



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

ÍNDICE

<u>1. RESUMEN</u>	- 2 -
1.1. Resumen.....	- 2 -
1.2. Abstract.....	- 2 -
<u>2. INTRODUCCIÓN</u>	- 2 -
<u>3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</u>	- 3 -
<u>4. METODOLOGÍA</u>	- 3 -
<u>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>	- 3 -
5.1. El origen del <i>Canis lupus familiaris</i>	- 3 -
5.1.1. El ancestro.....	- 3 -
5.1. 2. La domesticación.....	- 6 -
5.1.3. Estudios experimentales.....	- 7 -
5.2. El síndrome de la domesticación en el perro	- 7 -
5.2.1. La mansedumbre.....	- 8 -
5.2.2. Genética.....	- 9 -
5.2.3. Cambios morfológicos.....	- 16 -
5.2.4. Conducta.....	- 20 -
5.3. El perro primitivo	- 24 -
5.3.1. Comparación del perro primitivo con las razas actuales.....	- 25 -
5.3.2. Variabilidad entre las razas actuales.....	- 25 -
5.3.2.1. <i>Fenotipo conductual</i>	- 26 -
5.3.2.2. <i>Diversidad morfológica</i>	- 27 -
5.4. Los híbridos.....	- 28 -
<u>6. CONCLUSIONES</u>	- 32 -
6.1. Conclusiones.....	- 32 -
6.2. Conclusions.....	- 32 -
<u>7. VALORACIÓN PERSONAL</u>	- 32 -
<u>8. BIBLIOGRAFÍA</u>	- 34 -

1. RESUMEN

1.1. Resumen

La teoría inicial sobre el origen del perro aceptaba que el hombre había transformado al lobo en perro, es decir, que lo había domesticado. En los últimos años se ha profundizado en la investigación en este campo gracias a la aplicación de la genómica entre otras disciplinas.

El factor humano sigue formando parte de esas teorías, que explican cómo ha llegado el perro doméstico a ser lo que es hoy día.

1.2. Abstract

The initial theory of the dog origin claims that the man transformed the wolf into the dog. Lately, the investigation has gone deeper in this chapter, thanks to the application of genomics and other disciplines.

The human factor is still part of the theories, explaining how the domestic dog has arrived to its current condition.

2. INTRODUCCIÓN

La domesticación es el proceso de selección e interacción con el ser humano, por el cual animales (salvajes) y plantas (silvestres) sufrieron cambios fisiológicos y heredables. Entre los animales domesticados encontramos al *Canis lupus familiaris* (denominado *Canis familiaris* por Linnaeus, C. en 1753; modificado por la Comisión Internacional de Nomenclatura Zoológica en 1993) denominado comúnmente perro doméstico, que es un carnívoro perteneciente a la familia de los cánidos.

La domesticación del perro es un punto importante en la historia de la humanidad, ya que es una especie que ha acompañado a ésta desde hace más de 30000 años; ejerciendo diferentes tareas en los poblados (ayuda en la caza, vigilancia de los rebaños...). Su estudio ha ayudado a encontrar datos de importancia sobre los asentamientos humanos del Neolítico (Parker and Gilbert, 2017).

Así mismo, hoy en día gracias a las avanzadas técnicas genómicas se ha obtenido más información acerca del origen y de los cambios genéticos que crearon al perro. Algunos de esos cambios genéticos incluyen enfermedades que se asemejan a algunas halladas en el ser humano, con lo cual se utilizan en muchos estudios comparativos hoy en día (Parker and Gilbert, 2017).

Por último, el estudio de la domesticación del perro ha permitido observar y comprender su comportamiento. Lo que ha ayudado a desarrollar ramas como la etología veterinaria (de creciente importancia hoy en día), pudiendo resolver mejor los problemas de comportamiento que afectan al perro (Hansen Wheat *et al.*, 2019).

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En definitiva, el estudio de la domesticación del perro tiene diferentes aplicaciones hoy en día y aporta datos importantes a la historia de la humanidad. Por tanto, los objetivos de este trabajo de revisión son:

1. Exponer las diferentes teorías acerca del origen y la domesticación del perro.
2. Comparar las diferentes teorías acerca del origen y la domesticación del perro.
3. Describir el fenómeno de la domesticación desde el punto de vista genético y etológico.
4. Comparar los ancestros salvajes con las razas actuales.

4. METODOLOGÍA

Este Trabajo de Fin de Grado se basa en la revisión bibliográfica de artículos científicos, libros y tesis doctorales. Es fundamental el acceso a base de datos como Science Direct, Pubmed y Alcorze; sobre todo por la velocidad a la que se actualizan los conocimientos en este campo.

Para la realización de la bibliografía se ha utilizado el método Harvard.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. El origen del *Canis lupus familiaris*

5.1.1. El ancestro

Los estudios basados en la región control (o hipervariable) del ADN mitocondrial, sugieren un origen polifilético de múltiples grupos de lobos ancestrales; es decir, la existencia de más de un foco como antepasado (Vilà *et al.*, 1997). Con conformidad a esta teoría, se realizó un estudio de la secuencia del genoma de un lobo de hace 35000 años, proveniente de la península Taimyr en el norte de Siberia. Se descubrió que ese lobo pertenecía a una población derivada de los lobos ancestrales, que apareció muy cercanamente a la aparición del linaje del perro doméstico. Lo que concluyó en una intromisión del linaje del lobo arcaico de Taimyr en algunas razas actuales provenientes del noroeste de Siberia y Groenlandia, llegando a contribuir entre un 1.4% y un 27.3% en su genética (ver **Figura 1**). Esta conclusión avala también la teoría de que los perros derivan de múltiples poblaciones de lobos provenientes de diferentes regiones (Skoglund *et al.*, 2015).

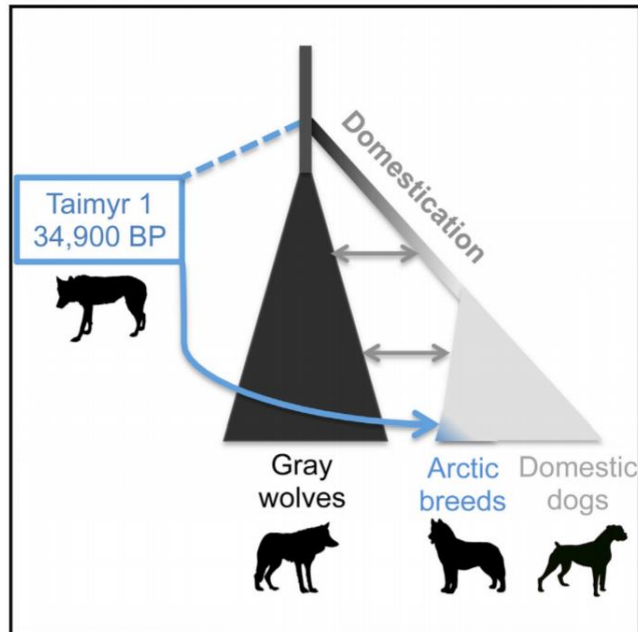


Figura 1. Esquema del linaje del lobo arcaico de Taimyr. Los lobos Taimyr aparecieron al mismo tiempo que los lobos grises actuales y que el inicio de la domesticación. En la domesticación observamos la influencia inicialmente de las razas de lobos ancestrales y finalmente en el desarrollo de razas observamos la intromisión del lobo de Taimyr. Figura tomada del artículo Skoglund *et al.*, 2015.

Sobre la localización del lugar de origen del perro, hay muchos estudios e hipótesis. Las primeras hipótesis realizadas sugieren el Este de Asia como el centro del origen, como en el caso del Dingo Australiano (Savolainen *et al.*, 2002)(Savolainen *et al.*, 2004). Otros estudios realizados en esa época también sugieren que los perros nativos americanos provienen de perros del viejo mundo que cruzaron el estrecho de Bering (entre Alaska y Rusia) siguiendo a los humanos (Leonard *et al.*, 2002). Pero el estudio de los haplotipos del ADN mitocondrial de perros de los poblados africanos arroja niveles de diversidad similares a los encontrados en el Este de Asia, lo que pone en entredicho la anterior hipótesis (Boyko *et al.*, 2009) (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

La hipótesis del Este de Asia se volvió a rebatir más adelante, ya que nuevos análisis de SNPs (polimorfismos de nucleótido único) del genoma nuclear, apoyan la hipótesis del origen del Centro de Asia (Vonholdt *et al.*, 2010). En concreto del análisis de estos SNP's se deduce que las razas con origen en el este asiático no muestran alta variabilidad nuclear y en su mayoría comparten sus haplotipos con lobos del centro asiático (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020). A pesar de ello, la hipótesis del Centro de Asia se vio debilitada tras encontrar mayor diversidad en los marcadores genéticos de los perros de poblado de la ribera del río Yangtze (Pang *et al.*, 2009; Ding *et al.*, 2012).

Se realizó otro estudio basado en muestras de perros obtenidas en África, Asia, Europa, Oriente Medio y Norteamérica, que volvieron a desacreditar la hipótesis del Este de Asia con análisis de las secuencias genómicas (Fan *et al.*, 2016). Al mismo tiempo estos análisis sugerían que hubo una migración desde el Sureste de Asia (véase **Figura 2**), enfatizando en la anterior teoría y datando el origen de los perros hace 33000 años (Wang *et al.*, 2016). También se han realizado estudios en ADN ancestral que sugieren que ambas teorías son posibles, ocurriendo una domesticación independiente en ambas localizaciones de diferentes poblaciones de lobos respectivamente (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

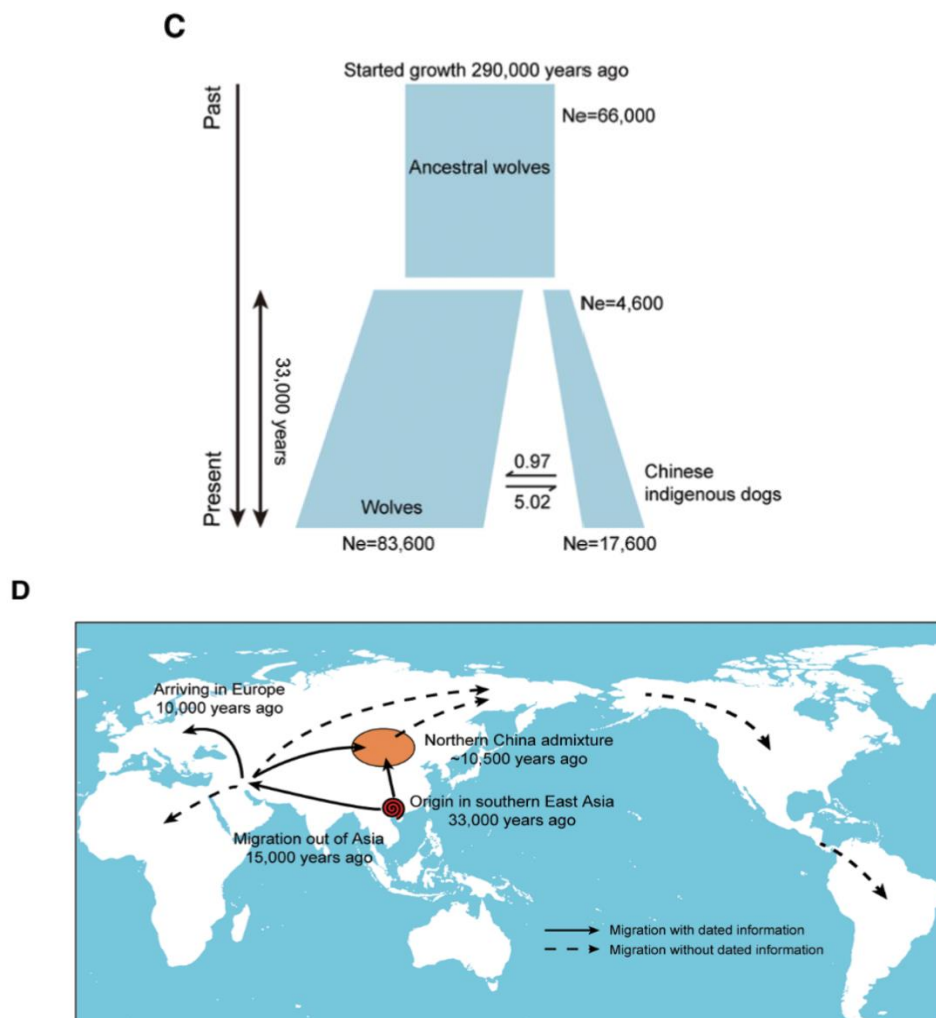


Figura 2. Hipótesis del Este de Asia y la migración hacia otras zonas. En la figura C se observa un esquema del desarrollo de los lobos actuales y de los primeros perros, a lo largo de la historia; marcando la fecha de los 33000 años como el inicio de la domesticación. En la figura D se observa una propuesta de la historia de migración de los perros domésticos a lo largo del mundo, las flechas continuas indican información datada y aquellas discontinuas predicciones (no constan de fechas precisas). Figuras obtenidas del artículo Wang *et al.*, 2016.

