

D.L. VYSSOTSKI

ELEMENTS OF BIOLOGICAL CONCEPTS

**THE THEORY OF BIOLOGICAL CONCEPT
CONSTRUCTION WITH APPLICATIONS
AND EXAMPLES**



**NOVOSIBIRSK
"NAUKA"
2004**



UNIVERSITÄT ZÜRICH-IRCHEL

**ANATOMISCHES INSTITUT
ABTEILUNG NEUROANATOMIE & VERHALTEN**



РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ ИМ. П.К. АНОХИНА**

Д.Л. ВЫСОЦКИЙ

ЭЛЕМЕНТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ КОНЦЕПЦИЙ

**ТЕОРИЯ ПОСТРОЕНИЯ
В ПРИЛОЖЕНИЯХ И ПРИМЕРАХ**



**НОВОСИБИРСК
"НАУКА"
2004**

УДК 575
ББК 65,053
В 93

Рецензенты

доктор биологических наук, профессор *С.И. Малецкий*,
доктор философских наук, профессор *В.Н. Карпович*,
кандидат биологических наук *А.В. Харитонов*

Высоцкий Д.Л.

В 93

Элементы биологических концепций: Теория построения в приложениях и примерах. – Новосибирск: Наука, 2004. – 570 с.
ISBN 5-02-032061-7

На основе анализа современных и классических биологических теорий выявлены и исследованы критические для создания биологической концепции элементы. На их базе разработана методика построения биологических концепций, представленная в виде алгоритма. С использованием этого алгоритма сформировано представление о более эффективном, чем предполагалось ранее, эволюционном процессе.

Осуществлен переход от представлений, оперирующих понятием о слитном приобретенном признаке, к представлениям о приобретенном признаке, как об организованном комплексе, образованном множеством компонентов, малая часть которых в течение эволюционного эпизода становится наследуемой, в то время как оставшаяся большая часть компонентов остается ненаследуемой. Рассмотрены следствия этого разделения – закономерности процесса, который ранее было принято связывать с термином “наследование приобретенных признаков”.

Наследуемый компонент приобретенного признака вызывает у потомства множество фенотипических изменений. Некоторые из них аналогичны родительским (отцовским), другие – противоположны (этот феномен может быть назван “фенотипической инверсией”), а третьи оказываются качественно новыми.

Работа рассчитана на исследователей в области методологии науки и, прежде всего, создателей и разработчиков концепций в науках о живом, а также на преподавателей, аспирантов и студентов вузов.

Ил. 32. Библиогр.: 459 назв.

Vyssotski D.L.

Elements of Biological Concepts: The Theory of Biological Concept Construction with Applications and Examples. – Novosibirsk: Nauka, 2004. – 570 p.

The elements critical for creation of biological concepts have been discovered and investigated on the basis of modern and classical biological theories. Using these elements, the method of biological concept construction is developed and presented here in the form of an algorithm. With the help of this algorithm, an evolutionary mechanism is then generated which is more efficient than other well-established models.

The transition is made from the classical viewpoint of “the inheritance of acquired characters” to a concept of their heritable and unheritable components. During an evolutionary episode most components of an acquired character remain unheritable and only a few components are inherited. Nevertheless even a single heritable component can induce a variety of phenotypic changes, detectable in the offspring. However these are sometimes unpredictable. Some of the phenotypic changes seen in the progeny are opposite to the paternal ones. This phenomenon can be called “phenotypic inversion”.

This book is designed for researchers in the field of methodology of science and, above all, for those who develop concepts in the life sciences. It is also intended for teachers, post-graduate and high school students.

Illustrations 32. References 459.

Без объявления
ISBN 5-02-032061-7

© Д.Л. Высоцкий, 2004

ПРЕДИСЛОВИЕ

В науке довольно широко применяются преждевременные (часто весьма размытые) понятия и термины, отражающие скорее желания и чаяния, нежели реально достигнутое состояние. К их числу, несомненно, относится термин “теория построения биологических концепций”. Под этим понятием подразумевается вся совокупность рекомендаций, как чисто психологических, так и основанных на внутренних особенностях исследуемых естественных процессов, позволяющая, глядя на существующие теоретические представления в конкретной области, перейти, на первом этапе чисто умозрительно, к представлениям новым.

По-видимому, было бы предпочтительнее относить такие проблемы к области методологии науки, если бы это понятие не было бы окончательно дискредитировано предшествовавшим использованием, когда под методологией понималось всякое описание любых особенностей развития науки, безотносительно к тому, насколько эта информация полезна для собственного развития науки, насколько она может быть использована в конкретном исследовании и насколько она инструментальна. Справедливым кажется наблюдение Пола Фейербенда [1986]: “Различие между наукой и методологией, являющейся очевидным фактом истории, указывает на слабость последней...” (с. 321). Поэтому вместо термина “методология” предпочтительнее использовать слово “теория” или “методика”. Последнее позволяет избежать подспудно навязываемого предыдущими двумя терминами глобализма (попыток рассматривать локальную и конкретную проблему, к примеру биологическую, как проблему универсальную, необоснованно осложненную этой универсальностью, без каких-либо реальных на то оснований).

Настоящая книга ограничена исключительно биологическими проблемами. В их фокусе находятся вопросы эволюционной теории, рассматриваемые мною, вслед за П.К. Анохиным и А.М. Уголевым, с точки зрения физиологической. Разумеется, такой подход не обязательно связан с ламаркизмом, с представлениями о наследовании благоприобретенных признаков или их отдельных компонентов. Однако именно такой синтез оказался исключительно плодотворен^и и его результаты превзошли все ожидания.

В связи со спецификой этой ситуации в предисловии настоящей книги я вынужден констатировать и то, что в ней не содержится. В книге не содержится

попытки реабилитации Т.Д. Лысенко. Однако предварительное прочтение рукописи выявило тот факт, что небольшие фрагменты со ссылками на Лысенко, составляя менее 5 % от основного объема, способны привлечь более 90 % читательского внимания. Интересно при этом, что сходные по размеру фрагменты с упоминанием Анри Бергсона, который также придерживался взглядов, близких к Ламарку [Бергсон, 1998], практически никакого внимания не привлекают. Разумеется, на то имеются объективные исторические причины. Однако не они являются предметом обсуждения в настоящей книге.

Я писал книгу о развитии биологических концепций, и пример с Лысенко – лишь один из нескольких. А получается так, что читатель видит, будто бы основная цель написания книги – реабилитация Трофима Денисовича Лысенко. Я же своим основным результатом считаю создание первого пробного варианта методики построения биологических концепций. Методика построения биологических концепций, представленная в виде алгоритма, опирается на конкретные примеры (как исторические, так и новые), без которых ее использование на данном этапе собственного развития сильно затруднено или даже невозможно.

✓ Применение методики основано на аналогии между генерализованной историей создания известных концепций, заложенной в алгоритм, и процессом создания какой-либо новой концепции, разрабатываемой в независимой области. Набор мыслительных приемов, образующих методику, не был экстагирован из вакуума, а составлен на основе реально использовавшихся интеллектуальных операций, выполнявшихся такими исследователями, как И.М. Сеченов, П.К. Анохин и А.М. Уголев. Об этом можно судить вполне объективно по их опубликованным работам, которые представляют собой переходы от предшествовавших теоретических представлений к новым.

Теория функциональных систем П.К. Анохина имеет приоритет от 1935 г. Согласно теории функциональных систем [Анохин, 1968, 1975], первым шагом в обсуждении того или иного естественного процесса является мысленное выделение полезного результата, приносимого данной системой или процессом организму. Полезный результат рассматривается как “системообразующий фактор”. Потом, вслед за И.М. Сеченовым [1952], необходимо представить ситуацию как процесс, имеющий начало, течение и конец. Далее, согласно А.М. Уголеву [1985, 1987], рекомендуется мысленно выделить отрицательные эффекты – факторы расплаты за существование эффекта положительного. Отношение положительного эффекта к факторам расплаты и есть основное свойство как реального процесса, так и биологической концепции. Дальнейшие события в построении концепции, вполне подтверждаемые историей развития биологии, заключаются в переходе от представлений, предполагающих существование относительно низкоэффективного естественного процесса, к представлениям, предполагающим существование процесса более эффективного (имеющего лучшее отношение положительного эффекта к факторам расплаты). Здесь доста-

точно ясно просматривается аналогия с историей развития техники [Уголев, 1987] и с теорией решения изобретательских задач [Альтшуллер, 1986].

К основным естественно-научным результатам исследований, рассматриваемым в настоящей книге, я отношу:

1) разделение приобретенного признака на наследуемые и ненаследуемые компоненты (что случается в течение эволюционного эпизода), а также вытекающие из этого процесса следствия, наиболее яркое из которых – феномен фенотипической инверсии (отдельные компоненты фенотипа потомка оказываются измененными в противоположном направлении относительно одноименных компонентов приобретенного родительского фенотипа);

2) представления о множественности фенокopies функциональной системы на уровне ее центральных компонентов (мозга) и о разделении этих компонентов в рамках каждой функциональной системы на главную и сателлитные фенокopies, что позволяет понять, почему при организации нового поведения в онтогенезе человека или животного имеет место широкое использование прошлого опыта, но сам этот опыт остается практически ненарушенным последующими модификациями;

3) развитие взглядов на дифференциацию в раннем онтогенезе как на принципиально динамический процесс (в физическом смысле), когда клетки исходно гомогенной популяции, переходя в новое состояние, случайным образом разделяются на “медленные” и “быстрые”; “быстрые”, достигшие искомого состояния, организуют сигнал обратной связи, останавливающий переход оставшихся, и в результате образуются две субпопуляции клеток, имеющие разные дальнейшие пути. Известные ныне эмбриональные индукторы (эвокаторы) в действительности являются сигналами обратной связи от достигнутых морфогенетических результатов;

4) представления о модуляторных сайтах ДНК – сайтах регуляции транскрипции, имеющихсЯ дополнительно к обычным регуляторным сайтам (сайтам связывания белковых транскрипционных факторов). Модуляторный сайт представляет собою участок ДНК, увеличивающий или уменьшающий функциональное взаимодействие регуляторного сайта с промотором или с другим регуляторным сайтом, если он расположен между ними. Обычно он состоит из нескольких идентичных блоков (сегментов), расположенных последовательно (друг за другом), и осуществляет свою функцию при посредстве белковых факторов, стабильно ассоциированных с упомянутыми сегментами. Число идентичных блоков в составе модуляторного сайта бывает различным, что влияет на степень выполнения его функции. Изменение числа сегментов может служить наиболее эффективным путем осуществления морфологической эволюции.

К этим представлениям примыкают идеи о скрытых (“дремлющих”, “маскированных” или “реликтовых”) регуляторных сайтах, не проявляющихся ни на одном из этапов онтогенеза. Непроявление в фенотипе упомянутых выше “скрытых” регуляторных сайтов обусловлено эпигенетическими компонентами хромосом, включая метилирование, и модуляторными сайтами, включая широко известные ныне инсуляторные последовательности (инсуляторы).

В результате экстраординарного внешнего воздействия может быть достигнуто изменение наследственности через изменение влияния на транскрипцию некоторого ранее предсуществовавшего в составе гена регуляторного сайта. Это может быть осуществлено, например, путем частичного демаскирования одного из ранее скрытых (“дремлющих”) регуляторных сайтов. При этом в первую очередь должно произойти изменение эпигенетических компонентов, ассоциированных с данным участком хромосомы, что может породить изменение фенотипа уже в следующем поколении. Затем, через несколько последовательных поколений (при условии систематического повторения внешнего воздействия), может произойти и генетическая модификация, – например, дополнительное демаскирование через изменение числа идентичных блоков в составе модуляторного сайта.

Исходным ключом к этим эпигенетическим и генетическим демаскирующим преобразованиям является длительная сверхнормально повышенная концентрация в клетке соответствующего белка-транскрипционного фактора, свидетельствующая о попытках адаптации на уровне регуляции транскрипции рассматриваемого гена. Это есть именно тот ген, который ограничивал и продолжает ограничивать способность адаптации данной функциональной системы и, как следствие, организма как целого. Именно изменение его транскрипции (через эпигенетическое и/или генетическое изменение модуляторного сайта) и становится наследуемым компонентом приобретенного признака.

В книге содержатся также множественные попытки понять феномен нейроэволюции. Может быть, они и приведут к каким-либо результатам в будущем; пока же следует признать, что этот вопрос остается совершенно открытым.

Важно подчеркнуть, что в этой книге отражены не только итоги моего личного опыта и опыта, почерпнутого мною из литературы, но и мысли многих исследователей, с которыми меня сталкивала жизнь. Среди них представители различных наук – от патентного дела и теории решения изобретательских задач до физиологии, анатомии, биологии развития и генетики. Я бесконечно благодарен всем моим коллегам. Они будут узнавать наши встречи и дискуссии на страницах этой книги.

ВВЕДЕНИЕ

Иван Михайлович Сеченов в работе “Элементы мысли” (1878 г.) впервые убедительно показал, что “...в мысли, как процессе или ряде жизненных актов, должна существовать общая сторона, не зависящая от ее содержания” [Сеченов, 1952 б, с. 295].

В течение последующих 125 лет многие пишущие о науке философы, например Карл Поппер [1983], придерживались мнения о существовании единых и универсальных механизмов развития, справедливых для физико-математических, биологических, гуманитарных и прочих наук. При этом специально подчеркивалось, что развитие каждой отдельной науки определяется именно универсальными, а не специфическими закономерностями.

Однако требование универсальности, предъявляемое к механизмам развития науки, вступило в противоречие с требованием инструментальности (полезности), предъявляемым к инструментам развития конкретных научных направлений с практической стороны. Известные универсальные закономерности (см. напр.: [Кун, 1977]) оказались весьма неконкретными, а потому и бесполезными для дальнейшего развития каждой отдельной области знания.

И.М. Сеченов, основываясь на известном в его время материале в области физиологии (которую он трактовал очень широко), выявил закономерности, оказавшиеся впоследствии специфическими именно для наук о живом. “В мысли вообще можно отличать следующие **общие элементы**: 1) раздельность объектов, 2) сопоставление их друг с другом и 3) направление этих сопоставлений”; **“все разнообразие мысли и заключается собственно в эволюции ее объектов из исходных более слитных форм в формы более расчлененные, путем дроблений и пересочетаний”** [Сеченов, 1952 б, с. 308, 309].

Любая концепция в биологии, оказавшая впоследствии сильнейшее влияние на темпы и направление развития биологической мысли, возникла из разделения слитного понятия-представления на два отдельных.

Теория Чарлза Дарвина о происхождении видов произошла из мысленного разделения всех особей популяции на “хорошо приспособленных” и “плохо приспособленных”. Взглядам Дарвина предшествовали представления Ламарка, согласно которым все однополые особи популяции с точки зрения эволюционного процесса одинаковы. Дарвин расчленил популяцию на две части, аргументировал правомочность (адекватность) такого разделения и описал порожденный этим разделением процесс – естественный отбор. Описание его составило основное содержание работы 1859 г. “Происхождение видов путем естественного отбо-

ра или сохранение благоприятных рас (англ.: favoured races) в борьбе за жизнь» [Дарвин, 1991].

Одна из последних книг в области эволюционной биологии [Jablonka, Lamb, 1995] также демонстрирует исключительную важность разделения слитного понятия-представления на два отдельных при рождении концепции. На этот раз разделению подверглось понятие-представление “генетическое наследование”. Оно было разделено на собственно “генетическое наследование” и наследование “эпигенетическое”. Генетическое наследование связано с последовательностью нуклеотидов в ДНК, а эпигенетическое – с ассоциированными с ДНК белками и некоторыми другими компонентами хромосом. Таким образом, наследственность организма есть объединение генетических и эпигенетических систем.

В настоящей работе выявлены и рассмотрены критические для рождения биологической концепции элементы: 1) разделение слитного понятия-представления на два отдельных и 2) повышение эффективности воображаемого естественного процесса.

Эффективность воображаемого биологического процесса повышается в соответствии с принципом эффективности А.М. Уголева [1985] – путем увеличения отношения предполагаемых полезных эффектов к предполагаемым вредным эффектам (факторам расплаты рассматриваемого естественного процесса). История биологической науки показывает, что в исторической перспективе представления о любом условно выделенном биологическом процессе изменяются от гипотез, предполагающих низкоэффективный процесс, к представлениям, предполагающим процесс более эффективный. В этом отношении между филогенетическим развитием жизни на Земле и развитием биологических концепций имеется очевидный параллелизм.

Отсюда следует критерий качества биологической концепции: **лучшая концепция – та, которая предполагает (предсказывает) существование более эффективного биологического процесса.**

На основе двух этих закономерностей (*введение разделения и повышение эффективности*) сформирован **алгоритм построения биологических концепций**. Первая более-менее работоспособная версия этого алгоритма представлена в настоящем тексте. Работа алгоритма проиллюстрирована конкретными примерами, частью – новыми, частью – классическими.

Основные новые примеры разработаны нами в области эволюционных представлений о морфо- и нейроэволюции. По иронии судьбы они оказались скорее потомками архаичных взглядов Ламарка о “наследовании благоприобретенных признаков” и о “внутреннем стремлении к совершенству (complexity or perfection)”, чем последователями современной синтетической теории (СТЭ), основанной на мутационном процессе, естественном отборе и некоторых сопутствующих факторах.

Однако в настоящей книге какая-либо “критика” СТЭ полностью отсутствует, поскольку ограниченность синтетической теории была вполне установлена

А.А. Любищевым еще в XX в. [Любищев, 1982]. Интересующиеся могут обратиться к оригинальным работам этого автора, собранным в указанном сборнике.

В наши дни, когда исследования в области науки о жизни озарены идеями и оснащены приборами, заимствованными у физики, слово “эволюция” пробуждает чуть ли не ностальгические воспоминания о биологии XIX в., о “естественной истории”, занимавшейся изучением животных как таковых. Тем не менее эволюция остается самой центральной проблемой биологических исследований [Пил и соавт., 1981, с. 8]. Значение ставших историческими открытий, сделанных молекулярной биологией за последние 50 лет, определяется прежде всего тем воздействием, которое они оказали на наше понимание процесса эволюции. С эволюционной проблематикой так или иначе связано множество книг и статей второй половины XX в. (см. лит. в кн.: Грант [1991]). Однако среди них лишь небольшую часть составляют работы, посвященные проблеме наследования благоприобретенных признаков.

В известной книге “Проблема наследования приобретенных признаков” [Бляхер, 1971], изданной и на английском языке [Blacher, 1982], идея о наследовании приобретенного рассмотрена как факт истории, не имеющий существенного значения в перспективе; в монографии Steele [1980] и последующей книге Steele с соавт. [1998] описана предложенная автором концепция соматического отбора, похожая на теорию пангенезиса Дарвина [1928], в статье Pollard [1984] предпринята попытка пересмотреть представления о проницаемости “Вейсмановского барьера” в свете данных современной молекулярной генетики; в статье Landman [1991] приведен обзор известных к 1991 г. молекулярных механизмов наследования приобретенных свойств; в относительно недавней книге Jablonka, Lamb [1995] обсуждена возможность наследования приобретенных признаков при посредстве эпигенетических механизмов; в статье Sasaki, Tokogo [1999] представлена модель эволюционного процесса, описывающая изменения поведения в ряду поколений при различных уровнях наследования приобретенных признаков и при различных степенях нестабильности внешней среды; в статьях М.Д. Голубовского [2001] и С.И. Малецкого [2004] освещено современное состояние вопроса о наследовании приобретенных признаков у животных и растений; в монографии М.Д. Голубовского [2000] описана роль факультативных компонентов генома в эволюционном процессе и в процессе наследования приобретенного в частности; в статье Gasparov [1996] рассмотрены взгляды Т.Д. Лысенко (самого известного ламаркиста XX в.) на развитие и эволюцию в контексте позднего авангарда (конец 1920–1930-е годы); в статье Ruden с соавт. [2003] рассмотрены представления Уоддингтона [Waddington, 1942, 1953] и некоторые собственные результаты авторов с позиций наследования благоприобретенных признаков.

Общей особенностью всех упомянутых публикаций, несмотря на их различное отношение к проблеме в целом, является ориентация на обсуждения представлений о наследовании приобретенных признаков, данных в той клас-

сической форме, в какой они были разработаны самим Ламарком [Landman, 1991]. Такой подход бесспорно оправдан при описании истории развития эволюционных идей. Однако, если работа ориентирована на дальнейшее развитие современных представлений, и ставится задача по проверке перспективности представлений о наследовании приобретенного в свете данных современной молекулярной биологии (а именно так поставлен вопрос в работах Steele [1979], Pollard [1984], Jablonka, Lamb [1995], Steele с соавт. [1998], М.Д. Голубовского [2000]), то в первую очередь необходимо модифицировать в соответствии с современными данными сами представления о наследовании приобретенного.

Кроме того, необходимо привести в соответствие с данными современной биологии представления об ожидаемых фенотипических результатах того процесса, который лишь исторически проистекает из теории Ламарка о наследовании благоприобретенных признаков.

Целью настоящего исследования было формирование представлений о более эффективном эволюционном процессе, чем процесс наследования благоприобретенных признаков в оригинальной интерпретации Ламарка и процесс естественного отбора в интерпретации синтетической теории (СТЭ) [Майр, 1974; Левонтин, 1978; Грант, 1991]. Эффективность процесса понимается в смысле А.М. Уголева [1985], т.е. как отношение положительного эффекта к эффектам отрицательным (к факторам расплаты).

Для достижения этой цели необходимо было выполнить следующую последовательность шагов.

1. Выявить основной положительный эффект и основной отрицательный эффект процесса наследования благоприобретенных признаков.

2. Определить элемент, наиболее тесно сопряженный с этими эффектами, и разделить его на две части, одна из которых более тесно сцеплена с положительным эффектом, а другая – с отрицательным; охарактеризовать черты процесса, протекающего при наличии нового разделения.

3. Установить следствия нового разделения, в том числе – ожидаемый фенотип потомства.

В результате осуществлен переход от представлений, оперирующих понятием о слитном приобретенном признаке, к представлениям о приобретенном признаке, как об организованном комплексе, образованном множеством компонентов, малая часть которых (являющаяся обычно наиболее трудноприобретаемой) в течение эволюционного эпизода становится наследуемой, в то время как оставшаяся большая часть компонентов остается ненаследуемой. Под компонентом приобретенного признака понимается изменение экспрессии какого-либо гена, участвующего в его образовании. Компонент в таком понимании является одновременно частью фенотипа и частью генотипа: как часть фенотипа он обладает таким свойством, как пластичность и может быть компонентом какой-либо функциональной системы в смысле П.К. Анохина [1968]; как часть генотипа, он локализован в каком-то локусе и его проявление в фенотипе зависит от множества других генов, транскрипционных факторов

и внешних условий [Майр, 1974]. Наследование приобретенного компонента заключается в таком случае в наличии у потомка тенденции к изменению экспрессии соответствующего гена, что может выражаться в виде тенденции к изменению интенсивности экспрессии, тенденции к смещению периода экспрессии, или же просто в виде измененной чувствительности к какому-либо транскрипционному фактору.

Описаны закономерности процесса, который ранее было принято связывать с термином “наследование приобретенных признаков”. Этот термин предполагал наблюдение у потомков изменений, похожих на изменения, вызванные у родителей-самцов специальным воздействием. Однако теоретический анализ и обсуждаемые в работе экспериментальные данные свидетельствуют о том, что изменения у потомков могут быть как сонаправлены с изменениями у родителей-самцов, так и иметь диаметрально противоположное направление. Более того, у одного и того же потомка изменение одного из показателей может быть подобно, а изменение другого – зеркально противоположно изменению одноименного показателя у родителя-самца.

Впервые установлено, что при экспериментальном исследовании фенотипа потомства первого поколения, полученного от подвергнутого специальному воздействию самца и интактной самки, возможны три типа ситуаций:

1) если наблюдаемый показатель образован компонентами, среди которых имеется наиболее низкопластичный, то по нему будет наблюдаться наследование приобретенного согласно представлениям Ламарка;

2) если наблюдаемый показатель образован только высокопластичными компонентами, то по нему будет наблюдаться наследование приобретенного с обратным знаком (“фенотипическая инверсия”);

3) если в течение онтогенеза потомка в рамках детерминант рассматриваемого показателя (типа 1 или 2) произошла практически полная компенсация, то по данному показателю животное будет фенотипически нормальным.

Эти ситуации имеют следующее объяснение.

Любой адаптивный приобретенный признак является участником какой-либо функциональной системы [Анохин, 1968], т.е. является частью саморегулирующейся системы, обладающей обратной связью.

В течение эволюционного эпизода внешнее влияние приводит к модификации нескольких компонентов конкретной функциональной системы родителя. Модифицированная таким образом функциональная система оказывается более согласованной с рассматриваемым внешним влиянием. Согласно обсуждаемой гипотезе, потомку будет передан только тот компонент, приобретение которого было наиболее затруднено, – скорее всего это будет наиболее долго модифицировавшийся (“низкопластичный”) компонент функциональной системы, модификация которого потребовала наибольшего количества времени. Поэтому потомок на стадии зиготы будет иметь наследственность (генетическую и/или эпигенетическую) для создания низкопластичного компонента функцио-

нальной системы, соответствующего адаптированному родителю, и наследственность для создания высокопластичных компонентов, соответствующих интактному животному (дикому типу).

Если развивающийся из такой зиготы потомок попадает в обычную внешнюю среду, то наличие измененного низкопластичного компонента приводит к сдвигам (рассогласованиям), которые должны быть хотя бы частично скомпенсированы в течение онтогенеза (с целью выживания данной особи). Они будут частично компенсированы путем модификации высокопластичных компонентов функциональной системы, направленной на снижение влияния низкопластичного компонента и на уменьшение его проявлений на уровне фенотипа.

Таким образом, наблюдаемые у потомка изменения высокопластичных компонентов функциональной системы оказываются направленными в сторону, прямо противоположную направлению адаптивных изменений у родителя.

Важно отметить, что описанные закономерности не зависят от конкретных механизмов наследования приобретенного, подобно тому, как закономерности морфологической эволюции, установленные А.Н. Северцовым [1945, 1949], не зависят от того, каким способом осуществляется эволюция – путем естественного отбора или же через наследование благоприобретенных признаков.

Множество различных механизмов может обеспечить достижение одного и того же результата. Такими механизмами могут быть соматическая индукция, параллельная индукция или их комбинация [Бляхер, 1971]. Наследуемое изменение может быть генетическим или эпигенетическим [Jablonka, Lamb, 1995]. Будучи генетическим или эпигенетическим, наследуемое изменение может относиться к облигатным или к факультативным компонентам генома [Голубовский, 2000, 2001]. Более того, если популяция животных аутбредная (состоит из гетерозиготных особей), то возможно вовлечение механизма отбора половых клеток (сперматозоидов, яйцеклеток и их предшественников), который был предложен А. Вейсманом в 1896 г. под названием “germinal selection” [Weismann 1896, 1902]. Названный механизм в случае гетерозигот способен полностью имитировать наследование благоприобретенных признаков [Jablonka, Lamb, 1995]. Кроме того, отбор половых клеток в смысле Вейсмана хорошо сопрягается с любым механизмом наследования приобретенного, помогая использовать для процесса оплодотворения только удачно модифицированные гаметы.

Я надеюсь, что результаты данной работы помогут перейти к уравновешенному (сбалансированному) и, как следствие, к продуктивному исследованию проблемы наследования приобретенного.

Кроме того, становится возможным очертить новую область вопросов, экспериментальные условия для разрешения которых имеются уже сегодня. Среди них можно выделить роль отбора половых клеток в рассматриваемых процессах, который можно исследовать путем сравнения инбредных и аутбредных животных в условиях эксперимента, подобного упомянутому в настоящей работе. Не исклю-

чено, что в процессе онтогенетического развития нокаутных и трансгенных животных, которые в настоящее время очень широко используются во всем мире, происходят процессы, сходные с исследованными нами. Адаптационные процессы, происходящие в течение онтогенеза нокаутов, простираются, быть может, более чем на одно поколение. Последнее не исключено, поскольку известно, что генетически отличные животные приобретают с течением времени в ряду поколений фенотип, более-менее близкий к нормальному [Митрофанов, 1994].

И самое главное. Теперь существует алгоритм построения биологических концепций. Разработанные с его помощью концепции, и не только в области эволюционной теории, описаны в главе 2 настоящей книги (“Эволюция в зеркале...”). Среди них – представления о формировании и использовании памяти, о дифференциации в течение раннего онтогенеза, о регуляции экспрессии гена и об организации его регуляторных участков...

А то, как именно эти концепции с помощью алгоритма были построены (или могли бы быть построены...¹), читатель найдет в главе 3 (“Приемы введения разделения”) и 4 (“Построение концепций...”).

Предложенный алгоритм для создания биологических концепций, конечно, не гарантирует истинности каждой концепции, созданной с его использованием. Истинность тех или иных концепций следует проверять, опираясь на научный инструментарий. Однако, как и теория решения изобретательских задач [Альтшуллер, 1986], алгоритм полезен тем, что вместо хаоса проб и ошибок структурирует высокодостоверные варианты концепций и отсеивает низкодостоверные.

Можно надеяться, что список концепций, созданных с помощью алгоритма, будет продолжен.

В заключение следует отметить, что главы 2 и 5 содержат довольно много конкретных биологических примеров, насыщенных специальной информацией, но могут быть опущены без ущерба для дела, если интересы читателя ограничены лишь философскими аспектами естествознания.

Все литературные ссылки даны на издания, наиболее доступные, с указанием конкретных страниц, где это имело смысл. Поэтому отдельным дореволюционным и довоенным работам оказались поставлены в соответствие издания относительно недавние, последней четверти XX в.

¹ Процесс разработки алгоритма шел одновременно с построением упомянутых концепций и потому эти процессы *de facto* взаимообусловлены.

Глава 1

ПРИНЦИП ЭФФЕКТИВНОСТИ И ВВЕДЕНИЕ РАЗДЕЛЕНИЯ

Развитие всякого физиологического процесса идет в направлении увеличения его эффективности (efficiency, viability), понимаемой в смысле А.М. Уголева [1985], в направлении роста дроби, где числитель представляет собою положительные для организма эффекты процесса, а знаменатель – его отрицательные эффекты. Менее эффективные процессы сменяются в филогенезе более эффективными. История биологической науки показывает, что в исторической перспективе представления о любом условно выделенном биологическом процессе изменяются от гипотез, предполагающих низкоэффективный процесс, к представлениям, предполагающим процесс более эффективный. В этом отношении между филогенезом (“естественной историей”) и развитием биологических теорий (“историей биологической науки”) имеется замечательное подобие.

Отсюда следует, что принцип эффективности А.М. Уголева может служить надежным критерием качества биологической концепции: **лучшей концепцией является та, которая предполагает (предсказывает) существование более эффективного биологического процесса.**

Кроме того, анализ процесса появления значимых концепций в биологической науке приводит к выводу, что рождение всякой хорошей концепции сопряжено с разделением слитного понятия-представления на два отдельных. Данная идея впервые была высказана И.М. Сеченовым: “Прогресс знаний заключается вообще... в большем и большем расчленении форм, бывших на каждой предшествующей ступени более слитными, чем на каждой последующей” [Сеченов, 1952 б, с. 304]. Сам Сеченов часто говорил “о приложении теории Спенсера к изучению психических явлений”, но наши представления точнее всего отражает его собственная формулировка: **“все разнообразие мысли и заключается собственно в эволюции ее объектов из исходных более слитных форм в формы более расчлененные путем дроблений и пересочетаний”** [Сеченов, 1952 б, с. 309]. Или далее: “Анализ мышления как процесса, в связи с его реальными субстратами, показывает, однако, что в акты мышления не привходит никаких новых элементов, помимо тех, которыми определяется переход конкретного ощущения из состояния слитности в более и более расчлененную форму”.

Сходных представлений придерживался позже и Анри Бергсон – исследователь, чьи эволюционные представления опередили весь XX в. и оказались верными не только в общем, но и в деталях [Бергсон, 1998]. Феномен Бергсона

частично явился следствием его опоры на интуицию и жизненный порыв, а не на случайно доступные в тот или иной исторический момент экспериментальные данные. Сам Бергсон называл себя “философом”, что позволяло ему игнорировать ошибочные и неверно интерпретированные экспериментальные результаты и, одновременно, считать как-бы существующими результаты еще никем не поставленных экспериментов. Но в действительности его следует считать одним из крупнейших биологов XX столетия. Применительно к рассматриваемым нами вопросам Бергсон говорил, что “теория познания и теория жизни представляются нам нераздельными” [Бергсон, 1998, с. 36]. Интересно, что к сходному выводу пришел позже и А.М. Уголев [1985]: “Тем не менее по тонкому льду сведений, полученных с помощью несовершенной техники и дополненных несовершенными гипотезами, наука неудержимо движется вперед к более совершенному пониманию законов жизни. Здесь встречаются две великих естественных технологии: технология жизни и технология познания жизни” (с. 465).

А по поводу разделения слитных форм на формы более расчлененные Анри Бергсон [1998] писал следующее: “Она (природа) действует не путем ассоциации и сложения элементов, но с помощью диссоциации и раздвоения” (с. 113).

Сам факт обнаружения нового различия, факт разделения старого понятия-представления на два новых, обладает для индивидуума очень большой значимостью, даже если это разделение и не касается представлений из области науки:

“Известно, насколько трудно человеку вернуться к тому неведению, которое предшествовало выработке определенного понятия. Овладев новым языком, почти невозможно вызвать в памяти тот нерасчлененный поток речевых звуков, который мы слышали до того, как научились выделять в нем слова и выражения. Поняв различие между четными и нечетными числами, нужно совершить героическое усилие, чтобы припомнить, как выглядел наш умственный мир без этого различия. В общем процесс возникновения понятия необратим, как будто акт овладения различием, содержащимся в некотором понятии, опускает завесу над допонятийной памятью о категориях, которые стали теперь различаться. Более того, процесс перехода от неразличия к различию представляется лишенным опытного содержания. С точки зрения сенсорных данных и воображения момент схватывания понятийного различия если и не является безобразным и неосязаемым, пользуясь языком вюрцбургских психологов, то, во всяком случае, не допускает вербализации. Это, если угодно, процесс загадочный и подчас внезапный. “Ага!” психологов выражает эту внезапность, так же как внезапность акта узнавания. Нечто происходит быстро, и человеку ясно, что он нашел это нечто. Процесс возникновения понятий представляется чуть ли не абсолютно недоступным для анализа с точки зрения субъекта, его испытывающего: “Сейчас я понимаю это различие, прежде не было ничего, а в промежутке – только миг озарения”.

Эта недоступность опыта для отчета и является, очевидно, причиной того, что психологи снимали такой скудный урожай знания, когда они пытались изучать образование понятий и другие мыслительные процессы, пользуясь методикой феноменологического анализа. Говорить, подобно Уоллесу [Wallas,

1926], о четырех этапах мышления или открытия (“подготовка”, “созревание”, “озарение” и “проверка”) имеет смысл лишь в порядке указания на то, что внутренний опыт “схватывания” (озарения, проникновения в сущность), будучи внезапным, включен тем не менее в некий более длительный процесс, который еще ждет своего аналитического описания” [Брунер, 1977, с. 131–132].

Психологические особенности перехода от ощущения слитного понятия-представления к двум отдельным дает следующий известный эксперимент Постмена и Брунера [Гриндер, Бэндлер, 1996, с. 33–34]:

«...В психологическом эксперименте, результаты которого, по праву, должны быть известны далеко за пределами психологической науки, Брунер и Постмен обращались к испытуемым с просьбой идентифицировать игральные карты, которые можно было видеть в течение очень короткого, тщательно отмеренного интервала времени. В основном это были обычные карты, но некоторые из них были аномальны, например, имелись: красная шестерка пик или черная четверка червей. В каждом отдельном эксперименте одна и та же карта предъявлялась одному и тому же испытуемому несколько раз в течение интервалов времени, длительность которых постепенно увеличивалась. После каждого предъявления у испытуемого спрашивали, что он видел. Эксперимент считался законченным после двух правильных идентификаций, следующих непосредственно одна за другой.

Даже при самом кратковременном предъявлении большинство испытуемых правильно идентифицировали большинство карт, а при незначительном увеличении времени предъявления все испытуемые идентифицировали все предъявленные карты. Нормальные карты, как правило, идентифицировались правильно, что же касается аномальных карт, то они почти всегда без видимого колебания или недоумения идентифицировались как нормальные. Черную четверку червей могли принять, например, за четверку либо пик, либо червей. Совершенно не осознавая наличия отклонения, ее относили к одной из понятийных категорий, подготовленных предыдущим опытом. Трудно было даже утверждать, что испытуемые видели нечто отличное от того, за что они принимали видимое. По мере увеличения длительности предъявления аномальных карт испытуемые начинали колебаться, выдавая тем самым некоторое осознание аномалии. При предъявлении им, например, красной шестерки пик, они обычно говорили: “Это шестерка пик, но что-то в ней не так – у черного изображения края красные”. При дальнейшем увеличении времени предъявления колебания и замешательство испытуемых начинали возрастать до тех пор, пока, наконец, совершенно внезапно несколько испытуемых без всяких колебаний начинали правильно идентифицировать аномальные карты. Более того, сумев сделать это с тремя-четырьмя аномальными картами, они без особого труда начинали справляться и с другими картами. Небольшому числу испытуемых, однако, так и не удалось осуществить требуемую адаптацию используемых ими категорий. Даже в случае, когда аномальные карты предъявлялись им в течение времени, – в 40 раз превышающего время, необходимое для опознавания аномальных карт, более 10 % аномальных карт так и остались неопознан-

ными. Именно у этих испытуемых, не сумевших справиться с поставленной перед ними задачей, существовали различные трудности личностного характера. Один из них в ходе эксперимента отчаянно воскликнул: “Я не могу разобрать, что это такое! Оно даже не похоже на карту. Я не знаю, ни какого оно цвета, и не понятно, то ли это пики, то ли черви. Я сейчас не уверен даже, как выглядят пики. Боже мой!»

Этот психологический эксперимент, который можно воспринимать либо как метафору, либо как отражение природы сознания, удивительно просто и убедительно дает схематическое представление о процессе научного открытия. В науке, как и в эксперименте с игральными картами, новое возникает с трудом, преодолевая сопротивление, создаваемое ожиданиями, порожденными фоновым знанием. Даже в обстоятельствах, в которых позднее удастся обнаружить аномалию, ученые обычно сначала воспринимают лишь нечто известное и предугадываемое.

Генерализация, из которой исходили люди, участвовавшие в эксперименте, состояла в том, что возможные парные сочетания цвета и формы будут совпадать с известными им по предыдущему опыту: черный цвет ассоциируется с трефовой и пиковой мастями, а красный – с бубновой и червонной” (с. 33–34). Цвет и масть представлялись испытуемым нераздельными – единым комплексом.

Качественно аналогичный процесс, заключающийся во введении нового различения, протекает и при создании всякой биологической концепции. Для примера укажем на историю создания теории естественного отбора (разделение особей популяции на “наиболее приспособленных” и “наименее приспособленных”) в изложении Дарвина и Уоллеса:

“...Вскоре я понял, что краеугольным камнем успехов человека в создании полезных рас растений и животных был отбор. Однако в течение некоторого времени для меня оставалось тайной, каким образом отбор мог быть применен к организмам, живущим в естественных условиях.

PH → В октябре 1838 года ... я случайно, ради развлечения, прочитал книгу Мальтуса “О народонаселении” и так как благодаря продолжительным наблюдениям над образом жизни животных и растений я был хорошо подготовлен к тому, чтобы оценить [значение] повсеместно происходящей борьбы за существование, меня сразу поразила мысль, что при таких условиях благоприятные изменения должны иметь тенденцию сохраняться, а неблагоприятные – уничтожаться. Результатом этого и должно быть образование новых видов” [Дарвин, 1957, с. 128–129].

А вот что говорил Мальтус [Malthus, 1798] в своем “Essay on population”:

“Причина, на которую я указываю, есть постоянная тенденция всех животных размножаться сверх количества пищи, приуроченной для них. Неоспоримая истина, что распространению животных и растений предел кладет лишь их скучивание и соперничество (interference) друг с другом из-за средств к существованию... Где предоставляется свобода, там сила размножения обнаруживается, а затем чрезмерные эффекты подавляются недостатком пространства и пищи” (цит. по: [Берг, 1977, с. 82]).

Альфред Уоллес описал свои рассуждения после прочтения этой же книги Мальтуса следующим образом: “В ходе весьма общих размышлений о том, к какому огромному и постоянному уничтожению все это приводит, я задался вопросом: почему одни погибают, а другие выживают? Ответ был вполне определенным: в целом выживают наиболее приспособленные... Затем меня внезапно озарило, что этот протекающий сам по себе процесс должен улучшать популяцию... Наиболее приспособленные будут выживать. И я сразу, как мне показалось, увидел все последствия этого” (цит. по: [Селье, 1987, с. 67]) [Wallace, 1908].

Оказалось, что многие из концепций, построенных на разделении (а именно такие концепции мы называем концепциями в полном смысле слова), имеют одну общую дополнительную и исключительно полезную черту. В частности, практически всегда оказывалось, что после возникновения концепции (введения разделения) описываемый ею процесс казался в каком-то отношении более эффективным по сравнению с процессом, описываемым предшествующей концепцией (существовавшей до введения разделения).

Если взглянуть на некоторые широко известные в положительном отношении биологические концепции (теория естественного отбора, принцип блочности, принцип эффективности, теория функциональных систем), то оказывается, что некоторые из них обладают удивительным обаянием. С первого взгляда оно кажется совершенно необъяснимым. Обычно довольно очевидно, что какая-то конкретная концепция является действительно красивой, но понять объективные причины этого ощущения как правило не удается.

При сопоставлении двух биологических концепций – старой и новой – часто совершенно ясно, что новая обладает очевидными преимуществами перед старой, что она, несомненно, должна быть ближе к объективной реальности. При этом при ближайшем рассмотрении оказывается, что никакие экспериментальные данные не являются лучше согласующимися именно с новой концепцией. Аргументы автора, имеющие экспериментальный характер, часто допускают множество совершенно различных интерпретаций, и объяснение автора – лишь одно из многих. Тем не менее, новая концепция вызывает искренние симпатии. Ситуация кажется особенно интересной, когда более-менее достоверные экспериментальные данные в пользу как новой, так и старой концепции отсутствуют вообще. Однако и в такой ситуации человек часто делает свой выбор без каких-либо колебаний, основываясь на том, что обычно называют “интуицией”.

Не вызывает сомнений, что совпадение “интуиций” нескольких индивидуумов указывает на наличие закономерности, на существование у новой концепции каких-то *внутренних* особенностей, отличающих ее от предшествующей.

До открытия принципа эффективности эти внутренние особенности концепций были совершенно скрыты от анализа. Принцип эффективности свидетельствует о том, что в процессе эволюции происходит переход от менее эффективных процессов к более эффективным. Оказалось, что этой же закономерности подчиняются не только реальные процессы, протекавшие в реальных организмах, живших на Земле в разное время, но и гипотетические, существовавшие в виде на-

учных представлений в воображении исследователей относительно какого-то одного изучаемого биологического процесса (например, пищеварительного или эволюционного).

Иначе говоря, часто новая концепция предсказывает существование процесса или системы, обладающих большей эффективностью по сравнению со сходным процессом или системой, предполагавшимися предшествующей концепцией. Возникновение значимой концепции в биологии сопряжено с повышением предполагаемой эффективности предмета или объекта концепции.

История развития эволюционных идей может служить иллюстрацией и пояснением двух упомянутых принципов: принципа эффективности и принципа разделения (“расчленения”).

Теория Ламарка

Первой, обычно обсуждаемой теорией являются представления Ламарка. Во времена Ламарка идея о наследовании приобретенных признаков была уже известна [Jablonka, Lamb, 1995]. Она пользовалась всеобщим признанием на протяжении большей части истории биологии – от древних греков и до XIX в. [Грант, 1991]. При этом предполагалось, что наследоваться могут абсолютно любые признаки, в том числе результаты механических и прочих нарушений, не являющиеся ни в какой мере адаптивными. Можно сомневаться в том, что данное утверждение соответствует исторической действительности, однако не остается сомнений, что сам Ламарк понимал предшествующую ситуацию именно так, поскольку в формулировке двух его известных законов основной акцент был сделан на то, что наследуются только результаты употребления и неупотребления:

1. “Во всяком животном, не достигшем предела своего развития, более частое и неослабевающее употребление какого-нибудь органа укрепляет мало-помалу этот орган, развивает его, увеличивает и сообщает ему силу, соразмерную с длительностью самого употребления, тогда как постоянное неупотребление его неприметно ослабляет его, приводит в упадок, последовательно сокращает его способности и, наконец, вызывает его исчезновение”.

2. “Все, что природа заставила особей приобрести или утратить под влиянием обстоятельств, в которых с давних пор пребывала их порода, и следовательно, под влиянием преобладающего употребления известного органа или под влиянием постоянного неупотребления известной части, все это она сохраняет путем размножения в новых особях, происходящих от прежних, если только приобретенные изменения общи обоим полам или тем особям, от которых произошли новые” (см. например: [Шмальгаузен, 1969, с. 15]).

Таким образом, новым в учении Ламарка было утверждение о том, что наследуются только результаты упражнения и неупражнения, в то время как результаты различных разрушений (механических и прочих) не наследуются (см. также: [Steele, 1979, p. 7]). Ламарк разделил тем самым все приобретенные признаки на “благоприобретенные” и “неблагоприобретенные”. Первые – наследуются, вторые – нет. Мы не обсуждаем здесь других аспектов законов Ламарка, поскольку нас сейчас интересует их содержание только с точки зрения принципа эффективности. Очевидно, что представление о наследовании только физиологических

модификаций (адаптаций) соответствует более эффективному эволюционному процессу, так как отсекает нежелательный эффект старой теории – наследование приобретенных нарушений.

Резюме по теории Ламарка:

- 1) основной положительный эффект предшествовавших (доламарковских) представлений – создание новых вариантов (сам факт эволюции);
- 2) основной отрицательный эффект предшествовавших (доламарковских) представлений – наследование приобретенных неадаптивных изменений.
- 3) основное разделение новой теории Ламарка – благоприобретенный и не-благоприобретенный признаки.

Теория Дарвина

Основным недостатком эволюционного процесса, протекающего согласно теории Ламарка, с точки зрения представлений XIX в., была сложность предполагаемого механизма наследования приобретенного. Действительно, наследование благоприобретенных признаков может обеспечить быстрое протекание эволюции, однако сложный, а потому ненадежный и капризный, механизм самого процесса, который в те времена было даже трудно конкретизировать, является, безусловно, основным фактором расплаты. Всю сложность этого процесса можно оценить, например, взглянув на теорию пангенезиса Дарвина, которая является известной попыткой конкретизации механизма наследования благоприобретенных признаков [Дарвин, 1928].

Теория Дарвина о естественном отборе появилась путем деления особей популяции на “хорошо приспособленных” и “плохо приспособленных” [Дарвин, 1991]. До появления этой теории все однополые особи популяции считались с точки зрения эволюции одинаковыми. Дарвин впервые указал на их различие и разную судьбу в истории вида. Таким образом, естественный отбор обеспечивает существование эволюции, но не нуждается в сложном физиологическом механизме, что являлось основным недостатком процесса согласно предыдущей теории.

Касательно теории Дарвина и последующей синтетической теории существует более чем обширная литература. Но мы сфокусировали свое внимание только на двух аспектах теории, приведенных в следующем резюме.

Резюме по теории Дарвина:

- 1) основной положительный эффект предшествовавшей теории Ламарка – создание новых хороших вариантов (эволюция);
- 2) основной отрицательный эффект предшествовавшей теории – сложность физиологического механизма;
- 3) основное разделение новой теории Дарвина – хорошо приспособленные и плохо приспособленные особи.

Теория Вейсмана

Основным недостатком эволюционного процесса согласно теории естественного отбора является гибель и/или отстранение от размножения части особей популяции (так называемая “плата за отбор”). Причем, чем сильнее действие отбора и чем выше скорость эволюции, тем больше этот отрицательный

эффект [Грант, 1991]. Данный факт был сразу понят и стал широко известен вместе с распространением теории естественного отбора. Координальное решение проблемы было предложено А. Вейсманом еще в 1896 г., но оно впоследствии не вошло в синтетическую теорию и, равно как и теория Ламарка, считается ныне только фактом истории.

А. Вейсман широко известен как автор теории “зачатковой (зародышевой) плазмы”. Однако представления о зачатковой плазме были лишь небольшой частью универсальной эволюционной концепции Вейсмана, в действительности включающей в себя представления о так называемом “зачатковом подборе” [Weismann, 1896, 1902, 1904]. Стоит отметить, что представления о внутреннем отборе – о борьбе частей внутри организма, были весьма популярны на рубеже XIX и XX вв. [Богданов, 1989]. Вейсман категорически отрицал любую возможность соматической индукции и его теория зачаткового отбора не имела ничего общего ни с соматическим отбором, ни с теорией пангенезиса Дарвина [Дарвин, 1928]. Вейсман предположил, что отбор может происходить среди клеток зародышевого пути – среди зачатковой плазмы (germ plasm) и назвал этот процесс “зачатковым отбором” (germinal selection) [Jablonka, Lamb, 1995]. Вейсман считал, что естественный отбор может действовать на многих уровнях и встроил некоторые из этих уровней в свою теорию эволюции. Он верил, что “germinal selection” может решить многие эволюционные проблемы. Теория зачаткового отбора Вейсмана “О зачатковом подборе как источнике определенно направленной изменчивости” (1896) уже с самого начала не встретила никакого сочувствия и не оказала влияния на дальнейшее развитие эволюционной теории [Шмальгаузен, 1982, с. 114], хотя сам автор считал ее основным своим достижением: “В этом перенесении принципа отбора на все ступени жизненных единиц и заключается центр тяжести моих воззрений. Этой мыслью и проникнуты предлагаемые лекции, и ею обуславливается, по моему мнению, главное значение этой книги. Эта мысль должна остаться, если даже все остальное окажется преходящим” [Weismann, 1904]. Так писал Вейсман во введении к своим известным лекциям по эволюционной теории.

Существует несколько различных интерпретации теории Вейсмана [Шмальгаузен, 1969; Реймерс, 1991; Jablonka, Lamb, 1995]. Наиболее точная с исторической точки зрения принадлежит Шмальгаузену:

“Суть взглядов Вейсмана на источники изменчивости сводится к следующему. Первоисточник изменений – прямое воздействие внешних факторов на зачатковую плазму. В силу тех или иных причин это воздействие сказывается различно на разных детерминантах. Результаты такого дифференцированного влияния вызывают различия в питании зачатковой плазмы. Вследствие этого одни детерминанты (при лучшем питании) усиливаются, а другие детерминанты ослабевают. Эти различия приводят к внутренней борьбе. Сильные детерминанты более активны, интенсивнее питаются и благодаря этому еще более усиливаются, быстрее растут и направляют развитие более активных тканей и органов. В ряду поколений эти изменения, определяемые развитием наследственных единиц, усиливаются еще более. В результате усиление детерминантов

приводит к прогрессивному развитию органов и тканей. Наоборот, ослабленные детерминанты слабеют еще более в борьбе с другими детерминантами, и это приводит к редукции частей и органов» [Шмальгаузен, 1969, с. 157].

Н.Ф. Реймерс полагает, что ситуация вокруг “germinal selection” еще проще: “Отбор зародышевый, отбор зачатковый – потерявшая свое научное значение гипотеза А.Вейсмана (1896 г.), согласно которой происходит отбор “сильных элементов” зародышевой плазмы, т.е. идет отбор внутриклеточных элементов” [Реймерс, 1991, с. 313].

Мы будем обсуждать версию, максимально приближенную к современному уровню знаний. Она отличается от двух приведенных выше высказываний и от распространенных представлений о гаметном отборе [Солбриг О. и Солбриг Д., 1982]. Термин Вейсмана “зачатковый подбор” несколько похож по смыслу на встречающиеся иногда в современной литературе термины “презиготический отбор” и “постмейотический отбор” [Демин, 1980; Сахарова, 1998]. Однако, поскольку современные авторы в отличие от Вейсмана стараются по возможности избегать анализа каких-либо эволюционных следствий обсуждаемого процесса, мы сочли термин Вейсмана предпочтительным, что справедливо также и с исторической точки зрения. Рассматриваемые ниже представления ближе всего к варианту [Jablonka, Lamb, 1995].

Процесс отбора половых клеток (germinal selection) может иметь место по мере их созревания и далее среди зрелых сперматозоидов и яйцеклеток. Кроме того, отбор сперматозоидов возможен непосредственно при оплодотворении. Очевидно, что процесс зачаткового отбора будет эффективен с эволюционной точки зрения только при наличии достаточно большого генетического разнообразия среди половых клеток, что возможно в случае, если рассматриваемая родительская особь гетерозиготна по многим локусам. Таким образом, согласно Вейсману, внешние воздействия на организм самца могут влиять на вероятность оплодотворения яйцеклетки тем или иным сперматозоидом в зависимости от состава генов, содержащихся в данном сперматозоиде.

Аналогичные рассуждения, по Вейсману, применимы к организму самки и к селекции яйцеклеток, хотя в последнем случае отбор будет менее эффективен и будет иметь другие временные рамки. С современной точки зрения ясно, что многие локусы будут вести себя при таком отборе как индифферентные единицы, что позволяет обычно наблюдать классическое менделевское расщепление в потомстве второго поколения.

Однако, если родительская особь подвергается действию яда или какого-либо другого фактора, вызывающего значительные гормональные и прочие сдвиги в организме, то реакция сперматозоидов или яйцеклеток, обладающих разным генотипом, на эти сдвиги может оказаться различной. В частности, если мы рассматриваем гетерозиготного самца, подвергнутого действию яда, то чувствительность его сперматозоидов, обладающих разными аллелями, к действию этого яда может быть различной, а это, в свою очередь, может обусловить разную способность к оплодотворению яйцеклетки. Пример с ядом максимально нагляден. Однако нет никаких оснований считать, что

значительные колебания концентраций эндогенных веществ (гормонов и пр.), обусловленные разнообразными внешними влияниями, будут иметь качественно другое воздействие на половые клетки. Таким образом, в случае аутбредной популяции зачатковый отбор в смысле Вейсмана может более-менее хорошо имитировать наследование благоприобретенных признаков. Кроме того, в случае воздействия на родителей-самцов отбор сперматозоидов может иметь разную эффективность среди Y- и X-содержащих сперматозоидов (по-видимому, отбор среди Y-содержащих сперматозоидов будет эффективней). Данная возможность позволяет ожидать разные эффекты среди потомков-самцов и среди потомков-самок (gender-related differences). Очевидно при этом, что зачатковый отбор может обеспечить весьма высокую скорость эволюции при относительно небольших факторах расплаты.

Резюме по теории Вейсмана:

- 1) основной положительный эффект предшествовавшей теории – отбор хороших вариантов (эволюция);
- 2) основной отрицательный эффект предшествовавшей теории – гибель и/или отстранение от размножения части особей;
- 3) основное разделение новой теории Вейсмана – хорошо приспособленные и плохо приспособленные половые клетки.

Теория Вейсмана также не лишена недостатков.

Основной недостаток зачаткового отбора – необходимость все-таки иметь среди потенциальных гамет несколько клеток с набором аллелей, который будет способен обеспечить им относительно улучшенное самочувствие при конкретном внешнем воздействии на родительский организм. Если таких клеток не будет в нужный момент времени в достаточно готовом состоянии, или же нужных аллелей вообще не окажется в генотипе родительского организма, то зачатковый отбор будет неэффективен. Таким образом, надежность эволюционного процесса при зачатковом отборе далека от 100 %, что обусловлено ограниченным количеством и качеством доступных для отбора половых клеток.

Единственной теорией, принципиально лишенной этого недостатка, являются представления о наследовании благоприобретенных признаков. Но прежде чем вернуться к рассмотрению этих представлений, обратим внимание на те требования, которым должна удовлетворять любая концепция, достойная обсуждения.

1. Концепция должна констатировать факт существования более эффективного естественного процесса, чем предполагалось ранее. Должны быть выявлены основной положительный эффект и главные факторы расплаты обоих процессов (старого и нового).
2. Концепция должна констатировать факт наличия разделения слитного понятия-представления на два отдельных. Должны быть сформулированы критерий разделения и экспериментально наблюдаемый показатель разделения. (Утверждения о критерии и показателе не были проиллюстрированы ранее – это будет сделано в главах 3 и 4, а пока можно ориентироваться на их интуитивный смысл).

Глава 2

ЭВОЛЮЦИЯ В ЗЕРКАЛЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

2.1. ЭВОЛЮЦИЯ НА ОСНОВЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ И НАСЛЕДОВАНИЕ ПРИОБРЕТЕННОГО

Филогенетическое преобразование любого процесса в живых организмах, будь то активация экспрессии гена, пищеварение, онтогенетическое развитие мозга или же морфологическая эволюция, идет в направлении повышения его эффективности (efficiency, viability). Происходит увеличение отношения положительного эффекта к факторам расплаты (отрицательным эффектам) [Уголев, 1985]. Деятельность любой функциональной системы организма [Анохин, 1968] – питания, размножения, поддержания солевого баланса, перемещения в пространстве и пр., поддерживающей любой естественный процесс или состояние при посредстве обратной связи от текущего результата, требует энергии и материального обеспечения; сама система имеет вес, занимает определенное пространство и может быть повреждена различными необычными воздействиями. Эволюция естественного процесса и функциональной системы, его обеспечивающей, будет закончена только в том случае, если будет создана “идеальная” система: которой нет, а функция ее выполняется [Альтшуллер, 1973]. Она не имела бы веса, не требовала бы материала для ее создания и энергии для функционирования, не могла бы быть разрушена никаким воздействием.

Идеальная система целиком заключается в своих положительных эффектах и не содержит ничего сверх этого. Идеальный процесс и идеальная система – это сущности, отсутствующие с точки зрения факторов расплаты. Чтобы система была действительно “идеальной”, она должна быть и физически отсутствующей, а все ее положительные эффекты (результаты) должны получаться сами собою, причем получаться мгновенно, поскольку затраты времени также относятся к факторам расплаты. Ясно, что любая реальная функциональная система организма и соответственно любой естественный процесс бесконечно далеки от этой воображаемой идеальной ситуации. Поэтому естественный процесс всегда может быть улучшен даже при наличии строго постоянных условий внешней среды. Эволюционное изменение организма не всегда является ответом на изменение внешней среды (географического ландшафта), хотя известная вариабельность последнего способствует ускорению эволюционного преобразования.

Эволюция частей или элементов функциональной системы всегда протекает неравномерно [Альтшуллер, Шапиро, 1956]. Несмотря на то, что любой процесс или система организма всегда производит впечатление согласованного

целого, любая попытка повышения его эффективности проясняет тот факт, что эффективность ограничена одним и только одним компонентом [Малецкий 1976, 1991; Богданов, 1989]. Аналогично тому, как ход эскадры ограничен скоростью самого тихоходного корабля, хотя в целом ее движение обычно согласовано и для непосвященного наблюдателя наиболее тихоходный корабль остается неизвестным. Этот пример поясняет ситуацию в живой природе лишь частично: развитие естественного процесса происходит не в направлении увеличения положительного эффекта (как в случае со скоростью эскадры военных кораблей), а в направлении увеличения отношения положительного эффекта к факторам расплаты.

В стабильных условиях существования развитие может происходить в основном через снижение факторов расплаты при относительно фиксированном положительном эффекте. Резкое и необычное изменение географического ландшафта также приводит к выявлению описанной неравномерности: функциональная устойчивость системы определяется ее наиболее слабым компонентом [Малецкий 1976, 1991; Богданов, 1989]. Если в течение эволюционного эпизода произошло существенное улучшение самого слабого компонента, то самым слабым оказывается следующий компонент, бывший ранее вторым, и так далее. Какие-либо изменения и улучшения остальных компонентов с точки зрения рассматриваемой системы бесполезны: они не влияют на ее актуальную эффективность. Подобно тому как в послевоенный период развития истребительной авиации преодоление звукового барьера не могло быть достигнуто путем увеличения мощности бензинового поршневого двигателя, а потребовало сначала замены двигателя на реактивный, а потом – прямого крыла на стреловидное, причем, естественно, эти модификации не могли быть осуществлены в обратном порядке.

В живой природе в период филогенетического или онтогенетического повышения эффективности процесса или системы последовательность изменяемых этапов или компонентов строго закономерна и не является нагромождением случайностей. При квазистабильных или периодически меняющихся условиях внешней среды филогенетическое развитие происходит на основе закономерностей, которые с учетом упомянутого постоянства географического ландшафта могут быть названы “внутренними” (примером такого процесса может служить канализация (стабилизация) онтогенеза в смысле Уоддингтона [Waddington, 1942]). В случае резкого и необратимого изменения географического ландшафта, когда резко изменяется отношение положительного эффекта к факторам расплаты (по крайней мере, в рамках одной из функциональных систем организма), развитие происходит на основе закономерностей, включающих в себя как свойства имеющихся организмов, так и характер осуществленных изменений во внешней среде [Берг, 1977, с. 134].

Все вышеприведенные идеи совместимы с представлениями как Дарвина, так и Ламарка, а также с некоторыми третьими представлениями, обсуждаемыми ниже и не являющимися объединением или комбинацией двух вышеупомянутых. Наша критика представлений Дарвина и Ламарка основана не на

том, что они не совместимы с какими-либо экспериментальными данными и что не обеспечивают достижение каких-то определенных результатов, а на том, что они предполагают существование относительно низкоэффективных эволюционных процессов (имеющих низкое отношение положительного эффекта к факторам расплаты).

Противоречие между интенсивностью естественного отбора и “платой за отбор” (числом особей, погибших или отстраненных от размножения) является классическим [Грант, 1991]. Процесс наследования благоприобретенного признака в наших представлениях сопряжен с двумя фактами: 1) механизм не известен, но он представляется относительно сложным, а потому крайне ненадежным; 2) любая адаптация к новому фактору сопряжена с изменением сроков и уровней экспрессии множества генов в разных функциональных системах, органах и тканях. Если все это множество генетических изменений окажется в зиготе, то вследствие экспрессии многих из этих генов в разных частях организма на разных стадиях онтогенеза онтогенетическое развитие потомка окажется разрушенным до летального исхода включительно, несмотря на известные механизмы канализации онтогенеза [Шмальгаузен, 1939, 1946, 1982; Уоддингтон, 1947, 1964; Waddington, 1942]. Противоречие между полным наследованием благоприобретенного признака и множественными нарушениями онтогенеза потомка может быть разрешено следующим способом.

В течение эволюционного эпизода благоприобретенный признак разделяется на наследуемые и ненаследуемые компоненты. Компонент, в нашем понимании, является одновременно частью и генотипа, и фенотипа, подобно тому, как принято считать регуляторный участок определенного гена частью генотипа, а экспрессию этого гена в определенный период онтогенеза – частью фенотипа организма. Эволюционный эпизод может начаться только тогда, когда приобретение признака завершено не до конца, поскольку нет смысла в каком-либо эволюционном изменении, сопряженном с возможностью нарушения онтогенеза потомка, если адаптация может быть достигнута за относительно небольшие и известные организму сроки. Наследуемым может стать только тот компонент благоприобретенного признака, приобретение которого было наиболее затруднено и соответственно было завершено не до конца. Это положение делает несостоятельным утверждение о том, что ламарковские процессы объясняют эволюцию только адаптации, но не способности к адаптации. Один и тот же приобретенный признак может содержать или не содержать наследуемый компонент, в зависимости от истории (условий) приобретения данного признака. Несмотря на то что в любой момент периода адаптации организм обладает внутренне согласованной организацией, эта организация в основном образована множеством высокопластичных компонентов, которые лишь быстро отслеживают медленную модификацию одного или двух низкопластичных элементов системы, подобно быстроходным кораблям, плывущим вместе с самым тихоходным кораблем эскадры. Наследуемая модификация наиболее трудно изменяемого в данных конкретных условиях компонента и будет тем эволюционным шагом, который позволит при аналогичном воздействии на потомка сократить период приобретения адаптивного фенотипа.

Однако фенотип потомка при отсутствии особенных воздействий в период его онтогенетического развития будет абсолютно не похож ни на фенотип дикого типа, ни на фенотип непосредственного родителя, адаптированного к особому воздействию. Унаследованный компонент благоприобретенного признака вызовет множественные изменения в течение онтогенеза потомка, которые можно разделить на две группы: 1) **параллельные развитийные эффекты** унаследованного компонента; 2) **эффекты вторичной адаптации**.

Параллельные развитийные эффекты обеспечены тем, что один и тот же ген, изменение регуляторного участка которого означает наличие унаследованного компонента, на различных стадиях онтогенеза принимает участие в развитии множества клеток, тканей, органов и систем организма. Их число многим превосходит список тех компонентов, которые образовали благоприобретенный признак у родителя под влиянием внешнего фактора. Поэтому наличие унаследованного компонента (эпигенетическое или генетическое изменение регуляторного участка конкретного гена) вызовет в течение онтогенеза потомка разнообразные сдвиги и в тех системах организма, которые не принимали участия в процессе приобретения благоприобретенного признака родителем. Эти изменения, обеспеченные использованием рассматриваемого гена (чей регуляторный участок был модифицирован как наследуемый компонент благоприобретенного признака) в качестве функционального блока в разных органах и тканях [Уголев, 1985], мы и называем “параллельными развитийными эффектами”. Фенотипические результаты параллельных развитийных эффектов трудно предсказуемы. Сам факт существования параллельных развитийных эффектов не зависит от наличия или отсутствия обратных связей, регулирующих развитие и функционирование тех субсистем организма, где указанные эффекты проявляются. Этим они принципиально отличаются от второй группы эффектов унаследованного компонента – эффектов вторичной адаптации.

Эффекты вторичной адаптации порождены наличием обратных связей, стремящихся снизить негативные проявления унаследованного компонента в рамках всех тех субсистем организма, где активны обратные связи и имеются нежелательные отклонения, вызванные унаследованным компонентом благоприобретенного признака. Согласно представлениям о вторичной адаптации, фенотип потомка будет образован одним унаследованным низкопластичным компонентом, измененным подобно родительскому, и множеством высокопластичных компонентов, которые все будут иметь изменения, зеркально противоположные соответствующим изменениям у адаптированного родителя. Данный феномен имеет следующее объяснение.

Раннее онтогенетическое развитие потомка, равно как и более позднее, включающее в себя взрослое состояние, контролируется множеством обратных связей, служащих для обеспечения становления жизнеспособного организма при наличии помех различной природы (наследственных изменений и влияний факторов внешней среды). При развитии потомка в условиях, типичных для данного вида животных, при отсутствии каких-либо необычных воздействий, наличие унаследованного компонента будет приносить потомку реаль-

ный вред, поскольку данный компонент приготовлен для измененных, а не для нормальных условий внешней среды. И потому в нормальных условиях он будет лишь нарушителем относительного баланса в рамках филогенетически сложившейся функциональной системы.

Каждая функциональная система, в состав которой вошел модифицированный низкопластичный компонент, будет стараться снизить его влияние на соответствующий физиологический процесс (и на организм в целом) путем модификации своих высокопластичных компонентов. Этот процесс удобно называть “вторичной адаптацией”, понимая под этим адаптацию организма потомка к наличию измененного низкопластичного компонента.

Обратите внимание на то, что широко используемый термин “плейотропные эффекты” в действительности включает с себя как “параллельные развитийные эффекты”, так и “эффекты вторичной адаптации”. “Плейотропия – способность одного гена влиять на несколько признаков, т.е. на несколько аспектов фенотипа” [Майр, 1974, с. 423].

В результате вторичной адаптации, протекающей у потомка при отсутствии всякого необычного внешнего воздействия, все высокопластичные компоненты соответствующих функциональных систем будут изменены в направлении, диаметрально противоположном направлению изменения этих же компонентов у родителя. Мы хотим сказать, что процесс изменения этих компонентов у потомка в период вторичной адаптации (в период раннего онтогенеза, когда впервые начал существенно проявлять свое присутствие унаследованный низкопластичный компонент) протекает в направлении, противоположном направлению ранее протекавшего процесса изменения этих же компонентов у родителя, когда будущий родитель (исходно интактное животное), подвергался действию внешнего фактора (обсуждаемого агента из внешней среды). Иначе говоря, при экспериментальном изучении типичного высокопластичного компонента функциональной системы, но не наиболее низкопластичного, результат вторичной адаптации потомка с большой вероятностью окажется противоположен результату первичной адаптации его родителя (исходно генетически интактного животного).

Таким образом, потомки первого поколения (F_1) будут иметь 3-й фенотип, отличающийся как от фенотипа непосредственных родителей, так и от фенотипа дикого типа. Причем изменения, отличающие этот 3-й фенотип от стандартного, будут в основном зеркально противоположны изменениям фенотипа генетически нормальных животных, подвергнутых обсуждаемому внешнему воздействию.

При применении внешнего воздействия к потомкам, полученным от обработанных аналогичным воздействием родителей, возможно обнаружить и положительный результат присутствия унаследованного низкопластичного компонента – многие изменения у родителей и потомков окажутся сонаправленными, причем степень выраженности отдельных признаков после воздействия у потомков может оказаться больше, чем у их родителей, что будет являться следствием более быстрой или более глубокой адаптации.

Эффекты вторичной адаптации гораздо более предсказуемы, чем параллельные развитийные эффекты. Это побуждает обсуждать первые и игнорировать вторые. Однако параллельные развитийные эффекты могут составлять преобладающую часть отклонений в фенотипе потомства.

Среди воздействий, примененных к будущим родителям-самцам, лишь некоторые приводили к наблюдению необычного фенотипа у потомков, в то время как подавляющее большинство не оказывало каких-либо заметных влияний. Оказалось, что интересующие нас изменения наблюдались в случае крайне необычных воздействий: либо при введении физиологически активных веществ в огромных дозах, не встречающихся в живой природе (морфин, тироксин, аллоксан, алкоголь), либо при хирургических вмешательствах (например, при разрушениях или специальных изменениях периферических частей нервной системы). При экологически адекватных воздействиях, даже относительно сильных, никаких изменений у потомства, как правило, не обнаруживалось. Данный факт свидетельствует о том, что либо порог начала эволюционного эпизода оказывается весьма высок и преодолевается относительно редко, либо ожидаемые изменения оказываются скрытыми из-за их рецессивности и гетерозиготности потомков (родители-самки в эксперименте обычно интактны, что обуславливает гетерозиготность потомков по интересующему нас локусу независимо от природы его изменения).

✓ Положительным примером обсуждаемых процессов являются результаты исследований, выполненных на аутбредных крысах Sprague-Dawley [Eriksson *et al.*, 1989; Cicero *et al.*, 1995] и Wistar [Vyssotski *et al.*, 1997, 1998, 1999] при скрещивании предварительно морфинизированных самцов с интактными самками.

В результате морфинизации обычного животного у него сначала появляется сниженная чувствительность к анальгетическому действию морфина (толерантность), а затем физическая зависимость от наркотика, проявляющаяся, например, в потере веса животным после отмены введения препарата. Однако потомки-самцы первого поколения, полученные от хронически морфинизированных самцов и интактных самок, оказались обладающими повышенной чувствительностью к анальгетическому действию морфина при его первом введении, что противоположно фенотипу хронически морфинизированных обычных животных, в том числе и фенотипу непосредственных родителей-самцов рассматриваемых потомков. При 2-м введении морфина (через 24 ч), согласно нашим данным, анальгетическая реакция этих же животных (самцов F₁) оказалась практически нормальной, что свидетельствует об очень быстрой скорости выработки толерантности к наркотику. Последнее в наших терминах означает, что данный признак образован очень высокопластичными компонентами.

В течение последующей 5.5-дневной морфинизации этих потомков-самцов поколения F₁ они приобрели увеличенную относительно адекватного контроля физическую зависимость – животные в течение 24 ч после отмены введения наркотика (использовалась так называемая “наллоксоновая отмена” – однократное введение антагониста опиатных рецепторов налоксона) потеряли существенно больше веса, чем аналогично морфинизированные потомки интакт-

ных родителей. По-видимому, однонаправленно увеличенная физическая зависимость у родителей и их потомков свидетельствует о том, что в состав данного признака входит именно унаследованный низкопластичный компонент.

Один и тот же полученный результат может быть обеспечен несколькими механизмами. Среди последних принято выделять изменения генетические (изменение последовательности нуклеотидов в регуляторной или кодирующей области некоторого гена), эпигенетические (стабильное связывание с некоторыми регуляторными участками гена каких-либо белков, ацетилирование гистонов или же метилирование цитозина в окрестности этого гена) и зачатковый отбор Вейсмана, возможный в случае аутбредных (гетерозиготных) животных и заключающийся в отборе сперматозоидов с определенным генотипом в период их созревания. Настоящие представления могут быть совместимы с каждым из трех упомянутых механизмов. В любом случае наследование лишь наиболее трудно приобретаемого компонента благоприобретенного признака позволит достичь повышенной способности к приобретению конкретной адаптации при относительно небольших нарушениях онтогенеза.

С первого взгляда могло показаться, что начало обсуждаемого процесса похоже на наследование благоприобретенного признака, а конец – на естественный отбор появившегося наследственного изменения. Однако в действительности, в нашем случае с самого начала происходит разделение приобретенного признака на наследуемые и ненаследуемые компоненты, в зависимости от их конкретных ролей в протекающем процессе адаптации. И потому эти представления существенно отличаются от теории Ламарка. Следствие появления унаследованного компонента – процесс вторичной адаптации, действительно похож на процесс адаптации организма к любому физиологически значимому наследственному изменению (например, мутации). Однако за вторичной адаптацией в нашем понимании не следует дифференциальная смертность или дифференциальное размножение, что существенно отличает эту теорию от представлений Дарвина. Несмотря на то, что мы считаем описанные здесь представления главными факторами эволюции, мы также допускаем в отдельных частных случаях ведущую роль естественного отбора или же наследования приобретенных признаков, поскольку существование одного биологического механизма не запрещает деятельности остальных.

Существуют два аспекта одного и того же стремления к большей эффективности, понимаемой в смысле А.М. Уголева [1985, с. 186–190]. Один из них наблюдается при резком изменении географического ландшафта, когда резко изменяется отношение положительного эффекта к факторам расплаты, и его экспериментальное изучение вполне доступно. Второй заключается в эволюции вида в стабильных или периодически меняющихся условиях, под воздействием внутреннего стремления к большей эффективности, и его экспериментальное изучение сильно затруднено. Как писал Л.С. Берг [1977], “Эволюция может идти в определенном направлении как под влиянием внешних (географических), так и в силу внутренних (автономических) причин” (с. 160) и “Результат эволюции и есть некая равнодействующая от влияний, с одной стороны, автономических, с другой – географических (или хоронических). Эти две причины

и есть две крупные законности, регулирующие развитие органического мира” [Берг, 1977, с. 134].

Между эволюцией на основе закономерностей и эволюцией на основе наследования приобретенных признаков нет противоречия. Попытки их противопоставления [Воронцов, 1999, с. 606–607] не имеют оснований. Это ясно понимал как сам автор теории номогенеза Л.С. Берг, так и его критики. К примеру, Л.Я. Бляхер в 1971 г. прямо указывал, что «Покоящийся на идеалистических предпосылках ламаркизм был доведен до логического конца в “Номогенезе” Л.С. Берга. Его исходным постулатом, противопоставленным дарвиновской идее естественного отбора, было утверждение, что “целесообразность есть основное свойство живого”». “Одним из следствий поддерживаемого нами принципа изначальной целесообразности, – писал Берг, – является учение о влиянии упражнения и неупражнения органов, или так называемый ламаркизм” [Бляхер, 1971, с. 32]. Согласно Бергу, “Происхождение одних форм от других подчиняется закономерностям и протекает в определенном направлении, а не находится в зависимости от игры случайностей. .. Какая причина заставляет организм изменяться в определенном направлении, это пока от нас скрыто. .. Организм обладает способностью активно приспосабливаться к среде, обнаруживая при этом как бы присутствие некоего внутреннего регулирующего принципа” [Бляхер, 1971, с. 165]. Сейчас мы уже знаем, что искомым “внутренним регулирующим принципом” является “принцип эффективности” [Уголев, 1985].

Однако в настоящее время есть основания считать, что прогрессивная эволюция, заключающаяся в обозримые периоды времени в эволюций морфологической, и в особенности эволюция нервной системы у животных, протекала при периодических изменениях во внешней среде и при внутреннем стремлении к большей эффективности, а не в ответ на медленный и необратимый дрейф географического ландшафта.

Процесс эволюции нервной системы, или нейроэволюция, не может быть понят на основе представлений о наследовании компонентов признаков, приобретенных в результате изменений географического ландшафта. Это невозможно хотя бы потому, что основной процесс онтогенетического формирования мозга происходит при отсутствии обратных связей от конечных поведенческих результатов, но с использованием локальных обратных связей. Несколько упрощая, можно сказать, что к началу типичных поведенческих процессов мозг животного является в значительной степени сформированным. Эволюция мозга происходит не путем надставок конечных стадий, а путем изменения ранних стадий эмбрионального развития [Северцов, 1945, 1949]. Причем известно, что эволюция птиц и млекопитающих в последние периоды заключалась именно в эволюции их нервной системы, мозга, о чем можно судить по относительному числу генов, вовлекаемых в развитие и функционирование соответствующих структур [Анохин К.В., 1996].

Понимание нейроэволюции должно содержать в себе ясные представления о трех процессах:

- 1) организации поведения у взрослого животного;
- 2) онтогенетического развития мозга;
- 3) филогенетического преобразования онтогенеза нервной системы (мозга).

Каждый из этих процессов должен иметь в наших представлениях достаточно высокую эффективность.

2.2. ПРОЦЕСС ОРГАНИЗАЦИИ ПОВЕДЕНИЯ

2.2.1. Множественность фенокopies центральных компонентов функциональной системы

Под процессом организации поведения мы понимаем как приобретение и использование памяти о прошедших событиях, так и выработку навыков и их последующую эксплуатацию.

Давно замечено, что формирование новой памяти происходит со значительным использованием старых воспоминаний – можно даже сказать, что новая память образуется на основе старой. Аналогичная ситуация известна для формирования нового навыка – он формируется на базе уже существующих, старых навыков. С другой стороны, не менее надежно установлено, что при формировании новой памяти старая память ни в какой мере не нарушается и что при выработке нового навыка ранее сформированные навыки остаются столь же легко доступными и ненарушенными. При этом известно, что в поведении человека и животных каждое воспоминание или навык проявляется как организованное целое, а не как мозаика элементов, каждый из которых имеет свою собственную историю.

Существуют две принципиально различных категории теорий, призванных объяснить запоминание и воспроизведение: инструктивная и селективная [Эделмен, 1981]. Согласно инструктивной теории, при восприятии нового происходит адекватная модификация ранее практически индифферентных клеточных групп, клеток, синапсов и внутриклеточных компонентов. Эти ранее индифферентные клеточные группы становятся адекватными соответствующему воздействию только после акта восприятия. Согласно селективной теории, при восприятии нового происходит отбор клеточных групп, клеток, синапсов и внутриклеточных компонентов из предсуществовавшего, сформированного в течение раннего онтогенеза, разнообразия. При этом оказываются выбранными и слегка модифицированными именно те клеточные группы, которые случайно оказались заранее соответствующими данному восприятию.

В действительности ни одна из этих теорий не разрешает противоречия между построением новой памяти или навыка на основе старых воспоминаний и ранее приобретенных навыков и, с другой стороны, сохранением старой памяти и старых навыков ненарушенными, доступными для извлечения. Под созданием нового опыта на основе опыта старого мы понимаем процесс дальнейшей модификации старого опыта, сопряженный с перестройкой соответствующих старому опыту клеточных групп, клеток, синапсов и внутриклеточных компонентов. Названное противоречие актуально только при условии, что мы

не считаем образ или навык распадающимся на бесконечное множество независимых элементов при восприятии, а потом собирающимся из этого бесконечного несвязанного множества при воспроизведении. Такой процесс может тоже существовать в природе, но тогда следует иметь в виду, что вопрос о памяти будет адресован в основном к механизму или клеточным группам, организующим упомянутую разборку и сборку образа или навыка. Данное противоречие между использованием старого опыта в качестве основы для создания нового и сохранением старого опыта ненарушенным может быть разрешено при сохранении слитности и неделимости образа или навыка следующим способом.

В процессе формирования нового опыта на уровне соответствующего отдела центральной нервной системы происходит выделение из предсуществовавшего разнообразия нескольких десятков в значительной степени взаимозаменяемых клеточных групп. Этот процесс имеет место и в результате однократного обучения, например, в задаче пассивного избегания. Выделенные клеточные группы отличаются друг от друга в деталях, но являются в определенной мере изофункциональными и частично изоморфными в своей организации (содержат примерно одинаковое количество клеток и связей между ними).

Выбранными оказываются именно те группы, которые случайно оказались заранее соответствующими приобретаемому образу или навыку. Далее все выбранные группы подвергаются модификации, увеличивающей соответствие каждой из них обсуждаемому опыту. Все эти модификации являются долговременными, но обратимыми. Однако далее среди выбранных и модифицированных нескольких десятков клеточных групп выделяется одна единственная клеточная группа, наилучшим образом соответствующая приобретаемому опыту, и ее уже модифицированное состояние подвергается окончательной и неразрушаемой фиксации.

Иерархия групп выстраивается в процессе приобретения навыка или образа на основе взаимно-тормозных влияний. В начале формирования навыка, или образа, взаимно-тормозные отношения между группами оказываются развитыми слабо и возможна одновременная активация нескольких из них. В случае же хорошо закрепленного навыка, или образа, всегда существует несколько клеточных групп, практически полностью вытормаживающих друг друга, и среди них имеется наиболее часто активируемая, становящаяся окончательно модифицированной. Формирование образной памяти и навыка осуществляется согласно нашим представлениям на основе единого принципа, но требует разных временных рамок и сопряжено с вовлечением разных отделов мозга и разным числом “перетеканий” из одного отдела мозга в другой (типа “гиппокамп – кора” и пр.). При каждом таком перетекании описанные процессы повторяются сызнова на других клеточных группах в том отделе мозга, куда происходит “перетекание памяти” (процедуральной или декларативной).

С точки зрения приобретаемого навыка, или образа, окончательно модифицированная группа может быть названа главной, а остальные – просто модифицированные группы – сателлитными. Существует также множество клеточных групп, не имеющих никакого отношения к рассматриваемому навыку. При обучении следующему навыку происходит отбор среди всех имеющихся

групп, за исключением главных. Он осуществляется среди абсолютно немодифицированных групп, если таковые еще имеются (у взрослого животного это маловероятно), и среди неокончательно модифицированных групп – сателлитных групп ранее приобретенных навыков. И если новый навык окажется похожим на один из ранее приобретенных, то одна из его сателлитных клеточных групп будет взята за его основу и может стать его главной клеточной группой. Таким образом, модернизированные в результате предшествовавших поведенческих актов неокончательно модифицированные клеточные группы будут служить именно тем материалом, путем изменения которого будет строиться новое поведение. Следует отметить только, что “абсолютно немодифицированные группы”, о которых можно говорить, например, в случае новорожденного животного, также не являются абсолютно случайными по отношению к будущему опыту – они отражают возможности взаимодействия животного и окружающего мира [Гибсон, 1988], существовавшие в его филогенезе.

Процесс формирования навыка мы представляем себе как организацию функциональной системы – центрально-периферического образования, служащего для достижения полезного результата и обладающего эфферентными и афферентными связями, причем последние используются в качестве обратных связей, сигнализирующих о степени достижения искомого [Анохин, 1968]. Первоначальная формулировка П.К. Анохина (1935) имеет сходное звучание: “Под функциональной системой мы понимаем круг определенных физиологических проявлений, связанных с выполнением какой-то определенной функции (акт дыхания, акт глотания, локомоторный акт и т.д.). Каждая такая функциональная система, представляя собой до некоторой степени замкнутую систему, протекает благодаря постоянной связи с периферическими органами и в особенности с наличием постоянной афферентации от этих органов. Мы считаем, что каждая функциональная система имеет определенный комплекс афферентных сигнализаций, который направляет и корректирует выполнение этой функции. Отдельные афферентные импульсы в данной функциональной системе могут исходить от самых разнообразных и часто топографически удаленных друг от друга органов” [Анохин, 1975, с. 94]. В таком понимании функциональная система или навык является цельным, внутренне-согласованным образованием.

Согласно представлениям об отборе клеточных групп с последующим выделением из их числа окончательно модифицированной клеточной группы, каждая функциональная система представлена на уровне центра (соответствующих отделов центральной нервной системы) в виде нескольких отчасти взаимозаменяемых фенокopies. Термин “фенокопия” заимствован нами из теории эволюции, где он был впервые использован Рихардом Гольдшмидтом и имеет совсем другой смысл: “Фенокопия – модификация фенотипа (вызванная особыми условиями среды), напоминающая изменение фенотипа, обусловленное мутацией” [Майр, 1974, с. 428]. В нашем понимании, фенокопия (функциональной системы) – репрезентация (обычно одна из многих) какого-либо события или навыка в мозге человека или животного. В мозге животного содержится

несколько фенокопий одной и той же функциональной системы. В наличии нескольких фенокопий заключается ключевое и главное отличие между периферическими отделами организма и мозгом. Животное, например, не может иметь 100 комплектов конечностей для различных видов и разновидностей передвижения (быстрый или медленный бег, бег по пересеченной местности или по сыпучему грунту, бег галопом или рысцей, медленная ходьба или прыжки, или даже такой экстравагантный для сухопутных млекопитающих пример, как плавание...). Однако это же животное может иметь на уровне мозга (отдельных его отделов) десять или более различных фенокопий для каждого из упомянутых видов передвижения (для каждой названной функциональной системы). Причем с практической точки зрения, с точки зрения животного, эти фенокопии являются независимыми в том смысле, что естественное изменение одной фенокопии может никак не сказаться на всех остальных.

В действительности же фенокопии нельзя считать полностью независимыми не только из-за взаимного вытормаживания: параллельные клеточные группы существуют только в ограниченных отделах нервной системы, где осуществляются пластические перестройки и взаимное вытормаживание, в то время как во всех остальных отделах, включая периферические, перестройки если и случаются, то бывают эластическими, создающимися временно, а затем бесследно исчезающими, – там многим фенокопиям в качестве одной из их составных частей может соответствовать одна клеточная группа, изменяющаяся при смене фенокопий эластически или вообще являющаяся практически неизменной.

Однако и нейроны в составе параллельных клеточных групп, участвующие в пластических перестройках мозга, например в формировании памяти животного, могут быть участниками многих совершенно различных функциональных систем, но только если они принадлежат к их сателлитным, а не к главным фенокопиям. Иными словами, нервные клетки мозга в составе параллельных клеточных групп, относящиеся к совершенно различным функциональным системам организма (не имеющим между собою быть может никакого видимого сходства), однако принадлежащие к их сателлитным, но не к главным фенокопиям, образуют в значительной мере пересекающиеся множества, т.е. к примеру, один и тот же нейрон, участвующий в долговременных пластических перестройках мозга при формировании опыта животного, может состоять в составе нескольких фенокопий абсолютно разных функциональных систем, но только в том случае, если все эти фенокопии являются сателлитными. Если же одна из них становится главной для какой-либо функциональной системы, то участие упомянутого нейрона в других функциональных системах, по крайней мере в роли пластичного элемента, сильно затруднено или вообще невозможно.

С первого взгляда может показаться, что приведенные выше представления ничем не отличаются от селективной теории [Эделмен, 1981].

Дж. Эделмен [1981] использовал разделение на “первый ассортимент” и “второй ассортимент”:

“До сих пор я лишь мельком касался различий между начальным устойчивым состоянием и последующими реактивными состояниями подгрупп кле-

точных групп в таком наборе. Согласно постулированной теории, описанный ассортимент можно считать первичным ассортиментом, возникшим в процессе онтогенеза и раннего развития как следствие дифференцировки, которая привела к образованию синаптических связей – как локальных, так и в длинных проводящих путях. Однако, ... , если только в этом наборе не возникла какая-либо форма стабильного усиления (или торможения) реакций клеточных групп этого набора, изменение его свойств под воздействием входных сигналов будет невозможно. Дело ограничится обратимой флуктуацией его избирательной реакции с различными интервалами расслабления. Здесь мы должны предположить, что селекция некоторых подгрупп изменяет вероятность того, что эти подгруппы снова будут выбраны при повторном предъявлении стимула подобной структуры. Как было сказано выше, предполагается, что это происходит вследствие синаптических изменений некоторых или всех клеток группы, из-за чего внутренняя или внешняя нейронная сеть функционально меняется. Следует ожидать, что это происходит главным образом во внутренней сети группы при сопутствующем изменении, например, ее передаточных функций. Вероятность селекции может понизиться (торможение) или возрасти (возбуждение, облегчение). В обоих случаях достаточно частое повторение входного сигнала за определенное время, по предположению, изменяет вероятность отбора в будущем некоторых ранее выбранных подгрупп предпочтительно перед их соседями – процесса, создающего вторичный ассортимент. Таким образом, второй ассортимент – это совокупность разных групп нейронов высшего порядка, у которых внутренняя или внешняя синаптическая функция изменена отбором (селекцией) и коммитированием в процессе активности. Кроме того, повторение входных сигналов необязательно ограничивается внешними стимулами – оно может относиться к повторным входам, идущим от самого мозга” [с. 86–87].

Действительно, селективная теория довольно близка к нашим взглядам. Однако между ними имеются три очень важных различия:

1) мы предполагаем существование и развитие взаимно-тормозных отношений между клеточными группами, отобранными в результате одного поведенческого эпизода (например, однократного обучения), т.е. между фенокопиями одной функциональной системы;

2) среди отобранных клеточных групп происходит выделение одной клеточной группы (фенокопии), становящейся окончательно модифицированной и не поддающейся дальнейшим изменениям, т.е. имеет место разделение на “главную” и “сателлитные” фенокопии;

3) происходит инструктивное изменение всех отобранных групп (главной и сателлитных фенокопий), т.е. в той или иной степени все отобранные клеточные группы становятся измененными адекватно приобретенному навыку. Иными словами, мы признаем важную роль как селективных, так и инструктивных процессов.

Существует еще несколько отличий, являющихся скорее количественными, чем качественными: 1) мы предполагаем, что в рамках одного эпизода обу-

чения количество образующихся сателлитных фенокопий может охватывать более половины клеток мозга, в то время как согласно строго селективной теории количество отбираемых в каждом эпизоде клеточных групп должно быть намного меньше их общего числа; 2) взаимно-тормозные отношения, согласно нашим воззрениям, возникают в течение одного эпизода не только между выбранными и оставшимися клеточными группами, но преимущественно среди выбранных клеточных групп (среди фенокопий одной функциональной системы); 3) мы не считаем, что внутренние обратные связи (повторный вход) играют столь важную роль для событий, распределенных во времени [Эделмен, 1981], поскольку все изменения в мозге происходят в реальной длительности [Бергсон, 1998] и имеют собственную историю, а не существуют в виде независимых дискретных состояний, и потому временные последовательности могут быть запоминаемы и воспроизводимы при отсутствии внутренних обратных связей (повторного входа); но мы признаем важность повторного входа в процессе выработки взаимно-тормозных отношений среди фенокопий одной функциональной системы, что позволяет организму, например, развивать взаимно-тормозные отношения между близкими фенокопиями в течение сна или непосредственно после окончания процедуры обучения.

