

УДК 577.21:577.29:004.42

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА

© 2014 г. А.Л. Маркель

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия,
e-mail: markel@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 10 июня 2013 г. Принята к публикации 1 февраля 2014 г.

Генетика и физиология, какова взаимосвязь двух предметов, двух наук? Возможно, генетик скажет, что генетика предворяет физиологию, ибо гены детерминируют все физиологические системы. Но ведь и геном формируется в процессе отбора фенотипов, а фенотип – это физиология, но... физиология детерминирована генами. Похоже на сказку «про белого бычка». Однако кольцо разомкнется, если принять во внимание, что отнюдь не все в физиологии предопределено генами и что не только генетическая изменчивость является предметом наследования; что существует эпигенетическая изменчивость, связанная с физиологическими процессами, и что имеется множество других «что», о чем ниже.

Каково же содержательное наполнение предмета, носящего название «физиологическая генетика»? В 1938 г. выдающийся генетик Ричард Гольдшмидт написал книгу «Physiological Genetics» (Физиологическая генетика) (рис. 1). В предисловии он пишет: «Генетика – это наука о наследственности. Так как причина появления всех наследственных признаков находится в оплодотворенном яйце, целью генетики является поиск связи между структурами половых клеток и наследственными признаками, которые можно наблюдать у полностью сформированного организма... Проблема наследственности – понять, каким образом ген, что бы ни обозначалось этим словом, осуществляет контроль развития организма до взрослого состояния, демонстрирующего все его наследственные признаки. Эту проблему можно просто обозначить как проблема развития. Но так как развитие специфически связано с функцией и действием генов, этот специальный раздел может быть

обозначен как физиология наследственности, а наука, которая занимается этой проблемой, ”физиологическая генетика“» (Пер.: А.М.).

Фактически синонимом понятия «физиологическая генетика» является «феногенетика». В «Большой Советской Энциклопедии» дается такое определение феногенетики: «раздел генетики, изучающий пути реализации наследственной информации в процессе индивидуального развития организма. Феногенетику можно определить также как направление генетики, изучающее пути реализации генотипа в фенотипе (по определению советского биолога Б.Л. Астаурова, – «реакцию осуществления» генотипа), т. е. механизмы действия и взаимодействия генов и их продуктов между собой и с факторами внутренней и внешней среды в процессе развития организмов» (Иванов, 1977). Практически такое же, но более короткое, определение дается в «Словаре научных и технических терминов» МакГроу-Хилл: «Phenogenetics – The study of the phenotypic effects of the genetic material. Also known as physiological genetics» (Феногенетика – наука о фенотипических эффектах генетического материала. Также известна как физиологическая генетика) (McGraw-Hill, 2003).

Таким образом, речь идет о путях и механизмах реализации генетической информации в индивидуальном развитии. Конечно, на мой взгляд, этим содержанием физиологической генетики не исчерпывается, и более того, это лишь одна сторона предмета. Вторая, не менее важная и интересная, касается того, что физиологические процессы, участвующие в реализации генетической информации, сами по себе не являются пассивными каналами передачи, но

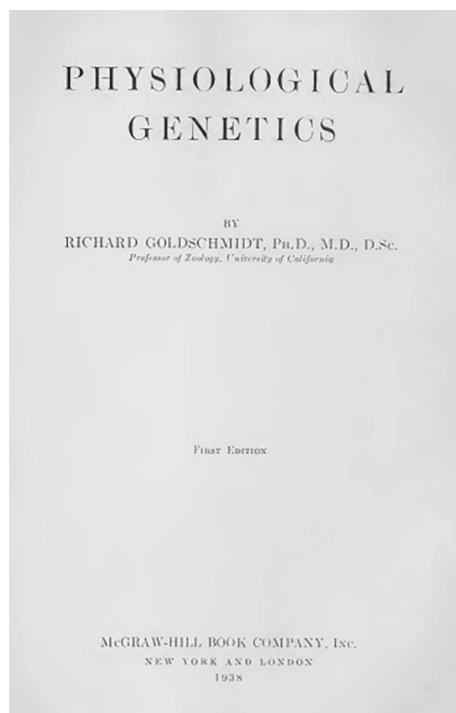


Рис. 1. Ричард Гольдшмидт и его книга «Физиологическая генетика».

могут осуществлять контролирующие функции благодаря имеющимся механизмам обратной связи, конечным звеном которых является сам геном. Развитие этого раздела физиологической генетики стало результатом исследований в основном последних двух десятилетий, и последствия их могут, по мнению ряда авторов, послужить созданию нового синтетического раздела эволюционной генетики.

Однако, если говорить о традиционном содержании предмета физиологической генетики, то следует отметить, что, во-первых, исследования в этом направлении далеко не достигли намеченных целей, хотя, казалось бы, они ведутся на протяжении многих десятилетий. Во-вторых, очевидно, реализация генетической информации контролируется не только со стороны генома, но и при участии комплекса средовых факторов, действие которых опосредуется через физиологические процессы, которые принимают участие в реализации генетической программы. Отсюда следует, что полное знание о механизмах реализации генетической информации в индивидуальном развитии может быть получено при одновременном и полном учете такого многостороннего контроля, что, по сути, является идеальным знанием и потому практически мало достижимым.

И в самом деле, как понять этот переход от «сухого» буквенного текста, который показан на левой стороне рисунка, к прекрасной картине – девушке, играющей на скрипке в чудесном лесном обрамлении, изображенной справа (рис. 2). Слева – генотип, справа – фенотип. Как осуществляется переход между ними? Многие тут же «поймают меня на слове»: ведь «чудесное лесное обрамление» да и сама скрипка вовсе не могут быть отнесены к фенотипу и тем более к генотипу девочки. Да, конечно, но здесь уместно вспомнить о таком понятии, которое Ричард Докинз обозначил как «расширенный фенотип» (extended phenotype), – это все возможные изменения в окружающем мире, которые произведены организмом с определенным генотипом и которые влияют на шансы этого организма сохраниться в этом мире (Dawkins, 1982). В этом смысле и лесные посадки, сделанные человеком, и созданная им скрипка – продолжение его фенотипа. Это та материальная и культурная среда, которая создается человеком, человеческим обществом и влияет на его эволюцию и его генофонд. Таким образом, «расширенный фенотип», образуемый при прямом участии генома, сам оказывает существенное влияние на геном благодаря эволюционному процессу.

