

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОНТОГЕНЕЗА ОРГАНИЗМОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ СИММЕТРИИ

© 2013 М.А. Марков, А.В. Марков

Палеонтологический институт им. А.А. Борисяка РАН, Москва
markov_a@inbox.ru

Онтогенез многоклеточных основан на самосборке упорядоченных структур в результате согласованного поведения клеток, изначально «запрограммированных» одинаковым образом. Все клетки эмбриона следуют одному и тому же набору правил поведения, закодированному в структуре генно-регуляторных сетей (ГРС), которая, в свою очередь, закодирована в геноме. Этот принцип положен в основу разработанной нами компьютерной программы Evo-Devo, позволяющей моделировать онтогенез многоклеточных. Моделирование показало отсутствие четкой корреляции между типом симметрии и сложностью ГРС, необходимых для его формирования. Переход от «низших» типов симметрии к «высшим» во многих случаях не требует радикального усложнения программы развития. Однако усложнение ГРС оказывается необходимым для стабилизации и повышения упорядоченности фенотипа. Этот вывод созвучен идеям И.И. Шмальгаузена о созидательной роли стабилизирующего отбора. Отбор на стабилизацию фенотипа должен приводить к развитию дополнительных регуляторных механизмов, основанных на отрицательных обратных связях, что неизбежно ведет к усложнению генетической программы развития. Это, в свою очередь, открывает новые пути для эволюционных преобразований.

Ключевые слова: моделирование, морфогенез, эволюция, симметрия, генно-регуляторные сети, стабилизирующий отбор, сложность.

1. ВВЕДЕНИЕ

Типы симметрии и планы строения многоклеточных определяются структурой генно-регуляторных сетей (ГРС), управляющих развитием (Колчанов и др., 2004; Davidson, 2006). Структура ГРС, в свою очередь, закодирована в геноме, причем факторы среды могут существенно влиять

на реализацию генетической информации. Многие авторы подчеркивали важность понимания принципов онтогенеза для реконструкции путей и механизмов эволюции (Воробьёва, 2010; Шмальгаузен, 1968; 1982; Шишкин, 2006; Huxley, 1943; Waddington, 1966). Эволюционная биология развития добилась значительных успехов в расшифровке генетической «программы» онтогенеза (Carroll, 2005, 2008; Hoekstra, Coyne, 2007; Mallarino, Abzhanov, 2012). Однако прогресс в понимании соотношения генотипа и фенотипа сдерживается контринтуитивностью и кажущейся парадоксальностью многих свойств онтогенеза (как и других процессов, связанных с самоорганизацией).

Одним из перспективных путей преодоления этого препятствия является компьютерное моделирование развивающихся эмбрионов и других самоорганизующихся систем (Меншуткин, Наточин, 2008; Марков, 2010; Oster, Alberch, 1982; Murray, Oster, 1984; Dawkins, 1986; Oster, Murray, 1989; Tamulonis et al., 2010). Разработанная нами программа Evo-Devo предназначена для изучения общих свойств онтогенеза многоклеточных. Она позволяет моделировать самосборку упорядоченных структур из множества делящихся клеток. Результаты, полученные при помощи двумерной версии программы (Evo-Devo 2D, плоские организмы), описаны нами ранее (Марков, Марков, 2011). В настоящей статье представлена новая, трехмерная версия (Evo-Devo 3D, объемные организмы), позволяющая оценить соотношение между структурой ГРС и типами симметрии организмов, а также проверить выводы о закономерностях эволюции онтогенеза, полученные в ходе работы с двумерной версией.

2. ГЛАВНЫЙ ПРИНЦИП ОНТОГЕНЕЗА И ПРОГРАММА EVO-DEVO

Важнейший принцип, лежащий в основе онтогенеза многоклеточных, состоит в том, что онтогенез – это самосборка упорядоченных структур, обусловленная согласованным поведением индивидуальных модулей (клеток), изначально запрограммированных одинаковым образом. Все клетки эмбриона следуют одному и тому же набору «правил поведения», закодированному в структуре ГРС (Колчанов и др., 2004; Davidson, 2006). Программа поведения клеток интерактивна: она реагирует на изменения внешней и внутренней среды. Действия одних клеток эмбриона (их деление, рост, выделяемые вещества) меняют среду для других и влияют на их поведение. В результате поведение клеток оказывается согласованным, а развивающийся организм ведет себя как нечто целое (Шмальгаузен, 1982). Онтогенез – это процесс самоорганизации, в ходе которого из согласованных действий множества клеток, следующих сравнительно простому набору правил поведения, самозарождаются сложные многоклеточные структуры и происходит прогрессивная дифференцировка изначально недифференцированного целого (эпигенез).

Мы предположили, что многие свойства онтогенеза, обнаруженные экспериментально, могут быть следствиями этого принципа. В таком случае для них не требуются специальные объяснения. Эта гипотеза получила подтверждения в ходе изучения онтогенеза модельных организмов в программе Evo-Devo. Программа основана на упомянутом базовом принципе. Она позволяет моделировать самосборку упорядоченных структур («организмов») из множества делящихся клеток (Марков, Марков, 2011). Каждая клетка модельного эмбриона следует заданному набору правил поведения («генотипу»), одинаковому для всех клеток. Запрещены правила, действующие на уровне целого эмбриона или группы клеток; разрешены лишь правила, работающие на уровне отдельной клетки.

В программе Evo-Devo развитие начинается с единственной исходной клетки (зиготы). Перед запуском программы экспериментатор должен задать «генотип», то есть единый набор правил поведения, которому будут подчиняться все клетки. Клетка может выполнять следующие действия:

1) Выделять сигнальные вещества (морфогены), которые распространяются в среде, причем концентрация морфогена убывает по мере удаления от выделяющей клетки.

