межклеточных взаимодействий крысы двух контрастных по поведению линий различаются не количественно (по сумме ДЭГов), а скорее по эффекту производимых этими генами продуктов.

Категория «Lipid metabolism» ( $p = 0.01$ ) из 12 генов интересна тем, что почти все представленные в ней гены имеют повышенный уровень экспрессии у ручных крыс по сравнению с агрессивными. 11 из 12 генов этой группы представляют собой различные ферменты, участвующие в липидном метаболизме. И только 1 ген из 12 этой категории не кодирует фермент: это ген *Thrsp* (thyroid hormone responsive), экспрессия которого находится под контролем гормонов щитовидной железы, белок THRSP предположительно играет роль в метаболизме и биосинтезе липидов.

С помощью общедоступного веб-сервиса STRING была построена ассоциативная сеть на основе взаимодействий между заданными дифференциально экспрессирующимися генами (Рисунок 14).



Условные цветовые обозначения генов, объединенных в биологические процессы, и взаимодействий между ними (линии):

- Ответ на стресс
- Нейропептидный сигнальный путь
- Положительная регуляция поведения
- Сигнальный путь взаимодействия нейронных рецепторов с лигандами
- Липидный метаболический процесс
- Стимулирующий сигнальный путь, опосредованный рецептором кристаллизующегося фрагмента иммуноглобулина
- Контролируемое высвобождение арахидоновой кислоты
- Взаимодействие, описанное в курируемых базах данных
- Взаимодействие, экспериментально определенное
- Гены, расположенные рядом
- Гены одного семейства
- Анализ данных искусственным интеллектом
- Совместная экспрессия генов
- Гены, кодирующие гомологичные белки

Рисунок 14. Генная сеть, построенная с помощью общедоступного веб-сервиса STRING на основе взаимодействий между заданными дифференциально экспрессирующимися генами.

Примечание: На рисунке цветом выделены гены, которые объединены в семь биологических процессов: «Response to stress» (Ответ на стресс), «Neuropeptide signaling pathway» (Нейропептидный сигнальный путь), «Positive regulation of behavior» (Положительная регуляция поведения), «Neuroactive ligand-receptor interaction» (Сигнальный путь взаимодействия нейронных рецепторов с лигандами), «Lipid metabolic process» (Липидный метаболический процесс), «Fc receptor mediated stimulatory signaling pathway» (Стимулирующий сигнальный путь, опосредованный рецептором кристаллизующегося фрагмента иммуноглобулина), «Arachidonic acid secretion» (Контролируемое высвобождение арахидоновой кислоты).

Цветными линиями обозначены взаимодействия: «From curated databases» (Взаимодействие, описанное в курируемых базах данных), «Experimentally determined» (Взаимодействие, экспериментально определенное), «Gene neighborhood» (Гены, расположенные рядом), «Gene co-occurrence» (Гены одного семейства), «Textmining» (Анализ данных искусственным интеллектом), «Co-expression» (Совместная экспрессия генов), «Protein homology» (Гены, кодирующие гомологичные белки).

Гены, не связанные с другими генами никакими взаимодействиями, расположены обособленно

На Рисунке 14 хорошо различимы несколько групп ДЭГ, которые соединены функциональными связями (совместная экспрессия; гены, кодирующие гомологичные белки и пр.). Так, выделяется группа генов серотонинового рецептора (*Htr2c*, *Htr5b*, *Htr3a*, верхний правый угол Рисунка 14), связанных с генами *Vip* (Vasoactive intestinal peptide, вазоактивный интестинальный пептид), *Spry4* (Sprouty RTK-signaling antagonist 4, антагонист передачи сигналов RTK Sprouty 4) и двумя генами, *Mcm7* и *Mcm10*, белки которых функционируют как часть пререпликационного комплекса, инициируя репликацию ДНК. В этой группе гены объединены совместной экспрессией (Co-expression) и близким расположением на молекуле ДНК (Gene neighborhood). А взаимодействия между генами *Mcm7* и *Mcm10* подтверждены экспериментально (Experimentally determined) и указывают на гомологичные кодируемые белки (Protein homology). Основная же часть Рисунка 14 содержит одну большую сеть генов, в состав которой входят такие значимые гены как *Pcp2* (белок-2 клеток Пуркинье), *Nmb* (нейромедин В), *Fosb* (транскрипционный фактор семейства Fos), *Nr4a3* (ядерный рецептор, транскрипционный фактор), *Shox2* (гомеобокс 2 низкого роста, транскрипционный фактор), *Hspa1a* и *Hspa1b* (гены белков теплового шока) и другие, – всего 42 ДЭГ из 112.

33 ДЭГ из 112 оказались не вовлеченными в какие-либо взаимодействия.

В представленной генной сети несколько кластеров соответствуют группам генов, объединенных по биологическим процессам в базе данных DAVID (см. Рисунок 13 и Таблицу 6). Так, например, в категорию «Arachidonic acid secretion» в обеих базах данных (DAVID и STRING) попали гены *Bdkrb2*, *Nmb*, *Pla2g2c*, *Pla2g2d*, *Pla2g5*. А в категорию «Lipid metabolic process» с генами *Aox1*, *Bdh1*, *Fuca1*, *Enpp2*, *Insig1*, *Liph*, *Mogat2*, *Pla2g2c*, *Pla2g2d*, *Pla2g5*, *Retsat*, *Thrsp* в соответствии с DAVID, согласно STRING дополнительно попали гены *Apobec1*, *Apobr*, *Cyp2j10*, *Gpd1*, *Hnf4a*. Кроме того, при анализе в программе STRING были выделены дополнительные кластеры, такие как «Positive regulation of behavior», «Fc receptor mediated stimulatory signaling pathway», «Response to stress» (гены этих категорий представлены в Таблице 7).

Анализ полученных генных сетей свидетельствует о наличии разветвленной системы генетической регуляции функций мозга, сформированной в результате селекции серых крыс по поведению. Различная экспрессия генов данной сети у ручных и агрессивных крыс подтверждает важность этой сетевой генной структуры как комплексного генетического регулятора в детерминации сложных форм контрастного поведения у сравниваемых линий крыс. Причем, некоторые гены, отличающиеся большим числом взаимодействий (такие как *Alb*, *Pdyn*, *Eif2b3*, *Nr4a3*, *Pygl* и другие), могут служить в качестве узловых регуляторов работы данной генной сети.

Таблица 7. Распределение ДЭГ по биологическим процессам функциональной аннотации в гипоталамусе, гиппокампе, сером веществе периакведуктума и покрышке среднего мозга ручных и агрессивных крыс в базе данных STRING

Биологический процесс	Символы генов
Neuropeptide signaling pathway	<i>Cartpt</i> , <i>Nmb</i> , <i>Pdyn</i> , <i>Sstr2</i> , <i>Tac3</i> , <i>Ucn</i>
Positive regulation of behavior	<i>Alb</i> , <i>Cckbr</i> , <i>Nr4a3</i> , <i>Ucn</i> ,
Fc receptor mediated stimulatory signaling pathway	<i>Fcgr2b</i> , <i>Lyn</i> , <i>Nr4a3</i>
Response to stress	<i>Alb</i> , <i>Apobec1</i> , <i>Aqp1</i> , <i>Bag3</i> , <i>Bdh1</i> , <i>Bdkrb2</i> , <i>Cartpt</i> , <i>Cckbr</i> , <i>Defb17</i> , <i>Eif2b3</i> , <i>Fcgr2b</i> , <i>Fcgr3a</i> , <i>Hnf4a</i> , <i>Hspa1a</i> , <i>Hspa1b</i> , <i>Htr2c</i> , <i>Ifi47</i> , <i>Insig1</i> , <i>Lyn</i> , <i>Lypd1</i> , <i>Mcm7</i> , <i>Mcm10</i> , <i>Mre11</i> , <i>Nmb</i> , <i>Nmnat1</i> , <i>P2rx4</i> , <i>Pdia4</i> , <i>Plac8</i> , <i>Plod1</i> , <i>Rbm3</i> , <i>Slfn13</i> , <i>Sstr2</i> , <i>Txnrd2</i> , <i>Ucn</i> , <i>Ucp2</i>

Примечание: Уровни экспрессии генов, отмеченных синим цветом шрифта, достоверно выше у ручных крыс, красным цветом – у агрессивных

Из представленного материала видно, что поведенческие различия, связанные с селекцией крыс на агрессивное и ручное поведение по отношению к человеку, ассоциированы с изменениями экспрессии большого числа генов в отделах головного мозга. Ясно, что не все эти гены вносят равноценный вклад в

формирование изучаемого поведения, в связи с чем хотелось бы особенно выделить значение изменений экспрессии генов, которые показали наличие достоверных корреляций с atPC1, обозначенной нами как «Генетическая детерминация поведения» (см. п.3.1). Среди этих генов присутствуют гены транскрипционного фактора (*Fosb*) и ингибитора серинпептидазы (*Spint1*), гены, ответственные за стресс-ответ (*Bdkrb2*, *Fosb*, *Hspa1a*, *Hspa1b*, *Pcdhb9*), непосредственные регуляторы нейрохимических процессов (*P2rx4*, *Rbm3*, *Slfn13*, *Sh3bgr*), гены-регуляторы иммунных процессов (*Defb17*, *Fcgr2b*, *Mpeg1*, *Cd22*) и липидного метаболизма (*Aox1*, *Liph*, *Pla2g2d*, *Retsat*), репарации (*Mre11a*) и репликации (*Mcm10*) ДНК.

При функциональном аннотировании коррелирующих с atPC1 26-ти ДЭГ (см. п.3.1, Рисунок 6) можно отметить, что не все из них попали в категории GO. Например, согласно DAVID лишь 2 гена, *Bdkrb2* и *P2rx4*, попали в категорию «Neuroactive ligand-receptor interaction» (сигнальный путь взаимодействия нейронных рецепторов с лигандами), а в категорию «Signal» (сигнальные молекулы, которые обеспечивают взаимодействия между клетками) попали 10 из 26-ти ДЭГ. Остальные гены из этой группы, связанной с atPC1 (см. Рисунок 6), входят в следующие категории согласно DAVID и STRING (Таблица 8):

Таблица 8. Разделенные по первой главной компоненте (atPC1)  
ДЭГ в терминах GO

Ген	DAVID	STRING
<i>Aox1</i>	Липидный метаболизм	Липидный метаболический процесс
<i>Bdkrb2</i>	Контролируемое высвобождение арахидоновой кислоты Сигнальный путь взаимодействия нейронных рецепторов с лигандами	Ответ на стресс Сигнальный путь взаимодействия нейронных рецепторов с лигандами Стимулирующий сигн.путь, опоср.рецептром иммуноглобулина
<i>Cd22</i>	Сигнал	Взаимодействия между генами
<i>Defb17</i>	Внеклеточный матрикс Сигнал	Ответ на стресс
<i>Fcgr2b</i>	Сигнал	Ответ на стресс

		Стимулирующий сигн.путь, опоср.рецептром иммуноглобулина
<i>Fosb</i>	-	Взаимодействия между генами
<i>Hspa1a</i> , <i>Hspa1b</i>	Внеклеточный матрикс	Ответ на стресс
<i>Lilrb3l</i>	Сигнал	-
<i>Liph</i>	Внеклеточный матрикс Липидный метаболизм Сигнал	Липидный метаболический процесс
<i>Mcm10</i>	-	Ответ на стресс
<i>Mpeg1</i>	Сигнал	-
<i>Mre11a</i>	-	Ответ на стресс
<i>Pcdhb9</i>	-	Взаимодействия между генами
<i>Pla2g2d</i>	Внеклеточный матрикс Контролируемое высвобождение арахидоновой кислоты Липидный метаболизм Сигнал	Липидный метаболический процесс Контролируемое высвобождение арахидоновой кислоты
<i>P2rx4</i>	Сигнальный путь взаимодействия нейронных рецепторов с лигандами	-
<i>Retsat</i>	Липидный метаболизм Сигнал	Липидный метаболический процесс
<i>Sh3bgr</i>	-	Взаимодействия между генами
<i>Slfn13</i>	-	Ответ на стресс
<i>Tecta</i>	Внеклеточный матрикс Сигнал	-

Примечание: Синим цветом обозначены гены, экспрессия которых выше у ручных крыс, красным – у агрессивных

Гены *Mcm10*, *Mre11a*, *Pcdhb9*, *Slfn13*, *Sh3bgr* не вошли ни в одну из категорий DAVID, а гены *Lilrb3l*, *Mpeg1*, *P2rx4*, *Tecta* оказались не связаны взаимодействиями между заданными генами согласно базе данных STRING. Гены *Ascl3*, *Rbm3*, *Krt2*, *Hbb-b1*, *Morn1* – все те (кроме *Defb17* и *Spint1*), экспрессия которых различается между крысами двух линий одновременно во

всех четырех структурах мозга, не представлены ни в одной из категорий обеих баз данных.

Таким образом, проведена функциональная аннотация ДЭГ в четырех структурах мозга; описаны основные биологические процессы и метаболические пути, которые могут оказывать влияние на паттерны поведения ручной и агрессивной популяций серых крыс. Показано, что в статистически значимо обогащенные категории GO согласно базе данных DAVID Bioinformatics Resources попали только 53 ДЭГ из 112, что в целом подтверждается результатом анализа в программе STRING (77 ДЭГ из 112).

### **3.4. Сравнение ДЭГ в образцах гипоталамуса ручных и агрессивных крыс с ДЭГ других домашних и диких животных**

В нашей работе был впервые проведен сравнительный анализ дифференциально экспрессирующихся в гипоталамусе ручных и агрессивных крыс генов и их известных гомологов, уровни экспрессии которых достоверно различаются между домашними животными и их дикими конспецификами.

Поскольку сопоставление значений экспрессии генов из разных списков является трудозатратной биоинформатической задачей, в рамках нашей работы был выполнен пробный анализ: проведено сравнение ДЭГ только одного из 4-х исследуемых отделов мозга крыс и ДЭГ других животных. Полученный результат определил перспективность дальнейшей разработки Web-сервиса для автоматической обработки такого рода данных, которая и ведется в настоящее время.

Для выявления общих закономерностей доместикации на генетическом уровне пробный анализ был выполнен на ДЭГ разных животных, домашних и диких, в сравнении с ДЭГ образцов гипоталамуса серых крыс. Был составлен список из 44 ДЭГ гипоталамуса ручных и агрессивных взрослых самцов крыс (Таблица 4) и гомологов этих генов, взятых из 14 опубликованных наборов данных RNA-Seq по домашним и диким животным (Таблица 9).

Таблица 9. Исследованные транскриптомы домашних и диких животных по доступным в PubMed данным

#	Дикие животные	Домашние животные	Биологический образец	Кол-во ДЭГ	Источник литературы
1	Агрессивные лисицы ( <i>Vulpes vulpes</i> )	Ручные лисицы ( <i>V. vulpes</i> )	Гипофиз	327	Hekman <i>et al.</i> , 2018
2	Волк ( <i>Canis lupus</i> )	Собака ( <i>C. familiaris</i> )	Кровь	450	Yang X. <i>et al.</i> , 2018
			Фронтальная кора	13	Albert <i>et al.</i> , 2012
3	Кабан ( <i>Sus scrofa</i> )	Домашняя свинья ( <i>S. scrofa</i> )	Фронтальная кора	30	Albert <i>et al.</i> , 2012
				34	Long <i>et al.</i> , 2018
			Гипофиз	22	Yang Y. <i>et al.</i> , 2018
4	Бразильская морская свинка ( <i>Cavia aperea</i> )	Домашняя морская свинка ( <i>C. porcellus</i> )	Фронтальная кора	883	Albert <i>et al.</i> , 2012
5	Дикий (европейский) кролик ( <i>Oryctolagus cuniculus</i> )	Домашний кролик ( <i>O. cuniculus domesticus</i> )	Фронтальная кора	17	Albert <i>et al.</i> , 2012
			Височно-теменная область	216	Sato <i>et al.</i> , 2020
			Миндалевидное тело	118	
			Гипоталамус	43	
			Гиппокамп	100	
6	Агрессивные крысы ( <i>Rattus norvegicus</i> )	Ручные крысы ( <i>R. norvegicus</i> )	Фронтальная кора	30	Albert <i>et al.</i> , 2012
7	Банкивский петух ( <i>Gallus gallus</i> )	Домашняя курица ( <i>G. gallus</i> )	Гипофиз	474	Fallahshahroudi <i>et al.</i> , 2019
$\Sigma$				<b>2347</b>	

На основании опубликованных в соответствующих статьях (крайний правый столбец Таблицы 9) списков ДЭГ были проанализированы 2347 генов в тканях семи пар домашних и диких животных (Таблица 9). Следует особо отметить литературные данные, полученные на объектах нашего исследования – ручных и агрессивных серых крысах, но более раннего, 64-го, поколения селекции, по сравнительному анализу транскриптомов в образцах коры головного мозга (Albert *et al.*, 2012).

Как показано на схеме (Рисунок 15), при совмещении списков генов были получены **54 пары гомологичных генов**, где один ген определен как дифференциально экспрессирующийся в нашей работе у крыс, а пару ему составляет один или несколько дифференциально экспрессирующихся генов-гомологов (гены-ортологи и гены-паралоги) из работ других авторов, выполненных на других видах животных.



Рисунок 15. Схема сопоставления дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) ручных и агрессивных крыс с ДЭГ домашних и диких животных. В области пересечения указаны 54 пары гомологичных ДЭГ. Каждая пара содержит один ДЭГ ручных и агрессивных крыс и его гомологичный ДЭГ у других видов домашних и диких животных из опубликованных работ.

На Рисунке 15 показана область пересечения ДЭГ серых крыс и других видов животных, в которую попали **54 гомолога** для **25** из **44** ДЭГ гипоталамуса ручных и агрессивных крыс. Эти 54 гомологичных гена крыс и других видов животных подробно представлены в Таблице 10.

Таблица 10. ДЭГ гипоталамуса ручных и агрессивных крыс и гомологичные им ДЭГ у домашних и диких животных из опубликованных данных

№	ДЭГ гипоталамуса ручных и агрессивных крыс			ДЭГ домашних и диких животных из открытых источников						
	Ген	log <sub>2</sub> FC	p <sub>adj</sub>	Домашние животные	Дикие животные	Биологический образец	Ген	log <sub>2</sub> FC	p <sub>adj</sub>	Ссылка

1	<i>Banp</i>	-0.82	10 <sup>-3</sup>	Домашний кролик	Дикий кролик	гиппокамп	<i>Banp</i>	-1.39	0.05	Sato <i>et al.</i> , 2020	
						височно-теменная область (ВТО)	<i>Banp</i>	-1.21	0.01		
2	<i>Cd22</i>	2.85	0.01	Собака	Волк	кровь	<i>Cd22</i>	2.34	0.05	Yang X. <i>et al.</i> , 2018	
				Ручные лисицы	Агрессивные лисицы	гипофиз	<i>Cd22</i>	0.32	0.01	Hekman <i>et al.</i> , 2018	
3	<i>Defb17</i>	6.02	0.05	Домашний кролик	Дикий кролик	ВТО	<i>Defb1</i>	1.19	0.01	Sato <i>et al.</i> , 2020	
4	<i>Eif2b3</i>	0.63	0.05	Домашняя морская свинка	Бразильская морская свинка	фронтальная кора	<i>Eif2b3</i>	0.72	10 <sup>-3</sup>	Albert <i>et al.</i> , 2012	
5	<i>Fcgr3a</i>	2.06	0.01	Домашний кролик	Дикий кролик	ВТО	<i>Fcgr3b</i>	1.35	0.01	Sato <i>et al.</i> , 2020	
6	<i>Fcrl2</i>	1.12	0.05	Ручные лисицы	Агрессивные лисицы	гипофиз	<i>Fcrl1</i>	0.43	0.01	Hekman <i>et al.</i> , 2018	
7	<i>Ghitm</i>	0.40	0.05	Домашняя морская свинка	Бразильская морская свинка	фронтальная кора	<i>Ghitm</i>	-0.58	0.05	Albert <i>et al.</i> , 2012	
8	<i>Hbb-b1</i>	-3.97	0.01	Собака	Волк	кровь	<i>Hbbl</i>	-5.92	10 <sup>-8</sup>	Yang X. <i>et al.</i> , 2018	
							<i>Hbal</i>	-4.06	10 <sup>-5</sup>		
							<i>Hbm</i>	-6.46	10 <sup>-6</sup>		
							<i>Hbz1</i>	-7.10	0.01		
				Домашняя курица	Банкивский петух	гипофиз	<i>Hbad</i>	-1.07	0.01	Fallahsha hroudi <i>et al.</i> , 2019	
9	<i>Hspa1b</i>	-1.25	0.05	Домашний кролик	Дикий кролик	ВТО	<i>Hspa5</i>	-1.12	0.05	Sato <i>et al.</i> , 2020	
							<i>Hspa8</i>	-1.46	10 <sup>-9</sup>		
							миндалевидное тело	<i>Hspa5</i>	-1.12		0.05
							гиппокамп	<i>Hspa8</i>	-1.10		0.05
						гиппокамп	<i>Hspa8</i>	-1.36	0.01		
10	<i>Ifi2712b</i>	2.36	0.05	Домашняя курица	Банкивский петух	гипофиз	<i>Ifi6</i>	-2.49	10 <sup>-4</sup>	Fallahsha hroudi <i>et al.</i> , 2019	
11	<i>Krt2</i>	-1.65	10 <sup>-4</sup>	Домашняя курица	Банкивский петух	гипофиз	<i>Krt17</i>	-1.12	0.05	Fallahsha hroudi <i>et al.</i> , 2019	
12	<i>Liph</i>	3.28	0.05	Домашняя морская свинка	Бразильская морская свинка	фронтальная кора	<i>Lipa</i>	0.84	0.01	Albert <i>et al.</i> , 2012	
							<i>Lipm</i>	1.45	0.01		
				Домашняя курица	Банкивский петух	гипофиз	<i>Lipml</i>	0.55	10 <sup>-3</sup>	Fallahsha hroudi <i>et al.</i> , 2019	
13	<i>Mogat2</i>	2.08	0.05	Домашний кролик	Дикий кролик	гиппокамп	<i>Mogat1</i>	-1.93	0.05	Sato <i>et al.</i> , 2020	
14	<i>Morn1</i>	1.24	10 <sup>-6</sup>	Ручные лисицы	Агрессивные лисицы	гипофиз	<i>Morn2</i>	-0.25	0.05	Hekman <i>et al.</i> , 2018	
				Домашняя морская свинка	Бразильская морская свинка	фронтальная кора	<i>Morn2</i>	0.89	0.05	Albert <i>et al.</i> , 2012	
15	<i>Mre11a</i>	-2.47	10 <sup>-3</sup>	Домашняя морская свинка	Бразильская морская свинка	фронтальная кора	<i>Mre11a</i>	1.42	10 <sup>-4</sup>	Albert <i>et al.</i> , 2012	
16	<i>Nr4a3</i>	-1.29	10 <sup>-4</sup>	Домашняя курица	Банкивский петух	гипофиз	<i>Nr4a3</i>	-0.85	0.05	Fallahsha hroudi <i>et al.</i> , 2019	
							<i>Nr3c1</i>	0.51	10 <sup>-5</sup>		
				Домашний кролик	Дикий кролик	миндалевидное тело	<i>Nr4a3</i>	-1.58	0.05	Sato <i>et al.</i> , 2020	

				Домашняя морская свинка	Бразильская морская свинка	фронтальная кора	<i>Nr2c1</i>	-0.74	0.01	Albert <i>et al.</i> , 2012	
							<i>Nr5a1</i>	-2.19	0.05		
17	<i>Orai1</i>	1.83	0.05	Домашняя морская свинка	Бразильская морская свинка	фронтальная кора	<i>Orai1</i>	-1.30	10 <sup>-3</sup>	Albert <i>et al.</i> , 2012	
18	<i>P2rx4</i>	1.14	0.05	Домашняя морская свинка	Бразильская морская свинка	фронтальная кора	<i>P2rx6</i>	0.55	0.05	Albert <i>et al.</i> , 2012	
19	<i>Pcdhb9</i>	-1.01	0.054	Домашняя морская свинка	Бразильская морская свинка	фронтальная кора	<i>Pcdh20</i>	-0.73	0.05	Albert <i>et al.</i> , 2012	
								<i>Pcdhac1</i>	0.72		0.01
				Домашний кролик	Дикий кролик	ВТО	<i>Pcdhb15</i>	-1.04	0.05	Sato <i>et al.</i> , 2020	
							миндалевидное тело	<i>Pcdhgb4</i>	1.06		10 <sup>-4</sup>
							гипоталамус	<i>Pcdhgb4</i>	1.53		10 <sup>-4</sup>
Ручные крысы	Агрессивные крысы	фронтальная кора	<i>Pcdhga1</i>	2.10	10 <sup>-5</sup>	Albert <i>et al.</i> , 2012					
20	<i>Pla2g2c</i>	-1.08	0.05	Домашний кролик	Дикий кролик	ВТО	<i>Pla1a</i>	1.35	0.01	Sato <i>et al.</i> , 2020	
							миндалевидное тело	<i>Pla2g4c</i>	2.29		10 <sup>-8</sup>
							гиппокамп	<i>Pla2g4c</i>	2.34		10 <sup>-3</sup>
				Домашняя морская свинка	Бразильская морская свинка	фронтальная кора	<i>Pla2g4a</i>	-1.74	10 <sup>-7</sup>	Albert <i>et al.</i> , 2012	
							<i>Pla2g5</i>	-1.01	0.05		
				Домашняя курица	Банкивский петух	гипофиз	<i>Pla2g7</i>	-0.83	0.01	Fallahshahroudi <i>et al.</i> , 2019	
21	<i>Rbm3</i>	1.04	10 <sup>-3</sup>	Домашняя морская свинка	Бразильская морская свинка	фронтальная кора	<i>Rbm11</i>	1.02	0.05	Albert <i>et al.</i> , 2012	
22	<i>Sh3bgr</i>	1.11	0.05	Домашняя морская свинка	Бразильская морская свинка	фронтальная кора	<i>Sh3bgr</i>	0.99	0.01	Albert <i>et al.</i> , 2012	
23	<i>Shox2</i>	6.18	0.05	Домашний кролик	Дикий кролик	гиппокамп	<i>Shox2</i>	-3.43	10 <sup>-3</sup>	Sato <i>et al.</i> , 2020	
24	<i>Spint1</i>	-0.91	0.05	Собака	Волк	кровь	<i>Spint1</i>	5.28	0.01	Yang X. <i>et al.</i> , 2018	
25	<i>Tpm2</i>	1.44	0.01	Ручные лисицы	Агрессивные лисицы	гипофиз	<i>Tpm4</i>	0.84	10 <sup>-8</sup>	Hekman <i>et al.</i> , 2018	
<b>Всего</b>	<b>25</b>						<b>54</b>				

Примечание: В колонке ДЭГ гипоталамуса ручных и агрессивных крыс приведены названия генов, значения  $\log_2FC$  (преобразованное отношение уровня экспрессии данного гена между двумя группами крыс) и  $p_{adj}$ . В колонке ДЭГ домашних и диких животных из открытых источников также приведены названия генов и их значения  $\log_2FC$  и  $p_{adj}$  – гомологов, среди которых указаны гены ортологи и паралоги других видов животных, соответствующих ДЭГ ручных и агрессивных крыс. Для удобства чтения каждый ген крыс и его гомологи у других животных выделены одним цветом

Среди генов, дифференциально экспрессирующихся у ручных и агрессивных крыс, определены такие, у которых было только по одному ортологичному гену, отмеченному как ДЭГ при сравнении между собой других пар домашних и диких видов животных. Это, например, гены *Eif2b3* (эукариотический фактор инициации трансляции 2В субъединица  $\gamma$ ; более подробное описание всех ДЭГ см. в Таблице П1), *Ghitm* (трансмембранный белок, индуцируемый гормоном роста), *Mre11a* (белок репарации двухнитевых разрывов ДНК), *Orai1* (кальциевый модулятор), *Sh3bgr* (белок 3, подобный обогащенному глутаминовой кислотой домену SH3), *Shox2* (транскрипционный фактор) и *Spint1* (ингибитор серинпептидазы), – всего их **7**. Другие же гены имели по несколько ортологов в списках ДЭГ домашних и диких животных. К ним относятся **4** гена: *Banp* (Btg3-ассоциированный ядерный белок), *Cd22* (рецептор В-клеток CD22 – мембранный белок-рецептор В-лимфоцитов), *Hbb-b1* ( $\beta 1$ -цепь гемоглобина) и *Nr4a3* (ядерный рецептор, транскрипционный фактор). Причем у генов *Hbb-b1* и *Nr4a3*, в отличие от генов *Banp* и *Cd22*, наравне с ортологами есть и гены-паралоги. Остальные **14** из **25** ДЭГ ручных и агрессивных крыс имели среди опубликованных списков ДЭГ других животных только паралоги, тоже по одному или по несколько (например, у гена *Trpm2* крыс определен один паралогичный ген *Trpm4* лисиц, а гену *Pla2g2c* соответствуют 7 паралогичных генов у кроликов, морских свинок и куриц, см. Таблицу 10).

Направление изменений экспрессии (знаки значений  $\log_2FC$ ) у разных генов-гомологов (паралогов и ортологов) не всегда совпадало. Поэтому для дальнейшего анализа данных, представленных в Таблице 10, мы использовали метод главных компонент, результаты которого показаны на Рисунке 16.

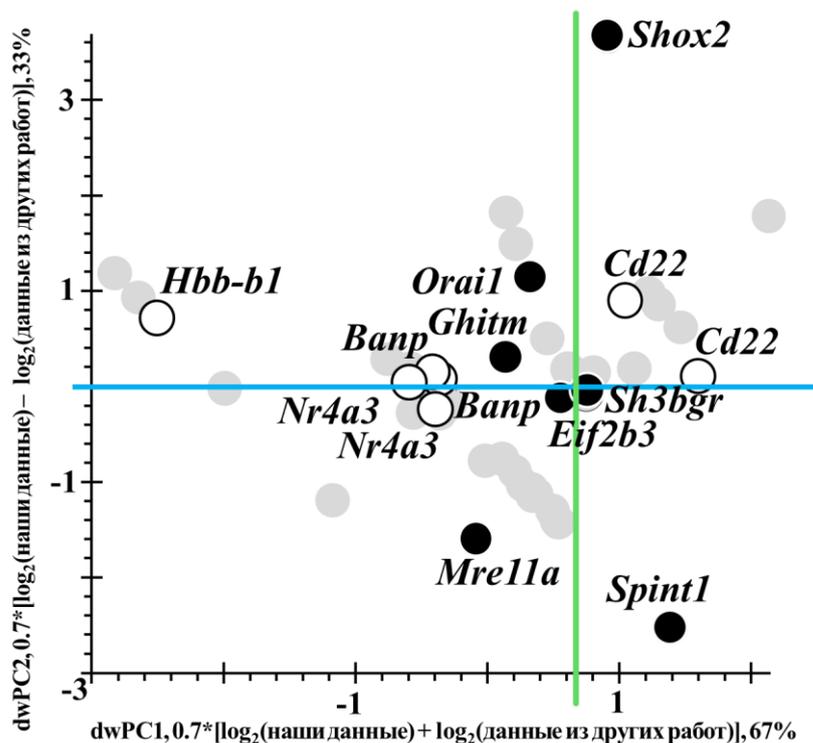


Рисунок 16. Анализ методом главных компонент пар дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ), один из которых ген ручных и агрессивных крыс, второй – гомологичный ему ген, идентифицированный у домашних и диких животных в других работах.

Примечания: По осям X и Y отложены соответственно первая  $dwPC1$  и вторая  $dwPC2$  главные компоненты исследуемых пар гомологичных ДЭГ (здесь: dw – **d**omestic/**w**ild animals), выраженные в натуральных логарифмических единицах относительной экспрессии заданного гена (у ручных крыс в сравнении с агрессивными в нашей работе или у домашнего вида в сравнении с диким конспецификом в других работах),  $\log_2FC$ .

Обозначения: белые кружки (○) – пары 4-х генов крыс и их ортологов (*Banp*, *Cd22*, *Hbb-b1* и *Nr4a3*), сгруппированы вдоль **голубой** линии, параллельной оси X; черные кружки (●) – пары 7 генов крыс и их единичных ортологов других видов животных (*Eif2b3*, *Ghitm*, *Mre11a*, *Orail*, *Sh3bgr*, *Shox2* и *Spint1*), сгруппированы вдоль **зеленой** линии, параллельной оси Y; серые кружки (●) – ДЭГ других видов животных, паралогичные ДЭГ серых крыс ручной и агрессивной линий.

