

## ЭПИГЕНОМ В ЭВОЛЮЦИИ: ЗА ПРЕДЕЛАМИ СОВРЕМЕННОГО СИНТЕЗА

Е. ЯБЛОНКА<sup>1</sup>, М. ЛЭМБ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Cohn Institute for the History and Philosophy of Science and Ideas Tel-Aviv University;

<sup>2</sup>Fernwood, Clarence Road, London, N22 8QE, UK

Эрнст Майер, один из архитекторов и страстных покровителей “современного синтеза”, так описывает его развитие в своей книге “Размышления о развитии биологии” (Growth of Biological Thought, 1982), в которой показывает, как возник этот синтез и каким путем пришли к согласию натуралисты и генетики Запада. “Это было время (1936–1947), когда биологи, относящиеся к различным подразделениям эволюционной биологии, и работавшие в различных странах, приняли следующие два основных постулата: 1) эволюция осуществляется постепенно (градуально) и может быть объяснена в терминах небольших генетических вариаций и рекомбинаций, а также в терминах упорядочения этих генетических изменений путем естественного отбора; 2) вид рассматривается как репродуктивно изолированная совокупность популяций (популяционная концепция вида). Экологические факторы (оккупация новых ниш, конкуренция, адаптивная радиация) приводят к фенотипическому разнообразию индивидов в популяциях, что и объясняет появление в природе высших таксонов. Эти постулаты совместимы с любыми эволюционными событиями и известными генетическими механизмами (менделевской генетикой и хромосомной теорией наследственности), а кроме того они не противоречат доказательным наблюдениям натуралистов. Джулиан Гексли (Julian Huxley, 1942) обозначил консенсус, достигнутый между двумя группами биологов (натуралистами и генетиками) как эволюционный синтез. Согласие между двумя группами биологов требовало, чтобы натуралисты, сохраняя незыблемую веру в постепенность возникновения новых признаков, отказались бы от принципов наследования по Ламарку (soft inheritance), а экспериментаторы (генетики) в свою очередь должны были отказаться от типологического стиля мышления и включили происхождение внутривидового разнообразия в свои исследовательские программы. Этот консенсус позволил отклонить эволюционную концепцию “мутационного давления”, которая была заменена на мощь естественного отбора, комбинируемого с безмерностью генетических вариаций в природных популяциях” (Mayr, 1982, с. 567).

*Доклад прочитан в августе 2007 года в г. Новосибирске на конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика РАН Д.К. Беляева. Опубликовано на английском языке в “ВЕСТНИКЕ ВОГиС” Е. Jablonka, M.J. Lamb. The epigenome in evolution: beyond the modern synthesis // 2008. Т. 12. №1/2. С.242-25). Перевод С.И. Малецкого*

Подобные взгляды на природу изменчивости и наследственности до самого последнего времени с небольшими дополнениями были приняты всеми без исключения биологами на Западе. Сегодня же следует сказать, что концепцию эволюционного синтеза следует отклонить (забраковать), так как в значительной степени она определена через отрицание. Основные позитивные и негативные положения эволюционного синтеза, связанные с наследственностью и изменчивостью с учетом современной молекулярной версии наследования, можно вкратце суммировать следующим образом (Jablonka, Lamb, 2005).

- Наследственность осуществляется через передачу клетками зародышевой линии генов, которые являются дискретными единицами наследственности и локализируются в хромосомах. Гены – это последовательности ДНК, и наследственная изменчивость связана с вариациями в составе именно этих последовательностей. Не существует иной природы изменчивости, которая бы не была связана с вариациями в молекулах ДНК, и которую бы можно было свести к генетическому наследованию.

- Наследственная изменчивость особей в популяциях является следствием многих случайных аллельных комбинаций, генерируемых половым процессом, и каждый аллель оказывает только небольшой фенотипический эффект. Новая изменчивость в генах – мутации – результат случайных изменений; наследственная изменчивость никак не связана с историей развития индивидов. Не существует наследования приобретенных признаков по Ламарку (soft inheritance), при котором наследственная изменчивость была бы результатом влияния на организм

условий существования, или была бы связана с упражнением или не упражнением органов, или зависела бы от влияния каких-то еще других факторов.

- Отбор в популяциях реализуется на уровне особей, а отбираемые особи – это хорошо определяемые сущности. Постепенно через отбор фенотипов некоторые аллели в популяции становятся более многочисленными, чем другие, поскольку их носители оказываются более адаптированными к условиям существования. Давление мутаций (включая геномные изменения) в эволюции вторично и этот процесс имеет лишь маргинальную важность.

- Эволюция реализуется через модификации, получаемые от общего предка, и строится на основе дедуктивной родословной (по восходящей линии). Горизонтальный перенос генов имеет малое значение и не меняет базовую структуру биологической эволюции.

- Макроэволюция постепенна и неотличима по своим механизмам от микроэволюции, т. е. не требуется каких-либо особых селективных процессов или особых событий на молекулярном уровне, выходящих за пределы известных молекулярных механизмов, характеризующих микроэволюцию.

Эти представления о наследственности и изменчивости в настоящее время начинают меняться на Западе. Сегодня биологи уже могут утверждать, что:

1. Не все наследственные изменения обязательно связаны с различиями в последовательностях ДНК.

2. Не все наследственные изменения имеют случайное происхождение.

3. Не все эволюционные изменения несут постепенный характер.

4. Не все паттерны эволюционной дивергенции напоминают древо.

Первые три из этих вызовов, как известно, в бывшем СССР были включены в общую концепцию наследственности. Хотя Т. Д. Лысенко отрицал менделевскую генетику, но были среди русских и такие ученые, которые, подобно Д.К. Беляеву и его коллегам в Новосибирске, с одной стороны, знали и изучали менделевскую генетику, а с другой стороны, исследовали такие формы наследственности, которые западными биологами совершенно игнорировались. В своих исследованиях они наблюдали очень быстрые эволюционные изменения, включающие такие паттерны наследования, которые не соответствовали нормальным правилам наследования как ядерных, так и цитоплазматических генов. Эти исследования позволили им сделать предположение о том, что эволюционные изменения могут быть сальтационными, а гены от поколения к поколению могут передаваться как в активном (“не спящем”), так и неактивном (“спящем”) состояниях. Они считали, что переход между двумя состояниями генов зависит от физиологического статуса организма, подверженного воздействию внешних обстоятельств, таких, как экологические или гормональные стрессы. Их исследования по доместикации чернобурых лисиц, а позже и других животных, были и остаются примером длительного эволюционного эксперимента ведущегося до сих пор. В этих работах выявлена важная роль стресса на индуцируемую в эволюции изменчивость (Belyaev et al., 1981a, b; Belyaev, Borodin, 1982; Ruvinsky et al., 1983a, b, 1986; Trut et al., 2004; Popova, 2006).

Сегодня исследования Д.К. Беляева и его сотрудников можно интерпре-

тировать в рамках развивающейся концепции эпигенетического наследования, особенно в том ее аспекте, который указывает на роль эпигенетического контроля признаков в макроэволюции, индуцируемого стрессом.