Tras la valoración de todos estos estudios, la teoría más probable es una domesticación simultánea en diferentes lugares de un lobo ancestral y algunos de sus derivados ya extintos (que dieron lugar también a otros cánidos como los coyotes, los lobos,...) (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

5.1. 2. La domesticación

Al comienzo, la teoría existente sobre el origen del perro aceptaba que éste provenía de los lobos mediante la domesticación. Es decir, los humanos del Neolítico habían capturado y criado a los lobos, para dar lugar a un cánido más dócil y con el que cooperar en actividades como la caza. Esta primera hipótesis está basada en la selección artificial; por lo tanto, los humanos habían tomado decisiones sobre el comportamiento de los lobos (Coppinger and Coppinger, 2001).

Con el tiempo, estas teorías fueron puestas en duda, pues muchos científicos se comenzaron a cuestionar la capacidad de los humanos del neolítico para seleccionar a los lobos en base a su conducta y obtener el perro. Así se desarrollaron modificaciones de la hipótesis, puesto que algunas investigaciones daban pie a creer que la domesticación no fue provocada por los humanos, aunque éstos fueron un factor indispensable en su aparición (Coppinger and Coppinger, 2001).

Durante el Neolítico, los humanos desarrollaron establecimientos y dejaron de ser nómadas para formaron nichos. Los nichos de los humanos dejaban residuos, que para los animales salvajes eran una fuente de alimentación constante. De esta manera, los animales se podían alimentar sin ejecutar el esfuerzo energético que supone la caza; aunque no todos se alimentaban con la misma efectividad. Esta efectividad radicaría en características conductuales y físicas. Los animales con un mecanismo de huida de distancia más corta tardaban en huir frente a la amenaza (los humanos), con lo cual podían alimentarse de manera relajada mientras los humanos andaban cerca. Y los animales con cuerpos más pequeños, con menores necesidades nutricionales, se podían mantener alimentándose en los “vertederos”. Estas características condujeron al establecimiento de relaciones sociales entre ellos y los humanos, creando una relación de cooperación finalmente (Coppinger and Coppinger, 2001).

5.1.3. Estudios experimentales

En 1959, el genetista Dmitry Belyaev llevó a cabo un experimento con zorros grises con afán de replicar la selección artificial que pudieron haber realizado los humanos del neolítico con el perro (Belyaev, Plyusnina and Trut, 1985). El objetivo de Belyaev era obtener animales dóciles, con lo cual, crío y seleccionó a los animales únicamente en base a características conductuales (masedumbre). Seleccionaba a los zorros que mostraban menores conductas de huida/ataque ante la presencia humana, aquellos que mantenían contacto con los humanos (Coppinger and Coppinger, 2001).

Finalmente, tras varias generaciones, consiguió su objetivo, unos linajes que no solo eran más dóciles, sino que buscaban el contacto humano. Pero para su sorpresa, al seleccionar conductualmente a los zorros ocurrieron otros cambios inesperados. Los zorros emitían sonidos más parecidos a ladridos, y físicamente tenían un aspecto más parecido al de un perro pues su capa era pía (a manchas), e incluso algunos tenían las orejas caídas. Así quedó demostrado cómo era posible tanta diferencia entre los cánidos de hoy en día (Coppinger and Coppinger, 2001).

En este estudio ocurrieron cambios en la ontogenia (desarrollo), que afectaron al equilibrio hormonal y diferentes neurotransmisores, dando lugar a esa población de zorros dóciles (Coppinger and Coppinger, 2001).

Así mismo, se han realizado otros estudios de selección de la masedumbre con otras especies, como la rata gris salvaje y el visón de río. Dirigidos por Lyudmila Trut, seguidora de Dmitry Belyaev. Obteniendo los mismos resultados que los vistos en los zorros plateados (Lord *et al.*, 2020).

5.2. El síndrome de la domesticación en el perro

El síndrome de la domesticación es el término que se utiliza para describir la aparición de diferentes rasgos fenotípicos en los animales (mayormente mamíferos), durante el período de domesticación, que los distinguen de sus ancestros (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

El estudio del síndrome de la domesticación comenzó con Darwin. En sus estudios desveló que los mamíferos domésticos en general exhibían una serie de comportamientos, rasgos fisiológicos y morfológicos que no se observaban en sus antepasados (Darwin, 1868).

Hoy en día, se conoce el juego completo de características que incluye el síndrome: aumento de la masedumbre y docilidad, cambios del color del pelaje, reducción del tamaño de los dientes, cambios craneofaciales, alteraciones en la forma de orejas y colas, ciclos sexuales más

frecuentes y no estacionales, alteración de los niveles de las hormonas adrenocorticotropas, cambios en la concentración de neurotransmisores, prolongación del comportamiento juvenil y reducción del tamaño cerebral y de ciertas de sus regiones (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

La divergencia entre perro y lobo se estima que ocurrió hace entre 5.400 y 10000 años o más. Esta fecha ha sido datada mediante análisis del DNA mitocondrial. Aunque otros dos estudios recientes, declaran que la fecha se encuentra entre el año 13000 y 32000. Existe una clara dificultad en el cálculo de la divergencia debido a la diferente tasa de mutación del perro y las dificultades que acarrea la hibridación entre perro y lobo. A parte de la evidente alteración del genoma del perro debido a la intensa selección derivada de la cría (Parker and Gilbert, 2017).

5.2.1. La mansedumbre

La palabra mansedumbre significa docilidad, suavidad, identificando a aquel animal que no es bravo. Es la falta de respuestas agresivas o de huida (miedo) frente a los humanos (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

Este fenómeno en el perro aparece comúnmente en animales jóvenes, ya que durante el período de socialización de un cachorro (4-12 semanas), éste puede exponerse a una numerosa cantidad de estímulos desconocidos. Su reacción de lucha/huida se ve reducida por un aumento de la curiosidad. Tras este período, aquellos estímulos a los que el animal no se ha expuesto pueden ser considerados un peligro potencial. Ello explica porque la mayoría de los cánidos no presentan mansedumbre ante los humanos (Coppinger and Coppinger, 2001).

La mansedumbre depende de la conducta lucha/huida, que se traduce en dos tipos de respuesta frente a un estímulo; y del estrés. Estos comportamientos dependen de las glándulas adrenales y de los niveles de diferentes hormonas, principalmente la serotonina y el cortisol. Las glándulas adrenales tienen un rol principal en la fisiología de la respuesta frente al estrés, para favorecer la mansedumbre deben tener una hipofunción y un menor tamaño. Respecto a las hormonas, la serotonina (cuya concentración debe incrementarse durante la domesticación) es la hormona que aparece durante las situaciones de calma y el cortisol la que aparece durante el estrés (por ejemplo, la reacción de lucha/huida) (Trut, Oskina and Kharlamova, 2009; Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

La mansedumbre también es la principal característica que distingue a los perros de sus ancestros, ya que consiguen mantenerla durante la edad adulta. Es decir, su reacción de lucha/huida está disminuida (necesita más activadores, o una mayor cantidad de estímulo para ocurrir) lo que lo hace más dócil frente a los humanos. Esta característica favorece el establecimiento de interacciones con los humanos (Parker and Gilbert, 2017; Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

Este gran cambio en el comportamiento se conoce como el primer paso a la domesticación, aunque no hay que olvidar que este rasgo depende de diferentes genes que actúan en la cresta neural y que secundariamente dieron lugar a los fenotipos de los perros modernos (Pendleton *et al.*, 2018).

5.2.2. Genética

La aclaración de la heredabilidad básica del fenómeno del síndrome de la domesticación (DS), constituye uno de los problemas más antiguos en la genética (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

Darwin sugirió dos posibles explicaciones en 1868 (Darwin, 1868). La primera y más general, es que las condiciones de vivir bajo domesticación, y en particular las dietas mejoradas, indujeron estos rasgos distinguibles de alguna forma. Aunque en ese caso no estaba claro cuánto influía el ambiente en cada generación y cuánto se había convertido en hereditario. A pesar de ello, era una hipótesis y realizó una predicción en base a ello: los animales domésticos al liberarse en la naturaleza perderían esas características a lo largo del tiempo. La evidencia contemporánea provoca dudas respecto a la hipótesis de la influencia ambiental. Por ejemplo, los animales liberados tras 40 generaciones seguían manteniendo un menor tamaño del cerebro. La segunda explicación de Darwin era que las características del síndrome venían dadas por una hibridación entre diferentes razas o incluso especies relacionadas. Si bien es cierto que la hibridación puede causar propiedades nuevas, sigue sin explicar las particularidades de los rasgos del DS (Síndrome de la domesticación). Además, en los experimentos realizados con fin de demostrar el DS, no se realizó hibridación y se obtuvieron los mismos rasgos igualmente (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014). El estudio más completo y efectivo fue aquel mencionado anteriormente, el proyecto realizado por D. Belyaev en 1959 con zorros plateados (Belyaev, Plyusnina and Trut, 1985). Tras 50 años de crianza selectiva, el proyecto ha mostrado que el complejo que constituyen los rasgos del DS pueden crecer relativamente rápido únicamente bajo la selección sobre la mansedumbre (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

Estos estudios establecieron que en realidad el DS no es una recopilación de rasgos independiente o un grupo adquirido secuencialmente; sino un conjunto de rasgos que se desarrollan simultáneamente (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

Con respecto a la hipótesis del factor ambiental de Darwin, Belyaev en 1979 expuso que se observaban niveles reducidos de estrés en aquellos animales que vivían protegidos en un ambiente antropogénico. Y argumentó que se debía a múltiples cambios en las respuestas hormonales y que provocaban un reajuste de los patrones de la expresión de los genes (Belyaev, 1979). Es decir, propuso que los cambios iniciales eran epigenéticos, pero que con el paso del tiempo pasaban a ser heredables, cambios genéticos fijos (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

Posteriormente, su seguidora Trut y sus colegas sugirieron una única red reguladora genética (GRN) que controlaba los rasgos del DS, resultando así las alteraciones en los reguladores de la red dando lugar a cambios en los módulos genéticos involucrados en el desarrollo de tejidos afectados en el DS. Esas alteraciones podían ser estables (transmisibles en la línea germinal), epimutaciones o mutaciones verdaderas (genéticas) (Trut, Oskina and Kharlamova, 2009). Pero esta hipótesis choca con dos problemas; el primero es que se utilizó un dominio fenotípico muy extenso para el GRN (está desarrollado para marcar conceptos más simples o regiones más específicas) y el segundo es que propone mutaciones a contracorriente (o epimutaciones) con efectos dramáticos, pero no letales, a pesar de observarse leves efectos deletéreos en los experimentos. (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014)

El DS como un todo, que es una red compleja de rasgos morfológicos afectados, no puede explicarse simplemente con la selección de la mansedumbre (una alteración en las funciones adrenales o hormonales). Lo que tienen en común todos esos diversos rasgos es que su desarrollo está muy ligado a las células de la cresta neural (NCCs). Por ello se formuló la teoría de la cresta neural. Los NCCs son células del tallo vertebral-específico que aparecen inicialmente en la temprana embriogénesis en el borde dorsal (la cresta) del tubo neural, que posteriormente migran ventralmente hacia el cuerpo tanto en el cráneo como en el tronco dando lugar a precursores celulares de muchas de las células y tejidos (cráneo, ganglios simpáticos, médula adrenal, melanoblastos, odontoblastos, ...) e indirectamente promoviendo el desarrollo de otros (ver **Figura 3**). En la cabeza, las células craneales de la cresta neural (CNCCs) son precursoras cruciales del esqueleto, cartílagos y componentes nerviosos de la región craneofacial. (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014)

