

ИСТОРИЯ ЭВОЛЮЦИОННОЙ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ

© 2019 г. Н. Д. Озернюк*

*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Вавилова, 26, Москва, 119334 Россия***e-mail: ozernyuk@mail.ru*

Поступила в редакцию 10.05.2019 г.

После доработки 02.07.2019 г.

Принята к публикации 08.07.2019 г.

Основы современной эволюционной биологии развития (evo-devo) были заложены К. Бэрром, автором закона зародышевого сходства. Последующее развитие evo-devo связано с доказательством эволюционного родства беспозвоночных и позвоночных (А.О. Ковалевский). Следующий этап развития данного направления – создание теории филэмбриогенеза (А.Н. Северцов), а также концепции целостности организма в онто- и филогенезе (И.И. Шмальгаузен). Новое направление evo-devo – идея надгеномного (эпигенетического) уровня регуляции онто- и эволюционных процессов (К. Уоддингтон). На современном этапе развития концепции evo-devo, связанной с именами С. Гулда, П. Альберча, К. МакНамары и др., основное внимание уделяется анализу роли гетерохроний в эволюционных преобразованиях, а также молекулярным механизмам этих процессов: “генам гетерохроний”, микро РНК.

Ключевые слова: evo-devo, закон зародышевого сходства, теория филэмбриогенеза, эпигенетическая регуляция, макро- и микроэволюционные процессы, гетерохронии, гены гетерохроний

DOI: 10.1134/S0475145019060065

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важнейших достижений современной эволюционной биологии стало рождение эволюционной биологии развития. Идеи взаимосвязи онтогенетических и филогенетических процессов высказывались еще на заре эволюционной биологии. Взаимосвязь этих процессов уже в то время для многих исследователей казалась естественной. К. Бэр, Э. Геккель, Ф. Мюллер, А.О. Ковалевский, В. Гарстанг, Г. де Бир, А.Н. Северцов, И.И. Шмальгаузен внесли решающий вклад в понимание роли индивидуального развития в эволюционных превращениях организмов. Если для Геккеля эта взаимосвязь была в значительной мере механической (филогенез – “механическая” причина онтогенеза), то впоследствии эта проблема анализировалась более основательно. В частности, А.Н. Северцов (1939) предложил концепцию, согласно которой изменения на ранних этапах онтогенеза (архаллакисы) приводят к радикальным перестройкам развития, тогда как изменения поздних этапов (анаболии) не связаны с коренными изменениями плана строения. Во второй половине прошлого столетия интерес к изучению взаимодействия онто- и филогенеза значительно возрос в связи с привлечением к решению данной проблемы достижений молекулярной биологии, молекулярной генетики и сравнительной геномики.

В этот период удалось установить новые механизмы (прежде всего, генетические) взаимодействия индивидуального и исторического развития. Однако участие генетических механизмов в регуляции эволюционных и онтогенетических процессов было постулировано значительно раньше. В 1932 г. Т. Морган (Morgan, 1932a, b), а в 1937 г. его ученик Ф. Добржанский (Dobzhansky, 1937) предложили генетический подход к объяснению эволюционных, а позднее и онтогенетических процессов. В частности, Ф. Добржанский определил эволюцию как изменение частот генов. Следующий шаг в этом новом направлении был сделан Э. Льюисом (Levis, 1978, 1985), который предложил гипотезу о связи мутаций с эволюционными процессами. Данная гипотеза базировалась на представлениях С. Оно (Ohno, 1970) об эволюции путем дубликации генов и их последующей дивергенции за счет мутаций паралогичных генов. По Э. Льюису, дублицированные гены в разных частях тела (на примере дрозофилы) в результате дивергенции формировали новые структуры за счет различий мутационных процессов.

Однако в 1970-е годы возобновился интерес к гетерохрониям как ведущему механизму эволюционных трансформаций в онто- и филогенезе. Усилиями С. Гулда, П. Алберча, МакНамары и других исследователей была показана роль гетерохроний. Конечно, evo-devo не сводится только

к анализу гетерохроний. В 1977 г. направление, связанное с анализом взаимодействия онто- и филогенеза, стало самостоятельным разделом эволюционной биологии и получило название эволюционной биологии развития (evo-devo). Таким образом, эволюционная биология развития изучает изменения онтогенеза, имеющие филогенетические последствия. Речь идет, прежде всего, об эволюции программ развития, основанной на изменении генных регуляторных сетей и эпигенетическом контроле онтогенетических процессов.

НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП СТАНОВЛЕНИЯ ЭВОЛЮЦИОННОЙ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ

История эволюционной биологии развития ведет свое начало с середины XIX столетия и связана с именем Карла фон Бэра, который в 1827 г. высказал идею об определенном сходстве особенностей развития зародышей и последующей специализации на более поздних этапах онтогенеза. Он сформулировал концепцию, названную позднее законом зародышевого сходства. К. Бэр отмечал, что более общие признаки, характерные, как мы теперь говорим, для крупного таксона (например, в ранге класса), выявляются у зародышей раньше, чем более специальные признаки (в современном понимании, признаки, характерные для вида). Из самых общих форм развиваются менее общие, и так до тех пор, пока наконец не возникнет наиболее специализированная форма. Несмотря на то, что обобщения К. Бэра носили в определенной мере эмпирический характер, они оказали значительное влияние на формирование мировоззрения эволюционистов и эмбриологов как в России, так и на Западе.

Впоследствии эволюционисты (прежде всего Э. Геккель и Ф. Мюллер) оценили важность этой концепции для анализа взаимодействия онто- и филогенетических процессов. Р. Рэфф и Т. Кофмен в книге “Эмбрионы, гены и эволюция” (1986) отмечают, что эти эмпирические законы сохраняют свое значение до сих пор. Э. Геккель в книге “Эволюция человека” в 1879 году писал, что онтогенез (развитие зародыша) и филогенез (развитие данной трибы) – связаны самым тесным образом, и ни один из них не может быть понят без другого. Несмотря на то, что “Биогенетический закон” Геккеля–Мюллера подвергается обоснованной критике, приведенная выше оценка соотношения онто- и филогенеза представляется актуальной и в настоящее время.

Одним из основателей эволюционной биологии развития по праву считают А.О. Ковалевского (Kowalevsky, 1866), который, исследуя онтогенетический цикл асцидий, относящихся к беспозвоночным (подтип Оболочники), впервые обнаружил и дал детальное описание строения их личинок и показал наличие у них хорды. Обнаружение у

личинок асцидий хорды объясняло, по существу, происхождение и эволюционные преобразования, которые привели к формированию позвоночных животных. Данная работа имела большой резонанс среди известных эволюционистов, в частности, Ч. Дарвина, Э. Геккеля и др. Дарвин (Darwin, 1874) писал, что исследование А.О. Ковалевского – лучшее свидетельство реальности эволюции. Работы выдающегося отечественного эмбриолога стали не только первым свидетельством реальности эволюции, но и доказательством взаимосвязи онто- и филогенетических процессов.