Кроме того, следует отметить, что Gerald Edelman не был первым, кто начал разрабатывать идею о множественности репрезентаций действительности в мозге человека или животного. Jean-Pierre Changeux [Changeux, Danchin, 1976] также не был первым в этом вопросе. Причем, мы здесь даже не имеем в виду классические представления Лешли [Lashley, 1963] или же известное в прошлом учение И.П. Павлова о “рассеянных элементах” в коре головного мозга, которое в действительности допускает интерпретацию как с точки зрения “множественности”, так и с позиций “целостности”. По случаю, заметим, что поводом к высказыванию идеи о “рассеянных элементах” послужили в свое время эксперименты с экстирпацией так называемых корковых центров. “Опыты как самого Ивана Петровича [Павлова], так и большого количества исследователей других стран указывали неизменно на то, что несмотря на всевозможные формы экстирпации отдельных центров в коре головного мозга функции удаленных рецепторных областей и особенно двигательных зон постепенно восстанавливаются. Это заставило И.П. Павлова высказать ту идею, что для каждого центра существует ядерное образование с большим количеством клеток определенной специфичности. Это и есть так называемые “центры”. Но наряду с этим клетки этой же специфичности с некоторым градиентом постепенно рассеиваются и в остальных частях коры. Вот они-то, эти рассеянные элементы, после экстирпации основного ядра и берут на себя восстановление функции” [Анохин, 1936, с. 71–72].

Идея о множественности репрезентаций имела еще более раннюю историю. «В этом смысле особенного интереса заслуживает теория бессознательных представлений, выдвинутая Лейбницем. Различия между осознанными и неосознанными представлениями Лейбниц иллюстрирует на примере морского прибора: шум моря возникает из удаленных ударов волн; каждый из этих

удаленных шумов слишком ничтожен для слуха, хотя мы и воспринимаем их, но не осознаем в виде отдельных отчетливых представлений. Точно также и в нашей душевной жизни существует много неясных, скрытых, словно дремлющих представлений, которые Лейбниц называет “малыми представлениями” (*perceptions petites*) и которые слишком незначительны для того, чтобы проникнуть в наше сознание, – это как бы атомы человеческой души. Учение о “малых представлениях” Лейбниц дополняет еще одним, весьма характерным для эпохи наблюдением. “Подобно тому как один и тот же город, рассматриваемый с разных сторон, каждый раз кажется иным, так и весь мир производит впечатление многих миров, хотя в действительности есть только различные точки зрения, различные перспективы единого мира”» [Виппер, 1985, с. 195].

Однако только относительно недавно стало ясно, каким именно образом множественность репрезентаций позволяет организму строить новый опыт буквально на основе опыта старого (путем модификации сателлитных фенокопий) при сохранении старого опыта абсолютно неизменным (главная фенокопия остается нетронутой последующими модификациями).

Понимание этого факта (механизма) снимает и известное старое противоречие, относящееся по нашей классификации к противоречиям “внешним” (существующим в наших представлениях, а не в реальных живых объектах), выявленное впервые Лешли в 1929 г. [Lashley, 1963, p. 59–60], а затем сформулированное Хеббом в предисловии к упомянутой книге [Lashley, 1963, p. xii–xiii] следующим образом: “Когда навык в задаче световой дискриминации уже приобретен, повреждения задней коры, но не передней, разрушают его. Это – локализация функции, если в широком смысле. Но в любом случае, если те же самые повреждения выполнены вначале (до обучения), скорость выработки навыка оказывается незатронутой: результат, который до сих пор все еще трудно понять. Первый факт явно показывает локализацию, второй – кажется исключает ее” (англ.: “When a brightness discrimination has been acquired, lesions in posterior cortex disrupt it, but not anterior lesions. This is localization of function, if in broad terms. But in either case, if the same lesions are made first, the rate of learning is unaffected: a result that is still hard to understand. One result clearly shows localization, the other seems to rule it out”).

К сожалению, существование этого же механизма порождает и тот факт, что мозг является инструментом принципиально одноразовым, рассчитанным на решение ограниченного числа не слишком легких и не слишком сложных задач. Причем, решение каждой последующей задачи происходит через рекрутирование и модификацию многих сателлитных фенокопий, образованных при решении проблем предшествующих (хотя в результате решения проблемы в простейшем случае образуется всего одна главная фенокопия). Вследствие существования этого механизма порядок решения различных задач оказывается крайне важным для его результатов. Излишне говорить, что мы имеем дело с необратимым процессом. Параметры мозга строго подогнаны под среднюю продолжительность жизни того или иного вида и среднюю поведенческую активность его представителей. Оптимизация здесь достигает очень хорошего уровня – велики факторы расплаты (в том числе затраты времени) в течение

раннего онтогенеза за создание мозга, который будет полезен лишь в дальнейшем, в период взрослой жизни.

2.2.2. Множественность фенокопий центральных компонентов функциональной системы и эволюция путем естественного отбора

Представления о фенокопиях функциональной системы позволяют не только повысить предполагаемую эффективность процесса организации поведения путем постройки нового опыта через модификацию старого без разрушения последнего, но и открывает новые возможности для развития эволюционной теории, в том числе основанной на естественном отборе. Эти представления позволяют повысить воображаемую скорость нейроэволюции, причем, если предполагается эволюция путем естественного отбора, то заключение о путях повышения эффективности этого процесса может быть дано при отсутствии детальных представлений о процессе онтогенетического развития мозга. Относительно онтогенеза обсуждаемых клеточных групп достаточно предполагать следующее: 1) характер локальных связей внутри клеточных групп и их локальные характеристики определяются стохастическими процессами, а не генетическими; 2) генетически заданными являются среднестатистические характеристики популяции клеточных групп: приближенное количество групп, характер их связей с другими отделами мозга, общие биохимические характеристики в плане нейромедиаторов, приблизительное пространственное расположение популяции клеток как целого.

Эти предположения достаточны, чтобы популяция клеточных групп могла служить мощным буфером, позволяющим многим мутациям, проявляющимся в мозге, избежать действия естественного отбора и сохраниться в популяции как запас необходимой для дальнейшей эволюции генетической изменчивости. Множественность клеточных групп (фенокопий функциональной системы) способна содействовать остальным механизмам пластичности мозга, защищающим многие мутации от элиминации естественным отбором. В частности, мутация в той или иной мере окажет воздействие на все клеточные группы данного отдела мозга (фенокопии данной функциональной системы), но в большинстве из них действие мутации будет скомпенсировано различными буферными механизмами, причем эта компенсация в разных клеточных группах произойдет по-разному и достигнет разной степени, в зависимости от связей этой группы, ее пространственного положения в мозге, т.е. близости к другим отделам, и просто от стохастических факторов. В результате этого процесса в разных клеточных группах мутация будет иметь разное фенотипическое выражение. В процессе организации поведения организм может отобрать именно те клеточные группы, где мутация скомпенсирована более полно или, наоборот, где ее проявление имеет специальный характер, полезный для организации данного поведения, более хорошо соответствующий последнему. В обоих случаях организм не будет элиминирован естественным отбором, а в последнем случае он может получить даже какие-то преимущества в размножении, что может послужить базой для дальнейшей эволюции именно в данный момент

времени. Хотя более обычный исход заключается в том, что мутация будет просто сохранена в популяции. Варианты дальнейших событий были описаны ранее Х.-П. Липпом [Lipp, 1979, 1989, 1996].

2.2.3. Развитие взаимно-тормозных отношений между фенотипами функциональной системы в онтогенезе

Подведем некоторые итоги и рассмотрим дополнительные следствия.

В течение однократной процедуры обучения, например одного сочетания условного сигнала с безусловным (звук + ток), происходит одновременное формирование множества фенотипов центральных компонентов функциональной системы. Это множество формируется путем выбора из предсуществовавшего разнообразия в смысле Эделмена [1981]. Между отдельными фенотипами имеются предсуществовавшие взаимно-возбуждающие и взаимно-тормозные отношения. Однако в первый момент тормозные влияния, равно как и возбуждающие, развиты очень слабо и все фенотипы могут функционировать синхронно, организуя совместно деятельность периферии.

Однако такая организация функционирования в действительности крайне невыгодна (расточительна), поэтому в дальнейшем, в процессе поведения, происходит развитие способности взаимного вытормаживания фенотипов. В начале процесса развития взаимного вытормаживания фенотипы активируются одновременно, а в конце – только последовательно. При этом среди самих фенотипов возникает иерархия: выделяется одна фенотипа, обладающая наибольшей способностью вытормаживания остальных фенотипов и являющаяся сама наиболее эффективно вытормаживаемой другими фенотипами (т.е. тормозные отношения развиваются реципрокно); существует несколько фенотипов, которые достаточно эффективно вытормаживают друг друга, но некоторые из которых все еще могут активироваться совместно друг с другом; далее, существует еще большее количество фенотипов, которые могут активироваться совместно друг с другом с еще большей вероятностью, т.е. их взаимные отношения в этом смысле не претерпели в рамках описанного эпизода существенных изменений. Только первая из упомянутых фенотипов становится модифицированной окончательно и утрачивает способность к дальнейшим перестройкам.

Поддержание центральных компонентов в высокопластичном состоянии организму невыгодно. Однако большинство центральных компонентов фенотипов, за исключением компонентов окончательно модифицированных, находится именно в высокопластичном состоянии.

В действительности это противоречие имеет относительно простое разрешение во времени: расходы на поддержание компонентов в высокопластичном состоянии велики только в период их активного функционирования. Поэтому, когда мы имеем несколько фенотипов, среди которых имеется одна окончательно модифицированная и легко вытормаживающая остальные при знакомых внешних обстоятельствах, то при наличии этих обстоятельств функциониро-

вание всей этой совокупности центральных компонентов рассматриваемой функциональной системы будет происходить очень экономично.

Однако при наличии сильнейшего рассогласования в смысле П.К. Анохина, когда необходима по сути коренная перестройка деятельности функциональной системы, окончательно модифицированная фенокопия вытормаживается одной из неокончательно модифицированных фенокопий, которая, в свою очередь, становится окончательно модифицированной, и в результате мы имеем две различные, но во многом сходные функциональные системы.

Аналогичный процесс имеет место и в том случае, когда окончательно модифицированная фенокопия оказывается разрушенной комплексом специальных воздействий. Например, известно, что амнезия, возникшая в результате действия фармакологического агента на фоне процедуры напоминания, постепенно самоликвидируется – т.е. долговременная память самопроизвольно восстанавливается [Литвин, 1998 а, б; Litvin, Anokhin, 2000; Anokhin et al., 2002]. В период процедуры напоминания, фармакологическим агентом было разрушено только небольшое количество наиболее активированных фенокопий, в то время как остальная часть не участвовала в процессе и сохранилась. Однако для перехода одной из них в окончательно модифицированное состояние нужно время, зависящее от того, насколько эта фенокопия далека по степени своей обособленности (степени развития, степени готовности) от старой окончательно модифицированной, но разрушенной фенокопии.

Представления о торможении (в особенности, о “центральной”) и о процессе обособления фенокопий центральных компонентов функциональной системы в нашем понимании тесно связаны друг с другом.

П.К. Анохин посвятил вторую половину своей монографии “Биология и нейрофизиология условного рефлекса” [Анохин, 1968] проблеме торможения. Это само по себе свидетельствует о том, что рассматриваемая проблема не казалась П.К. Анохину решенной, поскольку в противном случае мы нашли бы в его монографии краткое и четкое описание ситуации, как в случае с функциональной системой или с системогенезом. По существу, найдено только условие возникновения торможения: оно возникает тогда, когда одна целостная деятельность организма несовместима с другой и между ними возникает конфликт, заканчивающийся полным вытормаживанием одной из них. Иными словами, при рассогласовании в одной функциональной системе возникает новая функциональная система, которая вытесняет старую и становится на определенный период времени доминирующей. Устранение старой функциональной системы происходит при посредстве торможения.

С этими представлениями нельзя не согласиться, однако из них совершенно не ясно, каким именно образом и при посредстве каких процессов происходит развитие самой способности торможения, а также взаимного вытормаживания несовместимых функциональных систем.

Имеется несколько, по-видимому, бесспорных положений:

1) существует способность взаимного вытормаживания функциональных систем, сложившаяся в период раннего онтогенеза и заключающаяся в генетически заданном факте существования тормозных синапсов;

2) в процессе формирования и развития функциональных систем происходит и развитие способности к их взаимному торможению, т.е. способность торможения также развивается.

Согласно нашим взглядам, каждая функциональная система представлена на уровне центра множеством изофункциональных, но различающихся фенкопий.

Если это старая функциональная система, то несколько фенкопий из общего числа хорошо обособлены друг от друга, между ними развиты тормозные отношения и существует иерархия. Если это вновь образующаяся функциональная система, то фенкопии плохо дифференцированы и тормозные отношения между ними развиты слабо. Поэтому при “столкновении” двух функциональных систем (старой и новой или двух старых) каждая функциональная система участвует в процессе вместе со множеством своих фенкопий.

Необходимо обратить внимание на один тривиальный, но тем не менее часто забываемый факт: столкновение между функциональными системами может произойти только в том случае, если они имеют что-то общее, например, общие периферические компоненты или, по крайней мере, общее энергетическое обеспечение. Если же общие периферические компоненты отсутствуют, то столкновения просто не может произойти.

Наличие общих периферических компонентов сопряжено с существованием общих фенкопий на уровне центра. Ясно, что в большинстве случаев эти общие фенкопии не будут для рассматриваемых функциональных систем главными или тем более окончательно модифицированными. Однако и в этом случае между этими общими фенкопиями и остальными будут существовать тормозные отношения. Данная ситуация создается естественным образом: из двух рассматриваемых функциональных систем одна всегда будет создана раньше, чем другая. Поэтому вторая будет создаваться и развиваться на фоне первой.

В действительности, при организации новой функциональной системы ее формирование происходит на основе одной или нескольких старых фенкопий, принадлежавших, по крайней мере, к одной старой функциональной системе, имеющей с вновь образующейся системой некоторые общие периферические компоненты. Эти старые фенкопии уже имели тормозные отношения с другими фенкопиями старой функциональной системы. При формировании новой функциональной системы эти взаимно-тормозные отношения развиваются в процессе поведения и быть может далее при посредстве повторного входа. Таким образом, с самого начала формирования новой функциональной системы происходит развитие ее способности вытормаживать, по крайней мере, одну старую функциональную систему, и происходит развитие способности быть вытормаживаемой этой старой функциональной системой. Реципрокность торможения обеспечена чередованием активности нескольких фенкопий центральных компонентов функциональных систем. В результате этого процесса оказывается, что фенкопии, обладающие высокой способностью

вытормаживать другие фенокопии из этой же или из других функциональных систем, сами оказываются легко вытормаживаемыми в случае отсутствия точного совпадения между акцептором действия и реальным результатом (см. раздел “Акцептор действия и факторы расплаты”).

Хорошим примером может служить вытормаживание практически любого поведения ориентировочно-исследовательской реакцией. Это кажется естественным, если учитывать, что в процессе формирования любого поведения происходило вытормаживание ориентировочно-исследовательской реакции и взаимно-тормозные отношения между этим поведением и реакцией были сформированы именно в тот период.

Отсутствие сбалансированности между возбуждением и торможением в рамках совокупности фенокопий, принадлежащих к отдельной функциональной системе, могло бы привести к нарушениям поведения организма.

Согласно излагаемому здесь взгляду, в результате однократного обучения создается множество плохо дифференцированных фенокопий функциональной системы. И только в результате последующего поведения или деятельности внутренних обратных связей (повторного входа в смысле Эделмена) между этими фенокопиями и другими функциональными системами образуются тормозные отношения. В действительности эти отношения не обязательно только тормозные, но могут быть и возбуждающими: например, из двух функциональных систем А и В может быть как бы создана новая система С путем их “объединения”, в действительности, путем объединения двух наименее дифференцированных сателлитных фенокопий, но это возможно только в том случае, если новая система С будет эффективно вытормаживать как А, так и В. Дифференцирование фенокопий обычно происходит в течение соответствующего поведения и последующих ближайших периодов, но может происходить и во сне. Видение снов точно соответствует описанному процессу с использованием внутренних обратных связей (повторного входа): реальное воздействие заменяется виртуальным – повторным входом, и происходит моделирование возможных взаимодействий и, более того, поведения в целом.

Важность и универсальность торможения нельзя было понять, исходя из представлений о слитности и неделимости функциональной системы. Наличие тормозных отношений между фенокопиями одной функциональной системы позволяет лучше понять процессы, происходящие при рассогласовании. При рассогласовании на акцепторе действия окончательно модифицированной фенокопии функциональной системы происходит активация ее остальных фенокопий, причем сначала активируются наиболее близкие по структуре и соответственно наиболее развитые фенокопии, а потом, если рассогласование продолжает нарастать, в процесс вовлекаются более отдаленные по структуре фенокопии, являющиеся менее развитыми (дифференцированными). После нахождения подходящей фенокопии начинается ее модификация и между старой и новой функциональными системами развиваются тормозные отношения, в результате чего эти две системы становятся взаимоисключающими.

2.3. ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ МОЗГА

2.3.1. Клетки, уже достигшие искомого состояния, дают сигнал обратной связи для "отстающих" клеток, прекращающий их прежние стремления и переключающий их усилия на достижение другой, очередной задачи

Развитие мозга птиц и млекопитающих довольно четко разделяется на два периода: ранний и поздний. Ранний период включает в себя все эмбриональное развитие и чуть-чуть захватывает ранний постнатальный период, в то время как поздний период начинается с минимальных проявлений поведенческой активности и простирается далее на всю оставшуюся жизнь. У разных авторов эти периоды имеют разные названия, но суть различий между ними сводится к тому, что в ранний период развитие происходит под контролем только локальных обратных связей и при этом какая-либо афферентация от реальных поведенческих результатов отсутствует, в то время как поздний период развития каждой системы организма начинается как раз с момента образования обратной связи от реального мира (обычно внешнего), с помощью которой становится доступной информация о степени достижения того результата, ради которого данная система существует. При этом основное становление мозга протекает в первый период, при отсутствии обратных связей от поведенческих результатов.

Наиболее интригующий факт в развитии мозга заключается в удивительно мощной функциональной стабилизации этого процесса. Многие мутации, фармакологические воздействия и механические повреждения, наносимые в ранние периоды онтогенеза, могут существенно нарушить морфологию мозга, но при этом его функционирование останется ненарушенным до такой степени, что нарушения в поведении, причем очень незначительные, могут быть обнаружены только в специальных тестах. Данный факт был известен еще в довоенный период [Анохин П.К., 1975, с. 63–107] и он является дважды удивительным, если учитывать, что мозг является морфологически наиболее сложной частью организма и что в процесс его формирования вовлечены более половины всех генов животного [Анохин К.В., 1996]. Принято считать, что стабильность развития обеспечена большим количеством обратных связей [Шмальгаузен, 1982], в частности локальных (в ранний период развития). Это абсолютно верная идея, но столь же и неконкретная.

В развивающемся мозге существует множество различных иерархических уровней, служащих для ориентации в пространстве нейронов или их предшественников и включающих в себя химические градиенты, механические напряжения, молекулы клеточной адгезии и прочее. Не отрицая важности этих факторов, мы сфокусируем свое внимание только на минимальном количестве элементов, которое позволит продемонстрировать основные принципы дифференцировки и развития с использованием обратных связей.

Представим себе популяцию клеток А, которой нужно достичь определенного результата. Таким результатом может быть дифференциация на две суб-

популяции А и А', каждая из которых будет иметь в дальнейшем свою собственную судьбу, миграция в область В или установление контакта с клетками С, а также пролиферация – простое увеличение количества клеток.

Рассмотрим первый случай – простое разделение группы А на А и А'. Здесь слово “разделение” обозначает процесс, т.е. в момент времени t_1 существуют только клетки А, а в следующий за ним момент времени t_2 существуют как А, так и А'. При этом клетки А в момент t_1 качественно тождественны клеткам А в момент t_2 и в промежутке времени $t_1 - t_2$ уменьшается лишь количество клеток А, поскольку часть клеток А превращается в А' в результате обсуждаемого процесса. Быть может, более аккуратно было бы использовать вместо термина “популяция клеток А” словосочетание “популяция клеток со свойством А” или же “популяция клеток в состоянии А”. Но мы предпочли наиболее короткое обозначение и просто отметим здесь, что обозначения А, А', В и С используются нами как обозначения классов клеток (без учета численности представителей в каждом из рассматриваемых классов).

В исходном состоянии все клетки А имеют потенцию и реально стремятся достичь состояния А', причем в этот момент все эти клетки являются абсолютно одинаковыми и какие-либо пусть даже мелкие отличия между ними могут отсутствовать. В следующий момент времени часть клеток А достигнет состояния А', в то время как оставшаяся часть будет пребывать в прежнем состоянии А. Данная ситуация возникает естественным образом, поскольку любой процесс, в том числе и перехода из состояния А в А', имеет временную дисперсию и разные клетки будут достигать искомого состояния в разные моменты времени. При переходе каждой клетки из состояния А в состояние А' она выделяет сигнал Х. Этот сигнал может быть химическим веществом, свободно диффундирующем в межклеточной среде, изменением механического натяжения клеточных пластов или, быть может, на более поздних стадиях развития нервной системы, электрической импульсной активностью, но в данный момент мы не конкретизируем природу сигнала. Когда количество клеток А, перешедших в состояние А', достигнет определенного числа и суммарный сигнал Х пропорционально возрастет, то этот сигнал Х будет воспринят оставшимися клетками А. Для этих клеток А сигнал Х будет свидетельствовать о том, что состояние А' уже достигнуто достаточным числом клеток. После получения этого сигнала клетки А перестанут стремиться достичь состояния А' и будут переориентированы, например на достижение некоторого другого состояния А''. Таким образом произойдет элементарный эпизод дифференцировки.

Очевидно следующее: 1) дифференцировка может происходить под влиянием только внутренних факторов, содержащихся в генотипе клеток А; 2) клетки А, не достигшие состояния А', не подвергаются уничтожению и их судьба ни в какой мере не является более “худшей”, чем клеток А', просто их развитие протекает далее в другом направлении и здесь никакая аналогия с “естественным отбором” не применима – здесь нет “наиболее приспособленных” и “наименее приспособленных”, здесь есть просто разные клетки с различным дальнейшим развитием; 3) несмотря на то, что в течение большинства дифференци-

ровок процесс апоптоза (запланированной клеточной гибели) не имеет места, на конечных этапах формирования отделов мозга, отдельных структур и нервных цепей, апоптоз должен происходить, поскольку для устойчивого протекания описанного процесса количество клеток должно быть всегда несколько избыточным и на последних стадиях формирования структур этот избыток клеток должен быть ликвидирован.

Второй случай – миграция клеток, очень похож на дифференцировку. Популяция клеток А стремится мигрировать из одноименной области А в область В. Клетки А, успешно мигрировавшие первыми, испускают сигнал Х, воспринимаемый другими клетками А, еще не достигшими цели, и эти клетки А прекращают миграцию в данном направлении и переключаются на выполнение другой программы. И так далее. В результате все задачи оказываются выполненными – в каждом соответствующем месте оказывается, по крайней мере, несколько необходимых клеток.

Третий случай, – установление контакта между популяциями клеток А и С – наиболее сложный. До начала установления контакта между популяциями клеток А и С имеются только эти два типа клеток. В период установления контакта выделяются 4 субпопуляции клеток: А и А', С и С'. Клетки А и С еще не установили контакт друг с другом, а А' и С' являются уже связанными. В этот момент сигнал Х для клеток А и сигнал Y для клеток С может исходить как из А', так и из С', и, более того, этот сигнал может быть общим для А и С и исходить, например, только из С'. Важно лишь, что этот сигнал может прекратить стремление к контакту клеток А и переключить их на достижение другой цели (на дифференцировку в другом направлении), и может прекратить стремление к контакту клеток С с аналогичным изменением их ориентации. Клетки А' и С', установившие контакт друг с другом, также могут продолжить дифференцировку в третьем и четвертом направлениях соответственно.

Здесь везде под термином “клетки А”, “В” или “С” понимаются популяции клеток, причем каждая такая популяция состоит из многих клеточных групп (будущих фенотипов функциональной системы), обсуждавшихся в предыдущем разделе настоящей работы.

Четвертый случай – пролиферация. Он относительно прост и достаточно хорошо изучен экспериментально. До начала пролиферации все клетки популяции А способны к многократным делениям. Однако после того, как некоторые из них совершили несколько делений (может быть даже одно), они выделяют некоторый фактор Х, который ингибирует пролиферацию других клеток, которые еще не совершили аналогичное количество пролиферативных циклов (или один рассматриваемый пролиферативный цикл). Фактор Х может в общем случае ингибировать дальнейшую пролиферацию клеток А' и А, т.е. как пролиферировавших, так и не пролиферировавших в течение данного эпизода.

Настоящие представления разработаны применительно к онтогенезу мозга. Однако многие из них могут быть использованы и для описания ранних стадий развития зародыша. Широко известно, какую важную роль играют в раннем онтогенетическом развитии так называемые “организаторы” и выделяемые ими вещества – “эвокаторы” (другое название – “эмбриональные индук-

торы”). В соответствии с нашими представлениями, эвокаторы во многих случаях являются именно теми обратными связями, которые сигнализируют о достижении определенных результатов и переключают ориентацию клеток на другое направление дифференцировки. В довоенный период было выполнено очень много экспериментов с удалением и пересадкой различных частей зародыша, косвенно подтверждающих настоящую гипотезу. Например, удаление отдельных фрагментов глаза на определенной стадии развития зародыша приводит к тому, что нормальный глаз может образоваться из совсем другой ткани (из соседней), а не из той, откуда он происходит в норме. Нетрудно видеть, что в нашем понимании эвокатор является одновременно и прямой, и обратной связью. Можно ввести, например, такое разделение, что если взаимодействуют две исходные ткани А и С и отдельные их клетки образуют контакты – превращаются в наших обозначениях в клетки А' и С', то если вещество Х выделяется из клеток А' и действует на А – то это обратная связь, а если это же вещество Х выделяется из С' и действует на клетки А – то это уже типичная прямая связь. Однако условность такого разделения очевидна. Важно лишь, что появление эвокатора сопряжено с достижением отдельными клетками определенного состояния и запускает дальнейшую дифференцировку других клеток, которые при отсутствии эвокатора могли бы способствовать появлению упомянутого состояния, вплоть до выполнения функций клеток, данный эвокатор в норме выделяющих.

Отсюда вопрос о том, например, что делают нейрализующие факторы, поступающие к эктодерме от шлеманновского “организатора” [Корочкин, Михайлов, 2000, с. 81], в функциональном смысле довольно ясен. Во-первых, все клетки обсуждаемой системы обладают потенцией превратиться в сам шлеманновский организатор. Однако как только этот организатор начал в действительности формироваться, он сразу же выделяет вещества, являющиеся по сути обратной связью, действующей на оставшиеся клетки данной клеточной популяции. Сигнал обратной связи выполняет две важнейшие функции: 1) он прекращает стремление оставшихся клеток достичь результата, уже достигнутого другими клетками данной популяции; 2) он индуцирует в этих клетках стремление достичь следующего развитийного результата. Очевидно, что за выполнение этих двух функций могут быть ответственны как два совершенно отличных друг от друга вещества, выделяемых организатором, так и одно и то же вещество. Последнее в общем случае менее вероятно, поскольку одно и то же вещество, являющееся терминатором достижения предшествующего состояния и одновременно индуктором достижения состояния будущего, исключает возможность гетерохронных сдвигов между этими событиями, снижает пластичность системы в рамках рассматриваемого развитийного эпизода в целом. Но в любом случае сигнал обратной связи, выделяемый образованным организатором, действует на оставшиеся клетки и предотвращает их превращение в аналогичный организатор. Для рассматриваемой клеточной популяции организатор в этом смысле – не что-то внешнее, а один из первых достигнутых ею результатов. Далее оставшиеся клетки, получив обратную связь о формировании организатора, переключаются на выполнение очередного пункта их внут-

ренной программы. Клетки, пространственно наиболее приближенные к организатору, получают сигнал обратной связи о его создании первыми и первыми переходят на нейтральный путь развития. Оставшиеся после этого клетки оказываются под влиянием двух сигналов, каждый из которых может состоять в действительности из нескольких компонентов (веществ). Один сигнал, вероятно уже относительно слабый, исходит от самого организатора, в то время как второй выделяют клетки, уже по факту выбравшие нейтральный путь развития. Второй сигнал также несет две важнейшие функции – прекращает переход оставшихся клеток на нейтральный путь развития и индуцирует поиск ими очередного результата, которым в данном случае является дальнейшая эпидермальная дифференцировка.

Использование клеточной популяцией в процессе дифференцировочного эпизода (эпизода дифференцировки) обратной связи (feedback) – именно то обстоятельство, которое и позволяет протекать онтогенетическому развитию с исключительной надежностью и помехоустойчивостью. При этом важно, что обратная связь состоит из терминирующего и индуцирующего сигналов, которые могут быть представлены как одним и тем же веществом, так и двумя различными, имеющими различающуюся динамику секреции, диффузии и рецепции.

Приведенные выше представления могут быть названы “динамической теорией дифференциации”, в противоположность обычным взглядам, полагающим процесс дифференциации *de facto* квазиравновесным. Термин “квазиравновесный процесс” заимствован в данном случае из физики (в частности, из термодинамики) и означает процесс, каждая из стадий которого может быть рассмотрена как находящаяся в локальном равновесии (данное упрощение справедливо, когда характерное время изменения исследуемого показателя рассматриваемого процесса многим больше времени установления упомянутого локального равновесия). Действительно, согласно обычным взглядам, процесс онтогенетического развития может быть условно представлен как последовательность стадий, каждая из которых представляет собою квазиравновесное состояние. Квазиравновесные взгляды не оставляют возможности понять, как из абсолютно однородной системы может возникнуть сложная морфофункциональная организация. Динамическая теория дифференциации рассматривает процесс дифференцировки как принципиально неравновесный, когда некоторая исходно однородная группа клеток, переходящая из одного состояния в другое, расслаивается случайным образом на “быстрые” и “медленные”, причем последние тормозятся первыми еще более, и в результате они остаются в прежнем состоянии, а “быстрые” достигают нового.

Мне кажется, основная линия фронта в признании роли стохастических процессов в биологических системах лежит в настоящее время в окрестности очень простых понятий. В частности, практически общепринятая точка зрения заключается в том, что фенотип организма зависит от двух факторов: 1) от наследственности (генетической и эпигенетической); 2) от внешних влияний, действующих в период онтогенеза. Я же считаю, и это на самом деле сравнительно нетрудно показать на конкретных примерах, что индивидуальное развитие

и фенотип организма, в особенности животного, зависит от трех факторов: 1) наследственности; 2) внешних влияний; 3) стохастичности развитийных процессов (можно сказать – внутренней стохастичности развитийных процессов). Последний факт обычно игнорируется и на то имеются объективные причины. Дело в том, что индивидуальное развитие домашних и диких животных обычно очень хорошо “канализировано” в смысле Уоддингтона или “стабилизировано” в смысле Шмальгаузена (эти два термина в действительности описывают один и тот же процесс), что приводит к образованию стандартного фенотипа при идентичных нормальных генотипах и обычных условиях среды. Однако существует множество примеров, когда та или иная мутация приводит к очень большому разнообразию фенотипов (экспрессивность и пенетрантность могут варьировать в очень широких пределах). К примеру, если взглянуть на такую структуру мозга, как *corpus callosum*, у известных инбредных линий лабораторных мышей, то у некоторых линий наблюдается громадная внутрилинейная вариабельность – от полного отсутствия названной структуры до полной нормы (среднего значения всех исследованных линий, нормированного на вес мозга), несмотря на всю “инбредность” конкретной линии и стандартные условия содержания [Wahlsten et al., 2003, p. 52].

Однако нельзя сказать, что значение стохастичности развитийных процессов совсем уж не было замечено ранее. Например, как указывает М.Д. Голубовский, еще в 1949 г. Б.Л. Астауров писал С.Н. Давиденкову “о своем истолковании феномена неполно проявляющихся признаков и об отсутствии корреляции в проявлении многих билатеральных признаков на правой и левой сторонах тела при казалось бы полной идентичности в этом случае генотипа и среды. Когда Б.Л. Астауров открыл это явление, он, по его словам, “был ошеломлен парадоксальностью наблюдения”. Выход был найден в постулировании **третьей причинной стороны** изменчивости (помимо генотипа и среды), связанной со **случайностями** сложного многостадийного процесса реализации признака, с выбором на каждой стадии нормального или мутантного хода развития. Эту идею Б.Л. Астаурова затем с успехом применил В.П. Эфроимсон для объяснения сильного разброса в проявлении и выражении генетически зависимых психологических патологий, вызванных независимой реализацией мутантного признака на правом и левом полушарии мозга” [Голубовский, 2000, с. 25].

На самом деле все процессы развития, особенно мозга птиц и млекопитающих, протекают при принципиальном вовлечении стохастических процессов. И стохастика этих процессов не есть мешающий фактор, это – один из основных факторов, использующихся в процессах онтогенеза и организующих процессы индивидуального развития. Последнее означает, что если бы по какому-либо сказочному приказу “свыше” дисперсия в процессе эпизода дифференциации стала бы равна нулю, то популяция клеток не смогла бы разделиться на две дочерние субпопуляции. Более подробно суть требуемой стохастичности и роль пространственно-временной дисперсии описана выше. Однако эти весьма простые в математическом смысле и качественные представления я не могу назвать известными и тем более популярными. Хотя быть может, представленные мною идеи и не обладают абсолютной новизной.

2.4. ЭВОЛЮЦИЯ ОНТОГЕНЕЗА МОЗГА

2.4.1. Появление новой клеточной популяции в филогенезе: двухэтапный процесс через увеличение дисперсии среди прародительской клеточной популяции с последующим выщеплением дочерней популяции, формирующейся в онтогенезе ранее прародительской

Если обратиться к экспериментальным данным, то нетрудно заметить, что никакое обучение, пусть даже самое сильное, никакое изменение среды обитания, как правило, не приводило к каким-либо наследуемым эффектам. Исключения составляют две категории ситуаций: 1) когда животное в процессе обучения или просто в течение жизни подвергалось экстремально сильному воздействию, например внезапному очень сильному звуку [Студенцов, 1924; Павлов, 1952], вызывавшему патологическую реакцию – патологический рефлекс в смысле Сперанского [1955 а, с. 492–493]; 2) когда нервная система животного была нарушена хирургическим путем, в том числе и в периферической части [Brown-Sequard, 1869, 1892]. Поэтому при обсуждении экспериментальных воздействий, применяемых к отдельному животному, можно говорить о двух видах перестроек нервной системы – динамических и структурных.

Это разделение впервые введено П.К. Анохиным применительно к гомосистемным и гетеросистемным анастомозам нервных стволов: “Под гомосистемным мы подразумеваем такой анастомоз, который включает в себя нервные стволы, участвующие в функции одной системы. Под гетеросистемным мы подразумеваем такой анастомоз, в котором участвуют нервные стволы, принадлежащие к различным функциональным системам. С точки зрения возможности перестройки в нервных центрах мы, конечно, имеем значительное облегчение перестройки при гомосистемном анастомозе и значительное затруднение при гетеросистемном” [Анохин, 1975, с. 96] и “...надо отличать динамическую подвижность нервного процесса в центральной нервной системе, которая может протекать в условиях моментальных перестроек, но при неизменных морфологических отношениях центрального синапса, от других перестроек, которые протекают длительно и связаны с новой самонастройкой между периферией и центром. Для удобства исследования мы ввели понятие динамической и структурной перестройки нервных центров” [Анохин, 1975, с. 94].

Динамические перестройки происходят при всех видах обучения и сопряжены с отбором клеточных групп из предсуществующего разнообразия, как было описано в предыдущем разделе. Структурные перестройки происходят при значительных нарушениях нервной системы и сопряжены с реактивацией очень ранних механизмов онтогенетического развития мозга – с установлением и разрушением связей между популяциями клеток и отдельными клеточными группами. Естественно, структурные перестройки всегда требуют значительно более длительных периодов времени. Динамические перестройки не оказывают влияния на наследственность животного и не могут приводить к изменению его потомства. Следствия структурных перестроек более сложны.

Существуют классические данные Броун-Секара, свидетельствующие в пользу нашей точки зрения (цит. по: [Бергсон, 1998, с. 106]):

“По правде говоря, если исключить все сомнительные случаи, все факты, способные вызвать разные толкования, то абсолютно бесспорными примерами приобретенных и переданных особенностей останутся только известные опыты Броун-Секара, повторенные и подтвержденные различными физиологами. Рассекая у морских свинок спинной мозг или седалищный нерв, Броун-Секар вызывал эпилептическое состояние, которое они передавали своему потомству. Повреждения этого же седалищного нерва, веревочного тела (*corpus testiforme*) и др. вызывали у морских свинок разнообразные расстройства, которые передавались потомству в самых различных формах: в пучеглазии, в недостатке пальцев и т.д.”.

Таким образом, при воздействии, сходном с гетеросистемным анастомозом, отклонения у потомства могут быть обнаружены.

Существуют два типа эволюционных изменений мозга. Первый из них заключается в изменении количества клеточных групп и отдельных клеток в некоторой клеточной популяции, и в изменении дисперсии среди этих клеточных групп; второй состоит в образовании новой популяции клеточных групп, в выделении этой популяции из какой-то ранее существовавшей. Оба типа изменений определяются генетически, в отличие от локальных свойств групп внутри клеточной популяции, где большинство изменений имеет стохастическую природу, наследуемость которой определяется только среднестатистическими параметрами.

Для изменения первого типа должно измениться количество клеток A , достигающих состояния A' . Рассмотрим для примера более важный случай увеличения числа этих клеток. Оно может быть достигнуто несколькими способами: 1) увеличением исходного количества клеток A (это теоретически возможный, но неэффективный и маловероятный путь); 2) снижением чувствительности клеток A к фактору X , являющемуся сигналом обратной связи, тогда количество клеток A , достигших состояния A' , будет увеличено; 3) замедлением выделения фактора X или отставлением периода его выделения клетками A' (или C').

Фактор X , равно как и его рецепторы, является обычно очень универсальным образованием, принимающим участие в формировании многих структур на различных стадиях онтогенеза. Поэтому изменению должна быть подвергнута только определенная, наиболее специфичная для данной перестройки, комбинация внутриклеточных факторов. Среди этой комбинации должен быть выделен ген, принимающий при всех прочих равных условиях наименьшее участие в более раннем развитии. В рамках этого гена должен быть локализован регуляторный сайт, опять-таки с наименьшей интенсивностью используемый в более раннем развитии. И в этом сайте должно быть осуществлено изменение (генетическое или эпигенетическое), приводящее либо к замедлению появления фактора X в данных конкретных клетках A^N , либо к снижению чувствительности к нему только в конкретных клетках A . Здесь для простоты мы предположили, что фактор X выделяется клетками A' , а не C' . Однако даже

при самом благоприятном стечении обстоятельств небольшие изменения в развитии других систем, в которых принимает участие данный ген, неизбежны. Остается надеяться, что эти изменения будут скомпенсированы за счет глубокой канализации развития этих систем, за счет их буферных способностей.

Для изменения второго типа должно произойти следующее: между состоянием наличия клеток А и состоянием, когда осуществлен переход части из них в состояние А', должно быть встроено новое звено, согласно которому клетки А должны быть сориентированы на достижение состояния А₀. После того как часть клеток А достигнет состояния А₀, оставшиеся клетки А получают обратную связь Х₀ от состояния А₀ и перейдут к достижению состояния А', т.е. в генотипе животного должны быть установлены (зафиксированы) состояния А₀ и обратная связь от достижения этого состояния Х₀.

Можно представить себе два способа осуществления этого перехода. Первый из них предполагает, что развитие и дифференцировка, в частности, представляет собой уникальный и непрерывный процесс, каждый шаг которого индивидуален и не повторяется в онтогенезе дважды. В таком случае в данный непрерывный и уникальный процесс должно быть вставлено новое уникальное звено. Второй взгляд на эту же ситуацию заключается в том, что в течение каждого эпизода дифференцировки, когда часть клеток А достигает состояния А' и дает обратную связь Х для оставшихся клеток А, происходит один оборот некоторого универсального цикла.

Этот цикл состоит из фиксированного набора событий, универсальных для всей последовательности дифференцировок, причем в каждый оборот вовлекаются физически одни и те же молекулярные участники и внутриклеточные каскады, а также одни и те же компоненты, организующие межклеточную сигнализацию. При этом различие между предыдущим и последующим циклом минимально и заключается в вовлечении в данный цикл некоторой новой комбинации из универсальных функциональных блоков, которая составляет лишь очень небольшой процент от общего числа компонентов, участвующих в цикле. Временные границы между соседними циклами четко очерчены и каждый цикл имеет начало, течение и конец. При добавлении новой дифференцировки в онтогенез добавляется новый полный оборот цикла, отличающийся от предшествующего не включением в него некоторого нового, дополнительного звена, а заменой одного из звеньев, состоящего из некоторой комбинации универсальных функциональных блоков, на другую комбинацию универсальных функциональных блоков из существующего у организма набора. Короткая формулировка заключается в следующем: последовательность дифференцировок состоит из последовательности оборотов универсального цикла, каждый из которых имеет начало, течение и конец и отличается от остальных вовлечением уникальной комбинации универсальных функциональных блоков в рамках одного из своих звеньев. Добавление одной новой дифференцировки есть добавление одного нового полного оборота этого цикла.

Например, популяция клеток А стремится достичь состояния А', заключающегося в соединении с клетками С посредством молекул клеточной адгезии.

Как только часть клеток А достигает соединения с С, она выделяет сигнал Х, действующий на оставшиеся клетки А так, что они прекращают попытки соединения с С и переключаются на достижение другой цели, скажем, стремятся далее установить контакты с некоторыми третьими клетками D. Допустим, что этот контакт с клетками D будет также осуществлен при помощи некоторых молекул клеточной адгезии. Эта последовательность событий может быть названа одним оборотом цикла.

Молекулы клеточной адгезии, использующиеся для связывания клеток А с клетками С и с клетками D, могут различаться и быть единственным звеном, по которому один оборот цикла отличается от другого. Допустим, что для связи клеток А с С и с D используются три типа молекул клеточной адгезии α и γ , только в случае с С нужно 60 % α , 10 % β и 30 % γ , в то время как для связи с D нужно 10 % α , 70 % β и 20 % γ . Сигнал Х, который может быть диффундирующим в межклеточном пространстве веществом, может быть одинаковым для двух рассматриваемых оборотов цикла. Остальные звенья каскада, за исключением соотношения между упомянутыми молекулами клеточной адгезии, могут также совпадать. Тогда вся разница между двумя рассматриваемыми оборотами цикла сведется к тому, что одна из молекул клеточной адгезии во втором обороте будет экспрессироваться существенно сильнее, чем в первом, или наоборот – существенно меньше. Но важно, чтобы это была именно та молекула клеточной адгезии, которая в наибольшей степени по-разному взаимодействует с клетками-мишенями С и D, т.е. имеет много молекул-мишеней на одной из них и практически не имеет – на другой. При этом вовсе не обязательно, чтобы эта молекула в первом случае составляла более 50 % от общего числа всех типов молекул клеточной адгезии, представленных на поверхности клетки. Достаточно, например, чтобы для взаимодействия с С клетка имела 15 % таких молекул клеточной адгезии, а для взаимодействия с D – 5 %, в то время как представительство всех остальных молекул клеточной адгезии на С и D может быть практически одинаковым.

Связывание с молекулами клеточной адгезии на клетке-мишени не обязательно является главным показателем достижения цели. На более поздних стадиях развития достижение цели распознается по обнаружению искомой импульсной активности и очередные цели могут отличаться именно одним из параметров этой импульсной активности, например, изменением одного из членов в ряду Фурье, представляющем импульсную электрическую активность рассматриваемых нервных клеток. Обратная связь может также осуществляться с помощью импульсной активности, которая приходит со стороны клеток, с которыми контакты были установлены ранее (до начала попыток достижения очередной цели). На самых ранних этапах онтогенеза мозга обратная связь может быть получена через изменение механических натяжений клеточных пластов, которые также могут передаваться на адекватные расстояния. На этих же очень ранних стадиях онтогенеза создание определенных механических натяжений может служить и искомой локальной целью отдельного оборота цикла, т.е. целью, которой стремится достигнуть определенная популяция клеток, например путем пролиферации.

В эволюционном ракурсе первым событием, предшествующим появлению нового оборота цикла, является увеличение числа клеток в одной из клеточных популяций, в окрестности которой впоследствии будет встроен новый цикл. Таким образом, типичное изменение происходит в два этапа. Первый этап – простое увеличение количества клеток в клеточной популяции, часть из которых случайно из-за дисперсии достигает искомым мишеней. И только на следующем этапе, когда время, потребное для “случайного нахождения” этой невидимой для организма мишени достаточным числом клеток, существенно превышает длительность одного оборота цикла, или когда чрезмерно большое количество клеток создаст другие помехи, формируется способ распознавания новой цели и он будет включен в последовательность оборотов.

Увеличение количества клеток может быть обусловлено снижением чувствительности их предшественников к обратной связи, несущей сигнал о достижении данного состояния. Увеличение количества клеток сопряжено с двумя фактами: с увеличением длительности периода формирования данной клеточной популяции и с увеличением дисперсии среди ее членов, в том числе и временной дисперсии. Еще раз подчеркнем, что все рассматриваемые клетки имеют одинаковый генотип, и дисперсия обусловлена влиянием локальных факторов и стохастическими процессами.

Таким образом, среди клеток-предшественников появляется небольшая группа, которая имеет повышенную чувствительность к обратной связи, в то время как все остальные (подавляющее число) имеют сниженную или, лучше сказать, расширенно-сниженную чувствительность к обратной связи. Именно эта небольшая группа с повышенной чувствительностью к обратной связи будет служить основой для образования нового оборота цикла в дальнейшем.

Далее начинается собственно процесс образования нового оборота цикла. Для достижения этой цели повышенная чувствительность к обратной связи должна быть физиологически сцеплена с измененной экспрессией той молекулы, которая будет обеспечивать достижение нового состояния. Это может быть измененная экспрессия молекулы клеточной адгезии, обеспечивающая связывание таких клеток с клетками другой популяции, с которыми ранее в филогенезе контакта не было. Иными словами, поскольку все клетки имеют одинаковый генотип, то измененная экспрессия важной для образования новой клеточной популяции молекулы должна быть физиологически сцеплена с повышенной чувствительностью к обратной связи от предыдущего оборота цикла – с повышенной чувствительностью к “разрешающему” фактору. Под физиологическим сцеплением мы понимаем ситуацию, когда клетки, случайно оказавшиеся более чувствительными к обратной связи (случайно – вследствие действия локальных факторов и стохастических процессов), оказываются обладающими измененной экспрессией того внутриклеточного или экстраклеточного функционального блока (например, молекулы клеточной адгезии), который важен для образования новой клеточной популяции.

Описанная система с обратными связями обладает очень большой стабильностью и надежностью, обеспечивая тем самым хорошую канализацию

развития, что имеет и свою обратную сторону – изменение количества оборотов цикла как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения, имеет высокий потенциальный барьер, который может быть преодолен лишь очень существенным событием. Иначе изменения количества оборотов цикла не произойдет. В случае добавления нового оборота цикла, повышение чувствительности к обратной связи у части клеток, а также и величина проявления измененной экспрессии важного функционального блока, должны быть настолько значительными, чтобы некоторые из них успели достичь нового состояния (успели образовать новую клеточную популяцию) и успели дать обратную связь для остальных клеток. Эта обратная связь должна поступить раньше, чем основное число клеток начнет достижение очередного состояния по старому плану, под действием ранее полученной обратной связи, которая индуцировала и появление этой новой клеточной популяции. В определенный период эти две обратные связи действуют совместно. Предполагаем, что они могут быть биохимически неразличимыми – это будет буквально одно и то же вещество, поскольку мы пока рассматриваем только наиболее простую, и, возможно, наиболее распространенную ситуацию, когда один оборот цикла отличается от другого только уровнем экспрессии одного функционального блока, например молекулы клеточной адгезии, при этом все обратные связи и другие компоненты оборотов идентичны. Далее новая обратная связь будет составлять все более и более значительную часть в индукции старого планового состояния, в то время как старая обратная связь будет все в большей и большей степени индуцировать новое состояние. Однако данная ситуация является нестабильной, поскольку одно из важных правил стабильного онтогенетического развития здесь нарушено – отдельные обороты цикла должны быть разделены значительными буферными интервалами времени. Поэтому довольно быстро ранее расширенная дисперсия снова уменьшается и вместо одного цикла с патологически увеличенной длительностью образуются два отдельных оборота цикла, отделенные друг от друга и от соседних оборотов цикла буферными интервалами времени.

Таким образом, мы видим, что новый оборот цикла встраивается в диффузно расширенное начало того оборота цикла, который впоследствии будет за ним следовать, т.е. новый оборот цикла вставляется перед “родительским” старым оборотом, а не после него. Увеличение временной дисперсии старого оборота цикла, в начало которого будет встроен новый оборот, – очень важный фактор – расширенная дисперсия должна занимать длительность примерно двух нормальных оборотов цикла, иначе развитие останется стабилизированным и никакого выделения новой клеточной популяции не произойдет.

Выше было сказано, что новый оборот цикла встраивается в диффузно удлиненное начало старого оборота, и соответственно после окончания предыдущего оборота цикла, который не подвергался вообще никаким модификациям в течение рассматриваемого интервала времени. Окончанием предыдущего оборота цикла следует считать момент прихода обратной связи, прекращающей дальнейший переход недифференцированных клеток в это состояние. В этом смысле предыдущий оборот несколько не удлиняется и не изменяется.

После прекращения перехода в достигнутое состояние недифференцированные клетки не сразу достигают, не сразу ищут очередное плановое состояние, а заняты внутренними перестройками, модификациями, настраивающими их на достижение нового состояния. Этот процесс настройки может требовать значительных интервалов времени, например, если для такой настройки необходим синтез какого-то белка, что очень вероятно, так как только некоторые требуемые для морфогенеза белки могут быть синтезированы заранее, то период настройки будет составлять как минимум 2 ч (30 мин для синтеза РНК и оставшиеся 90 – для синтеза собственно белка). В этот период вокруг этих клеток может существовать “облако” из вещества обратной связи от достигнутого состояния – оно может чуть-чуть стимулировать клетки к более быстрой настройке на поиск очередного планового состояния, но, в принципе, не оказывает существенного влияния, так как основной сигнал о прекращении попыток достижения предыдущего состояния был получен и воспринят ими ранее – в момент возникновения данного “облака” обратной связи. В этот период смены ориентации какие-либо другие воздействия также не очень сильно могут влиять на этот процесс – речь может идти только о некоторых модулирующих влияниях.

По окончании этого периода “переориентировки” недифференцированные клетки начинают поиск очередного планового состояния и будут искать его до тех пор, пока не получат от отдельных членов этой же популяции клеток сигнал о достижении цели, т.е. для данного процесса важны два интервала времени: 1) между окончанием перехода в предшествующее состояние 1 и началом поиска очередного состояния 2; 2) между началом поиска состояния 2 и получением сигнала обратной связи о достижении этого состояния.

Когда выше говорилось об увеличении длительности временных интервалов и увеличении временной дисперсии, то имелись в виду именно два вышеупомянутых интервала, в то время как остальные интервалы, в том числе определяющие достижение предшествующего состояния 1, предполагались неизменными.

Процесс собственно встраивания нового оборота цикла начинается с того, что среди большой дисперсии выделяется субпопуляция клеток, характеризующаяся укороченным интервалом между “окончанием перехода в предшествующее состояние” и “началом поиска очередного состояния”. Эта субпопуляция дополнительно характеризуется обсуждавшимися выше свойствами: 1) экспрессией необычного состава молекул; 2) быстрым выделением сигнала обратной связи в случае достижения искомого состояния. Принципиально важно, что эта субпопуляция имеет укороченный интервал переориентировки, более короткий по сравнению с основной популяцией. В противном случае, если этот интервал переподготовки будет больше, чем у подавляющего числа клеток, то клетки этой субпопуляции начнут поиск нового состояния в “облаке” обратной связи от достижения результата основной популяцией клеток и их поиск необычного состояния будет сразу же прекращен, не успев начаться. Новая субпопуляция должна проявляться раньше основной популяции, но никак не позже. Будут, конечно, в рамках данного процесса существовать и вариации,

появляющиеся позже, но они не окажут абсолютно никакого влияния на дальнейшие события.

Сначала количество клеток, достигших необычного состояния, очень невелико. Обратная связь, выделяемая ими, весьма слаба. Поэтому все клетки, хоть в какой-то мере способные достичь этого необычного состояния, достигают его. Единственная условно полезная функция этой обратной связи на данном этапе эволюционного преобразования – она дает небольшую отставленную добавку к тому “облаку” обратной связи, которое существовало от ранее достигнутого состояния и уже успело частично рассеяться. Однако эта маленькая добавка может дать небольшой дополнительный толчок основным клеткам популяции, которые скоро начнут поиски очередного планового состояния.

С течением эволюции, в ряду поколений, этот толчок может все возрастать, заменяя собой основной сигнал, в то время как основной сигнал будет все более и более восприниматься увеличивающимся от поколения к поколению числом клеток новой субпопуляции.

В конце этого процесса субпопуляция будет представлена целой популяцией, а плановое очередное состояние будет целиком индуцироваться обратной связью от достижения эволюционно нового результата.

Процесс выделения новой клеточной популяции в мозге не может быть понят на основе представлений о наследовании приобретенных признаков или их отдельных компонентов. Наш сегодняшний взгляд сводится к тому, что данный процесс – принципиально двухфакторный: начало его, заключающееся в увеличении числа клеток и дисперсии в ранее существовавшей клеточной популяции, индуцируется внешним влиянием по типу наиболее трудноприобретаемого компонента благоприобретенного признака. Этот процесс был описан нами выше. Конец процесса, заключающийся собственно в выделении новой клеточной популяции, происходит на основе внутренних закономерностей. Эволюция на основе закономерностей, или номогенез, основывается на базе широкого спектра закономерностей с разной степенью общности [Берг, 1977; Berg, 1969]. Автор этой концепции – Л.С. Берг – приводил два крайних примера, две аналогии, он сравнивал эволюцию на основе закономерностей с двумя процессами: с линией развития “телега – коляска – автомобиль” [Берг, 1977, с. 323] и с образованием кристаллов, например поваренной соли, из пересыщенного раствора [Берг, 1977, с. 287]. Весь спектр эволюции на основе закономерностей в живой природе укладывается между этими крайними примерами. Первый пример показывает типичную ситуацию развития в направлении повышения эффективности, второй иллюстрирует типичное изменение на основе локальных свойств компонентов, вне всякой связи с какой-либо эффективностью. Реальное филогенетическое развитие на основе закономерностей обладает обоими чертами.

В нашем конкретном случае первым импульсом к активации действия эволюции на основе закономерностей является увеличение количества клеток в старой популяции и увеличение дисперсии среди последних. Увеличенное число клеток является тем ресурсом, который может быть использован для

дальнейшего совершенствования процессов разного масштаба на основе внутренних закономерностей. Этот ресурс позволяет повысить эффективность многих из них. Конечно, увеличение числа клеток в одной клеточной популяции обуславливает уменьшение числа клеток в других, что, с точки зрения последних, является отрицательным изменением. Но с точки зрения первой клеточной популяции, раз уж число клеток по какой-то внешней причине оказалось увеличенным, то это увеличение непременно будет использовано всеми локальными процессами, которые могут извлечь из этого увеличения численности хоть какую-то пользу и хоть как-то повысить собственную эффективность. Особо подчеркиваем, что после того как число клеток уже оказалось увеличенным, описываемые процессы являются полностью автономными и не зависят от каких-либо изменений географического ландшафта. Они осуществляются на основе внутреннего стремления к совершенству – к большей эффективности.

К любой клеточной популяции на любой стадии онтогенеза всегда предъявляется несколько взаимно-противоречивых требований. Обычно разделение клеточной популяции на две дочерних сдерживается в филогенезе тем фактором, что число членов (клеток) в ней не должно быть меньше некоторого определенного уровня, иначе надежность системы снижается недопустимо. При увеличении количества клеток и дисперсии среди них происходит разделение популяции на две дочерних по наиболее поляризованному направлению. И одна из дочерних популяций формируется раньше, а другая – позже, как было описано выше.

Главные различия между двумя новыми популяциями и одной старой заключаются в следующем: 1) взаимодействие с другой клеточной популяцией как с целой единицей; 2) независимый подбор клеточных групп в каждой из популяций. Взаимодействие как с целым означает два рода реакций: 1) вытормаживание как целого; 2) кооперация – одновременная активация целого без учета того, какая конкретная клеточная группа используется в этом процессе. Образование двух клеточных популяций вместо одной старой означает образование новых внешних связей у выщепляющейся популяции и выход из взаимно-тормозных отношений. Практически все клеточные группы новой клеточной популяции имеют новые связи и/или не имеют каких-то важных старых связей, причем здесь подразумеваются связи только внешние по отношению к популяции.

Внутри одной клеточной популяции внешние связи клеточных групп тоже несколько различаются. По этому параметру, как и по всем остальным, существует конкретная дисперсия. Однако, несмотря на различия во внешних связях, все эти клеточные группы находятся во взаимно-тормозных отношениях, когда активация одной из них несовместима с активацией другой, и после некоторого периода неопределенности одна из них всегда вытормаживает другую. При образовании новой клеточной популяции новые связи (и отсутствие некоторых старых) настолько отличают ее от старой, что взаимно-тормозные отношения на бывшем внутрипопуляционном уровне перестают быть актуаль-

ными. Однако при этом не исключено, что эти две популяции также не будут активны одновременно, но это уже обусловлено отсутствием одновременной активации их внешних связей, когда вытормаживание будет происходить на уровне каких-то других структур мозга.

Разделение клеточных популяций довольно часто, хотя далеко не всегда, происходит по принципу медленная-быстрая (по временному принципу), когда одна популяция устанавливает более сильные связи с более быстро реагирующей или более быстро функционирующей структурой, а вторая – с более медленной, более тонко реагирующей, более интегративной. Противоречие между скоростью решения задач и уровнем сложности решаемых задач – одно из главных в эволюции мозга. Совмещение этих двух свойств (скорости и сложности) – очень тяжелая задача для организма, в то время как приобрести организму очень тупо и быстро реагирующую структуру относительно просто, равно как и приобрести структуру очень медленно работающую, но решающую сложные задачи.

Выделение человека как вида обусловлено, кстати, именно тем, что основная задача, которую он стал решать – проблема разрушения костных тканей и вынимание мозга из животных, погибших по независящим от него самого причинам [Блюменшайн, Кавалло, 1992], могла иметь отсрочку во времени решения, допускала многократное количество попыток, была достаточно вариабельна и, с другой стороны, допускала использование относительно универсальных орудий. Отсрочка во времени решения и возможность многократного возвращения буквально к одной и той же проблеме (ситуации), отсутствующая, например, в случае охоты или собирательства, в данной ситуации оказалась основным фактором, способствующим развитию мыслительных способностей человека и использованию им специальных орудий.

При рассмотрении больших интервалов времени развитие на основе закономерностей нельзя считать автономным и независимым от внешних факторов, поскольку сами эти закономерности оказываются частично сформированными именно этими факторами географического ландшафта (имеются в виду сотни и тысячи последовательных поколений).

В естественной среде обитания внешние факторы и факторы географического ландшафта можно считать практически синонимами. В лабораторной практике, когда в качестве внешних факторов выбираются фармакологические воздействия или же хирургические вмешательства в нервную систему (действия, приводящие к наиболее выраженным сдвигам у потомства), отождествление их с факторами географического ландшафта очевидно несправедливо.

Одним из признаков эволюции на основе закономерностей является то, что каждое изменение на ранней стадии онтогенеза определяется не только задачами и проблемами, стоящими перед этой ранней стадией развития, но и образом будущего функционирования, созданного в ряду предшествовавших поколений. “Память” о предшествовавших взрослых состояниях содержится в состоянии тех генов, которые раньше ограничивали способность к адаптации и/или уровень эффективности функционирования отдельных систем организма.

Причем здесь имеется в виду “память” не только о конечных взрослых состояниях, но и о путях их онтогенеза. В этом смысле закономерности, на основе которых протекает эволюция, находятся между эмбриональными приспособлениями и изменениями конечного взрослого состояния.

2.4.2. Параллельные и последовательные процессы

“Принцип наименьших”, когда процесс ограничен одним из звеньев цепи и его дальнейшая эволюция протекает строго через модификацию этого наиболее слабого звена [Богданов, 1989], применим без оговорок только к последовательным процессам и структурам, простейшим примером чего и является обычная корабельная цепь. Большинство соматических частей организма, за исключением (частичным) мозга, репродуктивной и иммунной систем, имеют именно такую последовательную организацию. В случае параллельных систем и процессов, когда один и тот же результат может быть достигнут несколькими путями, расположенными в функциональном смысле параллельно, “принцип наименьших” применим лишь только внутри каждого из таких путей, но не к их совокупности в целом. Типичный пример совокупности параллельных процессов – мозг птиц и млекопитающих, где одна и та же функция может очень часто, но не всегда, выполняться несколькими практически независимыми группами клеток. При исключении одной группы, например при ее разрушении, параллельная группа может полностью компенсировать эту потерю, так что на уровне целого организма это событие может быть даже не замечено.

При эволюции такой параллельной организации характер процесса зависит от того, в какой мере различия между параллельными группами определяются наследственными факторами, а в какой – стохастическими процессами, которые всегда имеют место в течение любого онтогенеза. Если различия имеют генетические корни (у разных особей в разных клеточных группах предсказуемо по-разному активны одни и те же гены), то совершенствованию подвергается только самая сильная группа, в рамках которой действует принцип наименьших – совершенствование через развитие самых слабых звеньев. При этом остальные группы могут регрессировать. Если же различия между параллельными клеточными группами имеют стохастическое происхождение при общем активированном генотипе (в разных клеточных группах одни и те же гены активированы непредсказуемо), что характерно для мозга и других параллельных отделов организма, то при совершенствовании самой эффективной группы будут синхронно совершенствоваться и все остальные. Причем, если в различные моменты онто- или филогенеза наилучшими будут разные параллельные группы, то при условии их совершенствования в последующих поколениях можно будет увидеть группы, превосходящие каждую из них в отдельности – эффект, внешне подобный гибридной силе, но не имеющий ничего общего с гибридизацией, поскольку все изменения могут протекать в рамках генотипа одного родительского организма (например, родителя-самца).

При эволюции путем естественного отбора параллельная организация в отличие от последовательной позволяет видеть пользу от мелких мутаций, совершенствующих не только самые слабые звенья систем и процессов, но

и остальные. Это легко понять, если воспользоваться аналогией из электротехники – последовательным и параллельным соединением резисторов: при последовательном соединении и фиксированном напряжении на источнике тока общий ток ограничен сверху резистором с наибольшим сопротивлением, в то время как изменения остальных слабо влияют на результат и никакое их изменение не может увеличить общий ток через систему (считается, что в системе нет внутренних источников электродвижущей силы); при параллельном соединении этих же резисторов общий ток через систему может быть увеличен изменением каждого из них. При возможности же отключения отдельных параллельных цепей ток может быть установлен в широких пределах без замены отдельных резисторов.

Примерно то же самое может происходить и в мозге: мелкие мутации, оказывающие влияние не на самые важные компоненты системы, могут суммироваться и оказывать ненулевое влияние на процесс онтогенетического развития и/или процесс организации поведения в целом. Однако для всего вышеупомянутого все-таки очень важно, чтобы внутри группы клеток, где проявляет свое присутствие рассматриваемая мутация, она влияла именно на компонент, ограничивающий способности именно этой группы, а не на всякий другой. Это важное ограничение возможности влияния мелких мутаций на процесс эволюции в целом. Однако, если параллельных систем достаточно много, то из-за стохастичности развитийных процессов (“развитийного шума”), в разных из них разные компоненты оказываются лимитирующими способности каждой из обсуждаемых клеточных групп, в результате чего довольно вероятно, что данная конкретная мутация окажет значимое влияние на ту клеточную группу, которая в результате стохастики процесса собственного развития организовала такую конфигурацию, что данная мутация благотворно повлияла именно на компонент, ограничивающий ее общую эффективность. В таком случае положительный эффект данной мутации может быть замечен на уровне целого организма.

Если мы для сравнения рассмотрим строго последовательные системы, где нет взаимозаменяемых компонентов, то там любая мутация, затрагивающая компонент, не ограничивающий эффективность системы в целом, может повлиять на общий результат процесса только в отрицательном смысле, когда она окажется вредной и вся эффективность процесса ограничится именно тем компонентом, где нашла свое проявление эта мутация. И если в последовательных системах отбор идет в основном по пути устранения вредных мутаций, то в параллельных системах действие отбора сдвинуто в направлении распространения мутаций полезных. Следует только помнить, что когда мы говорим о том, что стохастический процесс как бы подбирает клеточную группу под данную мутацию, это стохастическое изменение не является уникальным только для данной конкретной особи, у других особей со сходным генотипом этот же стохастический процесс с такой же вероятностью подберет под данную мутацию похожую (в данном функциональном отношении, хотя морфологически быть может и сильно отличающуюся) клеточную группу.

2.4.3. Нейроэволюция на основе закономерностей, индуцированная наследованием приобретенного

При эволюции на основе внутренних закономерностей, индуцированной наследованием приобретенного, происходит образование новых связей в результате процессов, сходных с эмбриональными. Но они могут начаться только тогда, когда при воздействии на взрослую родительскую особь произошло разрушение части нервной системы или была сформирована патологическая реакция через воздействие на обычные органы чувств или на мозг в целом. Для образования упомянутых новых связей выделяются и специализируются новые нервные клетки из числа стволовых или деспециализированных в результате разрушения (вследствие воздействия). Предполагается, что некоторые старые клеточные группы вследствие воздействия будут разрушены необратимо.

Процесс структурной перестройки нервной системы у взрослого животного вызовет изменения в его половых клетках, выражающиеся в том, что в рамках клеточной популяции, откуда были выделены клетки для образования новых связей и новой клеточной популяции, у следующего поколения будут увеличены сроки формирования одноименной популяции и дисперсия по всем ее параметрам. В частности, будет уменьшена чувствительность к обратной связи, что определяет число клеток в клеточной популяции – число клеток в популяции будет увеличено, и будет удлинён период формирования данной структуры. Будет увеличена временная дисперсия в появлении и исчезновении всех внутриклеточных и трансмембранных молекул среди разных клеток данной клеточной популяции и в пределах каждой конкретной клетки. При этом, если раньше для образования контактов данной клеточной популяции с клетками других популяций все важные для этого молекулы, например молекулы клеточной адгезии, появлялись вместе – одним пакетом, практически одновременно, то теперь среди них наблюдается дисперсия – одни появляются раньше, другие – позже. Эти различия в моментах появления имеют две причины – первая заключается в том, что у каждого животного в популяции исходно имелись небольшие временные сдвиги в появлении разных молекул, определяемые генотипом, но ранее они не были заметны из-за быстрого протекания процесса, т.е. казались одновременными. Вторая причина заключается в том, что разные клетки одного и того же животного, обладающие одним генотипом, будут иметь увеличенную дисперсию вследствие стохастических развитийных процессов. Таким образом, в первом случае мы имеем проявление ранее существовавшего систематического сдвига, а во втором – появление увеличенной дисперсии вследствие возрастания стохастичности процесса формирования данной клеточной популяции. Все это происходит у потомка в раннем эмбриональном развитии и не оказывает при этом никакого дополнительного влияния на его наследственность.

К моменту достижения потомком взрослого состояния это животное имеет существенно расширенную численность клеток в обсуждаемой клеточной популяции, увеличенную дисперсию в моментах появления этих клеток в эмбриогенезе, расширенную дисперсию в связях, установленных данными клетками

опять-таки в течение эмбриогенеза. Однако среди этой расширенной диффузной популяции клеток имеется небольшое их число, которое характеризуется следующим: 1) скорость переориентировки на достижение очередного состояния при стандартной или повышенной чувствительности к пришедшей обратной связи у них повышена; 2) они экспрессировали измененный состав молекул, определивший их связи, например молекул клеточной адгезии; 3) сигнал обратной связи о достижении некоторого состояния у них появляется раньше, поскольку установлены контакты с некоторыми мишенями, быть может необычными для основной популяции клеток – быстрее остальных. Вся эта информация в эпигенетической форме присутствует в данных клетках и во взрослом состоянии животного. Особо обращаем внимание на то, что образовать необычные связи могут только клетки, имеющие увеличенную скорость переориентировки на достижение очередного состояния при стандартной или повышенной чувствительности к обратной связи, в то время как остальные, пусть даже и экспрессирующие необычный состав молекул клеточной адгезии, но имеющие отставленное начало поиска очередного состояния при стандартной или пониженной чувствительности к обратной связи, никаких связей не образуют, так как при достижении искомого состояния основной частью клеток сигнал обратной связи возрастает лавинообразно и быстро достигает интенсивности, достаточной для восприятия этими отличающимися клетками, и они просто перейдут к дальнейшему ходу обычной программы. В этом смысле ситуация асимметрична – флуктуации в более раннюю сторону могут привести к образованию необычных связей, а в более позднюю – нет.

Представим далее, что животное подверглось воздействию, в результате которого выявилось, что измененных за счет вышеупомянутой дисперсии клеток не хватает – их число недостаточно или даже крайне мало. Эти клетки функционируют на пределе своих возможностей и время от времени некоторые из них деспециализируются, а потом специализируются вновь, чтобы тем самым восполнить общий недостаток клеток данного типа. Эта ситуация порождает воздействие на половые клетки организма, которое предъявляет к ним набор требований: клетки в конкретном случае должны иметь: а) увеличенную скорость переориентировки на поиск очередного состояния при стандартной или повышенной чувствительности к обратной связи; б) измененную экспрессию определенной молекулы или нескольких молекул; в) быстро порождать сигнал обратной связи от достижения искомого состояния. Причем у данного небольшого числа клеток все эти состояния оказались достигнутыми за счет сочетанного действия нескольких стохастических процессов (существует еще роль систематического сдвига, упомянутого выше, но мы это обсудим позже). У животного-потомка эти состояния должны получить наследственную базу в перспективе. Однако наследственное фиксирование каждого из них в отдельности будет иметь большие факторы расплаты – большие нарушения раннего развития в других системах организма на других стадиях. Как и в случае с наследованием компонентов благоприобретенного признака, наследуемым должен оказаться лишь один компонент.

В данном случае единственным полезным может оказаться компонент, увеличивающий физиологическую сцепленность этих стохастически варьируемых параметров. Вариации отдельных параметров должны перестать быть независимыми – они должны начать варьировать совместно, быть как бы связаны пружиной, т.е. будет изменен регуляторный участок гена, который повысит физиологическое сцепление данных ранее независимо варьировавших параметров.

Таким образом, небольшое изменение у потомков регуляторного участка гена, чуть-чуть повысит физиологическую сцепленность обсуждаемых параметров. Обратим внимание на то, что здесь нет никакого наследования приобретенного – этот ген не претерпевал изменения экспрессии у родителей, где схожий результат был достигнут на основе чисто стохастических процессов.

При этом, если мы посмотрим на раннее развитие такого потомка во времени, в частности на период формирования обсуждаемой структуры, то увидим, что сначала как бы выделяется небольшая новая группа клеток с новым качеством, затем лавинообразно возрастает обычная старая группа клеток, в которой новые клетки как бы растворяются или поглощаются и у взрослого животного существование этой новой группы клеток морфологически незаметно. Оно может быть заметно только на самых ранних этапах формирования данной структуры. Через несколько поколений животных эта новая группа клеток в составе старой популяции будет все более увеличиваться и становиться заметной в течение более длительного периода времени. Затем, как я уже объяснил выше, произойдет полный перехват обратной связи и группа клеток будет выделена в отдельную популяцию со своим оборотом цикла. После этого клеточная популяция может быть видна как морфологическое образование и у совсем взрослого животного.

2.4.4. Обратные связи в развитии и закон предвращения признаков

Обсуждаемые выше события есть не что иное, как описанный ранее Л.С. Бергом процесс **предвращения признаков**, когда у предков в эмбриональном и раннем постнатальном развитии возникают, а затем исчезают те признаки, которые у их потомков будут присутствовать как в эмбриональном, так и во взрослом состоянии [Берг, 1977]. Роль обратных связей в процессах раннего развития заключается не в том, чтобы не возникла какая-нибудь дополнительная относительно бесполезная группа клеток, а в том, чтобы все необходимые клеточные популяции были представлены достаточным числом членов. Память о стохастическом достижении группой клеток искомого состояния у потомков будет использована ими в случае, если имеющихся групп будет не хватать и старые группы в процессе поведения будут переделываться на новые (разрушаться и модифицироваться). При этом эпигенетическая память об эмбриональной стохастике развития этих клеток может оказать влияние на перестройки наследственности в половых клетках этого животного.

Выше мы рассмотрели ситуацию при упрощающем предположении, что обратную связь представляет одно вещество, например свободно диффундирующее в межклеточном пространстве, или один тип импульсной активности, если достижение искомого состояния заключается в достижении контакта между рассматриваемыми клетками и клетками с определенной частотой импульсации. В таком случае отдельные обороты цикла могут быть отделены друг от друга только буферными интервалами времени. Это тоже в принципе возможно, однако более вероятно, что обратную связь составляют несколько веществ – например два или три, а в случае импульсной активности – несколько типичных частот импульсации, которые одновременно производятся искомым типом клеток. При этом обратная связь лучше всего образуется и воспринимается, если все три вещества присутствуют в правильном соотношении. Если же одно из них поставляется в сниженной концентрации, то обратная связь срабатывает с некоторой задержкой. Если же одного из веществ не будет вообще, то обратная связь может в принципе восприниматься, но с еще более значительной временной задержкой. Наличие нескольких веществ или нескольких частот, составляющих обратную связь, позволяет не только повысить надежность ее восприятия, но и помогает отделить один оборот цикла от другого, помогая тем самым функции буферного интервала времени. Например, если для обратной связи используются три вещества А, В и С, то в одном обороте цикла обратная связь будет представлена 60 % вещества А, 30 % – В и только 10 % – С. В следующем обороте цикла обратная связь может быть представлена 55 % – А, 20 % – В и 25 % – С. На первый взгляд различия могут казаться небольшими, но они могут существенно помогать буферным интервалам времени отделять один оборот цикла от другого. Те же слова могут быть сказаны и про частоты в случае импульсной активности.

При образовании нового оборота цикла повышенная чувствительность у части клеток образуется скорее всего не ко всем веществам обратной связи одновременно, а к одному из них. Хотя не исключено, что рассматриваемая часть клеток отличается, в первую очередь, не повышенной чувствительностью к обратной связи, а увеличенной скоростью переориентации с достижения одной цели на достижение другой. Ускорение процесса переориентации может быть достигнуто, например, если часть требуемых изменений будет выполнена заранее (например, будут заранее синтезированы необходимые вещества), но эти изменения не будут проявляться до тех пор, пока обратная связь не будет получена (например, заранее синтезированные вещества будут храниться до прихода обратной связи в связанном состоянии, и пришедшая обратная связь лишь освободит их). В этом случае инициатором такого освобождения и последующего вступления в действие может быть в большей степени одно из веществ, составляющих обратную связь. Далее, при выделении этими клетками собственных веществ обратной связи, пропорции между этими веществами также могут быть несколько сдвинуты как в среднем, так и во времени (одни вещества выделяются чуть раньше, другие – чуть позже). Одно из этих веществ

(или даже все) может быть также синтезировано заранее. Обсуждаемые сдвиги поначалу не могут быть большими и все обратные связи сохраняют способность быть рецептируемыми, разница заключается в небольших временных задержках, которые, однако, достаточны, чтобы изменить число клеток в отдельных клеточных популяциях и поддержать “несмещиваемость” отдельных оборотов цикла.

Теперь можно переформулировать свойства клеток, образующих новый оборот цикла, с учетом множественности компонентов обратной связи и с учетом временных сдвигов в их поступлении. Клетки должны:

1) обладать ускоренной переориентировкой на поиск нового состояния в ответ на действие той пропорции веществ обратной связи, которая поступает первой, в простейшем случае реакция переориентировки должна стартовать и протекать ускоренно в ответ на действие того компонента обратной связи, который достигает данные клетки первым;

2) изменять экспрессию молекул, определяющих их связи или состояния; может быть изменена экспрессия одной молекулы из нескольких (этот пункт одинаков для одно- и многокомпонентной обратных связей);

3) выделять вещества собственной обратной связи, причем эта комбинация веществ должна быть лучше рецептируемой (воспринимающейся) оставшимися клетками, чем та обратная связь, которая индуцировала выделение новой клеточной популяции.

Последнее в принципе возможно, поскольку если до начала филогенетического процесса выделения новой клеточной популяции старая обратная связь воспринималась соответствующими клетками наилучшим образом, то после увеличения длительности данного оборота цикла возникли (проявились) временные сдвиги в появлении отдельных компонентов обратной связи. С учетом наличия этих сдвигов обратная связь в целом может оказаться воспринимающейся замедленно (с временной задержкой). Поэтому новая обратная связь при небольшом изменении состава компонентов относительно действующей в настоящее время старой обратной связи может восприниматься лучше (причем, состав новой обратной связи здесь может с точностью совпадать с составом старой обратной связи, который существовал в филогенезе до начала всяких перестроек и модификаций).

В рамках рассматриваемого эволюционного эпизода обсуждаемые свойства оказываются сначала у части клеток случайно и независимо друг от друга. Однако следующим шагом будет не их “генетическая фиксация”, что вообще маловероятно в будущем и нецелесообразно вовсе, а установление генетически фиксированной физиологической корреляции между ними, когда среди большой популяции клеток при наличии большой дисперсии по всем параметрам клетки со свойством 1 становятся обладающими свойствами 2 и 3, а клетки, не обладающие свойством 1, становятся необладающими и свойствами 2 и 3. Наследственное фиксирование такой физиологической сцепленности проще в генетическом смысле (требуется меньше изменений регуляторных участков меньшего числа генов) и приводит к меньшим нарушениям развития (онтогенеза) других органов и тканей организма, в формирование которых вовлечены

эти же гены. Установление физиологического сцепления между экспрессией 2–3 генов в рамках наших представлений достаточно для выделения новой клеточной популяции.

При увеличении длительности оборота цикла не только возрастает временная дисперсия в выделении и восприятии отдельных веществ отдельными клетками, но и выявляются закономерные сдвиги в выделении и рецепции веществ, свойственные всем клеткам рассматриваемой клеточной популяции. Одни вещества появляются раньше, другие – позже, одни вещества рецептируются раньше, другие – позже. Эти закономерные сдвиги, которые все являются следствиями предшествовавшей эволюции, оказывают очень сильное влияние на процесс выделения новой клеточной популяции. Они существуют на фоне большой стохастичности процесса в целом. Однако, если мы рассмотрим, например, увеличение чувствительности к восприятию обратной связи, то она должна быть повышена к компоненту, появляющемуся первым. Если мы рассмотрим изменение экспрессии какой-то молекулы, определяющей образование новой межклеточной связи, то она будет из числа тех, которые ранее остальных оказывали влияние прежде на рассматриваемый процесс, что также определено предшествовавшей филогенетической историей. При таком раскладе наиболее вероятному изменению будет подвергаться экспрессия тех молекул, которые стали принимать участие в данном локальном развитии эпизоде в филогенетическом масштабе времени относительно недавно. Точнее говоря, это будут те молекулы, которые применительно к онтогенезу данной функциональной системы имели предшествующее изменение своей экспрессии в филогенетическом смысле сравнительно недавно. Это приведет к тому, что в рамках рассматриваемого филогенетического развития эпизода (и только в этих рамках) будет существовать закономерность, противоположная биогенетическому закону Мюллера–Геккеля: последующие эволюционные изменения будут наблюдаться у наиболее рано онтогенетически образующихся компонентов, которые сами оказались в филогенезе сравнительно недавно и были встроены в онтогенез перед формированием филогенетически более древних компонентов, т.е. онтогенетический развитый эпизод оказывается надстраиваемым в филогенезе не с конца, а с начала – более филогенетически молодые клеточные популяции выделяются в онтогенезе раньше филогенетически более древних. Данная последовательность событий точно соответствует закону предварения признаков, описанному Л.С. Бергом еще в 1-й четверти XX в. [Берг, 1977; Berg, 1969]. Сам Лев Семенович Берг говорил, правда, о предварении признаков (о филогенетическом ускорении, о предварении филогении онтогенезом) не как о “законе”, а как о “ряде явлений”, т.е. использовал более аккуратные формулировки, чем, скажем, Эрнст Геккель. Однако, поскольку ранг значимости предварения признаков и биогенетического закона одинаков, мы для симметрии в обоих случаях говорим об этих конструкциях как о законах: о законе предварения признаков и о биогенетическом.

2.4.5. Внешние и внутренние факторы нейроэволюции, прогрессивная эволюция и давление среды

Сочетание в эволюции двух факторов – увеличение количества клеток вследствие внешнего воздействия и разделение этих клеток на две субпопуляции под влиянием внутренних факторов создает ситуацию, когда эволюция, направляемая внутренними факторами – закономерностями развития, приходит в движение под влиянием факторов внешних. Изменение последних увеличивает количество клеток, что является как бы разрешающим сигналом для протекания дальнейшей эволюции на основе закономерностей. Отсюда становится ясно, почему в предельно стабильной среде эволюция протекает крайне вяло, если протекает вообще. Раньше на основе этого факта было принято говорить, что филогенетическое изменение осуществляется в ответ на изменение внешних условий. Но это оказалось верным лишь частично – изменение внешних факторов необходимо для увеличения количества клеток и включения в действия эволюции на основе закономерностей. Данный факт ясен и с точки зрения эффективности процесса: любое эволюционное изменение сопряжено с различными ошибками и рассогласованиями, поэтому в стабильной среде более выгодно отсутствие любых изменений организма. Если же среда изменяется, организм чувствует себя уже не так уютно и уже согласен платить за какие-то эволюционные изменения.

Рассматривая несколько последовательных эволюционных эпизодов, в течение которых происходило выделение эволюционно новых клеточных популяций, можно видеть, что каждый раз это развитие происходило по принципу развертывание-свертывание. Сначала длительность одного из оборотов цикла очень сильно увеличивалась и занимала больше времени, чем два обычных оборота; далее из самого начала этого оборота выделялся новый оборот цикла, между ними более четко очерчивался буферный интервал времени – это этап развертывания. Далее наступал этап свертывания – организм пытался ускорить эти процессы и уменьшить затраты времени на эти преобразования – поэтому каждый из двух оборотов цикла максимально сжимался во времени, но это не приводило к смещению этих оборотов цикла и к их временной накладке, потому что буферный интервал времени между ними был уже создан и существовал.

Если рассмотреть подобные эволюционные преобразования, основываясь только на легко наблюдаемых характеристиках фенотипов рассматриваемых животных (поведении и макроморфологии), то окажется, что имеет место забавная ситуация. Обычно принято полагать, что прогрессивная эволюция, заключающаяся в усилении когнитивных способностей и сопряженная с изменением размеров соответствующих отделов мозга, может происходить под соответствующим давлением естественного отбора. Однако эксперименты, проведенные в условиях, приближенных к естественным, свидетельствуют о прямо противоположном [Lipp, Wolfer, 1999]. При использовании исходно двух одинаковых популяций мышей, каждая из которых была образована скрещивани-

ем животных четырех инбредных линий (C57BL/6, DBA/2, NZB и C3H). Предварительные скрещивания были проведены в лабораторных условиях. Далее одна из популяций (контрольная) содержалась в лабораторных условиях, а другая (опытная) – в условиях, приближенных к естественным (под открытым небом на довольно большой огороженной поляне с укрытиями). При сопоставлении двух этих популяций мышей оказалось, что опытная популяция изменилась в течение 2-летнего периода относительно контрольной в отношении преобладания животных с уменьшенным размером интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон в гиппокампе [Lipp, Wolfer, 1999]. Из независимых исследований известно, что уменьшенный размер мшистых волокон соответствует более агрессивным животным с худшей пространственной памятью [Lipp, Wolfer, 1999], т.е. выражаясь популяционно, животным более глупым. Данный факт имеет простое объяснение. Не исключено, что данный отбор происходит в период молочного кормления мышат, когда преимущество в помете получают более быстро развивающиеся особи, мозг которых успевает приобрести нормальную макроскопическую структуру, но не отличается повышенной сложностью на микроскопическом уровне. Увеличение давления среды в период молочного питания приводит к гибели особей с несколько замедленным или удлинненным развитием нервной системы. Такое развитие могло бы принести пользу этим животным в будущем, во взрослой жизни, но в ранний постнатальный период удлинненный период развития нервной системы – вредный фактор.

Если мы посмотрим на корреляцию между весом животного в первые дни постнатальной жизни и размером интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон в гиппокампе у этого же животного во взрослый период жизни (рассмотрим индивидуальные корреляции), то выявляется интересный факт. Ниже описан эксперимент, в котором были задействованы инбредные мыши DBA/2J с использованием аутбредных самок NMRI (primiparous) в качестве приемных матерей и с искусственным формированием каждого помета из 4 самцов и 4 самок; дальнейший анализ мшистых волокон проводился у 42 особей – 21 самца и 21 самки – в возрасте 7 мес. Оказалось, что корреляция между весом животного в первые 8 дней постнатальной жизни и конечным размером мшистых волокон отрицательна, причем отрицательный пик приходится на 3-й день ($r = -0.23$).

Здесь мы используем “бытовую” идентификацию возраста, согласно которой день рождения принимается за 1-й день жизни (согласно научной нумерации день рождения должен был бы быть обозначен как P0 – нулевой день, а последующие дни – как P1, P2, P3 и т.д. (P означает postnatal), в то время как предыдущие дни эмбриональной жизни принято обозначать с использованием буквы E (embryonic), так что для мышевидных получается “...E20, P0, P1, P2, P3, P4...”, но мы будем использовать более привычную бытовую нумерацию, где день рождения – первый день).

Далее, с 9-го по 20-й день, корреляция между весом животного и конечным размером мшистых положительно и максимум приходится на 16-й день ($r = 0.24$). Далее, с 21-го дня до 139-го – последнего дня систематического измерения веса,

корреляция снова отрицательна. В этом эксперименте вес животных первые 33 дня измерялся ежедневно, а начиная с 49-го дня – с интервалом в 10 сут. Достоверность различий между первым отрицательным пиком (день 3-й) и последующим положительным (день 16-й) имеется ($p < 0,037$), везде выше использованы значения, усредненные для каждого животного по шести измеренным уровням гиппокампа и по обоим полушариям. Отрицательная корреляция в первый день постнатальной жизни достоверна для левого ($r = -0.31$, $p < 0.044$), но не для правого ($r = -0.086$, $p < 0.58$) полушария. Везде выше под “размером мшистых” понимается отношение суммы интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон гиппокампа к супрапирамидальным мшистым волокнам, т.е. речь идет об относительном размере структур мозга. Подготовку срезов и морфометрию проводили по методике Pleskacheva и соавт. [2000].

Полученная отрицательная корреляция между весом мышат в первые 8 дней постнатальной жизни и относительным размером интра- и инфрапирамидальных волокон в гиппокампе взрослых животных (этих же особей) обнаружена у животных инбредной линии (DBA/2J), где вариабельность показателей достигается за счет вариабельности внешних влияний и неизбежного внутреннего развительного шума, но не за счет различий генотипов этих особей (генотипы формально одинаковы, остаточную гетерозиготность инбредной линии здесь не обсуждаем). Есть все основания предполагать, что факторы, определяющие эту закономерность, будут иметь место в случае аутбредных лабораторных популяций, а также популяций природных. Если мы рассмотрим любой условно выбранный помет (выводок), то довольно очевидно, что вероятность гибели в первые дни постнатальной жизни больше для тех животных, чей вес меньше (которые слабее). И именно у этих животных потенциально увеличен относительный размер интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон, полезный для пространственного и прочего обучения. По-видимому, в природе существует некоторый баланс между расплатой за ранние этапы онтогенеза и пользой, извлекаемой позднее у взрослых особей из морфологических результатов раннего онтогенеза. Этот баланс позволяет понять, почему размер мшистых волокон у многих видов млекопитающих весьма ограничен и не достигает максимального “физически возможного” предела, наблюдаемого у родственных видов с более развитыми мшистыми.

Сходное заключение можно сделать и на основе наблюдения за ранним онтогенетическим развитием животных, принадлежащих к инбредным линиям с сильно различающимися размерами мшистых волокон в гиппокампе. И.Ю. Зарайская, Е.А. Александрова и К.В. Анохин исследовали развитие поведения мышат линий 129sv и C57BL/6 в период молочного питания [неопубл. данные; Anokhin, 2001]. Мышата 129-й линии оказались обладающими ускоренными темпами созревания поведенческих паттернов, предположительно важных для выживания в ранний период (переворачивание со спины на живот, избегание обрыва, поиск гнезда и пр.) по сравнению с мышатами C57. Из независимых исследований известно, что мыши 129sv и C57BL/6 во взрослом состо-

янии имеют очень сильно различающиеся размеры мшистых волокон (у первых интра- и инфрапирамидальные мшистые волокна очень небольшие, в то время как у вторых они обширны; обсуждается размер упомянутых волокон по отношению к супрапирамидальным). Уменьшенный размер мшистых волокон у взрослых животных имеет тенденцию сочетаться с ускоренными темпами формирования раннего поведения мышат. Описанные данные кажутся согласующимися с утверждением о том, что ускоренное раннее развитие однозначно сочетается с упрощенной конечной морфофункциональной организацией мозга.

Увеличенное давление внешней среды на популяцию (в том числе и естественного отбора) приводит к преобладанию более глупых, более примитивно устроенных, но более агрессивных животных с более быстрыми темпами формирования нервной системы в раннем онтогенезе.

В случае с данной ситуацией можно было бы предположить, что полученный результат обусловлен ее спецификой и не является универсальным (т.е. при неких измененных условиях якобы возможен отбор в направлении более сложно организованных животных при столь же сильном давлении среды). Однако, если обратиться к совсем другой области – к псевдо-естественному отбору в системе высшего образования, то это предположение отпадет само собой, так как там наблюдается схожая закономерность. Если сопоставить примерно однопрофильные университеты и институты со слабым и сильным давлением отбора, направленным на отчисление отстающих студентов, то выяснится парадоксальная ситуация: повышенное давление отбора, которое сочетается с повышенными требованиями на экзаменах и которое по идее должно было бы приводить к повышению некоторого уровня выпускников (независимо от способа его определения), приводит к противоположному результату – отбор благоприятствует более глупым и агрессивным (в точности как в вышеописанной ситуации с мышами), но более соответствующим предъявляемым локальным требованиям. Интересно, что когда человек пытается проводить искусственный отбор среди аутбредной популяции лабораторных животных, направленный на выделение “умных” и “глупых”, ориентируясь на какой-то конкретный тест, то оказываются отобранными не вообще более “умные”, а более хорошо выполняющие данный конкретный тест и, как оказывается в действительности, более “глупые” во многих остальных тестах [Зорина, Полетаева, Резникова, 1999, с. 298–303].