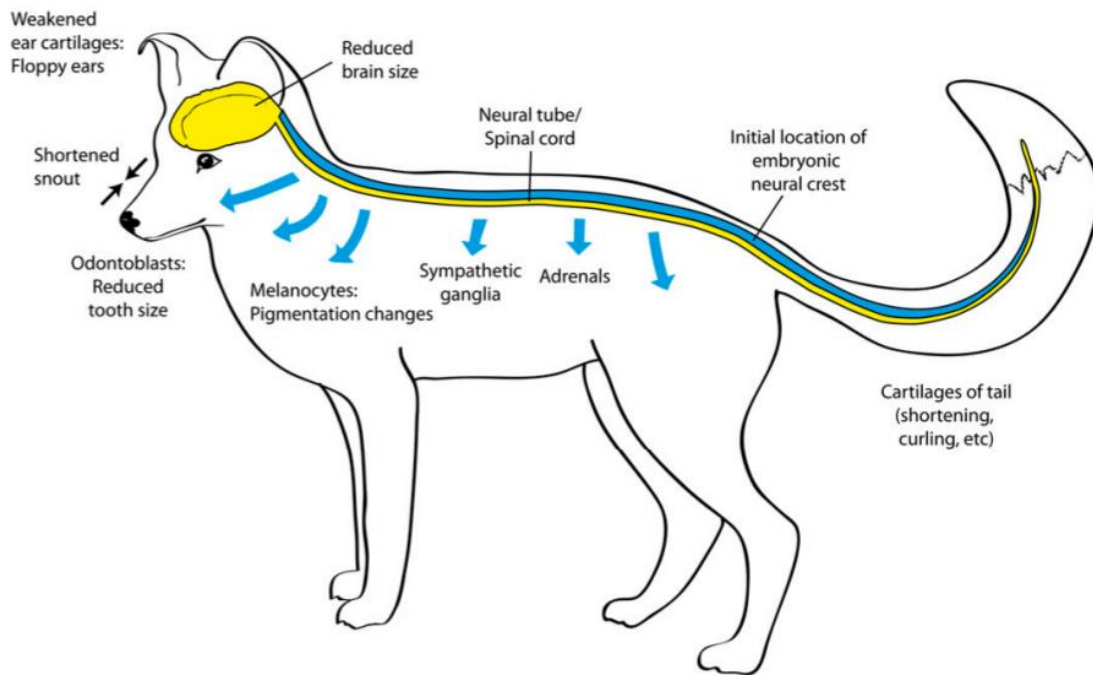


Figura 3. Desarrollo esquemático de como ocurre el síndrome de la domesticación según la teoría de la cresta neural. El tubo de color azul indica la posición aproximada de la cresta neural (tubo neural) en el desarrollo embrionario. Las flechas y los textos indican las diferentes rutas tomadas por las células neurales de la cresta, dando lugar a las diferentes variaciones genéticas que derivan en el síndrome de la domesticación (p.e.: las que causan variaciones en los melanocitos dan lugar a cambios en la pigmentación). Esquema obtenido del artículo Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014.

Frente a las observaciones realizadas en el desarrollo embriológico, los múltiples cambios fenotípicos que caracterizan el DS reflejan una reducción del desarrollo en la introducción de las NCCs para todos los rasgos afectados. La fuente de desarrollo del DS es singular, ya que aparentemente la diversidad de cambios fenotípicos tiene un origen común; todos los tejidos afectados son derivados de la cresta neural o se encuentran bajo la influencia de la cresta neural. Por lo tanto, los cambios genéticos subyacentes a la reducción de la cresta neural son diversos e implican múltiples cambios genéticos de efecto moderado y cuantitativo (ver **Tabla 1**). (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014)

Tabla 1. Lista de algunos de los genes que sufren alteraciones durante la domesticación y que están relacionados en su mayoría con el desarrollo de la NCCs. Estos genes tienen funciones que provocan efectos de reducción/haplo-insuficientes, dando lugar a cambios fenotípicos. Por ejemplo, el gen *Kit* en los perros es el receptor de la proteína-tirosina quinasa. Tabla tomada del artículo Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014.

Gene	Biochemical-molecular function	Organisms studied	Haploinsufficient effects	Genetic interactions w/ other NCC genes
<i>Sox 10</i>	Transcription factor	Zebrafish, mouse, and human	+	+
<i>Sox 9</i>	Transcription factor	Zebrafish, mouse, and human	+	+
<i>Mitf</i>	Transcription factor	Mouse, horse, and human	+	+
<i>Tcof1</i>	Nucleophosphoprotein	Human and mouse	+	+
<i>FoxD3</i>	Transcription factor	Mouse and quail	ND	+
<i>Pax3</i>	Transcription factor	Human, mouse, and horse	+	+
<i>Sox2</i>	HMG-transcription factor	Human and mouse	+	+
<i>Chd7</i>	ATP-requiring chromatin remodeller protein	Human and mouse	+	+
<i>Kit</i>	Receptor protein tyrosine kinase	Human, mouse, horse, and dog	+	+
<i>Magoh</i>	Exon junction complex component	Human and mouse	+	+
<i>WSTF</i>	Transcription factor	Human and mouse	+	ND
<i>Fgf8</i>	Growth factor/signal transduction ligand	Human and mouse	+	ND
<i>piebald (s)</i>	Endothelin-3 (ET-3)	Human and mouse	+	+
<i>piebald (l)</i>	Endothelin-receptor B (ENDR-B)	Human and mouse	+	+
<i>Ret</i>	Receptor tyrosine kinase	Human, mouse, and rat	+	+
<i>GDNF</i>	Glial-derived neurotrophic factor	Zebrafish, mouse, and rat	+	ND

NCC, neural crest cell; ND, not determined.

La teoría acepta que inicialmente la selección sobre la mansedumbre lleva a una reducción de los tejidos con relevancia conductual derivados de la cresta neural; debido a las múltiples variaciones genéticas que afectan al número final de células de la cresta neural; y que la hipofunción de la cresta neural es responsable, de todos los cambios de los rasgos exhibidos en el DS. Este efecto se podría producir por varias vías, aunque principalmente se sospecha que hay una menor capacidad de migración de las NCC y consecuentemente un menor número de células en porciones finales o que está disminuida su proliferación en las localizaciones definitivas. Los responsables de esa migración son numerosos genes que se observan como letales en organismos homocigotos y frecuentemente gravemente debilitantes en organismos heterocigotos (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

No hay ninguna evidencia genética que indique que los cambios observados en animales domésticos son resultado de mutaciones en algún gen específico de domesticación. De hecho, los cambios fenotípicos observados en los animales domésticos son cuantitativos, no patológicos y de importancia moderada (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

Como conclusiones, la respuesta a la selección de mansedumbre en poblaciones salvajes fundadoras es muy rápida, incluso en condiciones de cruzamiento. Lo que reafirma que existen múltiples alelos que contribuyen a la respuesta de la selección, y no nuevas mutaciones o acumulaciones de alelos recesivos dando lugar a homocigosis (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

Más tarde se volvieron a realizar estudios, comparando el genoma completo de perros de los poblados (con diferencias distintivas provenientes de la domesticación y no de la crianza selectiva de razas) y lobos mediante el análisis SNP. Las regiones estudiadas, compartían haplotipos con poblaciones antiguas de perros, sugiriendo que las señales detectadas no pertenecían a una selección reciente. El enriquecimiento de esos genes resalta la asociación de la mayoría de ellos al desarrollo de la cresta neural y el sistema nervioso así como a la función neurológica; corroborando de nuevo la teoría de la cresta neural (Pendleton *et al.*, 2018).

Por otro lado, mediante el estudio de las secuencias genómicas en los perros, se han observado alteraciones genéticas funcionales que han dado lugar a la domesticación. Indicando que más de 300 genes han experimentado selección positiva durante la domesticación (véase **Tabla 2** para observar algunos de ellos). De acuerdo con la base de datos ontogénica, dichos genes pueden agruparse en tres grandes grupos: genes implicados en el sistema nervioso, en el sistema reproductivo y en el metabolismo (la digestión). Así mismo se incluyen genes implicados en el comportamiento, que incluiremos dentro del grupo del sistema nervioso. (Parker and Gilbert, 2017)

Tabla 2. Genes alterados durante la domesticación, asociados con ciertas funciones en el organismo. En la sección a encontramos genes encontrados en algunas razas de perros que aparecen también en el lobo y en la sección B aquellos encontrados en numerosas razas de perros. Tabla obtenida del artículo Caniglia et al., 2018.

Gene name	Methods	Chr	Start (bp)	End (bp)	Association
a					
<i>CRHBP</i>	BAYESCAN	3	29,726,312	29,738,001	Social behavior and maternal aggression
<i>NPHP4</i>	PCADMIX, GO	5	59,805,955	59,936,808	Bone and retinal disorder
<i>ENO1</i>	PCADMIX	5	62,301,164	62,312,161	Related to mRNA transcript variants, genes responsible for bone and cartilage tissues
<i>ASTN2</i>	BGC	11	70,248,612	70,977,896	Related to mRNA transcript variants, genes responsible for bone and cartilage tissues
<i>PCDH15</i>	BGC, GO	26	33,962,360	34,571,935	Vision regulation and hearing abilities
<i>BMP3</i>	BGC	32	5,207,833	5,231,966	Morphological features: paws and bones
b					
<i>ARID1B</i>	PCADMIX	1	46,370,636	46,799,104	Cellular responses, DNA repair
<i>URI1</i>	BGC, GO	1	121,528,137	121,612,185	DNA-binding
<i>RPE65</i>	F_{ST} SNP	6	76,887,399	76,911,146	Dog diseases (Leber congenital amaurosis)
<i>EPAS1</i>	PCADMIX, GO	10	48,551,410	48,634,643	Environmental adaptation
<i>ASCC3</i>	PCADMIX, GO	12	58,592,025	58,932,720	Cellular responses, DNA repair
<i>GRIK2</i>	PCADMIX, GO	12	59,590,231	59,992,091	Lipid metabolism
<i>SMARCD3</i>	PCADMIX, GO	16	15,279,418	15,289,275	Muscle cell differentiation, heart morphogenesis
<i>ZMAT4</i>	F_{ST} SNP, PCADMIX	16	24,561,867	24,889,045	DNA-binding
<i>ADAM9</i>	PCADMIX, GO	16	26,410,907	26,551,122	Dog diseases (cone-rod dystrophy)
<i>STRN</i>	F_{ST} SNP	17	29,273,978	29,365,239	Dog diseases (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy)
<i>MGST2</i>	PCADMIX	19	3,067,163	3,070,563	Cellular responses, DNA repair
<i>NOCT</i>	PCADMIX, GO	19	3,589,720	3,607,191	Circadian rhythms, body weight and digestion
<i>SLC7A11</i>	PCADMIX	19	4,289,915	4,371,635	Lipid metabolism
<i>CNTN5</i>	PCADMIX	21	1,128,048	1,614,989	Nervous system differentiation
<i>OXT</i>	PCADMIX	24	18,193,429	18,194,002	Learning and memory processes
<i>CBD5</i>	PCADMIX	24	20,614,030	20,971,219	Immune system
<i>DEFB119</i>	PCADMIX	24	20,905,210	20,918,355	Immune system
<i>HM13</i>	PCADMIX, GO	24	21,026,827	21,067,920	Cellular responses, DNA repair
<i>RALY</i>	ROH	24	23,211,141	23,262,511	Coat color
<i>ASIP</i>	ROH	24	23,354,642	23,393,918	Coat color, social behavior
<i>NCOA6</i>	ROH	24	23,802,887	23,866,792	Co-activation of several hormone-dependent receptors
<i>ACSS2</i>	ROH	24	23,928,670	23,972,633	Lipid metabolism
<i>TMEM132D</i>	F_{ST} SNP, PCADMIX	26	2,074,728	2,662,470	Oligodendrocyte differentiation, metabolism
<i>CUX2</i>	PCADMIX, GO	26	8,730,082	8,996,271	DNA-binding
<i>SEZ6L</i>	PCADMIX, GO	26	19,889,395	20,079,319	Social behavior
<i>ARVCF</i>	BGC, PCADMIX, GO	26	29,314,144	29,534,294	Polydactyly and morphological features
<i>COMT</i>	PCADMIX, GO	26	29,360,372	29,366,006	Social behavior (aggression and attention regulation)
<i>PCDH15</i>	BAYESCAN, PCADMIX, F_{ST} SNP, GO	26	33,962,360	34,571,935	Polydactyly and morphological features, vision and hearing abilities, communication and behavior
<i>BMPR1B</i>	PCADMIX, GO	32	17,819,265	17,978,113	Polydactyly and morphological features
<i>UNC5C</i>	F_{ST} SNP, PCADMIX, GO	32	17,987,785	18,332,959	Tumor suppression
<i>BANK1</i>	PCADMIX, GO	32	23,281,315	23,603,279	Regulation processes of calcium ions

Por lo que se refiere al metabolismo, hay tres genes involucrados; de los cuales el más llamativo es el gen *AMY2B* (Alpha-2B-amylasa) que aparece en mayor cantidad (copias) en el perro (diez veces más respecto al lobo). La hipótesis del aumento de copias de estos genes trata de un aumento del consumo de almidón por los perros primitivos en las aldeas humanas, ya que se incorporaron a la humanidad cuando ésta empezó a practicar la agricultura. Aunque en los últimos estudios se ha observado que este gen no tiene numerosas copias en todas las razas de perros y que es polimórfico en algunos lobos. Otro gen estudiado con referente al metabolismo es el *EPAS1*, que se trata de un factor de transcripción que se activa en respuesta a condiciones hipóxicas del ambiente, es decir, que aumenta su transcripción. Se aprecia en perros que viven en latitudes elevadas (como el Tíbet). (Parker and Gilbert, 2017)

Respecto al sistema reproductivo, que está controlado por hormonas y concretamente por el sistema endocrino. Cualquier gen alterado responsable de secreciones de hormonas endocrinas provoca cambios en el sistema reproductivo. Así es como en las perras se tantos cambios en los ciclos sexuales (Concannon, Tsutsui and Shille, 2001).