перевод вступительной части статьи. Итак, авторы пишут: «К моменту рождения Чарльза Дарвина в 1809 г. идея о том, что виды изменяются, т. е. эволюционируют, уже существовала. Однако только спустя полвека, после того как Дарвин опубликовал «Происхождение видов», эволюционная теория стала фундаментальной основой биологии. Дарвин понял, что естественный отбор только тогда может изменять признаки, когда их разнообразие передается от родителей к потомкам, т. е. наследуется. Последующее объединение дарвинизма и генетики в процессе так называемого синтеза привело к семантической путанице. В результате возникло мнение, что в чреде поколений наследуется только ДНК. Однако эволюция происходит путем отбора фенотипических особенностей (различий), которые, собственно, и наследуются в поколениях. Согласно этому, фенотипические вариации должны быть разделены на наследуемые и ненаследуемые, а не на генетические и средовые, как это рассматривается в классическом варианте эволюционной теории.

В настоящее время представление о том, что биологическая информация передается в поколениях только через ДНК, выглядит несостоятельным. Это стало особенно очевидным, когда начали проводить полногеномные исследования ассоциаций (GWA – genome-wide association studies). Эти исследования показали, например, что вариация таких признаков, как рост или заболеваемость некоторыми широко распространенными болезнями, которые имеют высокие показатели наследуемости, не может быть объяснена изменчивостью, выявленной при полногеномном анализе. Такое отсутствие связи между вариациями ДНК и наследуемостью может быть обусловлено несколькими причинами, одна из которых заключается в том, что неправильно оценивается или интерпретируется сама наследуемость, главным образом из-за того, что чисто генетическая наследуемость часто искажается негенетической. Все большее признание находит понимание того, что в поколениях передаваться может также и негенетическая информация. Концепция «общей наследуемости» или «инклюзивной наследуемости» в последнее время используется для объединения генетической и негенетической наследуемости. Эти два термина являются

синонимами и призваны охватить воедино все размерности наследования.

Наследственная негенетическая информация может возникать на основе нескольких взаимодействующих между собой процессов, включая эпигенетические, родительские эффекты, а также экологическую и культурную наследуемость. Все формы генетической и негенетической наследственности дают вклад в фенотипическое сходство между индивидуумами. Разделение этих компонентов наследуемости чрезвычайно важно, так как их специфические свойства воздействуют на динамику эволюционного процесса различным образом. В частности учет специфических свойств негенетической наследственности может послужить разгадке некоторых главных загадок эволюции» (Пер.: А.М.).

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

На сегодняшний день фенотипическое разнообразие, возникающее в процессе эволюции видов в результате либо нейтральной дивергенции, либо естественного отбора, считается результатом вариаций первичной последовательности ДНК. Однако причиной фенотипических вариаций могут быть также изменения экспрессии генов, в основе которых лежат различные эпигенетические механизмы. Например, посттрансляционные модификации гистоновых белков и/или метилирование цитозиновых оснований в ДНК могут усиливать, уменьшать или даже полностью блокировать экспрессию генов без изменения первичной последовательности ДНК. Эпигенетика занимается изучением такого рода модификаций, а также других механизмов регуляции генетической экспрессии, включая некодирующие РНК. В многоклеточном организме эпигенетические изменения могут наследоваться как в процессе митотического деления клеток (онтогенетическое развитие), так и в череде поколений. Хотя такая передача эпигенетических изменений в ряду поколений многоклеточных организмов происходит лишь в небольшом проценте случаев, имеются многочисленные описания такого рода наследования у эукариот.

Майкл Мини и Моше Жиф сравнивали две группы крыс (Meaney, Szyf, 2005). Крысы одной

группы в неонатальном периоде вскармливались очень заботливой матерью, о чем можно было судить по интенсивности вылизывания детенышей и ухода за ними. У крыс второй группы матери явно пренебрегали своими материнскими обязанностями. Авторы нашли, что материнская любовь, если можно так выразиться, оказывала влияние на степень метилирования регуляторных районов гена глюкокортикоидных рецепторов у воспитываемых молодых крыс. Эти эпигенетические изменения в свою очередь оказывали влияние на регуляцию уровня стрессовых гормонов у взрослых крыс таким образом, что испытывавшие большую материнскую заботу крысы вырастали более спокойными, нежели те, которые воспитывались в материнском небрежении. Эти изменения наследовались в поколениях.

Авторы исследовали механизм, благодаря которому среда в раннем онтогенезе может изменять геном, и это изменение может сохраняться. Далее они пишут: «Теперь возникает вопрос, действует ли такой механизм у человека тоже?». В 2009 г. М. Мини и М. Жиф сотрудничали с Густаво Турецким, директором банка мозга самоубийц (Квебек, Канада), содержащим сотни препаратов мозга, дополненных медицинскими документами и посмертными интервью с родственниками (McGowan *et al.*, 2009). Это позволило реконструировать персональные истории жизни самоубийц, включая годы раннего детства. В частности выясняли, не подвергались ли они в раннем детстве жестокому обращению (своеобразный эквивалент плохой материнской заботы, описанной выше у группы крыс). Для ответа на вопрос, не приводило ли несчастливое детство к эпигенетическим изменениям в геноме клеток мозга, производили сравнение образцов мозга, полученных от самоубийц и от людей, погибших в автокатастрофах и в результате других несчастных случаев. Прежде всего, авторы исследовали гены, кодирующие рибосомальные РНК, так как М. Жиф ранее занимался изучением метилирования промоторов именно этих генов. Было обнаружено, что в мозге самоубийц имеется высокая степень метилирования генов рибосомальных РНК, что делает эти гены неактивными. Наибольшие различия были показаны для гиппокампа, в котором осуществляется регуляция уровня секреции гормонов стресса. В то же время в мозжечке, который

контролирует моторику, не было найдено различий по степени метилирования исследованных генов. Далее такая же закономерность была найдена для гена глюкокортикоидного рецептора в гиппокампе у самоубийц, испытавших в детстве разные невзгоды, при сравнении с мозгом людей, погибших в результате несчастного случая. По сути, эти результаты подобны тем, что были получены на двух группах крыс, получавших либо хорошую, либо плохую материнскую заботу в раннем постнатальном периоде.

Предпринимаемые в последние десятилетия попытки установить, какие генные варианты ответственны за психические болезни, безуспешны. Возможно, что секрет кроется в эпигенетических изменениях, многие из которых происходят в раннем пре- и постнатальном онтогенезе. Так, в последнее время было установлено, что у больных шизофренией и биполярным психозом имеется измененный статус метилирования примерно около сотни генетических локусов (Mill *et al.*, 2008).