Эта совокупность данных делает очевидной идею о том, что повышенное давление среды в любом случае (независимо от направленности) приводит к преобладанию в популяции более примитивно, более просто организованных особей, и никогда не порождает того, что принято называть прогрессивной эволюцией. И действительно, прогрессивная эволюция обеспечена совсем другим механизмом – чередованием полезных и вредных воздействий среды, санкционирующим дальнейшее прогрессивное развитие на основе закономерностей – внутреннего стремления к совершенству (к большей эффективности), причем усложнение организации происходит только в периоды полезных воздействий.

Данных представлений придерживался еще А.А. Богданов [1989] в начале XX в. [Богданов, 1989]. Он использовал деление на “консервативный подбор”, сопряженный с сохранением или разрушением комплексов, и отбор “прогрессивный”, сопряженный с их изменением. Причем изменение, согласно Богданову, возможно в двух противоположных направлениях – в направлении усложнения комплекса (положительный “прогрессивный подбор”) и его упрощения (отрицательный “прогрессивный подбор”). Сам А.А. Богданов писал следующее:

«По воззрениям Ч. Дарвина, объектом подбора служат только целые индивидуумы и через них – виды организмов...

...схема подбора, в которой дело идет только о сохранении организационных форм или их несохранении, может быть обозначена термином “*консервативный подбор*”».

Далее А.А. Богданов, после пояснения идеи о подвижном равновесии, заключает:

“Мы приходим к новому пониманию подбора, основанному на идее подвижного равновесия и отклонений от него. Эта схема шире и глубже; она охватывает и прогрессивное развитие комплексов, и их относительный упадок; она разлагает процессы сохранения и разрушения на их элементы. Ее всего целесообразнее выразить термином “**прогрессивный подбор**”: *положительный* при возрастании суммы активностей комплекса, т.е. перевесе ассимиляции над дезассимиляцией, и *отрицательный* при уменьшении суммы активностей, т.е. преобладании дезассимиляции” [с. 202].

“Результаты прогрессивного подбора выражаются в первую очередь, конечно, *увеличением или уменьшением числа элементов комплекса*: увеличение или уменьшение самих элементов сводится к тому же, если элементы в достаточной мере анализировать дальше, разлагая на все меньшие и простейшие. ...Сопоставляя функции положительного и отрицательного подбора в мировом развитии, можно сказать, что они охватывают вместе всю динамику этого развития. Положительный подбор, усложняя формы, увеличивая разнородность бытия, доставляет для него материал, все более возрастающий; отрицательный подбор, упрощая этот материал, устраняя из него все непрочное, нестойкое, противоречивое, внося в его связи однородность и согласованность, приводит этот материал в порядок, вносит в него систематизацию. Дополняясь взаимно, оба процесса стихийно организуют мир” [с. 215–216].

По мнению Богданова, процессы положительного и отрицательного подбора разделены во времени: при неблагоприятных условиях имеет место отрицательный подбор, в процессе которого происходит уменьшение количества элементов комплекса (в наших терминах – компонентов какой-то функциональной системы организма), при благоприятных условиях – положительный подбор, сопряженный с дифференциацией слитных форм на формы более расчлененные, если пользоваться терминами Спенсера и Сеченова.

Взаимодействие эволюционных изменений под воздействием изменений географического ландшафта и внутренних стремлений организма может быть

понято с помощью следующей аналогии. Представим себе, что в конструкторское бюро, занимающееся разработкой легкового автомобиля, пришло специальное указание: “нужно улучшить рулевое управление”. При этом ничего не сказано про то, какое именно свойство нужно улучшить, нужно ли улучшить его чувствительность или, наоборот, сделать более стабилизированным, нужно ли увеличить максимальный угол поворота передних колес, уменьшить себестоимость этой системы или увеличить ресурс. Однако, с другой стороны, заказ четко показывает то, что нужно улучшить именно рулевое управление, а не двигатель или тормозную систему.

Аналогично, увеличение числа клеток под влиянием внешнего воздействия, наблюдаемое у потомков 1-го поколения, четко локализует ту систему организма, в состав которой войдут в течение онтогенеза эти клетки и которая нуждается в улучшении. Однако внешнее воздействие не определяет сущность этого улучшения, с какими другими клетками должны быть установлены контакты выщепляющейся клеточной популяции и прочее. Однако не следует думать, что эти новые контакты будут определяться случайностью и чисто стохастическими процессами, которых в природе крайне мало, обычно это стохастика на фоне какой-то существующей закономерности (т.е. ситуация, очень далекая от нормального распределения в математическом смысле). Например, если мы обсуждаем ситуацию, когда новые контакты выщепляющейся клеточной популяции образуются с помощью молекул клеточной адгезии, то эти контакты будут образовываться с теми клетками, где количество реципрокных молекул оказалось выше обычного уровня вследствие какой-то предшествовавшей истории.

2.4.6. Изменение количества клеток в некоторых отделах мозга при скрещиваниях (гибридизации) и неонатальных фармакологических воздействиях

Известно, что при получении гибридов первого поколения от скрещивания двух инбредных линий мышей количество клеток в отдельных структурах мозга часто оказывается увеличенным или уменьшенным относительно каждой из родительских линий. Этот показатель определяется скоростью прихода обратной связи к клеткам, которые могут войти, а могут и не войти в эту структуру, от задержки при восприятии такой обратной связи и, в некоторой степени, от количества клеток в исходной популяции, подвергающейся дифференцировке (в той степени, в какой процесс дифференцировки является динамическим, а не квазиравновесным). Одна и та же клеточная популяция у разных линий животных стремится достичь в течение раннего эмбрионального развития очень похожих, но все-таки чуть-чуть отличающихся связей. При развитии гибрида первого поколения клетки этой популяции стремятся достичь и того, и другого варианта. Эти варианты существуют для животного как один вариант, только чуть-чуть расширенный – о разделении на две субпопуляции речь здесь пока не идет, так как линии в целом похожи, а процесс выделения клеточ-

ной популяции требует нескольких последовательных поколений. Пока упомянутые варианты не достигнуты, обратная связь для остальных клеток не формируется и эти остальные клетки продолжают процесс вхождения в клеточную популяцию до момента формирования и восприятия обратной связи, сигнализирующей о том, что цель достигнута. Это приводит к тому, что клеток в данной структуре оказывается больше, чем у каждой из родительских линий.

Однако этот же феномен, заключающийся в смещении отношения между дифференцирующимися и остающимися клетками, обуславливает меньшее количество клеток, остающихся в исходной популяции. Если эти остающиеся клетки будут подвергаться дальнейшей дифференцировке, то следующая выделяющаяся из них субпопуляция будет иметь тенденцию обладать уменьшенным количеством клеток. Это уменьшение не будет прямо пропорционально уменьшению клеток у исходной популяции, поскольку обратная связь, предполагаемая в данном случае неизменной в отличие от предшествующей дифференцировки, приведет к конкретному демпфированию предыдущего возмущения. Однако это демпфирование будет полным только при условии квазиравновесного протекания рассматриваемого процесса, когда переход клеток из одного состояния в другое не имеет инерции, а обратная связь передается и воспринимается ими мгновенно, без каких-либо задержек.

Заметим, что в результате очень многих внешних воздействий, наносимых в ранние периоды развития, в отдельных структурах мозга число клеток увеличивается, в других – уменьшается. Типичный пример – увеличение интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон в гиппокампе в результате раннего введения тироксина [Lipp et al., 1984]. Это увеличение объясняется либо задержкой в формировании обратной связи и/или задержкой в ее восприятии, либо ускоренным переходом и/или увеличенным исходным количеством клеток-предшественников. В любом из этих случаев число клеток в рассматриваемой клеточной популяции будет увеличено.

Не следует путать этот результат воздействия на раннее эмбриональное или постнатальное развитие с тем эволюционно значимым результатом, который образуется у потомства вследствие экстраординарного воздействия на взрослое родительское животное. Если экстраординарное воздействие сопровождается патологическим процессом, наблюдаемым на уровне поведения, то оно может привести у потомства к увеличению числа клеток в отдельных структурах мозга. При повторении аналогичного воздействия в ряду поколений увеличение числа клеток будет иметь эволюционное положительное значение. Однако при отсутствии повторения таких воздействий результаты этого изменения будут для данного потомства обычно отрицательны: животные-потомки будут склонны к судорогам, стереотипии (повторяющимся, бессмысленным с точки зрения поведения реакциям, типа прыжков в углу клетки на одном и том же месте), некоторые животные из популяции могут иметь нарушения координации в отдельных тестах. Причем в популяции дисперсии по всем этим параметрам могут достигать огромных значений: неадекватная обратная связь выявляет

всю ту стохастическую развилку развития, которая обычно скрыта при всех минимально адекватных обратных связях.

Все эти результаты типичны для многих мутантных животных – для нокаутных и трансгенных, имеющих какие-либо аномалии экспрессии отдельных генов в мозге. Эти нарушения часто напоминают именно те аномалии, которые были получены и описаны еще Броун–Секаром на потомстве морских свинок, чьи родители имели хирургически достигнутые нарушения в периферической нервной системе.

2.4.7. Ограничения роли обратных связей в раннем развитии

Развитие с использованием обратных связей реализуется в случае самых важных клеточных популяций. Поскольку этот процесс с вовлечением обратных связей – довольно расточительный, как в смысле энергии, так и в смысле времени, многие менее важные клеточные группы образуются без использования собственных обратных связей, но присоединяются в качестве побочных клеточных популяций к тем главным клеточным популяциям, которые на данной стадии онтогенеза обратные связи используют. В таком случае побочные клеточные популяции (не путать с сателлитными клеточными группами, которые выделяются в процессе формирования поведения у взрослого животного) начинают выщепляться в ответ на сигнал обратной связи от достижения очередного состояния параллельно с главной популяцией. Однако выщепление данной клеточной популяции заканчивается не когда число клеток в данной побочной популяции достигло требуемого количества, а когда требуемое количество клеток достигнуто в главной популяции, т.е. клетки, стремящиеся образовать побочную популяцию, прекращают свои усилия, когда получают сигнал обратной связи от достижения результата в рамках главной популяции, что является вообще-то физиологически независимым событием. Процесс образования побочной популяции конечно не будет обладать той надежностью, как процесс образования главной, но зато достигается значительная экономия времени и энергии (необходимых для функционирования обратной связи).

Обратные связи в процессе раннего онтогенетического развития могут играть важную роль. Однако следует понимать, что в стабильных условиях онтогенеза, развитие с использованием обратных связей гораздо менее эффективно и гораздо менее выгодно, чем развитие без их использования – только при прямых директивных взаимодействиях. Развитие при обратных связях протекает относительно медленно, требуется синтез дополнительных веществ, которые лишь в ограниченном числе случаев могут быть запасены в клетках заранее. При наличии же только прямых связей все молекулярные участники процесса могут быть запасены в клетках загодя, среди них могут быть как активирующие, так и тормозящие, что обеспечивает очень узкий “пик” процесса – очень быстрое начало и очень резкое прекращение морфообразовательного процесса во времени. При наличии обратных связей данный результат может быть достигнут относительно трудно, хотя при этом популяция клеток может, напри-

мер, предварительно разделиться на несколько подгрупп, что ускорит процесс выделения будущих клеточных популяций. Однако само это действие, выполненное заранее, уже приближает процесс к рефлекторному типу, и в конечном счете роль обратных связей будет сведена к минимуму. При рефлекторном процессе сигналы о его начале и, что особенно важно, о его конце, могут испускаться раньше, чем этот процесс прошел. Это обеспечивает очень острый “пик”. Однако при таких быстрых управляющих воздействиях использование обратной связи теоретически невозможно.

Так же как и при образовании автоматизированного поведения в индивидуальной жизни, при филогенетическом развитии, когда онтогенез эмбриона каждый раз протекает в стабильных условиях, может происходить редукция обратных связей, организующих этот процесс. Эта редукция протекает в филогенезе через три стадии.

На 1-й стадии все процессы, требуемые для переориентировки клеток, индуцируются и начинаются только после поступления обратной связи от достижения предыдущего планового состояния (никаких приготовлений для достижения следующего состояния заранее не выполняется – пока с практически абсолютной уверенностью не достигнуто предшествующее состояние).

На 2-й стадии синтез определенных веществ, потребных для будущих состояний, осуществляется заранее, и эти вещества находятся в связанном неактивном состоянии до тех пор, пока клетки не получают обратную связь от достижения предшествующего состояния. Среди этих веществ могут быть как предшественники молекул клеточной адгезии, так и само вещество, которое в будущем будет выделено в качестве сигнала обратной связи. В филогенезе процесс осуществления различных синтезов нарастает постепенно: сначала предварительные синтезы осуществляются в расчете на 1 последующий оборот цикла, затем – на 2 оборота, затем – быть может на 3 оборота, но в любом случае на данной стадии филогенетического развития для вступления этих веществ в действие необходим приход обратной связи от достижения предшествующего состояния.

На 3-й стадии процессы предварительного синтеза и развития в целом настолько автоматизированы (в самом механистическом значении этого слова), что отдельные обороты цикла начинают активироваться заранее – до поступления обратной связи от достижения предшествующего состояния. При этом обратная связь перестает играть реально индуцирующую роль, а остается только как бы подстраховочным элементом. В дальнейшем роль обратной связи будет снижаться все ниже и ниже, и в конце концов она может не только иметь чисто символический характер, но и исчезнуть как физическое тело (вещество).

Ясно, что при онтогенетическом развитии относительно простых систем в относительно стабильных условиях широкое использование обратных связей становится невыгодным. Например, если сравнить раннее развитие эмбрионов амфибий с процессом развития мозга млекопитающих, то совершенно очевидно, что роль обратных связей в первом случае будет гораздо меньше, чем во втором. Разное вовлечение обратных связей определяется разными тре-

бованиями: формирование эмбриона амфибии проще, а временные рамки этого процесса жестче, чем в случае развития мозга млекопитающего. Кроме того, между развитием соматических частей птицы или млекопитающего и их мозга в отношении использования обратных связей также имеется громадная разница – не будет преувеличением сказать, что механизм с использованием обратных связей – механизм развития мозга, но не соматических частей тела.

Интересно отметить, что онтогенетические процессы, протекающие при редуцированных обратных связях, оказываются в эволюционном смысле очень стабильными – общими как для насекомых, так и для птиц и млекопитающих (пример – использование гомеобоксных генов). Однако трудно сказать, то ли отсутствие обратных связей является причиной эволюционной стабильности, то ли наоборот, эволюционная стабильность привела к редукции обратных связей за счет канализации онтогенетического развития при использовании других вспомогательных механизмов (не за счет вовлечения обратных связей). По крайней мере, ясно, что попытка эволюционного преобразования системы без обратных связей должна привести либо к их реактивации, либо к крушению системы.

Таким образом, в настоящей работе были введены пока четыре важнейших различия.

1. При обсуждении эволюции, протекающей под действием изменения географического ландшафта, было введено разделение благоприобретенного признака на “наследуемый” и “ненаследуемые” компоненты; дополнительно предположено, что наследуемым может быть только тот компонент, приобретение которого наиболее затруднено и/или завершено не до конца.

2. При обсуждении процесса организации поведения введено разделение функциональной системы, это поведение организующей, на “главную” и “сателлитные” фенокпии (частично взаимозаменяемые клеточные группы, отбираемые из предсуществующего разнообразия на уровне отдельных структур мозга); дополнительно было предположено, что главная фенокпия является окончательно модифицированной и неспособной при приобретении нового опыта модифицироваться далее, в то время как сателлитные фенокпии как раз служат основой (модифицируемым материалом) при организации нового поведения; между всеми фенокпиями существуют взаимно-тормозные отношения.

3. При обсуждении раннего онтогенетического развития мозга введено разделение клеточной популяции на клетки и клеточные группы, “достигающие” и “недостигающие” генетически запланированной цели; дополнительно было предположено, что достигшие цели клетки и клеточные группы выделяют сигнал обратной связи, который воспринимается клетками и клеточными группами, еще не достигшими этой цели, и переключает (переориентирует) их на достижение следующей, очередной цели (так как предыдущая цель на уровне организма оказывается уже достигнутой).

Процесс выделения каждой клеточной популяции в онтогенезе был разделен на два онтогенетических периода: первый (период внутренней переориентировки клеток) начинается с поступления обратной связи, поступающей от клеток, достигших искомого состояния, и прекращающей попытки его достижения оставшимися клетками, и заканчивается с моментом начала поиска этими оставшимися клетками следующего планового состояния; второй (период активного поиска) начинается с момента поиска упомянутого планового состояния и заканчивается с поступлением сигнала обратной связи о достижении этого состояния, прекращающей этот поиск.

4. В филогенезе процесс образования новой клеточной популяции встраивается в первый онтогенетический период образования одной из существующих клеточных популяций – в начало процесса образования существующей клеточной популяции. Процесс такого встраивания состоит из двух этапов, принадлежащих, по крайней мере, к двум последовательным поколениям.

Первый этап заключается в увеличении количества клеток в существующей клеточной популяции и дисперсии среди них. Увеличение количества клеток происходит за счет удлинения 2-го онтогенетического периода – периода между началом поиска состояния и моментом получения обратной связи и прекращения поиска. Увеличение дисперсии, в особенности временной дисперсии, происходит при увеличении длительности 1-го онтогенетического периода и при увеличении длительности 2-го онтогенетического периода, путем увеличения дисперсии по этим двум длительностям.

Второй этап заключается в выделении из данной высокодисперсной клеточной популяции клеток, обладающих: а) ориентацией на достижение нового необычного состояния и б) уменьшенным первым онтогенетическим периодом (периодом переориентировки). Между этими двумя свойствами, присущими одним и тем же клеткам вначале случайно, в дальнейшем в ряду поколений устанавливается физиологическое сцепление. Тогда клетки, обладающие ориентацией на достижение нового состояния, оказываются обладающими и укороченным первым онтогенетическим периодом – между прекращением поиска старого состояния и началом активного поиска состояния нового. Далее происходит увеличение относительного количества этих клеток, индуцируемого ими сигнала обратной связи, и новый оборот цикла оказывается вставленным перед старым оборотом цикла – в результате новая клеточная популяция образуется в онтогенезе раньше той клеточной популяции, откуда она произошла.

2.5. БИОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЗАКОН И ЗАКОН ПРЕДВАРЕНИЯ ПРИЗНАКОВ

Биогенетический закон в действительности состоит из двух отличающихся законов, каждый из которых применим к одному из двух периодов онтогенеза функциональной системы: 1) при онтогенетическом развитии системы до момента формирования обратной связи, способной передавать информацию о степени достижении результата, последовательность закладки компонентов

системы совпадает с последовательностью появления этих компонентов в филогенезе; 2) при онтогенетическом развитии системы после формирования упомянутой обратной связи, последовательность вхождения компонентов в систему совпадает с последовательностью их появления в филогенезе.

Закон предварения признаков в сходных терминах имеет следующее звучание: при онтогенетическом развитии системы сначала появляется, а потом исчезает, компонент, который в последующих поколениях, появившись, сохраняется до взрослого состояния включительно.

Совершенно очевидно, что биогенетический закон и закон предварения признаков имеют диаметрально противоположную направленность. Однако наличие двух противоположных закономерностей не эквивалентно отсутствию закономерностей вообще, как иногда думают.

С точки зрения эффективности конечных состояний и при мысленном фиксировании эффективности процесса онтогенетического развития должен быть абсолютно справедлив биогенетический закон. Он как раз и предполагает последовательное повышение эффективности конечных состояний, повышение эффективности процесса функционирования зрелой системы у взрослого животного.

С точки зрения эффективности процесса онтогенетического развития и при мысленном фиксировании эффектов конечных состояний должен быть абсолютно справедлив закон предварения признаков. Именно он предполагает наиболее экономный способ появления признаков в онтогенезе и, далее, в филогенезе. Но данный закон предполагает мысленно фиксированную эффективность конечных состояний и обсуждает лишь эффективность процесса формирования в онтогенезе и филогенезе заданного конечного состояния.

Противоречие между биогенетическим законом и законом предварения признаков, или, что то же самое, противоречие между эффективностью конечных состояний и эффективностью онтогенеза, является одним из основных движителей развития живой природы.

Отсюда понятно, почему при эволюции соматических органов, где развитие происходит путем изменения конечных состояний при неизменных механизмах онтогенеза, относительно хорошо выполняется биогенетический закон – развитие происходит преимущественно путем надставок конечных стадий.

Становится ясным, почему при эволюции мозга, где процесс эволюции протекает через изменения онтогенетического развития, через повышение его эффективности, относительно хорошо выполняется закон предварения признаков. Эволюция конечных состояний в развитии мозга тоже происходит, но лишь как следствие эволюции механизмов онтогенеза. Эволюция мозга практически целиком протекает через изменения ранних стадий онтогенеза и повышение эффективности процесса эмбрионального развития.

Однако оба закона проявляются и в том и в другом случае (как для соматических органов, так и для мозга), но только степени их проявления различаются весьма разительно, хотя и не абсолютно.

Кроме того, при использовании соматических органов форма играет обычно очень важную роль и зачастую может быть рассмотрена как важный

эволюционный показатель, хотя изменение формы достигается, как правило, без выделения новой клеточной популяции. В то же время форма отдельных компартментов мозга имеет значение лишь в том случае, если изменение формы сопряжено с изменением связей – с появлением или ликвидацией какой-либо клеточной популяции. Об изменении формы отдельных отделов мозга в филогенезе можно говорить как об эволюции, однако вряд ли эта эволюция заслуживает эпитета “прогрессивная”, поскольку данные изменения в редких случаях могут быть сопряжены с изменением поведения животного. Хотя данное утверждение также не абсолютно – если количество клеток в клеточной популяции изменится значительно, особенно в направлении уменьшения, это уменьшение может быть легко обнаружено в поведении.

Разграничение сферы применимости биогенетического закона и закона предварения признаков в связи с их разной направленностью – на повышение эффективности конечных состояний в первом случае и на повышение эффективности онтогенеза как процесса во втором, является пятым важнейшим нововведением в эволюционных представлениях.

Итак, мы установили, что направленность эволюции определяется, по крайней мере, двумя факторами: эффективностью онтогенеза и конечных состояний. Однако существует и третий фактор, не менее важный – возможность перестройки регуляторных участков ДНК. Различные перестройки регуляторных участков имеют неодинаковое удобство для самой ДНК, причем в данном случае я не обсуждаю положительные и отрицательные эффекты этих перестроек, наблюдаемые в течение онтогенеза этого организма или во взрослом состоянии, что обсуждалось выше с позиций закона предварения признаков и биогенетического закона. Еще сам Берг, как уже указывалось выше, иллюстрируя возможности развития на основе закономерностей, пользовался двумя аналогиями: развитием “телега – коляска – автомобиль” и формированием кристаллов поваренной соли из раствора. Закономерности эволюции, определяемые эффективностью онтогенеза и конечных состояний, соответствуют аналогии с развитием упомянутых транспортных средств, в то время как закономерности эволюции, определяемые составом собственно генов и их регуляторных участков, соответствуют аналогии с формированием кристаллов, что происходит без учета всякой эффективности, а лишь на основе различий между вероятным и маловероятным изменением, без учета дальнейших последствий этих изменений для онтогенеза и жизни взрослого организма.

2.6. РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА

2.6.1. “Избыточность” количества цисрегуляторных сайтов, “активные” и “дремлющие” сайты, множественность регуляторных субсистем, регуляторные и модуляторные сайты

Сравнительно недавно еще считалось, что регуляция любого гена определяется в основном промотором и двумя видами цисрегуляторных участков – энхансерами и сайленсерами [Сингер, Берг, 1998, т. 2, с. 24]. Такие представле-

ния, по существу, означают, что каждый ген содержит одну-единственную довольно сложную регуляторную систему со множеством энхансеров и сайленсеров, совокупность которых определяет наблюдаемую экспрессию при наличии имеющихся регуляторных белковых факторов. Однако в настоящее время, особенно после открытия инсуляторов, ситуация несколько изменилась. “Инсулятор – это цисрегуляторный элемент, который блокирует взаимодействие между энхансером и промотором, если он расположен между ними. При этом ни энхансер, ни промотор сами по себе не теряют своей функциональной активности. Наиболее изученным инсулятором является *su(Hw)*-связывающий район, который входит в состав ретротранспозона *мдг4 Drosophila melanogaster* и состоит из 12 октамерных сайтов связывания для белка *su(Hw)*, уменьшение числа сайтов связывания приводит к ослаблению инсуляторной функции. Характерным свойством инсуляторных последовательностей является их способность делать экспрессию гена в конструкции, фланкированной инсуляторами, независимой от места инсерции конструкции в геном. Именно они обеспечивают независимость действия гена от его расположения в геноме” [Корочкин, 1999, с. 45].

В настоящее время стало ясно, что, по-видимому, система регуляции экспрессии любого рассматриваемого гена состоит из нескольких относительно независимых и функционально полных субсистем. Под функциональной полнотой следует понимать ситуацию, когда изъятие нескольких субсистем, использующихся на одной из стадий онтогенеза, не приводит к нарушению экспрессии гена на других стадиях онтогенеза, где она регулируется при посредстве некоторых других субсистем. Если же изъять эти другие субсистемы, то регуляция гена не будет нарушена на первой из обсуждаемых стадий онтогенеза. Создается впечатление, как будто ген, экспрессирующийся на нескольких различных стадиях онтогенеза, имеет для каждой из этих стадий свою независимую систему регуляции экспрессии, и нарушение одной из этих систем не приводит автоматически к полной дезинтеграции остальных, действующих в другие периоды онтогенеза. Аналогичная ситуация просматривается в отношении тканевой специфичности экспрессии – как будто бы один и тот же ген использует в разных тканях различные системы регуляции из некоторого набора и имеет несколько “сменных” систем регуляции экспрессии и общими для этих различных случаев экспрессии являются лишь кодирующая часть и промотор. К примеру, у дрозофилы в случае гена *w+* (*white*, влияет на окраску глаз) “...удалось обнаружить серию последовательностей, расположенных за пределами структурной части гена, перед началом старта транскрипции, которые отвечают за включение гена в разных тканях и органах. Так, интервал 1081–1850, отступая от старта транскрипции в противоположную сторону, содержит детерминанты, необходимые для экспрессии гена в семенниках, интервал 216–400 необходим для активации гена в мальпигиевых трубочках, а район 0–216 перед стартом транскрипции необходим для дозовой компенсации” [Голубовский, 2000, с. 107].

В нормальных условиях начало экспрессии гена определено связыванием конкретного белка, по крайней мере, с одним энхансером, а прекращение экспрессии – с появлением и связыванием с другим регуляторным участком другого

белка. Теоретически возможная ситуация, когда прекращение экспрессии обусловлено исчезновением белка-активатора, в нормальных условиях встречается редко, так как в этом случае к взаимодействию регуляторного белка с ДНК предъявляются противоречивые требования: белок должен иметь очень высокое сродство (affinity) к регуляторному сайту ДНК, чтобы обеспечить быстрое начало экспрессии, и этот же белок должен иметь низкое сродство к этому же сайту ДНК, чтобы при его исчезновении из раствора произошло быстрое прекращение экспрессии. Это противоречие обусловило существование двух категорий белков: белков-активаторов и белков-репрессоров, которые совместно обеспечивают как быстрое начало экспрессии, так и быстрое ее прекращение.

В настоящее время следует признать, что типичный ген имеет не одну всеобъемлющую и слитную систему регуляции экспрессии, а несколько функционально независимых субсистем, каждая из которых при отсутствии остальных, но при наличии адекватных транскрипционных факторов, способна обеспечить экспрессию этого гена, соответствующую некоторой ткани на некоторой стадии онтогенеза. Большинство генов образуют популяцию, в которой каждый ген имеет несколько функционально независимых блоков цисрегуляции. При этом в одной ткани на одном этапе онтогенеза активация гена осуществляется условно с блока А, а в другой ткани на другом этапе онтогенеза – с блока В, причем репрессия также осуществляется с двух функционально независимых блоков – назовем их блоком A_r и блоком B_r соответственно. Причем, если ген был активирован с блока А, то он может быть репрессирован только с блока A_r , но не с блока B_r . Обратное тоже справедливо. Не будет большим преувеличением сказать, что каждый ген имеет несколько независимых систем регуляции, состоящих из разных цисэлементов. Эти представления несколько отличаются от более ранних, где экспрессия предполагалась зависимой от всей совокупности (от “кучи”) имеющихся у данного гена транс- и цисрегуляторных элементов, где все эти цисрегуляторные элементы были функционально связаны друг с другом.

Для того чтобы подчеркнуть отличия современных представлений от более ранних, рассмотрим гипотетический пример. Пусть ген имеет две регуляторные субсистемы – А и В. Система А состоит из своих сайтов активации А и сайтов репрессии A_r , и система В также состоит из своих сайтов активации В и сайтов репрессии B_r .

Пусть экспрессия активирована через А. Тогда она может быть репрессирована через A_r , в то время как любые события в сайте B_r не могут изменить, в частности уменьшить эту экспрессию.

Другая особенность этой ситуации – если прежде экспрессия была репрессирована через B_r и далее фактор репрессии B_r продолжает присутствовать, то это не препятствует началу экспрессии при появлении фактора активации А, относящегося к независимой субсистеме регуляции экспрессии. Если же присутствует только фактор репрессии A_r , то это не мешает начать экспрессию при появлении фактора В.

Данная ситуация открывает три возможности для эволюционных изменений регуляторной области рассматриваемого гена:

1) может быть осуществлено изменение в рамках одной из регуляторных субсистем;

2) может быть увеличено или уменьшено число регуляторных субсистем;

3) может быть изменена степень независимости между имеющимися регуляторными субсистемами, что, в крайних случаях, будет выражаться в уменьшении или увеличении числа фактически независимых субсистем.

Сейчас практически общепризнанной является идея о том, что основные эволюционные преобразования осуществляются через сдвиг периодов экспрессии тех или иных генов во времени. Различия между разными авторами сводятся лишь к различиям способов, которыми данный сдвиг осуществляется. В небольших пределах изменение времени может быть достигнуто за счет повышения или снижения чувствительности к уже используемым в регуляции данного гена транскрипционным факторам. Однако более значимый сдвиг должен быть сопряжен с установлением нового физиологического сцепления с экспрессией какого-то другого гена, который ранее экспрессировался в сдвинутый относительно обсуждаемого гена период.

При этом наиболее простой путь – изменение физиологической сцепленности между имеющимися у данного гена регуляторными активирующими и репрессирующими последовательностями. Например, А, В, С, D и А_г, В_г, С_г, D_г. Путем изменения степени физиологической сцепленности между различными активирующими и репрессирующими последовательностями в рамках регуляторной области гена можно сравнительно просто добиться изменения сроков экспрессии.

Развитие представлений о регуляции экспрессии гена напоминает развитие представлений об интегративной деятельности нейрона [Анохин, 1975, с. 347–440]. До середины 70-х годов были распространены представления о том, что на нейроне происходит суммация возбуждающих и тормозных воздействий, результатом преобладания возбуждающих воздействий является импульсная активность данного нейрона, а в случае преобладания тормозных воздействий нейрон молчит. Согласно этим представлениям, активность зависит только от общей суммы, а не от того, через какие конкретно возбуждающие и через какие конкретно тормозные синапсы пришли соответствующие воздействия в рамках обсуждаемого эпизода. Ясно, что суммирование предполагалось нелинейным. Это означает, что если активация синапса А дает вклад, равный условно 1, а активация синапса В – тоже 1, то совместная активация синапсов А и В дает вклад, скажем, равный 10. Однако нелинейное суммирование не меняет основных представлений: общий результат зависит лишь от общей суммы и не меняется при замене одних возбуждающих влияний на другие, равно как этот же результат не меняется при замене одних тормозных воздействий на другие.

С середины 70-х годов стало ясно, что эти представления могут рассматриваться только как первое и весьма грубое приближение к реальной ситуации. В действительности же оказалось, что если условно разделить все возбуждаю-

щие входы – на две примерно равные группы A_1 и A_2 , а все тормозные входы на две примерно равные группы B_1 и B_2 , то возбуждение, пришедшее по входам A_1 , лучше вытормаживается, например тормозными входами B_1 , чем B_2 , т.е. оказывается, что один и тот же возбуждающий приток дает разный вклад в результат в зависимости от того, с каким конкретно тормозным притоком совпадает его активация. Иными словами, если мы пронумеруем все возбуждающие и тормозные входы, то общий результат будет зависеть от того, какие конкретно номера активированы в конкретный момент.

Теоретически возможна ситуация, когда нейрон при сохранении всех своих синаптических контактов неизменными будет способен изменять свои свойства за счет разобщения-сопряжения отдельных возбуждающих и тормозных входов. Например, если раньше возбуждения А, В и С лучше всего вытормаживались влияниями D, Е и F, то теперь эти же возбуждения А, В и С могут стать лучше всего вытормаживаемыми влияниями I, J и K, хотя сами синапсы А, В, С, D, Е, F, I, J, K остались абсолютно неизменными. Можно сказать, что возбуждающие и тормозные входы одного нейрона как бы разбиты на несколько возбуждающих и тормозных групп. И если мы сфокусируем свое внимание на одной возбуждающей группе входов, то окажется, что это возбуждение хорошо вытормаживается лишь одной из тормозных групп и относительно плохо остальными, в то время как некоторая другая возбуждающая группа входов хорошо вытормаживается именно остальными тормозными группами входов и плохо первой из упомянутых. Одно и то же тормозное влияние оказывается эффективным при приходе одного возбуждающего влияния и малоэффективным – при приходе другого, хотя абсолютные значения этих возбуждающих влияний могут быть равными. Таким образом, изменение свойств нейрона возможно не только через изменение отдельных синаптических контактов, но и через изменение степени сопряжения отдельных неизменных синаптических контактов друг с другом.

Аналогичную эволюцию претерпевают представления в области регуляции экспрессии гена. Ранние представления о регуляции экспрессии предполагали существование двух видов регуляторных элементов – активирующих и репрессирующих. Предполагалось, что конечная экспрессия является результатом суммирования активирующих и репрессирующих регуляторных влияний. Суммирование предполагалось нелинейным – если активирующие факторы А и В давали экспрессию, равную в том и другом случаях 1, то при совместном действии этих факторов она равнялась 10. Аналогичные рассуждения применялись и к репрессирующим влияниям.

В настоящее время следует признать, что ранние представления лишь частично соответствуют действительности. На самом деле активирующие и репрессирующие влияния не безлики: в предельном случае их можно разбить на пары, где каждая пара будет состоять из одного активирующего и одного репрессирующего элемента, причем каждому активирующему элементу будет поставлен в соответствие именно тот репрессирующий элемент, который компенсирует (нейтрализует) его действие наиболее полным образом. Данные

пары элементов, построенные по принципу “активирующий – репрессирующий”, будут в значительной мере независимыми друг от друга, т.е. связь (взаимодействие) между элементами внутри каждой пары будет многим сильнее, чем, например, взаимодействие активирующего и репрессирующего элементов, принадлежащих к различным парам (т.е. в этом примере действие активирующего элемента будет относительно неэффективно репрессироваться действием репрессирующего элемента, принадлежащего к другой (чужой) паре).

Более уравновешенный взгляд на ситуацию, не впадающий в столь большие крайности, как разделение регуляторных участков гена на отдельные пары, тем более что количество активирующих участков в общем случае не равно количеству репрессирующих, заключается в том, что среди регуляторных участков каждого гена может быть выделено несколько групп, каждая из которых будет состоять из нескольких активирующих и нескольких репрессирующих сайтов. При этом группы должны быть выделены по такому признаку, что взаимодействие сайтов внутри каждой группы сильнее, чем взаимодействие регуляторных участков, принадлежащих к разным группам. Можно сказать, таким образом, что система регуляции экспрессии гена состоит как бы из нескольких относительно независимых регуляторных подсистем, каждая из которых имеет свои активирующие и репрессирующие участки.

Данный взгляд существенным образом смещает акцент с собственно активирующих и репрессирующих регуляторных участков на те регуляторные участки, которые лишь модулируют взаимодействия между последними, но сами не выполняют какой-либо активирующей или репрессирующей функции. Среди таких модулирующих участков наибольшую известность получили инсультаторы (инсультаторные последовательности). Как уже было отмечено выше, под инсультатором понимается дисрегулирующий элемент, который блокирует взаимодействие между энхансером и промотором, если он расположен между ними. При этом ни энхансер, ни промотор сами по себе не теряют своей функциональной активности. Таким образом, можно совсем уж коротко сказать, что инсультатор – это элемент, уменьшающий взаимодействие между отдельными регуляторными участками.

Интересен вопрос: существуют ли элементы, увеличивающие взаимодействие между отдельными регуляторными участками? Такие дисрегуляторные элементы могли бы быть названы “консолидаторами”. Консолидатор мог бы оказывать действие, противоположное инсультатору, – он мог бы обеспечивать увеличение взаимодействия между регуляторными сайтами, бывшими ранее разобщенными в функциональном смысле. Консолидаторы, подобно инсультаторам, могли бы состоять из многих идентичных сегментов, ассоциированных с соответствующим числом идентичных белков, что обеспечивало бы возможность пошаговой регуляции через изменение количества упомянутых сегментов.

Насколько реально ожидать существования консолидаторов в природе? Следует отметить, что в этом нет столь острой необходимости, как, например, в существовании инсультаторов. Функциональная симметрия, которая, например, существует между активирующими и репрессирующими сайтами, здесь не

имеет места. Если активирующие сайты нужны для быстрого начала экспрессии, а репрессирующие – для быстрого ее окончания, то, в противоположность этому, белковые факторы становятся ассоциированными с инсуляторными участками многим заранее и здесь, по крайней мере сегодня, не видно явных кинетических ограничений. Поэтому, при наличии достаточного числа инсуляторов между многими сайтами связывания транскрипционных факторов, увеличение взаимодействия между этими сайтами может быть достигнуто через уменьшение числа сегментов в составе некоторых из ранее инкорпорированных инсуляторов.

Острая необходимость в консолидаторе может возникнуть, по-видимому, в том случае, когда между рассматриваемыми сайтами, взаимодействие которых необходимо увеличить, какие-либо инсуляторные последовательности, допускающие удаление, отсутствуют вовсе. Оценим вероятность существования консолидаторов в 10 %. Допустим, что они существуют в геноме (по крайней мере, в геноме птиц и млекопитающих). Если рассмотреть отношение количества инсуляторов к консолидаторам, как в смысле простой численности, так и в смысле разнообразия, то, по-видимому, на 10 инсуляторов в среднем будет приходиться в геноме 1 консолидатор, а на 10 типов инсуляторов – 2 типа консолидаторов. Данная оценка, предполагающая существенную асимметрию между инсуляторами и консолидаторами, основана на асимметрии в соответствующих потребностях организма и не имеет под собой каких-либо экспериментальных оснований, пока не имеет.

Тем не менее известно, что эффективность бисистемы с инвертированными (инверсными) характеристиками [Альтшуллер, 1991, с. 89–96], в данном случае с реципрокным (оппозитным) управлением, при всех прочих равных условиях существенно больше эффективности моносистемы. Как уже было отмечено выше, существование репрессирующих цисрегуляторных сайтов в дополнение к активирующим позволяет значительно повысить эффективность управления транскрипцией. Хотя теоретически возможно существование ситуации, когда регуляция экспрессии осуществляется с использованием лишь активирующих цисрегуляторных сайтов, при этом прекращение экспрессии наступает при исчезновении активирующих транскрипционных факторов из внутриядерной среды. Однако этот вариант менее эффективен, не позволяет осуществлять быстрое прекращение и, как следствие, использовать быстрое начало экспрессии, и потому он не нашел широкого распространения в природе. Даже в случае квазиравновесной ситуации, когда процесс можно считать “медленным”, бисистема со сдвинутыми и особенно с инверсными характеристиками дает, как правило, конкретную пользу – позволяет подобрать оптимальную функцию между переменными (существует множество примеров из чисто технических областей – см. напр.: Пат. РФ № 2047020, МКИ F16F 9/18. Виброизолятор. Авт. А.Л. Высоцкий, Д.Л. Высоцкий. Приоритет от 09.02.1993). Наличие данной общей закономерности заставляет принять гипотезу о существовании консолидаторов как вполне правдоподобную.

Теоретически можно представить ситуацию, когда все гены организма содержат буквально одни и те же энхансеры и сайленсеры, а все различия в их экспрессии обеспечиваются различными положениями инсуляторов и консолидаторов. Например, если экспрессия одного из генов не должна происходить под действием некоторого активирующего транскрипционного фактора, который заведомо имеется на определенной стадии развития в определенных клетках, то среди имеющихся регуляторных участков у данного гена выделяется такой, чтобы репрессирующий транскрипционный фактор, связывающийся с ним, присутствовал на этих же стадиях развития в этих же клетках, и при посредстве инсуляторов и консолидаторов между двумя этими регуляторными участками в рамках данного гена устанавливается функциональная связь. Она обуславливает инактивацию экспрессии гена даже несмотря на то, что активирующий транскрипционный фактор присутствует. Особо подчеркнем, что все эти изменения возможны при сохранении всех энхансеров и сайленсеров неизменными – изменяются лишь степени взаимодействия между ними.

Данное гипотетическое представление является предельно утрированным – организму нет необходимости иметь одни и те же энхансеры и сайленсеры во всех своих генах. Однако это представление правильно показывает те широчайшие возможности, которые открываются в эволюционном плане при использовании инсуляторов и консолидаторов. Существенная вариация сроков экспрессии какого-либо гена может происходить без изменения его промотора, энхансеров и сайленсеров – достаточно лишь, чтобы между некоторыми из упомянутых регуляторных участков подвергся изменению модуляторный элемент (инсулятор или консолидатор), который обеспечит индукцию экспрессии в ответ на необычный для данного гена транскрипционный фактор, сайт связывания которого присутствовал в числе регуляторных участков данного гена, но не мог быть использован по какой-то причине, например из-за функциональной связи с каким-то репрессирующим сайтом (связывания белка-репрессора, присутствующего в данный момент в клетке). Аналогичный результат – индукция экспрессии на определенном сроке – может быть достигнут и в том случае, когда сайт связывания с имеющимся белком-активатором также существовал ранее, но был слабо функционально связан с промотором, тогда ослабление инсуляторного сайта, располагавшегося ранее между ними, или же усиление консолидаторного сайта могут усилить существующее взаимодействие и привести к желаемой экспрессии.

Здесь крайне важен факт, что типичный инсулятор (и, предположительно, типичный консолидатор) имеет модульное строение – состоит из нескольких идентичных следующих друг за другом сегментов (блоков). Поэтому обсуждаемые изменения будут скорее всего организованы не через встраивание чего-то нового, чего в данном месте не было, а через изменение числа сегментов (идентичных модулей) в уже имеющихся модуляторных сайтах. Данная особенность делает фенотипические результаты возможных изменений относительно предсказуемыми.

В связи с вышеизложенным интересно проследить эволюцию представлений о роли генетических изменений (изменений генов) в эволюции, в особенности в морфологической. Самые ранние представления соответствовали взгляду, что основные мутации, обеспечивающие ход эволюционного процесса, происходят “в генах”. При этом предполагалось, что изменения происходят в кодирующих частях генов, что приводит к изменению аминокислотных последовательностей и, как следствие, обуславливает изменение свойств белков. В начале 80-х годов, хотя наиболее ранние высказывания на эту тему относятся к середине 60-х, стало ясно, что морфологическая эволюция протекает через изменения в регуляторных сайтах генов, что не связано с изменением аминокислотных последовательностей белков, но связано с изменением сроков или уровней экспрессии генов [Рэфф, Кофмен, 1986]. При этом в основном предполагалось, что мутации происходят в сайтах связывания транскрипционных факторов – в энхансерах и сайленсерах, реже – в промоторе и его окрестностях. Как частный случай рассматривалась возможность изменения расстояний между указанными сайтами и обмен цисрегуляторными сайтами между разными генами [Рэфф, Кофмен, 1986, с. 368].

В настоящее время происходит, по-видимому, очередной сдвиг в представлениях о месте осуществления мутаций в морфологической эволюции. Оказывается, что сами сайты связывания транскрипционных факторов также относительно стабильны, характеризуются большим сродством к соответствующим факторам, которое может быть легко уменьшено, и лишь с большим трудом увеличено. Эволюционная стабильность регуляторных сайтов меньше, чем стабильность функционально важных частей кодирующих последовательностей, но все-таки достаточно высока. Поэтому в настоящее время все больше считается, что основные эволюционные морфологические преобразования осуществляются за счет изменений в модуляторных последовательностях – в инсуляторах и консолидаторах, т.е. эволюция обеспечивается за счет изменений в тех последовательностях, которые сами не выполняют активирующих и репрессирующих функций, но существенным образом модулируют влияния имеющихся энхансеров и сайленсеров на экспрессию соответствующих генов. Крайне важно отметить, что модуляторные последовательности могут не только усиливать или ослаблять влияние того или иного активирующего или репрессирующего участка на промотор, но и изменять физиологическую сцепленность активирующего участка с тем или иным репрессирующим сайтом (например, изменение модуляторного участка может усилить репрессируемость рассматриваемого активирующего сайта одним репрессирующим участком и одновременно ослабить репрессируемость данного активирующего участка другим репрессирующим сайтом). Этот вопрос обсуждался более подробно, когда мы говорили о разделении слитной системы регуляции экспрессии гена на несколько относительно независимых регуляторных субсистем.

Одновременно с изменением представлений о “месте приложения” мутаций происходит и сдвиг представлений о степени предсказуемости фенотипических эффектов этих генетических изменений. Фенотипический эффект мута-

ции в кодирующей части гена был либо абсолютно непредсказуем, либо, если речь шла о мутации, например, в активном центре фермента, предсказуем в одном направлении – фермент в результате мутации с очень большой вероятностью будет инактивирован. Фенотипический эффект мутации в сайте связывания активирующего или репрессирующего транскрипционного фактора был более предсказуем, но в большинстве случаев также в одном направлении – мутация в сайте связывания в подавляющем числе случаев приведет к снижению сродства, а затем – к снижению влияния данного транскрипционного белкового фактора на экспрессию данного гена. Наиболее важный и широко обсуждавшийся случай изменения в регуляторном участке гена – встраивание нового, необычного для данного гена, сайта связывания транскрипционного фактора, т.е. перенос сайта связывания транскрипционного фактора с одного гена на другой, негомологичный ген [Хесин, 1984]. Результат такого переноса вполне предсказуем (обычно). Однако сам механизм такого переноса, – квазигомологичная или гомологичная рекомбинация [Хесин, 1984, с. 295–320] – имеет неизвестную степень управляемости, что не позволяет считать этот процесс единственным и самодостаточным механизмом для организации морфологической эволюции. Хотя его потенциальная полезность не подлежит сомнению. Негомологичная рекомбинация, например с участием мобильных генетических элементов [Хесин, 1984], также может играть известную роль, но вероятность получения осмысленных конструкций с ее помощью существенно ниже, чем в случае квазигомологичной рекомбинации.

Однако наиболее предсказуемые результаты получаются в результате изменений не в регуляторных, а в модулирующих участках гена. Здесь я использую не вполне оправданное с лингвистической точки зрения разделение на “регуляторные” и “модулирующие” сайты, понимая под первыми сайты связывания активирующих и репрессирующих транскрипционных факторов, а под вторыми – участки ДНК, лишь модулирующие деятельность первых, но сами непосредственно не влияющие на транскрипцию (инсуляторные участки обычно также покрыты соответствующими белками, но их связывание осуществлено заранее и является относительно стабильным). С лингвистической точки зрения все модулирующие сайты тоже, конечно, относятся к регуляторным, но мы используем для них специальное название “модулирующие (или модуляторные) сайты”.

Наличие нескольких идентичных блоков (модулей) в составе инсулятора [Корочкин, 1999, с. 45] позволяет регулировать его свойства не только по принципу “все или ничего”, а постепенно, плавно и предсказуемо (посредством изменения числа идентичных блоков). Блочная организация типичного модуляторного сайта является громадным подспорьем для морфологической эволюции и нейроэволюции в частности. Ведь всего лишь через изменение числа идентичных блоков в том или ином модуляторном сайте морфологическая эволюция может достигать фантастических по своему разнообразию фенотипических эффектов. Причем все это – независимо от конкретных механизмов эволюции (ламарковских, дарвиновских, вейсмановских и прочих).

Таким образом, между модуляторными и регуляторными сайтами существуют три важнейших различия: во-первых, модуляторные сайты более универсальны, чем конкретные регуляторные, входящие в состав энхансеров и сайленсеров, во-вторых, их действие относительно более предсказуемо, и, в-третьих, что тоже очень важно, они обычно имеют модульное строение – состоят из нескольких следующих друг за другом идентичных блоков (сегментов). Последнее может встречаться и в случае обычных регуляторных участков, но для модуляторных участков наличие нескольких идентичных блоков более типично.

По-видимому, каждый ген имеет довольно много цисрегуляторных сайтов, которые оказывают слабое влияние на его экспрессию и практически не используются в регуляции его транскрипции на всех стадиях онтогенетического развития организма. Можно назвать такие цисрегуляторные сайты “дремлющими” (или “маскированными”), в противоположность сайтам “активным” (или “актуализированным”, “демаскированным”), принимающим деятельное участие в регуляции экспрессии в течение той или иной стадии онтогенеза. Однако изменение в каком-либо модуляторном сайте (например, в инсуляторной последовательности) может привести к тому, что один из этих ранее неактивных регуляторных сайтов значительно усилит свое влияние на транскрипцию и роковым образом изменит картину экспрессии данного гена. Ситуация сводится к тому, что каждый ген имеет как бы некоторый “банк” малоактивных (“маскированных”) регуляторных сайтов, созданный заранее квазигомологичной и негомологичной рекомбинацией, но их наличие не проявляется за счет соответствующего распределения модуляторных сайтов. В определенный момент, условия наступления которого требуют специального анализа, изменение в некотором модуляторном сайте может привести к тому, что один из ранее неактивных (маскированных) регуляторных сайтов будет “демаскирован” и критически усилит свое влияние на экспрессию. Можно сказать, что здесь как бы действует “принцип предварительного исполнения” – некоторые изменения осуществлены заранее, до того, как в них возникла насущная необходимость (в данном случае заранее “запасены” цисрегуляторные сайты, которые могут оказаться полезными лишь в будущем).

Очевидно, что данный механизм является серьезным подспорьем для морфологической эволюции: каждый ген имеет довольно обширный набор фенотипически невидимых регуляторных сайтов, из которого в процессе дальнейшей эволюции могут быть выбраны и сделаны функционально видимыми именно те сайты, которые обеспечат полезные сдвиги в морфологии данного вида организмов. Кроме того, можно также сказать, что модуляторные сайты являются как бы буфером между регуляторными сайтами и промотором, демпфирующим эффекты одних регуляторных сайтов и усиливающим эффекты других.

Рассмотрим в свете вышеизложенного эпигенетические и генетические системы. Примерно с середины 90-х годов можно считать твердо установленным [Jablonska, Lamb, 1995], что важную роль в регуляции экспрессии играют не только генетические изменения последовательностей нуклеотидов в ДНК, но и эпигенетические, например метилирование остатков цитозина. Совершенно ясно,

что в области модуляции деятельности регуляторных сайтов также полезно различать действия генетических и эпигенетических факторов. Причем, здесь возникает интересная ситуация – одно и то же по механизму, но разное по месту приложения, эпигенетическое изменение в одном случае будет типично регуляторным, а в другом – типично модуляторным. Например, если речь идет о метилировании ДНК в области промотора или кодирующей части гена, то мы имеем дело с типично регуляторным влиянием, снижающим экспрессию этого гена, вне зависимости от того, какими транскрипционными факторами эта экспрессия инициирована. Если же речь идет о метилировании ДНК в области сайтов связывания отдельных транскрипционных факторов (например, в области одного из энхансеров), то мы имеем дело с типично модуляторным действием метилирования, поскольку оно оказывает влияние на экспрессию лишь через снижение действия одного из многих транскрипционных факторов.

Не исключено, что многие регуляторные сайты находятся в метилированном состоянии и оказывают слабое влияние на экспрессию, в то время как неметилированные являются регуляторными сайтами в общепринятом смысле этого слова в соответствии со своими функциями. Однако следует предостеречься от неверного предположения, будто бы все регуляторные элементы – генетические, а все модуляторные – эпигенетические, поскольку как среди регуляторных элементов имеются генетические и эпигенетические, так и среди модуляторных также широко представлены генетические и эпигенетические механизмы (примеры с инсуляторами и метилированием в окрестности отдельных регуляторных сайтов – тому подтверждение).

Метилирование и вставка инсуляторов позволяют каждому гену иметь пул “неудачно” или “неправильно” вставленных цисрегуляторных сайтов, которые не оказывают своего негативного влияния на экспрессию данного гена в данный момент филогенеза, но могут быть использованы в ходе дальнейшей эволюции. Под прикрытием инсуляторов и метилирования в регуляторную область гена могут быть введены самые разнообразные регуляторные элементы (сайты связывания транскрипционных факторов), которые и образуют потенциал для дальнейших эволюционных преобразований.

Данные представления несколько напоминают известные взгляды Гармса [Harms, 1929, 1934] о “реликтовых” генах и отличаются от них лишь тем, что в нашем случае речь идет об отдельных регуляторных сайтах, а не о генах целиком. “По Гармсу, нормально реализуются лишь некоторые потенции или гены, целый ряд других находится в скрытом, нереализованном, или в подавленном (“реликтовые” гены) состоянии. Изменение среды модифицирует одни гены, активизирует другие – латентные гены, или вновь мобилизует реликтовые гены. Таким образом, среда непосредственно вызывает наследственные изменения организма” [Шмальгаузен, 1982, с. 106].

Отсюда ясно утверждение о том, что направление дальнейшей эволюции определяется “самой структурой ДНК”. Л.С. Берг приводил для иллюстрации подобного высказывания аналогию с ростом кристаллов поваренной соли. Разумеется, термин “ДНК” в современном смысле Л.С. Берг в 1922 г. не использо-

вал. В тот период считалось общепринятым, что наследственность заключена в белке хромосом (см. напр.: Франк-Каменецкий [1988]).

Возможность эволюционных изменений ограничена пулом неактивных регуляторных сайтов в рамках каждого рассматриваемого гена. Изменения, связанные с активацией или дезактивацией одного из регуляторных сайтов имеющегося пула, происходят относительно легко и определяют возможные направления морфологической эволюции. Вторыми по доступности являются регуляторные сайты, которые могут быть введены в пул регуляторных сайтов данного гена посредством незаконной квазигомологичной рекомбинации, т.е. эти сайты должны предварительно присутствовать у негомологичных генов, но имеющих значительные участки гомологии, по крайней мере, в области регуляторных сайтов, что делает возможной незаконную квазигомологичную рекомбинацию и/или генную конверсию. Если же искомый регуляторный участок отсутствует как среди пула неактивных регуляторных участков рассматриваемого гена, так и среди всех генов с квазигомологичными регуляторными областями или, быть может, среди квазигомологичных генов, то данное направление эволюции становится практически запрещенным. Последнее означает, что поставленная перед организмом задача будет решаться другими средствами, например за счет изменения экспрессии каких-то других генов. Таким образом, мы видим, как сама структура регуляторных областей отдельных генов, сама структура ДНК, определяет наиболее вероятные направления морфологической эволюции.

Становятся понятными также ограничения, накладываемые на процессы ламарковского типа или, точнее говоря, на процессы наследования отдельных компонентов благоприобретенных признаков. По правде говоря, разделение на “регуляторные” и “модуляторные” сайты, а также разделение регуляторных сайтов на “функционально-видимые” и “функционально-невидимые”, в совокупности с избыточным количеством последних в пределах любого гена, открывает широкие ворота для ламаркистски-ориентированных концепций, особенно если учесть возможность эпигенетических изменений как среди регуляторных элементов, так и среди модуляторных. Однако это же разделение накладывает и жесткие ограничения на ламарковские процессы.

Ламарковские процессы могут быть эффективны только в том случае, если среди регуляторных сайтов данного гена имеется хотя бы один малоактивный сайт или, наоборот, сайт с избыточным влиянием на транскрипцию, путем изменения взаимодействия которого с промотором или с другими сайтами можно достичь искомого эффекта. Если же искомый сайт отсутствует в пуле активных или неактивных сайтов рассматриваемого гена, но имеется, допустим, среди сайтов какого-то квазигомологичного гена, то ламарковские процессы бессильны. По крайней мере, в рамках одного поколения, они не могут индуцировать квазигомологичную рекомбинацию и “перетащить” регуляторный сайт с одного гена на другой. Для этого потребуются несколько поколений и/или какие-то более сложные процессы, под которыми понимается следующее. Я не

исключаю, что определенные состояния организма могут увеличить или уменьшить вероятность квазигомологичной рекомбинации и/или генной конверсии. Однако трудно представить, чтобы этот процесс был столь же направленным, как, например, увеличение влияния на экспрессию одного из имеющихся регуляторных сайтов. Хотя абсолютную ненаправленность, по-видимому, здесь также следует исключить – квазигомологичная рекомбинация, и/или генная конверсия может быть индуцирована для различных районов ДНК в разной степени.

Таким образом, эволюционный процесс определяется тремя важнейшими закономерностями, каждая из которых проявляется в различных конкретных ситуациях в разной степени.

1. Биогенетический закон (подразделяется на две части – доконсолидационный и постконсолидационный биогенетический закон). Ориентирован на повышение эффективности конечных состояний.

2. Закон предварения признаков (или закон предварения филогении отношений). Ориентирован на повышение эффективности процесса онтогенетического развития.

3. Закон прямого влияния структуры ДНК (имеющиеся по факту регуляторные сайты у данного гена и у его приблизительных гомологов ограничивают возможные направления изменения экспрессии). Является чисто механическим ограничением.

Я еще раз хочу подчеркнуть одну важную вещь, о которой говорил ранее, но, в силу ее необычности, считаю нужным повторить еще раз другими словами. Модуляторные сайты и модуляторные эпигенетические элементы могут изменять не только связь тех или иных цисрегуляторных сайтов с промотором, но и изменять связь цисрегуляторных сайтов друг с другом. Последнее означает, например, что связь одного из активирующих цисрегуляторных сайтов с одним из репрессирующих цисрегуляторных сайтов может быть увеличена, а с другим – уменьшена. Это представление существенно отличается от обычно молчаливо принимаемого “суммирования” активирующих и репрессирующих воздействий, когда каждому воздействию может быть как бы приписан некий коэффициент влияния, характеризующий его вклад в регуляцию транскрипции. В действительности же встраивание или ликвидация инсулятора могут усилить нейтрализующее действие конкретного репрессирующего сайта на один активирующий сайт и уменьшить нейтрализующее действие этого же репрессирующего сайта на другой – активирующий. Современная терминология настолько не соответствует правильным представлениям, что даже вышеупомянутое предложение звучит безграмотно. Правильнее было бы каждый раз говорить, что репрессирующий сайт действует не на конкретный активирующий сайт, а что связывание белка-репрессора с этим репрессирующим сайтом оказывает влияние на конечную экспрессию этого гена при посредстве изменения влияния на эту экспрессию активирующего действия конкретного рассматриваемого активирующего сайта в случае связывания с последним соответствующего активирующего белка.

Другой важный аспект касается модуляторных последовательностей, которые оказывают действие, противоположное действию инсуляторов, – усиливают взаимодействие между промотором и дисрегуляторным элементом, а также между отдельными дисрегуляторными элементами. Я назвал эти последовательности консолидаторами. Не исключено, что эти элементы могут оказаться полезными, так как можно предположить, что некоторые из них позволяют как бы перепрыгивать влиянию отдельных энхансеров и сайленсеров через установленные инсуляторы. Например, если нужно уменьшить действие некоторого энхансера на промотор, то между ними оказывается инсулятор. Однако, если полезный дисрегуляторный элемент находится еще дальше относительно промотора, действие которого на промотор должно быть сохранено, то где-то между инсулятором и этим элементом устанавливается консолидатор, который позволяет как бы перепрыгнуть влиянию этого энхансера через инсуляторную последовательность.

Можно согласиться с тем, что описанные в настоящем разделе модуляторные последовательности обладают, с первого взгляда, как бы мистическим свойством – управляют “на расстоянии” взаимодействием регуляторного сайта с промотором. Однако в действительности, хотя механизмы их действия изучены и недостаточно, существуют вполне реалистичные гипотезы, показывающие, что описанное поведение модуляторных сайтов вполне можно ожидать. Достаточно вспомнить, что белки-транскрипционные факторы, хотя и обладают очень хорошим родством к конкретному сайту ДНК, но это не означает, что они индифферентны ко всей остальной ДНК и что для них этот искомый сайт оказывается подвешенным в растворе. Кажется привлекательной гипотеза, согласно которой транскрипционные факторы являются “ДНКфильными” образованиями и предпочитают скользить вдоль нити ДНК в большей мере, чем пребывать в свободном растворе (подобно поверхностно-активным веществам на поверхности воды – всего лишь метафора). Поскольку ситуация с регуляцией транскрипции может быть далека от квазиравновесия – транскрипционные факторы (даже при наличии их более-менее фиксированной концентрации в ядре) постоянно разрушаются и синтезируются взамен разрушенных, то существуют потоки этих транскрипционных факторов внутри ядра и быть может вдоль нитей ДНК, в последнем случае – как бы диффузия в одномерном пространстве по градиенту концентрации (хотя это может быть и активный транспорт). Если же существует круговорот транскрипционных факторов, к примеру, по типу “синтез в цитоплазме – транспорт в ядро – неспецифическое взаимодействие с ДНК – диффузия вдоль ДНК к специфическому сайту – связывание со специфическим сайтом и взаимодействие в составе сайта с промотором – разрушение и отсоединение от специфического сайта”, то данный процесс существенно зависит не только от самого сайта связывания транскрипционного фактора, но и от ближайших к нему участков ДНК, вдоль которых перемещается белок-транскрипционный фактор. Эти соседние участки ДНК, среди которых с большой вероятностью встречаются и модуляторные сайты, могут либо облегчать нахождение специфического регуляторного сайта (облегчать перемещение вдоль ДНК), либо, наоборот, препятствовать этому (вплоть до невозможности перемещения/перепры-

гивания через отдельный участок). Такова может быть роль модуляторных сайтов с точки зрения физикохимии обсуждаемых процессов. Однако заметим, что построения этого абзаца предельно гипотетичны и их локальная цель – лишь показать, что в поведении и свойствах модуляторных сайтов нет ничего сверхъестественного. Разумеется, механизм влияния модуляторных сайтов может быть и совсем другим или же таковых механизмов может быть одновременно несколько.

2.6.2. Эпигенетическое наследование, факультативные компоненты генома и горизонтальный перенос генов

Существует большой и значимый пласт представлений о разной роли в эволюции следующих факторов и процессов: 1) эпигенетические системы [Jablonka, Lamb, 1995]; 2) факультативные компоненты генома [Голубовский, 2000]; 3) горизонтальный перенос генетической информации – между различными видами [Кордюм, 1982]. Все они являются очень важными участниками эволюционного процесса, однако каждый из них, взятый в отдельности, недостаточен для его протекания. Ниже мы попытаемся представить, как могло бы выглядеть их взаимодействие, или, как иногда говорят, “взаимосодействие”, в ходе эволюционного процесса, имея в виду птиц и млекопитающих. У насекомых и растений акценты в использовании обсуждаемых механизмов, по всей видимости, существенно смещены, что будет показано по ходу обсуждения. Разумеется, птицы и млекопитающие также не являются в плане обсуждаемых ниже событий “одним и тем же”, равно как имеются и очень значимые различия между растениями и насекомыми. Однако все же различия между этими парами существенно больше, чем внутри каждой названной пары, по крайней мере с точки зрения использования механизмов эпигенетического и генетического наследования.

Все следующие ниже события описываются с точки зрения изменения наследственности, т.е. речь идет об изменениях в стволовых половых клетках. Сопутствующие изменения соматических клеток не обсуждаются.

В ответ на применение экстраординарного экспериментального воздействия первым шагом является эпигенетическое изменение модуляторного сайта одного из генов, т.е. в окрестности одного из регуляторных сайтов, в одном из генов организма, будет изменено, например, метилирование участков модуляторной последовательности (модуляторного сайта) или число белковых факторов, покрывающих модуляторную последовательность. Модуляторная последовательность расположена в хромосоме, в окрестности обычного регуляторного сайта, и модулирует его влияние на экспрессию. Сама модуляторная последовательность состоит из нескольких идентичных модулей, расположенных последовательно, однако изменение их числа на данном этапе не происходит. Изменяются лишь число белков, связанных с этой группой модулей или метилирование отдельных членов группы.

Особенность модуляторного участка, отличающая его от типично регуляторного, – неучастие модуляторного участка в быстротекающих процессах. В течение всего онтогенеза его состояние, включая ассоциированные с ним белковые факторы и метилирование, остается неизменным (имеется в виду нормальный онтогенез, без экстраординарного внешнего воздействия). Обсуждаемый модуляторный сайт может быть связан либо с активно использующимся регуляторным сайтом (т.е. с тем, который и ранее влиял на транскрипцию этого гена на том или ином этапе онтогенеза), либо с не использовавшимся ранее ни на каком отрезке онтогенеза (“реликтовым”). Быть может, реликтовый регуляторный сайт когда-то давным-давно в филогенезе и применялся для регуляции экспрессии этого же самого гена, но у непосредственных предков этого не наблюдалось, поскольку он находился в маскированном состоянии. Однако после обсуждаемого эпигенетического изменения, этот реликтовый скрытый сайт регуляции транскрипции может перейти из скрытого (маскированного) состояния в проявляемое. Предполагается, что каждый ген содержит множество скрытых (реликтовых) регуляторных сайтов. Обсуждаемый модуляторный сайт может быть связан не только с не проявлявшимся ранее реликтовым регуляторным сайтом, но и весь ген, к которому относятся эти регуляторный и модуляторный сайты, мог ранее находиться целиком в реликтовом состоянии. Имеется в виду ситуация, когда этот ген не экспрессировался ранее ни на одной из стадий онтогенеза. Эпигенетическое изменение модуляторного сайта может перевести из реликтового состояния в проявляемое не только один отдельно взятый регуляторный сайт, но и ген целиком.

Вторым шагом происходит генетическое изменение модуляторного сайта – изменяется число идентичных блоков в его составе. Это генетическое изменение может происходить либо в обсуждавшемся выше поколении, либо в последующих в ответ на экстраординарное внешнее воздействие или без него. В последнем случае генетическое изменение происходит лишь на основе ранее произошедших эпигенетических изменений. Оно может иметь примерно такой же фенотипический результат, как предшествующее эпигенетическое изменение, но обладает рядом свойств. Во-первых, для поддержания этого генетического результата в ряду поколений используются механизмы репарации ДНК, как обычно. Во-вторых, в ходе онтогенеза этот генетический результат, будучи действительно генетическим, не может быть элиминирован в разных органах и тканях, что возможно в случае обсуждавшихся выше эпигенетических изменений, которые элиминируются в ходе онтогенеза в отдельных органах и тканях, не относящихся к регенеративным, при локальных рассогласованиях (серьезных онтогенетических проблемах).

Если же первый шаг оказалось невозможно выполнить, а такая ситуация возможна только в том случае, когда требуемых регуляторных сайтов нет у рассматриваемого гена ни в активном, ни в реликтовом состоянии, то включается альтернативная программа, согласно которой запускаются механизмы переноса регуляторных сайтов между имеющимися у организма генами, включая

популяцию факультативных элементов (плазмидо- и вирусоподобных представителей генома). Причем, на первом этапе этого процесса перенос регуляторных участков имеет место от факультативных компонентов генома к рассматриваемому гену (это именно тот ген, на котором были сфокусированы проблемы в результате экстраординарного внешнего воздействия, он ограничивал и продолжает ограничивать способность адаптации локальной функциональной системы и организма в целом). Прежде всего используются те регуляторные участки, которые уже есть у факультативных компонентов генотипа особи на данный момент. Следующим этапом осуществляется перенос регуляторных участков по цепочке “другие гены организма – факультативные компоненты – проблемный ген”. И только третьим этапом осуществляется перенос, называемый горизонтальным – перенос регуляторных участков и целых генов (включая кодирующие участки) от других видов организмов, однако это осуществляется скорее всего уже не по воле организма.

Крайне важно, что в норме у птиц и млекопитающих практически все гены факультативных компонентов генома и многие другие гены, инкорпорированные в основные хромосомы, но называемые “реликтовыми”, находятся в практически молчащем состоянии и имеют очень слабый базальный уровень экспрессии, достаточный лишь для распознавания их потенциальных свойств. Для этого в организме птицы или млекопитающего постоянно активирована система, поддерживающая этот порядок и переводящая все вновь поступающие извне генетические элементы в слабоактивное состояние [Jablonka, Lamb, 1995, р. 124]. Организм всегда держит наготове систему метилирования и набор инсуляторных последовательностей, который он способен внедрить во вновь прибывших “гостей” и перевести в свой потенциальный набор (банк генов), сделав их, с одной стороны, не столь опасными, а с другой – потенциально готовыми к использованию.

Несколько другая ситуация имеет место у насекомых и, быть может, у растений. У насекомых система перевода генов (и своих, и вновь прибывших) в “реликтовое” состояние, включая перевод в реликтовое состояние отдельных регуляторных участков, не столь развита. Это скоррелировано с другими свойствами насекомых, такими как относительно слабая роль обратных связей в онтогенезе, стратегия размножения, предполагающая взрывообразное увеличение численности при первой же возможности, следствие из слабых обратных связей в онтогенезе – возможность наблюдения “перспективных монстров” в большом количестве. С точки зрения насекомого, лучше изготовить несколько потомков, обладающих сомнительными свойствами и программами развития, чем пытаться оптимизировать их предполагаемые свойства за счет маскирования тех или иных регуляторных сайтов или целых генов через довольно тонкие механизмы. Насекомые не имеют столь мощной системы перевода генетического материала в скрытое состояние и все вновь возникшие изменения могут быть проявлены и использованы сразу, без какой-либо задержки, т.е. насекомые и некоторые растения сразу же, при экспозиции экстраординарному воздействию, лишь в очень слабой степени используют шаги по демаски-

рованию скрытого генетического материала (которого у них очень мало – может быть, практически нет), но переходят к альтернативной программе, заключающейся во взрывообразной перетасовке имеющихся генетических элементов за счет подвижных генетических элементов и прочих возможностей. Насекомые и растения также могут быть лидерами (по сравнению с птицами и млекопитающими) и по межвидовому переносу генов и их отдельных регуляторных участков.

У более высокоорганизованных животных, в особенности у птиц и млекопитающих, факультативные компоненты генома (к примеру, плазмидо- и вирусоподобные) и горизонтальный (межвидовой) перенос генетического материала (генов и их отдельных регуляторных участков) могут оказывать влияние на эволюционный процесс лишь при посредстве мощного и довольно надежного буфера – через этап их перевода в не проявляемое состояние и, быть может, через очень отставленное во времени (на многие поколения) последующее использование. Надо понимать, что если бы у птиц и млекопитающих все имеющееся у них “богатство” реликтовых генов и факультативных элементов, включая недавно перенесенные посредством “горизонтального переноса”, перешло бы вдруг в активное состояние, то их онтогенез был бы “развален” до летального исхода, причем на очень ранних стадиях. Никаких “перспективных монстров” среди этих высоко организованных видов организмов обнаружить невозможно.

Обсуждая вышеприведенное, мы не отрицаем тем самым роль других факторов, как-то зачатковый отбор Вейсмана или отбор в смысле Дарвина, однако не включаем их в данный анализ, поскольку они относятся к событиям другого (более высокого) уровня и действуют независимо от описанных выше процессов. Под “другим уровнем” и их взаимной “независимостью” мы понимаем ситуацию, когда каждый из локальных результатов более низкого уровня может быть использован как неделимое целое событиями уровня более высокого. К примеру, с точки зрения зачаткового отбора Вейсмана, единицей анализа служит отдельный сперматозоид. События, происходящие внутри, важны лишь в той степени, в какой они проявляются на уровне этой целой клетки. Аналогично можно сказать относительно отбора Дарвина – единица отбора – целый организм, и важны лишь его свойства как целого, в то время как более локальные процессы, включающие в себя отбор Вейсмана или же рассмотренные нами выше, действуют абсолютно независимо в своем собственном масштабе и своей шкале времени.

2.6.3. Гены и признаки

Несмотря на то, что в настоящей книге понятие “признак” рассматривается под наиболее широким углом зрения – признаком называется любой показатель, который может быть зарегистрирован и/или измерен, независимо от его уровня в иерархии функциональных систем организма (см. словарь в конце книги), все-таки желательно конкретизировать, какие из признаков мы имеем

в виду в первую очередь по ходу наших спекуляций. Признаки бывают “дискретные” и “континуальные”. Дискретные, в свою очередь, подразделяются на “альтернативные” и “счетные”, а континуальные – на “мерные” и “временные” [Малецкий, 1991]. Кроме того, среди континуальных признаков значительную долю составляют признаки, очень существенно зависящие не только от генотипа организма, но и от внешних по отношению к организму факторов.

Центр наших воззрений лежит в области континуальных признаков.

Однако мы предлагаем рассмотреть эту ситуацию с точки зрения одного условно выбранного гена и регуляции его экспрессии. Это не означает, что наши представления являются геноцентристскими, когда неявно предполагается, что есть некая группа “главных” генов, которая “управляет” всем организмом, а все внешние влияния – лишь “мешающие” факторы. Многие гены имеют экспрессию, зависящую от многих внешних, в том числе и по отношению к организму, условий. Эту зависимость нельзя считать чем-то экзотическим, свойственным лишь определенной узкой группе генов, она является проявлением универсальной закономерности, о которой пойдет речь ниже.

Спекуляции о генах и признаках базируются на “трех китах”: 1) принципе эффективности Уголева; 2) применимости теории функциональных систем к регуляции экспрессии отдельных генов; 3) необходимости трех элементов в спекулятивном построении: а) сформулированного противоречия; б) критерия, диссоциирующего противоречие; в) построенной архитектоники, связанной с хорошей половиной противоречия.

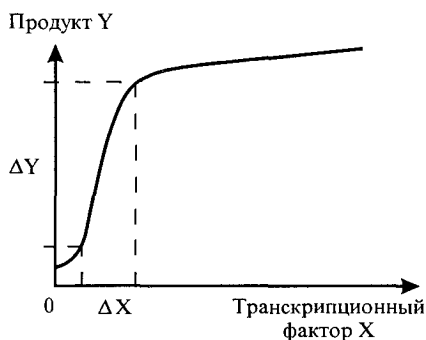
Принцип минимизации затрат времени и энергии на регулирование экспрессии гена как частный случай принципа эффективности Уголева

Принцип эффективности может быть сформулирован так: при фиксированном уровне выполнения функции эволюция происходит в направлении уменьшения затрат на выполнение этой функции. Применительно к регуляторным системам клетки справедлива частная формулировка этого принципа: развитие регуляторных систем, в том числе систем регуляции экспрессии генов, происходит в направлении уменьшения затрат времени и энергии на регулирование.

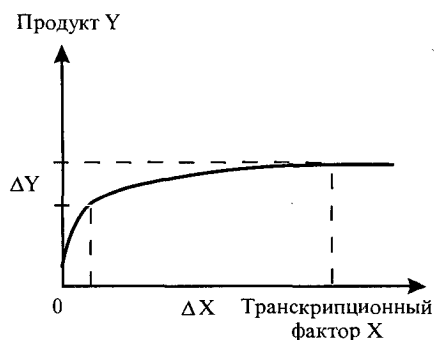
П р и м е р. Предположим, что клетке необходимо увеличить экспрессию определенного гена на 1000 усл. ед. Если она может это осуществить, производя дополнительно 100 молекул регуляторного белка (транскрипционного фактора), то более эволюционно продвинута по сравнению с клеткой, которой нужно произвести для достижения этого же результата 10 000 молекул.

Ситуацию можно представить графически. По горизонтальной оси отложено количество транскрипционного фактора, необходимое для производства продукта на указанном на графике уровне, по вертикальной – количество продукта регулируемого гена, выработанное в единицу времени.

Вид графика имеет простое объяснение: при очень большой концентрации транскрипционного фактора все его посадочные места оказываются занятыми



Хорошее регулирование



Плохое регулирование

и дальнейшее повышение концентрации не приводит к изменению экспрессии; при очень низкой концентрации транскрипционного фактора его связывание с посадочными местами не может быть описано в термодинамических терминах без усреднения по большому интервалу времени, или, попросту говоря, при фиксированной концентрации транскрипционного фактора будет наблюдаться чисто стохастическая экспрессия гена, что сделает невозможной никакую регуляцию с использованием обратных связей.

Иногда может показаться, что применительно к какому-нибудь конкретному гену это объяснение неверно, поскольку оно описывает очень большой диапазон, задаваемый физическими факторами, в то время как кажется, что на самом деле диапазон гораздо уже и он определяется другими факторами, связанными с функционированием всей рассматриваемой функциональной системы. В рамках этого вопроса важно помнить, что здесь речь идет не о любом условно выбранном гене, а о гене, ограничивающем (лимитирующем) способность адаптации всей функциональной системы. Если же в рассмотрение попал другой ген, то вполне естественно, что диапазон его оптимального функционирования определяется “другими факторами”, в частности другими генами функциональной системы и особенно лимитирующим.

Однако обращаем внимание на то, что у нормального животного из природной популяции или лабораторной линии при нормальных условиях содержания в рамках любой его функциональной системы нет так называемого “лимитирующего звена”, “лимитирующего гена” или “лимитирующего транскрипционного фактора” – это сбалансированный организм. Однако некоторое звено становится лимитирующим либо при экстраординарном внешнем воздействии, либо в ходе гибридологического эксперимента, при скрещивании с сильно отличающейся линией. В узком же диапазоне влияний у биохимических и прочих реакций нет лимитирующих звеньев, или можно сказать, что все их звенья в той или иной мере “лимитирующие”, лимитируют конечный результат. Однако при необычном воздействии, превышающем некий уровень, одно из звеньев биологического процесса выделяется как лимитирующее.

Из вышеприведенного представления вытекает важный вывод: в первом приближении оптимальная концентрация транскрипционного фактора зави-

сит лишь от самого транскрипционного фактора (от его аминокислотной последовательности) и от участка ДНК, связывающего этот транскрипционный фактор. Обсуждаемая оптимальная концентрация никак не зависит от кодирующей части того гена, к которому присоединен регуляторный элемент. Причем, если один транскрипционный фактор одновременно регулирует транскрипцию двух генов, то либо эта регуляция, по крайней мере, в одном из случаев будет осуществляться неоптимальным образом, либо посадочные места для этого транскрипционного фактора в регуляторных участках двух этих генов будут совпадать или же будут очень похожими друг на друга.

Совпадение последовательностей нуклеотидов внутри посадочных мест не означает, что транскрипционный фактор оказывает одинаковое влияние на экспрессию этих двух генов, поскольку для экспрессии также важно наличие модуляторных последовательностей (например, инсуляторов) в окрестности обсуждаемого сайта, эпигенетическое состояние (например, состояние метилирования) как самого сайта, так и модуляторных последовательностей, а также расстояние от этого сайта до ТАТА-бокса и наличие других посадочных мест в регуляторной части гена.

Кроме того, сами последовательности не подвергаются изменению в процессе эволюции и само предположение о совпадении относится только к случаю самой оптимальной регуляции, в то время как в процессе развития регуляция экспрессии одних генов может быть гораздо ближе к оптимальной, чем других.

Отсюда следует что: 1) система регуляции транскрипции гена имеет диапазон, в котором она функционирует более эффективно, чем в других диапазонах; 2) при выходе за границы оптимального диапазона происходит значительное увеличение энергетических затрат клетки на регулирование; 3) выход из оптимального диапазона регулирования может быть как в сторону увеличения синтеза продукта гена, так и в сторону снижения уровня транскрипции; в первом случае происходит повышенный синтез белков-активаторов, во втором – белков-репрессоров, однако и то и другое связано с повышенным уровнем временных и энергетических затрат на регуляцию.

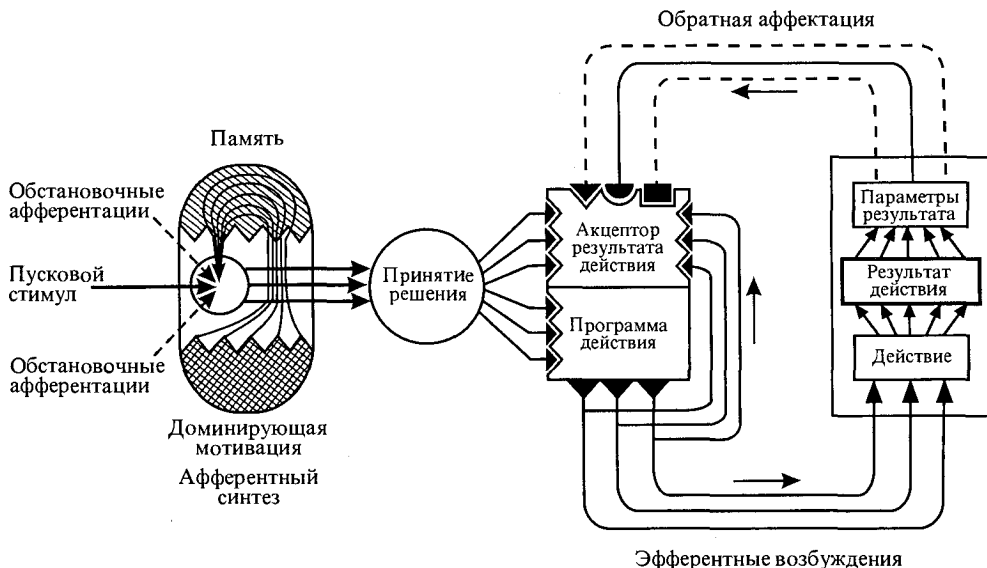
Временное увеличение энергетических затрат – характерная черта процесса любой адаптации. На период переходного процесса отмечается временное увеличение темпов метаболизма, т.е. потребления кислорода, других веществ. Так, у рыб и беспозвоночных животных при переходе из водной среды с одной концентрацией соли в среду с другой концентрацией потребление кислорода в период адаптации может вырасти в 8–10 раз [Новосельцев, 1989, с. 131].

Эти факты наводят на мысль, что среди всех моделей, использующих стресс (будь то выработка толерантности или что-либо другое), преимущество должны иметь те, что позволяют следить за энергетическими затратами организма или за каким-то другим показателем, связанным с попытками организма добиться компенсаторных изменений.

Представление о минимизации затрат на регуляцию применимо ко всем генам генома. Филогенетическое и отчасти онтогенетическое развитие идет в направлении минимизации затрат на регуляцию экспрессии.

Функциональная система регуляции экспрессии гена

Одним из ключевых признаков функциональной системы, особенно важным для применимости теории функциональной системы к работе генома, является наличие двух обратных связей в рамках функциональной системы: одна из них называется обратной афферентацией и идет от реального результата к акцептору результата действия, а вторая – более короткая и идет к акцептору результата действия от какого-то промежуточного этапа распространения эфферентных возбуждений [Анохин, 1978, с. 87].



Короткая обратная связь участвует в формировании акцептора результата действия и служит для его корректировки во время распространения эфферентного возбуждения, сигнализируя о характере эфферентного сигнала (в простейшем случае – о его амплитуде). Информация о характере эфферентного возбуждения приходит на акцептор результата действия раньше, чем информация о достижении реального результата, что помогает акцептору спрогнозировать динамику изменения параметров реального результата и изменить программу действия до прихода обратной афферентации. Иначе говоря, имеющее место опережающее отражение действительности выражается в последовательной смене модификаций акцептора результата действия, предвосхищающих достижение реального результата.

Такое опережение действительности внутри функциональной системы особенно важно для эффективной работы относительно “медленных” функциональных систем, у которых от момента начала реализации программы действия до момента прихода обратной афферентации проходит большой промежуток времени. Функциональная система регуляции экспрессии гена относится

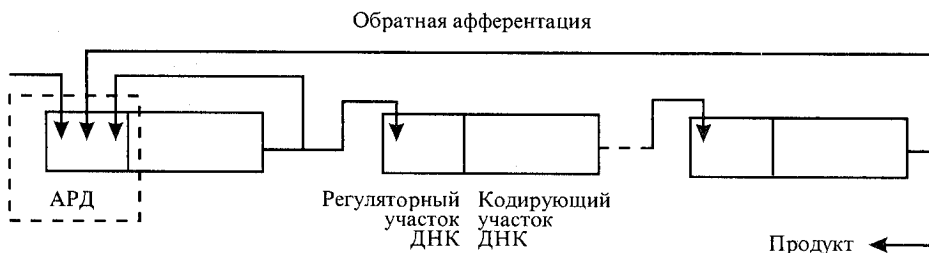
именно к таким “медленным” функциональным системам, поскольку от начала транскрипции до получения значительных количеств соответствующего белка проходит как минимум 2 ч [Гудвин, 1966].

Функциональная система регуляции экспрессии гена в минимально работоспособном варианте включает в себя обсуждаемый ген вместе с его участками регуляции транскрипции и несколько последовательно активируемых генов, образующих большую петлю обратной связи, также вместе со своими участками регуляции транскрипции. Продукт гена, стоящего в рассматриваемой цепочке последним, представляет собой основной объект регулирования и одновременно транскрипционный фактор для некоторого гена, стоящего в линии обратной афферентации. В простейшем случае этот же ген является первым геном обсуждаемой схемы.

Акцептор результата действия представлен участком регуляции транскрипции первого гена, поскольку именно на нем происходит сравнение фактически имеющейся концентрации продукта последнего гена с концентрацией этого продукта, соответствующей некоторому значению в пределах оптимального диапазона регулирования экспрессии. Все обсуждаемые ниже события осуществляются в норме без выхода из оптимального диапазона регулирования. Значение концентрации транскрипционного фактора, признаваемое оптимальным, может изменяться за счет мутации в самом сайте, узнаваемым продуктом последнего гена, и изменения концентраций других транскрипционных факторов, влияющих на транскрипцию первого гена.

Первая возможность не существует в онтогенетическом масштабе времени и крайне маловероятна в масштабе времени филогенетическом, поэтому ниже рассмотрена только роль изменений концентраций других транскрипционных факторов.

Схематически функциональная система регуляции транскрипции гена выглядит следующим образом (см. рис.). Любой регуляторный участок любого гена может быть рассмотрен как акцептор результата действия (АРД).



Среди посадочных мест для транскрипционных факторов в участке регуляции транскрипции первого гена имеются места для продукта или его производного не только последнего гена, но и промежуточных, в частности самого первого гена. При возникновении рассогласования между реальной концентрацией продукта последнего гена и концентрацией, соответствующей оптималь-

ному значению, происходит изменение транскрипции первого гена. Продукт первого гена связывается с его регуляторным участком и модифицирует тем самым акцептор результата действия. Модифицированный акцептор результата действия уже не детектирует рассогласования между ожидаемой и реальной концентрациями продукта последнего гена, что приводит к возвращению интенсивности транскрипции первого гена к прежнему уровню.

Однако наработанный к этому моменту продукт первого гена активирует второй ген, который активирует следующий ген и эта активация распространяется до последнего гена включительно. По мере распространения активации продукт первого гена разрушается (инактивируется) и время его разрушения совпадает со временем увеличения концентрации продукта последнего гена, что предотвращает возникновение второй волны активности этих же генов.

Нетрудно видеть, что существование короткой петли обратной связи неразрывно связано с опережающим отражением действительности, а последнее в рассматриваемом частном случае позволяет значительно уменьшить характерное время достижения приспособительного результата – нормализации концентрации продукта последнего гена.

Именно благодаря опережающему отражению действительности геном представляет собой быстро реагирующую систему, состоящую из медленных элементов.

Интересно, что после отлаживания в процессе эволюции в рамках определенной функциональной системы подсистем с опережающим отражением действительности, потребность в большой петле обратной афферентации уменьшается и функция продолжает выполняться с помощью локальных обратных связей.

Другой важный аспект работы функциональной системы регуляции экспрессии гена появляется при приложении к этой системе утверждения о том, что при оптимальном регулировании все посадочные места для выделенного транскрипционного фактора похожи друг на друга.

Это действительно так для активно использующихся сайтов, регулирующих транскрипцию. Однако может существовать и другая популяция сайтов (посадочных мест для данного транскрипционного фактора), выполняющих совсем другую, быть может строго эволюционную, функцию. Как уже было постулировано выше, эволюционное преобразование начинается тогда, когда имеется значительный избыток некоторого транскрипционного фактора, когда все места его связывания, используемые в нормальной регуляции, уже заняты, и регуляция экспрессии этого гена при посредстве данного транскрипционного фактора долговременно выведена из оптимального диапазона регулирования. Однако для того, чтобы активировать систему модификации экспрессии, приводящую впоследствии к наследственным изменениям, необходим четкий сигнал от текущего состояния именно в том случае, когда данный транскрипционный фактор и его стандартный посадочный сайт уже глубоко выведены из оптимального диапазона регуляции. Для этой цели в геноме животного,

недалеко от основного сайта связывания данного транскрипционного фактора или даже на другой хромосоме, может находиться аналогичный сайт связывания, но с существенно пониженным сродством. Это сайт будет использован только тогда, когда концентрация транскрипционного фактора существенно превысит все разумные пределы, данный факт будет использован исключительно для запуска системы модификации наследственности, состоящей из специализированных ферментов и ферментативных комплексов (каскадов).

Тем не менее сам механизм активации экспрессии при помощи энхансера, по-видимому, прост, поскольку один и тот же энхансер может успешно выполнять свою функцию после присоединения к многим совершенно различным генам [Гилберт, 1994, т. 2, с. 146].

Из предыдущего абзаца однозначно вытекает, что если на рисунке изображена цепочка активирующих друг друга генов (а это предполагается), то продукт первого гена: а) активирует любые гены, в регуляторных участках которых имеется место для его связывания; б) места связывания этого фактора на регуляторных участках различных генов одинаковы.

Согласно изображенной схеме, продукт первого гена должен активировать второй ген и репрессировать сам первый ген. Поскольку маловероятно, что один и тот же энхансер с одним и тем же связавшимся транскрипционным фактором активирует один ген и репрессирует другой, то ситуация должна быть более сложной. Например, в петле обратной связи может стоять ген, продукт которого репрессирует первый ген, в то время как сам этот репрессирующий ген активируется продуктом первого гена.

Включение в линию обратной связи дополнительного гена резко уменьшает скорость регулирования, поэтому перед природой встала серьезная задача – один и тот же транскрипционный фактор должен активировать один ген и репрессировать другой, причем места его связывания с ДНК должны быть похожими.

Трудно сказать, возможно ли это осуществить только посредством внедрения модуляторных сайтов или изменения положения посадочного места относительно ТАТА-бокса. Не исключено, что вопрос решается при помощи взаимодействия нескольких разных или одинаковых транскрипционных факторов, связывающихся одновременно с ДНК и друг с другом.

Эпигенетическое и генетическое изменение модуляторных участков ДНК как основной путь морфологической эволюции

Ранее предполагалось, что эволюция происходит путем изменения последовательностей нуклеотидов в регуляторных участках ДНК. Изменения в участках, кодирующих белки, в том числе транскрипционные факторы, играют существенно меньшую роль [Рэфф, Кофмен, 1986]. Справедливость этой идеи и ее модификаций убедительно показана в книге Рэффа и Кофмена, и потому здесь не обсуждается, а просто принимается за факт. Принимается за факт также частная формулировка Рэффа и Кофмена: морфологическая эволюция происходит путем изменений регуляторных участков ДНК в генах, определяющих онтогенетическое развитие.

