

2

Модификационная изменчивость и эпигенетическая концепция эволюции

Николай Николаевич Иорданский

Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН

Рассмотрены разные формы фенотипических модификаций, механизмы их развития и эволюционная роль. Любые обусловленные внешними факторами вариации эпигенотипа (включая возникновение различных конформаций белковых молекул) входят в уже существующую норму его реакции и сами по себе не являются эволюционными новшествами. Эволюционные изменения начинаются с изменений онтогенетической нормы реакции, определяемых возникновением новых мутаций. Только модификации, основанные на вариациях процессов белкового синтеза, могут при воздействии стабилизирующего отбора приобрести автономизированное развитие и преобразоваться в устойчивые фенотипические признаки.

Ключевые слова: фенотип, модификации, эпигенотип, мутации, онтогенез, морфогенез.

Различные авторы неоднократно отмечали существование определенных сходств между процессами исторического развития (эволюции) организмов и социальных систем (последнее обозначается разными терминами: социальная, техническая, социокультурная эволюция) (Завадский 1970; Mesoudi *et al.* 2004; Гринин, Коротаев 2007; Гринин и др. 2008 и др.). Биологическая и социальная эволюция «изоморфны» (по терминологии К. М. Завадского [1970]) в отношении ряда характерных предпосылок (изменчивость, конкуренция, избирательное сохранение и накопление новых вариантов) и некоторых общих результатов (формирование адаптаций, конвергенция, дивергенция, развитие частных приспособлений и общий прогресс организации). Социокультурный прогресс определяется такими же основными критериями (дифференциация, интеграция, интенсификация функций, рационализация устройств, возрастание объема и совершенствование обработки информации, повышение уровня гомеостаза) и может быть об-

щим и частным, как и морфофизиологический прогресс живых систем (Иорданский 2009a).

Вместе с тем биологическая и социальная эволюции имеют и глубокие различия, проявляющиеся прежде всего в их механизмах. В процессе эволюции изменения разнообразных компонентов социокультурного фонда (орудий труда, трудовых навыков, технологий и технических устройств, научных знаний и концепций, форм организации производства и др.) определяются сознательной человеческой активностью. В результате целенаправленной творческой деятельности людей и осознанного выбора любой новый удачный вариант имеет потенциальную возможность получить распространение и быть сохраненным («унаследованным») в дальнейшем.

Совершенно иначе обстоит дело в эволюции организмов, изменчивость которых имеет первоначально случайный характер по отношению к изменениям внешней среды и приобретает приспособительный характер вторично, в результате естественного отбора. При этом не все изменения организмов как таковые наследственны. Изменчивость живых существ имеет две основные формы: мутационную генотипическую (определяемую наследственными изменениями генетического аппарата клеток при их делении) и модификационную фенотипическую (возникающую в результате реакций организма на различные внешние условия в ходе онтогенеза). Некоторые аспекты соотношений мутационных и модификационных изменений до сих пор остаются дискуссионными.

И. И. Шмальгаузен (1938; 1946) и К. Уоддингтон (Waddington 1942a; 1942b; 1966) показали важнейшую эволюционную роль взаимоотношений в онтогенезе между генами, морфогенетическими системами и внешними факторами. Область этих взаимодействий в развивающемся организме Уоддингтон (Waddington 1942a) обозначил термином «эпигенотип». Было показано, что вызванные внешними воздействиями изменения фенотипа (модификации) имеют не только адаптивное, но и важное эволюционное значение (в частности, благодаря возможности наследственного закрепления фенотипических признаков в качестве генокопий под воздействием стабилизирующего отбора). Эволюционное значение пластичности онтогенеза, формообразовательной роли внешних факторов в морфогенетических процессах и явлений генетической ассимиляции под воздействием естественного отбора широко обсуждаются в современной эволюционной биологии развития (Matsuda 1982; Via *et al.* 1995; Jablonka, Lamb 1998; Jablonka *et al.* 1998; Hall 2001; Newman 2005; West-Eberhard 2005; Haig 2007).

При этом М. А. Шишкин (1984; 2006), А. С. Раутиан (1993), А. П. Расницын (2002) и некоторые другие авторы полагают, что эволюционный процесс вообще начинается с возникновения (под воздействием внешних

факторов) фенотипических модификаций (морфозов), которые далее могут быть закреплены наследственно (эпигенетическая теория эволюции)*.

При любом понимании путей и механизмов эволюционных преобразований онтогенеза очевидно, что эта проблема является ключевой для современной теории эволюции.

В предлагаемой статье сделана попытка сопоставления указанных эволюционных концепций и эволюционной роли фенотипической модификационной изменчивости.

Модификационная изменчивость

В широком смысле фенотипические модификации представляют собой различные вариации процессов онтогенеза, строения и функций организмов, возникающие в ответ на воздействие внешних условий без изменений генотипа и плазмотипа (то есть варианты нормы реакции уже существующей наследственной основы). Изменения аппарата наследственности (мутации) изменяют соответствующую норму реакции, в которой появляются новые варианты возможных траекторий онтогенетических процессов, ведущие к новым модификациям – морфозам. Морфозы первоначально имеют случайный характер по отношению к условиям среды обитания и не обладают приспособительным значением для организма. Такое значение может сформироваться в ходе дальнейшей эволюции под воздействием естественного отбора, преобразующего некоторые морфозы в адаптивные модификации.

Модификации чрезвычайно разнообразны, они могут возникнуть в любых структурных элементах и затронуть любые аспекты жизнедеятельности организмов.

Примерами онтогенетических морфозов могут служить альтернативные вариации симметрии, формирующиеся при метаморфозе личинок у ряда видов камбал (например, у левостороннего в норме вида *Paralichthys lethostigma* до 16 % особей после метаморфоза становятся правосторонними, а 4 % сохраняют билатеральную симметрию, см.: Schreiber 2006), или разнообразные аномалии формы позвонков, возникающие в онтогенезе у бесхвостых земноводных (Коваленко, Данилевская 1991). Классическим примером адаптивной сложной онтогенетической модификации является неотения – факультативная задержка индивидуального развития у некоторых видов организмов с приобретением способности к половому размножению на стадии, предшествующей взрослому состоянию (см.: Иорданский 2005). У ряда видов хвостатых земноводных *Ambystoma* неотения является приспособлением, способствующим выживанию популяций в условиях более высотных местообитаний с относительно сухим и про-

* Некоторые положения эпигенетической теории эволюции, выходящие за рамки данной статьи, были рассмотрены А. А. Поздняковым (2009).