### **Эпигенетика, эпигенетическая наследственность и эпигенетическая наследственная система**

Эпигенетику интересуют те аспекты развития, которые, с одной стороны, меняют пластичность и приспособленность индивидов, а с другой стороны, сопряжены с изменениями в геноме, вызываемыми внешними условиями. Уже давно Шмальгаузен (1949) в СССР и Уоддингтон (1957) в Великобритании была осознана комплексная природа онтогенетической пластичности и стабильности, а также их экологическое и эволюционное значения. Эпигенетика в том смысле, как ее понимал Уоддингтон, анализирует роль и влияние межгенных взаимодействий и их продуктов, а также условия развития индивидов в свете тех процессов, которые объединяют генетическую и фенотипическую изменчивость. Эпигенетика охватывает и регуляторные механизмы, ведущие к длительным или постоянным онтогенетическим эффектам: передача в ряду клеточных поколений измененных состояний или длительное поддержание динамических изменений в неделящихся клетках. Эти процессы относят к эпигенетически контролируемым механизмам или эпигенетически контролируемым системам. Обычно изменения в составе ДНК при этом не рассматривают, но в ряде случаев, например, в случае иммунной системы животных или в случае развития ресничек у одноклеточных их отно-

сят к эпигенетически контролируемым механизмам, которые генерируют регламентированную изменчивость и в молекулах ДНК.

*Эпигенетическое наследование* определяется и как компонент эпигенетики, и как важная сторона процесса развития. Эпигенетическому наследованию соответствуют те случаи, при которых наблюдаемая изменчивость либо индуцирована средой, либо эти изменения возникают в процессе развития (результат онтогенетического шума) и передавались следующему поколению клеток или организмов (Jablonka, Lamb, 2005). Сегодня термин эпигенетическое наследование используется в двух различных, но взаимно пересекающихся смыслах (Jablonka, Lamb, 2007a).

*(i) Эпигенетическое наследование в широком смысле* – это наследование онтогенетических вариаций, которые не связаны с различиями в последовательностях ДНК, а также с сигналами, постоянно индуцируемыми внешней средой. Эпигенетическая наследственность встречается как у одноклеточных, так и у многоклеточных видов. В последнем случае происходит перенос информации от одних соматических клеток к другим, и эта передача основана на взаимодействии между группами клеток, а также между системами клеток или между индивидуумами. Перенос информации от одних соматических клеток к другим соматическим клеткам может быть распространен и на клетки зародышевой линии; подобные межклеточные взаимодействия имеют место, например, между клетками матери и эмбриона (Weaver et al., 2004). Кроме того, передача информации может осуществляться через социальное обучение (Avital, Jablonka, 2000) и через сим-

вольную коммуникацию (Jablonka, Lamb, 2005).

*(ii) Эпигенетическое наследование на клеточном уровне* представляет собой перенос изменчивости от материнских клеток к дочерним. Этот перенос наследуемой изменчивости не связан с различиями в последовательностях ДНК и с постоянными сигналами из внешней (по отношению к клетке) среды. Наследственная передача реализуется как в ходе клеточных делений у прокариот, так и в ходе митотических делений в соматических клетках эукариот. Подобная передача возможна также и в ходе мейотических делений клеток зародышевой линии, которые дают начало яйцеклеткам и клеткам спермиев. Как и в случае соматических клеток, так и в случае клеток зародышевой линии перенос наследственной информации может происходить через хроматиновые метки (не ДНК-овые части хромосом, которые включают белки и модификации ДНК, не относящиеся к кодирующим последовательностям). Перенос информации возможен и через молекулы РНК, а также через посредство так называемых самореконструируемых трехмерных структур и через самоподдержание метаболических петель (Jablonka et al., 1992, Jablonka, Lamb, 1995, 2005, 2007a). Согласно Холлидею (см. обзоры Holliday, 2002, 2006), многие биологи ограничивают эпигенетическую наследственность лишь наследованием хромосомных меток, а также изменениями в клеточной наследственности, опосредуемой молекулами РНК (Wu, Morris, 2001). Тем не менее в генетике дрожжей термин “эпигенетическая наследственность” используют для описания наследования конформации белков (наследование прионов) (Uptain,

Lindquist, 2002). Этот термин используют также для описания наследования самоподдерживающихся петель (Laurent et al., 2005) и наследования хроматина у бактерий (Grandjean, 1998). Хроматин и наследование, опосредуемое молекулами РНК (посредством метилирования ДНК, гистонов и других белков, связанных с ДНК и системами, опосредуемыми через РНК), являются в настоящий момент центральными в эпигенетике и они, кажется, играют важную роль в клеточной наследственности через клетки зародышевого пути как у женских, так и у мужских особей.

Механизмы эпигенетической клеточной наследственности аналогичны механизмам *клеточной памяти* – существование функциональных и структурных клеточных состояний в долгоживущих неделящихся клетках. Например, эпигенетические механизмы, включающие метилирование ДНК и модификацию гистонов, обычны при экспрессии генов в нейронах (см. обзор Levenson, Sweatt, 2005). У крыс изменения в поведении молодых матерей, сохраняемые длительное время, определяет поведенческие признаки у их потомков (молоди), и эти изменения определяются хроматиновыми метками в ключевых генах клеток мозга (Weaver et al., 2004). Изменение в метилировании ДНК также связано с наследованием состояния опасности (Miller, Sweatt, 2007). Снижение уровня обучаемости у цыплят, вызываемое стрессом их родителей, также является примером эпигенетической модификации поведения (Lindquist et al., 2007).

Э. Яблонка и М. Лэмб используют обобщенный термин “эпигенетическая система наследственности” (ЭСН) и описывают те механизмы, на кото-

рых основана эпигенетическая наследственность клеток. Они выделяют четыре типа, относящихся к ЭСН, на которых базируется контроль эпигенетически наследуемых признаков (Jablonka, Lamb, 1995, 2005, 2007; Jablonka et al., 1992).

(i) *Самоподдержание метаболических петель*. Клеточные паттерны активности генов и их продуктов могут поддерживаться регуляторно через формирование метаболических контуров. Например, с помощью положительной обратной связи индуцибельный продукт гена может одновременно выступать в качестве транскрипционного активатора своей же собственной транскрипции. Перенос компонентов контура (белки, РНК, метаболиты) может приводить к тем же паттернам активности генов у реконструированных после клеточного деления дочерних клеток. Такие положительные обратные связи могут приводить к альтернативным и наследуемым клеточным фенотипам. Подобные случаи наследования часты у грибов (Malagnac, Silar, 2003), а также у бактерий и, вероятно, у других микроорганизмов (Smith et al., 2006). Этот же механизм наследственной регуляции играет большую роль и в развитии многоклеточных организмов (Ferrell, 2002).

(ii) *Структурное наследование*. Этот механизм основан на пространственных шаблонах: предсуществующие клеточные структуры функционируют как шаблоны, приводя к возникновению сходных структур в дочерних клетках. Наследование по механизму шаблона охватывает множество примеров, включающих наследование прионов у грибов, наследование корковых структур у ресничатых, которые Cavalier-Smith (2004) назвала “генетическими мембранами”.

(iii) *Хроматиновые метки.* Хроматиновые метки являются разновидностями гистоновых и негистоновых белков, подверженных изменениям. Они нековалентно связываются с молекулами ДНК, а небольшие по размеру химические соединения (такие, как метил) непосредственно связываются с ДНК ковалентными связями. Хроматиновые метки определяют активность (или неактивность) генов и могут сегрегировать (полуконсервативно или консервативно) одновременно с молекулами ДНК в ходе их репликации, участвуя в процессах формирования ядер в дочерних клетках со сходными метками. Пути и способы, посредством которых хроматиновые метки переносятся между смежными поколениями клеток, а особенно способы переноса этих меток через гаметы, в настоящее время лишь частично поняты.

