

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie



Lenka Ungrová

Evoluce domestikace psa a genetická diverzita recentních plemen
Evolution of a dog domestication and genetic diversity of the recent breeds

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: Mgr. Barbora Černá Bolfíková, Ph.D.

Konzultant: doc. RNDr. Pavel Hulva, Ph.D.

Praha, 2018

Poděkování:

Ráda bych poděkovala mé školitelce, Mgr. Barboře Černé Bolfíkové, Ph.D., za všechny rady a věcné připomínky, bez kterých by tato bakalářská práce nevznikla a také za čas strávený nad průběžnými kontrolami práce a konzultacemi. Dále bych chtěla poděkovat doc. RNDr. Pavlovi Hulvovi, Ph.D. za závěrečnou kontrolu práce. V neposlední řadě chci poděkovat mé rodině za podporu nejen při psaní bakalářské práce, ale po celou dobu mého bakalářského studia. Dále děkuji všem mým známým, kteří mi svými postřehy, ohledně mé práce, velmi pomohli.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně, a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 7.5.2018

Podpis

Abstrakt

Místo, datování a průběh prvních fází domestikace jsou nejčastěji zkoumanými tématy při studiu evoluce domestikace psů. Ačkoliv existuje mnoho studií, kolem domestikace a divergence psa od vlka je stále mnoho otazníků. Pozdější fáze domestikace jsou neméně zajímavé. Je známo, že prototypy psích plemen se formovaly mnohem dříve, než vznikaly první chovatelské kluby. Dá se říci, že první selekční tlak byl, kromě krotkosti, také na druh práce, kterou měl pes vykonávat. Druhá fáze selekce již byla na konkrétní fenotypové znaky a často zahrnovala cílené hybridizace mezi vznikajícími plemeny. Za posledních 200 let se tak podařilo vyšlechtit přes 400 psích plemen s jedinečnou kombinací znaků.

Tato práce si klade za cíl shrnout poznatky o evoluci psa domácího a zmapovat vznik moderních plemen z genetického hlediska. Práce také shrne, jaké geny a znaky evoluce psa a jeho domestikace ovlivnily a jaký měly vliv na genetickou diverzitu psích plemen.

Klíčová slova: *Canis lupus familiaris*, domestikace, genomika, inbreeding, diverzita, šlechtění

Abstract

The origin, timing and the development of the first stages of domestication are the most frequently studied topics within the evolutionary domestication. Even there are a lot of studies, there are also a lot of questions that have not been answered. Consequent processes are not less interesting. It is known that the first prototypes of dog breeds were formed much earlier before the first breeding clubs were established. We can say, that the first selection was for the type of work which should be carried by the dog, besides the selection for tameness. The next step of selection included selection for the specific phenotypic traits and often involved targeted hybridization between emerging breeds. Over the past 200 years, more than 400 breeds with a unique combination of traits were recognized. This thesis aims to map the emergence of modern breeds from a genetic point of view. This thesis also summarizes the effect of evolution and domestication on specific traits and genes and how they affected the genetic diversity of dog breeds.

Key words: *Canis lupus familiaris*, domestication, genomics, diversity, inbreeding, breeding

Obsah

1. Seznam zkratk	
2. Úvod	1
3. Evoluce a domestikace psa domácího.....	2
3.1 Původ psa domácího	2
3.2 Datace divergence	4
4 Vznik recentních plemen a jejich vzájemné fylogenetické vztahy	6
4.1 Vznik recentních plemen	6
4.2 Fylogenetické vztahy mezi plemeny.....	8
5. Geny ovlivněné domestikací a selekcí.....	10
6. Genetická diverzita psích plemen	13
7. Závěr	18
8. Seznam Literatury.....	21

1. Seznam zkratek

SNP	Jednonukleotidový polymorfismus
FCI	Mezinárodní kynologická federace
AMY2B	Alfa amyláza 2B
MGAM	Maltázo-glukoamyláza
SGLT1	Sodíko-glukózové transportní proteiny
EPAS1	Endothelial PAS Domain Protein 1
SIRT7	Sirtuin 7
PLXNA4	Plexin-A4
MAFG	MAF BZIP Transkripční Faktor G
ENO3	Enoláza 3
DNAH9	Dynein Axonemal Heavy Chain 9
KIF1C	Člen rodiny kinezinů 1C
KIF16B	Člen rodiny kinezinů 16B
MSRB3	Methionin sulfoxid reduktáza B3
HBB	Beta podjednotka hemoglobinu
CDK2	Cyklin-dependentní kináza 2
GNB1	G proteinová podjednotka beta 1
PKD1L1	Polycystin 1 like 1
MARCH7	Membrane Associated Ring-CH-Type Finger 7
V1R	Vomeronasální receptoru typu 1
CALCB	Polypeptid beta asociovaný s kalcitoninem
FGF4	Růstový faktor fibroblastů 4

2. Úvod

Pes domácí (*Canis lupus familiaris*) je nejstarším domestikovaným živočichem a zároveň jedinou plně domestikovanou psovitou šelmou.

V dnešní době se pes řadí na přední příčky nejoblíbenějších domácích mazlíčků po celém světě. Psům se v naší společnosti dostává stále vyššího postavení, a také pracovní uplatnění psů se rozvinulo od obránců, přes pomocníky při lovu, po psy záchranné a asistenční. Mnohem větší nároky si klademe nejen na práci psů, ale také na jejich vzhled.

V posledních dvou stoletích se pes stal jedním z nejvíce diverzifikovaných druhů živočichů na Zemi, a to hlavně díky prvotní selekci na práci a pozdější selekci na určitý fenotyp. Žádné jiné zvíře nemá tak velkou fenotypovou variabilitu, jako pes. Jeho váha se pohybuje v rozmezí od 3 kg do 120 kg, výška od 15 centimetrů po necelý jeden metr. Množství fenotypových variant je nesrovnatelně vysoké oproti ostatním živočichům.

Míra umělé selekce a odlišnosti od vlčích předků je rozdílná napříč plemeny. Každý si může všimnout obrovského rozdílu mezi vlkem a čivavou, která už svého předka ani zdaleka nepřipomíná. Naopak, rozdíl mezi vlkem a některými severskými plemeny, jako je například Sibiřský husky, nebo například Československým vlčákem, není zdaleka tak markantní.

Tato obrovská fenotypová diverzita s sebou přináší i některá negativa. Díky neuváženému šlechtění a častému inbreedingu spousta plemen trpí nejrůznějšími geneticky podmíněnými onemocněními, defekty a poruchami. Proto se pes stává častým objektem výzkumu mnoha laboratoří, a to nejen pro výzkum onemocnění u psů samotných. Díky velké diverzitě, obrovskému množství jedinců a snadnému sběru vzorků se v posledních letech pes domácí stává ideálním modelovým organismem. Další nespornou výhodou psa jako modelového organismu je sdílení mnoha nemocí, jako je např. cukrovka a epilepsie, s lidmi, a tím pádem možnost jeho využití ve výzkumu lidských onemocnění.

Cílem této práce je podat ucelené informace o původu psa domácího s důrazem na vznik recentních plemen a jejich vzájemné fylogenetické vztahy. V potaz je brán i potencionální vliv migrace a geografického původu na diverzifikaci jednotlivých plemen. Práce si také klade za cíl podat ucelené informace o genetické diverzitě recentních plemen a shrnout vliv umělé selekce na utváření podoby plemene a na typické znaky, které se při diverzifikaci plemen mohly přenášet právě cílenou selekcí nebo se mohly v evoluci plemene vyvinout samostatně v závislosti na geografickém původu.

3. Evoluce a domestikace psa domácího

3.1 Původ psa domácího

Je všeobecně známo a několikrát prokázáno, na základě morfologických (Wayne & Science, 1986), behaviorálních i genetických studií, že se pes vyvinul z vlka obecného (*Canis lupus*) (Morey, 1997; Olsen, 1985; Vilà, 1997). Tuto teorii podporuje i fakt, že vlk obecný je psovi nejvíce příbuzný ze všech psovitých šelem (Lindblad-Toh et al., 2005) a sdílí s ním 98 % své mitochondriální DNA (Vilà, 1997).

Ohledně místa a času první divergence psa od vlka nemají vědci stále jasno. Výzkum často komplikuje bohatá demografická historie psa a také křížení mezi vlky a psy, ke kterému docházelo i po oddělení psa jako samostatné vývojové linie (Vilà, 1997).

Výzkumy, které se snaží určit původní místo divergence, a tedy i domestikace, vycházejí z předpokladu, že genetická diverzita by měla být nejvyšší právě u populace, která stála na samém počátku vzniku nové evoluční linie (Savolainen, 2002).

Během celého procesu vzniku psa domácího docházelo postupně k obrovskému poklesu velikosti populací jak psů, tak vlků, což vedlo ke zvýšení vlivu efektu hrdla láhve. To zapříčinilo pokles genetické diverzity jak mezi psy, tak i mezi vlky. Populace vlků, ze které se psi oddělili, byla pravděpodobně mnohonásobně větší, než je odhadováno z diverzity současných populací a tím pádem je vliv efektu hrdla láhve často podceňován a může zkreslovat výsledky studií (Freedman et al., 2014; Shannon et al., 2015).

Mnoho studií se shoduje na tom, že k oddělení psa od vlka došlo pravděpodobně jen jednou, a to ve východní Asii. Tamější psi totiž vykazují největší genetickou diverzitu, což naznačuje poměrně velkou ancestrální populaci oproti ostatním oblastem. Byl také potvrzen velmi úzký vztah mezi asijskými psy a vlky. Tuto teorii také podporuje přítomnost více haplotypů objevených v analýze mitochondriální DNA, určených na základě vzdálenosti sekvencí, ve východoasijských populacích oproti populacím v severozápadní Asii a Evropě a patrný východoevropský gradient šíření populací (Freedman et al., 2014; Pang et al., 2009; Savolainen, 2002; G.-D. Wang et al., 2016).