Однако в настоящее время возможно существенно конкретизировать содержание предыдущего абзаца. Многие из сайтов связывания транскрипционных факторов, находящиеся в составе регуляторного участка конкретного гена, пребывают в маскированном (скрытом) состоянии и не проявляются ни на одной из стадий онтогенеза. Это маскирование обусловлено существованием модуляторных последовательностей (типа инсуляторов) и эпигенетических факторов (типа метилирования) ассоциированных с ДНК в окрестности регуляторных и модуляторных участков. Названные эпигенетические факторы также выполняют модуляторную функцию, но без изменения последовательности нуклеотидов. Таким образом, маскирование может быть осуществлено путем изменений эпигенетических (к примеру, при посредстве метилирования) и генетических (через внедрение инсуляторных последовательностей). Типичная модуляторная последовательность обычно состоит из нескольких идентичных блоков, число которых может быть различно при нахождении этой модуляторной последовательности в составе разных генов и, более того, оно может меняться в ходе эволюции, оставаясь в составе одного и того же гена. Морфологическая эволюция происходит путем изменения числа идентичных блоков в модуляторной последовательности конкретного сайта конкретного гена и/или путем изменения числа эпигенетических факторов, ассоциированных с этим конкретным сайтом или с его окрестностью. В ситуации экстраординарного внешнего воздействия знак вышеупомянутых изменений может быть конкретизирован: в ходе эволюционного эпизода сначала происходит эпигенетическое демаскирование одного из ранее скрытых регуляторных сайтов (сайтов связывания транскрипционных факторов), к примеру, путем уменьшения степени метилирования, а потом, в ходе нескольких последовательных поколений, эпигенетическое демаскирование заменяется генетическим демаскированием, к примеру путем уменьшения числа идентичных блоков в составе инсуляторной последовательности.

Критерий желательности эволюционного преобразования – выход за границы оптимального диапазона регулирования, выражающийся в увеличении количества определенного регуляторного белка (транскрипционного фактора)

Критерий желательности эволюционного преобразования нельзя путать с критерием начала эволюционного преобразования. Критерий начала эволюционного преобразования – проявление конфликта на уровне целого организма. Решение о моменте начала эволюционного преобразования принимается на уровне целого организма, хотя изменения происходят в отдельном модуляторном участке отдельного гена и место этого участка определяется локальным рассогласованием, но эволюционное преобразование стартует только тогда, когда эффект локального рассогласования проявился на уровне целого организма. Обычно начало эволюционного преобразования наступает гораздо позже локального рассогласования и связано с четким проявлением конф-

ликта на уровне целого организма, когда компенсация не может быть достигнута за счет изменения экспрессии имеющихся генов в пределах их регулирования или изменения количества клеток, составляющих органы, испытывающие ненормальное воздействие. Быть может, имеет место следующая последовательность событий: 1) общий стресс; 2) экспрессия генов, общих для любой реакции на стресс, к примеру генов теплового шока; 3) появление или активация “ферментов изменения ДНК”; 4) эпигенетическое изменение ДНК в зоне конфликта; 5) генетическое изменение ДНК в зоне конфликта.

Принято считать, что эволюционное преобразование не имеет ни начала, ни конца. Имеется в виду преобразование целого организма или его отдельной функциональной системы. Я не разделяю этой точки зрения и считаю, что существуют два отдельных возможных состояния системы: 1) эволюционирует; 2) не эволюционирует.

Эволюция в том виде, как я ее вижу, невозможна без трех узловых моментов, описанных выше, а именно: 1) стремления организма к минимизации затрат на регулирование; 2) наличия обратных связей; 3) изменения модуляторных участков ДНК как основной точки приложения эволюции.

Представим себе, что у организма вдруг резко и неожиданно возросла потребность в продукте определенного гена. Организм стремится увеличить интенсивность экспрессии гена, синтезирующего этот продукт, путем увеличения концентрации в ядре регуляторных белков – активаторов транскрипции данного гена. До определенного момента это удастся организму в пределах использования имеющихся обратных связей. Однако когда-нибудь может наступить момент, когда большое увеличение концентрации белка-активатора будет способно вызвать лишь незначительное увеличение интенсивности транскрипции – система регуляции транскрипции этого гена выйдет из оптимального диапазона регулирования. Этот процесс неразрывно связан с длительным перепроизводством белков-транскрипционных факторов, с помощью которых организм пытается достичь приспособительного результата – заставить ген экспрессироваться на новом уровне. По избытку конкретных транскрипционных факторов организм может определить, что назрела насущная необходимость в эволюционном преобразовании модуляторных участков конкретных генов. Перепроизводство транскрипционных факторов является, таким образом, критерием желательности эволюционного преобразования.

Все эти рассуждения применимы как к белкам-активаторам, так и к белкам-репрессорам. Кроме того, в большинстве случаев имеет место перепроизводство, допустим, не всех белков-активаторов определенного гена, а лишь одного, в то время как концентрации других белков-активаторов не превосходят максимальных значений, допустимых их диапазонами оптимальной регуляции.

Существует много примеров, иллюстрирующих важность обратных связей в регуляции экспрессии генов, причем они не ограничиваются случаями регуляции транскрипции внутренними связями клетки, что свидетельствует о важности обратных связей в межклеточной сигнализации регуляции транскрипции в многоклеточных организмах. Например, особи, имеющие мутацию в

рецепторе тестостерона, имеют повышенную концентрацию этого гормона внутри организма, что свидетельствует о наличии соответствующих обратных связей.

Важно отметить следующие два момента: 1) сайты связывания транскрипционных факторов, находящиеся в маскированном состоянии, все-таки маскированы не абсолютно и сохраняют некоторое следовое влияние на транскрипцию, поэтому длительное сверхнормальное увеличение концентрации соответствующих транскрипционных факторов может привести к их демаскированию; 2) сначала будет снято эпигенетическое маскирование, составляющее, к примеру, 10 % от общего, что может быть обнаружено уже в следующем поколении (в виде изменения фенотипа), а потом, через несколько поколений, может быть частично снято (снижено) и генетическое маскирование, к примеру, с 90 % первоначального маскирования до 45 % (оставшееся маскирование). Разумеется, простое арифметическое суммирование эпигенетического и генетического маскирования в вышеприведенном условном примере – лишь прием для пояснения главной идеи. На самом деле суммарный эффект от эпигенетического и генетического маскирования при их кооперативном действии превосходит сумму соответствующих эффектов, мысленно получаемую при отдельном рассмотрении каждого из упомянутых.

Наличие длинных обратных связей регуляции экспрессии гена, выходящих для некоторых генов даже за пределы организма, позволяет понять, как признаки, причем континуальные, наблюдаемые на разных уровнях организации, подчиняются в общем единой закономерности, пронизывающей все уровни – от конкретного гена, чей уровень экспрессии может быть изучен на клеточном уровне как континуальный (плавно изменяющийся) признак (к примеру, концентрация продукта – белка), через исследование ткани, где количество клеток, достигнутое в ходе онтогенеза и поддерживаемое далее, может быть рассмотрено как континуальный признак на уровне одной из функциональных систем организма, до признаков, характеризующих организм как целое (масса, размер, другие признаки, не сводимые к той или иной функциональной системе организменного уровня и определяемые часто факторами, лежащими вне конкретной особи, вне ее генотипа). Наличие длинных обратных связей может приводить к тому, что каждый из названных признаков может быть задан (т.е. его численное значение может быть обусловлено соответствующими процессами) как на генетическом уровне, так и на любом другом более высокостоящем, включая ценотический. Последнее относится, к примеру, к растениям в плотных ценозах, где “переход от описания изменчивости растений в разреженном ценозе (нормальный тип распределения) к изменчивости растений в плотных ценозах (лог-нормальное распределение) не есть исключительный феномен, а характеризует переход от одного уровня интеграции континуальных признаков (в рассматриваемом случае организменного) к другому уровню интеграции (в нашем примере к ценотическому)” [Малецкий, 1991, с. 20].

Необходимо прояснить еще один вопрос о природе наследования приобретенного – является ли оно “слитным” или же “дискретным”? И Ламарк, и Дар-

вин полагали, что они имеют дело со слитной наследственностью [Малецкий, 1991]. Например Дарвин [1991] удивлялся тому, что когда “какую-нибудь породу скрещивают только один раз с другой породой, полученное потомство время от времени обнаруживает тенденцию возвращаться к признакам чужой породы через много поколений: некоторые утверждают, до 12-го и даже до 20-го поколений. После 12 поколений доля крови, по ходячему выражению, от одного предка будет только 1 на 2048 и, тем не менее, по общераспространенному мнению, этот остаток чужой крови достаточен, чтобы сохранилась наклонность к реверсии” (с. 136–137). Согласно представлениям о слитной наследственности, предполагается не механизм расщепления, а только разбавление одной наследственности другой. Поэтому и приобретенные признаки, в понимании Ламарка и Дарвина, – это признаки со слитным наследованием с последующим разбавлением их в ходе эволюции [Малецкий, 1991]. После переоткрытия законов Менделя вся наследственность стала считаться автоматически дискретной, а для объяснения феноменов, согласующихся с гипотезой о слитной наследственности, стали привлекать гипотезу о полигенном наследовании: “система генов, которые поодиночке обладают небольшим кумулятивным действием, а совместно контролируют непрерывную изменчивость, называют системами множественных генов, или полигенами” [Солбриг, Солбриг, 1982, с. 67]. Разумеется, это объяснение не вполне научно, поскольку, как и многие другие компоненты СТЭ, непосредственно апеллирует к “убежищу невежества”, если, вслед за А.А. Любищевым, воспользоваться этим ярким термином. Предсказательная сила упомянутых представлений равна нулю и вся их суть сводится на практике лишь к тому, что мы имеем нечто “сложное” в качестве объекта исследования. Безусловно, слитное наследование должно управляться специфическими закономерностями, действующими на том уровне организации, где соответствующие феномены (признаки) проявляются [Малецкий, 1991]. Оставляя несколько в стороне дальнейшее обсуждение этой сложной проблемы, вернемся к рассмотрению вопроса о том, как соотносятся наши собственные представления о наследовании приобретенного с идеями о слитном и дискретном наследовании. Отметим лишь, что до настоящего момента включительно в известной литературе, за исключением нескольких экспериментальных работ, обсуждение наследования приобретенных признаков неявно, но вслед за Ламарком и Дарвином, рассматривалось по традиции как наследование слитное. Рассмотрим, что можно ожидать в данной сфере, исходя из современного уровня знания.

Чисто теоретически, можно предполагать, что если обсуждаемое наследование приобретенного обеспечено генетическим изменением (скажем, мутацией), то, исходя из изменения модуляторного участка одного из генов, можно заключить, что мы будем иметь дело с дискретным наследованием. Альтернативная точка зрения, согласно которой должна быть изменена регуляция многих генов, скорее всего не будет соответствовать реальности из-за больших факторов расплаты – большой вероятности разрушения онтогенеза потомка.

А если же наследование приобретенного обеспечено чисто эпигенетическим механизмом, например изменением метилирования, то не может ли это изменение быть понемногу распределенным среди регуляторных участков многих или, по крайней мере, нескольких генов? Следует признать, что в этом случае, как и в предыдущем, эпигенетическое изменение может касаться только одного или двух генов, несмотря на то, что эпигенетическое изменение может быть ликвидировано в течение онтогенеза, например при большом рассогласовании во врожденной программе развития. Однако, поскольку нередко не существует действующей обратной связи от ранних онтогенетических событий, а их результаты не могут быть исправлены на более поздних стадиях онтогенеза (даже если они оказались вредными или несовместимыми с жизнью), то единственный выход для организма – иметь как можно меньше эпигенетических изменений, являющихся наследуемыми компонентами приобретенного признака. Отсюда вывод: наследуемым может оказаться в идеале только один компонент приобретенного признака, независимо от того, какое это изменение – эпигенетическое или генетическое.

Однако в эксперименте ожидаемый результат может быть более сложен и иметь следующее противоречие. Не исключено, что в поколении F_2 , полученном от спаривания самцов и самок поколения F_1 , полученного, в свою очередь, от самцов после экстраординарного воздействия и интактных самок, будет наблюдаться следующая картина. Среди поколения F_2 ровно $1/4$ животных будет иметь фенотип, отличающийся от нормального, в то время как у оставшихся животных он будет дикого типа. Однако вид распределения среди опытной группы будет строго унимодальным, а отнюдь не бимодальным, как можно было бы предполагать, исходя из классических менделевских представлений, т.е. отличие $1/4$ животных с точки зрения вида распределения будет обеспечено двумя факторами: 1) увеличением дисперсии и 2) небольшим сдвигом среднего значения. При этом распределение останется нормальным как в опытной группе, так и в контрольной (последнее самоочевидно). Первое (т.е. $1/4$ отличающихся особей) свидетельствует как-будто бы в пользу дискретного наследования, в то время как второе (унимодальность, или даже нормальность, распределения) – в пользу наследования слитного. Более того, не исключено, что при исследовании нескольких формально независимых параметров у каждого животного, корреляции между ними в опытной группе наблюдаться не будет, т.е. $1/4$ отличающихся животных по одному из показателей не будет совпадать с $1/4$ животных, отличающихся под другому показателю, – иными словами, эта четверть не будет образовывать кластер в пространстве исследуемых параметров. Именно такого результата следует ожидать в эксперименте, учитывая наличие $1/4$ гомозигот, гетерозигот и животных дикого типа, при наличии процессов вторичной адаптации, влекущей за собой проявление всей той стохастики развитийных процессов, которая ранее была скрыта за исходной канализованностью онтогенеза.

Названное противоречие может иметь следующее разрешение. Если признак, наблюдаемый у потомка, содержит в себе наследуемый компонент приобретенного признака, то его фенотипическое проявление может быть охарактеризовано как наследование дискретное, в то время как если у этого же самого животного другой наблюдаемый признак содержит в себе только ненаследуемые компоненты, т.е. компоненты, измененные вследствие параллельных раз витийных эффектов, необратимости ранних онтогенетических событий и вторичной адаптации (эти процессы подробно рассмотрены в одном из последующих разделов книги), то наследование может быть охарактеризовано как слитное, причем корреляции между отдельными признаками в пределах признаков данного слитного наследования, а также корреляции с дискретно наследуемым признаком, содержащим наследуемый компонент приобретенного признака, могут полностью отсутствовать. Причина данной картины заключается в том, что модифицированный наследуемый компонент был ранее у родительского организма лимитирующим фактором при формировании приобретенного признака в рамках соответствующей функциональной системы, но не являлся таковым для всех остальных функциональных систем, на которые он тоже оказывает существенное влияние у потомка.

2.6.4. К вопросу о философии эволюции

Не так давно гипотеза о том, что основное ограничение темпов эволюции заключалось в трудности изменения последовательности нуклеотидов в ДНК была практически общепринятой. Данная механическая причина, как предполагалось ранее, была основным тормозом эволюционного процесса, имела разные названия у разных авторов, начиная от представлений Вейсмана о разделении организма на “сому” и “зародышевую плазму” и кончая более современными рассуждениями об эффективности систем репарации ДНК, о раннем обособлении половых стволовых клеток в онтогенезе высших животных и т.п.

Немногом далее от этой идеи ушли представления о том, что “хорошо забуференная система канализованных путей развития защищает фенотип от больших изменений”, что “Генотип нельзя представить себе как мешок, наполненный несвязанными друг с другом генами. Действия генов в основном – это взаимодействия в процессе развития, и генотип, следовательно, представляет собой эпигенетическую систему, или, как назвал его Уоддингтон, эпигенотип”; “Почти любое изменение, а особенно крупное изменение фенотипа, для такой уравновешенной системы будет вредным” [Майр, 1974, с. 404–405].

В настоящее время становится всё более очевидным, что данные механические причины, будучи реально существующими, являются при этом глубоко вторичными. Правильное представление о первичных причинах дает аналогия с игрой в шахматы, когда само передвижение фигур по шахматной доске не представляет никакой проблемы. Сложность заключается в нахождении правильных ходов, правильных/хороших решений. Аналогично и в эволюцион-

ном процессе – само по себе изменение наследственности (изменение экспрессии гена через генетическую или эпигенетическую модификацию его регуляторных и/или модуляторных сайтов) не представляет основной проблемы для какого-либо вида организмов. Основная проблема заключается обычно в том, что организму необходимо найти именно то изменение наследственности, которое обеспечит увеличение положительного эффекта относительно факторов расплаты с учетом всего цикла онтогенеза. Например, нетрудно себе представить, что организм может довольно легко увеличить эффективность одной какой-либо функциональной системы на каком-либо одном отрезке онтогенеза. Однако, как правило, такое изменение порождает существенно больше отрицательных эффектов в других системах организма и/или в течение других стадий онтогенеза данной функциональной системы. В результате в целом оно оказывается вредным.

Трудность изменения наследственности и механизмы, защищающие наследственность, обусловлены прежде всего желанием организма защититься от поспешных и нелепых изменений, уменьшающих интегральную эффективность организма. При этом все особенности, воспринимаемые обычно как “изоляция” наследственности от чего бы то ни было или как “канализация/стабилизация” онтогенеза, являются в действительности лишь следствиями тех попыток, которые осуществлялись видом на протяжении всего предшествовавшего филогенеза для повышения эффективности эволюционного процесса – процесса эволюции данного вида. Такова реальная конечная причина существования “Вейсмановского барьера” между “сомой” и “зародышевой плазмой”, а также известной фенотипической и генотипической стабильности (“эволюционной инерции”).

2.7. ОНТО- И ФИЛОГЕНЕЗ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

2.7.1. Эластические и пластические перестройки в деятельности мозга

Термины “эластичность” и “пластичность” исходно заимствованы из механики. Эластичность означает способность материала восстанавливать форму после деформации, а пластичность, наоборот – способность сохранять форму, достигнутую в результате деформации.

В настоящее время применительно к нервной системе широко используется термин “пластичность”, хотя в действительности большинство изменений при организации любого поведения имеют эластический характер. Например, при возникновении новой поведенческой функциональной системы не более 5 % всех перестроек осуществляется путем пластических изменений, в то время как остальные 95 % осуществляются путем эластических изменений, т.е. тех, которые существуют только в период активации (актуализации) данной функциональной системы, а затем бесследно исчезают. Следует отметить, что пластические и эластические перестройки относятся к динамическим, а не к струк-

турным – они не требуют разрушения или образования принципиально новых связей между компартментами мозга. При этом очевидно, что пластические изменения могут обнаруживаться только в наиболее трудно организуемых частях функциональной системы. Более того, очевидно, что в течение эволюции происходило постоянное увеличение доли эластических перестроек относительно пластических, применительно к одноименным функциональным системам (по крайней мере, в их наиболее древних отделах) [Бернштейн, 1966, с. 136–138], т.е. если на ранних стадиях эволюции для организации определенной поведенческой функциональной системы требовалось много пластических перестроек и мало эластических, то на более поздних стадиях та же функциональная система может быть организована посредством небольшого числа пластических перестроек и множества эластических.

Таким образом, эволюция мозга протекает под воздействием двух противоречивых тенденций: 1) увеличения скорости организации и последующей активации новой функциональной системы; 2) уменьшения доли пластических перестроек, потребных для организации этой функциональной системы, за счет увеличения доли эластических перестроек.

Выше нами различаются “скорость организации новой функциональной системы” и “скорость активации функциональной системы”. Хотя каждая новая функциональная система образуется не из вакуума, а на основе нескольких фенкопий предсуществовавших систем, между организацией и активацией существует разница: при активации старой системы преобладают только эластические перестройки при минимальном количестве пластических, а при организации новой функциональной системы имеют место как эластические, так и пластические перестройки.

С позиций “пластичности” и “эластичности” при организации поведения имеет место следующая последовательность событий:

1) функциональная система сначала пытается организовать только при посредстве динамических изменений, заключающихся в отборе и дальнейшем усилении или ослаблении предсуществовавших связей; если данный процесс очень быстро приводит к достижению функциональной системой искомого результата, то динамические изменения остаются эластическими, т.е. создающимися экстренно, только на период существования (активности) функциональной системы, после прекращения ее деятельности практически все изменения возвращаются в предсуществовавшее состояние; в этом случае процессы памяти практически не имеют места (когда человек в сотый раз выполняет привычное простое действие в стандартной обстановке, то количество запомненного применительно к данному эпизоду минимально, хотя и не равно абсолютному нулю);

2) если динамические изменения, направленные на достижение функциональной системой удовлетворительного результата, требуют более длительного времени, либо недостижение результата создает реальную опасность или такая ситуация повторяется несколько раз, то несколько большая часть упомянутых эластических изменений переходит в форму кратковременных пластиче-

ских изменений, т.е. сохраняющихся в течение некоторого времени после окончания деятельности функциональной системы;

3) если упомянутые динамические изменения потребовали очень длительного времени и частота повторения или опасность ситуации велика, то значительная часть упомянутых кратковременных пластических изменений переходит в форму изменений долговременных, которые сохраняются очень долго, но могут быть разрушены вследствие какой-то новой деятельности организма;

4) если же выполнены условия п. 3, но, кроме того, если период активации функциональной системы при втором и последующих предъявлениях ситуации чрезмерно велик или имеется угроза жизни, то отнюдь не символическая часть упомянутых долговременных пластических изменений переходит в окончательно модифицированные изменения, т.е. те изменения, которые не могут быть разрушены никакой нормальной деятельностью организма;

5) если же динамические перестройки в течение длительного времени не приводят к достижению функциональной системой положительного результата и такая ситуация повторяется в течение жизни животного неоднократно, то начинается период структурных перестроек, путем активации ранних онтогенетических программ, и начиная с этого момента включаются механизмы наследования приобретенного.

Пятый (последний) пункт можно сформулировать и несколько по-другому:

5) если же окончательно модифицированных изменений недостаточно, то начинается период структурных перестроек путем активации ранних онтогенетических программ и, начиная с этого момента, включаются механизмы наследования приобретенного.

Понятие “достаточно” и “недостаточно” означает оценку времени активации функциональной системы: если функциональная система активируется и достигает результата быстро, то мы говорим “достаточно”, если недостаточно быстро, то мы говорим “недостаточно”. Применительно к 5-му пункту мы говорим “достаточно”, когда функциональная система создается в течение рассматриваемого периода жизни животного, и “недостаточно”, если функциональная система, пригодная для достижения результата, не создается вообще – тогда начинаются структурные перестройки, которые требуют гораздо большего времени, чем первые четыре упомянутых пункта, вместе взятые.

2.7.2. Онтогенез врожденных форм поведения

Независимый вопрос касается онтогенеза врожденных форм поведения. Врожденное поведение представляет собой у взрослого животного довольно обширную совокупность функциональных блоков (“subroutines”), путем комбинации которых в значительной мере строится новое приобретенное поведение взрослого животного [Lipp, 1979]. Каждый такой блок представляет собой некоторую функциональную систему, достигающую определенного результата и имеющую обратную связь, сигнализирующую о степени достижения этого результата. Всякая врожденная функциональная система, так же как и любая

приобретенная, состоит из нескольких фенокопий, однако в случае врожденной функциональной системы различия между главной и сателлитными фенокопиями обычно настолько сильно гипертрофированы, что для практических целей достаточно считать, что существует одна фенокопия – главная, которая практически всегда и используется как неизменное целое – как “кирпич”, вставляемый во многие вновь образующиеся в онтогенезе функциональные системы. В определенном смысле врожденные функциональные системы похожи на периферические компоненты организма – они также в неизменном виде используются в огромном количестве разнообразных функциональных систем.

Основным признаком, определяющим ситуацию, по которому функциональную систему можно считать уже существующей, является консолидация, – когда система впервые получает минимально работоспособную обратную связь и из кучи компонентов создается нечто, способное в перспективе быть ориентированным на достижение результата. Врожденной можно считать только ту функциональную систему, если хотя бы одна ее фенокопия консолидировалась существенно ранее момента рождения – заранее, со значительным опережением. Консолидация функциональной системы сопряжена с образованием обратной связи, но вовсе не с получением по данной обратной связи информации о достижении реального результата во внешнем мире. Достижение реального результата во внешнем мире состоится значительно позже момента консолидации функциональной системы. Пренатальный этап развития любой врожденной функциональной системы разделяется, таким образом, на два этапа – доконсолидационный и постконсолидационный. Попытки отдельных исследователей считать этапом консолидации момент достижения реального результата являются глубоким заблуждением и даже формально противоречат исходной теории в изложении ее автора (автором теории системогенеза является П.К. Анохин). Важнейшие события, происходящие в момент получения животным первого положительного поведенческого результата, примеры чего можно найти в работе [Богомолова, Курочкин, 1997], соответствуют выделению главной фенокопии функциональной системы, а не периоду ее консолидации (консолидации ее фенокопий). Об этом свидетельствуют и характерные времена этих процессов – 60 мин, в течение которых новорожденный лосенок встает на ноги или отыскивает сосок матери, никакие морфообразовательные процессы невозможны, поскольку даже начавшийся в какой-либо эукариотической клетке синтез белка требует времени порядка 2 ч [Гудвин, 1966]. Единственное решение этой проблемы заключается в том, что все морфообразовательные процессы, которые и характеризуют консолидацию функциональной системы, должны быть осуществлены заранее, как и предполагалось П.К. Анохиным [1975, с. 291–292]. В реальном поведении происходит лишь выбор одной фенокопии из нескольких ранее консолидировавшихся, и для этого процесса как раз и принципиально важен первый полученный положительный результат. У врожденных функциональных систем консолидация происходит всегда значительно ранее момента рождения, и этап развития между консолидацией и рождением является не менее важным, чем доконсолидационный.

Однако среди фенокопий любой врожденной функциональной системы, равно как и приобретаемой несколько позже, в ранний период постнатального развития организма нет окончательно модифицированных. Это довольно странный парадокс – в раннем развитии все фенокопии пластичны, а во взрослой жизни у врожденной функциональной системы имеется практически одна работающая главная фенокопия, практически неизменная. Однако этот переход происходит значительно позже этапа консолидации как врожденных функциональных систем, так и приобретаемых в раннем постнатальном онтогенезе. Высокую пластичность фенокопий в раннем развитии хорошо иллюстрируют два феномена, связанных с человеческой памятью: эйдетическая память – способность к фотографическому запоминанию в раннем возрасте, и детская амнезия – неспособность сознательно вспомнить что-либо из раннего детства у взрослого человека. Слово “сознательно” здесь существенно, так как глубокое влияние раннего опыта на всю взрослую жизнь не подлежит сомнению. В нашем понимании этот феномен существует благодаря множеству сателлитных фенокопий, образованных в ранние периоды жизни и использующихся во взрослом состоянии в качестве основы для приобретения нового опыта, для построения новых функциональных систем. Очевидно, что в этом случае новый опыт будет нести многие черты исходных сателлитных фенокопий, образованных в раннем детстве, что будет абсолютно неосознаваемо индивидом.

Ранее, из-за отсутствия четкого понимания различий между консолидацией и выделением главной фенокопии, существовал большой соблазн совместить два совершенно различных и разделенных во времени процесса – консолидацию отдельных фенокопий (или, для конкретности, консолидацию первой фенокопии) и выделение главной фенокопии (выделение среди всех предсуществовавших, ранее консолидировавшихся фенокопий данной функциональной системы). Процесс выделения главной фенокопии у врожденных функциональных систем, консолидировавшихся задолго до рождения, обычно происходит как раз после рождения. Для некоторых постнатально приобретаемых функциональных систем, консолидирующихся довольно рано, он может вообще происходить довольно поздно (для примера с памятью – это период, когда утрачивается способность к эйдетической памяти и приобретается способность вспоминать последующие события во взрослом состоянии). Процесс выделения главной фенокопии происходит через взаимно-тормозные отношения уже консолидировавшихся ранее фенокопий функциональной системы. Временной интервал между процессом их консолидации и процессом выделения главной фенокопии может быть огромным. Непонимание этого простого факта стало причиной многих заблуждений и способствовало распространению неверных взглядов о том, что консолидация происходит “в момент рождения”. Для врожденных функциональных систем консолидация происходит значительно ранее момента рождения, а вот выделение главной фенокопии – значительно позже момента рождения и он как раз и может для некоторых функциональных систем начаться одновременно с моментом рождения. До момента выделения

главной фенкопии все фенкопии функциональной системы обладают пластичностью – способностью к дальнейшим модификациям. Эта способность активно используется организмом, что и составляет, собственно, постконсолидационный этап развития всякой функциональной системы (не только врожденной).

Однако при формировании новых поведенческих функциональных систем у взрослого человека или животного интервал времени между их “консолидацией” (на самом деле это не консолидация “с нуля”, а модификация/переделка нескольких сателлитных фенкопий ранее образованных поведенческих функциональных систем) и выделением главной фенкопии обычно относительно короток. Это, кстати, послужило одной из причин представлений о том, что между консолидацией и выделением главной фенкопии существует небольшой интервал времени и в раннем развитии – однако это есть следствие прямого, необоснованного переноса свойств взрослого организма на ранние этапы его формирования. У взрослого организма интервал времени между консолидацией и выделением главной фенкопии может практически отсутствовать, а у развивающегося организма он всегда представляет собой отдельный и относительно длительный этап развития.

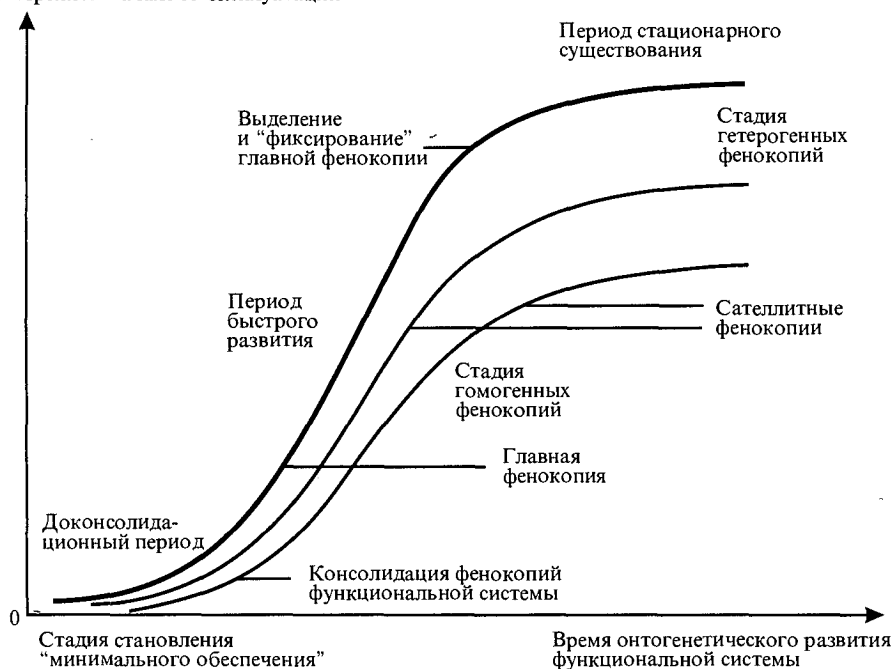
2.7.3. Три этапа онтогенетического развития функциональной системы

Развитие функциональной системы в естественных условиях онтогенеза может быть разделено на три принципиально различных этапа. Как мы уже говорили выше, П.К. Анохин выделял в развитии любой функциональной системы две стадии: 1) доконсолидационную и 2) постконсолидационную. Мы полностью принимаем это разделение и только добавляем, что функциональная система существует в виде нескольких фенкопий и все они проходят этап консолидации приблизительно в одно и то же время (с небольшой временной дисперсией).

По нашему мнению, постконсолидационная стадия в действительности разделена моментом выделения главной фенкопии (моментом разделения имеющейся популяции консолидировавшихся ранее фенкопий на главную и сателлитные фенкопии) на две дополнительные стадии: быстрого развития (обозначим ее как 2) и стационарного существования (обозначим ее 3). В совокупности они составляют постконсолидационную стадию развития функциональной системы, и их можно обозначить как “стадия гомогенных фенкопий” и “стадия гетерогенных фенкопий”, поскольку первая соответствует ситуации, когда разделение фенкопий на главную и сателлитные еще не осуществлено, а вторая является стадией существования главной и сателлитных фенкопий.

Таким образом, для удобства обсуждения остановимся на следующей терминологии: развитие функциональной системы состоит из трех стадий: 1) доконсолидационной; 2) гомогенных фенкопий; 3) гетерогенных фенкопий.

Полезный эффект функциональной системы
при экстренном начале ее эксплуатации



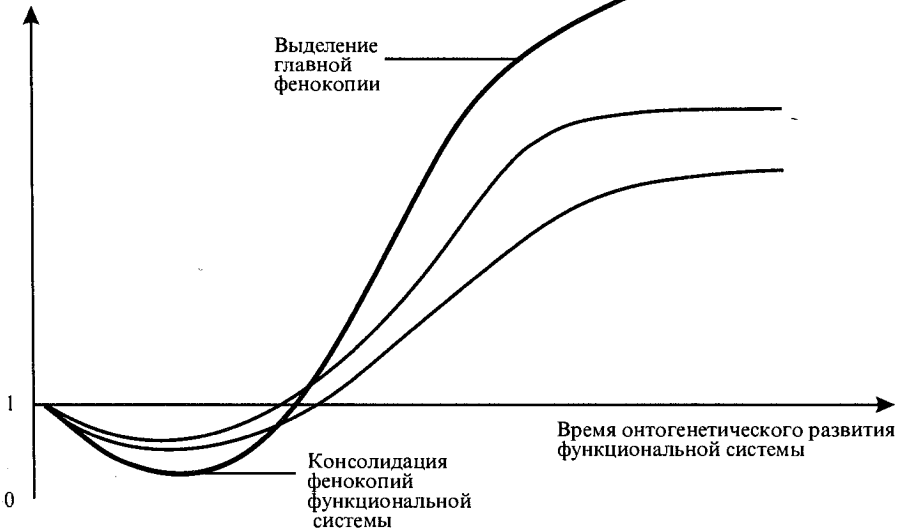
Однако не следует придавать слишком большого значения самим терминам — две последние стадии можно было бы назвать, например, стадией быстрого развития и стадией стационарного существования. Их удобно изобразить в виде S-образной кривой, где по вертикальной оси отложен положительный эффект системы (без учета факторов расплаты, требующихся для ее построения и функционирования), а по горизонтальной — время онтогенетического развития функциональной системы. В действительности по вертикальной оси отложен положительный эффект, достигающийся при внезапном начале эксплуатации функциональной системы, что для 1-го и 2-го этапов преждевременно.

Обратите внимание на то, что полезный эффект вначале очень близок к нулю и существенно отличается от нуля уже в момент консолидации первой фенкопии функциональной системы.

На следующей странице представлен график роста эффективности функциональной системы в течение ее нормального онтогенетического развития. Эффективность понимается как отношение положительного эффекта к факторам расплаты, поэтому в начале развития функциональной системы эффективность уменьшается — затраты растут при отсутствии положительного эффекта, и только после консолидации первой фенкопии функциональной системы кривая начинает понемногу загигаться вверх, пересекает единицу, где положительный эффект равен факторам расплаты, и устремляется дальше до того момента, где происходит выделение главной фенкопии. После выделения глав-

ной фенокопии судьба главной и сателлитных фенокопий начинает качественно различаться: сателлитные фенокопии как бы останавливаются в своих изменениях в рамках данной функциональной системы и остаются запасенными как бы “на будущее”, в то время как главная фенокопия тоже приобретает относительно фиксированный положительный эффект (рост положительного эффекта главной фенокопии также останавливается), однако ее эффективность продолжает повышаться за счет снижения факторов расплаты за функционирование – происходят частичное уничтожение или замораживание обратных связей, использовавшихся для ее развития, а также происходит “сужение обратной афферентации”, как бы “разборка строительных лесов”. Далее, однако, останавливается и рост эффективности этой главной фенокопии – в момент, когда ресурсы развития за счет ликвидации обратных связей также оказываются исчерпанными. В результате организм имеет готовый поведенческий “функциональный блок” (“subroutine”), который как составное звено может быть использован во множестве других функциональных систем, приобретаемых позднее.

Эффективность функциональной системы
(отношение положительных эффектов
к факторам расплаты)
при экстренном начале ее эксплуатации



Третья стадия развития функциональной системы – стадия существования главной и сателлитных фенокопий, может на самом деле иметь, в зависимости от функций и масштаба функциональной системы, два направления течения (но мы рассмотрели пока только первое из них): 1) функциональная система может быть как-бы законсервирована, т.е. может находиться в состоянии, когда какие-либо изменения отсутствуют, кроме связанных с репарацией данной функциональной системы; 2) функциональная система может быстро дегради-

дировать (разрушаться), если она выполнила свою задачу в рамках развития организма и надобность в ее дальнейшем существовании отпала. Существует довольно много функциональных систем, главные фенкопии которых либо не образуются, либо быстро разрушаются, и система как бы исчезает из поведенческого репертуара животного. Однако всегда остаются ее сателлитные фенкопии, которые могут быть активированы, хотя иногда с очень большим трудом, в результате сильных повреждений мозга механическими или химическими агентами.

Обратите внимание на то, что “единица эффективности” расположена на графике несколько выше момента консолидации (в период консолидации эффективность системы меньше единицы, что означает превосходство факторов расплаты над полезным эффектом).

Ранее уже обсуждалась важность перехода от доконсолидационной стадии развития к стадии постконсолидационной. Не менее важен переход от стадии быстрого развития к стадии стационарного существования. В его рамках осуществляются критические изменения в организации функциональной системы: происходит значительное сужение обратной афферентации (обратных связей) всех видов, за исключением самых необходимых, и система переходит в значительной степени в состояние непластического автоматического функционирования. Переход в режим непластического функционирования осуществляется в конце 2-го этапа развития функциональной системы и имеет большой приспособительный смысл: в течение этого перехода эффективность функциональной системы повышается за счет уменьшения факторов расплаты за поддержание множества обратных связей, обеспечивавших ранее тонкую настройку функциональной системы и регулировавших ее правильное созревание. Поддержание функциональной системы в состоянии высокой пластичности требует гораздо больших затрат на регулирование, чем существование системы в стабильном непластичном состоянии (аналогичная ситуация имеет место и в случае поведенческих функциональных систем: в процессе формирования навыка затраты на достижение положительного результата гораздо больше, чем на достижение этого же результата в случае хорошо закрепленного рефлекса, осуществляемого с минимальным использованием обратной афферентации).

При подходе функциональной системы к стадии медленных изменений происходит как бы “разборка строительных лесов”, использовавшихся при ее постройке. После такой “разборки” существенная модификация функциональной системы крайне затруднена. Не исключено, что в некоторых из таких случаев организму выгоднее построить дополнительную (новую) функциональную систему, чем модифицировать старую. Такая ситуация может, на мой взгляд, довольно часто встречаться в области поведенческих функциональных систем и относительно редко в случае типично “физиологических” функциональных систем (дыхания, пищеварения, болевой чувствительности и пр.). Представления о трудности модификации хорошо консолидировавшихся поведенческих функциональных систем основываются на опытах с переучиванием животных и человека: при

“неправильном” стабильном выполнении некоторого навыка “переучивание” происходит путем приобретения новой стратегии поведения, однако при этом старая, “неправильная”, стратегия поведения, приобретенная первой, всегда может быть реализована, например при некотором, на первый взгляд незначительном, изменении в процедуре тестирования (особенно, когда оно осуществляется в обстановке сильного стресса).

Рассмотрим вероятность индукции наследственных изменений посредством применения необычных внешних воздействий на каждом из трех упомянутых этапов онтогенетического развития функциональной системы.

Т.Д. Лысенко [1948 а] неоднократно подчеркивал, что наследственное вещество может быть адекватно изменено только в процессе развития соответствующей части организма: *“Изменение наследственности обычно является результатом развития организма в условиях внешней среды, в той или иной мере не соответствующих природным потребностям данной органической формы (с. 29).*

Изменения условий жизни вынуждают изменяться сам тип развития растительных организмов. Видоизмененный тип развития является, таким образом, первопричиной изменения наследственности” (курсив Лысенко).

Т.Д. Лысенко, будучи физиологом растений и автором приема яровизации, был хорошо знаком со множеством экспериментальных данных, доказывающих возможность модификации развития (но не наследственности!) растений посредством изменения условий прорастания семян [Реймерс, 1987]. В числе других примеров Реймерс приводит следующий [с. 165]:

“Большое количество примеров очень глубокого влияния предпосевных воздействий на прорастающие семена, отражающихся на многих свойствах растений, приводит П.А. Генкель [Генкель П.А. Физиология жаро- и засухоустойчивости растений. – М.: Наука, 1982]. Он показал, что способность взрослых растений противостоять засухе и высоким температурам значительно повышается, если набухшие и слегка наклюнувшиеся семена подсушивать на воздухе или в сушилках до воздушно-сухого состояния. Таким образом, молодое, только начавшее активную жизнь растение, а по существу, пробудившийся зародыш, питающийся за счет запасов организма матери, переносит засуху еще перед посевом и приспосабливается к ней настолько, что и тогда, когда оно живет за счет фотосинтеза и поступающих из почвы через корни веществ, сохраняет это очень сложное свойство.

Разница между первым (гетеротрофным) и вторым (автотрофным) способами питания весьма существенна, и сумма биохимических процессов, происходящих в этих случаях, не сходится по многим показателям – как по качественному “составу” реакций, так и их последовательности. Однако, несмотря на это, какой-то (пока еще неясный) биохимический “настрой”, появившийся при подсушивании семян, сохраняется и служит защитой от засухи для зеленого растения”.

Экспериментальные данные, аналогичные вышеприведенным, позволили Т.Д. Лысенко предположить, что *“Видоизмененный тип развития является... первопричиной изменения наследственности”*.

Теперь мы можем уточнить данное предположение, сказав, что наследственное вещество может быть адекватно изменено либо в течение периода быстрого развития (стадии гомогенных фенокопий) соответствующей функциональной системы, ограниченной, с одной стороны, моментом консолидации, а с другой – моментом перехода в стационарное состояние (выделения главной фенокопии), либо в доконсолидационный период. Тождественность стадии быстрого развития и стадии гетерогенных фенокопий очевидна в случае животных. Применительно к растениям само существование у какой-либо функциональной системы множества изофункциональных фенокопий находится под большим вопросом, но первый из рассматриваемых моментов – консолидация, существует безусловно и у растений в рамках каждой из имеющихся у них функциональных систем.

В случае приложения внешнего воздействия на доконсолидационной стадии развития возможно ожидать наблюдения изменений у потомства только в том случае, если порожденные этим воздействием изменения в функциональной системе просуществовали до момента консолидации. Это в принципе возможно и весьма вероятно, поскольку локальные механизмы канализации (стабилизации) раннего развития, которые довольно эффективны и способны во многих случаях практически полностью компенсировать многие отклонения в развитии, вызванные разнообразными факторами (не только внешними), в действительности обеспечивают формирование лишь минимально работоспособной конфигурации клеточных популяций, с минимальным числом клеток каждого определенного свойства, в то время как выше этого минимального предела число клеток в каждой из рассматриваемых популяций может быть подвержено разнообразным влияниям. Многие из таких влияний, приходящиеся на ранние периоды онтогенеза, могут порождать изменения, наблюдаемые как в фенотипе взрослой особи, так и в фенотипе ее потомков (при определенных и далеко не всяких условиях, разумеется). Возможность изменения наследственности, ответственной за эти ранние этапы онтогенеза и через влияние на эти этапы, вполне реальна и привлекательна в экспериментальном плане. Вопрос о том, насколько эти экспериментальные воздействия могут быть аналогичны каким-то естественным влияниям, равно как и вопрос о полезности для организма соответствующих наследственных изменений, хотя бы гипотетической, остается открытым. Мы вернемся к обсуждению событий раннего онтогенеза в свете модификации наследственности в разделе о необратимости ранних развитийных событий.

После вышеприведенного отвлечения вернемся к рассмотрению самого позднего, постконсолидационного, этапа развития функциональной системы. Следует отметить, что к моменту выделения главной фенокопии функциональной системы обычно все морфообразовательные процессы в рамках данной совокупности фенокопий уже закончены. Сателлитные фенокопии будут еще обладать некоторой пластичностью, но после выделения главной фенокопии никакие дополнительные сателлитные фенокопии из клеток-предшественников образовываться, как правило, не будут (исключение составляют отдельные

специальные случаи, например гиппокамп и обонятельные луковицы у млекопитающих, где новые клеточные группы способны образовываться практически в течение всей жизни животного), т.е. обычно никакие новые связи и никакие новые клеточные группы после выделения главной фенкопии не формируются. И реактивация таких ранних онтогенетических процессов может быть достигнута на этом этапе онтогенеза только через сильное разрушение мозга – механическое или химическое повреждение данной функциональной системы. Отсутствие морфообразовательных процессов означает и отсутствие активности многих вспомогательных функциональных систем, использовавшихся в раннем онтогенезе. Отсутствие этих вспомогательных систем означает и невозможность адекватного реагирования на внешнее воздействие системы в целом. На любые наследственные изменения в этом случае будет наложен полный запрет. Он может быть снят на данной (3-й) стадии развития только в том случае, если соответствующие ранние морфообразовательные механизмы будут в значительной степени реактивированы, что само по себе представляет непростую задачу как для животного, так и для экспериментатора.

Единственной стадией, на которой внешние воздействия могут относительно легко оказывать влияние на наследственность (хотя и здесь существуют довольно высокие потенциальные барьеры), остается интервал времени между консолидацией функциональной системы и выделением главной фенкопии. Только на этом этапе сосуществуют как обратная связь, с помощью которой организм может судить об эффективности данной функциональной системы при еще недостигнутом ожидаемом результате, так и вспомогательные функциональные системы, обеспечивающие протекание морфообразовательных процессов.

Совокупность упомянутых факторов (в частности, наличие обратной связи) позволяет понять и сам факт существования стадии быстрого развития функциональной системы, понять причины высокой эффективности данной стадии развития. Обычное объяснение, заключающееся в том, что функциональная система консолидируется заранее, до рождения, только для того, чтобы в случае преждевременного рождения организм оказался жизнеспособен, не является удовлетворительным, поскольку отдельные функциональные системы консолидируются чуть ли не в середине эмбриогенеза, т.е. настолько ранее момента рождения, что эмбрион, родись он на этом сроке, погиб бы в любом случае. Причину следует искать в том, что консолидация фенкопий по-видимому позволяет подключать какие-то дополнительные механизмы организации онтогенеза, резко повышающие его эффективность.

И действительно, если мы рассмотрим типичную доконсолидационную стадию развития функциональной системы, то можно видеть, что нервные клетки, устанавливая контакты друг с другом, могут ориентироваться только на локальные сигналы – молекулы клеточной адгезии, спонтанную электрическую (импульсную) активность, свободно диффундирующие факторы. При этом контакты могут устанавливаться либо строго инструктивно (например, когда имеющиеся молекулы клеточной адгезии высоко специфичны для рассматриваемого клеточного контакта), либо количество контактов между от-

дельными структурами мозга или их частями должно быть значительно избыточно, причем множество контактов должно быть установлено и между теми компартментами, где эти связи в процессе дальнейшего онтогенеза будут разрушены в ранний постконсолидационный период (крайне утрированная точка зрения в этом случае будет заключаться в том, что связи в раннем онтогенезе устанавливаются между всеми структурами мозга, а потом, в процессе консолидации отдельных фенкопий функциональных систем, заведомо ненужные и нелепые связи элиминируются).

Мы несколько не сомневаемся в том, что описанный выше процесс, правда, в менее гипертрофированном виде, принимает участие в раннем развитии нервной системы. Однако столь же очевидно, что он обладает значительными факторами расплаты – необходимо иметь избыточное количество клеток и избыточное количество связей, часть из которых в дальнейшем (в процессе более позднего эмбрионального развития) будет уничтожена, а оставшиеся будут перепрофилированы, что тоже не является бесплатным для организма процессом.

В настоящее время понятно, что организм к моменту рождения или, точнее, к моменту начала использования поведенческих реакций, должен иметь большое разнообразие фенкопий многих функциональных систем. Последнее означает, что количество клеточных групп и связей в отдельных структурах мозга должно быть избыточным – только тогда новые фенкопии могут быть рекрутированы из предсуществующего разнообразия клеточных групп. Однако необходимость этой избыточности не означает, что в рамках данных клеточных популяций будут полезны абсолютно бессмысленные и нелепые связи – эти ошибочные связи должны быть элиминированы в течение пренатального периода, а не в процессе реального поведения животного, т.е. отбор связей, клеток и клеточных групп в начальный период должен иметь место в случае пренатальной консолидации функциональной системы. Это означает, что количество упомянутых элементов к моменту начала консолидации должно быть избыточным. И если мы условно выберем из этого множества 3 нейрона (А, В и С) и три связи (D, E, F), то может оказаться, что после этапа консолидации будет использован один нейрон А и одна связь D (из нашего условно выбранного количества из 6 элементов). Остальные будут либо уничтожены, либо перепрофилированы. Это типичный механизм подбора (или “отбора”).

После момента консолидации становится возможным использование принципиально другого и гораздо более эффективного механизма – корректируемого поиска. Он заключается в том, что рассматриваемый нейрон последовательно может занимать положения А1, А2 и А3, и в каждом из этих положений будет осуществляться некоторая попытка функционирования, когда каждое из этих положений будет проверено реальным функционированием с использованием обратной связи. Аналогичная ситуация имеет место и для отдельного нейрита (дендрита, аксона или отдельной терминали последнего) – нейрит может последовательно устанавливать контакты с несколькими клетками-мишенями, и каждый такой контакт будет проверяться попыткой срабатывания целой функциональной системы. Данная ситуация отличается от ти-

пичного доконсолидационного развития, где используются только локальные обратные связи. При использовании локальных связей функционирование клеток-мишеней слабо зависит от того, достиг ли их тот или иной конкретный нейрон, т.е. частные характеристики нейрона, если он принадлежит к более-менее однородной клеточной популяции, не влияют на ответ клетки-мишени и на дальнейшие события. Никто из участников этого процесса на доконсолидационной стадии развития функциональной системы не может отличить хорошие контакты (связи) от посредственных, но минимально адекватных локальным требованиям.

В случае же постконсолидационной стадии, в случае обсуждаемого “поиска”, который мы назвали “корректируемым”, “управляемым” или просто “последовательным”, при образовании клеточного контакта происходят изменения во всех звеньях имеющейся обратной связи (осуществляется “сквозной проход информации” через систему), причем все эти изменения, в том числе и в самой клетке-мишени, зависят от частных, частично стохастически приобретенных, свойств данного нейрона. Результатом этой пробы может быть либо отсоединение нейрона и очередная попытка установления нового, чуть-чуть другого, контакта, либо, если эта попытка с точки зрения данной фенкопии функциональной системы как целого оказалась относительно удачной, возможны дальнейшее сохранение этого контакта и последующая адаптация, подстраивающиеся под этот контакт изменения в других звеньях данной фенкопии.

Подавляющее большинство движений, совершаемых эмбрионом, из которых наиболее показательны, например, движения конечностей, нужны именно для нормального протекания развития через подстройку соответствующих фенкопий функциональных систем, когда, с одной стороны, элиминируются лишние, созданные в течение до-консолидационной стадии развития, связи между нейронами, а с другой – осуществляется процесс, протекающий через поиск отдельными, еще не вошедшими в данную функциональную систему, нейронами своего места в ней, когда полезность каждого нового пробного соединения оценивается на весах эффективности целой функциональной системы. Каждый нейрон на данной стадии развития функциональной системы может осуществлять множество последовательных пробных соединений и выбирать лучшее из возможных в реальном времени, что многим эффективней ситуации, когда, например, вместо 10 рассматриваемых проб организму пришлось бы заранее заготовить 10 различных нейронов и после установления всех контактов осуществить отбор.

Известно, что отбор предварительно созданных фенкопий – очень сильный прием организации поведения у взрослого животного. Подобный же процесс может иметь место и в эмбриональном развитии. Однако в эмбриональном развитии может быть использован и более эффективный механизм, чем отбор из предсуществующего разнообразия. В течение стадии быстрого развития, т.е. в интервале между консолидацией и выделением главной фенкопии, может быть осуществлен последовательный поиск – когда пробы и их проверка будут проводиться в реальном времени, последовательно и многократно,

с одним и тем же главным участником процесса (конкретным нейроном). Последовательный поиск не требует избыточного количества нейронов и последующей утилизации негодных, а потому гораздо эффективней любых алгоритмов отбора. Но для него нужна полная обратная связь.

Именно поэтому любая функциональная система стремится консолидироваться в онтогенезе как можно скорее, чтобы достичь “стадии минимального обеспечения” [Анохин, 1968]. Это делается для того, чтобы перейти от механизма отбора к механизму последовательного поиска, поскольку вовлечение новых компонентов в функциональную систему в онтогенезе через механизм последовательного поиска гораздо эффективнее. Максимально ранняя консолидация многих функциональных систем нужна организму не для создания некоего “буфера безопасности”, а для повышения эффективности механизма онтогенетического развития. Оно достигается в данном случае через снижение факторов расплаты – через практически полную ликвидацию “платы за отбор” клеток, клеточных групп и отдельных связей. Хотя потери времени в случае последовательного поиска могут быть даже несколько больше, чем при отборе. Но это может быть и не всегда так, поскольку ликвидация элементов в случае отбора также требует ненулевого времени. С другой стороны, обсуждаемые последовательные пробы могут быть отделены друг от друга небольшими интервалами времени, но они будут все-таки значительно больше, чем типичные интервалы, встречающиеся в поведении данного вида.

Еще раз обращаем внимание на то, что использование механизмов отбора и поиска не означает, что отбираемые конфигурации или осуществляемые пробы являются исходно случайными и ненаправленными. Они определяются и направляются локальными обратными связями и другими механизмами, обсуждавшимися в предыдущих разделах текста. В упомянутые процессы вовлечены молекулы клеточной адгезии, эвокаторы (индукторы), электрическая активность (спонтанная и индуцированная) и многое-многое другое.

Применительно к механизму обсуждаемого поиска также может быть применен термин “отбор”. Например, следуя за А.А. Богдановым, можно было бы сказать, что “Здесь подбору подвергается ряд комплексов-событий, следующих друг за другом во времени, тогда как в предыдущих примерах дело шло о комплексах-телах, существующих одновременно” [Богданов, 1989, кн. 1, с. 190]. Однако нельзя согласиться с тем, что “Тектологической схемы это несколько не меняет” (там же), поскольку, несмотря на похожий положительный эффект, удачно подобранное состояние элементов, факторы расплаты за достижение этого состояния в двух названных случаях различны. В первом случае основным фактором расплаты является исходное количество изофункциональных элементов, во втором – время, потребное для нахождения искомого состояния. В зависимости от частных условий организму может оказаться более выгодным использовать тот или другой процесс или их определенную комбинацию. Поэтому для различения двух упомянутых ситуаций мы используем два различных термина – “подбор” и “поиск”.

В 80-е годы XX в. довольно широко обсуждалась гипотеза парцелляции (parcellation) Эббессона [Ebbesson, 1984], согласно которой в мозге сначала образуется избыточное количество соединений между компартментами, а потом лишние элиминируются (причем самим Эббессоном этот процесс обсуждался не только применительно к онтогенезу, но и к прогрессивной эволюции нервной системы).

В 90-е годы стала известна дисплейсмент-гипотеза (displacement hypothesis) Дьякона [Deacon, 1990, 1995]. Дьякон считал, что "...Суть в том, что многие аспекты структуры мозга определены системно. Части мозга и периферической нервной системы могут влиять на структурную и функциональную дифференциацию некоторым дистантным путем. Более того, влияние, которое они имеют, существует в основном не благодаря молекулярным сигналам о генной экспрессии, но скорее благодаря сигнализации, которая непрямо передает информацию о свойствах популяции, таких как количество соединений, топографическая организация и уровни общей активности" [Deacon, 1995, р. 37]. По мнению Дьякона, отбор, предполагаемый теорией парцелляции Эббессона, является вторичным процессом. В дополнение к процессам парцелляции Дьякон развил идею о процессах аддитивного роста (additive growth processes), протекающих при участии дальнедействующих влияний.

С нашей точки зрения, обе вышеупомянутые теории описывают реально существующие процессы в развитии нервной системы. При этом теория Эббессона соответствует обсуждавшимся выше механизмам отбора среди предварительно созданных конфигураций, что довольно очевидно, а теория Дьякона – механизмам последовательного поиска, когда по терминологии Богданова "подбору подвергается ряд комплексов-событий, следующих друг за другом во времени". Однако в настоящее время можно конкретно указать, где проходит граница между механизмами отбора (Эббессон) и поиска (Дьякон). Разделение областей эффективности этих процессов имеет место во времени: на доконсолидационной стадии развития функциональной системы [Анохин, 1949] могут быть использованы только механизмы развития через создание предсуществующего разнообразия, из которого после момента консолидации постепенно отбираются нужные конфигурации, в то время как механизмы последовательного поиска могут иметь место целиком после момента консолидации – в период быстрого развития функциональной системы. Период быстрого развития ограничен, с одной стороны, моментом консолидации, а с другой – моментом выделения главной фенотипической копии.

Период быстрого развития иногда называют "стадией минимального обеспечения функциональной системы" [Анохин, 1949]. Это верно лишь частично. Действительно, в начальный период этой стадии, когда функциональная система только что консолидировалась, данное состояние может быть названо "минимальным обеспечением". Однако далее, когда функциональная система быстрыми темпами приближается к периоду выделения главной фенотипической копии, ситуация скорее заслуживает эпитета "тотального обеспечения", а от-

нюдь не “минимального”. Можно, конечно, отдавая дань традиции, остановиться на термине “стадия минимального обеспечения”, однако при этом постоянно следует помнить, что эта стадия есть стадия наиболее эффективного развития функциональной системы, когда существенно увеличивается общее число ее компонентов и наблюдается наибольший рост ожидаемой от зрелой функциональной системы эффективности (здесь в первом случае упомянута эффективность процесса онтогенетического развития функциональной системы, а во втором случае – эффективность функционирования зрелой системы, т.е. конечного состояния).

По правде говоря, применительно к онтогенезу нервной системы нам не известны какие-либо концепции, которые были бы строго несовместимы друг с другом. Взаимное противопоставление концепций обусловлено чаще и в большей мере личными амбициями авторов, чем реальными трудностями совместного действия рассматриваемых механизмов. Наша собственная позиция сводится к тому, что любой механизм, позволяющий хоть сколько-нибудь поднять эффективность онтогенеза, будет использован. Наши собственные представления в значительной мере похожи на концепции Анохина [1968, 1975], Эделмена [Edelman, 1987, 1993], Эббессона [Ebbesson, 1980, 1984] и Дьякона [Deacon, 1990, 1995], но мы сочли более предпочтительным анализ с точки зрения принципа эффективности по сравнению с возможным разбором общности и различий между упомянутыми теориями.

2.7.4. Пути повышения эффективности онтогенеза мозга

Несколько ранее мы пришли к выводу, что нейроэволюция протекает через повышение не столько морфологической сложности мозга, сколько эффективности его онтогенетического развития. Таким образом, нейроэволюция сводится к эволюции механизмов онтогенеза. Несмотря на обширные рассуждения, приведенные выше, до настоящего момента не было показано, каким именно образом и при посредстве какого механизма может происходить повышение эффективности нейроонтогенеза.

Как говорил А.А. Богданов, “механизм” – понятная организация, и только. “Механическая сторона жизни” – это просто все то, что в ней объяснено. Машина потому “не более как механизм”, что ее организация выполнена людьми и, значит, принципиально им известна [Богданов, 1989, кн. 1, с. 99].

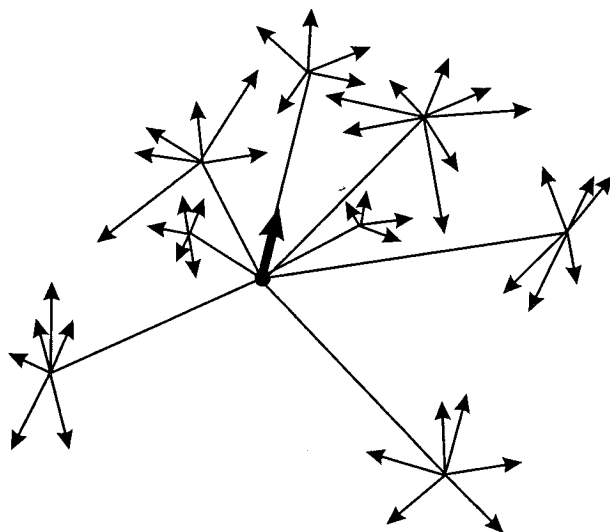
Главная задача, решаемая в период нейроонтогенеза, – создание пространственной структуры, образование связей (дальних и ближних). Будем условно считать, для упрощения анализа, что конечная пространственная структура связей между отдельными нейронами и отделами мозга в течение эволюции остается неизменной и эволюционируют только механизмы, используемые для образования этой структуры. Данное предположение, помимо всего прочего, означает, что в течение эволюции не меняются количество клеточных популяций, число клеток в каждой из них и количество связей между упомянутыми элементами. Таким образом конечная структура мозга является в эволюцион-

ном смысле очень стабильной, и весь эволюционный процесс сводится к улучшению механизмов создания этой структуры.

Наиболее важными событиями в развитии нервной системы являются установления связей между отдельными нервными клетками и между отдельными структурами мозга, между отдельными популяциями нейронов. Ясно, что онтогенетическое развитие мозга зависит не только от роста нервных связей, но также от многих других факторов, таких как клеточная пролиферация, клеточная гибель и формирование синапсов, но эти факторы будут опущены для упрощения.

Представим себе популяцию нейронов, которой необходимо установить связь с некоторой относительно удаленной мишенью в пределах центральной нервной системы. Каждый нейрон этой клеточной популяции может выпускать и втягивать обратно нейриты, совершающие амебоидные движения. В этой ситуации возможны два способа достижения одной и той же цели (как говорил Батка Ангел: “Всегда есть два пути”). В первом случае нейроны устанавливают избыточное количество соединений с некоторым количеством мишеней, каждая из которых в какой-то мере напоминает искомую. Такое избыточное количество связей существует в течение определенного времени, определенного периода онтогенеза, а затем избыточные и неверно установленные связи элиминируются. Во втором случае каждый нейрон пытается с помощью своих нейритов устанавливать связь последовательно с несколькими мишенями, похожими на искомую, и останавливается на той мишени, которая соответствует его требованиям наилучшим образом. Как было указано ранее, первый способ преимущественно соответствует доконсолидационной стадии развития функциональной системы, к которой относится рассматриваемая клеточная популяция, а второй способ преимущественно характерен для постконсолидационной стадии развития соответствующей функциональной системы. Однако для нас сейчас важно, что в любом случае клеточная популяция должна обладать либо избыточным количеством нейронов (и/или имеющихся у них нейритов), либо каждый нейрон (и/или нейрит) должен последовательно совершать несколько попыток установления контакта, из которых увенчается успехом лишь единственная. В любом случае ситуацию можно изобразить в виде следующей картинки (см. на стр. 132), изображающей некие “пробы”, осуществляемые одновременно или последовательно.

Этот весьма примитивный рисунок способен проиллюстрировать несколько довольно важных идей. Во-первых, количество “проб” или “поползновений” безусловно относится к основным факторам расплаты за протекание обсуждаемого процесса – чем больше проб необходимо осуществить, тем больше должна быть исходная клеточная популяция (в первом случае) и тем больше потребуется времени на достижение искомой мишени (во втором случае). Во-вторых, чем меньше расстояние между имеющейся популяцией нейронов и искомой мишенью, тем меньше необходимо проб для ее достижения, меньше должна быть средняя длина каждой пробы и меньше будут факторы расплаты за достижение результата.



Однако в начале данного параграфа мы условились считать положение исходной клеточной популяции и искомой мишени в эволюционном масштабе времени неизменным, поскольку нас сейчас интересуют только те пути, через которые может быть повышена эффективность достижения фиксированного морфофункционального результата.

Простейшее решение означенной проблемы заключается в том, что общий длинный путь достижения цели разбивается на несколько более коротких отрезков. «Аксонам нервных клеток приходится преодолевать достаточно большие расстояния, в несколько сантиметров и более, превышающие более чем в 1000 раз размер перикариона (тела нервной клетки). Это упрощается тем, что траектория аксона распадается на короткие сегменты... В индивидуальных сегментах аксоны часто заканчиваются на специальных клетках, которые являются промежуточными мишенями для них. Таким образом, долговременная “навигация” облегчается наличием на пути следования отростка многочисленных промежуточных “пунктов”. У насекомых некоторые промежуточные мишени образованы небольшими кластерами “проводящих клеток”, удаление которых вызывает “потерю ориентации” аксонами, которые в норме с ними контактируют» [Корочкин, Михайлов, 2000, с. 134]. Данное решение является иллюстрацией того, что правильно сформулированная задача решается полуавтоматически. Остается только описать роль обратных связей в этом процессе (общих и локальных) и рассмотреть множественные и отчасти необычные следствия, проистекающие из приобретенных представлений.

Второе решение, совместимое с первым, несколько сложнее. При установлении нервных связей между двумя клеточными популяциями в данный процесс всегда вовлечено несколько нейронов. При этом один из них достигает мишени первым. Очевидно, что именно нейрон (точнее, его нейрит), уже достигший искомой мишени (конечной или промежуточной), является наилучшей

промежуточной мишенью для остальных нейронов, еще не достигших упомянутой промежуточной или конечной цели.

В целом и при наличии нескольких промежуточных мишеней процесс выглядит следующим образом. После того как несколько нейритов выползли из исходной области, они обладают взаимно-отталкивающими свойствами – при случайной встрече двух нейритов они отталкиваются друг от друга как шарики от пинг-понга и никогда не слипаются вместе. Однако, если один из них уже достиг первой промежуточной мишени, то его тело приобретает аттрактивные свойства по отношению к другим нейронам, еще не достигшим этого результата. В этом случае какой-либо другой нейрит, случайно наткнувшись на тело более удачливого нейрита, моментально распознает его состояние и следует вдоль него до данной промежуточной мишени. В период всего этого следования (до достижения промежуточной мишени) упомянутые нейриты как бы обладают взаимно-аттрактивными свойствами (контактное притяжение). Однако ситуация вновь принципиально меняется при достижении вторым нейроном упомянутой промежуточной мишени. Обычно к этому моменту первый нейрон, который может быть назван “пионерским”, как правило, не успевает достичь следующей, в нашем случае второй по счету, промежуточной мишени. Следование за ним было бы большой ошибкой со стороны второго нейрона. Поэтому после достижения промежуточной мишени нейриты снова распадаются “веером” (контактное отталкивание). Это увеличивает вероятность достижения следующей мишени хотя бы одним из них. Затем, когда один из них достигнет второй промежуточной мишени, нейриты снова начинают постепенно собираться (схлопываться) в один пучок.

Таким образом, можно сказать, что нейриты, находящиеся на одной и той же стадии поиска мишени, должны демонстрировать контактное отталкивание, а нейриты, находящиеся на двух последовательных стадиях, должны показывать контактное притяжение, причем очевидно, что нейрит, находящийся на более продвинутой стадии поиска, участвует в этом процессе только через предъявление своих свойств, будучи в данной своей части относительно малоподвижным, в то время как второй нейрит как раз и совершает все пространственно активные движения и, будучи ведомым, быстро достигнет локальной мишени, следуя за ведущим (пионерским) нейритом.

Обратим теперь внимание на обратные связи, вовлеченные в упомянутые процессы.

Первоначально, когда новая связь (обычная, “нервная”) между нейронами только-только устанавливается в эволюции, достижение этого результата происходит чисто стохастически (случайно), т.е. у одних животных в популяции связь устанавливается, а у других – нет, даже если эти животные имеют практически одинаковый генотип. При этом какая-либо обратная связь от достижения данного результата в течение раннего онтогенеза отсутствует у всех животных популяции. Этот первый эволюционный этап можно охарактеризовать как этап стохастического достижения, стохастического установления связи между обсуждаемыми клеточными популяциями.

Второй этап в эволюции механизма установления данной связи начинается, когда впервые появляется обратная связь от достижения искомой мишени. Она чисто макроскопическая и способна сигнализировать только о факте достижения цели, но до этого самого момента, по ходу поиска, не способна поставлять какую-либо информацию о степени приближения к искомой мишени, о расстоянии до цели. Обсуждаемая связь между нейронами формируется у большинства животных (обратная связь заставляет достичь результата, и если цель не достигнута, то попытки ее достижения продолжаются). При этом растущий нейрит подвержен многим мешающим влияниям со стороны локального окружения, которые никак не согласованы с его актуальной целью. Можно сказать, что это – этап рассогласования с локальным окружением, когда лишь макроскопическая обратная связь заставляет достичь требуемого результата.

Третий этап в эволюции процесса формирования обсуждаемой связи между клеточными популяциями, который и представляет для нас наибольший интерес, начинается, когда оказывается существующим первый промежуточный опорный пункт, являющийся приблизительно равноудаленным от исходной позиции и искомой мишени. Основной признак промежуточного опорного пункта – наличие четкого сигнала обратной связи, возникающего в момент его достижения. После восприятия нейритом этого сигнала обратной связи данный опорный пункт становится плацдармом для дальнейшего продвижения к конечной цели. Возникновение даже одного промежуточного опорного пункта позволяет резко сократить количество избыточных нейронов, необходимых для достижения мишени, или количество попыток, совершаемых одним и тем же нейроном с той же целью. Дальнейшее эволюционное развитие протекает в направлении увеличения числа промежуточных опорных пунктов – возникает как бы цепочка из промежуточных этапных результатов, достижение каждого из них сопряжено с возникновением сигнала обратной связи. Причем упомянутый сигнал обратной связи воспринимается не только нейроном, достигшим данного этапного результата, но и остальными нейронами данной клеточной популяции, еще не достигшими этой цели (они либо прекращают свои попытки, если сигнал достаточно силен, либо продолжают поиски с учетом полученного сигнала).

Происходит как бы канализация [Waddington, 1942, 1953] онтогенетического развития данной конкретной связи между клеточными популяциями – появляющиеся локальные обратные связи сами ведут к достижению цели. Можно сказать, что этот этап эволюции данной нервной связи является этапом согласования с локальным окружением, которое уже перестает быть враждебным по отношению к данному процессу. Данные эволюционные изменения ведут к ситуации, когда каждый нейрит, принадлежащий к рассматриваемой популяции нейронов, будет прямо двигаться к искомой мишени, не показывая видимых колебаний и флуктуаций. Не исключено, что в определенный момент эволюции клетка или нейрит будут иметь протяженность, достаточную для одновременного восприятия двух или более последовательных опорных промежуточных пунктов, тогда движение клетки или нейрита будет демонстриро-

вать исключительную целеустремленность, исключаящую любые предположения о каких-либо “пробах” (на самом деле некоторое подобие проб будет иметь место, но все они будут локализованы уже внутри рассматриваемой клетки).

В целом рассматриваемое эволюционное преобразование может быть охарактеризовано как переход с макроуровня на микроуровень: макроскопические пробы и избыточное количество нейронов заменяется на усложнение молекулярных механизмов. Молекулярные механизмы, служащие для направления движения нейритов, усложняются, но это усложнение с избытком компенсируется выгодой, полученной от сокращения числа клеток в данной клеточной популяции и от уменьшения потерь времени на пробные “поползновения”, число и среднее расстояние которых существенно сокращаются. Не менее важно, что описанный механизм позволяет понять причины кажущейся редукции в эволюционном смысле макроскопических обратных связей, задействованных в установлении той или иной конкретной нервной связи в мозге в течение раннего эмбрионального развития. С течением эволюции происходит постепенное увеличение числа локальных обратных связей, и роль макроскопических (“длинных”) обратных связей, идущих только от конечного результата, относительно снижается. Таким образом, не будет большим преувеличением сказать, что функционирование самих обратных связей постепенно переходит с макроуровня на микроуровень (число локальных обратных связей увеличивается, а роль и значение длинных обратных связей относительно снижается).

Совершенно очевидно, что обсуждаемое усовершенствование механизма оттогенеза позволяет освободить ранее задействованные ресурсы для построения в будущем мозга, более сложного и в морфологическом отношении (если в этом возникнет потребность). При сохранении же морфологической организации мозга неизменной этот механизм позволяет сократить время, потребное для образования данных связей, и число клеток, принимающих участие в этом процессе, а также число элиминируемых связей.

Таким образом, после того как в процессе эволюции в мозге начала выделяться новая клеточная популяция нейронов с эволюционно новыми связями, имеют место три последовательные стадии достижения результата (конечного состояния): 1) случайное; 2) с дальнедействующей обратной связью; 3) достижение с промежуточными локальными обратными связями. Каждая из этих стадий может охватывать период времени, соответствующий многим последовательным поколениям.

Ранее было установлено, что увеличение давления среды, под которым понимается физиологически отрицательное воздействие, приводит в ряду поколений к упрощению морфофункциональной организации центральной нервной системы – преимущества получают особи, имеющие наиболее примитивный, но быстро формирующийся мозг. Данный факт служит следствием того, что наиболее критичным этапом является ранний онтогенез – период от зачатия до окончания молочного питания. Если речь идет о естественном отборе, то это именно тот период, где естественный отбор наибольший.

Заключение об упрощении морфофункциональной организации мозга вследствие усиления давления среды (ухудшения условий жизни) не зависит от того, каким именно способом осуществляется эволюция – через естественный или постмейотический отбор (зачатковый подбор в смысле Вейсмана), через наследование благоприобретенных признаков или же их отдельных компонентов. В любом случае следствием ухудшения условий жизни будет упрощение морфофункциональной организации.

Однако теоретически при усилении давления среды преимущества могут получать особи, имеющие не только упрощенные морфофункциональную организацию мозга и конечное состояние, но и более эффективные механизмы онтогенетического развития мозга. Естественно, первые особи (с примитивной организацией) составляют подавляющее большинство в период увеличения давления среды, в то время как особи с улучшенными механизмами онтогенеза весьма малочисленны (приобрести упрощенные конечные состояния гораздо проще, чем усовершенствованные механизмы нейроонтогенеза). Однако, если легкие и тяжелые периоды жизни популяции чередуются (2–3 поколения – плохие условия жизни, следующие 2–3 поколения – хорошие), то в тяжелый период получают распространение животные с примитивной морфологией мозга и эффективным нейроонтогенезом, а в следующий легкий период на основе эффективного нейроонтогенеза может быть создана более сложная нейроморфология, причем более сложная даже по сравнению с той ситуацией, которая была до всех обсуждаемых воздействий и изменений.

Данный процесс может быть обеспечен и механизмом естественного отбора, если допустить, во-первых, что положительные и отрицательные воздействия охватывают периоды в несколько десятков или сотен поколений и, во-вторых, что отбор происходит не среди взрослых животных, а среди их потомства в ранний период постнатальной жизни (период молочного питания) и, быть может, жизни пренатальной (последнее пока опустим).

Однако в действительности, разумеется, эволюция раннего онтогенеза (по крайней мере, нейроонтогенеза), протекает под влиянием внутреннего стремления к совершенству (к большей эффективности), а не в ответ на изменения условий внешней среды (и, естественно, не через отбор по Дарвину). Внутреннее стремление к совершенству может порождать изменения в соматических частях организма, в том числе в нервной и иммунной системах, которые могут быть названы, по крайней мере с лингвистической точки зрения, “благоприобретенными признаками”. Они могут найти свое отражение и в половых клетках особи через наследование, например отдельных своих компонентов, что широко обсуждалось нами ранее применительно к случаю, когда изменения в соматических частях организма были порождены резким изменением условий внешней среды.

Интересно, что в ранний период постнатальной жизни эффективность онтогенеза в эволюционном смысле повышать проще, чем эффективность будущих конечных состояний. Иными словами, эффективность онтогенеза в этот

период более доступна для улучшений, чем эффективность будущей морфофункциональной организации у взрослых животных.

Данный вывод с первого взгляда может показаться парадоксальным, поскольку человеку свойственно считать, что конечный результат процесса оценивать всегда проще, чем его течение. Данное предубеждение основано на естественной человеческой производственной практике – создания полезного объекта путем фабрикации, через соединение ранее разрозненных элементов (именно так собирается любая машина – от топора до компьютера). Однако природа, как было отмечено еще Анри Бергсоном [1998], действует не через интеграцию разрозненных элементов, а через разделение слитных форм на формы более расчлененные. И потому эффективность каждого этапа этого процесса может быть оценена в реальном времени, а не только по достижении конечного результата.

Человек, изготовивший две детали машины, может лишь с известным трудом оценить (спрогнозировать), подойдут ли они друг к другу или нет, не прибегая к конкретной попытке их соединения. Между тем в живой природе такие ситуации возникают, безусловно, более редко и типичными не являются. Причем данное утверждение справедливо применительно к онтогенезу нервной системы даже в большей степени, чем в отношении развития чисто соматических частей организма.

Выше было показано, что разделение траектории движения нейрита (от начального положения до конечного) хотя бы одним промежуточным пунктом, ощущаемым нейритом как локальный результат на пути к достижению конечного состояния, позволяет значительно увеличить скорость достижения этого конечного состояния. Однако в действительности экономия времени, возникающая в результате появления промежуточного опорного пункта, не сводится к ускорению достижения только данного конечного состояния. При попытках достижения любого морфофункционального результата исходно гомогенная популяция клеток или их нейритов A разделяется на две субпопуляции – A и A' , где A' – клетки или нейриты, достигшие упомянутого конечного результата, а оставшиеся клетки или нейриты A данного результата не достигают (никогда), поскольку приход обратной связи о достижении результата клетками A' переориентирует оставшиеся клетки A на достижение совсем другого, но также генетически запрограммированного результата.

Если же между исходным состоянием и конечным результатом имеется промежуточный пункт, достижение которого порождает свою обратную связь, то ее сигнала может быть достаточно, чтобы оставшиеся клетки A , не достигшие данного промежуточного пункта, прямо в момент получения обратной связи о достижении остальными клетками популяции A промежуточного результата начали переориентировку на достижение “совсем другого, но также генетически запрограммированного результата”. В итоге данная переориентировка оставшихся клеток начинается ранее, как минимум, в 2 раза, по сравнению с ситуацией, когда промежуточный опорный пункт отсутствует.

Кроме того, промежуточный опорный пункт может сразу же или же в перспективе стать пунктом ветвления нервных связей (пунктом выделения новой клеточной популяции). Поскольку в окрестности опорного пункта, так же как и в области пункта исходного, будут оставаться нервные клетки и/или их нейриты, являющиеся лишними после достижения конечного искомого состояния. В случае с опорным пунктом это будут нейриты, которые произрастают из исходной области, но не достигают конечного состояния из-за того, что это состояние уже достигнуто некоторыми из их соседей. Такие нейриты могут либо дегенерировать, либо найти себе какие-то новые, необычные мишени, либо просто в фоновом режиме, не торопясь, они могут достигать конечного состояния для увеличения надежности соединения между обсуждаемыми клеточными популяциями, хотя последняя (третья) возможность относительно маловероятна из-за того, что последующее дополнение уже сложившихся отношений новыми связями может внести ненужный хаос в их функционирование. Вторая возможность нахождения новых мишеней с точки зрения морфологической эволюции – наиболее интересна, поскольку именно таким образом увеличение эффективности онтогенеза мозга непосредственно открывает дополнительные возможности и для нейроморфологической эволюции.

Рассмотрим более конкретные механизмы функционирования и локализацию обратных связей. Выше внимание было заострено на ситуации, когда тела клеток были неподвижными, а все движения совершались лишь их нейритами. В этом случае обратная связь может быть инициирована контактом нейрита с соответствующей поверхностью, например, с поверхностью, снабженной соответствующими молекулами клеточной адгезии. Сигнал обратной связи в этом случае, по всей видимости, будет распространяться внутри нейрита и достигнет сомы клетки. Достигнув сомы, сигнал вызовет изменение в состоянии клетки, которое будет задетектировано ее соседями (эта клетка может выделить в межклеточную среду соответствующее вещество или воспользоваться каким-либо другим известным путем межклеточной сигнализации). В любом случае клетки-соседи получают информацию о том, что эта клетка достигла искомого состояния.

Второй случай, который не был столь подробно рассмотрен выше, заключается в миграции клеток-предшественников из одной области мозга в другую, когда мигрируют сами тела клеток. В этой ситуации событием, порождающим сигнал обратной связи, также будет момент контакта этих клеток с некоторой специфической поверхностью – преимущественно с поверхностью других клеток, обладающих искомыми свойствами. При этом сигнал обратной связи может в принципе достигать остальных клеток, еще не достигших искомого клеточного мишеней, либо через диффузию некоторого вещества в межклеточном пространстве, либо через тела и окончания тех клеток, с которыми возник контакт как у клеток, уже достигших искомого состояния, так и у клеток, все еще пытающихся его достичь. В последнем случае сигнал может распространяться весьма быстро. Однако не исключено, что необходимых клеток, способных

осуществлять передаточную функцию, во многих важных случаях, особенно на ранних стадиях онтогенеза, может вообще просто не оказаться.

2.7.5. Эволюционно новая клеточная популяция в мозге – попытка вербализации механизма появления

Ранее мы рассматривали процесс выделения новой клеточной популяции в эволюции как имеющий некоторую самостоятельную ценность, с точки зрения ее положительных свойств, положительного эффекта, приносимого ею организму, как будто целью выделения этой клеточной популяции было именно создание этих вышеупомянутых положительных качеств.

Однако в настоящее время следует признать эту точку зрения если и не абсолютно ошибочной, то, по крайней мере, весьма ограниченной в своей применимости. В действительности, в процессе эволюции каждая новая клеточная популяция в подавляющем большинстве случаев появляется в мозге как побочный продукт процесса повышения эффективности механизмов онтогенетического развития мозга.

В частности, в момент, когда появляется новый промежуточный опорный пункт, одновременно с ним появляется популяция клеток, которая, с одной стороны, достигает его, а с другой – не достигает конечного искомого состояния, поскольку необходимость в этом отпадает как только конечное состояние уже оказалось достигнутым достаточным количеством клеток. Именно эти клетки и получают возможность образовать эволюционно новые связи.

Таким образом, выделение новой клеточной популяции в мозге часто отождествляется с выделением нового опорного пункта на пути следования (формирования) эволюционно старых межклеточных соединений. Данный факт еще раз подчеркивает важность внутренних факторов в эволюционном развитии мозга, точнее, в его прогрессивной эволюции.

В течение филогенетического развития процесс формирования нового опорного пункта и соответственно выделения новой клеточной популяции инициируется повышением требований к скорости образования эволюционно старых межклеточных связей в онтогенезе. Первым шагом на пути увеличения скорости их формирования становится значительное увеличение численности клеток, исходно вовлекаемых в этот процесс. Однако в конце его количество клеток, иннервирующих рассматриваемую мишень, остается в эволюционном смысле неизменным. Если ранее исходно немногие клетки (их нейриты) двигались к мишени разнообразными путями, по разнообразным траекториям, многие из которых были очень далеки от оптимальной, но в конце-концов большинство все-таки достигало искомой мишени, то теперь значительно большее число клеток начинает поиски мишени, но достигают ее только те клетки, которые случайно оказались двигающимися по траекториям, близким к оптимальной, в то время как оставшиеся довольствуются получением посланного им сигнала “отбой”. Как только достаточное количество клеток достигло мишени, они формируют сигнал обратной связи, воспринимаемый клетками-неудачниками, и по-

следние прекращают поиски рассматриваемой мишени и переключаются на выполнение другой программы и быть может частично даже дегенерируют.

Клетки, достигшие цели, характеризуются двумя свойствами: 1) они все прошли примерно по одной и той же траектории и испытали примерно одни и те же воздействия со стороны клеток, мимо которых они (их нейриты) проплывали; 2) они все достигли положительного результата – установили контакты с клетками-мишенями.

Если допустить, что на пути у всех этих клеток встретилось одно наиболее значительное событие (если клетки распространялись в абсолютно однородной среде, то все дальнейшие рассуждения теряют смысл), хоть как-то повлиявшее на какой-либо из их внутренних процессов, то между этими клетками становится возможной кооперация, заключающаяся во взаимном синергетическом влиянии клеток, и выражающаяся в соответствующем усилении воздействия обсуждаемого фактора (события) на процессы, протекаемые внутри каждой из них, подобно тому как одинаковые часы с маятниками, висящие на одной и той же стене, через некоторое время начинают идти в такт, взаимно усиливая влияние друг на друга через усвоение ритма. Однако в рассматриваемом случае взаимное влияние будет скорее всего осуществляться через локальное повышение концентраций некоторых веществ во внеклеточной среде, окружающей клетки, или же через экспозицию определенных молекул на их внешней поверхности.

Однако сама по себе описанная кооперация, характеризующаяся синергичностью, недостаточна для инициации каких-либо процессов, поскольку и среди многих других клеток, не достигших искомой цели, также можно, по крайней мере условно, выделить подпопуляцию, члены которой проходили примерно по одной и той же траектории. Кооперация, порожденная одинаковостью предшествовавшей истории, может вызвать интересующие нас глубокие изменения только в том случае, если она была для каждой кооперирующейся клетки дополнена достижением положительного результата, была сопряжена с нахождением искомой мишени. Достижение цели является как бы санкционирующим событием, разрешающим осуществление далее обсуждаемых преобразований.

Итак, в силу кооперации все эти клетки испытали в определенный период своего движения сильное физиологическое воздействие, например провзаимодействовали с рецепторами или молекулами клеточной адгезии некоторой группы клеток, лежащей у них на пути. Данное физиологическое воздействие сформировало адаптивные изменения внутри каждой из них, например несколько сдвинуло уровни экспрессии определенных генов. Среди этих генов имелся, по крайней мере один, наименее податливый, чья стабильность ограничивала уровень адаптации. Достижение цели, сопряженное с соответствующими внутриклеточными событиями, можно даже сказать “с положительными эмоциями на уровне клетки”, приводит к тому, что изменение экспрессии этого гена претерпевает более глубокую фиксацию. Например, если ранее изменение его

экспрессии достигалось за счет увеличения внутриклеточной концентрации некоторого транскрипционного фактора, то теперь этот же результат может быть получен за счет усиления функциональной связи между сайтом связывания этого транскрипционного фактора и промотором (например, если между ними ранее находился какой-то инсулятор, то он может быть частично или полностью ликвидирован/инактивирован). Данный процесс по своей схеме напоминает формирование классического условного рефлекса, когда ранее индифферентное событие (встреча со случайно попавшимися на пути клетками) сочетается с безусловным сигналом (достижением искомого результата – искомой популяции клеток).

Данное сочетание, если оно имеет достаточно высокую значимость, может вызвать процесс наследования приобретенного, называемый “сомато-параллельной индукцией”. Этот процесс подробно описан в одном из последующих разделов, а здесь мы ограничимся комментарием, что изменения в функциональной системе, в данном случае на уровне отдельной популяции клеток мозга, через изменения концентраций гормонов и гормоноподобных веществ и/или при посредстве компонентов, переносимых внутри Т-лимфоцитов, сопрягаются с подобной функциональной системой, существующей в рамках каждой половой клетки. Обращает на себя внимание то, что все обсуждаемые события происходят либо у эмбриона, либо у новорожденного или очень молодого животного, в период формирования обсуждаемых связей в мозге. Функциональная система, локализованная в половых клетках этого эмбриона или очень молодого животного, будет испытывать нагрузки и изменения, качественно подобные тем, которые имеют место в соответствующей популяции нейронов. Результатом этого будет модификация в половых клетках обсуждаемого эмбриона регуляторной области именно того гена, который ограничивал глубину адаптации.

Во втором поколении, т.е. у непосредственных потомков, полученных от обсуждаемого выше животного, измененный регуляторный участок рассматриваемого гена вызовет на той же стадии развития ситуацию, когда встреча с промежуточной группой клеток станет желанной, поскольку позволит снизить рассогласование, вызванное наличием унаследованного измененного регуляторного участка, т.е. наипростейший путь вторичной адаптации, который открывается перед этими клетками, заключается в нахождении (установлении) контакта именно с теми клетками, которые и вызвали изменение экспрессии соответствующего гена у родителя. В данном случае можно сказать, что если у родителя как бы подбирается “ключ к замку”, то у потомка, наоборот, “к ключу подбирается замок”. И все это происходит в обоих случаях на очень ранних стадиях онтогенеза. В результате у потомка, во-первых, исходное количество клеток, вовлекаемых в процесс, может быть несколько уменьшено без ущерба для дела, и, во-вторых, эти клетки будут как бы параллельно искать мишень как конечную, так и промежуточную, являющуюся вехой на пути к конечной цели. Многие из этих клеток, естественно, сначала найдут промежуточную мишень и уже потом, не теряя контакта с мишенью промежуточной, достигнут

конечной мишени. В рамках этого второго поколения какая-либо обратная связь, индуцированная достижением промежуточной мишени и выходящая за пределы тех клеток, которые ее достигли, как правило еще отсутствует.

✓ И только в последующих поколениях, начиная, согласно нашему отсчету, с третьего, будет постепенно складываться ситуация, когда изменения состояний клеток, достигших промежуточной мишени, будут настолько сильными “клеточными положительными эмоциями”, что станут сравнимы с “клеточными положительными эмоциями”, индуцируемыми достижением конечного состояния. Это изменение состояния может быть сопряжено с выделением веществ, воспринимаемых другими клетками этой же клеточной популяции, еще не достигшими никакой из двух обсуждаемых мишеней, т.е. ни промежуточной, ни конечной. Совместное расположение тел клеток, осуществляющих поиск, облегчает действие указанных веществ обратной связи и снижает требования к специфичности этих веществ (т.е. сигналом о достижении промежуточной и конечной мишеней может служить одно и то же вещество, выделяемое удачливыми (успешливыми) клетками в различные, расставленные друг от друга, моменты времени). Таким образом один первоначальный оборот цикла будет превращен в два последовательных оборота.

К сожалению, данный пространственный фактор (скученность и неизменность положения тел клеток) не может быть использован в случае миграции предшественников нервных клеток, и его полезность ограничена только ситуацией, когда тела клеток покоятся и локализованы на небольшом пространстве (в небольшом объеме), а все обсуждаемые движения – суть перемещения нейритов – поиски нейритами своих мишеней. Однако в случае миграции предшественников скученность клеток также имеет место, но в окрестности искомой мишени, что также позволяет эффективно использовать описанный механизм формирования клеточного “условного рефлекса” и в этом случае, но, тем не менее, возникновение и функционирование обратной связи в случае миграции существенно затруднено.

Так или иначе, выделение дополнительного оборота цикла перед основным приводит к тому, что появляется небольшая популяция клеток, которая не достигает конечной цели, но достигает промежуточного результата. Эта популяция не может далее следовать по пути развития, по которому идут клетки, не достигшие ни конечного, ни промежуточного результатов. У них нет существовавшей альтернативной программы, и потому они могут служить резервом (ресурсом) для формирования эволюционно новых связей между исходным компартментом мозга, где находятся тела этих клеток, и каким-то другим его отделом.