(iv) *Опосредуемая РНК изменчивость в экспрессии генов.* Подавление транскрипционного состояния у молекул ДНК может осуществляться их репрессивным взаимодействием с небольшими по размеру комплементарными молекулами РНК или молекулами мРНК (Meister, Tuschl, 2004; Bernstein, Allis, 2005; Matzke, Birchler, 2005). Подобные взаимодействия могут передаваться как от клетки к клетке, так и следующему поколению индивидов посредством системы репликации с РНК, и/или через взаимодействие хроматина с небольшими молекулами РНК, что приводит к наследственной модификации хроматиновых меток. РНК-ДНК и РНК-РНК механизмы спаривания приводят не только к замолчанию генов, но могут также вызывать делеции в генах или их амплификацию (Mochizuki, Gorovsky, 2004). Малые по размеру молекулы РНК, вероятно, участвуют в процессе параму-

тирования генов (Rassoulzadegan et al., 2006).

Эпигенетическое наследование, по сути, является вездесущим. Нами (Jablonka, Raz, в печати) собраны данные по наследуемой эпигенетической изменчивости у бактерий, простейших, грибов, растений и животных. Этот список включает уже около сотни примеров, и это число растет ежедневно. В настоящей статье мы приводим лишь несколько примеров, иллюстрирующих границы и области распространения эпигенетической формы наследования.

У микроорганизмов и грибов переключения между альтернативными наследуемыми формами, которые реализуются через самоподдержание метаболических петель, являются широко распространенным или даже обычным явлением. Например, у *Candida albicans* эпигенетические переключения поддерживают переход между двумя клеточными фенотипами, *white* и *opaque*, т. е. два клеточных состояния поддерживаются в течение многих клеточных делений. Для инициации и поддержания клеток фенотипа *opaque* необходим ключевой регуляторный белок *Wor 1*. Этот же белок по контуру положительной обратной связи регулирует свою же транскрипцию, формируя стабильную самоподдерживающую метаболическую петлю с помощью положительной обратной связи (Zordan et al., 2006). У грибов есть несколько примеров такого же способа наследования альтернативных конформаций у белков (Malagnac, Silar, 2006). Для примера у *Sacharomyces cerevisiae* есть несколько хорошо документированных примеров наследования прионов – изменчивость воспроизводится по механизму самоко-

пирования шаблона (Benkroun, Saupe, 2006).

Существует множество примеров эпигенетического наследования различных признаков и свойств у растений. Наиболее известен случай наследования структуры цветка у одной из разновидностей льнянки (*Linaria vulgaris*). Эта разновидность льнянки была описана еще 250 лет назад Карлом Линнеем: она имеет “пелорическую” структуру цветка, отличную от структуры цветков, присущих обычным льнянкам. Линней назвал эту разновидность льнянок термином “Peloria”, что на греческом языке означает “монстр”. Е. Соен и его коллеги нашли у льнянки ген *Lcус*, контролирующей дорзовентральную асимметрию. Позже было обнаружено, что аналогичный ген контролирует возникновение пелорических разновидностей цветков и у других видов растений (Cubas et al., 1999). Установлено, что ДНК-е последовательности у нормальных и пелорических форм растений идентичны, но различными оказались у них паттерны метилирования: у пелорических вариантов растений ДНК метилирована в большей степени и транскрипционно неактивна, чем и отличается от молекул ДНК у нормальных фенотипов. Пелорические формы растений относительно нестабильны: на отдельных ветвях пелорических растений встречаются частично или полностью нормальные цветки, но эпигенетические метки передаются, по крайней мере, в течение двух поколений (Parker, персональное сообщение).

У растений известно множество случаев возникновения эпимутаций под влиянием геномных или химических стрессов. Нам представляется, что изменения, связанные с вариацией

уровня ploидности клеточных ядер, всегда сопровождаются эпигенетическими изменениями в геноме. Как будет показано ниже, эпигенетические механизмы, которым сопутствуют эти изменения, включают, как правило, широко распространенные (эпигенетические и генетические) перестройки геномных паттернов.

У животных также известно достаточное число примеров эпигенетического наследования признаков. Вскармливание нематодных червей *Caenorhabditis elegans* совместно с бактериями, у которых экспрессируются двойные спирали РНК – специфические мишени для генов *C. elegans*, приводит к множеству различных морфологических и физиологических вариаций. Эти изменения передаются по наследству, во всяком случае, в течение 10 поколений (Vastenhouw et al., 2006). Эпимутации изучены также на изогенных линиях дрозофилы, несущих мутантный аллель гена *Krüppel*, определяющий морфологию глаз (Sollars et al., 2003). Добавка в пищу личинкам лекарства (geldanamycin) ингибирует активность генов теплового шока (белка Hsp90), увеличивая частоту развития мух с аномальным фенотипом глаз. Лекарство добавляли в корм однократно, но этого оказалось достаточно, чтобы повысить частоту встречаемости мух с аномальным фенотипом глаз в течение последующих 6 поколений с 1 до 60% при селективном отборе на аномалию. Так как линии дрозофилы были изогенны, то селектируемая в опыте изменчивость по аномальному фенотипу, вероятно, была связана не с различиями в частотах генов, а с наследуемыми эпигенетическими различиями в геноме.

Достаточно большое число примеров эпигенетического способа наследования у животных получено в опытах на мышах и крысах. Ген “*Fused*”, контролирующий формирование согнутого хвоста у крыс, является доминантным признаком. Экспрессия этого гена может быть различной: у части особей в потомствах наблюдается крайняя степень согнутости, у другой части – согнутость хвоста выражена незначительно, а у третьей – хвост и вовсе прямой. Более 20 лет назад Д.К. Беляев и его группа пришли к заключению, что наследование гена “*Fused*” скорее эпигенетическое явление, чем чисто генетическое (Belyaev et. Al., 1981, 1983). Позже, Ракуан с сотр. (2003) подтвердили, что степень экспрессии гена “*Fused*” наследуется эпигенетически как с отцовской, так и с материнской сторон. Более того, они нашли, что фенотипическая экспрессия гена “*Fused*” (теперь этот ген обозначается как *Axin<sup>Fu</sup>*) коррелирует с метилированностью транспозона в одном из интронов гена *Axin*. Множественное метилирование транспонированного элемента формирует нормальный хвост у животных, в то время как его деметилирование приводит к аномальным РНК транскриптам и развитию согнутого хвоста. Как организован паттерн метилирования транспозона точно неизвестно, но наследование указанного фенотипа осуществляется через систему хроматина.

Другой пример эпигенетического наследования у животных относится к изменчивости, вызываемой лекарством винклозолином, которое нарушает антиандрогенную эндокринию у крыс. М. Anway с сотр. (2006а, b) инъекцировали беременным самкам винклозолин в течение 8–15 дней после спаривания и показали, что отклоне-

ния в фенотипах мужских потомков наследовались по мужской линии в течение следующих 4 поколений. Они нашли также, что у самцов в популяции  $F_1$  в 15 последовательностях ДНК был изменен паттерн метилирования и различия в метилировании этих последовательностей сохранились до  $F_3$ .

Приведенные примеры – лишь небольшой фрагмент из общего числа случаев, в которых была исследована эпигенетическая форма наследования. Наши данные позволяют думать, что эпигенетическое наследование можно обнаружить у любого таксона, и они возможны по любым типам локусов в геномах (хотя некоторые области генома подвержены большей эпигенетической изменчивости, чем другие). Индукция эпигенетической изменчивости на клеточном уровне и стабильность их наследования определяются типом эпигенетической системы и типом организмов. Тем не менее, если пренебречь способностями живых систем к быстрому реагированию, а также, если пренебречь шумами, связанными с развитием индивидов, и которые могут вызывать эпигенетическую изменчивость, отметим характерную деталь, просматриваемую во многих исследованиях, что именно стрессы (экстремальные условия существования) чаще всего индуцируют эпигенетическую изменчивость.