Другой широко известный пример. В норме цвет шерсти мышей агути (*Ay^y/a*) – желтый, коричневый или смешанный из двух цветов, что зависит от числа присоединенных метильных групп к ДНК рядом расположенного транспозона. Когда Роберт Уотерлэнд и Рэнди Джиртл (Waterland, Jirtle, 2004) **начали кормить этих беременных мышей фолиевой кислотой и другими метил-обогащенными добавками**, все родившиеся мыши имели коричневую шерсть, в то время как без таких добавок шерсть была по преимуществу желтая, кроме того, эти мыши имели выраженную склонность к ожирению, диабету и раку. Метильные группы локализуются в геноме транспозона, расположенного вблизи 5'-конца гена *agouti*, что влияет на экспрессию этого гена не только у мышей-реципиентов, но и у их потомков, что свидетельствует о передаче эпигенетических меток через гаметы.

Другим средовым фактором, изменяющим цвет шерсти у мышей *Ay^y/a*, является генистейн, один из главных фитоэстрогенов сои (Dolinoy *et al.*, 2006). Он обуславливает снижение репродуктивной функции у женщин, снижает ожирение и предохраняет от рака. С этим связывают меньшую заболеваемость раком молочной железы у азиатских женщин, регулярно употребляющих соевые продукты. Оказалось, что добавка гени-

стейна в диету беременным мышам, гетерозиготным по мутации yellow agouti (*Ay/a*), изменяет у потомков этих мышей окраску шерсти в сторону псевдоагути. Эти фенотипические изменения ассоциированы с усилением метилирования 6 цитозинов в последовательности ретротранспозона, расположенного перед районом начала транскрипции гена агути. Степень метилирования в тканях из всех трех зародышевых листков была одинаковой, что говорит о действии гестейна на ранних этапах развития эмбриона, и сохраняется у взрослых мышей. Кроме того, эти изменения эпигенотипа предохраняют мышей от ожирения. Таким образом, были получены первые доказательства влияния диеты беременных самок мышей на степень ожирения их потомков и того что это обусловлено эпигенетическими изменениями.

Что касается людей, то можно привести следующее наблюдение. В конце второй мировой войны Германия ввела эмбарго на поставку продовольствия в западную Голландию. Этот густонаселенный район страдал от плохого продовольственного снабжения; сельское хозяйство было разрушено, вдобавок зима в то время выдалась суровой. Все это привело к гибели 30 тыс. жителей. Сохранились детальные данные по младенцам, родившимся в тот неблагоприятный период, что дало возможность ученым проследить их дальнейшую судьбу и оценить влияние голодания в раннем пре- и постнатальном онтогенезе. Исследователи связали с неблагоприятным воздействием голодания низкий вес при рождении, развитие диабета, ожирения, коронарной патологии, рак молочных желез и другие виды рака. Кроме того, у жителей, подвергшихся голоданию, внуки также рождались с низким весом. Был сделан вывод, что изменения диеты беременной матери является причиной возникновения проблем со здоровьем не только у ее детей, но и у внуков и даже правнуков (Lumeu, 1992).

Так как метилирование или деметилирование генома происходит гораздо легче, чем изменение первичной последовательности (hardware), эпигенетическое наследование «является механизмом быстрого реагирования (software), с помощью которого организм может реагировать на изменения среды, не меняя свое собственное генетическое устройство» (Waterland, Jirtle, 2004).

Интересно, что авторы применяют для описания взаимодействия генетической и эпигенетической изменчивости «компьютерную» терминологию – «hardware – software», что на самом деле имеет глубокий смысл. Эпигенетическая конфигурация очень чувствительна к изменениям среды, как это происходит в случае мышей agouti (*Ay/a*), которые могут в одном поколении под влиянием средовых воздействий изменить свой фенотип, и это изменение будет наследоваться.

Лабильность эпигенетических изменений и их связь со средовыми влияниями напоминают нам о представлениях Жана Батиста Ламарка о наследовании приобретенных признаков. Ж.Б. Ламарк считал, что фенотипические изменения, возникающие под влиянием средовых воздействий, могут наследоваться в поколениях. Рол Офлсон (Университет Упсала, Швеция) писал: «Идея была хороша, но пример, который должен был ее иллюстрировать (шея жирафа), был неудачным» (из: Ondarza, 2012, P. 204).

Хотя содержательное значение термина «эпигенетика» такое, как мы понимаем его в настоящее время, сформировалось в последние 20 лет, сам этот термин появился значительно раньше – в 1940-х годах. Его ввел в обиход выдающийся биолог Конрад Уоддингтон для обозначения процессов, ведущих к реализации генетической информации в фенотипических признаках, чтобы отделить от термина «генетика», которая изучает генотипы. Другими словами, ранний смысл слова «эпигенетика» касался процесса индивидуального развития организма. Но уже тогда К. Уоддингтон говорил о возможности средовых воздействий, которые существенно изменяют траекторию индивидуального развития. Причем при сохранении соответствующих изменений среды может происходить, по терминологии автора, «генетическая ассимиляция признака», т. е. фенотип из индуцированного средой переходит в статус генетически обусловленного и уже не зависящего от наличия или отсутствия вызвавшего его вначале средового воздействия (Waddington, 1940). То есть фактически он предвосхитил сегодняшнее представление об эпигенетической изменчивости, которая возникает под влиянием средовых воздействий и на смену которой в случае положительного отбора в направлении такого рода изменчивости приходит уже ге-

нетическая изменчивость, благодаря чему наследование измененного фенотипа становится стойким и уже практически не зависящим от среды. Таким образом, функциональная программа – эпигенотип (*software*) запечатлевается в «металле» – генотипе (*hardware*).

В современном понимании термин «эпигенетика» стал использоваться в 2001 г. Джошуа Ледерберг (*Lederberg, 2001*). В настоящее время возник целый ряд новых слов-производных: эпиаallel (гены с разной степенью метилирования); эпигеном (полногеномная картина метилирования или наличия других эпимаркеров), эпигенетическая терапия (лечение лекарствами, которые действуют на эпигенетические маркеры) и даже эпигендерный феномен (половая идентификация генома на основе картины его импринтирования). Однако безотносительно к терминологии биологи уже давно придерживались мнения о том, что некоторые виды информации могут передаваться от одного поколения другому без участия первичной последовательности ДНК как таковой.