хладным климатом (см.: Matsuda 1982). Адаптивной онтогенетической модификацией является и реверсия пола, происходящая под воздействием температурных и химических факторов, а также социальных взаимодействий в популяциях ряда видов костистых рыб, земноводных и пресмыкающихся (см.: Юровицкий 1966; Shapiro 1987; Pieau *et al.* 1989).

Среди вариаций взрослого фенотипа по характеру непосредственных причин, стимулирующих их развитие, можно выделить функциональные и компенсаторные модификации. Первые определяются особенностями функционирования данного органа при нормальной жизнедеятельности (например, рабочая гипертрофия мышц при избыточной функциональной нагрузке; морфофизиологические преобразования органов пищеварения в ответ на изменения питания; изменения поведения на основе обучения и др.), вторые – необходимостью компенсировать последствия каких-либо повреждений организма. Компенсаторные модификации включают процессы регенерации, но к ним не сводятся: при невозможности восстановить нормальное функционирование поврежденных структур их функция может быть разными способами компенсирована модификационными перестройками других органов и поведения животного (см.: Иорданский 2009б).

Модификационная изменчивость данного признака может быть непрерывной (с градиентом вариаций между крайними состояниями признака) или дискретной, с четко различающимися вариантами. Б. М. Медников (1987) отметил, что на основе одного и того же генотипа в разных условиях могут формироваться фенотипы, различающиеся по целому комплексу морфофизиологических признаков. Он назвал такие комплексы дискретными адаптивными нормами видовой изменчивости, а способность к образованию многих адаптивных норм – поливалентностью вида. Сопряженный характер вариаций фенотипических признаков при развитии дискретных адаптивных норм обеспечивается их корреляционными связями, которые формируются в результате воздействия естественного отбора. При устойчивых тенденциях изменений среды обитания может происходить смена преобладающих адаптивных фенотипических норм данного вида, которая может привести к быстро происходящим преобразованиям общего фенотипического облика популяций данного вида, но остается в пределах его прежней общей нормы реакции.

Модификационная изменчивость, позволяющая организмам в определенной степени оптимизировать свои взаимодействия с изменяющимися внешними условиями без затратных и рискованных перестроек генотипов и видового генофонда, возникла уже на ранних этапах филогенеза. Пример адаптивной модификации у прокариотов был продемонстрирован Ф. Жакобом и Д. Моно (Jacob, Monod 1961) в их классическом исследовании механизма регуляции экспрессии генов метаболизма лактозы у бактерии кишечной палочки (*Escherichia coli*). Обычно бактериальные клетки

возмещают свои энергетические затраты, используя глюкозу из окружающей среды. Но при ее дефиците и присутствии в окружающей среде лактозы бактерии могут синтезировать ферменты, участвующие в метаболизме лактозы. В этих условиях проникновение в бактериальную клетку лактозы снимает воздействие белка-репрессора, подавляющего активность генов лактозного оперона в бактериальной хромосоме, и начинается синтез соответствующих ферментов. Этот модификационный механизм, регулирующий транскрипцию генов лактозного оперона, позволяет бактериям оптимизировать свои энергетические затраты (синтезируя ферменты метаболизма лактозы лишь тогда, когда это необходимо).

Процессы регуляции экспрессии генов метаболизма лактозы у *E. coli*, описанные Ф. Жакобом и Д. Моно (Jacob, Monod 1961), представляют собой удачную модель, демонстрирующую механизм развития элементарного модификационного изменения на молекулярном уровне.

Разнообразные проявления модификационной изменчивости известны у одноклеточных эукариот – простейших: изменения теплоустойчивости, связанные с изменениями характера метаболизма; морфологические вариации клеточного тела (при изменениях питания); сезонная модификационная изменчивость – гетероморфное чередование поколений (циклморфоз) у фораминифер; длительные модификации (изменения устойчивости к различным факторам, передающиеся наследственно даже при отсутствии этих факторов, постепенно затухая в следующих поколениях) и др. (см.: Jollos 1934; Криппа-Франчески 1970; Жене́рмон 1970; Полянский 1977; 1978).

После возникновения многоклеточности в эволюции организмов происходит значительное усложнение фенотипа и процессов онтогенеза. В онтогенезе многоклеточных формируются различные морфогенетические системы, взаимодействия между которыми позволяют значительно усовершенствовать регуляционные механизмы индивидуального развития и комплекс модификационных вариаций фенотипа, обеспечивающих гибкое реагирование организма на изменения внешних условий. В сущности, именно этими причинами в значительной степени определяются адаптивные преимущества многоклеточного уровня организации, способствующие усилению гомеостаза организмов и повышению степени их независимости от внешних условий.

В ходе дальнейшего прогрессивного усложнения организации развивается все более сложный фенотип, который и формирует большинство адаптаций, причем приспособляемость организмов ко многим изменениям внешних условий может быть достигнута путем фенотипических модификаций (включая изменения поведения) в пределах существующей нормы реакции генотипа без его преобразований. Воздействие отбора на целостные организмы осуществляется через их фенотипы, а на изменения аппа-

рата наследственности – через модификационные фенотипические проявления последних.

Механизмы формирования модификаций в онтогенезе весьма разнообразны, соответствуя, в сущности, всем известным вариантам механизмов морфогенетических процессов. Разные их варианты значительно отличаются друг от друга по степени сложности: от сравнительно простых молекулярно-биохимических процессов (подобных модификациям у прокариотических организмов, как в рассмотренной выше в качестве модели модификации метаболизма у *Escherichia coli*) до сложных каскадов взаимодействий в морфогенетических системах у высших организмов.