*Эпигенетическое наследование в условиях стресса: направленный генетический отбор, генерирующий склонность к локальному мутированию, и вызывающий системные мутации*

И. И. Шмальгаузен (1949) и С. Уоддингтон (Waddington, 1957, 1968, 1975) предполагали, что ведущую роль в эволюции играет сам процесс разви-



тия. Онтогенетические приспособления, связанные с изменениями у экспериментальных индивидов, особенно в условиях стресса, вскрыли изначально присущие генетические различия между особями по их приспособительным способностям, и эта варибельность может служить объектом отбора. Только те генетические разновидности, которые в большей степени склонны к адаптивному ответу на стресс, увеличивают свою частоту. Таким путем отбор может приводить к переходу от стимул зависимых фенотипов в популяциях к стимул независимым (или менее зависимым). Этот процесс преобразования Шмальгаузен назвал “стабилизирующим отбором” (Schmalgausen, 1949), а Уоддингтон – “генетической ассимиляцией” (Waddington, 1957; Pigliucci et al., 2006).

Недавно West-Eberhard (2003) развила и расширила идею о том, что в эволюции именно онтогенетическая пластичность играет ключевую роль. В рамках концепции конструктивного эволюционного мышления она считает, что за изменениями в развитии, индуцируемыми средой, следуют генетические изменения, которые подхватываются отбором, поскольку они стимулируют или стабилизируют индуцируемые развитием изменения или нейтрализуют их неблагоприятное воздействие. Она назвала этот управляемый процесс развития “генетической аккомодацией”, которая включает, но не ограничивается только генетической ассимиляцией. В свое время авторы настоящей статьи (Jablonka, Lamb, 1995, 2005) писали, что процессы генетической ассимиляции и аккомодации должны усиливаться, если индуцируемые онтогенетические эффекты наследуются в последующих

поколениях, и эта возможность была в свое время моделирована Палом (Pal, 1998). В условиях стресса эпигенетическое наследование особенно важно, поскольку оно усиливает этот эффект (Badaev, 2005; Siegal, Bergman, 2006).

Эпигенетическое наследование и его механизмы определяют не только направление отбора генетических вариантов, но напрямую могут влиять на возникновение этих вариантов. Наследственные вариации в хроматине способствуют изменениям в последовательностях ДНК: они влияют на генетическую изменчивость через изменения частот мутаций, транспозиций и рекомбинаций (Belyaev, Borodin, 1982; Jablonka, Lamb, 1995). Например, метилированные последовательности транспозонов у растений редко перемещаются внутри геномов, тогда как деметилирование этих транспозонов делает их весьма мобильными. Мобильные элементы, перемещаясь на новое место в геноме, вносят изменения в кодирующие и регуляторные последовательности ДНК. Они становятся основным источником как новых мутаций, так и новых эпигенетических состояний (зависит от степени их метилированности), которые, в свою очередь, влияют на частоту генерируемых транспозонами мутаций. На перемещение транспозонов заметное влияние оказывают внутренние (клеточные и геномные) и внешние (средовые) стрессы, и новые генетические варианты бывают более успешными при условиях, когда особи находятся в критическом состоянии (Kidwell, Lisch, 1997).

Имеется тесная связь между генетической и эпигенетической изменчивостью, наблюдаемой в повторяющихся последовательностях, и эта связь имеет эволюционное значение. Ис-

следование последовательностей ДНК показало, что в филогении растений и животных, гены, контролирующие развитие, сначала были дублированы и затем повторно использованы (Gu et al., 2004). С. Родин и его коллеги (Rodin, 2005) предполагают, что эффект положения, связанный с изменением паттернов эпигенетических меток у дублированных генов, после последующего дублирования и смены места локализации могут играть важную роль в повторном использовании дублированных генов.

Стрессы сопровождаются: дубликциями генов, перемещением мобильных элементов внутри генома, увеличением частоты рекомбинаций и мутаций. Понятие стресса понятно на интуитивном уровне, но в теоретическом плане это весьма мудрёный термин, и Г. Селье, первым исследовал этот феномен, ограничиваясь исследованиями по воздействию стресса на организм лишь на физиологическом уровне. Он определил стресс как состояние, “проявляющееся в виде специфического синдрома, которое состоит из неспецифических изменений, индуцируемых внутри биосистемы” (Selye, 1956, цит. по Hoffman, Parson, 1991). Используя сходный подход, но уже в отношении изменений генома, определяющих эволюционную траекторию, Гольдшмидт (1940) предположил, что стресс может инициировать системные пертурбации в геноме, что ведет к макроэволюционным изменениям. Эта идея была отвергнута научным сообществом в рамках формирующегося в то время *эволюционного синтеза* и более того была осмеяна всеми биологами. Теперь же на основе новых данных по многим биологическим дисциплинам научное сообщество поменяло свое отношение к этой

идее Гольдшмидта (см. Shapiro, 1999; Bateman, DiMichele, 2002, пересмотревших взгляды на идеи Гольдшмидта). У растений, экологические стрессы, связанные, например, с изменениями в уровне минерального питания в течение чувствительного периода их роста, могут индуцировать значительную изменчивость в повторяющихся последовательностях, вероятнее всего, через метилирование ДНК и РНК. Воздействие гормональным стрессом на животных также может приводить к систематическим изменениям. Д.К. Беляев и его коллеги (1974) наблюдали, что отбор на приручаемость и агрессивность животных изменяет у них физиологию и поведение: в результате стресса в ходе доместикации возростала частота микрохромосом в геноме.

Геномные стрессы могут приводить к весьма драматическим изменениям, и потому последствия стрессов оказываются вполне предсказуемыми. Например, стресс как таковой, вызываемый авто- и аллополиплоидией, индуцирует в геномах многочисленные изменения как в эпигенетической, так и генетической его организации. Недавними исследованиями показано, что у многих естественных и индуцированных полиплоидов и гибридов паттерн метилирования ДНК существенно изменен и гены в некоторых дублированных хромосомах становятся наследственно неактивными (Levy, Feldman, 2004). Вероятно, при авто- и аллополиплоидизации происходит взрыв наследственной изменчивости, используемой отбором, что открывает широкие возможности для адаптации растений. Это предположение находится в полном соответствии с аналогичными предположениями, сделанными ранее МакКлинток

(McClintock, 1984; Jorgensen, 2004; Fontdevila, 2005; Rapp, Wendel, 2005). Исследования на других организмах позволили предполагать, что в условиях геномного и экологических стрессов онтогенетически индуцируемая изменчивость ДНК часто опосредуется через маркировку хроматина или ЭНС, а также опосредуется молекулами РНК. Соответствующие примеры влияния различных типов стрессов на эпигенетическую изменчивость, а также эпигенетические механизмы, ведущие к генетическому репаттернизации геномов, приведены в таблице.