Брюс Стиллман, директор лаборатории в Колд-Спринг-Харбор (*CSHL*), возвращает многие сегодняшние работы по эпигенетике к открытию Барбарой Мак Клинтон транспозонов у кукурузы (*McClintock, 1951*). Насыщенные метильными группами мобильные элементы, составляющие 35 % от всего генома человека, представляют классическую модель эпигенетического наследования. В том числе эпигенетическая лабильность агуты-мышей зависит от транспозона, расположенного рядом с 5'-концом гена *agouti*. Одним из важнейших свойств метилированной ДНК является способность наследоваться следующим поколением клеток или организмов. Когда происходит репликация метилированной последовательности ДНК, то в последующем поколении в двойной спирали сохраняет метильные маркеры только одна цепочка спирали ДНК, другая должна реметилироваться. Согласно Рудольфу Янишу (*Jaenisch, 2008*) из Массачусетского технологического института (США), первый важный шаг в эпигенетике был сделан два десятилетия назад, когда был открыт фермент ДНК-метилтрансфераза, с помощью которого метильная группа соединяется с цитозином, и исследователи поняли, как распределяется эпигенетическая информация. В

настоящее время существует представление, что метильная группа присоединяется к цитозину благодаря наличию такого же метилированного цитозина на другой цепочке спирали ДНК.

РОДИТЕЛЬСКИЕ ВЛИЯНИЯ

Под родительским влиянием подразумеваются такие воздействия родителей на потомков, которые изменяют их фенотип при неизменном генотипе (*Mousseau, Fox, 1998*). На ранних этапах формирования генетики количественных признаков наличие родительских эффектов рассматривалось как «часто встречающийся и создающий нежелательные помехи средовой фактор формирования сходства между особями» (*Falconer, 1981*). Однако в настоящее время широкое признание получило представление о важном эволюционном значении родительских эффектов, которые рассматриваются в качестве важного механизма наследования сходства между родителями и потомками (*Mousseau, Fox, 1998; Wilson et al., 2005; Danchin, Wagner, 2010*).

Родительские генетические эффекты имеют место в случаях, когда экспрессия генов одного из родителей создает определенную среду, влияющую на развитие его потомства (*Rossiter, 1996*). Генетические родительские эффекты можно изучать путем использования таких моделей количественной генетики, которые учитывают опосредованные генетические влияния (*IGEs – indirect genetic effects*), когда гены, экспрессирующиеся у одного индивидуума, влияют на проявление признаков у других индивидуумов. Причем это влияние осуществляется без наследственной передачи непосредственно самих генов (*Wolf et al., 1998; McGlothlin et al., 2010*). *IGFs* могут иметь множественные эволюционные последствия: от генетической адаптации до выработки оптимальной стратегии социальной организации (*McGlothlin, Brodie, 2009; Wilson et al., 2009; McGlothlin et al., 2010*).

Родительские негенетические эффекты (*PNGEs – parental non-genetic effects*) также могут быть механизмом наследственной передачи признаков. *PNGEs* часто приводят к созданию фенотипического сходства подобно геномному импринтингу (*Hager et al., 2008*). Необходимо указать на существенную разницу между этими явлениями, которая заключается в

различиях паттернов генетической экспрессии и самой эволюционной динамики (Hager *et al.*, 2008). Классические примеры PNGEs включают социально обусловленные PNGEs, которые влияют на признаки, связанные с сексуальностью и с предпочтением такого рода признаков (Qvarnstrom, Price, 2001). Обычно считается, что эти признаки передаются генами (Anderson, Simmons, 2006), однако исследования на птицах и млекопитающих показали, что PNGEs оказывают значительное влияние на вторичные половые признаки (Kendrick *et al.*, 1998; Griffith *et al.*, 1999) и морфологию (Wilson *et al.*, 2005). PNGEs могут проявиться очень рано (иногда еще до полового созревания) и поэтому их очень трудно контролировать даже в эксперименте (Mazer, Gorchov, 1996). Например, у некоторых видов птиц антитела против определенных специфических антигенов проникают в желток яйца (Gasparini *et al.*, 2001, 2006), что определяет устойчивость их потомства к этим патогенам. Таким образом, корреляция между родителями и потомками по резистентности к патогенам может рассматриваться как генетически обусловленная либо как результат генетического импринтинга, хотя на самом деле это результат переноса антител от матери потомству и, следовательно, является примером негенетического наследования. Так как такого рода материнские влияния проявляются очень рано в онтогенезе, их поневоле относят к чисто генетическим эффектам. Родительские эффекты могут сохраняться на протяжении нескольких поколений. Например, у мышей изменение социальной среды может снижать тревожность, по крайней мере у потомства двух поколений (Curley *et al.*, 2009).

У млекопитающих в период вскармливания обычно имеет место очень тесное взаимодействие между матерью и потомством, которое оказывает существенное влияние на рост и развитие детенышей и на их дальнейшую судьбу. Однако было обнаружено, что сила и характер такого взаимодействия между матерью и потомством как у разных видов, так и внутри вида могут сильно варьировать. Эти вариации выражены даже внутри инбредных линий, что связывают обычно с особенностями среды раннего развития.

О негенетической передаче признаков от родителей потомкам писал Михаил Ефимович Лобашев (1961). Он ввел в обиход термин

«сигнальная наследственность», означающий передачу поведенческих навыков потомству через условный рефлекс подражания. М.Е. Лобашев писал, что это явление существует как в животном мире, так и у людей. В этой связи он обратил внимание на то, что у животных потомство, отделенное в раннем возрасте от родителей, не приобретает многих жизненно важных навыков, которые они в обычных условиях заимствуют от родителей.