Исследования взаимосвязи онто- и филогенетических процессов развивались параллельно на Западе и в России. В нашей стране изучение этих проблем, помимо основополагающего труда А.О. Ковалевского, связано с именами И.И. Мечникова, А.Н. Северцова, И.И. Шмальгаузена, Д.П. Филатова (Levit, 2007; Воробьева, 2010а, б). Данный период часто называют морфогенетическим или эпигенетическим. Он связан, прежде всего, с теорией филэмбриогенеза А.Н. Северцова (1939), а также концепцией целостности организма в онто- и филогенезе И.И. Шмальгаузена (1938, 1983). Новой ступенью в изучении эволюционных проблем онтогенеза стала теория филэмбриогенеза А.Н. Северцова (1939), в которой обоснована первичность онтогенетических изменений по отношению к эволюционным. Теория филэмбриогенеза объясняла также главные механизмы эволюционных превращений, разделяя их на ароморфозы – масштабные изменения, приводящие к усложнению строения и повышению энергии жизнедеятельности, и идиоадаптации – частные приспособления, не меняющие уровень организации животного или группы. Выделенные Северцовым модусы филэмбриогенеза (архаллакسيس, девиации, анаболии) послужили И.И. Шмальгаузену (1938, 1968) ориентирами в разработке концепции, включающей различные формы адаптивных преобразований: алломорфоз, теломорфоз, гиперморфоз (переразвитие) катаморфоз, ароморфоз, эпиморфоз. Впоследствии обсуждение различных форм эволюционных изменений будет активно анализироваться при изучении механизмов гетерохроний (Gould 1977, 2002; Рэфф, Кофмен, 1986; McNamara, 1986, 1997; McKinney, McNamara, 1991; Смирнов, 1991, 2005; Иванова-Казас, 1995; Raff, Raff, 2009; Озернюк, 2010, 2014; Minelli, 2015а, б; Озернюк, Исаева, 2016). Однако основным вкладом Шмальгаузена в эволюционную биологию развития была концепция целостности организма в индивидуальном и историческом развитии. В этом контексте филогенез определяется как исторический ряд онтогенезов, прошедших отбор, который идет по фенотипам и целостным онтогенезам (Шмальгаузен, 1938, 1968).

Для развития эволюционного направления в эмбриологии важное значение имели идеи и ис-

следования Д.П. Филатова (1931, 1943), который первым применил экспериментальный подход для сравнительного анализа морфогенетических процессов (“формообразовательных аппаратов”) на примере скелета конечностей амфибий. При экспериментальном изменении (увеличении) размеров закладки конечностей происходит ускорение дифференцировки скелета этих органов. Полученные Д.П. Филатовым данные в настоящее время можно интерпретировать как экспериментальное доказательство гетерохроний. Результаты этих исследований были подтверждены впоследствии (Shubin, Alberch, 1986) при изучении эволюционного происхождения конечностей тетрапод с участием гетерохронных процессов.

Современные исследования механизмов взаимодействия онто- и филогенетических процессов, анализ регуляции темпов роста тех или иных структур сместились с тканевого уровня на молекулярно-генетический. Дж. Хаксли (Huxley, 1932) в книге “Problems of Relative Growth”, анализируя механизмы роста организмов, предложил понятие уровня активности генов для объяснения ростовых процессов (“rate genes”). Идея Дж. Хаксли послужила основой для развития концепции, постулирующей существование генов, контролирующей скорость развития и как следствие, характер онтогенеза (Goldschmidt, 1938). Впоследствии были обнаружены “гены гетерохроний”, при помощи которых регулируется скорость развития тех или иных структур на определенных стадиях онтогенеза (Slack, Ruvkun, 1998; Reinhart et al., 2000; Kato, Slack, 2008; Hertel, Stadler, 2015).

МАСШТАБЫ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ: СООТНОШЕНИЕ МИКРО- И МАКРОЭВОЛЮЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

Вопрос о масштабах эволюционных преобразований был и остается одним из важнейших в эволюционной биологии развития, поскольку эти преобразования происходят в онтогенезе. Примерами ароморфозов служат такие события как возникновение многоклеточности, появление третьего зародышевого листка (мезодермы), формирование билатеральной симметрии, метамерии, тканей внутренней среды, внутреннего скелета, цефализации (Иванова–Казас, 1995; Holland, 1998; Kirschner, Gerhart, 2005; Дондуа, 2005; Гилберт, 2010; Minelli, 2015a, b; Озернюк, Исаева, 2016). Такие преобразования приводят к существенным изменениям строения тела животных, связанные с появлением новых структур и органов: конечностей тетрапод, крыльев птиц, яиц амниот, формированием гомойотермности у высших позвоночных и др. Эти изменения приводят к завоеванию животными нового жизненного пространства, эксплуатации новых ресурсов, новых типов

питания, появлению новых функций (Kirschner, Gerhart, 2005; Minelli, 2015a, b). Следствием идиоадаптаций является морфологическая детализация и специализация отдельных тканей и органов. Изменения данного типа приводят к формированию таксонов низшего ранга: видов и родов.

Вопрос о механизмах этих эволюционных изменений имеет важное значение для понимания взаимодействия онто- и филогенетических процессов. Закономерным представляется вывод о сходстве механизмов, определяющих микро- и макроэволюционные процессы. Однако в середине прошлого века, когда этот вопрос был в центре внимания эволюционистов, Р. Гольдшмидт (Goldschmidt, 1952) предложил идею макромутаций, которые могли бы вызывать крупные филогенетические трансформации. Данная идея не нашла подтверждения: макромутации не были обнаружены. Последующие достижения в области регуляции процессов онтогенеза, эволюционной биологии развития и сравнительной геномики показали общность механизмов микро- и макроэволюционных процессов (см. Гилберт и др., 1997).

Следует отметить, что особый взгляд на вопрос о том, можно ли макроэволюционные изменения вывести из микроэволюционных, обсуждался палеонтологами. В частности, Н. Эддридж и С. Гулд, авторы теории прерывистого равновесия, заявили о несостоятельности аллельных замещений как способа эволюции (Eldredge, Gould, 1972). На определенном этапе развития эволюционной биологии были сформулированы и противопоставлялись две альтернативные концепции: идея прерывистого равновесия – пунктуализма, объясняющая макроэволюционные изменения, и идея градуализма – накопления небольших наследуемых изменений, как единого механизма для микро- и макроэволюции. В результате этой дискуссии была сформулирована концепция двух уровней эволюции – молекулярного и морфологического. Результатом длительного обсуждения этой проблемы палеонтологами и эволюционными биологами (Stanley, 1979; Gould, 1992) стала компромиссная концепция, согласно которой макроэволюционные процессы основаны на микроэволюционных, однако макроэволюцию нельзя объяснить только микроэволюционными изменениями. Для анализа механизмов микро- и макроэволюционных преобразований необходим комплексный подход, основанный на данных эволюционной биологии, биологии развития, сравнительной геномики, палеонтологии.

Поиски новых взаимосвязей между онтогенетическими и эволюционными процессами, принимаемые в течение длительного времени Г. де Биром, впоследствии развивал С. Гулд (Gould, 1977), который сумел привлечь к анализу данной проблемы известных биологов-эволюционистов.

В частности, в 1998 г. канадский эмбриолог Б. Холл (Hall, 1998) в книге “Evolutionary Developmental Biology” предложил выделить направление *evo-devo* в самостоятельную область эволюционной биологии. Особенность *evo-devo* заключается в интеграции подходов биологии развития, палеонтологии, зоологии, экологии на уровне организма и популяций для анализа эволюционных процессов.