Какие же клеточные механизмы задействованы при ответах на геномные стрессы? Мы только теперь начинаем понимать, каким путем эпигенетически контролируемые системы генерируют системные мутации. Весьма правдоподобно, что у ресничатых в развивающемся макронуклеусе обнаружены эпигенетически наследуемые системы, вызывающие делеции и амплификации в определенных генах (Mochizuki, Gorovsky, 2004). Возможно, что и у других организмов в условиях геномного или экологического стрессов также имеют место аналогичные процессы. Весьма интригующим может быть предположение, что делеции или сайленсинг у неспаренных в процессе мейоза хромосомных районов (за счет гетерохроматизации) также опосредуются системами, контролируемые эпигенетически (включая неспаренные районы XY хромосом у гетерогаметных самцов). Вероятно, это происходит за счет малых молекул РНК, которые синтезируются в неспаренных районах ДНК (Shiu et al., 2001; Bean et al., 2004; Turner et al., 2005, 2006). Механизмы, определяемые взаимодействиями между полимерными молекулами ДНК-ДНК, ДНК-РНК

и РНК-РНК, а также их комплексными взаимодействиями с хроматином или энзиматическими измененными ДНК могут давать геномный отклик, который и лежит в основе системных мутаций, возникающих в условиях стресса. Эти механизмы ответов на геномные стрессы являются эволюционными механизмами. Сюда же надо присовокупить различные риски, вызванные повреждениями молекул ДНК, например, повреждения, вызванные геномными паразитами, инфекциями и физиологическими крайностями (пищевыми, химическими, климатическими).

Влияние различных типов стрессов не обязательно имеет только негативный эффект на эволюционную динамику. Обстоятельства и типы стрессов, перечисленные в таблице, являются весьма обычными. Внедрение чужого генома, особенно вирусного, посредством инфицирования клеток встречается очень часто, и это обстоятельство должно соответствовать широкому распространению сайленсинга по многим генам. Одновременно экстремальное или хроническое изменение внешних условий, оказывающее повреждающее, но не летальное воздействие на индивиды, являются обычными событиями для естественных популяций. Геномные стрессы, вызываемые гибридизацией и полиплоидизацией, также обычны в истории растительной филогении. Трансформации у большинства цветковых растений происходили через гибридизацию (70–90%), и в некоторых кладах этот процесс мог быть рекуррентным (эволюционная рекуррентия или эволюционный возврат). Полиплоидия не ограничивается только цветковыми растениями: дубликации геномов (полиплоидия и аллополиплоидия) характерны

Таблица. Эпигенетически опосредуемые геномные перестройки под влиянием стрессов

Тип стресса	Таксон	Длительность и жесткость стресса	Природа наследственных эпигенетических изменений	Длительность эпигенетических изменений	Стабильность	Цитируемая литература
1	2	3	4	5	6	7
<b>Геномный:</b> Гибридизация, аполлоиплоидия; автополиплоидия	Множество растительных таксонов	Эволюционная рекуррентия; потенциально опасное	Хроматин (метилирование ДНК, модификация гистонов), опосредуемые через РНК	Крупные изменения генома; зависит от таксона. У гибридов зависит от дивергенции между скрещиваемыми партнерами и направления скрещивания	По-разному: некоторые – очень стабильные, другие – метастабильные	Levy, Feldman, 2004; Pikaard 2000, 2001; Comai et al., 2000; Mittelsten, Scheid et al., 2003; Rapp, Wendel, 2005
Изменение в способе репродукции: от гамоспермии к агамоспермии	Сахарная свекла, вероятно, другие растения	Существенное; возможна рекуррентия в процессе эволюции	Неизвестно	Множество локусов	По-разному, иногда стабильно	Levites, 2000; Maletskii, 1999
Введение чужеродного генома или РНК через инфицирование или трансгенез	Растения, грибы, млекопитающие	Эволюционная рекуррентия; потенциально опасное	Хроматин и опосредуемое через РНК	Инактивация введенных и связанных с ними эндогенных генов	По-разному: некоторые – очень стабильные, другие – метастабильные	Hachouel et al., 1987; Matzke et al., 1989; Martinussen, Colot, 2001; Kovachuk et al., 2003
Беспорядочное мейотическое спаривание	Грибы, насекомые, млекопитающие; (все размножающиеся половым путем)	Обычное, проблемы рекуррентии	Хроматин, и-РНК	Потенциально каждый локус	Ведет к эпигенетическим изменениям в потомстве	Shiu et al., 2001; Bean et al., 2004; Turner et al., 2005, 2006
<b>Физический:</b> Жара	Крестоцветные (Brassica)	Эволюционная рекуррентия*; не катастрофично	В основном преимущественно хроматин	г-ДНК; множественно последовательностей	Разнообразно: некоторые – очень стабильные, другие – метастабильные	Waters, Schaal, 1996
Гидростатическое давление	Рис	Не стандартный	Хроматин	Не специфический	Не известен	Long et al., 2006
Облучение	Животные, растения	Рекуррентный	Хроматин	Многие последовательности	3 и более поколений	Dubrova, 2003; Moliner et al., 2006

Продолжение табл.

1	2	3	4	5	6	7
<b>Физиологический</b>						
Пищевой	Лен	Эволюционная рекуррентия	Хроматин и опосредование через РНК?	Многие последовательности	Разнообразно: некоторые очень стабильны	Cullis, 2005
Пищевой	Тля	Обычно не катастрафично	Не известно	Не специфично	Стабильно	Sharoshnikov, 1965
Возрастной: эффект Лансинга	Множество: животные и протисты	Кумулятивный, хронический	Хроматин, возможно, другие ЭНС	Вероятно, многие последовательности	Разнообразно: Метастабильно, обратимо	Lamb, 1994; Jablonka, Lamb, 1995
<b>Токсины и мутагены</b>						
5-азациитидин, никотиновая кислота	Растения	Не стандартный, обычно катастрофично	Хроматин и опосредование через РНК?	Многие последовательности	Разнообразно: некоторые – очень стабильны, другие – метастабильны	Flavell, O'Dell, 1990; Janusek et al., 1996; Jacobson, Meugovitz, 1997; Bogdanova, 2003; Akimoto et al., 2007
<b>Поведенческие</b>						
Опосредуемые гормонами	Серебристо-черные Лисицы	Эволюционная Рекуррентия; обычно не катастрофично	Вероятно: метилирование ДНК, модификация гистонов и опосредование через РНК	Гетерохроматин? «В» Хромосомы чаще встречаются у селектируемых линий	Разнообразно: Метастабильно	Belyaev et al., 1974; Trut et al., 2004
	Крысы	Андрогенные супрессоры	Хроматин: метилирование ДНК	Идентифицировано 15 последовательностей в ДНК	Не менее 4	Anway et al., 2005a, b; Chang et al., 2006; Crews et al., 2007
	Мыши	Гидрокортизон	Вероятно хроматин	Не известно	Во всяком случае один	Belyaev et al., 1983
	Растения	Цитокинины	Вероятно, метилирование ДНК	Локусы специфично?	Стабильно	Meins, 1989a, b; Meins, Thomas, 2003

для всего семейства папоротников и бриофитов. Natcheva и Cronberg (2004) считают, что полиплоидизация в эволюции растительных таксонов – это скорее норма, чем исключение.

Гибридизация и полиплоидизация геномов существенны также и в эволюции животных. Arnold (2007) предполагает, что гибридизация позволила возникнуть многим таксонам партеногенетических рыб. Аллополиплоидия встречается среди таких позвоночных, как грызуны и лягушки. Весьма возможно, что при гомоплоидной гибридизации, когда родительские виды не различаются по числу хромосом и в последующем не происходит их дупликация, эпигенетические механизмы также могут активироваться. Это приводит к изменению эпигенетического статуса генома и, возможно, к его некоторой реорганизации: степень этой реорганизации зависит от степени дивергенции гомоплоидных родительских видов.