Por último, en el desarrollo del sistema nervioso, se han identificado 11 genes en posiciones funcionales que implican variabilidad y diferencia entre el lobo y el perro. Todos ellos atienden a mutaciones puntuales en sus genes, que alteran la secuencia de los nucleótidos del ADN. Y contribuyen potencialmente al cambio conductual y las diferencias anatómicas. Algunos de ellos son (Cagan and Blass, 2016):

- Gen *MBP* (*Proteína mielina básica/Mielin basic protein*)

Este gen codifica la proteína mielina básica, que a su vez influye en la velocidad de conducción del impulso axonal. La mielinización es sensible a los cambios conductuales, es decir, promueve la rapidez y efectividad de las respuestas conductuales. La deficiencia de mielina; implica problemas de adaptación a determinadas situaciones, cambios de comportamiento, falta de determinados comportamientos, ... (Cagan and Blass, 2016).

- Gen *FGF13* (*Factor del crecimiento fibroblástico 13/Fibroblast growth factor 13*)

Este gen codifica uno de los factores de crecimiento del fibroblasto y es la segunda mayor señal de divergencia de población entre lobos y perros. Es importante durante el desarrollo cerebral, en la etapa de la migración neuronal; afectando a la concentración de GABA (ácido γ -aminobutírico) que en última instancia controla determinados comportamientos como el miedo y la agresividad (Cagan and Blass, 2016).

- Gen *SLC9A6* (*Portador de soluto familia 9, subfamilia A/ Solute carrier family 9, subfamily A*)

Este gen codifica la proteína 6, encargada del intercambio de sodio e hidrógeno. Que en términos finales acaba afectando a las neuronas glutamérgicas. Lo que lleva a creer que está implicado en la producción de algunos de los fenotipos conductuales de los perros (Cagan and Blass, 2016).

- Gen *FHL1* (*Dominio de cuatro y medio LIM 1/ Four and a half LIM domains 1*)

Este gen codifica gran parte de los dominios de proteínas que se expresan mayormente en el músculo esquelético. La selección sobre este gen implica una reducción de la eficiencia de este músculo en perros (Cagan and Blass, 2016).

- Gen *RNPC3* (*Unión de la región ARN que contiene la proteína 3/ RNA-binding region-containing protein 3*)

Este gen codifica una porción de la proteína ARN, que junto a otros dos genes (Factor de crecimiento insulínico 1 (Insuline Growth Factor 1/*IGF1*) y el receptor del IGF (*IGFR1*)) influyen en los haplotipos (partes de cromosomas) que controlan el tamaño corporal. Los últimos se han observado en la diferencia de tamaño entre diferentes razas de perros, por ello se cree que junto al *RNPC3* influenciaron en el tamaño del perro.

Curiosamente este gen se encuentra cercano al ya mencionado gen *AMY2B*. Lo que sugiere que las supuestas variantes funcionales en el *RNPC3* han incrementado debido a un “arrastre genético” (un alelo cambia de frecuencia debido a su cercanía física con un gen que está bajo selección), debido a una selección realizada en el gen *AMY2B*, o viceversa. Así las adaptaciones de la dieta pudieron dar lugar a cambios morfológicos del tamaño, o viceversa (Cagan and Blass, 2016).

La alteración del grupo de genes neurológicos, dan lugar a cambios morfológicos y conductuales (Pendleton *et al.*, 2018).

5.2.3. Cambios morfológicos

Observamos cambios en el pelaje, en el cráneo, en la cola, en las orejas y en la reproducción. Estos cambios han sido estudiados y comparados en muchas especies para el estudio del síndrome de la domesticación (ver **Tabla 3**) (Lord *et al.*, 2020).

Tabla 3. Estudio sobre los diferentes rasgos morfológicos del síndrome de la domesticación. La pieza A trata del estudio de siete especies domésticas, dónde la mayoría de los rasgos del síndrome solo se observan en algunas razas o no hay suficientes datos. La pieza B muestra una comparación de los zorros provenientes de la granja de la Isla del Príncipe Edward, anterior al experimento de Belyaev. Y la pieza C muestra los resultados obtenidos en el experimento de Belyaev. Podemos observar que tanto los resultados del perro como los del experimento de Belyaev son los que más rasgos diferenciales presentan respecto a la naturaleza. Tabla tomada de Lord et al., 2020.

	(A) Dog <i>Canis lupus</i>		(Cat) <i>Felis catus</i>		(Goat) <i>Capra aegagrus</i>		(Pig) <i>Sus scrofa</i>		(Rabbit) <i>Oryctolagus cuniculus</i>		(Rat) <i>Rattus norvegicus^b</i>		(Mouse) <i>Mus musculus</i>		(B) Fox <i>Vulpes vulpes</i>		(C) Russian Farm-Fox Experiment		
	Breeds only	Breeds only	Breeds only	No	Breeds	No data	Breeds	No data	Unclear	Breeds	No data	Breeds	No data	Breeds only	Unclear	No data	No data	Anecdotal	
Skeletal changes (relative to body size)																			
Shortened jaws	Breeds only	Breeds only	Breeds only	No	Breeds	No data	Breeds	No data	Unclear	Breeds	No data	Breeds	No data	Breeds only	Unclear	No data	No data	Anecdotal	
Wider face	Breeds only	Breeds only	No	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	Unclear	Unclear	No data	No data	No data	
Smaller teeth	Unclear	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	
More crowded teeth	No	Breeds	No	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	
Change in leg length	Breeds only	Breeds only	Breeds only	No	Unclear	No	Breeds	No data	Breeds	No data	No data	No data	No data	Unclear	Unclear	No data	No data	Anecdotal	
Curled tail																			
Skeletal (change in vertebrae)	Breeds	Breeds	Breeds	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	Breeds	No data	Breeds only	No data	No data	No data	No data	Yes	
Tail carriage	Unclear	Unclear	Unclear	No	Unclear	No	Unclear	Unclear	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	Yes	
Coat color																			
Depigmentation	Yes	Yes	Yes	No	Breeds	No	Breeds	Breeds	Breeds only	Unclear	Unclear	Breeds only	Breeds	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	
Increased variation	Yes	Yes	Yes	Yes	Breeds	Yes	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	
Ear morphology																			
Larger ears, causing drooping	Breeds	No data	No data	No data	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	No data	No	No data	No data	No data	No data	No data	
Increased skin, causing drooping	Breeds	No data	No data	No data	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	
Distal portion of ears folded	Yes	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	Breeds	No data	No data	No data	Yes	Yes	Yes	Yes	
Ears droop where attached	Breeds	Breeds only	Breeds only	No data	No data	No data	No data	No data	Breeds	Breeds	Breeds	Anecdotal	No data	No data	No data	No data	No data	No data	
Change in seasonality																			
Loss of seasonality	Yes (all)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No data	No data	No	No	No	No	No	No	
Shift to >1 viable litter per year	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No data	No data	No	No	No	No	No	No	
Reduced seasonality ^a	NA	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No data	No data	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	
Other																			
Reduced brain size	Unclear	Unclear	Unclear	No data	No data	No data	Yes	Yes	Breeds	Breeds	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No	
Earlier sexual maturation	Yes (all)	No data	No data	Unclear	Unclear	Unclear	No	No	No	No	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data	Yes	

a longer breeding season ^b no data found for noncommensal rat populations for any trait

Yes (all) In all domesticated animals; not in wild population

Yes In some domesticated animals; not in wild population

Unclear Conflicting reports

Breeds In some breeds; no data for non-breed populations

Breeds only In some breeds; no difference between wild and non-breed domesticated

No No difference between wild and domesticated

Anecdotal Described in 1 or a few individuals; no prevalence data

No data No data found

El cambio más llamativo y constante en instaurarse es el cambio de pigmentación. La domesticación suele acarrear manchas irregulares despigmentadas (blancas) con una frecuencia mayor al 50%. Aparecen en diferentes zonas, en la garganta, alrededor de los ojos, en las extremidades y en la punta de la cola (ver **Figura 4**). También se observa una mayor variación en los colores (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).



Figura 4. Zorro plateado perteneciente a las poblaciones domesticadas de Belyaev. Se destaca la capa pía, es decir, el fenotipo de las manchas blancas o la despigmentación. Demostrando el síndrome de la domesticación, ya que no se observa en la naturaleza. Foto tomada del artículo Lord et al., 2020.

En conclusión, tres genes, agouti (ASIP), receptor de la melanocortina 1 (MC1R) y la beta-defensin 103 (CBD103) son los que codifican los receptores encargados del control del intercambio de pigmentos en perros. El último gen CBD103 está relacionado con la ruta de la melanocortina, hasta tal punto que en los lobos norteamericanos una derivación de este gen provocó la aparición del negro en el fenotipo de la capa por la intromisión genética de perros en su población (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

Un cambio que se presenta tempranamente es la reducción del cráneo, tanto de las mandíbulas como del esqueleto facial que las rodea. Se realizó un estudio de comparación sobre los principales componentes de la forma del cráneo en lobos y perros (Geiger et al., 2017).

El primer componente principal (PC1) explicaba un 53.49% de la variación total (en el cráneo del perro) y está asociado a una relativa elongación y reducción del rostro, y al aplastamiento dorsoventral del cráneo. El segundo componente principal (PC2) implica el 7.86% de la variación total (en el cráneo del perro) y está asociado a la anchura del rostro, al peso craneal, y a la rotación del rostro sobre la base del cráneo. Ambos componentes están asociados con la protrusión caudal de la protuberancia occipital externa. Los cambios en las trayectorias ontogénicas del cráneo de lobos y perros están basadas principalmente los cambios del PC1, por otro lado, los cambios que se dan entre grupos/razas de perros sufren una variación del PC2 (véase **Figura 5**) (Geiger *et al.*, 2017).

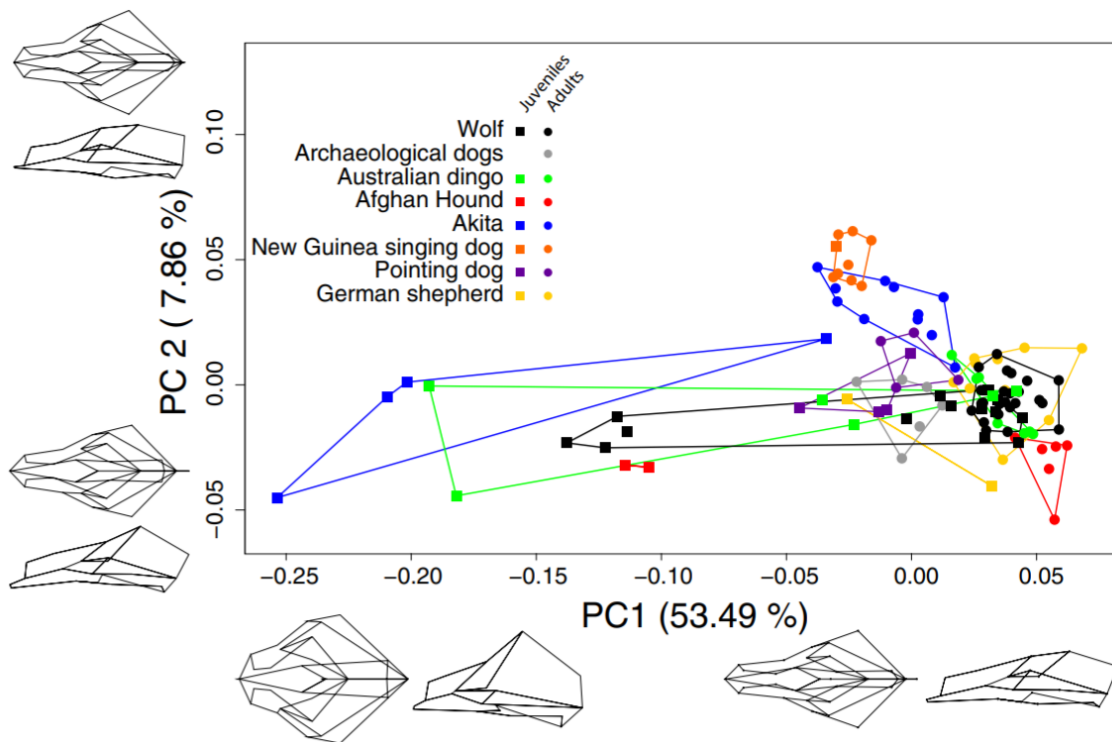


Figura 5. Gráfica en la que se observa la variación de la forma craneal de perros y lobos, mediante la determinación de los componentes principales (PC1 y PC2). Se observa como los lobos y los perros antiguos se desplazan hacia la derecha por un aumento del PC1, algunas razas se mantienen positivas en el PC1 ya que su morfología craneal no deriva en exceso de la de sus antepasados. En cambio, otras razas sufren un desplazamiento hacia números negativos en PC1 y aumento en PC2 por las diferencias existentes. Figura tomada del artículo Geiger *et al.*, 2017.