2) Делиться, причем плоскость деления может быть ориентирована случайным образом или перпендикулярно градиенту одного из морфогенов.

3) Перемещаться в случайном направлении или вдоль химического градиента.

4) Отмирать (претерпевать апоптоз).

5) Становиться клеткой того или иного «типа» (аналог клеточной дифференцировки, см. ниже).

6) Совершать ряд дополнительных действий, таких как изменение размера (рост), изменение интенсивности выделения морфогенов и чувствительности к ним, «затвердевание», то есть фиксация позиции клетки в эмбрионе, после чего другие клетки уже не могут ее смещать или сжимать.

Каждое действие выполняется (или не выполняется) клеткой в зависимости от комбинации указанных в генотипе условий, таких как концентрация морфогенов, число клеток-соседей, наличие контакта с внешней средой (степень окруженности другими клетками), состояние клетки (выделяет ли она в данный момент то или иное вещество), число делений, прошедших с момента начала развития, принадлежность клетки к тому или иному типу.

Программа поведения у всех клеток одна и та же. Однако из-за того, что разные клетки в ходе развития неизбежно оказываются в разных условиях, они могут демонстрировать разное поведение. Дополнительную модульность программе поведения придает способность клеток дифференцироваться, то есть в зависимости от условий становиться клетками иного типа. Любое правило, в соответствии с имеющимися в генотипе инструкциями, может выполняться клетками одних типов и игнорироваться остальными.

Исследование фенотипической реализации разных генотипов в двумерной версии программы (Evo-Devo 2D) выявило следующие свойства, характерные для реальных онтогенезов (Марков, Марков, 2011):

- 1) Изначальная стохастичность, присущая онтогенезу «по умолчанию».
- 2) Необходимость присутствия в ГРС стабилизирующих контуров, основанных на отрицательных обратных связях (ООС), для преодоления стохастичности и получения упорядоченного фенотипа.
- 3) Определяемая наличием таких контуров эквивиальность или помехоустойчивость (способность компенсировать различные помехи, в том числе мутационные).
- 4) Способность онтогенеза при сильных нарушениях порождать новые морфологические структуры, сильно отличающиеся от «нормальных», но при этом не менее сложные и упорядоченные.
- 5) Сходные фенотипические проявления у разных мутаций.
- 6) Канализованность эволюционных преобразований онтогенеза, определяющаяся ограниченностью числа возможных изменений фенотипа при практически неограниченном числе возможных мутационных изменений генотипа (существование «креодов»).
- 7) Возможность дестабилизации онтогенеза в результате мутаций.
- 8) Возможность появления новых признаков сначала в виде редких аномалий (низкая пенетрантность многих мутаций).
- 9) Плейотропность мутаций, влияющих на ход развития.
- 10) Морфогенетические корреляции (изменения одних частей эмбриона автоматически приводят к определенным изменениям других его частей, что можно рассматривать как проявление целостности развивающегося организма).

Регулярная воспроизводимость этих свойств в модели показывает, что они, по всей видимости, являются следствиями заложенного в программу базового принципа, описанного выше, и потому не требуют специальных объяснений (Марков, Марков, 2011).

3. ТИПЫ СИММЕТРИИ И СТРУКТУРА ГРС

Трехмерная версия программы (Evo-Devo 3D) позволяет моделировать онтогенезы объемных организмов с различными типами симметрии. Мы использовали номенклатуру типов симметрии по В.Н. Беклемишеву (1964).

Анаксонная симметрия, или первичная асимметрия (симметрия типа 0). Простейшим типом многоклеточной организации является неупорядоченное скопление клеток. Для его формирования не требуется специальной «программы развития». Неупорядоченные скопления получаются самопроизвольно в результате хаотического деления бластомеров (рис. 1а).

Сферическая симметрия (тип 1). Сферическая симметрия может развиться из симметрии типа 0 без усложнения ГРС (без добавления новых

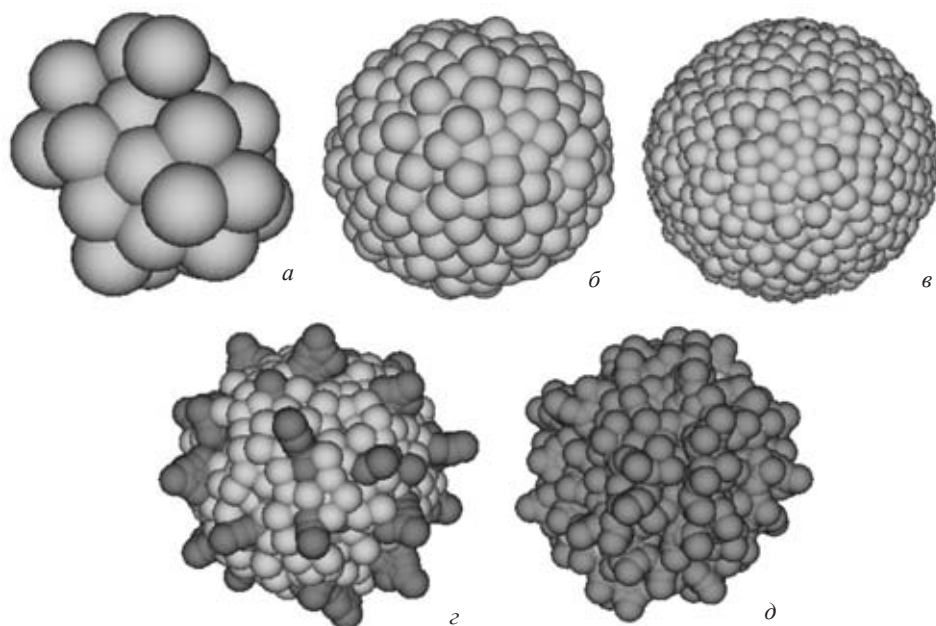


Рис. 1. Анаксонная, сферическая и неопределенно полиаксонная симметрия: *а* – морула из 32 клеток, получающаяся из зиготы после 5 клеточных делений; *б*, *в* – шарообразные скопления, получающиеся после 10 (*б*) и 12 делений (*в*); *г*, *д* – неопределенно полиаксонная симметрия, сопряженная с дифференцировкой клеток: *г* – упорядоченное расположение отростков контролируется отрицательной обратной связью (зачатки отростков выделяют вещество, ингибирующее формирование других отростков поблизости), *д* – удаление ООС приводит к разупорядочиванию фенотипа.