Je pravděpodobné, že než došlo k radiaci psů z východní Asie do zbytku světa, byla jejich populace dlouho izolována (Savolainen, 2002).

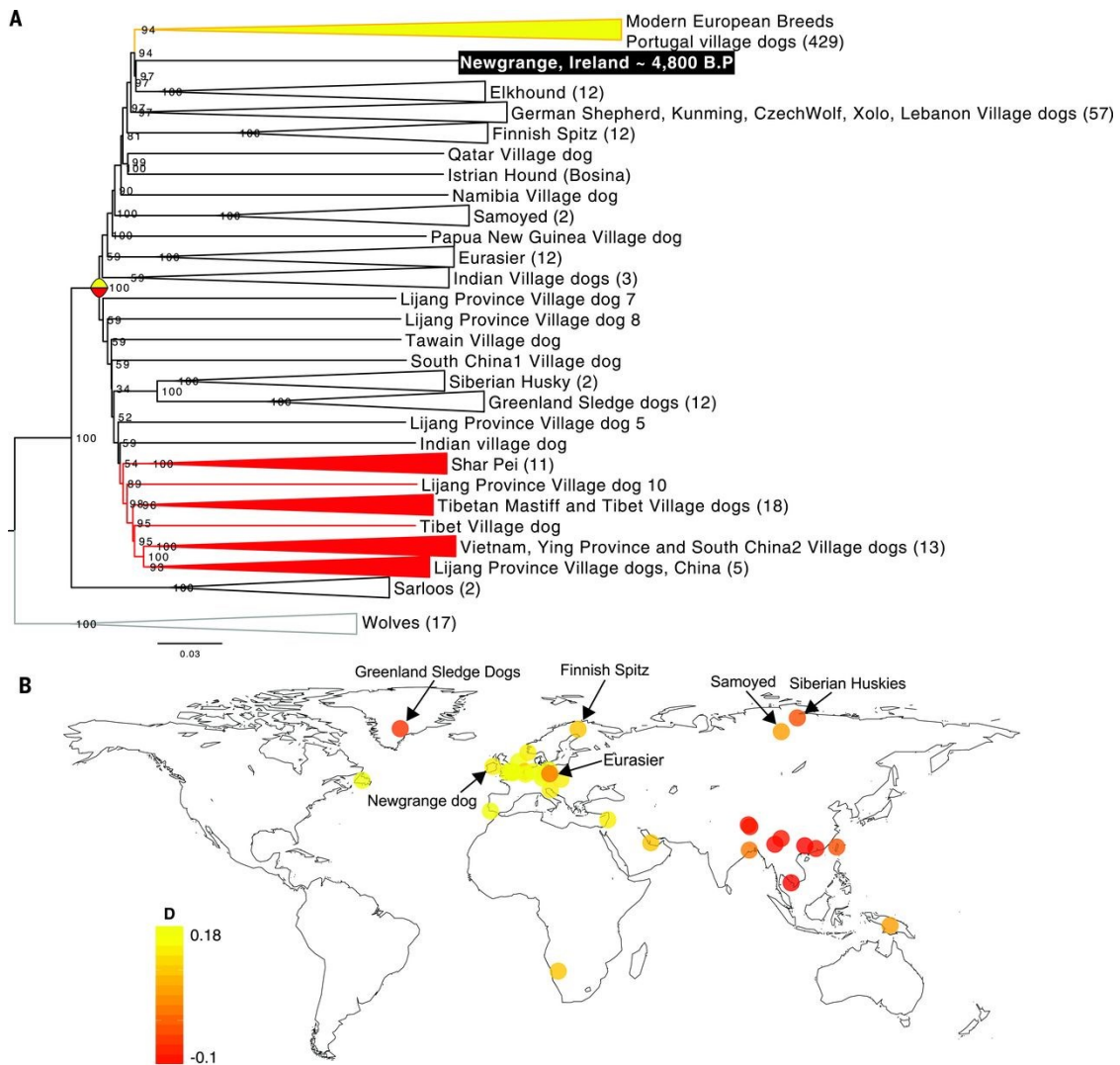
Jiné studie ovšem ukazují, že data, určující původní místo vzniku psa, nejsou tak jednoznačná, jak se na první pohled zdá. Je možné, že původním místem mohla být i střední Asie, což

naznačuje analýza vazebných nerovnováh a mitochondriálních genomů. Ze střední Asie by se pak psi, nesoucí téměř kompletní set mitochondriálních a Y haplotypů, rozšířili do blízkých Asijských regionů, včetně východní Asie. Zde by díky větší efektivní velikosti populace byla zachována většina haplotypů, a tím i vyšší genetická diverzita oproti Asii střední (Shannon et al., 2015).

Ještě větší posun místa původu směrem na západ, konkrétně na Blízký východ, je navrhován díky většímu sdílení haplotypů mezi moderními psími plemeny a vlky právě z Blízkého východu. Předpokladem je, že Blízký východ byl primárním zdrojem genetické diverzity s potenciaálními sekundárními zdroji z Evropy a východní Asie (Vonholdt et al., 2010).

Evropské fosilní nálezy psovitých šelem a následná analýza jejich mitochondriálního genomu odhalují další možné místo vzniku psa, Evropu, respektive Eurasii. Většina psích sekvencí, včetně sekvencí moderních plemen, byla zařazena jako sesterská ke starověkým evropským zástupcům čeledi psovitých (Thalmann et al., 2013). Tuto teorii ovšem podporují hlavně fosilní nálezy psích předků například z České republiky, Belgie a Ruska (Germonpré et al., 2009; Germonpré, Lázničková-Galetová, & Sablin, 2012; Ovodov et al., 2011), kterých je naopak ve východnějších oblastech málo nebo úplně chybí.

Poslední a jednou z nejnovějších hypotéz je možnost, že pes byl domestikovaný na území Eurasie, a to dokonce dvakrát, nezávisle na sobě. Na základě analýz mitochondriálního a jaderného genomu spolu s fosilními nálezy byli psi rozděleni do dvou geograficky i geneticky oddělených linií. První z nich je východoasijská linie, obsahující starobylá čínská a tibetská plemena. Druhá, západní eurasijská linie, obsahuje moderní evropská plemena. Tento fakt naznačuje možnou domestikaci dvou geneticky odlišných vlčích populací na obou stranách Eurasie (Frantz et al., 2016).



Obr. č.1: (A) Fylogenetický strom zobrazený na základě geografické příslušnosti psů. Červené a žluté klady reprezentují východoasijské a západní eurasijské základní skupiny. (B) Mapa znázorňující lokace předků. Negativní hodnoty (červené) znázorňují více sdílených alel s východoasijskou linií. Kladné hodnoty (žluté) ukazují bližší asociaci se západním eurasijskou linií. (Frantz et al., 2016)

3.2 Datace divergence

Přibližné datum oddělení psa od vlka se dá určit například pomocí průměrné genetické vzdálenosti psích haplotypů od vlčích (Savolainen, 2002).

Nejčastěji přijímaná teorie mezi vědci i archeology je, že pes byl domestikován přibližně před 15 000, respektive 11- 16 000 lety (Freedman et al., 2014; Larson et al., 2012; Pang et al., 2009; Skoglund, Götherström, & Jakobsson, 2011).

Fosilní nálezy ve východní Asii spolu s genetickými analýzami ale naznačují, že k oddělení druhů mohlo dojít už mnohem dříve, již ve svrchním Paleolitu, a to přibližně před 33- 40 000 lety (Savolainen, 2002; G.-D. Wang et al., 2016; G. Wang et al., 2013). Psi vytvořili samostatnou evoluční linii právě v tuto dobu a přibližně před 15 000 lety, tedy v době, kterou udávají některé studie jako období, kdy došlo k divergenci, se psi začali rozšiřovat po celém světě (G.-D. Wang et al., 2016). Tuto teorii podporuje i analýza fosilní DNA vlka Taimyr, údajně nejbližšího přímého předka psa, která také prezentuje možnost, že k oddělení psů od vlka mohlo dojít mnohem dříve, než datuje většina studií, a to přibližně před 27- 40 000 lety (Skoglund, Ersmark, Palkopoulou, & Dalén, 2015). Podobné výsledky přináší i studie ukazující na možnou přítomnost dvou odlišných populací domestikovaných psů již v Paleolitu, a prezentuje tedy možnou brzkou domestikaci již před rozkvětem zemědělství (Frantz et al., 2016). Výzkumy dřívější divergence komplikuje nejen absence fosilních nálezů, ale hlavně problematika určování druhů z fosilních nálezů. V některých případech lze totiž jen velmi těžko rozlišit, zda se jedná o vlka, který se již velmi podobá psu nebo o psa, který se ale stále velmi podobá vlku (Germonpré et al., 2009; Ovodov et al., 2011).