En conclusión, se observa que las trayectorias ontogénicas difieren morfológica y longitudinalmente (lo que demuestra la heterocronía, es decir, los cambios existentes en el ritmo de los procesos ontogénicos) (Geiger *et al.*, 2017).

En ese estudio se observa que los cambios no son solo existentes en adultos, sino que se observan desde el nacimiento; lo que evidencia procesos neofórmicos durante el desarrollo neonatal. Dentro de los cambios en el cráneo podemos incluir una reducción del tamaño de los dientes, aunque proporcional al cráneo (Geiger *et al.*, 2017).

La forma de la cola es uno de los cambios más complejos, ya que no solo implica cambios esqueléticos, sino que también implica diferentes posturas de la cola (cartílagos); es decir, que depende de dos fenotipos. Es cierto que los lobos son capaces de realizar movimientos con la cola y colocarla en diferentes posiciones a conveniencia (motivos conductuales); pero la postura original es la caída de forma relajada. En los perros, y más típicamente en los “perros primitivos” observamos colas enroscadas, que no se dan en la naturaleza. Estas colas siguen teniendo la capacidad de realizar cambios en su posición por motivos conductuales (excepto en algunas razas) (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

Uno de los cambios característicos en el síndrome de domesticación de los cánidos es los cambios en la morfología de las orejas. No se observan en otras especies y tampoco en las especies salvajes. Normalmente los cachorros de los cánidos nacen con las orejas caídas y a partir de las tres semanas sufren una elevación. Una hipotética razón que existe para este cambio es la existencia de una deficiencia en la cantidad necesaria de cartílago (desde el desarrollo embrionario) para darse una oreja erecta (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

Por último, se observan cambios en la estacionalidad. En los lobos observamos una reproducción monoéstrica estacional, es decir, se reproducen una vez al año. En las perras se observa una disminución en el intervalo de anestro, ya que salen en celo cada ocho meses y no se aprecia estacionalidad. En las perras también se aprecian cambios en los índices reproductivos, sobre todo aumentando la fertilidad (Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

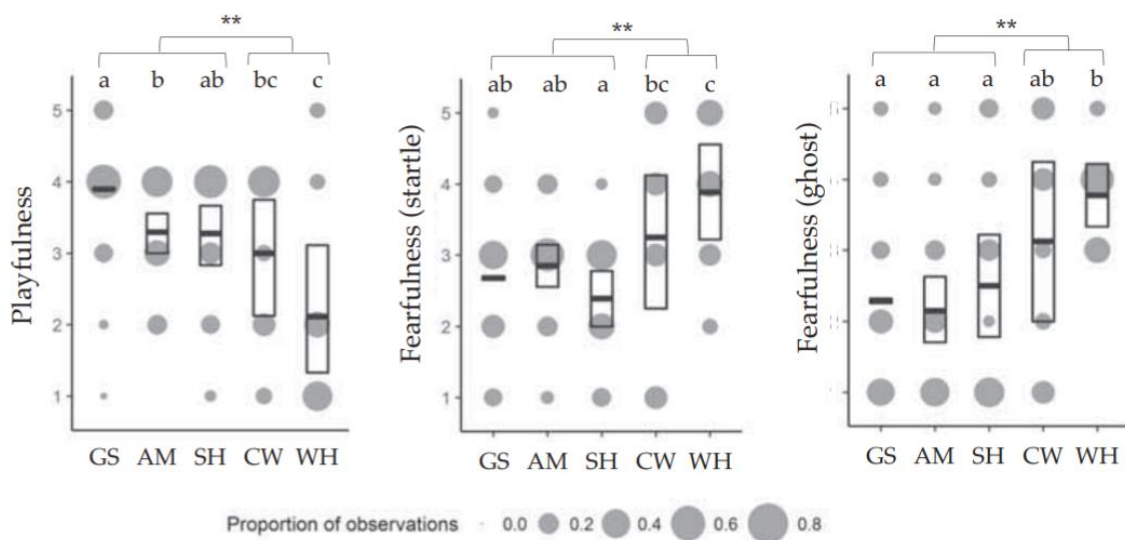
Los defectos en la producción de las células de la cresta neural dan lugar a muchos de estos cambios, por ello se apoya en la teoría de la cresta neural (Williams *et al.*, 2018).

5.2.4. Conducta

Como se ha mencionado anteriormente, el cambio conductual que dio lugar a la mansedumbre, está producido por una alteración en el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal que provoca una disfunción adrenal y una reducida secreción de hormonas (Trut, Oskina and Kharlamova, 2009; Wilkins, Wrangham and Tecumseh Fitch, 2014).

El hipotálamo es la estructura del cerebro implicada en muchas respuestas conductuales esenciales para la supervivencia. Según la ontogenia, es una estructura que se forma tempranamente en el desarrollo embrionario. El patrón de la expresión genética en el hipotálamo del perro doméstico ha divergido de forma marcada en un tiempo de evolución muy corto. Lo que sugiere que el proceso de domesticación en perros aceleró el ratio de divergencia en la expresión genética del hipotálamo (Saetre *et al.*, 2004).

Los animales domesticados expresan dos tipos de conductas, las prosociales (socialización y juego) y las reactivas (lucha y huida). Normalmente en un animal domesticado observamos las conductas prosociales aumentadas y las reactivas disminuidas, en comparación con sus ancestros salvajes que presentan lo contrario (Hansen Wheat *et al.*, 2019) (véase la **Figura 6**).



GS: Pastor Alemán/AM: Malamute de Alaska/SH: Husky Siberiano/CW: Perrolobo Checoslovaco/WH: Híbrido de lobo

Figura 6. Estudio de tres conductas: el juego (gráfica 1), el miedo en una situación temporal (gráfica 2) y el miedo en una situación continua de alarma (gráfica 4

). Es destacable que los WH realizan menos la conducta de juego y son más asustadizos frente a situaciones de miedo (en cualquier de las dos). Lo que confirma que el lobo salvaje presenta reacciones reactivas aumentadas y reacciones prosociales disminuidas. Figura tomada de Hansen Wheat, 2018.

Respecto a las conductas reactivas, en concreto el miedo, como se ha visto anteriormente en los lobos son mayores que en los perros. Es decir, la domesticación afecta a la expresión del miedo, aunque estos datos se habían obtenido en animales adultos. Anteriormente se pensaba que ese comportamiento distintivo ocurría de las seis a las ocho semanas de vida en adelante (Marshall-Pescini *et al.*, 2017).

Aunque tras la realización de unos experimentos con lobos y perros durante la ontogenia, se averiguó que la conducta de miedo es igual en ambos hasta las 26 semanas; los cambios en la ontogenia son más tardíos de los esperado (véase **Figura 7**). La explicación más factible de la diferencia de la respuesta al miedo es el perro, que pierde la sensibilidad a lo desconocido con la edad (Hansen Wheat, 2018; Hansen Wheat, van der Bijl and Temrin, 2019).

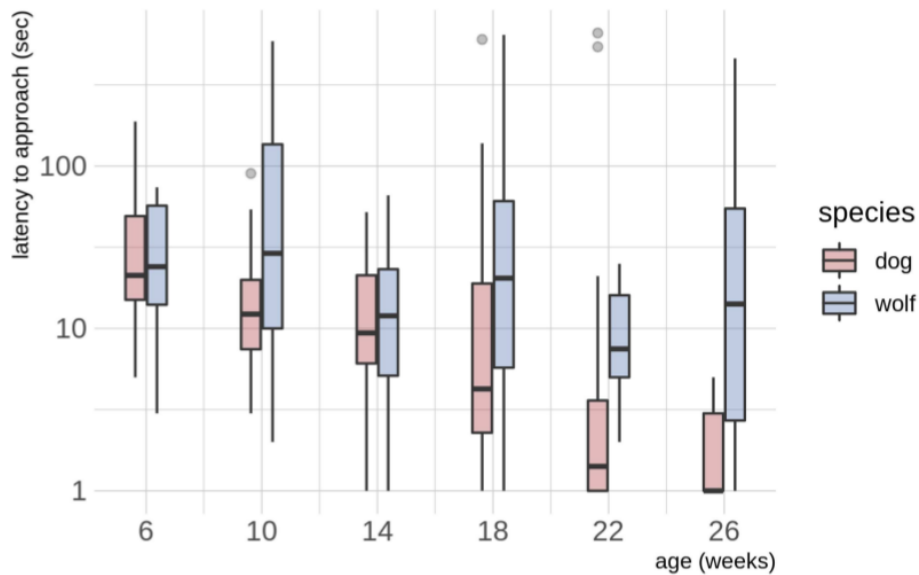


Figura 7. Gráfica que muestra la conducta de miedo en perros y lobos. En el estudio se expuso a los cachorros de lobo y perro desde las 6 a las 26 semanas a un objeto desconocido, se midió la capacidad de acercamiento (demonstrando curiosidad y no miedo) y la latencia, es decir, la cantidad de tiempo necesario para ejecutar la acción (disminuyendo cada vez). Se puede observar que la latencia (segundos) es mucho menor en perros conforme pasa el tiempo y se queda estancada en lobos a las 26 semanas. Figura obtenida de Hansen Wheat, van der Bijl and Temrin, 2019.

Respecto a las conductas prosociales, el juego y la sociabilización tienen la misma importancia que el miedo en la domesticación. El incremento de la conducta de juego en animales adultos domesticados es el resultado de la hipótesis de la neotenia, un proceso perteneciente a la heterocronía que se caracteriza por la retención de rasgos juveniles en la edad adulta (Himmler *et al.*, 2013). Aunque para confirmar la neotenia, se deben identificar las diferencias de los animales domesticados y salvajes en la fase ontogénica (Pongrácz, Molnár and Miklósi, 2010). Mediante el estudio de la conducta de juego en perros y lobos desde la 12 a las 16 semanas (véase la **Figura 8**), se observa que en este caso los cambios en la ontogenia son precoces y se corrobora la hipótesis de la neotenia y la conducta de juego como causa relevante en la domesticación (Hansen Wheat, 2018; Hansen Wheat, van der Bijl and Temrin, 2019).