инструкций в генотип) путем простого увеличения числа клеточных делений. Если среда, в которой идет развитие, изотропна, множество делящихся клеток по мере роста их числа приобретает все более правильную сферическую форму (рис. 1б, в).

Неопределенно полиаксонная (многоосевая) симметрия (тип 1.1). Переход от сферической симметрии к неопределенно полиаксонной предполагает появление на сферическом теле осевых структур, что соответствует началу дифференцировки клеток. Клеточная дифференцировка всегда требует усложнения программы развития. В примере, показанном на рис. 1г, в генотип добавлены инструкции, заставляющие часть недифференцированных бластомеров (клетки типа 0) превратиться в клетки типа 1 (зачатки отростков). Кроме того, для равномерного распределения клеток 1 по поверхности сферы требуется добавление регуляторного контура, основанного на ООС. В данном примере клетки 1 выделяют морфоген, ингибирующий превращение соседних клеток 0 в клетки 1. Поэтому отростки возникают на некотором расстоянии друг от друга. Генотип, реализация которого показана на рис. 1г, представляет собой следующий набор инструкций:

Если ты клетка типа 0, то

Если пройдено менее 10 делений, то поделись, в противном случае если концентрация вещества A меньше 0.02 и есть контакт со средой, то начинай выделять вещество A и стань клеткой типа 1.

Если ты клетка типа 1, то

Если пройдено менее 14 делений, то поделись по градиенту вещества A.

ООС, упорядочивающая расположение отростков, заключена в инструкции «если концентрация вещества A меньше 0.02». Ее удаление ведет к дезорганизации фенотипа: эмбрион покрывается коркой из хаотически расположенных клеток 1 (рис. 1d). Данный пример иллюстрирует общую закономерность: усложнение ГРС требуется для дифференцировки частей организма и для упорядочивания фенотипа (снижения хаотичности), то есть для перехода «от неопределенной, бессвязной однородности к определенной, связной разнородности» по Г. Спенсеру (Spencer, 1864).

Монаксонная (осевая) симметрия (тип 2). От симметрии типа 1.1 можно перейти к осевой симметрии, просто уменьшая число радиальных структур. В рассматриваемом примере этого легко добиться, уменьшая параметр, характеризующий чувствительность механизма превращения клеток 0 в клетки 1 к морфогену, выделяемому клетками 1. Иными словами, достаточно усилить ООС, контролирующую формирование зачатков отростков. Усложнения программы развития при этом не происходит. По мере уменьшения данного параметра число радиальных структур уменьшается (рис. 2). При этом тип симметрии качественно меняется дважды. Первый раз это происходит, когда число отростков сокращается до двух. В этот момент автоматически возрастает упорядоченность расположения отростков: теперь они непременно располагаются в противоположных полушариях, а при дальнейшем усилении ООС два отростка оказываются при-

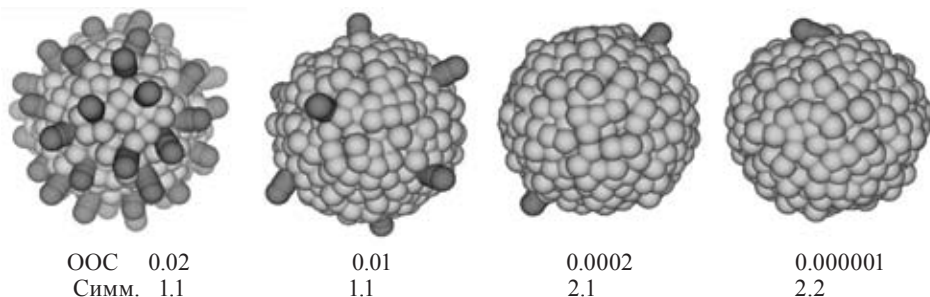


Рис. 2. Уменьшение числа радиальных структур в результате усиления отрицательной обратной связи, контролирующей их формирование, ведет к переходу от симметрии типа 1.1 к симметрии типа 2.1 и 2.2. Под каждым организмом указано пороговое значение концентрации вещества A, при котором ингибируется формирование зачатков отростков, и тип симметрии.

уроченными к противоположным полюсам. В результате симметрия типа 1.1 превращается в **монаксонную гомополярную** (тип 2.1), характеризующуюся наличием одной оси симметрии и перпендикулярной ей плоскости симметрии; полюса идентичны. При дальнейшем усилении ООС остается лишь один отросток, что соответствует другой разновидности осевой симметрии – **монаксонной гетерополярной** (тип 2.2): единственная ось симметрии, полюса различны.

Простейший способ формирования симметрии 2.2 – появление единственной поляризирующей структуры (организатора) в любой точке поверхности сферического эмбриона. Градиент концентрации морфогена, выделяемого организатором, придает полярность зародышу. Такой тип симметрии характерен для ранних эмбрионов животных, поскольку зигота изначально поляризована за счет неравномерного распределения желтка, ДНК, мРНК и других веществ. На основе такого поляризованного эмбриона нетрудно смоделировать развитие разнообразных организмов с данным типом симметрии.