Следует также отметить, что продолжавшиеся в течение многих лет дискуссии вокруг синтетической теории эволюции (синтеза генетики и эволюции, получивший в название “новый синтез”) сменились обсуждением новой парадигмы, названной “Новый синтез эволюционной биологии и биологии развития”. Основу этого синтеза должны обеспечивать открытия генетики развития, а также новая интерпретация палеонтологических данных, позволяющих датировать важнейшие макроэволюционные события в палеонтологической шкале времени (Гилберт и др., 1997).

Заслуживает внимания еще один аспект новейшей истории эволюционной биологии развития. На определенном этапе развития неodarвинизма стала видна его недостаточность для объяснения эволюции фенотипа. Объяснить формирование фенотипических особенностей отдельных видов в ходе эволюционных преобразований на концептуальном уровне смогла зарождающаяся эволюционная биология развития, использующая для этого концепцию эпигенетического контроля (Гилберт и др., 1997).

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ

При анализе взаимосвязей онтогенетических и эволюционных процессов на этапе перехода от молекулярного уровня на клеточный и тканевой трудно или невозможно объяснить регуляцию формирования морфологических структур одними генетическими механизмами. В первую очередь это касается формирования фенотипа, в частности становления плана строения, который меняется в онто- и филогенезе. Для объяснения особенностей контроля морфогенетических процессов К. Уоддингтоном была предложена идея эпигенетической (надгеномной) регуляции (Waddington, 1942, 1957). Участие эпигенетических механизмов в регуляции формообразовательных процессов постулировалось и анализировалось ранее (Waddington, 1942, 1957; Шмальгаузен, 1964, 1983; Майр, 1968; Гилберт и др., 1997).

Несомненно, важнейший вклад в данную проблему внесли идеи К. Уоддингтона, который ввел понятие “эпигенетика” и применил его для описания особенностей надгеномного уровня регуляции формирования фенотипа (Waddington, 1942,

1957; Уоддингтон, 1964, 1970). Им была сформулирована концепция “эпигенетического ландшафта” – набора эпигенетических траекторий онтогенеза – креодов, метафорически изображенных автором в виде желоба, по дну которого движется организм, выбирая оптимальную траекторию. Согласно К. Уоддингтону (1970), “Фенотип можно представить в виде ветвящейся системы траекторий, распространяющихся в фазовом пространстве вдоль временной оси”. Таким образом, идея “эпигенетического ландшафта” К. Уоддингтона стала концептуальной основой эпигенетики. С. Гилберт и др. (1991) оценили эту концепцию как основу для интеграции генетики, эмбриологии и теории эволюции.

Для анализа эволюционных преобразований, в частности роли эпигенетической регуляции, важное значение имеет иерархия механизмов, обеспечивающих эти изменения. Б. Холл (Hall, 2003) предложил классификацию основных механизмов *evo-devo*, лежащих в основе данных преобразований. Основу этой иерархии составляет генотип, а механизмы на этом уровне представлены регуляцией экспрессии генов, их дубликациями и последующей дивергенцией за счет мутаций. Следующий уровень – генетические модули, состоящие из генных сетей и генных каскадов. Последующую ступень иерархии занимают эпигенетические процессы, включающие, в частности, эмбриональную индукцию и другие виды тканевых взаимоотношений, а также функциональная интеграция, включающая нейро-эндокринную регуляцию. Наконец на уровне фенотипа механизмами *evo-devo* выступают внутривидовые и межвидовые взаимодействия, а также взаимодействия со средой (Hall, 2003).

В настоящее время онтогенетические траектории, которые демонстрируются обычно динамикой набора признаков, меняющихся в ходе развития, дают возможность анализировать особенности этой системной характеристики онтогенеза. Такой подход был применен, в частности, при изучении динамики признаков строения черепа крокодиловых в период раннего онтогенеза на основе морфометрического анализа (Bhullar et al., 2015; Gignac, Erikson, 2016; Morris et al., 2019). Для этих признаков характерна существенная вариабельность. Небольшие гетерохронные изменения постоянно флуктуируют, не влияя на общий характер развития формы черепа, однако если эти изменения имеют противоположную направленность, они приводят к дрейфу траектории развития (Morris et al., 2019). Кроме того, небольшие модификации строения могут генерировать полный набор вариантов его структуры. Эти особенности определяются экологическими условиями, прежде всего, особенностями питания.

Последующий этап анализа механизмов эпигенетической регуляции связан с выяснением молекулярной природы этого явления. В настоящее время установлены многие важные механизмы эпигенетического контроля онтогенетических процессов (Monk et al., 1987; Heby, 1995; Ванюшин, 2006; Ngu et al., 2008; Ikegami et al., 2009; Кэри, 2012; Monk, 2015). В частности, была установлена роль метилирования ДНК, постсинтетических модификаций белков, прежде всего, гистонов, а также РНК-интерференции и микроРНК. Эти механизмы можно рассматривать как переход на новый эпигенетический уровень, включающий в итоге межклеточную и нейроэндокринную регуляцию. Эпигенетические механизмы функционируют в основном как селекторы (переключатели) функций определенных генов. Например, ДНК-метилирование приводит к изменениям ее свойств: метилирование ДНК за счет ферментативного связывания с цитозином с помощью метилтрансфераз ингибирует транскрипцию, а деметилирование — активирует данный процесс (см. Ванюшин, 2006; Гилберт, 2010; Кэри, 2012; Monk, 2015). Регуляторный эффект метилирования/деметилирования ДНК связан с компактизацией/декомпактизацией хроматина.

Для понимания механизмов действия метилирования ДНК на онто- и филогенетические процессы необходимо, прежде всего, анализ динамики этого вида модификации в ходе индивидуального развития. Установлено, что уровень метилирования ДНК претерпевает существенные изменения в процессе онтогенеза: сперматогенеза и оогенеза (Monk et al., 1987; Monk, 2015), а также на разных стадиях индивидуального развития млекопитающих (оплодотворение, стадия бластоцисты, имплантация, ткане- и стадияспецифическая дифференцировка в ходе органогенезов) (Monk et al., 1987; Heby, 1995; Ikegami et al., 2009). Процесс метилирования/деметилирования ДНК регулирует, в частности, экспрессию ряда генов (*Sox-2*, *Cdx-2*, *Eomes*, *Elf-5*), которые кодируют транскрипционные факторы, функционирующие в ходе раннего онтогенеза млекопитающих (Ngu et al., 2008; Ikegami et al., 2009). Это означает, что деметилирование ДНК на тех или иных стадиях онтогенеза открывает возможность экспрессии генов, заингибированных метилированием ДНК.

При анализе механизмов модификации белков особое место занимают гистоны — ядерные белки, формирующие гистоновые коры, на которые наматывается ДНК, образуя нуклеосомы. Модификации гистонов — важнейший механизм эпигенетического контроля многих биологических процессов, регуляция которых сопровождается изменением уровня и характера экспрессии генов (Kouzarides, 2007; Ikegami et al., 2009). Модификации гистонов принимают участие в регуляции многих процессов: от регуляции развития,

в частности, клеточной дифференцировки до механизмов обучения и формирования памяти, старения, канцерогенеза и других патологий.

Модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование, АТР-рибозилирование, дезаминирование, изомеризация пролинов), осуществляются различными способами, прежде всего с помощью соответствующих ферментов (Ikegami et al., 2009). Модификации гистонов приводят обычно к разрыхлению/уплотнению нуклеосом, что увеличивает/уменьшает доступность к ДНК РНК-полимераз и транскрипционных факторов в зоне контакта ДНК и гистонов в нуклеосоме и влияет на экспрессию генов. Основным звеном эпигенетического контроля с участием модификации гистонов является узнавание модифицированных аминокислотных остатков белками, содержащими специфические домены — регуляторы транскрипции. Речь идет о бромодоменах, распознающих ацетилированные остатки лизина, и хромодоменах, узнающих метилированные остатки. Эти данные послужили основой концепции “гистонового кода” (Margueron et al., 2005), которая включает разные типы модификации гистонов, взаимодействующих на разных иерархических уровнях регуляции. Следует также отметить, что метилирование гистонов сопряжено с метилированием ДНК: метилированные участки ДНК служат меткой для взаимодействия с белками, которые связываются с гистоновыми ацетилазами, регулируя таким образом локализацию транскрипционной активности хроматина (Kouzarides, 2007; Ikegami et al., 2009).

Модификации ДНК и гистонов влияют на такие процессы как транскрипция, трансляция, рекомбинация, защита генома от чужеродных элементов (транспозонов и вирусов), сборка нуклеосом, динамика теломер, инактивация X-хромосомы, клеточный цикл и другие события, с участием которых регулируются онтогенетические процессы (см. Озернюк, Исаева, 2016). В частности, эпигенетические механизмы принимают участие в контроле таких морфогенетических событий как формирование осей полярности, межклеточные и индукционные взаимодействия, дифференцировка и трансдифференцировка, репрограммирование соматических клеток. Эпигенетический контроль этих процессов отражается на особенностях изменения онтогенеза, которые могут иметь эволюционную перспективу.

ГЕТЕРОХРОНИИ: “ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕОБРАЗУЕТ УЖЕ СУЩЕСТВУЮЩИЙ МАТЕРИАЛ”

Термин “гетерохронии” был предложен Э. Геккелем, однако планомерное изучение роли гетерохроний в филогенетических трансформациях свя-

зано в первую очередь с именем Г. де Бира (de Beer, 1930, 1958), который поставил задачу объединить биологию развития, эволюционную биологию и генетику. Основное внимание он уделил детальному анализу различных аспектов гетерохроний, прежде всего их классификации и влиянию на создание новых форм организмов. На многих примерах Г. де Бир демонстрировал изменение темпов формирования тех или иных признаков в онтогенезе, а также скорость этих изменений, которые могут в итоге приводить к появлению различий между организмами.

Последующие исследования С. Гулда и П. Альберча (Gould, 1977, 2002; Alberch et al., 1979; Alberch, 1982; Alberch, Blanko, 1996) предопределили направления развития концепции гетерохроний на ближайшие 20 лет (Smith, 2003). Важным этапом в развитии исследований взаимосвязи эволюционных и онтогенетических процессов стала конференция в Далеме (Берлин) в 1981 г., посвященная становлению концепции *evo-devo* (Conceptual Change in Biology, 2015). Выход в 1977 г. книги С. Гулда “*Ontogeny and Phylogeny*” рассматривается как дата рождения концепции *evo-devo*. С. Гилберт подчеркивает, что в этом же году вышла статья Ф. Жакоба (Jacob, 1977). Следует отметить, что рождение этой области эволюционной биологии формально относится к 1999 году, когда при Международном совете по интегративной и сравнительной биологии была создана секция по эволюционной биологии развития (Goodman, Coughlin, 2000). В 2000 году появились два новых журнала, в которых стали публиковать работы по эволюционной биологии развития.

Таким образом, в 80-е годы прошлого столетия анализ регуляции онто- и филогенетических процессов ассоциируется прежде всего с повышенным интересом к исследованиям гетерохроний (Gould, 1977; Рэфф, Кофмен, 1986; Смирнов, 1991, 2005; Иванова–Казас, 1995; Alberch, Blanko, 1996; McNamara, 1997, 2002; Воробьева, 2010а, б; Озернюк, Исаева, 2016). В этот период Ф. Жакобом (Jacob, 1977) и С. Гулдом (Gould, 1977) были приведены аргументы, согласно которым для эволюционных преобразований используется уже существующие закладки, структуры и органы: примером такого типа трансформаций служат гетерохронии.

Развивая идеи взаимосвязи эволюционных и онтогенетических процессов, в частности, анализируя гетерохронии как эволюционный механизм, С. Гулд попытался количественно описать гетерохронии (Gould, 1977). Он предложил “часовую модель” (“clock model”) изменения гетерохронных процессов в зависимости от возраста, формы и размера животного. Существенным вкладом в проблему *evo-devo* стала сформулированная П. Альберчем концепция ограничений онто- и фи-

логенетических процессов (Alberch, 1982; Alberch, Blanko, 1996), а также идея о сочетании в онтогенезе генетической и эпигенетической программ, а также программы приспособления организмов к условиям среды.

Гетерохронии широко распространены в природе: выделяют глобальные гетерохронии, затрагивающие весь организм, и локальные, влияющие на отдельные его структуры. С. Гулд (Gould, 1977) классифицируя гетерохронии, выделял акселерации, обусловленные ускорением соматической дифференцировки, и пedomорфоз (прогенез), связанный с ускоренным развитием репродуктивной системы, а также гиперморфоз (задержка развития репродуктивной системы) и неотения (задержка соматической дифференцировки). В настоящее время наиболее активно анализируются самые распространенные виды гетерохроний, такие как неотения и прогенез (McKinney, McNamara, 1991; McNamara, 2002; Смирнов, 2005; Raff, Raff, 2009; Minelli, 2015a, b). Эти два типа гетерохроний выявлены у большого количества видов животных в период индивидуального и исторического развития на основе многочисленных данных.

На основе анализа ранних этапов развития было предложено выделять гетерохронии онтогенетических и клеточных процессов (McNamara, 1986; McKinney, McNamara, 1991). Гетерохронии клеточных процессов связаны с межклеточными взаимодействиями, которые могут приводить к ранней гистологической дифференцировке. Этот тип процессов, названный гетерохронией дифференцировки, был разделен на дифференцировку, связанную с размерами, и дифференцировку, которая приводит к появлению эволюционных новшеств (McKinney, McNamara, 1991). Значительная роль гетерохроний выявлена при изучении развития скелетных структур, в частности конечностей амфибий (Shubin, Alberch, 1986; Воробьева, 2010а, б), а также скелета черепа (Smith, 2003; Abzhanov et al., 2006; Takita et al., 2016; Morris et al., 2019). Гетерохронии формируются на разных стадиях индивидуального развития, а также иллюстрируются многочисленными палеонтологическими свидетельствами. Примеры гетерохроний в раннем онтогенезе многочисленны. В частности, значительный спектр путей гастрюляции и вариантов морфологии у представителей Cnidaria интерпретируется как результат гетерохроний и гетеротопий (Краус, Родимов, 2007). У хордовых животных показан различный уровень экспрессии маркера вентральной мезодермы – гена *vent* у ланцетника *Amphioxus* и у позвоночных (см. Smith, 2003). Экспрессия этого маркера, как и дифференцировка вентральной мезодермы, у позвоночных начинается раньше, чем у ланцетника. Ускоренная дифференцировка вентральной мезодермы относится к важным эволюционным приобретениям

позвоночных, сыгравшим существенную роль в прогрессивных преобразованиях этих животных. При сравнительном изучении развития лицевой части черепа и формирования мозга у сумчатых и плацентарных млекопитающих были выявлены различия темпов роста этих структур (Smith, 2003). У сумчатых выявлено ускорение развития костей и мышц ротовой и лицевой части черепа, тогда как дифференцировка центральной нервной системы, в частности переднего мозга у них значительно замедляется. При изучении формирования этих различий на ранних стадиях было отмечено, что дифференцировка нервного гребня из нейральной пластинки ускорена по сравнению с другими плацентарными млекопитающими.