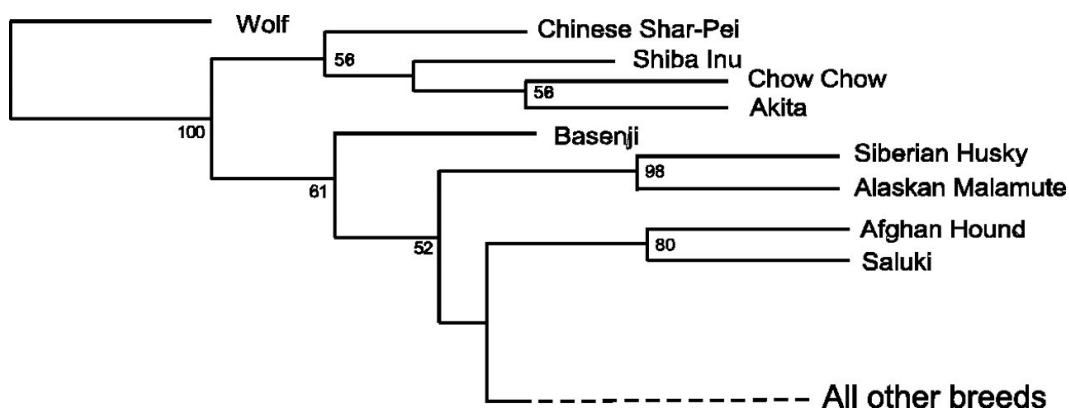
Na základě prezentovaných výsledků je zřejmé, že původní práce o evoluci psa domácího obsahovaly pouze omezené množství genetické informace. Výsledky analýz, zakládaných pouze na informacích z malé části psího genomu, mohou být touto skutečností výrazně zkresleny. Novější práce, opírající se o analýzy celých genomů, přinášejí mnohem komplexnější a reprezentativnější pohled na tak komplikovanou událost, jakou je psí evoluce. Vznik psa domácího z několika oddělených vlčích populací, již před rozkvětem zemědělství, se jeví mnohem pravděpodobněji než divergence z jedné vlčí populace. Vznik nové evoluční linie je zdouhavý proces a rozkvět zemědělství ho pravděpodobně pouze urychlil. Ačkoliv se zdá otázka vzniku psa domácího téměř zodpovězena, je vidno, že s rozvojem genetických a fosilních analýz se s největší pravděpodobností budou i zmíněné teorie nadále vyvíjet a měnit.

4 Vznik recentních plemen a jejich vzájemné fylogenetické vztahy

4.1 Vznik recentních plemen

Vznik plemen se dá rozdělit do dvou základních fází. Jakési prototypy psích plemen byly přítomny už v dávných dobách (Savolainen, 2002). Přechod lidí z lovu na zemědělství umožnil brzkou divergenci psů do odlišných skupin v několika oddělených oblastech. Konkrétní oblasti pak definují zakladatelskou populaci, ze které se díky selekci vyvinuly prototypy psích plemen s nejrůznějšími vlastnostmi, specifickými pro daný region (Parker et al., 2017). V oddělených oblastech docházelo k vzájemnému křížení nejen mezi psy, ale i mezi psy a vlky, čímž se psí genom obohacoval a zároveň bylo zamezeno vzniku uniformních fenotypů, díky nimž by se tyto populace psů daly považovat za první psí plemena (Lee et al., 2015). Tato selekce umožnila rozrůznění psů podle pracovního uplatnění, ale hlavním cílem těchto selekcí nebyl vznik nových plemen. Až recentní selekce v posledních dvou stoletích měla jako primární cíl vytvořit rozličná psí plemena, odlišná nejen vlohoy pro práci, ale i vzhledem a povahou (Parker et al., 2017).

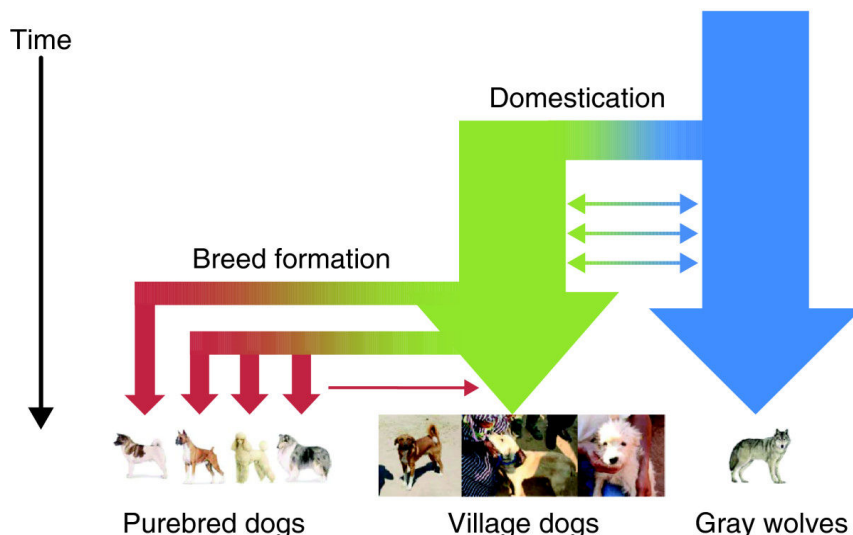
Jako nejstarší plemena vůbec se považují asijské špicové, mezi které se řadí například Akity, Šarpej nebo Čau Čau, kteří jsou následováni starobylym africkým Basenji a dvěma arktickými špici: Sibiřským husky a Aljašským malamutem. Poslední skupinou, uzavírající starobylá plemena, označovaná také jako bazální, jsou chrti pocházející z Blízkého východu: Afgánský chrt a Saluki (Parker, 2004). Fakt, že tato plemena patří mezi nejstarší podporují také novější studie (Larson et al., 2012; Parker et al., 2017). Toto striktní oddělení od ostatních plemen může ovšem také značit jejich geografickou izolaci, díky níž jsou od ostatních geneticky diferenciována a nemusí to být znak jejich brzkého vzniku (Larson et al., 2012). Většina ostatních plemen reprezentuje recentní radiaci ze sdíleného Evropského základu. Jednotlivá plemena jsou sice geneticky odlišitelná, ale s největší pravděpodobností divergovali v přibližně stejnou dobu (Parker, 2004).



Obr. č.2: Fylogenetický strom s devíti plemeny, která tvoří oddělené větve od zbytku analyzovaných plemen. (Parker, 2004)

Jakýsi mezistupeň mezi bazálními a moderními psími plemeny tvoří takzvaní domorodí volně žijící psi, kteří žili po boku člověka, ale nebyli podrobena stejné míře umělé selekce, jako později z nich vzniklá psí plemena. Nejedná se tedy o křížence, jaké známe dnes, kteří vznikli křížením současných plemen, ale o populace psů, které zde byli přítomné již před jejich vznikem. (A. R. Boyko et al., 2009; Coppinger & Coppinger, 2001; Shannon et al., 2015). Tito domorodí psi se na základě analýz řadí ve fylogenetickém stromu mezi bazální a moderní plemena (Pilot et al., 2015).

Mladší plemena, tak jak je známe dnes, označována jako moderní, se začala vytvářet až přibližně před 200 lety právě z výše zmíněných domorodých psů (R. H. Boyko & Boyko, 2013; Lindblad-Toh et al., 2005). Většina moderních plemen vznikla cílenou selekcí na určité znaky a vlastnosti ze starších plemen. Jen minimum plemen bylo vyšlechtěno záměrným křížením jednotlivých nepříbuzných plemen. Pomocí křížení s jinými plemeny se obvykle upevňovaly již získané požadované znaky (Parker et al., 2017). Vývoj ze společného předka také dokazuje sdílení některých nemocí napříč příbuznými plemeny. Nemoc se z postiženého předka mohla přenést na jeho potomky, kteří dali vznik novým plemenům (Lowe et al., 2003; Parker et al., 2007).



Obr. č.3: Zjednodušený diagram psí evoluce (A. R. Boyko, 2011)

V současné době Světová kynologická organizace FCI (*Fédération Cynologique Internationale*) uznává 344 psích plemen v 10 skupinách a mnoho nových plemen čeká na uznání. Deset skupin je rozděleno na základě podobného chování jednotlivých plemen, přičemž se dále rozdělují do dvou až deseti podskupin podle vzhledu, původu nebo specifického využití (FCI, 2018). S drobnými odchylkami toto rozdělení podporují i genetické analýzy (Larson et al., 2012; Parker, 2004).