При добавлении в генотип рекурсивной (возвратной) инструкции организм с симметрией 2.2 может приобрести, вдобавок к этой симметрии, также и элементы метамерии. Например, если концевая клетка единственного придатка снова превратится в клетку типа 0, то эта клетка, при соблюдении определенных условий, может автоматически дать начало второму сферическому многоклеточному модулю, соединенному с первым. Это один из нескольких путей формирования метамерии (см. ниже).

Билатеральная симметрия (тип 3). Переход от поляризованного эмбриона с симметрией 2.2 к билатеральной симметрии требует создания второго организатора (центра выделения второго поляризирующего морфогена), причем пространственная ориентация градиентов концентрации двух морфогенов не должна совпадать (рис. 3). Если первый градиент задает передне-заднюю полярность, то второй – дорзо-вентральную. У реальных билатерий в «разметке» эмбриона вдоль передне-задней оси важную роль играют *НОХ*-гены, а дорзо-вентральная полярность у позвоночных определяется работой «шпемановского организатора», выделяющего дорзализующий фактор *chordin* и другие морфогены (De Robertis, 2009). Два несовпадающих градиента морфогенов автоматически задают билатеральную симметрию. К этим градиентам нетрудно «пристроить» программу клеточной дифференцировки. В примере, показанном на рис. 3, клетки подразделяются на «головные», «спинные» и «брюшные». После дифференцировки клетки каждого типа могут следовать собственному набору правил поведения. Так в программе *Evo-Devo 3D* можно получить разнообразные билатерально-симметричные формы (рис. 3).

Таким образом, для перехода от симметрии 2.2 к симметрии 3 достаточно небольшого усложнения программы развития: добавления второго орга-

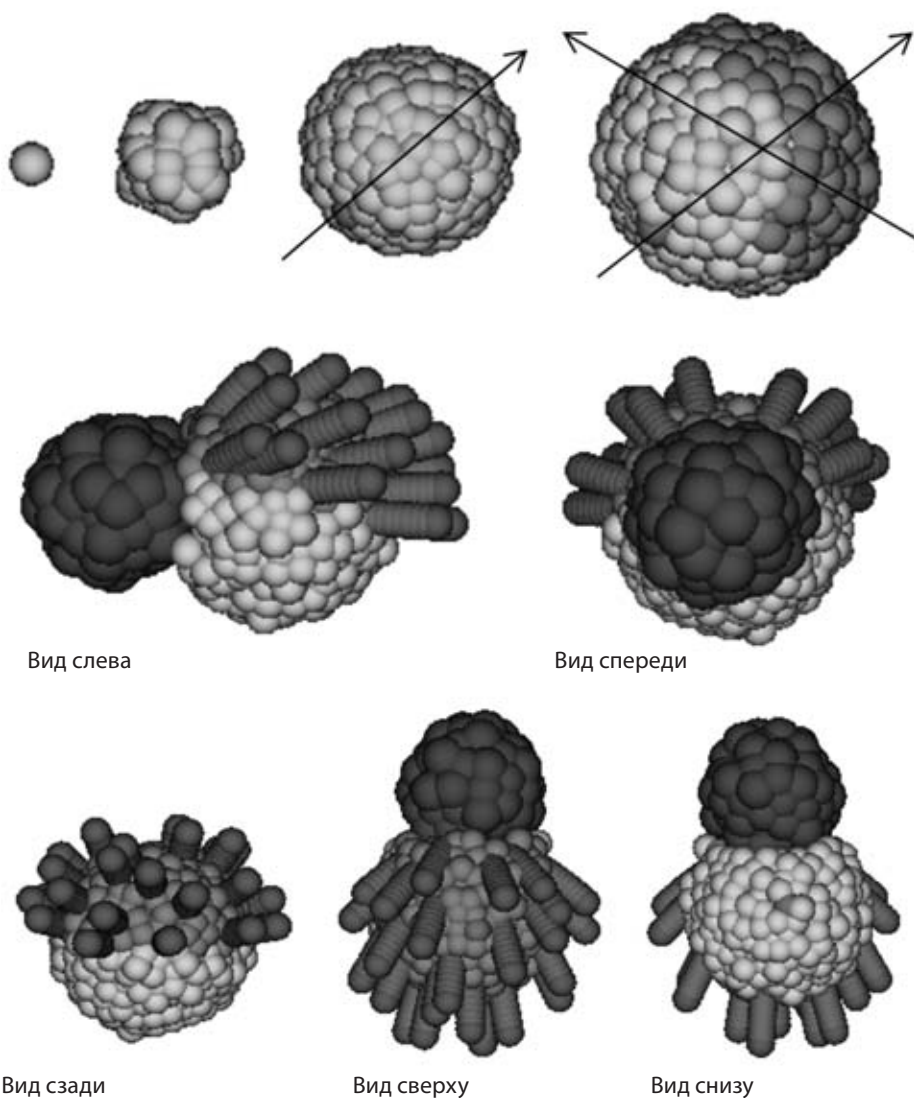


Рис. 3. Развитие билатерально-симметричного организма. Вверху: формирование двух поляризующих организаторов и клеточная дифференцировка (стрелками показаны градиенты морфогенов, задающие передне-заднюю и дорзо-вентральную полярность). Внизу: взрослый фенотип.

низатора, создающего второй поляризующий градиент. Однако усложнение программы развития необходимо для дифференцировки клеток, а также для стабилизации неустойчивых фенотипических признаков (см. ниже).