Для механизмов развития большинства модификационных вариаций существенной общей чертой является воздействие вызывающих их появление факторов на разные уровни регуляции процессов белкового синтеза (см.: Медников 1969; 1987; Инге-Вечтомов 2010a; 2010б). Это относится даже к таким специфическим формам фенотипической изменчивости, как модификации поведения (например, показано изменение активности определенных генов в клетках «певческих ядер» каудальной области переднего мозга в процессе запоминания песни у молодых птиц; см.: Mello *et al.* 1992; Mello, Cleyton 1994). В связи с этим можно определить модификации как фенотипические вариации, возникающие в результате экспрессии определенных генов под воздействием различных факторов, внешних для данной клетки (сигналов от других клеток или из внешней среды), без изменений нормы реакции генотипа.

В процесс нормального морфогенеза может быть включено формирующее воздействие каких-либо эпигенетических факторов – например, определенных механических напряжений, определяемых сокращением собственных мускулов или внешними силами, как в рассмотренных Н. Даносом и К. Стаубом (Danos, Staub 2010) примерах формирования некоторых костей у карповых рыб. Однако такой эпигенетический контроль морфогенеза также опирается на существующую норму реакции генотипа, и соответствующий морфогенез осуществляется посредством включения определенных систем белкового синтеза.

Оговоримся: известны также такие модификации, развитие которых обычно не связано непосредственно с процессами экспрессии генов: это вариации пространственной структуры (конформации) белковых молекул, которые могут возникать под воздействием внешних факторов уже после завершения процессов транскрипции и трансляции при синтезе соответствующих белков.

Среди таких белковых конформаций особенно интересны прионы – особые конформации молекул специфических инфекционных белков (открытых в конце XX в.), которые могут возникнуть в клетках организмов под воздействием внешних условий и передаваться другим клеткам и организмам, вызывая при этом преобразование молекул гомологичных бел-

ков в такую же прионовую конформацию (см.: Prusiner 1998; Prusiner *et al.* 1998; Инге-Вечтомов 2000; Чернов 2010). Проникая в новые клетки, прионы передают информацию о специфической третичной структуре своих молекул нормальным белковым молекулам, катализируя их превращение в новые прионовые частицы. В сущности, прионы, вызывающие возникновение ряда опасных нейродегенеративных заболеваний человека и животных, становятся своего рода паразитами организмов.

С. Г. Инге-Вечтомов (2010б) указывает, что в процессе передачи своей конформационной структуры прионы выступают как матрицы, и называет их «матрицами 2-го рода», в отличие от матриц 1-го рода (представленных молекулами нуклеиновых кислот). Однако при этом нужно подчеркнуть, что все белковые молекулы синтезируются именно по матрицам первого рода и могут лишь приобрести прионовую конформационную структуру по матрице второго рода. Таким образом, все конформации белковых молекул, по сути дела, входят в уже существующую норму реакции генома данного вида организмов, изменить которую могут лишь изменения матриц 1-го рода, то есть генетические мутации. Возможность эволюционной роли таких модификаций будет рассмотрена ниже.

Модификации и мутации

Исторически понятие модификаций было введено как альтернатива понятию мутаций: термином «мутации» были обозначены генетически обусловленные изменения фенотипа (а также собственно изменения генетического аппарата), тогда как термином «модификации» – вариации фенотипа, возникающие под воздействием внешних условий без изменения генетической основы. Традиционно подчеркивалось, что мутационные изменения наследственны, тогда как модификационные не наследственны. Однако и модификационные вариации фенотипа развиваются на определенной генетической основе, что было удачно отмечено в формулировке М. М. Камшилова (1972): фенотипические модификации как таковые не наследственны, но наследственно обусловлены.

Как известно, характер генетического контроля над развитием фенотипических признаков варьируется от жесткого (обозначаемого как высокая экспрессивность признаков, соответствующая узкой норме реакции) до весьма лабильного (низкая экспрессивность и широкая норма реакции). При жестком контроле обычно говорят о фенотипических признаках как о «проявлениях мутаций», при лабильном – о модификациях, хотя по сути дела та и другая категории фенотипических признаков принципиально не отличаются друг от друга и образуют общий континуум вариаций фенотипа. Р. Голдшмидт (Goldschmidt 1929; 1935; 1940) показал, что практически любой жестко контролируемой генетически (мутационной) вариации фенотипа соответствует ее фенкопия, то есть точно такая же фенотипическая морфа, развитие которой, однако, является одним из воз-

можных вариантов онтогенеза, выбор которых зависит от внешних воздействий.

Еще раньше Д. Болдуин (Baldwin 1896), К. Морган (Morgan 1896) и Г. Осборн (Osborn 1896) почти одновременно, но независимо друг от друга указали на возможность эволюционного замещения фенотипических модификаций наследственными изменениями (генокопиями) со сходным фенотипическим проявлением. Этот эффект, создающий иллюзию «превращения» ненаследственной вариации в наследственную (хотя в действительности происходит замещение одного наследственного состояния другим), позднее получил название «эффект Болдуина».

Идею наследственного закрепления адаптивных фенотипических модификаций под влиянием естественного отбора развивали В. С. Кирпичников (1935; 1940), Е. И. Лукин (1936; 1942), Р. Матсуда (Matsuda 1982), М. Вест-Эбергард (West-Eberhard 2005) и др.: (см.: Hall 2001).

К. Уоддингтон (Waddington 1942*b*; 1953) показал экспериментально, что в лабораторной популяции плодовых мушек *Drosophila* фенотипическая вариация (морфоз жилкования крыльев), полученная при изменении температурных условий выращивания мух, может быть под воздействием отбора замещена соответствующим устойчивым состоянием данного признака, проявляющегося в фенотипе независимо от внешних условий. Уоддингтон назвал это явление «генетической ассимиляцией».