Широкомасштабные эпидемиологические исследования показали, что диета отцов и дедов может оказывать влияние на фенотип сыновей и внуков. Например, имеются старые данные о том, что недостаточность питания в раннем возрасте до полового созревания (8–12 лет), приводящая к замедлению роста, ассоциирована с риском диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и ранней смертностью у внуков этих людей (Kaati *et al.*, 2002, 2007). Такого рода закономерности отмечены у грызунов. У самцов мышей качественные или количественные нарушения стандартной диеты на различных этапах онтогенеза также вызывают фенотипические изменения у потомков-самцов. Например, самцы мышей, испытывавшие во время их пренатального развития недостаток питания вследствие недостаточной калорийности диеты беременной матери, сравнивались с контрольными самцами. Диета опытных и контрольных самцов мышей после рождения была одинаковой. У опытных самцов был низкий вес при рождении, и по достижении взрослого возраста у них выявлялась сниженная толерантность к глюкозе. Далее, если самцов мышей за две недели до спаривания на 24 ч лишить пищи, то у потомства этих самцов во взрослом состоянии обнаруживается сниженный уровень глюкозы и повышенный уровень кортикостерона в плазме крови (Anderson *et al.*, 2006). Можно привести много примеров таких наблюдений. Много работ посвящено эффектам различных лекарств, токсинов и гормонов (Abel, Tan, 1988; Abel, Bilitzke, 1990; Abel, 2004; Pembrey *et al.*, 2006). Для объяснения эффектов манипуляций с отцами на их потомство привлекаются эпигенетические механизмы, которые обеспечивают передачу потомкам новых свойств через отцовские гаметы. При этом отцовские влияния самым причудливым образом могут сочетаться с материнскими.

Более того, негенетические и генетические родительские эффекты могут взаимодействовать сложным образом. Так, показано, что мутантные мыши, у которых генетически нарушены некоторые характеристики материнского поведения, передают эти особенности своим дочерям дикого типа, у которых нет этой мутации, и этот эффект сохраняется по крайней мере в двух генерациях (Curley *et al.*, 2008). Этот случай может быть описан как не прямое генетическое материнское влияние в первом поколении и как родительское негенетическое влияние (PNGEs) во втором поколении. Существует большое разнообразие эпигенетических, морфологических и физиологических путей, посредством которых осуществляются родительские влияния, в том числе PNGEs. Однако сами механизмы таких воздействий плохо изучены (Champagne, 2008), что затрудняет как обнаружение этих эффектов, так и оценку их эволюционного значения. Различение эпигенетических и ранних родительских влияний от чисто генетических часто затруднено, но эти трудности можно преодолеть, если использовать для их анализа молекулярные методы (Cubas *et al.*, 1999) или методы статистического анализа (Kruuk, 2004; Wilson *et al.*, 2005; Kruuk, Hadfield, 2007).

В настоящее время неясно, определяются ли родительские эффекты действием специального независимого механизма или механизмами наподобие тех, которые описаны выше, в частности зависимой от раннего опыта эпигенетической наследуемостью. В случае наличия специального механизма выделение родительских эффектов от генетической компоненты инклюзивной наследуемости является важным этапом на пути познания многофакторности эволюционной динамики (Hager *et al.*, 2008).

В настоящее время исследуются пути формирования родителями фенотипа своих потомков негенетическим путем. Родительские эффекты проявляются в том, что один или оба родителя могут оказывать влияние на формирование фенотипа, минуя путь непосредственного генетического воздействия (Marshall, Uller, 2007). Родительские эффекты могут быть следствием особенностей местоположения гнезда, логовища и т. п., которое вольно или невольно выбрано родителями; особенностей пищевого рациона родителей, родительских гормональных или

феромональных воздействий, влияющих на социальное поведение потомков, и, наконец, следствием эпигенетических модификаций (Bagot, Meaney, 2010; Crews, 2010; Curley *et al.*, 2011). Поведение может выступать в роли как генератора, так и мишени родительских влияний и может воздействовать не только на поведенческие особенности потомков. Например, избыток андрогенов в яйце может увеличивать агрессивность потомков (Badyaev, Uller, 2009; Maestripieri, Mateo, 2009; Wolf, Wade, 2009). Условия развития, обеспечиваемые родителями и изменяющие фенотип потомков, могут зависеть от генотипа родителей, и в этом случае родительские эффекты могут расцениваться в качестве не прямых генетических родительских влияний.

Родительские влияния чрезвычайно важны при формировании поведения. Родители могут воспитывать определенные типы поведения, с тем чтобы их потомки были наиболее жизнеспособны в тех условиях, в которых они проживают. Если условия изменяются и становятся неопределенными, родители «устраиваются» и «дают возможность» своим потомкам развиваться согласно с их собственными способностями, что приводит к значительной диверсификации их поведения. Но в любом случае роль родителей в формировании поведения потомков чрезвычайно велика и оказывает существенное влияние на эволюцию.

ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

С экологической наследственностью мы сталкиваемся в тех случаях, когда организмы модифицируют среду, в которой они живут и в которой придется жить их потомкам (Odling-Smee, 1988, 2007). В экологии есть понятие «конструирование ниши» (Lewontin, 2000). Конструирование ниши – это процесс, в результате которого организмы посредством своего метаболизма, поведенческой активности и предпочтения модифицируют как собственную экологическую нишу, так и нишу своих соседей. Например, многие виды животных строят гнезда, норы, логова, паутины и т. п. Водоросли и растения изменяют атмосферный состав и модифицируют пищевые цепи, грибы и бактерии разрушают органические останки, бактерии накапливают

питательные вещества и производят продукты, которые могут изменять среду.

Эволюционная теория конструирования ниш представляет собой недавно сформировавшийся раздел эволюционной биологии (Odling-Smee *et al.*, 2003), в котором исследуется способность организмов изменять процесс естественного отбора, конструируя среду, в которой эти организмы живут. Таким образом, организмы становятся «соавторами» естественного эволюционного процесса, как своего собственного, так, возможно, и соседних организмов. Происходит коэволюция организма и среды. Термин «конструирование ниши», по сути, является синонимом понятия «построение экосистемы», введенного в экологию Клайвом Джонсом с соавт. (Jones *et al.*, 1997). Процесс конструирования ниш на самом деле является вездесущим. Благодаря цианобактериям, которые 3,6 млрд лет назад насытили атмосферу кислородом, получили возможность развития другие организмы. Деревни на побережье океана защищены от высоких волн нишей, сформированной мангровыми зарослями. Дождевые черви, создавая свою нишу, улучшают плодородие почв и т. д.

Согласно ординарной точке зрения, конструирование ниши рассматривается как формирование «расширенного фенотипа», который сам по себе является результатом естественного отбора, но не рассматривается в качестве возможной причины эволюционных изменений. Таким образом, в описании проблем эволюционной биологии и экологии преобладают теории, описывающие, каким образом селекция формирует способности организма модифицировать среду обитания и создавать искусственные условия существования, однако мало внимания уделяется изучению влияния на естественный отбор создаваемых искусственных конструкций. Тем не менее, несмотря на некоторые противоречия, последняя точка зрения интенсивно развивается: конструирование ниши имеет существенные эволюционные последствия (Silver, Di Paolo, 2006). В процессе эволюции способности организма конструировать ниши фактически усиливаются благодаря фиксации соответствующих аллелей, так как эти ниши увеличивают жизнеспособность конструирующих их организмов и их потомков (Lehmann, 2008). Конструированные ниши дают возмож-

ность существовать в условиях, которые без таких ниш могли бы стать причиной вымирания (Kylafis, Loreau, 2008).