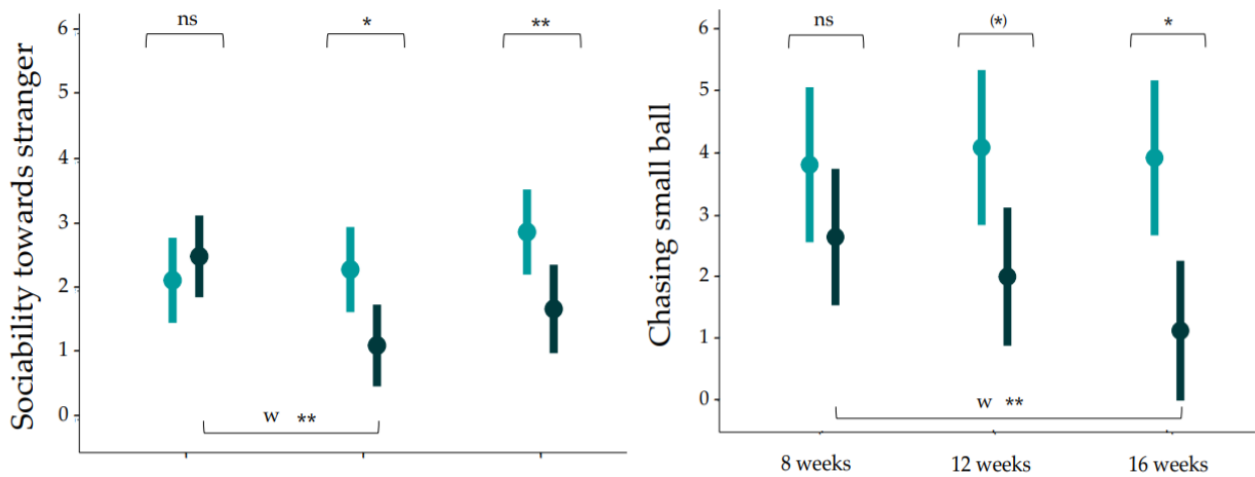


Figura 8. Estudio realizado con cachorros de perro y lobo, se observan dos conductas, la sociabilidad frente a un extraño (humano) y el juego mediante la persecución de una pelota; en tres ocasiones a las 8, a las 12 y a las 16 semanas. El lobo (azul oscuro) sufre una decaída dramática en la socialización de la semana 8 a las 12; y una caída progresiva en el juego hacia la semana 16. En cambio, el perro aumenta ambas conductas hasta mantenerlas en la semana 16. Lo que demuestra un aumento de conductas prosociales en el perro. Figura obtenida de Hansen Wheat, 2018.

Por último, además las conductas prosociales llevan a una interacción humano-perro, de la que este último obtiene una recompensa (comida, caricias, ...). Es decir, la domesticación afectó al interés en los humanos (su cercanía) de los perros. Observándose esta conducta tanto en perros criados en el entorno humano, como en aquellos con escasa experiencia de socialización (perros callejeros). Los resultados de las conductas de interacción se medían por el tiempo en llevar a cabo el contacto con el humano, la probabilidad de elección (de llegar al contacto o no) y el tiempo pasado en la proximidad al humano. Los resultados obtenidos fueron más rápidos en perros criados y que viven en continuo contacto con humanos, que aquellos de los perros callejeros. Pero igualmente todos mostraron conductas prosociales positivas hacia el contacto humano (Lazzaroni, Range, et al., 2020).

De todo ello se deduce que la conducta ha sido un elemento imprescindible en la domesticación del perro.

5.3. El perro primitivo

El término perro primitivo se refiere a los primeros perros que surgieron tras la domesticación. Teniendo de referencia el experimento de Belyaev (Belyaev, Plyusnina and Trut, 1985), los cambios morfológicos no fueron inmediatos pero tampoco tardaron en provocar la diferencia entre lobos y perros (Williams *et al.*, 2018).

Debido a que los esqueletos de perros antiguos solo aportaban información sobre el tamaño del cuerpo y del cráneo (que eran más pequeños) (Losey *et al.*, 2011), los estudios realizados para hipotetizar sobre el aspecto del perro primitivo se han basado en el estudio de perros de poblados apartados (de islas). Las últimas islas colonizadas por la humanidad fueron aquellas ubicada en el Sur del Pacífico (exceptuando Madagascar e Islandia), desde Hawaii hasta Nueva Zelanda (lo que se denomina también como Polinesia) (Williams *et al.*, 2018).

El perro polinesio es descrito como un perro de tamaño pequeño (llegando como mucho a mediano). Con gran variedad de colores y comúnmente blanco (el más deseable), se podía observar tanto pelo largo como corto (incluso rizado en ocasiones). Las colas rizadas eran comunes, aunque las orejas caídas no tanto (pues era considerado un rasgo no deseable). Aunque el perro Kurī de Nueva Zelanda era de mayor tamaño y con pelo más largo (véase la **Figura 9**) que el perro Poi de Hawaii (Titcomb and Pukui, 1969).

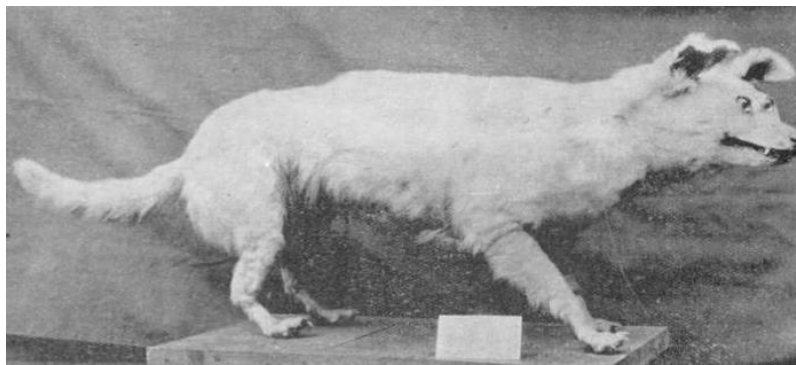


Figura 9. Foto de la taxidermia del perro Kurī en el Museo de Nueva Zelanda Te Papa Tongarewa. Aunque la calidad de la taxidermia es cuestionable, se pueden observar algunas características de los perros iniciales. Como el extraño color, el pelo semi-largo, las orejas semi caídas y el menor tamaño. Figura tomada del artículo Williams *et al.*, 2018.

En base a estos datos, se cree que el perro tuvo las características más distintivas (orejas semi caídas, cola rizada, colores y manchas, ...) del lobo en las etapas iniciales de la domesticación. Además, en las islas, esos perros no ejercían labores de ningún tipo. Con lo cual se llega a la conclusión de que el aspecto y características funcionales que distinguen a los perros de hoy en día son fruto de la crianza selectiva (Williams *et al.*, 2018).

5.3.1. Comparación del perro primitivo con las razas actuales

Durante la progresión de la domesticación del perro, tanto la presión selectiva como la acumulación de mutaciones deletéreas (debido a la selección artificial) dieron lugar al perro doméstico de hoy en día (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

Los criadores se enfocaron en la purificación de las variaciones de razas, ignorando la resistencia a las enfermedades de las razas puras de perros. Lo que conllevó una reducción efectiva en el tamaño de la población (mayormente por la purificación) y a un incremento de la probabilidad de fijación de mutaciones deletéreas cercanas a *loci* funcionales implicados en una intensa selección artificial. Generando además la retención selectiva de alelos de efectos pleiotrópicos que incrementan el riesgo de enfermedades genéticas. En definitiva, la crianza selectiva, empeoró la situación inicial pero también dio lugar a la gran variedad de razas de hoy en día (con sus consecuentes problemas) (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

5.3.2. Variabilidad entre las razas actuales

La crianza del perro doméstico ha sido seleccionada para dos funciones primarias. La primera para la realización de ciertas tareas de asistencia del ser humano, basadas en comportamientos singulares y funcionales. La segunda, fue la crianza ornamental para crear mascotas. Actualmente existen más de 400 razas de perros que presentan características morfológicas y comportamentales diferentes (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

La diferencia física entre razas es reconocida desde hace tiempo, pero solo mediante el análisis genómico se han podido comprender las diferencias a nivel genético. Es decir, podemos distinguir las razas genéticamente (Parker and Gilbert, 2017).

Tras numerosos estudios (análisis del genoma) se ha observado que existen clusters comunes en algunas razas, agrupándolas en grupos que tienen en común rasgos físicos, conductuales o geográficos (de origen). Y así se realiza la redefinición de los grupos originales añadiendo más información, o realizando una clasificación dentro de los grupos en subgrupos (por ejemplo, el olfato dentro del grupo de los perros de caza)(Parker and Gilbert, 2017).

Mapeos fenotípicos realizados posteriormente muestran que esas mutaciones fenotípicas se compartieron entre razas, indicando que surgieron y se mantuvieron en esas razas debido a que eran características deseadas o favorables (Parker and Gilbert, 2017).

5.3.2.1. Fenotipo conductual

Las razas de perro se han clasificado en siete grupos acordes a cuatro habilidades: la guarda, el pastoreo, la obediencia y la caza. Estos rasgos se han obtenido mediante una selección artificial intensa y son considerados hereditarios (un perro mixto proveniente de padres de pura raza muestra ambas conductas). Por ejemplo, realizando análisis genómicos se ha descubierto que el receptor de la dopamina está directamente asociado a la conducta de agresividad en determinadas razas (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

Otra forma de clasificación es la división de las razas en dos grupos, las razas antiguas y las modernas. Las razas antiguas se originaron hace más de 500 años y se caracterizan por una mezcla genética detectable con el lobo; representando así la primera etapa de la domesticación del perro. Las razas modernas, que representan a la mayoría de las razas existentes hoy en día, originadas tras los esfuerzos de una crianza rigurosa en los últimos 200 años. Que perseguían como objetivos los rasgos morfológicos y conductuales, basándose en una selección raza-específica. Estas razas modernas presentan una alta divergencia con las razas antiguas y los lobos, ya que tampoco presentan una mezcla genética con el lobo (Hansen Wheat *et al.*, 2019).

En los animales domésticos, se predice que las conductas prosociales (juego y socialización) y reactivas (lucha y huida) mantendrán una correlación positiva entre ellas mismas (p.e.: aumentando la conducta de juego cuándo aumente la de socialización), mientras que la correlación negativa se dará entre conductas prosociales y reactivas (cuándo aumenten unas disminuirán las otras). Las correlaciones conductuales pueden responder adaptándose a alteraciones en la presión de selección o pueden colapsar frente a cambios ambientales o regímenes de selección. Según esta teoría, debería haber discrepancia entre las correlaciones conductuales de razas antiguas y modernas (Hansen Wheat *et al.*, 2019).

Estudios realizados mediante el uso de la prueba DMA (Dog Mentality Assessment), seleccionaban cuatro rasgos conductuales pertenecientes a los grupos prosociales (la socialización y el juego) y reactivos (el miedo y la lucha); y cuantificaban esos rasgos frente a diez situaciones diferentes creadas por un ser humano extraño. Según los resultados, verdaderamente existe una correlación positiva en cada una de las conductas en ambas razas de perros. También se observó que las razas antiguas sufrían efectos más exagerados en cuanto a la correlación negativa entre conductas (Hansen Wheat *et al.*, 2019).

En cambio, en las razas modernas, las correlaciones entre las dos conductas no difirieron de manera negativa, sino que fueron neutrales (véase **Figura 10**). Lo que implica que las correlaciones negativas entre las diferentes conductas se habían debilitado a lo largo de la historia de la domesticación de los perros (Hansen Wheat *et al.*, 2019).

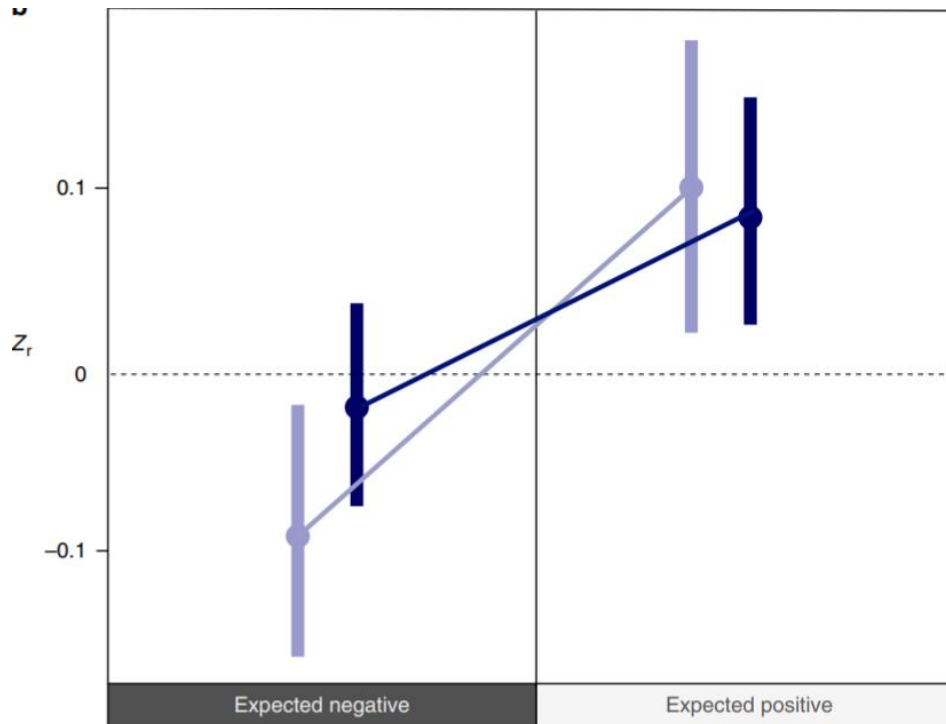


Figura 10. Estudio basado en la prueba de DMA para comparar la correlación de las conductas reactivas y prosociales en las razas antiguas y modernas. Las razas antiguas se presentan en azul claro y las modernas en azul oscuro. Se observa una clara correlación negativa en las razas antiguas, pero no en las modernas. Y ambas presentan una clara correlación positiva dentro de cada conducta. Figura obtenida del artículo Hansen Wheat *et al.*, 2019.