Параллелизм фенотипических модификационных и мутационных вариаций и возможность эволюционного замещения одних другими, по сути, вполне закономерны. Развитие любых вариаций фенотипа представляет собой цепь или каскад последовательных онтогенетических процессов, механизмы которых включают экспрессию тех или иных генов и синтез определенных белков в определенной последовательности, «задаваемой» взаимодействиями биологических макромолекул, клеток и их комплексов (например, явлениями эмбриональной индукции). Та или иная вариация фенотипа развивается на основе соответствующей морфогенетической траектории, входящей в норму реакции данного онтогенеза, и запуск процессов индивидуального развития по этой траектории может стимулироваться как воздействием определенных внешних условий (при широкой норме реагирования, включающей разные модификации), так и влиянием генетических факторов, сужающих норму реакции и ограничивающих морфогенез данного признака только одной траекторией (в результате возникновения аллеля-генокопии с высокой экспрессивностью и пенетрантностью, или соответствующего гена-модификатора). Фенотипические проявления как мутаций, так и модификаций связаны с изменениями синтеза определенных белков, которые обусловлены изменениями экспрессии соответствующих генов. И сходные изменения экспрессии генов могут быть вызваны как мутационными преобразованиями генетической среды, так и воздействиями внешних факторов.

Сведения о параллелизме фенотипических проявлений мутаций и модификаций и о возможности эволюционных преобразований нормы реакции онтогенеза с автономизацией развития признаков, первоначально подверженного контролю внешних условий, были использованы И. И. Шмальгаузен (1938; 1946; 1964) при разработке теории стабилизирующего отбора. Согласно этой концепции, новые признаки фенотипа, возникающие в результате каких-либо мутаций, проходят первоначальную апробацию естественным отбором в виде первичных фенотипических модификаций (морфозов), входящих в измененную (появлением этих мутаций) норму реакции онтогенеза. Если эти новые фенотипические варианты оказываются адаптивными, стабилизирующий отбор в дальнейшем благоприятствует их закреплению в онтогенезе посредством формирования более устойчивых морфогенетических траекторий, менее подверженных отклоняющим воздействиям внешних условий, с возникновением соответствующих генокопий и систем генов-модификаторов. Стабилизирующий отбор приводит к сужению нормы реакции. Механизмы и результаты воздействия отбора на популяционную норму реакции были проанализированы А. С. Северцовым (1990), показавшим, в каких ситуациях может происходить расширение нормы реакции.

Эпигенотип и его роль в эволюции

В ходе эволюции многоклеточных организмов под воздействием естественного отбора, благоприятствовавшего повышению устойчивости онтогенеза к различным нарушениям, формируется своего рода «онтогенетическая буферная зона», или эпигенетическая область онтогенеза. Она образована системами цепей и каскадов морфогенетических процессов, связанных разного рода корреляциями (генетическими, морфогенетическими и эргонетическими, по И. И. Шмальгаузену [1938; 1946]). При возникновении каких-либо нарушений процессов нормального развития, обусловленных как внешними, так и внутренними причинами (последние связаны с появлением генетических изменений), буферные механизмы (в частности, экспрессия определенных генов-модификаторов и контролируемых ими генетических комплексов) могут направить морфогенез по «обходным путям», приводящим к формированию нормального (неизменного) фенотипа, то есть обеспечивается эквивалентность соответствующих процессов морфогенеза. Действие этих эпигенетических механизмов способствует сохранению общей стабильности взрослого фенотипа при существовании определенного уровня генетической изменчивости (как комбинативной, так и мутационной).

Если воздействие мутационных изменений превышает этот уровень (специфический для разных морфогенетических систем и различных видов), в ходе онтогенеза на том или ином его этапе экспрессируются новые гены (или новые аллели) и синтезируются новые белки, что приводит

к соответствующим изменениям взаимодействий в морфогенетических системах и в конечном итоге к появлению новых вариаций фенотипических признаков – морфозов. При этом изменяются возможности реагирования (норма реакции) данного эпигенотипа на вариации внешних условий, и в разных условиях развиваются различные новые морфозы, на основе которых естественный отбор может в дальнейшем формировать адаптивные модификации фенотипа.

Идеи И. И. Шмальгаузена и К. Уоддингтона об устойчивости эпигенетической области онтогенеза, коррелятивных связях ее систем и канализованности процессов морфогенеза, апробации новых фенотипических признаков в виде модификаций и возможности генетического закрепления адаптивных состояний (автономизации их развития, или «генетической ассимиляции») под воздействием стабилизирующего отбора существенно углубили представления классической синтетической теории эволюции.

Эти идеи были использованы М. А. Шишкиным (1984; 1988а; 1988б; 2006) при разработке концепции эволюции онтогенеза, получившей название эпигенетической теории. В ее основе лежит представление о наследственности организмов как общем системном свойстве их организации, представляющем собой выражение стабильности целостного индивидуального развития, создаваемой отбором (Шишкин 1984). Разделяя эти представления, А. С. Раутиан (1993) полагает, что генотип как материальный носитель всей наследственной информации организма тождественно совпадает с фенотипом и является его аспектом. Естественный отбор непосредственно воздействует на возникающие под влиянием внешних условий фенотипические вариации (морфозы) и способствует автономизации онтогенетического развития (то есть стабилизации соответствующих морфогенетических траекторий, или креодов) тех из них, которые оказываются адаптивными при данных изменениях среды обитания. В результате этого соответствующие фенотипические вариации становятся стабильными признаками. Исходя из этого, полагают, что эволюционные изменения начинаются с фенотипа и распространяются по мере их стабилизации в направлении генома, а не наоборот. К сожалению, при этом не указывается, что же, собственно, происходит при изменении креодов развития внешними воздействиями (то есть каков механизм изменения креода).

При этом полагают, что исходным «сырым» материалом эволюции являются индивидуальные вариации фенотипа организмов, возникающие в ответ на воздействия изменений внешних условий и соответствующие дарвиновскому понятию неопределенной изменчивости. Эти неустойчиво наследуемые изменения (лабильные неадаптивные морфозы) могут быть стабилизированы под влиянием стабилизирующего отбора. Но для того чтобы отбор был эффективен и преобладал над случайными факторами, необходимо, чтобы вариации были достаточно многочисленны и повтор-

но возникали в популяции. Это возможно только при наследственной обусловленности соответствующих вариаций, то есть последние должны быть проявлениями нормы реакции уже существующей наследственной основы.

Обосновывая представление о наследственности как общем свойстве целостного организма, сторонники эпигенетической концепции ссылаются на широко известные эмбриологические данные об отсутствии процессов белкового синтеза на ранних этапах эмбриогенеза (до стадии ранней гастрюлы) и роли цитоплазмы в первичной дифференцировке клеток зародыша. На основании этих данных делают вывод, что программа нормального формообразования заключена в общей организации зародыша, а не в единицах хромосомного аппарата (Шишкин 2006).