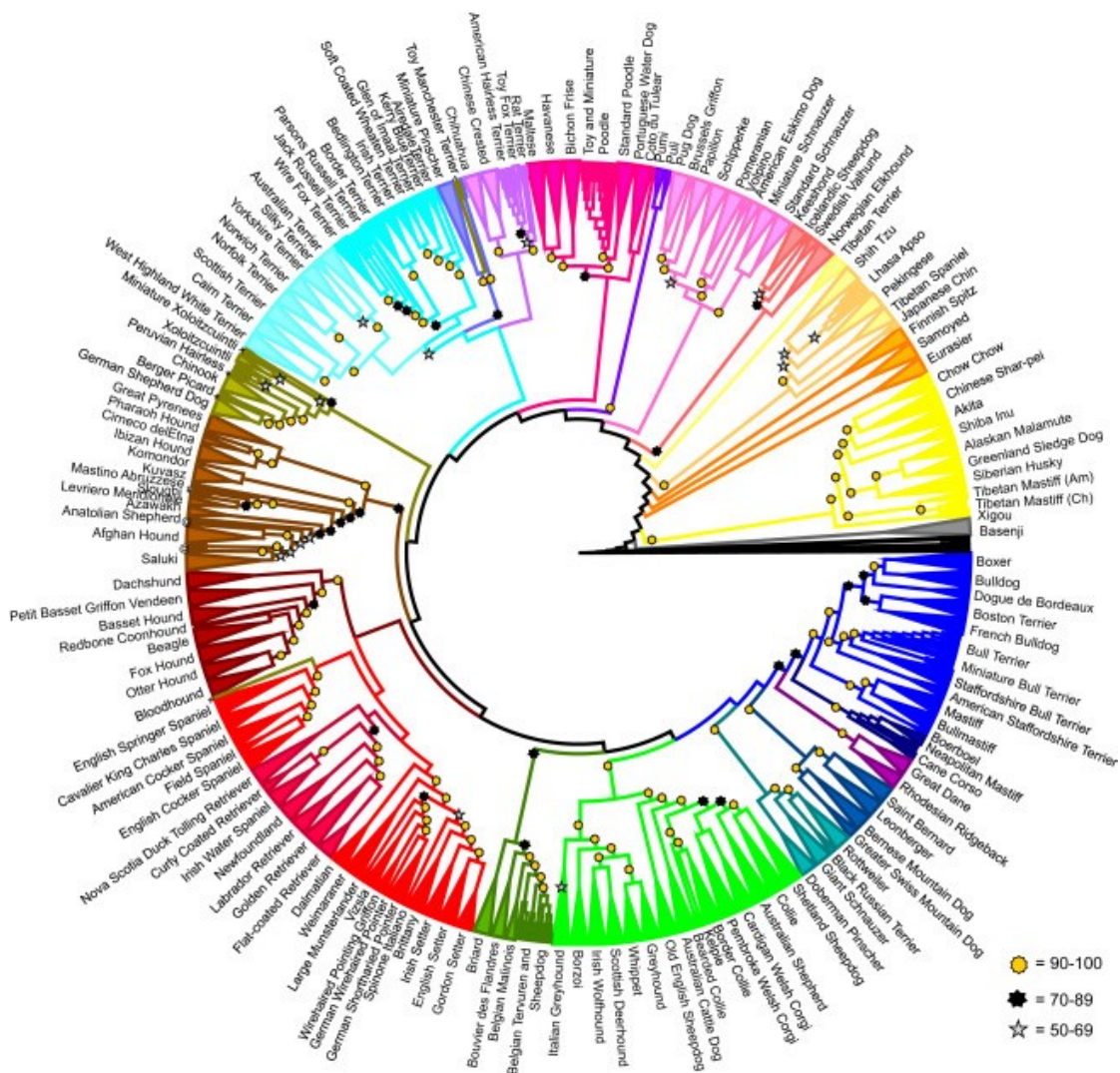
4.2 Fylogenetické vztahy mezi plemeny

Fylogenetické vztahy mezi plemeny nejsou tak jednoznačné, jako vztahy mezi odlišnými druhy. Tyto vztahy se nedají moc dobře vyjádřit pomocí fylogenetických stromů, protože v minulosti docházelo a stále dochází k vzájemnému křížení napříč plemeny (Larson et al., 2012; Parker, 2004; Parker et al., 2017).

Původně byla plemena rozdělaná do pěti klastrů. První klastr tvořila starobylá plemena, druhý plemena pocházející ze společného předka, mastifa. Třetí klastr obsahoval plemena ovčácká a pastevecká a jejich předky. Do čtvrtého klastru byla poté zařazena hlavně lovecká plemena s primárně evropským původem a do pátého horská plemena jako je například Bernardýn. (Parker, 2007).

Nejnovější studie, založená na analýze SNP, ovšem rozděluje plemena ještě podrobněji. Dnešní plemena jsou rozdělena do 23 kladů, které dobře reflektují sdílené chování, vzhled anebo společný geografický původ. Nejobsáhlejšími skupinami jsou například Teriéři (tyrkysová),

Evropští mastifové (tmavě modrá), Britská venkovská plemena (světle zelená), Asijská špicová (žlutá) a klad Pointerů a Setrů (červená). Do kladů bylo rozděleno 93 % testovaných plemen. Zbýlá plemena nebyla prokazatelně rozdělena do kladů pravděpodobně díky absenci vzorků nejbližších příbuzných nebo proto, že zkoumané parametry nesdílí s žádným jiným plemenem (Parker et al., 2017).



Obr. č.4: Kladogram 161 plemen. Jednotlivé kladů jsou barevně odděleny. Zlatá hvězda označuje rozdělení podpořené více než 90 %, černá hvězda 70-89 % a stříbrná 50-69 % bootstrap opakovanými (Parker et al., 2017)

5. Geny ovlivněné domestikací a selekcí

Psi se během domestikace museli adaptovat na nejrůznější změny podmínek a stylu života a zároveň byli vystaveni silné umělé selekci, což se podepsalo i na jejich genomu. To způsobilo odlišnosti v psím genomu oproti vlčímu (A. R. Boyko et al., 2010; Li et al., 2018).

Více než 1 500 genů ve 155 lokusech bylo pravděpodobně poznamenáno selekcí (Akey et al., 2010). Pomocí populačně genetické analýzy bylo nalezeno 311 genů, které byly podrobeny pozitivní selekci. Některé tyto geny byly podrobeny pozitivní selekci i u člověka, což reflektuje jejich společný vývoj a sdílení stejného prostředí (G. Wang et al., 2013). Celkem 11 genů vykazuje odlišné funkční varianty, které jsou fixované pro alternativní alely mezi psy a vlky. Právě díky selekci se v psím genomu nahromadila i spousta škodlivých variací, které se díky genetickému draftu tzv. svezly s geny, které byly podrobeny pozitivní selekci. Na jejich hromadění ale měly vliv i poklesy velikosti populace a malé efektivní velikosti populací (Marsden et al., 2016).

Největší selekcí prošly geny ovlivňující neurologické funkce a chování, následovány geny ovlivňujícími metabolismus (Freedman et al., 2016). V počátcích divergence psa od vlka docházelo k selekci na specifické chování psů, které bylo doprovázeno rychlou evolucí genů exprimovaných v mozku (Li et al., 2018).

Terčem selekce byla například katecholaminová dráha, která souvisí s adrenalinem, noradrenalinem a dopaminem a má tedy důležitou roli v agresivním chování. Některé geny této dráhy vykazují odlišnou míru selekce napříč plemeny, která reflektuje jejich odlišné chování (Cagan & Blass, 2016).

První psi žijící po boku člověka se živilí mršinami a zbytky. Evoluce lokusu *CCRN4L*, nokturninu, dokazuje adaptaci psího metabolismu na změnu stravy (Freedman et al., 2016).

Díky rozkvětu zemědělství byli psi nuceni přejít ze stravy skládající se hlavně z masa na stravu bohatší na škroby. Trávení škrobu psům a vlkům usnadňuje gen *AMY2B*, který kóduje alpha-2B-amylázu. Zatímco vlčí genom obsahuje pouze dvě kopie tohoto genu, počet kopií v psím genomu se pohybuje od 4 do 30 kopií v závislosti na geografickém původu plemen a podílu zemědělství na obživě daného obyvatelstva. Dalším dvěma geny, které ulehčují trávení škrobu, jsou *MGAM* a *SGLT1*. I u těchto genů byly nalezeny stopy selekce. Tyto změny naznačují, že adaptace na stravu s vyšším obsahem škrobu mohla být stěžejní v procesu domestikace psa, kdy rozvoj zemědělství mohl domestikaci výrazně urychlit (Axelsson et al., 2013). Nízký počet kopií genu pro amylázu u některých plemen ovšem vypovídá o tom, že počet kopií vzrostl jen

u plemen, která vznikla v regionech, kde zemědělství bylo hlavním způsobem obživy. Dingo má totiž také pouze dvě kopie stejně jako vlk. Sibiřský husky, který pochází z regionu, kde hlavním způsobem obživy byl lov a sběr plodů, má od tří do čtyř kopií. Oproti tomu Saluki, pocházející z regionu, kde zemědělství vzniklo, má kopií 29 (Freedman et al., 2014).

Psí plemena žijící vysoko v horách musela svůj metabolismus přizpůsobit nízké hladině kyslíku a nízkému tlaku. Bylo nalezeno pět genů spadajících do kategorií „odpověď na množství kyslíku“ a „odpověď na oxidativní stres“ (EPAS1, MSRB3, HBB, CDK2, GNB1) (Gou et al., 2014). Klíčovou roli hraje gen EPAS1 kódující tzv. hypoxia-inducible faktor (Patel & Simon, 2008), jehož exprese ovlivňuje všechny ostatní nalezené geny (Gou et al., 2014). Jedním z vysokohorských plemen je i starobylé plemeno Tibetský mastif, u kterého bylo nalezeno dokonce devět genů, souvisejících s adaptací na život v horách (EPAS1, SIRT7, PLXNA4, MAFG, ENO3, DNAH9, KIF1C, KIF16B, MR). U psích plemen, žijících v nižších nadmořských výškách, nebyly výše uvedené geny nalezeny. Tyto geny, krom EPAS1, nejsou sdíleny ani napříč živočichy, kteří žijí ve vysokých nadmořských výškách, což ukazuje nezávislou adaptivní evoluci těchto genů (Li et al., 2014).

Pes patří mezi domestikované živočichy, u kterých po domestikaci došlo k vytvoření několika ferálních (například Dingo) a semiferálních populací. Semiferální populace jsou tvořeny vesnickými potulnými psy, kteří jsou ve většině světa převážně volně žijící komenzálové nebo mutualisté člověka. Tyto dva typy psích populací jsou označovány jako populace takzvaných volně se množících psů. Tyto populace nejsou pod vlivem silné umělé selekce a je zde patrný naopak pohlavní a přírodní výběr. Tím se stali ideální srovnávacími populacemi pro zkoumání vlivu selekce na psí plemena (R. H. Boyko & Boyko, 2013).

Bylo nalezeno 12 SNP, které odlišují ferální populace psů od starobylých plemen, a dokonce 60 SNP odlišujících je od moderních evropských plemen. Může to být výsledkem právě umělé selekce a relaxace přírodního a pohlavního výběru. Potvrzují to odlišnosti v kandidátních genech PKD1L1, MARCH7 a V1R, které jsou specifické pro reprodukci a sexuální chování, a v genu CALCB. Tyto kandidátní geny jsou spojeny také s hedgehog signalizační dráhou, což mohlo ovlivnit fenotyp psů. Odlišné selekční tlaky jsou pozorovány hlavně u znaků týkajících se vývoje, metabolismu, nervového systému a chování. Na základě těchto poznatků je možné říci, že během procesu tvorby plemen psi prošli stejnými genetickými a vývojovými procesy, jako při samotné domestikaci (Pilot et al., 2016). Tyto procesy hrály důležitou roli

v transformaci genetických variací jejich předka v odlišné variace, uniformní pro jednotlivá plemena (A. R. Boyko et al., 2010).