Проведенное сравнение наших данных и данных по другим домашним и диким животным для гомологов 25-ти из 44-х ДЭГ выявило две компоненты. Первая главная компонента (**d**omestic/**w**ild animals –  $dwPC1$ , ось X) объясняет 67% исследуемой дисперсии дифференциальной экспрессии генов домашних и диких животных. На графике это гены, расположенные вдоль голубой линии –

*Banp*, *Cd22*, *Hbb-b1* и *Nr4a3*. У всех этих генов имеется по **несколько** гомологов (см. Рисунок 16 и Таблица 10, где указаны ортологи этих генов, а также их паралоги). Здесь важно отметить, что в этих парах ортологичных генов изменение экспрессии однонаправленное (см. Таблицу 10). Например, у двух ортологов гена *Banp* уровень экспрессии выше и у агрессивных крыс (по нашим данным), и у диких кроликов (по опубликованным данным других авторов) по сравнению с ручными крысами и домашними кроликами соответственно. Т.е. уровень экспрессии генов-ортологов *Banp* у разных видов животных в процессе domestikации снизился. Такое же однонаправленное изменение мы наблюдаем у генов-ортологов *Cd22* (2 ортолога в парах собака/волк и ручные/агрессивные лисицы), *Nr4a3* (2 ортолога в парах домашняя курица/банкивский петух и домашний/дикий кролик) и *Hbb-b1* (1 ортолог в паре собака/волк).

Вторая главная компонента (dwPC2, ось Y, Рисунок 16) показывает 33% дисперсии дифференциальной экспрессии генов у ручных/агрессивных крыс и домашних/диких животных и параллельна зеленой линии, вдоль которой сгруппированы гены *Eif2b3*, *Ghitm*, *Mre11a*, *Orai1*, *Sh3bgr*, *Shox2* и *Spint1* у ручных и агрессивных крыс. Эти гены имеют по **одному** ортологу, с которыми знаки  $\log_2FC$  не всегда совпадают, т.е. в данном случае произошли разнонаправленные изменения экспрессии. Например, у ручных крыс ген *Ghitm* экспрессируется выше, чем у агрессивных, а у домашней морской свинки ниже, чем у диких свинок.

С помощью метода бинарной корреляции между генами, имеющими по одному и по несколько ортологов, мы проанализировали совпадение и различие знаков значений  $\log_2FC$  в тестируемых парах генов. Для этого была сформирована стандартная таблица Фишера  $2 \times 2$  для тестов бинарной корреляции, а затем рассчитаны точный критерий Фишера, критерий Пирсона  $\chi^2$  и проведен анализ биномиального распределения с использованием стандартного программного обеспечения Statistica (Таблица 11).

Таблица 11. Корреляция между ДЭГ ручных/агрессивных крыс и ДЭГ других видов домашних/диких животных

Количество генов домашних и диких животных, ортологичных исследованным ДЭГам крыс	Направление изменения экспрессии генов домашних/диких животных, ортологичных ДЭГам ручных и агрессивных крыс ( <u>знак <math>\log_2FC</math></u> )		Биномиальное распределение	$\chi^2$ -тест Пирсона (p-уровень)	Тест Фишера
	однаправленные изменения	разнонаправленные изменения			
ДЭГ ручных и агрессивных крыс, имеющих по <b>несколько</b> генов-ортологов у других видов домашних/диких животных	<b>7</b> пар ортологичных генов	<b>0</b> пар ортологичных генов	0.001	7.78 (0.01)	0.05
ДЭГ ручных и агрессивных крыс, имеющих только <b>один</b> ген-ортолог у других видов домашних/диких животных	<b>2</b> пары ортологичных генов	<b>5</b> пар ортологичных генов	0.23		

Как можно видеть из Таблицы 11, у всех 4-х генов крыс, имеющих по несколько гомологичных генов у других видов животных и составляющих в сумме 7 пар (2 ортолога *Vanp*, 2 ортолога *Cd22*, 1 ортолог *Hbb1* у гена *Hbb-b1*, и 2 ортолога *Nr4a3*), знак  $\log_2$ -отношения один и тот же (dwPC1: однаправленные изменения). Здесь необходимо акцентировать внимание на наличии у гена *Hbb-b1* нескольких гомологов (1 ортологичный ген и 4 паралогичных гена), определенных как дифференциально экспрессирующиеся у других животных, вектор изменения экспрессии всех этих генов совпадает между видами. В отличие от тех генов ручных/агрессивных крыс, пару которым составляет только один ортолог домашних/диких животных (5 из 7, это гены *Ghitm*, *Mrel1a*, *Orai1*, *Shox2* и *Spint1*), – знаки  $\log_2$ -отношения для них разные

(dwPC2: разнонаправленные изменения). Знаки совпадают только в 2-х парах, это гены *Eif2b3* и *Sh3bgr*. Этот результат (совпадение и различие знаков  $\log_2$ -отношения в тестируемых парах генов с одним и несколькими ортологами) является достоверным в соответствии с критерием  $\chi^2$  Пирсона и точным критерием Фишера (Таблица 11). Более того, согласно анализу биномиального распределения, у ДЭГ ручных/агрессивных крыс, имеющих несколько ортологов, статистически значимо сохраняется знак значения  $\log_2FC$  в независимых данных по домашним и диким животным ( $p < 0.001$ ). В то же время совпадение знаков  $\log_2$ -отношения для тех ДЭГ, у которых только один ортолог (*Eif2b3* и *Sh3bgr*), статистически незначимо ( $p = 0.23$ ), т.е. эти совпадения случайны. В частности, у генов *Eif2b3* и *Sh3bgr* уровни экспрессии у ручных крыс выше, чем у агрессивных, а и их генов-ортологов – у домашних животных по сравнению с дикими. Но эти совпадения статистически не достоверны (Таблица 11).

На следующем этапе работы был проведен корреляционный анализ отдельно для каждой из выявленных двух групп генов, связанных соответственно с dwPC1 (это гены с несколькими гомологами, – ортологами и паралогами) и dwPC2 (гены с одиночными гомологами). Показана статистически значимая корреляция (Рисунок 17) между значениями  $\log_2FC$  генов ручных и агрессивных крыс и их генов-ортологов домашних и диких животных (линейная корреляция Пирсона ( $r$ ) и ранговые корреляции Спирмена ( $R$ ) и Кендалла ( $\tau$ )).

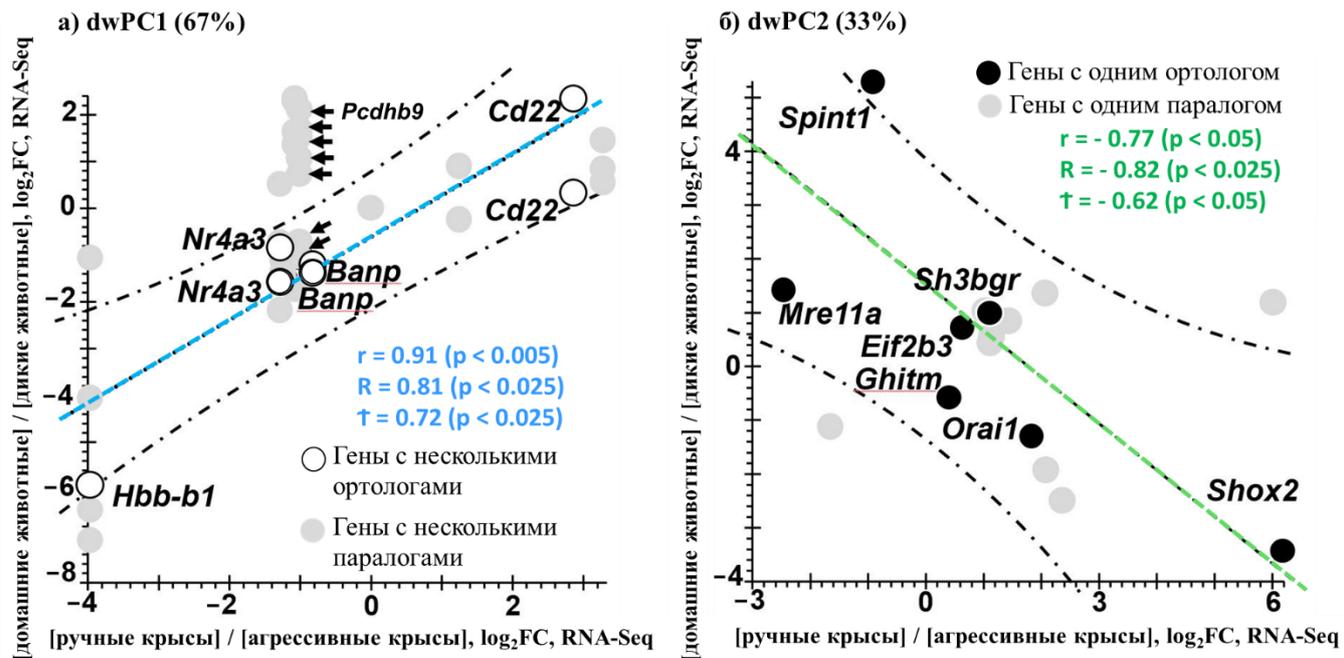


Рисунок 17. Корреляции между значениями  $\log_2FC$  (отношение уровня экспрессии гена между сравниваемыми группами животных) ДЭГ в гипоталамусе ручных и агрессивных крыс и значениями  $\log_2FC$  гомологичных ДЭГ у домашних и диких животных.

(а) Гены, связанные с dwPC1 (голубая линия) и имеющие по несколько гомологов;

(б) Гены, связанные с dwPC2 (зеленая линия) и имеющие по одному гомологу.

Обозначения: белые кружки (○) – 4 гена ручных и агрессивных крыс *Banp*, *Cd22*, *Hbb-b1* и *Nr4a3* и их гомологи у других видов животных; черные кружки (●) – 7 генов крыс (*Eif2b3*, *Ghitm*, *Mre11a*, *Orai1*, *Sh3bgr*, *Shox2* и *Spint1*), пару которым составляют единичные ортологи у других видов животных; серые кружки (●) – ДЭГ других видов животных, паралогичные ДЭГ серых крыс ручной и агрессивной линий; стрелки (→) указывают на семь паралогов гена *Pcdhb9*.

Как видно из Рисунка 17а, для 4-х ДЭГ ручных и агрессивных крыс (*Banp*, *Cd22*, *Hbb-b1* и *Nr4a3*), имеющих по несколько генов-гомологов у других видов домашних/диких животных, выявлена положительная зависимость между значениями  $\log_2FC$ . Коэффициенты линейной корреляции Пирсона ( $r = 0.91$ ;  $p < 0.005$ ) и ранговых корреляций Спирмена ( $R = 0.81$ ;  $p < 0.025$ ) и Кендалла ( $\tau = 0.72$ ;  $p < 0.025$ ) статистически значимы и не зависят друг от друга (Рисунок 17а). Поскольку dwPC1 объединяет гены с однонаправленным изменением экспрессии, можно заключить, что эта компонента отражает общий для разных

видов ответ на искусственный отбор при одомашнивании. Поэтому  $dwPC1$  можно условно обозначить как «Доместикация».

Серыми кружками на Рисунке 17а показаны гены ручных/агрессивных крыс (наши данные), каждому из которых соответствует несколько паралогов, дифференциально экспрессирующихся у домашних/диких животных (данные других авторов в свободном доступе, см. Таблицу 10). Большинство этих генов попадает в 95%-й доверительный интервал (между двумя штрихпунктирными линиями) представленной линейной корреляции, но не все. Паралогичные гены возникли в результате дупликации общего предкового гена, при этом в ходе эволюции у паралогов могут измениться биологические функции. Поэтому наблюдаемое количество генов-паралогов вне доверительного интервала соответствует ожидаемому отклонению. Так, например, стрелками на Рисунке 17а указаны 7 паралогов дифференциально экспрессирующегося у ручных и агрессивных крыс гена *Pcdhb9*. Два его паралога из 7 соответствуют 95%-му доверительному интервалу, а 5 оставшихся паралогов в этот интервал не входят.

На Рисунке 17б для генов ручных и агрессивных крыс, имеющих только по одному ортологичному гену в опубликованных списках ДЭГ домашних/диких животных, показана отрицательная корреляция между значениями  $\log_2FC$ , которая является статистически значимой в соответствии с линейной корреляцией Пирсона ( $r = -0.77$ ;  $p < 0.05$ ) и ранговыми корреляциями Спирмена ( $R = -0.82$ ;  $p < 0.025$ ) и Кендалла ( $\tau = -0.62$ ;  $p < 0.005$ ). Серыми кружками аналогично показаны пары ДЭГ ручных/агрессивных крыс и их единичные паралоги, идентифицированные как ДЭГ рассмотренных домашних/диких животных; они также связаны с  $dwPC2$ . В целом наши данные свидетельствуют о том, что у некоторых уникальных генов-ортологов нескольких видов домашних животных при сравнении с дикими конспецификами статистически значимо разнонаправленно изменяется знак значения  $\log_2FC$  в соответствии с  $dwPC2$ . Таким образом,  $dwPC2$  отражает видовые особенности эффектов доместикации и ее можно обозначить как «Видоспецифичные изменения».

Совокупность полученных данных проведенного статистического анализа позволяют нам впервые идентифицировать общие гены-ортологи, уровни экспрессии которых изменяются однонаправленно под давлением искусственного отбора (т.е. при доместикации), у различных домашних животных по сравнению с их дикими сородичами. Такие гены независимо от вида животного и тканеспецифичности статистически значимо сохраняют направление изменений между группами (знак  $\log_2FC$ , который показывает преобразованное отношение уровня экспрессии данного гена между двумя группами организмов). В то же время уровни экспрессии у ДЭГов ручных/агрессивных крыс и их одиночных ортологов у других видов могут изменяться разнонаправленно, в зависимости от вида животного и ткани/органа, отражая видоспецифическую изменчивость (т.е. изменчивость для конкретного вида).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

### 4.1. Характеристика ДЭГ ручных и агрессивных крыс

Проведенное полногеномное профилирование уровней транскрипции генов в гипоталамусе, гиппокампе, СВП и ПСМ ручных и агрессивных серых крыс выявило группы дифференциально экспрессирующихся генов. С помощью анализа методом главных компонент показано, что atPC1 ассоциирована с поведенческими различиями между ручными и агрессивными крысами. Этот фактор изменчивости экспрессии генов мы условно обозначили как «Генетическая детерминация поведения». atPC2 следует рассматривать как фактор специфической генетической регуляции функции гиппокампа (условно названа «Структура мозга»). Следует отметить, что тканеспецифичность экспрессии генов в разных отделах мозга, выполняющих схожую функцию (как, например, специально выбранные в представленной работе по функции контроля поведения), не очевидна, т.к. в этом случае продукты экспрессии генов задействованы в схожих биологических процессах для выполнения этой функции (Jyothi *et al.*, 2023; Ma *et al.*, 2023).

В то же время степень влияния фактора atPC2 на величину общей изменчивости экспрессии всех изучаемых генов находится на границе статистической достоверности (п. 3.1, Рисунок 4), поэтому о действительной тканеспецифичности экспрессии исследованных генов говорить можно весьма условно.

Представленные в Таблице 4 ДЭГ в исследованных структурах головного мозга ручных и агрессивных серых крыс 90-го поколения селекции связаны с осуществлением различных биологических процессов, что свидетельствует о широкой генетической базе различий изучаемых поведенческих фенотипов у сравниваемых групп животных. Не все определенные нами ДЭГ, как можно полагать, напрямую связаны с поведенческими реакциями, в отличие от таких широко известных, как например, гены ферментов биосинтеза нейромедиаторов (ГАМК, глутамат, или норадреналин), или гены нейромедиаторных рецепторов (адренорецепторы, NMDA-рецепторы), или гормонов (например, окситоцин,

тиреотропин). Тем не менее, статистически значимая разница в уровнях экспрессии выявленной нами всей совокупности ДЭГ свидетельствует о биохимических и метаболических перестройках в работе центральной нервной системы, что прямо или косвенно связано с различиями поведенческого репертуара ручных и агрессивных крыс.

Подробная характеристика ДЭГ ручных и агрессивных крыс представлена в Таблице П1 Приложения. В ней указаны названия генов согласно номенклатуре, структура мозга, в которой отмечена разная экспрессия данного гена, его биологическая функция и роль в регуляции поведения, и приведены ссылки на опубликованные по этой теме работы.

Из 112-ти ДЭГ уровни экспрессии **семи** значительно различаются между двумя группами животных во всех четырех исследованных структурах мозга. Этот результат можно сопоставить с результатом, полученным Sato с соавторами (2020) на домашних и диких кроликах, где было обнаружено 27 из 612 ДЭГ, изменения экспрессии которых оказались общими для выбранных отделов мозга (височно-теменная область, миндалевидное тело, гипоталамус и гиппокамп; Sato *et al.*, 2020). Это выглядит убедительно для объяснения различий в поведенческих реакциях по отношению к человеку и для фенотипа в целом у исследуемых животных с учетом недавней (в масштабах эволюции) истории одомашнивания кроликов. Относительно ручных и агрессивных крыс очевидно, что искусственный отбор в течение еще более короткого времени (50 лет) не вызвал у них пока столь глубоких генетических различий. Но тем не менее этого временного отрезка хватило для формирования достоверных отличий как по поведению, так и на генетическом уровне.

Вектор изменения экспрессии однонаправлен во всех 4-х отделах мозга для каждого из 7 генов: уровни экспрессии генов *Ascl3*, *Defb17*, *Morn1* и *Rbm3* достоверно выше, а генов *Hbb-b1*, *Krt2* и *Spint1* достоверно ниже у ручных крыс в сравнении с агрессивными. Перечисленные ДЭГ вошли в состав двух групп, образовавшихся при разделении по первой главной компоненте, atPC1 (см. Рисунок 6 п. 3.1.). Полученные нами результаты позволяют заключить, что

дифференциально экспрессирующиеся во всех 4-х исследованных отделах мозга ручных и агрессивных крыс гены представляют собой значимый генетический регулятор поведения серых крыс.

Среди представленных генов большое значение имеет ген *Ascl3*, который входит в семейство генов *achaete-scute complex-like (Ascl)*. Это транскрипционные факторы, участвующие в развитии нервной системы (Guillemot *et al.*, 1993; Tomita *et al.*, 2000; Sanes, 2012). Белки генов *Ascl* (всего их описано 5) непосредственно вовлечены в сегрегацию нейробластов от других эпидермальных клеток, поэтому эти гены относят к пронеуральным. Кроме сегрегации нейробластов и регуляции нейрогенеза в целом (Chouchane, Costa, 2019; Tomita *et al.*, 2000), гены *Ascl*-семейства участвуют в развитии серотониновых нейронов (Pattyn *et al.*, 2004) и усиливают дифференцировку ГАМКергических нейронов (Furmanski *et al.*, 2009).

С помощью биоинформатических методов было проанализировано соответствие между повышенным уровнем экспрессии гена *Ascl3* у ручных крыс и изменением экспрессии генов из списка ДЭГ в покрышке среднего мозга (Oshchepkov *et al.*, 2022). Показано, что мотивы, соответствующие потенциальным сайтам связывания с транскрипционным фактором ASCL3, составляют заметную часть всех значимо обогащенных мотивов для генов с пониженной экспрессией у животных ручной линии (Oshchepkov *et al.*, 2022). Поскольку ASCL3 может действовать как репрессор на гены-мишени других транскрипционных факторов семейства bHLH (в которое входят гены *Ascl*), было сделано заключение, что действие этого фактора является завершающим по отношению к ним. Т.е. эффект транскрипционных факторов семейства bHLH, интенсивно работающих в период нейрогенеза, подавляется фактором ASCL3, что приводит к окончанию этого процесса. Теоретически экспрессия всех пяти генов семейства *Ascl* во взрослом состоянии должна быть на низком уровне и не различаться между крысами двух линий. Наши транскриптомные данные подтверждают это предположение в отношении генов *Ascl2* и *Ascl5*, а гены *Ascl1* и *Ascl4* хоть и высоко экспрессируются в образцах мозга крыс, но не различаются

по уровням экспрессии между линиями. Тот факт, что *ASCL3* значительно выше экспрессируется у 2-х месячных ручных крыс (см. Рисунок 8 п. 3.2.), которые считаются уже взрослыми, свидетельствует о более растянутом периоде нейрогенеза у них, продолжаясь и на втором месяце жизни. В то же время низкие значения количества мРНК гена *Ascl3* у агрессивных крыс того же возраста служат маркером отсутствия у них активного процесса нейрогенеза. Как известно, у ручных животных период созревания более продолжителен по сравнению с дикими. Например, в исследовании другого модельного объекта, серебристых лисиц, было показано, что длительный искусственный отбор привел к продленному нейрогенезу в гиппокампе ручных лисиц, причем этот процесс обратно пропорционален повышенной агрессивности по отношению к человеку (Huang *et al.*, 2015). Таким образом, наши данные можно рассматривать как еще одно доказательство о пролонгированном активном нейрогенезе у взрослых ручных животных.

Ген *Ascl3* не попал ни в одну из категорий ни DAVID, ни STRING, вероятно, по причине отсутствия на текущий момент детальных работ по нему. Но по результатам нашего статистического анализа этот ген входит в число 16-ти ДЭГ, которые положительно коррелируют с *atPC1*, условно названной нами «Генетическая детерминация поведения». Учитывая это обстоятельство и данные по участию *Ascl3* в нейрогенезе, можно заключить, что его роль в ручном поведении одна из ключевых, а гены семейства *Ascl* являются перспективной целью для дальнейшего исследования. Наша гипотеза о важной роли ТФ *ASCL3* как регулятора генетической основы поведенческого фенотипа у селекционируемых серых крыс находит отражение в работе Benítez-Burraco с соавторами (2023), которые в своем мета-анализе опубликованных списков DEG разных видов домашних животных пришли к следующему выводу: гены факторов транскрипции влияют на целые ансамбли генов, продукты которых задействованы в развитии мозга и черепно-лицевой морфологии. Биологические процессы, регулируемые такими ТФ, в значительной степени участвуют в

определении черт, изменяющихся у млекопитающих в результате одомашнивания (Benítez-Burraco *et al.*, 2023).

Остальные 6 генов из тех 7, которые дифференциально экспрессируются между крысами двух линий во всех четырех исследованных структурах мозга (см. Таблица 4 группа I), также коррелируют с первой главной компонентой atPC1 (см. Рисунок 6). Но лишь ген *Defb17* вошел в несколько категорий при функциональном аннотировании в базе данных DAVID (в категории «Extracellular region», объединяющей гены по локализации продуктов их экспрессии, «Signal» – по функции; см. Таблицу 6 п. 3.1.), что согласуется с анализом в программе STRING, где *Defb17* отмечен в числе генов, участвующих в ответе на стресс.

Ген *Defb17* (defensin beta 17) кодирует важный защитный пептид врожденного иммунитета бета-дефензин 17.  $\beta$ -дефензины многофункциональны, участвуют в процессе разрушения мембраны бактериальных клеток путем ингибирования чужеродных белков (Byatt, Martin, 2023), выступают как мощные иммуномодуляторы (Pazgier *et al.*, 2006). У человека повышенный уровень экспрессии генов из того же семейства  $\beta$ -дефензинов, *Defb1* и *Defb2*, приводил к аномально высокому содержанию кодируемых ими пептидов, которые способствуют пролонгированному воспалению в некоторых областях мозга, особенно после черепно-мозговых травм (Williams *et al.*, 2012).

В нашем исследовании уровень экспрессии гена *Defb17* у самцов агрессивной линии крыс 90-го поколения селекции ни в данных RNA-Seq, ни методом полуколичественной ПЦР в реальном времени не детектирован, в то время как у ручных крыс мРНК этого гена была сопоставима со значениями для генов сравнения (см. Рисунок 9 п. 3.2.). Поскольку в референсном геноме крысы (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/641658>) экспрессия гена *Defb17* отмечена лишь в органах репродуктивной системы самцов, можно предположить, что искусственный отбор по реакции на человека повлек повышение экспрессии в мозге ручных крыс изначально низкоэкспрессирующегося гена *Defb17*. Гены, кодирующие другие  $\beta$ -дефензины (по нашим данным в исследованных отделах

мозга у серых крыс детектированы 5 генов этого семейства из более чем 40) по уровню экспрессии не различаются между двумя линиями крыс, что, вероятно, способствует сохранению баланса факторов/агентов иммунной системы. Надо заметить, что изменения экспрессии генов иммунной системы при доместикации животных отмечается многими авторами (Suzuki, Okano, 2021; Chen *et al.*, 2017).

Дополнительно был проанализирован ген *Aprobec1*, который играет важнейшую регуляторную роль в микроглии. Как известно, микроглия обеспечивает гомеостаз центральной нервной системы (ЦНС) и нейрональной пластичности. Поддержание гомеостаза мозга микроглией осуществляется за счет производства противовоспалительных цитокинов и нейротрофических факторов. В одном из исследований на нокаутных мышах (*Aprobec1*<sup>-/-</sup>) описаны нейропатологические процессы и поведенческие нарушения, которые служат индикаторами того, что АРОВЕС1-опосредованное редактирование РНК в микроглии необходимо для нормального выполнения ее функций на протяжении всей жизни организма (Cole *et al.*, 2017). Снижение экспрессии гена *Aprobec1* обуславливает возрастные признаки нейродегенерации, поведенческие и двигательные нарушения. В нашей работе уровень мРНК гена *Aprobec1* в гипоталамусе агрессивных крыс достоверно ниже, чем у ручных (Таблица 4, Рисунок 10), что, вероятно, может иметь вышеописанные последствия.

Также были проанализированы 10 генов, которые не попали в список ДЭГ по результатам секвенирования у крыс 90-го поколения селекции, но были таковыми в гипоталамусе крыс 88-го поколения (Климова *и др.*, 2021). В образцах исследуемых структур мозга методом полуколичественной ПЦР была определена дифференциальная экспрессия только в гипоталамусе и только для четырех из этих 10 генов, *Cacna1b*, *Drd2*, *Egr1* и *Gad2*. Соответственно, в трех других структурах мозга все 10 генов, а в гипоталамусе 6 генов из 10, не являются ДЭГ, что согласуется с данными РНК-секвенирования. В исследованиях аналогичной тематики обычно проверяют дифференциальную экспрессию генов на тех же образцах РНК, которые были проанализированы при секвенировании,

что, как считается, только подтверждает правильность технологии (Fang *et al.*, 2011). Поскольку в нашей работе образцы для секвенирования и для ПЦР были от разных животных, которые к тому же еще и аутбредного происхождения (т.е. образцы 3-х ручных крыс и 3-х агрессивных крыс, по которым было выполнено секвенирование РНК, сравнивали с образцами других 8-ми ручных крыс и 8-ми агрессивных при проведении ПЦР), получившиеся расхождения в полученных данных ожидаемы и вполне допустимы.

Количество мРНК всех четырех генов выше у агрессивных крыс. Белок Cav2.2, кодируемый геном *Cacna1b*, является субъединицей высокопороговых кальциевых каналов, которые способствуют высвобождению медиаторов в возбуждающих синапсах. В зависимости от медиатора активация нейронов приводит к подавлению исследовательского поведения и усиливает тревожность от новизны (Bunda *et al.*, 2019). Соответственно, дифференциальная экспрессия *Cacna1b* у исследуемых животных, вероятно, связана с их различиями в тревожном поведении в условиях новизны (Кожемякина *и др.*, 2016). Количество мРНК гена *Drd2*, ассоциированного с агрессивным поведением (van Erp, Miczek, 2000), также выше у крыс агрессивной линии, что согласуется с фенотипом проявления соответствующих реакций на человека у этих животных. Повышенное количество мРНК *Egr1* у агрессивных крыс, гена транскрипционного фактора, который регулирует экспрессию генов, контролирующих синаптическую пластичность, процессы обучения и памяти (Knapska, Kaczmarek, 2004), возможно, связано с той самой реакцией на раздражитель (рука человека в тесте «на перчатку»), по которой проводили селекцию и которая по своей сути является реакцией на стрессовое воздействие. Наконец, четвертый ген, *Gad2*, для которого в представленной работе была показана дифференциальная экспрессия у ручных и агрессивных крыс, кодирует глутаматдекарбоксилазу (GAD), катализатор преобразования глутамата в нейромедиатор ГАМК, ингибирующий нервные импульсы. ГАМК принимает участие в контроле агрессивного поведения (Takahashi, Miczek, 2014; Hansen *et*

*al.*, 2018), но его эффект специфичен с учетом типа нейронов, рецепторов и внешних стимулов (Takahashi, Miczek, 2014).

#### **4.2. ДЭГ в отделах головного мозга ручных и агрессивных крыс в терминах генной онтологии по базам данных DAVID и STRING**

Идентифицированные термины генной онтологии (GO) включали широкий спектр биологических категорий, таких как сигнальный путь взаимодействия нейронных рецепторов с лигандами («Neuroactive ligand-receptor interaction»), липидный метаболизм («Lipid metabolism»), сигнальные белки («Signal»), внеклеточный матрикс («Extracellular region»), контролируемое высвобождение арахидоновой кислоты из клетки («Arachidonic acid secretion»), расщепление по паре основных остатков для высвобождения активных пептидов («Cleavage on pair of basic residues»), и др. Рассмотрим подробнее эти категории в связи с выявленными ДЭГ. Ниже представлено краткое описание категорий.

Продукты ДЭГ, входящих в состав наиболее статистически значимо обогащенной группы «Neuroactive ligand-receptor interaction», влияют на функцию нейронов, связываясь с внутриклеточными и мембранными рецепторами. Эти рецепторы обладают способностью связывать лиганды и факторы транскрипции и тем самым регулировать внутриклеточные процессы и экспрессию генов. Нарушение работы генов группы «Neuroactive ligand-receptor interaction» приводит к снижению функции памяти (Wei *et al.*, 2020). «Neuroactive ligand-receptor interaction» представляет собой связанный с внутриклеточными и внеклеточными сигнальными путями на плазматической мембране набор рецепторов и лигандов, включая такие категории как «ионный трансмембранный транспорт», «положительная регуляция сборки синапсов», «трансмембранный транспорт хлоридов», «транспорт ионов натрия» и «транспорт ионов калия» (Hou *et al.*, 2018). В частности, ген *Bdkrb2* (входит в группу генов по atPC1, связанных с поведенческим фенотипом, см. Рисунок 6) кодирует рецептор брадикинина (B2R), который является ключевым элементом нейропротекторной активности и синаптической пластичности, опосредованной нейротрофическим фактором роста нервов в клетках головного мозга; ген *Cckbr* кодирует рецептор

холецистокинина В, который участвует в процессах нейротрансмиссии ГАМКергических интернейронов; ген *Htr2c* – 2С серотониновый рецептор, активирует различные сигнальные пути; ген *Nmb*, нейромедин В, – вызывает высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостерона; ген *Pdyn* кодирует пептид продинорфин, который активирует связывание опиоидных рецепторов и участвует в химической синаптической передаче и сигнальном пути нейропептидов; ген *Prlr*, – это рецептор пролактина; ген *P2rx4* – пуринергический рецептор P2RX4, модулирует нейротрансмиссию и усиление синапсов; ген *Rln3*, его белок релаксин 3 локализуется в синаптической щели и действует как нейротрансмиттер; ген *Sstr2*, рецептор соматостатина 2, играющий нейроэндокринную и нейротрансмиттерную роль; ген *Tac3*, предшественник тахикинина 3, одной из крупнейших групп нейропептидов; ген *Ucn*, урокортин, принадлежит к семейству белков кортикотропин-рилизинг-фактора, нейропептид; и ген *Vip*, вазоактивный интестинальный пептид, нейропептидный гормон.

В категорию «Lipid metabolism» вошли 12 генов, белки которых являются важными участниками реакций метаболизма липидов. За счет вариаций состава клеточной мембраны липидный метаболизм влияет на скорость проведения нервного импульса: например, при повышении содержания холестерина в составе мембраны передача импульса замедляется (Signorelli *et al.*, 2021). Немаловажно и то, что частью липидного обмена является метаболизм стероидных гормонов, например, тестостерона и кортикостерона, уровень которых различается у самцов ручных и агрессивных крыс (Шишкина, Бородин, 1986; Прасолова *и др.*, 2014; см. раздел 1.4.1).

Категория генов, объединенных под названием «Signal», кодирует сигнальные молекулы, необходимые для организации четких взаимодействий между упорядоченными биохимическими процессами и для перехода к химической реакции следующего порядка (Гомазков, 2015). Мишенями сигнальных молекул могут служить такие элементы клетки как рецепторы, синапсы, дендриты, мембрана нейрона и, конечно, другие белки и молекулы

мРНК и ДНК. Сигнальные пептиды очень гидрофобны, но содержат некоторые положительно заряженные аминокислоты. Многоэтапный путь действия сигнальных молекул включает и эпигенетические факторы. В функциональном выражении все эти биохимические реакции в нейронах и клетках глии обеспечивают взаимодействие клеток между собой и организацию «доминантных кластеров». В итоге формируются сложные физиологические процессы памяти, эмоций, поведения (Гомазков, 2015).