Однако известно (см., например: Рэфф, Кофмен 1986), что дифференцировка зародышевых клеток на ранних этапах эмбриогенеза определяется некоторыми цитоплазматическими макромолекулами («детерминантами»), модифицирующими экспрессию генов специфичным для разных участков организма образом. В качестве этих веществ рассматривают м-РНК и белки, синтезируемые и накапливающиеся в ооцитах за время оогенеза. Локализация детерминантов в цитоплазме ооцита определяется структурами его цитоскелета, которые, как и детерминанты, формируются на основе обычных процессов белкового синтеза по матрицам соответствующих генов.

Вероятно, рассматривать наследственность как общее свойство целостного организма можно в том же смысле, как и практически любую общую его функцию – например, локомоторную: последняя также является «общим свойством» организма (поскольку передвигается весь организм, а не только его локомоторная система; передвижение животного координируется и направляется нервной системой и органами чувств, деятельность мышц обслуживается кровеносной системой, необходимый газообмен обеспечивается органами дыхания и т. д.), однако все это не препятствует рассмотрению соответствующих скелетно-мышечных комплексов как специальных локомоторных органов. Точно так же наследственность можно при желании рассматривать как свойство всего организма, но при этом необходимо выделять роль генотипа (и плазмотипа) клеток в сохранении и передаче информации о синтезе специфических белков и (косвенно) общей программы этого синтеза в онтогенезе и в клетках взрослого фенотипа.

Аргументированный И. И. Шмальгаузен (1938; 1946), К. Уоддингтоном (Waddington 1942*b*; 1966) и некоторыми их предшественниками (см. выше) механизм автономизации онтогенеза (или «генетической ассимиляции») фенотипических модификаций под воздействием стабилизирующего отбора вполне реален (это экспериментально доказано еще Уоддингтоном, см.: Waddington 1942*b*) и, вероятно, широко распространен.

Однако это не означает, что возможна «эволюция от фенотипа», то есть предполагаемая сторонниками современной эпигенетической концепции эволюции первичность возникновения новых фенотипических модификаций путем вызванных внешними воздействиями изменений траекторий морфогенеза (креодов) без начальных генетических изменений. Креоды представляют собой цепи или каскады последовательных морфогенетических процессов, в которых предшествующий процесс стимулирует запуск следующего. При этом, как уже было отмечено, на каждом этапе обязательно происходит синтез определенных белковых продуктов. Изменение креода в результате внешних воздействий означает изменение этого синтеза. Механизм синтеза белков по матрицам нуклеиновых кислот достаточно хорошо известен. Возникновению нового фенотипического признака в результате вызванного внешними воздействиями изменения морфогенетического креода должно предшествовать соответствующее изменение генов – структурных и/или регуляторных. При этом сам И. И. Шмальгаузен (1938; 1946; 1969) вполне определенно указывал на мутации как источник изменений онтогенетической нормы реакции, создающий мобилизационный резерв изменчивости вида (включая запас возможных фенотипических модификаций).

Сторонники эпигенетической концепции справедливо отмечают существенные различия степени стабильности генома и фенотипа у всех видов организмов, причем стабильность фенотипа в целом значительно выше, чем таковая у генома. М. А. Шишкин (2006) подчеркивает нередкую неоднозначность соотношений между матрицей ДНК и функциональной белковой молекулой, структура которой может быть модифицирована внешними условиями, под воздействием которых возникают разные варианты третичной структуры (конформации) молекулы белка; с другой стороны, кодирующая матрица может использоваться для считывания разных транскриптов и, соответственно, синтеза разных белков (см. также: Инге-Вечтомов 2010б).

Однако изменения положения рамки считывания и начала транскрипции с данной матрицы ДНК опять-таки контролируются обычными механизмами белкового синтеза (воздействием на белки-репрессоры и промоторы молекул белков-ферментов и РНК-полимеразы, синтезированных на соответствующих участках матрицы), изменения которых возможны только путем соответствующих мутаций.

Также справедливо замечание М. А. Шишкина (2006), что многие изменения генома не проявляются фенотипически (из-за вырожденности генетического кода, наличия в генотипе значительных количеств «молчащей» ДНК, подавления активности ряда генов белками-репрессорами и др.). Однако если далеко не все генетические изменения экспрессируются в фенотипе, то все преобразования нормы реакции, обуславливающие

возможность появления большинства новых фенотипических модификаций, возникают все же на основе соответствующих генетических мутаций.

Вспользуемся рассмотренной выше элементарной моделью модификации – механизмом включения лактозного оперона у кишечной палочки (*Escherichia coli*) в условиях дефицита глюкозы и наличия лактозы в окружающей среде, описанным Ф. Жакобом и Д. Моно (Jacob, Monod 1961). Проникновение лактозы в бактериальную клетку приводит к изменению конформации белка-репрессора, блокирующего транскрипцию генов лактозного оперона, и к снятию репрессорного эффекта. Этот белок и является в данном случае фенотипическим признаком, изменяемым внешним воздействием (лактоза). Белок-репрессор синтезируется соответствующим опероном бактериальной ДНК. Как же можно представить процесс эволюционного возникновения этой модификации? Вероятно, лактозный оперон уже существовал до возникновения механизма его модификационного выключения (репрессии) – включения. Этот механизм, адаптивное значение которого заключается в уменьшении энергетических затрат на синтез соответствующих ферментов при разном содержании глюкозы и лактозы в окружающей среде, возник позднее. Для его формирования необходим белок-репрессор, способный менять свою конформацию и репрессорные свойства в ответ на содержание в окружающей среде лактозы. Вполне представимо его возникновение в результате мутации, обусловившей изменение соответствующего участка молекулы ДНК; внешние факторы (наличие лактозы) в дальнейшем лишь выявляют его свойства, определяемые его структурой. Вызванные внешними условиями изменения конформации белковых молекул не отражаются на матрицах нуклеиновых кислот и сами по себе не передаются наследственно. В этом элементарном примере очевидна первичность возникновения структуры, определяемой генетически, по отношению к ее вариациям (модификациям под влиянием внешних факторов).