Конструирование ниш – общебиологический феномен, но у человека эта способность представляется уникальной. За последние 100 тыс. лет человечество распространилось из области Восточной Африки по всему земному шару. Такая экспансия была бы невозможной, если бы человек не был в состоянии модифицировать среду своего обитания таким образом, чтобы компенсировать существенные различия в климате и доступности пищевых продуктов. Человек преодолел все трудности, конструируя свою среду, защитив себя одеждой, построив жилища, научившись пользоваться огнем, создав разные сорта сельскохозяйственных растений и одомашнив животных.

Развитие технологий и культуры стало критическим фактором, обеспечив чрезвычайные способности человека к созданию ниш для своего обитания и развития. Изучение генома человека дало доказательства взаимодействия и коэволюции генома и культуры. Наиболее известным примером изменения генома, индуцированного культурой, является распространение аллеля, обеспечивающего утилизацию лактозы, которая по мере развития домашнего молочного скотоводства стала частью рациона человека. Причем исследования показали, что молочное животноводство развивалось прежде геномных изменений и создавало селекционное давление в пользу аллеля, обеспечивающего утилизацию лактозы (Burger *et al.*, 2007). Другой широко известный пример связан с культивацией ямса (сладкого картофеля) племенами в Западной Африке и с **S-аллелем, обуславливающим наличие серповидных эритроцитов**. На этой территории расчищались пространства для посевов, что создавало условия для появления участков стоячей воды и, следовательно, благоприятные условия для размножения малярийных комаров. Это, в свою очередь, изменило направление селекции в пользу **S-аллеля серповидноклеточности**, который в гетерозиготном состоянии обеспечивал защиту от малярии. Одновременно селекции подверглись и другие гены, усиливающие устойчивость к малярии (Balter, 2005; Wang *et al.*, 2006). Можно привести примеры и других заболеваний, распространившихся

недавно в значительной степени благодаря цивилизационной (культурной) активности человека, – так называемых болезней цивилизации: диабета, ожирения, гипертонии, которые также оказывают селекционное давление на геном, двигая его эволюцию в определенных направлениях (Odling-Smee, 1996; Odling-Smee *et al.*, 2003).

Здесь мы видим, что теория конструкции ниш и понятие экологической наследственности сопрягается с другим не менее интересным феноменом – культурного наследования (Odling-Smee, Laland, 2011).

КУЛЬТУРНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Культурное наследование характеризуется такими процессами, как хранение и передача информации путем общения (коммуникации), имитации и обучения (Bonner, 1980; Guglielmino *et al.*, 1995). Впервые о такой системе наследования писал Томас Морган (Morgan, 1932). Эта система функционирует в мире животных, но особенного развития она достигла в процессе эволюции человека (Jablónka, Szathmáry, 1995). Конечно, культурное наследование имеет генетическую базу, так как функция мозга зависит от генов, но по мере своего развития система культурного наследования «оторвалась» от своей генетической базы и стала выполнять некую роль автономного наследственного аппарата, основной функцией которого стали оперативное накопление и передача информации в поколениях, что, в свою очередь, оказывает существенное влияние на эволюцию генома. Факт наличия культурной наследственности и ее влияния на эволюцию генома может в определенной мере объяснить, почему шимпанзе, геном которых на 98,5 % идентичен геному человека, так сильно отличается от человека, главным образом по поведению, ментальным способностям, социальной организации, а также и по морфофункциональному фенотипу.

Согласно Питеру Ричерсену и Роберту Бойду (Richerson, Boyd, 2005), «культура – это информация, получаемая от особей своего вида в процессе общения, обучения, подражания или в результате других форм социальных взаимодействий, и от которой зависит организация поведения особи». Культуру можно рассматривать

как компоненту сконструированной ниши, функция которой – приобретать и распространять знание. Существование человечества на планете Земля, безусловно, является прямым следствием приобретения и распространения знания, развития культуры и цивилизации. Необходимо отметить наличие определенного параллелизма между биологической эволюцией и развитием культуры (Mesoudi *et al.*, 2004, 2006; Mesoudi, 2011). Для культуры характерно наличие разнообразия (разные течения, формы и т. п.), это разнообразие находится в конкурентных отношениях, и побеждает то направление (форма), которое окажется наиболее жизнеспособным. Кроме того, культурные навыки, атрибуты, установки и т. д., т. е. вся культурная информация наследуется из поколения в поколение. Для культуры, как и для генома, характерно возникновение своего рода «мутаций» (открытия, ниспровергающие прежние знания), что делает эволюцию культуры похожей на генетическую эволюцию. Культурное наследование может быть основой возникновения селективных преимуществ одних сообществ (носителей культуры) перед другими.

Культурное наследование не ограничивается передачей знаний при непосредственном обучении и социальном общении. Культура включает широкий спектр «внемозговых» носителей и накопителей информации, передаваемых в поколениях, – это книги, статьи, фотографии, картины, уставы, законы и многое другое. Кроме знаний, культура богата разными материальными объектами, включая городские и сельские поселения, дороги, сельхозугодья, школы, больницы, заводы и пр. Мы наследуем весь мир, созданный культурным сообществом до нас, и это наследство определяет пути нашего дальнейшего развития, нашей эволюции, в том числе и эволюции нашего генома.

Таким образом, геном, детерминируя всю сложную систему физиологических реакций, создает «дополнительные каналы» наследственной передачи информации, ее материальных носителей и материальных продуктов, создаваемых при реализации новой и передаваемой по наследству информации. Эта иерархия связей между геномом, физиологическими системами и продуктами их деятельности призвана регулировать как каждодневное существование живых

систем, так и их эволюцию. Причем в этой иерархии по мере ее эволюционного развития центральное место начинает играть головной мозг и его конечная функция – поведение. Поведение на самом деле становится путеводным маяком эволюции. По образному выражению Роберта Пломин, поведение идет в авангарде эволюции (Plomin, 2002).