Билатерально-метамерная симметрия (тип 3.1). Программа Evo-Devo 3D позволяет моделировать разные способы развития метамерии, два из

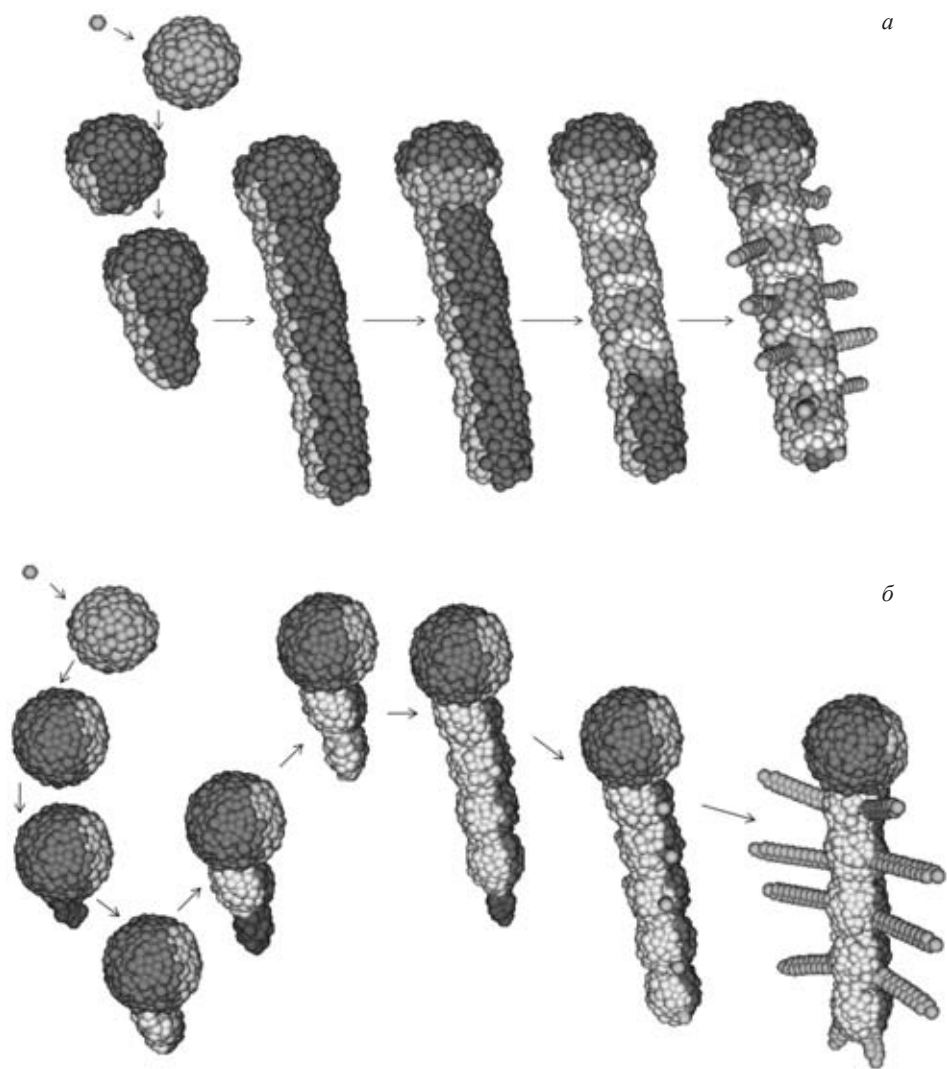


Рис. 4. Два способа развития метамерии у билатерально-симметричного организма: *а* – «часы сегментации», *б* – последовательное формирование сегментов в зоне роста. Пояснения в тексте.

которых показаны на рис. 4. Первый способ (рис. 4*а*) основан на «часах сегментации»: циклическом изменении концентрации морфогена, определяющего, в какой из нескольких возможных типов клеток превратятся недифференцированные клетки туловища, когда до них дойдет движущаяся спереди назад «волна клеточной дифференцировки» (представляющая собой пороговый уровень концентрации другого морфогена). Такой способ закладки метамерных структур характерен для позвоночных и некоторых

насекомых (Sarrazin et al., 2012). Второй способ, характерный для постларвальных сегментов многих членистоногих и аннелид – формирование новых сегментов по одному в зоне роста на заднем конце тела (рис. 4б). Для того, чтобы перейти от метамерии с супротивным расположением метамерных структур к симметрии «скользящего отражения» (характерной, в частности, для многих вендобионтов), достаточно усилить ООС, ингибирующую закладку зачатков метамерных структур в окрестностях уже сформировавшегося зачатка.

4. СТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ КОНТУРЫ И ПОМЕХОУСТОЙЧИВОСТЬ РАЗВИТИЯ

Опыт моделирования онтогенезов в программе Evo-Devo 3D подтверждает закономерности, выявленные ранее в ходе работы с версией 2D (см. раздел 2). Так, неизбежно присутствующие в поведении каждой клетки элементы случайности, складываясь, приводят к неустойчивому («неопределенному») фенотипу, если в ГРС, управляющих развитием, нет специальных стабилизирующих регуляторных контуров, основанные на ООС (Марков, Марков, 2011). Например, фенотип сегментированного организма с парными придатками (рис. 4б), относительно устойчив благодаря наличию в его генотипе множества стабилизирующих инструкций, составляющих в общей сложности 30 % «программы развития». Удаление этих инструкций приводит к дестабилизации онтогенеза: «нормальный» фенотип в этом случае формируется лишь изредка, как одна из многих возможных вариаций (рис. 5).