Гетерохронные процессы играют существенную роль в развитии конечностей. На примере конечностей амфибий было показано, что формирование этих органов начинается с образования мезенхимных сгущений с их последующим ветвлением, за которым следует сегментация этих зачатков (Shubin, Alberch, 1986; Воробьева, 2010а, б). Эти начальные этапы становления общего плана строения скелета конечностей служат основой для формирования разных вариантов их последующего морфогенеза у хвостатых и бесхвостых амфибий, а также других тетрапод. Участие гетерохроний в эволюционных преобразованиях проявляется также на относительно поздних стадиях индивидуального развития животных. На примере карповых рыб, относящихся к роду *Labeobarbus*, была показана роль гетерохронных механизмов в формировании близкородственных форм этих рыб в озере Тана в Эфиопии (Шкиль, Смирнов, 2014). Авторы, меняя экспериментально уровень тиреоидных гормонов в тканях, показали участие гетерохроний в формировании черепа рыб и амфибий.

Новым этапом в исследовании гетерохроний стал анализ молекулярно-генетических механизмов (Abzhanov et al., 2004а, б; 2006; Bhullar et al., 2015; Ahi, 2016; Takita et al., 2016; Morris et al., 2019). Один из примеров – сравнительный анализ морфологии галапагосских вьюрков (дарвиновых вьюрков) и экспрессии некоторых сигнальных путей (Abzhanov et al., 2004а, б, 2006). Вариации морфометрических параметров клюва этих птиц коррелируют с изменением уровня экспрессии генов *ВМР4* и кальмодулина, участвующего в сигнализации, опосредованной ионами кальция. Впоследствии эти подходы были применены для анализа гетерохроний в развитии черепа позвоночных: рыб, рептилий, птиц и млекопитающих (Bhullar et al., 2015; Ahi, 2016; Takita et al., 2016; Morris et al., 2019). В частности, при изучении развития формы лобно-носовой области черепа у крокодилов были выявлены гетерохронии, ограничения развития и дрейф траекторий онтогенеза этих признаков (Morris et al., 2019). В регуляции

гетерохроний в лобно-носовой области черепа, появляющихся на поздних стадиях эмбриогенеза, участвует, вероятно, ген *bmp4*, как это было показано ранее на других объектах (Abzhanov et al., 2004а, б; Abzhanov et al., 2006). Изменение уровня экспрессии этого гена может быть вовлечено в паттернирование лобно-носовой области черепа у разных видов крокодилов. Дополнительным элементом регуляции разметки лобно-носовой области черепа позвоночных служит Shh-сигналинг, который опосредует активность TGF- β сигнального пути (Hu, Marcucio, 2009; Morris et al., 2019). В регуляции паттернирования этих структур черепа принимает участие сигнальный путь с участием кальмодулина, который вовлечен в контроль пролиферации и дифференцировки хрящевых структур в раннем эмбриогенезе (Mallarino et al., 2011; Ahi, 2016). Показано, что увеличение уровня экспрессии гена кальмодулина приводит к удлинению челюстей у саргановых рыб (Gunter et al., 2014). Авторы делают вывод о том, что уровень экспрессии этого гена обуславливает гетерохронный рост и лежит в основе морфологических инноваций.

Для анализа механизмов гетерохроний проводились также исследования воздействия различных соединений на морфогенез конечностей. В частности, при воздействии ингибитора клеточного деления колхицина на морфогенез конечностей амфибий были получены четырех- и двупалые конечности (Blanco, Alberch, 1992). Авторы интерпретируют эти результаты как последовательные стадии развития гетерохронных процессов в ходе эволюции.

Палеонтологические свидетельства эволюционных преобразований получены на ископаемых организмах, для которых найдены хорошо сохранившиеся образцы, в том числе, с разными стадиями онтогенеза (Bengston, Zhao, 1997; Gould, 2002; Vrba, 2003; Love, 2007; Рожнов, 2009, 2014; Исаева и др., 2013). В частности, при изучении двусторчатых моллюсков рода *Gryphaea* юрского периода Гулд (Gould, 2002) показал, что гетерохронное увеличение размеров раковины и уменьшение степени ее закручивания, а также ее уплощение в филетической последовательности от *G. arcuata* и *G. gigantean* следует рассматривать как прогрессивную ювенилизацию взрослого организма. С.В. Рожнов отмечает важную роль гетерохроний в онто- и филогенезе иглокожих (Рожнов, 2009, 2014). У некоторых иглокожих, например, у морских лилий, морфогенетические процессы (в частности, элевация – перемещение зачатков рта и гидроцеля вместе с развивающимися амбулакральными каналами с переднего конца на задний) протекает разными темпами, что рассматривается как гетерохрония. Палеонтологические исследования крупномасштабных сообществ организмов, населяющих определенный тип природной среды, выявили проявления

педоморфоза (Афанасьева, Невеская, 1994). Педоморфные признаки были обнаружены у морских донных беспозвоночных (губок, моллюсков, сипункулид, приапулид, морских пауков) в периоды глобальных природных катаклизмов накануне вымирания глубоководных фаун.

Каковы механизмы изменения темпов развития тех или иных признаков или структур, которые приводят к гетерохрониям, изменяющим характер эволюционных преобразований? Гетерохронии могут быть следствием глобальных изменений окружающей среды. Предполагается, что крупномасштабные колебания климата (например, значительные и длительные изменения температуры обитания) могут влиять на уровень экспрессии генов, которые регулируют темпы роста определенных тканей и органов (Афанасьева, Невеская, 1994).

РОЛЬ “ГЕНОВ ГЕТЕРОХРОНИЙ” И микроРНК

В настоящее время не вызывает сомнения, что гетерохронии как важный эволюционный механизм, контролируются геномом. Идея существования генов, регулирующих темпы развития, была предложена Дж. Хаксли (Huxley, 1932) и развита Р. Гольдшмидтом Goldschmidt, 1938, 1952). Очевидно, что смещение времени экспрессии генов может вызвать значительные изменения морфогенетических процессов и, как следствие, приводить к изменениям генотипа. На темпы развития отдельных структур в онтогенезе влияют различные регуляторные факторы: гормоны, изменения экспрессии *Hox*-генов и других транскрипционных факторов, а также гены компонентов сигнальных путей (см. Smith, 2003).