5.3.2.2. Diversidad morfológica

Los rasgos morfológicos se pueden observar con facilidad, como se ha visto anteriormente en el síndrome de la domesticación.

El tamaño del cuerpo es el rasgo que más se observa en la evolución, y es el que más varía en perros (no varía en tal intensidad en otros mamíferos). En un estudio realizado en el Perro de aguas portugués se identificó la IGF1 como el gen que controla el tamaño corporal. Variaciones en el FGF4 (Factor del crecimiento fibroblástico 4/Fibroblast growth factor 4) causan el acortamiento de patas en muchas razas y está asociado a la condrodisplasia (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

Más estudios integrativos en diferentes razas han hallado seis genes: Receptor de la hormona de crecimiento (GHR/Growth hormone receptor), el Grupo AT-hook 2 de alta movilidad (HMGA2/High mobility group At-hook 2), la proteína SMAD miembro familiar 2 (SMAD2/SMAD Family Member 2), la proteína Stanniocalcin 2 (STC2), IGF1 e IGFR1. Éstos explican al menos la mitad de la variación de tamaño en las razas de perros con un tamaño no hipermétrico (<41 kg). El último estudio respecto al tamaño descubrió tres genes (IRS4, IGSF1 y ACSL4) en el cromosoma X responsables de las variaciones de tamaño en perros de tamaño superior a 41 kg (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

La forma craneal es otro rasgo muy variable. Se ha identificado el gen de la proteína SPARC relacionada con la atadura del Calcio modular 2 (SMOC2/related modular calcium binding 2) como el responsable del 36% de las variaciones de longitud facial en perros. Además, también se ha identificado el gen BMP3 como el responsable del desarrollo craneal y asociado a la braquicefalia en algunas razas como bulldog y pug (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

Por último, se menciona la diversidad de la capa de los perros. Tras realizar estudios del genoma completo (en más de 80 razas) se identificaron tres genes (Proteína R-Spondin 2 (RSPO2), Factor de crecimiento fibroblástico 5 (FGF5/Fibroblast growth factor 5) y Queratina 71 (KRT71/Keratin 71)) que controlan el crecimiento, la largura y el rizado del pelo. También se ha identificado que la variación del FOX13 (Factor de transcripción del desarrollo ectodermal 13) es la responsable de la falta de pelo en razas como el Perro peruano calvo, el Perro mexicano calvo o el Perro crestado chino. Respecto al color, genes como TYRP1 (proteína 1 relacionada con la tirosinasa/tyrosinase related protein 1), MITF (Factor inductor de la transcripción de melanocitos/melanocyte inducing transcription factor) y SILV (proteína locus de plata) influyen en el fenotipo del color; generando colores como marrón, manchas blancas y el patrón “merle” (Zhang, Khederzadeh and Li, 2020).

5.4. Los híbridos

La hibridación natural, es decir, aquella que ocurre en la naturaleza entre diferentes subespecies de animales; es verdaderamente un punto importante de diversidad genética. Aquel donde por selección natural aparece una recopilación de genes, que exponen la variabilidad genética a procesos adaptativos y que llevan a la especiación híbrida (Randi *et al.*, 2014).

Los sucesos puntuales de hibridación, aunque son raros, introducen variaciones genéticas en poblaciones aisladas, evitando consecuencias deletéreas del pequeño tamaño de población y de la endogamia. En cambio, la hibridación antropogénica, es un factor de riesgo en la conservación de la biología (Randi *et al.*, 2014).

Aunque la hibridación no interrumpe la integridad genómica, las consecuencias de larga duración de la intromisión son impredecibles. Las intromisiones de genes extraños inundan la diversidad genética, destruye el equilibrio especie-específico de la epistasia y las adaptaciones locales, llevando finalmente a poblaciones locales o especies enteras al borde de la extinción genética (Randi *et al.*, 2014).

El retrocruzamiento, el cruce de un descendiente híbrido de F1 (primera generación) con uno de los padres o genotipo idéntico al paterno; y la introgresión, movimiento de genes de una especie a otra; son mayores que la aparición de híbridos de F1 (en algunos lugares de Europa, como Italia). Lo que sugiere que los eventos de hibridación ocurrieron mucho tiempo atrás (Randi *et al.*, 2014).

Las teorías y descubrimientos empíricos indican que el riesgo de la hibridación es mayor en una distribución poblacional periférica del lobo (en terrenos dominados por el hombre); ya que las poblaciones lobunas serán menos densas, habrá más perros vagabundos y los lobos jóvenes (mayores de un año) durante su dispersión tendrán más probabilidades de coincidir con los anteriores perros. De esto se deduce que las poblaciones de lobos que se encuentran en expansión poseen riesgo mayor que las poblaciones estables, y que las dinámicas de hibridación e introgresión cambian a lo largo de la historia con un máximo de hibridación al inicio de la ola de colonización seguida de una expansión de los híbridos y las generaciones de retrocruzamiento (Randi *et al.*, 2014).

Para realizar estudios respecto a la hibridación, se ha escogido el Perro lobo checoslovaco (CWD) como modelo. El CWD se creó en 1958, como resultado de un experimento militar en Checoslovaquia, con el objetivo de crear una nueva raza que tuviese el temperamento y control del Pastor Alemán y la fortaleza de un lobo. Los primeros cruces se realizaron entre una loba de los Cárpatos y un macho de Pastor Alemán. Desde entonces solo se han realizado cuatro cruces con lobos de nuevo, ya que tras su reconocimiento oficial (Estándar del FCI) cualquier cruce con lobos fue prohibido (Sommese *et al.*, 2019).

El CWD está muy bien diferenciado del resto de razas de perros y de las poblaciones de sus parientes. De hecho, los estudios sobre ciertos microsatélites autosomales, desvelan la presencia de tres clusters que diferencian claramente al CWD de las razas y de sus parientes. También identificaron una gran cantidad de componentes de lobo (>25%) en el genoma del CWD. Los valores de la heterocigosidad autosómica son relativamente mayores en el CWD que en sus parientes, lo que concuerda con las recientes mezclas realizadas al crear la raza. Otros datos que confirman la pronta creación de la raza y su bajo número de fundadores; son el aumento en las series de homocigosidad, altos niveles del coeficiente de endogamia, así como altos niveles de relación entre individuos (Caniglia *et al.*, 2018).

La mayoría de los genes distinguibles en el CWD están asociados con funciones neuronales, comportamiento, metabolismo y enfermedades; los cuales son prácticamente todos derivados de los genes alterados del perro. Lo que concuerda, ya que a pesar de ser una raza relativamente reciente cuenta con los fenotipos del perro. El mejor ejemplo de ello es el gen COMT que ha sido descrito como el gen de la socialización en perros y es el único gen retenido en ese aspecto en el CWD (Caniglia *et al.*, 2018).

El objetivo de la selección artificial en el CWD era mantener el fenotipo del lobo y el comportamiento del perro, lo que caracteriza al CWD con una composición genética distintiva, perfecta para estudiar las interacciones de los genomas del perro y el lobo. En el estudio del ADN, se prestó especial atención a la amelogenina (proteína del esmalte dental), a microsatélites autosómicos (perfil genético individual), microsatélites ligados al sexo (haplotipos paternos) y a la parte hipervariable de la región de control del mtDNA (haplotipos maternos). En el CWD se observó una mayor proporción de genoma proveniente del perro, lo que concuerda con su origen; al mismo tiempo la falta de haplotipos del mtDNA sugieren la pérdida de este durante la cría de la raza; ocurre igualmente con el haplotipo del cromosoma Y (aunque aparece en ocasiones uno en machos) (Smetanová *et al.*, 2015).

En definitiva, la hibridación con el lobo compensó la pérdida de la variabilidad genética causada por la demografía del cuello de botella. Fue una selección más rápida comparando con la natural, con lo que la presión selectiva fue mucho más intensa (Smetanová *et al.*, 2015).

En los estudios realizados con el CWD también se han realizado estudios sobre conducta. Una conducta muy notoria en la capacidad de comunicación de los cánidos con los humanos es el contacto visual, que crea una asociación entre cánido y humano para conseguir un objetivo (ocurre la comunicación). En los lobos el contacto visual con los humanos es inexistente, en cambio en los perros se ha observado de manera reiterada y sin previo aprendizaje (Miklósi, A. *et al*, 2003). También se han observado diferencias en esta conducta entre unas razas y otras (Konno *et al.*, 2016). El interés sobre esta conducta y las diferencias existentes entre razas, llevaron a realizar un estudio comparativo entre el CWD y el Pastor Alemán (Sommese *et al.*, 2019).

Una forma interesante de estudiar la conducta de contacto visual es la presentación del paradigma de la tarea imposible. Este paradigma implica presentar al sujeto una tarea irresoluble seguida de unos cuantos ensayos en los que tiene que resolver la tarea o conseguir recibir una recompensa sin entrenamiento previo. En este caso con el objetivo de comparar una respuesta social, como el contacto visual (Lazzaroni, Marshall, *et al.*, 2020). En el estudio realizado entre el CWD y el Pastor Alemán, se escogieron varios ejemplares sin entrenar de ambas razas y se midió la frecuencia de contacto visual con el guía, la velocidad en realizar la tarea, la persistencia y el contacto físico con el guía. Se observó una diferencia de conducta entre las dos razas, el CWD practicaba un menor contacto visual; pero sin relación con ser una mezcla de lobo y perro (Sommese *et al.*, 2019).

La conclusión de los estudios realizados en las razas de perro-lobo actuales, es que únicamente se diferencian del perro en el fenotipo. Apenas quedan rasgos de lobo en ellos, ya que la intromisión de éste en su cruzamiento fue breve (Sommese *et al.*, 2019). Por otro lado, algunos estudios han realizado experimentos en híbridos de lobo (con alto contenido de lobo, es decir, en primeras generaciones F1, F2, ...); viendo cómo resultado un aumento de conductas de miedo y agresividad en ellos (Hansen Wheat, 2018).

6. CONCLUSIONES

6.1. Conclusiones

1. El *Canis lupus familiaris* proviene de un conjunto de diferentes lobos ancestrales y se originó en varios puntos geográficos simultáneamente.
2. La domesticación del perro es el resultado de un conjunto de factores genéticos, etológicos, ambientales y humanos. Pero no fue provocada por una cría selectiva.
3. El síndrome de la domesticación comenzó con la mansedumbre y se basa en la alteración de los genes de la cresta neural, que también provoca los cambios morfológicos que distinguen al *Canis lupus familiaris*.
4. La diferencia entre las razas de perros actuales y sus antepasados (lobo ancestral/perro primitivo) son tan notorias debido a la selección artificial, provocada por los seres humanos.

6.2. Conclusions

1. The *Canis lupus familiaris* comes from a group of different ancient wolves and has its origins in simultaneous geographic points.
2. The dog domestication is the result between a group of genetic, ethologic, environmental and human factors. But it wasn't because of selective breeding.
3. The domestication syndrome began with the tameness trait and it's based on the gene variation of the neural crest, which also causes morphological changes that distinguish the *Canis lupus familiaris*.
4. The difference between the actual dog breeds and their ancestors (ancestral wolf/primitive dog) are so evident because of the artificial selection, done by the human being.

7. VALORACIÓN PERSONAL

El motivo de la realización de esta revisión bibliográfica como Trabajo de Fin de Grado, ha sido el interés que desarrollé por el origen y conducta del perro tras leer el libro "Perros. Una nueva interpretación sobre su origen, comportamiento y evolución". Fue cuándo la etología de este cánido comenzó a llamar mi atención y que he seguido estudiando posteriormente. La genética por otro lado siempre ha suscitado interés en mí, sobre todo de cara a la gran variabilidad que hay entre perros.

Al realizar este trabajo he podido descubrir el gran vínculo que existe entre estas dos especialidades. Y como puedo aplicarlas conjuntamente de cara a mi futuro, ya que me interesa mucho el mundo de la etología veterinaria y todos los comportamientos están basados en la genética. Al igual que verdaderamente he llegado a comprender como ocurrió en realidad, a diferencia de lo que se cree comúnmente.