Spoustu odlišností mezi psy a jeho předky lze pochopitelně nalézt v genech kódujících typické psí fenotypové znaky. Asi nejtypičtějším znakem domestikovaných živočichů, a to nejen psů, jsou klopené nebo převislé uši. (Belyaev & Trut, 1989; Darwin, 1859). Zatímco vlk a všechny ostatní psovité šelmy mají uši vztyčené, u psů můžeme pozorovat různá postavení uší. U plemen, která se vyznačují převislými ušními boltci, je dokonce alela způsobující tento znak téměř fixována. Tato plemena sdílí společný haplotyp blízko methionin sulfoxid reduktázy v oblasti CFA10. Konkrétní mutace ale ještě nebyla objevena. S touto oblastí je také slabě asociovaná velikost těla (A. R. Boyko et al., 2010; Webster et al., 2015). Plemena s převislými boltci vykazují v této oblasti sníženou heterozygotnost, což ukazuje, že byla pravděpodobně podrobena silné selekci na převislé ucho nebo jiný znak spojený s touto oblastí (A. R. Boyko et al., 2010).

Dalším typickým znakem psích plemen, kterým se liší od vlků, je délka nohou. Pro více než desítku plemen jsou krátké nohy, tzv. chondrodysplazie, jedním z hlavních znaků (FCI, 2018). Všechna krátkonohá plemena mají 5kb inzerci na chromozomu 18, která obsahuje retrogen *fgf4* nesoucí kompletní sekvenci genu FGF4. Tato inzerce může pozitivně ovlivňovat množství FGF4 proteinu, jehož nadměrná exprese způsobí nepřiměřenou aktivaci jeho receptorů. Nadměrná exprese způsobí předčasné uzavření růstových chrupavek v dlouhých kostech psů, kteří onu inzerci mají. Tato mutace se u psů objevila až po divergenci od vlků, ale ještě před vznikem moderních plemen, jelikož retrogen *fgf4* nebyl u vlků nalezen (Parker et al., 2009; Rimbault & Ostrander, 2012).

Malý vzrůst, kterým se vyznačují některá plemena, je kódován genem IGF1 (Sutter et al., 2007). K jeho mutaci došlo také až po oddělení psa od vlka, což prokazuje absence specifické malé alely u vlků a absence SINE elementu, který je spojován s malou velikostí nejen u psů, ale u všech divokých psovitých šelem. Mutaci sdílí všechna malá plemena, což znamená, že jejich společný dávný předek už tuto mutaci měl a nevznikla nezávisle při šlechtění jednotlivých plemen (Klütsch & de Caprona, 2010). Oba haplotypy, jak pro chondrodysplazii, tak pro malý vzrůst psi získali s největší pravděpodobností od předků z Evropy a Blízkého východu (Klütsch & de Caprona, 2010; Parker et al., 2009).

Z uvedených informací je patrné, že psi během své historie byli vystaveni nejen umělé selekci, ale také v jisté míře selekci přirozené. Obě tyto selekce se podepsaly na jejich genomu. Příkladem přirozené selekce můžou být změny v genomu u psích plemen, vyskytujících se ve vyšších nadmořských výškách. V tomto případě se prokazatelně jednalo o adaptaci na konkrétní klimatické podmínky, ve kterých se dané plemeno vyskytovalo. Za výsledek přirozené selekce se dá považovat i adaptace na stravu bohatější na škroby. Jednalo se pouze o evoluční adaptaci na změnu složení potravy a nebyla člověkem nijak přímo ovlivňována nebo řízena. Vliv na počet kopií genu pro amylázy měl hlavně geografický výskyt daných plemen. Naopak změny v genomu, které ovlivňují psí fenotyp, jsou nesporně výsledkem cílené selekce. Důkazem jsou nejen odlišnosti v genomu psích plemen od genomu ferálních psích populací, ale také výskyt fenotypických znaků, které nenajdeme u vlčích předků. Ve většině případů se původně jednalo o náhodou mutaci, která byla poté cílenou selekcí trvale začleněna do psího genomu. V současné době je vliv přirozené selekce minimální, kdežto cílená selekce psí genom nadále ovlivňuje.

6. Genetická diverzita psích plemen

Genomická data můžeme využít nejen k nalezení rozdílů mezi psy a vlky, ale také ke zkoumání diverzity mezi jednotlivými plemeny. Genetickou strukturu domestikovaného psa můžeme rozdělit do tří rovin. První z nich je fakt, že plemena psů jsou geneticky rozlišitelná a jednotlivci mohou být přiřazeni k určitému plemeni na základě jejich genotypu (Parker, 2004; Vonholdt et al., 2010). To, že lze jednotlivá plemena geneticky odlišit, je překvapivé vzhledem ke krátkému času od vzniku většiny plemen. Způsobila to reprodukční izolace mezi jednotlivými plemeny v důsledku chovu čistokrevných psů (Parker, 2004; Veit-Kensch et al., 2007). Druhou rovinou je možnost rozdělení jednotlivých plemen do homogenních genetických skupin, které spojují plemena se společnou historií nebo uplatněním. Poslední rovinou genetické struktury je již v předchozí kapitole zmiňovaná jistá míra divergence mezi starobylými a moderními plemeny, která mohla být způsobená hybridizací mezi psi a vlky. Křížení mezi psi a vlky bylo prokázáno právě jen u starobylých plemen (Leroy, Verrier, Meriaux, & Rognon, 2009; Vonholdt et al., 2010). Genetické i historické podobnosti mezi psími plemeny ale mají minoritní vliv na genetickou diverzitu napříč plemeny. Některá plemena s nízkou heterozygotností, tedy s nižší genetickou diverzitou, jsou od ostatních izolována a velmi diferenciována, zatímco některá plemena s vysokou heterozygotností, tedy s vyšší genetickou diverzitou, jsou blízká většině

ostatních plemen. Plemena jsou ale odlišná spíše v počtu alel, než v míře heterozygotnosti (Leroy et al., 2009).

Genetická diverzita psích plemen je dána několika faktory. Prvotní diverzitu domestikovaných psů obohatila hybridizace mezi psy a vlky. Analýza vlků ze Sibiře ukazuje několik vlčích populací jako možné zdroje genetické diverzity domestikovaných psů. Dalším možným genetickým přispěvatelem domestikovaného psa mohl být sibiřský vlk *Canis cf. variabilis* stejně jako vlci z oblasti Duvanny Yar (Lee et al., 2015). Právě křížení mezi vlky a prvními psi, ještě před vznikem psích plemen, mohlo přispět k vytvoření rozsáhlé základny, ze které se díky umělé selekci mohlo vyvinout tolik fenotypicky odlišných psích ras (Vilà, 1997).

Zmiňovaný vznik plemen z odlišných rozsáhlých zakladatelských skupin, tvořených velmi outbredními kříženými jedinci, je dalším faktorem ovlivňujícím genetickou diverzitu. Po vzniku plemen docházelo a stále dochází k obohacování jejich diverzity pomocí křížení s jinými plemeny, které je obvykle prováděno za účelem eliminace škodlivých efektů spojených s vysokým stupněm inbreedingu nebo k odstranění defektů (Vilà et al., 1999).

Ač je to u domestikovaných zvířat nezvyklé, fenotypová diverzita psa domácího není odrazem diverzity genetické (R. H. Boyko & Boyko, 2013). Za obrovskou fenotypovou diverzitu je odpovědné jen malé množství genů s velkým účinkem, protože drtivou většinu svého genomu sdílí pes se svým vlčím předkem (Irion et al., 2003; Vilà, 1997). Například různé typy a délky srstí jsou určovány variacemi pouze ve třech genech (Cadieu et al., 2009). Zatímco fenotypová diverzita je nejvyšší v rámci čistokrevných psů ve vyspělých zemích, genetická diverzita je nejvyšší u křížených potulných psů v zemích rozvojových (R. H. Boyko & Boyko, 2013).

Jak již bylo zmíněno, většina plemen vznikla cílenou umělou selekcí na určitý fenotypický nebo povahový znak (Parker et al., 2017). Právě cílená selekce, která je zdrojem obrovské fenotypové diverzity v rámci psích plemen, způsobuje celkový pokles genetické diverzity. Plemena touto selekcí ztratila během několika málo generací až 95 % genetických variací pocházejících z jejich zakladatelů (Jansson & Laikre, 2014). Tento pokles je rozdílný napříč psími plemeny, a to hlavně v souvislosti s jejich historií a chovatelskými praktikami (Irion et al., 2003). Zatímco například Tibetský mastif a Východosibiřská lajka se svou genetickou diverzitou přibližují čínským domorodým psům, některá Evropská plemena vykazují diverzitu velmi nízkou (G.-D. Wang et al., 2016).

Rozdíl v genetické diverzitě plemen nemusí být ale pouze díky nedávným selekcím, ale jistý vliv má i odlišná historie plemen (G.-D. Wang et al., 2016).

U některých plemen měl na pokles diverzity vliv takzvaný efekt hrdla láhve, který je zapříčiněn poklesem velikosti dané populace na maximálně 50 % původního stavu. To má za důsledek vyšší genetický drift, fixaci alel a zároveň nevratnou ztrátu některých alel. Také současné chovatelské cíle mají přičinění na snižující se genetické diverzitě a zvyšující se míře inbreedingu (Wijnrocx et al., 2016). Psi si během své domestikace prošli minimálně dvěma těmito poklesy (A. R. Boyko et al., 2010). Evoluční síly, jako je efekt zakladatele a efekt hrdla láhve, lze u některých plemen pozorovat i nyní a nadále snižují jejich genetickou diverzitu (Irion et al., 2003).