Важнейшей особенностью стабилизирующих контуров, основанных на ООС, является их универсальность, то есть способность компенсировать разнообразные отклонения независимо от того, какими причинами они были вызваны: случайными вариациями поведения эмбриональных клеток, колебаниями условий среды или генетическими мутациями (Колчанов, Суслов, 2006). Таким образом, упорядочивание (стабилизация) фенотипа, происходящее в ходе эволюции под действием стабилизирующего отбора путем включения в генетическую «программу развития» новых регуляторных контуров, автоматически повышает устойчивость не только к помехам, порождаемым колебаниями условий среды и присущими любому онтогенезу элементами случайности, но и к помехам, порождаемым мутациями. Иными словами, стабилизирующий отбор в тенденции должен вести к снижению пенетрантности (проявляемости в фенотипе) потенциально вредных мутаций.

Проиллюстрируем это на примере рассмотренного выше сегментированного организма (рис. 6). Исходно у этого организма в зачатки конечностей могут превращаться только клетки одного из типов (клетки брюшного эпителия). Закладка конечностей сильно «зарегулирована»: она контроли-

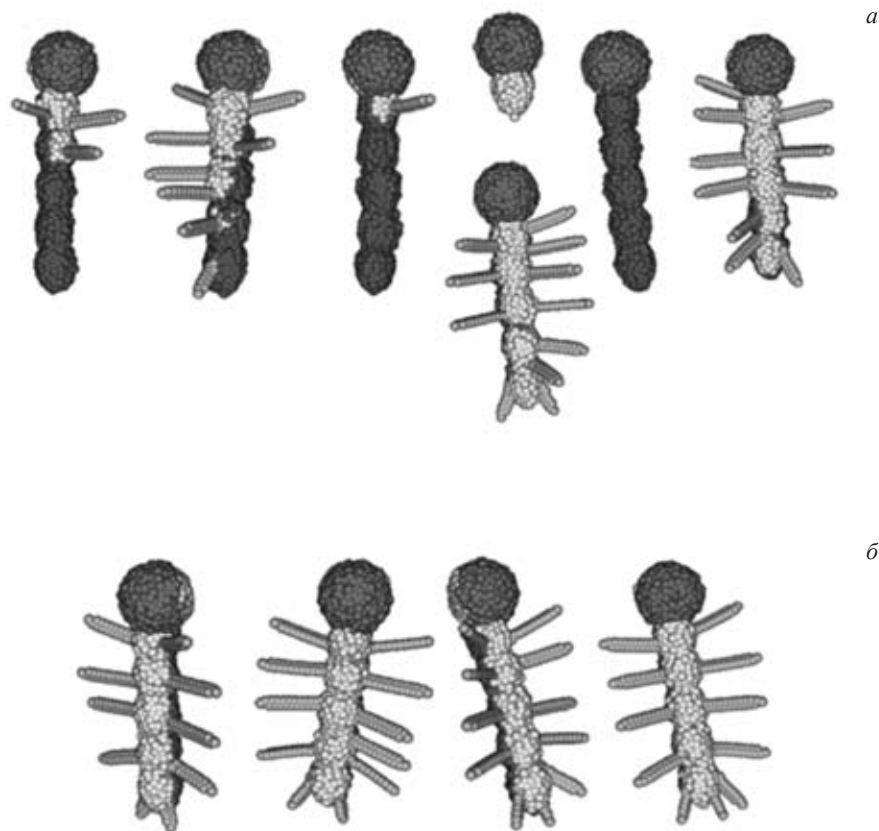


Рис. 5. Стабилизация фенотипа путем добавления в «программу развития» дополнительных регуляторных контуров, основанных на ООС: *а* – нестабильный фенотип, генерируемый простым генотипом с малым числом стабилизирующих регуляторных контуров; *б* – стабилизированный фенотип, полученный из (*а*) путем добавления регуляторных контуров, основанных на ООС, что привело к увеличению (усложнению) «программы развития» в полтора раза.

руется концентрациями пяти морфогенов. Именно поэтому конечности располагаются упорядоченно: посегментно, вдоль верхнего края брюшного эпителия, где он смыкается со спинным (рис. 6а).

Внесем в этот генотип мутацию, которая позволяет зачаткам конечностей формироваться из клеток любого типа (а не только из клеток брюшного эпителия). На уровне программирования такая мутация сводится к перенесению инструкции для формирования зачатков конечностей из подпрограммы, выполняемой только клетками брюшного эпителия, в общую часть программы развития, выполняемую всеми клетками. Можно было бы предположить, что данная мутация приведет к радикальному изменению фенотипа: например, к вырастанию конечностей по всему телу. Этого,