Существенным вкладом в анализ регуляторных механизмов гетерохроний было открытие “генов гетерохроний”. Эти гены впервые были описаны у нематоды *Caenorhabditis elegans* (Ambros, Horvitz, 1984; Slack, Ruvkun, 1998; Reihart et al., 2000; Kato, Slack, 2008; Hertel, Stadler, 2015), а впоследствии у дрозофилы (Caygill, Johnston, 2008). Это гены *lin-4*, *lin-7*, *lin-14*, *lin-28*, *lin-29*. Например, у нематоды *lin-14* и *lin-28* кодируют транскрипционные факторы LIN-14 и LIN-28, которые необходимы для формирования личиночных органов и регуляции прохождения первой и второй личиночной стадий соответственно (Slack, Ruvkun, 1998; Kato, Slack, 2008; Hertel, Stadler, 2015).

Инактивация этих эволюционно консервативных генов *lin-4* и *lin-7* вызывает нарушение темпов развития. У нематоды *lin-4* и *lin-7* кодируют микроРНК, которые контролируют длительность и чередование фаз онтогенеза (Slack, Ruvkun, 1998; Kato, Slack, 2008; Sperling, Peterson, 2009). *lin-4* регулирует переход от первой личиночной

стадии ко второй, а *lin-7* — от последней четвертой стадии к взрослому организму. Мутации *lin-4* нарушают расписание продолжительности определенных стадий развития личинки, а также влияют на продолжительность жизни нематоды.

Следует отметить, что микроРНК как регулятор темпов развития животных был обнаружен впервые на *C. elegans*, а в настоящее время идентифицировано более 2000 разнообразных микроРНК у разных представителей Metazoa (Slack, Ruvkun, 1998; Kato, Slack, 2008; Hertel, Stadler, 2015). МикроРНК, комплементарно связываясь с мРНК, блокируют процесс трансляции: при этом может происходить деградация мРНК. МикроРНК играют важную роль в функционировании генных регуляторных сетей, принимая участие в эволюционной регуляции онтогенетических процессов (Kittellmann, McGregor, 2019).

МикроРНК входят в состав большой группы некодирующих РНК, которые регулируют многие внутриклеточные процессы у эукариотических организмов. Некодирующие РНК и микроРНК, в частности, считываются с межгенных последовательностей, интронов, а также *Hox*-генов. Несколько сотен этих РНК считывается с интронных последовательностей *Hox*-генов генома человека (Sperling, Peterson, 2009). МикроРНК участвуют в регуляции эмбрионального развития и дифференцировки, в частности нейрогенеза и гемопоэза, а также дифференцировки стволовых клеток.

Важнейшая особенность микроРНК — корреляция между увеличением числа и разнообразия этих РНК и морфологической сложностью Metazoa (см. Hertel, Stadler, 2015). Репертуар регуляторных микроРНК существенно расширяется перед дивергенцией Bilateria, поскольку последовательности, кодирующие эти РНК, не выявлены в геномах Placozoa и малочисленны у губок и книдарий (см. Hertel, Stadler, 2015). Формирование новых семейств микроРНК в процессе эволюции взаимосвязано с усложнением организации многоклеточных животных, в частности с инновационными преобразованиями морфогенезов, что может свидетельствовать об усилении регуляторной роли этих РНК. По-видимому, список регуляторных возможностей этих РНК далеко не исчерпан.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История эволюционной биологии развития свидетельствует о формировании в прошлом столетии нового научного направления в рамках эволюционной биологии, описывающего взаимодействие онто- и филогенетических процессов (evo-devo). Вехи почти 200-летней истории evo-devo включают такие события, как закон зароды-

шевого сходства К. Бэра, теория филэмбриогенеза А.Н. Северцова, эволюционная концепция целостности организма на онто- и филогенезе И.И. Шмальгаузена. Современный этап развития evo-devo характеризуется описанием взаимодействия между онто- и филогенезом на молекулярно-генетическом уровне, а также доказательством важнейшей роли гетерохроний в индивидуальном и историческом развитии в работах С. Гулда, П. Альберча, К. МакНамары и других известных исследователей. Действительно, преобразования онто- и филогенетических процессов посредством гетерохроний определяется в значительной мере генетическими механизмами. Однако важнейшая роль в регуляции онто- и филогенетических процессов принадлежит эпигенетическим механизмам.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-14-00346).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Афанасьева Г.А., Невеская Л.А.* Анализ причин различных последствий кризисных ситуаций на примере замковых брахиопод и бивальвий // Системные перестройки и эволюция биосферы. Вып. 1. М.: Недра. 1994. С. 101–108.
- Ванюшин Б.Ф.* Метилирование ДНК и эпигенетика // Генетика. 2006. Т. 42. № 9. С. 1186–1199.
- Воробьева Э.И.* Современная эволюционная биология развития: механический и молекулярно-генетический или фенотипический подходы // Онтогенез. 2010а. Т. 41. № 5. С. 332–339.
- Воробьева Э.И.* Evo-devo и концепция эволюции онтогенеза И.И. Шмальгаузена // Известия РАН. Серия биол. 2010б. № 2. С. 141–148.
- Гилберт С.Ф.* Биология развития. Изд-во “Информ-Планета”, “Политехника”. 2010. 828 с.
- Гилберт С.Ф., Опиц Д.М., Рэфф Р.А.* Новый синтез эволюционной биологии развития // Онтогенез. 1997. № 5. С. 325–343.
- Дондуа А.К.* Биология развития. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ. Т. 1. 2005. 277 с. Т. 2. 2005. 221 с.
- Иванова-Казас О.М.* Эволюционная эмбриология животных. Санкт-Петербург: Наука, 1995. 566 с.
- Исаева В.В., Озернюк Н.Д., Рожнов С.В.* Свидетельства эволюционных изменений онтогенеза: палеонтологические, сравнительно-морфологические и молекулярные аспекты // Известия РАН. Серия биол. 2013. № 3. С. 273–283.
- Корочкин Л.И.* Введение в генетику развития М.: Наука, 1999. 253 с.
- Краус Ю.А., Родимов А.А.* Гетерохронии и гетеротопии морфогенетических процессов клеточного уровня — источник разнообразия и изменчивости гастрულიи книдарий / Клеточные, молекулярные и эволюционные аспекты морфогенеза. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. С. 97–99.
- Кэри Н.* Эпигенетика. Ростов-на-Дону. 2012. 250 с.
- Майр Э.* Зоологический вид и эволюция. М.: Мир, 1968. 597 с.
- Озернюк Н.Д.* Соотношение онтогенетических и эволюционных процессов в свете достижений современной генетики: роль дупликации генов // Известия РАН. Сер. биол. 2010. № 2. С. 134–140.
- Озернюк Н.Д.* Гетерохронии и эволюционные новшества — модулярность, морфогенетические поля действия генов, молекулярные механизмы / Морфогенез: гетерохронии, гетеротопии и аллометрия. М.: ПИН РАН, 2014. С. 49–60.
- Озернюк Н.Д., Мюге Н.С.* Эволюционные закономерности гомологии регуляторных генов миогенеза // Известия РАН. Серия биол. 2012. № 4. С. 383–390.
- Озернюк Н.Д., Мюге Н.С.* Крупномасштабные дупликации генов и дивергенция паралогичных генов на примере рыб // Генетика. 2013. Т. 49. № 1. С. 73–80.
- Озернюк Н.Д., Исаева В.В.* Эволюция онтогенеза. М.: Товарищество научных изданий КМК, 407 с.
- Рожнов С.В.* Роль гетерохроний в становлении планов строения высших таксонов иглокожих // Известия РАН. Серия биол. 2009. № 2. С. 155–166.
- Рожнов С.В.* Роль модулярности и гетерохроний в становлении высших таксонов Metazoa по палеонтологическим данным / Морфогенез: гетерохронии, гетеротопии и аллометрия. М.: ПИН РАН, 2014. С. 61–82.
- Рэфф Р., Кофмен Т.* Эмбрионы, гены и эволюция. М.: Мир, 1986. 402 с.
- Северцов Н.А.* Морфологические закономерности эволюции М.—Л.: 1939. 609 с.
- Смирнов С.В.* Педоморфоз как механизм эволюционных преобразований организмов / Современная эволюционная морфология. Киев: Наукова думка, 1991. С. 88–103.
- Смирнов С.В.* Метаморфоз хвостатых амфибий и эволюция механизмов его регуляции / Эволюционные факторы формирования разнообразия животного мира. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2005. С. 124–134.
- Уоддингтон К.Х.* Морфогенез и генетика. М.: Мир, 1964. 278 с.
- Уоддингтон К.Х.* Основные биологические концепции / На пути к теоретической биологии. Ред. Астауров Б.Л. М.: Мир, 1970. С. 11–36.
- Филатов Д.П.* Значение фактора объема в ускорении некоторых морфогенезов // Журн. exper. биологии. 1931. Т. 7. С. 137–162.
- Филатов Д.П.* Механика развития как метод изучения некоторых вопросов эволюции // Журн. общ. биологии. 1943. Т. 7. С. 137–162.
- Шмальгаузен И.И.* Организм как целое в индивидуальном развитии. М.—Л.: Изд-во АН СССР, 1938. 144 с.
- Шмальгаузен И.И.* Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора. М.: Наука, 1968. 487 с.
- Шмальгаузен И.И.* Пути и закономерности эволюционного процесса. Избранные труды. М.: Наука, 1983. 360 с.
- Abzhanov A., Protas M., Grant B.R. et al.* Bmp4 and morphological variation of beaks in Darwin’s finches // Science. 2004a. V. 305. P. 1462–1465.