Нейроны общаются не только быстро через синапсы, но и относительно медленно посредством внесинаптических сигналов (Александров *и др.*, 2008; Deutch, 2013). Эти нейромодулирующие сигналы включают нейропептиды, трансмиттеры, диффундирующие вне синаптической щели (например, моноамины и ацетилхолин), и диффундирующие молекулы (например, эндоканнабиноиды, ретиноевая кислота и оксид азота), они участвуют в организации нейронных цепей и их управлении, корректируют обработку синаптической информации (Südhof, 2021). В нейронах образование синапсов может быть вызвано многочисленными сигналами (Jiang *et al.*, 2021), высвобождая различные сигнальные молекулы, микроглия и астроциты устанавливают аутокринную обратную связь и двунаправленный диалог с нейронами для взаимной модуляции (Jha *et al.*, 2019).

В этой категории объединены 38 ДЭГ из 112 у ручных и агрессивных крыс (Таблица 6), это говорит в пользу того, что функция передачи сигнала играет важнейшую роль в формировании поведенческого фенотипа исследуемых животных. Более подробный анализ сигнальных путей данных генов выходит за рамки темы представленной работы.

Продукты 16 генов из категории «Extracellular region», *Alb* (альбумин), *Defb17* ( $\beta$ -дефензин 17), *Enpp2* (аутоаксин), *Hspa1a* и *Hspa1b* (белки теплового шока), *Lip1* (липаза H), *Nmb* (нейромедин B), *Pdyn* (продинорфин), *Pla2g2c*, *Pla2g2d* и *Pla2g5* (фосфолипазы), *Rln3* (релаксин 3), *Tac3* (предшественник тахикинина 3), *Tecta* ( $\alpha$ -текторин), *Ucn* (урокортин), *Vip* (вазоактивный пептид), включаются в биохимические процессы внеклеточного матрикса (ВКМ). На

сегодняшний день роль ВКМ в нейрогенезе у взрослых особей исследована достаточно подробно: показано участие компонентов ВКМ в образовании синапсов и синаптической передаче сигналов. Примерно 20% объема мозга состоит из ВКМ (Nicholson *et al.*, 2011). Известно, что молекулы ВКМ диффузно распределяются по всему мозгу в районах синаптических щелей и между ними, способствуя передаче сигналов между нейронами и глиальными клетками путем включения их секретируемых сигнальных молекул во внеклеточное пространство, где они взаимодействуют с другими молекулами ВКМ и/или рецепторами клеточной поверхности (Dityatev, Rusakov, 2011). ВКМ может образовывать отдельные организованные структуры, называемые перинейронными сетями (Core, Gould, 2019). Кроме того, описано влияние компонентов ВКМ на инфильтрацию, активацию, дифференцировку и выживание иммунных клеток в ЦНС и их взаимодействия (Ghorbani, Yong, 2021). Из перечисленных 16-ти генов 5 генов (*Defb17*, *Hspa1b*, *Liph*, *Pla2g2d* и *Tecta*) коррелируют с поведенческим фенотипом серых крыс согласно анализу методом главных компонент (atPC1, см. п. 3.1, Рисунок 6), что дополнительно указывает на значительную роль ВКМ в поведении животных.

«Arachidonic acid secretion» – это важнейший участник нейрональной активности. У млекопитающих арахидоновая кислота присутствует в составе липидов в мозге, печени и молочном жире. Метаболиты арахидоновой кислоты являются эндогенными лигандами каннабиноидных рецепторов, наиболее важными из которых являются арахидонилэтаноламид (анандамид) и 2-арахидоноилглицерин (2-AG). Эти соединения выполняют функции нейромодулятора и нейромедиатора и являются эндогенными каннабиноидами. Одними из важнейших метаболитов арахидоновой кислоты являются эйкосаноиды, в т.ч. простагландины – медиаторы, оказывающие физиологический эффект на такие процессы, как развитие воспаления, сокращение гладкой мускулатуры и пр. Арахидоновая кислота контролирует текучесть клеточной мембраны, влияет на функцию специфических мембранных белков, участвующих в клеточной передаче сигналов, играет фундаментальную

роль в поддержании целостности клеток и органелл и в проницаемости сосудов. Эти свойства могут объяснить критическую роль арахидоновой кислоты в функционировании нейронов, синаптической пластичности мозга и долговременной потенциации в гиппокампе (Tallima, El Ridi, 2017). Входящие в данную категорию несколько генов фосфолипаз А2 кодируют ферменты, под действием которых в клетке может образовываться арахидоновая кислота. Ген *Pla2g2c* выше экспрессируется у агрессивных крыс в гипоталамусе и СВП, а гены *Pla2g2d* и *Pla2g5* – у ручных в гиппокампе. Но только ген *Pla2g2d* связан с *atPC1*, объясняющей изменения экспрессии генов в зависимости от поведенческого фенотипа (см. Рисунок 6 п. 3.1). Таким образом, наши данные указывают на связь между экспрессией генов, участвующих в синтезе арахидоновой кислоты, и поведением по отношению к человеку серых крыс.

Что касается взаимосвязей при построении ассоциативной генной сети в программе STRING, было показано (Рисунок 14 п. 3.3), что чуть менее половины генов объединены в один кластер, в котором «узловыми точками» выступают *Alb*, *Pvgl*, *Nr4a3*, *Eif2b3*, *Pdyn* и *Pcp2*. Отдельными группами обособлены гены фосфолипаз А2 и гены серотонинового рецептора (Рисунок 14). Поскольку гены *Pla2g2c*, *Pla2g2d*, *Pla2g5* принадлежат одному семейству (фосфолипаз А2; подробнее см. выше, в категории «Arachidonic acid secretion»), а гены *Htr2c*, *Htr3a* и *Htr5b* – семейству серотонинового рецептора, их объединение в соответствующие группы вполне логично. Гены *Htr3a* и *Htr2c* выше экспрессируются у ручных крыс (Таблица 4 п. 3.1) в ПСМ и гиппокампе соответственно, а ген *Htr5b* – в ПСМ агрессивных крыс. По данным Ensembl у серых крыс в семействе серотонинового рецептора 14 генов (*Htr1a*, *Htr1b*, *Htr1d*, *Htr1f*, *Htr2a*, *Htr2b*, *Htr2c*, *Htr3a*, *Htr3b*, *Htr4*, *Htr5a*, *Htr5b*, *Htr6* и *Htr7*). Дифференциальная экспрессия определена только для трех из 14 генов, для остальных генов этого семейства различия не обнаружены даже на уровне тенденции. Нейромедиатор серотонин влияет помимо прочего и на агрессивность (Raleigh *et al.*, 1991; Olivier, 2010), но данные о корреляции уровня серотонина с агрессией противоречивы (de Voer, Koolhaas, 2005). Показано, что

длительное высвобождение серотонина положительно связано и с нормальным агрессивным поведением (территориальные конфликты или установление социальной иерархии; Raleigh *et al.*, 1991; Audero *et al.*, 2013), и с его патофизиологическими проявлениями, которые сопровождают психические заболевания (Zamponi, 2016). Ранее было показано, что количество мРНК гена *Htr1a* в среднем мозге взрослых (6 месяцев) ручных крыс тоже повышена, хотя между крысятами двух линий таких различий не отмечено (Naumenko *et al.*, 2013). У 3-х месячных ручных крыс 85-го поколения селекции уровень мРНК другого гена, *Htr7*, повышен в среднем мозге и в гипоталамусе по сравнению с агрессивными животными (Pchibaeva *et al.*, 2020). Таким образом можно заключить, что взаимодействие серотониновых рецепторов является важным регулятором генетически обусловленной агрессии: экспрессия этих генов обуславливает ручное и агрессивное поведение у серых крыс сложным и неоднозначным образом. Конкретные механизмы этой регуляции могут быть определены детальными исследованиями.

Отсутствие взаимодействий между другими ДЭГ указывает на тот факт, что они не являются партнерами друг друга ни по каким критериям в данной генной сети. В целом генная сеть (STRING) хорошо согласуется с объединением генов в категории (DAVID), поэтому дальнейшее её обсуждение дублировало бы вышенаписанное.

Связь с фенотипом ручного/агрессивного поведения 26-ти генов (см. п.3.1), выраженная atPC1, особенно важно рассматривать в контексте функциональной аннотации в терминах генных онтологий (Gene Ontology, GO). В этом случае объединения в категории позволяют определить, какие биологические процессы могли вызвать изменения (или влиять на них) в поведении животных.

Из числа выявленных нами ДЭГ примерно половина попала в статистически значимо обогащенные категории GO согласно DAVID (53 ДЭГ из 112) и чуть больше половины – согласно STRING (77 ДЭГ из 112). Такой результат не может расцениваться негативно, поскольку целью нашего анализа в данных программах было найти взаимодействия именно между ДЭГ, полученными на

нашем модельном объекте. Разумеется, продукты многих генов из представленного списка (Таблица 4), например, таких хорошо изученных как *Fosb* или *Hspa1a*, имеют широкую сеть взаимодействий и представленности в биологических процессах в терминах GO. Построение генных сетей конкретно для них представляет собой перспективную и интересную задачу для последующих исследований. Достаточно скромную представленность взаимосвязей между полученными нами ДЭГ образно можно представить как верхушку айсберга, основной же массив данных можно извлекать тщательным и подробным анализом каждого гена. На наш взгляд более важно то, что нам удалось определить те конкретные гены, которые различаются по экспрессии между животными с контрастным поведением по отношению к человеку. Эти результаты могут послужить существенным заделом для дальнейших исследований генетических факторов доместикации.

Полученные данные в совокупности указывают на специфические изменения в функционировании нейронов в исследуемых структурах мозга ручных крыс по сравнению с агрессивными. Как видно из Таблицы 6 п. 3.3 в главе Результаты, многие гены попали одновременно в несколько категорий. Это объясняется принципами разделения на категории: одни из них объединяют гены по функциям продуктов экспрессии генов, другие категории объединяют по структурным особенностям, третьи – по локализации в ткани. Поэтому большинство генов, попавших в какую-либо одну категорию, встречаются и в других категориях.

Таким образом, проведенный анализ можно подытожить следующим тезисом: продукты дифференциально экспрессирующихся генов задействованы в различных биологических процессах, что в результате формирует многофакторную систему детерминации признаков, а именно выраженности доместикационного поведения и его антагониста – агрессивного поведения, по которым ведется искусственный отбор серых крыс.

### 4.3. Выявление закономерностей доместикации животных на основе полногеномных данных

В список из 25 генов, представленных в столбце «ДЭГ гипоталамуса ручных и агрессивных крыс» Таблицы 10 (*Banp*, *Cd22*, *Defb17*, *Eif2b3*, *Fcgr3a*, *Fcrl2*, *Ghitm*, *Hbb-b1*, *Hspa1b*, *Ifi27l2b*, *Krt2*, *Liph*, *Mogat2*, *Morn1*, *Mre11a*, *Nr4a3*, *Orai1*, *Pcdhb9*, *Pla2g2c*, *P2rx4*, *Rbm3*, *Sh3bgr*, *Shox2*, *Spint1*, *Tpm2*) вошли несколько генов (они выделены жирным шрифтом), объединенных в кластер по atPC1 (см. Рисунок 6 п. 3.1). Она отражает изменение экспрессии, вызванное селекцией серых крыс по реакции на человека (см. п. 3.1). Тот факт, что эти ДЭГ оказались таковыми не только у доместизируемых крыс, но и у других животных (кролики, лисицы, собаки и волки, морские свинки, курицы и банкивский петух, см. Таблицу 10), свидетельствует о некой общей причине изменения экспрессии этих генов. Между тем, сравнивая данные Albert *et al.* (2012) на крысах 5-го поколения лейпцигской популяции с нашими, мы можем констатировать отсутствие значимых совпадений. В образцах фронтальной коры головного мозга (Albert *et al.*, 2012) экспрессия всего только трех генов (*Alb*, *Aqp1* и паралог гена *Pcdhb9*, – *Pcdhga1*) изменилась схожим образом. Расхождение в наших данных и полученных Albert *et al.* (2012) объясняется множеством причин, среди которых и тканеспецифичность экспрессии генов, и разница применяемых методов содержания и тестирования крыс, и др.

В нашей работе были проанализированы не только пересечения списков ДЭГ у домашних и диких животных, но и проведено сравнение изменений экспрессии ДЭГ, совпадающих между разными видами. Нами показаны те ДЭГ (*Eif2b3*, *Ghitm*, *Mre11a*, *Orai1*, *Sh3bgr*, *Shox2* и *Spint1*), которые изменяют экспрессию в ответ на искусственный отбор по какому-либо специфичному признаку (например, при селекции породистых животных), и ДЭГ (*Banp*, *Cd22*, *Hbb-b1* и *Nr4a3*), вектор изменения экспрессии которых однонаправлен у исследованных видов (морская свинка, курица, собака, свинья, кролик, лисица и крыса) и отражает общую приспособленность к антропогенной среде. Соответственно проведенный в нашей работе сравнительный анализ

транскриптомов разных видов домашних и диких животных в совокупности с данными по нашей доместикационной модели на серых крысах выявил общие закономерности генетической основы одомашнивания. Нами были выявлены и численно выражены два параллельных ответа разных видов на действие искусственного отбора – это изменения, затрагивающие видоспецифичные признаки (например, длинношерстные породы кроликов или увеличенные размеры яиц у куриц) и общие между разными видами животных изменения признаков (например, способность размножаться в антропогенной среде, в клетке, при искусственной освещенности и пр., ручное поведение по отношению к человеку, стрессоустойчивость). Результаты, полученные нами на ручных и агрессивных серых крысах как лабораторной модели доместикации, являются численным выражением искусственного отбора как частного случая дестабилизирующего (который действует при отборе по нейроэндокринной системе адаптации к процессу доместикации, Беляев, 1979), что несомненно имеет фундаментальное значение для биологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная работа посвящена исследованию профилей транскриптомов четырех отделов головного мозга ручных и агрессивных серых крыс как модельного объекта доместикации. Полученные в работе результаты по статистически значимой разнице в уровнях экспрессии выявленных нами генов между ручными и агрессивными крысами свидетельствуют о генетически детерминированных биохимических и физиологических перестройках в работе ЦНС, которые ассоциированы с изменениями поведенческого репертуара при взаимодействии крыс с человеком. Продукты дифференциально экспрессирующихся генов отличаются как по функциям кодируемых ими белков, так и по связанным с ними нейромедиаторным механизмам, что в результате формирует многофакторную систему детерминации признака, а именно выраженности доместикационного или, напротив, агрессивного поведения, сформировавшихся в результате искусственного отбора исследуемых линий. Обогащение ДЭГ по терминам Генной Онтологии и объединение их в генную сеть представляет перспективное направление для дальнейшего изучения процесса доместикации на модельных объектах. Наши данные свидетельствуют о мультилокусной детерминации фенотипического проявления агрессивного и ручного поведения крыс. В этой системе гены действуют не изолированно, а образуют функционально связанные ансамбли, характерные для определенного (агрессивного или ручного) типа поведения. Кроме того, в нашей работе проанализированы пересечения списков ДЭГ крыс двух линий с ДЭГ домашних и диких животных других видов и проведено сравнение экспрессии и ее изменения у ДЭГ, совпадающих между разными видами. В результате были выявлены такие ДЭГ, у которых уровень экспрессии изменяется в ответ на искусственный отбор по какому-либо специфичному признаку, и ДЭГ, вектор изменения экспрессии которых однонаправлен у исследованных видов и, следовательно, отражает общую приспособленность доместизируемых животных к антропогенной среде.

Все полученные результаты по транскриптомным данным, а также все ДЭГ серых крыс ручной и агрессивной линий, документированы в базе данных RatDEGdb «База данных дифференциально экспрессирующихся генов крыс как модельных объектов заболеваний человека» (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023623888 от 10 ноября 2023 г.).

## ВЫВОДЫ

1. Впервые получены профили экспрессии генов в структурах мозга двух линий крыс, селекционируемых по поведению, ручному и агрессивному. Анализ транскриптома в 4-х структурах мозга выявил достоверные различия между ручными и агрессивными крысами в уровнях экспрессии 112 генов, из них 44 гена в гипоталамусе, 42 – в гиппокампе, 39 – в сером веществе периакведуктума и 32 в покрышке среднего мозга. Полученные данные верифицированы с помощью полуколичественной ПЦР в реальном времени.
2. Уровни экспрессии 26-ти ДЭГ в гипоталамусе, гиппокампе, сером веществе периакведуктума и покрышке среднего мозга ручных и агрессивных крыс значимо коррелируют с поведенческой реакцией: с фенотипом ручного поведения ассоциированы 16 ДЭГ, с фенотипом агрессивного поведения – 10 ДЭГ.
3. Изменение экспрессии генов *Emx2*, *Htr5b*, *Lypd1*, *Myom2* и *Nr4a3* у ручных и агрессивных крыс значимо связано со спецификой функции гиппокампа, общей для ручных и агрессивных крыс.
4. Анализ обогащения ДЭГ по терминам генной онтологии (Gene Ontology) выявил следующие статистически значимо представленные категории: «Сигнальный путь взаимодействия нейронных рецепторов с лигандами», «Внеклеточный матрикс», «Высвобождение арахидоновой кислоты», «Липидный метаболизм», «Сигнал», которые влияют на поведенческие реакции серых крыс двух линий.
5. Построена ассоциативная генная сеть, в которой ДЭГ связаны с ответом на стресс, сигнальной функцией нейропептидов, рецепторов нейронов и иммуноглобулинов, регуляцией поведения, метаболизмом липидов и высвобождением арахидоновой кислоты. Отдельным блоком выделяется группа из 7 ДЭГ, в состав которой входят гены серотониновых рецепторов.
6. При сравнении профилей ДЭГ ручных и агрессивных крыс с профилями ДЭГ других видов домашних животных и их диких сородичей показано,

что гены *Eif2b3*, *Ghitm*, *Mre11a*, *Orai1*, *Sh3bgr*, *Shox2* и *Spint1* изменяют экспрессию в ответ на искусственный отбор по какому-либо специфичному признаку. Вектор изменения экспрессии генов *Vanp*, *Cd22*, *Hbb-b1* и *Nr4a3* однонаправлен у разных видов и отражает общую приспособленность к антропогенной среде.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров Ю.И., Анохин К.В., Безденежных Б.Н., Гарина Н.С., Греченко Т.Н., Латанов А.В., Палихова Т.А., Савельев С.В., Соколов Е.Н., Тушмалова Н.А., Филиппов В.А., Черноризов А.М. Нейрон. Обработка сигналов. Пластичность. Моделирование. // Изд-во ТюмГУ. Фундаментальное руководство. 2008. 549 сс.
2. Беляев Д.К. Дестабилизирующий отбор как фактор изменчивости при доместикации. // Природа. 1979. № 2 С. 36–45.
3. Беляев Д.К., Бородин П.М. Влияние стресса на наследственную изменчивость и его роль в эволюции. // Эволюционная генетика. Л. 1985: 35–39.
4. Гербек Ю.Э., Амелькина 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. // ВЖГиС. 2016. Т. 20: (2) <https://doi.org/10.18699/VJ16.144>
5. Гомазков О.А. Сигнальные молекулы мозга и эпигенетические факторы при нейродегенеративных и психических расстройствах. // Ж. неврол. и психиатр. 2015. 10. С. 102-110. doi:10.17116/jnevro2015115101102-110
6. Гулевич Р.Г., Шихевич С.Г., Коношенко М.Ю., Кожемякина Р.В. Межсамцовые взаимодействия на нейтральной территории и последующая динамика уровня кортикостерона и тестостерона в крови у ручных и агрессивных серых крыс (*Rattus norvegicus*). // Ж. эвол. биох. и физиол. 2021. 57(2). 172–180. doi:10.31857/S0044452921020091
7. 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. биохим. и физиол. 1985. 21(4): 342-347
8. Дыгало Н.Н., Шишкина Г.Т., Миронов О.С., Бородин П.М., Науменко Е.В. Генетические аспекты гормональной модификации стресс-реактивности. II. Модификация стресс-реактивности взрослых крыс, отобранных по

доместикационному поведению в раннем онтогенезе. // Генетика. 1986а. 22(3): 500

9. Дыгало Н.Н., Шишкина Г.Т., Миронов О.С., Бородин П.М., Науменко Е.В. Роль нейрохимических систем головного мозга в изменениях гипофизарно-адреналовой системы у серых крыс при отборе на поведение. // Ж. Эвол. Биох. и физиол. 1986б. 22: 342
10. Жигулева А.А., Голубев О.В., Марзанов Н.С. Изучение основных признаков доместикации и продуктивности лосей (*Alces alces*) в условиях лосефермы. // Проблемы биологии продуктивных животных. 2020. 1: 111-117.
11. Ильчибаева Т. В., Цыбко А. С., Кондаурова Е. М., Ковецкая А. И., Кожемякина Р. В., Науменко В. С. Паттерны экспрессии серотониновых рецепторов 1a и 7 подтипа в мозге крыс с генетически детерминированным защитно-оборонительным агрессивным поведением или его отсутствием. // Нейрохимия. 2020. 37(2): 140-147.
12. Климова Н.В., Чадаева И.В., Шихевич С.Г., Кожемякина Р.В. Дифференциальная экспрессия 10 генов, ассоциированных с агрессивным поведением, в гипоталамусе двух поколений крыс, селекционируемых по реакции на человека. // ВЖГиС. 2021. 25(2):208-215. doi:10.18699/VJ21.50-о
13. 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. // ЖВНД. 2016. 66(1): 92-102.
14. Коношенко М.Ю., Плюснина И.З. Игровая борьба у крыс, селекционированных на отсутствие и усиление агрессивности по отношению к человеку. // ЖВНД им. Павлова. 2017. 67: 93–105.
15. Коношенко М. Ю., Кожемякина Р.В., Шихевич С. Г., Оськина И. Н., Плюснина И. З. Эффекты ранней материнской изоляции на поведение и стрессорную реактивность у взрослых потомков ручных и агрессивных серых крыс. // ЖВНД. 2018. 68(1): 108-124

16. Маслова Г.Б., Августинович Д.Ф. Рецепторы серотонина в головном мозге животных, отобранных по ручному типу поведения. // ЖВНД. 1989. 39(4): 627-32
17. Науменко В.С., Кожемякина Р.В., Плюснина И.З., Попова Н.К. Экспрессия гена серотонинового транспортера и реакция рефлекторного вздрагивания у крыс с генетически детерминированной агрессией, вызванной страхом. // Бюл. Эксп. Биол. и Мед. 2009. 147(1): 86-90.
18. Науменко В.С., Кожемякина Р.В., Плюснина И.З., Попова Н.К. Агрессия и реакция акустического рефлекса вздрагивания у генетически предрасположенных к агрессии и неагрессивных молодых крыс. // ЖВНД. 2013. 63 (4): 479-485
19. Никитин С.В., Князев С.П., Шатохин К.С. Миниатюрные свиньи ИЦиГ – модельный объект для изучения формообразовательного процесса. // ВЖГиС. 2014. 18(2): 279-293.
20. Никулина Е.М., Трапезов О.В., Попова Н.К. Содержание моноаминов в головном мозге норок, различающихся по реакции на человека. // ЖВНД. 1985. 35: 1142-1146.
21. 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 доместикационное поведение. // Информ. Вест. ВОГиС. 2008. 12(1-2): 39-49
22. Плюснина И.З., Оськина И.Н. Онтогенез поведения и отбор на доместикацию диких серых крыс. // Совр. Конц. Эв. Генетики. 2000. 341-350
23. Плюснина И.З., Оськина И.Н., Никулина Е.М., Серова Л.И., Козлова О.Н. Вектор отбора и онтогенетические закономерности формирования поведения при доместикации серых крыс. // Генетика. 1997. 33(8): 1149-54
24. Плюснина И.З., Оськина И.Н., Щепина О.А., Прасолова Л.А., Трут Л.Н. Материнская метилсодержащая диета изменяет способность к обучению в плавательном тесте морриса у взрослых крыс. // ЖВНД. 2006. 56(3): 293-297
25. Плюснина И.З., Соловьёва М.Ю. Внутривидовая межсамцовая агрессия у ручных и агрессивных серых крыс. // ЖВНД. 2010. 60(2): 175-183

26. Плюснина И.З. Таранцев И.Г. Булушев Е.Д. Коношенко М.Ю. Кожемякина Р.В. Гербек Ю.Э. Оськина И.Н. Анализ материнского поведения ручных и агрессивных серых крыс. // ЖВНД. 2013. 3(3): 375  
doi:10.7868/S004446771303009X
27. Плюснина И.З., Трут Л.Н., Карпушкеева Н.И., Алехина Т.А., Оськина И.Н. Некоторые поведенческие и физиологические особенности мутации *ponagouti* у серых крыс при отборе на агрессивность. // ЖВНД. 2003. 53(6): 730-738.
28. Плюснина И.З., Щепина О.А., Оськина И.Н., Трут Л.Н. Некоторые особенности обучения в водном тесте Морриса у крыс, отобранных по реакции на человека. // ЖВНД. 2007. 57(3): 344-351
29. Попова Н.К. Роль серотонина мозга в экспрессии генетически детерминированного защитно-оборонительного поведения. // Генетика. 2004. 40(6): 770-8.
30. Попова Н. К., Плюснина И. З., Науменко В. С. Участие серотониновых 5-НТ1А-рецепторов мозга в генетической предрасположенности к агрессивному поведению. // ЖВНД. 2006. 4: 537–542.
31. 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(80): 959-966.  
doi:10.7868/S0016675814080037
32. Ситникова О.Н., Давыдова А.С. Особенности поведения лосей на территории ОГБУ ГПЗ "Сумароковский" Красносельского района костромской области. // Изв. СПбГАУ. 2020. 61: 97-105
33. Тихонов В.Н. Лабораторные мини-свиньи. Генетика и медико-биологическое использование. // Новосибирск: Изд-во СО РАН. 2010. 304 с.
34. Трапезов О.В. Регуляторные эффекты генов поведения и управление окрасочным формообразованием у американских норок (*Mustela vison* Schreber, 1777). // Информационный вестник ВОГИС. 2008. 12(1-2): 63-83.
35. Трут Л.Н., Плюснина И.З., Оськина И.Н. Эксперимент по доместикации лисиц и дискуссионные вопросы эволюции собак. // Генетика. 2004. 40(6): 794–807

36. Чадаева И.В., Филонов С.В., Золотарева К.А., Хандаев Б.М., Ершов Н.И., Подколодный Н.Л., Кожемякина Р.В., Рассказов Д.А., Богомолов А.Г., Кондратюк Е.Ю., Климова Н.В., Шихевич С.Г., Рязанова М.А., Федосеева Л.А., Редина О.Е., Кожевникова О.С., Стефанова Н.А., Колосова Н.Г., Маркель А.Л., Пономаренко М.П., Ощепков Д.Ю. База знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам крысы как модельного объекта биомедицинских исследований. // ВЖГиС. 2023. 27(7): 794-806. doi:10.18699/VJGB-23-92
37. Шишкина Г.Т. Половая система плодов и взрослых самцов крыс двух линий после пренатального воздействия глюкокортикоидами. // Онтогенез. 1990. 21(1): 76–80.
38. Шишкина Г.Т., Бородин П.М. Скорость полового созревания ручных и агрессивных серых крыс. // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1986. 72(7). 992–996.
39. Шишкина Т.Г., Бородин П.М., Науменко Е.В. Содержание норадреналина и количество  $\alpha$ 2-адренорецепторов в мозге серых крыс, селекционируемых на отсутствие агрессивного поведения по отношению к человеку. // ЖВНД. 1990. 40(2): 326-330.
40. Abuna R.P.F., Oliveira F.S., Ramos J.I.R., Lopes H.B., Freitas G.P., Souza A.T.P., Beloti M.M., Rosa A.L. Selection of reference genes for quantitative real-time polymerase chain reaction studies in rat osteoblasts. J. Cell Physiol. 2018. 234(1):749-756. doi:10.1002/jcp.26886
41. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. Curr. Opin. Neurobiol. 2001. 11(2):231-9. doi:10.1016/s0959-4388(00)00202-6
42. Agnvall B., Katajamaa R., Altimiras J., Jensen P. Is domestication driven by reduced fear of humans? Boldness, metabolism and serotonin levels in divergently selected red junglefowl (*Gallus gallus*). Biol. Lett. 11. 2015. 2015050920150509. <http://doi.org/10.1098/rsbl.2015.0509>
43. Albert F.W., Shchepina O., Winter C., Römpler H., Teupser D., Palme R., Ceglarek U., Kratzsch J., Sohr R., Trut L.N., Thiery J., Morgenstern R., Plyusnina I.Z., Schöneberg T., Pääbo S. Phenotypic differences in behavior, physiology and

- neurochemistry between rats selected for tameness and for defensive aggression towards humans. *Horm. Behav.* 2008. 53(3). 413-421. doi:10.1016/j.yhbeh.2007.11.010
44. Albert F.W., Somel M., Carneiro M., Aximu-Petri A., Halbwax M., Thalmann O., Blanco-Aguiar J.A., Plyusnina I.Z., Trut L., Villafuerte R., Ferrand N., Kaiser S., Jensen P., Pääbo S. A comparison of brain gene expression levels in domesticated and wild animals. *PLoS Genet.* 2012. 8(9): e1002962. doi:10.1371/journal.pgen.1002962
  45. Anders S., Theodor P.P., Huber W. HTSeq – a Python framework to work with high-throughput sequencing data. *Bioinformatics.* 2015. 31(2). 166–169. doi:10.1093/bioinformatics/btu638. Epub 2014 Sep 25
  46. Andersson L., Georges M. Domestic-animal genomics: deciphering the genetics of complex traits. *Nat. Rev. Genet.* 2004. 5(3):202-12. doi:10.1038/nrg1294
  47. Anholt R.R., Mackay T.F. Genetics of aggression. *Annu. Rev. Genet.* 2012. 46:145-64. doi:10.1146/annurev-genet-110711-155514
  48. Arendt D.H., Smith J.P., Bastida C.C., Prasad M.S., Oliver K.D., Eyster K.M., Summers T.R., Delville Y., Summers C.H. Contrasting hippocampal and amygdalar expression of genes related to neural plasticity during escape from social aggression. *Physiol. Behav.* 2012. 107(5):670-9. doi:10.1016/j.physbeh.2012.03.005
  49. Audero E., Mlinar B., Baccini G., Skachokova Z. K., Corradetti R., Gross C. Suppression of serotonin neuron firing increases aggression in mice. *J. Neurosci.* 2013. 33(20): 8678–8688. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2067-12.2013>
  50. 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(7441):360-4. doi:10.1038/nature11837
  51. Bayless D.W., Davis C.O., Yang R., Wei Y., de Andrade Carvalho V.M., Knoedler J.R., Yang T., Livingston O., Lomvardas A., Martins G.J., Vicente A.M., Ding J.B., Luo L., Shah N.M. A neural circuit for male sexual behavior and reward. *Cell.* 2023. 186(18):3862-3881.e28. doi:10.1016/j.cell.2023.07.021

52. Bazovkina D., Illarionova N.B., Kulikova E.A., Bazhenova E.Y., Sinyakova N.A., Khotskin N.V., Nikitin S., Lankin V.S., Terenina E.E., Trapezov O.V., Kulikov A.V. Studying the brain monoaminergic systems and neurotrophic factors in minipigs with high and low tolerance to the presence of human. *Brain Behav. Evol.* 2023. 98(3). 148-159. doi:10.1159/000530116
53. Bélteky J., Agnvall B., Bektic L., Höglund A., Jensen P., Guerrero-Bosagna C. Epigenetics and early domestication: differences in hypothalamic DNA methylation between red junglefowl divergently selected for high or low fear of humans. *Genet. Sel. Evol.* 2018. 50(1):13. doi:10.1186/s12711-018-0384-z
54. Belyaev D.K. Destabilizing selection as a factor in domestication. *J.Hered.* 1979. 70:301-308.
55. 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. 1984. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 13. 359-370. [https://doi.org/10.1016/0168-1591\(85\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0168-1591(85)90015-2)
56. Belyaev D.K., Ruvinsky A.O., Trut L.N. Inherited activation-inactivation of the star gene in foxes: its bearing on the problem of domestication. *J. Hered.* 1981. 72(4):267-74. doi:10.1093/oxfordjournals.jhered.a109494
57. Benítez-Burraco A., Uriagereka J., Nataf S. The genomic landscape of mammal domestication might be orchestrated by selected transcription factors regulating brain and craniofacial development. *Dev. Genes Evol.* 2023. 233(2):123-135. doi:10.1007/s00427-023-00709-7
58. Björnerfeldt S., Webster M.T., Vilà C. Relaxation of selective constraint on dog mitochondrial DNA following domestication. *Genome Res.* 2006. 16(8). 990-4. doi:10.1101/gr.5117706
59. Blanchard D.C., Popova N.K., Plyusnina I., Velichko I.L., Campbell D., Blanchard R.J., Nikulina J., Nikulina E.M. Defensive reactions of “Wild-Type” and “Domesticated” wild rats to approach and contact by a threat stimulus. *Aggress. Behav.* 1994. 20. 387-397. [https://doi.org/10.1002/1098-2337\(1994\)20:5<387::AID-AB2480200506>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1098-2337(1994)20:5<387::AID-AB2480200506>3.0.CO;2-D)

60. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014. 30(15). 2114-20. doi:10.1093/bioinformatics/btu170
61. Bondar N.P., Boyarskikh U.A., Kovalenko I.L., Filipenko M.L., Kudryavtseva N.N. Molecular implications of repeated aggression: *Th*, *Dat1*, *Snca* and *Bdnf* gene expression in the VTA of victorious male mice. *PLoS One*. 2009. 4(1):e4190. doi:10.1371/journal.pone.0004190
62. Bowers J.M., Perez-Pouchoulen M., Edwards N.S., McCarthy M.M. *Foxp2* mediates sex differences in ultrasonic vocalization by rat pups and directs order of maternal retrieval. *J. Neurosci*. 2013. 33(8). 3276-83. doi:10.1523/JNEUROSCI.0425-12.2013
63. Bozadjieva-Kramer N., Ross R.A., Johnson D.Q., Fenselau H., Haggerty D.L., Atwood B., Lowell B., Flak J.N. The role of mediobasal hypothalamic PACAP in the control of body weight and metabolism. *Endocrinology*. 2021. 162(4):bqab012. doi:10.1210/endocr/bqab012
64. Brubaker A.S., Coss R.G. Evolutionary constraints on equid domestication: Comparison of flight initiation distances of wild horses (*Equus caballus ferus*) and plains zebras (*Equus quagga*). *J. Comp. Psychol*. 2015. 129(4):366-76. doi:10.1037/a0039677
65. Brusini I., Carneiro M., Wang C., Rubin C.J., Ring H., Afonso S., Blanco-Aguilar J.A., Ferrand N., Rafati N., Villafuerte R., Smedby O., Damberg P., Hallbook F., Fredrikson M., Andersson L. Changes in brain architecture are consistent with altered fear processing in domestic rabbits. *PNAS USA*. 2018. 115:7380–7385. doi:10.1073/pnas.1801024115
66. Buffington S.A., Di Prisco G.V., Auchtung T.A., Ajami N.J., Petrosino J.F., Costa-Mattioli M. Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring. *Cell*. 2016. 165(7):1762-1775. doi:10.1016/j.cell.2016.06.001
67. Bunda A., LaCarubba B., Bertolino M., Akiki M., Bath K., LopezSoto J., Lipscombe D., Andrade A. *Cacna1b* alternative splicing impacts excitatory neurotransmission

- and is linked to behavioral responses to aversive stimuli. *Mol. Brain*. 2019. 12(1):81. doi:10.1186/s13041-019-0500-1
68. Burdakov D., Peleg-Raibstein D. The hypothalamus as a primary coordinator of memory updating. *Physiol. Behav.* 2020. 223:112988. doi:10.1016/j.physbeh.2020.112988
69. Bustin S.A., Benes V., Garson J.A., Hellemans J., Huggett J., Kubista M., Mueller R., Nolan T., Pfaffl M.W., Shipley G.L., Vandesompele J., Wittwer C.T. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. *Clin. Chem.* 2009. 55(4):611-22. doi:10.1373/clinchem.2008.112797
70. Byatt T.C., Martin P. Parallel repair mechanisms in plants and animals. *Dis. Model Mech.* 2023. 16(1):dmm049801. doi:10.1242/dmm.049801
71. Carneiro M., Rubin C.J., Di Palma F., Albert F.W., Alföldi J., Martinez Barrio A., Pielberg G., Rafati N., Sayyab S., Turner-Maier J., Younis S., Afonso S., Aken B., Alves J.M., Barrell D., Bolet G., Boucher S., Burbano H.A., Campos R., Chang J.L., Duranthon V., Fontanesi L., Garreau H., Heiman D., Johnson J., Mage R.G., Peng Z., Queney G., Rogel-Gaillard C., Ruffier M., Searle S., Villafuerte R., Xiong A., Young S., Forsberg-Nilsson K., Good J.M., Lander E.S., Ferrand N., Lindblad-Toh K., Andersson L. Rabbit genome analysis reveals a polygenic basis for phenotypic change during domestication. *Science*. 2014. 345(6200):1074-1079. doi:10.1126/science.1253714
72. Carter C.S., Richardson A., Huffman D.M., Austad S. Bring Back the Rat! *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020. 75(3):405-415. doi:10.1093/gerona/glz298
73. Cesarani A., Pulina G. Farm animals are long away from natural behavior: open questions and operative consequences on animal welfare. *Animals (Basel)*. 2021. 11(3). 724. doi:10.3390/ani11030724
74. Chang C.H., Gean P.W. The ventral hippocampus controls stress-provoked impulsive aggression through the ventromedial hypothalamus in post-weaning social isolation mice. *Cell Rep.* 2019. 28(5):1195-1205.e3. doi:10.1016/j.celrep.2019.07.005
75. Chaudhury D., Walsh J.J., Friedman A.K., Juarez B., Ku S.M., Koo J.W., Ferguson D., Tsai H.C., Pomeranz L., Christoffel D.J., Nectow A.R., Ekstrand M., Domingos

- A., Mazei-Robison M.S., Mouzon E., Lobo M.K., Neve R.L., Friedman J.M., Russo S.J., Deisseroth K., Nestler E.J., Han M.H. Rapid regulation of depression-related behaviours by control of midbrain dopamine neurons. *Nature*. 2013. 493(7433). 532-6. doi:10.1038/nature11713
76. Chen X., Wang J., Qian L., Gaughan S., Xiang W., Ai T., Fan Z., Wang C. Domestication drive the changes of immune and digestive system of Eurasian perch (*Perca fluviatilis*). *PloS One*. 2017. 12(3):e0172903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172903>
77. Chouchane M., Costa M.R. Instructing neuronal identity during CNS development and astroglial-lineage reprogramming: Roles of NEUROG2 and ASCL1. *Brain Res*. 2019. 15;1705:66-74. doi:10.1016/j.brainres.2018.02.045
78. Christie M., Marine M., Fox S., French R.A., Blouin M.S. A single generation of domestication heritably alters the expression of hundreds of genes. 2016. *Nat. Commun.* 7(10676). <https://doi.org/10.1038/ncomms10676>
79. Chu Q., Liang T., Fu L., Li H., Zhou B. Behavioural genetic differences between Chinese and European pigs. *J. Genet.* 2017. 96(4):707-715. doi:10.1007/s12041-017-0826-3
80. Coimbra B., Soares-Cunha C., Vasconcelos N., Domingues A. V., Borges S., Sousa N., Rodrigues A. J. Role of laterodorsal tegmentum projections to nucleus accumbens in reward-related behaviors. 2019. *Nat. Commun.* 10(1). 4138. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11557-3>
81. Cope E.C., Gould E. Adult neurogenesis, glia, and the extracellular matrix. *Cell Stem Cell*. 2019. 24(5):690-705. doi:10.1016/j.stem.2019.03.023
82. Courtney Jones S.K., Munn A.J., Byrne P.G. Effect of captivity on morphology: negligible changes in external morphology mask significant changes in internal morphology. *R. Soc. Open. Sci.* 2018. 5(5):172470. doi:10.1098/rsos.172470
83. de Boer S.F., Koolhaas J.M. 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists and aggression: A pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. *Europ. J. Pharmac.* 2005. 526: 125–139. doi:10.1016/j.ejphar.2005.09.065
84. DeGroot S.R., Zhao-Shea R., Chung L., Klenowski P.M., Sun F., Molas S., Gardner P.D., Li Y., Tapper A.R. Midbrain dopamine controls anxiety-like behavior by

- engaging unique interpeduncular nucleus microcircuitry. *Biol. Psychiatry*. 2020. 88(11). 855-866. doi:10.1016/j.biopsych.2020.06.018
85. de Jonge H.J., Fehrmann R.S., de Bont E.S., Hofstra R.M., Gerbens F., Kamps W.A., de Vries E.G., van der Zee A.G., te Meerman G.J., ter Elst A. Evidence based selection of housekeeping genes. *PLoS One*. 2007. 2(9):e898. doi:10.1371/journal.pone.0000898
86. Deng H., Xiao X., Wang Z. Periaqueductal gray neuronal activities underlie different aspects of defensive behaviors. *J. Neurosci*. 2016. 36(29). 7580-7588. doi:10.1523/JNEUROSCI.4425-15.2016
87. Deutch A.Y. Neurotransmitters. Chapter 6. Editor(s): Squire L.R., Berg D., Bloom F.E., du Lac S., Ghosh A., Spitzer N.C. *Fundamental Neuroscience* (4<sup>th</sup> Edition). Academic Press. 2013. 117-138. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385870-2.00006-8>
88. Dityatev A., Rusakov D.A. Molecular signals of plasticity at the tetrapartite synapse. *Curr. Opin. Neurobiol*. 2011. 21(2):353-9. doi:10.1016/j.conb.2010.12.006
89. Driscoll C.A., Macdonald D.W., O'Brien S.J. From wild animals to domestic pets; an evolutionary view of domestication. *PNAS*. 2009. 106 (Suppl. S1). 9971–9978. doi:10.1073/pnas.0901586106
90. Eusebi P.G., Sevane N., O'Rourke T., Pizarro M., Boeckx C., Dunner S. Age effects aggressive behavior: RNA-seq analysis in cattle with implications for studying neoteny under domestication. *Behav. Genet*. 2022. 52(2):141-153. doi:10.1007/s10519-021-10097-1
91. Fallahshahroudi A., Lotvedt P., Belteky J., Altimiras J., Jensen P. Changes in pituitary gene expression may underlie multiple domesticated traits in chickens. *Heredity*. 2019. 122. 195–204. <https://doi.org/10.1038/s41437-018-0092-z>
92. Fang Z., Cui X. Design and validation issues in RNA-seq experiments. *Brief Bioinform*. 2011. 12(3):280-7. doi:10.1093/bib/bbr004
93. Fanselow M.S. The midbrain periaqueductal gray as a coordinator of action in response to fear and anxiety. *The Midbrain Periaqueductal Gray Matter*. Springer US; 1991. 151–173. doi:10.1007/978-1-4615-3302-3\_10

94. Fritz M., Soravia S.M., Dudeck M., Malli L., Fakhoury M. Neurobiology of aggression – review of recent findings and relationship with alcohol and trauma. *Biology (Basel)*. 2023. 12(3):469. doi:10.3390/biology12030469
95. Furmanski O., Gajavelli S., Lee J.W., Collado M.E., Jergova S., Sagen J. Combined extrinsic and intrinsic manipulations exert complementary neuronal enrichment in embryonic rat neural precursor cultures: an *in vitro* and *in vivo* analysis. *J.Comp.Neurol*. 2009. 515(1):56-71. doi:10.1002/cne.22027
96. Gholami K., Loh S.Y., Salleh N., Lam S.K., Hoe S.Z. Selection of suitable endogenous reference genes for qPCR in kidney and hypothalamus of rats under testosterone influence. *PLoS One*. 2017. 12(6):e0176368. doi:10.1371/journal.pone.0176368
97. Ghorbani S., Yong V.W. The extracellular matrix as modifier of neuroinflammation and remyelination in multiple sclerosis. *Brain*. 2021. 144(7):1958-1973. doi:10.1093/brain/awab059
98. Golden S.A., Jin M., Heins C., Venniro M., Michaelides M., Shaham Y. Nucleus accumbens *Drd1*-expressing neurons control aggression self-administration and aggression seeking in mice. *J. Neurosci*. 2019. 39(13): 2482–2496. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2409-18.2019>
99. Gomez J.A., Perkins J.M., Beaudoin G.M., Cook N.B., Quraishi S.A., Szoek E.A., Thangamani K., Tschumi C.W., Wanat M.J., Maroof A.M., Beckstead M.J., Rosenberg P.A., Paladini C.A. Ventral tegmental area astrocytes orchestrate avoidance and approach behavior. *Nat. Commun*. 2019. 10(1):1455. doi:10.1038/s41467-019-09131-y
100. Grottesi A., Gabbianelli F., Valentini A., Chillemi G. Structural and dynamic analysis of G558R mutation in chicken *Tshr* gene shows altered signal transduction and corroborates its role as a domestication gene. *Anim Genet*. 2020. 51(1):51-57. doi:10.1111/age.12880
101. Guillemot F., Lo L.-C., Johnson J.E., Auerbach A., Anderson D.J., Joyner A.L. Mammalian achaete-scute homolog 1 is required for the early development of olfactory and autonomic neurons. *Cell*. 1993. 75:463–476.

102. Gulevich R.G., Shikhevich S.G., Konoshenko M.Y., Kozhemyakina R.V., Herbeck Y.E., Prasolova L.A., Oskina I.N., Plyusnina I.Z. The influence of social environment in early life on the behavior, stress response, and reproductive system of adult male Norway rats selected for different attitudes to humans. *Physiol. Behav.* 2015. 144:116-23. doi:10.1016/j.physbeh.2015.03.018
103. Gulevich R., Kozhemyakina R., Shikhevich S., Konoshenko M., Herbeck Y. Aggressive behavior and stress response after oxytocin administration in male Norway rats selected for different attitudes to humans. *Physiol. Behav.* 2019. 199. 210-218. doi:10.1016/j.physbeh.2018.11.030
104. Hansen C.C., Ljung H., Brodtkorb E., Reimers A. Mechanisms underlying aggressive behavior induced by antiepileptic drugs: focus on topiramate, levetiracetam, and perampanel. *Behav. Neurol.* 2018. 2018:2064027. doi:10.1155/2018/2064027
105. Hashikawa Y., Hashikawa K., Falkner A.L., Lin D. Ventromedial hypothalamus and the generation of aggression. *Front. Syst. Neurosci.* 2017. 11:94. doi:10.3389/fnsys.2017.00094
106. Hecht E.E., Kukekova A.V., Gutman D.A., Acland G.M., Preuss T.M., Trut L.N. Neuromorphological changes following selection for tameness and aggression in the Russian fox-farm experiment. *J. Neurosci.* 2021. 41(28):6144–56. doi:10.1523/JNEUROSCI.3114-20.2021
107. Hekman J.P., Johnson J.L., Edwards W., Vladimirova A.V., Gulevich R.G., Ford A.L., Kharlamova A.V., Herbeck Y., Acland G.M., Raetzman L.T., Trut L.N., Kukekova A.V. Anterior pituitary transcriptome suggests differences in ACTH release in tame and aggressive foxes. *G3 (Bethesda)*. 2018. 8(3):859-873. doi:10.1534/g3.117.300508
108. Herbeck Yu., Gulevich R. Neuropeptides as facilitators of domestication. *Cell Tiss. Res.* 2019. 375. 295–307. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2939-2>
109. Heyne H.O., Lautenschlager S., Nelson R., Besnier F., Rotival M., Cagan A., Kozhemyakina R., Plyusnina I.Z., Trut L., Carlborg Ö., Petretto E., Kruglyak L., Pääbo S., Schöneberg T., Albert F.W. Genetic influences on brain gene expression

- in rats selected for tameness and aggression. *Genetics*. 2014. 198:1277–1290. doi:10.1534/genetics.114.168948
110. Hou Z., Yang J., Wang G., Wang C., Zhang H. Bioinformatic analysis of gene expression profiles of pituitary gonadotroph adenomas. *Oncol Lett*. 2018. 15(2): 1655-1663. doi:10.3892/ol.2017.7505
111. Hou Y., Qi F., Bai X., Ren T., Shen X., Chu Q., Zhang X., Lu X. Genome-wide analysis reveals molecular convergence underlying domestication in 7 bird and mammals. *BMC Genom*. 2020. 21(1). 204. doi:10.1186/s12864-020-6613-1
112. Hrabovszky E., Halász J., Meelis W., Kruk M.R., Liposits Z., Haller J. Neurochemical characterization of hypothalamic neurons involved in attack behavior: glutamatergic dominance and co-expression of thyrotropin-releasing hormone in a subset of glutamatergic neurons. 2005. *Neuroscience*. 133(3):657-66. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.03.042
113. Huang S., Slomianka L., Farmer A.J., Kharlamova A.V., Gulevich R.G., Herbeck Y.E., Trut L.N., Wolfer D.P., Amrein I. Selection for tameness, a key behavioral trait of domestication, increases adult hippocampal neurogenesis in foxes. *Hippocampus*. 2015. 25(8):963-75. doi:10.1002/hipo.22420
114. 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. 1(290): 45-50. doi:10.1016/j.bbr.2015.04.041
115. Ilchibaeva T. V., Tsybko A. S., Kondaurova E. M., Kovetskaya A. I., Kozhemyakina R. V., Naumenko V. S. Expression patterns of serotonin receptors 1a and 7 in the brain of rats with genetically determined fear-induced aggressive behavior or the lack of aggression. *Neurochem. J*. 2020. 14(2). 180-186. doi:10.1134/S1819712420020051
116. Ilchibaeva T.V., Tsybko A.S., Kozhemyakina R.V. Konoshenko M.Y., Popova N.K., Naumenko V.S. The relationship between different types of genetically defined aggressive behavior. *J. Ethol*. 2017. 35. 75–81. <https://doi.org/10.1007/s10164-016-0493-5>

117. Ito R., Lee A.C.H. The role of the hippocampus in approach-avoidance conflict decision-making: evidence from rodent and human studies. *Behav. Brain Res.* 2016. 313. 345-357. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.07.039>
118. Jensen P. Domestication – from behaviour to genes and back again. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 2006. 97(1):3-15. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2005.11.015>.
119. Jensen P. Behavior genetics and the domestication of animals. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2014. 2:85-104. doi:10.1146/annurev-animal-022513-114135
120. Jensen P. Adding 'epi-' to behaviour genetics: implications for animal domestication. *J. Exp. Biol.* 2015. 218(Pt 1):32-40. doi:10.1242/jeb.106799
121. Jha M.K., Jo M., Kim J.H., Suk K. Microglia-Astrocyte crosstalk: an intimate molecular conversation. *Neuroscientist.* 2019. (3):227-240. doi:10.1177/1073858418783959
122. Jiang X., Sando R., Südhof T.C. Multiple signaling pathways are essential for synapse formation induced by synaptic adhesion molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2021. 118:e2000173118. doi:10.1073/pnas.2000173118
123. Jyothi A.K., Thotakura B., Priyadarshini S.C., Patil S., Poojari M.S., Subramanian M. Paternal stress alters synaptic density and expression of GAP-43, GRIN1, M1 and SYP genes in the hippocampus and cortex of offspring of stress-induced male rats. *Morphologie.* 2023. 107(356):67-79. doi:10.1016/j.morpho.2022.05.001
124. Kalló I., Molnár C.S., Szöke S., Fekete C., Hrabovszky E., Liposits Z. Area-specific analysis of the distribution of hypothalamic neurons projecting to the rat ventral tegmental area, with special reference to the GABAergic and glutamatergic efferents. *Front. Neuroanat.* 2015. 9:112. doi:10.3389/fnana.2015.00112
125. Kamaluddin S.N., Tanaka M., Wakamori H., Nishimura T., Ito T. Phenotypic plasticity in the mandibular morphology of Japanese macaques: captive-wild comparison. *R. Soc. Open. Sci.* 2019. 6(7). 181382. doi:10.1098/rsos.181382
126. Kim D., Pertea G., Trapnell C., Pimentel H., Kelley R., Salzberg S.L. TopHat2: accurate alignment of transcriptomes in the presence of insertions, deletions and gene fusions. *Genome Biol.* 2013. 14(4):R36. doi:10.1186/gb-2013-14-4-r36

127. Knapska E., Kaczmarek L. A gene for neuronal plasticity in the mammalian brain: *Zif268/Egr-1/NGFI-A/Krox-24/TIS8/ZENK*? Prog. Neurobiol. 2004. 74(4):183-211. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.05.007
128. Kolla N.J., Bortolato M. The role of monoamine oxidase A in the neurobiology of aggressive, antisocial, and violent behavior: a tale of mice and men. Prog. Neurobiol. 2020. 194:101875. doi:10.1016/j.pneurobio.2020.101875
129. Komiyama T., Iwama H., Osada N., Nakamura Y., Kobayashi H., Tateno Y., Gojobori T. Dopamine receptor genes and evolutionary differentiation in the domestication of fighting cocks and long-crowing chickens. PLoS One. 2014. 9(7). e101778. doi:10.1371/journal.pone.0101778
130. Kondaurova E.M., Ilchibaeva T.V., Tsybko A.S., Kozhemyakina R.V., Popova N.K., Naumenko V.S. 5-HT1A receptor gene silencers *Freud-1* and *Freud-2* are differently expressed in the brain of rats with genetically determined high level of fear-induced aggression or its absence. Behav. Brain Res. 2016. 1. 310. 20-5. doi:10.1016/j.bbr.2016.04.050
131. Konoshenko M.Y., Plyusnina I.Z. Behavioral effects of bidirectional selection for behavior towards human in virgin and lactate Norway rats. Behav. Processes. 2012. 90(2). 180-188. doi:10.1016/j.beproc.2012.01.007
132. Konoshenko M.Y., Timoshenko T.V., Plyusnina I.Z. *c-Fos* activation and intermale aggression in rats selected for behavior toward humans. Behav. Brain Res. 2013. 237. 103-6. doi:10.1016/j.bbr.2012.09.022
133. Konstantinidis I., Sætrom P., Mjelle R., Nedoluzhko A.V., Robledo D., Fernandes J.M.O. Major gene expression changes and epigenetic remodelling in Nile tilapia muscle after just one generation of domestication. Epigenetics. 2020. 15(10):1052-1067. doi:10.1080/15592294.2020.1748914
134. Kozhemyakina R.V., Shikhevich S.G., Konoshenko M.Y., Gulevich R.G. Adolescent oxytocin treatment affects resident behavior in aggressive but not tame adult rats. Physiol. Behav. 2020. 224. 113046. doi:10.1016/j.physbeh.2020.113046
135. Krogsbaek M., Larsen N.Y., Landau A.M., Sanchez C., Nyengaard J.R. Changes in hypothalamic mu-opioid receptor expression following acute olanzapine treatment

- in female rats: Implications for feeding behavior. *J. Chem. Neuroanat.* 2023. 132:102324. doi:10.1016/j.jchemneu.2023.102324
136. Kruska D. The effect of domestication of brain size and composition in the mink (*Mustela vison*). 1996. *J. Zool.* 239. 645-661. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7998.1996.tb05468.x>
137. Kudryavtseva N.N., Smagin D.A., Kovalenko I.L., Galyamina A.G., Vishnivetskaya G.B., Babenko V.N., Orlov Y.L. Serotonergic genes in the development of anxiety/depression-like state and pathology of aggressive behavior in male mice: RNA-seq data. *Mol. Biol.* 2017. 51(2). 288-300. doi:10.7868/S0026898417020136
138. Kulikov A.V., Bazhenova E.Y., Kulikova E.A., Fursenko D.V., Trapezova L.I., Terenina E.E., Mormede P., Popova N.K., Trapezov O.V. Interplay between aggression, brain monoamines and fur color mutation in the American mink. *Genes Brain Behav.* 2016. (8):733-740. doi:10.1111/gbb.12313
139. Lammel S., Lim B.K., Malenka R.C. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology.* 2014. 76 Pt B(0 0):351-9. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.03.019
140. Lefler Y., Campagner D., Branco T. The role of the periaqueductal gray in escape behavior. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2020. 60:115-121. doi:10.1016/j.conb.2019.11.014
141. Lee H., Kim D.W., Remedios R., Anthony T.E., Chang A., Madisen L., Zeng H., Anderson D.J. Scalable control of mounting and attack by *Esr1*<sup>+</sup> neurons in the ventromedial hypothalamus. *Nature.* 2014. 509(7502):627-32. doi:10.1038/nature13169
142. Leroy F., Park J., Asok A., Brann D.H., Meira T., Boyle L.M., Buss E.W., Kandel E.R., Siegelbaum S.A. A circuit from hippocampal CA2 to lateral septum disinhibits social aggression. *Nature.* 2018. 564(7735):213-218. doi:10.1038/s41586-018-0772-0
143. Li H., Handsaker B., Wysoker A., Fennell T., Ruan J., Homer N., Marth G., Abecasis G., Durbin R. 1000 genome project data processing subgroup. The sequence alignment/map format and samtools. *Bioinformatics.* 2009. 25(16):2078-9. doi:10.1093/bioinformatics/btp352.

144. Li Y., Wang G.D., Wang M.S., Irwin D.M., Wu D.D., Zhang Y.P. Domestication of the dog from the wolf was promoted by enhanced excitatory synaptic plasticity: a hypothesis. *Genome Biol. Evol.* 2014. 6(11):3115-21. doi:10.1093/gbe/evu245
145. Lin D., Boyle M.P., Dollar P., Lee H., Lein E.S., Perona P., Anderson D.J. Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature.* 2011. 470(7333):221-6. doi:10.1038/nature09736
146. Lischinsky J.E., Lin D. Neural mechanisms of aggression across species. *Nat. Neurosci.* 2020. 23(11):1317-1328. doi:10.1038/s41593-020-00715-2
147. Liu W., Chen L., Zhang S., Hu F., Wang Z., Lyu J., Wang B., Xiang H., Zhao R., Tian Z., Ge S., Wang W. Decrease of gene expression diversity during domestication of animals and plants. *BMC Evol. Biol.* 2019. 19(1). 19. doi:10.1186/s12862-018-1340-9
148. Long K., Mao K., Che T., Zhang J., Qiu W., Wang Y., Tang Q., Ma J., Li M., Li X. Transcriptome differences in frontal cortex between wild boar and domesticated pig. *Anim. Sci. J.* 2018. 89. 848–857. doi:10.1111/asj.12999
149. Love M.I., Huber W., Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 2014. 15(12):550. doi:10.1186/s13059-014-0550-8
150. Lu C., Li M., Sun X., Li N., Wang W., Tong P., Dai J. Comparing the hippocampal miRNA expression profiles of wild and domesticated Chinese tree shrews (*Tupaia belangeri chinensis*). *BMC Ecol. Evol.* 2021. 21(1):12. doi:10.1186/s12862-020-01740-2.
151. Ma Q., Wonnacott S., Bailey S.J., Bailey C.P. Sex differences in brain region-specific activation of *c-Fos* following kappa opioid receptor stimulation or acute stress in mice. *IJMS.* 2023. 24(20):15098. <https://doi.org/10.3390/ijms242015098>
152. Mahadevia D., Saha R., Manganaro A., Chuhma N., Ziolkowski-Blake A., Morgan A.A., Dumitriu D., Rayport S., Ansorge M.S. Dopamine promotes aggression in mice via ventral tegmental area to lateral septum projections. *Nat. Commun.* 2021. 12(1). 6796. doi:10.1038/s41467-021-27092-z

153. Makino T., Rubin C.J., Carneiro M., Axelsson E., Andersson L., Webster M.T. Elevated proportions of deleterious genetic variation in domestic animals and plants. *Genome Biol. Evol.* 2018. 10(1). 276-290. doi:10.1093/gbe/evy004
154. Matsumoto Y., Goto T., Nishino J., Nakaoka H., Tanave A., Takano-Shimizu T., Mott R.F., Koide T. Selective breeding and selection mapping using a novel wild-derived heterogeneous stock of mice revealed two closely-linked loci for tameness. *Sci. Rep.* 2017. 7(1):4607. doi:10.1038/s41598-017-04869-1
155. Matsumoto Y., Nagayama H., Nakaoka H., Toyoda A., Goto T., Koide T. Combined change of behavioral traits for domestication and gene-networks in mice selectively bred for active tameness. *Genes Brain Behav.* 2021. 20(3):e12721. doi:10.1111/gbb.12721
156. Modlinska K., Pisula W. The Norway rat, from an obnoxious pest to a laboratory pet. *Elife.* 2020. 9. e50651. doi:10.7554/eLife.50651
157. Montague M.J., Li G., Gandolfi B., Khan R., Aken B.L., Searle S.M., Minx P., Hillier L.W., Koboldt D.C., Davis B.W., Driscoll C.A., Barr C.S., Blackistone K., Quilez J., Lorente-Galdos B., Marques-Bonet T., Alkan C., Thomas G.W., Hahn M.W., Menotti-Raymond M., O'Brien SJ, 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(48). 17230-5. doi:10.1073/pnas.1410083111
158. Moray C., Lanfear R., Bromham L. Domestication and the mitochondrial genome: comparing patterns and rates of molecular evolution in domesticated mammals and birds and their wild relatives. *Genome Biol. Evol.* 2014. 6(1). 161-9. doi:10.1093/gbe/evu005
159. Motta S.C., Carobrez A.P., Canteras N.S. The periaqueductal gray and primal emotional processing critical to influence complex defensive responses, fear learning and reward seeking. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. 76(Pt A):39-47. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.10.012
160. Naumenko V.S., Kozhemyakina R.V., Plyusnina I.F., Kulikov A.V., Popova N.K. Serotonin 5-HT1A receptor in infancy-onset aggression: comparison with

- genetically defined aggression in adult rats. *Behav. Brain. Res.* 2013. 243:97-101. doi:10.1016/j.bbr.2012.12.059
161. 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(1). 85-91. doi:10.1016/0091-3057(89)90434-6
162. Nicholson C., Kamali-Zare P., Tao L. Brain extracellular space as a diffusion barrier. *Comput. Vis. Sci.* 2011. 14(7):309-325. doi:10.1007/s00791-012-0185-9
163. Nikulina E.M. Neural control of predatory aggression in wild and domesticated animals. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1991. 15(4). 545-7. doi:10.1016/s0149-7634(05)80146-0
164. Nikulina E.M., Avgustinovich D.F., Popova N.K. Selection for reduced aggressiveness towards man and dopaminergic activity in Norway rats. *Aggres. Behav.* 1992. 18. 65-72. [https://doi.org/10.1002/1098-2337\(1992\)18:1<65::AID-AB2480180108>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1098-2337(1992)18:1<65::AID-AB2480180108>3.0.CO;2-Y)
165. Nikulina E.M., Borodin P.M., Popova N.K. Change in certain forms of aggressive behavior and monoamine content in the brain during selection of wild rats for taming. *Neurosci. Behav. Physiol.* 1986. 16(6). 466-71. doi:10.1007/BF01191449
166. Olivier B. Serotonin and Aggression. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010. 1036: 382–392. <https://doi.org/10.1196/annals.1330.022>
167. O'Regan H.J., Kitchener A.C. The effects of captivity on the morphology of captive, domesticated and feral mammals. *Mammal Review.* 2005. 35(3–4). 215–230. doi:10.1111/mam.2005.35.issue-3-4
168. O'Rourke T., Boeckx C. Glutamate receptors in domestication and modern human evolution. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. 108. 341-357. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.10.004
169. Oshchepkov D., Chadaeva I., Kozhemyakina R., Shikhevich S., Sharypova E., Savinkova L., Klimova N.V., Tsukanov A., Levitsky V.G., Markel A.L. Transcription factors as important regulators of changes in behavior through domestication of gray rats: quantitative data from RNA sequencing. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(20):12269. <https://doi.org/10.3390/ijms232012269>