Por la última afirmación, a mi juicio, este trabajo podría ayudar a aclarar al público el origen del perro y la importancia de determinados factores en su domesticación. Generando conciencia sobre el diferente comportamiento de los perros y los lobos, de cara a la comunicación y educación canina de hoy en día. Además de la genética, que de cara a la crianza es imprescindible tener en cuenta que provocará cambios morfológicos y conductuales. Al igual que a la hora de escoger una nueva mascota, ya que como se ha aclarado anteriormente, cada raza tiene unos rasgos diferentes.

En la revisión, se incluyen un gran número de artículos recientes; con lo que se demuestra los cambios drásticos en los conocimientos que han ocurrido en los últimos 50 años y la veracidad, debido a que los últimos estudios cuentan con más material y mejores técnicas para la experimentación.

Finalmente, quiero agradecer a mis directores, Luis Monteagudo y Teresa Tejedor, la paciencia y la ayuda dedicada a la elaboración de este trabajo; y a mi familia y amigos por un constante apoyo durante no solo este trabajo sino en todo mi período lectivo en este graduado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Belyaev, D. K. (1979) 'Destabilizing selection as a factor in domestication', *Journal of Heredity*, 70(5), pp. 301–308.
2. Belyaev, D. K., Plyusnina, I. Z. and Trut, L. N. (1985) 'Domestication in the silver fox (*Vulpes fulvus* Desm): Changes in physiological boundaries of the sensitive period of primary socialization', *Applied Animal Behaviour Science*, 13(4), pp. 359–370.
3. Boyko, A. R., Boyko, R.H., Boyko, C. M., Parker, H. G., Castelhana, M., Corey, L., Degenhardt, J. D., Auton, A., Hedimbi, M., Kytyo, R., Ostrander, E. A., Schoenebeck, J., Todhunter, R. J., Jones, P., 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), pp. 13903–13908.
4. Cagan, A. and Blass, T. (2016) 'Identification of genomic variants putatively targeted by selection during dog domestication', *BMC Evolutionary Biology*. *BMC Evolutionary Biology*, 16(1), pp. 1–13.
5. Caniglia, R., Fabbri, E., Hulva, P., Bolfíkova, B. C., Jindrichová, M., Stronen, A. V., Dykyy, I., Camatta, A., Carnier, P., Randi, E., Galaverni, M. (2018) 'Wolf outside, dog inside? The genomic make-up of the Czechoslovakian Wolfdog', *BMC Genomics*, 19(1), pp. 1–17.
6. Concannon, P., Tsutsui, T. and Shille, V. (2001) 'Embryo development, hormonal requirements and maternal responses during canine pregnancy.', *Journal of reproduction and fertility. Supplement*. England, 57, pp. 169–179.
7. Coppinger, R. P. and Coppinger, L. (2001) *Perros. Una nueva interpretación sobre su origen, comportamiento y evolución*.
8. Darwin, C. (1868) 'The Variation in Animals and Plants under Domestication.', *John Murray London*.
9. Ding, Z. L., Oskarsson, M., Ardalán, A., Angleby, H., Dahlgren, L-G., Tepeli, C., Kirkness, E., Savolainen, P., Zhang Y-P. (2012) 'Origins of domestic dog in Southern East Asia is supported by analysis of Y-chromosome DNA', *Heredity*. Nature Publishing Group, 108(5), pp. 507–514.
10. Fan, Z. , Silva, P., Gronau, I., Wang, S., Armero, A., Schweizer, R. M., Ramirez, O., Pollinger, J., Galaverni, M., Ortega, D., Du, L., Zhang, W., Zhang, Z., Xing, J., Vilà, C., Marques-Bonet, T., Godinho, R., Yue, B., Wayne, R. K. (2016) 'Worldwide patterns of genomic variation and admixture in gray wolves', *Genome Research*, 26(2), pp. 163–173.

11. Geiger, M., Evin, A., Sánchez-Villagra, M., Gascho, D., Mainini, C., Zollikofer, C. P. (2017) 'Neomorphosis and heterochrony of skull shape in dog domestication', *Scientific Reports*, 7(1), pp. 1–9.
12. Hansen Wheat, C. (2018) *From wolf to dog: Behavioural evolution during domestication*, Stockholm university.
13. Hansen Wheat, C., Fitzpatrick, J. L., Rogell, B., Temrin, H. (2019) 'Behavioural correlations of the domestication syndrome are decoupled in modern dog breeds', *Nature Communications*. Springer US, 10(1), pp. 1–9.
14. Hansen Wheat, C., van der Bijl, W. and Temrin, H. (2019) 'Dogs, but Not Wolves, Lose Their Sensitivity Toward Novelty With Age', *Frontiers in Psychology*, 10(September), pp. 1–12.
15. Himmler, B. T., Stryjek, R., Modlinska, K., Derksen, S. M., Pisula, W., Pellis, S. M. (2013) 'How domestication modulates play behavior: a comparative analysis between wild rats and a laboratory strain of *Rattus norvegicus*.' , *Journal of comparative psychology (Washington, D.C. : 1983)*. United States, 127(4), pp. 453–464.
16. Konno, A., Romero, T., Inoue-Murayama, M., Saito, A., Hasegawa, T. (2016) 'Dog Breed Differences in Visual Communication with Humans', *PLoS One.*, pp. 1–14.
17. Lazzaroni, M., Range, F., Backes, J., Portele, K., Scheck, K., Marshall-Pescini, S. (2020) 'The Effect of Domestication and Experience on the Social Interaction of Dogs and Wolves With a Human Companion', *Frontiers in Psychology*, 11(April), pp. 1–14.
18. Lazzaroni, M., Marshall, S., Manzenreiter, H., Gosch, S., Pribilová, L., Darc, L., McGetrick, J., Range, F. (2020) 'Why do dogs look back at the human in an impossible task ? Looking back behaviour may be over - interpreted', *Animal Cognition*. Springer Berlin Heidelberg, 23(3), pp. 427–441. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10071-020-01345-8>.
19. Leonard, J. A., Wayne, R. K., Wheeler, J., Valadez, R., Guillén, S., Vilà, C. (2002) 'Ancient DNA evidence for old world origin of New World dogs', *Science*, 298(5598), pp. 1613–1616.
20. Lord, K. A., Larson, G., Coppinger, R. P., Karlsson, E. K. (2020) 'The History of Farm Foxes Undermines the Animal Domestication Syndrome', *Trends in Ecology and Evolution*. Elsevier Inc., 35(2), pp. 125–136. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tree.2019.10.011>.
21. Losey, R. J., Garvie, S., Leonar, J., Katzenberg, A., Germonpré, M., Nomokonova, T., Sablin, M., Goriunova, O., Berdnikova, N., Savel'ev, N. (2011) 'Canids as persons: Early Neolithic dog and wolf burials, Cis-Baikal, Siberia', *Journal of Anthropological*

- Archaeology*. Elsevier Inc., 30(2), pp. 174–189.
22. Marshall-Pescini, S., Virányi, Z., Kubinyi, E., Range, F. (2017) 'Motivational factors underlying problem solving: Comparing wolf and dog puppies' explorative and neophobic behaviors at 5, 6, and 8 weeks of age', *Frontiers in Psychology*, 8(FEB), pp. 1–11.
 23. Miklósi, A., Kubinyi, E., Tópal, J., Gácsi, M., Virányi, Z., Csányi, V. (2003) 'A Simple Reason for a Big Difference : Wolves Do Not Look Back at Humans , but Dogs Do', 13, pp. 763–766.
 24. Pang, J. F., Kluetsch, C., Zou, X., Zhang, A., Luo, L-Y., Angleby, H., Ardan, A., Ekström, C., Skölermo, A., Lundeberg, J., Matrumura, S., Leitner, T., Zhang, Y-P., 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), pp. 2849–2864.
 25. Parker, H. G. and Gilbert, S. F. (2017) 'Insights Into the Origin and Evolution of Domestic Dogs', pp. 239–255.
 26. Pendleton, A. L., Shen, F., Taravella, A., Emery, S., Veeramah, K., Boyko, A. R., Kidd, J. M. (2018) 'Comparison of village dog and wolf genomes highlights the role of the neural crest in dog domestication', *BMC Biology*. *BMC Biology*, 16(1), pp. 1–21.
 27. Pongrácz, P., Molnár, C. and Miklósi, A. (2010) 'Barking in family dogs: an ethological approach.', *Veterinary journal (London, England : 1997)*. England, 183(2), pp. 141–147.
 28. Randi, E., Hulva, P., Fabbri, E., Galaverni, M., Galov, A., Kusak, J., Bigi, D., Bolfíkova, B. C., Smetanová, M., Caniglia, R. (2014) 'Multilocus detection of wolf x dog hybridization in Italy, and guidelines for marker selection', *PLoS ONE*, 9(1).
 29. Saetre, P., Lindberg, J., Leonard, J., Olsson, K., Pettersson, U., Ellegren, H., Bergström, T., Vilà, C., Jazin, E. (2004) 'From wild wolf to domestic dog: Gene expression changes in the brain', *Molecular Brain Research*, 126(2), pp. 198–206.
 30. Savolainen, P., Zhang, Y-P., Luo, J., Lundeberg, J., Leitner, T. (2002) 'Genetic evidence for an East Asian origin of domestic dogs', *Science*, 298(5598), pp. 1610–1613.
 31. Savolainen, P., Leitner, T., Wilton, A. N., Matisoo, E., Lundeberg, J. (2004) 'A detailed picture of the origin of the Australian dingo, obtained from the study of mitochondrial DNA.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences, 101(33), pp. 12387–90.
 32. 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), pp. 1515–1519.

33. Smetanová, M., Bolfíková, B., Randi, E., Caniglia, R., Fabbri, E., Galaverni, M., Kutal, M., Hulva, P. (2015) 'From Wolves to Dogs, and Back: Genetic Composition of the Czechoslovakian Wolfdog', *PLoS ONE*, 10(12), pp. 1–11.
34. Sommese, A., Nováková, K., Sebková, N. F., Bartos, L. (2019) 'A wolfdog point of view on the impossible task paradigm', *Animal Cognition*. Springer Berlin Heidelberg, 22(6), pp. 1073–1083.
35. Titcomb, M. and Pukui, M. K. (1969) *Dog and man in the ancient Pacific, with special attention to Hawaii*. Printed by. Honolulu.
36. Trut, L. N., Oskina, I. and Kharlamova, A. (2009) 'Animal evolution during domestication: the domesticated fox as a model Domestication in evolutionary terms – from Darwin to the present day', *National Institute of Health*, 31(3), pp. 349–360.
37. Vilà, C., Savolainen, P., Maldonado, J., Amorim, I. R., Rice, J., Honeycutt, R. L., Crandall, K. A., Lunderberg, J., Wayne, R. K. (1997) 'Multiple and ancient origins of the domestic dog', *Science*, 276(5319), pp. 1687–1689.
38. Vonholdt, B. M., Pollinger, J., Lohmueller, K., Han, E., Parker, H., Quignon, P., Degenhardt, J., Boyko, A., Earl, D., Auton, A., Reynolds, A., Bryc, K., Brisbin, A., Knowles, J., Mosher, D., Spady, T., Elkahloun, A., Geffen, E., Pilot, M., Jedrzejewski, W., Greco, C., Randi, E., Bannasch, D., Wilton, A., Shearman, J., Musiani, M., Cargill, M., Jones, P., Qian, Z., Huang, W., Ding, Z-L., Zhang, Y-P., Bustamante, C. D., Ostrander, E., Novembre, J., Wayne, R. K. (2010) 'Genome-wide SNP and haplotype analyses reveal a rich history underlying dog domestication', *Nature*. Nature Publishing Group, 464(7290), pp. 898–902.
39. Wang, G. D., Zhai, W., Yang, H., Wang, L., Zhong, L., Liu, Y-H., Fan, R-X., Yin, T-T., Zhu, C-L., Poyarkov, A., Irwin, D., Hytönen, M., Lohi, H., Wu, C., Savolainen, P., Zhang, Y-P. (2016) 'Out of southern East Asia: The natural history of domestic dogs across the world', *Cell Research*. Nature Publishing Group, 26(1), pp. 21–33.
40. Wilkins, A. S., Wrangham, R. W. and Tecumseh Fitch, W. (2014) 'The "domestication syndrome" in mammals: A unified explanation based on neural crest cell behavior and genetics', *Genetics*, 197(3), pp. 795–808.
41. Williams, C., Mazzola, S., Curone, G., Pastorino, G. Q. (2018) 'What We Have Lost: Domestic Dogs of the Ancient South Pacific', *Current Biology*. BMC Biology, 25(1), pp. 1–11.
42. Zhang, Z., Khederzadeh, S. and Li, Y. (2020) 'Deciphering the puzzles of dog domestication', *Zoological research*, 41(2), pp. 97–104.