Ныне достоверно известен лишь один тип модификаций, которые могут возникать под воздействием внешних условий и передаваться наследственно без обязательного участия соответствующих изменений генома. Речь идет об упоминавшихся выше прионах – особых конформациях молекул некоторых белков, которые могут возникнуть в клетках организмов под воздействием внешних условий и передаваться другим клеткам и другим организмам, вызывая преобразование молекул гомологичных белков в такую же прионовую конформацию (см.: Prusiner 1998; Prusiner *et al.* 1998; Инге-Вечтомов 2000; Чернов 2010).

Прионы способны передавать информацию о своей молекулярной структуре, минуя нормальные молекулярно-клеточные механизмы синтеза белков по матрицам нуклеиновых кислот. С позиции эпигенетической теории было бы соблазнительно обнаружить у прионов механизм передачи информации, возникшей при изменении белковых молекул фенотипа

благодаря воздействию внешних факторов, на структуры генома. Однако как раз такой передачи информации и не происходит – геном остается в стороне от этих процессов белковых трансформаций. И более того – прионы могут лишь навязать свою третичную структуру нормальным белковым молекулам, но они не могут сами редуцироваться, и для распространения прионовой инфекции необходим соответствующий субстрат – нормальные молекулы белков, образовавшиеся путем обычного матричного синтеза на нуклеиновых кислотах. Очевидно, и прионовый путь передачи информации отнюдь не ведет от структур фенотипа к геному (хотя и обуславливает эпигенетическую наследственную передачу соответствующего фенотипического признака, называемую иногда структурной наследственностью, см.: Jablonka *et al.* 1998; Чернов 2010).

В большинстве же случаев изменения белковых молекул, вызванные внешними воздействиями, не передаются другим молекулам, поскольку белковые молекулы сами не воспроизводятся, и информация с них не передается на нуклеиновые кислоты. А без этого не может произойти их генетическая ассимиляция. Лишь модификации, базирующиеся на генетических вариациях процессов белкового синтеза и входящие в уже существующую норму реакции генотипа, могут при воздействии стабилизирующего отбора приобрести автономизированное развитие и преобразоваться в устойчивый фенотипический признак.

Вообще можно полагать, что отсутствие у живых существ механизма передачи информации с белков на структуры генома само по себе имеет существенное биологическое значение. Если бы такой механизм существовал, многочисленные случайные вариации, возникающие благодаря внешним воздействиям, могли бы вызывать столь же многочисленные генетические нарушения, неблагоприятные для корреляционных систем организма и нарушающие генетическую общность разных особей одного вида. Определенное обособление генотипа от фенотипа позволяет обеспечить лучшую защиту и более высокую устойчивость аппарата наследственности, чем у подвергающихся непрерывным внешним воздействиям фенотипических структур. В сущности, удивительно, что сторонники эпигенетической концепции, постоянно (и справедливо) подчеркивающие важность стабильности онтогенеза, обращают внимание в основном на его стабильность по отношению к генетическим вариациям, но не к внешним факторам.

Таким образом, предположение о возможности эволюции организмов, начинающейся изменениями креодов морфогенеза и соответствующих структур фенотипа, которые вызваны внешними причинами без предварительного генетического изменения нормы реакции генотипа, представляется лишенным достаточных оснований.

С этим связано важное различие в механизмах биологической и социокультурной эволюции (в ходе развития человеческого общества). Для со-

циокультурной эволюции характерны «ламарковские» механизмы, основанные на целесообразных (разумных) реакциях на изменения внешних условий и закреплении возникающих при этом полезных нововведений, условно именуемом «наследованием приобретенных признаков» (см.: Иорданский 2009a: 171). Можно предположить, что отмечавшееся рядом авторов (см.: Гринин, Коротаев 2007; Гринин и др. 2008) существование определенных сходств биологической и социокультурной форм эволюции психологически способствовало переносу характерного для социокультурных преобразований «ламарковского» механизма на понимание эволюции организмов в духе эпигенетической концепции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпигенетическая концепция обогатила теорию эволюции более глубоким пониманием процессов эволюционных преобразований онтогенеза, буферных свойств его эпигенетической области, роли фенотипических модификаций и автономизации их морфогенеза при развитии эволюционных изменений. Существенное несовпадение генетической и эпигенетической информации, обусловленное морфогенетической ролью внешних условий, пространственными взаимодействиями морфогенетических систем в ходе онтогенеза, развитием канализованности морфогенетических процессов, приводит к неоднозначности соотношений между генами и фенотипическими признаками. В результате онтогенез приобретает некоторую автономность по отношению к генотипу. Как было отмечено А. С. Северцовым с соавторами (Северцов и др. 1993), это ограничивает сферу применения генетического подхода (характерного для синтетической теории эволюции) для описания эволюционного процесса.

Изменения процессов онтогенеза в ходе эволюции начинаются с изменений онтогенетической нормы реакции, определяемых возникновением новых генетических мутаций, которые обуславливают соответствующие изменения белкового синтеза (количественные или качественные). Последние приводят к преобразованиям морфогенетических систем и их взаимодействиям. Некоторые из этих изменений нейтрализуются в эпигенотипе благодаря буферным свойствам морфогенетических систем и их комплексов (или, иными словами, благодаря канализованности онтогенеза) и не отражаются на состоянии фенотипических признаков. Вызвавшие их генетические вариации в скрытой форме сохраняются в генофонде вида как мобилизационный резерв его изменчивости. Другие мутации проявляются в перестройках фенотипических структур с возникновением новых признаков, создающих основу для эволюционного формирования различных филэмбриогенезов и ценогенезов, по А. Н. Северцову (1939). При высокой пенетрантности и экспрессивности мутировавшего гена новый фенотипический признак может сразу обладать относительно автономным развитием, слабо зависящим от воздействия генетической среды

и внешних факторов развития. Однако чаще новые признаки выявляются в форме модификаций-морфозов, разные варианты которых формируются под влиянием внешних условий. Более соответствующие внешним условиям морфозы преобразуются движущим естественным отбором в адаптивные модификации, становящиеся элементами существующей фенотипической нормы данного вида. При относительной стабильности внешних условий по отношению к новым фенотипическим признакам стабилизирующий естественный отбор благоприятствует автономизации морфогенеза последних (или их «генетической ассимиляции»).