### Заключение

Возвращаясь к четырем вызовам *современному синтезу*, с чего мы и начали эту статью, в свете приведенных доказательств становится очевидным, что: 1) многие наследуемые онтогенетические вариации являются, скорее, эпигенетическими, чем генетическими; 2) наследование по Ламарку (soft inheritance) является, скорее, правилом, чем исключением, так как многие новые варианты возникают вследствие реагирования на средовые сигналы и являются онтогенетически регулируемыми. Наследование по Ламарку может влиять на направление эволюции, создавая криптическую генетическую изменчивость, которая в ряду поколений становится генетической изменчивостью; 3) эпигенетичес-

ки контролируемые механизмы оказывают влияние на репаттернизацию геномов в условиях стресса, что приводит к макроэволюционным изменениям.

Мы не стали обсуждать четвертую метафору современного синтеза, которую можно вынести за рамки этой статьи, но должны указать на природу этого вызова. Три предыдущие метафоры основаны на предположении о том, что эволюционный паттерн является древовидным, происходящим от общего предка, и каждая ветвь дает начало новому виду. В филогении не рассматривается сетевой паттерн эволюции, при котором ветвь имеет несколько общих предков. Тем не менее, это предположение следует пересмотреть в тех случаях, если клеточные стрессы возникают вследствие генетических обменов при скрещиваниях, при горизонтальном переносе генов, а также при других формах генетических обменов. В этих условиях сетевой паттерн становится обычным в эволюции. В ранней эволюции горизонтальные переносы генов были, скорее, правилом, чем исключением, и это, вероятно, остается актуальным и поныне, особенно в плане эволюции микроорганизмов (Goldenfeld, Woese, 2007). Реальный паттерн эволюции, вероятно, частично может быть древовидным, а частично сетевым, при котором древовидность и паутиность доминируют попеременно в различное время и в определенных таксонах.

Мы живем в период революционных изменений в биологических науках и верим, что эра постсинтеза в эволюционной биологии уже началась. За время 60-летнего царствования современный синтез обогатился некоторыми новыми достижениями. Например, он был усилен включением в него

представлений о нейтральной эволюции и пунктирных изменениях, что решительно расширило его границы. Современная эволюционная биология должна инкорпорировать также и наследственность по Ламарку (главным образом эпигенетическую), а также сальтационные варианты в эволюции, вызываемые системными мутациями и различными типами генетических обменов (Jablonka, Lamb, 2007b). Это не простое расширение Современного Синтеза (слишком велики изменения), поскольку сегодня необходима **новая эволюционная теория**, которая бы синтезировала и дарвинизм, и ламаркизм, и сальтационные процессы.

### Список литературы

1. Akimoto K., Katakami H., Kim H-J. et al. Epigenetic inheritance in rice plants // Ann. Bot. –2007. –Vol. 100. –P. 205–217.
2. Anway M.D., Cupp A.S., Uzumcu M., Skinner M.K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility // Science. –2005. – Vol. 308. –P. 1466–1469.
3. Anway M.D., Memon M.A., Uzumcu M., Skinner M.K. Transgenerational effect of the endocrine disruptor vinclozolin on male spermatogenesis // J. Androl. – 2006a. –Vol. 27. – P. 868–879.
4. Anway M.D., Leathers C., Skinner M.K. Endocrine disruptor vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult-onset disease // Endocrinology. – 2006b. – Vol. 147. –P. 5515–5523.
5. Arnold M.L. Evolution Through Genetic Exchange. – Oxford: Oxford Univ. Press, 2007.
6. Avital E., Jablonka E. Animal Traditions: Behavioural Inheritance in Evolution. – Cambridge: Cambridge Univ. Press. – 2000.
7. Badyaev A.V. Stress-induced variation in evolution: from behavioural plasticity to genetic assimilation // Proc. of the Royal Society B. – 2005. – Vol. 272. – P. 877–886.
8. Bateman R.M., DiMichele W.A. Generating and filtering major phenotypic novelties: neoGoldschmidtian saltation revisited // Developmental Genetics and Plant Evolution / Eds Q.C.B. Cronk, R.M. Bateman, J.A. Hawkins. Taylor and Francis. – London, 2002. – P. 109–159.
9. Bean C.J., Schaner C.E., Kelly W.G. Meiotic pairing and imprinted X chromatin assembly in *Caenorhabditis elegans* // Nat. Genet. – 2004. – Vol. 36. – P. 100–105.
10. Belyaev D.K., Borodin P.M. The influence of stress on variation and its role in evolution // Biologisches Zentralblatt. – 1982. – Vol. 101. – P. 705–714.
11. Belyaev D.K., Ruvinsky A.O., Trut L.N. Inherited activation-inactivation of the star gene in foxes: Its bearing on the problem of domestication // J. Hered. – 1981a. – Vol. 72. – P. 267–274.
12. Belyaev D.K., Ruvinsky A.O., Borodin P.M. Inheritance of alternative states of the fused gene in mice // J. Hered. – 1981b. – Vol. 72. – P. 107–112.
13. Belyaev D.K., Ruvinsky A.O., Agulnik A.I., Agulnik S.I. Effect of hydrocortisone on the phenotypic expression and inheritance of the *Fused* gene in mice // Theor. Appl. Genet. – 1983. – Vol. 64. – P. 275–281.
14. Belyaev D.K., Volobuev V.T., Radjabli S.I., Trut L.N. Investigation of the nature and the role of additional chromosomes in silver fox. II. Additional chromosomes and breeding of animals for behaviour // Rus. J. Genet. – 1974. – Vol. 10. – P. 83–91.
15. Benkemon L., Saupe S.J. Prion proteins as genetic material in fungi // Fungal Genet. and Biol. – 2006. – Vol. 43. – P. 789–803.
16. Bernstein E., Allis C.D. RNA meets chromatin // Genes and Developm. – 2005. – Vol. 19. – P. 1635–1655.
17. Bogdanova E.D. Epigenetic variation induced in *Triticum aestivum* L. by nicotinic acid // Rus. J. Genet. – 2003. – Vol. 39. –P. 1029–1034.