170. Pattyn A., Simplicio N., van Doorninck J., Goridis C., Guillemot F., Brunet J-F. *Ascl1/Mash1* is required for the development of central serotonergic neurons. *Nat. Neurosci.* 2004. 7. 589–595. <https://doi.org/10.1038/nn1247>
171. Paxinos G., Watson C.R. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 7<sup>th</sup> ed. Academic Press: London. UK. 2013. p. 472.
172. Pazgier M., Hoover D.M., Yang D., Lu W., Lubkowski J. Human beta-defensins. *Cell Mol. Life Sci.* 2006. 63(11). 1294-313. doi:10.1007/s00018-005-5540-2
173. Plyusnina I., Oskina I. Behavioral and adrenocortical responses to open-field test in rats selected for reduced aggressiveness toward humans. *Physiol. Behav.* 1997. 61(3). 381-5. doi:10.1016/s0031-9384(96)00445-3
174. Plyusnina I.Z., Oskina I.N., Tibeikina M.A., Popova N.K. Cross-fostering effects on weight, exploratory activity, acoustic startle reflex and corticosterone stress response in Norway gray rats selected for elimination and for enhancement of aggressiveness towards human. *Behav Genet.* 2009. 39(2). 202-212. doi:10.1007/s10519-008-9248-6
175. Plyusnina I.Z., Shchepina O.A., Os'kina I.N., Trut L.N. Some features of learning in the Morris water test in rats selected for responses to humans. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2008. 38(5). 511-516. doi:10.1007/s11055-008-9010-9
176. Plyusnina I.Z., Solov'eva M.Y., Oskina I.N. Effect of domestication on aggression in gray Norway rats. *Behav. Genet.* 2011. 41(4). 583-92. doi:10.1007/s10519-010-9429-y
177. Podgorniak T., Dhanasiri A., Chen X., Ren X., Kuan P.F., Fernandes J. Early fish domestication affects methylation of key genes involved in the rapid onset of the farmed phenotype. *Epigenetics.* 2022. 17(10). 1281-1298. doi:10.1080/15592294.2021.2017554
178. Popova N.K., Avgustinovich D.F., Kolpakov V.G., Plyusnina I.Z. Specific (3H)8-OH-DPAT binding in brain regions of rats genetically predisposed to various defense behavior strategies. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998. 59(4). 793-7. doi:10.1016/s0091-3057(97)00504-2
179. 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. *Aggres. behav.* 1991. 17(4). 207-213  
[https://doi.org/10.1002/1098-2337\(1991\)17:4<207::AID-AB2480170403>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1098-2337(1991)17:4<207::AID-AB2480170403>3.0.CO;2-2)
180. Popova N.K., Naumenko V.S., Kozhemyakina R.V., Plyusnina I.Z. Functional characteristics of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors in the brain and the expression of the 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor genes in aggressive and non-aggressive rats. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2010. 40(4):357-61. doi:10.1007/s11055-010-9264-x.
181. Popova N.K., Naumenko V.S., Plyusnina I.Z. Involvement of brain serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors in genetic predisposition to aggressive behavior. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2007. 37(6). 631-5. doi:10.1007/s11055-007-0062-z
182. Popova N.K., Naumenko V.S., Plyusnina I.Z., Kulikov A.V. Reduction in 5-HT<sub>1A</sub> receptor density, 5-HT<sub>1A</sub> mRNA expression, and functional correlates for 5-HT<sub>1A</sub> receptors in genetically defined aggressive rats. *J. Neurosci. Res.* 2005. 80(2). 286-292. doi:10.1002/jnr.20456
183. Popova N.K., Nikulina E.M., Kulikov A.V. Genetic analysis of different kinds of aggressive behavior. *Behav. Genet.* 1993. 23(5). 491-497. doi:10.1007/BF01067985
184. Price E.O. Behavioral development in animals undergoing domestication. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 1999, 65, 245–271. [https://doi.org/10.1016/S0168-1591\(99\)00087-8](https://doi.org/10.1016/S0168-1591(99)00087-8)
185. Raleigh M.J., McGuire M.T., Brammer G.L., Pollack D.B., Yuwiler A. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys. *Brain Res.* 1991. 559: 181–190. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90001-C](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90001-C)
186. Reis F.M.C.V., Mobbs D., Canteras N.S., Adhikari A. Orchestration of innate and conditioned defensive actions by the periaqueductal gray. *Neuropharmacology.* 2023. 228:109458. doi:10.1016/j.neuropharm.2023.109458
187. Rogers L.J. Brain lateralization and cognitive capacity. *Animals (Basel).* 2021. 11(7):1996. doi:10.3390/ani11071996
188. Rojek-Sito K., Meyza K., Ziegart-Sadowska K., Nazaruk K., Puścian A., Hamed A., Kiełbiński M., Solecki W., Knapska E. Optogenetic and chemogenetic approaches reveal differences in neuronal circuits that mediate initiation and maintenance of

- social interaction. PLoS Biol. 2023. 21(11):e3002343. doi:10.1371/journal.pbio.3002343
189. Rosenfeld C.S., Hekman J.P., Johnson J.L., Lyu Z., Ortega M.T., Joshi T., Mao J., Vladimirova A.V., Gulevich R.G., Kharlamova A.V., Acland G.M., Hecht E.E., Wang X., Clark A.G., Trut L.N., Behura S.K., Kukekova A.V. Hypothalamic transcriptome of tame and aggressive silver foxes (*Vulpes vulpes*) identifies gene expression differences shared across brain regions. Genes Brain Behav. 2020. 19:e12614. <https://doi.org/10.1111/gbb.12614>
190. Rubin C.J., Zody M.C., Eriksson J., Meadows J.R., Sherwood E., Webster M.T., Jiang L., Ingman M., Sharpe T., Ka S., Hallböök F., Besnier F., Carlborg O., Bed'hom B., Tixier-Boichard M., Jensen P., Siegel P., Lindblad-Toh K., Andersson L. Whole-genome resequencing reveals loci under selection during chicken domestication. Nature. 2010. 464(7288):587-91. doi:10.1038/nature08832
191. Rubio A.O., Summers K. Neural crest cell genes and the domestication syndrome: a comparative analysis of selection. PLoS One. 2022 17(2). e0263830. doi:10.1371/journal.pone.0263830
192. Sacco J., Ruplin A., Skonieczny P., Ohman M. Polymorphisms in the canine monoamine oxidase A (*Mao-A*) gene: identification and variation among five broad dog breed groups. Canine Genet. Epidemiol. 2017. 4(1). doi:10.1186/s40575-016-0040-2
193. Saetre P., Lindberg J., Leonard J.A., Olsson K., Pettersson U., Ellegren H., Bergstrom T.F., Vilà C., Jazin E. From wild wolf to domestic dog: gene expression changes in the brain. 2004. Mol. Brain Res. 126(2). 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.molbrainres.2004.05.003>
194. 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(6). 160107. doi:10.1098/rsos.160107
195. Sanes D.H. Development of the nervous system. 2012. D. Sanes, T. Reh, W. Harris. - 3<sup>rd</sup> ed. p. cm. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-02132-1>

196. Saper C.B., Lowell B.B. The hypothalamus. *Curr. Biol.* 2014. 24(23). R1111-6. doi:10.1016/j.cub.2014.10.023
197. Sato D.X., Rafati N., Ring H., Younis S., Feng C., Blanco-Aguilar J.A., Rubin C.J., Villafuerte R., Hallböök F., Carneiro M., Andersson L. Brain transcriptomics of wild and domestic rabbits suggests that changes in dopamine signaling and ciliary function contributed to evolution of tameness. *Genome Biol. Evol.* 2020. 12(10). 1918-1928. doi:10.1093/gbe/evaa158
198. Shaikh M.B., Brutus M., Siegel H.E., Siegel A. Differential control of aggression by the midbrain. *Exp. Neurol.* 1984. 83:436–442. doi:10.1016/S0014-4886(84)90112-2
199. Schreiweis C., Bornschein U., Burguière E., Kerimoglu C., Schreiter S., Dannemann M., Goyal S., Rea E., French C.A., Puliyadi R., Groszer M., Fisher S.E., Mundry R., Winter C., Hevers W., Pääbo S., Enard W., Graybiel A.M. Humanized *Foxp2* accelerates learning by enhancing transitions from declarative to procedural performance. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2014. 11139:14253–14258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414542111>
200. Schwarz A.P., Kovalenko A.A., Malygina D.A., Postnikova T.Y., Zubareva O.E., Zaitsev A.V. Reference gene validation in the brain regions of young rats after pentylenetetrazole-induced seizures. *Biomedicines.* 2020. 8(8). 239. doi:10.3390/biomedicines8080239
201. Setchell B.P. Domestication and reproduction. 1992. *Anim. Reprod. Sci.* 28. 195-202. [https://doi.org/10.1016/0378-4320\(92\)90106-N](https://doi.org/10.1016/0378-4320(92)90106-N)
202. Sherman B.T., Hao M., Qiu J., Jiao X., Baseler M.W., Lane H.C., Imamichi T., Chang W. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic. Acids Res.* 2022. 50(W1):W216-W221. doi:10.1093/nar/gkac194
203. Shishkina G.T., Borodin P.M., Naumenko E.V. Sexual maturation and seasonal changes in plasma levels of sex steroids and fecundity of wild Norway rats selected for reduced aggressiveness toward humans. *Physiol. Behav.* 1993. 53(2). 389-93. doi:10.1016/0031-9384(93)90223-3
204. Shishkina G.T., Dygalo N.N. Role of the serotonergic system in the acceleration of sexual maturation in wild Norway rats selected for reduced aggressiveness toward

- humans. *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol.* 2000. 125(1). 45-51. doi:10.1016/s0742-8413(99)00092-4.
205. Siciliano-Martina L., Light J.E., Lawing A.M. Cranial morphology of captive mammals: a meta-analysis. *Front. Zool.* 2021. 18(1). 4. doi:10.1186/s12983-021-00386-0
206. Siegel A., Roeling T.A., Gregg T.R., Kruk M.R. Neuropharmacology of brain-stimulation-evoked aggression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1999. 23(3):359-89. doi:10.1016/s0149-7634(98)00040-2
207. Siepka S.M., Yoo S.H., Park J., Lee C., Takahashi J.S. Genetics and neurobiology of circadian clocks in mammals. *Cold. Spring. Harb. Symp. Quant. Biol.* 2007. 72. 251-259. doi:10.1101/sqb.2007.72.052
208. Signorelli P., Conte C., Albi E. The multiple roles of sphingomyelin in Parkinson's disease. *Biomolecules.* 2021. 11(9). 1311. doi:10.3390/biom11091311
209. Suzuki K., Okanoya K. Domestication effects on immune response: comparison of cell-mediated immune competence in wild and domesticated Bengalese finch. *bioRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.24.432813>
210. Suzuki K., Yamada H., Kobayashi T., Okanoya K. Decreased fecal corticosterone levels due to domestication: a comparison between the white-backed Munia (*Lonchura striata*) and its domesticated strain, the Bengalese finch (*Lonchura striata var. domestica*) with a suggestion for complex song evolution. *J. Exp. Zool. A Ecol. Genet. Physiol.* 2012. 317(9). 561-70. doi:10.1002/jez.1748
211. Szklarczyk D., Kirsch R., Koutrouli M., Nastou K., Mehryary F., Hachilif R., Gable A.L., Fang T., Doncheva N.T., Pyysalo S., Bork P., Jensen L.J., von Mering C. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. *Nucleic. Acids Res.* 2023. 51(D1):D638-D646. doi:10.1093/nar/gkac1000
212. Taylor S.L., Stanek L.M., Ressler K.J., Huhman K.L. Differential brain-derived neurotrophic factor expression in limbic brain regions following social defeat or territorial aggression. *Behav. Neurosci.* 2011. 125(6):911-20. doi:10.1037/a0026172
213. Tobar Y., Theofanopoulou C., Mori C., Sato Y., Marutani M., Fujioka S., Konno N., Suzuki K., Furutani A., Hakataya S., Yao C.T., Yang E.Y., Tsai C.R., Tang P.C.,

- Chen C.F., Boeckx C., Jarvis E.D., Okanoya K. Oxytocin variation and brain region-specific gene expression in a domesticated avian species. *Genes Brain Behav.* 2022. 21(2):e12780. doi:10.1111/gbb.12780
214. Tomita K., Moriyoshi K., Nakanishi S., Guillemot F., Kageyama R. Mammalian achaete-scute and atonal homologs regulate neuronal versus glial fate determination in the central nervous system. *EMBO J.* 2000. 19(20). 5460-72. doi:10.1093/emboj/19.20.5460
215. Torres-Sánchez M. Variation under domestication in animal models: the case of the Mexican axolotl. *BMC Genomics.* 2020. 21(1). 827. doi:10.1186/s12864-020-07248-9
216. Tran L.T., Park S., Kim S.K., Lee J.S., Kim K.W., Kwon O. Hypothalamic control of energy expenditure and thermogenesis. *Exp. Mol. Med.* 2022. 54(4):358-369. doi:10.1038/s12276-022-00741-z
217. Tsang E., Orlandini C., Sureka R., Crevenna A.H., Perlas E., Pranker I., Masferrer M.E., Gross C.T. Induction of flight via midbrain projections to the cuneiform nucleus. *PLoS One.* 2023. 18(2). e0281464. doi:10.1371/journal.pone.0281464
218. Våge J., Bønsdorff T.B., Arnet E., Tverdal A., Lingaas F. Differential gene expression in brain tissues of aggressive and non-aggressive dogs. *BMC Vet. Res.* 2010. 6:34. doi:10.1186/1746-6148-6-34
219. Vázquez-León P., Miranda-Páez A., Valencia-Flores K., Sánchez-Castillo H. Defensive and emotional behavior modulation by serotonin in the periaqueductal gray. *Cell Mol. Neurobiol.* 2023. 43(4):1453-1468. doi:10.1007/s10571-022-01262-z
220. Wang G.D., Zhai W., Yang H.C., Fan R.X., Cao X., Zhong L., Wang L., Liu F., Wu H., Cheng L.G., Poyarkov A.D., Poyarkov N.A.Jr., Tang S.S., Zhao W.M., Gao Y., Lv X.M., Irwin D.M., Savolainen P., Wu C.I., Zhang Y.P. The genomics of selection in dogs and the parallel evolution between dogs and humans. *Nat. Commun.* 2013. 4:1860. doi: 10.1038/ncomms2814
221. Wang X., Pipes L., Trut L.N., Herbeck Yu., Vladimirova A.V., Gulevich R.G., Kharlamova A.V., Johnson J.L., Acland G.M., Kukekova A.V., Clark A.G. Genomic responses to selection for tame/aggressive behaviors in the silver fox (*Vulpes vulpes*).

- Proceed. Nat. Acad. Sci. 2018. 115(41). 10398-10403.  
doi:10.1073/pnas.1800889115
222. Wang Z., Yonezawa T., Liu B., Ma T., Shen X., Su J., Guo S., Hasegawa M., Liu J. Domestication relaxed selective constraints on the yak mitochondrial genome. *Mol. Biol. Evol.* 2011. 28(5). 1553-6. doi:10.1093/molbev/msq336
223. Wei J., Liu J., Liang S., Sun M., Duan J. Low-dose exposure of silica nanoparticles induces neurotoxicity via neuroactive ligand-receptor interaction signaling pathway in zebrafish embryos. *Int. J. Nanomedicine.* 2020. 15. 4407-4415. doi:10.2147/IJN.S254480
224. 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. doi:10.1534/genetics.114.165423
225. Wilkins A.S. A striking example of developmental bias in an evolutionary process: The "domestication syndrome". *Evol. Dev.* 2020. 22(1-2). 143-153. doi:10.1111/ede.12319
226. Williams W.M., Castellani R.J., Weinberg A., Perry G., Smith M.A. Do  $\beta$ -defensins and other antimicrobial peptides play a role in neuroimmune function and neurodegeneration? *Scientific World Journal.* 2012. 2012:905785. doi:10.1100/2012/905785
227. Yamaguchi T., Lin D. Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine circuitries in aggression. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 2018. 24:104-112. doi:10.1016/j.cobeha.2018.06.011
228. Yang T., Yang C.F., Chizari M.D., Maheswaranathan N., Burke K.J.Jr., Borius M., Inoue S., Chiang M.C., Bender K.J., Ganguli S., Shah N.M. Social control of hypothalamus-mediated male aggression. *Neuron.* 2017. 95(4):955-970.e4. doi:10.1016/j.neuron.2017.06.046
229. Yang X., Zhang H., Shang J., Liu G., Xia T., Zhao C., Sun G., Dou H. Comparative analysis of the blood transcriptomes between wolves and dogs. *Anim. Genet.* 2018. 49(4). 291-302. doi:10.1111/age.12675

230. Yang Y., Adeola A.C., Xie H.B., Zhang Y.P. Genomic and transcriptomic analyses reveal selection of genes for puberty in Bama Xiang pigs. *Zool. Res.* 2018. 39. 424–430.
231. Zamponi G. Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2016. 15(19–34). <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.5>
232. Zapata I., Serpell J.A., Alvarez C.E. Genetic mapping of canine fear and aggression. *BMC Genomics.* 2016. 17. 572. doi:10.1186/s12864-016-2936-3
233. Zeder M.A. Pathways to animal domestication. // In *Biodiversity in agriculture: Domestication, evolution and sustainability*, ed. Gepts P., Famula T.R., Bettinger R.L., Bush S.B., Damania A.B., McGuire P.E., Qualset C.O. 227–259. Cambridge: Cambridge University Press. 2012.
234. Zeder M. A. Why evolutionary biology needs anthropology: Evaluating core assumptions of the extended evolutionary synthesis. *Evolut. Anthropol.* 2018. 27(6). 267–284. <https://doi.org/10.1002/evan.21747>
235. Zeng L., Ming C., Li Y., Su L.Y., Su Y.H., Otecko N.O., Liu H.Q., Wang M.S., Yao Y.G., Li H.P., Wu D.D., Zhang Y.P. Rapid evolution of genes involved in learning and energy metabolism for domestication of the laboratory rat. *Mol. Biol. Evol.* 2017. 34(12). 3148-3153. doi:10.1093/molbev/msx238
236. Zhang-James Y., Fernández-Castillo N., Hess J.L., Malki K., Glatt S.J., Cormand B., Faraone S.V. An integrated analysis of genes and functional pathways for aggression in human and rodent models. *Mol. Psychiatry.* 2019. 24(11). 1655-1667. doi:10.1038/s41380-018-0068-7

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица П1. Биологическая функция и роль в регуляции поведения дифференциально экспрессирующихся генов у ручных и агрессивных крыс

Сокращения: ГК – гиппокамп, ГТ – гипоталамус, СВП – серое вещество периакведуктума, ПСМ – покрышка среднего мозга

Название гена	Структура мозга	Биологическая функция	Роль в поведении	Источник литературы
<i>Alb</i>	ГК	Albumin: Альбумин, создание коллоидно-осмотического давления, связывание жирных кислот, аминокислот, позитивная регуляция циркадного ритма	Альбумин синтезируется в клетках микроглии головного мозга и вовлечен в развитие болезни Альцгеймера, поскольку он может специфически связываться с бета-амилоидом	Ahn SM, Byun K, Cho K, Kim JY, Yoo JS, Kim D, Paek SH, Kim SU, Simpson RJ, Lee B. Human microglial cells synthesize albumin in brain. PLoS One. 2008 Jul 30;3(7):e2829. doi: 10.1371/journal.pone.0002829
<i>Amy1a</i>	СВП	amylase alpha 1A: Альфа-амилаза 1, участвует в процессах углеводного обмена, основной пищеварительный фермент	α-амилаза экспрессируется и активна в мозге, играет роль в патологии нейродегенеративных болезней	Byman E, Schultz N; Netherlands Brain Bank, Fex M, Wennström M. Brain alpha-amylase: a novel energy regulator important in Alzheimer disease? Brain Pathol. 2018;28(6):920-932. doi: 10.1111/bpa.12597
<i>Aox1</i>	СВП	aldehyde oxidase 1: Альдегидоксидаза 1, фермент, продуцирует перекись водорода и при определенных условиях катализирует образование супероксида. Является геном-кандидатом бокового амиотрофического склероза	Не найдено	Не найдено
<i>Apoec1</i>	ГТ	Apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic subunit 1. Фермент редактирования мРНК аполипопротеина В, каталитический полипептид 1. Играет важнейшую регуляторную роль в микроглии, которая обеспечивает гомеостаз ЦНС и нейрональной пластичности	Снижение экспрессии обуславливает возрастные признаки нейродегенерации, поведенческие и двигательные нарушения	Cole DC, Chung Y, Gagnidze K, Hajdarovic KH, Rayon-Estrada V, Harjanto D, Bigio B, Gal-Toth J, Milner TA, McEwen BS, Papavasiliou FN, Bulloch K. Loss of APOBEC1 RNA-editing function in microglia exacerbates age-related CNS pathophysiology. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Dec 12;114(50):13272-13277. doi: 10.1073/pnas.1710493114
<i>ApoB</i>	ГТ	apolipoprotein B receptor: Рецептор аполипопротеина В. Повышает активность рецепторов частиц липопротеинов очень низкой плотности	Избыточная экспрессия вызывает ухудшение памяти и увеличивает перекисное окисление липидов в головном мозге	Löffler T, Flunkert S, Havas D, Sántha M, Hutter-Paier B, Steyrer E, Windisch M. Impact of ApoB-100 expression on cognition and brain pathology in wild-type and hAPPsl mice. Neurobiol Aging. 2013;34(10):2379-88. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.008
<i>Aqp1</i>	ГК	aquaporin 1: Белок группы аквапоринов. Обеспечивает активность трансмембранного переносчика глицерина и активность водных каналов. Участвует в нескольких процессах, включая развитие бокового желудочка и находится в клеточных компонентах, в т.ч. мембране нейронов	Аквапорин 1 функционирует как водный канал, начиная с раннего внутриутробного развития, и таким образом имеет функциональное значение в развивающемся мозге	Opdal SH, Ferrante L, Rognum TO, Stray-Pedersen A. Aquaporin-1 and aquaporin-9 gene variations in sudden infant death syndrome. Int J Legal Med. 2021 May;135(3):719-725. doi: 10.1007/s00414-020-02493-9

<i>Ascl3</i>	ГТ, ГК, СВП, ПСМ	achaete-scute family bHLH transcription factor 3. Фактор транскрипции 3 семейства генов achaete-scute bHLH (basic helix-loop-helix)	Гены семейства <i>Ascl</i> играют одну из ключевых ролей в нейрогенезе	Sanes D.H. Development of the nervous system. 2012. D. Sanes, T. Reh, W. Harris. - 3rd ed. p. cm. <a href="https://doi.org/10.1016/C2009-0-02132-1">https://doi.org/10.1016/C2009-0-02132-1</a>
<i>Bag3</i>	ГК	BAG cochaperone 3; Bcl2-ассоциированный атаноген 3 (BAG3) 1 является членом семейства молекулярных белков-ко-шаперонов BAG человека. Ген <i>Bag3</i> вовлечен в возрастные нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера. Было продемонстрировано, что BAG1 и BAG3 регулируют пути элиминации белков протеасом и лизосом соответственно. BAG3 играет ключевую роль в контроле качества белка и способствует удалению неправильно свернутых белков	В первичных нейронах крыс сверхэкспрессия BAG3 приводит к значительному увеличению деградации тау-белка, ключевого белка нейронов, регулирующего динамику цитоскелета и синаптическую функцию и участвующего в патогенезе болезни Альцгеймера (Lei <i>et al.</i> 2015). BAG3 перераспределяется во время дифференцировки нейронов <i>in vitro</i> и сверхэкспрессируется во время миграции нейронов <i>in vivo</i> . Предполагается сложный регулирующий механизм этого белка, который из-за своей способности взаимодействовать с очень разными белками может быть вовлечен во множество биологических процессов от баланса аутофагии/апоптоза до клеточной пролиферации и дифференцировки.	Li X, Lin G, Liu T, Zhao N, Xu H, Wang H, Zheng W. Postnatal development of BAG3 expression in mouse cerebral cortex and hippocampus. <i>Brain Struct Funct.</i> 2021 Nov;226(8):2629-2650. doi: 10.1007/s00429-021-02356-y Chen Y, Yang LN, Cheng L, Tu S, Guo SJ, Le HY, Xiong Q, Mo R, Li CY, Jeong JS, Jiang L, Blackshaw S, Bi LJ, Zhu H, Tao SC, Ge F. Bcl2-associated athanogene 3 interactome analysis reveals a new role in modulating proteasome activity. <i>Mol Cell Proteomics.</i> 2013 Oct;12(10):2804-19. doi: 10.1074/mcp.M112.025882 Santoro A, Nicolin V, Florenzano F, Rosati A, Capunzo M, Nori SL. BAG3 is involved in neuronal differentiation and migration. <i>Cell Tissue Res.</i> 2017 May;368(2):249-258. doi: 10.1007/s00441-017-2570-7
<i>Baiap2l1</i>	ГК	BAR/IMD domain containing adaptor protein 2 like 1: Домен BAR/IMD, содержащий адаптерный белок 2	Не найдено	Не найдено
<i>Banp</i>	ГТ	Btg3 associated nuclear protein; несколько членов семейства BTG (BTG1, BTG2/TIS21/PC3, TOB, TOB2) задействованы в отрицательном контроле клеточного цикла, поскольку экспрессия их РНК связана с различными процессами, останавливающими его. Ген эволюционно консервативен, кодирует белок (m=30кДа) и экспрессируется в большинстве проанализированных тканей взрослых мышей и человека.	Экспрессия этого гена зависит от клеточного цикла и достигает пика в конце фазы G1; ген гомологичен человеческим генам BTG1, BTG2 и TOB, которые, как было показано, ингибируют клеточную пролиферацию. Показано, что BTG3/ANA экспрессируется в вентрикулярной зоне развивающейся нервной системы; возможно, BTG3 играет роль в процессе дифференцировки нейрональных предшественников	Guéhenneux F, Duret L, Callanan MB, Bouhas R, Hayette S, Berthet C, Samarut C, Rimokh R, Birot AM, Wang Q, Magaud JP, Rouault JP. Cloning of the mouse BTG3 gene and definition of a new gene family (the BTG family) involved in the negative control of the cell cycle. <i>Leukemia.</i> 1997 Mar;11(3):370-5. doi: 10.1038/sj.leu.2400599 Birot A, Duret L, Bartholin L, Santalucia B, Tigaut I, Magaud J, Rouault J. Identification and molecular analysis of BANP. <i>Gene.</i> 2000 Aug 8;253(2):189-96. doi: 10.1016/S0378-1119(00)00244-4
<i>Bdkrb2</i>	СВП	bradykinin receptor B2: Репептор брадикинина B2R – пептида, который расширяет кровеносные сосуды и снижает артериальное давление	Участие B2R в механизме действия NGF (нейротрофический фактор роста нервов) показано на клеточных культурах коры головного мозга крыс и срезов гиппокампа мыши. B2R является ключевым элементом нейропротекторной активности и синаптической пластичности, опосредованной NGF в клетках головного мозга	Petrella C, Ciotti MT, Nisticò R, Piccinin S, Calissano P, Capsoni S, Mercanti D, Cavallaro S, Possenti R, Severini C. Involvement of Bradykinin Receptor 2 in Nerve Growth Factor Neuroprotective Activity. <i>Cells.</i> 2020 Dec 10;9(12):2651. doi: 10.3390/cells9122651
<i>Bdh1</i>	ГТ, ГК, ПСМ	3-hydroxybutyrate dehydrogenase 1; D-бета-гидроксibuтиратдегидрогеназа. Фермент митохондриальной мембраны	Ферменты, метаболизирующие кетоновые тела, BDH1 и BDH2, подавляются в нейронах и клетках глиомы в условиях гипоксии.	Luo W, Wu S, Zhang F, Chen X, Ma Y, Mo Y. Decreased expression of 3-hydroxybutyrate dehydrogenase 1 is a prognostic marker and promotes tumor progression in hepatocellular carcinoma. <i>Pathol Res Pract.</i> 2022 Sep 6;238:154111. doi: 10.1016/j.prp.2022.154111

<i>Cartpt</i>	СВП	CART prepropeptide: Препропептид CART (кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт), нейропептид, регулирует активность нейропептидных гормонов. Игрет роль в вознаграждении, питании и стрессе и обладает функциональными свойствами эндогенного психостимулятора	CART - потенциальный нейротрансмиттер, широко распространенный в центральной и периферической нервной системе, в эндокринных клетках гипофиза, надпочечников, островков поджелудочной железы и желудке. Описана роль CART в потреблении пищи, поддержании массы тела, контроле стресса, вознаграждении и передаче боли. CART как нейротрофический пептид обладает церебропротекторным действием против фокального ишемического инсульта и ингибирует нейротоксичность $\beta$ -амилоидного белка, что привлекло внимание к роли CART в ЦНС и неврологических заболеваниях	Zhang M, Han L, Xu Y (November 2011). "Roles of cocaine- and amphetamine-regulated transcript in the central nervous system". Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 39 (6): 586–92. doi:10.1111/j.1440-1681.2011.05642.x Hubert GW, Jones DC, Moffett MC, Rogge G, Kuhar MJ (January 2008). "CART peptides as modulators of dopamine and psychostimulants and interactions with the mesolimbic dopaminergic system". Biochemical Pharmacology. 75 (1): 57–62. doi:10.1016/j.bcp.2007.07.028
<i>Cckbr</i>	ГК	cholecystokinin B receptor: Рецептор холецистокинина В, нейропептидного гормона. Холецистокинин был одним из первых желудочно-кишечных пептидов, обнаруженных в мозге млекопитающих. Холецистокининовые рецепторы являются членами надсемейства рецепторов, связанных с G-белком, стимулирующих обмен фосфатидилинозитола и мобилизацию внутриклеточного $Ca^{2+}$ .	Холецистокининовые рецепторы расположены по всей центральной нервной системе, регулируя тревожность, анальгезию, возбуждение и нейролептическую активность. Регулятор поведенческих физиологических актов; участвует в процессах нейротрансмиссии ГАМКергических интернейронов	Tsou K, Mackie K, Sañudo-Peña MC, Walker JM. Cannabinoid CB1 receptors are localized primarily on cholecystokinin-containing GABAergic interneurons in the rat hippocampal formation. Neuroscience. 1999;93(3):969-75. doi: 10.1016/s0306-4522(99)00086-x
<i>Cd22</i>	ГТ	CD22 molecule: Рецептор В-клеток CD22 – мембранный белок-рецептор В-лимфоцитов. CD22 регулирует тимус-независимый ответ и продолжительность жизни В-клеток	CD22 – негативный регулятор фагоцитоза, который активируется в стареющей микроглии	Pluvinage JV, Haney MS, Smith BAH, Sun J, Iram T, Bonanno L, Li L, Lee DP, Morgens DW, Yang AC, Shuken SR, Gate D, Scott M, Khatri P, Luo J, Bertozzi CR, Bassik MC, Wyss-Coray T. CD22 blockade restores homeostatic microglial phagocytosis in ageing brains. Nature. 2019 Apr;568(7751):187-192. doi: 10.1038/s41586-019-1088-4
<i>Cenps</i>	ГТ	centromere protein S: Белок S центромеры, активирует связывание ДНК и хроматина; участвует в репарации ДНК	Не найдено	Не найдено
<i>Cspg4b</i>	ГК	chondroitin sulfate proteoglycan 4B: Хондроитинсульфат протеогликан 4B. Это трансмембранный протеогликан, экспрессируемый в незрелых клетках-предшественниках, компонент мембраны, повсеместно вовлечен в развитие тканей и процессы гомеостаза, и его значение зависит от тканевого микроокружения	<i>Cspg4b</i> участвует в клеточных процессах: пролиферация, миграция, передача сигналов, в ходе развития эмбриона	Ilieva KM, Cheung A, Mele S, Chiaruttini G, Crescioli S, Griffin M, Nakamura M, Spicer JF, Tsoka S, Lacy KE, Tutt ANJ, Karagiannis SN. Chondroitin Sulfate Proteoglycan 4 and Its Potential As an Antibody Immunotherapy Target across Different Tumor Types. Front Immunol. 2018 Jan 10;8:1911. doi: 10.3389/fimmu.2017.01911 Lee YH, Kawakami K, HuangFu WC, Liu IH (2022) Correction: Chondroitin sulfate proteoglycan 4 regulates zebrafish body axis organization via Wnt/planar cell polarity pathway. PLOS ONE 17(6): e0270539. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270539">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270539</a>

<i>Cyp2j10</i>	СВП	cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide 10: Цитохром P450, семейство 2, подсемейство j, полипептид 10, фермент, мембранный белок. Система цитохрома P450 участвует в окислении многочисленных соединений, как эндогенных, так и экзогенных. Ферменты этой группы играют важную роль в обмене стероидов, желчных кислот, ненасыщенных жирных кислот, фенольных метаболитов и в нейтрализации ксенобиотиков	СYP экспрессируются во многих тканях и органах, в т.ч. и в головном мозге, где играют существенную роль в метаболизме. Цитохром P450 в головном мозге участвует в модулировании чувствительности к экзогенным и эндогенным соединениям. Влияет на поведение, течение заболеваний и результаты лечения	Ferguson CS, Tyndale RF. Cytochrome P450 enzymes in the brain: emerging evidence of biological significance. Trends Pharmacol Sci. 2011 Dec;32(12):708-14. doi: 10.1016/j.tips.2011.08.005
<i>Defb17</i>	ГТ, ГК, СВП, ПСМ	Defensin $\beta$ 17: $\beta$ -дефензин 17, защитный пептид врожденного иммунитета	Нарушение регуляции экспрессии генов, кодирующих пептиды семейства $\beta$ -дефензинов, может способствовать либо обострению, либо ослаблению воспалительной реакции в головном мозге в зависимости от внеклеточных условий	Patil A.A., Cai Y., Sang Y., Blecha F., Zhang G. Cross-species analysis of the mammalian beta-defensin gene family: presence of syntenic gene clusters and preferential expression in the male reproductive tract. Phys. Genom. 2005.23(1):5-17. doi:10.1152/physiolgenomics.00104.2005
<i>Eif2b3</i>	ГТ	eukaryotic translation initiation factor 2B subunit gamma: эукариотический фактор инициации трансляции 2B субъединица гамма. Является важным фактором для инициации синтеза белка. Мутации генов семейства EIF2B, кодирующих различные субъединицы консервативных эукариотических факторов трансляции (EIF2B1, EIF2B2, EIF2B3, EIF2B4, EIF2B5) вызывают лейкоэнцефалопатию с исчезающим белым веществом	EIF2B3 необходим для миелинизации на ранних стадиях развития ЦНС	Lee YR, Kim SH, Ben-Mahmoud A, Kim OH, Choi TI, Lee KH, Ku B, Eum J, Kee Y, Lee S, Cha J, Won D, Lee ST, Choi JR, Lee JS, Kim HD, Kim HG, Bonkowsky JL, Kang HC, Kim CH. Eif2b3 mutants recapitulate phenotypes of vanishing white matter disease and validate novel disease alleles in zebrafish. Hum Mol Genet. 2021 Apr 27;30(5):331-342. doi: 10.1093/hmg/ddab033 Khorrami M, Khorram E, Yaghini O, Rezaei M, Hejazifar A, Irvani O, Yazdani V, Riahinezhad M, Kheirollahi M. Identification of a Missense Variant in the EIF2B3 Gene Causing Vanishing White Matter Disease with Antenatal-Onset but Mild Symptoms and Long-Term Survival. J Mol Neurosci. 2021 Nov;71(11):2405-2414. doi: 10.1007/s12031-021-01810-0
<i>Emx2</i>	СВП	Empty spiracles homeobox 2: пустые дыхальца гомеобокс 2, активирует ДНК-связывающую способность фактора транскрипции. Имеет решающее значение для центральной нервной системы	Гены <i>Emx1</i> и <i>Emx2</i> (Empty Spiracles Homeobox) представляют собой два гомеодоменных гена из семейства факторов транскрипции EMX, участвующих в регуляции различных биопроцессов (пролиферация, миграция и дифференцировка некоторых фенотипов нейронных клеток во время развития мозга и миграции клеток нервного гребня). Действуют как транскрипционные факторы в раннем эмбриогенезе и нейроэмбриогенезе	Jimenez-García MP, Lucena-Cacace A, Otero-Albiol D, Carnero A. Regulation of sarcomagenesis by the empty spiracles homeobox genes EMX1 and EMX2. Cell Death Dis. 2021 May 20;12(6):515. doi: 10.1038/s41419-021-03801-w
<i>Enpp2</i>	ГК	Ectonucleotide diphosphatase/phosphodiesterase 2: Аутотаксин, известный как член семейства 2 эктонуклеотидпирофосфатаз	У мышей в период нейрогенеза ЛФК способствует формированию кортикальных клеток-предшественников в нейрональной линии. В нейронах ЛФК	Ramesh S, Govindarajulu M, Suppiramaniam V, Moore T, Dhanasekaran M. Autotaxin-Lysophosphatidic Acid Signaling in Alzheimer's Disease.