ЛИТЕРАТУРА

- Иванов В.И. Феногенетика // Большая Советская Энциклопедия / Ред. А.М. Прохоров. М.: Сов. Энциклопедия, 1977. Т. 27. 624 с.
- Лобашев М.Е. Сигнальная наследственность. Исследования по генетике / Ред. М.Е. Лобашев. Л., 1961.
- Abel E. Paternal contribution to fetal alcohol syndrome // *Addict. Biol.* 2004. V. 9. 127–133 discussion 135–136.
- Abel E.L., Bilitzke P. Paternal alcohol exposure: paradoxical effect in mice and rats // *Psychopharmacology (Berl.)*. 1990. V. 100. P. 159–164.
- Abel E.L., Moore C., Waselewsky D. *et al.* Effects of cocaine hydrochloride on reproductive function and sexual behavior of male rats and on the behavior of their offspring // *J. Androl.* 1989. V. 10. P. 17–27.
- Abel E.L., Tan S.E. Effects of paternal alcohol consumption on pregnancy outcome in rats // *Neurotoxicol. Teratol.* 1988. V. 10. P. 187–192.
- Anderson L.M., Riffle L., Wilson R. *et al.* Preconceptional fasting of fathers alters serum glucose in offspring of mice // *Nutrition*. 2006. V. 22. P. 327–331.
- Andersson M., Simmons L.W. Sexual selection and mate choice // *Trends Ecol. Evol.* 2006. V. 21. P. 296–302.
- Badyaev A.V., Uller T. Parental effects in ecology and evolution: mechanisms, processes and implications // *Philos. Trans R. Soc. B.* 2009. V. 364. P. 1169–1177.
- Bagot R.C., Meaney M.J. Epigenetics and the biological basis of gene × environment interactions // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2010. V. 49. P. 752–771.
- Balter M. Are humans still evolving? // *Science*. 2005. V. 309. P. 234–237.
- Bonner J.T. *The Evolution of Culture in Animals*. Princeton: Princeton Univ. Press, 1980.
- Burger J., Kirchner M., Bramanti B. *et al.* Absence of the lactase persistence-associated allele in early Neolithic Europeans // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. P. 3736–3741.
- Champagne F.A. Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care // *Front. Neuroendocrinol.* 2008. V. 29. P. 386–397.
- Crews D. Epigenetics, brain, behavior and the environment // *Hormones*. 2010. V. 9. P. 41–50.
- Curley J.P., Mashoodh R., Champagne F.A. Epigenetics and the origins of paternal effects // *Horm Behav.* 2011. V. 59. P. 305–314.
- Cubas P., Vincent C., Coen E. An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry // *Nature*. 1999. V. 401. P. 157–161.
- Curley J.P., Champagne F.A., Bateson P., Keverne E.B. Transgenerational effects of impaired maternal care on behaviour of offspring and grandoffspring // *Anim. Behav.* 2008. V. 75. P. 1551–1561.
- Curley J.P., Davidson S., Bateson P., Champagne F.A. Social enrichment during postnatal development induces transgenerational effects on emotional and reproductive behaviour in mice // *Front. Behav. Neurosci.* 2009. V. 3. P. 1–14.
- Danchin É., Charmantier A., Champagne F.A. *et al.* Beyond DNA: integrating inclusive inheritance into an extended theory of evolution // *Nature Rev. Genet.* 2011. V. 12. P. 475–486.
- Danchin É., Wagner R.H. Inclusive heritability: combining genetic and nongenetic information to study animal culture // *Oikos*. 2010. V. 119. P. 210–218.
- Dawkins R. *The Extended Phenotype*. Oxford: Oxford Univ. Press, 1982. 307 p.
- Dolinoy D.C., Weidman J.R., Waterland R.A., Jirtle R.L. Maternal genistein alters coat color and protects avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome // *Envir. Health Perspect.* 2006. V. 14. No. 4. P. 567–572.
- Falconer D.S. *Introduction to Quantitative Genetics*. N.Y.: Longman, 1981.
- Gasparini J., McCoy K.D., Haussy C. *et al.* Induced maternal response to the Lyme disease spirochaete *Borrelia burgdorferi sensu lato* in a colonial seabird, the kittiwake, *Rissa tridactyla* // *Proc. R. Soc. Lond. B.* 2001. V. 268. P. 647–650.
- Gasparini J., McCoy K., Staszewski V. *et al.* Dynamics of anti-*Borrelia* antibodies in Black-legged Kittiwakes (*Rissa tridactyla*) chicks suggest a maternal educational effect // *Can. J. Zool.* 2006. V. 84. P. 623–627.
- Golding J. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006. V. 14. P. 159–166.
- Griffith S.C., Owens I.P.F., Burke T. Environmental determination of a sexually selected trait // *Nature*. 1999. V. 400. P. 358–360.
- Guglielmino C.R., Viganotti C., Hewlett B., Cavalli-Sforza L.L. Cultural variation in Africa: Role of mechanisms of transmission and adaptation // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1995. V. 92. P. 7585–7589.
- Hager R., Cheverud J.M., Wolf J.B. Maternal effects as the cause of parent-of-origin effects that mimic genomic imprinting // *Genetics*. 2008. V. 178. P. 1755–1762.
- Jablonka E., Szathmáry E. The evolution of information storage and heredity // *Trends Ecol. Evol.* 1995. V. 10. P. 206–211.
- Jaenisch R. Celebrating 10 years of hESC lines: an interview with Rudolf Jaenisch // *Stem Cells*. 2008. V. 26. No. 12. P. 3005–3007.
- Jones C.G., Lawton J.H., Shachak M. Positive and negative effects of organisms as physical ecosystem engineers // *Ecology*. 1997. V. 78. P. 1946–1957.
- Kaati G., Bygren L.O., Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period // *Eur. J. Hum. Genet.* 2002. V. 10. P. 682–688.
- Kaati G., Bygren L.O., Pembrey M., Sjöström M. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity // *Eur. J. Hum. Genet.* 2007. V. 15. P. 784–790.
- Kendrick K.M., Hinton M.R., Atkins K. *et al.* Mothers determine sexual preferences // *Nature*. 1998. V. 395. P. 229–230.