- Abzhanov A., Tabin C.J.* Shh and Fgf8 act synergetically to drive cartilage outgrowth during cranial development // *Dev. Biol.* 2004b. V. 273. P. 134–148.
- Abzhanov A., Kuo W.P., Hartmann C. et al.* The calmodulin pathway and evolution of elongated beak morphology in Darwin's finches // *Nature.* 2006. V. 442. P. 563–567.
- Ahi E.P.* Signalling pathways in trophic skeletal development and morphogenesis: insights from studies on teleost fish // *Dev. Biol.* 2016. V. 420. P. 11–31.
- Alberch P.* The generative and regulatory role of development in evolution / *Environmental adaptation and evolution.* Stuttgart. N.Y.: Fischer, 1982. P. 19–26.
- Alberch P., Blanco M.J.* Evolutionary patterns in ontogenetic transformation // *Int. J. Dev. Biol.* 1996. V. 40. P. 845–859.
- Alberch P., Gould S.J., Oster G.F., Wake D.B.* Size and shape in ontogeny and phylogeny // *Paleontology.* 1979. V. 5. P. 296–317.
- Ambros V., Horvitz H.R.* Heterochronic mytants of nematode *Caenorhabditis elegans* // *Science* 1984. V. 226. P. 409–416.
- Bhullar B.-A.S., Morris Z.S., Sefton E.M. et al.* A molecular mechanism for the origin of a key evolutionary innovation, the bird beak and palate, revealed by an integrative approach to major transitions in vertebrate history // *Evolution.* 2015. V. 69. P. 1665–1677.
- Blanco M., Alberch P.* Evolutionary patterns in ontogenetic transformation: from lows to regulation // *Int. J. Dev. Biol.* 1996. V. 40. P. 845–858.
- Bengston S., Zhao Y.* Fossilized metazoan embryos from the earliest Cambrian // *Science.* 1997. V. 277. P. 1645–1648.
- Caugill E.E., Johnston L.A.* Temporal regulation of metamorphic processes in *Drosophila* by the *let-7* and miR-125 heterochronic microRNAs // *Curr. Biol.* 2008. V. CB 18. P. 943–950.
- Darwin C.* The descent of man and selection in relation to sex. 2nd ed. London: John Murray. 1874. 688 p.
- De Beer G.R.* Embryology and Evolution. Oxford: Clarendon Press, 1930. 231 p.
- De Beer G.R.* Embryos and Ancestors. Oxford: Clarendon Press, 1958. 197 p.
- Dobrzahansky T.G.* Genetics and the Origin of Species. N.Y.: Columbia Univ. Press, 1937. 237 p.
- Eldredge N., Gould S.J.* Punctuated equilibria: An alternative to phyletic gradualism / *Models in Paleontology* (T.J.M. Schopf). San Francisco. Freeman, Cooper and Company. 1972. P. 82–115.
- Gignac P.M., Erickson G.M.* Ontogenetic biteforce modeling of *Alligator mississippiensis*: implications for dietary transitions in large-bodied vertebrate and the evolution of crocodylian feeding // *J. Zool.* 2016. V. 299. P. 229–238.
- Goldschmidt R.B.* Physiological Genetics. N.Y.: McGraw-Hill, 1938. 338 p.
- Goldschmidt R.B.* Evolution as viewed by one geneticist // *Amer. Scientist.* 1952. V. 40. P. 84–94.
- Goodman C.S., Coughlin B.C.* The evolution of evo-devo biology // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97(9). P. 4424–4425.
- Gould S.J.* Ontogeny and Phylogeny. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1977. 501 p.
- Gould S.J.* Punctuated equilibrium in fact and theory // *Skeptic.* V. 1. № 3. P. 48–65.
- Gould S.J.* The structure of Evolutionary Theory. Cambridge. USA: Harvard Univ. Press, 2002. 1433 p.
- Hall B.K.* Evolutionary Developmental Biology. Dordrecht: Kluwer Acad. Publ., 1998. 237 p.
- Hall B.K.* Evo-Devo: evolutionary developmental mechanisms // *Int. J. Dev. Biol.* 2003. V. 47. P. 491–495.
- Hertel J., Stadler P.F.* The expansion of animal microRNA families revisited // *Life.* 2015. V. 5. P. 905–920.
- Hu D., Marcucio R.S.* Unique organization of the functional ectodermal zone in birds and mammals // *Dev. Biol.* 2009. V. 325. P. 200–210.
- Huxley J.S.* Problems of Relative Growth. London: Methuen and Company. 1932. 342 p.
- Ikegami K., Ohgane J., Tanaka S. et al.* Interplay between DNA methylation, histone modification and chromatin remodeling in stem cells and during development // *Int. J. Dev. Biol.* 2009. V. 53. P. 77–96.
- Jacob F.* Evolution and tinkering // *Science.* 1977. V. 196. P. 1161–1166.
- Kato M., Slack F.J.* MicroRNAs: small molecules with big roles – *C. elegans* to human cancer // *Biol. Cell.* 2008. V. 100. P. 71–81.
- Kirschner M.W., Gerhart J.C.* The Plausibility of Life. New Haven, London. Yale Univ. Press, 2005. 314 p.
- Kittlmann S., McGregor P.* Modulation and evolution of animal development through microRNA regulation of gene expression // *Genes.* 2019. V 10(4). 321. <https://doi.org/10.3390/genes10040321>
- Kouzarides T.* Chromatin modifications and their function // *Cell.* 2007. V. 15. P. 175–191.
- Kowalevsky A.* Entwicklungesycichte der einfachen Ascidien // *Mem. l'Acad. St. Petersburg.* Ser. 7. Bd. 10. P. 1–19.
- Levit G.S.* The roots of evo-devo in Russia: It there a characteristic “Russian tradition”? // *Theor. Biosci.* 2007. V. 126. P. 131–140.
- Love A.C.* Morphological and paleontological perspectives for a history of Evo-Devo / *From embryology to Evo-Devo.* Eds. Laubichler M.D., Maienschtein J. Cambridge, London: The MIT Press, 2007. P. 267–307.
- Lewis E.B.* A gene complex controlling segmentation in *Drosophila* // *Nature.* 1978. V. 276. P. 565–570.
- Lewis E.B.* Regulation of the genes of the *bithorax* complex in *Drosophila* // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 1985. V. 50. P. 155–164.
- Margueron R., Trojer P., Reinberg D.* The key to development^ interpreting the histone code? // *Curr. Opin. Gen. Dev.* 2005. V. 15. P. 163–176.
- McKinney L.M., McNamara K.J.* Heterochrony: Evolution of Ontogeny. N.Y.: Plenum, 1991. 437 p.
- McNamara K.J.* A guide to the nomenclature of heterogeneity // *J. Paleontol.* 1986. V. 60. P. 4–13.
- McNamara K.J.* Shapes of Time: The Evolution of Growth and Development. Baltimore: John Hopkins Univ. Press, 1997. 261 p.
- McNamara K.J.* Changing times, changing places: heterochrony and heterotopy // *Paleobiology.* 2002. V. 28. P. 551–558.