Нарисованная картина эволюции механизмов нейроонтогенеза в действительности предельно идеализирована и игнорирует множество осложняющих факторов. Три условно выделенных поколения в действительности будут соответствовать периодам, каждый из которых занимает от нескольких десятков до нескольких сотен поколений, и, более того, описанный эволюционный процесс

может остановиться и зависнуть на одной из стадий, когда принесенные им плоды уже окажутся удовлетворительными. На такой стадии он может находиться неопределенно долго, поскольку каждый шаг из приведенной последовательности на самом деле связан с преодолением довольно высокого потенциально-го барьера. Такие барьеры вызваны хотя бы тем, что, например, первоначальное увеличение исходного количества клеток связано с повышенными метаболическими затратами и отъемом пространства от других клеточных популяций; изменение регуляторного участка какого-либо гена, активного в развитии нервной системы, приводит, как правило, к множественным “параллельным” развитийным эффектам” и “эффектам вторичной адаптации”, которые детально описаны в других разделах настоящего текста, и так далее. Каждый шаг на этом пути может быть осуществлен только в том случае, если он является жестко необходимым. Очевидно также, что эволюция механизмов нейроонтогенеза гораздо сложнее эволюции частных адаптаций, и потому протекает относительно медленно, но является одновременно и наиболее важной, поскольку повышает общие (универсальные) адаптивные способности организма. Такие общие повышения эффективности процессов развития или функционирования организма вслед за А.Н. Северцовым принято называть ароморфозами, в противоположность частным приспособлениям – идиоадаптациям [Северцов, 1949, с. 251].

2.7.6. Два движителя нейроэволюции

Несмотря на многочисленные попытки, предпринятые в настоящей книге, проблема нейроэволюции остается нерешенной, и целью настоящего раздела является даже не столько генерация очередной попытки ее решения или же создание иллюзии его существования, сколько выявление главных факторов, роковым образом определяющих обсуждаемый процесс.

Даже при беглом взгляде на мозг, на его морфологию, бросается в глаза как удивительное совершенство его структуры у взрослого животного, так и не менее ярко выраженное совершенство на каждой из стадий его эмбрионального и раннего постнатального развития. Создается впечатление, что каждая из связей, образуемых в мозге, оптимальна не только с точки зрения ее конечных функций, но и сам момент ее формирования является наилучшим из всех возможных в онтогенезе.

Эволюция нервной системы (мозга) протекает через повышение как эффективности механизмов его раннего онтогенеза, так и через повышение эффективности конечного (взрослого) состояния, что означает рост (в ряду поколений) эффективности процесса организации нового поведения в индивидуальной жизни взрослого животного.

Отдельные попытки поставить акцент на повышении эффективности механизмов раннего онтогенеза или же на усложнении и совершенствовании конечной структуры мозга не привели к серьезным результатам (см. предыдущий раздел и Прилож. 5). И на то имеются, по-видимому, объективные причины.

Факторы расплаты, сопряженные с каждым из названных процессов, столь велики, что делают само протекание каждого из них в отдельности маловероятным событием. В частности, образование “промежуточного опорного пункта” в рамках повышения эффективности раннего онтогенеза сопряжено не только с выделением подгруппы “лишних” клеток, но и с необходимостью создания дополнительного оборота цикла дифференцировки, дополнительной дифференцировки (образования в рамках онтогенетического эпизода двух субпопуляций клеток вместо одной). С другой стороны, образование новой “нервной связи” во взрослом мозге, обуславливающей увеличение дисперсности имеющихся функциональных систем и повышающей эффективность выработки нового навыка, также требует дополнительной стадии дифференцировки, сопряженной с установлением новой обратной связи в раннем онтогенезе.

Однако общие факторы расплаты и совпадение последовательностей событий в рамках каждого из упомянутых процессов в виде возникновения обратной связи от эволюционно нового продукта (в одном случае – от промежуточного опорного пункта, во втором – от иннервируемой новой мишени) делают возможным решение двух названных задач в рамках одного эволюционного и развития эпизода. В частности, нейроэволюционный эпизод возможен тогда и только тогда, когда в результате его завершения оказываются решенными две внешне независимые задачи – повышение эффективности формирования одной из эволюционно старых нервных связей в раннем онтогенезе и увеличение числа функционально обособленных нервных связей в рамках одной из функциональных систем, наблюдаемой у взрослого животного. Последнее заключается в факте установления новой связи, сопряженной с выделением под эту задачу новой группы клеток, что в результате приводит к ускорению приобретения нового навыка в течение взрослой жизни обсуждаемого животного, к повышению эффективности организации данного нового поведения.

В результате внедрения нового оборота дифференцировки в ранний онтогенез две названные проблемы, относящиеся к разным этапам онтогенеза (формированию мозга и организации поведения), должны оказаться решенными. Данное решение сводится к тому, что вновь образуемый опорный пункт одновременно представляет собой пункт ветвления нервных связей, одна из которых направляется далее к эволюционно старой мишени, а вторая – к эволюционно новой или же сам опорный пункт является таковой. В таком случае обратная связь о достижении промежуточного опорного пункта одновременно служит обратной связью о достижении эволюционно новой иннервируемой мишени. Ясно, что положительный эффект от первого проявляется как ускорение соответствующего развития эпизода, а от второго – как ускорение формирования соответствующего поведения, соответствующего навыка в течение взрослой жизни. Факторы же расплаты – общие и приходится на ранний онтогенез – на период указанного эпизода дифференцировки.

Данное решение сформулировано в терминах исходного и конечного состояний. Обладая названным свойством, оно не зависит от того, каким путем осуществляется переход от исходного состояния к конечному – через естествен-

ный отбор Дарвина, зачатковый отбор Вейсмана, наследование благоприобретенных признаков Ламарка или же через наследование их отдельных компонентов в нашем исполнении. Поэтому несколько ниже мы попытаемся конкретизировать тот путь протекания нейроэволюционного эпизода, который кажется нам на сегодня наиболее вероятным.

Инициатором событий является, по всей видимости, какое-либо чрезвычайно сильное воздействие на взрослое животное, подобное по своему физиологическому эффекту, по своей силе, громкому звуку, вызывающему аудиогенные судороги, или же даже механическому или фармакологическому повреждению мозга или периферических частей нервной системы, например гетерогенному анастомозу нервных стволов. Данное воздействие должно вызывать структурные перестройки в рамках нервной системы и требовать длительных периодов адаптации (в противоположность “обычному” обучению, протекающему быстро и через динамические перестройки – через отбор клеточных групп из предсуществующего разнообразия).

В результате данного воздействия у адаптированного к нему животного должна существовать морфологически и функционально необычная нервная связь, образованная путем отщепления некоторой клеточной популяции от одной из старых клеточных популяций. Данное утверждение относится к самому животному, подвергнутому внешнему воздействию, но не к его потомкам. Упомянутая связь образовывалась методом проб и ошибок при постоянной корректировке от периферии, от текущего результата адаптации, в течение быть может очень длительного периода, сопоставимого по порядку величины со временем жизни данного животного, данной особи. Полученное родителем решение не может быть передано потомку, например, как наследование благоприобретенного признака, просто потому, что “траекторию” метода проб и ошибок нелепо копировать – она неэффективна и, кроме того, крайне сложна.

Однако старая клеточная популяция, от которой была отщеплена новая, весьма конкретна. Множественные и длительные попытки, осуществлявшиеся в рамках этой популяции, неминуемо должны были привести к снижению чувствительности клеток данной популяции к той обратной связи, которая исходит от иннервируемых ими мишеней в нормальной ситуации (в течение раннего онтогенеза и быть может позже), поскольку иначе все попытки адаптации в рамках данной клеточной популяции были бы просто блокированы существованием обратной связи от филогенетически старых мишеней (и действительно, если влияние таких обратных связей велико у данного экспериментального животного, структурная перестройка может быть затруднена, вплоть до ее невозможности). Данное утверждение о снижении чувствительности к обратной связи от достижения филогенетически стандартного для данного вида результата является общим положением, применимым как к ситуации, когда обратная связь получаемая через афферентные нервные волокна (в виде потенциалов действия – обычной нейрональной активности), так и к ситуации, когда обрат-

ная связь имеет место быть в виде диффундирующего вещества – эвокатора (индуктора), что типично для ранних стадий нейроонтогенеза.

Снижение чувствительности к данной обратной связи может быть передано потомку как наследуемый компонент благоприобретенного признака. В рамках каскада рецепции данной обратной связи, преимущественно внутриклеточного, должна быть изменена концентрация какого-либо из белков (ферментов), что возможно через изменение числа блоков в каком-либо модуляторном сайте (например, инсультаторе), расположенным между промотором данного гена и соответствующим сайтом связывания какого-либо белка-транскрипционного фактора. Становление данного компонента благоприобретенного признака наследуемым может происходить по механизму сомато-параллельной индукции.

Снижение чувствительности к данной обратной связи выражается у потомка в увеличенной численности клеток той клеточной популяции, от которой у родителя отщепилась популяция новая, и в увеличении дисперсии среди этих клеток, поскольку нейриты разных клеток не являются вполне независимыми объектами и рост их численности (скупенности) порождает и увеличение дисперсии относительно исходной (нормальной) ситуации. Данный результат будет закономерно возникать на соответствующей ранней стадии онтогенеза, поскольку задержка в получении обратной связи от филогенетически запрограммированного развитийного результата приводит к тому, что все новые и новые клетки направляются (или, точнее, продолжают направляться) на его достижение, до тех пор, пока удовлетворительный по своей силе сигнал обратной связи о достижении данного развитийного результата не будет получен. Таким образом, животное-потомок будет иметь увеличенную численность клеток в рамках данной клеточной популяции и увеличенную дисперсию среди последних.

Описанные выше события, само собой разумеется, в большей степени характерны для птиц и млекопитающих (т.е. для животных с “регуляторным” типом развития), чем для насекомых (животных с “мозаичным” типом развития, протекающем при значительно меньшем вовлечении обратных связей вообще).

Кроме того, следует обратить внимание на два момента.

1. Уменьшение чувствительности к обратной связи приводит к тому, что увеличенным оказывается число клеток в конечной популяции, от формирования которой получен данный сигнал по обратной связи, а также общее число клеток, принимающих реальное участие в данном поисковом процессе – поиске мишени, от достижения которой формируется упомянутый сигнал обратной связи. Данный факт обеспечен тем, что включение клеток в поисковый процесс не является одномоментным событием – клетки начинают искать мишень асинхронно – одни раньше, другие позже. Здесь имеется дисперсия во времени. И если сигнал обратной связи приходит быстро, как полагается, то многие клетки только формально оказываются принимавшими участие в его поиске – их тела и нейриты не успели совершить каких-либо видимых движений. Однако, если сигнал обратной связи запаздывает, то эти замедленные клетки включаются в реальный процесс поиска искомого результата. Причем, следует

иметь в виду, что они оказались “замедленными” чисто случайно – в силу стохастических причин, оказавшись на “медленном” конце распределения, т.е. данный процесс протекает, как это принято говорить, “в реальной длительности” [Бергсон, 1998], а не представляет собой набор дискретных состояний, представления о которых можно использовать лишь для пояснения принципиальной схемы процесса на первом этапе его обсуждения.

2. Увеличенное число клеток в конкретной клеточной популяции, достигнутое, например, через описанное выше снижение чувствительности к обратной связи, приводит к тому, что в случае дальнейшей дифференцировки данной клеточной популяции (когда она разделяется на две дочерние субпопуляции), число клеток, принимающих участие в этих процессах, оказывается увеличенным и далее, на протяжении 2–3 дальнейших циклов дифференцировки, если дифференцировка продолжается. Данный процесс, т.е. наличие “следового” эффекта, имеет место, несмотря на то, что все молекулярные механизмы, обеспечивающие рецепцию обратных связей при дальнейших дифференцировках, оказываются ненарушенными (неизменными). Просто исходно увеличенная численность клеток, оказавшаяся на момент начала процесса дифференцировки, приводит к тому, что стандартный сигнал обратной связи оказывается получен в момент, когда несколько большее число клеток относительно нормального количества успели достичь мишени. В ряду дифференцировок этот феномен должен затухать однако весьма быстро, но сам факт его существования на протяжении 2–3 циклов дифференцировки (вместо одного) обуславливает некоторую диффузность границ возможного приложения эволюционного процесса в пределах данного эволюционного эпизода.

Разумеется, будут существовать и разнообразные побочные эффекты данного эволюционного изменения в виде параллельных развитийных эффектов и эффектов вторичной адаптации, но мы не будем обращать на них внимания в пределах настоящего раздела для упрощения рассуждений. Главный же обсуждаемый результат – увеличенная численность клеток в одном из компартментов мозга. Сам по себе этот результат может существовать в течение длительного ряда поколений как вполне устойчивая стадия филогенеза, но он не является конечным в смысле завершения данного эволюционного шага – здесь нет выделения новой клеточной популяции, нет и образования нового опорного пункта на пути формирования эволюционно старых связей.

Увеличение численности в одной из клеточных популяций мозга представлено выше как результат действия одного из движителей нейроэволюции – стремления к большей эффективности конечных состояний. Однако подобное же увеличение численности может быть, по крайней мере, и результатом стремления к большей эффективности процессов раннего онтогенеза. В последнем случае, правда, увеличение численности в конечной популяции будет достигаться скорее не через снижение чувствительности к обратной связи, а через увеличение исходной численности клеток-предшественников, но последнее, как было показано выше, может стать следствием снижения чувствительности к обрат-

ной связи на предыдущем обороте цикла дифференцировки. Увеличение исходной численности клеток-предшественников приведет к ускоренному протеканию данного развитийного эпизода и может быть поддержано в эволюции через механизм естественного отбора на ранних стадиях постнатальной жизни, к примеру, в период молочного питания, когда погибают детеныши с замедленным развитием, а детеныши с развитием ускоренным получают преимущество. Увеличение численности клеточной популяции в течение эволюционного эпизода является все же в основном результатом стремления к большей эффективности конечных состояний, чем процессов раннего онтогенеза.

Второй филогенетический этап эволюционного эпизода начинается с существования чрезмерно увеличенной численности клеток в рамках одной из популяций клеток мозга и протекает под влиянием в равной мере стремления к большей эффективности как конечных состояний, так и данного раннего онтогенетического эпизода. Первое будет достигнуто через выделение новой клеточной популяции, второе – через образование промежуточного опорного пункта. Новая обратная связь, сигнализирующая о достижении двух названных новых результатов, будет для них общей.

Среди клеток, принадлежащих к популяции с увеличенной численностью, можно условно выделить две подпопуляции: 1) клетки, траектория чьих нейритов была вполне оптимальной в смысле достижения филогенетически древнего искомого результата, однако в случае каждого нейрона эта траектория была достигнута случайно; 2) клетки, чьи нейриты случайным образом достигли филогенетически новой мишени, но данный факт на данной ранней стадии онтогенеза еще скрыт от анализа организма и данной клеточной субпопуляции в частности (он “не известен” организму – не выявлен до момента использования данной эволюционно новой связи, что произойдет многим позже, с началом проявления соответствующей поведенческой активности данной особи). Клетки (нейриты) первой группы проплывали мимо некоторой последовательности внешних объектов (“условных” сигналов) и достигли конечного объекта (сигнала “безусловного”), получив при этом “вознаграждение” (в метафорическом смысле, разумеется). Клетки (нейриты) второй группы проплывали мимо некоторой другой последовательности внешних объектов, но никакого “вознаграждения” в конце своего пути на данной стадии онтогенеза не получили. “Вознаграждение” будет получено ими позже, в период поведенческого использования данной новой связи. Последовательность внешних объектов в обоих случаях приводит к последовательности внутриклеточных метаболических сдвигов, усиленной в обоих случаях кооперативностью (синергичностью) межклеточных взаимодействий внутри каждой из двух рассматриваемых групп. В обоих случаях эти сдвиги будут по достижении конечного результата расценены как “положительные”, поскольку они были его предшественниками. В первой группе это произойдет в момент достижения нейритами их искомой филогенетически древней мишени, а во второй – в момент начала поведенческого использования филогенетически новой связи, когда часть образующих эту связь клеток войдет

в состав главной фенкопии функциональной системы и станет “окончательно модифицированной” в поведенческом смысле.

Однако не все сдвиги, совершившиеся по пути, являются равномошными (равноценными) – среди них существует иерархия: наиболее сильное влияние приписано к сдвигам, ближайшим к достижению конечного результата. Это положение применимо к клеткам, достигающим как к старой мишени, так и к клеткам, достигающим мишени новой. Каждая из этих групп клеток сопряжена со своим множеством метаболических сдвигов, каждое из которых ранжировано внутри по степени важности – по степени приближенности к своему конечному результату.

Решение нейроэволюционной проблемы лежит на пересечении этих множеств, с учетом рангов событий внутри каждого множества. Событие (встреча с внешним объектом), общее для двух множеств и являющееся наиболее приближенным к каждому из двух полезных результатов, становится промежуточным опорным пунктом и пунктом ветвления нервных связей. Ясно также, что очень хорошей является ситуация, когда этот пункт буквально совпадает с эволюционно новой мишенью (но это оптимально, разумеется, не всегда, и не всегда случается).

Вновь образованный промежуточный опорный пункт должен обладать свойствами обычного опорного пункта: метаболический сдвиг, осуществляющийся при контакте с этим пунктом, должен стать предметом поиска всей старой клеточной популяции, по достижении этого опорного пункта вся старая клеточная популяция должна получать обратную связь о его достижении, прекращающую дальнейшие попытки в этом направлении у оставшихся клеток старой популяции (“оставшихся” – в смысле “недостигших” данного опорного пункта; это типично для любой дифференциации в течение раннего онтогенеза позвоночных, что было рассмотрено нами ранее).

Информация о поиске нового опорного пункта передается половым клеткам особи в два этапа: 1) передается “трафарет” о потребных метаболических сдвигах с точки зрения раннего эпизода, содержащий информацию о 2–3 объектах, встреча с которыми желанна, это происходит в период раннего онтогенеза; 2) передается “трафарет” о потребных метаболических сдвигах с точки зрения образования новой клеточной популяции, содержащий информацию также о 2–3 объектах, которые могут быть другими, а могут быть и указанными выше. В общем случае, если пересечение трафаретов “не пусто”, не есть пустое множество, то общий их элемент становится соответствующим некоторому наследуемому компоненту, но не “приобретенного признака”, а скажем, компоненту некоторого потребного состояния, которое должно быть достигнуто на конкретной ранней стадии онтогенеза.

На молекулярном уровне каждому из “трафаретов” соответствует ряд эпигенетических ненаследуемых изменений в районе регуляторных участков некоторых генов, расположенных в данном случае в половых клетках. Эти изменения могут заключаться, к примеру, в более-менее стабильном связывании некоторых транскрипционных факторов с соответствующими им регулятор-

ными участками. В целом они не являются наследуемыми; и также события, вызванные только в течение раннего онтогенеза или же только в период взрослой жизни при выработке адаптивного поведения, не оказывают какого-либо влияния на потомство животного. Однако, если эпигенетические ненаследуемые изменения, вызванные ранними развитием событиями, совпали с эпигенетическими ненаследуемыми изменениями, инициированными у взрослого животного, совпали в пределах одного и того же регуляторного и, далее, быть может одного и того же модуляторного участка конкретного гена, то такое совпадение приводит к переходу данного локального изменения из эпигенетической ненаследуемой формы в наследуемую форму, также эпигенетическую, хотя на данном этапе не исключен и переход информации из эпигенетической формы в генетическую, заключающуюся в изменении последовательности нуклеотидов ДНК (в пределах соответствующего модуляторного сайта, разумеется, скорее всего как изменение числа однотипных блоков, образующих модуляторный сайт). Фенотипически данный результат будет выражен как наследование одного из компонентов протекавших изменений.

Сущность данного компонента, как и любого морфоэволюционного изменения вообще, сводится к изменению модуляторного сайта, обуславливающему изменение влияния на экспрессию какого-либо транскрипционного фактора и порождающему сдвиг периода или интенсивности экспрессии соответствующего белка (фермента). В данном частном случае изменение экспрессии, приходящееся на определенный период онтогенеза, должно вызвать эмоционально негативное состояние клетки (нейрона), которое будет нейтрализовано (“снято”) при встрече с искомым объектом – промежуточным опорным пунктом и пунктом ветвления нервных связей, как он был охарактеризован выше. Это один и тот же объект и его достижение порождает одну и ту же обратную связь, которая в первую очередь ликвидирует эмоционально негативное состояние у клеток, его достигших.

В последующем ряду поколений эта обратная связь от достижения частью клеток искомого состояния будет усилена до такой степени, что будет восприниматься и клетками этой же популяции, данного состояния еще не достигшими, и будет “выключать” их усилия по достижению результата, уже достигнутого другими клетками. Это, кстати, один из принципов образования и функционирования многоклеточных организмов вообще. Появившись на самой заре эволюции, с первыми многоклеточными организмами, этот принцип был с самого начала противопоставлен псевдодарвиновскому принципу о борьбе частей внутри организма, чьи отголоски можно услышать и сегодня, например в виде идеи об “эгоистических” целях каждого конкретного нейрона, о “конкуренции” нейронов “за входы” и т.п.

Ранее процессы дифференциации обсуждались нами без привлечения метафоры об эмоциях – в разделе о динамической теории дифференциации говорилось просто о том, что “полученный сигнал обратной связи прекращает попытки оставшихся клеток популяции достичь данного искомого состояния и переключает их усилия на достижение очередной, также генетически заданной, цели”.

Однако эффективная обратная связь от промежуточного опорного пункта, как уже было отмечено выше, для недостигших этой цели клеток будет сформирована не сразу, а лишь через несколько поколений. Основное свойство данной обратной связи заключается в том, что она передает положительное эмоциональное состояние от клеток, достигших промежуточного опорного пункта, к тем клеткам, которые промежуточного пункта “еще” не достигли, а после получения данной обратной связи не достигнут данного пункта уже никогда, так как необходимость в этом на уровне организма полностью отпала – эта цель достигнута достаточным количеством других клеток из данной клеточной популяции.

В целом для успешного завершения эволюционного эпизода – эпизода нейроэволюции, крайне важно, чтобы усилия в течение раннего нейроонтогенеза, хотя бы на уровне направления модификации одного регуляторного/модуляторного сайта одного из генов, совпали бы с направлением усилий при организации поведения у этого же животного во взрослом состоянии. Причем, как и для случая обычных морфологических изменений, в случае нейроэволюционного эпизода весьма важно, чтобы как в раннем возрасте, так и в упомянутый период взрослой жизни, полученный результат был бы достигнут не до конца, частично. Этот вариант, кстати, является и наиболее вероятным с учетом сложности обсуждаемых событий.

Лирическое отступление

Встречающееся в настоящем фрагменте текста рассуждение о “реальной длительности” (по Бергсону) кажется противоречащим положению об “эпизодах”, о том, что любой процесс “имеет начало, течение и конец”. Это реальное противоречие, причем не только в смысле марксистской “диалектической” фразеологии, для которой было характерно декларирование факта существования некоторых “противоречий” без детального указания на то, какое реальное или мысленное изменение в обсуждаемой системе и/или процессе приводит к каким конкретным отрицательным и положительным эффектам (последствиям). В нашем понимании, проистекающем из представлений Генриха Сауловича Альтшуллера, о противоречии можно говорить только тогда, когда попытка улучшить один из показателей системы приводит к ухудшению какого-то другого ее показателя. Причем все упомянутые сущности – показатели и изменения – должны быть указаны конкретно, чтобы допускать хотя бы в принципе измерение экспериментальным путем, а иначе исследователь неминуемо кончит дело “призванием варягов” [Сперанский, 1955, с. 395].

Дискретность состояний приводит к упрощению управления процессом, будь то ранний онтогенез или типичный поведенческий процесс у взрослого животного. “Длительность”, или непрерывность, процесса порождает существование локальной памяти в системе о его протекании, о событиях, реально произошедших между теми или иными условно выделенными “дискретными состояниями”, что в примере с ранним онтогенезом открывает путь к его дальнейшей филогенетической эволюции, а в примере с организацией поведения –

путь к совершенствованию данного поведения в течение дальнейшей жизни этой же особи. Поэтому, поскольку оба свойства, как “дискретность”, так и “длительность”, в той или иной мере важны для живой природы, они и имеют место быть.

2.7.7. Принципы “additio” и “divisio” в развитии мозга и нейроэволюции

“Часто эмбриогенез сравнивают с формированием здания из каких-то отдельных фрагментов, отдельных частей” [Анохин, 1977, с. 12], причем обсуждается, как правило, процесс возведения “дома вообще” (как некоего универсального-обобщенного сооружения).

Между тем «...здание редко состоит из одной только пространственной ячейки, особенно в светской архитектуре. Обычно архитектору приходится иметь дело с комбинацией целого ряда пространственных ячеек, иначе говоря, с группами пространства. Разумеется, эти комбинации нескольких пространств могут быть продиктованы самыми различными практическими потребностями, они могут быть более элементарными и более сложными, но, по существу, всякая группировка пространства в архитектуре восходит к двум противоположным принципам, которые чередуются в эволюции стилей. Один из них может быть назван принципом “additio” – т.е. группировка пространства последовательным прикладыванием одной пространственной ячейки к другой, а второй – принципом “divisio” – т.е. комбинация пространства посредством деления некоей большой пространственной единицы на ряд составных элементов» [Виппер, 1985, с. 266].

“Уже на самой ранней ступени развития архитектуры, – отмечал Борис Робертович Виппер, можно наблюдать контраст этих двух принципов. Например, план дворцов-крепостей, выстроенных в эпоху так называемой микенской культуры, обнаруживает последовательную группировку пространства по принципу “additio”. Рассмотрим, например, план дворца в Тиринфе. Прежде чем попасть к жилым покоям самого властителя крепости, приходится обойти кругом почти всей занимаемой дворцом площади. За первыми воротами следуют вторые, третьи и четвертые: они соединены то коридорами, то открытыми дворами, нанизанными друг на друга как звенья одной длинной цепи пространства. Когда посетитель проникает сквозь последние главные ворота, то оказывается, что дворец властителя состоит, в сущности, из трех совершенно самостоятельных, обособленных помещений, расположенных рядом, каждое со своим собственным двором, так называемый мегарон (большая мужская зала с очагом), спальня и жилище женщин и детей (радикальный пример метода “additio”: для каждой практической надобности предназначена особая самостоятельная постройка).

Противоположный принцип группировки пространства присущ архитектуре Древней Месопотамии. Характерный пример – план дворца вавилонского магната. Нетрудно заметить, что место постройки в целом имеет неправиль-

ную, неравномерную форму, тогда как внутренние стены проведены с геометрической точностью. Это значит, что вавилонский архитектор исходил в своем плане из некоего целого пространства, которое затем делил внутренними линиями на группы более мелких пространственных ячеек, то есть пользовался принципом “divisio”. Этот принцип указывает на более развитое чутье интерьера, более богатую циркуляцию внутреннего пространства. Пространственные ячейки не нанизаны теперь по одной оси и не изолированы друг от друга, но разворачиваются во всех направлениях и связаны между собой непрерывными переходами. Принцип “divisio” на этой элементарной стадии развития имеет и свои неудобства. Вы видите, что при внутреннем делении места постройки остаются лишние, бесполезные отрезки пространства, и для того, чтобы сгладить эти неровности плана, вавилонский архитектор прибегает к оригинальному приему ломаных, уступных наружных стен. Какой своеобразный вид фасаду вавилонского жилого дома придавали волнообразные наружные стены, показывает попытка реконструкции.

Не только в архитектуре Древнего Востока, но и в Греции, и в Риме, и даже в эпоху средних веков принципы группировки пространства находятся на очень элементарной стадии развития. Истинный размах, сложное и богатое содержание эта проблема приобретает только в архитектуре Ренессанса и барокко. При этом архитектура Ренессанса столь же последовательно придерживается принципа “additio”, насколько в архитектуре барокко неограниченную популярность приобретает принцип “divisio”...» [Виппер, 1985, с. 266–267].

С точки зрения раннего нейроонтогенеза “additio” и “divisio” суть принципы, описывающие конечные состояния, безотносительно к тому, через какую последовательность промежуточных этапов эти состояния в реальном времени достигаются. С другой стороны, известно, что обсуждение любого процесса следует начинать с упоминания его конечного результата. И если таковых результатов два, то из самого этого факта возможно предполагать наличие двух различных процессов (бывает, конечно, что один и тот же процесс время от времени ведет к двум принципиально различным результатам, но это скорее экзотика, чем типичная ситуация).

Даже из беглого знакомства с атласом мозга мыши или крысы [Paxinos, Watson, 1982] можно заключить, что мозг состоит не только из множества четко морфологически различных отделов, но многие из таких четко очерченных отделов разделены в свою очередь на ряд функционально различных, но гистологически (на реальных срезах мозга) неразличимых областей (зон, подразделов). Границы между такими зонами часто условны, иногда диффузны, варьируют от животного к животному, и из независимых экспериментов известно [Хьюбел, 1990], что они могут быть смещены (сдвинуты) путем воздействия на животное в ранние периоды жизни, называемые “критическими” (в критические периоды развития той или иной системы, к примеру, зрительной). Такая значительная вариабельность во фрагментации этих отделов, в противоположность морфологической стабильности самих этих отделов как цель-

ных образований, свидетельствует о том, что процессы создания этих отделов и процессы их последующей фрагментации управляются различными механизмами и предположительно не могут быть описаны в универсальных терминах (на основе одного или того же правила/закона).

Морфологически легко заметные отделы не могут быть созданы на основе того же правила, что и отделы, различимые лишь функционально, хотя бы из-за различий во временной шкале обсуждаемых событий. Морфологически заметные отделы, формирующиеся по принципу “*additio*”, формируются один за другим (отдел А разделяется на В и оставшийся А, затем получившийся В разделяется на С и оставшийся В, и, быть может, одновременно с разделением В, оставшийся А разделяется на D и вновь оставшийся А, и так далее). Такие независимые события пошаговой дифференциации расположены на временной шкале строго последовательно (возможное ветвление и последующая случайная одновременность дальнейших дифференциаций не имеет значения – важно лишь, что в результате каждого эпизода дифференцировки образуются всего лишь два отдела).

Однако дальнейшая фрагментация этих отделов, протекающая по принципу “*divisio*”, как раз характеризуется одновременным (чуть ли не синхронным) разделением слитного отдела на большое (иногда очень большое) множество частей, т.е. процессы специализации (дальнейшей дифференциации) всех этих областей (условно выделенного обсуждаемого отдела) протекают параллельно. Практически для любого отдела мозга можно выделить *две стадии*, следующие в течение раннего онтогенеза одна за другой роковым образом: 1) “*additio*”, когда группа клеток, образующая отдел, выделяется как морфологическое целое; 2) “*divisio*”, когда этот отдел фрагментируется на множество морфологически трудно различимых секторов (подотделов).

Стадия “*additio*” протекает на основе закономерностей, установленных нами ранее: исходно каждая из клеток группы А пытается стать клеткой В; при достижении искомого состояния В частью клеток А, они выделяют сигнал обратной связи, останавливающий попытки остальных клеток А стать клетками В; в результате имеются клетки А и В. Основным преимуществом, основным положительным свойством этого процесса, опуская сам факт дифференциации, является его исключительно высокая надежность: клетки не будут разделены на две популяции только в том случае, если все клетки исходной популяции А окажутся дефектными, если не удастся найти даже двух клеток А, лишенных дефектов. Основным недостатком, основным отрицательным эффектом этого процесса, является его крайне низкая скорость, обусловленная лишь удвоением числа клеточных популяций на каждом цикле. Следует отметить, что данный процесс, протекающий по принципу “*additio*”, не является специфичным исключительно для мозга. В течение раннего онтогенеза на основе этого принципа закладываются практически все органы и ткани, в том числе и впоследствии сугубо периферические (обсуждаются позвоночные животные, у беспозвоночных имеет место другой процесс).

Стадия “divisio” протекает на основе закономерностей, ранее нами не обсуждавшихся. Прежде всего следует отметить, что эта стадия является мозго-специфичной: никакие периферические органы подобным образом в течение всего онтогенеза не фрагментируются (правда, можно сказать, что сходные процессы могут иметь место на периферии в виде фрагментации иннервации периферических органов, но процессы иннервации опять-таки относятся к нервной системе, хотя, разумеется, уже и не к центральной).

Принято считать, что раннее развитие мозга и его последующее функционирование определяется по крайней мере двумя факторами: 1) командами, исходящими из генетического аппарата той или иной рассматриваемой нервной клетки или ее предшественника; 2) внешними по отношению к данной клетке сигналами, такими как градиенты концентраций физиологически активных веществ, молекулы клеточной адгезии, расположенные на поверхности соседних клеток, импульсная активность соседних клеток и тому подобное. Сама нервная клетка или ее предшественник представляется при этом, как управляемый объект, относительно простым. Источники управления по умолчанию принимаются лежащими где-то за ее пределами: либо во внешних сигналах, либо в ее собственном генотипе, мыслимом тоже как источник неких команд, обязательных к исполнению, но считающимся как-бы функционально отделенным от сомы клетки в силу собственной важности (“гены господ” и “гены рабы” – вполне яркая метафора, сцепленная с этими представлениями).

Дальнейшие исследования процесса онтогенеза и нейроонтогенеза, в частности, неизбежно приводят к тому, что сложность предполагаемых механизмов, управляющих данными процессами, закономерно и неуклонно возрастает. И если на стадии, обозначенной нами как “additio”, когда новые клеточные популяции возникают одна за другой (последовательно), развитие на основе внешних сигналов и сигналов, исходящих из генома, представляется хотя и исключительно сложным процессом, но процессом, в принципе возможным, то на стадии “divisio”, когда из одной и той же клеточной популяции практически одновременно выделяется множество новых и функционально различных подсистем, наиболее честно было бы признать, что требуемая сложность управляющего аппарата должна превосходить все мыслимые пределы. Как известно, сверхсложных систем в живой природе существовать не может: увеличение сложности приводит к снижению надежности, для повышения надежности требуется вводить дополнительные подсистемы, которые в свою очередь приводят к еще большему возрастанию сложности и к необходимости введения еще дополнительных систем, систем дополнительного уровня, страхующих недостаточную надежность ранее введенных страхующих подсистем – круг замыкается и из него нет выхода.

“Нет выхода”, по крайней мере, при наличии двух видов источников управляющих сигналов: генома клетки и ее окружения. Сейчас считается само собой разумеющимся, что каких-либо иных источников развития в природе нет и быть не может. Все остальное, якобы, граничит с мистикой и чистой ска-

зочностью. Вполне справедливо раскритикованные в прошлом представления об “эмбриональном поле”, исходно предложенные А. Гурвичем [Любищев, 1925], являются тому подтверждающим примером (эти представления не решают, кстати, обозначенной нами проблемы: сложность управляющих сигналов просто механически переносится на сложность структуры биологического поля, но никак при этом не снижается).-

В результате открываются две возможности. Во-первых, мы можем посчитать подавляющее большинство фактов, накопленных биологией развития, причем накопленных не в последние несколько лет, а даже в период до Второй мировой войны, лишь набором артефактов, ошибочно информирующих нас об изрядной сложности процессов онтогенеза и нейроонтогенеза. Данное предложение не является на самом деле издевательством над здравым смыслом – именно такое решение было принято научным сообществом в отношении проблемы наследования приобретенных признаков, когда было заявлено, что данный процесс не может иметь места (несмотря на легендарные эксперименты Каммерера и Броун-Секара). В то время не было возможности вообразить никаких гипотетических механизмов наследования приобретенного и это послужило роковой причиной такого ошибочного решения. Второй возможностью, являющейся, на мой взгляд, гораздо более симпатичной, хотя и менее комфортной для носителей соответствующих представлений, является возможность признать, что наши представления о раннем онтогенезе и нейроонтогенезе являются в большей своей части ошибочными. Они отражают в объективной манере какие-то вспомогательные моменты, реально существующие вспомогательные механизмы, но упускают нечто главное, гораздо более важное, чем все то, что нам сейчас известно об этих процессах.

В действительности же требования к сложности внешних сигналов (экстраклеточных сигналов), регулирующих развитие, и требования к сложности сигналов, исходящих от генетического аппарата (генетического аппарата нервной клетки или ее предшественника) могут быть на несколько порядков снижены, если мы согласимся допустить, что клетка не является пассивным объектом – объектом управления, а является в действительности чуть-чуть более сложным объектом (существом) – объектом, обладающим собственным поведением, лишь косвенным образом зависящим от внешних сигналов и сигналов собственного генетического аппарата. Поведение данного объекта (клетки) не является детерминированным и для внешнего наблюдателя может выглядеть как полностью непредсказуемое, либо даже как стохастическое (случайное). Однако данное поведение может иметь в качестве основы несколько весьма простых принципов, чье наличие фантастическим образом упрощает весь процесс онтогенеза и нейроонтогенеза, в частности.

Процесс онтогенеза для нас не будет больше выглядеть как процесс строительства здания из пассивных кирпичей под руководством генетического аппарата и при учете внешних регулирующих сигналов (также в свою очередь косвенным образом генетическим аппаратом обусловленных), а будет скорее

представляться как процесс гораздо более сказочный, если хотите, как строительство из объектов, где вместо каждого кирпича будет маленький-маленький человек, не подчиняющийся при этом какому-либо тоталитарному руководству. Однако он будет руководствоваться вполне ясными внутренними принципами. Что же это за принципы, которыми должен руководствоваться человек-клетка? Забудем про человека – это не вполне научная аналогия, для нас далее будет существовать только нервная клетка, или ее клетка-предшественник.

Из многочисленных данных электрофизиологии и нейробиологии вообще, можно заключить, что первым необходимым свойством нейрона или его предшественника является способность проявлять собственное поведение, т.е. поведение, не являющееся индуцированным внешними стимулами, а являющееся следствием каких-то внутренних процессов, имеющих стохастическую, колебательную или какую-либо другую природу (в действительности, скорее всего, имеет место некая комбинация из колебательных и стохастических процессов, как и во многих других случаях в живой природе). Для внешнего наблюдателя ситуация выглядит так, как будто бы нейрон может в некоторой мере изменять свою собственную активность по своему внутреннему желанию (так оно и есть на самом деле, если не нагружать термин “желание” дополнительными значениями).

Основной принцип, которым руководствуется клетка, обладающая собственным поведением, оказывается довольно прост. Клетка стремится, чтобы с помощью колебаний (флуктуаций) собственного состояния она могла не только изменять активность своих выходов – могла влиять на какие-то соседние клетки, но чтобы от этих влияний порождалась обратная связь, приходящая на входы данной нервной клетки от каких-то соседних клеток. Причем клетка стремится, чтобы эффективность этого процесса была максимально возможной – чтобы с минимальным изменением собственного состояния (поведения) она могла порождать максимально четкую, обширную по представительству и значительную по амплитуде обратную связь. Возвращаясь к антропоморфным терминам, можно сказать, что клетка стремится к максимальной и активной власти над окружающей ситуацией. Клетки, лишь воспринимающие внешние влияния, но никак не способные их модулировать, бесполезны для нервной системы. Аналогичным образом клетки, способные изменением своего состояния порождать обширные изменения в активности мозга, но лишённые какой-либо обратной связи от этих изменений, также бесполезны для нервной системы. И только клетки, обладающие обоими свойствами являются действительно полезными.

Клетка пытается постоянно исследовать окружающее пространство с целью улавливания закономерностей, доступных ее непосредственному влиянию, управлению. Создается впечатление, что это происходит лишь из-за любопытства – *just for curiosity*. Подобно игровому поведению животных или маленьких детей, где они пытаются уловить закономерности окружающего мира, и заодно свои внутренние закономерности. Процесс взаимодействия с миром, внешним относительно целого животного, имеет тот же исходный принцип,

что и процесс исследования нейроном закономерностей жизни своего локального окружения – не закономерностей вообще, а лишь закономерностей, доступных активному использованию. Разумеется, любые закономерности, на которые нейрон может как-то влиять через изменение своего состояния, через изменение собственной активности, могут оказаться полезными в будущем, даже если и кажутся поначалу бесполезными.

Причем здесь идет речь именно о закономерностях, выявляемых самим нейроном, закономерностях, основанных на фактах повторяемости событий в окружающем пространстве: нейрон может по собственному желанию изменить свое состояние и свою активность, направленную на другие нейроны, и одновременно может произойти множество изменений активностей, приходящих на входы данного нейрона, при этом большинство из входных изменений активностей будет абсолютно случайно и не будет иметь никакой причинной связи с изменением активности данного нейрона; и только если наблюдается факт повторяемости этих событий – когда нейрон может изменением своей активности из раза в раз достигать хотя бы небольшого, частично повторяющегося изменения на входах, только тогда данная закономерность может быть признана существующей; при этом нейрон может абсолютно ничего не подозревать о вовлеченности многих других нервных клеток (и даже внешних по отношению к целому животному событий) в формирование данной закономерности (да это, собственно, ему и не нужно – ему лишь важна возможность влиять на ситуацию, так сказать, “с практической стороны”).

Если раньше нейрон рассматривался больше лишь как сложный передаточный пункт, собирающий внешние сигналы, потом как-то обрабатывающий их, и затем выдающий сигналы на “выход”, то теперь нейрон представляет собой генератор собственных сигналов, посылающий их другим нейронам и в ответ пытающийся в громадном количестве шумов, исходящих от множества других нейронов, уловить обратную связь, специфично порожденную изменением собственной активности. Очевидно, что большинство таких попыток – флуктуаций собственного состояния, не дают никакой детектируемой обратной связи, но среди множества разнообразных изменений собственной активности может обнаружиться и несколько таких, обратная связь от которых в ряду повторных попыток может быть расценена как повторяющаяся.

Именно такие изменения собственной активности и будут оцениваться нейроном как наиболее удачные и будут прорабатываться далее с целью усиления стабильности их обнаружения. При этом нейрон может не иметь никаких представлений о действительной “длине” петли этой обратной связи (количестве промежуточных нейронов или других объектов /животных, людей, явлений природы и т.п./ во внешнем мире, замыкающих иногда реальную петлю обратной связи). Неудивительно, что для всего этого нейрон должен обладать не только собственным поведением, но также и памятью и способностью дискриминации, и способностью целенаправленного изменения собственного поведения.

Все обсуждаемые события имеют место и в процессе пренатального, раннего постнатального и дальнейшего развития животного. Только в пренатальный период обратные связи не выходят в основном за пределы организма, далее их типичная длина в среднем постоянно увеличивается (при рождении и в ходе дальнейшего развития). В процессе развития каждый предшественник нервной клетки стремится стать максимально полезным в упомянутом выше смысле. С этих позиций данный этап онтогенеза протекает по принципам, весьма схожим с принципами организации поведения у взрослого животного.

При этом не менее важно, что, несмотря на исключительную важность процессов, описанных в предыдущем абзаце, они относятся в большей мере к стадиям, обозначенной нами как “*divisio*” и сами по себе недостаточны для формирования мозга. Для эффективного использования собственного поведения нейронов и их предшественников на предыдущих стадиях развития мозга, в большей мере подчиненных принципу “*additio*”, должен быть построен адекватный морфологический каркас. Поэтому, хотя нейроэволюция и не сводится к “морфологической нейроэволюции”, важность последней не подлежит сомнению. Но при этом факт проявления нейроном собственного поведения осуществляет во всех остальных аспектах нейроэволюции полный переворот: если раньше градиенты концентраций физиологически активных веществ и макроскопическая морфология, созданная на предыдущих стадиях онтогенеза мозга, выступали в качестве инструктивных направляющих сил, то теперь эти же самые градиенты концентраций и морфологический каркас выступают в качестве помощников, помогающих нервным клеткам достичь хороших с их собственных точек зрения результатов с максимальной эффективностью.

Свойство нервной клетки и ее предшественника, которое мы обозначили как “собственное поведение” является в действительности исключительно важным для всего обсуждаемого процесса. Если бы активность нейрона на 100 % определялась только внешними влияниями (смешно говорить, но не так давно эта точка зрения была господствующей), то нейрон не смог бы отличить результата изменения собственной активности от простой синхронной активации соседних нейронов одним и тем же внешним воздействием. В действительности же нейрон способен четко дискриминировать изменение своей активности, индуцированное внешним воздействием, и изменение активности, обусловленное своими внутренними процессами и, если мы не боимся этого термина, – “внутренним желанием”. Именно способность этого различения позволяет нейрону исследовать меру своего влияния на текущую обстановку.

Нейрон постоянно исследует все новые и новые возможности, на предмет проявления закономерностей. Нетрудно догадаться, что каждый нейрон, как и человек, стремится быть Наполеоном (хотя бы отчасти), а не пассивной жертвой внешних обстоятельств. Как известно, существуют всего лишь два ничем не ограниченных стремления – стремление к творчеству и стремление к неограниченной власти. Это наблюдение справедливо как в отношении человека как живого существа, так и в отношении отдельной нервной клетки и даже в отно-

шении ее предшественника, который в течение раннего онтогенеза всеми средствами стремится занять наилучшую из возможных позицию. Творчество как установление закономерностей и реальная власть как их практическое использование являются исходными принципами функционирования нервной системы. Эти особенности являются первичными и самостоятельными ценностями, они не зависят от реальной или ожидаемой пользы, которая может быть, а может и не быть извлечена при их посредстве из текущей ситуации.

Однако здесь, особенно судя по предыдущему абзацу, наблюдается некоторое смещение в область социальной демагогии, чего на самом деле следует избегать. В действительности представления о собственной активности нейрона позволяют по-новому взглянуть на многие старые и хорошо известные закономерности, а также на известные экспериментальные результаты, находившие ранее смутное объяснение.

Рассмотрим модель, предложенную Дональдом Хеббом и позволяющую объяснить ассоциативное обучение изменениями в синапсах. Ее основная идея состоит в том, что синапс между двумя нейронами А и С становится тем более эффективным, чем чаще за возбуждением нейрона А следует возбуждение нейрона С, независимо от того, чем это последнее будет вызвано ($A \rightarrow C$). Таким образом, для повышения эффективности синапса вовсе необязательно, чтобы разряд нейрона С был *следствием* разряда А. Предположим, например, что с С образует синапс еще один нейрон, В, причем синапс $A \rightarrow C$ слаб, а синапс $B \rightarrow C$ весьма эффективен; допустим далее, что А и В разряжаются почти одновременно или же В чуть раньше А и что С дает разряд не под влиянием А, а в результате сильного воздействия В. В модели Хебба уже сам факт, что С разряжается сразу после А, повышает эффективность синапса $A \rightarrow C$. Предполагается также, что если импульсы, приходящие к С от А, не сопровождаются импульсами в С, то синапс $A \rightarrow C$ ослабевает [Хьюбел, 1990, с. 215-216]. Это обычная интерпретация “правила” или “принципа” Хебба.

Однако исходя из представлений о собственной активности нейрона принцип Хебба должен быть сформулирован с точностью до наоборот: *если изменение собственной активности нейрона С приводит к изменению активности вышестоящего нейрона А, то осуществленные изменения закрепляются*. Изменение активности нейрона А предположительно осуществляется как *следствие* изменения активности нейрона С при посредстве длинной петли обратной связи, замыкающей неизвестным нам образом “выход” нейрона С со “входом” нейрона А. С точки зрения регистрации событий электрофизиологическими методами представление Хебба и изложенное выше должны во многих случаях давать сходную картину: сначала практически одновременно разряжаются нейроны А и С, а затем эффективность синапса $A \rightarrow C$ оказывается увеличенной. Однако имеется и несколько принципиальных отличий. Во-первых, в нашей формулировке фигурирует изменение активности (т.е. в равной мере может быть как увеличение, так и снижение), причем изменение активностей нейронов А и С может иметь разный знак, а расположенный между ними си-

напс может быть как возбуждающим, так и тормозным. Важно лишь, чтобы изменение активности нейрона С давало какой-то отклик в изменении активности нейрона А. Во-вторых, наши представления позволяют понять не только случай ассоциативного обучения, когда имеются нейроны А, В и С, но и ситуацию, когда клетка С получает входы лишь от одной клетки А (т.е. ситуацию, когда всякая конкуренция за возможность воздействовать на клетку С отсутствует – входы клетки С целиком монопольно принадлежат клетке А): если изменением собственной активности (не обязательно только импульсной активности, но и изменением относительной эффективности отдельных синаптических выходов) клетка С оказывается способной добиться отклика в виде изменения активности вышестоящей клетки А, то эффективность всех синапсов, принимавших участие в этом эпизоде, в том числе и синапса $A \rightarrow C$, возрастает. Если же какого-либо отклика от вышестоящей клетки А изменениями активности клетки С добиться не удастся, то синапс $A \rightarrow C$ ослабляется (ослабляются, возможно, многие другие синапсы, оказавшиеся в данной цепочке и слабо участвующие в других нейронных взаимодействиях). Данный факт позволяет понять процесс изменения относительной эффективности синапсов и в тех структурах мозга, где конвергенция сигналов и какая-либо конкуренция отсутствует или сильно ослаблена.

Однако наиболее важным отличием является факт, что если в модели ассоциативного обучения Хебба имеются два деятеля (активность нейрона А и активность нейрона В, в то время как активность нейрона С является результатом взаимодействия активностей А и В), то в нашей модели имеется еще один и наиболее важный деятель – собственная активность нейрона С. Она безусловно в некоторой мере определяется входящими активностями А и В, но имеет и свою собственную, зависящую лишь от внутренних причин, составляющую. Именно собственная активность, существование внутреннего модулятора активности, позволяет понять, является ли одновременная активация А и В следствием существования длинной петли обратной связи или же эта синхронизация целиком обусловлена единым мощным внешним воздействием (которое само по себе никак не подвержено влиянию со стороны клетки С).

Не следует думать, что применение упомянутых закономерностей в раннем онтогенезе сразу же привело бы к патологическому распространению коротких петель обратных связей в мозге, к распространению таких “короткозамкнутых паразитов”. Ведь обсуждаемые выше процессы относятся лишь к стадии “divisio”, которая протекает в рамках того морфологического каркаса, который был создан в течение предшествовавшей стадии морфогенеза, названной нами “additio”.

С экспериментальной точки зрения исключительно полезной и очень хорошо изученной моделью является процесс развития колонок глазодоминантности у млекопитающих [Хьюбел, 1990, с. 198–225].

Почему колонки глазодоминантности представляют собой параллельные полоски шириной 0.5 мм каждая, остается предметом загадок. Некоторые ис-

следователи предполагают, что аксоны от одного и того же глаза, сближаясь, начинают притягивать друг друга, а от разных глаз – отталкивать друг друга, причем на малых расстояниях отталкивание слабее притяжения, так что притяжение побеждает. С увеличением расстояния притягивающая сила убывает быстрее отталкивающей, так что на некотором удалении побеждает отталкивание. Шириной зоны этих конкурентных взаимодействий и определяются размеры колонок. Согласно математическим расчетам, для получения параллельных полосок (в противовес шахматному порядку или островкам аксонов от левого глаза в сплошной массе аксонов от правого глаза) требуется лишь, чтобы границы между аксонами были как можно короче [Хьюбел, 1990, с. 220–221].

С позиций собственной активности нейрона можно предположить, что наиболее легкая детекция событий достигается, когда наибольшее число вышестоящих соседей выдают сигнал на одно и то же событие (например, на появление черной точки на белом фоне) более-менее синхронно. В рамках одного глаза такому требованию отвечают клетки сетчатки, расположенные рядом. Их совместное топографическое отображение на нижележащие (в функциональном смысле) структуры и будет наиболее оправданным с точки зрения обнаружения последними рассматриваемого изображения. Однако по мере удаления от центра точки, на некотором расстоянии от нее, окажется, что активация клеток другого глаза, приходящихся на центр точки, сильнее и устойчивее ассоциирована в этом событием, чем состояние несколько периферических клеток ранее рассмотренного глаза. Это и обусловит оптимальную ширину колонок глазодоминантности.

Следует отметить, быть может, и самоочевидный факт: обратные связи в развитии и функционировании зрительной системы действуют через механические перемещения животного, перемещения глазных мышц и через прочую активность животного, результатом чего становится фокусирование взгляда на том или ином объекте. Не следует полагать, что обратная связь имеет место только тогда, когда некий аксон достигает области рецепторной клетки и модулирует тем самым ее активность непосредственно (это лишь один из частных случаев).

О процессе развития колонок глазодоминантности многое можно сказать по опытам с депривацией, типичный из которых заключается в том, что в определенный период, приходящийся как правило на несколько первых дней или недель постнатальной жизни (“критический период”), один или оба глаза закрывают, а затем, через некоторое время, животное исследуют на предмет наличия колонок глазодоминантности и их более тонких свойств (различными методами: электрофизиологически и морфологически /срезы мозга/). В классических опытах Хьюбела и Визела, а потом и других исследователей [Хьюбел, 1990], было продемонстрировано, что если при рождении на длительный период закрывают один глаз, то это приводит к увеличению ширины колонок глазодоминантности у открытого глаза и соответственное их уменьшение у глаза закрытого. Однако если одновременно в течение этого же периода закрывают

оба глаза, то сформированные колонки глазодоминантности слабо отличаются от колонок у нормального животного. Это означает, что надлежащие связи могут создаваться и без участия индивидуального опыта.

Обычно данный круг явлений, к примеру увеличение ширины колонок открытого глаза, принято объяснять в терминах “конкуренции”. В самом этом слове нет ничего ни плохого, ни хорошего, однако следует понимать, что основной мотив изменений специализации клеток заключается в том, что клетки стремятся занять позицию, наиболее благоприятную для управления теми процессами, до которых удастся дотянуться в рамках сложившегося морфологического каркаса. А поскольку термин “конкуренция” в большинстве случаев предполагает конкуренцию за какие-то ресурсы, к примеру за некие метаболиты или “за входы”, то использование этого термина подспудно навязывает эти неправильные аналогии. В предельном случае все это может довести до того, что нейроны якобы должны конкурировать за полезные для них метаболиты и что их собственная активность должна быть направлена на увеличение притока этих метаболитов.

Подобно тому, как теория истории Маркса фактически основывалась на модели человека в виде желудка с руками и ногами, что, к счастью, было опровергнуто всей дальнейшей историей развития человечества, так и представления об “эгоистичном нейроне”, т.е. нейроне, стремящемся максимизировать приток полезных метаболитов за счет использования собственной активности, также представляют собой модель типа “желудка с конечностями”, что также, к счастью, имеет весьма малое отношение к реальной ситуации. Нейрон в критический период развития соответствующей функции стремится к максимальному познанию закономерностей окружающей ситуации и к максимально эффективной власти над ней, но все это практически никак не связано с увеличением потребляемых им полезных веществ или чего-либо в этом же духе. Необходимые для жизни нейрона метаболиты имеются в окружающем его локальном пространстве (при отсутствии патологического процесса) в избытке, и для их получения нейрону не требуется проявлять никакой специальной активности.

Однако в процессе этого раннего постнатального развития в критический период организм не делает стопроцентной ставки только на собственную активность нейронов. В помощь этой собственной активности создается множество вспомогательных механизмов, и все эти вспомогательные механизмы ранее рассматривались исследователями как основные механизмы, организующие данный этап развития, как механизмы, инструктивным образом управляющие текущей ситуацией. Об их существовании свидетельствует, к примеру, нормальное формирование колонок глазодоминантности при обоих закрытых глазах. Однако о том, что эти механизмы являются в действительности лишь вспомогательными, что они призваны в действительности лишь облегчать процесс формирования связей, осуществляющийся под действием внутренней активности нейронов, свидетельствует тот факт, что при закрытии одного глаза в критический период, глаз, оставшийся открытым, существенным образом

модифицирует все доступные этому процессу нервные связи с целью оптимизации процесса восприятия (оптимизации с учетом локально доступных средств, разумеется). А о том, что этот процесс протекает именно с вовлечением длинных обратных связей, а не просто путем примитивной “конкуренции” на том или ином уровне, свидетельствует то, что процессы реципрокного изменения, обусловленные закрытием одного глаза, четко выражены и в тех более периферических отделах (конкретно – на уровне наружного коленного тела), где какая-либо непосредственная конкуренция отсутствует вовсе [Хьюбел, 1990, с. 223].

В заключение этого раздела, чтобы еще раз подчеркнуть отличие наших взглядов от предшествовавших, приведем еще одну формулировку “обращенного принципа Хебба”:

“Синапс между двумя нейронами становится более эффективным, если за возбуждением постсинаптического нейрона *следует* возбуждение нейрона пресинаптического, независимо от того, чем это последнее вызывается”.

Таким образом, для повышения эффективности синапса вовсе необязательно, чтобы он был возбуждающим: он может быть как возбуждающим, так и тормозным. Важно лишь, чтобы изменение активности постсинаптического нейрона *порождало* изменение активности нейрона пресинаптического.

P.S.: В двух приведенных абзацах ничего не перепутано. Причины противоречия с классической формулировкой принципа Хебба обсуждены выше.

2.7.8. Множественность фенокопий и быстропротекающие процессы

Представления о множественности фенокопий функциональной системы позволяют по-новому взглянуть и понять процессы восприятия и первичного анализа информации, протекающие в реальном времени, в пределах длительности типичного вызванного потенциала (возникающего на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в результате предъявления стимула, в эксперименте обычно довольно короткого – 50–100 мс). Длительности самих рассматриваемых естественных процессов составляют порядка 500 мс у человека и 200 мс у мышевидных млекопитающих. При предъявлении стимула, например звука длительностью 50 мс, на поверхности первичной слуховой коры возникает классически известный вызванный потенциал (ВП), состоящий из небольшого первого позитивного пика (P1 – 20 мс), за ним следует большой острый негативный пик (N1 – 40 мс), который плавно переходит во второй позитивный пик (P2 – 80 мс), имеющий значительную амплитуду и протяженность (дана упрощенная классификация; времена указаны для мышей, момент начала подачи звукового сигнала принят за нуль, для человека соответствующие времена в 2.5 раза больше). Более подробно см.: [Siegel et al., 2003; Connolly et al., 2004]. При изображении вызванного потенциала на рисунках полярность принято откладывать следующим образом: “–” – вверх, “+” – вниз, так что негативный потенциал N1 оказывается представленным в виде пика, направленного вверх.

Рассмотрим далее случай восприятия акустических стимулов, полагая, что он в какой-то мере отражает общие закономерности, присущие и стимулам другой модальности (например, световым). Форма вызванного потенциала, отводимого с поверхности первичной слуховой коры, в значительной мере зависит от свойств самого стимула (частоты используемого звука, его громкости, длительности сигнала и частоты его предъявления) и в меньшей мере – от предшествовавшей истории. Однако наиболее интересный с точки зрения дискриминации (различения) соседних звуков феномен – mismatch negativity (MMN), зависит как раз от локальной истории (в пределах нескольких секунд) [Naatanen et al., 2001; Umbricht et al., 2003].

Феномен MMN очень хорошо выражен при предъявлении аудиальных стимулов у человека и заключается в следующем. При предъявлении последовательности коротких (25–100 мс) одинаковых стимулов (частота звука, к примеру, 5 кГц; частота предъявления – 1 раз в секунду (1 Гц)), каждый из них вызывает вызванный потенциал (ВП), который после усреднения 100–300 предъявлений, необходимых для элиминации шумов, образует красивую картинку, описанную выше. Если же каждый 10-й или 20-й из одинаковых стимулов (так называемых “стандартных” стимулов) будет заменен на стимул с немного отличающимися свойствами (так называемый “девиантный” стимул, например имеющий немного другую частоту или другую длительность, либо другую громкость), то при усреднении соответствующего числа девиантных стимулов будет также образован вызванный потенциал.

Однако этот “девиантный” вызванный потенциал будет отличаться не только от “стандартного”, что могло бы быть объяснено различиями в физических свойствах стимулов, но и от вызванного потенциала стимула, обладающего физическими свойствами девиантного стимула и предъявляемого в независимой серии с частотой предъявления стандартного (1 Гц). “Девиантный” вызванный потенциал также будет отличаться и от случая, когда в независимой серии прошлый “девиантный” стимул остается на месте, а прошлый “стандартный” стимул отсутствует вовсе (в результате в этой серии получается просто предъявление стимула с физическими свойствами девиантного с частотой 0.1 Гц или 0.05 Гц – с частотой предъявления прошлого “девиантного”). Различие в формах девиантного и стандартного вызванного потенциала заключается в том, что на 2-й (восходящей) половине второго позитивного пика (P2) у девиантного стимула наблюдается смещение кривой в направлении негативности (т.е. на графике – вверх), смещение относительно соответствующего участка кривой стандартного вызванного потенциала. Именно это смещение и называется mismatch negativity (MMN) [Naatanen et al., 2001; Umbricht et al., 2003]. У человека MMN наблюдается в интервале 100–225 мс, у мышей MMN при этих же параметрах стимула следовало бы ожидать увидеть в окрестности 60 мс.

Наличие MMN свидетельствует о том, что человек или животное способны сопоставлять девиантный стимул со стандартным в реальном времени и детектировать наличие разницы. При этом интересно, что человек при оценке частоты предъявляемого звука ориентируется на частоту звука предшествующей

щего и оценивает тем самым относительную частоту, беря предшествующий стимул как точку отсчета. Однако мышевидные млекопитающие оценивают частоту предъявляемого звука только относительно некоторого базового уровня, независимо от частоты предшествующих звуков. Мыши не могут использовать предшествующий звук в качестве вспомогательной информации, для более точной оценки частоты предъявляемого, что было показано в поведенческих экспериментах (Go/NoGo, активное избегание в челночной камере, дискриминация двух аудиальных сигналов). И, как следствие, при предъявлении девиантного звука, отличающегося по частоте, человек демонстрирует очень хорошую MMN [Umbricht et al., 2003], в то время как у мышей при этих же условиях MMN обнаружить не удалось [Ehlers, Somes, 2002; Siegel et al., 2003], несмотря на хорошие аудиальные вызванные потенциалы в обоих случаях. При этом мыши нормально обучаются дискриминационной задаче и успешно используют долговременную аудиальную память (данные по мышам не опубликованы; имеются данные по монгольским песчанкам: [Wetzel et al., 1998a,b; Ohl et al., 1999]), а отличие от человека заключается лишь в том, что они не сопоставляют по частоте соседние звуки друг с другом (в реальном времени) и не имеют при данных условиях MMN. Описанные выше факты широко известны в узком кругу.

Однако они приводят к актуализации некоторых очень глубоких вопросов о важности морфологии мозга и роли генома в становлении фенотипа организма. Геном мыши по составу генов фантастически похож на геном человека. Большинство генов у мыши экспрессируется в тех же структурах и на тех же этапах онтогенеза, что и у человека. Однако, как мы видели выше на примере аудиальной дискриминации, свойства образованных структур, причем очень важные, оказываются различными. Первичная аудиальная кора человека может выполнять функции, которые первичная аудиальная кора грызуна выполнять не может, несмотря на замечательную гомологию, не говоря уже об одинаковости генов и стадий онтогенеза. Единственный фактор, бросающийся в глаза, – многократное различие в абсолютных размерах мозга и столь же большое различие в абсолютных размерах одноименных структур.

Ниже мы попытаемся показать, как одно лишь различие в количестве клеток в одноименных структурах мозга (разных видов организмов) может порождать появление принципиально новых для данных структур функций. Детекция различий и детекция новизны на каком-либо конкретном уровне, например на уровне первичной слуховой коры, возможна в том случае, когда именно на данном уровне возможно существование нескольких фенокопий одной функциональной системы. При первом предъявлении стимула активируются многие из них. При последующих предъявлениях этого же самого стимула фенокопии дифференцируются на главную (для данного стимула) и сателлитные. При приходе стимула, несколько отличающегося от ранее предъявлявшегося, иногда оказывается, что одна из сателлитных фенокопий лучше “подходит” к нему, соответствует ему, чем прошлая главная фенокопия. Тогда между фенокопиями (старой главной и новой будущей главной) актуа-

лизируются конкурентные отношения, проявляющиеся в виде попыток взаимного вытормаживания, что на уровне ЭЭГ регистрируется как наличие MMN, наблюдаемой у вызванного потенциала, соответствующего предъявлению девиантного (т.е. локально нового) стимула. Если же при предъявлении девиантного стимула старая главная фенокопия оказывается все еще лучше соответствующей ему, чем все остальные фенокопии, то новизна на данном уровне мозга не детектируется и MMN при отведении вызванного потенциала с соответствующего отдела мозга не наблюдается.

Заметим, кстати, что MMN – не единственный известный показатель новизны. О детекции новизны в том или ином отделе мозга можно судить по экспрессии гена *c-fos* и по экспрессии некоторых других “немедленных ранних генов” [Анохин К.В., 1992]. Однако временное разрешение методик, основанных на наблюдении экспрессии генов, составляет порядка 30 мин, что тоже очень неплохо, но все же показателем детекции новизны в реальном времени служит пока лишь MMN, обсуждаемая нами в настоящем разделе.

Рассмотрим условия, при которых та или иная организация клеток способна детектировать то или иное отклонение в свойствах девиантного стимула. Снова обратимся к слуховой системе. Существует последовательность (ряд) первичных рецепторных клеток, каждая из которых отвечает на одну определенную и довольно узкую полосу частот (это, разумеется, упрощенная схема, но она достаточна для дальнейших выводов). Если каждая из этих первичных рецепторных клеток соединена с одной клеткой в вышестоящем отделе мозга, то в нем никакой новизны детектировать не может и никакой MMN наблюдать не будет. Активность этих вышестоящих клеток целиком определяется физическими свойствами стимула и предшествующая история будет проявляться лишь в плане возможного “утомления” этих клеток. Если даже некоторым стимулом будет активировано несколько групп первичных рецепторных клеток, то в данной модельной ситуации из-за независимости восходящих путей, идущих от каждой из этих групп, взаимное сопоставление их активностей невозможно. Сразу отметим, что рассмотренный выше пример является гипотетическим, и применительно к человеку и мышевидным млекопитающим никакая часть коры головного мозга не может служить его иллюстрацией.

Если каждая первичная рецепторная клетка соединена с несколькими клетками в вышестоящем отделе мозга, но при этом каждая клетка из этого отдела мозга соединена лишь с одной из первичных рецепторных клеток, то возможно наблюдение следующих феноменов. Снова в качестве примера возьмем аудиальную систему. На уровне упомянутого отдела мозга становится возможным существование нескольких фенокопий функциональной системы, связанных с одной и той же первичной рецепторной клеткой. При этом, поскольку первичная рецепторная клетка откликается лишь на одну определенную полосу частот, то детекции различий между стимулами по частоте звука происходить не может. И, как следствие, не может наблюдаться MMN, если девиантный стимул отличается от стандартного лишь частотой звука. Однако, эта же самая сис-

тема из одной первичной рецепторной клетки, соединенной с несколькими клетками на вышестоящем уровне, может содержать в себе несколько фенокопий, некоторые из которых способны различаться по длительностям звуковых стимулов (некоторые фенокопии могут соответствовать коротким звукам, а некоторые – более продолжительным) и некоторые способны различаться по громкости звуковых стимулов (отдельные фенокопии могут соответствовать более громким звукам или более слабым). При этом речь идет о звуках фиксированной частоты. Таким образом, несмотря на то, что эта система не может детектировать девиантные стимулы, отличающиеся от стандартного по частоте, но она может детектировать девиантные стимулы, отличающиеся от стандартного по длительности либо громкости. Это предсказание с бытовой точки зрения кажется довольно странным, поскольку человеку всегда кажется, что определить различия по “высоте” звука субъективно всегда “проще”, чем по длительности. Для человека так оно и есть, что будет рассмотрено ниже. Однако для мышевидных млекопитающих, стоящих на эволюционной лестнице, очевидно, ниже человека и имеющих меньшее число клеток в области первичной слуховой коры, описанная выше клеточная организация, с учетом очень ограниченного числа клеток, является по-видимому оптимальной. Мыши определенно не показывают MMN, если девиантный стимул отличается от стандартного лишь по частоте, но имеются конкретные данные, что MMN может быть обнаружена у мышей, если девиантный стимул отличается от стандартного по длительности [Umbricht et al., 2004] (к примеру, длительность стандартного стимула – 50 мс, а длительность девиантного – 150, или наоборот). Теоретически возможно проведение следующего контрольного эксперимента. В первом, основном, эксперименте предъявляется девиантный стимул, отличающийся от стандартного лишь по длительности (частота девиантного и стандартного звука одинакова) – MMN у мышей должна наблюдаться. Во втором, контрольном, эксперименте, девиантный стимул отличается от стандартного по длительности абсолютно в той же мере, как и в первом эксперименте, но, кроме этого, здесь девиантный стимул отличается от стандартного и по частоте звука (к примеру, стандартный стимул – 50 мс, 5 кГц; девиантный – 150 мс, 10 кГц) – в этом случае MMN у мышей должна отсутствовать (при отведении с поверхности первичной слуховой коры). Причина – при предъявлении стандартного и девиантного стимулов вовлекаются разные группы клеток, общие фенокопии на уровне первичной слуховой коры предположительно отсутствуют из-за различной частоты предъявляемых звуков.

Предварительные эксперименты кажется подтверждают это предсказание (Daniel Umbricht, частное сообщение). При предъявлении мышам инбредных линий C57BL/6J, DBA/2J и их гибриду B6D2F1 девиантных стимулов, отличающихся по частоте, длительности и одновременно по обоим упомянутым параметрам, MMN наблюдается только при предъявлении стимула, отличающегося по длительности (за исключением некоторого феномена, зависящего от возраста, у DBA/2J, что будет обсуждено ниже). Некоторые методические детали: левый и правый отводящие электроды располагались в окрестности первичной слуховой коры, в частности, (–2.7; –3.5) мм и (–2.7; +3.5) мм от Брегмы,

электрод сравнения – перед Брегмой; громкость каждого из обсуждаемых звуков составляла 76 дБ (SPL – sound pressure level); каждый стандартный стимул представлял собой аккорд из двух звуков 4 и 8 кГц (для охвата большего диапазона) с длительностью 50 мс, частота их предъявления составляла 2 Гц (т.е. межстимульный интервал был 500 мс); 1-й девиантный стимул имел длительность 150 мс и стандартные частоты, 2-й девиантный стимул имел частоты 3 и 6 кГц и стандартную длительность, 3-й девиантный стимул имел частоты 3 и 6 кГц и длительность 150 мс; стимулы предъявлялись в одной серии по порядку: “9 стандартных – 1-й девиантный – 9 стандартных – 2-й девиантный – 9 стандартных – 3-й девиантный – 9 стандартных – 2-й девиантный – 9 стандартных – 1-й девиантный – 9 стандартных – 3-й девиантный” и далее сначала; в сумме 2000 стимулов в серии; помимо этой серии применялись 3 дополнительных серии, где девиантные и стандартные стимулы были поменяны местами во всех возможных комбинациях, в частности, использовался стандартный стимул длительностью 150 мс с частотами 3 и 6 кГц, стандартный стимул длительностью 50 мс с частотами 3 и 6 кГц, и стандартный стимул длительностью 150 мс с частотами 4 и 8 кГц (девиантные стимулы выбирались по принципу дополнительности). При данных условиях MMN наблюдается на интервале 115–260 мс с отрицательным пиком от -0.50 до -0.75 мкВ в окрестности 175–195 мс, при амплитуде самого вызванного потенциала N1 порядка -1.75 мкВ (это значение дано при фильтрации сигнала, оптимизированной под MMN; при оптимизации фильтрации под N1 амплитуда этого же самого N1 составляет -3.25 мкВ). Время здесь отсчитывается от начала предъявления стимула, представленные значения соответствуют усреднению по 4-м упомянутым сериями, т.е. обсуждаемая MMN образована 264 девиантными стимулами ($4 \cdot 66 = 264$). Поскольку новизна между девиантным и стандартным стимулом физически появляется после первых 50 мс звучания, то, следовательно, в конкретном случае MMN оказывается отставленной от момента появления новизны на 65–210 мс, а ее пик приходится на интервал 125–145 мс, отсчитываемый от физического момента появления новизны, что практически совпадает с аналогичными данными для человека (114–152 мс) [Umbrecht et al., 2003, p. 173]).

В целом же, при сравнении с человеком, MMN у мышей при предъявлении девиантных стимулов, отличающихся по длительности, оказывается менее надежным феноменом, имеет меньшую амплитуду (от -0.5 до -0.75 мкВ у мышей против -5.0 мкВ у человека, и это при том, что у мышей ЭЭГ отводится прямо с поверхности мозга и амплитуда N1 составляет порядка -1.75 мкВ, а у человека ЭЭГ отводится с поверхности головы и амплитуда N1 равна примерно -0.5 мкВ, при одинаковой громкости предъявляемых звуков, равной 75–76 дБ в обоих случаях, но при частотах, оптимальных для каждого из видов: 3–8 кГц для мышей, 1–1.5 кГц для человека; фильтрация сигнала для всех вышеупомянутых значений, в том числе N1, оптимизирована под MMN).

Обсуждаемая MMN у мышей существенным образом зависит от многих сопутствующих факторов, таких как линия и возраст животных, а также содержание животных в раннем возрасте (P21 – P63) в обогащенной среде (большие

клетки T4, наличие домиков-укрытий и добавление новых игрушек каждый 3-й день; 4 животных в клетке) или же в стандартных лабораторных условиях (небольшие клетки T2a; также 4 мыши в клетке). Обогащенная среда обитания в возрасте P21 – P63 (особенно в случае гибридов B6D2F1, т.е. гибридов 1-го поколения, полученных от скрещивания самок линии C57BL/6J с самцами линии DBA/2J) положительно влияет на MMN, детектируемую впоследствии у взрослых животных при предъявлении девиантных стимулов, отличающихся по длительности (т.е. обогащение среды улучшает MMN). Предварительное интенсивное обучение в задаче аудиальной дискриминации Go/NoGo при биологически адекватной громкости предъявляемых звуков (меньшей, чем при записи ЭЭГ) также способствует обнаружению MMN при предъявлении девиантных стимулов, отличающихся по длительности, но уже относительно громких (76 дБ). В последнем случае громкость стандартных и девиантных стимулов, разумеется, одинакова.

Однако самый важный фактор заключается в следующем. Известно, что MMN является феноменом, не зависящим от внимания [Näätänen et al., 2001; Umbricht et al., 2003]. Последнее не означает, что его наблюдение не зависит от состояния человека или животного [Dittmann-Balcar et al., 1999]. Лучше всего, когда при регистрации MMN человек или животное вовлечен в какую-либо другую деятельность, не имеющую никакого отношения к предъявляемым звукам. В случае человека типичным способом “отвлечения” внимания от предъявляемых звуков является решение какой-либо визуальной дискриминационной задачи. В случае мышевидного млекопитающего, где решение дискриминационной визуальной задачи обычно связано с перемещениями животного, что дает дополнительные артефакты на ЭЭГ, удовлетворительным решением проблемы является предварительная, фрагментарно массированная, экспозиция животного стандартным акустическим стимулам (в течение 30–60 минут непосредственно перед основной записью). К примеру, если в основной записи MMN предполагается использование стандартного стимула в виде аккорда из двух звуков 4 и 8 кГц, длительностью 50 мс и с частотой предъявления 2 Гц (т.е. с межстимульным интервалом 500 мс), то непосредственно перед основной записью животное должно быть помещено в экспериментальную камеру заранее и подвергнуто следующей (предварительной) звуковой стимуляции, состоящей трех стадий:

- 1) стадия привыкания (habituation) – 2000 стимулов (вышеупомянутых аккордов) длительностью 50 мс каждый, межстимульный интервал 1200 мс (длительность стадии 40 мин);
- 2) массированная (massed) стадия – 2000 стимулов по 50 мс, межстимульный интервал 100 мс (т.е. 50 мс звуки разделены 50 мс интервалами тишины; длительность – 3.3 мин);
- 3) расставленная (spaced) стадия – 2000 стимулов по 50 мс, межстимульный интервал 400 мс (13.3 мин).

Длительность всей предварительной стимуляции составляет 56.6 мин, что весьма полезно для того, чтобы животное отошло от действия легкого наркоза

(если таковой использовался при присоединении проводов), несколько привыкло к их наличию, исследовало новую обстановку (стадия привыкания), привыкло к массовой бомбардировке звуками (массированная стадия, важна несмотря на относительно небольшую продолжительность), а также успело немного отдохнуть от этой бомбардировки (расставленная стадия) перед основной записью. В течение упомянутых трех предварительных стадий можно вести и запись ЭЭГ – просто для технического контроля.

Никто не утверждает, что вышеописанная предварительная акустическая экспозиция является наилучшей из возможных или же абсолютно достаточной. Однако ее использование безусловно лучше, чем запись ЭЭГ (MMN), начиная с момента помещения животного в новую обстановку, да еще с прикреплением непривычных для него проводов, что в совокупности сопровождается предъявлением громких и абсолютно новых звуков.

Казалось бы, здесь не стоило бы отвлекаться на подобные методические детали, однако они приведены для того, чтобы еще раз обратить внимание на важный с точки зрения эволюции факт: уменьшение амплитуды MMN у мышей по сравнению с человеком сопряжено и с уменьшением надежности этого феномена, с ухудшением его воспроизводимости, с большей чувствительностью обсуждаемых физиологических процессов к действию различных внешних факторов. Все это, конечно, плохо с утилитарно-фармакологической точки зрения. Однако с эволюционной точки зрения значительные различия в амплитуде и воспроизводимости MMN – важный показатель межвидовых различий, сопряженный с очевидной разницей в числе клеток одноименных структур мозга человека и мыши.

В предыдущем абзаце речь идет только о MMN, проявляющейся при предъявлении девиантного стимула, отличающегося по длительности, в то время как MMN при предъявлении девиантного стимула, отличающегося по частоте, у мышей вообще отсутствует (невозможно зарегистрировать ни при каких условиях).

MMN при девиантном стимуле, отличающемся по частоте звука, не удается зарегистрировать не только у мышей [Ehlers, Sones, 2002; Siegel et al., 2003], но и у крыс [Lazar, Metharate, 2003]. И только начиная с таких относительно крупных животных, как морские свинки, имеются положительные результаты в плане получения MMN, вызываемой девиантным акустическим сигналом, отличающимся по частоте от стандартного [Kraus et al., 1994; King et al., 1995]. У кошек MMN при обсуждаемых условиях была показана относительно давно [Csepe et al., 1987].

Рассмотрим следующий эволюционный шаг. Пусть не только каждая первичная рецепторная клетка соединена с несколькими клетками на вышестоящем уровне, но и каждая клетка этого вышестоящего уровня соединена с несколькими различными первичными рецепторными клетками. Очевидно, что такая клеточная организация для своей устойчивой работы требует гораздо большего количества клеток (в нашем примере – в первичной слуховой коре), чем две рассмотренные ранее, но она дает организму и новые возможности, не су-

существовавшие ранее. Теперь становится возможным существование функциональной системы, обладающей фенокопиями, различающимися не только по громкости или длительности воспринимаемых звуков, но и по частоте детектируемых звуков. Между этими фенокопиями могут проявляться конкурентные отношения с выделением главной и сателлитных фенокопий при предъявлении звуков той или иной частоты. Становится возможным реальное “моментальное” сопоставление звуков, различающихся по частоте. Хорошей иллюстрацией наличия этого сопоставления может быть эксперимент, в котором в качестве девиантного стимула предъявляется аккорд из двух звуков, в то время как двумя стандартными стимулами являются эти же два звука, предъявляемые отдельно. В качестве адекватного контроля должна быть рассмотрена и арифметическая сумма двух вызванных потенциалов, соответствующих двум отдельным стандартным стимулам. Наличие MMN при предъявлении аккорда и отведении с поверхности первичной слуховой коры может служить показателем “взаимодействия” и взаимного сравнения звуков на уровне этого отдела мозга. Такой результат может быть получен у человека. У него также может быть получена очень хорошая MMN при предъявлении девиантных звуков, отличающихся от стандартного по длительности или громкости (это надежно установленный экспериментальный факт [Umbricht et al., 2003]). Однако у мышей предъявление аккорда не приведет к какой-либо MMN ни при каких условиях (при наличии корректных стандартных (контрольных) стимулов, разумеется). А вот наличия MMN при предъявлении девиантных стимулов по длительности и громкости у мышей ожидать можно. При этом возможно проведение такого эксперимента, когда девиантный стимул отличается от стандартного лишь по длительности, но частота звука, на которой предъявляются оба эти стимула, варьирует (“плавает”) в течение одного и того же эксперимента, что позволяет вовлекать в процесс все новые и новые клетки, отвечающие на различные частоты, и избежать их возможного привыкания (утомления), равно как утомления соответствующих клеток в пределах первичной слуховой коры. Различия между человеком и мышью в плане аудиальной MMN кажутся впечатляющими. Однако следует предостеречь от возможного распространения выводов, сделанных на примере первичной слуховой коры, на другие отделы мозга, к примеру на первичную зрительную кору, поскольку различия в функциях первичной зрительной коры между человеком и мышевидными млекопитающими, очевидно, не будут столь значительны в плане MMN (и у человека, и у мышей зрительная кора вполне хорошо развита, оба вида способны различать цвета, хотя и по-разному).

Тем не менее сам принцип взаимодействия фенокопий универсален. Для возможности дискриминации должны существовать несколько фенокопий, способных конкурировать за соответствие тому или другому из дискриминируемых стимулов. Иначе детекция новизны в реальном времени невозможна. Хотя при этом остается возможность дискриминации за счет использования более интегративных отделов мозга с использованием долговременной памяти, но такая дискриминация всегда в среднем менее точна, хотя и может достигать замечательного развития у отдельных индивидуумов. Приводить в качестве при-

мера человека следует здесь с весьма большой осторожностью, поскольку, хотя некоторые субъекты и имеют так называемый “абсолютный” слух, но на самом деле возможности человеческого мозга и вариабельность его функций у разных индивидуумов настолько значительны, что я бы не решился, к примеру, априорно связывать то или иное проявление функции с улучшенной дифференцированностью той или иной структуры мозга.

Приведенные в настоящем разделе представления довольно хорошо согласовываются с “системно-селекционной теорией обучения”, разработанной Вячеславом Борисовичем Швырковым [1995]. Однако для такого согласования вместо пары “специализированный нейрон – нейрон запаса” [Швырков, 1995, с. 85–103] следует рассматривать пару “нейрон главной фенокопии функциональной системы – нейрон сателлитной фенокопии (этой же или какой-то другой) функциональной системы”. При этом мы также допускаем существование в мозге некоторого количества “нейронов запаса”, не имеющих отношения ни к каким функциональным системам организма в рассматриваемый момент времени. Однако большая часть нейронов, отнесенная В.Б. Швырковым к “нейронам запаса”, должна быть отнесена по нашим представлениям к “нейронам сателлитных фенокопий” неких функциональных систем, имеющих у данного предположительно взрослого животного. Тем самым мы вносим и в теорию об обучении и памяти так называемую “ламаркистскую ересь”, от которой так хотел избавиться в упомянутой области науки В.Б. Швырков [Швырков, 1995, с. 92]. Ошибочное отнесение Швырковым нейронов сателлитных фенокопий к “нейронам запаса” имеет четкие методические причины. Дело в том, что для того, чтобы электрофизиологическими методами прописать какое-либо нейробиологическое явление, даже такое грубое, как вызванный потенциал, необходимо иметь как минимум 25 одинаковых предъявлений стимула, а в действительности желательно иметь 100–200 предъявлений. В то же время нейроны сателлитных фенокопий переходят в молчащее состояние в течение первых 5–12 предъявлений стимула, по крайней мере именно этого следует ожидать, исходя из теоретических представлений о роли сателлитных фенокопий в организации поведения. Отсюда ясно, что при использовании классических электрофизиологических методов, требующих усреднения более чем 50 реакций, наблюдение активности сателлитных фенокопий и их нейронов невозможно. Уменьшение числа активируемых нейронов при возрастании количества предъявляемых стимулов не является в действительности чем-либо новым. Ведь широко известно, от человека до лабораторных мышей включительно, что при увеличении частоты предъявления акустического стимула от 1 до 10 Гц амплитуда вызванного потенциала драматически убывает примерно в такое же количество раз. В настоящее время этот эффект принято объяснять габитуацией (привыканием, утомлением нервных клеток). Однако с не меньшим основанием его следует считать и результатом выпадания из игры клеток сателлитных фенокопий функциональной системы.

Возвращаясь к механизмам раннего онтогенетического развития мозга и коры в частности, можно видеть, что формирование связей в пределах одной

какой-либо условно выбранной конкретной структуры находится под значительным влиянием стохастических процессов. Размер этих стохастических влияний и, как следствие, разнообразие образующихся нервных связей в рамках структуры, напрямую зависят от суммарного числа клеток, эту структуру образующих. При всех прочих равных условиях, чем больше клеток, тем больше роль стохастических развитийных процессов и больше конечное разнообразие образованных связей. Данные корреляции стабилизированы, видимо, в филогенетической истории, для обеспечения минимальной надежности и минимальной функциональности структуры, на образование которой при некоторых условиях может оказаться отпущенным меньшее количество клеток, чем является оптимальным для данной группы организмов.

Таким образом, при одних и тех же генах, и быть может лишь при незначительном смещении периодов экспрессии некоторых из них в пределах раннего онтогенеза, возможно формирование морфологически различных структур, способных нести качественно различные функции. Об этом всегда следует помнить, рассуждая, к примеру, о подобии геномов дрозофилы и человека и об экспериментально показанной взаимозаменяемости нервных клеток при их искусственном переносе между этими видами. Важность морфологии не подлежит сомнению.

Одно из экспериментальных подтверждений приведенных выше воззрений поступило сравнительно недавно [Siegel et al., 2003]. Среди лабораторных мышей имеются линии с нарушением развития визуальной системы – гомозиготные по гену *rd1* (*retina degeneration*), самый известный пример – линия СЗН/HeJ. У этих мышей в окрестности 21-го дня постнатальной жизни наблюдается дегенерация сетчатки, приводящая к частичной или полной слепоте (экспрессивность варьирует – у разных особей одной и той же инбредной популяции нарушение может быть выражено в разной степени). Линия ведет свое существование с 1920 года. И вот оказалось, что при попытках обнаружения *mismatch negativity* и предъявлении девиантных стимулов, отличающихся по частоте (1.5 кГц, 50 мс – стандартный; 3.0 кГц, 50 мс – девиантный; частота предъявления 2 Гц; каждый 25-й стимул – девиантный) у животных трех инбредных линий – С57BL/6J, DBA/2J и СЗН/HeJ, только у мышей СЗН/HeJ оказались обнаруженными изменения электрической активности в мозге, свидетельствующие о детекции новизны [Siegel et al., 2003]. Данное отличие приходится на более поздний период, чем ожидаемая MMN (60 мс), они приходятся на период “медленной волны” (“*slow wave*”, 160–240 мс) и представляют собой сдвиг не в отрицательном, а в положительном направлении. Однако, тем не менее, сам по себе факт детекции новизны может позволить этим животным организовывать на его основе то или иное целенаправленное поведение, что для данного вида – большое эволюционное достижение.

При сравнении этих же линий мышей в задаче, требующей ориентации по удаленным визуальным пространственным сигналам (8-рукавный лабиринт, специальная конструкция) [Rouillet, Lassalle, 1995], оказалось, что мыши С57BL/6J и DBA/2J прекрасно справляются с задачей, в то время как мыши

СЗН/HeJ абсолютно не способны к ее выполнению, что свидетельствует о том, что визуальные способности у последних скорее всего действительно серьезно нарушены. Вышеприведенная совокупность фактов позволяет предполагать, что у линии СЗН/He произошло расширение функций аудиальной системы, за счет сокращения функций системы визуальной. Не исключено, что проекционные поля аудиальной системы оказались существенно расширенными за счет сокращения визуальных проекций. Драматически увеличенное число клеток в первичной аудиальной коре позволило осуществлять сопоставление сигналов разной частоты в реальном времени, что приближается к способностям человека. Авторы статьи [Siegel et al., 2003] специально подчеркивают, что форма аудиального вызванного потенциала у мышей СЗН/HeJ, но не у C57BL/6J и DBA/2J, очень похожа на форму аудиального вызванного потенциала у человека, что эти мыши “ну почти как люди” (в отношении восприятия звуков, разумеется).

Быть может, мыши СЗН/HeJ являются исключительно демонстративным примером относительно быстрой морфологической нейроэволюции, когда улучшенные аудиальные способности и соответствующая морфологическая организация возникают как простое и непосредственное следствие увеличения числа клеток, доступных для формирования соответствующих структур в раннем онтогенезе. Однако для того, чтобы сделать это предположение окончательным выводом, необходимы несколько дополнительных экспериментов в различных направлениях. Во-первых, важно показать, что в поведенческой задаче аудиальной дискриминации Go/NoGo эти мыши действительно способны использовать первый тон для улучшения оценки частоты 2-го предъявляемого тона. Во-вторых, необходимо исследовать, в какой мере улучшенные аудиальные способности являются следствием нарушения визуальных способностей в течение онтогенеза данной конкретной особи, а в какой – следствием предшествующей эволюционной истории. Для этой цели возможно использовать два пути: 1) посмотреть на индивидуальные корреляции в выполнении аудиальной и визуальной задачи у животных СЗН/HeJ; 2) у животных, не имеющих наследуемой дегенерации сетчатки (C57BL/6J или DBA/2J), необходимо экспериментальным путем нарушить формирование визуальной системы в раннем постнатальном онтогенезе и посмотреть, в какой степени возможности аудиальной дискриминации окажутся (или не окажутся) увеличенными. Результат данного эксперимента не является на самом деле предсказуемо отрицательным. Дело в том, что развитие аудиальной системы у мышей СЗН/HeJ весьма пролонгировано в постнатальный онтогенез, до 14-го (P14) дня постнатальной жизни включительно [Kamiya et al., 2001], что практически совпадает с моментом открывания глаз. Сетчатка у СЗН/HeJ мышей не отличается от C57BL/6J в возрасте 8 дней (P8), дегенерация становится детектируемой на 11-й день постнатальной жизни, в возрасте 14 дней толщина сетчатки у нормальных мышей составляет 10 ядер, в то время как у СЗН она составляет 3–4 ядра и редуцируется далее до одноклеточного уровня к 20-му дню постнатальной жизни [Nambu, 1996]. Таким образом, период развития аудиальной системы у данных животных

практически контактирует с периодом возможной поведенческой детекции нарушений в развитии визуальной системы, что не исключает возможности их взаимного влияния в рамках индивидуального развития конкретной особи.

Однако, независимо от результатов описанных выше контрольных экспериментов, приведенные выше данные достаточны для заключения о том, что одно лишь увеличение числа клеток в структуре, сопряженное с увеличением разнообразия связей и числа фенотипов, формирующихся на базе этой структуры, способно приводить к появлению эволюционно продвинутых функций, присущих лишь животным, стоящим на более высокой ступени эволюционной лестницы. Данные изменения требуют для своего осуществления не более 80 лет, причем конкретный срок может быть значительно короче – выяснение этого вопроса требует дополнительных исследований.

2.7.9. О происхождении mismatch negativity (MMN)

Вопрос о происхождении MMN, или о ее нейрональных основах, оставался до последнего времени открытым. Приведенные выше рассуждения о множественности фенотипов как о необходимом морфологическом условии существования MMN остаются в силе, однако не дают ответа на вопрос, каким именно образом из активностей отдельных нейронов складывается феномен MMN. Тем не менее полученные в последние годы данные позволяют ответить на этот вопрос содержательно. И это как раз тот случай, когда фраза “в последние годы” не является лишь данью своеобразной моде на новизну, поскольку, в действительности, только с появлением мультигигагерцовых компьютеров произошел качественный скачок в современной электрофизиологии, фантастически повысивший эффективность исследований.

Сопоставление двух независимых линий экспериментов – с регистрацией одиночных нейронов в первичной слуховой коре крысы [DeWeese et al., 2003] и с регистрацией ЭЭГ с поверхности первичной слуховой коры мышей разных линий (хорошо слышащих и слабо слышащих в конкретном возрасте) позволяет построить правдоподобные представления о нейрональных механизмах возникновения MMN.