Генетически обусловленные изменения онтогенеза могут проявиться на любой его стадии в соответствии со сроками экспрессии соответствующих генов. При этом их фенотипические проявления и на ранних онтогенетических стадиях могут иметь характер модификаций-морфозов, особенности которых варьируются в зависимости от внешних условий развития. Эти онтогенетические вариации подвергаются воздействию движущего и стабилизирующего отбора (точно так же, как и морфозы взрослого фенотипа) и являются базой для формирования ценогенетических приспособлений ранних стадий развития (ово- и эмбриоадаптаций, по Б. С. Матвееву [1940]) и филэмбриогенезов – архаллакисов и девиаций.

Любые стимулируемые внешними воздействиями изменения эпигенотипа (включая возникновение различных конформаций белковых молекул) входят в уже существующую норму его реакции и сами по себе не являются эволюционными новшествами.

Библиография

- Гринин Л. Е., Коротаев А. В. 2007.** Социальная макроэволюция и исторический процесс. *Философия и общество* 2: 19–66; 3: 5–76.
- Гринин Л. Е., Марков А. В., Коротаев А. В. 2008.** *Макроэволюция в живой природе и обществе*. М.: URSS.
- Женермон Ж. 1970.** Проблема длительных модификаций у простейших. *Журнал общей биологии* 31(6): 661–671.
- Завадский К. М. 1970.** К проблеме прогресса живых и технических систем. *Теоретические вопросы прогрессивного развития живой природы и техники* / Отв. ред. К. М. Завадский, с. 3–28. Л.: Наука.
- Инге-Вечтомов С. Г. 2000.** Прионы дрожжей и центральная догма молекулярной биологии. *Вестник РАН* 70(4): 299–306.
- Инге-Вечтомов С. Г. 2010а.** Что мы знаем об изменчивости? *Экологическая генетика* 8(4): 4–9.
- Инге-Вечтомов С. Г. 2010б.** Изменчивость, матричный принцип и теория эволюции. *Чарльз Дарвин и современная биология* / Ред.-сост. Э. И. Колчинский, с. 49–60. СПб.: Нестор-История.
- Иорданский Н. Н. 2005.** Педоморфоз, неотения и эволюция. *Зоологический журнал* 84 (10): 1176–1187.

- Иорданский Н. Н. 2009a.** Факторы эволюционного прогресса. *Эволюция: космическая, биологическая, социальная* / Ред. Л. Е. Гринин, А. В. Марков, А. В. Коротаяев, с. 153–175. М.: URSS.
- Иорданский Н. Н. 2009б.** Фенотипическая пластичность организмов и эволюция. *Журнал общей биологии* 70(1): 3–9.
- Камшилов М. М. 1972.** Фенотип и генотип в эволюции. *Проблемы эволюции* / Ред. Н. Н. Воронцов, с. 28–44. Т. 2. Новосибирск: Наука.
- Кирпичников В. С. 1935.** Роль ненаследственной изменчивости в процессе естественного отбора. *Биологический журнал* 4(5): 775–801.
- Кирпичников В. С. 1940.** Значение приспособительных модификаций в эволюции. *Журнал общей биологии* 1(1): 121–152.
- Коваленко Е. Е., Данилевская С. Э. 1991.** Экспериментальное получение аномалий позвоночника у бесхвостых амфибий. *Вестник ЛГУ* 3(2): 11–23.
- Криппа-Франчески Т. 1970.** Длительные модификации. *Журнал общей биологии* 31(5): 572–577.
- Лукин Е. И. 1936.** О параллелизме наследственной и ненаследственной изменчивости. *Ученые записки Харьковского ун-та*. Кн. 6–7: 199–209.
- Лукин Е. И. 1942.** Адаптивные ненаследственные изменения организмов и их судьба в эволюции. *Журнал общей биологии* 3(4): 235–261.
- Матвеев Б. С. 1940.** Эмбриологические основы изучения эволюционного процесса. *Зоологический журнал* 19(4): 530–546.
- Медников Б. М. 1969.** Ненаследственная изменчивость и ее молекулярные механизмы. *Успехи современной биологии* 68(3): 399–411.
- Медников Б. М. 1987.** Проблема видообразования и адаптивные нормы. *Журнал общей биологии* 48(1): 15–26.
- Поздняков А. А. 2009.** Критика эпигенетической теории эволюции. *Журнал общей биологии* 70(5): 383–395.
- Полянский Ю. И. 1977.** Формы изменчивости, популяции и адаптации у инфузорий. *Проблемы экспериментальной биологии*: сб. ст., с. 132–142. М.: Наука.
- Полянский Ю. И. 1978.** Формы фенотипической изменчивости простейших, их адаптивное значение и биологические механизмы. *Протозоология* 3: 5–25.
- Расницын А. П. 2002.** Процесс эволюции и методология систематики. *Труды Русского энтомологического общества* 73: 1–108.
- Раутман А. С. 1993.** О природе генотипа и наследственности. *Журнал общей биологии* 54(2): 131–148.
- Рэфф Р., Кофмен Т. 1986.** *Эмбрионы, гены и эволюция*. М.: Мир.
- Северцов А. Н. 1939.** *Морфологические закономерности эволюции*. М.; Л.: Изд-во АН СССР.
- Северцов А. С. 1990.** *Направленность эволюции*. М.: Изд. Моск. ун-та.
- Северцов А. С., Креславский А. Г., Черданцев В. Г. 1993.** Три механизма эволюции. *Современные проблемы теории эволюции*: сб. ст. М.: МГУ. С. 17–42.