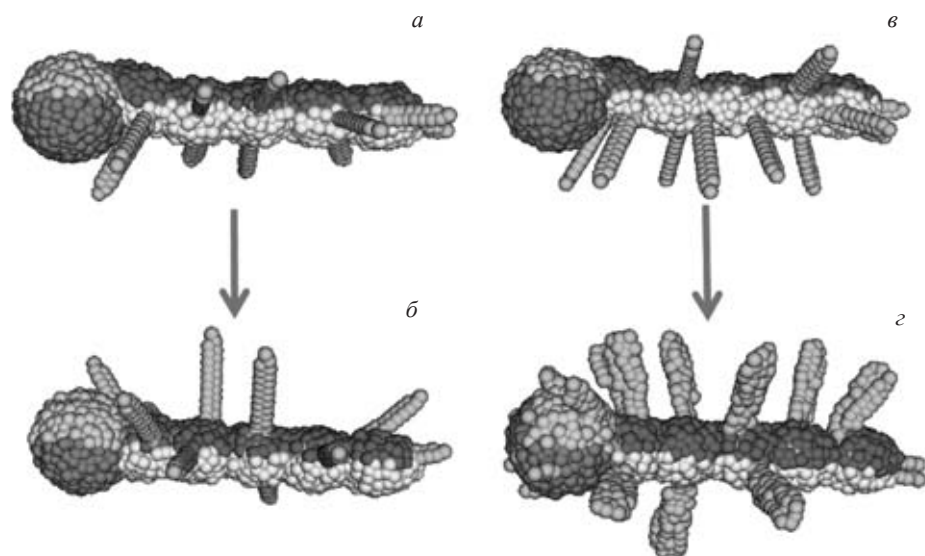


Рис. 6. Стабилизация (упорядочивание) фенотипа повышает устойчивость к мутациям: *а* – исходный упорядоченный фенотип; закладка конечностей контролируется концентрациями пяти морфогенов; только клетки брюшного эпителия могут превращаться в клетки – зачатки конечностей; парные придатки расположены посегментно на брюшной стороне, вдоль границы со спинным эпителием; *б* – мутация, в результате которой в клетки – зачатки конечностей могут превращаться клетки любого типа, приводит лишь к небольшому изменению фенотипа (конечности растут не только по бокам, но и на спине); *в* – менее упорядоченный фенотип; закладка конечностей контролируется концентрациями лишь двух морфогенов; только клетки брюшного эпителия могут превращаться в клетки – зачатки конечностей; парные придатки расположены на брюшной стороне; *г* – та же мутация приводит к значительному изменению фенотипа (конечности растут по всему телу, включая голову; изменены размеры и форма конечностей).

однако, не происходит: лишние конечности вырастают только на спинной стороне туловища (рис. 6б). Причина в том, что закладка конечностей зависит от комбинации многих условий, которые не выполняются в других частях организма (например, на голове). Поэтому фенотипическое проявление мутации оказывается относительно слабым.

Однако эффект данной мутации многократно усилится, если она произойдет у организма с упрощенной программой закладки конечностей (и, соответственно, менее стабильным их расположением). Например, если дестабилизировать закладку конечностей, удалив три регуляторных контура из пяти (и оставив зависимость лишь от двух морфогенов), получим фенотип, показанный на рис. 6в. У этого организма, как и у исходного, конечности растут только на брюшной стороне туловища, но расположены менее упорядоченно.

Если внести в генотип этого организма такую же мутацию, как в предыдущем случае (позволив зачаткам конечностей формироваться из клеток

любого типа), то фенотипическое проявление этой мутации оказывается значительно более сильным (рис. 6з). Конечности теперь действительно вырастают по всему телу, включая голову. Кроме того, меняется размер и форма конечностей (они становятся более толстыми и неровными, а их длина варьирует: на голове они короче, чем на туловище). Причина в том, что в результате упрощения программы развития условия, необходимые для закладки конечностей, выполняются теперь во многих частях организма, включая и сами развивающиеся конечности (этим объясняется их утолщение). Данный пример показывает, что рост упорядоченности и стабильности фенотипа, требующий усложнения программы развития, может автоматически повышать устойчивость к различным внешним и внутренним помехам, в том числе к потенциально вредным мутациям. Это, в свою очередь, должно способствовать накоплению скрытой генетической изменчивости, что повышает эволюционную пластичность и приспособляемость, открывая возможности для выработки новых адаптаций (Hayden et al., 2011).

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты указывают на отсутствие четкой корреляции между типом симметрии и сложностью ГРС, необходимых для его формирования. Сферическая симметрия (1) не требует специализированных ГРС и формируется самопроизвольно при делении клеток в изотропных условиях. Неопределенно-полиаксонная симметрия (1.1) формируется из (1) при появлении радиальных структур (например, отростков), расположение которых контролируется простейшей ООС (клетки структуры выделяют морфоген, ингибирующий закладку таких же структур поблизости). Монаксонная гомополярная (2.1) и гетерополярная (2.2) симметрии получаются из (1.1) без усложнения программы развития за счет изменения параметров ООС. В случае (2.2) эмбрион приобретает поляризацию, задаваемую градиентом морфогена, что соответствует ранним стадиям эмбриогенеза животных. Для перехода от (2.2) к билатеральной симметрии необходимо появление второго поляризующего градиента, не совпадающего с первым (что на генном уровне может быть достигнуто, например, путем дубликации генов, ответственных за формирование первичного градиента). Переход от билатерально-метамерного плана строения к симметрии скользящего отражения достигается изменением параметров ООС без усложнения программы развития. Таким образом, эволюционные переходы от «низших» типов симметрии к «высшим» могут происходить без радикального усложнения программы развития.

Эксперименты по моделированию онтогенеза трехмерных организмов в программе Evo-Devo 3D подтвердили выводы, сделанные ранее в ходе работы с двумерной версией программы (Марков, Марков, 2011). Повидимому, следствиями главного принципа онтогенеза многоклеточных

являются такие его свойства, как необходимость стабилизирующих ООС для подавления стохастики и упорядочивания фенотипа; универсальный характер стабилизирующих регуляторных контуров и вытекающая из него помехоустойчивость (эквивифинальность) онтогенеза. Рост помехоустойчивости онтогенеза за счет развития дополнительных стабилизирующих контуров автоматически повышает устойчивость к потенциально вредным мутациям, снижая их пенетрантность и способствуя накоплению скрытой изменчивости.