В частности, при предъявлении крысе Sprague Dawley (17–24 d) звуков с длительностью 25 мс и с частотой предъявления 2 Гц (громкость 65 дБ, частота звука, к примеру, 28 кГц) в первичной слуховой коре обнаруживается бинарное кодирование воспринимаемой информации. То есть, любой регистрируемый нейрон при предъявлении одного стимула дает либо ноль, либо строго один единственный разряд (потенциал действия). Ситуация, когда в ряду стимулов нейрон дает то 1, а то 2 или 3 разряда на один стимул, является применительно к слуховой коре экспериментально невозможной. Ситуация не меняется, если длительность звукового стимула увеличить с 25 до 100 мс – нейрон по-прежнему с некоторой вероятностью будет давать при предъявлении каждого стимула либо 0, либо 1 разряд. Эта ситуация отличается от того, что обычно принято наблюдать в зрительной коре (большая вариабельность ответа), но является, по-видимому, более универсальной для нервной системы, чем свойст-

✓ства зрительной коры, поскольку, например, при реализации моторного навыка – пения у зебровых амадин (*Zebra finch* – *Taeniopygia guttata*), кодирование фрагментов песни через единичные разряды отдельных нейронов является хорошо установленным фактом [Hahnloser et al., 2002].

При предъявлении конкретного звука, к примеру вышеобсуждавшегося, можно найти нейрон, отвечающий на него со 100% вероятностью по принципу “одно предъявление стимула – один разряд”. При этом у такого нейрона разряд каждый раз происходит в четко фиксированный относительно момента предъявления стимула момент времени – с небольшой латенцией (временной задержкой) и с очень маленькой временной дисперсией. Если же один из параметров стимула несколько изменить, например, несколько изменить частоту звука, так, чтобы этот стимул перестал быть таким уж оптимальным для данного нейрона, то произойдет следующее. Во-первых, нейрон начнет давать ответ с вероятностью, существенно меньшей 100%, при предъявлении ряда идентичных стимулов. Во-вторых, средняя латенция ответа будет увеличена и, в-третьих, будет увеличена временная дисперсия ответа. То есть, если раньше нейрон давал ответ надежно и точно (“как часы”), то теперь он стал давать ответ не всегда, а лишь с некоторой небольшой вероятностью, причем с запаздыванием, и величина этого запаздывания стала также стохастически изменяющимся в некоторых пределах параметром. В среднем, нейрон стал давать ответы позже, и ответы эти стали менее точными во времени, и вероятность их появления/наблюдения оказалась сниженной. Но принцип “один стимул – один разряд” по-прежнему сохраняется [DeWeese et al., 2003].

Кроме того, нейроны из обсуждаемой категории обычно обладают еще спонтанной собственной активностью – дают с некоторой вероятностью ответы при отсутствии внешних стимулов. Так вот оказалось, что после предъявления стимула, дающего высоковероятные разряды, спонтанная активность нейрона умолкает в среднем на больший период времени (до 250 мс), чем после предъявления стимула, дающего низковероятные разряды [DeWeese et al., 2003]. Данный факт будет использован далее при объяснении ЭЭГ у слабо слышащих животных – мышей DBA/2J в возрасте старше 7 месяцев.

А пока обратимся к ЭЭГ данным, полученным на относительно хорошо слышащих мышах – C57BL/6J. При предъявлении звука длительности 100 мс, частоты 10 кГц, громкости 75 дБ и с различными межстимульными интервалами (onset-to-onset: 200, 300, 500, 900, 1700, 3300 и 6500 мс) оказалось, что в диапазоне 900–6500 мс имеет место классически известный вызванный потенциал с латенцией N1 25–50 мс и с амплитудой N1 порядка –10 мкВ, за которым следует P2, простирающийся в области 50–150 мс с амплитудой до +4 мкВ. Однако при межстимульном интервале 300 мс наблюдается как будто бы качественно другое явление: позитивный потенциал P2 полностью отсутствует, а вместо этого весь вызванный потенциал представляет собой очень плавную полукруглую негативную волну, лежащую в пределах 25–175 мс с максимум негативности –2.5 мкВ в окрестности 85 мс. При промежуточной длительности межстимульного интервала в 500 мс наблюдается промежуточная картина: еще заметен

классический пик N1 в зоне 25–50 мс с амплитудой, сниженной до –3 мкВ, но позитивный пик P2 уже полностью отсутствует и вместо него существует плавная округлая негативная волна в области 50–175 мс с амплитудой порядка –1 мкВ в окрестности 100–150 мс. При наименьшей из упомянутых длительностях межстимульного интервала в 200 мс наблюдавшаяся при 300 мс очень плавная негативная волна уменьшается в амплитуде и представляет собой еще более плавную волну с амплитудой –0.75 мкВ, наблюдающуюся в относительно уменьшенном диапазоне 35–150 мс.

Можно предположить, что в ходе вышеописанного эксперимента, при увеличении частоты предъявления стимула, нейроны, образующие вызванный потенциал, один за другим переходят из состояния высоковероятных разрядов в состояние низковероятных разрядов, что приводит к превращению острого негативного пика N1 и последующего позитивного P2 в плавную негативную волну относительно небольшой амплитуды и с отставленным и относительно диффузным негативным максимумом (термин “минимум” мы здесь не используем, поскольку по историческим причинам на графиках вызванного потенциала отрицательные значения откладываются вверх).

Плавная негативная волна, наилучшим образом наблюдаемая при данных условиях при межстимульном интервале 300 мс, по своей форме и амплитудно-временному положению очень сильно напоминает MMN, наблюдавшуюся у этих же самых мышей C57BL/6J (у этих же особей) и обсуждавшуюся нами ранее. Хотя, разумеется, условия получения этой негативной волны принципиально отличаются от условий наблюдения MMN.

Тем не менее кажется правдоподобным допущение, что MMN образуют нейроны, обладающие низкой вероятностью ответа при данном стимуле. Можно сказать, что четкий N1 дают нейроны, принадлежащие к главной фенкопии функциональной системы, в то время как MMN обусловлена разрядами нейронов, принадлежащих к сателлитным фенкопиям. Ясно, что в течение многократного предъявления стандартного стимула нейроны сателлитных фенкопий постепенно замолкают, и в результате стандартный вызванный потенциал обеспечен только нейронами главной фенкопии. Причем на самом деле даже не обязательно, чтобы таких стандартных стимулов было очень много – иногда может быть достаточно, чтобы один единственный стандартный стимул непосредственно предшествовал девиантному, т.е. чтобы девиантный вызванный потенциал развивался после стандартного, как бы “на фоне” последнего.

Однако приведенные выше данные все-таки не позволяют ответить на вопрос о том, что собственно приводит к активации разряда нейронов сателлитных фенкопий при приходе девиантного стимула. Для ответа на этот вопрос оказалось полезным обратиться к наблюдениям MMN у животных с генетически ослабленным слухом – у мышей линии DBA/2J. Обычно принято считать, что изучать какую-либо функцию, будь то слух или зрение, лучше всего у животных, у которых она развита наилучшим образом. Из подобных соображений следует, что изучать слух лучше всего у монгольских песчанок (если осуществлять

выбор среди мелких лабораторных грызунов). Однако в данном случае эта “общая” рекомендация оказалась просто неверна, и изучение слуха у полуглухих животных оказалось вовсе не тождественным изучению акустики вакуума. Мыши линии DBA/2J до возраста около 4-х месяцев обладают более-менее нормальным слухом; и лишь затем, постепенно, их слух ухудшается сначала в области высоких частот (выше 5 кГц), а затем и в области частот, обычных для человека (ниже 5 кГц). Быть может, такая постепенная потеря слуха является важным фактором для наблюдения обсуждаемых ниже феноменов.

Оказалось, что мыши DBA/2J в возрасте 8 месяцев, при применении того же самого протокола по изучению MMN, что обсуждался выше в связи с мышами C57BL/6J, не показывают какого-либо стандартного вызванного потенциала вообще – вместо этого на записи видна горизонтальная линия с естественным уровнем шумов, и какая-либо электрическая активность, связанная со звуковым стимулом, полностью отсутствует (строго говоря – не выходит за пределы естественного шумового фона). На основании этого наблюдения можно было бы прийти к выводу, что эти животные являются полностью глухими (практически глухими в данных экспериментальных условиях: частота звука 3, 4, 6 и 8 кГц, громкость 75 дБ, длительность стимула 50 и 150 мс, межстимульный интервал 500 мс (onset-to-onset)). Однако при рассмотрении ответа на девиантный стимул, отличающийся от стандартного по длительности, наблюдалась детектируемая негативная волна, по своей форме и амплитудно-временным характеристикам напоминающая MMN. Получается так, что вызванный потенциал на стандартный стимул представляет собой горизонтальную линию (т.е. – отсутствует), а вызванный потенциал на девиантный стимул, отличающийся по длительности, дает MMN как бы “в чистом виде”. Выходит, что “у глухих мышей есть аудиальная MMN”.

На самом деле, конечно, данные мыши DBA/2J не являются абсолютно глухими. Действительно, при применении звука 4 и 8 кГц длительности 50 мс с межстимульным интервалом 500 мс наблюдение какого-либо вызванного потенциала у этих мышей невозможно. Однако если уменьшить межстимульный интервал до 100 мс (т.е.: 50 мс – звук, 50 мс – тишина, и т.д.), то вместо прежней горизонтальной линии на графике мы увидим характерную пилообразную кривую с размахом в 0.25–0.45 мкВ (от максимума до минимума) и периодом, соответствующим частоте предъявления звука (10 Гц). Разумеется, количество усредненных стимулов в обоих сопоставляемых случаях было выбрано одинаковым и, в частности, составляло 2000 стимулов.

Таким образом, в случае слабо слышащих животных массивное предъявление звуков дает более выраженный вызванный потенциал (имеющий, правда, плавную волнообразную форму), чем расставленное предъявление такого же количества таких же стимулов (что не дает детектируемого вызванного потенциала вообще). Данное наблюдение диаметрально противоположно классической закономерности, известной для хорошо слышащих животных, где увеличение частоты предъявления звуковых стимулов приводит к снижению амплитуды вызванного потенциала на ЭЭГ.

Однако парадоксальное поведение амплитуды вызванного потенциала при изменении частоты предъявления стимулов у слабо слышащих животных может иметь логическое объяснение исходя из известных свойств одиночных нейронов. Вероятно, при столь слабой детекции звуковых стимулов поведение отдельных нейронов можно считать полностью независимым. Каждый из рассматриваемых нейронов обладает фоновой спонтанной активностью. Известно при этом, что после разряда, индуцированного звуком, фоновая спонтанная активность в течение некоторого очень короткого интервала времени отсутствует (вероятность ее появления снижена) [DeWeese et al., 2003]. Поэтому если при расставленном предъявлении стимулов каждый индуцированный звуком разряд возникает на фоне предшествовавшей спонтанной активности, то при массированном предъявлении этих же звуков каждый индуцированный разряд возникает на фоне отсутствующих спонтанных разрядов, следующих за предыдущим индуцированным разрядом. Получается, что в последнем случае возможна как бы раскачка системы “в резонанс”, по крайней мере при оговоренных выше условиях (50 мс – звук, 50 мс – тишина, и так далее). В результате этой раскачки нейроны склонны проявлять индуцированную звуком активность, в значительной мере напоминающую активность при MMN или просто активность нейронов, разряжающихся с небольшой вероятностью (данная активность имеет довольно диффузную привязку ко времени, но все-таки остается индуцированной).

Наличие MMN у слабо слышащих животных при отсутствии вызванного потенциала на стандартный стимул представляет собой интересную задачу. Если MMN у слабо слышащих и у хорошо слышащих животных при предъявлении девиантного стимула, отличающегося по длительности, представляет собой унитарное явление, то многие гипотезы, основанные на вытормаживании нейронов сателлитных фенокопий со стороны нейронов главной фенокопии, должны быть отброшены как неверные. В этом смысле отпадают все гипотезы, основанные на так называемом “латеральном торможении” [May et al., 1999]. Оказывается неверной также другая категория гипотез о MMN – так называемые гипотезы “стимул-специфической адаптации” [Ulanovsky et al., 2003; Jaaskelainen et al., 2004]. Последние предполагают, что нейроны, наиболее специфически (т.е. с наибольшей вероятностью) отвечающие на данный стимул, при его повторном и дальнейшем применении оказываются как бы привыкшими к нему и разряжаются с меньшей вероятностью в ответ на применение данного конкретного стимула. Приведенный выше анализ свидетельствует о том, что представления о подобной адаптации могут быть применимы в какой-то мере к нейронам сателлитных фенокопий, которые действительно снижают вероятность своих индуцированных разрядов при повторном и последующих применениях знакомого стимула. Однако нейроны главной фенокопии продолжают давать разряды при этом со 100% вероятностью (предполагается разумная частота предъявления стандартных стимулов, скажем, 2 Гц – именно такая частота использовалась в наших опытах с регистрацией MMN у мышей и в опытах с регистрацией одиночных нейронов у крысы, обсуждавшихся выше).

Однако если проводить строгую параллель между обсуждавшимся выше экспериментом, где изменяли (вариировали) межстимульный интервал, и представлением о стимул-специфической адаптации, то следует заключить, что при более коротком межстимульном интервале (например, 500 мс) должна происходить более сильная стимул-специфическая адаптация, чем при более длинном межстимульном интервале (например, 900 мс). То есть, вызванный потенциал при 500 мс должен быть аналогом “стандартного”, а вызванный потенциал при 900 мс – аналогом “девиантного”. Аналогично можно сопоставить вызванный потенциал при 300 и 500 мс как стандартный и девиантный соответственно. Однако из всех таких сопоставлений следует вывод, что, будь они верными, мы имели бы феномен “mismatch positivity” вместо “mismatch negativity”, поскольку в данном диапазоне частот предъявления стимулов вызванные потенциалы стимулов с более длинным межстимульным интервалом обладают большей позитивностью во временном окне 50–150 мс, характерном для MMN.

Таким образом, гипотеза стимул-специфической адаптации без введения дополнительных независимых предположений феномен MMN объяснить не в состоянии.

А потому вернемся к рассмотрению наших собственных представлений. Итак, за наличие N1 ответственны нейроны главной фенокопии, а за наличие MMN – нейроны сателлитных фенокопий. При первом предъявлении стандартного стимула дают ответы нейроны главной фенокопии (ответы хорошо синхронизированные) и нейроны сателлитных фенокопий (ответы относительно запаздывающие и с большой временной дисперсией). При повторном применении стандартного стимула ответы нейронов главной фенокопии остаются практически без изменений, а вероятность ответов нейронов сателлитных фенокопий оказывается существенно сниженной. При предъявлении девиантного стимула дают ответы нейроны новой главной фенокопии (либо те же, либо несколько другие – зависит от характера изменения: при девиантном стимуле, отличающемся по длительности, нейроны главной фенокопии большей частью прежние, а при девиантном стимуле, отличающемся по частоте звука, – другие) и большое число сателлитных фенокопий, среди которых имеются нейроны как старых сателлитных фенокопий, так и быть может совсем новые. Так обстоит дело у хорошо слышащих животных (C57BL/6J).

У плохо слышащих животных (DBA/2J) нейроны главной фенокопии отсутствуют вовсе, то есть никакие нейроны не дают хорошо синхронизированных ответов, образующих N1, в то время как нейроны сателлитных фенокопий, отвечающие с относительно низкой вероятностью, имеются. Однако эти нейроны не дают никаких индуцированных ответов при предъявлении стандартных стимулов, но проявляют некоторую диффузно повышенную активность при предъявлении девиантного стимула, отличающегося от стандартного хотя бы по одному из параметров.

Данное поведение нейронов кажется весьма сложным. Однако в действительности ниже мы покажем, что нейроны могут организовывать именно такое по-

ведение, если каждый из них руководствуется очень простым и единым для всех нейронов данной структуры (первичной слуховой коры – в частности) принципом. Этот принцип следующий.

Каждый нейрон обладает собственным поведением, т.е. может давать разряды по своему внутреннему желанию, и имеет весьма зашумленный “вход”, с помощью которого он воспринимает информацию от других нейронов, и в конечном счете от внешней среды, и, что очень важно, имеет относительно надежную обратную связь от результатов своей собственной активности. Последнее означает, что если нейрон дал разряд – потенциал действия, то в ближайший период от этого момента он получает обратную связь о результативности данного действия. Результативность равна практическому нулю, если нейрону не удалось с помощью данного потенциала действия произвести какие-либо изменения в локальной окружающей среде, и результативность является очень хорошей, если данный потенциал действия привел к макроскопически детектируемым событиям, например, к вызванному потенциалу, детектируемому на уровне ЭЭГ.

То есть нейрон получает некий сигнал, часто довольно нечеткий, на свой “вход”, и принимает решение о выдаче или о невыдаче потенциала действия. Пусть нейрон принял решение о генерации потенциала действия. Если потенциал действия оказался точно совпавшим с макроскопическим вызванным потенциалом, то при повторном приходе этого же сигнала нейрон повторяет потенциал действия, поскольку в предыдущий раз такое решение оказалось результативным – породило ненулевой ответ по обратной связи от макроскопического вызванного потенциала. Если же потенциал действия не совпал с макроскопическим вызванным потенциалом, оказался выданным “невыпадом”, с опозданием, то результативность такого действия считается нулевой или даже отрицательной, и при повторном приходе этого же сигнала нейрон уже не выдает какого-либо потенциала действия. Однако при приходе несколько отличающегося сигнала этот же нейрон может снова дать потенциал действия, который также может оказаться несколько “невыпадом”, с опозданием, что и порождает существование феномена под названием “mismatch negativity” (MMN).

В случае слабо слышащих животных вызванный потенциал на макроскопическом уровне не формируется вообще, и все индуцированные разряды всех нейронов оказываются нерезультативными, в результате чего вся их индуцированная активность прекращается. Однако при приходе несколько отличающегося стимула (девиантного), нейроны возобновляют свои попытки дать результативный потенциал действия, обуславливающий макроскопический вызванный потенциал. Это их действие приводит к образованию MMN, качественно подобной MMN у хорошо слышащих животных.

Интересно, что при обсуждавшемся выше случае слабо слышащих животных и предъявлении стимулов с коротким межстимульным интервалом (50 мс – звук, 50 мс – тишина), что приводит к явлению, не совсем точно обозначенному нами как “резонанс”, некоторый порог результативности все-таки преодолевался и нейроны оказывались способными видеть как бы своим “внутренним

взором” ту же самую пилообразную активность, что и мы на экране монитора. Именно поэтому данная активность не затухла до нуля в течение 2000 предъявлений одного и того же стимула.

Совершенно неожиданным оказалось и то, что у мышей с ослабленным слухом (DBA/2J в возрасте старше 7 месяцев) оказалось возможным наблюдение MMN не только при девиантном стимуле, отличающемся по длительности (50 и 150 мс), но и при девиантном стимуле, отличающемся только по частоте, и, кроме того, при девиантном стимуле, отличающемся от стандартного одновременно по двум параметрам – по частоте и по длительности. У хорошо слышащих животных (C57BL/6J и B6D2F1) при аналогичных условиях MMN регистрируется только при девиантном стимуле, отличающемся по длительности. Однако еще более поразительно, что у животных той же самой линии DBA/2J, но в более молодом возрасте (2–3 месяца), когда они являются хорошо слышащими и имеют хорошие вызванные потенциалы при предъявлении звуков, наличие MMN при предъявлении девиантных стимулов, отличающихся от стандартных по частоте, обнаружить не удалось (при неоднократных попытках) [Ehlers, Somes, 2002; Siegel et al., 2003].

MMN у DBA/2J в возрасте 8 месяцев представляет собой куполообразную (точнее, трапециеобразную) кривую с приплюснутой (горизонтальной) верхней частью, находящейся на уровне -0.5 мкВ, с подъемом от нуля в области 50–100 мс и со спадом в районе 400–450 мс в случае девиантного стимула, отличающегося по длительности (время указано от момента начала предъявления звука). В случае девиантных стимулов, отличающихся по частоте, или же в случае девиантных стимулов, отличающихся одновременно по частоте и по длительности, спад кривой наступает раньше и приходится на период 200–300 мс, в то время как остальные параметры кривой (амплитуда -0.5 мкВ и трапециевидная форма) остаются прежними.

Наличие данного феномена побуждает принять предположение о том, что среди фенокопий, относящихся к каждой из обсуждаемых частот, существует некоторое количество нейронов, которые дают диффузные, но стимул-индуцированные разряды (похожие на разряды сателлитных фенокопий), когда предъявляется стимул с локально новой частотой (например, 8 кГц вместо 6 кГц, или наоборот). У плохо слышащих животных, таких как DBA/2J старше 7 месяцев, разряды этих нейронов образуют MMN, хотя и не такую продолжительную и четко выраженную, как при предъявлении девиантных стимулов, отличающихся по длительности. У хорошо слышащих животных, в том числе у молодых DBA/2J, наличие главных фенокопий, относящихся к каждой из предъявляемых частот, приводит к тому, что имеет место процесс перехода некоторых не вполне соответствующих нейронов из главной фенокопии в сателлитные, при повторном или многократном предъявлении стандартного стимула. Данный процесс как раз разумно обозначать термином “стимул-специфическая адаптация”, и он обуславливает, как уже обсуждалось выше, феномен типа “mismatch positivity” (увеличение амплитуды P2 при предъявлении девиантного стимула, отличающегося по частоте, т.е. сдвиг кривой в позитивном

направлении). На фоне этого позитивного сдвига любые флуктуации старых сателлитных фенокопий в негативном направлении становятся невидимыми (незаметными).

У людей и у других относительно крупных животных (граница проходит между морской свинкой и крысой) число нейронов в сателлитных фенокопиях при предъявлении любого звука многим превосходит число нейронов в главной фенокопии (как из-за того, что при большом мозге существует множество сателлитных фенокопий, общих для нескольких звуковых частот одновременно, так и из-за того, что число сателлитных фенокопий, относящихся специфически к каждой звуковой частоте, также больше), что приводит к тому, что все эффекты сателлитных фенокопий доминируют над изменениями, обусловленными главными фенокопиями. Это приводит к наблюдению замечательной MMN у человека при абсолютно любых свойствах девиантного стимула (лишь бы он был слышимым; девиантный стимул может отличаться от стандартного по любому мыслимому параметру – и все это будет приводить к детектируемой MMN у человека) [Naatanen, 1992].

Данное понимание MMN по-новому ставит вопрос о том, является ли наличие MMN критерием дискриминации на поведенческом уровне. Для ответа на этот вопрос мы обучали мышей этих же 3-х линий (C57BL/6J, DBA/2J и B6D2F1) в том же возрасте 7–8 месяцев в задаче двухстороннего активного избегания (больше известной как “Shuttle-box”) по протоколу аудиальной дискриминации (Go/NoGo), когда в ответ на один из условных сигналов (“Go”) животное должно переходить в противоположный отсек, а в ответ на другой сигнал (“NoGo”) животное должно оставаться в старом отсеке (при отсутствии соответствующего действия животное получает удар тока). Для этих поведенческих экспериментов и для регистрации ЭЭГ, обсуждавшейся выше, использовались разные животные (разные особи), но они имели в точности одинаковый возраст и одинаковую предшествовавшую историю.

Исследовалась дискриминация звуков длительности 50 мс каждый, различающихся по частоте: 2.5, 5 и 10 кГц. Звуки были сгруппированы в пары, где в случае сигнала “Go” первый звук в паре имел частоту 2.5 кГц, а второй – 10 кГц, в то время как в сигнале “NoGo” оба звука были одинаковыми и имели частоту 5 кГц. Звуки в каждой паре были разделены интервалом тишины 200 мс, а сами пары предъявлялись с частотой 1 Гц.

В независимой серии исследовалась дискриминация звуков частоты 5 кГц, отличающихся по длительности: 50 и 150 мс. Звуки также предъявлялись в виде пар. Сигнал “NoGo” в точности совпадал с сигналом “NoGo”, использовавшимся при дискриминации высоты звуков, в то время как сигнал “Go” состоял из пары звуков, где длительность первого звука была 50 мс, а длительность второго была увеличена до 150 мс.

Не вдаваясь в особые подробности, отметим лишь, что процедура обучения каждой из дискриминаций занимала 7 дней, для отдельного животного 22–24 мин в день, в течение которых ему было предъявлено 40 сигналов “Go” и 40 – “NoGo”. Каждое из упомянутых 40 предъявлений состояло примерно из

5 пар оговоренных выше звуков (“примерно” – потому что если животное переходило на сигнал “Go”, то предъявление сигнала прекращали до истечения 5 с, а если не переходило, предъявление сигнала продолжали более 5 с (максимально до 15 с), причем начиная с 6-й секунды предъявление каждого второго звука в паре сочетали с ударом тока 150 мкА длительностью 200 мс, что вызывало переход животного обычно в течение 1–3 ударов тока). При сигнале “NoGo” животному предъявлялся соответствующий сигнал в течение 5 с, а если оно по ошибке переходило в течение этих 5 с в противоположный отсек, то получало немедленно один удар тока 150 мкА длительностью 200 мс, и предъявление сигнала прекращали до истечения 5 с. Сигналы “Go” и “NoGo” чередовали псевдослучайно, с интервалами тишины между предъявлениями, изменявшимися также псевдослучайно от 5 до 15 с. Этот протокол выглядит несколько сложнее классического активного избегания, однако было установлено, что для успешного обучения мышей весьма важно подавать ток в виде коротких импульсов (200 мс), частота предъявления которых (1 Гц) в точности совпадает с частотой предъявления пар звуков.

При дискриминации звуков, отличающихся по частоте, мыши C57BL/6J и B6D2F1 обучались очень успешно, в то время как DBA/2J показывали дискриминацию, лишь чуть-чуть отличающуюся от полностью стохастического поведения (в среднем – недостоверно). Задача дискриминации звуков, отличающихся по длительности, оказалась значительно более сложной. Хорошо слышащие мыши (C57BL/6J и B6D2F1) показали уровень выполнения навыка, в 3–3.5 раза худший, чем при дискриминации звуков, отличающихся по частоте. Однако в среднем выполнение данной задачи этими животными следует характеризовать как “надежное”. Слабо слышащие мыши DBA/2J, как и в случае с дискриминацией звуков, отличающихся по частоте, показали поведение, незначительно отличающееся от полностью стохастического (некоторые мыши DBA/2J все-таки в результате дали чуть-чуть больше правильных ответов, чем ошибочных, но в совокупности достоверность по данной группе не достигалась).

В итоге мы видим, что при поведенческой дискриминации звуков, отличающихся по частоте, мыши с хорошим вызванным потенциалом (C57BL/6J и B6D2F1) легко справляются с задачей, несмотря на полное отсутствие соответствующей MMN (когда девиантный стимул отличается по частоте). Мыши с плохим вызванным потенциалом (DBA/2J) практически не способны дискриминировать данные звуки, несмотря на наличие некоторой MMN-подобной волны при этих же условиях.

При поведенческой дискриминации звуков, отличающихся по длительности, мыши с хорошим вызванным потенциалом (C57BL/6J и B6D2F1) справлялись с данной задачей с большим трудом, несмотря на наличие детектируемой MMN при сходных условиях (когда девиантный стимул отличался по длительности). Мыши DBA/2J справлялись с данной задачей так же предельно плохо, как с задачей дискриминации звуков, отличающихся по частоте, несмотря на наличие детектируемой MMN во всех 3-х исследованных случаях: 1) при предъявлении звуков, отличающихся по длительности; 2) отличающихся по частоте; 3) отличающихся одновременно и по частоте, и по длительности.

Эти наблюдения наводят на мысль, что для хорошей поведенческой дискриминации гораздо более важно иметь хороший N1 (вызванный потенциал), в то время как наличие хорошей MMN может быть полезно для поведенческой дискриминации, как говорится, “при всех прочих равных условиях”.

Данный факт кажется вполне логичным следствием того, что N1 означает факт существования главной фенокопии функциональной системы, используемой для организации требуемого задачей поведения. В то время как при наличии лишь сателлитных фенокопий какое-либо целенаправленное поведение с их использованием, особенно у животных с относительно просто организованным мозгом, таких как мышевидные млекопитающие, по-видимому очень сильно затруднено. Иными словами, для надежной организации поведения нужна по крайней мере небольшая (в пределе – один нейрон) группа надежно работающих нейронов, т.е. разряжающихся с высокой (практически 100%-й) вероятностью в конкретный момент, в то время как относительно большая группа ненадежно работающих нейронов ситуацию не спасает, по крайней мере у таких примитивных животных, как мыши. К сходному общему выводу пришли сравнительно недавно и при изучении организации пения у зебровых амадин [Hahnloser et al., 2002; Fiete et al., 2004].

Таким образом, MMN скорее может претендовать на роль косвенного показателя одного из видов кратковременной памяти, чем критерия поведенческой дискриминации. Разумеется, данный факт несколько не снижает важной роли MMN в изучении патологических, пограничных и нормальных состояний человека на разных стадиях его онтогенеза, несколько не снижает диагностической ценности MMN как метода.

Кроме того, обсуждаемые выше закономерности поведенческой дискриминации были получены на модели активного избегания, предположительно требующей более-менее сознательного оперирования со звуковыми стимулами. В то время как в других задачах, к примеру в задаче условно-рефлекторного замирания (так называемый “freezing” или “fear conditioning”), где предположительно в большей мере может быть использована бессознательная память, относительная роль MMN может оказаться большей.

Выше утверждалось, что “наличие хорошей MMN может быть полезно для поведенческой дискриминации, как говорится, при всех прочих равных условиях”.

Последний факт не был продемонстрирован выше, но он замечен при рассмотрении так называемых “обогащенных” и “стандартных” подгрупп внутри групп с хорошим N1, в особенности среди гибридов B6D2F1. В частности, группа животных каждой из исследованных линий (C57BL/6J, DBA/2J и B6D2F1) в действительности состояла из двух подгрупп, одна из которых с 21-го до 63-го дня постнатальной жизни содержалась в обогащенных условиях /большие клетки со множеством систематически обновляемых игрушек/, а вторая – в стандартных. В случае B6D2F1 обогащение среды обитания в указанном раннем возрасте привело к увеличению наблюдаемой в возрасте 7–8 месяцев MMN и к улучшению поведенческой дискриминации, особенно при дис-

криминации звуков, отличающихся по длительности. Причем оказалась улучшенной именно аудиальная дискриминация, в то время как визуально-тактильная дискриминация и обонятельная дискриминация у этих же “обогащенных” животных B6D2F1 оставалась без серьезных изменений.

Визуально-тактильная и обонятельная дискриминация была исследована в модифицированной задаче “Hole-board”. В этой задаче животное в течение 1-го и 2-го дня на 6 мин в день помещали в квадратную камеру размером 40 на 40 см со стенками высоты 32 см при освещении 20–25 люкс. В полу камеры были выполнены 16 круглых отверстий диаметром 2.5 см каждое, расположенных правильным порядком по 4 в ряд. Пол был выполнен из серого поливинилхлорида и имел толщину 4 мм. Под каждым отверстием расколагалась плоская V пластиковая чашка диаметром 72^{50}_{50} мм на глубине 25 мм от поверхности пола. Регистрировали число посещений отверстий (число погружений носа животного ниже поверхности пола), что детектировалось посредством прерывания горизонтального инфракрасного луча, проходящего непосредственно под полом. Таким образом, два первых дня тестирования представляли собой классический “Hole-board”. На 3-й день тестирования половина поверхности пола (каждый второй ряд отверстий) была заменена на пол из буковой фанеры толщиной 4 мм с отверстиями, выполненными в форме 6-конечных звезд (как на флаге Израиля) со стороной треугольника 3 см. Регистрировали количество посещенных отверстий новой и старой формы в течение 6 минут в качестве показателя визуально-тактильной дискриминации. На 4-й день тестирования снова использовали классический пол с 16 круглыми отверстиями, но под правую половину пола в каждую пластиковую чашку положили 1.4 г сухой мелко-помолотой мяты (*Mentha*) – мята перечная (*M. x piperita*) – гибрид *M. водной* и *M. колосовой* (*M. aquatica* x *M. spicata*), в диком виде неизвестна. Регистрировали количество посещенных отверстий “с запахом” и “без запаха” в течение 6 минут в качестве показателя обонятельной дискриминации. На 5-й день эксперимента повторили 6-минутный протокол 4-го дня.

Данный 5-дневный тест не выявил значительных эффектов обогащения среды обитания ни в одной из 3-х исследованных линий (C57BL/6J, DBA/2J, B6D2F1), однако обнаружил драматические межлинейные различия, свидетельствующие о различной роли разных сенсорных модальностей в организации поведения каждой из этих линий. Мыши C57BL/6J прекрасно дискриминировали форму отверстий и материал пола, отдавая существенное предпочтение новому (количество посещений новых отверстий в 1.5 раза больше, чем старых), в то время как DBA/2J и B6D2F1 исследовали новые и старые отверстия в равной мере, что говорит о том, что данные различия не осознавались ими как “важные”. Однако при обонятельной дискриминации обнаружилось, что мыши C57BL/6J посещали отверстия с мятой в той же мере, что и без мяты, не обнаруживая тем самым какой-либо дискриминации, в то время как мыши DBA/2J сильнее всего избегали отверстия с мятой, посещая отверстия без мяты в 4 раза больше, чем с мятой; гибриды B6D2F1 заняли в точности промежуточное положение – они избегали отверстия с мятой, посещая отверстия без мяты в 2 раза больше, чем

с мятой. Таким образом, мыши C57BL/6J имеют в качестве ведущей визуальную или тактильно-визуальную модальность, в то время как ведущая модальность DBA/2J является обонятельной. У мышей C57BL/6J при повторном тестировании обонятельной дискриминации (5-й день) в течение первых 3-х минут 6-минутного тестирования все-таки наблюдалась некоторая способность дискриминировать данный запах – у них было заметно небольшое, но все-таки достоверное, избегание запаха мяты.

Обычно принято считать, основываясь на результатах тестирования в водном лабиринте Морриса, что мыши C57BL/6J имеют хорошую “пространственную память”, а мыши DBA/2J – относительно плохую. Однако это справедливо лишь для визуальной памяти. При тестировании на пространственную память в условиях, приближенным к естественным, где возможно ориентироваться, опираясь как на визуальную, так и на обонятельную пространственную память, оказалось, что мыши DBA/2J совершают меньше ошибок, чем C57BL/6J. Обсуждаемое тестирование осуществляли в системе под названием “Intellicage” (см.: www.newbehavior.com). Эта система является полностью автоматизированной (управляется компьютером) и состоит из нескольких (от 2 до 8) больших клеток ($57.5 \times 40.2 \times 20.5$ см), в которых мыши могут содержаться неограниченно долго в группах по 12–16 особей и обучаться при этом набору навыков, необходимых для добывания питьевой воды в данных специфических условиях. Перед помещением в эту систему каждому животному был инъецирован подкожно так называемый “транспондер” – небольшая стеклянная капсула (диаметр 2.15 мм, длина 11.4 мм), внутри которой расположена очень маленькая антенна с конденсатором и микросхема, что позволяло каждому животному иметь идентификационный номер, считываемый дистантно с помощью большой внешней антенны. В каждом из 4-х углов клетки Intellicage расположены по 2 поилки, и доступ к каждой из них в отдельности может быть открыт или закрыт с помощью небольшой дверки. В непосредственной близости от каждой пары дверок расположена большая антенна, с помощью которой система получает сигнал о том, какое именно животное подошло в данный момент к данному углу (специальная трубка, расположенная перед углом, позволяет подойти к нему только одному животному). Простейший реализованный протокол пространственного обучения заключался в следующем. Каждая мышь могла получать воду только в одном из 4-х имеющихся углов (из обеих бутылок). При посещении неправильного угла дверки оставались закрытыми и такой заход засчитывался как ошибка. Оказалось, что после некоторого периода обучения мыши DBA/2J совершали меньшее количество ошибочных заходов, чем C57BL/6J, в то время как количество правильных заходов у них было одинаково и определялось, видимо, примерно одинаковыми физиологическими потребностями в воде. Гибриды B6D2F1, как и в задаче обонятельной дискриминации на Hole-board, заняли промежуточное положение. Данный факт говорит о том, что мыши C57BL/6J, служащие неким стандартом, ока-

зались таковым стандартом главным образом из-за того, что их ведущая сенсорная модальность (визуальная) оказалась совпадающей с ведущей модальностью человека. Однако для мышей, как вида, более типично и более полезно иметь в качестве ведущей модальности обонятельную, что определяет и более значительную роль обонятельной пространственной памяти (обонятельной пространственной “карты”) по сравнению с визуальным ориентированием. Об этом же свидетельствуют и результаты поведенческого тестирования мышей C57BL/6J с разрушенными структурами мозга: разрушение как гиппокампа, так и префронтальной коры приводит к нарушению обонятельной дискриминации в обсуждавшейся выше задаче Hole-board, что свидетельствует о широком представительстве обонятельной модальности в мозге мыши.

Результаты различных генетических манипуляций и фармакологических воздействий, а также фенотипические различия между классически известными инбредными линиями, свидетельствуют о том, что в большинстве случаев сильные различия между животными обусловлены не столько общим повышением или понижением их “креативности” (творческих способностей, пространственной памяти и т.п.), сколько изменением относительного “веса” различных сенсорных модальностей, что выражается в улучшении выполнения одних задач и в одновременном снижении показателей обучения в других задачах. Например, обсуждаемое в Приложении 7 неонатальное введение тироксина родителям-самцам (DBA/2J) приводит в третьем поколении потомков (F_3) к улучшенной аудиальной дискриминации (дискриминация звуков разной высоты по описанному выше протоколу была улучшена у потомков-самцов F_3 /в Go/NoGo тестировались только самцы/, у них же оказалась увеличенной и MMN – при предъявлении девиантных стимулов, отличающихся по длительности). Но одновременно это же воздействие приводило в данном поколении F_3 к увеличенному количеству ошибок в Intellicage (протокол также приведен выше, в Intellicage тестировались только самки F_3), что предположительно говорит о сниженной способности к обонятельной дискриминации, поскольку важность последней показана для данной задачи на основе анализа межлинейных различий (обсуждались выше). Данные по поколению F_3 упомянуты здесь впервые – в Приложении 7 представлены только данные по P, F_1 и F_2 (полученные в классических и в почти классических тестах).

С методической точки зрения история с MMN может служить иллюстрацией следующих принципов: 1) множественности фенотипов функциональной системы; 2) эффективности в отношении организации нейрональной активности; 3) примата собственной активности нейрона; 4) примата обратной связи в плане регуляции собственной активности нейрона. Само собой разумеется, что собственная активность нейрона является целенаправленной, направленной на максимальную власть над локальным окружением, и эта целенаправленность подчинена в целом принципу эффективности. Данные закономерно обсуждались в более общем виде в одном из предыдущих разделов.

2.7.10. Эволюция врожденных форм поведения

Процесс перехода приобретенных форм поведения во врожденное издавна привлекал внимание исследователей и был охарактеризован с правильных, ла-марковских, позиций еще на рубеже XIX и XX вв.:

“При постоянном повторении одного и того же приспособительного акта приобретаются в этом отношении своего рода привычные движения, обусловленные выработкой путем долгого упражнения совершенно специальных механизмов в нервной системе в форме проторенных путей специального рода. Вследствие этого передача и закрепление таких актов в потомстве могут происходить благодаря наследственной передаче готовых (т.е. уже выработанных) нервных механизмов, которые облегчают существенным образом выработку и приобретение подобных же актов в ряде последующих поколений” [Бехтерев, 1904, цит. по: Бляхер, 1971, с. 214] в 1-м издании 1902 г. этот фрагмент написан Бехтеревым несколько иначе (см.: [Бехтерев, 1994, с. 217]).

Процесс эволюционного перехода приобретенного поведения во врожденное определяется тремя обсуждавшимися выше факторами (закономерностями): 1) эффективностью конечных состояний (биогенетический закон); 2) эффективностью процесса онтогенеза (закон предварения признаков); 3) структурой ДНК (т.е. составом регуляторных сайтов у конкретных генов).

Первый фактор – самый важный, второй – менее важный, а третий имеет относительно наименьшую важность применительно к процессу перехода приобретенных форм поведения во врожденные.

Рассмотрим влияние трех факторов на одном гипотетическом примере. Предположим для начала, что некоторая функциональная система целиком формируется в постнатальном онтогенезе под влиянием внешних факторов, т.е. ее консолидация и выделение главной фенкопии происходит после рождения. Следующим шагом будет переход наиболее долгоприобретаемого компонента данной системы во врожденные, т.е. данный компонент у очередного последовательного поколения будет закладываться заранее, до момента рождения, в то время как период консолидации и период выделения главной фенкопии будут иметь место как прежде – после рождения. Далее такому переходу будет подвергнут очередной компонент, и, последовательно, еще несколько компонентов, причем каждый раз во врожденное состояние будет переходить наиболее долгоприобретаемый компонент из оставшихся. В определенный момент количество перешедших во врожденное состояние компонентов сделает возможным консолидацию функциональной системы до момента рождения, т.е. до момента рождения будет формироваться обратная связь, способная нести информацию о результате, достижимом в будущем. При этом как и прежде, процесс выделения главной фенкопии будет происходить многим позже момента рождения. После того, как момент консолидации стал приходиться на пренатальный период, изменяется характер перехода остальных приобретаемых компонентов во врожденное состояние: если раньше порядок **закладки** компонентов в онтогенезе соответствовал порядку их перехода в филогенезе из

приобретаемого состояния во врожденное, то после перемещения этапа консолидации на пренатальную стадию развития порядок **вступления** компонентов в функциональную систему в онтогенезе стал соответствовать порядку появления во врожденном состоянии данных компонентов в филогенезе. Разница между этими двумя типами перехода из приобретаемого состояния во врожденное весьма существенна для компонентов, формирующихся долго, т.е. имеющих большой интервал времени между закладкой и вступлением в функциональную систему. При этом, как и прежде, этап выделения главной фенкопии будет приходиться на постнатальный период. Мы рассмотрели процесс перехода поведения из приобретаемого во врожденное с точки зрения эффективности конечных стадий – биогенетического закона.

Посмотрим, какие изменения внесет в эту картину учет эффективности процесса онтогенетического развития – закон предварения признаков. Предположим, что один из компонентов, который приобретается довольно долго и стремится перейти из приобретаемого состояния во врожденное, не может закладываться в окрестности момента рождения и эта закладка не может последовательно отодвигаться на все более и более ранние сроки пренатального развития, поскольку она может осуществиться только одновременно с некоторой конкретной другой закладкой на одном из этапов пренатального онтогенеза – только на этом этапе одна из клеточных популяций может быть разделена на две субпопуляции, в то время как в дальнейшем такое разделение в силу дальнейшей дифференцировки будет невозможным. В данном случае новый компонент (его зачаток) будет сначала сразу, но на очень короткий период, появляться именно на той стадии, на которой его появление возможно, а потом поглощаться – входить в число клеток прежней клеточной популяции. Это событие будет повторяться в течение нескольких поколений, причем от одного поколения к другому длительность существования этого зачатка у эмбриона и/или у очень молодого животного будет увеличиваться. При этом, естественно, данный зачаток не может выполнять никакой полезной функции для взрослого организма – к моменту рождения или взросления он полностью исчезает, хотя следы его пребывания на ранних стадиях онтогенеза могут сказываться через небольшие изменения других частей организма, наблюдаемые на более поздних стадиях. Однако через несколько поколений длительность существования этого компонента у эмбриона и/или у очень молодого животного увеличится настолько, что достигнет этапа консолидации данной функциональной системы, который может приходиться как на пренатальный период, если речь идет об одном из компонентов, добавляющихся к уже врожденной функциональной системе, так и на постнатальный период, если речь идет о компоненте, образующем функциональную систему, которая консолидируется после рождения при некотором влиянии внешних факторов. В последнем случае речь идет не о достижении новым компонентом периода консолидации функциональной системы, а о достижении этим уже врожденным компонентом периода закладки функционально похожего приобретаемого компонента, формирующегося под

действием внешнего фактора. Когда данный врожденный компонент просуществовал в течение эмбриогенеза и последующего развития до момента консолидации рассматриваемой функциональной системы и включился в состав последней, можно говорить о том, что он перешел из приобретаемого состояния во врожденное.

Именно таким образом закон предварения признаков, обусловленный стремлением к увеличению эффективности процесса онтогенетического развития, осуществляет перевод компонентов функциональной системы из приобретаемого состояния во врожденное.

Следует обратить особое внимание, что конкретный компонент функциональной системы может переходить из приобретаемого во врожденное состояние в соответствии либо с законом предварения признаков, либо с биогенетическим законом, при этом никакой “промежуточный” вариант невозможен, поскольку он объединил бы в себе все недостатки как того, так и другого – неудобную закладку с точки зрения онтогенеза и отсутствие положительного влияния на конечный результат в течение довольно длительного периода филогенетического развития. Оба фактора делают существование такого промежуточного варианта невероятным, хотя среди компонентов одной и той же функциональной системы могут быть компоненты, перешедшие во врожденное состояние в соответствии как с законом предварения признаков, так и с биогенетическим законом. Судьба каждого конкретного компонента зависит от того, какой из законов будет иметь в данном случае более сильное влияние. Действие законов по факту противоречиво – ориентировано на несовместимые направления, однако это только одно из противоречий, направляющих эволюцию живой природы.

Другое важное противоречие имеется между имеющимися наборами регуляторных участков у конкретных генов и требуемыми изменениями сроков и/или уровней экспрессии этих генов со стороны биогенетического закона или закона предварения признаков. Вернемся к рассмотрению обсуждаемого примера. Предположим, что для изменения периода закладки одного из компонентов функциональной системы, происходящего в соответствии с биогенетическим законом либо с законом предварения признаков, требуется сдвиг начала периода экспрессии одного из генов в сторону более раннего времени. Этот ген, как и все остальные, имеет несколько активно действующих регуляторных участков и большое количество регуляторных участков со слабым влиянием на экспрессию данного гена во все периоды онтогенеза животного. Такая ситуация поддерживается с помощью модуляторных сайтов, т.е. тех, которые сами не оказывают непосредственного активирующего или репрессирующего действия, но влияют на такое действие, проявляемое со стороны регуляторных сайтов. Если среди регуляторных сайтов, бывших ранее пассивными, имеется хотя бы один сайт, путем увеличения влияния которого на промотор можно достичь требуемой более ранней экспрессии, то ограничений со стороны “структуры ДНК” не возникает и эволюционное изменение может произойти довольно быстро.

Аналогичный эффект иногда может быть достигнут и через уменьшение влияния на промотор одного из репрессирующих сайтов. Однако, если среди регуляторных сайтов рассматриваемого гена сайт с требуемыми свойствами вообще отсутствует, то его отсутствие крайне затруднит данное эволюционное преобразование. В этом случае возможны два направления дальнейшего развития событий. В первом случае организм (точнее говоря, уже вид) будет как бы в течение нескольких поколений выжидать, пока требуемый регуляторный сайт будет перенесен на данный ген посредством незаконной квазигомологичной рекомбинации и/или генной конверсии. Возможно теоретически также занесение регуляторного участка на этот ген посредством незаконной негомологичной рекомбинации, но это еще более маловероятный процесс. Незаконная квазигомологичная рекомбинация будет происходить тем вероятнее, чем выше гомология двух негомологичных генов, между которыми будет осуществлен перенос регуляторного участка – между “геном-донором” и “геном-реципиентом”. Если же среди регуляторных участков квазигомологичных генов участок с требуемыми характеристиками будет вообще отсутствовать, то эволюционное направление через изменение сроков экспрессии данного гена окажется в действительности закрытым. Однако эволюция на этом не остановится бесповоротно – организм будет пытаться достичь того же фенотипического эффекта путем изменения сроков экспрессии какого-то другого гена. Таким образом, данный пример показывает, как имеющийся состав регуляторных участков у конкретных генов организма способствует одним направлениям морфологической эволюции и препятствует эволюционному развитию в других направлениях.

Ограничения, действующие со стороны “структуры ДНК”, примерно одинаково взаимодействуют с проявлениями как биогенетического закона, так и закона предварения признаков, в обоих случаях каждый из этих законов не может “перепрыгнуть” через отсутствие необходимых регуляторных участков в “пассиве” отдельных генов организма. Вышеприведенные рассуждения о роли “структуры ДНК” в эволюции основаны на двух предположениях:

1) каждый ген имеет избыточное количество регуляторных участков, из которых в течение реальной жизни организма используются лишь некоторые; действие остальных маскировано посредством модуляторных участков – инсультаторов, консолидаторов, областей метилирования и пр. (см. ниже);

2) наряду с регуляторными участками каждый ген содержит определенное количество модуляторных участков – тех участков, которые сами не оказывают непосредственного влияния на экспрессию, но влияют на нее через изменение (модуляцию) функциональной связи тех или иных цисрегуляторных элементов с промотором и/или друг с другом; модуляторные участки (инсультаторы, консолидаторы, сайты метилирования и пр.) более универсальны, чем регуляторные (сайты связывания типичных транскрипционных факторов), и их перемещения и изменения численности происходят в эволюции более легко и быстро.

Вышеприведенные пункты представляют собой два важнейших, и быть может новых, различия. Эти различия должны быть добавлены к нашему общему списку под № 6 и 7, поскольку они также определяют общую картину эволюции в зеркале эффективности. Хотя об эффективности здесь приходится говорить несколько условно: в действительности мы имеем более сложные и более простые преобразования ДНК и считаем более простое более эффективным при прочих равных условиях. Последнее, по-видимому, справедливо, поскольку более простые преобразования ДНК протекают, вероятно, в эволюционном масштабе времени быстрее, что порождает меньшие факторы расплаты, одним из которых является, безусловно, фактор времени.

Семь вышеприведенных различий как нельзя лучше иллюстрируют две идеи фундаментальной важности.

Первая идея заключается в том, что эволюция всей живой природы протекает в направлении повышения эффективности – увеличения положительных эффектов относительно факторов расплаты. Направленность на наибольшую эффективность и определяет тот “жизненный порыв”, о котором писал Анри Бергсон еще в 1907 г.:

“Таким образом, после большого отступления мы возвращаемся к идее, из которой исходили, к идее **первоначального порыва** жизни, переходящего от одного поколения зародышей к следующему через посредство развивающихся организмов, образующих связующую нить между зародышами. Этот порыв, сохраняющийся на эволюционных линиях, между которыми он разделяется, и представляет собой глубокую причину изменений, по крайней мере тех, которые регулярно передаются, накапливаются и создают новые виды. В общем, с той поры как виды в процессе дальнейшей своей эволюции начали расходиться от общего ствола, они углубляют это расхождение. И все же в определенных пунктах, если принять гипотезу общего порыва, они могут и даже должны развиваться тождественным образом...” [Бергсон, 1998, с. 111–112].

Вторая идея заключается в том, что между развитием биологических концепций и развитием жизни на Земле имеется определенное соответствие – развитие концепций происходит через переходы от представлений, предполагающих относительно низкую эффективность конкретных биологических процессов, к представлениям, предполагающим более высокую эффективность обсуждаемых процессов. Данный параллелизм образует основу для создания методики построения биологических концепций, опирающейся на объективные закономерности развития природы и биологической науки. Эта методика будет исправно служить во всех случаях, где возможно обсуждение эффективности, т.е. от молекулярной биологии до самых макроскопических биологических процессов, что отчасти подтверждают и семь приведенных выше примеров. Методике построения биологических концепций посвящен следующий раздел настоящей работы.

Глава 3

ПРИЕМЫ ВВЕДЕНИЯ РАЗДЕЛЕНИЯ

3.1. ВВЕДЕНИЕ РАЗДЕЛЕНИЯ ПРИ ВЫЯВЛЕННЫХ И ПРИ СКРЫТЫХ ФАКТОРАХ РАСПЛАТЫ

В конце Главы 1 были сформулированы “требования, которым должна удовлетворять любая концепция, достойная обсуждения”. Эти требования следующие.

1. Концепция должна констатировать факт существования более эффективного естественного процесса, чем предполагалось ранее. Должны быть выявлены основной положительный эффект и главные факторы расплаты у обоих процессов (старого и нового).

2. Концепция должна констатировать факт наличия разделения слитного понятия-представления на два отдельных. Должны быть сформулированы критерий разделения и экспериментально наблюдаемый показатель разделения.

Наиболее трудный шаг в построении концепции – переход от сформулированных старых факторов расплаты и положительного эффекта к декларированию нового разделения. Такие шаги, как выявление положительного эффекта и факторов расплаты старого процесса, нахождение критерия разделения и подбор экспериментально наблюдаемого показателя разделения, также требуют интеллектуальных усилий, но уже более низкого ранга.

Существуют два приема для перехода от сформулированных старых факторов расплаты и положительного эффекта к новому разделению.

1. Если факторы расплаты удалось выделить в конкретной форме (типа “гибель особей в момент X”, “нарушение раннего онтогенетического развития”, “разрушение старой функциональной системы в момент Y” и пр.), то можно обычно мысленно выделить (как бы физически) “кусоч материала”, который связан с основными факторами расплаты. Обычно он связан и с основным положительным эффектом (либо в этот же момент времени, либо в более ранний или более поздний период). Если же этот кусоч материала оказался несвязанным с основным положительным эффектом, то либо проблема является надуманной (т.е. можно увеличить положительный эффект и факторы расплаты при этом никак не возрастут), либо выбранные факторы расплаты и положительный эффект не относятся к основным и надо попытаться определить их правильно, поскольку основным признаком правильно выбранной пары “положитель-

ный эффект – факторы расплаты” является ситуация, когда любая попытка существенно увеличить положительный эффект приводит к недопустимому возрастанию факторов расплаты. Допустим, мысленно выделенный нами кусок материала отвечает этим требованиям. Далее возможны варианты: внутри этого куска нужно выделить одну часть, в большей мере связанную с факторами расплаты, и вторую часть, в большей мере связанную с положительным эффектом, эти части нужно максимально “поляризовать” (увеличить разницу в их свойствах) и потом декларировать разделение, заявив, что эти части имеют разную судьбу, играют разную роль в жизни организма и пр., – окажется, что часть, связанную с отрицательным эффектом, можно уменьшить, а связанную с эффектом положительным – увеличить; если такое разделение, выполненное сразу, без привязки ко времени, не дает повышения эффективности, то нужно осуществить подобное разделение в другие моменты времени (до или после какого-либо события – это может быть особенно полезно, когда отрицательный и положительный эффекты проявляются в разные моменты времени).

2. Если факторы расплаты удалось выделить только в диффузной и неконкретной форме (типа “большая сложность процесса или механизма”, “большая длительность формирования X” и пр.) и попытки конкретизации приводят к построению нескольких моделей процесса, которые все в равной мере кажутся малоубедительными (маловероятными) и все неэффективны и, таким образом, не удастся локализовать (выделить) элемент, связанный с положительным эффектом и факторами расплаты (а в случае с большой длительностью не удастся выделить тот интервал и процесс, который приводит к наибольшим потерям времени), то далее нужно поступать следующим образом. Каждый процесс имеет начало, течение и конец (последние три слова очень любил И.М. Сеченов, говоря например, что “мысль есть процесс, имеющий начало, течение и конец” [Элементы мысли]). Представьте себе, что большая часть элементов, участвующих в процессе (клеток, особей, нейронов, дендритов или нейритов, Т-лимфоцитов, генов, транскрипционных факторов и пр., – выбрать что-то одно, что участвует в конкретном процессе), уже достигли конечного результата, заняли свои места и пр., как будто по мановению волшебной палочки; и осталось всего несколько элементов, которые находятся либо в самом начале процесса, либо потерялись и зависли где-то в пути, в середине процесса, дезориентированы и не знают что им делать, куда двигаться и пр. Далее нужно попытаться как бы встать на позицию этих элементов и посмотреть, что одни должны делать и/или что с ними должно происходить, чтобы эффективность процесса в целом была повышена (может быть, самое лучшее, что они смогут сделать – это исчезнуть или им лучше просто остаться на месте; или как-то встроиться в существующую систему без больших перемещений – кто где стоит; или им нужно разделиться на две подгруппы и заняться какой-нибудь деятельностью, быть может даже продолжать дальше достижение конечного результата в том виде, как он был понят вначале, – но в любом случае их деятельность или бездеятельность должна привести к увеличению эффективности процесса в целом). Если эффективность у воображаемого процесса будет очевидно выше, чем у предшествовавших представлений, то может оказаться, что эти “несколько элементов” должны

быть мысленно размножены и составлять 95 % или даже 100 % от общего числа – тогда эффективность процесса в целом будет еще выше. Таким образом, разделение должно быть декларировано в первом случае между упомянутыми 5 % и 95 % (к примеру такое соотношение), а во втором случае внутри упомянутых 100 %.

Следует отметить, что применение принципа эффективности делает излишним ссылки на какие-либо другие сходные принципы, например на принцип, называемый “бритвой Оккама”, на который весьма часто любят ссылаться и который совершенно бесполезен в случае применения к биологическим теориям. Принцип “бритва Оккама” «...обычно формулируют так: “*Entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem*” (“не нужно умножать сущности без необходимости”). Сам Уильям Оккам писал: “...*pluralitas non est ponendum sine necessitate*”, смысл этих слов тот же.)» (цит. по: [Ичас, 1994, с. 119]).

С позиций принципа эффективности можно прокомментировать, что принцип Оккама применительно к биологическим процессам неявно предполагает следующее: 1) исследователю известен положительный эффект процесса и он мысленно зафиксирован (неизменен); 2) простейшая теория – наилучшая, поскольку чем проще механизм предполагаемого естественного процесса, тем меньше факторы расплаты за его протекание.

Очевидно, что оба названных предположения в общем случае неверны. Отсюда вытекает бессмысленность применения принципа Оккама к построению биологических концепций. В действительности “сущности без необходимости” умножать *нужно*, если это приводит к повышению эффективности воображаемого биологического процесса.

В настоящее время существует тенденция рассматривать некоторые биологические процессы в терминах передачи “информации”, в рамках так называемого “информационного подхода”. По мнению его сторонников, “Информационный подход позволяет рассматривать наследование на разных уровнях биологической организации: а) молекулярном – репликация ДНК, транскрипция и трансляция генов; б) клеточном – воспроизводство и саморепродукция внутриклеточных структур и их распределение в дочерние клетки; в) организменном – передача признаков от родителей к потомкам; г) на более высоких уровнях организации – самовозобновление популяций, ценозов и пр.”. Не отрицая важности информационных потоков в природе, следует отметить, что акцентирование внимания на этих процессах обычно полуавтоматически приводит к игнорированию факторов расплаты, неразрывно связанных с носителями этой информации, а также обуславливающих преобразование этой информации. Между тем носители информации и процессы ее преобразования на каждом уровне неразрывно связаны с локальной биологической спецификой. Неявно возникающая аналогия с компьютером, где информация хранится на универсальных носителях и где затраты энергии и времени практически не зависят от специфики обрабатываемой информации, может принести больше вреда, чем пользы, поскольку в биологических системах каждый шаг “игры” с информацией имеет свою специфическую цену, зависящую от носителя ин-

формации и от многих-многих локальных факторов. При обсуждении естественных процессов каждый элемент биологической системы, сопряженный с некоторой информацией, должен быть представлен конкретно, как физический объект, и вместе со всеми своими факторами расплаты.

Иногда кажется, что, в соответствии с пропагандируемыми здесь взглядами, научные представления можно разрабатывать без опоры на предшествующие экспериментальные данные и без экспериментальной проверки утверждений, получаемых теоретическим путем.

Относительно использования предшествующих экспериментальных данных и опыта в широком смысле слова, мне кажется довольно очевидным, что этот опыт строго необходим. Выявлять и правильно формулировать положительные эффекты и факторы расплаты конкретного процесса без учета ранее накопленных знаний о нем совершенно невозможно. Ситуация с экспериментальной проверкой получаемых представлений не столь однозначна. Во-первых, разрабатывать научные представления без экспериментальной проверки утверждений, получаемых теоретическим путем, **можно**. Для подкрепления этой мысли принято ссылаться на создание теории относительности Эйнштейном. Однако такого развития событий в биологических науках по возможности желательно избегать, поскольку даже если предложенная концепция оказалась заведомо лучше предшествующей в плане предсказания более эффективного процесса, то этот более эффективный процесс все равно может оказаться менее эффективным по сравнению с процессом, реализованным в природе. Причем здесь никогда не бывает опасности предложить более эффективный процесс по сравнению с природным, по крайней мере на сегодняшнем этапе развития науки, на исходе XX в. Все известные биологические процессы, у которых оказалось возможным экспериментальное измерение положительного результата и факторов расплаты, хотя и не идеальны, но все равно оказываются на практике значительно более эффективными по сравнению теоретическими моделями.

В качестве примера такой ситуации, где имеется количественно измеримый результат, укажем на процесс восприятия различными организмами и препаратами низкочастотных электромагнитных воздействий. Экспериментально наблюдаемая чувствительность в отдельных случаях оказалась столь высокой, что известные модели взаимодействия организма с низкочастотным электромагнитным полем смогли дать значения чувствительности, уступающие реальным на несколько порядков...

А.Н. Кузнецов [1994] в монографии "Биофизика низкочастотных электромагнитных воздействий", в ее заключении, констатировал следующее:

"Суммируя весь материал, представленный выше, следует отметить, что несмотря на подробный и, как мне кажется, достаточно полный анализ возможных путей воздействия электрических и магнитных полей на биологические системы, лишь некоторые виды электромагнитобиологических эффектов удастся объяснить на этом пути, причем лишь те, которые имеют место при наиболее высоких напряженностях полей. В то же время в литературе уже име-

ется огромное число сообщений о наблюдении в экспериментах различных эффектов в полях существенно более низких напряженностей (в переменных электрических полях крайне низких частот при напряженностях порядка 1–10 В/м, а в переменных магнитных полях тех же частот при напряженностях порядка 10^{-3} – 10^{-2} мТ; см., например, работы [199–202] и попыток объяснения разных природных закономерностей (гелиобиологических, астрологических и других) и феноменов (биолокации, телепатии и прочего) с позиций электромагнитобиологии. Безусловно, понять эти эффекты и феномены хочется, однако установление их природы прежде всего требует дальнейшего анализа существующего экспериментального материала и наблюдений, так как возможность их существования не следует из простого анализа общих закономерностей взаимодействия электромагнитных полей и излучений с биологическими молекулами и средами типа того анализа, который был преимущественно проведен мной выше...” (с. 132).

В развитии биологических представлений, при введении разделения в частности, иногда может показаться, что какое-то новое разделение как будто бы может опровергнуть разделение старое, может сделать старое разделение несправедливым. Иногда можно услышать, например, что какие-то реальные или предполагаемые эксперименты могут опровергнуть существование “вейсмановского барьера” – разделение Вейсмана на “сому” и “зародышевую плазму”, или же разделение Лысенко на “стадию яровизации” и “световую стадию”.

История биологической науки показывает, что ее развитие никогда не протекает через опровержение разделений такого типа. Введенные ранее разделения могут стать неактуальными и быть забыты, но их реальное опровержение практически никогда не встречается. В этом смысле введенные ранее разделения, в том числе и на “сому” и “зародышевую плазму”, вечны.

Действительно, до введения разделения на сому и зародышевую плазму господствовали представления, что между ними возможен совершенно свободный обмен веществами, и информационными элементами, в частности. Опровержение представлений Вейсмана означало бы, что наука возвращается к представлениям о совершенно свободном обмене веществом и информацией между сомой и зародышевой плазмой. Однако можно считать доказанным, что такого свободного обмена не существует, что барьер, установленный Вейсманом между половыми клетками и телом организма, совершенно реален в функциональном смысле. В процессе дальнейшего развития науки речь может идти, таким образом, только об определении точных условий прохождения чего-либо через этот барьер, только о разделении ситуаций взаимодействия чего-либо с этим барьером на случаи прохождения и случаи отражения. Очевидно, что такое разделение нисколько не преуменьшает великой роли научного постулата А. Вейсмана о раздельном существовании сомы и зародышевой плазмы.

Прием 2 с первого взгляда может показаться неким жульничеством, когда в действительности сложный процесс заменяется совершенно другим. При возникновении подобных мыслей следует вспомнить, что в действительности сложных процессов в живой природе существовать не может – они были бы не-

надежны, капризны, обладали бы очень высокими факторами расплаты и, как следствие, – очень низкой эффективностью по Уголеву. Определенные биологические процессы кажутся нам сейчас очень сложными, но это проистекает из их полного непонимания, из незнания основных механизмов, которые в действительности их организуют. В природе встречаются процессы с многими иерархическими уровнями, но взаимное проникновение уровней обычно весьма невелико [Берг, 1964, 1993; Малецкий, 1991] – не больше чем “на половину этажа”, а закономерности в рамках каждого этажа идейно просты. И это создано не ради удобства наших спекуляций, а иначе живая система оказалась бы не работоспособной.

Кроме того, известен “Принцип согласования системных уровней закономерностей и их объяснительных механизмов”, согласно которому “наиболее идеальный объяснительный механизм действует на том же системном уровне, на котором описана объясняемая им закономерность” [Злотин, Зусман, 1991, с. 73]; этот же принцип может быть выражен и в инструктивной форме: “Поиск объяснительных механизмов предпочтительнее проводить на том же системном уровне, на котором действует закономерность, требующая объяснения” (там же, с. 76).

С позиций теории функциональных систем П.К. Анохина «...*все функциональные системы независимо от уровня своей организации и от количества составляющих их компонентов имеют принципиально одну и ту же функциональную архитектуру, в которой результат является доминирующим фактором, стабилизирующим организацию систем...*” “иерархия” систем превращается в иерархию результатов каждой из подсистем предыдущего уровня» [Анохин, 1978, с. 84].

Я отдаю себе отчет в том, что использование двух упомянутых приемов возможно при наличии определенных навыков. Во-первых, необходимо визуально представлять обсуждаемый процесс в динамике, потому что этот процесс придется мысленно модифицировать. Во-вторых, необходимо ощущать те напряжения и усилия, которые существуют внутри этого процесса, потому что нужно будет время от времени мысленно оценивать положительный эффект и факторы расплаты. И.М. Сеченов называл подобные напряжения и усилия емкими словами “мышечное чувство”. Сам Сеченов владел упомянутыми способностями с исключительным искусством, о чем свидетельствуют его знаменитые работы “Элементы мысли” и “Кому и как разрабатывать психологию” [Сеченов, 1952а, б]. Для тех, кто хочет действительно пользоваться двумя упомянутыми приемами как инструментами для построения биологических концепций, я очень сильно рекомендую познакомиться с книгой Г.С. Альтшуллера “Алгоритм изобретения” издания 1973 г.: с. 86–98 – о выявлении противоречий, с. 141–144 – приемы разрешения (устранения) противоречий: “Принцип дробления”, “Принцип вынесения”, “Принцип местного качества”, “Принцип асимметрии”; с. 149–151 – “Принцип предварительного исполнения”, “Принцип “заранее подложенной подушки”»; с. 160–161 – “Принцип обратной связи”, “Принцип “посредника”» и т.д. (всего 40 принципов). Технические приме-

ры не должны смущать – развитие техники по факту на сегодня более понятно, чем процессы в любом даже самом простом биологическом объекте, а аналогия с понятным объектом всегда лучше проясняет ситуацию, чем туманные, но формально безупречные рассуждения.

Биологические примеры и типовые способы, которыми достигается повышение эффективности именно в живой природе, лучше всего описаны А.М. Уголевым [1987, с. 250–261]: “Принцип универсальности”, “Принцип блочности”, «Принцип “все или ничего”», “Принцип циклизации” и т.д. (всего 10 принципов, некоторые из них допускают разделение на более частные закономерности, так что их общее число при желании может быть легко увеличено).

Вообще говоря, если обсуждать известную на сегодня литературу с точки зрения имеющихся методик, полезных для построения биологических концепций, то необходимо отметить следующее. В рамках направления, называемого “Нейролингвистическое программирование” (NLP), существует 3-томная работа Р. Дилтса “Стратегии гениев” [Дилтс, 1998] – это приятная для чтения литература, но с практической точки зрения абсолютно бесполезная. Автор принципиально придерживается мнения, что создание любых концепций зависит только от закономерностей работы человеческого мозга, они предполагаются универсальными и не зависящими от конкретной области деятельности. Такого понятия, как внутренние закономерности развития конкретной науки (физики, лингвистики, биологии, и тем более эмбриологии, нейробиологии и пр.), для автора не существует. Принципиально другую ценность имеют работы Г.С.Альтшуллера [1973, 1986] – автора теории решения изобретательских задач (ТРИЗ). Методика Альтшуллера ориентирована на внутренние закономерности развития техники, и даже если большинство ее приемов напрямую не применимо для построения биологических концепций, то сама эта методика является пожалуй единственным на сегодня примером чего-то действительно работоспособного. Мне приятно отметить, что первый из описанных мною приемов идейно похож на процесс выявления и разрешения “технического противоречия” в смысле Альтшуллера [Альтшуллер, Шапиро, 1956], а второй прием чем-то напоминает “Шаг назад от идеального конечного результата” – более позднее приобретение теории решения изобретательских задач [Альтшуллер, 1986].

Работа Б.Л. Злотина и А.В. Зусман “Решение исследовательских задач” [Злотин и Зусман, 1991], созданная в традициях школы Альтшуллера, идентифицирует построение биологических концепций с нахождением “объяснительных механизмов”, снимающих имеющиеся противоречия между теоретическими представлениями и экспериментальными данными. По нашему мнению, элиминация противоречий между теоретическими представлениями и экспериментальными данными не является главным звеном в общем процессе развития биологической науки (механизмы не обязательно должны быть “объяснительными”, но они должны быть более эффективными, чем предполагавшиеся ранее). Однако введенный Б.Л. Злотиним прием, – “обращение исследовательской задачи”, безусловно имеет свою область эффективности: “...в самой постановке исследовательской задачи в большинстве случаев имеется явное или

скрытое указание на противоречие: "...явление происходит (или не происходит), в то время как по имеющимся представлениям должно быть наоборот..." Решить исследовательскую задачу – значит снять это противоречие, выяснить, в чем наши представления ошибочны. Анализ решений исследовательских задач, проведенный специалистами по ТРИЗ, показал, что наиболее эффективным в таких случаях является применение приема, который получил название обращение исследовательской задачи, заключающегося в том, что вместо основного вопроса «как это явление объяснить?» переходят к вопросу «как это явление получить?» Таким образом, происходит превращение исследовательской задачи в изобретательскую, в результате решения которой получают одну или несколько гипотез, подлежащих дальнейшей проверке с целью подтверждения или отклонения» [Альтшуллер и др., 1989, с. 125].

С точки зрения применимости этих рекомендаций к построению именно биологических концепций следует обратить внимание на одно заблуждение, являющееся типичным для попыток применения ТРИЗ в этой сфере. Обсуждаемая ошибка наиболее четко выражена в работе П.Р. Амнуэля [1988, с. 91], не касающейся биологических вопросов, но претендующей тем не менее на общенаучное значение. Ошибка заключается в следующем: при обсуждении противоречий дискуссии подвергаются не противоречия, возникающие в течение филогенетического или онтогенетического развития того или иного естественного процесса, а противоречия между экспериментальными данными и нашими представлениями о них, или же между отдельными нашими представлениями, которые кажутся несовместимыми друг с другом. Первые противоречия удобно называть "внутренними", а вторые – "внешними". Внутренние противоречия определяют биологическую эволюцию и эволюцию наших взглядов о природе, в то время как внешние противоречия бесполезны для построения биологических концепций.

Действительно, "Сделать изобретение – значит придумать такую техническую систему, которая не имеет противоречий, присущих предшествующей системе. Точно так же сделать открытие – значит придумать такую теорию (научную систему), которая не имеет противоречий, присущих предшествующей теории" [Альтшуллер, 1977, с. 150]. Однако в последнем случае, по крайней мере в биологических науках, противоречия должны рассматриваться внутренние, противоречия между положительными и отрицательными эффектами в рамках естественного процесса, т.е. новая теория должна предсказывать существование более эффективного естественного процесса по сравнению с теорией предшествующей. Внешние противоречия, т.е. противоречия между экспериментальными данными и теоретическими представлениями, которые, кстати, являются наиболее часто обсуждаемыми и которые принято рассматривать как основные противоречия в развитии науки, не играют в действительности ключевой роли в развитии теоретических представлений, по крайней мере, в науках биологических.

К сожалению, существующие в современной науке традиции не предполагают выявления положительных и отрицательных эффектов в рамках како-

го-либо естественного процесса. Такой опыт практически отсутствует. Поэтому при обсуждении плодотворности какой-либо теории или полезности некоторой концепции дискуссия всегда вращается вокруг “предсказательной силы” концепции или вокруг “событий, существование которых теория запрещает”, или вокруг противоречий между отдельными предсказаниями теории и экспериментальными данными, т.е. обсуждаются характеристики концепции с точки зрения исследователя, с точки зрения ее удобства для научной работы. В любом случае положительные и отрицательные эффекты процесса, предполагаемого концепцией, выпадают из обсуждения. Между тем именно эффективность самого биологического процесса, предсказываемого теорией, является ее основным свойством, самым важным с точки зрения организма и эволюции. И оно, очевидно, не зависит от каких-либо экспериментальных данных. Акцентирование внимания на совпадении или несовпадении предсказаний старой и новой концепций с полученными или ожидаемыми экспериментальными данными быть может полезно с целью пропаганды новой концепции, но отнюдь не с целью развития представлений о природе.

Из основного труда А.А. Богданова “Тектология” [1989] можно извлечь понимание причин неравномерности развития компонентов любой развивающейся системы (закон относительных сопротивлений – “закон наименьших”) [Богданов, 1989, с. 216–217] и множество других очень ценных авторских концепций (основанных на введении новых различий).

Известные мне работы зарубежных и отечественных философов по “логике и методологии науки” (Поппер, Кун, Агасси, Тулмин, Урсул и Урсул и др.) могут быть полезны только как источники конкретных примеров. Однако за примерами лучше обращаться к мемуарам ученых [Дарвин, 1957; Селье, 1987], монографиям [Анохин, 1968, 1975; Уголев, 1967, 1972, 1985, 1987; Селье, 1960; Дарвин, 1928, 1991; Шмальгаузен, 1982; Sleele, 1979; Jablonka, Lamb, 1995], статьям [Сеченов, 1952; Эделмен, 1981; Waddington, 1942; Pollard, 1984] и книгам по истории биологической науки [Рейвин, 1967; Бляхер, 1971; Фролов, 1968, 1988; Сойфер, 1993; Медведев, 1993; Воронцов, 1999] или же к работам философов довоенного периода [Спенсер 1997, 1998а, б; Бергсон, 1992, 1994, 1998, 1999]. Литературы много, но концентрация хороших примеров биологических концепций в ней весьма низка (1–2 примера на книгу). Кроме того, экстрагирование концепции из любой публикации, где она содержится, всегда требует определенных усилий и не происходит полуавтоматически, даже при наличии некоторого опыта. Работа философа П.Фейерабенда [Фейерабенд, 1986] “Против методологического принуждения” полезна только в смысле общей психологической ориентации и как адекватная оценка работ других философов. Правильное отношение между “методикой” как конкретным протоколом обеспечивающим высоковероятное достижение результата в решении определенного научного вопроса, и “методологией”, как философским понятием, означающим *de facto* некоторые мысли по поводу развития науки вообще, можно уяснить из книг [Джонс, 1986; Альтшуллер и др., 1989], посвященным развитию технических систем и соответствующим методикам за рубежом и в СССР.

Обсуждаемые выше Приемы 1 и 2 являются компонентами “методики” в вышеупомянутом смысле (методики построения биологических концепций).

Многие примеры биологических концепций свидетельствуют о том, что теория должна содержать по крайней мере 3 блока:

- 1) декларирование разделения;
- 2) критерий разделения;
- 3) экспериментально наблюдаемый показатель разделения.

Данное положение имеет на самом деле достаточно большую область применимости и мы проиллюстрируем его четырьмя очень известными, но совершенно различными примерами:

Дарвин [1957, с. 127–130, 135]:

Блок 1 – декларирование разделения всех особей вида на выживающих и погибающих.

Блок 2 – введение критерия разделения: если особи хорошо приспособлены к окружению, то они выживают.

Блок 3 – введение показателя приспособленности – если одно животное лучше (эффективнее), чем другое, выполняет какую-то локальную функцию при всех прочих равных условиях, то оно является более приспособленным.

Селье [1987, с. 68–71, 124–125]:

Блок 1 – декларирование разделения реакций организма на специфические реакции и неспецифические реакции (обусловленные “стрессом”).

Блок 2 – нахождение критерия неспецифической реакции: если реакция появляется в ответ на два (или более) воздействия разной природы, то эта реакция неспецифическая (критерий не очень хороший, что явилось причиной многих разночтений идеи о стрессе).

Блок 3 – выявление показателей стресса: если наблюдаются увеличенная кора надпочечников, тимико-лимфатическая инволюция и желудочно-кишечные язвы, то имел место стресс.

Поппер [1983, с. 240–245]:

Блок 1 – декларирование существования принципиальных различий между опирающимися на опыт метафизическими и научными теориями.

Блок 2 – выявление критерия разделения научных и метафизических теорий: если теория может быть опровергнута, то она научна (критерий был получен путем разделения понятия “проверяемость” на “подтверждаемость” и “опровергаемость”).

Блок 3 – нахождение показателя опровергаемости: если теория запрещает существование определенных событий, то она опровергаема.

Альтшуллер [1959, с. 20–30]:

Блок 1 – декларирование существования различий между конструкторской и изобретательской задачами; заявление о наличии специфики изобретательского творчества.

Блок 2 – выявление критерия разделения изобретательской и конструкторской задач: если необходимо устранение технического противоречия – задача изобретательская.

Блок 3 – нахождение показателя наличия технического противоречия: если попытка улучшить одно свойство машины приводит у ухудшению другого – имеет место техническое противоречие.

Примечание. В первом варианте этого текста, который нигде не опубликован, были приведены обширные цитаты (несколько страниц каждая). Это было сделано для того, чтобы показать, как конкретные концепции представлены в исходных работах и монографиях, которые были написаны безотносительно к какой бы то ни было методике построения биологических концепций. Важно ощущать, каким именно образом эти концепции могут быть из упомянутых книг экстрагированы. В настоящем тексте цитаты из работ Альтшуллера, Поппера, Дарвина, Селье и Анохина вынесены в Приложение 1 и снабжены небольшими комментариями.

Расчленение слитной формы как основной блок в построении концепции присущ не только классическим концепциям 100-летней давности, но и современным. Приведенные в настоящей работе примеры – тому подтверждение. Ниже рассматривается еще одна закономерность в построении концепции – переход от классификационного разделения к структурному.

3.2. ТРИ ТИПА РАЗДЕЛЕНИЯ: КЛАССИФИКАЦИОННОЕ, СТРУКТУРНОЕ И ПРИЧИННО-ВРЕМЕННОЕ

Разделение бывает трех типов – классификационное, структурное и временное. При классификационном разделении вместо одного объекта постулируется существование (встречаемость в природе) двух независимых равномошных объектов. При структурном разделении утверждается, что один и тот же старый объект состоит из двух частей, обладающих разными свойствами. При временном разделении, которое можно назвать “причинно-временным”, один слитный процесс разделяется на два непересекающихся этапа, следующих друг за другом роковым образом.

Обсуждение трех видов разделения можно встретить еще в работе И.М. Сеченова “Элементы мысли” [Сеченов, 1952, с. 295]: “... в настоящее время признают собственно три главных категории отношений – сходство, сосуществование и последование, соответственно тому, что в мысли объекты являются только в трех главных формах сопоставления: как члены родственных групп, или классификационных систем, как члены пространственных сочетаний и как члены преемственных рядов во времени”.

Каково основное различие между структурным и классификационным разделением? Если разделение введено между взаимозаменяемыми в функциональном смысле объектами, то это разделение классификационное. Типичными примерами являются теория естественного отбора Дарвина и теория зачаткового отбора Вейсмана. Если же разделение введено между элементами, ни один из которых не может быть даже мысленно заменен элементом из альтер-

нативной части разделения, то разделение структурное. Примером может быть обсуждаемое в настоящей книге разделение гена на регуляторные и кодирующие (транскрибируемые) участки.

Однако во многих других примерах различия не столь однозначны и чаще приходится говорить о “более классификационном и менее структурном” разделении и о “менее классификационном и более структурном” разделении.

При всей кажущейся простоте различий между классификационным и структурным разделением на практике возможны трудности, связанные с диффузностью понятия о взаимозаменяемости, поскольку последняя предполагает сравнение объектов только с определенной точки зрения, в определенном смысле, а не “вообще” (взаимозаменяемость “вообще” тождественна буквальной идентичности). Ситуация, когда введенное разделение не обладает строгостью физического закона, как в нашем случае со “структурным” и “классификационным” видами разделения, – довольно частое явление. Оно подобно, например, известному из теории архитектуры делению типов “группировок пространства” на принцип “*additio*” и принцип “*divisio*” [Виппер, 1985, с. 266], первый из которых напоминает классификационное разделение, а второй – структурное:

“...всякая группировка пространства в архитектуре восходит к двум противоположным принципам, которые чередуются в эволюции стилей. Один из них может быть назван принципом “*additio*” – т.е. группировка пространства последовательным прикладыванием одной пространственной ячейки к другой, а второй – принципом “*divisio*” – т.е. комбинация пространства посредством деления некоей большой пространственной единицы на ряд составных элементов” [Виппер, 1985, с. 266].

Однако в данном вопросе лучшую помощь могут оказать не общие рассуждения, а следующие признаки и примеры (относительно вышеприведенной цитаты, кстати, бесполезно посмотреть примеры, приведенные Виппером (там же, с. 266–267)).

Практически все биологические концепции, основанные на классификационном разделении, используют в той или иной мере, за редким исключением, механизм отбора, если отбор понимать не только в смысле “борьбы за существование”, а в более широком – в смысле наличия различий в дальнейшей судьбе элементов (причины этих различий могут быть самыми разными и гибель или увеличение численности части элементов вовсе не являются основными признаками отбора). Примером теории с различной судьбой элементов, но без “борьбы за существование”, может служить разделение Ламарка на “благоприобретенные” и “неблагоприобретенные” признаки.

Однако многие другие не менее интересные концепции основаны на структурном разделении и в их основе невозможно обнаружить и следов принципа отбора. Среди наиболее известных примеров следует указать разделение на “сому” и “зародышевую плазму” Вейсмана, “фенотип” и “генотип” Иоганнсенна и на “доминантный аллель” и “рецессивный аллель” Менделя [Рейвин, 1967,

с. 12–15]. Теория Менделя является в действительности примером разделения как структурного, так и классификационного. Структурное разделение указано выше, а классификационное разделение представляет собой разделение признаков на “дискретные” и “континуальные” [Малецкий, 1991], в то время как в предшествующий Менделю период все признаки рассматривались как континуальные.

3.2.1. Переход от классификационного разделения к структурному

Существуют две закономерности:

1. При построении концепций сначала вводится классификационное разделение (или используется готовое ранее существовавшее классификационное разделение), а затем структурное.

2. Критерий классификационного разделения переносится в структурное без изменений или с небольшими модификациями, т.е. критерии классификационного и структурного разделений совпадают.

Данные закономерности не всеобщие и относятся только к определенной группе концепций; но тем не менее эта группа концепций по составу представителей (примеров) весьма интересна.

К этой же группе концепций принадлежит и наша концепция о наследуемых и ненаследуемых компонентах благоприобренного признака.

Этой концепции предшествовало в действительности не только разделение Ламарка на “благоприобретенные” и “неблагоприобретенные” -признаки. Предварительно необходимо было прийти к заключению о том, что один и тот же благоприобретенный признак в одних условиях приобретения может стать наследуемым, а в других – не может. Таким образом, была понята зависимость процесса наследования благоприобретенного признака от условий его приобретения. Предполагалось, что приобретение признака только в том случае может привести к его наследованию, если сам процесс приобретения протекал в течение длительного периода (приобретение признака потребовало много времени и было сравнимо по порядку величины с временем жизни животного). В противном случае наследование благоприобретенного признака бессмысленно (если признак приобретается легко и быстро, то нет никакой необходимости в его наследовании). Выводом из предшествующей мысли стало утверждение о том, что **“Наследование приобретенного возможно только в том случае, когда приобретение завершено не до конца”** (критерий разделения при классификационном разделении).

Далее был осуществлен переход от разделения на “наследуемые” и “ненаследуемые” приобретенные признаки к разделению на “наследуемые” и “ненаследуемые” компоненты приобретенного признака. Критерий разделения был перенесен практически без изменения: **Наследуемым может быть только тот компонент приобретенного признака, приобретение которого было завершено не до конца** (критерий разделения при структурном разделении).

Яркий пример непосредственного перехода от классификационного разделения к структурному дает история создания концепции естественного отбора [Дарвин, 1957].

Прежде всего, Дарвин обратил внимание на то, что существует множество видов, каждый из которых хорошо приспособлен к своим условиям обитания. Иначе говоря, если условно выделить определенные условия обитания, то будут существовать виды, хорошо приспособленные к этим условиям, и будут существовать виды, плохо приспособленные к этим же условиям. Это классификационное разделение видов на хорошо и плохо приспособленные являлось очевидным и во времена Дарвина, но именно на него было обращено внимание.

Дарвин перешел от классификационного разделения к структурному: животные одного вида разделились на две группы – хорошо приспособленных и плохо приспособленных. Показательно, что при переходе от классификационного разделения к структурному был сохранен принцип – разделение на хорошо приспособленных и плохо приспособленных.

Пример, совершенно аналогичный по структуре принципу естественного отбора, – принцип эффективности Уголева. До Уголева было распространено представление о полезных и вредных признаках – классификационное разделение. Уголев перешел к структурному разделению и заявил, что существует полезный эффект признака и вредный эффект этого же признака.

Принцип эффективности утверждает, что “Состояние системы приближается к равновесию между полезностью признака (его полезным эффектом) и его “стоимостью”, т.е. отрицательным по своему биологическому значению эффектом” [Уголев, 1987, с.253].

Теория функциональной системы. Исходно Анохиным было введено классификационное разделение – организм был разделен на отдельные функциональные системы. Было введено также и структурное разделение – каждая функциональная система организма была разделена на центр и периферию. Эти два разделения базировались на одном принципе – разделение в обоих случаях производилось по принципу близости к приспособительному результату.

“Системой (функциональной) можно назвать только комплекс таких избирательно извлеченных компонентов, у которых взаимодействие и взаимоотношения принимают характер взаимодействия компонентов для получения фокусированного полезного результата” [Анохин П.К., 1978, с.72].

“Периферия как организующий фактор, как фактор, направляющий и корригирующий всякую эффекторную функцию, нейрофизиологами никогда не принималась во внимание и не получила правильной оценки. Только в последние годы благодаря целому ряду достижений как в области самой нейрофизиологии, так и в смежных дисциплинах (биология и невропатология) стали выдвигаться новые точки зрения, ставящие акцент на периферическом аппарате при конструировании того или иного нервного комплекса (Bethe, Uexkull, Weizsacker)” [Анохин, 1935, цит. по: Анохин П.К., 1980, с.16].

Разделение на центр и периферию является, безусловно, структурным. Однако и разделение организма на отдельные функциональные системы тоже мо-

жет быть рассмотрено как структурное разделение, поскольку эти системы существуют в рамках одного организма и, следовательно, могут взаимодействовать друг с другом.

Рэфф и Кофмен [1986] в книге “Эмбрионы, гены и эволюция” сначала воспользовались известным классификационным разделением: в организме существуют регуляторные гены и структурные гены, причем изменения регуляторных генов играют более значительную роль в эволюции. Далее был совершен переход к структурному разделению: каждый ген имеет регуляторный участок и кодирующий участок, причем изменения регуляторного участка играют в эволюции существенно большую роль, чем изменения кодирующего.

Небезынтересно отметить, что часто, в том числе и при переводе с английского языка на русский, разница между названными классификационным и структурным разделениями не замечается: “...авторы иногда чересчур категоричны или, вернее, не очень строги в формулировках. В нескольких местах они пишут, что морфологическая эволюция происходит в результате изменений в регуляторных генах, а не путем аминокислотных замен” [Рэфф, Кофмен, 1986, с. 8].

На самом деле Рэфф и Кофмен пишут следующее.

Существуют “...нетранскрибируемые регуляторные участки, такие как промоторы, к которым при инициации транскрипции прилежащего структурного гена должен присоединиться фермент РНК-полимераза, осуществляющая транскрипцию. Мутации, возникающие в этих участках, не вызывают изменений последовательности аминокислот в синтезируемых белках, но могут оказывать глубокое воздействие на степень экспрессии гена и ее сроки.”

“...Перемещение регуляторных последовательностей, при котором рядом со структурным геном вставляется вместо прежнего новый регулятор, обладающий иной специфичностью, может привести, как показал Берг (Berg, 1980), к фенотипически резко выраженным изменениям и послужить потенциально быстрым способом для морфологической эволюции...” [Рэфф, Кофмен, 1986, с. 80].

Jablonka, Lamb [1995] в книге “Epigenetic inheritance & evolution. The Lamarckian dimension” [Jablonka, Lamb, 1995] ввели классификационное разделение – на эпигенетические и генетические системы наследования. Эпигенетические системы включают в себя ассоциированные с ДНК белки и метилирование, а генетические – собственно нуклеотидные последовательности ДНК. Далее необходимо было перейти к структурному разделению: либо рассмотреть взаимодействия упомянутых эпигенетических и генетических систем, либо разделить эпигенетические системы на две группы – системы, непосредственно взаимодействующие с процессом изменения нуклеотидных последовательностей ДНК, и системы, не влияющие на этот процесс. В книге имеется раздел, озаглавленный “Взаимодействия между генетическим и эпигенетическим наследованием” (р. 160), но суть этого раздела сводится к тому, что эпигенетическая система является фоном, на котором действует система генетическая, причем какие-либо целенаправленные взаимодействия этих систем не обсуждаются.

Однако на самом деле взаимодействия эпигенетической и генетической систем позволяют разрешить большую проблему, касающуюся эволюции глав-

ным образом многоклеточных организмов. Проблема заключается в следующем. Пусть в любом условно выделенном органе или отдельной группе клеток произошла адаптивная модификация наследственного материала, касающаяся регуляторного участка какого-то гена. Однако эта модификация, в случае ее перенесения в другие органы или группы клеток, может оказаться вредной. Вредной она может оказаться и на других стадиях развития рассматриваемого органа.

Следовательно, организму необходимо иметь возможность согласования вновь вносимой модификации наследственного материала со всеми стадиями развития всех клеток индивидуума. Если материальной основой рассматриваемой модификации регуляторного участка является изменение нуклеотидной последовательности ДНК, то возврат к дикому типу в случае обнаружения вредности модификации крайне затруднен. При этом наличие двух аллелей хотя и может частично смягчить проблему, но не решает ее в принципе. Если же модификация целиком обеспечена эпигенетическими системами, то возврат к дикому типу не составляет проблемы, так как любые, даже стабильно связанные с ДНК, белки могут быть в принципе разрушены или инактивированы другим способом.

Таким образом, генетическая и эпигенетическая системы обладают различными полезными свойствами: генетическая – стабильность, возможность репарации; эпигенетическая – возможность реверсии к дикому типу. Отсюда с очевидностью следует предположение: процесс генетической ассимиляции любой адаптации состоит из двух стадий: эпигенетической и генетической. Сначала модификация регуляторного участка гена передается потомку в эпигенетической форме. Затем, если в течение онтогенеза потомка не выявилась необходимость в реверсии к дикому типу ни у какой группы клеток, модификация передается следующему поколению уже в генетической форме. Это предположение требует существования управляемого механизма, обеспечивающего перевод адаптивной модификации из эпигенетической формы в генетическую.