18. *Cavalier-Smith T.* The membranome and membrane heredity in development and evolution // *Organelles, Genomes and Eukaryote Phylogeny* / Eds R.P. Hirt, D.S. Horner. – Boca Raton: CRC Press. – 2004. – P. 335–351.
19. *Chang H-S., Anway M.D., Rekow S.S., Skinner M.K.* Transgenerational epigenetic imprinting of the male germline by endocrine disruptor exposure during gonadal sex determination // *Endocrinology*. – 2006. – Vol. 147. – P. 5524–5541.
20. *Comai L., Tyagi A.P., Winter K. et al.* Phenotypic instability and rapid gene silencing in newly formed Arabidopsis allotetraploids // *Plant Cell*. – 2000. – Vol. 12. – P. 1551–1567.
21. *Crews D., Gore A.C., Hsu T.S., Dangleben N.L., Spinetta M., Schallert T., Anway M.D., Skinner M.K.* Transgenerational epigenetic imprints on mate preference // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. – 2007. – Vol. 104. – P. 5942–5946.
22. *Cubas P., Vincent C., Coen E.* An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry // *Nature*. – 1999. – Vol. 401. – P. 157–161.
23. *Cullis C.A.* Mechanisms and control of rapid genomic changes in flax // *Ann. Botany*. – 2005. – Vol. 95. – P. 201–206.
24. *Dubrova Y.E.* Radiation-induced transgenerational instability // *Oncogene*. – 2003. – Vol. 22. – P. 7087–7093.
25. *Ferrell J.E.* Self-perpetuating states in signal transduction: positive feedback, double-negative feedback and bistability // *Current Opin. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 14. – P. 140–148.
26. *Flavell R.B., O'Dell M.* Variation and inheritance of cytosine methylation patterns in wheat at the high molecular weight glutenin and ribosomal RNA gene loci // *Development*. – 1990. – P. 15–20.
27. *Fontdevila A.* Hybrid genome evolution by transposition // *Cytogenet. Genome Res.* – 2005. – Vol. 110. – P. 49–55.
28. *Goldenfeld N., Woese C.* Biology's next revolution // *Nature*. – 2007. – Vol. 445. – P. 369.
29. *Goldschmidt R.* The Material Basis of Evolution. – New Haven, Conn.: Yale University Press, 1940.
30. *Grandjean V., Hauck Y., Beloin C. et al.* Chromosomal inactivation of *Bacillus subtilis* exfusants: a prokaryotic model of epigenetic regulation // *Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 379. – P. 553–557.
31. *Grimes G.W., Aufderheide K.J.* Cellular Aspects of Pattern Formation: The Problem of Assembly. Monographs in Developmental Biology. – Karger, Basel. – 1991. – Vol. 22.
32. *Gu Z., Rifkin S.A., White K.P., Li W-H.* Duplicate genes increase gene expression diversity within and between species // *Nat. Genet.* – 2004. – Vol. 36. – P. 577–579.
33. *Hadchouel M., Farza H., Simon D. et al.* Maternal inhibition of hepatitis B surface antigen gene expression in transgenic mice correlates with *de novo* methylation // *Nature*. – 1987. – Vol. 329. – P. 454–456.
34. *Henikoff S., Furuyama T., Ahmad K.* Histone variants, nucleosome assembly and epigenetic inheritance // *Trends Genet.* – 2004. – Vol. 20. – P. 320–326.
35. *Hoffmann A.A., Parsons P.A.* Evolutionary Genetics and Environmental Stress. – Oxford: Oxford University Press, 1991.
36. *Holliday R.* Epigenetics comes of age in the twenty first century // *J. Genet.* – 2002. – Vol. 81. – P. 1–4.
37. *Holliday R.* Epigenetics: a historical overview // *Epigenetics*. – 2006. – N 1. – P. 76–80.
38. *Jablonka E., Lachmann M., Lamb M.J.* Evidence, mechanisms and models for the inheritance of acquired characters // *J. Theor. Biol.* – 1992. – Vol. 158. – P. 245–268.
39. *Jablonka E., Lamb M.J.* Epigenetic Inheritance and Evolution: The Lamarckian Dimension. – Oxford: Oxford University Press, 1995.
40. *Jablonka E., Lamb M.J.* Evolution in Four Dimensions: Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life. – Cambridge: MIT Press, 2005.



41. Jablonka E., Lamb M.J. The expanded evolutionary synthesis – a response to Godfrey-Smith, Haig, and West-Eberhard // Biol. Philosophy. – 2007a. – Vol. 22. – P. 453–472.
42. Jablonka E., Lamb M.J. Průcis of: Evolution in Four Dimensions // Behav. Brain Sci. –2007b (in press).
43. Jacobsen S.E., Meyerowitz E.M. Hypermethylated SUPERMAN epigenetic alleles in *Arabidopsis* // Science. – 1997. – Vol. 277. – P. 1100–1103.
44. Janousek B., Siroky J., Vyskot B. Epigenetic control of sexual phenotype in a dioecious plant, *Melandrium album* // Mol. General Genet. – 1996. – Vol. 250. – P. 483–490.
45. Jorgensen R.A. Restructuring the genome in response to adaptive challenge: McClintock's bold conjecture revisited // Cold Spring Harbor Symp. on Quant. Biol. – 2004. – Vol. 69. –P. 349–354.
46. Kidwell M.G., Lisch D. Transposable elements as sources of variation in animals and plants // Proc. Natl Acad. Sci. USA. –1997. – Vol. 94. – P. 7704–7711.
47. Kovalchuk I., Kovalchuk O., Kalck V. et al. Pathogen-induced systemic plant signal triggers DNA rearrangements // Nature. – 2003. – Vol. 423. – P. 760–762.
48. Lamb M.J. Epigenetic inheritance and aging // Rev. Clin. Gerontol. – 1994. – N 4. –P. 97–105.
49. Laurent M., Charvin G., Guespin-Michel J. Bistability and hysteresis in epigenetic regulation of the lactose operon. Since Delbrück, a long series of ignored models // Cell. Mol. Biol. –2005. – Vol. 51. – P. 583–594.
50. Levenson J.M., Sweatt J.D. Epigenetic mechanisms in memory formation // Nature Rev. Neurosci. – 2005. – N 6. – P. 108–118.
51. Levites E.V. Epigenetic variability as a source of biodiversity and a factor of evolution // Biodiversity and Dynamics of Ecosystems in North Eurasia. – Novosibirsk: Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, 2000. – Vol. 1, Part 3. – P. 73–75. (reprinted in Epigenetics of Plants (Russian) / Eds S.I. Maletskii, E.V. Levites. – Novosibirsk, 2005. – P. 162–165).
52. Levy A.A., Feldman M. Genetic and epigenetic reprogramming of the wheat genome upon allopolyploidization // Biol. J. Linnean Soc. – 2004. – Vol. 82. – P. 607–613.
53. Lindqvist C., Janczak A.M., Ngdt D. et al. Transmission of stress-induced learning impairment and associated brain gene expression from parents to offspring in chickens // PLoS ONE. – 2007. – N 2. – P. 364.
54. Long L.K., Lin X., Zhai J. et al. Heritable alteration in DNA methylation pattern occurred specifically at mobile elements in rice plants following hydrostatic pressurization // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2006. – Vol. 340. – P. 369–376.
55. Malagnac F., Silar P. Non-Mendelian determinants of morphology in fungi // Curr. Opin. Microbiol. – 2003. – N 6. – P. 641–645.
56. Malagnac F., Silar P. Regulation, cell differentiation and protein-based inheritance // Cell Cycle. – 2006. – N 5. – P. 2584–2587.
57. Maletskii S.I. Epigenetic variability of the unianthy and syanthy expression in sugarbeet // Sugar Technol. – 1999. – Vol. 1. – P. 23–29. (reprinted in Epigenetics of Plants / Eds S.I. Maletskii, E.V. Levites (Russian). – Novosibirsk, 2005. – P. 185–194).
58. Martienssen R.A., Colot V. DNA methylation and epigenetic inheritance in plants and filamentous fungi // Science. –2001. – Vol. 293. – P. 1070–1074.
59. Matzke M.A., Birchler J.A. RNAi-mediated pathways in the nucleus // Nat. Rev. Genet. –2005. – N 6. – P. 24–35.
60. Matzke M.A., Primig M., Trnovsky J., Matzke A.J.M. Reversible methylation and inactivation of marker genes in sequentially transformed tobacco plants // EMBO J. – 1989. – N 8. – P. 643–649.
61. Mayr E. The Growth of Biological Thought. – Cambridge: Belknap Press.– 1982.
62. McClintock B. The significance of responses of the genome to challenge // Science. –1984. – Vol. 226. – P. 792–801.