		ы/фосфодиэстеразы (E-NPP 2), является ферментом. Участвует в генерации липидной сигнальной молекулы лизофосфатидной кислоты (ЛФК)	обеспечивает образование актинового цитоскелета и микротрубочек, морфологию и подвижность вновь образованных постмитотических нейронов. Нейрональные клетки-предшественники из развивающейся коры головного мозга дифференцируются в ограниченный набор типов нейрональных и глиальных клеток.	Int J Mol Sci. 2018 Jun 21;19(7):1827. doi: 10.3390/ijms19071827
<i>Fat2</i>	СВП	FAT atypical cadherin 2: атипичный кадгерин 2. Продукт гена является членом надсемейства кадгеринов, группы интегральных мембранных белков, характеризующихся наличием повторов кадгеринового типа. Этот белок, скорее всего, функционирует как молекула клеточной адгезии, контролируя пролиферацию клеток и играя важную роль в развитии мозжечка	Не найдено	Не найдено
<i>Fcgr2b</i>	СВП, ПСМ	Fc (fragment crystallizable) gamma receptor 2B: Fc (кристаллизующийся) фрагмент иммуноглобулина)-гамма-рецептор 2B (FcγR), определяет связывание IgG; участвует во многих процессах, включая клеточный ответ на бета-амилоид, липополисахарид; ингибирование апоптоза нейтрофилов. Находится на поверхности клетки. Fc-гамма-рецептор 2B принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов, которые являются наиболее важными рецепторами Fc для индукции фагоцитоза меченых бактерий	FcγR представляют собой трансмембранные гликопротеины, экспрессируемые на эффекторных клетках врожденной иммунной системы, которые узнают константный Fc домен IgG. Сшивание FcγR иммунными комплексами IgG запускает высвобождение цитокинов, фагоцитоз, антителозависимую цитотоксичность, регуляцию продукции антител и транскрипцию генов. FcγR запускает дифференцировку клеток-предшественников олигодендроцитов и имеет решающее значение для нормального развития и функции клеток Пуркинью	Stamou M, Grodzki AC, van Oostrum M, Wollscheid B, Lein PJ. Fc gamma receptors are expressed in the developing rat brain and activate downstream signaling molecules upon cross-linking with immune complex. J Neuroinflammation. 2018 Jan 6;15(1):7. doi: 10.1186/s12974-017-1050-z Giannos P and Prokopidis K (2022) Gene Expression Profiles of the Aging Rat Hippocampus Imply Altered Immunoglobulin Dynamics. Front. Neurosci. 16:915907. doi: 10.3389/fnins.2022.915907
<i>Fcgr3a</i>	ГТ	Fc gamma receptor 3A: Fc-гамма-рецептор 3A (FcγR). Определяет связывание рецептора IgE и активность рецептора IgG. Участвует в клеточном ответе на липополисахарид, в регуляции сенсорного восприятия боли и заживлении ран. Находится на поверхности клеток	Экспрессия FcγR в клетках ЦНС, включая микроглию и нейроны, увеличивается при старении и функционально участвует в патогенезе возрастных нейродегенеративных заболеваний. Активация FcγR может привести к провоспалительному ответу, включая высвобождение цитокинов и других медиаторов	Fuller JP, Stavenhagen JB and Teeling JL (2014) New roles for Fc receptors in neurodegeneration-the impact on Immunotherapy for Alzheimer's Disease. Front. Neurosci. 8:235. doi: 10.3389/fnins.2014.00235 Giannos P and Prokopidis K (2022) Gene Expression Profiles of the Aging Rat Hippocampus Imply Altered Immunoglobulin Dynamics. Front. Neurosci. 16:915907. doi: 10.3389/fnins.2022.915907
<i>Fcrl2</i>	ГТ	Fc receptor-like 2: Fc-рецептор-подобный 2. Fc-рецептороподобные молекулы FCRL представляют собой класс белков, похожих на Fc-рецепторы. Они были охарактеризованы у ряда видов, включая людей и мышей. Преимущественно экспрессируются В-	FCRL могут быть уникальным маркером иммунных клеток микроглии, по сравнению с другими клетками ЦНС и периферическими иммунными клетками	Butovsky O, Jedrychowski MP, Moore CS, Cialic R, Lanser AJ, Gabriely G, Koeglsperger T, Dake B, Wu PM, Doykan CE, Fanek Z, Liu L, Chen Z, Rothstein JD, Ransohoff RM, Gygi SP, Antel JP, Weiner HL (January 2014). "Identification of a unique TGF-β-dependent molecular and functional signature in microglia" (PDF).

		лимфоцитами. В отличие от классических Fc-рецепторов, нет убедительных доказательств того, что FCRL связываются с Fc-частью антител. Их функция неизвестна.		Nature Neuroscience. 17 (1): 131–43. doi:10.1038/nn.3599
<i>Fjx1</i>	ГТ	four-jointed box kinase 1: кодирует трансмембранный белок гликопротеин типа II Four-joint (Fj).	Ингибирующий фактор, который регулирует удлинение дендритов. <i>Fjx1</i> необходим для нормального развития дендритных отростков в гиппокампе	Probst B, Rock R, Gessler M, Vortkamp A, Püschel AW. The rodent Four-jointed ortholog Fjx1 regulates dendrite extension. Dev Biol. 2007 Dec 1;312(1):461-70. doi: 10.1016/j.ydbio.2007.09.054
<i>Fosb</i>	СВП, ПСМ	FosB proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit: Протоонкоген FosB, субъединица фактора транскрипции AP-1. Обеспечивает активность ДНК-связывающего фактора транскрипции, активность связывания двухцепочечной ДНК. Участвует в нескольких процессах, включая реакцию на цАМФ, реакцию на морфин и ответ на стероидный гормон. Продукт находится в ядре. Белки FOS представляют собой быстро реагирующие генные продукты, которые способствуют образованию белка-активатора-1	<i>FosB</i> , транскрипционный фактор семейства <i>Fos</i> , является укороченным продуктом гена <i>fosB</i> . Он экспрессируется на относительно низких уровнях по сравнению с другими белками семейства FOS в ответ на острые стимулы, но накапливается до высоких уровней в мозге после хронической стимуляции из-за его уникальной стабильности. Это накопление происходит специфичным для области образом в ответ на многие типы хронической стимуляции. FosB в прилежащем ядре повышает чувствительность животного к вознаграждающим эффектам психотропных веществ; <i>FosB</i> вовлечен в материнское поведение, а также является еще одним маркером для выявления острого клеточного ответа и отражает длительные изменения активности нейронов при хроническом стрессе.	Wallace DL, Vialou V, Rios L, Carle-Florence TL, Chakravarty S, Kumar A, Graham DL, Green TA, Kirk A, Iñiguez SD, Perrotti LI, Barrot M, DiLeone RJ, Nestler EJ, Bolaños-Guzmán CA. The influence of DeltaFosB in the nucleus accumbens on natural reward-related behavior. J. Neurosci. 2008.28(41):10272-7. doi:10.1523/JNEUROSCI.1531-08.2008 Kovács LÁ, Füredi N, Ujvári B, Golgol A, Gaszner B. Age-Dependent FOSB/ΔFOSB Response to Acute and Chronic Stress in the Extended Amygdala, Hypothalamic Paraventricular, Habenular, Centrally-Projecting Edinger-Westphal, and Dorsal Raphe Nuclei in Male Rats. Front. Aging Neurosci. 2022.14:862098. doi: 10.3389/fnagi.2022.862098 Dragunow, M.; Faull, R. The use of c-fos as a metabolic marker in neuronal pathway tracing. J. Neurosci. Methods. 1989.29.261-265 Hamann CS, Bankmann J, Mora Maza H, Kornhuber J, Zoicas I, Schmitt-Böhrer A. Social Fear Affects Limbic System Neuronal Activity and Gene Expression. Int. J. Mol. Sci. 2022.23(15):8228. doi: 10.3390/ijms23158228
<i>Frem1</i>	ГК	Fras1 related extracellular matrix 1: внеклеточный матрикс 1. Семейство внеклеточных белков FRAS1/FREM состоит из четырех структурно и функционально родственных белков. Присутствуют в базальной мембране нескольких эмбриональных эпителиев млекопитающих, включая определенные области менингеальной базальной мембраны, которая окружает ЦНС. В соответствии с их локализацией в базальной мембране, белки FRAS1/FREM обеспечивают структурное сцепление между эпителием и окружающей мезенхимой	Транскрипты <i>Fras1</i> были обнаружены в нескольких областях эмбрионального и ювенильного мозга мышей. Мыши <i>Fras1</i> <sup>-/-</sup> демонстрируют снижение производительности при выполнении различных типов задач обучения и памяти, снижение тревожности. FRAS1 в числе прочих белков внеклеточного матрикса играет решающую роль в регуляции различных видов поведения, например, обучение, контролируемого гиппокампом	Kalpachidou T, Makrygiannis AK, Pavlakis E, Stylianopoulou F, Chalepakis G, Stamatakis A. Behavioural effects of extracellular matrix protein Fras1 depletion in the mouse. Eur J Neurosci. 2021 Jun;53(12):3905-3919. doi: 10.1111/ejn.14759
<i>Fucal</i>	ГТ	alpha-L-fucosidase 1: Альфа-L-фукозидаза 1, обеспечивает активность связывания	Дефект лизосомальной α-L-фукозидазы вызывает фукозидоз, крайне редкое	Wolf H, Damme M, Stroobants S, D'Hooge R, Beck HC, Hermans-Borgmeyer I, Lüllmann-Rauch R,

		углеводов и активность фукозидазы	нейродегенеративное и прогрессирующее лизосомное заболевание	Dierks T, Lübke T. A mouse model for fucosidosis recapitulates storage pathology and neurological features of the milder form of the human disease. <i>DisModelMech</i> . 2016.9(9):1015-28. doi: 10.1242/dmm.025122
<i>Fus</i>	ГТ	Fus RNA binding protein: РНК-связывающий белок FUS. Обеспечивает активность связывания ионотропных глутаматных рецепторов; активность связывания миозина V; активность связывания ядерных рецепторов. Участвует в клеточном ответе на Ca <sup>2+</sup> . Ядерный РНК-связывающий белок, вовлеченный в транскрипцию, сплайсинг и транспорт мРНК. Связывает ДНК, РНК и поли(ADP-рибозу). Содержит неупорядоченные домены, склонные к агрегации, что может быть причиной развития возрастных нейродегенеративных заболеваний	Идентификация FUS как (прямого или непрямого) партнера рецептора NMDA повышает вероятность того, что этот белок может участвовать в стыковке и/или регуляции мРНК в возбуждающих синаптических сайтах	Belly A, Moreau-Gachelin F, Sadoul R, Goldberg Y. Delocalization of the multifunctional RNA splicing factor TLS/FUS in hippocampal neurones: exclusion from the nucleus and accumulation in dendritic granules and spine heads. <i>Neurosci Lett</i> . 2005 May 13;379(3):152-7. doi: 10.1016/j.neulet.2004.12.071
<i>Gale</i>	ГТ	UDP-galactose-4-epimerase: уридинфосфатгалактоза-4-эпимераза. Фермент GALE необходим для поддержки биосинтеза широкого спектра гликопротеинов и гликолипидов	GALE играет важную роль в печени и нейронах гипоталамуса у млекопитающих, регулируя метаболизм глюкозамина и чувство сытости после еды. GALE необходим для биосинтеза миелиновых ганглиозидов (один из которых, GM3, является регулятором передачи сигналов лептина и связан с развитием резистентности к инсулину) и сульфатидов, которые являются основными компонентами миелина и играют решающую роль в дифференцировке нейронов.	Broussard A, Florwick A, Desbiens C, Nischan N, Robertson C, Guan Z, Kohler JJ, Wells L, Boyce M. Human UDP-galactose 4'-epimerase (GALE) is required for cell-surface glycome structure and function. <i>J Biol Chem</i> . 2020 Jan 31;295(5):1225-1239. doi: 10.1074/jbc.RA119.009271
<i>Ghitm</i>	ГТ	growth hormone inducible transmembrane protein (трансмембранный белок, индуцируемый гормоном роста): участвует в организации внутренней митохондриальной мембраны и негативной регуляции высвобождения цитохрома C из митохондрий	Не найдено	Не найдено
<i>Gpd1</i>	ГК, ПСМ	glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1: глицерол-3-фосфатдегидрогеназа1. Входит в семейство НАД-зависимых глицерол-3-фосфатдегидрогеназ. Играет критическую роль в метаболизме углеводов и липидов, катализируя обратимое превращение дигидроксиацетонфосфата и восстановленного никотинадениндинуклеотида в глицерин-3-фосфат и НАД+	GPD1 регулирует основные метаболические и молекулярные программы при глиобластоме; экспрессируется в стволовых клетках опухоли головного мозга, но не в нормальных нейрональных стволовых клетках.	Rusu P, Shao C, Neuerburg A, Acikgöz AA, Wu Y, Zou P, Phapale P, Shankar TS, Döring K, Dettling S, Körkel-Qu H, Bekki G, Costa B, Guo T, Friesen O, Schlotter M, Heikenwalder M, Tschaharganeh DF, Bukau B, Kramer G, Angel P, Herold-Mende C, Radlwimmer B, Liu HK. GPD1 Specifically Marks Dormant Glioma Stem Cells with a Distinct Metabolic Profile. <i>Cell Stem Cell</i> . 2019.25(2):241-257.e8. doi: 10.1016/j.stem.2019.06.004
<i>Hbb-b1</i>	ГТ, ГК, СВП, ПСМ	hemoglobin, beta adult major chain: β1-цепь гемоглобина, относится к генам семейства Hbb, которые	Кислород-связывающая природа гемоглобина играет нейротекторную роль в головном мозге. В частности,	Biagioli M., Pinto M., Cesselli D., Zaninello M., Lazarevic D., Roncaglia P., Simone R., Vlachouli C., Plessy C., Bertin N., Beltrami A.,

		экспрессируются в том числе и в головном мозге	гены семейства Hbb экспрессируются в дофаминергических нейронах, в астроцитах коры и гиппокампа и в зрелых олигодендроцитах (Biagioli <i>et al.</i> , 2009). Нейрональный гемоглобин (nHb) биохимически активен и выполняет те же биологические функции, что и в эритроцитах (Russo <i>et al.</i> , 2013). nHb в нормальных условиях выступает показателем энергетического статуса нейронов, поскольку связан с митохондриальной энергетикой (Brown <i>et al.</i> , 2016)	Kobayashi K., Gallo V., Santoro C., Ferrer I., Rivella S., Beltrami C.A., Carninci P., Raviola E., Gustincich S. Unexpected expression of alpha- and beta-globin in mesencephalic dopaminergic neurons and glial cells. PNAS USA. 2009. 8;106(36):15454-9. doi:10.1073/pnas.0813216106 Russo R., Zucchelli S., Codrich M., Marcuzzi F., Verde C., Gustincich S. Hemoglobin is present as a canonical $\alpha\beta\beta$ tetramer in dopaminergic neurons. Biochim.Biophys. Acta - Proteins Proteomics.2013.1834(9):1939-43. doi:10.1016/j.bbapap.2013.05.005 Brown N., Alkhayer K., Clements R., Singhal N., Gregory R., Azzam S., Li S., Freeman E., McDonough J. Neuronal Hemoglobin Expression and Its Relevance to Multiple Sclerosis Neuropathology. J.Mol.Neurosci.2016.59(1):1-17. doi:10.1007/s12031-015-0711-6
<i>Hnf4a</i>	ГК	hepatocyte nuclear factor 4, alpha: ядерный фактор гепатоцитов 4, альфа. Ядерный фактор транскрипции, который связывается с ДНК в виде гомодимера. Кодированный белок контролирует экспрессию нескольких генов, включая ядерный фактор 1 альфа гепатоцитов	Не найдено	Не найдено
<i>Hspa1a</i>	ПСМ	heat shock protein family A (Hsp70) member 1A белок теплового шока 1A (HSP70-1) из семейства HSP; в сочетании с другими белками этого семейства стабилизирует уже собранные белки в клетке и способствует правильной конформации вновь синтезированных белков в норме и при воздействии стрессовых факторов на организм	В нервной системе HSP70 и его модуляторы проявляют нейропротекторное действие против неврологических расстройств. Белок теплового шока 70 увеличивает пролиферацию клеток, дифференцировку нейробластов	Moseley P.L. Heat shock proteins: a broader perspective. J. Lab. Clin. Med. 1996. 128(3):233-4. doi: 10.1016/s0022-2143(96)90021-9 Kwon HJ, Kim W, Jung HY, Kang MS, Kim JW, Hahn KR, Yoo DY, Yoon YS, Hwang IK, Kim DW. Heat shock protein 70 increases cell proliferation, neuroblast differentiation, and the phosphorylation of CREB in the hippocampus.Lab.Anim.Res.2019 35:21. doi:10.1186/s42826-019-0020-2
<i>Hspa1b</i>	ГТ, СВП, ПСМ	heat shock protein family A (Hsp70) member 1B: белок теплового шока 1B (HSP70-2) из семейства белков теплового шока HSP	Белок HSPA1B необходим для восстановления клеток после стресса и для выживания и поддержания нормальной клеточной функции. Экспрессия <i>Hspa1b</i> связана со способностью клеток противостоять нагрузкам, которые в противном случае привели бы к повреждению и/или гибели клеток	Campisi J., Leem T.H., Greenwood B.N., Hansen M.K. Moraska A., Higgins K., Smith T.P., Fleshner M. Habitual physical activity facilitates stress-induced HSP72 induction in brain, peripheral, and immune tissues. Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.P hysiol. 2003. 284(2):R520-30. doi: 10.1152/ajpregu.00513.2002
<i>Htr2c</i>	ГК	5-hydroxytryptamine receptor 2C: 2C серотониновый рецептор. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), нейротрансмиттер, вызывает широкий спектр физиологических эффектов путем связывания с несколькими подтипами рецепторов, включая	Повышение уровня мРНК рецептора 5-НТ(2С) наблюдалось в лобной коре и гиппокампе у неагрессивных крыс по сравнению с агрессивными животными. Повышение экспрессии гена 5-НТ(2С)-рецептора и функционального состояния 5-НТ(2С)-рецепторов наблюдалось в мозге	Popova NK, Naumenko VS, Kozhemyakina RV, Plyusnina IZ. Functional characteristics of serotonin 5-HT2A and 5-HT2C receptors in the brain and the expression of the 5-HT2A and 5-HT2C receptor genes in aggressive and non-aggressive rats. Neurosci. Behav. Physiol. 2010.40(4):357-61. doi: 10.1007/s11055-010-9264-x

		семейство 5-HT <sub>2</sub> семи трансмембранных рецепторов, связанных с G-белком, которые активируют сигнальные пути фосфолипазы C и D. мРНК гена <i>Htr2c</i> подвергается многочисленным событиям редактирования	неагрессивных крыс без каких-либо изменений уровня мРНК 5-HT(2A)-рецептора или чувствительности рецептора; это свидетельствует об участии 5-HT(2C)-рецепторов в механизмах торможения агрессивного поведения, вызванного страхом	
<i>Htr3a</i>	ПСМ	5-hydroxytryptamine receptor 3A: 3A серотониновый рецептор. Принадлежит к суперсемейству рецепторов лиганд-зависимых ионных каналов. Этот ген кодирует субъединицу A рецептора типа 3 для серотонина, который действует как нейротрансмиттер, гормон и митоген. Рецептор вызывает быстрые деполяризующие реакции в нейронах после активации	Ген ионотропного рецептора серотонина 3A (5-HT 3A R) специфически экспрессируется в мигрирующих интернейронах (вставочных нейронах) в процессе развития коры головного мозга. Различные эффекты серотонина на миграцию клеток нервного гребня зависят от концентрации серотонина и эмбрионального возраста клеток. Метилирование гена <i>Htr3a</i> у людей было связано с агрессивным поведением	Murthy S, Niquille M, Humi N, Limoni G, Frazer S, Chameau P, van Hooft JA, Vitalis T, Dayer A. Serotonin receptor 3A controls interneuron migration into the neocortex. <i>Nat. Commun.</i> 2014 5:5524. doi: 10.1038/ncomms6524 Moiseiwitsch JR, Lauder JM. Serotonin regulates mouse cranial neural crest migration. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 1995 92(16):7182-6. doi: 10.1073/pnas.92.16.7182 Schechter DS, Moser DA, Pointet VC, Aue T, Stenz L, Paoloni-Giacobino A, Adouan W, Manini A, Suardi F, Vital M, Sancho Rossignol A, Cordero MI, Rothenberg M, Ansermet F, Rusconi Serpa S, Dayer AG. The association of serotonin receptor 3A methylation with maternal violence exposure, neural activity, and child aggression. <i>Behav Brain Res.</i> 2017.325(Pt B):268-277. doi: 10.1016/j.bbr.2016.10.009
<i>Htr5b</i>	ПСМ	5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 5B: 5B серотониновый рецептор, связан с G-белком (GPCR), который играет ключевую роль в некоторых нарушениях развития нервной системы	Проявление агрессивного поведения при нападении положительно связано с рецепторами серотонинергической системы, в т.ч. 5-HT(1B)-рецептором, и обратно пропорционально связаны с патологической агрессией	Tang GB, Mi TW, Sun ML, Xu YJ, Yang SG, Du HZ, Saijilafu, Teng ZQ, Gao J, Liu CM. Overexpression of serotonin receptor 5b expression rescues neuronal and behavioral deficits in a mouse model of Kabuki syndrome. <i>IBRORep.</i> 2020.9:138-46 doi:10.1016/j.ibror.2020.07.005 de Boer SF, Koolhaas JM. 5HT1A and 5HT1B receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. <i>E.J.P.</i> 2005.526(1-3):125-39. doi:10.1016/j.ejphar.2005.09.065
<i>Ifi2712b</i>	ГТ	interferon, alpha-inducible protein 27 like 2B: Интерферон альфа-индуцируемый белок 27, подобный 2B. Участвует в сигнальном пути апоптоза; предполагается его действие во время старения и реакции на вирус; находится в митохондриальной мембране	Не найдено	Не найдено
<i>Ifi47</i>	ГТ	interferon gamma inducible protein 47: интерферон гамма, индуцируемый белком 47	Не найдено	Не найдено
<i>Insig1</i>	ГТ	insulin induced gene 1: инсулин-индуцированный белок ген 1. Участвует в клеточном ответе на инсулиновый стимул. Этот белок мембраны эндоплазматического ретикулума, который регулирует метаболизм	В настоящее время мозг признан чувствительной к инсулину тканью; однако роль изменения концентрации инсулина в периферическом кровообращении в экспрессии генов в головном мозге в значительной степени неизвестна. Инсулин регулирует различные пути в гипоталамусе, гиппокампе	Cai W, Zhang X, Batista TM, García-Martín R, Softic S, Wang G, Ramirez AK, Konishi M, O'Neill BT, Kim JH, Kim JK, Kahn CR. Peripheral Insulin Regulates a Broad Network of Gene Expression in Hypothalamus, Hippocampus, and Nucleus Accumbens. <i>Diabetes.</i> 2021 Aug;70(8):1857-1873. doi: 10.2337/db20-1119

		холестерина, липогенез и гомеостаз глюкозы.	и прилежащем ядре. Инсулин регулирует несколько генов, участвующих в нейротрансмиссии, в том числе повышая экспрессию нескольких субъединиц рецепторов ГАМК-А, Na <sup>+</sup> и K <sup>+</sup> каналов. Периферический инсулин регулирует экспрессию широкой сети генов, участвующих в нейротрансмиссии и метаболизме головного мозга.	
<i>Itm2a</i>	СВП	integral membrane protein 2A; представляет собой однопроходной мембранный белок типа II с внутриклеточным N-концевым доменом и внеклеточным доменом BRICHOS	Роль ИТМ2А в головном мозге до сих пор не определена, но исследования, проведенные в других физиологических системах, показывают, что ИТМ2А действует в зависимости от типа клеток в регуляции клеточной дифференцировки. На мышцах показано, что ИТМ2А связывается с мотопсином (сериновой протеазой, играющей решающую роль в синаптических функциях; потеря функции мотопсина вызывает тяжелую умственную отсталость у людей) через свой домен BRICHOS и что <i>Itm2a</i> высоко экспрессируется в коре головного мозга в течение первых 2 недель жизни, период, в течение которого мотопсин интенсивно вырабатывается в нейронах головного мозга.	Fernandes J, Vieira AS, Kramer-Soares JC, Da Silva EA, Lee KS, Lopes-Cendes I, Arida RM. Hippocampal microRNA-mRNA regulatory network is affected by physical exercise. <i>Biochim Biophys Acta Gen Subj.</i> 2018 Aug;1862(8):1711-1720. doi: 10.1016/j.bbagen.2018.05.004 Mitsui S, Osako Y, Yuri K. Mental retardation-related protease, motopsin (prss12), binds to the BRICHOS domain of the integral membrane protein 2a. <i>Cell Biol Int.</i> 2014 Jan;38(1):117-23. doi: 10.1002/cbin.10164
<i>Krt2</i>	ГТ, ГК, СВП, ПСМ	keratin 2: кератин 2, фибриллярный белок. Представлены в эпителиальных клетках, обнаружены в нервной ткани. Кератин наравне с другими филаментами участвует в поддержании сложной структуры аппарата Гольджи в нейронах	Экспрессия промежуточных филаментов кератина в эмбриональных стволовых клетках человека может модулировать чувствительность к апоптозу и стрессу	Maurer J, Nelson B, Cecaña G, Bajpai R, Mercola M, Terskikh A, Oshima RG. Contrasting expression of keratins in mouse and human embryonic stem cells. <i>PLoS One.</i> 2008;3(10):e3451. doi: 10.1371/journal.pone.0003451
<i>Lilrb3l</i>	ГТ, ГК	leukocyte immunoglobulin-like receptor, subfamily B (with TM and ITIM domains), member 3-like: регулирует ингибирующую активность рецепторов МНС класса I; участвует в сигнальном пути, опосредованном цитокинами; компонент мембраны. Семейство лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов (LILR) содержит активирующие и ингибирующие члены, которые могут повышать или понижать активность иммунных клеток	Экспрессия отдельных LILR была задокументирована для ряда иммунных клеток, включая нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги, дендритные клетки, NK-клетки, В-клетки, Т-клетки и остеокласты, а также в эндотелиальных клетках и в нейронах. Участвует в пластичности нервной системы, связываясь с белками миелиновой оболочки	Lewis Marffy AL and McCarthy AJ (2020) Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptors (LILRs) on Human Neutrophils: Modulators of Infection and Immunity. <i>Front. Immunol.</i> 11:857. doi: 10.3389/fimmu.2020.00857 Atwal JK, Pinkston-Gosse J, Syken J, Stawicki S, Wu Y, Shatz C, Tessier-Lavigne M. PirB is a functional receptor for myelin inhibitors of axonal regeneration. <i>Science.</i> 2008 Nov 7;322(5903):967-70. doi: 10.1126/science.1161151
<i>LipH</i>	ГТ	lipase H: липаза H, участие в процессе биосинтеза жирных кислот и катаболическом процессе триглицеридов, находится в плазматической мембране	Не найдено	Не найдено
<i>Lyn</i>	ПСМ	LYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase: Протоонкоген LYN,	Белок LYN участвует в дендрогенезе	Chen S, Ren YQ, Hillman DE. Transient expression of lyn gene in Purkinje cells during cerebellar