В начале данного подраздела было отмечено, что переход от классификационного деления к структурному – лишь один из вариантов развития ситуации. Кроме того, выше отмечено, что ситуация, когда в основе классификационного деления лежит в той или иной форме принцип отбора, характерна также лишь для части случаев. Мне известны как минимум два случая, когда, судя по исторической хронологии событий, был осуществлен переход от структурного деления к классификационному. При этом интересно, что как раз именно в этих случаях, несмотря на новизну классификационного деления, в его основе невозможно обнаружить признаков принципа отбора.

1. Ситуация с теорией функциональных систем П.К.Анохина. Сначала (1935 г.) было введено структурное деление – на “центр” и “периферию” (деление внутри одной функциональной системы), а затем (начало 1970-х годов, см.: [Анохин, 1978, с. 49–106]) обсуждалось деление классификационное – деление на “функциональные системы” и “остальные системы” (см. более подробно: Прилож. 1, Пример 5). При этом вначале молчаливо предпо-

лагалось, что все системы организма являются “функциональными” чуть ли не по определению. И только потом стало ясно, что функциональные системы, обладающие обратной афферентацией, составляют лишь часть систем, в том числе систем организма, и имеется другая совокупность систем, где, несмотря на полезность этих систем, следов существования обратных связей обнаружить не удастся (громоздкое количество примеров “поставляет” онтогенетическое развитие насекомых – сам факт мозаичного развития свидетельствует о том, что макроскопические обратные связи либо очень слабы, либо отсутствуют вовсе).

2. Ситуация с открытием Менделя. Подобие этих ситуаций поражает. Сам Мендель вначале постулировал существование двух аллелей, один из которых может быть “доминантным”, а второй – “рецессивным”, т.е. ввел типичное структурное разделение. И только многими годами позже его открытие было понято как введение классификационного разделения, но об этом чуть ниже. А пока следует отметить, что если до переоткрытия законов Менделя все признаки организма рассматривались как признаки “континуальные” (слитные), то после этого – либо как “дискретные”, либо как имеющие в своей основе “дискретные” менделевские факторы. В последнем случае считалось, что каждый признак, даже типично количественный, имеет в своей основе много-много дискретных менделевских факторов (так много, что их практически невозможно идентифицировать – так называемая “полимерная” гипотеза наследования количественных признаков). И только многими годами позже стало ясно [Малецкий, 1991], что Мендель ввел в действительности и классификационное разделение признаков на “дискретные”, описываемые его теорией, и “континуальные”, к которым его теория применима лишь условно.

Общий вывод из этих двух примеров – соображение, что, несмотря на то, что с формально-исторической точки зрения переход от структурного к классификационному разделению иногда встречается, и результат такого перехода является иногда новой концепцией, чувствуется некоторое различие между типичными классификационными концепциями, в основе которых в той или иной форме оказывается механизм отбора, и такими вот “вторичными” классификационными концепциями, созданными путем выделения сферы эффективности первичных структурных концепций. Однако оба типа классификационных концепций в той или иной мере полезны. Лично мне больше импонирует первый тип, основанный на отборе, поскольку по имеющимся у меня примерам можно сказать, что для этих концепций свойственно большее повышение эффективности предполагаемого натурального процесса относительно предшествовавших представлений.

3.2.2. Причинно-временное разделение

Примером причинно-временного разделения может служить “Теория стадийного развития растений” Т.Д. Лысенко, согласно которой растения в онтогенезе проходят строго последовательно две обязательные стадии развития: яровизации и световую. Для них требуются разные условия: для яровизации –

определенная температура, а для световой – определенная длина дня. Без прохождения первой стадии растение не может вступить во вторую, не может сформировать соцветие (цветок), дать плодоношение.

Менее известен другой пример причинно-временного разделения, также предложенный Т.Д. Лысенко:

“...Для того чтобы как-то разграничить обычные ненаследственные приспособительные изменения организма к быстро, а тем более периодически много раз меняющимся условиям, Т.Д. Лысенко чисто абстрактно предположил, что в жизни растений существуют какие-то особые периоды, в течение которых среда, ассимилируясь, изменяет наследственность. В остальное же время наследственность якобы консервативна. Все эти положения были изложены в 1936 году...” [Медведев, 1993, с. 56].

В качестве третьего примера причинно-временного разделения можно привести представления о “системогенезе” П.К. Анохина. Согласно этим представлениям, формирование функциональной системы в онтогенезе животного проходит через две обязательные стадии: доконсолидационную и постконсолидационную. Они разделены этапом консолидации функциональной системы. Как писал П.К. Анохин, “Этап консолидации раздельно созревающих компонентов функциональной системы представляет собой исключительно важный критический момент, в котором порознь созревшие компоненты объединяются в функциональную систему, дающую минимальный приспособительный результат. При этом немедленно ведущее значение приобретает центральный компонент системы” [Анохин, 1968].

Четвертым примером причинно-временного разделения может быть представление Т. Куна [1975] о существовании “нормальных” и “революционных” этапов развития науки.

3.3. ГЛАВНАЯ И САТЕЛЛИТНЫЕ ФЕНОКОПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ: ПЕРЕХОД ОТ КЛАССИФИКАЦИОННОГО РАЗДЕЛЕНИЯ К СТРУКТУРНОМУ

На основании вышеизложенного подведем некоторые итоги.

Построение любой концепции содержит три обязательных этапа:

- 1) декларирование разделения;
- 2) введение критерия разделения;
- 3) нахождение экспериментально наблюдаемого показателя разделения.

Рассмотрим возможность применения вышеупомянутых закономерностей к одному из наших собственных примеров – к разделению функциональной системы на главную и сателлитные фенокопии.

Шаг 1. Функциональная система разделена на уровне центра на несколько отдельных фенокопий, фенокопии – на две группы – окончательно модифицированные и просто модифицированные.

Шаг 2. Критерий разделения.

Если связи и отношения внутри фенокопии не изменяются под внешним естественным влиянием, то фенокопия является окончательно модифицированной (под “естественными” понимаются любые влияния, за исключением механического разрушения мозга и действия искусственных фармакологических агентов, вводимых в период активации фенокопии), а если они модифицируются под влиянием естественной среды так, что фенокопия может либо образовать новую функциональную систему, либо войти в состав сателлитных фенокопий новой функциональной системы, то она является просто модифицированной.

Шаг 3. Показатель разделения.

У взрослого человека или животного при переходе какой-либо сателлитной фенокопии в главную (окончательно модифицированную) одновременно образуется множество новых сателлитных фенокопий, причем эти процессы функционально сцеплены. Однако у ребенка предположительно в ранние периоды жизни окончательно модифицированные фенокопии не формируются, а все фенокопии являются просто модифицированными. В пользу данного положения свидетельствуют следующие факты: 1) эйдетическая память; 2) детская амнезия; 3) огромное влияние, которое оказывает ранний опыт на всю последующую жизнь, хотя в случае человека это влияние практически никогда не осознается. В частности, эйдетическая память – способность видеть мысленным взором ранее предъявленную и далее спрятанную картину, свидетельствует о том, что практически вся воспринятая информация без отбора в течение определенного периода доступна для обработки. Детская амнезия – практически полное забывание событий раннего детства и полная неспособность сознательно вызывать соответствующие образы, свидетельствует о том, что весь опыт раннего детства находится в неокончательно модифицированной форме. И тем не менее этот опыт оказывает решающее, ключевое, влияние на всю последующую жизнь, что имеет место не только у человека, но и у домашних и лабораторных животных.

Можно предположить, что вся мощь психоанализа Фрейда обусловлена тем, что ранее просто модифицированные фенокопии, будучи переведены в окончательно модифицированные (более осознаваемые), развивают тормозные отношения с другими функциональными системами и, несмотря на то, что они становятся более зрелыми, их влияние на остальные процессы (функциональные системы) поддается большему упорядочиванию и большему сознательному контролю. Оно перестает быть роковым из-за развития способности экономического вытормаживания, которая развивается при переходе из просто модифицированной формы в окончательно модифицированную. Иными словами, эти фенокопии перестают быть постоянно используемыми для организации новых функциональных систем.

Тем не менее необходимо признать, что сформулировать четкий экспериментально наблюдаемый показатель разделения на окончательно модифицированные и просто модифицированные фенокопии функциональной системы не удалось.

Существует множество экспериментальных указаний на наличие такого разделения. Среди них следует отметить постепенное повременное восстановление памяти после амнезии, вызванной механическим поражением или сотрясением мозга: сначала в памяти восстанавливаются более ранние воспоминания, о более ранних событиях, предшествовавших травме, и уже потом события, предшествовавшие моменту нанесения повреждения непосредственно. Опыты с переучиванием и угашением ранее сформированного условного рефлекса, выполненные на животных, также позволяют предполагать наличие нескольких фенокопий у каждой функциональной системы (при любом количестве переучиваний и угашений старая функциональная система сохраняется неповрежденной и может быть активирована). Классические опыты Лешли с разрушением мозга и обнаружением зависимости сохранности памятного следа от объема удаленной ткани также позволяют предполагать наличие множества фенокопий, на что было указано еще Эделменом. С нашей точки зрения, в этих опытах важен еще один фактор: интервал времени между разрушением мозга и тестированием животного. По нашему предположению, после изъятия части мозга должна наблюдаться некоторая динамика восстановления памяти, сходная с восстановлением памяти после амнезии, вызванной действием фармакологического агента на фоне процедуры напоминания [Литвин, 1998; Литвин, Анохин, 1999; Litvin, Anokhin, 2000], что связано с переходом нескольких просто модифицированных фенокопий в окончательно модифицированную форму.

Однако необходимо признать, что подавляющее большинство аналогичных опытов допускает множество различных интерпретаций и потому ни один из них не дает надежного показателя различения окончательно и просто модифицированных фенокопий.

Итак, в соответствии с методикой построения концепций введено **классификационное** разделение: заявлено, что “центр” функциональной системы состоит из нескольких изофункциональных фенокопий, образующих два класса: 1) окончательно модифицированные, или главные; 2) просто модифицированные, или сателлитные фенокопии.

Введен **запаздывающий** критерий разделения: если фенокопия не может быть модифицирована в будущем, то в настоящее время она является окончательно модифицированной; если же фенокопия в будущем может быть модифицирована, то она в настоящее время является просто модифицированной, т.е. отнести ту или иную фенокопию к той или иной категории можно только по ее поведению в будущем – типичный запаздывающий критерий разделения.

В соответствии с рекомендациями методики далее необходимо перейти:

1) от классификационного разделения к структурному, сохранив критерий разделения (точнее говоря, дополнить классификационное разделение структурным, поскольку введение структурного разделения не отменяет и не уменьшает значения классификационного);

2) от запаздывающего критерия разделения к констатирующему, а затем – к предсказывающему (строго говоря, дополнить запаздывающий критерий разделения констатирующим и предсказывающим).

Начнем со второй рекомендации – с перехода от запаздывающего критерия разделения к предсказывающему либо констатирующему. Рассмотрим следующий вариант:

1) если некоторая фенокопия в конкретной поведенческой ситуации наиболее быстро активируется (имеет наибольшую скорость активации), а при изменении этой ситуации наиболее быстро деактивируется (имеет наибольшую скорость вытормаживания), то она станет окончательно модифицированной первой из рассматриваемых;

2) если некоторая фенокопия в конкретной поведенческой ситуации имеет низкую скорость активации и низкую скорость вытормаживания при изменении ситуации, то она останется просто модифицированной.

Мы видим, что фактор времени признан важнейшим. При однократном обучении скорость активации определяется в реальном времени, а скорость вытормаживания – в течение действия внутренней обратной связи (повторного входа в смысле Эделмена) после обучения. Важно отметить, что типичные времена активации и вытормаживания, о которых идет речь, лежат в диапазоне от нескольких секунд до нескольких минут, что многим больше типичного времени проведения импульса по нервному волокну, времени синаптической задержки и пр. Времена активации и вытормаживания определяются необходимостью подстройки деятельности отдельных нервных клеток друг к другу, что требует многократной циркуляции нервных импульсов и будет объяснено ниже, т.е. данное утверждение сделано несколько забегаая вперед.

Переход от классификационного критерия к структурному необходимо осуществлять, используя один и тот же критерий разделения для двух этих случаев. Если при классификационном разделении мы говорили об окончательно модифицированных и просто модифицированных фенокопиях, то в случае структурного критерия необходимо декларировать, что внутри каждой окончательно модифицированной фенокопии существуют окончательно модифицированные и просто модифицированные звенья (внутриклеточные пути, клетки и группы клеток).

Совокупность фенокопий, принадлежащих к одной функциональной системе, можно представить себе (по аналогии) в виде соответствующего числа параллельно висящих цепей. Небольшую долю цепей составляют окончательно модифицированные фенокопии, каждая из которых содержит по крайней мере одно окончательно модифицированное звено и множество просто модифицированных звеньев. Большую часть цепей составляют просто модифицированные фенокопии, не содержащие ни одного окончательно модифицированного звена.

Сделаем применительно к случаю структурного разделения те же три шага, как и в случае разделения классификационного. А именно:

- 1) декларирование разделения;
- 2) введение критерия разделения;
- 3) нахождение экспериментально наблюдаемого показателя разделения.

Шаг 1. Окончательно модифицированная фенокопия функциональной системы (главная фенокопия) состоит из нескольких звеньев, образующих две группы: окончательно модифицированные и просто модифицированные.

Шаг 2. Критерий разделения.

Если звено окончательно модифицированной фенокопии функциональной системы не претерпевает никаких изменений под воздействием внешних влияний, то оно является окончательно модифицированным, а если оно может быть обратимо или необратимо изменено под воздействием активации этой же или другой функциональной системы, то это звено является просто модифицированным.

Шаг 3. Показатель разделения.

Для нахождения показателя разделения скорее всего следует обратиться к данным электрофизиологии [Швырков, 1995, с. 85–96]. Если нейрон при активации нескольких различных, но сходных функциональных систем, проявляет одинаковую электрическую активность, то он с большой вероятностью относится к окончательно модифицированному звену, если же он при активации двух сходных функциональных систем проявляет разную ненулевую электрическую активность, то с большой вероятностью относится к просто модифицированному звену.

В настоящее время понятно, что данный показатель скорее всего ошибочен или по крайней мере применимым к очень узкому числу случаев (так как для его справедливости многие заведомо переменные параметры, например влияния просто модифицированных клеток на активность клеток окончательно модифицированных, должны быть мысленно фиксированы). Однако нам кажется, что в качестве стартовой предварительной гипотезы этот показатель все-таки может быть использован.

Таким образом мы имеем разделение, критерий разделения и показатель разделения. Разделение является структурным, критерий разделения – запаздывающим, а показатель разделения – неудовлетворительным.

Далее в соответствии с рекомендациями методики необходимо перейти от запаздывающего критерия (*post hoc*) к предсказывающему либо констатирующему. Однако сначала необходимо сделать некоторые предварительные замечания.

В настоящее время принято рассматривать процесс извлечения из памяти как одномоментное событие, не требующее затрат времени и тем более каких-либо перестроек. И действительно, многие опыты, выполненные на животных [Швырков, 1978], свидетельствуют о том, что память извлекается очень быстро, характерное время приближается к типичным временам (длительностям) вызванного потенциала (ВП). Однако при более внимательном рассмотрении этих опытов всегда оказывается, что у животного задолго до формального начала эксперимента создавалась предпусковая интеграция, этому эксперименту как раз и соответствующая, т.е. в действительности, к примеру, время начала обращения к памяти следовало бы отсчитывать не от момента подачи условного сигнала, а, по крайней мере, от момента взятия из домашней клетки.

Извлечение из памяти по Анри Бергсону имеет реальную длительность или, пользуясь словами И.М. Сеченова, имеет начало, течение и конец. Какие же перестройки происходят при извлечении из памяти? В какой мере эти перестройки обратимы?

Важнейшее утверждение, по нашим понятиям, заключается в том, что любя фенокопия, названная нами “окончательно модифицированной”, состоит в действительности из нескольких окончательно модифицированных звеньев и большого числа просто модифицированных звеньев. Просто модифицированные звенья подвергаются с течением времени спонтанным или индуцированным изменениям (модификациям). Однако для успешного извлечения памятного следа необходимо, чтобы все звенья фенокопии функционировали согласованно, как одно целое. Для этого просто модифицированные звенья должны хотя бы временно, на период извлечения, быть модифицированными в направлении согласования с деятельностью окончательно модифицированных звеньев. Данная модификация может быть теоретически либо очень кратковременной и обратимой (только на период извлечения), либо длительной (до прихода какого-либо нового воздействия), либо окончательной (независимой от каких-либо воздействий в будущем).

Однако в любом случае эта модификация требует времени, причем времени тем большего, чем меньше количество окончательно модифицированных звеньев и чем больше интервал времени между обучением и тестированием. Впрочем, если число окончательно модифицированных звеньев преобладает, то интервал времени между обучением и тестированием не имеет существенного значения – воспроизведение будет хорошим через любой период времени.

Очевидно, что скорость извлечения из памяти определяется скоростью модификации наиболее долго модифицирующегося просто модифицированного звена. Именно оно будет являться первым кандидатом на переход в категорию окончательно модифицированных звеньев по завершении своей модификации.

Отсюда можно сформулировать следующий предсказывающий критерий разделения: если просто модифицированное звено ограничивает скорость перехода фенокопии в рабочее состояние (ограничивает скорость извлечения из памяти, ограничивает скорость активации функциональной системы), то оно является первым кандидатом на переход в окончательно модифицированное состояние; если не ограничивает, то остается просто модифицированным звеном вне зависимости от сущности своей последней модификации.

Введенный выше критерий разделения позволяет понять два важнейших процесса: развития навыков и категоризации.

В процессе развития навыка имеют место две как будто бы противоречивые тенденции: с одной стороны, автоматизируются стандартные операции при обычной работе, которая требует все меньше сознательного внимания и скорость ее выполнения возрастает, а с другой – увеличивается эффективность работы в случае различных отклонений в работе от стандартных усло-

вий, наличия разных помех различной природы. Первое свидетельствует как будто в пользу стабилизации функциональной системы, ее цементирования, в то время как второе – в пользу увеличения пластичности функциональной системы. В действительности в течение выработки и развития навыка протекают одновременно два процесса: 1) в имеющихся фенокопиях происходит увеличение доли окончательно модифицированных звеньев, что дает увеличение автоматизма и скорости выполнения операций в стандартных условиях; 2) увеличивается число фенокопий сателлитных и имеющих небольшое число окончательно модифицированных звеньев, что дает увеличение эффективности работы при различных флуктуациях и помехах.

Необходимо рассмотреть три теоретически допустимые возможности категоризации:

1) путем выделения ключевых признаков, например цвета, количества конечностей и пр.;

2) путем составления наборов из объектов, например после последовательного предъявления крысы, мыши и морской свинки создается категория “грызуны”, состоящая из трех ранее представленных членов – крысы, мыши и морской свинки;

3) путем создания одного эластичного, как бы “резинового” образа, например, при последовательном предъявлении листьев, принадлежащих к различным породам деревьев, у животного создается один образ как бы резинового эластичного листа, последовательно натягиваемый на каждый предъявляемый реальный лист. Происходит каждый раз как бы своеобразный “морфинг” первоначального образа.

Можно утверждать, что первый способ образования категорий отсутствует в живой природе и его обсуждению мы обязаны только не очень дальновидным философам. Никакой реальный физиологический процесс не стоит за первым из описанных способов, а кажущаяся очевидность его существования является следствием совместного действия второго и третьего механизмов.

Второй и третий способы образования категорий имеют ясное физиологическое объяснение: при втором способе каждому члену категории соответствует своя фенокопия, а при третьем способе используется фенокопия, состоящая из окончательно модифицированных и просто модифицированных звеньев, и обладающая соответственно конкретной эластичностью.

Интересно, что вышеприведенные идеи хорошо согласуются со следующим различием Анри Бергсона, который ввел разделение памяти на две формы:

“...1. Прошлое сохраняется в двух различных формах: 1) в форме двигательных механизмов; 2) в виде независимых воспоминаний.

В ...в таком случае практическая, а значит, и обычная операция памяти – использование прошлого опыта для действия в настоящем, наконец, узнавание, должно совершаться двумя способами. Она будет осуществляться или в самом действии, автоматическим включением соответствующего обстоятельствам

механизма, или будет содержать в себе работу духа, который начнет отыскивать в прошлом, чтобы направить их на настоящее, наиболее подходящие для актуальной ситуации представления" [Бергсон, 1992, с. 205].

Это же различие может служить ярким примером повышения эффективности воображаемого физиологического процесса. Причем эти две формы Бергсона не эквивалентны современному общепринятому разделению памяти на "эксплицитную" и "имплицитную" формы.

Память нужна животному для одной-единственной цели: организации будущего опыта. Вне этой цели существование памяти бессмысленно и приносит только вред организму. Данный факт был ясен еще Герберту Спенсеру: "память сопутствует тому классу психических состояний, которые находятся в процессе организации. Она продолжается, пока совершается их организация, и исчезает, когда организация их заканчивается". Или далее: "...связи между психическими состояниями, которые находятся в нашей Памяти, становясь вследствие постоянного повторения автоматическими, перестают быть частью Памяти" [Спенсер, 1997, с. 177]. Здесь Спенсер фактически вводит разделение на "память" и "автоматизмы", что довольно близко к различению Бергсона, но мы будем пользоваться исключительно терминами Бергсона, поскольку они ближе к нашим собственным представлениям.

Процесс, в котором принимает участие память, начинается с этапа обучения, следует через этап хранения, и заканчивается этапом использования памяти для организации поведения животного. Даже сейчас, не говоря уже о времени Бергсона, распространено представление о том, что память имеет некую самостоятельную ценность: принято говорить о "хорошей" и "плохой" памяти, безотносительно того, для организации какого поведения и в каком контексте она может быть использована. Между тем нетрудно видеть, что, если мы рассмотрим какое-то поведение, организованное более-менее оптимальным образом, то окажется, что память, использованная для его организации, будет отнесена к факторам расплаты, т.е. чем меньше памяти необходимо для организации данного вида поведения в данном контексте, тем лучше. Отсюда видно, что к памяти предъявляются два требования: память должна храниться в форме, удобной как для процесса ее приобретения, так и использования.

Память будет удобна для процесса приобретения, если элементы памятного следа будут сгруппированы по сходству, т.е. так, чтобы отдельные элементы нового памятного следа оказались именно в тех группах, образованных элементами предыдущих памятных следов, с которыми они имеют наибольшую общую часть. Именно в этом случае факторы расплаты за процесс запоминания будут минимальны, поскольку для такого запоминания потребуется наименьшее количество новых элементов. Память удобна для процесса использования, если элементы различных памятных следов, приобретенных в различные периоды, сгруппированы в группы, удобные для реализации определенного поведения или определенной части цельного поведенческого акта. Именно

в этом случае потери времени на организацию поведенческого акта будут минимальны. Противоречие можно чуть-чуть заострить, добавив требование “быстро”: память должна быть удобной для быстрого запоминания и быстрого использования.

Анри Бергсон разрешил это противоречие, постулировав существование двух форм памяти. В процессе обучения происходит образование двух форм памяти, но большую долю занимает та, что удобна для запоминания. В период их хранения память из формы, удобной для запоминания, под воздействием внешних факторов или спонтанно копируется, преобразуясь при этом в форму, удобную для использования. При этом удобный для запоминания вид памяти остается целым, поскольку он может пригодиться для организации какого-либо другого целенаправленного поведения. Образование формы, удобной для использования, может происходить в период обучения либо между обучением и использованием памяти, либо непосредственно в период использования памяти. Последний случай может быть наименее желательным для организма из-за, возможно, слишком медленного протекания процесса организации поведенческого акта. Именно здесь в процессе тестирования требуется обращаться к памяти, удобной для запоминания.

Не вызывает сомнения, что память, разделенная Анри Бергсоном на две упомянутые формы, обеспечивает существование более эффективного процесса организации будущего опыта животного или человека, относительно предшествовавших представлений, основанных на слитной форме памяти.

Понятие “память” в структурном отношении идентично понятию “приобретенный признак”. Причем точно так же, как при наследовании приобретенного наследуется только часть приобретенного признака, точно также при извлечении воспринятого извлекается только часть памяти, причем часть неслучайная. Использование одного и того же понятия “память” применительно к процессу обучения и применительно к процессу тестирования совершенно нелепо. Такое использование термина “память” не выдерживает никакой критики, поскольку в двух упомянутых процессах задействованы несовпадающие друг с другом сущности. Отсюда вытекает и набор вопросов, начинающийся с вопроса о том, “Какая часть памяти задействована при так называемом “извлечении памяти” или “извлечении из памяти”?

Между тем многие теории памяти третьей четверти XX века (см.: Сентаготтаи, Арбиб, 1976; Эделмен, Маунткэсл, 1981) основываются на постулате о том, что извлекается буквально именно та память, которая образуется при обучении (при этом говорят, например, об одних и тех же группах нейронов, задействованных при обучении и тестировании животного). Сейчас мы не можем сказать, что эти утверждения неверны, однако можем констатировать, что они предполагают существование весьма неэффективного процесса.

Вернемся к рассмотрению множественности фенокопий функциональной системы и обсудим полученные теоретические результаты с точки зрения мето-

дики. Сравним процесс наследования приобретенного с процессом образования поведения. Важнейшей особенностью этих двух процессов является особая роль времени, несмотря на совершенно различные временные масштабы. При наследовании приобретенного наследуемым может стать только тот компонент функциональной системы, приобретение которого заняло наибольшее количество времени. В случае образования поведения окончательно модифицированными становятся только та фенокопия, время активации которой минимально (т.е. самая «быстрая» фенокопия) и только то звено упомянутой фенокопии, модификация которого занимает наибольшее количество времени.

Таким образом, адаптация в обоих случаях существенно ускоряется (относительно общепринятых представлений), причем это ускорение не требует существенных затрат. Излишне говорить о том, что в двух упомянутых случаях идет тотальная борьба за скорость и экономичность.

Однако на этом аналогии кончаются, поэтому следует предупредить некоторые возможные ошибочные переносы и обобщения.

Во-первых, все процессы, происходящие с фенокопиями и их звеньями, происходят только путем динамических перестроек. При динамических перестройках никаких принципиально новых “нервных путей” не образуется. Отсюда следует, что рассматриваемые процессы не имеют прямого отношения к наследованию приобретенного.

Во-вторых, типичные времена наследования приобретенного и образования поведения не пересекаются: если в первом случае это недели и месяцы, то во втором – минуты и часы.

Отсюда можно выделить главные условия взаимодействия двух рассматриваемых процессов – образования поведения и наследования приобретенного. К тому же очевидно, что именно их взаимодействие определяет феномен нейроэволюции (по крайней мере частично).

Эти условия следующие:

1) адаптацию должны ограничивать во времени центральные, а не периферические компоненты;

2) время приобретения нового поведения должно превосходить типичное время (длительность) дезадаптивного состояния (рассогласования) при наследовании приобретенного;

3) адаптация должна происходить путем структурных перестроек центральных компонентов – т.е. должны быть образованы принципиально новые “нервные пути” либо путем деления клеток мозга (в настоящее время процесс нейрогенеза у интактных взрослых животных показан лишь для клеток в зубчатой извилине гиппокампа (немного клеток) и для клеток, мигрирующих в обонятельные луковицы (значительное число новых клеток в случае мышевидных млекопитающих)), либо путем разрушения старых функциональных систем и рекрутирования их бывших компонентов (центральных компонентов, разумеется).

В случае взаимодействия процесса образования поведения с наследованием приобретенного происходит следующая последовательность событий:

1) предпринимается попытка образования функциональной системы, при которой выделяются несколько неполноценных (не достигающих результата) фенокopies;

2) фенокopia, наиболее близко продвигающая организм к достижению результата, становится объектом дальнейших преобразований (таких фенокopies может быть несколько и они могут образовывать некоторую популяцию);

3) в составе каждой из фенокopies, образующих вышеупомянутую популяцию, имеется одно или несколько звеньев, ограничивающих темп приближения к достижению результата (обычно эти звенья являются отсутствующими или мешающими связями между довольно большими популяциями клеток, образующих, быть может, морфологически выделяемые структуры);

4) после довольно длительных и безуспешных попыток организации функциональной системы, длящихся быть может в течение недель и месяцев, происходит реактивация механизмов развития, активных в норме в течение эмбрионального и раннего постнатального периода; при этом происходят структурные перестройки, обеспеченные либо пролиферацией стволовых клеток мозга, либо изменением специализации предсуществовавших нейронов (последний процесс относительно маловероятен);

5) одновременно с реактивацией механизмов раннего развития происходит активация механизмов наследования приобретенного; при этом гены, обеспечивавшие структурные перестройки и ограничивавшие их темп, приобретают модифицированные регуляторные участки (говоря точнее, старые регуляторные участки этих генов несколько модифицируются и, как следствие, изменяется экспрессия упомянутых генов в определенные периоды развития и при определенных внешних условиях); в данном случае речь идет только о генах, локализованных в мозге и в половых клетках (последнее преимущественно у самцов); важно, что в данном случае имеются в виду только гены, ограничивавшие скорость структурной перестройки, а не все гены изменявшие свою экспрессию в течение названной перестройки.

Опуская детали, данный процесс, описанный выше в виде пяти пунктов, может быть представлен в терминах скорости следующим образом:

- 1) выбирается самая быстрая фенокopia;
- 2) выбирается самое медленное звено фенокopies;
- 3) выбирается самый медленный ген звена фенокopies;
- 4) регуляторный участок именно этого гена претерпевает модификацию.

Глава 4

ПОСТРОЕНИЕ КОНЦЕПЦИЙ В НАУКАХ О ЖИВОМ

4.1. ПРИЧИНЫ БЕСПЛОДНОСТИ ОБЩЕЙ МЕТОДОЛОГИИ НАУКИ (РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ БИОЛОГИЧЕСКИМИ, ГУМАНИТАРНЫМИ И ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИМИ НАУКАМИ)

Михаил Михайлович Бахтин в серии работ, объединенных под общим заглавием “Эстетика словесного творчества” [1979], описал специфические особенности гуманитарных наук и их главный отличительный признак, обозначенный им как “диалогичность”. Предметом гуманитарных наук являются диалогические взаимодействия между автором и читателем при посредстве текста. Текст может быть познан и в отрыве от читателя, познан, говоря словами Бахтина, “как вещь”. Однако закономерности развития жанра почти целиком определяются диалогическими взаимодействиями между читателем и автором. Особенно ярко специфика гуманитарных наук продемонстрирована М.М. Бахтиным [1979, с. 363]:

“Точные науки – это монологическая форма знания: интеллект созерцает вещь и высказывается о ней. Здесь только один субъект – познающий (созерцающий) и говорящий (высказывающийся). Ему противостоит только безгласная вещь. Любой объект знания (в том числе человек) может быть воспринят и познан как вещь. Но субъект как таковой не может восприниматься и изучаться как вещь, ибо как субъект он не может, оставаясь субъектом, стать безгласным, следовательно, познание его может быть только *диалогическим*”.

М.М. Бахтин [1979, с. 285]:

“Событие жизни текста, то есть его подлинная сущность, всегда развивается *на рубеже двух сознаний, двух субъектов*.”

Стенограмма гуманитарного мышления – это всегда стенограмма диалога особого вида: сложное взаимоотношение текста (предмет изучения и обдумывания) и создаваемого обрамляющего контекста (вопрошающего, возражающего и т.п.), в котором реализуется познающая и оценивающая мысль ученого. Это встреча двух текстов – готового и создаваемого реагирующего текста, следовательно, встреча двух субъектов, двух авторов.

Текст не вещь, а поэтому второе сознание, сознание воспринимающего, никак нельзя элиминировать или нейтрализовать”.

Александр Михайлович Уголев в монографии “Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций” [1985] установил ряд закономерностей фило-

генетического развития функций, некоторые из них, как оказалось впоследствии, могут служить эффективными приемами создания новых и совершенно независимых биологических концепций. В первой главе своей монографии А.М. Уголев описал особенности биологических наук следующим образом (с.21):

“Принято считать, что в любой области биологии первоначально приблизительное и противоречивое описание какой-либо закономерности в конце концов должно достигнуть состояния предельной ясности, которое выражается в совершенной физической или математической модели. Обычно как пример такой модели приводится модель двойной спирали ДНК в той интерпретации, которая была предложена Дж. Уотсоном и Ф. Криком. Следует, однако, подчеркнуть, что для понимания процесса передачи информации, а не принципа пространственной структуры ДНК, потребовалась гораздо более сложная технологическая схема функционирования ДНК, которая включает в себя десятки взаимосвязанных операций.

Возможно, в науках о неживой природе познание идет от первоначально смутных представлений к физическим и математическим моделям. В то же время в области биологических наук такие модели – лишь блестящие вехи на пути к пониманию технологических схем, лежащих в основе истинной жизни”.

В настоящее время можно говорить об универсальной методике развития науки лишь с одной целью – с целью продемонстрировать собственную безграмотность, заключающуюся в полном незнании как гуманитарных наук, так и наук биологических (не говоря уже о науках физико-математического направления). Тем не менее широко известны два противоположных представления о методологии науки: 1) существование действительно полезной методологии науки невозможно; 2) имеется необходимость и реальная возможность ее создания.

Примером мнения первого типа может служить точка зрения философа П. Фейерабенда [1986, с. 321]: “...Наука является гораздо более “расплывчатой” и “иррациональной”, чем ее методологические изображения... Различие между наукой и методологией, являющейся очевидным фактом истории, указывает на слабость последней...”

Мнение второго типа четко выражено в статье В.В. Митрофанова и А.З. Копылова [1995, с.79]: “...Целью настоящей работы является попытка развить новые, оригинальные подходы к созданию методологии открытий новых явлений и закономерностей в любой области человеческой деятельности”.

Оба приведенных утверждения в действительности неверны. Мысль о том, что создание эффективной методологии науки невозможно, так же неправильна, как и противоположная. Справедливо третье утверждение: существование общей методологии науки действительно невозможно, в то время как эффективные методики в отдельных науках, например науках о живом, могут иметь место.

Непродуктивный диалог о возможности или невозможности создания методологии науки является следствием неявного применения к обсуждаемому вопросу одного из законов формальной логики, а именно “закона исключен-

ного третьего”: «Из двух отрицающих друг друга суждений одно непременно истинно» [Логика, 1956, с. 273].

В науках о живом часто бывает так, что оба утверждения оказываются ложными. Верным же является третье. Как это может быть? Допустим, что некое обсуждаемое утверждение есть высказывание об одном классе реальных предметов. Если же этот класс в действительности разделяется на два подкласса, то оба высказывания могут быть одновременно “частично верными” и “частично неверными”.

Аналогично неприменим к наукам о живом и другой известный закон формальной логики – “закон противоречия”: “Два суждения, из которых в одном утверждается нечто о предмете мысли (“А есть В”), а в другом то же самое отрицается об этом же предмете мысли (“А не есть В”), не могут быть сразу истинными (если при этом признак В утверждается или отрицается о предмете мысли А, рассматриваемом в одно и то же время и в одном и том же отношении)” [Логика, 1956, с. 270–271].

Если суждение “о предмете мысли А” – утверждение о реальном объекте, то часто этот “предмет мысли А” распадается на A_1 и A_2 , после чего A_1 соответствует одному утверждению, а A_2 – противоположному, т.е. можно сказать, что оба первоначальные утверждения, с одной стороны, как бы верны, а с другой стороны – ложны. В жизни нередко оба “взаимоисключающие” утверждения справедливы, только относятся они на самом деле к разным частям живого.

Попытки имплицитного использования законов формальной логики в науках о живом подчеркивают кажущуюся “неделимость” живых систем и игнорируют их многокомпонентность.

До сих пор среди исследователей и философов, занимающихся так называемой “методологией науки”, принято говорить о науке “вообще”, об “общих закономерностях развития науки”. При этом наука предполагается чем-то однородным, монолитным и неделимым, а ее приемы и методы – универсальными. При таком подходе допускаются спекуляции “о структуре и развитии науки”, подкрепляемые примерами то из биологии, то из физики, то из “чистой” математики. Позволяются иллюстрации неких якобы “общих” закономерностей примерами из развития, например, физики как нынешнего, так и позапрошлого веков [Структура..., 1978]. Все авторы этого сборника (Кун, Лакатос, Фейерабенд, Агасси, Тулмин, Вартофский, Селларс, Патнэм и др.) не предполагают каких-либо значимых различий между естественными (биология, психология и т.п.) и точными (физика, математика и пр.) науками, в области как закономерностей их развития, так и их инструментария. Различия между естественными и точными науками настолько велики, что создание всеобщей инструментальной методологии (методологии) заведомо невозможно. Поэтому неудивительно, что до сих пор не известно ни одного полезного применения “общей методологии науки” к какому-либо конкретному исследованию. Известные спекуляции философов о науке откровенно бесполезны для ее собственного развития. Есть даже мнение, что само существование эффективных методик

в науке невозможно (имеются в виду методики развития научных представлений, а не лабораторные методики и экспериментальные модели). Не стоит забывать, что неработающая методика примером методики не является. Отсутствующие примеры не могут быть подтверждением невозможности их существования в принципе (точно так же, как в начале XX в. отсутствие водородной бомбы не являлось доказательством невозможности ее создания). С другой стороны, существование эффективной методики для “науки вообще”, скорее всего, действительно невозможно, как невозможно существование методики для “творчества вообще”.

Все дискуссии об “общей методологии науки” являются примерами ошибки, которую можно назвать “ошибкой неразличения” или “категориальной”: когда два разных процесса, приводящие к двум разным результатам, стали обозначаться одним и тем же словом.

Мы предпочитаем слово “ошибка неразличения”, поскольку термин “категориальная ошибка” неявно предполагает предсуществование двух категорий и ошибочное отнесение некоторого события к одной из них, в то время как словосочетание “ошибка неразличения” допускает отсутствие каких-либо представлений о заранее существовавших категориях или классах.

4.2. УСТРАНЕНИЕ ОШИБОК НЕРАЗЛИЧЕНИЯ ПРИ ПОСТРОЕНИИ КОНЦЕПЦИЙ

Создание новой концепции в науках о живом всегда связано с устранением по крайней мере одной ошибки неразличения. Известны примеры, когда при создании концепции устранялось множество ошибок неразличения. Один из таких примеров дает история создания Теории решения изобретательских задач Генрихом Сауловичем Альтшуллером.

Пример. “Почему же эвристика за семнадцать веков ее существования не создала эффективных методов решения изобретательских задач?

Прежде всего потому, что эвристика с самого начала ставила слишком общую цель: найти универсальные правила, позволяющие решать любые творческие задачи во всех отраслях человеческой деятельности. Античная философия всегда стремилась к отысканию немногих “изначальных” элементов, пригодных для объяснения широкого круга явлений. Вспомним хотя бы учение Аристотеля, согласно которому вещество построено из пяти элементов: огня, воздуха, воды, земли и эфира. В таком же примерно духе мыслилось и выявление “всеобщих элементов” творчества.” [Альтшуллер, 1973, с. 24–25].

“Разделяя творческий процесс на отдельные стадии, Росман и другие исследователи не учитывали, что каждая стадия может проходить на качественно отличающихся уровнях.

Это типично для исследований, посвященных изобретательскому творчеству. Изобретения рассматриваются “вообще”, хотя на самом деле они представляют собой множество весьма отличающихся друг от друга объектов” [Альтшуллер, 1973, с. 29–30].

“Со времен Паппа эвристические приемы считаются **универсальными**. Исследуя творчество, психологи экспериментируют на головоломках и других простых задачах, считая механизм творчества одинаковым на всех уровнях. С таким же успехом можно пытаться постичь законы кораблестроения, экспериментируя с бумажными корабликами.” [Альтшуллер, 1973, с. 42].

«Задавая вопрос: Как делаются изобретения, часто забывают, что изобретательское творчество не есть что-то неизменное. В разные эпохи изобретали по-разному. Поэтому утверждения, относящиеся к творчеству современного изобретателя, нельзя (без поправок на время) основывать на фактах, связанных с изобретениями, сделанными 50 или 100 лет назад. Однако чаще всего именно так и поступают. Описывается история какого-либо изобретения и само собой подразумевается, что выводы имеют силу и при решении современных технических задач.

“Известно, – пишет, например, Н. Середя в книге “Рабочий – изобретатель”, – что английский изобретатель Генри Бессемер (1813–1898), не будучи металлургом и не располагая необходимыми теоретическими сведениями, эмпирически открыл и запатентовал в 1860 году способ переделки жидкого чугуна в литую сталь путем продува сквозь него сжатого воздуха во вращающемся конверторе. Следовательно, в числе изобретателей есть и такие, которые не имеют достаточных теоретических познаний, их изобретения являются результатом пытливой мысли и упорного, кропотливого труда...».

Бессемер действительно пришел к своему изобретению на ощупь, но сейчас, спустя столетие, в той же металлургии искать новое эмпирическим путем крайне нерационально” [Альтшуллер, 1973, с. 66–67].

Из приведенных примеров построения концепции можно сделать два вывода:

1) устранение ошибок неразличения – необходимый блок в построении концепции;

2) при создании методики необходимо сначала сузить разнообразие решаемых задач до получения содержательных рекомендаций, а уже потом обсуждать действительный уровень их универсальности.

Отличия ключевых моментов при создании физических теорий от аналогичных моментов при построении концепций в науках о живом хорошо видны из сопоставления примеров, описанных в настоящей книге, с примерами из истории развития физики в изложении Р. Фейнмана [1988, с. 148–149]: “Теперь я хочу рассказать вам об искусстве угадывания законов природы. Это действительно искусство. Как же это делается? Для того чтобы попытаться получить ответ на этот вопрос, можно, например, обратиться к истории науки и посмотреть, как это делали другие. Вот поэтому мы и займемся историей.

Нам нужно начать с Ньютона. Он находился в таком положении, что его знания были неполными, и он мог угадывать законы, сопоставляя понятия и представления, которые лежали близко к эксперименту. Между наблюдениями и экспериментальной проверкой не было дистанции огромного размера. Таков первый способ, но сегодня при его помощи вам вряд ли удастся добиться успеха.

Следующим великим физиком был Максвелл, открывший законы электричества и магнетизма. Вот что он сделал. Он объединил все законы электричества, открытые Фарадеем и другими учеными, работавшими до него, разобрался в том, что у него получилось, и понял, что с математической точки зрения один из этих законов противоречит другим. Для того чтобы все это выправить, ему нужно было добавить в уравнение еще одно слагаемое. Так он и сделал, придумав для себя модель из расположенных в пространстве шестеренок и зубчатых колес. Он нашел, каким должен быть новый закон, но никто не обращал на этот закон никакого внимания, так как никто не верил в его механизмы. Сегодня мы тоже не верим в эти механизмы, но полученные Максвеллом уравнения оказались правильными. Так что рассуждения могут быть неправильными, а ответ — верным.

В случае с теорией относительности характер открытия был совершенно другим. К этому времени накопилось много парадоксов: известные законы давали взаимно исключающие результаты. Формировался новый тип анализа — с точки зрения возможной симметрии физических законов. Ситуация была особенно сложной, ибо впервые стало ясно, что законы (и пример тому законы Ньютона) очень долго могут считаться правильными и все же в конце концов оказаться неверными. Кроме того, было трудно поверить, что могут быть неверными такие обычные, казалось бы, от рождения нам присущие представления о пространстве и времени.

К открытию квантовой механики мы пришли двумя совершенно разными путями — и пусть это послужит нам уроком. Здесь вновь, и даже в большей степени, накопилось огромное число парадоксов, открытых экспериментальным путем, и их никак не удавалось разрешить на основании уже известных законов. Дело было не в том, что нам не хватало знаний, а в том, что их было слишком много. Вы предсказываете, что должно происходить одно, а на самом деле происходит совсем другое. Два разных пути были выбраны Шредингером, который угадал основное направление, и Гейзенбергом, утверждавшим, что нужно исследовать только то, что может быть измерено. Эти два совершенно различных философских подхода привели в конце концов к одному открытию.

В самое последнее время в связи с открытием уже упомянутых мною законов слабых взаимодействий (распад нейтрино на протон, электрон и антинейтрино, о которых далеко еще не все известно) возникла совсем другая ситуация. На этот раз нам просто не хватало знаний и догадки строились лишь о виде уравнений. Но теперь особенную трудность представляло то, что все эксперименты оказались неправильными. А как можно угадать правильный ответ, если каждый теоретический результат расходится с экспериментом? Для того, чтобы утверждать, что эксперимент неверен, требуется немалое мужество.

Сейчас у нас нет парадоксов, по крайней мере на первый взгляд. Правда, у нас есть эти бесконечности, которые вылезают наружу при попытке объединить все законы в единое целое, но люди так набили руку на том, как прятать весь мусор под ковер, что порой начинает казаться, будто это не так уж серьезно. Как и прежде, то, что мы открыли все эти частицы, ни о чем не говорит кро-

ме того, что наши знания неполны. Я уверен, что в физике история не повторится, как это видно из уже приведенных примеров...”

Согласно Р. Фейнману [1988, с. 142] “...поиск нового закона ведется следующим образом. Прежде всего о нем догадываются. Затем вычисляют следствия этой догадки и выясняют, что повлечет за собой этот закон, если окажется, что он справедлив. Затем результаты расчетов сравнивают с тем, что наблюдается в природе, с результатами специальных экспериментов или с нашим опытом, и по результатам таких наблюдений выясняют, так это или не так...”

Разница в приемах работы между физикой и науками о живом проявляется и в отношении к аналогии как к инструменту. В то время как Ганс Селье считал аналогию, безусловно, полезным инструментом, Ричард Фейнман полагал, что полезность аналогий ограничена, говоря, что “если я попытаюсь ограничиться одними аналогиями, то у нас ничего не выйдет” и “я не стану проводить никаких аналогий с чем-нибудь всем нам знакомым, а просто расскажу, как обстоит дело” [Фейнман, 1988, с. 117].

С другой стороны, известно, что в физике огромную роль играет математика, в то время как в науках о живом математике часто отводится весьма вспомогательная роль.

Ричард Фейнман [1988, с. 35, 49], в ответ на распространенную реплику, что “математика – это просто язык”, говорил, что “Я в этом сомневаюсь, потому что математика – не просто другой язык. Математика – это язык плюс рассуждения, это как бы язык и логика вместе. Математика – оружие для размышления” и “математика дает глубокое описание природы, а всякая попытка выразить природу, опираясь на философские принципы или интуитивные механические аналогии, не приводит к серьезным результатам”.

Таким образом, науки о живом должны обладать специфическими закономерностями структуры и развития, отличающими их от других естественных и физико-математических наук. Последняя мысль не означает, что гуманитарные, физико-математические и биологические науки не имеют общих элементов. Общие элементы имеются: развитие любой условно выделенной концепции в каждой из упомянутых наук можно описать S-образной кривой, отражающий существование трех этапов, и к развитию каждой науки в какой-то мере применимы законы диалектики. Однако элементы, определяющие направление развития каждой науки, строго специфичны.

История развития наук о живом показывает, что концепции, существенно влиявшие на темпы и направление развития представлений, все как одна содержали разделение старого понятия-представления на два новых.

Например, открытие условного рефлекса И.П. Павловым сопровождалось разделением представлений о поведении (о рефлексе в частности), на **условный и безусловный рефлексы**. Это разделение определило необходимость выработки критерия, отделяющего условный рефлекс от безусловного.

“Чтобы ответить на вопрос о ведущем или решающем **признаке** условного рефлекса как специфического приспособительного акта, надо прежде всего ра-

зобратить те его характеристики, которые были впервые сформулированы самим И.П. Павловым.

Желая охарактеризовать открытую им новую для физиологии реакцию, он прежде всего обратил внимание на то, что эта реакция вырабатывается *заново*, что ее не было раньше в функциональной организации мозга данного животного. Он обратил также внимание на то, что эта реакция появляется только при особой совокупности условий, сохранение которых обязательно для выработки открытой им реакции, названной поэтому *условной*.

Именно по этому признаку выработанности, или приобретенности, в индивидуальной жизни животного и было произведено отграничение условного рефлекса от другой формы приспособительных реакций – от *врожденной* деятельности, названной соответственно безусловным рефлексом.

Таким образом, рассуждая строго логически, мы можем отметить, что основным критерием для выделения условной реакции в особую категорию послужили в данном случае отсутствие *врожденности* и *приобретаемость* этой реакции. Как можно видеть, введение критерия приобретенности в самой основе своей имеет предпосылку, что врожденные, или безусловные, рефлексы не вырабатываются в данной индивидуальной жизни, а даны, так сказать, в готовой, точно сконструированной форме. Несомненно, это существенный признак условного рефлекса, ибо он характеризует принципиальную особенность в приспособительном поведении животного по отношению к экстренно сложившимся ситуациям” [Анохин, 1968, с. 12].

Анализ многих других концепций показал, что введение разделения и выработка критерия – общие элементы всех сильных концепций.

4.3. КРИТЕРИЙ – ПОКАЗАТЕЛЬ – АРХИТЕКТОНИКА

При сопоставлении работ П.К. Анохина, Г.С. Альтшуллера, А.М. Уголева, Дж. Эделмена и А. Уоллеса обращает на себя внимание один забавный факт. Имеется сходство структур построения концепций во всех этих случаях (несмотря на принципиальные различия конкретных утверждений). Сюда же в качестве примера можно отнести концепцию Геодакяна об эволюционной роли полового диморфизма и, с некоторыми оговорками, открытие ДНК как субстрата наследственности Эвери, Мак-Карти и Мак-Леодом в 1944 г.

Универсальная структура концепции содержит три шага:

- 1) введение критерия²;
- 2) нахождение показателя;
- 3) построение архитектуры.

Эти шаги соответствуют подразделам настоящего параграфа.

² Используемые термины не имеют какого-либо глубокого смысла: критерий – это нечто, разделяющее кучу чего-то на две отдельные; показатель – это то, что мы можем наблюдать, глядя, например, на стрелку прибора; архитектура – это то, что обычно принято называть собственно теорией или гипотезой.

1. Введение критерия

Построение каждой из шести упомянутых концепций начинается либо с формулирования нового критерия, либо с использования известного критерия в новой области.

Примеры.

Анохин П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем [1978, с. 72].

“**Системой** [функциональной] можно назвать только комплекс таких избирательно вовлеченных компонентов, у которых взаимодействие и взаимоотношения принимают характер взаимодействия компонентов для получения фокусированного полезного результата”.

Пояснение: критерий разделил все известные системы на “функциональные системы” и системы “нефункциональные”. До введения этого критерия системой называли совокупность элементов, свойства которой не сводятся к свойствам отдельных элементов. Нетрудно видеть, что сложнее найти объекты, не соответствующие этому определению, чем наоборот.

Альтшуллер Г.С. и Шапиро Р.Б. О психологии изобретательского творчества [1956, с. 40–41].

“Наличие взаимосвязи между главными основными частями машины приводит к тому, что развитие той или иной части оказывается возможным только до определенного предела – пока не возникнут противоречия между измененной частью машины и оставшимися без изменения другими ее частями. Это противоречие является тормозом общего развития всей системы. Устранение возникшего противоречия и есть **изобретение**”.

Пояснение: критерий разделил все известные и потенциальные решения технических задач на “изобретательские” и “неизобретательские”; до введения этого критерия изобретением называли либо любое новшество (дети изобрели новые шалости), либо решение технической задачи, обладающее новизной, существенными отличиями и промышленной применимостью (в патентном деле). Нетрудно видеть, что даже под патентное определение изобретения подпадает очень обширный класс разнородных задач.

Уголев А.М. Принцип блочности.

“Различные функции, в том числе специализированные, выполняемые клетками различных тканей и органов высших организмов, складываются из элементарных функций, реализуемых определенными комбинациями ограниченного числа **функциональных блоков** – молекул или надмолекулярных комплексов”. “Потребовались многократные повторения фактов, для того чтобы принцип организации сложных биологических систем на основе комбинирования ограниченного числа универсальных функциональных блоков перестал мне казаться противоречащим неисчерпаемому многообразию живых систем и их индивидуальной и эволюционной адаптивности” [Уголев, 1987, с. 142–143].

“Анализ эволюции пищеварения и пищеварительных ферментов свидетельствует об их стабильности, или консервативности. В то же время известно, что именно высокая приспособляемость пищеварительных систем служит одним

из условий выживания организмов при конкуренции за пищевые ресурсы. Это обеспечивается благодаря стабильности функциональных блоков, участвующих в комплексе пищеварительных процессов, их рекомбинации и формированию более эффективных функциональных систем” [Уголев, 1987, с. 185].

Пояснение: критерий разделил все объекты внутри организма на “функциональные блоки” и “объединения из многих функциональных блоков”; до введение принципа блочности было фактически общепринято, что многие элементы организма изменяются в процессе филогенетического развития, а многие другие элементы – не изменяются. Объяснение этому, пусть даже гипотетическое, отсутствовало. Указав на случайно выбранный элемент, невозможно было предугадать, найдутся ли похожие на него элементы у других видов животных. Если они найдутся, то по каким параметрам будет наблюдаться наиболее яркая похожесть также не было известно.

Уголев А.М. Принцип эффективности.

Принцип эффективности “характеризует механизмы естественного отбора, отражает некоторые общие закономерности (эволюцию структур и функций) и определяет взаимоотношения между структурой, функцией и полезными (или вредными) эффектами в ходе эволюции. В нем утверждается, что при естественном отборе происходит накопление полезных и элиминирование вредных биологических эффектов. Следствие этого - изменение структурных и функциональных признаков, реализующих такие эффекты. Состояние системы приближается к равновесию между полезностью признака (его **полезным эффектом**) и его “стоимостью”, т.е. **отрицательным** по своему биологическому значению **эффектом**, а соотношение между ними может меняться под влиянием внешних и внутренних факторов. Принцип эффективности служит основой для анализа физиологического и биологического значений любых живых систем. Одновременно в нем утверждается наличие побочных признаков, которые являются обязательным компонентом полезного эффекта. На основе этого принципа разъясняется отсутствие идеальных биологических систем и невозможность достижения коэффициента полезного действия, равного 1. Противоречие, существующее между полезным (при определенной организации и в определенных условиях) и “отрицательным эффектом”, или биологической стоимостью функции как совокупности метаболических затрат, позволяет объяснить многие особенности эволюции” [Уголев, 1987, с. 253]

Пояснение: критерий разделил все биологические эффекты какого-либо конкретного признака на “полезные” и “отрицательные” (вредные). До введения критерия в аналогичной ситуации обсуждались преимущественно полезные эффекты.

Эделмен Дж. Селекция групп и фазная повторная сигнализация: Теория высших функций головного мозга [1981, с. 72].

“Принцип **селективности** предусматривает, что в результате онтогенеза и первых этапов развития головной мозг содержит клеточные конфигурации, которые способны каждая по-своему реагировать на внешние сигналы в силу своих генетически обусловленных структур или благодаря эпигенетическим

изменениям, происшедшим независимо от характера внешних сигналов. Эти сигналы служат лишь для отбора (селекции) из числа предшествующих конфигураций клеток или клеточных групп...”

Пояснение: критерий разделил все происходящие в мозгу процессы на “инструктивные” и “селективные”. До введения этого критерия все говорили об изменениях синаптических связей вообще и характер причин этих изменений либо допускался любым, либо не обсуждался вовсе.

Уоллес А. Естественный отбор (цит. по: [Селье, 1987, с. 67]).

«Как-то во время болезни А. Уоллес читал книгу Мальтуса, в которой утверждалось, что всевозможные факторы, препятствующие увеличению народонаселения, способствуют исчезновению **наименее приспособленных**. Отсюда Уоллес заключил, что то же самое может быть справедливым и в отношении животного мира: “В ходе весьма общих размышлений о том, к какому огромному и постоянному уничтожению все это приводит, я задался вопросом: почему одни погибают, а другие выживают? Ответ был вполне определенным: в целом выживают **наиболее приспособленные**... Затем меня внезапно озадачило, что этот протекающий сам по себе процесс должен улучшать популяцию... Наиболее приспособленные будут выживать. И я сразу, как мне показалось, увидел все последствия этого”».

Пояснение: критерий разделил всех животных популяции на “наиболее приспособленных” и “наименее приспособленных”; до введения критерия было принято говорить о целой популяции (о популяции “вообще”) и о совершенствовании каждого отдельного животного согласно доктрине Ламарка.

Эвери О. Открытие ДНК как субстрата наследственности- (цит. по: [Франк-Каменецкий, 1988, с. 14–15]).

Ранее “считали, что ДНК играет в хромосомах какую-то структурную роль, а гены состоят из **белка**, который входит в состав хромосом. Что же заставило усомниться в справедливости этих представлений? Главную роль здесь сыграла работа, законченная к 1944 г. тремя американскими бактериологами из Рокфеллеровского института во главе с 60-летним О. Эвери. Эвери многие годы изучал явление трансформации, открытое в опытах с пневмококками – возбудителями пневмонии (воспаления легких). Эти удивительные опыты состояли в следующем. Брели два вида пневмококков. Одни были способны вызывать болезнь, а другие – нет. Затем болезнетворные клетки убивали путем нагревания и к ним добавляли живые “безобидные” клетки. И вот оказалось, что некоторые из живых клеток после контакта с убитыми каким-то образом “научились” вызывать болезнь. Было ясно, что в этих опытах что-то переходит из убитых бактерий к живым. Но что? На этот вопрос и удалось ответить Эвери, Мак-Леоду и Мак-Карти... Было показано, что при трансформации способность вызывать болезнь переносится от убитой бактерии к живой только с одним веществом – с ДНК. Ни белки, ни какие-либо другие составляющие клетки в передаче признака при трансформации никакой роли не играют. Собственно, эта работа Эвери теперь считается первой работой, в которой было доказано, что вещество наследственности, или гены, есть именно молекула ДНК».”

Пояснение: критерий разделил ДНК и белок на “наследственное вещество” и “вещество, образующее морфологию (конструкцию) клетки”; до введения критерия было общепринято, что белок и ДНК приблизительно (точнее говоря, качественно) в равной мере образуют структуру клетки и ее “наследственное вещество”.

Геодакян В.А. Широкая норма реакции самок и узкая норма реакции самцов [1989, с. 171–189].

Виген Артаваздович Геодакян в своей концепции об эволюционной роли полового диморфизма впервые разделил самцов и самок с точки зрения эволюционного процесса. Был найден показатель, а именно “норма реакции”, опосредующий это разделение. До нахождения данного критерия самцы и самки с точки зрения распространенных представлений об эволюции различались слабо. Ситуация аналогична тому, как когда-то во времена Ламарка все однополые особи вида для эволюции считались одинаковыми (неразделенными на хорошо и плохо приспособленных). И только после создания Дарвином теории естественного отбора эволюционная роль различий между отдельными особями одной и той же популяции была осознана.

“В эволюции размножения можно выделить два принципиальных момента: появление *скрещивания* (оплодотворения, слияния генетической информации двух особей) и *дифференциации* полов. Способы размножения, обходящиеся без скрещивания, относятся к бесполом, требующие скрещивания – к половым. Последние, в свою очередь, в зависимости от отсутствия или наличия дифференциации полов, делятся на гермафродитные и раздельнополые. Получается *три основных способа: бесполой, гермафродитный и раздельнополый*... Главный парадокс заключается в том, что все в эволюционном плане прогрессивные формы животных (млекопитающие, птицы, насекомые) и растений (двудомные) размножаются раздельнополым способом, а его комбинаторный потенциал в два раза хуже, чем у гермафродитов, а количественная эффективность половых способов в два раза ниже, чем у бесполом. Что дает раздельнополость ?

Основные характеристики раздельнополой популяции: соотношение полов (число мужских особей, деленное на число женских), *дисперсия* полов (степень разнообразия по признаку) и половой *диморфизм* (разность средних значений признака для мужского и женского пола) – в принципе можно свести только к последней, так как первые две можно представить как половой диморфизм по численности и дисперсии соответственно... В чем функциональное значение пола, которое приводит к его сохранению естественным отбором в биологических популяциях ?...

Путь к решению проблемы был предложен нами в 1965 г. Новая концепция рассматривает *дифференциацию полов как специализацию по двум главным аспектам эволюции: сохранения и изменения генетической информации как выгодную для популяции форму информационного контакта со средой*... А главные характеристики раздельнополой популяции: соотношение полов, дисперсию полов и половой диморфизм – не как видовые константы, как это считалось, а как

переменные, регулируемые величины, тесно связанные со средой и определяющие эволюционную пластичность популяции... В изменчивых условиях они растут, повышая эволюционную пластичность, а в стабильных – уменьшаются, понижая ее. Стало быть, они могут служить для диагностики экологической ниши, для оценки соответствия популяции и среды. В основе концепции лежит более общий, кибернетический принцип сопряженных подсистем, сформулированный нами в 1972 г. *Адаптивные, следящие системы, эволюционирующие в изменчивой среде, дифференцируясь на две сопряженные подсистемы, с консервативной и оперативной специализацией повышают свою устойчивость...* Принцип применим ко всем эволюционирующим системам: биологическим, социальным, техническим, игровым и т.д.

Выделим два *типа среды* по форме действующего в них отбора: стабилизирующую... и движущую... Стабилизирующий отбор действует только на численность потомства..., а движущий – и на численность и на средний генотип... У бесполой формы в движущей среде чем сильнее отбор, тем больше сдвиг... среднего генотипа и тем меньше численность потомства... Поэтому скорость эволюции пропорциональна доле особей, отстраненных от размножения (экологический поток информации), а численность потомства, наоборот, – участвующих в нем (генетический поток)... Этот конфликт устраняет дифференциация полов. В основе ее лежат два принципиальных различия полов: более широкое **“сечение канала”** связи мужской особи с потомством (то, что она может оплодотворить много женских) и более широкая норма реакции женского пола (ширина спектра возможных фенотипов, которые могут реализоваться из одного генотипа). Первое различие зиждется на обширных фактах: для панмиктных и полигамных популяций – это очевидно. Второе – было теоретически предсказано и вскрыто нами и проверено успешным предсказанием большей конкордантности мужских пар монозиготных близнецов, и женских – дизиготных...

Разная норма реакции мужского и женского пола позволяет реализовать одинаковые их генотипы в разные, максимально соответствующие среде фенотипы. Фенотипическое распределение мужского пола до действия отбора из-за узкой нормы реакции примерно повторяет исходное генотипическое распределение, а женского пола из-за широкой нормы реакции более податливо давлению среды и модификационно может сильнее отклоняться от генотипического. В стабилизирующей среде это приводит к сужению фенотипической дисперсии женского пола, а в движущейся среде, когда экологическая ниша “уходит” в сторону, – к сдвигу распределения фенотипов и к появлению временного, фенотипического полового диморфизма. В обеих средах онтогенетическая пластичность дает возможность женскому полу покинуть зоны отбора, попасть в зону комфорта и полнее сохранить спектр прошлых генотипов. Мужской же пол остается в опасных зонах и подвергается отбору. Воздействие среды проявляется или в элиминации и отстранении от размножения, или в модификации с сохранением участия в нем. Из-за разной нормы реакции *элиминация и отстранение затрагивают в основном мужской пол, а модификация – женский.*

Повышенная смертность, заболеваемость и чувствительность мужского пола – экономная для популяции форма информационного контакта со средой, минимальная “плата” за новую экологическую информацию. Поэтому в изменчивых условиях должны одновременно повышаться и смертность, и рождаемость мужских особей, т.е. их “оборачиваемость”. Следовательно, вопреки существующему взгляду на вторичное соотношение полов (при рождении) как на видовую константу, обеспечивающую оптимум третичного (взрослых) – 0.5 (1 : 1), по новой трактовке вторичное соотношение полов – переменная величина, тесно связанная с условиями среды, а оптимум третичного вовсе не обязательно должен быть 0.5. Чем стабильнее среда, тем меньше оптимум, и наоборот. Кроме того, у многих видов существует механизм отрицательной обратной связи, поддерживающий оптимум. У животных связующим звеном, реализующим этот механизм, выступает интенсивность половой деятельности, видимо, через дифференциальное старение гамет. У перекрестно-опыляющихся растений связующим звеном является количество пыльцы, попадающее на женский цветок... чем больше пыльцы, тем больше женских потомков, и наоборот.

После действия отбора уменьшается доля мужских особей и сужается их генотипическая дисперсия. Но широкий канал связи позволяет им оплодотворить много женских и обеспечить численность потомства. Следовательно, число матерей в популяции, как правило, всегда больше, чем число отцов. Но так как у каждого потомка должно быть по одной матери и одному отцу, то количества наследственной информации, переданные следующему поколению женским и мужским полом, примерно равны. Но качественно они отличаются. Женский пол передает потомству широкий спектр, более репрезентативной информации о прошлом (о разнообразии генотипов в предшествующих поколениях – *постоянная, филогенетическая память вида*). Мужской пол – узкий спектр более селективной (но тиражированной, размноженной) экологической информации о настоящем (*временная, онтогенетическая память вида*).

В стабилизирующей среде (S) все преобразования генетической информации затрагивают только дисперсии полов, но не затрагивают модальных значений признаков. Поэтому половой диморфизм отсутствует. Возникает только разница в дисперсии, которая при переходе к следующему поколению исчезает. В движущей среде (D) преобразования затрагивают и модальные значения признака: норма реакции создает временный, фенотипический половой диморфизм, отбор – генотипический. Мужской пол получает новую экологическую информацию. Очень существенно, сохраняется ли, хоть частично, в следующем поколении возникшая разница между мужским и женским полом, или она полностью нивелируется и исчезает при оплодотворении? В пользу того, что часть генетической информации остается в мужской подсистеме и не попадает в женскую, свидетельствует существование реципрокных эффектов, то, что при гибридизации не безразлично – из какой породы отец, из какой – мать. Это значит, что есть определенные генетические механизмы, препятствующие полному смешению всей наследственной информации при смене поколений.

При оплодотворении они нарушают строго стохастическое попадание генетической информации родителей потомкам того и другого пола...

Итак, *разные сечения канала и норма реакции мужского и женского пола в движущей среде неизбежно приводят уже в одном поколении к возникновению генотипического полового диморфизма*... Значит, в последующих поколениях он может накапливаться и расти.

Если перейти к филогенетическому масштабу времени, то у раздельнополых форм при смене стабилизирующей среды на движущую расширение дисперсии признака и его эволюция начинаются только у мужского пола. Траектория эволюции раздваивается на мужскую и женскую ветви, происходит “расхождение” признака у двух полов – появление и рост генотипического полового диморфизма. Это – *дивергентная фаза* (поляризации), в которой дисперсия и скорость эволюции больше у мужского пола. Через некоторое время ΔT начинаются рост дисперсии и эволюция признака у женского пола. Половой диморфизм, достигнув оптимума, остается постоянным. Это – *фаза параллельной эволюции* (или стационарная), в которой дисперсии и скорости эволюции у двух полов равны. Когда у мужского пола признак достигает нового стабильного значения, у женского он продолжает еще меняться. Это – *конвергентная фаза* (релаксации), когда дисперсия и скорость эволюции больше у женского пола. Генотипический половой диморфизм постепенно уменьшается и при слиянии признака у двух полов исчезает. Стало быть, *фазы эволюции у мужского и женского пола сдвинуты во времени: у мужского пола они начинаются и кончаются раньше, чем у женского*. А половой диморфизм по признаку существует только во время эволюции признака. Значит, по половому диморфизму и дисперсии полов можно судить о направлении и фазе эволюции признака. Это – *филогенетическое правило полового диморфизма. Если по какому-либо признаку существует популяционный половой диморфизм, то этот признак эволюционирует от женской формы к мужской. При этом если дисперсия признака больше у мужского пола – фаза дивергентная, дисперсии равны – параллельная, дисперсия больше у женского пола – фаза конвергентная*.

Правило позволяет делать целый ряд предсказаний, которые легко проверить. Например, эволюция большинства видов позвоночных сопровождалась, как правило, укрупнением размеров, а многие виды насекомых и паукообразных, наоборот, мельчали. Стало быть, можно предсказать направление полового диморфизма по размерам в этих группах: более крупные по сравнению с самками самцы чаще должны встречаться у крупных позвоночных, а более мелкие – у мелких форм насекомых и паукообразных. Те же самые тенденции должны наблюдаться и внутри более мелких таксонов, скажем в классе млекопитающих: у крупных форм чаще крупнее самцы, а у мелких – самки. Например, самцы африканского саванного слона весят до 6.5 т, а самки – до 3.5. А более крупные самки встречаются у некоторых летучих мышей, белок-летяг, карликовой мангусты, кролика и других мелких форм. Та же самая закономерность прослеживается и внутри одного отряда, скажем приматов... Правило легко можно проверить на видах, эволюция которых хорошо известна (слон,

лошадь, верблюд). Например, известно, что у слонов имели место укрупнение размеров, развитие хобота, оригинальная специализация зубной системы, образование бивней, переход от бугорчатых зубов к складчатым и т.д.

Значит, можно предсказать наличие полового диморфизма по всем этим признакам.

Другая возможность проверки теории связана с домашними и сельскохозяйственными животными (и растениями), искусственная эволюция (селекция) которых направлялась человеком, преследуя его утилитарные цели. Следовательно, *селекционные и хозяйственно-ценные признаки должны быть продвинуты в генотипах самцов*. Такая закономерность действительно имеет место. У свиней, овец, крупного рогатого скота, птиц при мясном направлении селекции самцы дают намного больше мяса и лучшего качества, чем самки. Оплата корма и динамика роста также лучше у самцов. В тонкорунном овцеводстве бараны и валухи дают в 1.5–2 раза больше шерсти. У пушных зверей, как правило, самцы дают шкурки лучшего качества. В коневодстве самцы превосходят самок по спортивным и рабочим качествам. Такая же картина в оленье- и верблюдоводстве. Самцы шелкопряда дают на 20–25 % больше шелка, чем самки и т.д. По селекционным же признакам, присущим только одному полу, наличие предсказанного генотипического полового диморфизма можно обнаружить, сравнив реципрокных гибридов (см. ниже).

Итак, генотипический половой диморфизм по любому признаку тесно связан с его эволюцией: появляется с началом эволюции, сохраняется пока она идет, и исчезает, как только она кончается. Значит, *половой диморфизм является следствием не только полового отбора, как считал Дарвин, но и любого: естественного, полового, искусственного*. Это – непременная стадия, модус эволюции любого признака у раздельнополых форм, основанная на гетерохронии, приводящей к десинхронизации темпов эволюции у мужского и женского пола, с образованием “дистанции” между ними по двум осям: временной и морфологической. Следовательно, половой диморфизм не “одномерное” явление (морфологическое, как считалось), а “двумерное” (морфохронологическое). Теория предсказывает существование явления *полового дихронизма*, ΔT , которое вместе с диморфизмом составляют два измерения более общего явления – *дихрономорфизма*. Дихронизм в принципе можно обнаружить и измерить в палеонтологии в виде “статиграфического сдвига”: более глубокого залегания слоев, в которых появляется признак у мужского пола, по сравнению с “женскими слоями”. Другую возможность проверить это предсказание теории дает проецирование на основе закона рекапитуляции, описанного филогенетического сценария эволюции признака на онтогенез. Для этого достаточно вместо филогенетического масштаба времени... взять онтогенетический. Тогда онтогенетическую “проекцию” дихронизма можно наблюдать как возрастное запаздывание признака у женского пола. Это – *онтогенетическое правило полового диморфизма: если по какому-либо признаку существует популяционный половой диморфизм, то в онтогенезе этот признак меняется, как правило, от женской формы к мужской*, иначе женские формы признаков с возрастом должны ослабевать, а мужские – усиливаться. Проверка этого правила по двум десяткам

антропометрических признаков полностью подтвердила предсказание теории... Эти признаки: относительная длина ног, предплечья, 4-го и 2-го пальцев, головной индекс, окружность зубной дуги, эпикантус, горбинка носа, концентрация эритроцитов в крови, частота пульса, асимметрия мозга, время реакции, скорость опорожнения желчного пузыря, ощущение горького вкуса фенилтиомочевины, обволашивание тела, лица, головы, обоняние и др.

Филогенетическое и онтогенетическое правила полового диморфизма охватывают эволюционирующие признаки, присущие обоим полам. Однако есть признаки, присущие только одному полу: первичные и вторичные половые признаки. Фенотипический половой диморфизм по ним имеет абсолютный, организменный характер, так как у одного пола признак отсутствует. Но наследственная информация об этих признаках имеется у обоих полов. Поэтому если они эволюционируют, то по ним должен существовать генотипический половой диморфизм, который можно обнаружить в виде реципрокных эффектов. По таким признакам, в числе других эволюционирующих, теория может предсказать направление реципрокных эффектов: *у реципрокных гибридов по дивергирующим признакам родителей должна доминировать отцовская форма (порода), а по конвергирующим – материнская. Это – правило отцовского эффекта.* Оно дает удивительную возможность выявить большую генотипическую продвинутость мужского пола, даже по сугубо женским признакам. Такое, казалось, парадоксальное предсказание теории (например, более высокие генотипические: “удой” у быков, чем у коров, и “яйценоскость” у петухов, чем у кур, тех же пород), полностью подтверждается. Отцовский эффект установлен по инстинкту насиживания, скороспелости, яйценоскости и живому весу у кур, по динамике роста, числу позвонков и средней длине тонкого кишечника у свиней, по удою молока и продукции молочного жира у крупного рогатого скота. . ».

Может сложиться впечатление, что теория полового диморфизма Геодакяна является лишь некоторой важной добавкой, важным добавлением к теории естественного отбора Дарвина, к современной синтетической теории. В действительности же теория Геодакяна представляет собой независимую концепцию – в ее основе лежит независимое различие (особи с низкой фенотипической пластичностью – самцы, особи с высокой фенотипической пластичностью – самки) и она хорошо совместима не только с теорией естественного отбора Дарвина, но и с теорией наследования благоприобретенных признаков Ламарка, а также с нашими представлениями о наследовании отдельных компонентов приобретенных признаков.

В основе теории Геодакяна лежат два независимых, но быть может внутренне связанных, наблюдения: 1) животные-самцы, по сравнению с самками, обладают большей дисперсией практически по всем морфологическим и, конкретнее, морфометрическим показателям; 2) животные-самки, по сравнению с самцами, обладают большей онтогенетической пластичностью, что выражается в способности самок адаптироваться и выживать в тех крайних условиях внешней среды, в которых значительная часть самцов погибает.

На основе двух этих наблюдений можно прийти к выводу, что онтогенетическое развитие самок более хорошо канализовано в смысле Уоддингтона как

в ранний период онтогенеза, о чем можно судить по сниженной дисперсии в случае морфометрических показателей, так и в поздний период онтогенеза, в период взрослой жизни, о чем можно судить по увеличенной способности к адаптации (относительно самцов, разумеется). По-видимому, некоторые общие механизмы канализации онтогенеза и поддержания гомеостаза активированы у самок в несколько большей степени, чем у самцов.

Последствия данного феномена для теории естественного отбора Дарвина были раскрыты Геодакьяном и приведены выше.

Интересно, но похоже, что только два вышеприведенных базовых утверждения Геодакьяна о дисперсии и фенотипической пластичности и обладают действительной новизной, в то время как утверждение о более интенсивном отборе среди самцов было известно и ранее и широко обсуждалось. Например, Раиса Львовна Берг еще в 1942 г. писала о том, что “половой диморфизм... создает предпосылки для ускорения темпа эволюции. Это зависит... от возникновения различий в интенсивности отбора самцов и самок. Сокращение воспроизводящей части популяции идет, главным образом, за счет самцов... Большая интенсивность отбора самцов по сравнению с самками ведет к тому, что производителями следующего поколения оказываются наиболее приспособленные особи, без того, чтобы от этого снизилась общая численность вида” [Берг, 1993, с. 52].

Рассмотрим теперь следствия введенного Геодакьяном различия (высокая-низкая фенотипическая пластичность) с точки зрения процесса наследования благоприобретенных признаков и их отдельных компонентов.

Важнейшим в данном случае становится утверждение о том, что наследуемыми могут становиться компоненты только тех признаков, которые приобретены не до конца (т.е. частично – процесс адаптации не завершен).

При одном и том же внешнем воздействии на самцов и на самок, самки, как животные, обладающие большей фенотипической пластичностью, относительно быстро приобретают необходимый “благоприобретенный признак” и ожидать каких-либо изменений их наследственности не приходится (быстроприобретенный признак не наследуется). Однако самцы при этом же воздействии будут в течение длительного времени испытывать значительные трудности в адаптации и, следовательно, находиться в состоянии, отличном от “полностью адаптированного”. В результате у самцов окажутся запущенными в действие процессы, приводящие к изменению их наследственности и/или наследственности их потенциальных потомков.

Таким образом, при одном и том же воздействии на популяцию, механизмы наследования приобретенного будут запущены у самцов, но не у самок. Кроме того, при одном и том же воздействии на популяцию, зачатковый отбор Вейсмана (germinal selection) будет запущен у самцов, но не у самок.

В простейшем случае, если речь идет о природной аутбредной популяции, состоящей из особей, гетерозиготных по многим локусам, может иметь место зачатковый отбор в смысле Вейсмана (germinal selection): сперматозоиды, обладающие определенным комплексом генов, полезным в плане адаптации к данному внешнему воздействию, будут иметь преимущество перед остальными в процессе оплодотворения. В результате, вследствие данного внешнего

воздействия на популяцию, и на данного условно выбранного самца в частности, распределение признаков в потомстве будет отличаться от классического менделевского распределения, причем отклонения от менделевского распределения будут относиться в большей мере к тем локусам, которые дают преимущество в процессе адаптации к данному внешнему воздействию (разумеется, могут наблюдаться и отклонения от менделевского распределения среди локусов, которые являются лишь генетически сцепленными с обсуждаемыми). Поэтому можно сказать, что в случае зачаткового отбора Вейсмана внешнее воздействие на самцов приводит к изменению наследственности их потомков, но не меняет наследственности самих этих животных, подвергнутых воздействию.

В более сложном случае или если речь идет о лабораторной инбредной популяции, в которой из-за гомозиготности самцов зачатковый отбор в оригинальном (первоначальном) смысле Вейсмана невозможен, будут иметь место процессы изменения наследственности данных самцов через наследование отдельных компонентов благоприобретенного признака (через “наследование приобретенного”). Этот процесс будет заключаться в эпигенетическом изменении регуляторных участков соответствующих генов и в дальнейшем генетическом изменении числа универсальных блоков в модуляторных сайтах, функционально ассоциированных с сайтами связывания соответствующих белков-транскрипционных факторов, как это описано в других разделах настоящей книги. При этом, разумеется, как только в некоторых половых клетках рассматриваемого самца, первоначально инбредного, окажутся произошедшими упомянутые эпигенетические и/или генетические изменения, этот самец практически сразу же перестанет быть “абсолютно инбредным” и всего организме окажется возможным протекание процессов зачаткового отбора – отбора среди сперматозоидов с измененной и с неизменной наследственностью.

Таким образом, в природных популяциях самки обладают большей по сравнению с самцами “фенотипической пластичностью”, а самцы обладают большей по сравнению с самками “пластичностью генотипической”. В лабораторных условиях, где можно избирательно подвергать воздействию только самок и не трогать самцов, можно наблюдать не нулевую генотипическую пластичность и у самок. Однако для доказательства существования такого феномена необходимо, безусловно, анализировать как минимум второе поколение их потомков (F_2), для исключения из анализа эффектов влияния на процессы развития плода изменений в организме самки, которые могут быть не связаны с изменениями генотипа данного потомка, но порождают отличия его фенотипа от контроля [Vuillaume, Berkaloff, 1974]. Здесь надо отметить, что термин “генотипическая пластичность” первоначально был введен В.А. Геодакяном [1998, с. 1175] для описания эволюционного процесса в масштабе многих поколений, а мы же всегда используем его как понятие в стиле Ламарка – для обозначения изменения при переходе от родителей к детям (от P к F_1).

В свете наших представлений интересно рассмотреть ситуацию с так называемыми “жирномолочными бычками” Т.Д. Лысенко – пример, исходно приведенный В.А. Геодакяном как хорошо сочетающийся с его представлениями

об онтогенетической пластичности и половом диморфизме, по крайней мере в упомянутом далее аспекте: «...парадоксальное предсказание теории [эволюционной роли полового диморфизма] полностью подтверждается: в одной и той же породе быки генотипически “удойнее” коров, а петухи более “яйценоски”, чем куры, т.е. эти признаки передаются преимущественно самцами» [Геодакян, 1991].

Относительно представлений Т.Д. Лысенко В.А. Геодакян высказался более чем однозначно в телепередаче НТВ “Программа Гордона”:

Виген Геодакян: «...Следовательно, вот этот самый отцовский эффект... Вот тут-то как раз ради справедливости надо сказать, что лысенковцы... Конечно, Платон мне дорог, но правда дороже, истина дороже... Лысенко был прав, когда он говорил “жирномолочные бычки”. А классическая генетика, поскольку не могла ответить на эти вопросы... И тот как талантливый практик замечал это, отметил, уловил... И действительно... Ну, масса материалов...»

Валерий Иванов (перебивает): – Но он был неправ в другом... Он думал, что если их кормить хорошо, то потомство будет жирномолочным. А это же главное... Это главная его ошибка... (знак “...” везде в данном фрагменте соответствует паузе, а не пропуску текста).

Однако в истории с жирномолочными бычками, как и во многих других случаях, Т.Д. Лысенко оказался принципиально прав, и не только в рамках аспекта, указанного В.А. Геодакяном. А об его якобы существовавшей “ошибке”, упомянутой В.И. Ивановым, будет рассказано далее – здесь ситуация несколько сложнее.

Согласно представлениям Т.Д. Лысенко, для получения в потомстве коров, дающих молоко с повышенной жирностью, необходимо оказывать некоторое воздействие на их родителей-самцов, но не на родителей-самок. В этом случае можно ожидать изменения наследственности потомства с большей вероятностью. Причем это изменение не будет маскировано в фенотипе потомства какими-либо последствиями нарушения метаболизма самки в период беременности и молочного кормления. Все это верно.

Другой вопрос, что даже сейчас, через много лет после смерти Т.Д. Лысенко, наши способности в предсказании фенотипа потомства, получаемого после специального внешнего воздействия на родителей-самцов, крайне скудны даже в случае мышевидных млекопитающих – наиболее хорошо изученных теплокровных животных. Такие феномены, как “параллельные развитийные эффекты”, “вторичная адаптация” и “фенотипическая инверсия”, рассмотренные в настоящей книге, крайне осложняют фенотип получаемых потомков и делают его предсказание очень тяжелой задачей – задачей, на сегодня нерешаемой. Усиленное кормление бычков, как это предлагалось Т.Д. Лысенко, вероятно, не решает задачи получения в их потомстве животных, дающих молоко с повышенной жирностью. В случае хозяйственно-полезных животных, которые являются к тому же животными относительно медленно размножающимися, проблема предсказания фенотипа потомства и подбора внешних воздействий, приводящих к хозяйственно-полезному фенотипу потомков, не является на сегодня даже “намеченной” – это задача далекого будущего.

Мендель Г. Доминантный аллель и рецессивный аллель (цит. по: [Рейвин, 1967, с. 12–15]).

Грегор Мендель в середине XIX столетия ввел деление на доминантный аллель и рецессивный аллель.

«Наиболее интересны, конечно, те опыты, в которых растения генетически чистой линии, имеющие какой-то один набор признаков, скрещивались с растением генетически чистой линии, несущим альтернативный набор признаков. Закономерности, наблюдавшиеся в таких скрещиваниях, знакомы каждому, кто изучал биологию, и в данном случае можно ограничиться лишь кратким суммированием их. При подобном скрещивании один из альтернативных родительских признаков в первом поколении (которое называют первым дочерним поколением, или F_1) исчезает. Однако на самом деле у растений F_1 остается потенциальная возможность проявления отсутствующего признака. Это наглядно подтверждается результатами скрещивания любых двух растений F_1 . В поколении F_2 , возникающем в результате такого скрещивания, вновь появляются особи, несущие признак, отсутствовавший у особей F_1 . Более того, растения, обладающие этим признаком, составляют всегда постоянную долю по отношению ко всем растениям F_2 ; обычно одна четверть растений F_2 несет признак, который не проявлялся в F_1 . Другая важная закономерность касается тех растений F_2 , у которых проявляется тот же самый признак, что и у растений F_1 ... Не все из этих растений вели себя одинаково при дальнейшем размножении; $2/3$ этих растений вели себя так же, как растения F_1 , тогда как $1/3$ растений были гомозиготными и во всех отношениях сходными с теми родительскими растениями (поколение P), которые несут признак, не исчезающий в F_1 .

Мендель не ограничился лишь наблюдением и описанием этих типов наследственной передачи. Он решил объяснить полученные результаты; при этом он рассуждал подобно физикам и химикам, еще до него объяснявшим определенные закономерные свойства и упорядоченные процессы в природе, предполагая существование единиц, которые нельзя непосредственно видеть, но которые наделены гипотетическими свойствами, объясняющими наблюдаемые упорядоченность и закономерность. В конце концов понятие атома возникло как гипотетическая конструкция, наделенная именно теми свойствами, которые позволяли объяснить делимость и электромагнитные свойства материи, существование групп химических элементов со сходной реакционной способностью, стехиометрию химических реакций и так далее.

Рассуждения Менделя были сходными. Он пришел к мысли о существовании некоей единицы, которая могла бы объяснить наследственность. И хотя он назвал эту гипотетическую единицу по-другому, генетики впоследствии назвали ее геном. Как же действовал ген Менделя? Прежде всего, Мендель предположил, что для каждого наследственного признака во взрослом растении гороха имеются два гена, или аллеля, определяющие эти признаки. Каждый из аллелей может существовать в любой из по меньшей мере двух альтернативных форм. Если оба аллеля одинаковы, то организм является “чистым” по данному признаку и именуется генетиками *гомозиготным*. Если же аллели различны, то ор-

ганизм не является генетически чистым и именуется *гетерозиготным*. Мендель предположил, что, когда два аллеля различны, один из них является **доминантным**, то есть обуславливает преимущественное проявление контролируемого им признака. Другой аллель, следовательно, оказывается подавленным, **рецессивным**, иными словами, он замаскирован, хотя и присутствует в гетерозиготной особи, или гетерозиготе. Нарушение двойственности генетической системы происходит у зрелого организма при образовании половых клеток, или гамет. Мендель предположил, что яйцеклетки, а также пыльца (или, у животных, сперматозоиды) образуются таким путем, что парная организация генов нарушается и каждая гамета содержит только по одному представителю от каждой генной пары. Мендель предположил далее, что у гетерозиготной особи образуется равное число гамет каждого из возможных типов, т.е. равное число гамет с одним и с другим аллелем. Однако оказались необходимыми дальнейшие допущения, касающиеся свойств гипотетического гена. Следовало допустить, что оплодотворение женских гамет мужскими происходит по закону случая, по крайней мере в отношении аллелей, присутствующих в этих гаметах. Поэтому для женской гаметы, содержащей данный аллель, не важно, будет ли она оплодотворена мужской гаметой с таким же или другим аллелем; в этом смысле оплодотворение не является избирательным. Наконец, необходимо было допустить, что все зиготы, независимо от их генного набора, имеют равную вероятность развития, – по крайней мере развития до того возраста, в котором генетик может выявить их признаки.

С помощью этих допущений Мендель легко смог объяснить результаты своих опытов по скрещиванию различных сортов гороха».

Интересный исторический штрих к портрету Г. Менделя: в 1936 г. Р. Фишеру показалось, что экспериментальные данные Г. Менделя слишком близки к величинам, которые ожидал получить Мендель исходя из своей теории, чтобы исключить вероятность какой-то корректировки или выбраковки. В частности, Р. Фишером было показано, что истинное отношение гомозигот к гетерозиготам среди доминантных растений F_2 составляет $0.3709 / 0.6291$. “Фишер указывает, что данные Менделя были значительно ближе к отношению $1/2$, чем к правильному. Это привело его к выводу, что какая-то корректировка данных имела место, и Мендель скорее демонстрировал свою теорию, чем доказывал ее” [Вейр, 1995, с. 30]. Говоря простым языком, Г. Мендель, – идол вейсманистов-морганистов, оказался банальным жуликом.

Ситуации, предшествовавшие формулированию этих критериев, также похожи друг на друга: во всех случаях имелось много различных экспериментальных фактов³), часто противоречащих друг другу, или большое количество трудно совместимых друг с другом спекуляций, создающих впечатление путаницы и неразберихи.

³ Поскольку на практике невозможно отделить “факты” от “наших представлений о фактах” (мы имеем дело только с “представлениями”, остальное нам недоступно), равно как и невозможно отделить “представления” от “моделей” (“представления” – всегда “модели”), я считаю все эти фразы синонимами и не делаю в дальнейшем специальных оговорок.

П р и м е р ы.

Анохин П.К. [1978, с. 66].

“Несмотря на то, что общие задачи системного движения в науке сформулированы были достаточно правильно, результаты исследований, особенно конкретизация понятия системы и формулировка ее конкретных и специфических только для нее биологических свойств, остаются очень неутешительными. Не будет преувеличением сказать, что дело остановилось на подборе определений, формулировок, которые охарактеризовали бы систему и выделили бы ее из категории несистем”.

Альтшуллер Г.С. [Альтшуллер, Шапиро, 1956, с. 37].

“Вместо того, чтобы исследовать внутренние закономерности творческой работы изобретателя, Д. Росман и П.М. Якобсон ставят знак равенства между такими различными по своей психологической природе процессами, как стадия поисков решения и стадия технического оформления изобретения. Вызвано это тем, что ни Д. Росман, ни П.М. Якобсон не вскрыли особенностей технического творчества вообще и изобретательского творчества в частности”.

Уголев А.М. Принцип блочности [1987, с. 142].

До введения принципа блочности организм условно подразделялся только на органы, ткани, клетки, ферменты и т.п. Все воспринимали его как нечто сложное, одни части которого эволюционно стабильны, а другие – лабильны, но никто не видел далее никакой проблемы.

Уголев А.М. Принцип эффективности [1987, с. 253].

До введения принципа эффективности, т.е. разделения биологических эффектов признака на полезные и вредные, преимущественно рассматривались полезные эффекты конкретного признака, как играющие главную роль в эволюции, в то время как вредные игнорировались.

Эделмен Дж. [1981, с. 68].

“Но на функциональном уровне в основах и методологии все еще царит путаница. Во многих случаях функция подсистем определена лишь туманно. В самом деле, для высших функций мозга, выраженных в восприятии, осознании или сознании и в сложных познавательных актах, отношение между структурой и функцией нервной системы до недавнего времени оставалось территорией, предоставленной преимущественно философским спекуляциям. В лучшем случае оно служило предметом психологического исследования в пределах различных произвольно выбранных парадигм...”.

Уоллес А. (цит. по: [Селье, 1987, с. 67]).

Из истории известно, что теории эволюции Дарвина и Уоллеса предшествовала теория Ламарка о наследовании приобретенных признаков (заметим, кстати, разделение приобретенных признаков на “благоприобретенные” и “неблагоприобретенные”). Ламарк был, быть может, и прав, но суть заключается в том, что один из способов увеличения скорости эволюции не исключает другого... Однако в те времена популяционное мышление было непопулярно и большинство исследователей фактически считало, что все однополые одновозрастные животные популяции с точки зрения эволюции одинаковы.

Эвери О. (цит. по: [Франк-Каменецкий, 1988, с. 14]).