- Чернов Ю. О. 2010.** Белковая наследственность и эволюция. *Чарльз Дарвин и современная биология* / Ред.-сост. Э. И. Колчинский, с. 76–94. СПб.: Нестор-История.
- Шишкин М. А. 1984.** Индивидуальное развитие и естественный отбор. *Онтогенез* 15(2): 115–136.
- Шишкин М. А. 1988а.** Эволюция как эпигенетический процесс. *Современная палеонтология: в 2 т.* / Ред. В. В. Меннер, В. П. Макридин. Т. 2. с. 142–169. М.: Недра.
- Шишкин М. А. 1988б.** Закономерности эволюции онтогенеза. *Современная палеонтология: в 2 т.* / Ред. В. В. Меннер, В. П. Макридин. Т. 2, с. 169–209. М.: Недра.
- Шишкин М. А. 2006.** Индивидуальное развитие и уроки эволюционизма. *Онтогенез* 37(3): 179–198.
- Шмальгаузен И. И. 1938.** *Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии.* М.; Л.: Изд-во АН СССР.
- Шмальгаузен И. И. 1946.** *Факторы эволюции (теория стабилизирующего отбора).* М.; Л.: Изд-во АН СССР.
- Шмальгаузен И. И. 1964.** *Регуляция формообразования в индивидуальном развитии.* М.: Изд-во АН СССР.
- Шмальгаузен И. И. 1969.** *Проблемы дарвинизма.* 2-е изд. М.: Наука.
- Юровицкий Ю. Г. 1966.** Об определении пола у рыб. *Успехи современной биологии* 62(1): 148–160.
- Baldwin J. M. 1896.** A New Factor in Evolution. *American Naturalist* 30: 441–451, 536–553.
- Danos N., Staab K. L. 2010.** Can Mechanical Forces Be Responsible for Novel Bone Development and Evolution in Fishes? *Journal of Applied Ichthyology* 26: 156–161.
- Goldschmidt R. 1929.** Experimentelle Mutation und das Problem der sogenannte Parallelinduktion: Versuche an *Drosophila*. *Biologisches Zentralblatt* 49(7): 437–448.
- Goldschmidt R. 1935.** Gen- und Ausseneigenschaft (Untersuchungen an *Drosophila*. I–II. *Zeitschrift für induktive Abstammungs- und Vererbungslehre* 69: 38–69, 70–131.
- Goldschmidt R. 1940.** *The Material Basis of Evolution.* New Haven: Yale University Press.
- Haig D. 2007.** Weismann Rules! OK? Epigenetics and the Lamarckian Temptation. *Biology and Philosophy* 22: 415–428.
- Hall B. K. 2001.** Organic Selection: Proximate Environmental Effects on the Evolution of Morphology and Behaviour. *Biology and Philosophy* 16: 215–237.
- Jablonka E., Lamb M. J. 1998.** Bridges Between Development and Evolution. *Biology and Philosophy* 13: 119–124.
- Jablonka E., Lamb M. J., Avital E. 1998.** “Lamarckian” Mechanisms in Darwinian Evolution. *Trends in Ecology and Evolution* 13(5): 206–210.
- Jacob F., Monod J. 1961.** Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins. *Journal of Molecular Biology* 3: 318–356.

- Jollos V. 1934.** Dauermodifikationen und Mutationen bei Protozoen. *Archiv für Protistenkunde* 83: 197–219.
- Matsuda R. 1982.** The Evolutionary Process in Talitrid Amphipods and Salamanders in Changing Environments, with a Discussion of “Genetic Assimilation” and Some Other Evolutionary Concepts. *Canadian Journal of Zoology* 60(5): 733–749.
- Mello C. V., Clayton D.F. 1994.** Song-Induced ZENK Gene Expression in Auditory Pathways of Songbird Brain and its Relation to the Song Control System. *Journal of Neuroscience* 14(11): 6652–6666.
- Mello C. V., Vicario D. S., Clayton D. F. 1992.** Song Presentation Induces Gene Expression in the Songbird Brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 89: 6818–6822.
- Mesoudi A., Whiten A., Laland K. N. 2004.** Is Human Evolution Darwinian? Evidence Reviewed from the Perspective of The Origin of Species. *Evolution* 58(1): 1–11.
- Morgan C. 1896.** Of Modification and Variation. *Science* 4: 733–740.
- Newman S. A. 2005.** The Pre-Mendelian, Pre-Darwinian World: Shifting Relations between Genetic and Epigenetic Mechanisms in Early Multicellular Evolution. *Journal of Biosciences* 30(1): 75–85.
- Osborn H. F. 1896.** A Mode of Evolution Requiring Neither Natural Selection nor the Inheritance of Acquired Characters. *Transactions of the New York Academy of Sciences* 15: 141–142, 148.
- Pieau C., Dorizzi M., Dournon C. 1989.** Influence of Environmental Factors on Sexual Differentiation in Vertebrates: Evolutionary Aspects. *Geobios. V. 22. Mem. Spec.* 12: 303–311.
- Prusiner S. B. 1998.** Prions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 95(23): 13363–13383.
- Prusiner S. B., Scott M. R., DeArmond S. J., Cohen F. E. 1998.** Prion Protein Biology. *Cell* 93(3): 337–348.
- Schreiber A. M. 2006.** Asymmetric Craniofacial Remodelling and Lateralized Behavior in Larval Flatfish. *The Journal of Experimental Biology* 209: 610–621.
- Shapiro D. V. 1987.** Differentiation and Evolution of Sex Change in Fishes. *BioScience* 37(7): 490–497.
- Via S., Gomulkiewicz R., De Jong G., Scheiner S. M., Schlichting C. D., Van Tienderen P. H. 1995.** Adaptive Phenotypic Plasticity: Consensus and Controversy. *Trends in Ecology and Evolution* 10(5): 212–217.
- Waddington C. H. 1942a.** The Epigenotype. *Endeavour* 1: 18–20.
- Waddington C. H. 1942b.** Canalization of Development and the Inheritance of Acquired Characters. *Nature* 150(3811): 563–565.
- Waddington C. H. 1953.** Genetic Assimilation of an Acquired Characters. *Evolution* 7(2): 118–126.
- Waddington C. H. 1966.** *Principles of Development and Differentiation*. New York: Macmillan.
- West-Eberhard M. J. 2005.** Phenotypic Accomodation: Adaptive Innovation Due to Developmental Plasticity. *Journal of Experimental Zoology (Part B Molecular and Developmental Evolution)* 304(6): 610–618.