		тирозинкиназа семейства Src. Выполняет несколько функций, в т.ч. обуславливает связывание $\gamma$ -тубулина и сигнальных рецепторов. Участвует в нескольких процессах, включая нейрогенез и позитивную регуляцию стимулирующего сигнального пути, опосредованного рецептором Fc. Активен в глутаматергических синапсах и постсинаптической специализации	Хотя ген <i>Lyn</i> экспрессируется в головном мозге, информации о функции его белка в ЦНС недостаточно. Известно, что в нейронах коры LYN фосфорилирует $\alpha$ 3-субъединицу Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФазы и повышает ее активность. Показано, что LYN участвует в опосредованной рецептором AMPA активации нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) посредством включения митоген-активируемого протеинкиназного пути. Предполагается негативная регулирующая роль LYN, связанная с активностью рецептора NMDA. Активно исследуется участие гена <i>Lyn</i> в нейродегенеративных заболеваниях: у мышей в микроглии при воздействии олигомеров A $\beta$ подобно микроглии, выделенной из посмертного мозга пациентов с БА, повышен уровень LYN	development. Brain Res Dev Brain Res. 1996 Apr 30;92(2):140-6. doi: 10.1016/0165-3806(95)00208-1 Weerawarna PM, Richardson TI. <i>Lyn</i> Kinase Structure, Regulation, and Involvement in Neurodegenerative Diseases: A Mini Review. Kinases and Phosphatases. 2023; 1(1):23-38. <a href="https://doi.org/10.3390/kinasesphosphatases1010004">https://doi.org/10.3390/kinasesphosphatases1010004</a>
<i>Lypd1</i>	ГК	Lyb/Plaur domain containing 1: Предполагают, что этот ген активирует связывание ацетилхолиновых рецепторов и регулирует ингибиторы ацетилхолиновых рецепторов. Возможно, участвует в сигнальном пути рецептора ацетилхолина, холинергической передаче сигнала, в регуляции локализации белка на плазматической мембране и в поведенческой реакции страха.	Белки Lynx являются хорошо известными модуляторами свойств и транспорта никотиновых рецепторов семейства генов, кодирующих белки LYNX (LY6E, LY6H, LY6G6E, LYNX1, LYPD1, LYPD6 и LYPD6B), которые, как известно, аллостерически модулируют ответы никотиновых рецепторов. может играть важную роль в ограничении или регулировании функции родственных ему рецепторов для адаптивного ответа в цепях, опосредующих тревожно-подобное поведение. Модулирует функциональные свойства соответствующих рецепторов ЦНС	Tekinay AB, Nong Y, Miwa JM, Lieberam I, Ibanez-Tallon I, Greengard P, Heintz N. A role for LYNX2 in anxiety-related behavior. PNAS.USA.2009. 106(11):4477-82. doi: 10.1073/pnas.0813109106 Ibañez-Tallon I, Miwa JM, Wang HL, Adams NC, Crabtree GW, Sine SM, Heintz N. Novel modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors by association with the endogenous prototoxin lynx1. Neuron.2002.33(6):893-903. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00632-3 Miwa JM, Anderson KR, Hoffman KM. Lynx Prototoxins: Roles of Endogenous Mammalian Neurotoxin-Like Proteins in Modulating Nicotinic Acetylcholine Receptor Function to Influence Complex Biological Processes. Fr.Ph.2019.10:343. doi:10.3389/fphar.2019.00343 Venkatesan S, Chen T, Liu Y, Turner EE, Tripathy SJ, Lambe EK. Chrna5 and lynx prototoxins identify acetylcholine super-responder subplate neurons. iScience.2023.26(2):105992. doi: 10.1016/j.isci.2023.105992
<i>Magee2</i>	ГТ	MAGE family member E2, антиген, ассоциированный с меланомой	Не найдено	Alsalloum A, Shevchenko JA, Sennikov S. The Melanoma-Associated Antigen Family A (MAGE-A): A Promising Target for Cancer Immunotherapy? Cancers (Basel). 2023 Mar 15;15(6):1779. doi: 10.3390/cancers15061779
<i>Mcm10</i>	ГТ	minichromosome maintenance 10 replication initiation factor: Фактор инициации репликации поддержания минихромосомы 10. Участвует в регуляции ДНК-связывающей активности, связывании ферментов, белка.	Не найдено	Не найдено

		Участвует в инициации репликации ДНК, клеточном ответе на стимул повреждения ДНК и в пролиферации клеточной популяции. Предполагается локализация в ядрышке и нуклеоплазме		
<i>Mcm7</i>	ПСМ	minichromosome maintenance complex component 7: компонент 7 комплекса поддержания минихромосомы. Является одним из высококонсервативных поддерживающих белков мини-хромосом (MCM), которые необходимы для инициации репликации эукариотического генома	Белки этого семейства являются ключевыми элементами, которые функционируют как часть пререпликационного комплекса, иницируя репликацию ДНК у эукариот. В соответствии с их ролью в инициации репликации ДНК, сверхэкспрессия членов семейства MCM наблюдалась при нескольких злокачественных новообразованиях	Erkan EP, Ströbel T, Lewandrowski G, Tannous B, Madlener S, Czech T, Saydam N, Saydam O. Depletion of minichromosome maintenance protein 7 inhibits glioblastoma multiforme tumor growth in vivo. <i>Oncogene</i> . 2014 Sep 25;33(39):4778-85. doi: 10.1038/onc.2013.423
<i>Mogat2</i>	ГТ	monoacylglycerol O-acyltransferase 2: моноацилглицерол ацилтрансфераза. Регулирует активность 2-ацилглицерин-О-ацилтрансферазы и активность ацетилтрансферазы. Участвует в процессе биосинтеза диацилглицерина и в процессе биосинтеза моноацилглицерина и в процессах биосинтеза триглицеридов	Не найдено	Не найдено
<i>Morn1</i>	ГТ, ГК, СВП, ПСМ	MORN repeat containing 1: на <i>Toxoplasma gondii</i> показано, что белок MORN1 (белковая цепь захвата и узнавания мембраны) является частью структурного комплекса, организующего полюс веретена (Ferguson et al., 2008; Lorestani et al., 2010), где микротрубочки проникают в ядерную оболочку. Ген <i>Morn1</i> (MORN (membrane occupation and recognition nexus) repeat containing 1) из семейства MORN, в состав которого входят пять паралогичных генов ( <i>Morn1-5</i> ). Эти гены остаются малоизученными на сегодняшний день, известно лишь, что они участвуют в процессе клеточного деления.	Продукт гена <i>Morn2</i> у планарий способствует опосредованному фагоцитозом ограничению деления и фиксации некоторых бактерий в макрофагах (Abnave et al., 2014), <i>Morn3</i> в семенниках мышей регулирует сперматогенез (Zhang et al., 2015), <i>Morn4</i> является компонентом эволюционно консервативного каскада программы самоуничтожения (дегенерации) поврежденных сенсорных аксонов у дрозофил (Bhattacharya et al., 2012). На куриных эмбрионах (Celá et al., 2016b) показано, что экспрессия гена <i>Morn5</i> регулируется BMP-сигналами (bone morphogenetic proteins, регулируют клеточные процессы черепно-лицевого развития) и одновременно необходима для их передачи (Celá et al., 2016a). Мотив MORN был впервые определен в 2000 году, когда он был идентифицирован в семействе белков Juncctophilin (Takeshima et al., 2000), которые присутствуют во всех возбудимых клетках (Perni, 2022). Белки JPH3 и JPH4 впервые были обнаружены в головном мозге (Nishi et al., 2003), в сенсорных нейронах (Hogea et al., 2021).	Ferguson DJ, Sahoo N, Pinches RA, Bumstead JM, Tomley FM, Gubbels MJ. MORN1 has a conserved role in asexual and sexual development across the apicomplexa. <i>Eukaryot Cell</i> . 2008 Apr;7(4):698-711. doi: 10.1128/EC.00021-08
<i>Mpeg1</i>	ПСМ	macrophage expressed 1: Макрофаг-экспрессируемый ген 1, участвует в защитной реакции на бактерии. Является древним белком многоклеточных животных,	У людей белки MACPF вовлечены в управление процессами развития, через регуляцию астротактинов (ASTN1 и ASTN2, - гликопротеины в мигрирующих	Bayly-Jones C, Pang SS, Spicer BA, Whisstock JC, Dunstone MA. Ancient but Not Forgotten: New Insights Into MPEG1, a Macrophage Perforin-Like Immune Effector. <i>Front Immunol</i> . 2020 Oct

		принадлежащим к ветви мембранно-атакующего комплекса/перфорина (MACPF) суперсемейства порообразующих белков (PFP) MACPF/холестерин-зависимого цитолизина (CDC). Белки MACPF/CDC представляют собой большое и чрезвычайно разнообразное суперсемейство, которое образует большие трансмембранные водные каналы в мембранах-мишенях. У людей MACPF играют известную роль в иммунитете и развитии.	нейронах, которые способствуют адгезии глиальных клеток и миграции нейронов) и нейроспецифических белков (BRINP1, BRINP2 и BRINP3, - участвуют в нейропластичности или регулировании клеточных циклов). Мутации ASTN и BRINP связаны с умственной отсталостью, СДВГ и другими невропатиями)	15;11:581906. doi: 10.3389/fimmu.2020.581906
<i>Mre11a</i>	ГТ	MRE11 homolog A, double strand break repair nuclease: Белок репарации двойных разрывов нитей MRE11A, ядерный белок, участвующий в гомологичной рекомбинации и репарации двойных разрывов ДНК.	Мутации в гене MRE11 человека приводят к расстройству, при котором у пациентов проявляются атаксия, нейродегенерация и дефекты нейронов	Lamarche BJ, Orazio NI, Weitzman MD. The MRN complex in double-strand break repair and telomere maintenance. FEBS Lett. 2010 Sep 10;584(17):3682-95. doi: 10.1016/j.febslet.2010.07.029
<i>Myom2</i>	ГК, СВП	myomesin 2: Миомезин-2, кодирует М-белок во взрослой сердечной мышце и быстрых скелетных мышцах, функционирует как стабилизатор трехмерного расположения белков, содержащих структуры М-диапазона в саркомере	Не найдено	Не найдено
<i>Nfx1l</i>	СВП	nuclear transcription factor, X-box binding-like 1. Ген <i>Nfx1l</i> кодирует ядерный репрессор транскрипции цинковых пальцев типа NFX-1, который экспрессируется в цитоплазме	NFXL1 повышают риск специфических языковых нарушений. Этот транскрипционный фактор высоко экспрессируется в эмбриональных стволовых клетках до дифференцировки в миелинизированные олигодендроциты	Villanueva P, Nudel R, Hoischen A, Fernández MA, Simpson NH, Gilissen C, Reader RH, Jara L, Echeverry MM, Francks C, Baird G, Conti-Ramsden G, O'Hare A, Bolton PF, Hennessy ER; SLI Consortium; Palomino H, Carvajal-Carmona L, Veltman JA, Cazier JB, De Barbieri Z, Fisher SE, Newbury DF. Exome sequencing in an admixed isolated population indicates NFXL1 variants confer a risk for specific language impairment. PLoS Genet. 2015 Mar 17;11(3):e1004925. doi: 10.1371/journal.pgen.1004925
<i>Nmb</i>	СВП	neuromedin B: нейромедин В, высококонсервативный пептид, обнаруживается в центральной нервной системе. Нейромедин задействован в экзокринной и эндокринной секреции, росте клеток, температуре тела, кровяном давлении и уровне глюкозы	Нейромедины участвуют в широком спектре физиологических процессов, включая сокращение гладкой мускулатуры, иммунитет, реакцию на стресс, дыхание, ноцицепцию и энергетический гомеостаз. Оказывает влияние на реакцию страха и тревоги, вызывая высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостерона Нейромедин В стимулирует гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось у самцов крыс	Cikes D, Atanes P, Cronin SJF, Hagelkrüys A, Huang GC, Persaud SJ, Penninger JM. Neuropeptide Neuromedin B does not alter body weight and glucose homeostasis nor does it act as an insulin-releasing peptide. Sci Rep. 2022 Jun 7;12(1):9383. doi: 10.1038/s41598-022-13060-0 Bédard T, Mountney C, Kent P, Anisman H, Merali Z. Role of gastrin-releasing peptide and neuromedin B in anxiety and fear-related behavior. Behav Brain Res. 2007 Apr 16;179(1):133-40. doi: 10.1016/j.bbr.2007.01.021 Boughton CK, Patel SA, Thompson EL, Patterson M, Curtis AE, Amin A, Chen K, Ghatei MA, Bloom SR, Murphy KG. Neuromedin B

				stimulates the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male rats. Regul Pept. 2013 Nov 10;187:6-11. doi: 10.1016/j.regpep.2013.10.002
<i>Nmnat1</i>	ПСМ	nicotinamide nucleotide adenyltransferase 1: Никотинамидмононуклеотидаденилилтрансфераза 1 (NMNAT1) представляет собой фермент биосинтеза никотинамидаденилиндинуклеотида.	Обладает нейропротекторным действием против повреждения головного мозга в неонатальный период. Экспрессия гена <i>Nmnat1</i> снижает гибель клеток и апоптоз, регулирует выживаемость нейронов посредством активации АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК), а нокадаун по гену приводит к гибели клеток и апоптозу.	Liang J, Wang P, Wei J, Bao C, Han D. Nicotinamide Mononucleotide Adenyltransferase 1 Protects Neural Cells Against Ischemic Injury in Primary Cultured Neuronal Cells and Mouse Brain with Ischemic Stroke Through AMP-Activated Protein Kinase Activation. Neurochem Res. 2015 Jun;40(6):1102-10. doi: 10.1007/s11064-015-1569-2
<i>Nmral1</i>	ГТ	NmrA like redox sensor 1: кодирует белок-датчик окислительно-восстановительного потенциала. При низких концентрациях NADPH белок находится в основном в виде мономера, участвует в предотвращении апоптоза.	Не найдено	Не найдено
<i>Nr4a3</i>	ГТ	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3: подсемейство 4 ядерных рецепторов, группа А, член 3 (NR4A3), известный как орфаный рецептор-1 нейронного происхождения, представляет собой ядерный рецептор, который играет ключевую роль в клеточном цикле, дифференцировке нейронов, апоптозе и метаболизме. Эти процессы могут быть вовлечены в патогенез некоторых нейродегенеративных заболеваний. В ЦНС уровень мРНК NR4A3 высокий. ТФ NR4A2, гомологичный NR4A3, способствует патогенезу болезни Паркинсона	У мышей с нокаутом <i>Nr4a3</i> происходит дезорганизация и постнатальная гибель клеток в пирамидном слое гиппокампа, дефектное направление аксонов в зубчатой извилине и мшистых волокнах, и повышенная восприимчивость к лимбическим судорогам. NR4A3 играет важную роль в нормальных процессах, таких как эмбриональное развитие, дифференцировка нейронов, апоптоз, воспаление, регуляция метаболизма, патологические процессы (эпилепсия, депрессия и сосудистые болезни).	Kon T, Miki Y, Tanji K, Mori F, Tomiyama M, Toyoshima Y, Kakita A, Takahashi H, Utsumi J, Sasaki H, Wakabayashi K. Localization of nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3 (NR4A3) in Lewy body disease and multiple system atrophy. Neuropathology. 2015 Dec;35(6):503-9. doi: 10.1111/neup.12210
<i>Nt5c3b</i>	ПСМ	5'-nucleotidase, cytosolic 3: цитозольная 5'-нуклеотидаза 3. NT5C3 является членом семейства 5'-нуклеотидаз и одним из пяти цитозольных членов семейства, катализируют дефосфорилирование нуклеозид - 5'-монофосфатов	Не найдено	Не найдено
<i>Orai1</i>	ГТ	ORAI calcium release-activated calcium modulator 1: Активируемый высвобождением кальция модулятор кальция ORAI 1	Кальциевый канал ORAI1 играет важную роль в пластичности нейронов: ORAI1 необходим для образования новых дендритных шипиков	Tshuva RY, Korkotian E, Segal M. ORAI1-dependent synaptic plasticity in rat hippocampal neurons. Neur.Lear.Mem.2017.140: 1-10.doi:10.1016/j.nlm.2016.12.024
<i>P2rx4</i>	ГТ	purinergic receptor P2X 4: пуриnergический рецептор P2rx4, участвует в регуляции активности связывания АТФ; активности лиганд-управляемого катионного канала; и активности связывания ионов переходных металлов, в клеточном ответе на ион цинка; потенциале действия нейронов и в регуляции миграции клеток микроглии. Находится в нескольких клеточных ком-	<i>P2x4</i> экспрессируется в ГАМКергических интернейронах и ГАМКергических шипиковых нейронах стриатума и черной субстанции крысы, в гипоталамусе и передней доле гипофиза. Этот рецептор вовлечен в регуляцию гипоталамо-гипофизарных функций в ЦНС. Участвует в физиологических функциях ЦНС, включая модуляцию нейротрансмиссии и усиление синапсов. В гиппокампе экспрессия <i>P2rx4</i> на	Stokes L, Layhadi JA, Bibic L, Dhuna K, Fountain SJ. P2X4 Receptor Function in the Nervous System and Current Breakthroughs in Pharmacology. Front Pharmacol. 2017 May 23;8:291. doi: 10.3389/fphar.2017.00291

		понтных, включая дендритные шипики; тело нейрона; и постсинаптической плотности. Является неотъемлемым компонентом плазматической мембраны.	пирамидных нейронах способствует синаптической пластичности и долговременной потенциации	
<i>Pcdhb9</i>	ГТ, ГК	protocadherin beta 9: протокадгерин $\beta$ 9. Протокадгерин - основной класс молекул клеточной адгезии, обеспечивающие кальций-зависимое гомофильное соединение клеток в плотных тканях организма; важны для развития организма, образования слоев и групп клеток, узнавания клеток друг другом, передачи сигналов	PCDH9 участвует в возникновении положительного эмоционального поведения, возможно, посредством нейронов угасания страха в задней части базолатеральной миндалины и синаптической активности в нейронах гиппокампа. Протокадгерин участвуют в опосредованных кальцием транскрипционных генных сетях, экспрессируются главным образом в развивающейся нервной системе, участвуя во многих процессах развития НС, включая направление роста аксонов и дендритов, создание новых синапсов (Garrett & Weiner, 2009; Lefebvre <i>et al.</i> , 2012). Сгруппированные PCDH рассматриваются как «молекулярные штрих-коды для самораспознавания отдельными нейронами в нервной системе позвоночных» (Chen & Maniatis, 2013). В исследованиях генетической основы одомашнивания животных показано, что гены протокадгеринов дифференциально экспрессируются между одомашненными и дикими популяциями, и между популяциями, которые были экспериментально отобраны для приручения (Wang <i>et al.</i> , 2018)	Uemura M, Furuse T, Yamada I, Kushida T, Abe T, Imai K, Nagao S, Kudoh M, Yoshizawa K, Tamura M, Kiyonari H, Wakana S, Hirano S. Deficiency of protocadherin 9 leads to reduction in positive emotional behavior. <i>SciRep</i> .2022.12(1):11933. doi:10.1038/s41598-022-16106-5 Garrett, A. M., & Weiner, J. A. Control of CNS synapse development by $\gamma$ -protocadherin-mediated astrocyte–neuron contact. <i>J.Neuros</i> .2009.29(38).11723–31. <a href="https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2818-09.2009">https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2818-09.2009</a> Lefebvre JL, Kostadinov D, Chen WV, Maniatis T, Sanes JR. Protocadherins mediate dendritic self-avoidance in the mammalian nervous system. <i>Nature</i> , 2012.488(7412).517–521 Chen WV, Maniatis T. Clustered protocadherins. <i>Development</i> .2013. 140(16).3297–3302. <a href="https://doi.org/10.1242/dev.090621">https://doi.org/10.1242/dev.090621</a> Wang <i>et al.</i> Genomic responses to selection for tame/aggressive behaviors in the silver fox ( <i>Vulpes vulpes</i> ). <i>PNAS</i> .2018.115.10398–403 Pilot M, <i>et al.</i> Human-modified landscapes: The evolutionary consequences of hybridization for grey wolves and free-ranging domestic dogs. <i>Ev.Ap</i> .2021.14(10):2433-56. doi:10.1111/eva.13257
<i>Pcdhga1</i>	ГК, ПСМ	protocadherin gamma subfamily A, 1: гамма-протокадгерин подсемейства А, 1: нейральные кадгериноподобные белки клеточной адгезии, скорее всего, играют критическую роль в установлении и функционировании специфических межклеточных связей в головном мозге	Пcdhs-gamma участвует в дифференцировке нейронов и может участвовать в тонкой настройке морфологии нейронов и синаптогенезе. Автономная клеточная регуляция транскрипции может генерировать широкое распространение индивидуальных Pcdhs-gamma в головном мозге, которое разительно отличается от профиля экспрессии генов классических кадгеринов. Т.о., определенный набор Pcdhs-gamma может участвовать в адгезии нейронов и передаче сигналов на клеточном уровне. Гены подсемейства PCDHGA дифференциально экспрессируются в мозге между группами ручных животных и агрессивных у чернобурых лисиц и крыс (Heyne <i>et al.</i> , 2014; Wang <i>et al.</i> , 2018)	Frank M, Ebert M, Shan W, Phillips GR, Arndt K, Colman DR, Kemler R. Differential expression of individual gamma-protocadherins during mouse brain development. <i>MolCellNeurosci</i> .2005.29(4):603-16. doi: 10.1016/j.mcn.2005.05.001 Chen WV, Alvarez FJ, Lefebvre JL, Friedman B, Nwakeze C, Geiman E, Smith C, Thu CA, Tapia JC, Tasic B, Sanes JR, Maniatis T. Functional significance of isoform diversification in the protocadherin gamma gene cluster. <i>Neur</i> .2012.75(3):402-9. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.039 Heyne HO, Lautenschläger S, Nelson R, Besnier F, Rotival M, Cagan A, Kozhemyakina R, Plyusnina IZ, Trut L, Carlborg Ö, Petretto E, Kruglyak L, Pääbo S, Schöneberg T, Albert FW. Genetic influences on brain gene expression in rats selected for tameness and aggression. <i>Genet</i> .2014.198(3).1277-90. <a href="https://doi.org/10.1534/genetics.114.168948">https://doi.org/10.1534/genetics.114.168948</a>

<i>Pdia4</i>	СВП	protein disulfide isomerase family A, member 4: семейство А протеиндисульфидизомеразы, 4. Участвует в позитивной регуляции сворачивания белков: катализирует образование и разрыв дисульфидных связей между остатками цистеина внутри белков при их сворачивании. <i>Pdia</i> экспрессируются практически во всех тканях млекопитающих и обнаруживаются в эндоплазматическом ретикулуме, ядре, цитозоле, клеточной мембране и внеклеточном пространстве, играя важную роль в клеточных функциях	В нейронах посттрансляционно модифицированный PDIA способствует агрегации белков, ведущих к патофизиологии нейродегенеративных заболеваний. Гены семейства <i>Pdia</i> часто сверхэкспрессируются при раковых опухолях.	Rahman NSA, Zahari S, Syafruddin SE, Firdaus-Raih M, Low TY, Mohtar MA. Functions and mechanisms of protein disulfide isomerase family in cancer emergence. Cell Biosci. 2022 Aug 14;12(1):129. doi: 10.1186/s13578-022-00868-6 Ali Khan H, Mutus B. Protein disulfide isomerase a multifunctional protein with multiple physiological roles. Front Chem. 2014 Aug 26;2:70. doi: 10.3389/fchem.2014.00070
<i>Pcp2</i>	СВП	Purkinje cell protein 2: Белок-2 клеток Пуркинью	Экспрессируется в развивающейся центральной нервной системе, что указывает на роль в клеточной дифференцировке	Guan J, Luo Y, Denker BM. Purkinje cell protein-2 (Pcp2) stimulates differentiation in PC12 cells by Gbetagamma-mediated activation of Ras and p38 MAPK. Bioch.J. 2005. 392(Pt 2):389-97. doi: 10.1042/BJ20042102
<i>Pdyn</i>	СВП	Prodynorphin: продинорфин. Регулирует активность связывания опиоидных рецепторов. Участвует в химической синаптической передаче; сигнальный путь нейропептида. Белок локализован цитоплазме и телах нейронов. Активен в просвете везикул плотного ядра нейронов и синаптических везикулах	Динорфины – класс опиоидных пептидов, прекурсором которых является продинорфин. Динорфины широко распространены во всей ЦНС, однако наибольшая их концентрация обнаруживается в гипоталамусе, продолговатом мозге, варолиевом мосту, среднем мозге и спинном мозге. Продинорфин, ген, кодирующий опиоидные пептиды динорфина, является сильным кандидатом на влияние на ряд нейронных цепей, включая пути вознаграждения.	Votinov M, Pripfl J, Windischberger C, Moser E, Sailer U, Lamm C. A functional polymorphism in the prodynorphin gene affects cognitive flexibility and brain activation during reversal learning. Front Behav Neurosci. 2015 Jul 3;9:172. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00172
<i>Pla2g2c</i>	ГТ, СВП	phospholipase A2, group IIc: фосфолипаза A2, группа IIc, включает активность кальций-зависимой фосфолипазы A2. Из группы ферментов, которые катализируют процесс гидролиза фосфолипидов, находится во внеклеточном пространстве.	Не найдено	Не найдено
<i>Pla2g2d</i>	ГК	phospholipase A2, group IID: фосфолипаза A2, группа IID. Регулирует активность кальций-зависимой фосфолипазы A2; активность связывания гепарансульфата и протеогликана; активность связывания гепарина. Участвует в процессе метаболизма глицерофосфолипидов; осуществляет негативную регуляцию пролиферации Т-клеток и регуляцию острого воспалительного ответа на антигенный стимул. Находится во внеклеточном пространстве	Не найдено	Не найдено
<i>Pla2g5</i>	ГК	phospholipase A2, group V: Фосфолипаза A2, группа V. Регулирует кальций-зависимую активность фосфолипазы A2 и связывание гепарина.	Есть данные о стимуляции роста аксонов нейронов и дифференцировке нейронов	Masuda S, Murakami M, Takanezawa Y, Aoki J, Arai H, Ishikawa Y, Ishii T, Arioka M, Kudo I. Neuronal expression and neurotogenic action of group X

		Участвует в секреции арахидоновой кислоты; в процессе биосинтеза лейкотриенов; в процессе биосинтеза фактора активации тромбоцитов. Находится в аппарате Гольджи; перинуклеарной области цитоплазмы; плазмат. мембране		secreted phospholipase A2. JBiolChem.2005.280(24):23203-14. doi: 10.1074/jbc.M500985200 Murakami M, Lambeau G. Emerging roles of secreted phospholipase A(2) enzymes: an update. Biochimie. 2013. 95(1):43-50. doi: 10.1016/j.biochi.2012.09.007
<i>Plac8</i>	ГТ	placenta associated 8: PLAC8 способствует аутофагической активности и повышает приоритет роста клеток трофобласта у человека. Высоко экспрессируется и регулирует пролиферацию клеток в низкодифференцированных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы	Не найдено	Не найдено
<i>Plod1</i>	ГК, СВП, ПСМ	procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 1: проколлаген-лизин-2-оксиглутарат-5-диоксигеназа 1, катализирует остаток гидроксизина, который имеет решающее значение для образования ковалентной поперечной связи	Семейство <i>Plod</i> ( <i>Plod1</i> , <i>Plod2</i> и <i>Plod3</i> ) играет важную роль в развитии и прогрессировании опухолей. PLOD катализируют гидроксирование лизина внутриклеточно перед секрецией коллагена, а затем лизилоксидаза связывается с остатками гидроксизина во внеклеточных волокнах коллагена	Tian L, Zhou H, Wang G, Wang WY, Li Y, Xue X. The relationship between PLOD1 expression level and glioma prognosis investigated using public databases. PeerJ. 2021. 9:e11422.doi:10.7717/peerj.11422 Qi Y, Xu R. Roles of PLODs in Collagen Synthesis and Cancer Progression.FrontCellDevBiol.2018 .6:66.doi:10.3389/fcell.2018.00066
<i>Ppp1r3b</i>	ГК	protein phosphatase 1, regulatory subunit 3B: Регуляторная субъединица 3B протеинфосфатазы-1. Регулирует активность связывания ферментов, регулятора протеинфосфатазы, фосфопротеинфосфатазы. Участвует в регуляции биосинтеза и катаболизма гликогена. Находится во внутриклеточных органеллах, ограниченных мембраной	Не найдено	Не найдено
<i>Prlr</i>	ГК	prolactin receptor: Рецептор пролактина, полипептидного гормона, связанного с широким спектром биологических функций в размножении и лактации, в модуляции иммунной системы, в росте, метаболизме, осморегуляции и регуляции нервной деятельности	В головном мозге действие пролактина в основном связано с обеспечением репродуктивной функции и с родительским поведением. Пролактин участвует в модуляции взрослого нейрогенеза, нейропротекции и нейропластичности, особенно во время беременности. У взрослых особей пролактин регулирует активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и снижает тревожность и депрессивноподобное поведение	Costa-Brito AR, Gonçalves I, Santos CRA. The brain as a source and a target of prolactin in mammals. Neur.Reg.Res.2022.17(8):1695-702.doi:10.4103/1673-5374.332124 Lajud N, Gonzalez-Zapien R, Roque A, Tinajero E, Valdez JJ, Clapp C, Torner L. Prolactin administration during early postnatal life decreases hippocampal and olfactory bulb neurogenesis and results in depressive-like behavior in adulthood.HorBeh.2013.64(5):781-9.doi:10.1016/j.yhbeh.2013.10.005 Torner L, Toschi N, Pohlinger A, Landgraf R, Neumann ID. Anxiolytic and anti-stress effects of brain prolactin: improved efficacy of antisense targeting of the prolactin receptor by molecular modeling.J.N. 21.2001.3207-14.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-09-03207.2001 Drago F, Pulvirenti L, Spadaro F, Pennisi G. Effects of TRH and prolactin in the behavioral despair (swim) model of depression in rats. PNEnd.15.1990.349-56. https://doi.org/10.1016/0306-4530(90)90060-M

<i>Pter</i>	СВП	phosphotriesterase related: фосфотриэстераза. Активирует гидролазную активность, действуя на сложноэфирные связи и активность связывания ионов цинка, и участвует в дифференцировке эпителиальных клеток	Не найдено	Не найдено
<i>Pygl</i>	ГК	glycogen phosphorylase L: гликогенфосфорилаза L. Активность связывания углеводов; гликогенфосфорилазы и активность связывания белка. Находится в цитоплазме	Не найдено	Не найдено
<i>Rbm3</i>	ГТ, ГК, СВП, ПСМ	RNA binding motif protein 3: активирует активность связывания больших субъединиц рибосом. Участвует в позитивной регуляции трансляции. Находится в цитоплазме и ядре; дендрит	<i>Rbm3</i> относится к мРНК-связывающим белкам, которые являются критическими регуляторами синтеза белка во время развития нервной системы (Pilotte et al., 2009). Основной же функцией считается его активное участие в обеспечении гомеостаза и выживании организма в условиях холода (Xia et al., 2018). RBM3 участвует в регуляции процесса антиапоптоза, циркадного ритма, клеточного цикла, в сперматогенезе, онкогенезе и др. (Hu et al., 2022). Помимо того, что это белок реакции на стресс и регулятор ответа организма на различные факторы стресса, RBM3 признан и как нейропротекторный белок (Tong et al., 2013; Hu et al., 2022). <i>Rbm3</i> высоко экспрессируется во время раннего развития мозга, в глутаматергических и ГАМКергических нейронах. У мышей максимальные уровни RBM3 в большинстве частей мозга наблюдали сразу после рождения, а у молодых и взрослых животных значения содержания белка резко снижались (Pilotte et al., 2009). Т.н.м. высокий уровень экспрессии <i>Rbm3</i> сохраняется в районах, где пролиферация остается активной (Chir et al., 2011), и, как показано у мышей, RBM3 способствует дифференцировке нейронов и ингибирует индуцированный гипоксической ишемией апоптоз в двух областях нейрогенеза у взрослых животных, одновременно стимулируя пролиферацию нервных стволовых клеток/клеток-предшественников (Zhu et al., 2019)	Pilotte J, Cunningham BA, Edelman GM, Vanderklish PW. Developmentally regulated expression of the cold-inducible RNA-binding motif protein 3 in euthermic rat brain. Brain Res. 2009 Mar 3;1258:12-24. doi: 10.1016/j.brainres.2008.12.050
<i>Retsat</i>	СВП, ПСМ	retinol saturase: ретинолсатураза. Участие в метаболическом процессе ретинола. Находится в наружной мембране ядра. Активен в мембране эндоплазматического ретикулума	Не найдено	Не найдено
<i>Rhobtb3</i>	СВП	Rho-related ВТВ domain containing 3. Белок 3, содержащий домен ВТВ, родствен-	<i>Rhobtb3</i> повсеместно экспрессируется у взрослых мышей, но особенно высокий	Lutz J, Grimm-Günter EM, Joshi P, Rivero F. Expression analysis of mouse <i>Rhobtb3</i> using a LacZ