63. Meins F.J. A biochemical switch model for cell-heritable variation in cytokinin requirement // The Molecular Basis of Plant Development / Ed. R. Goldberg, A.R. Liss. – N.Y., 1989a. – P. 13–24.
64. Meins F.J. Habituation: heritable variation in the requirement of cultured plant cells for hormones // Ann. Rev. Genet. – 1989b. – Vol. 23. – P. 395–408.
65. Meins F., Thomas M. Meiotic transmission of epigenetic changes in the cell-division factor requirement of plant cells // Development. – 2003. – Vol. 130. – P. 6201–6208.
66. Meister G., Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA // Nature. – 2004. – Vol. 431. – P. 343–349.
67. Miller C.A., Sweatt J.D. Covalent modification of DNA regulates memory formation // Neuron. – 2007. – Vol. 53. – P. 857–869.
68. Mittelsten Scheid O., Afsar K., Paszkowski J. Formation of stable epialleles and their paramutation-like interaction in tetraploid *Arabidopsis thaliana* // Nat. Genet. – 2003. – Vol. 34. – P. 450–454.
69. Mochizuki K., Gorovsky M.A. Small RNAs in genome rearrangement in *Tetrahymena* // Curr. Opin. Genet. Developm. – 2004. – Vol. 14. – P. 181–187.
70. Molinier J., Ries G., Zipfel C., Hohn B. Transgenerational memory of stress in plants // Nature. – 2006. – Vol. 442. – P. 1046–1049.
71. Natcheva R., Cronberg N. What do we know about hybridization among bryophytes in nature? // Can. J. Bot. – 2004. – Vol. 82. – P. 1687–1704.
72. Pöhl C. Plasticity, memory and the adaptive landscape of the genotype // Proc. Roy. Soc. London Series B. – 1998. – Vol. 265. – P. 1319–1323.
73. Pigliucci M., Murren C.J., Schlichting C.D. Phenotypic plasticity and evolution by genetic assimilation // J. Exptl Biol. – 2006. – Vol. 209. – P. 2362–2367.
74. Pikaard C.S. The epigenetics of nucleolar dominance // Trends Genet. – 2000. – Vol. 16. – P. 495–500.
75. Pikaard C.S. Genomic change and gene silencing in polyploids // Trends Genet. – 2001. – Vol. 17. – P. 675–677.
76. Popova N.K. From genes to aggressive behavior: the role of serotonergic system // BioEssays. – 2006. – Vol. 28. – P. 495–503.
77. Rakyán V.K., Chong S., Champ M.E. et al. Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine *Axin<sup>Fu</sup>* allele occurs after maternal and paternal transmission // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 2538–2543.
78. Rapp R.A., Wendel J.F. Epigenetics and plant evolution // New Phytologist. – 2005. – Vol. 168. – P. 81–91.
79. Rassoulzadegan M., Grandjean V., Gounon P. et al. RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse // Nature. – 2006. – 441. – P. 469–474.
80. Rodin S.N., Parkhomchuk D.V., Riggs A.D. Epigenetic changes and repositioning determine the evolutionary fate of duplicated genes // Biochemistry (Moscow). – 2005. – Vol. 70. – P. 559–567.
81. Ruvinsky A.O., Lobkov Y.I., Belyaev D.K. Spontaneous and induced activation of genes affecting the phenotypic expression of glucose 6-phosphate hydrogenase in *Daphnia pulex*. 1. Intracloonal variations in the electrophoretic mobility of G6PD // Mol. General Genet. – 1983a. – Vol. 189. – P. 485–489.
82. Ruvinsky A.O., Lobkov Y.I., Belyaev D.K. Spontaneous and induced activation of genes affecting the phenotypic expression of glucose 6-phosphate hydrogenase in *Daphnia pulex*. 2. Glucose-induced changes in the electrophoretic mobility of G6PD // Mol. General Genet. – 1983b. – Vol. 189. – P. 490–494.
83. Ruvinsky A.O., Lobkov Y.I., Belyaev D.K. Spontaneous and induced activation of genes affecting the phenotypic expression of glucose 6-phosphate hydrogenase in *Daphnia pulex*. 3. Occurrence frequencies of the alternative electrophoretic variants of G6PD in a natural

- population // *Theor. Appl. Genet.* – 1986. – Vol. 72. – P. 811–815.
84. *Schmalhausen I.I.* Factors of Evolution: The Theory of Stabilizing Selection (Transl. Dordick). – Blackiston, Philadelphia, 1949.
85. *Shapiro J.A.* Genome system architecture and natural genetic engineering in evolution // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1999. – Vol. 870. – P. 23–35.
86. *Shaposhnikov G.K.* Morphological divergence and convergence in an experiment with aphids (Homoptera, Aphidinea) // *Entomol. Rev.* – 1965. – Vol. 44. – P. 1–12.
87. *Shiu P.K.T., Raju N.B., Zickler D., Metzberg R.L.* Meiotic silencing by unpaired DNA // *Cell.* – 2001. – Vol. 107. – P. 905–916.
88. *Shorter J., Lindquist S.* Prions as adaptive conduits of memory and inheritance // *Nat. Rev. Genet.* – 2005. – N 6. – P. 435–450.
89. *Siegal M.L., Bergman A.* Canalization // *Evolutionary Genetics* / Eds C.W. Fox, J.B. Wolf. – N.Y.: Oxford University Press, 2006. – P. 235–251.
90. *Smits W.K., Kuipers O.P., Veening J.W.* Phenotypic variation in bacteria: the role of feedback regulation // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2006. – N 4. – P. 259–271.
91. *Sollars V., Lu X., Xiao L. et al.* Evidence for an epigenetic mechanism by which Hsp90 acts as a capacitor for morphological evolution // *Nat. Genet.* – 2003. – N 33. – P. 70–74.
92. *Trut L.N., Plyusnina I.Z., Oskina I.N.* An experiment on fox domestication and debatable issues of evolution of the dog // *Russ. J. Genet.* – 2004. – Vol. 40. – P. 644–655.
93. *Turner J.M.A., Mahadevaiah S.K., Ellis P.J.I. et al.* Pachytene asynapsis drives meiotic sex chromosome inactivation and leads to substantial postmeiotic repression in spermatids // *Developm. Cell.* – 2006. – N 10. – P. 521–529.
94. *Turner J.M.A., Mahadevaiah S.K., Fernandez-Capetillo O. et al.* Silencing of unsynapsed meiotic chromosomes in the mouse // *Nat. Genet.* – 2005. – Vol. 37. – P. 41–47.
95. *Uptain S.M., Lindquist S.* Prions as protein-based genetic elements // *Ann. Rev. Microbiol.* – 2002. – Vol. 56. – P. 703–741.
96. *Vastenhouw N.L., Brunschwig K., Okihara K.L. et al.* Long-term gene silencing by RNAi // *Nature.* – 2006. – Vol. 442. – P. 882.
97. *Waddington C.H.* The Strategy of the Genes. – London: Allen and Unwin, 1957.
98. *Waddington C.H.* The basic ideas of biology // *Towards a Theoretical Biology* / Ed. C.H. Waddington. V. 1. Edinburgh University Press, Edinburgh, 1968. P. 1–32.
99. *Waddington C.H.* The Evolution of an Evolutionist. – Edinburgh: Edinburgh University, 1975.
100. *Waters E.R., Schaal B.A.* Heat shock induces a loss of rRNA-encoding DNA repeats in *Brassica nigra* // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1449–1452.
101. *Weaver I.C.G., Cervoni N., Champagne F.A. et al.* Epigenetic programming by maternal behavior // *Nat. Neurosci.* – 2004. – N 7. – P. 847–854.
102. *West-Eberhard M.J.* Developmental Plasticity and Evolution. – N.Y.: Oxford University Press, 2003.
103. *Wu C-t., Morris J.R.* Genes, genetics, and epigenetics: A correspondence // *Science.* – 2001. – Vol. 293. – P. 1103–1105.
104. *Zordan R.E., Galgoczy D.J., Johnson A.D.* Epigenetic properties of white-opaque switching in *Candida albicans* are based on a self-sustaining transcriptional feedback loop // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* – 2006. – Vol. 103. – P. 12807–12812.