- Kruuk L.E.B., Hadfield J.D. How to separate genetic and environmental causes of similarity between relatives // *J. Evol. Biol.* 2007. V. 20. P. 1890–1903.
- Kruuk L.E.B. Estimating genetic parameters in natural populations using the ‘animal model’ // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 2004. V. 359. P. 873–890.
- Kylafis G., Loreau M. Ecological and evolutionary consequences of niche construction for its agent // *Ecol. Lett.* 2008. V. 11. P. 1072–1081.
- Lederberg J. The meaning of epigenetics // *The Scientist.* 2001. V. 15. No. 18. P. 6.
- Lehmann L. The adaptive dynamics of niche constructing traits in spatially subdivided populations: evolving posthumous extended phenotypes // *Evolution.* 2008. V. 62. P. 549–566.
- Lewontin R.C. The triple helix: gene, organism and environment. Cambridge: Harvard Univ. Press, 2000.
- Lumey L.H. Decreased birthweights in infants after maternal in utero exposure to the Dutch famine of 1944–1945 // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 1992. V. 6. Issue 2. P. 240–253.
- Maternal Effects in Mammals / Eds D. Maestripieri, J.M. Mateo. Chicago (IL): Univ. of Chicago Press, 2009.
- Marshall D.J., Uller T. When is a maternal effect adaptive? // *Oikos.* 2007. V. 116. P. 1957–1963.
- Mazer S.J., Gorchov D.L. Parental effects on progeny phenotype in plants: distinguishing genetic and environmental causes // *Evolution.* 1996. V. 50. P. 44–53.
- McClintock B. Mutable loci in maize // *Carnegie Institution of Washington Yearbook.* 1951. V. 50. P. 174–181.
- McGlothlin J.W., Brodie E.D. How to measure indirect genetic effects: the congruence of trait-based and variance-partitioning approaches // *Evolution.* 2009. V. 63. P. 1785–1795.
- McGlothlin J.W., Moore A.J., Wolf J.B., Brodie E.D. Interacting phenotypes and the evolutionary process. III. Social selection // *Evolution.* 2010. V. 64. P. 2558–2574.
- McGowan P.O., Sasaki A., D’Alessio A.C. *et al.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse // *Nat. Neurosci.* 2009. V. 12. P. 342–348.
- McGraw-Hill. Phenogenetics // *McGraw-Hill dictionary of scientific and technical terms* / Ed. S.P. Parker. McGraw-Hill, 2003. 2380 p.
- Meaney M.J., Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? // *Trends Neurosci.* 2005. V. 28. P. 456–463.
- Mesoudi A. Cultural evolution: how Darwinian theory can explain human culture and synthesize the social sciences. Chicago: Univ. of Chicago Press, 2011.
- Mesoudi A., Whiten A., Laland K.N. Is human cultural evolution Darwinian? Evidence reviewed from the perspective of *The Origin of Species* // *Evolution.* 2004. V. 58. P. 1–11.
- Mesoudi A., Whiten A., Laland K.N. Towards a unified science of cultural evolution // *Behav. Brain Sci.* 2006. V. 29. P. 329–383.
- Mill J., Tang T., Kaminsky Z. *et al.* Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis // *Am. J. Hum. Genet.* 2008. V. 82. P. 696–711.
- Morgan T.H. *The Scientific Basis of Evolution.* London: Faber and Faber, 1932.
- Mousseau T.A., Fox C.W. The adaptive significance of maternal effects // *Trends Ecol. Evol.* 1998. V. 13. P. 403–407.
- Odling-Smee F.J. Niche-constructing phenotypes // *The role of behavior in evolution* / Ed. H.C. Plotkin. Cambridge: MIT Press, 1988. P. 73–132.
- Odling-Smee F.J. Niche inheritance: a possible basis for classifying multiple inheritance systems in evolution // *Biol. Theory.* 2007. V. 2. P. 276–289.
- Odling-Smee J., Laland K.N. Ecological inheritance and cultural inheritance: what are they and how do they differ? // *Biol. Theory.* 2011. V. 6. P. 220–230.
- Odling-Smee F.J. Niche construction, genetic evolution and cultural change // *Behav. Processes.* 1996. V. 35. P. 195–205.
- Odling-Smee F.J., Laland K.N., Feldman M.W. *Niche Construction. The Neglected Process in Evolution.* Monographs in Population Biology 37. Princeton: Princeton Univ. Press, 2003. 472 p.
- Ondarza R.N. La epigenética, la otra cara de la genética // *Mensaje Bioquímico.* 2012. V. 36. P. 200–211.
- Pembrey M.E., Bygren L.O., Kaati G. *et al.* Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006. V. 14. P. 159–166.
- Plomin R., DeFries J.C., McGuffin P., Craig I.W. Behavioral genetics in the postgenomic era // *Amer. Psychological Association.* 2002.
- Qvarnstrom A., Price T.D. Maternal effects, paternal effects and sexual selection // *Trends Ecol. Evol.* 2001. V. 16. P. 95–100.
- Richerson P., Boyd R. Not by genes alone: how culture transformed human evolution. Chicago: Univ. Chicago Press, 2005.
- Rossiter M.C. Incidence and consequences of inherited environmental effects // *Ann. Rev. Ecol. Syst.* 1996. V. 27. P. 451–476.
- Silver M., Di Paolo E. Spatial effects favour the evolution of niche construction // *Theor. Popul. Biol.* 2006. V. 20. P. 387–400.
- Waddington C.H. Genetic assimilation of an acquired character // *Evolution.* 1953. V. 7. No. 2. P. 118–126.
- Waddington C.H. *Organisers and Genes.* Cambridge: Cambridge Univ. Press. UK, 1940, 1947.
- Wang E.T., Kodama G., Baldi P., Moyzis R.K. Global landscape of recent inferred Darwinian selection for *Homo sapiens* // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. P. 135–140.
- Waterland R.A., Jirtle R.L. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases // *Nutrition.* 2004. V. 20. P. 63–68.
- Weiss K.M. The phenogenetic logic of life // *Nature Rev. Genetics.* 2005. V. 6. P. 35–46.
- Wilson A.J., Coltman D.W., Pemberton J.M. *et al.* Maternal genetic effects set the potential for evolution in a free-living vertebrate population // *J. Evol. Biol.* 2005. V. 18. P. 405–414.
- Wilson A.J., Gelin U., Perron M.-C., Réale D. Indirect genetic effects and the evolution of aggression in a vertebrate system // *Proc. R. Soc. B.* 2009. V. 276. P. 533–541.
- Wolf J.B., Wade M.J. What are maternal effects (and what are they not)? // *Philos. Trans. R. Soc. B.* 2009. V. 364. P. 1107–1115.
- Wolf J.B., Brodie E.D., Cheverud J.M. *et al.* Evolutionary consequences of indirect genetic effects // *Trends Ecol. Evol.* 1998. V. 13. P. 64–69.