		<p>ный Rho. RHOVTV3 – один из трех членов семейства RhoVTV. Все белки RhoVTV содержат домен GTPase, за которым следует богатая пролином область, тандем двух доменов VTV и предполагаемый C-концевой домен RING-пальца. Домен GTPase обладает АТФазной активностью. RHOVTV3 – предполагаемый ген-супрессор опухоли. Было обнаружено, что экспрессия <i>Rhobtb3</i> значительно снижается в различных опухолях. Механизм действия белка RHOVTV3 как опухолевого супрессора может быть связан с его функцией адаптера кулин-3-зависимых убиквитинлигаз. RHOVTV3 нацелен на деградацию циклина E и облегчает вход в фазу G2 клеточного цикла. RHOVTV3 также создает мультибелковый комплекс, который поддерживает низкие уровни HIF<math>\alpha</math> (фактора, индуцируемого гипоксией <math>\alpha</math>), способствуя его гидроксигированию</p>	уровень экспрессии в мозге, сердце и матке	reporter and preliminary characterization of a knockout strain. <i>Histochem Cell Biol.</i> 2014 Nov;142(5):511-28. doi: 10.1007/s00418-014-1235-9
<i>Rln3</i>	СВП	<p>relaxin 3: Обеспечивает связывающую активность рецептора, связанного с G-белком. Предполагается участие в передаче сигнала. Предположительно находится во внеклеточной области</p>	<p>Пептид RLN3 в мозге взрослых крыс оказывает широкое модулирующее влияние на различные поведенческие механизмы; может быть вовлечен в различные нервные процессы, такие как метаболизм. RLN3 высвобождается в синаптическую щель и действует как нейротрансмиттер. Нейронная сеть релаксина-3 представляет собой систему возбуждения, способную модулировать ряд взаимосвязанных функций, включая реакцию на стресс, пространственную и эмоциональную память, питание и метаболизм, мотивацию и вознаграждение, и циркадные ритмы</p>	<p>Ma S, Bonaventure P, Ferraro T, Shen PJ, Burazin TC, Bathgate RA, Liu C, Tregear GW, Sutton SW, Gundlach AL. Relaxin-3 in GABA projection neurons of nucleus incertus suggests widespread influence on forebrain circuits via G-protein-coupled receptor-135 in the rat. <i>Neurosci.</i> 2007.144(1):165-90. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.08.072 Tanaka M, Iijima N, Miyamoto Y, Fukusumi S, Itoh Y, Ozawa H, Iyata Y. Neurons expressing relaxin 3/INSL 7 in the nucleus incertus respond to stress. <i>Eur J Neurosci.</i> 2005. 21(6):1659-70. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.03980.x Smith CM, Ryan PJ, Hosken IT, Ma S, Gundlach AL. Relaxin-3 systems in the brain - the first 10 years. <i>J Chem Neurosci.</i> 2011.42(4):262-75. doi:10.1016/j.jchemneu.2011.05.013</p>
<i>Rtn4ip1</i>	ПСМ	<p>reticulon 4 interacting protein 1; белок 1, взаимодейств. с ретикулоном 4. Митохондриальный белок, взаимодействует с ретикулоном 4 (мощный ингибитор регенерации после травмы спинного мозга). Взаимодействие ретикулона 4 с митохондр. белками может дать представление о механизмах индуцированного ретикулоном ингибирования роста нейритов</p>	Не найдено	Не найдено
<i>Scel</i>	СВП	<p>Sciellin: сциелин – предшественник ороговевающей оболочки терминально дифференцированных кератиноцитов. Ло-</p>	Не найдено	Не найдено

		калится на периферии клеток и участвует в сборке или регуляции белков в ороговевшей оболочке. Существуют варианты транскрипта, кодирующие разные изоформы.		
<i>Sh3bgr</i>	ГТ	SH3 domain binding glutamaterich protein: Белок, обогащенный глутаминовой кислотой и связывающий домен SH3. Играет роль регулятора окислительно-восстановительной активности	Не найдено	Не найдено
<i>Shox2</i>	ГТ	short stature homeobox 2: гомеобокс 2 низкого роста. Фактор транскрипции; участвует в фенотипе низкорослости	Фактор транскрипции SHOX2 формирует активационные свойства нейронов и подавляет судороги за счет регуляции ключевых ионных каналов в таламокортикальных нейронах. <i>Shox2</i> экспрессируется в эмбриональной и зрелой центральной нервной системе. Данные свидетельствуют о его важной роли для функции мозга	Yu D, Febbo IG, Maroteaux MJ, Wang H, Song Y, Han X, Sun C, Meyer EE, Rowe S, Chen Y, Canavier CC, Schrader LA. The Transcription Factor Shox2 Shapes Neuron Firing Properties and Suppresses Seizures by Regulation of Key Ion Channels in Thalamocortical Neurons. <i>Cereb Cortex</i> . 2021 Jun 10;31(7):3194-3212. doi: 10.1093/cercor/bhaa414
<i>Slc16a12</i>	ГК	solute carrier family 16, member 12: член 12 семейства переносчиков растворенных веществ 16. Na <sup>+</sup> - и Cl <sup>-</sup> -независимый переносчик креатина. Регулирует активность трансмембранного переносчиков креатина и монокарбоновой кислоты. Предполагается участие в трансмембранном транспорте креатина. Предполагается, что он является неотъемлемым компонентом плазматической мембраны.	Надсемейство переносчиков растворенных веществ (SLC) представляет собой основную группу мембранных транспортных белков, присутствующих в клетках млекопитающих. Наряду с остальными членами семейства переносчиков опосредованно участвует в реакции на факторы стресса. Переносчики растворенных веществ (SLC) натриевых и хлорид-зависимых переносчиков нейротрансмиттеров, участвуют в генезе и развитии нарушений головного мозга	Dahlin A, Royall J, Hohmann JG, Wang J. Expression profiling of the solute carrier gene family in the mouse brain. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 2009 May;329(2):558-70. doi: 10.1124/jpet.108.149831 Li Y, Faiz A, Moshage H, Schubert R, Schilling L, Kamps JA. Comparative transcriptome analysis of inner blood-retinal barrier and blood-brain barrier in rats. <i>Sci Rep</i> . 2021 Jun 9;11(1):12151. doi: 10.1038/s41598-021-91584-7
<i>Slc4a5</i>	ГК	solute carrier family 4 member 5: член 5 семейства переносчиков растворенных веществ 4	В исследовании клеточного распределения переносчиков SLC у мышей авторы предполагают, что основная роль транспортеров SLC заключается в поддержке энергетического баланса мозга, нейротрансмиссии и снабжении питательными веществами и компонентами гематоэнцефалического барьера. Хотя транспортеры SLC играют важную и разнообразную роль в ЦНС, локализация и функции подавляющего большинства генов <i>Slc</i> в мозге млекопитающих до конца не изучены	Dahlin A, Royall J, Hohmann JG, Wang J. Expression profiling of the solute carrier gene family in the mouse brain. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 2009 May;329(2):558-70. doi: 10.1124/jpet.108.149831
<i>Slfn13</i>	СВП	schlafen family member 13: Эндорибо-нуклеаза SLFN13, член семейства Schlafen. Обеспечивает активность эндорибонуклеазы и активность связывания ионов цинка. Участвует в катаболическом процессе рРНК и тРНК. Расщепление тРНК и рРНК является критическим и консервативным этапом трансляционного контроля клеток для преодоления различных стрессов окружающей среды. Однако	Ассоциирован с нарушениями функций мозга	Yang JY, Deng XY, Li YS, Ma XC, Feng JX, Yu B. <i>et al.</i> Structure of Schlafen13 reveals a new class of tRNA/rRNA-targeting RNase engaged in translational control. <i>Nat.Com</i> .2018.9(1):1165. doi: 10.1038/s41467-018-03544-x Pramparo T, Libiger O, Jain S, Li H, Youn YH, Hirotsune S, <i>et al.</i> Global Developmental Gene Expression and Pathway Analysis of Normal Brain Development and Mouse Models of Human Neuronal Migration Defects. <i>PLoS Gen</i> .2011.7(3):e1001

		ферменты, ответственные за это событие, не были полностью идентифицированы у высших эукариот.		331. <a href="https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001331">https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001331</a>
<i>Smoc2</i>	ГК	SPARC related modular calcium binding 2: кодирует секретиремый модульный белок, содержащий Са-связывающий домен EF-hand, гомологичный домену VM-40. Состоит из двух тиреоглобулин-подобных доменов, фоллистатин-подобного домена и нового домена, обнаруженного только в гомологичном SMOC-1. Анализ рекомбинантно экспрессированного белка показал, что SMOC2 представляет собой гликопротеин с Са-зависимой конформацией.	Действует как регулятор клеточно-матриксных взаимодействий	Vannahme C, Gösling S, Paulsson M, Maurer P, Hartmann U. Characterization of SMOC-2, a modular extracellular calcium-binding protein. <i>Biochem J.</i> 2003 Aug 1;373(Pt 3):805-14. doi: 10.1042/BJ20030532 Maier S, Paulsson M, Hartmann U. The widely expressed extracellular matrix protein SMOC-2 promotes keratinocyte attachment and migration. <i>Exp Cell Res.</i> 2008 Aug 1;314(13):2477-87. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.05.020
<i>Spint1</i>	ГТ, ГК, СВП, ПСМ	serine peptidase inhibitor, Kunitz type 1: ингибитор серинпептидазы тип Кунитца 1. Это трансмембранные гликопротеины типа I, и они экспрессируются эпителиальными клетками во всех основных органах тела. Этот ген кодирует фермент, катализирующий протеолиз сериносодержащих ферментов (например, эстераз, пептидгидролаз, сериновых пептидаз).	Клетки-предшественники нейронов, выделенные из стриатума развивающегося мозга крысы, и клетки радиальной глии, полученные из эмбриональных стволовых клеток мыши, синтезируют ингибиторы сериновой протеазы клеточной поверхности, которые связаны с клеточной поверхностью. Повышенный уровень экспрессии <i>Spint1</i> снижает пролиферацию клеток-предшественников нейронов. Экспрессия <i>Spint1</i> в условиях <i>in vivo</i> снижает пролиферацию клеток в развивающемся нейроэпителии у старых животных и способствует дифференцировке клеток астроцитов у новорожденных животных. <i>Spint1</i> экспрессируется эпителиальными клетками во всех основных тканях (Kataoka et al.,1999; Szabo et al.,2008; Koivuniemi et al.,2013), а также в астроцитах (Yamada et al.,1998), в клетках-предшественниках нейронов стриатума развивающегося мозга крысы, в клетках радиальной глии эмбрионов мыши (Koivuniemi et al., 2013). В условиях <i>in vivo</i> было показано, что активность <i>Spint1</i> снижает пролиферацию клеток-предшественников нейронов и влияет на их дифференцировку, увеличивая количество клеток, которые экспрессируют фибриллярный кислый белок (основной структурный белок астроцитов) в культуре глиальных клеток (Koivuniemi)	Koivuniemi R et al. Hepatocyte growth factor activator inhibitor-1 is induced by bone morphogenetic proteins and regulates proliferation and cell fate of neural progenitor cells. <i>PLoS One.</i> 2013;8(2):e56117. doi: 10.1371/journal.pone.0056117 Kataoka H et al. Distribution of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1) in human tissues. Cellular surface localization of HAI-1 in simple columnar epithelium and its modulated expression in injured and regenerative tissues. <i>J.Histochem. Cytochem.</i> 1999.47(5):673-82. doi: 10.1177/002215549904700509 Szabo R et al. Potent inhibition and global co-localization implicate the transmembrane Kunitz-type serine protease inhibitor hepatocyte growth factor activator inhibitor-2 in the regulation of epithelial matriptase activity. <i>J.B.Ch.</i> 2008.283(43):29495-504. doi:10.1074/jbc.M801970200 Yamada T, Tsujioka Y, Taguchi J, Takahashi M, Tsuboi Y, Shimomura T. White matter astrocytes produce hepatocyte growth factor activator inhibitor in human brain tissues. <i>Exp. Neurol.</i> 1998.153(1):60-4. doi:10.1006/exnr
<i>Spry4</i>	ПСМ	sprouty RTK signaling antagonist 4. Гомолог белка Sprouty 4, антагонист передачи сигналов. SPRY4 является ингибитором сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), трансдуцируемого рецептором. Белок Sprouty является белком развития,	SPRY4 действует через петлю отрицательной обратной связи, регулируя дифференцировку нейронов путем ингибирования передачи сигналов Erk/МАРК. Высокоаффинные рецепторы нейротрофинов TrkA, TrkB и TrkC, экспрессируются в отдельных популяциях нейронов и контролируют развитие аксонов и выжи-	Alsina FC, Irala D, Fontanet PA, Hita FJ, Ledda F, Paratcha G. Sprouty4 is an endogenous negative modulator of TrkA signaling and neuronal differentiation induced by NGF. <i>PLoS One.</i> 2012;7(2):e32087. doi:10.1371/journal.pone.0032087

		участвующим в передаче сигналов в клетках. Он работает путем ингибирования пути MAPK/ERK	вание нейронов, опосредованное трофическими факторами роста NGF, BDNF и NT3, соответственно. SPRY4 участвует в дифференцировке субпопуляции TrkA-несущих нейронов	
<i>Sstr2</i>	ПСМ	somatostatin receptor 2: Рецептор соматостатина 2; принадлежит семейству рецепторов, связанных с G-белком. Этот белок синтезируется в наибольшем количестве в поджелудочной железе, а также в головном мозге, почках, кишечнике и печени. Во время развития SSTR2 стимулирует миграцию нейронов и рост аксонов	Биологическое действие соматостатина, гормона дельта-клеток островков Лангерганса и гипоталамуса, осуществляется через семейство рецепторов. Соматостатин представляет собой тетрадекапептид, присутствующий по всей нервной оси, в которой он играет нейроэндокринную и нейротрансмиссивную роль с разнообразными физиологическими эффектами на высвобождение гормонов, на когнитивные и поведенческие функции. Широкое распространение рецептора SSTR2 в коре головного мозга и лимбических структурах позволяет предположить, что он участвует в передаче пре- и постсинаптических эффектов соматостатина на познание, обучение и память. Хронический легкий стресс изменяет рецепторы соматостатина в мозгу крыс	Dournaud P, Gu YZ, Schonbrunn A, Mazella J, Tannenbaum GS, Beaudet A. Localization of the somatostatin receptor SST2A in rat brain using a specific anti-peptide antibody. J Neurosci. 1996 Jul 15;16(14):4468-78. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-14-04468.1996 Faron-Górecka A, Kuśmider M, Kolasa M, Żurawek D, Szafran-Pilch K, Gruca P, Pabian P, Solich J, Papp M, Dziedzicka-Wasylewska M. Chronic mild stress alters the somatostatin receptors in the rat brain. Psychopharmacology (Berl). 2016 Jan;233(2):255-66. doi: 10.1007/s00213-015-4103-y
<i>Sulf1</i>	ГК	sulfatase 1: сульфатаза 1, фермент, катализирующий гидролиз сульфатных эфиров. Относится к внеклеточным ферментам, которые регулируют клеточную передачу сигналов. SULF необходимы для нормального развития, однако их функции во взрослом мозге остаются в значительной степени неизвестными	На мышцах было показано, что клетки, экспрессирующие SULF1, в оболочке прилежащего ядра, заднем хвосте полосатого тела, слое 6 коры головного мозга и паравентрикулярном ядре таламуса совпадают с клетками, экспрессирующими рецептор дофамина D1 и/или D2. Эти результаты указывают на возможную роль SULF1 в модуляции дофаминергической передачи и поведения, опосредованного дофамином.	Miya K, Keino-Masu K, Okada T, Kobayashi K, Masu M. Expression of Heparan Sulfate Endosulfatases in the Adult Mouse Brain: Co-expression of Sulf1 and Dopamine D1/D2 Receptors. Front Neuroanat. 2021 Aug 20;15:726718. doi: 10.3389/fnana.2021.726718
<i>Sync</i>	ГК	syncoilin, intermediate filament protein: синкоилин, специфический для мышц атипичный белок промежуточных филаментов III типа. Обеспечивает связи между белками DAPC и $\alpha$ -дистробревином. Синкоилин обнаружен в скелетных и сердечных мышцах, а также в центральной и периферической нервной системе	Анализ нейронов у мышей с ( <i>Sync</i> <sup>-/-</sup> ) выявил сниженную способность к ускорению в двигательных тестах. Поперечное изображение седалищного нерва показало, что синкоилин содержится внутри аксона, а не в окружающих шванновских клетках. Как компонент цитоскелета ассоциирован с некоторыми неврологическими заболеваниями	Clarke WT, Edwards B, McCullagh KJ, Kemp MW, Moorwood C, Sherman DL, Burgess M, Davies KE. Syncoilin modulates peripherin filament networks and is necessary for large-calibre motor neurons. J Cell Sci. 2010 Aug 1;123(Pt 15):2543-52. doi: 10.1242/jcs.059113
<i>Tac3</i>	ПСМ	tachykinin precursor 3: предшественник тахикинина 3. Тахикинины - одна из крупнейших групп нейропептидов. Гены, кодирующие предшественников тахикининов, препротахикинины. Тахикинины вызывают сокращение стенок кишечника. Регулируют активность связывания рецептора нейромедина К, участвуют в положительной регуляции артериального давления и реакции на морфин. Предположительно находится	Нейрокинин В основной регулятор гонадотропной оси, включая изменения созревания, половой диморфизм и дифференциальную регуляцию половыми стероидами. У крыс было показано, что эстроген ингибирует экспрессию <i>Tac3</i> в гипоталамусе: введение эстрогена снижает уровни TAC3 в дугообразном ядре гипоталамуса, но повышает их в латеральном гипоталамусе. На модели крыс с ожирением показано, что нарушение передачи сигналов лептина негативно влияет на	Ruiz-Pino F, et al. Neurokinin B and the control of the gonadotropic axis in the rat: developmental changes, sexual dimorphism, and regulation by gonadal steroids. Endocrin.2012.153(10):4818-29. doi:10.1210/en.2012-1287 Nakao K, Iwata K, Takeshita T, Ozawa H. Expression of hypothalamic kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin A neurons attenuates in female Zucker fatty rats. Neurosci.Lett.2018.665:135-139. doi: 10.1016/j.neulet.2017.12.002

		во внеклеточном пространстве. Биомаркер артериальной гипертензии. <i>Tac3</i> кодирует нейрокинин В	нейроны в дугообразном ядре гипоталамуса, что приводит к репродуктивной дисфункции. Ассоциирован с неврологическими заболеваниями	Duarte CR, Schütz B, Zimmer A. Incongruent pattern of neurokinin B expression in rat and mouse brains. <i>Cell.Tiss.Res.</i> 2006.323(1):43-51. doi:10.1007/s00441-005-0027-x.
<i>Tc2n</i>	ГК	tandem C2 domains, nuclear: тандемный ядерный белок доменов C2 (TC2N). Функция домена C2 заключается в кальций-зависимом связывании фосфолипидов, в передаче клеточного сигнала и белок-белковых взаимодействиях. <i>Tc2n</i> - предполагаемый белок, содержащий домен C2, функционирует одновременно как онкоген, и как ген-супрессор опухолей. Является геном иммунной системы	Не найдено	Li H, Fang H, Chang L, Qiu S, Ren X, Cao L, Bian J, Wang Z, Guo Y, Lv J, Sun Z, Wang T, Li B. TC2N: A Novel Vital Oncogene or Tumor Suppressor Gene In Cancers. <i>Front Immunol.</i> 2021 Dec 2;12:764749. doi: 10.3389/fimmu.2021.764749
<i>Tecta</i>	ГК	tectorin alpha: кодирует альфа ( $\alpha$ ) tectorin - внеклеточный белок, составляющий текториальную мембрану (ТМ) и отолитовую мембрану в улитке и вестибулярной системе, соответственно	Не найдено	Xia A, Gao SS, Yuan T, Osborn A, et al. Deficient forward transduction and enhanced reverse transduction in the alpha tectorin C1509G human hearing loss mutation. <i>DisModelMech.</i> 2010.3(3-4):209-23. doi:10.1242/dmm.004135
<i>Thrsp</i>	ГТ	thyroid hormone responsive: чувствительный к тиреоидному гормону белок щитовидной железы; опосредует цитотоксичность, вызванную гормонами щитовидной железы, в первичных культурах нейронов	THRP является важным фактором индуцированной гибели нейронов, чувствительных к тиреоидному гормону. Роль <i>Thrsp</i> в нейрорегуляторных расстройствах до сих пор слабо изучена (Dela Peña <i>et al.</i> , 2015). Показано, что экспрессия генов, чувствительных к тиреоидным гормонам, повышается у крыс со спонтанной гипертензией и крыс Wistar-Кьюто, которые проявляли дефицит внимания. У мышей с повышенным уровнем экспрессии <i>Thrsp</i> в полосатом теле наблюдали дефицит внимания в тесте на распознавание нового объекта и в Y-лабиринте, но не было гиперактивности и импульсивности в других тестах. При этом наблюдали увеличение уровня экспрессии генов, связанных с дофамином (переносчик дофамина, тирозингидроксилаза и рецепторы дофамина D1 и D2) в полосатом теле.	Haas MJ, Fishman M, Mreyoud A, Mooradian AD. Thyroid hormone responsive protein (THRP) mediates thyroid hormone-induced cytotoxicity in primary neuronal cultures. <i>ExpBrainRes.</i> 2005.160(4):424-32. doi: 10.1007/s00221-004-2027-6 Dela Peña I, Bang M, Lee J, de la Peña JB, Kim BN, Han DH, Noh M, Shin CY, Cheong JH. Common prefrontal cortical gene expression profiles between adolescent SHR/NCrl and WKY/NCrl rats which showed inattention behavior. <i>BehavBrainRes.</i> 2015.291:268-276. doi: 10.1016/j.bbr.2015.05.012 Custodio RJP, Botanas CJ, de la Peña JB, Dela Peña JJ, Kim M, et al. Overexpression of the thyroid hormone-responsive (THRSP) gene in the striatum leads to the development of inattentive-like phenotype in mice. <i>Neurosc.</i> 2018. 390:141-50. doi:10.1016/j.neuroscience.2018.08.008
<i>Tmem60</i>	ГК	(transmembrane protein 60) трансмембранный белок 60. Семейство трансмембранных белков (ТМЕМ) представляет собой большое семейство генов, кодирующих белки, тесно связанные со злокачественными опухолями	Не найдено	Yang F, Zhang X, Wang X, Xue Y, Liu X. The new oncogene transmembrane protein 60 is a potential therapeutic target in glioma. <i>Front Genet.</i> 2023 Jan 20;13:1029270. doi: 10.3389/fgene.2022.1029270
<i>Tnnt1</i>	СВП	troponin T1, slow skeletal type: связанного с гомеостазом кальция, один из трех регуляторных белков, которые обеспечивают мышечное сокращение в скелетных мышцах и сердечной мышце	Тропониновый комплекс регулирует специфические особенности нейронального морфогенеза на эмбриональной стадии. Функция <i>Tnnt1</i> имеет механистическую связь с гомеостазом Ca, который, в св.оч., связан с нейрогенезом и миграцией нейронов. В исследовании на мышцах показано, что профили экспрессии транскрип-	Schevzov G, Bryce NS, Almonte-Baldonado R, Joya J, Lin JJ, Hardeman E, Weinberger R, Gunning P. Specific features of neuronal size and shape are regulated by tropomyosin isoforms. <i>Mol Biol Cell.</i> 2005 Jul;16(7):3425-37. doi: 10.1091/mbc.e04-10-0951 Lowe X, Wyrobek A. Characterization of the early CNS

			тов <i>Tnnt1</i> в различных областях ЦНС после лечения кетамином, облучением и IFN- $\alpha$ различаются: <i>Tnnt1</i> индуцировался в клетках Пуркинье мозжечка после обработки ионизирующим излучением и кетамином; но не после лечения IFN- $\alpha$ . Экспрессия <i>Tnnt1</i> стабильно индуцировалась в пирамидных нейронах коры головного мозга, миндалинах и гиппокампальной зоне нейрогенеза после всех трех схем лечения, включая ионизирующее излучение. <i>Tnnt1</i> постоянно усиливался в сосудистом сплетении после всех трех экспозиций. Вероятно экспрессия <i>Tnnt1</i> - ранняя молекулярная реакция на стресс в ЦНС	stress biomarkers and profiles associated with neuropsychiatric diseases. <i>Curr Genomics</i> . 2012 Sep;13(6):489-97. doi: 10.2174/138920212802510448
<i>Tpm2</i>	ГТ	tropomyosin 2: тропомиозин 2 ( $\beta$ -тропомиозин), фибриллярный белок, компонент цитоскелета. Играет критическую роль в регуляции функции актиновых филаментов мышечных и неммышечных клеток	Ассоциирован с нейрональной дифференцировкой	Frese CK, Mikhaylova M, Stucchi R, Gautier V, Liu Q, Mohammed S, Heck AJR, Altelaar AFM, Hoogenraad CC. Quantitative Map of Proteome Dynamics during Neuronal Differentiation. <i>Cell Rep</i> . 2017. 18(6): 1527-42. doi:10.1016/j.celrep.2017.01.025
<i>Txnrd2</i>	ГК, ПСМ	thioredoxin reductase 2: Тиоредоксинредуктаза 2. <i>Trx2</i> играет решающую роль в поддержании функции сосудистых эндотелиальных клеток и предотвращении развития атеросклероза, отчасти за счет снижения окислительного стресса и увеличения биодоступности NO. Митохондриальная Trx2-система играет важную защитную роль при ишемическом/реперфузионном повреждении кардиомиоцитов	Тиоредоксин-зависимая система является важным регулятором окислительно-восстановительного баланса клетки. Окислительный стресс связан с нейродегенеративными заболеваниями, поэтому роль тиоредоксинредуктазы в головном мозге очень важна. У мышей с дефицитом митохондриального тиоредоксина наблюдали выраженный апоптоз, дефекты передней нервной трубки и эмбриональную летальность.	Kariž S, Mankoč S, Petrovič D. Association of thioredoxin reductase 2 (TXNRD2) gene polymorphisms with myocardial infarction in Slovene patients with type 2 diabetes mellitus. <i>DRCP</i> . 2015.108(2):323-8. doi:10.1016/j.diabres.2015.01.038 Nonn L, Williams RR, Erickson RP, Powis G. The absence of mitochondrial thioredoxin 2 causes massive apoptosis, exencephaly, and early embryonic lethality in homozygous mice. <i>MCB</i> . 2003.23:916-22 Soerensen J, Jakupoglu C, Beck H, Förster H, et al. The role of thioredoxin reductases in brain development. <i>PLoSOne</i> . 2008.3(3):e1813 doi:10.1371/journal.pone.0001813
<i>Ucn</i>	СВП	Urocortin: урокортин принадлежит к семейству белков кортикотропин-рилизинг-фактора. Нейропептид. Локализуется в отростках нейронов	UCN вызывает поведенческие и физиологические эффекты. Участвует в реакции млекопитающих на стресс и регулирует аппетит. Введение урокортина 2 в дорсальное ядро шва активизирует серотонинергические нейроны и увеличивает внеклеточный серотонин в базолатеральной миндалине. UCN может способствовать регуляции поздней дифференцировки дофаминергических нейронов в среднем мозге во время развития. Предполагается участие в социальном поведении	Skelton KH, Owens MJ, Nemeroff CB. The neurobiology of urocortin. <i>Regul Pept</i> . 2000.93(1-3):85-92. doi: 10.1016/s0167-0115(00)00180-4 Stengel A, Taché Y. CRF and urocortin peptides as modulators of energy balance and feeding behavior during stress. <i>Front Neurosci</i> . 2014. 8:52. doi: 10.3389/fnins.2014.00052 Amat J, et al. Microinjection of urocortin 2 into the dorsal raphe nucleus activates serotonergic neurons and increases extracellular serotonin in the basolateral amygdala. <i>N</i> . 2004.129(3):509-19. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.07.052 Huang HY, et al. Epigenetic regulation contributes to urocortin-enhanced midbrain dopaminergic neuron differentiation. <i>Stem Cell</i> . 2015.33(5):1601-17. doi:10.1002/stem.1949 Lim MM, et al. Distribution of corticotropin-releasing factor and

				urocortin 1 in the vole brain. Brain Behav Evol. 2006. 68(4):229-40. doi: 10.1159/000094360
<i>Ucp2</i>	ГК	uncoupling protein 2: Митохондриальный разобщающий белок 2. Митохондриальные разобщающие белки (UCP) являются членами более крупного семейства митохондриальных белков-переносчиков анионов (МАСР). UCP отделяют или разъединяют окислительное фосфорилирование от синтеза АТФ путем рассеивания потенциала митохондриальной мембраны в виде тепла, что также называется утечкой митохондриальных протонов. UCP облегчают перенос анионов с внутренней на внешнюю митохондриальную мембрану и обратный перенос протонов с внешней на внутреннюю митохондриальную мембрану. Они также снижают мембранный потенциал митохондрий в клетках млекопитающих, что снижает выработку активных форм кислорода. Основной функцией UCP2 является контроль митохондриальных активных форм кислорода	Белки семейства UCP, расположенные во внутренней митохондриальной мембране, рассеивают протонный градиент между межмембранным пространством и митохондриальным матриксом, чтобы отсоединить транспорт электронов от синтеза АТФ. мРНК разобщающего белка 2 (UCP2) экспрессируется во многих тканях, включая мозг. В мозге мыши ген экспрессируется в гипоталамусе (супрахиазматическом, паравентрикулярном, дорсомедиальном, вентромедиальном и дугообразном ядрах), таламусе (субмедиальном ядре) и стволе мозга (дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва). В мозге крысы он также экспрессируется в гиппокампе. Присутствие мРНК UCP2 в нейронах, экспрессирующих кортикотропин-рилизинг-фактор и аргинин-вазопрессин, предполагает важную роль UCP2 в контроле нейроэндокринных и поведенческих функций. Экспрессия <i>Ucp2</i> активируется в ЦНС сигналами стресса, такими как введение канната или ишемия, а сверхэкспрессия <i>Ucp2</i> оказывает нейропротекторное действие против окислительного стресса.	Richard D, Clavel S, Huang Q, Sanchis D, Ricquier D. Uncoupling protein 2 in the brain: distribution and function. Biochem Soc Trans. 2001 Nov;29(Pt 6):812-7. doi: 10.1042/0300-5127:0290812 Kim-Han JS, Dugan LL. Mitochondrial uncoupling proteins in the central nervous system. Antioxid Redox Signal. 2005 Sep-Oct;7(9-10):1173-81. doi: 10.1089/ars.2005.7.1173
<i>Use1</i>	ГТ	unconventional SNARE (soluble NSF attachment receptor) in the ER 1. Участвует во внутриклеточном транспорте, опосредованном везикулами, в эндоплазматический ретикулум.	Не найдено	Не найдено
<i>Vip</i>	ПСМ	vasoactive intestinal peptide: вазоактивный интестинальный пептид; нейропептидный гормон, присутствующий во многих органах, включая мозг. Высоко экспрессируется в нейронах супрахиазматических ядер гипоталамуса, в гипофизе участвует в регуляции секреции пролактина; стимулирует высвобождение пролактина. В семейство VIP входит гормон, высвобождающий гормон роста, (growth-hormone-releasing hormone, GH-RH), который стимулирует секрецию гормона роста в передней доле гипофиза.	Нейромедиатор	Не найдено
<i>Vstm2b</i>	ПСМ	V-set and transmembrane domain containing 2B: V-набор и трансмембранный домен, содержащий 2B. Регулирует сигнальный путь IL4, который включает факторы иммунной системы, и связан с некоторыми видами рака	VSTM2L действует как сильный антагонист нейропротекторной активности гуманина (митохондриальный пептид) и играет роль в модуляции жизнеспособности нейронов	Rossini L, et al. VSTM2L is a novel secreted antagonist of the neuroprotective peptide Humanin. FASEB J. 2011. 25(6):1983-2000. doi: 10.1096/fj.10-163535 Zhang S, Xiong H, Yang J, Yuan X. Pan-Cancer Analysis Reveals the Multidimensional Expression and

				Prognostic and Immunologic Roles of VSTM2L in Cancer. FMB. 2022. 8:792154.doi:10.3389/fmolb.2021.792154
<i>Wsb1</i>	СВП	WD repeat and SOCS box-containing protein 1: Белок 1, содержащий повтор WD и блок SOCS. WSB1 является частью E3 убиквитин лигазного комплекса гормона щитовидной железы, активирующего йодтирониндейодиназу типа-2. WSB1 представляет собой лигазу E3, которая может модулировать апоптоз посредством взаимодействующей с гомеодоменом протеинкиназы 2	Распространенная генетическая форма болезни Паркинсона (БП) вызвана мутациями в LRRK2. WSB1 взаимодействует с LRRK2, что приводит к агрегации LRRK2 и защите нейронов в первичных нейронах и модели G2019S LRRK2 у дрозофилы. WSB1 <sup>-/-</sup> усугубляет нейрональную токсичность мутантного LRRK2 в нейронах и у дрозофил, что указывает на роль эндогенного WSB1 в модуляции токсичности клеток LRRK2. Т.о. показана роль WSB1 в патогенезе мутантного LRRK2 и в патологии спорадической БП	Nucifora FC Jr, Nucifora LG, Ng CH, Arbez N, Guo Y, Roby E, Shani V, Engelender S, Wei D, Wang XF, Li T, Moore DJ, Pletnikova O, Troncoso JC, Sawa A, Dawson TM, Smith W, Lim KL, Ross CA. Ubiquitination via K27 and K29 chains signals aggregation and neuronal protection of LRRK2 by WSB1. Nat Commun. 2016 Jun 7;7:11792. doi: 10.1038/ncomms11792
<i>Znyn6</i>	ГТ	Zinc finger MYM-type-containing 6: цинковый палец MYM-типа, содержащий 6. Активирует связывание ионов цинка, участвует в организации цитоскелета и регуляции клеточного морфогенеза	Не найдено	Не найдено