Každé plemeno má unikátní profil genetické diverzity, odlišující se v homozygotitě, stejně jako v počtu a velikosti homozygotních oblastí (Dreger et al., 2016).

Na základě analýzy mitochondriální DNA, reprezentující maternální diverzitu, bylo objeveno 26 psích haplotypů. Pouze jeden z nich byl nalezen i ve vlčím genomu, ale jednotlivé sekvence se od vlčích neliší ve více než 12 substitucích. Plemena mezi sebou sekvence vzájemně sdílejí. Zmíněné haplotypy jsou dále rozděleny do 4 kladů. Tři klady obsahují všechny haplotypy krom tří, které tvoří čtvrtý klad společně s některými vlčími haplotypy. Většina plemen je tvořena více než jedním haplotypem (Vilà, 1997). Plemena, která pocházejí ze stejného fylogenetického kladu, (Obr. č.4) spolu sdílí skoro čtyřikrát víc jejich genomu s velkými haplotypy oproti plemenům z odlišných fylogenetických kladů. Pět procent z těchto plemen, například Eurasier, vykazuje známky nedávného vzniku a recentního křížení. Většina plemen mezi sebou sdílí jeden nebo žádný haplotyp, což reflektuje jejich vznik ze společné základny pomocí selekce. Nejnižší medián sdílení haplotypů vykazují Asijské špicové, což potvrzuje jejich velkou odlišnost od ostatních plemen (Parker et al., 2017).

specifické pro určité plemeno. Ačkoliv poklesy populací byly výrazné, nedošlo k masivním fixacím individuálních haplotypů. Pouze 13 % malých haplotypů je monomorfních pro určité plemeno. U velkých regionů nedošlo k žádné fixaci. Sdílení těchto haplotypů napříč plemeny je patrné, jelikož přibližně 60 % z nich bylo nalezeno hned v několika plemenech, ale s odlišnými frekvencemi (Lindblad-Toh et al., 2005). Žádné z plemen nemůže být plně polymorfní ve všech testovaných lokusech bez ohledu na velikost populace, jelikož během vzniku plemene je cílem zvýšit počet fixovaných, tedy monomorfních, lokusů (Wade, 2011). Největší SNP haplotypovou diverzitu vykazují Saluki, Šarpej a Čau Čau, řadí se mezi starobylá plemena. Právě starobylá plemena a plemena pocházející z ostrovů tvoří výjimku v jinak celkově nízké genetické diverzitě psích plemen (Vonholdt et al., 2010).

Na základě SNP analýz se předpokládá, že díky managementu chovu a geografické izolaci, ztratila moderní plemena přibližně 13 % ze své původní genetické diverzity, kterou měla v době registrace plemene. Největší ztrátu vykazuje Y chromozom, což reflektuje malý počet psů oproti fenám při formování daného plemene (Wade, 2011).

Rozdíly v genetické diverzitě plemen lze také zkoumat z pohledu počtu alel. Při analýze 28 plemen, za použití 100 mikrosatelitů, bylo nalezeno v psím genomu celkem 1780 alel. Počet alel na jedno plemeno se pohybuje v rozmezí od 399 do 805 alel. Průměrný počet alel na plemeno je 605. Tyto počty reflektují hodnoty heterozygotnosti jednotlivých plemen. Plemena, která byla registrována v registru plemen později, mají v průměru vyšší hodnoty heterozygotnosti než plemena registrována dříve. Dříve registrovaná plemena mají o 7 % menší počet alel (Irion et al., 2003). Jak již bylo zmíněno, míra heterozygotnosti nereflektuje společný historický původ plemen, ale plemena, která jsou geneticky blízká ostatním plemenům mají vyšší hodnoty heterozygotnosti, než plemena vzdálená (Leroy et al., 2009). Největší hodnoty heterozygotnosti vykazuje například Jack Russel Teriér a Pomeranian, tedy plemena, která jsou Mezinárodní kynologickou organizací řazena do dvou velmi odlišných skupin. Naopak nejnižší hodnota heterozygotnosti byla nalezena u Bulteriérů (Irion et al., 2003).

V počtu alel na lokus i v počtu privátních alel opět vykazují nejvyšší hodnoty starobylá plemena. Tento fakt potvrzuje jejich vysokou diverzitu oproti ostatním plemenům, spojenou s geografickou i časovou izolací od ostatních plemen (Streitberger et al., 2012).

7. Závěr

Tato práce si kladla za cíl shrnout poznatky o evoluci psa domácího. Bylo vyřčeno již mnoho teorií, a přesto se nedá s jistotou říci, kde došlo k domestikaci psa a zda tato evoluční linie vznikla jen z jedné zakladatelské populace nebo z více nezávislých populací. Pro určení místa původu byly použity molekulární a genetické analýzy, které na základě výše genetické diverzity a sdílených haplotypů určily místo původu zakladatelské populace vlků. Spolu s těmito výsledky byly porovnávány fosilní záznamy. Výzkumy komplikovaly četné poklesy velikostí populací v průběhu vývoje psa, které mohly mít velký vliv na jejich výslednou genetickou diverzitu. Jejich přesný počet a míra vlivu není známá, a tím mohlo dojít ke zkreslení výsledků. Dalším problémem při výzkumu byly absence fosilních nálezů z některých zkoumaných oblastí. Je jisté pouze to, že pes domácí vznikl s největší pravděpodobností na eurasijském kontinentu. Původ z ostatních kontinentů byl analýzami vyvrácen.

Pro určení přesného data oddělení psa, jako samostatné linie, byly použity hlavně fosilní nálezy a analýza jejich DNA. Obecně přijímané datum divergence psa od vlka korespondovalo se vznikem zemědělství. Novější analýzy ovšem toto datum posouvají o minimálně deset tisíc let nazpět. Tyto výzkumy komplikovalo hlavně obtížné rozlišení prvních psů od vlka.

Velkým problémem, který mohl výrazně zkreslit výsledky starších studií ohledně psi domestikace, jsou analýzy malého množství genetické informace. Budoucí studie, zakladané, stejně jako ty nejnovější, na analýzách celých genomů, jistě přinesou výsledky objasňující tak komplikovanou událost, jakou je vznik psa domácího.

Ke vzniku psích plemen vedlo několik kroků. Prvním z nich byl vznik plemenných prototypů, kdy docházelo k cílené selekci na různé druhy práce, již v dávných dobách. Cílem této selekce ale nebyl vznik odlišných plemen psů. Až selekce na znaky spojené nejen s vlohami, ale také s povahou, a hlavně se vzhledem, dala vznik rozličným psím plemenům. Nejstaršími plemeny jsou takzvaná starobylá plemena, která oproti moderním plemenům vznikla o několik století dříve. Tato plemena nebyla podrobená tak velké míře selekce, jako plemena vzniklá později. Mezi tato plemena se řadí převážně asijská plemena, jako například Akita, Šarpej nebo Čau Čau. K velkému nárůstu počtu psích plemen došlo přibližně před dvěma sty lety, kdy došlo ke vzniku většiny moderních plemen. Tato plemena vznikla s největší pravděpodobností z takzvaných volně se množících psů již zmiňovanou selekcí na nejrůznější požadované znaky. Vznik tolika odlišných plemen byl možný díky několika velkým zakladatelským populacím těchto psů.

Fylogenetické vztahy, jejichž objasnění bylo dalším cílem této práce, jsou u psích plemen komplikovanější. Nejedná se pouze o vztahy mezi druhy, ale o vztahy mezi variantami jednoho druhu. Navíc velmi často docházelo a stále dochází ke křížení napříč plemeny, což dělá vztahy mezi jednotlivými plemeny složitější. Plemena, která spolu sdílí společnou historii nebo podobné uplatnění, tvoří skupiny, v kterých jsou si tato plemena vzájemně bližší než s plemeny mimo skupinu. Jedná se například o skupiny loveckých psů, teriérů nebo psů pasteveckých.

Vznik psa, jeho domestikace a cílená selekce měla prokazatelný vliv na změnu psiho genomu oproti vlčímu. Největší změnou prošly geny ovlivňující neurologické, behaviorální a metabolické funkce. Jedná se například o odlišnosti v genech ovlivňujících trávení škrobu nebo o geny umožňující adaptace k životu ve vysokých nadmořských výškách. Tyto dvě adaptace jsou zároveň výsledkem přirozené selekce. Důsledkem cílené selekce došlo například ke změně v hedgehog signalizační dráze, což mohlo mít vliv na fenotyp psů. Další odlišností v genomu, která ovlivňuje fenotyp, je mutace způsobující klopené či převislé ucho. Tímto fenotypickým znakem se domestikovaná zvířata, a to nejen psi, význačně odlišují od svých divokých předků. Konkrétní mutace ale ještě nebyla objevena. U psích plemen s převislými ušními boltci je díky selekci tento znak téměř fixován.