- Minelli A.* EvoDevo and its significance for animal evolution and phylogeny // *Evol. Dev. Biol. Inverteb.* Ed. Wanninger A. V. 1. Wien: Springer. 2015a. P. 1–24.
- Minelli A.* Morphological misfits and the architecture of development / *Macroevolution: Explanation, Interpretation and Evidence.* Eds. Serrelli E., Gontier N. Hidelberg: Springer, 2015b. P. 329–343.
- Monk M., Baubelink M., Lehnert S.* Temporal and regional changes in DNA methylation in the embryonic, extra-embryonic and germ cell lineage mouse embryo development // *Development.* 1987. V. 99. P. 371–382.
- Monk M.* Germine-derived DNA methylation and early embryo epigenetic reprogramming: The selected survival of imprints // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2015. V. 41. P. 128–138.
- Morgan T.H.* The rise of genetics // *Science.* 1932a. V. 76. P. 261–288.
- Morgan T.H.* Genetics and physiology of development // *Amer. Natur.* 1932b. V. 60. P. 489–515.
- Morris Z.S., Vliet K.A., Abzhanov A. et al.* Heterochronic shifts and conserved embryonic shape underlie crocodylian craniofacial disparity and convergence // *Proc. R. Soc. B.* 2019. V. 286. 20182389.
- Ngu R.K., Dean W., Dawson C. et al.* Epigenetic restriction of embryonic cell lineage fate by methylation of *Elf5* // *Nature Cell Biol.* 2008. V. 10. № 11. P. 1280–1290.
- Ohno S.* Evolution by gene duplication. Berlin: Springer Verlag. 1970.
- Ozernyuk N.D.* Evolutionary mechanisms: modularity, morphogenetic fields, gene regulation // *Paleontol. J.* 2015. V. 49. P. 1524–1529.
- Pasquinelli A.E.* MicroRNAs and their targets: recognition and emerging reciprocal relationship // *Nat. Rev. Genet.* 2012. V. 13. P. 271–283.
- Raff R.A., Raff E.C.* Evolution in the light of embryos: seeking the origins of novelties in ontogeny / *Form and Function in Developmental Evolution.* Eds. Laubichler M.D., Maienschein J. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2009. P. 83–111.
- Reinhart B.J., Slack F.J., Basson M.* The 21-nucleotide *let-7* RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* // *Nature.* 2000. V. 408. P. 86–89.
- Stanley S.M.* Macroevolution: pattern and process. San Francisco: W.H. Freeman and company, 1979. 332 p.
- Shubin N., Alberch P.* A morphogenetic approach to the origin and basic organization of tetrapod limb // *Evol. Biol.* 1986. V. 20. P. 319–387.
- Slack F.J., Ruvkun G.* Heterochronic genes in development and evolution // *Biol. Bull.* 1998. V. 195. P. 375–376.
- Smith K.K.* Thime's arrow: heterochrony and evolution of development // *Int. J. Dev. Biol.* 2003. V. 47. P. 613–621.
- Sperling E.A., Peterson K.J.* microRNAs and metazoan phylogeny / *Animal Evolution – Genomes, Trees and Fossils.* Eds. Telford M.J., Littwood D.T.J. Oxford: Oxford Univ. Press. 2009. P. 157–170.
- Takita M., Yano W., James H.F. et al.* Cranial shape evolution in adaptive radiations of birds: comparative morphometrics of Darwin's finches and Hawaiian honeycreepers // *Phil. Trans. R. Soc. B.* 2016. V. 372. 20150481.
- Vrba E.S.* Ecology, development and evolution: perspectives from the fossil record / *Environment, Development and Evolution.* Eds. Hall B.K., Pearson B.J., Muller G.B. Cambridge. MIT Press. 2003.
- Waddington C.* Canalization of development and the inheritance of acquired character // *Nature.* 1942. V. 50. P. 563–565.
- Waddington C.* The Strategy of the Genes / A Discussion of some Aspects of Theoretical Biology. London: Georg Allen and Unwin, 1957. 262 p.

History of Evolutionary Developmental Biology

N. D. Ozernyuk*

*Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences,
Vavilova st. 26, Moscow, 119334 Russia*

*e-mail: ozernyuk@mail.ru

Received May 10, 2019; revised July 2, 2019; accepted July 8, 2019

Foundations of evolutionary developmental biology (evo-devo) were laid by K. von Baer's, the author of the law of embryonic similarity in various animal species. Subsequent exploration of this problem was related to proof of the relationship of the invertebrate and vertebrate animals (A.O. Kowalevsky). Next phase of evo-devo progress was the creation of theory of phylembryogenesis (A.N. Severtsov), and the concept of integrity of the organism in onto- and phylogenesis (I.I. Schmalhausen). In context of evo-devo the idea of epigenetic regulation in ontogenesis is of great importance (C. Waddington). At the present stage of evo-devo development, the importance of heterochrony are explored, in particular, the molecular mechanisms of heterochrony formation: "heterochronic genes" and microRNAs.

Keywords: evo-devo, biogenetic law, theory of phylembryogenesis, epigenetic regulation, macroevolution, microevolution, heterochrony, heterochronic genes