Усложнение ГРС необходимо для клеточной дифференцировки, а также для стабилизации и упорядочивания фенотипа, то есть для перехода «от неопределенной бессвязной однородности к определенной связной разнородности». Вывод о том, что стабилизация фенотипа (соответствующая переходу от неопределенного состояния к определенному) требует усложнения ГРС, созвучен идеям И.И. Шмальгаузена (1968) о созидательной роли стабилизирующего отбора. По-видимому, именно отбор на стабилизацию фенотипа должен приводить к фундаментальному усложнению генетической программы развития, способствуя формированию новых компонентов ГРС – регуляторных контуров, повышающих помехоустойчивость развития. Это открывает новые возможности для адаптивной эволюции, поскольку, с одной стороны, помехоустойчивость способствует накоплению скрытой изменчивости, что повышает эволюционную пластичность, с другой – каждый новый элемент ГРС в дальнейшем может стать основой для фенотипических новшеств благодаря дупликациям, переносам в другой генетический контекст или иным модификациям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беклемишев В.Н. 1964. Основы сравнительной анатомии беспозвоночных. Т. 1. М.: Наука. 432 с.
- Воробьёва Э.И. 2010. Evo-Devo и концепция эволюции онтогенеза И.И. Шмальгаузена // Изв. РАН. Сер. биол. № 2. С. 141–148.
- Колчанов Н.А., Суслов В.В., Гунбин К.В. 2004. Моделирование биологической эволюции: регуляторные генетические системы и кодирование сложности биологической организации // Вестн. ВОГиС. Т. 8. № 2. С. 86–99.
- Колчанов Н.А., Суслов В.В. 2006. Кодирование и эволюция сложности биологической организации / Эволюция биосферы и биоразнообразия. М.: КМК. С. 60–96.
- Марков А.В. 2010. Рождение сложности. Эволюционная биология сегодня: неожиданные открытия и новые вопросы. М.: CORPUS. 527 с.
- Марков М.А., Марков А.В. 2011. Самоорганизация в онтогенезе многоклеточных: опыт имитационного моделирования // Журн. общ. биол. Т. 72. № 5. С. 323–339.

- Менишуткин В.В., Наточин Ю.В. 2008. Имитационное моделирование процесса образования многоклеточных животных // Палеонтол. журн. Т. 42. № 2. С. 3–12.
- Шишкин М.А. 2006. Индивидуальное развитие и уроки эволюционизма // Онтогенез. Т. 37. № 3. С. 179–198.
- Шмальгаузен И.И. 1968. Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора. М.: Наука. 451 с.
- Шмальгаузен И.И. 1982. Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии. Избранные труды. М.: Наука. 383 с.
- Carroll S.B. 2005. Endless forms most beautiful: The new science of evo-devo and the making of the animal kingdom. N.-Y.: Norton. 350 p.
- Carroll S.B. 2008. Evo-devo and an expanding evolutionary synthesis: a genetic theory of morphological evolution // Cell. V. 134. № 1. P. 25–36.
- Davidson E.H. 2006. The regulatory genome: Gene regulatory networks in development and evolution. Oxford: Acad. press. 289 p.
- De Robertis E.M. 2009. Spemann's organizer and the self-regulation of embryonic fields // Mechanisms of development. V. 126. P. 925–941.
- Dawkins R. 1986. The Blind Watchmaker. N.-Y.: Norton. 332 p.
- Hayden E.J., Ferrada E., Wagner A. 2011. Cryptic genetic variation promotes rapid evolutionary adaptation in an RNA enzyme // Nature. V. 474. P. 92–95.
- Hoekstra H.E., Coyne J.A. 2007. The locus of evolution: evo devo and the genetics of adaptation // Evolution. V. 61. № 5. P. 995–1016.
- Huxley J. 1943. Evolution. The modern synthesis. N.-Y., L.: Harper & Brothers Publ. 645 p.
- Mallarino R., Abzhanov A. 2012. Paths less traveled: Evo-devo approaches to investigating animal morphological evolution // Ann. rev. cell develop. biol. V. 28. P. 743–763.
- Murray J.D., Oster G.F. 1984. Cell traction models for generating pattern and form in morphogenesis // J. math. biology. V. 19. P. 265–279.
- Oster G., Alberch P. 1982. Evolution and bifurcation of developmental programs // Evolution. V. 36. № 3. P. 444–459.
- Oster G.F., Murray J.D. 1989. Pattern formation models and developmental constraints // J. experimental zool. V. 251. Iss 2. P. 186–202.
- Sarrazin A.F., Peel A.D., Averof M. 2012. A segmentation clock with two-segment periodicity in insects // Science. V. 336. P. 338–341.
- Spencer H. 1864. First principles. N.-Y.: Appleton and Co. 602 p.
- Tamulonis C., Postma M., Marlow H.Q. et al. 2011. A cell-based model of *Nematostella vectensis* gastrulation including bottle cell formation, invagination and zippering // Developmental biol. V. 351. Iss 1. P. 217–228.
- Waddington C.H. 1966. Principles of development and differentiation. N.-Y.: Macmillan. 115 p.

COMPUTER MODELING OF ONTOGENY OF ORGANISMS WITH DIFFERENT KINDS OF SYMMETRY

© 2013 M.A. Markov, A.V. Markov

The ontogeny of multicellular organisms is based on self-assembly of ordered structures due to coherent behaviour of cells, each of which is basically “programmed” in the same way. All embryonic cells follow the same set of rules encoded in the structure of gene regulatory networks (GRNs), which in its turn is encoded in the genome. This principle was laid in the foundation of the computer program ‘Evo-Devo’ designed by us for modeling the ontogeny of multicellular organisms. Modeling revealed the absence of unambiguous correlation between the type of symmetry of the organism and the complexity of GRNs that are needed to produce such symmetry. Evolutionary transition from simpler kinds of symmetry to more complex ones does not necessarily require more complex developmental programs.

However, the complexity of GRNs should increase in order to make the phenotype more robust, stable and ordered. This conclusion is cocordant with I.I. Schmalhausen’s ideas concerning the formative role of stabilizing selection. Selection for more robust phenotype results in the development of additional regulatory mechanisms based on negative feedback, a process that necessarily implies the increase in complexity of the genetic developmental program. New elements of GRNs, in their turn, open new paths for evolutionary change.

Keywords: modeling, morphogenesis, evolution, symmetry, gene regulatory networks, stabilizing selection, complexity.