Posledním cílem této práce bylo podat ucelené informace o genetické diverzitě psích plemen. Na základě analýz bylo zjištěno, že jednotlivá plemena jsou geneticky rozlišitelná a plemena se společnou historií tvoří na základě genomu skupiny, stejně jako tomu bylo v analýzách fylogenetických. Starobylá plemena opět tvořila velmi divergentní skupinu, která se vyznačovala vyšší genetickou diverzitou oproti ostatním plemenům. Díky selekci docházelo a stále dochází ke snižování genetické diverzity. Velký vliv má také chovatelský management a míra inbreedingu. Psi se vyznačují obrovskou fenotypovou diverzitou, která je ale způsobena jen malým počtem kandidátních genů. Genetická diverzita je odlišná napříč plemeny a od okamžiku registrace plemene v chovatelských klubech klesá. Způsobují to nejen chovatelské praktiky, ale také velikost zakladatelské populace a vývoj plemene v čase, kdy mohlo docházet k poklesům velikosti populace a zvýšení vlivu efektu hrdla lahve. Rozdíly v genetické diverzitě se v analýzách porovnávaly několika způsoby. Byly používány analýzy mitochondriální a Y chromozomové DNA, které odhalily, že většina autosomální diverzity je maternálního původu. Další metodou byla analýza SNP haplotypů, která společně s předchozími potvrzovala, že starobylá plemena vykazují největší genetickou diverzitu a jsou od ostatních plemen odlišná. Genetická diverzita se dá zkoumat i z pohledu počtu alel. Počet alel koreluje s časem registrace

plemen v chovatelských klubech. Plemena registrována dříve a tím pádem po delší dobu vystavena přísnému chovatelskému managementu, mají nižší počet alel než plemena registrována později. Nejvyšší hodnoty v počtu alel na lokus i v počtu privátních alel mají starobylá plemena, což potvrzuje jejich velkou diverzitu oproti moderním plemenům.

Je zřejmé, že se pes domácí stává stále oblíbenějším organismem pro výzkum. K objasnění evoluce psa a psích plemen bude zapotřebí ještě dalších výzkumů, zejména analýz fosilních DNA, které pomohou odpovědět na otázky a nejasnosti, jež obklopují jeho vývoj. Výzkumy ohledně genetické diverzity jednotlivých plemen jsou a nadále budou důležité pro úpravy managementu jejich chovu. Pokud by totiž došlo k příliš velkému poklesu diverzity určitého plemene, může dojít k nenávratné ztrátě, která může vést až k vymizení daného plemene. Genetické analýzy hrají významnou roli v odhalování příčin dědičných chorob či mutací a v budoucnu mohou pomoci při eliminaci těchto onemocnění.

8. Seznam Literaturny

- Akey, J. M., Ruhe, A. L., Akey, D. T., Wong, A. K., Connelly, C. F., Madeoy, J., ... Neff, M. W. (2010). Tracking footprints of artificial selection in the dog genome, 1–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909918107>
- Axelsson, E., Ratnakumar, A., Arendt, M. L., Maqbool, K., Webster, M. T., Perloski, M., ... Lindblad-Toh, K. (2013). The genomic signature of dog domestication reveals adaptation to a starch-rich diet. *Nature*, *495*(7441), 360–364. <https://doi.org/10.1038/nature11837>
- Bannasch, D. L., Bannasch, M. J., Ryun, J. R., Famula, T. R., & Pedersen, N. C. (2005). Y chromosome haplotype analysis in purebred dogs. *Mammalian Genome*, *16*(4), 273–280. <https://doi.org/10.1007/s00335-004-2435-8>
- Belyaev, D. K., & Trut, L. N. (1989). The convergent nature of incipient forms and the concept of destabilizing selection. In Y. A. Ovchinnikov & I. A. Rapoport (Eds.), *Vavilov's Heritage in Modern Biology* (pp. 155–169). Nauka, Moscow.
- Boyko, A. R. (2011). The domestic dog: man's best friend in the genomic era. *Genome Biology*, *12*(2), 216. <https://doi.org/10.1186/gb-2011-12-2-216>
- Boyko, A. R., Boyko, R. H., Boyko, C. M., Parker, H. G., Castelhana, M., Corey, L., ... Bustamante, C. D. (2009). Complex population structure in African village dogs and its implications for inferring dog domestication history. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(33), 13903–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902129106>
- Boyko, A. R., Quignon, P., Li, L., Schoenebeck, J. J., Degenhardt, J. D., Lohmueller, K. E., ... Ostrander, E. A. (2010). A simple genetic architecture underlies morphological variation in dogs. *PLoS Biology*, *8*(8), 49–50. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000451>
- Boyko, R. H., & Boyko, A. R. (2013). Dog conservation and the population genetic structure of dogs. In M. E. Gompper (Ed.), *Free-Ranging Dogs and Wildlife Conservation* (pp. 185–210). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:osobl/9780199663217.003.0008>
- Cadiou, E., Neff, M. W., Quignon, P., Walsh, K., Chase, K., Parker, H. G., ... Ostrander, E. A. (2009). Coat Variation in the Domestic Dog Is Governed by Variants in Three Genes. *Science*, *326*(5949), 150–153. <https://doi.org/10.1126/science.1177808>
- Cagan, A., & Blass, T. (2016). Identification of genomic variants putatively targeted by selection during dog domestication. *BMC Evolutionary Biology*, *16*(1), 1–13.

<https://doi.org/10.1186/s12862-015-0579-7>

Coppinger, R., & Coppinger, L. (2001). *Dogs: A Startling New Understanding of Canine Origin, Behaviour & Evolution*.

Darwin, C. (1859). *On the origin of species by means of natural selection, or, The preservation of favoured races in the struggle for life /* (Vol. 1859). London : John Murray,.

Retrieved from <https://www.biodiversitylibrary.org/item/135954>

Dreger, D. L., Rimbault, M., Davis, B. W., Bhatnagar, A., Parker, H. G., & Ostrander, E. A.

(2016). Whole-genome sequence, SNP chips and pedigree structure: building demographic profiles in domestic dog breeds to optimize genetic-trait mapping. *Disease Models & Mechanisms*, 9(12), 1445–1460. <https://doi.org/10.1242/dmm.027037>

FCI. (2018). Fédération Cynologique Internationale [online]. Retrieved March 12, 2018, from <http://www.fci.be/en/>

Frantz, L. A. F., Mullin, V. E., Pionnier-Capitan, M., Lebrasseur, O., Ollivier, M., Perri, A., ...

Larson, G. (2016). Genomic and archaeological evidence suggest a dual origin of domestic dogs. *Science*, 352(6290), 1228–1231.

<https://doi.org/10.1126/science.aaf3161>

Freedman, A. H., Gronau, I., Schweizer, R. M., Ortega-Del Vecchyo, D., Han, E., Silva, P. M., ...

Novembre, J. (2014). Genome Sequencing Highlights the Dynamic Early History of Dogs. *PLoS Genetics*, 10(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004016>

Freedman, A. H., Schweizer, R. M., Ortega-Del Vecchyo, D., Han, E., Davis, B. W., Gronau, I.,

... Novembre, J. (2016). Demographically-Based Evaluation of Genomic Regions under Selection in Domestic Dogs. *PLoS Genetics*, 12(3), 1–23.

<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005851>

Germonpré, M., Lázničková-Galetová, M., & Sablin, M. V. (2012). Palaeolithic dog skulls at

the Gravettian Předmostí site, the Czech Republic. *Journal of Archaeological Science*, 39(1), 184–202. <https://doi.org/10.1016/J.JAS.2011.09.022>

Germonpré, M., Sablin, M. V., Stevens, R. E., Hedges, R. E. M., Hofreiter, M., Stiller, M., &

Després, V. R. (2009). Fossil dogs and wolves from Palaeolithic sites in Belgium, the Ukraine and Russia: osteometry, ancient DNA and stable isotopes. *Journal of Archaeological Science*, 36(2), 473–490. <https://doi.org/10.1016/J.JAS.2008.09.033>

Gou, X., Wang, Z., Li, N., Qiu, F., Xu, Z., Yan, D., ... Li, Y. (2014). Whole-genome sequencing of six dog breeds from continuous altitudes reveals adaptation to high-altitude hypoxia.

- Genome Research*, 24(8), 1308–1315. <https://doi.org/10.1101/gr.171876.113>
- Irion, D. N., Schaffer, A. L., Famula, T. R., Eggleston, M. L., Hughes, S. S., & Pedersen, N. C. (2003). Analysis of Genetic Variation in 28 Dog Breed Populations with 100 Microsatellite Markers. *Journal of Heredity*, 94(1), 81–87. <https://doi.org/10.1093/jhered/esg004>
- Jansson, M., & Laikre, L. (2014). Recent breeding history of dog breeds in Sweden: Modest rates of inbreeding, extensive loss of genetic diversity and lack of correlation between inbreeding and health. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 131(2), 153–162. <https://doi.org/10.1111/jbg.12060>
- Klütsch, C. F. C., & de Caprona, M. D. C. (2010). The IGF1 small dog haplotype is derived from Middle Eastern grey wolves: A closer look at statistics, sampling, and the alleged Middle Eastern origin of small dogs. *BMC Biology*, 8, 1–13. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-8-119>
- Larson, G., Karlsson, E. K., Perri, A., Webster, M. T., Ho, S. Y. W., Peters, J., ... Lindblad-Toh, K. (2012). Rethinking dog domestication by integrating genetics, archeology, and biogeography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(23), 8878–8883. <https://doi.org/10.1073/pnas.1203005109>
- Lee, E. J., Merriwether, D. A., Kasparov, A. K., Nikol'skiy, P. A., Sotnikova, M. V., Yu Pavlova, E., & Pitulko, V. V. (2015). Ancient DNA analysis of the oldest Canid species from the Siberian Arctic and genetic contribution to the domestic dog. *PLoS ONE*, 10(5), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125759>
- Leroy, G., Verrier, E., Meriaux, J. C., & Rognon, X. (2009). Genetic diversity of dog breeds: Between-breed diversity, breed assignment and conservation approaches. *Animal Genetics*, 40(3), 333–343. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2008.01843.x>
- Li, Y., Bridgett, M., Reynolds, A., Boyko, A. R., Wayne, R. K., Wu, D., & Zhang, Y. (2018). Artificial Selection on Brain-Expressed Genes during the Domestication of Dog, 30(February), 1867–1876. <https://doi.org/10.1093/molbev/mst088>
- Li, Y., Wu, D. D., Boyko, A. R., Wang, G. D., Wu, S. F., Irwin, D. M., & Zhang, Y. P. (2014). Population variation revealed high-altitude adaptation of tibetan mastiffs. *Molecular Biology and Evolution*, 31(5), 1200–1205. <https://doi.org/10.1093/molbev/msu070>
- Lindblad-Toh, K., Wade, C. M., Mikkelsen, T. S., Karlsson, E. K., Jaffe, D. B., Kamal, M., ... Lander, E. S. (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure

- of the domestic dog. *Nature*, 438(7069), 803–819.
<https://doi.org/10.1038/nature04338>
- Lowe, J. K., Kukekova, A. V., Kirkness, E. F., Langlois, M. C., Aguirre, G. D., Acland, G. M., & Ostrander, E. A. (2003). Linkage mapping of the primary disease locus for collie eye anomaly. *Genomics*, 82(1), 86–95. [https://doi.org/10.1016/S0888-7543\(03\)00078-8](https://doi.org/10.1016/S0888-7543(03)00078-8)
- Marsden, C. D., Ortega-Del Vecchyo, D., O'Brien, D. P., Taylor, J. F., Ramirez, O., Vilà, C., ... Lohmueller, K. E. (2016). Bottlenecks and selective sweeps during domestication have increased deleterious genetic variation in dogs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(1), 152–157. <https://doi.org/10.1073/pnas.1512501113>
- Morey, D. F. (1997). The Domestic Dog: Its Evolution, Behaviour, and Interactions with People. James Serpell. *The Quarterly Review of Biology*, 72(1), 87–88.
<https://doi.org/10.1086/419705>
- Olsen, S. J. (1985). *Origins of the Domestic Dog: The Fossil Record*.
- Ovodov, N. D., Crockford, S. J., Kuzmin, Y. V., Higham, T. F. G., Hodgins, G. W. L., & van der Plicht, J. (2011). A 33,000-Year-Old Incipient Dog from the Altai Mountains of Siberia: Evidence of the Earliest Domestication Disrupted by the Last Glacial Maximum. *PLOS ONE*, 6(7), e22821. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022821>
- Pang, J. F., Kluetsch, C., Zou, X. J., Zhang, A. B., Luo, L. Y., Angleby, H., ... Savolainen, P. (2009). MtDNA data indicate a single origin for dogs south of yangtze river, less than 16,300 years ago, from numerous wolves. *Molecular Biology and Evolution*, 26(12), 2849–2864.
<https://doi.org/10.1093/molbev/msp195>
- Parker, H. G. (2004). Genetic Structure of the Purebred Domestic Dog. *Science*, 304(5674), 1160–1164. <https://doi.org/10.1126/science.1097406>
- Parker, H. G., Dreger, D. L., Rimbault, M., Davis, B. W., Mullen, A. B., Carpintero-Ramirez, G., & Ostrander, E. A. (2017). Genomic Analyses Reveal the Influence of Geographic Origin, Migration, and Hybridization on Modern Dog Breed Development. *Cell Reports*, 19(4), 697–708. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.079>
- Parker, H. G., Kukekova, A. V., Akey, D. T., Goldstein, O., Kirkness, E. F., Baysac, K. C., ... Ostrander, E. A. (2007). Breed relationships facilitate fine-mapping studies: A 7.8-kb deletion cosegregates with Collie eye anomaly across multiple dog breeds. *Genome Research*, 17(11), 1562–1571. <https://doi.org/10.1101/gr.6772807>
- Parker, H. G., VonHoldt, B. M., Quignon, P., Margulies, E. H., Shao, S., Mosher, D. S., ...

- Ostrander, E. A. (2009). An Expressed Fgf4 Retrogene Is Associated with Breed-Defining Chondrodysplasia in Domestic Dogs. *Science*, 325(5943), 995–998.
<https://doi.org/10.1126/science.1173275>
- Patel, S. A., & Simon, M. C. (2008). Biology of hypoxia-inducible factor-2 α in development and disease. *Cell Death And Differentiation*, 15, 628. Retrieved from
<http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2008.17>
- Pilot, M., Malewski, T., Moura, A. E., Grzybowski, T., Oleński, K., Kamiński, S., ... Bogdanowicz, W. (2016). Diversifying Selection Between Pure-Breed and Free-Breeding Dogs Inferred from Genome-Wide SNP Analysis. *G3: Genes/Genomes/Genetics*, 6(8), 2285–2298. <https://doi.org/10.1534/g3.116.029678>
- Pilot, M., Malewski, T., Moura, A. E., Grzybowski, T., Oleński, K., Ruś, A., ... Bogdanowicz, W. (2015). On the origin of mongrels: evolutionary history of free-breeding dogs in Eurasia. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282(1820), 20152189.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2015.2189>
- Rimbault, M., & Ostrander, E. A. (2012). So many doggone traits: mapping genetics of multiple phenotypes in the domestic dog. *Human Molecular Genetics*, 21(R1), R52–R57.
<https://doi.org/10.1093/hmg/dds323>
- Savolainen, P. (2002). Genetic Evidence for an East Asian Origin of Domestic Dogs. *Science*, 298(5598), 1610–1613. <https://doi.org/10.1126/science.1073906>
- Shannon, L. M., Boyko, R. H., Castelhamo, M., Corey, E., Hayward, J. J., McLean, C., ... Boyko, A. R. (2015). Genetic structure in village dogs reveals a Central Asian domestication origin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(44), 13639–13644.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1516215112>
- Skoglund, P., Ersmark, E., Palkopoulou, E., & Dalén, L. (2015). Ancient wolf genome reveals an early divergence of domestic dog ancestors and admixture into high-latitude breeds. *Current Biology*, 25(11), 1515–1519. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.04.019>
- Skoglund, P., Götherström, A., & Jakobsson, M. (2011). Estimation of population divergence times from non-overlapping genomic sequences: Examples from dogs and wolves. *Molecular Biology and Evolution*, 28(4), 1505–1517.
<https://doi.org/10.1093/molbev/msq342>
- Streitberger, K., Schweizer, M., Kropatsch, R., Dekomien, G., Distl, O., Fischer, M. S., ... Hertwig, S. T. (2012). Rapid genetic diversification within dog breeds as evidenced by a

- case study on Schnauzers. *Animal Genetics*, 43(5), 577–586.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2011.02300.x>
- Sutter, N. B., Bustamante, C. D., Chase, K., Gray, M. M., Zhao, K., Zhu, L., ... Ostrander, E. A. (2007). A Single IGF1 Allele Is a Major Determinant of Small Size in Dogs. *Science*, 316(5821), 112–115. <https://doi.org/10.1126/science.1137045>
- Thalmann, O., Shapiro, B., Cui, P., Schuenemann, V. J., Sawyer, S. K., Greenfield, D. L., ... Wayne, R. K. (2013). Complete mitochondrial genomes of ancient canids suggest a European origin of domestic dogs. *Science (New York, N.Y.)*, 342(6160), 871–4. <https://doi.org/10.1126/science.1243650>
- Veit-Kensch, C. E., Medugorac, I., Jedrzejewski, W., Bunevich, A. N., & Foerster, M. (2007). A heuristic two-dimensional presentation of microsatellite-based data applied to dogs and wolves. *Genetics Selection Evolution*, 39(4), 447. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-39-4-447>
- Vilà, C. (1997). Multiple and Ancient Origins of the Domestic Dog. *Science*, 276(5319), 1687–1689. <https://doi.org/10.1126/science.276.5319.1687>
- Vilà, C., Maldonado, J. E., & Wayne, R. K. (1999). Phylogenetic relationships, evolution, and genetic diversity of the domestic dog. *The Journal of Heredity*, 90, 71–7. <https://doi.org/10.1093/jhered/90.1.71>
- Vonholdt, B. M., Pollinger, J. P., Lohmueller, K. E., Han, E., Parker, H. G., Quignon, P., ... Wayne, R. K. (2010). Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication. *Nature*, 464(7290), 898–902. <https://doi.org/10.1038/nature08837>
- Wade, C. M. (2011). Inbreeding and genetic diversity in dogs: Results from DNA analysis. *Veterinary Journal*, 189(2), 183–188. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.06.017>
- Wang, G.-D., Zhai, W., Yang, H.-C., Wang, L., Zhong, L., Liu, Y.-H., ... Zhang, Y.-P. (2016). Out of southern East Asia: the natural history of domestic dogs across the world. *Cell Research*, 26(1), 21–33. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.147>
- Wang, G., Zhai, W., Yang, H., Fan, R., Cao, X., Zhong, L., ... Zhang, Y. (2013). The genomics of selection in dogs and the parallel evolution between dogs and humans. *Nature Communications*, 4(May), 1860–1869. <https://doi.org/10.1038/ncomms2814>
- Wayne, K., & Science, P. (1986). Cranial morphology of domestic and wild canids: the influence of development on morphological change, 40(2), 243–261.

Webster, M. T., Kamgari, N., Perloski, M., Hoepfner, M. P., Axelsson, E., Hedhammar, Å., ...

Lindblad-Toh, K. (2015). Linked genetic variants on chromosome 10 control ear morphology and body mass among dog breeds. *BMC Genomics*, *16*(1), 1–17.

<https://doi.org/10.1186/s12864-015-1702-2>

Wijnrocx, K., François, L., Stinckens, A., Janssens, S., & Buys, N. (2016). Half of 23 Belgian dog breeds has a compromised genetic diversity, as revealed by genealogical and molecular data analysis. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 1–9.

<https://doi.org/10.1111/jbg.12203>