До разделения ДНК и белка на “наследственное вещество” и “структурное вещество” было общепринято, что белок представляет собой и структурное вещество, и наследственное, в то время как ДНК играет какую-то вспомогательную, скорее всего структурную, роль.

Геодакян В.А. [1989, с. 171–189].

«Едва ли не единственное объяснение эволюционного возникновения полового диморфизма дает теория полового отбора Дарвина... Но, объяснив общее явление полового диморфизма как следствие частного механизма полового отбора... Она не могла объяснить существования полового диморфизма у растений, у которых половой отбор отсутствует, у животных по признакам, не имеющим отношения к половому отбору, ничего не могла предсказывать. Это заставляло Дарвина в каждом отдельном случае прибегать к частным, порой искусственным и необидительным трактовкам. Например, более крупные размеры самцов у птиц он объяснял преимуществом в борьбе за самку, а более крупные размеры самок – преимуществом откладывать большие яйца. Но почему в первом случае не требуются большие яйца, а во втором – борьба за самку – не объяснял... После Дарвина проблемой пола занимались такие крупнейшие биологи, как Уоллес, Вейсман, Фишер, Гольдшмидт, Меллер и др. Несмотря на это, современные авторитеты продолжают писать в этой связи о “кризисе” в эволюционной биологии. Например, Вильямс свою книгу “Sex and Evolution” [Williams, 1975] начинает с фразы: “Преобладание полового размножения у высших растений и животных несовместимо с современной эволюционной теорией”... Мэйнард Смит в книге “The Evolution of Sex” [Мэйнард Смит, 1981] пишет: “Мы не имеем удовлетворительного объяснения тому, как возник и как сохраняется пол”... В монографии Белла “The Evolution and Genetics of Sexuality” (Bell, 1982) читаем: “Пол – самый важный вызов современной эволюционной теории... главная проблема – его функциональное значение”...».

О т р и ц а т е л ь н ы е п р и м е р ы.

(Если критерий не введен...)

Типичная ошибка – формирование концепции сразу с построения архитектуры, с нахождения объяснительного механизма, с описания механизма самого процесса, о котором идет речь, что соответствует только третьему шагу нашей классификации. При таком конструировании схемы процесса объект обсуждения воспринимается как нечто целое и неделимое.

Например, при обсуждении “транспорта памяти” [Вартанян, Лохов, 1987], “переноса регенеративной информации” [Бабаева, 1985], “наследования приобретенных признаков” [Бляхер, 1971], “наследования толерантности” [Gorczyński & Steele, 1980; Brent et al., 1981] из-за отсутствия критериев, разделяющих каждое из этих понятий, фактически обсуждались только представления в виде “транспорта **любой** памяти”, “переноса **любой** регенеративной информации”, “наследования **любых** приобретенных признаков” и “наследования **любой** толерантности”.

Влияние этих представлений не ограничивается только терминологическими изысканиями, но и распространяется на интерпретацию конкретных экспериментальных данных и дальнейшее планирование экспериментов.

Например, Л. Брент и соавт. [Brent et al., 1981], убедившись в толерантности родителей и отсутствии толерантности потомства, пришли к выводу, что толерантность не наследуется. Однако из проделанной ими работы [Brent et al., 1981] с учетом [Gorczyński, Steele, 1980] всего лишь следует, что наличие толерантности у родителей не является критерием наследования этой толерантности. Упомянутые авторы неявно исходили из следующего критерия наследования приобретенных признаков: если признак приобретен (в частном случае толерантность), то он наследуется, если не приобретен – не наследуется. Этот критерий является простейшим из возможных, но совместное рассмотрение опытов свидетельствует о его неадекватности действительности. Процесс получения толерантных животных сопряжен со значительным стрессом, а “степень развития синдрома [стресса] в целом к данному моменту времени зависит также от множества прочих факторов, которые нелегко контролировать и даже распознать (например, состояние питания, дозировка и скорость поглощения вводимого вещества – стрессора, влияние не поддающихся контролю загрязнений, температура окружающей среды)” [Селье, 1987, с. 293]. К этому списку можно еще добавить легко контролируемые, но редко учитываемые параметры, такие как количество животных в клетке и ее уровень относительно пола (градиент температуры может быть более $1^{\circ}\text{C}/\text{м}$), а также время суток, соответствующее введению вещества-стрессора. Короче говоря, вопрос о критерии наследования приобретенных признаков остается открытым.

Следующий пример иллюстрирует роль отсутствия критерия при построении теории.

✓ Стил в своей книге “Соматический отбор и адаптивная эволюция: К вопросу о наследовании приобретенных признаков” [Steele et al., 1980] и последующей книге “Сигнатура Ламарка” [Steele et al., 1998], в контексте переноса благоприятных мутаций из соматических клеток в половые (см. Приложение 3), в рамках иммунной системы использовал известный в данной области критерий – отбираются и пролиферируют клетки, продуцирующие антитела с наибольшей аффинностью. Однако, обсуждая проблему дифференциальной выживаемости отдельных клеток многоклеточного организма за пределами иммунной системы, Е. Стил не сформулировал критерий соматического отбора, т.е. не ответил на вопрос, какие клетки должны размножаться лучше. Поэтому, подобно случаю с колониями бактерий [Cairns et al., 1988; Hall, 1990; Beardsley, 1997], применительно к остальному организму место критерия соматического отбора занял у Стила известный критерий естественного отбора Дарвина-Уоллеса: наиболее приспособленные клетки многоклеточного организма выживают, а наименее приспособленные – погибают. Такой критерий соматического отбора хорошо объясняет распространенность раковых заболеваний, что замечает и сам Стил, но не объясняет прогрессивной эволюции (даже на уровне эволюции ферментов, если они относятся к более-менее специализированной ткани, не говоря уже о морфологической эволюции), что сигнализирует о его

неудовлетворительности. Вопрос о критерии соматического отбора, если последний имеет место быть, на сегодня остается открытым.

Между тем можно заметить, что к органам с высоким уровнем пролиферации клеток, в том числе и к указанным Стилом (печень, почка) [Steele, 1980, p. 48] возможно применение представлений, разработанных Бэрри Холлом [Hall, 1990] в отношении бактерии: при возникновении клеточного стресса (и только при этом условии) некоторые клетки переходят в специальное состояние, характеризующееся повышенным уровнем мутирования (либо в рамках конкретных каскадов, либо повышается общий уровень мутирования – пока это не важно (сам Холл, кстати, не конкретизировал механизм возникновения повышенного мутирования); важно, что введено причинно-временное разделение – декларирована возможность существования двух состояний). Удачные мутанты выходят из состояния повышенного мутирования и продолжают пролиферировать и нормально функционировать, выполняя свою основную функцию. В то же время клетки, перешедшие в состояние повышенного мутирования, но за некоторый относительно короткий период не сумевшие подобрать полезную мутацию и выйти из состояния повышенного мутирования, погибают. Необходимость перехода в состояние гипермутирования, вызываемое клеточным стрессом, позволяет по крайней мере на уровне теории уменьшить вероятность возникновения раковых процессов по сравнению с представлениями, где постоянно и неизменно отбираемые в положительном отношении клетки являются клетками “наиболее приспособленными” – с наибольшей частотой пролиферации.

Далее процесс переноса генетической информации из соматической клетки в половую может происходить по сценарию, разработанному Е. Стилом, только с поправкой, что переносчиками ДНК скорее всего будут не ретровирусы, а малые лимфоциты. В работе [Rothenfluh, 1995] было заявлено, что перенос ДНК должен осуществляться лимфоцитами памяти. Мы пока не поддерживаем столь конкретное утверждение, а лишь предполагаем, что функцию переноса может выполнять фракция малых лимфоцитов, состоящая из В- и Т-лимфоцитов. Причем последние будут в смысле переноса более эффективны, чем В-лимфоциты. Кроме того, в случае Т-лимфоцитов перенос будут осуществлять не тимоциты, получаемые из тимуса, а зрелые Т-лимфоциты, выделяемые из селезенки (спленоциты). Последнее можно предполагать на основе опытов с переносом регенеративной информации (от животного-донора к животному-реципиенту – при посредстве упомянутых живых клеток [Бабаева, 1985, с. 92–152]).

Приведем краткое описание одного из опытов по переносу регенеративной информации. У мышей-доноров удаляли 2/3 печени, через 16–19 ч после операции животных забивали, фракцию малых лимфоцитов, полученную из селезенки, обрабатывали иммунными кроличьими сыворотками против Т- или В-лимфоцитов мышей, а затем вводили мышам-реципиентам внутривенно в дозе $(67-70) \cdot 10^6$ клеток на каждого реципиента. Через 46–47 ч после переноса животных-реципиентов забивали; за 4 ч до забоя вводили раствор колхицина

7
(67-70) · 10⁶
248

в дозе 5 мг/кг. Было установлено, что митотический индекс гепатоцитов и ретикулоэндотелиоцитов печени реципиента В- и Т-лимфоцитов увеличился соответственно в 12 и 20 раз по сравнению с интактным контролем. Трансплантация спленоцитов интактных доноров не изменяла количество делящихся гепатоцитов и немного увеличивала число делящихся звездчатых ретикулоэндотелиоцитов [Бабаева, 1985, с. 135–136].

Используя аналогию с переносом регенеративной информации живыми лимфоцитами (в специальных опытах было показано, что клетки должны быть живыми), мы тем самым не утверждаем, что при переносе регенеративной информации переносимым агентом является ДНК, как в гипотезе Стила. Однако очевидно, что свойства Т-лимфоцитов позволяют применять эти клетки для выполнения названных выше функций.

Интересно отметить, что другая гипотеза Стила (RT-модель) – гипотеза о механизме повышенного мутирования в клетках иммунной системы и, быть может, в других быстро размножающихся клетках взрослого многоклеточного организма не только предсказывает более эффективный процесс, чем альтернативные гипотезы, но и очень хорошо совместима с представлениями Холла, упомянутыми выше.

В частности, согласно гипотезе Стила, повышенное мутирование достигается через такую последовательность событий: 1) обычная транскрипция рассматриваемого гена (создание пре-мРНК по матрице ДНК; процесс протекает с некоторым процентом ошибок), 2) обратная транскрипция пре-мРНК, при посредстве фермента обратная транскриптаза (RT) в комплементарную ДНК – кДНК (сначала создается двухцепочечный гибрид РНК-ДНК, затем с помощью этой же обратной транскриптазы РНК в гетеродуплексе заменяется на вторую нить ДНК и получается обычная двухнитевая ДНК; данный процесс также протекает с некоторым процентом ошибок) и 3) гомологичная рекомбинация с хромосомной ДНК (в данном случае обычно используется термин квазигомологичная рекомбинация, поскольку исходный и замещающий фрагменты могут немного различаться).

При гомологичной (квазигомологичной) рекомбинации происходит разрыв одной из нитей упомянутой выше “комплементарной” двухцепочечной ДНК, замкнутой, по-видимому, в кольцо. Один из образовавшихся концов отделяется и перебрасывается на гомологичный участок хромосомной ДНК, оттягивая ранее спаренную нить хромосомной ДНК (так называемое “внедрение”). Место отделившегося участка на кольцевой ДНК занимает наращиваемая с другого образовавшегося конца последовательность нуклеотидов, препятствующая возвращению отделившейся нити на прежнее место (происходит так называемое “вытеснение”). В результате этих событий и некоторых не названных последующих [Хесин, 1984, с. 297–298] на хромосомной двухнитевой ДНК образуется гибридный район (гетеродуплекс), где одна из нитей принадлежит хромосоме, а другая является новой. Если внутри этого района находятся последовательности разных аллелей гена, то там оказываются неспаренные нуклеотиды и происходит репарация: одна из нитей “исправляется” по образцу другой, т.е. осуществляется конверсия генов, в результате чего с некоторой ве-

роятностью исходный участок ДНК хромосомы оказывается замененным на новый, немного отличающийся.

Вернемся к представлениям Е. Стила и соавт. [Steele et al., 1998, p. 155, 161]: «Поскольку RT-модель является независимой от клеточного деления, мы отдаем предпочтение циклическому процессу “мутация – пауза (для экспрессии иммуноглобулина) – тест на аффинность”, осуществляющемуся внутри неделящейся клетки, которая является транскрипционно активной, т.е. продуцирующей мРНК и белковые молекулы легких (L) и тяжелых (H) цепей антител и компоненты RT-мутаторсомы (фермент, существующий по предположению Стила и соавторов – обратная транскриптаза, специфичная в онтошении несплайсированной пре-мРНК). Это куда более эффективный (экономичный) путь организации мутационно-селекционного процесса, чтобы максимизировать продуцирование антител с высокой аффинностью, чем модели, основанные на делении клеток [на образовании мутаций только в период клеточного деления]».

Согласно объединенным представлениям, при наличии клеточного стресса некоторые из клеток популяции переходят в состояние повышенного мутирования, как предполагалось Холлом [Hall, 1990]. При этом мутирование осуществляется при участии обратной транскрипции и гомологичной рекомбинации и не сопровождается делением клеток, как предполагалось Стилом и соавт. [Steele et al., 1998]. Клетки, подобравшие полезную мутацию, выходят из состояния повышенного мутирования и продолжают обычную для них жизнедеятельность, пролиферируют. Клетки, находящиеся в состоянии повышенного мутирования и не сумевшие подобрать полезную мутацию за несколько циклов «обратная транскрипция – гомологичная рекомбинация», погибают. Их гибель позволяет избежать появления субпопуляции клеток с непредсказуемыми и/или неуправляемыми свойствами. Данный взгляд, будучи примененным к клеткам многоклеточного организма, позволяет представить эволюцию белков домашнего хозяйства как достаточно эффективный процесс, не сопровождающийся частым возникновением рака.

Процесс разработки критерия иллюстрирует история построения Н. Рашевским гипотезы об оптимальности конструкции организмов. «Эволюция его взглядов кажется настолько поучительной, что стоит рассмотреть их подробно [Новосельцев, 1989, с. 146]. Первоначальные положения были сформулированы следующим образом. Любой организм осуществляет ряд биофизических, биохимических и прочих функций, которые даже при одинаковой их интенсивности могут выполняться разными структурами. Выдвинутый в 1943 г. общий принцип гласил, что “та конкретная структура или конструкция, которую мы действительно находим в природе, является *простейшей* из возможных структур или конструкций, способных выполнять данную функцию или группу функций”. Иными словами, из возможных вариантов выбирается тот, который удовлетворяет принципу максимальной простоты.

Спустя очень небольшое время Н. Рашевский пересмотрел этот принцип, справедливо полагая, что “простота – понятие несколько неопределенное”.

Для математических применений такой принцип оказался неудовлетворительным, и его пришлось видоизменить, потребовав минимума затрачиваемого материала и энергии. В таком виде и был впервые сформулирован принцип оптимальности биосистем, известный под названием принципа *оптимальной конструкции*.

Оптимальность, однако, понятие тоже относительное. “Может оказаться, – говорил Н. Рашевский, – что структура, оптимальная в отношении требуемого материала, не будет оптимальной с точки зрения затрат энергии”. Кроме того, требования к конструкции можно снизить, если рассчитать ее на более спокойные режимы функционирования. Поэтому с 1961 г. исходный принцип формулируется в форме *принципа адекватной конструкции организма*: “Конструкция должна быть адекватна заданной функции при заданных изменяющихся условиях среды” [Рашевский, 1968, с. 54]».

История формулирования Рашевским критерия оптимальности не является целиком положительным примером. Критерий был сформулирован, но не был проверен. Рашевский не нашел (и не искал) показателя, сигнализирующего о степени выполнения критерия в какой-либо конкретной экспериментальной ситуации.

2. Нахождение показателя

Важный шаг в построении концепции, после введения критерия, – выявление закономерностей, специфичных для одной из групп, или для их взаимодействия друг с другом.

Выявление закономерностей часто осуществляется экспериментальным путем. При этом теоретически возможны две ситуации: 1) постановка новых экспериментов; 2) использование чужих экспериментальных данных.

При всей привлекательности второго пути, часто, особенно когда постулируемый критерий действительно нов для данной области, использование этого второго пути невозможно: в предшествующих опытах не регистрировался **показатель**, по которому можно было бы судить о соблюдении критерия. Остается постановка новых экспериментов.

Первым шагом в экспериментальной работе является нахождение экспериментально наблюдаемого показателя, соответствующего постулируемому критерию. Иначе говоря, найденный показатель должен однозначно (и желательно постоянно) сигнализировать нам о выполнении или о невыполнении критерия. Такая сигнализация абсолютно необходима для сопоставления результата эксперимента с экспериментальными условиями, о реальном качестве (в широком смысле) которых должен сообщать наш показатель.

Примеры.

Анохин П.К. Единство центра и периферии в нервной деятельности [1980, с. 16].

“Нервные анастомозы для решения вопроса о пределах перестройки нервных центров употреблялись и ранее многими авторами... , но, несмотря на сравнительно многочисленные эксперименты в этой области, вопрос об основ-

ных механизмах этой перестройки до сих пор остается неясным. Это несоответствие большого количества экспериментов и относительной скудости результатов объясняется одним обстоятельством: ни в одном из прежних экспериментов мы не имели определенного и точного показателя, по которому можно было бы судить о различных этапах этой перестройки. Между тем совершенно очевидно, что именно в области этих исследований необходим был точный, постоянно наблюдаемый показатель как со стороны эфферентной, так и со стороны афферентной функции перестраиваемого нервного центра. Данный пример иллюстрирует весь цикл построения концепций. Работа П.К. Анохина приводится целиком в Приложении 4. Здесь же приведен ее разбор с комментариями.

1. Введение критерия. Подчеркнуто разделяется “центр” и “периферия”. Сами термины “центр” и “периферия” не являются новыми, но такое четкое разделение является примером “мягкого” введения критерия.

2. Постулируется периферия как “организующий фактор, как фактор, направляющий и корректирующий всякую эффекторную функцию”. Этот постулат не является абсолютно новым и согласуется с теми точками зрения, которые “ставят акцент на периферическом аппарате при конструировании того или иного нервного комплекса”.

3. Ставится задача – исследовать влияние периферии на “конструирование нервной деятельности”. Это начальный этап в построении архитектуры, специфичной для хорошей части, выделяемой критерием.

4. Определяется показатель, позволяющий убедиться в справедливости критерия, а именно: раздельно наблюдать роль центра и роль периферии в “едином нервном акте”. Постановка задачи, такой как поиск этого показателя, являлась новой и определила исход.

Альтшуллер Г.С. [Альтшуллер, Шапиро, 1956, с. 42–43].

«Выбор задачи и определение ее основного звена – лишь первая половина аналитической стадии творческого процесса. При попытке решения задачи уже известными техническими средствами возникают противоречия, препятствующие достижению требуемого технического эффекта. Выявление решающего противоречия – третий этап аналитической стадии. Так, например, попытка увеличить коэффициент полезного действия котельной установки введением дополнительных экранов и экономайзеров приводит к утяжелению агрегата и увеличению расхода металла на его строительство. Пытаясь *обычными* приемами улучшить один из показателей, мы одновременно ухудшаем другие показатели: “В некоторой мере стремление к уменьшению этого веса (экономия металла) и стремление к увеличению к.п.д. (экономия топлива) противоречат друг другу. Разрешение этого противоречия является одним из важнейших факторов прогрессивного развития котельной техники...” (Общая теплотехника, 1952, с. 146)». Г.С. Альтшуллер нашел показатель наличия (признак) технического противоречия: если улучшение одного показателя приводит к ухудшению другого, то имеет место техническое противоречие.

Эвери О. [Рейвин, 1967, с. 58–59].

“Незадолго до того, как выяснилось, что нуклеоиды бактерий в основном состоят из ДНК, было продемонстрировано одно важное свойство этого ве-

щества. В 1944 г. Эвери и два его сотрудника в Рокфеллеровском институте, Мак-Карти и Мак-Леод, показали, что ДНК может переносить генетическую информацию от одной бактерии к другой. Эвери и его товарищи в течение десяти лет изучали химическую природу вещества, ответственного за необычайное явление, о котором в 1927 г. впервые сообщил английский бактериолог Гриффит. Гриффит заметил, что при совместном введении мышам неvirulentных пневмококков (возбудителей пневмонии) и убитой нагреванием вакцины virulentных пневмококков неvirulentный штамм пневмококков превращался в virulentный. Позже было показано, что эта трансформация может быть осуществлена в пробирке и что вместо вакцины из убитых virulentных пневмококков можно использовать приготовленный из них химический экстракт. Более того, стало ясно, что эта трансформация носит генетический характер, ибо потомство трансформированных бактерий также характеризуется virulentностью. Наконец, эта трансформация не только наследуемая, она также специфична, так как трансформированные бактерии вызывают точно такой же специфический тип заболевания, что и те бактерии, из которых был получен экстракт. Итак, какой-то компонент этого экстракта обладал способностью передавать генетическую информацию.

Эвери, Мак-Леод и Мак-Карти убедительно доказали, что это ДНК. Они показали, что на трансформирующую активность экстракта не влияют ни ферменты, деполимеризующие белки, ни химические агенты, денатурирующие белки, ни ферменты, действующие на рибонуклеиновую кислоту, ни антитела, связывающие белки и полисахариды пневмококка. В то же время ДНК-аза быстро и необратимо разрушала трансформирующую активность. Очищенная фракция экстракта, еще обладавшая трансформирующей активностью, содержала атомы водорода, углерода, азота и фосфора практически в тех же самых соотношениях, что и ДНК, экстрагированная из животных тканей. Пробы на белок в этой очищенной фракции были отрицательными.

Заключение о том, что ДНК является трансформирующим агентом заслуживает высокой оценки, потому что оно было сделано в то время, когда функция ДНК в клетках еще оставалась неизвестной". О. Эвери, Мак-Леод и Мак-Карти нашли показатель, а именно трансформирующую активность, позволивший подвергнуть критерий экспериментальной проверке и определить конечный субстрат наследственности.

О т р и ц а т е л ь н ы е п р и м е р ы .

(Когда показатель не находился...)

Важно помнить, что введение критерия, разрешающего серьезную проблему, является большим достижением, и отсутствие найденного экспериментально наблюдаемого показателя не обесценивает это достижение.

Принцип блочности (А.М. Уголёв).

После введения критерия, разделяющего все объекты внутри организма на отдельные функциональные блоки и объединения из многих функциональных блоков, должно следовать нахождение экспериментально наблюдаемого показателя, сигнализирующего о том, является ли произвольно указанный объект (орган) внутри организма функциональным блоком на произвольно выделен-

ном интервале времени или он собственно функциональным блоком не является, а является лишь объединением из многих функциональных блоков. Отсутствие наблюдаемого показателя лишает нас возможности экспериментальной проверки принципа блочности, после проведения которой могли бы быть выявлены многие новые задачи и заданы новые вопросы.

Принцип эффективности (А.М. Уголев).

После введения критерия, разделяющего все биологические эффекты признака на полезные и вредные, должно следовать нахождение экспериментально наблюдаемого показателя, сигнализирующего о том, какой из наблюдаемых эффектов является вредным, а какой – полезным. Иначе говоря, необходим набор экспериментально наблюдаемых признаков-показателей, соответствующий либо полезному, либо вредному биологическому эффекту признака.

Селективный принцип применительно к мозгу (Дж. Эделмен).

После введения критерия, разделяющего представления о работе мозга на селективные и инструктивные, должно следовать нахождение экспериментально наблюдаемого показателя, сигнализирующего о том, является ли какой-то конкретный происходящий в мозге процесс селективным или инструктивным. Отсутствие такого показателя затрудняет содержательное развитие представлений о роли селективных механизмов в работе мозга.

Естественный отбор (А. Уоллес).

После введения критерия, разделяющего животных на “наиболее приспособленных” и “наименее приспособленных”, должно следовать нахождение экспериментально наблюдаемого показателя, сигнализирующего о том, какое из двух произвольно выбранных животных популяции является “более приспособленным”, а какое – “менее приспособленным”. Отсутствие такого показателя не позволяет подвергнуть экспериментальной проверке предполагаемые механизмы эволюции и, следовательно, сформулировать очередные вопросы по поводу сущности этих механизмов.

3. Построение архитектоники

Основной рабочий прием при построении архитектоники – использование аналогии или “построение архитектоники по образцу”.

Относительно аналогии уместно привести слова Г. Селье [1987, с. 256–257].

«Оценка по аналогии. Оценка по аналогии основывается на предположении, что если два или более объекта согласуются друг с другом в некоторых отношениях, то они, вероятно, согласуются и в других отношениях. Метафора – это риторическая фигура, которая путем аналогии наводит на мысль о таком сходстве. Любые обобщения находятся в зависимости от установления аналогий между объектами, которые ранее не обнаруживали никакого сходства.

Магическое в основе своей метафорично. Как и сны. Как и подлинно художественная деятельность. В конце концов теоретическая наука – это в основе своей упорядоченное использование метафоры.

А. Рапопорт

Метафора – это отличительный признак гения, ибо способность образовывать хорошую метафору есть способность распознать сходство.

Аристотель

Первоначально термин “аналогия” применялся исключительно для выражения количественных отношений. Например, отношение между двумя и четырьмя аналогично отношению между восемью и шестнадцатью, и в настоящее время в математике такой тип количественных отношений чаще всего называется “пропорцией”. Однако у Аристотеля мы уже находим применение этого термина для обозначения качественных отношений, как это принято сейчас.

Установление аналогий составляет основу всякого объяснения. Мы полагаем, что объяснение состоялось, если нам удалось продемонстрировать сходство нуждающегося в объяснении объекта с чем-то уже знакомым. Именно посредством аналогии можно ввести новый факт в сетевую структуру уже имеющейся сокровищницы информации.

Опасность рассуждений по аналогии состоит в том, что две пары терминов, которые мы сравниваем между собой, всегда в некоторых отношениях отличаются друг от друга, следовательно, связывающий их логический вывод обоснован лишь в определенных пределах. Нам будет легче понять, что подразумевается под гормонами, если сравнить последние с химическими переносчиками сигналов, посылаемых железами внутренней секреции для влияния на какой-либо орган, находящийся на периферии. Мы сразу же представляем себе гормоны передвигающимися по определенным маршрутам и вызывающими должный эффект не прямо, а косвенно, путем передачи “инструкций”. В этом смысле аналогия крайне полезна, ибо способствует не только пониманию, но и предсказанию с некоторой долей вероятности тех или иных характерных свойств действия гормонов, поскольку нам известно, что имеется ряд сходных свойств, характеризующих в целом действие переносчиков сигналов. И тем не менее никогда нельзя с уверенностью предсказать, насколько далеко может быть распространена аналогия. Переносчики сигналов нуждаются в подкреплении, гормонам же это не требуется. Такого рода непредсказуемость ограничивает полезность аналогий, однако без них не обойтись, когда нам нужно объяснить новое понятие, то есть передать его в уже известных терминах. Аналогия способна предполагать, на ней строятся все гипотезы и теории, но она не может ничего доказать».

В начале раздела было сказано, что работа О. Эвери иллюстрирует весь цикл построения концепции. Это утверждение не совсем верно. О. Эвери не прошел третьего шага – не построил архитектонику. Это суждено было сделать Дж. Уотсону и Ф. Крику, но об этой истории уже написано так много [Краткий миг торжества, 1988], что нет никакого смысла повторять ее здесь даже в самом кратком виде.

Лет девять тому назад, в 1995 г., еще трудно было сказать, возможно ли создание методики построения биологических концепций. Тогда создавалось впечатление, что раньше процедура построения концепций больше напомина-

ла не действия по линейному алгоритму, а заполнение кроссворда, где все слова должны были быть записаны правильно, но сама последовательность написания слов не имела особенного значения. Однако из этого наблюдения не следовал вывод о принципиальной невозможности существования единого универсального алгоритма, эффективного в плане построения биологических концепций. Кроме того, можно было с определенностью утверждать, что те типы ситуации, с которыми сталкивались П.К. Анохин, Г.С. Альтшуллер, А.М. Уголев, Дж. Эделмен и Г. Селье, встречаются и в современных исследованиях.

А теперь мы можем ознакомиться с алгоритмом построения биологических концепций, просто заглянув в следующий раздел.

4.4. АЛГОРИТМ ПОСТРОЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ КОНЦЕПЦИЙ

4.4.1. Краткое описание структуры алгоритма

Процесс построения биологической концепции, главным звеном которого является введение нового различения, удобно представлять в виде 3-х стадий, описанных в Теории решения изобретательских задач еще в начальный период ее становления: аналитической, оперативной и синтетической [Альтшуллер, Шапиро, 1956].

Цель аналитической стадии – выделение слитного понятия-представления, нуждающегося в разделении.

Цель оперативной стадии – нахождение двух новых понятий-представлений, способных заменить слитное. Кроме того, на этой стадии должен быть определен критерий разделения двух новых понятий и экспериментально наблюдаемый показатель разделения.

Цель синтетической стадии – оценка полученной идеи, рассмотрение возможностей ее дальнейшего использования и/или развития, рассмотрение взаимодействий двух новых понятий-представлений друг с другом и с другими понятиями-представлениями. Эта стадия – стадия создания архитектоники процесса (“теории” в общепринятом смысле), стадия обсуждения близких и далеких следствий введенного разделения.

4.4.2. Содержание алгоритма

1. Аналитическая стадия

Шаг 1.1. Представить ситуацию как процесс, имеющий начало, течение и конец. Если этот процесс традиционно представлялся непрерывным, выделить четко очерченный “эпизод”.

а) Выявить:

субстрат (исходное состояние элементов – главных участников процесса);

промежуточные продукты (состояния);

конечный продукт процесса (конечное состояние элементов).

б) Назвать:

событие, сопряженное с началом процесса;

событие, сопряженное с концом процесса.

в) Выявить:

основной положительный эффект процесса;

основной отрицательный эффект (факторы расплаты).

г) Нарисовать картинку из трех стадий (схематично):

субстрат | промежуточный(е) продукт(ы) | конечный продукт.

Шаг 1.2. Сформулировать внутреннее противоречие процесса по шаблону: “увеличение положительного эффекта приводит к возрастанию эффекта отрицательного”. Отрицательный и положительный эффекты должны быть названы конкретно.

Шаг 1.3. Выделить промежуточный продукт (участник) процесса, существование которого связано с главным положительным и главным отрицательным эффектами процесса.

2. Оперативная стадия

Шаг 2.1. Если основной отрицательный эффект удалось выявить только в неконкретной форме (как “большая сложность процесса и/или механизма”) и участник процесса, сцепленный с положительным эффектом и факторами расплаты, оказался фактически не выявленным:

а) перейти к рассмотрению ситуации, когда основная часть элементов-участников процесса каким-то неизвестным нам образом уже достигла искомого состояния и осталось лишь несколько элементов, которые его не достигли;

б) перечислить все прямые и косвенные положительные эффекты, которые могут быть получены от существования элементов, не достигших искомого состояния;

в) рассмотреть эти элементы как ресурс, который может быть использован в дальнейших стадиях рассматриваемого процесса и в параллельных процессах;

г) перечислить отрицательные эффекты от существования элементов, не достигших искомого состояния. Не могут ли некоторые из них быть уничтожены при использовании этих элементов как ресурса? Может быть, эти отрицательные эффекты вообще исходно пренебрежимо малы?

Шаг 2.2. Заменить название продукта (участника процесса), связывающего положительный эффект с отрицательным (выявлен на шаге 1.3.) или название элементов, достигших и не достигших искомого состояния (выявлены на шаге 2.1.), словом, полученным от глагола, описывающего предшествующую стадию процесса (по шаблону “память – запомненное, воспринятое”; “приобретенный признак – приобретенное”). Смысл этого шага – психологическая “коррекция” старого понятия-представления.

Шаг 2.3. Разделить элемент, связанный с отрицательным и положительным эффектами и названный словом, полученным от глагола на предыдущем шаге, на две части, одна из которых в большей степени связана с положительным эффектом, а вторая – с отрицательным.

а) если отрицательный эффект удалось охарактеризовать на первом шаге оперативной стадии только как “сложность процесса”, декларировать разделение элементов на “достигшие” и “недостигшие” искомого состояния;

б) если отрицательный эффект назван на последнем шаге Аналитической стадии конкретно, представить элемент, сцепленный с отрицательным и положительным эффектами, как неоднородный, “поляризовать” эту неоднородность (мысленно увеличить степень различия между полюсами), чтобы одна часть оказалась более ассоциирована с положительным эффектом, а другая – с отрицательным; декларировать разделение элемента на две части;

в) разделить этап существования промежуточного продукта (участника процесса) на две стадии, первая из которых в большей степени связана с факторами расплаты, а вторая – с получением положительного эффекта; увеличить степень различия между этими стадиями; нельзя ли несколько увеличить факторы расплаты на первой стадии, чтобы положительный эффект значительно увеличился на второй?

Шаг 2.4. Ввести критерий разделения, позволяющий отнести тот или иной элемент или момент времени к той или иной части или стадии развития;

а) если декларировано разделение на “достигшие” и “недостигшие” элементы, выбрать сначала запаздывающий критерий разделения: после того, как разделение уже осуществилось (в природе), назвать главное и принципиальное отличие в дальнейшей судьбе “достигших” и “недостигших” элементов; далее проверить, может ли распределение элементов между названными категориями быть не случайным (стохастическим), а предсуществовавшим; в последнем случае ввести констатирующий либо предсказывающий критерий разделения (последний лучше).

б) если декларировано разделение однородного ранее элемента (участника процесса) на две части, критерий может быть выбран запаздывающим, констатирующим или предсказывающим – в любом случае введение критерия необходимо осуществить по шаблону: “если элемент обладает свойством А, то он относится к части 1, а если он обладает свойством В, то к части 2”, поскольку свойства А и В могут существовать как до периода существования частей 1 и 2, так и во время или же после существования их, критерий разделения может быть соответственно “предсказывающим”, “констатирующим” или же “запаздывающим”;

в) если декларировано разделение одного этапа процесса на две последовательные стадии, выделить (найти) реальное событие, четко разделяющее прежний этап на две стадии; стадии “до” и “после” названного события должны отличаться качественно (т.е. должны иметь отличия “по существу”, а не только “лишь в степени”).

Шаг 2.5. Найти экспериментально наблюдаемый показатель разделения, позволяющий судить о том, является ли тот или иной участник процесса частью 1 или же частью 2 или о моменте перехода процесса из стадии “до” в стадию “после”.

3. Синтетическая стадия

Шаг 3.1. Установить характер декларированного разделения: является ли оно классификационным, структурным или причинно-временным? Если разделение является классификационным, попробовать перейти к структурному, перенеся тот же критерий разделения.

Шаг 3.2. Установить характер введенного критерия разделения: является ли критерий запаздывающим, констатирующим или предсказывающим? Если критерий запаздывающий или констатирующий, попробовать перейти к предсказывающему критерию разделения.

Шаг 3.3. Установить всевозможные прямые и косвенные следствия введенного разделения. Разделение констатирует существование двух новых объектов вместо одного старого. Как должны быть изменены процессы, в которые был вовлечен или на которые влиял старый слитный объект? Что изменилось в этих процессах после того как этот объект был разделен на два новых?

4.4.3. Алгоритм с пояснениями и примерами

1. Аналитическая стадия

Шаг 1.1. Представить ситуацию как процесс, имеющий начало, течение и конец. Если этот процесс традиционно представлялся непрерывным, выделить четко очерченный “эпизод”.

а) Выявить:

субстрат (исходное состояние элементов – главных участников процесса);
промежуточные продукты (состояния);
конечный продукт процесса (конечное состояние элементов).

б) Назвать:

событие, сопряженное с началом процесса;
событие, сопряженное с концом процесса.

в) Выявить:

основной положительный эффект процесса;
основной отрицательный эффект (факторы расплаты).

г) Нарисовать картинку из трех стадий (схематично):

субстрат | промежуточный(е) продукт(ы) | конечный продукт.

Примечание 1. Цель первого шага аналитической стадии – представить любую ситуацию как процесс. Процесс в данном контексте – последовательность событий, имеющая начало, течение и конец. Он имеет субстрат, промежуточный продукт и конечный продукт. Процесс сопряжен с полезным эффектом и факторами расплаты. Например, пищеварение и эволюция являются процессами в упомянутом смысле, а вращение Земли вокруг Солнца процессом не является, поскольку для него невозможно выделить начало, течение и конец, и невозможно определить субстрат, промежуточный продукт и конечный продукт, не говоря уже о полезном эффекте и факторах расплаты. Например, мышление, согласно И.М. Сеченову, может быть рассмотрено как процесс, по-

скольку оно имеет субстрат – слитное понятие, и продукт – два отделенных друг от друга понятия. Если существует общепринятый штамп относительно названия процесса, например, “эволюционный процесс”, “пищеварительный процесс”, то желательно заменить его на термин “эпизод”, например “эволюционный эпизод”, “пищеварительный эпизод”. Такая замена позволяет избежать навязываемого старым термином глобализма.

Примечание 2. Субстрат и продукты во многих случаях могут быть названы на множестве уровней, простирающихся от макро- до микроуровня; требуется определить субстрат и продукты, во-первых, на общепринятом уровне (как об этом процессе обычно говорят), во-вторых, на самом минимальном уровне, на каком это только возможно.

Примечание 3. В тексте алгоритма слова “промежуточный продукт”, “участник процесса” и “элемент” используются как синонимы. В то же время в любом технологическом процессе, созданном человеком, имеется очень много участников процесса, которые “продуктами” не являются. В этом одно из основных различий между естественным процессом и искусственным. В последнем, как правило, можно выделить “изделие” – промежуточный продукт и “инструмент” – нечто внешнее, что его обрабатывает (изменяет). В естественных процессах изменение происходит обычно через разделение слитных форм на формы более расчлененные – за счет внутренних процессов, протекающих в этих формах. То есть можно сказать, что изделие и инструмент объединены в одном и том же участнике процесса и их условное разделение бессмысленно. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев результаты биологических процессов образуются через разделение форм, бывших на предыдущих этапах более слитными, а не путем фабрикации (сборки) этих форм из ранее независимых элементов, обрабатывавшихся ранее также независимо. В этом заключается главное отличие между естественными и искусственными технологиями.

П р и м е р.

Шаг 1.1. “Процесс эволюции” (согласно синтетической теории); “эволюционный эпизод”;

а) поколение родителей P из множества особей (субстрат);

поколение родителей P в период нежелательного внешнего воздействия (изменения географического ландшафта), количество особей значительно уменьшается, скажем в 2 раза, оставшаяся в живых половина является промежуточным продуктом,

поколение непосредственных потомков F_1 , полученное, допустим, от половины оставшихся в живых потенциальных родителей, т.е. от $1/4$ от первоначального числа особей популяции (конечный продукт);

б) момент начала внешнего воздействия на поколение родителей P , начало изменения географического ландшафта (начало процесса),

момент получения непосредственных потомков F_1 , отличающихся от родителей P ;

в) изменение средних характеристик потомков F_1 в полезную для них сторону (основное положительное),

гибель родителей Р во время воздействия или неоставление ими потомства (основное отрицательное);

г) субстрат: много родителей, несколько имеют полезное качество;

промежуточный продукт: оставшаяся в живых половина дает немного потомков некоторые из них имеют полезное качество;

конечный продукт: несколько особей-потомков, большинство из них имеет полезное качество.

Шаг 1.2. Сформулировать внутреннее противоречие процесса по шаблону: “увеличение положительного эффекта приводит к возрастанию эффекта отрицательного”. Отрицательный и положительный эффекты должны быть названы конкретно.

“Увеличение (назвать положительный эффект процесса) приводит к возрастанию (назвать отрицательный эффект процесса)”.

Примечание 1. Второй шаг аналитической стадии заключается в выявлении внутреннего противоречия процесса. Оно существует всегда, поскольку одной из характеристик процесса является наличие у него положительного и отрицательного эффектов. (В примере с синтетической теорией эволюции имеется следующее внутреннее противоречие: увеличение удельной эволюционной прибавки приводит к возрастанию количества погибших или отстраненных от размножения особей). Внутреннее противоречие может быть как разрешено в природе, так и смягчено путем оптимизации. В рамках алгоритма мы различаем внутренние и внешние противоречия. Под внутренними мы понимаем противоречия, возникающие в процессе развития какого-либо объекта согласно имеющимся представлениям об этом процессе; под внешними – противоречия между результатами различных экспериментов, гипотезами, концепциями, интуитивными представлениями и пр. Внешнее противоречие обычно воспринимается в научном мире как “проблема”, существование которой вызывает беспокойство. (В примере с синтетической теорией эволюции имеется следующее внешнее противоречие: большая наблюдаемая скорости морфологической эволюции противоречит маленькой, предсказываемой синтетической теорией, скоростью морфологической эволюции). Наличие внешних противоречий важно учитывать при пропаганде той или иной научной идеи. Для построения концепций они в то же время абсолютно бесполезны. Вопросы пропаганды выходят за рамки Алгоритма. Но иногда все-таки любопытно взглянуть и на этот аспект ситуации. Для этого мы рекомендуем сделать следующий необязательный шаг.

Необязательный шаг. Сформулировать внешнее противоречие по шаблону “наблюдаемое значение какого-то показателя процесса противоречит значению, предсказанному имеющимися теоретическими представлениями”:

“Большое (маленькое) значение (назвать показатель), наблюдаемое в природе (указать способ определения показателя), противоречит маленькому (большому) значению (назвать тот же показатель), предсказываемому теорией о (назвать то, о чем теория что-либо говорит)”.

Пример.

Внутреннее противоречие (возникает в процессе развития вида, когда процесс идет согласно синтетической теории эволюции): чем больше скорость эволюционного процесса (например, больше размер морфологического изменения за выделенный интервал времени), тем больше плата за отбор (больше доля погибших особей и/или особей, отстраненных от размножения). Пример формулировки: “Увеличение величины эволюционной удельной морфологической прибавки противоречит возрастанию количества погибших или отстраненных от размножения особей”.

Внешнее противоречие: скорость морфологической эволюции, определяемая различными методами (например, по палеонтологическим данным), превосходит скорость морфологической эволюции, предсказываемую синтетической теорией эволюции (СТЭ). Пример формулировки: “Большое значение скорости морфологической эволюции, наблюдаемое в природе по изучению костей ископаемых животных, противоречит маленькому значению скорости морфологической эволюции, предсказываемому теорией о случайных мутациях и естественном отборе”.

Существует альтернативная теория – теория Ламарка, которая также сопряжена со своими внешними и внутренними противоречиями.

Внутреннее противоречие (возникает в процессе развития вида, когда процесс идет согласно теории о наследовании приобретенных признаков): чем больше степень наследуемости приобретенного адаптивного признака (больше выраженность адаптивного признака у потомства), тем больше факторы расплаты за процесс наследования (больше нарушений в процессе онтогенетического развития потомства, больше нарушений в органах и тканях, не связанных непосредственно с приобретенным признаком, но контролируемых общими генами).

Внешнее противоречие: скорость морфологической эволюции согласно теории Ламарка может быть очень большой и эта теория гармонично объясняет наблюдаемые скорости морфологической эволюции, однако убедительные экспериментальные доказательства существования процесса наследования приобретенных признаков отсутствуют (известные экспериментальные работы дали отрицательные или сомнительные результаты);

Наибольшую скорость морфологической эволюции (а это главный обсуждаемый процесс) обеспечивает теория Ламарка. Поэтому именно ее мы возьмем за основу для дальнейшего анализа.

Примечание к конкретному примеру. Описанное в предыдущем абзаце действие есть использование следующего приема: “Если имеется несколько альтернативных теорий (гипотез, моделей), описывающих исследуемый процесс, следует всегда выбирать за основу для дальнейшего анализа ту теорию, которая предполагает (предсказывает) наибольший положительный эффект, несмотря на факторы расплаты”. Этот прием известен в Теории решения изобретательских задач (ТРИЗ) как “Выбор главного производственного процесса” (ГПП) [Альтшуллер, 1991, с. 190–191]. Он очень хорошо сработал в данном

конкретном случае с теорией эволюции. Однако во многих других случаях (см. приведенные примеры) альтернативных теорий просто не было (они либо вообще не существовали, либо были отброшены очень давно и не известны исследователю), поэтому этот прием не введен в основной текст алгоритма.

Однако всегда следует помнить, что если уж в какой-либо конкретной области биологической науки волею судьбы оказались существующими две альтернативные теории, то выбирать нужно ту, “которая предполагает больший положительный эффект, несмотря на факторы расплаты”.

Шаг 1.3. Выделить промежуточный продукт (участник) процесса, существование которого связано с главным положительным и главным отрицательным эффектами процесса.

“Промежуточный продукт процесса, называемый ..., вызывает главный отрицательный эффект, заключающийся в следующем... (указать) и сопряжен с получением главного положительного эффекта процесса, заключающегося в следующем... (указать)”.

Примечание 1. Цель третьего шага аналитической стадии (ее последнего шага) – определить понятие-представление, нуждающееся в разделении. Обычно такое понятие-представление связано с каким-то промежуточным продуктом в системе. При этом всегда одна какая-то его часть больше связана с положительным эффектом, а другая – с факторами расплаты. Мысленное выделение частей приводит обычно к осознанию того факта, что эти части в определенной степени могут изменяться независимо друг от друга.

Примечание 2. Возможна также ситуация, что в один период времени промежуточный продукт больше связан с отрицательным эффектом, а в другой – с положительным. Тогда выделение двух стадий существования продукта приводит к пониманию, что в одной из стадий существования этого продукта его количество должно быть как бы чуть-чуть больше, чем в другой, и тогда эффективность процесса в целом будет больше (можно предположить и качественное изменение состояния продукта при переходе из одной стадии существования в другую).

Примечание 3. Возможно также, что рассматриваемый положительный эффект и факторы расплаты окажутся связанными с двумя различными промежуточными продуктами, причем эти продукты могут быть сцеплены друг с другом в разных случаях в совершенно различной степени. Тогда становится возможным независимое существование двух функциональных систем, которые в целом похожи друг на друга, но отличаются степенью присутствия или видом рассматриваемого промежуточного продукта.

Три рассмотренных случая названы нами соответственно **структурным, причинно-временным и классификационным** разделением.

Итак, промежуточный продукт, нуждающийся в разделении, должен быть непосредственно связан с главным положительным эффектом и должен непосредственно вызывать главный отрицательный эффект. Все остальные промежуточные продукты, если таковые имеются, не имеют отношения к делу и мо-

гут не рассматриваться. Основная задача построения концепции в конечном счете сводится к тому, чтобы увеличить часть промежуточного продукта, связанную с положительным эффектом, и уменьшить часть промежуточного продукта, связанную с отрицательным эффектом.

Например, если при наследовании приобретенный признак вызывает увеличенное рассогласование в процессе онтогенетического развития и уменьшенное рассогласование при встрече с недавно модифицированной внешней средой, то не исключено, что за рассогласование в первом случае в большей степени ответственна одна часть приобретенного признака, а во втором – какая-то другая часть этого же признака. На основе вышеприведенных соображений можно сделать вывод, что именно приобретенный признак является тем объектом, который нуждается в разделении. Этот пример записывается в форме шага 3 следующим образом.

П р и м е р.

“Промежуточный продукт процесса, называемый благоприобретенным признаком, вызывает главный отрицательный эффект, заключающийся в повышенной гибели потомства в период раннего онтогенеза, и сопряжен с получением главного положительного эффекта процесса, заключающегося в получении потомства в виде особей, адаптированных к недавнему изменению окружающей среды”.

2. Оперативная стадия

Шаг 2.1. Если основной отрицательный эффект удалось выявить только в неконкретной форме (как “большая сложность процесса и/или механизма”, и участник процесса, сцепленный с положительным эффектом и факторами расплаты, оказался фактически не выявленным:

а) перейти к рассмотрению ситуации, когда основная часть элементов-участников процесса каким-то неизвестным нам образом уже достигла искомого состояния и осталось лишь несколько элементов, которые его не достигли;

б) перечислить все прямые и косвенные положительные эффекты, которые могут быть получены от существования элементов, не достигших искомого состояния;

в) рассмотреть эти элементы как ресурс, который может быть использован в дальнейших стадиях рассматриваемого процесса и в параллельных процессах;

г) перечислить отрицательные эффекты от существования элементов, не достигших искомого состояния; не могут ли некоторые из них быть уничтожены при использовании этих элементов как ресурса? Может быть, эти отрицательные эффекты вообще исходно пренебрежимо малы?

Шаг 2.2. Заменить название продукта (участника процесса), связывающего положительный эффект с отрицательным (выявлен на шаге 1.3.), или название элементов, достигших и не достигших искомого состояния (выявлены на шаге 2.1.), словом, полученным от глагола, описывающего предшествующую

стадию процесса (по шаблону: “память – запомненное, воспринятое”; “приобретенный признак – приобретенное”). Смысл этого шага – психологическая “коррекция” старого понятия-представления.

“Промежуточный продукт, называемый ..., является непосредственным результатом процесса (указать), поэтому может быть назван словом, полученным от глагола (указать). Отныне этот продукт называется словом “...” (указать слово, полученное от глагола)”.

Примечание 1. Любой промежуточный продукт является продуктом определенного процесса. Он может иметь свое специальное название, однако всегда может быть назван словом, произошедшим от глагола, описывающего предшествующий процесс. В данном случае речь может идти о преобразовании представления о “наследовании приобретенных признаков” в представление о “наследовании приобретенного”.

Примечание 2. Прием, на основе которого построен данный шаг алгоритма, впервые был открыт и разработан в рамках так называемого нейролингвистического программирования (NLP) [Гриндер, Бэндлер, 1996] и является на самом деле объединением двух приемов, один из которых называется “опущением”, а второй построен как обратная операция к процедуре, называемой “номинализацией”. При номинализации постоянно протекающий процесс человек называет словом, обозначающим совершенное событие, не поддающееся какому-либо влиянию или изменению. Устоявшаяся терминология осложняет и разделение старого понятия-представления на два новых. Поэтому соответствующий научный термин, обозначающий элемент, нуждающийся в разделении, должен быть опущен и заменен словом, образованным от глагола, который характеризует предшествующую стадию процесса.

П р и м е р.

«Промежуточный продукт, называемый благоприобретенным признаком, является непосредственным результатом процесса его приобретения, поэтому может быть назван словом, полученным от глагола “приобретать”. Отныне этот продукт называется словом “приобретенное”».

Шаг 2.3. Разделить элемент, связанный с отрицательным и положительным эффектами и названный словом, полученным от глагола на предыдущем шаге, на две части, одна из которых в большей степени связана с положительным эффектом, а вторая – с отрицательным.

а) если отрицательный эффект удалось охарактеризовать на первом шаге Оперативной стадии только как “сложность процесса”, декларировать разделение элементов на “достигшие” и “недостигшие” искомого состояния;

б) если отрицательный эффект назван на последнем шаге аналитической стадии конкретно, представить элемент, сцепленный с отрицательным и положительным эффектами, как неоднородный, “поляризовать” эту неоднородность (мысленно увеличить степень различия между полюсами), чтобы одна часть оказалась более ассоциирована с положительным эффектом, а другая – с отрицательным; декларировать разделение элемента на две части;

в) разделить этап существования промежуточного продукта (участника процесса) на две стадии, первая из которых в большей степени связана с факторами расплаты, а вторая – с получением положительного эффекта; увеличить степень различия между этими стадиями; нельзя ли несколько увеличить факторы расплаты на первой стадии, чтобы положительный эффект значительно увеличился на второй?

Примечание 1. Декларирование разделения удобно осуществить в следующей форме. “Промежуточный продукт процесса, называемый ... (указать номинализацию) состоит из двух частей. В частности, часть 1, связанная в большей степени с основным отрицательным эффектом – ... (указать), может быть названа (указать номинализацию или глагол, выражающий меру или вид участия части в процессе, для которого еще неразделенная номинализация является субстратом), а часть 2, связанная в большей степени с основным положительным эффектом – ... (указать), может быть названа (указать номинализацию или глагол, выражающий меру или вид участия части в процессе, для которого еще неразделенная номинализация является субстратом)”.

Примечание 2. На этом шаге необходимо постулировать существование двух новых объектов вместо одного старого. Это могут быть два независимых равномоощных объекта, либо два связанных и взаимодействующих друг с другом невазимоаменяемых объекта, либо два временных периода, две стадии в жизни одного объекта. Иными словами, разделение бывает либо классификационным, либо структурным, либо причинно-временным. Примеры:

1) хорошо приспособленные и плохо приспособленные особи (Ч. Дарвин) – классификационное разделение;

Р. V 2) кодирующий и регуляторные участки гена, роль в морфологической эволюции (Рэфф и Т. Кофмен) – структурное разделение;

3) нормальные и революционные этапы развития науки (Т. Кун) – причинно-временное разделение.

Более “биологические”, но менее популярные примеры причинно-временного разделения – до- и постконсолидационная стадии онтогенеза функциональной системы (П.К. Анохин) и стадия яровизации и световая в развитии растения (Т.Д. Лысенко).

Примечание 3. Различия между классификационным и структурным разделением не являются абсолютными. Отнесение той или иной ситуации к структурному или классификационному разделению зависит от предшествовавших представлений, от того, как об изучаемом процессе было принято говорить ранее. Классификационное или структурное – это не характеристика конечного состояния, новой теории, а характеристика именно разделения, процесса введения разделения. Она зависит как от объектов, ставших конечными понятиями-представлениями, так и от объекта, который был исходным понятием-представлением, хотя последнее и не входит в структуру новой теории. Если рассматривать новую теорию как подвешенную в вакууме, без учета предшествовавших представлений, то невозможно определить, какой вид разделения был использован. Если же старое понятие-представление известно (не забыто), то проблем с категоризацией разделения не возникает. Например, разделение

Ч. Дарвина (см. выше) – классификационное, поскольку предшествовавшие понятия-представления – одна особь плюс ее любой условно выделенный потомок. Разделение гена на кодирующий и регуляторные участки в свете их различных функций в морфологической эволюции – структурное разделение, поскольку ранее, при обсуждении процессов морфологической эволюции, о гене говорили как о целом. Причинно-временное разделение обычно узнается без проблем, поскольку в этом случае предшествовавшие представления практически всегда предполагали один слитный этап вместо двух новых.

Примечание 4. Наибольший прирост, наибольшую прибавку эффективности в смысле А.М. Уголева дает обычно структурное разделение, однако не менее часто встречаются и два других вида разделения – причинно-временное и классификационное. Например, все теории, использующие принцип отбора (или, как иногда говорят: “принцип подбора”), были созданы, как правило, при использовании классификационного разделения. К их числу относятся теория естественного отбора Ч. Дарвина, теория селекции Т- и В-лимфоцитов в иммунной системе, теория отбора нейрональных групп, предложенная Дж. Эделменом на основе аналогии с отбором в иммунной системе. Классификационное разделение, как впрочем и два других, может быть использовано на любом уровне организации живой материи. Например, может быть постулировано существование двух видов организмов, двух видов клеток вместо одного ранее существовавшего, двух видов изоферментов, или существование двух полов внутри одного биологического вида. Классификационное разделение может быть часто сопряжено с причинно-временным – при этом два вида однотипных объектов существуют не одновременно, а сменяют друг друга с течением времени. Известно, что в процессе онтогенетического развития организма происходит смена изоферментов, к примеру изоферментов лактатдегидрогеназы, при которой одни изоферменты постепенно замещаются другими. Это является доказательством в данном случае сосуществования классификационного разделения (разные изоферменты) и причинно-временного разделения (существующие в разные периоды онтогенеза) [Адольф, 1971, с. 97].

П р и м е р.

«Промежуточный продукт процесса, называемый ”приобретенное” состоит из двух частей. В частности, часть 1, связанная в большей степени с основным отрицательным эффектом – гибелью потомства в течение раннего онтогенеза, должна быть названа “ненаследуемой частью приобретенного”, а часть 2, связанная в большей степени с основным положительным эффектом – получением потомков, адаптированных к недавнему изменению окружающей среды, должна быть названа “наследуемой частью приобретенного”».

В данном примере основные факторы расплаты определены конкретно – это множественные нарушения онтогенеза потомка, нарушения развития многих систем, органов и тканей. Эти нарушения обусловлены изменением экспрессии и предположительно изменением регуляторных участков, большого числа генов, вовлеченных в формирование благоприобретенного признака

у родителя. Еще не так давно, на рубеже XIX и XX веков, выявить факторы расплаты в столь четком виде не представлялось возможным. В тот период можно было охарактеризовать основные факторы расплаты только как “сложность процесса”. Однако этого достаточно, чтобы в соответствии с рекомендацией “а” ввести разделение благоприобретенного признака на “достигшие” и “недостигшие” элементы (“наследуемые” и “ненаследуемые” компоненты благоприобретенного признака). Обе рекомендации (“а” и “б”) ведут в данном случае к одному и тому же разделению.

Алгоритм имеет три параллельные линии анализа и проиллюстрировать их всех на одном примере нельзя. Поэтому мы обратимся к другим примерам, описанным в деталях нами ранее.

Обратите внимание, что факторы расплаты, приведенные в каждом из примеров, относятся не к новой теории, возникающей после введения разделения, а к предшествовавшим представлениям. Они в основном характеризуют предшествовавшую ситуацию, предшествовавшую теории. Правда, после введения нового разделения факторы расплаты обычно не исчезают бесследно, а лишь несколько уменьшаются. Это дает повышение общей эффективности процесса – отношение положительного эффекта к факторам расплаты увеличивается. Причем, чем лучше новая теория, тем более значительно возрастание эффективности предполагаемого естественного процесса.

П р и м е р ы.

1. Наследуемые и ненаследуемые компоненты приобретенного признака (структурное разделение, делается как при неопределенных (сложность процесса), так и при конкретных факторах расплаты; конкретные факторы расплаты предшествовавшего процесса – множественные нарушения онтогенеза потомка при наследовании благоприобретенного признака как целого).

2. Параллельные развитийные эффекты и эффекты вторичной адаптации (структурное разделение, делается при конкретных факторах расплаты; факторы расплаты предшествовавшего процесса – множественные нарушения онтогенеза из-за плейотропных эффектов любого, даже локального, генетического изменения).

3. Регуляторные и модуляторные участки ДНК (структурное разделение, делается при конкретных факторах расплаты; факторы расплаты предшествовавшего процесса – непредсказуемость изменений фенотипа при изменении регуляторных сайтов, невозможность плавной регулировки).

4. Актуализированные и маскированные регуляторные сайты (классификационное разделение, делается при конкретных факторах расплаты; факторы расплаты предшествовавшего процесса – немедленное и неуправляемое проявление в фенотипе любого регуляторного сайта, независимо от его полезности или вредности для организма).

5. Главная и сателлитные фенокопии функциональной системы (классификационное разделение, делается при конкретных факторах расплаты; факторы расплаты предшествовавшего процесса – разрушение старого опыта при построении на его основе опыта нового).

6. Стадии гомогенных фенокопий и главной и сателлитных фенокопий функциональной системы (причинно-временное разделение, делается в соответствии с пунктом “в” при конкретных факторах расплаты; факторы расплаты предшествовавшего процесса – потери времени на последовательное совершенствование многих фенокопий).

7. Достигающие и недостигающие мишени нейроны (классификационное разделение, делается при неопределенных факторах расплаты; факторы расплаты предшествовавшего процесса – сложность процесса нейроонтогенеза, неизбежность ошибок в рамках этого процесса).

Шаг 2.4. Ввести критерий разделения, позволяющий отнести тот или иной элемент либо момент времени к той или иной части или стадии развития:

а) если декларировано разделение на “достигшие” и “недостигшие” элементы, – выбрать сначала запаздывающий критерий разделения: после того, как разделение уже осуществилось (в природе), назвать главное и принципиальное отличие в дальнейшей судьбе “достигших” и “недостигших” элементов; далее проверить, может ли распределение элементов между названными категориями быть в природе не случайным (стохастическим), а предсуществовавшим; в последнем случае ввести констатирующий либо предсказывающий критерий разделения (последний лучше);

б) если декларировано разделение однородного ранее элемента (участника процесса) на две части, критерий может быть выбран запаздывающим, констатирующим или предсказывающим. В любом случае введение критерия необходимо осуществить по шаблону: “Если элемент обладает свойством А, то он относится к части 1, а если он обладает свойством В, то он относится к части 2”. Поскольку свойства А и В могут быть существующими как до периода существования частей 1 и 2, во время и после их существования, критерий разделения может быть соответственно “предсказывающим”, “констатирующим” или же “запаздывающим”.

в) если декларировано разделение одного этапа процесса на две последовательные стадии, выделить (найти) реальное событие, четко разделяющее прежний этап на две стадии; стадии “до” и “после” названного события должны отличаться качественно (т.е. должны иметь отличия “по существу”, а не только “лишь в степени”).

Примечание 1. Разделенные части обычно отличаются друг от друга массой параметров, при этом довольно большое количество параметров является общим для них. Цель данного шага – выявление того параметра (свойства), который критическим образом разбивает старое понятие-представление на две обсуждаемые части. После назначения критерия разделения все остальные особенности частей приобретают статус свойств, которые могут быть уже как общими для двух частей, так и сильно различающимися.

Примечание 2. Критерий разделения удобно формулировать в такой форме.

Если (указать критическое свойство части в одном из крайних состояний), то эта часть относится к группе 1 и оказывается (указать отношение части к дальнейшему процессу).

Если (указать критическое свойство части в противоположном крайнем состоянии), то эта часть относится к группе 2 и оказывается (указать отношение части к дальнейшему процессу).

П р и м е р.

Если приобретение части связано с наибольшими затратами, а предполагаемое онтогенетическое развитие ее – с наименьшими, то эта часть относится к группе 1 и оказывается наследуемой.

Если приобретение части связано с маленькими затратами, а предполагаемое онтогенетическое развитие ее – с большими, то эта часть относится к группе 2 и оказывается ненаследуемой.

П р и м е р ы.

1. Наследуемым может быть только тот компонент благоприобретенного признака, приобретение которого было наиболее затруднено и завершено не до конца.

2. Эффекты вторичной адаптации имеют место только в тех функциональных системах организма, где активированы обратные связи и экспрессия гена с измененным регуляторным участком не равна практическому нулю у контрольного животного и/или у рассматриваемого потомка.

3. Модуляторными сайтами являются только те участки ДНК, которые сами не изменяют своей ассоциации с какими-либо белковыми факторами в процессе онтогенеза (точнее говоря, в течение онтогенетического эпизода – в период начала, изменения или прекращения экспрессии рассматриваемого гена), но их присутствие влияет на изменение экспрессии, происходящее вследствие связывания каких-либо транскрипционных факторов с некоторыми определенными (обычно соседними) регуляторными сайтами этого же гена. Многие модуляторные сайты обладают еще одним важным свойством: модуляторный сайт состоит из нескольких идентичных сегментов; если число этих сегментов по какой-то причине изменено, то изменена и сила проявления этого модуляторного сайта.

4. Маскированными являются только те сайты связывания транскрипционных факторов, чье влияние на экспрессию существенно снижено на всех этапах онтогенеза особи из-за соседства с модуляторными сайтами. Число маскированных сайтов у любого условно выбранного гена может в несколько раз превосходить количество сайтов актуализированных, что означает существование некоторого “банка” транскрипционных сайтов, никак не проявляющихся в течение онтогенеза рассматриваемой особи, но запасенных впрок для облегчения протекания дальнейшей эволюции. Эти сайты могут быть маскированы инсуляторами, метилированием или при посредстве функционально сходных элементов и процессов.

5. Главной является только та фенокопия функциональной системы, которая при приобретении нового навыка, напоминающего ранее приобретенный, не подвергается никакому изменению. Изменению подвергаются сателлитные фенокопии функциональной системы. Одна из сателлитных фенокопий в результате приобретения навыка становится главной фенокопией другой функциональ-

ной системы (различные функциональные системы могут иметь общие сателлитные фенокопии). Данный механизм позволяет организму строить новый опыт буквально на основе старого (путем модификации сателлитных фенокопий), при сохранении ранее приобретенного опыта абсолютно неизменным (главная фенокопия остается неприкосновенной).

6. Функциональная система переходит из стадии гомогенных фенокопий в стадию гетерогенных, когда в период раннего развития животного в результате начала поведенческого использования этой функциональной системы из популяции ранее консолидировавшихся фенокопий данной функциональной системы выделяется первая главная (окончательно модифицированная) фенокопия.

7. Достигшим мишени нейроном можно считать только тот нейрон, который дал позитивный вклад в формирование сигнала обратной связи о прекращении дальнейших попыток достижения этой мишени, посланного недостижим этой мишени нейронам. Этот сигнал является командой о переключении их усилий (устремлений) на выполнение другой (очередной) внутренней подпрограммы.

Данный механизм позволяет из исходно однородной популяции клеток и только за счет внутренних процессов создавать сложную морфо-функциональную конфигурацию, устойчивую к внешним помехам в период ее формирования. Он применим не только к случаю нейроонтогенеза, но и к раннему онтогенетическому развитию вообще, если вместо слова “мишень” будет указано какое-либо конкретное “искомое состояние”, а вместо “нейрон” просто “клетка”. Ясно также, что решаемая такими клетками задача не обязательно должна быть пространственной – речь может идти просто о разделении (дифференцировке) одной клеточной популяции на две дочерние, морфологически или биохимически различающиеся группы клеток, локализованные быть может даже в одном и том же объеме ткани.

По крайней мере так следует полагать исходя из принципа универсальности. “Принцип [универсальности] гласит, что основные закономерности строения биологических систем всеобщи. Это означает, что какой-либо механизм, свойственный организмам одного вида или даже открытый у клеток организмов одной группы, будет широко распространен или универсален. Иными словами, он может быть обнаружен у организмов других видов или оказаться всеобщим” [Уголев, 1987, с. 251].

Шаг 2.5. Найти экспериментально наблюдаемый показатель разделения, позволяющий судить о том, является ли тот или иной участник процесса частью 1 или же частью 2, либо о моменте перехода процесса из стадии 1 в стадию 2.

Примечание 1. Экспериментально наблюдаемый показатель разделения удобно представлять в следующей форме.

“Если (указать значение экспериментально наблюдаемого показателя), то часть относится к группе 1 и оказывается (указать отношение части к дальнейшему процессу).

Если (указать противоположное значение экспериментально наблюдаемого показателя), то часть относится к группе 2 и оказывается (указать отношение части к дальнейшему процессу)”.

Примечание 2. Критерий по определению является положением, пригодным к любой ситуации, к которой ранее было применимо слитное понятие. После определения критерия необходимо выявить экспериментально наблюдаемый показатель, выполняющий функцию критерия применительно к конкретной экспериментальной ситуации. Показатель формулируется в той же форме, что и критерий, за исключением того, что после слова “Если...” стоит название конкретного экспериментально наблюдаемого показателя.

Примечание 3. Формулировка показателя разделения существенным образом отличается от формулировки критерия. Причем различия сводятся не только к тому, что первая является частным случаем второй. Обычно при формулировании показателя приходится игнорировать (считать условно константой) какую-то часть формулировки критерия. В приведенном далее примере такой игнорируемой частью оказалось утверждение о зависимости наследования или ненаследования от предполагаемых затрат, которые могут иметь место в процессе раннего онтогенетического развития. Такое игнорирование может быть применимо к одним видам животных, например к насекомым, и не применимо к другим видам, например к млекопитающим. Последнее означает, что насекомые не прогнозируют ожидаемые факторы расплаты, которые могут иметь место в процессе раннего онтогенеза, и ориентируются только на затраты, имеющие место в процессе приобретения признака. Млекопитающие же не только учитывают затраты, имеющие место в процессе приобретения признака, но и факторы расплаты, ожидаемые в процессе раннего онтогенеза потомка и вызванные наследованием приобретенного.

П р и м е р.

“Если приобретение части требует много времени, то часть относится к группе 1 и оказывается наследуемой. Если приобретение части требует мало времени, то часть относится к группе 2 и оказывается ненаследуемой”.

Возможна и более подробная формулировка:

“Если в период адаптации родителя к внешнему воздействию один из показателей изменялся медленно, а другой – быстро, то наследуемый компонент будет входить в состав 1-го показателя и не будет входить в состав 2-го. У потомков этого животного сдвиг по 1-му показателю будет подобен одноименному сдвигу у родителя, а второй показатель будет изменен в противоположную сторону”.

Экспериментально наблюдаемые показатели разделения для примеров 2–7 пока не найдены.

3. Синтетическая стадия

Шаг 3.1. Установить характер декларированного разделения: является ли оно классификационным, структурным или причинно-временным? Если раз-

деление классификационное, попробовать перейти к структурному, перенеся тот же критерий разделения.

Шаг 3.2. Установить характер введенного **критерия** разделения: является ли критерий запаздывающим, констатирующим или предсказывающим? Если критерий запаздывающий или констатирующий, попробовать перейти к предсказывающему критерию разделения.

Шаг 3.3. Установить всевозможные прямые и косвенные следствия введенного разделения. Разделение констатирует существование двух новых объектов вместо одного старого. Как должны быть изменены процессы, в которые был вовлечен или на которые влиял старый слитный объект? Что изменилось в этих процессах после того как этот объект был разделен на два новых?

Примечание 1. Разделение всегда приводит к изменению взгляда на все те процессы, которых хоть как-то касалось старое слитное понятие. Поэтому разделение имеет громадное количество всевозможных проекций на многие прежние представления о природе. Обсуждению этих проекций должна быть посвящена синтетическая стадия (шаг 3.3).

Примечание 2. Синтетическая стадия может быть выполнена, вообще говоря, без экспериментальной проверки утверждений, полученных на оперативной стадии (без экспериментального исследования результатов, полученных на шаге 2.3 и 2.4, без нахождения экспериментально наблюдаемого показателя разделения (шаг 2.5) и без его экспериментальной апробации). Однако такого развития событий по возможности желательно избегать, поскольку даже если предложенная концепция оказалась заведомо лучше предшествующей в плане предсказания более эффективного процесса, то последний все равно может оказаться менее эффективным по сравнению с реализованным в природе. Причем здесь никогда не бывает опасности предложить более эффективный процесс по сравнению с природным. Все известные биологические процессы, у которых оказалось возможным экспериментальное измерение положительного результата и факторов расплаты, хотя и не являются идеальными с точки зрения принципа эффективности, но все равно оказываются на практике значительно более эффективными по сравнению с оценкой их эффективности, полученной на основе имеющихся теоретических моделей.

4.5. РОЛЬ КОНЦЕПЦИЙ В РАЗВИТИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ

П.К. Анохин [1968, с. 536] сформулировал требования, предъявляемые к рабочей гипотезе:

“... для того, чтобы гипотеза стала двигателем научного прогресса, она обязательно должна удовлетворять следующим трем требованиям:

1. Убедительно разрешать накопившиеся в данной области противоречия, мешающие дальнейшему продвижению вперед.

2. На основе новейших достижений науки наиболее приемлемо объяснять прежние не вызывающие сомнения фактические данные, не нашедшие ранее объяснения.

3. Расширять перспективы дальнейших исследований, открывать новые возможности экспериментирования, обогащать исследовательскую работу постановкой таких новых вопросов, которые только и могли возникнуть благодаря данной рабочей гипотезе.

В этом мы видим благотворное действие рабочей гипотезы на ход разработки любой проблемы. Если же гипотеза не удовлетворяет этим трем требованиям, она становится бесполезной для исследовательской работы”.

Развитие любой области биологической науки определяется развитием соответствующих концепций. Именно на основе той или иной концепции осуществляется конструирование осмысленных экспериментов. Альтернативные представления, например о том, что развитие области определяется развитием экспериментальных методов, оказались не соответствующими действительности.

Однако неправильно было бы делать вывод о том, что развитие экспериментальных методов совсем не влияет на ход развития биологической науки. Такое влияние имеет место на последнем этапе развития любой концепции. Обсуждению различных этапов развития концепции посвящен следующий раздел.

4.6. ТРИ ЭТАПА В ПОСТРОЕНИИ КОНЦЕПЦИИ: ВЫЯВЛЕНИЕ УСЛОВИЙ, ЛОКАЛИЗАЦИИ И МЕХАНИЗМА ПРОЦЕССА

“...Начало всегда остается самым замечательным моментом всякого явления” (Адольф Э. Развитие физиологических регуляций. – М.: Мир, 1971).

Развитие концепции, как и развитие почти всех живых объектов, имеет три четко выраженных этапа и описывается S-образной кривой. При этом по горизонтальной оси отложено время в соответствующем масштабе, по вертикальной – некоторый важный показатель объекта. В качестве примера “живого объекта” можно рассмотреть кривую уровня удельной активности амилазы в зачатке поджелудочной железы на разных стадиях эмбрионального развития мыши [Адольф, 1971, с. 90]. В монографии Адольфа содержится много иллюстраций, поясняющих известную мысль, что, к примеру, “Если построить график зависимости p (уровня развития регуляции) от возраста [животного], то можно определить тот возраст, в котором начинается регуляция, тот возраст, когда регуляция достигает половины максимального уровня, и возраст максимальной регуляции” [Адольф, 1971, с. 56–57].

В случае научной концепции характерный масштаб времени выражается в десятках лет, а показателем развития концепции является введенный К. Поппером параметр “степень фальсифицируемости” [Поппер, 1983, с. 240–245].

К. Поппер, обсуждая критерий, отделяющий научные теории от ненаучных, подверг анализу такой обычно рассматриваемый критерий как “проверяемость”. Ранее, до К. Поппера, было принято считать, что условием, позволяющим считать концепцию “научной”, является ее “проверяемость”. К. Поппер разделил понятие “проверяемость” на “подтверждаемость” и “опровергаемость”. Оказалось, что возможность подтверждения теории (подтверждае-

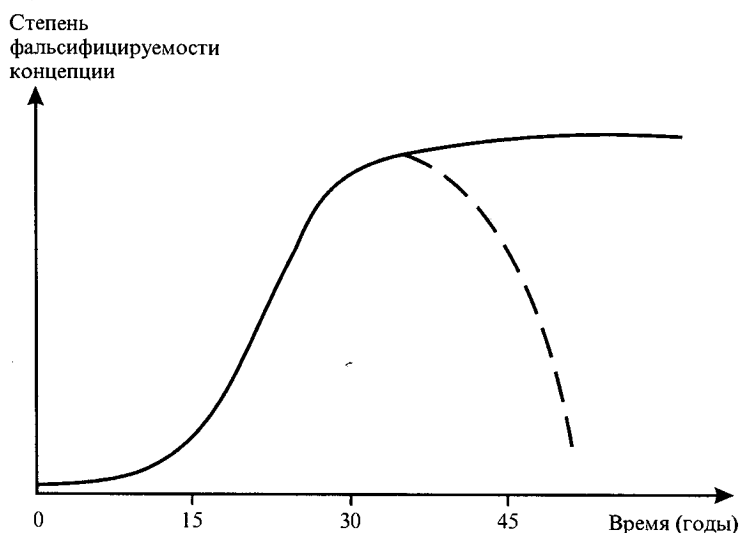
мость) ничего не говорит о ее содержательности, поскольку найти подтверждения чему-либо можно сравнительно легко. Иная ситуация оказалась с возможностью опровержения теории: выяснилось, что все теории, повлиявшие на развитие науки (К. Поппер приводит здесь пример с теорией относительности Эйнштейна), могли бы быть опровергнуты, если бы обнаружались соответствующие экспериментальные результаты. Таким образом, К. Поппер установил несимметричность понятий “опровергаемость” и “подтверждаемость” и определил “опровергаемость” как критерий качества научной теории. Из понятия о возможности опровержения последовало представление о существовании различных степеней возможности опровержения – о существовании “степени фальсифицируемости”. В результате оказалось, что чем больше различных событий теория запрещает, тем больше степень фальсифицируемости теории, т.е. тем она лучше.

Ниже представлен график, где по вертикальной оси отложена степень фальсифицируемости – количество важных событий и/или процессов, существование которых концепция запрещает, а по горизонтальной – время развития концепции в годах.

В целом развитие концепции идет в направлении увеличения степени фальсифицируемости (согласно К. Попперу).

Концепция всегда рождается в незрелом виде, основные постулаты сформулированы нечетко, количество запрещаемых концепцией событий невелико, увеличение степени фальсифицируемости идет медленно, разработкой концепции занимается один или несколько человек, какая-либо конкуренция отсутствует. Интересен пример с концепцией стресса Г. Селье. Сам Г. Селье [1960, с. 180] говорил о критике концепции стресса следующее:

«Говорилось, не без ехидства, что мои теории слишком пластичны, что они почти “полиморфны” по своей природе. Безусловно, концепция адапцион-



ного синдрома и болезней адаптации является гибкой концепцией; если бы она не была таковой, то каждое новое открытие делало бы ее непригодной. Только гибкая теория, поддерживаемая учеными, которые стремятся изменить ее и дополнить новыми фактами, способна к длительному существованию».

Итак, в начале пути Г. Селье говорили о том, что его концепция стресса настолько пластична, что может объяснить любой экспериментальный факт. Но на самом деле относительно высокая степень пластичности концепции и, как следствие, низкая степень фальсифицируемости, – характерная особенность первого этапа развития любой концепции.

Второй этап характеризуется увеличенной скоростью роста степени фальсифицируемости, одновременно растут популярность концепции и число людей, участвующих в ее развитии, работа над концепцией становится престижной, связанные с концепцией вопросы в научно-популярной литературе начинают называть “передним краем науки”, появляется конкуренция.

Третий этап – остановка роста степени фальсифицируемости, исчерпание резервов развития концепции. Он может иметь два направления течения: 1) стабилизация степени фальсифицируемости, полная консервация концепции, полное отсутствие всяких изменений (пример Поппера – классическая механика Ньютона); 2) уменьшение степени фальсифицируемости, деградация концепции, введение гипотез *ad hoc*, увеличение количества конвенционалистских уловок (пример Поппера – теория истории Маркса). Однако именно в начале третьего этапа популярность концепции достигает максимума, концепция потребляет наибольшее количество средств и ее развитие требует наиболее тонкого и сложного оборудования, а также незаурядной квалификации исследователей. Конкуренция на третьем этапе становится максимальной и часто приобретает отвратительные формы. Именно на этом этапе решающее влияние на развитие концепции начинает оказывать эволюция экспериментальных методов. Каждый из экспериментальных методов имеет свою S-образную кривую развития, где по вертикальной оси отложено качество главного показателя данного метода (например, пространственное разрешение для оптических методов; пространственное и временное разрешения для позитронно-эмиссионной томографии и функционального ядерно-магнитного резонанса, временное разрешение для блокаторов синтеза белка и РНК). Развитие экспериментальных методов начинает определять развитие концепции начиная со второй половины второго этапа ее развития.

Важно подчеркнуть, что из приведенного описания трех этапов развития концепции не следует утверждение о том, что один из них чем-то лучше, чем другой. Все три этапа в равной мере необходимо должны присутствовать в развитии концепции. Любой процесс имеет начало, течение и конец. Другое дело, что одним исследователям больше нравится работать на первом и втором этапах, а другим – на втором и третьем. В истории биологии широко известен лишь один человек, одинаково продуктивно работавший на 1-м и 3-м этапах. Этот человек – Рональд Фишер. Р. Фишер являлся носителем мировоззрения,

которому мало кто способен следовать [Капица, 1973, с. 322–326]. По-видимому, работе на первом и третьем этапах соответствуют слишком разные способы мысленного представления ситуации. Р. Фишер, с одной стороны, известен использованием математических методов, а с другой – ввел разделение на “мутации” и “модификации доминантности” (можно сказать: “гены” и “гены-модификаторы доминантности”), что послужило одной из основ понимания роли доминантности и рецессивности в эволюционном процессе [Митрофанов, 1994, с. 34–37].

В науках о живом все три этапа имеют еще и свои специфические особенности.

Особенности первого этапа наиболее четко сформулированы И.П. Павловым и П.К. Анохиным:

«Подытоживая свои лекции о работе больших полушарий головного мозга, И.П. Павлов четко разграничивал “плоскости” исследования в области высшей нервной деятельности в связи с требованиями *определенной последовательности* в постановке вопросов пред лицом вновь открывшихся необъятных горизонтов все новых исследований.

Ввиду принципиальной важности общих исходных установок И.П. Павлова в разработке вопросов высшей нервной деятельности, а также ввиду руководящего значения их для формулировки задач дальнейших исследований я позволю себе привести полностью его высказывание по этому вопросу.

Начиная свою 22-ю лекцию по физиологии высшей нервной деятельности, И.П. Павлов говорил: “При научном изучении животных явлений есть несколько плоскостей, на которых можно вести это изучение. Можно иметь в виду непременно физико-химическую основу жизненных явлений и методами физики и химии анализировать элементарно жизненное явление. Дальше, считаясь как с фактом с эволюцией живого вещества, можно стараться свести деятельность сложных конструкций живого вещества на свойства элементарных форм его. Наконец, охватывая деятельность сложных конструкций во всем их действительном объеме, можно отыскивать строгие правила этой деятельности, или, что то же, констатировать все те условия, которые точно определяют течение деятельности во всех ее моментах и вариациях. Плоскость, на которой мы стояли в описанном исследовании, есть, конечно, последняя плоскость. На этой плоскости наше внимание не занимал вопрос о том, что такое раздражение и торможение в их последнем глубоком основании. Мы брали их как два фактических данных, два основных свойства нашей сложной конструкции, два главнейших проявления деятельности этой конструкции. *Мы не ставили себе задачей деятельность полушарий свести на элементарные свойства нервной ткани, как они установлены для нервного волокна. Мы даже не останавливались подробно на вопросе о возможном размещении двух основных явлений этой деятельности – раздражения и торможения – по двум элементам нашей конструкции: нервным клеткам и соединительным пунктам или путям между нервными клетками, удовлетворяясь временным предположением, что то и другое суть функции нервных клеток (курсив Анохина).* Что изучение условных рефлексов есть изучение деятельности клеток коры больших полушарий, конечно, не может подлежать сомнению”.

Из приведенной цитаты видно, что открыв совершенно новую область исследования, И.П. Павлов поставил перед собой прежде всего задачу общего характера – изучение “*правил деятельности*” коры больших полушарий: закона сигнала, закона временной связи и т.д., как они выражены в динамике основных нервных процессов коры больших полушарий – возбуждения и торможения. Правда, И.П. Павлов очень часто выходил за пределы намеченной им для себя плоскости исследования, ибо часто он обсуждал как природу основных корковых нервных процессов, так и их отношение к процессам нервной системы вообще. Это и понятно. Исследования последних лет его жизни все чаще вызвали необходимость ответить на вопрос: что такое торможение, каково его происхождение и физико-химическая природа?

Все же главное направление исследований И.П. Павлова состояло в подробнейшей *систематизации* и физиологическом *объяснении* основных “*правил деятельности*” коры больших полушарий.» [Анохин, 1968, с. 267–268].

Каждому из трех этапов в развитии концепции соответствуют свои специфичные наборы вопросов, на которые необходимо получить ответы.

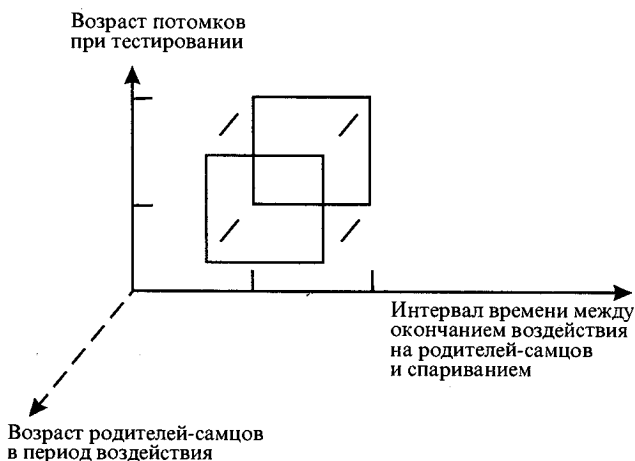
В течение трех этапов необходимо выяснить следующее: первый этап – условия возникновения эффекта; второй – локализация структур, ответственных за эффект; третий – распространение и/или молекулярные механизмы эффекта.

Пример.

“Многолетняя разработка и продумывание тех вопросов, решение которых могло бы составить *общую основу* для анализа процесса торможения, привели нас к выводу, что такими вопросами являются следующие: 1) физиологические механизмы *возникновения* внутреннего торможения; 2) *локализация* внутреннего торможения; 3) физиологические механизмы *распространения* внутреннего торможения” [Анохин, 1968, с. 274].

Работа на разных этапах требует оборудования разного уровня сложности и разной квалификации исследователей. Если на первом этапе стоимость приборов и реактивов пренебрежимо мала, их использование не требует специальных навыков, работа часто выполняется просто широко образованными людьми (неспециалистами, поскольку специалисты в обычном понимании этого слова на первом этапе в природе отсутствуют), то на втором этапе приборы и методики являются уже почти “современными” и требуют существенных затрат, работа может быть выполнена только достаточно квалифицированными специалистами, в то время как на третьем этапе наличие действительно современных методик и высочайшая квалификация являются необходимыми требованиями, поскольку в противном случае какая-либо работа на третьем этапе не может быть выполнена вообще. Небезынтересно отметить, что и во времена И.П. Павлова научные журналы были заполнены рекламой “современного” исследовательского оборудования (например, микроскопов), но достоверно известно, что основные результаты были получены И.П. Павловым без использования модных приборов.

Экспериментальной задачей первого этапа является установления условий протекания изучаемого процесса. Что под этим понимается? Очень часто, обнаружив некоторое явление, исследователь, привыкший работать по стандартам второго этапа, считает достаточным тщательно запротоколировать условия появления интересующего феномена, повторить эксперимент хотя бы 1 раз при этих же условиях, а затем сразу же перейти к изучению молекулярных или каких-то других механизмов рассматриваемого процесса, используя самые современные методы исследования. С точки зрения логики первого этапа такая тактика является глубоко ошибочной. На первом этапе необходимо прежде всего установить границы, отделяющие области существования процесса от тех областей, где протекание или наблюдение процесса невозможно. Содержание эксперимента очень часто заключается в некотором воздействии на животное или растение с последующим тестированием результата этого воздействия. Поэтому эксперимент может быть охарактеризован множеством параметров, например такими, как “интервал времени между воздействием и тестированием”, “длительность воздействия”, “сила воздействия”, “время суток воздействия”, “время суток тестирования”, “возраст животного или растения во время воздействия”, “пол животного или растения”. На первом этапе необходимо выяснить, какие из параметров являются наиболее важными для протекания изучаемого процесса и каковы должны быть значения этих параметров, чтобы процесс имел место. Иными словами, в пространстве параметров должна быть выявлена область или несколько областей, в которых изучаемый процесс имеет место; свободное от этих областей пространство должно соответствовать экспериментальным ситуациям, при которых процесс невозможен. Слова о том, что процесс “возможен или невозможен” являются, конечно, упрощением ситуации, поскольку очень часто при изменении условий изменяется качественно характер процесса или же градуально его выраженность. Все эти модификации процесса в зависимости от изменения условий должны быть



выявлены в течение первого этапа. Игнорирование данного требования приводит к тому, что эффект является не только невозпроизводимым в других лабораториях, но его воспроизведение сильно затруднено и в собственной лаборатории.

Например, в случае изучения процесса наследования приобретенных признаков, протокол эксперимента заключается в специальном воздействии на родителей-самцов, спаривании их с интактными самками и изучении полученного потомства. При этом важнейшими являются по крайней мере три параметра: 1) возраст родителей-самцов в период воздействия, 2) интервал времени между окончанием воздействия и спариванием, 3) возраст потомков, при котором осуществляется их тестирование. Эти параметры можно изобразить в 3-мерной системе координат следующим образом.

Если выбранные параметры являются действительно важными, то на каждой оси должны быть найдены по крайней мере две точки, одна из которых соответствует наличию эффекта, а другая – отсутствию. Для случая трех осей (3-мерного пространства) необходимо исследовать в соответствии с данной логикой по крайней мере восемь точек (т.е. необходимо поставить восемь различных экспериментов, отличающихся друг от друга отложенными по осям параметрами, причем последние должны образовывать в трехмерном пространстве в простейшем случае вершины параллелепипеда (см. рис.)).

Образцом экспериментальной работы на первом этапе может служить деятельность И.П. Павлова, который “выбрал” первый этап. Этот этап можно выбрать и сейчас (естественно, уже в другой области науки). Проблема наследования приобретенного, описанная в настоящей работе, может служить примером.

Другая особенность первого этапа – значительная диссоциация между теоретической и экспериментальной работой. Если образцом последней была названа деятельность И.П. Павлова, то образцом теоретических изысканий могут служить труды И.М. Сеченова (Рефлексы головного мозга; Кому и как разрабатывать психологию; Элементы мысли). Последние переиздавались даже во время войны – в Москве, в 1943 г., с эпиграфом И.В. Сталина: *“И эти люди [гитлеровцы], лишенные совести и чести, люди с моралью животных, имеют наглость призывать к уничтожению великой русской нации, нации Плеханова и Чернышевского, Пушкина и Толстого, Глинки и Чайковского, Горького и Чехова, Сеченова и Павлова, Репина и Сурикова, Суворова и Кутузова”*. Однако И.М. Сеченов менее известен как выдающийся экспериментатор по сравнению с И.П. Павловым, а И.П. Павлов менее известен как теоретик биологической науки по сравнению с И.М. Сеченовым. Данный факт не может не навести на мысль, что эффективные методы работы на первом этапе в области теории и эксперимента могут существенно различаться. Более того, весьма вероятно, что выдающаяся теоретическая проработка предмета исследования на первом этапе необязательна для успешной экспериментальной работы, причем справедливо и обратное.

Часто исследователи в различных областях биологии при построении теории негласно руководствуются правилом, что каждый сделанный шаг в построении теории должен быть экспериментально подтвержден, прежде чем позволительно сделать шаг следующий. Отклонения от этого правила называют беспочвенным фантазированием, спекуляцией и т.п. Использование названного правила может быть полезно на втором и третьем этапах исследования, однако на первом этапе применение данной рекомендации заводит в тупик. Здесь количество неизвестной информации настолько превосходит количество известной, что правильно проинтуировать изучаемый процесс можно только в случае практически полного отрыва от известных экспериментальных данных (которые на данном этапе не только фрагментарны, но и большей частью неправильно интерпретированы).

Целью процесса, который я называю “интуированием”, является получение мысленной картины изучаемого процесса, причем картины максимально детальной. Развертывающаяся во времени мысленная картина должна быть весьма подробной. При опоре же только на экспериментальные данные на первом этапе возможно получение только крайне размытого, диффузного и неконкретного образа, справедливость которого нельзя ни подтвердить, ни опровергнуть. Мысленная картина, сравниваемая с экспериментом, должна быть конкретной. Весьма забавно, что зачастую детальное видение ситуации, слабо опирающееся на первом этапе на известные экспериментальные данные, может более правильно предсказывать будущие экспериментальные результаты, чем прогноз, основанный на “законной” экстраполяции полученных ранее данных.

Для построения конкретной мысленной картины обычно необходимо пройти большой путь, построенный из предположений и цепочек вытекающих из них следствий. Если согласно стандартам второго этапа после каждого нетривиального предположения должна следовать его экспериментальная проверка, то согласно стандартам первого, после выдвижения предположения должны быть установлены его первичные следствия в максимальном объеме. Потом, не прибегая к проверке этих следствий, должны быть выявлены вторичные следствия и так далее, до тех пор, пока картина не станет настолько отчетливой, что известные экспериментальные данные будут согласовываться с ней сами собой.

Обычно, пройдя значительную часть этого пути в направлении построения концепции на первом этапе, нельзя уже без улыбки смотреть на те наивные представления, которые можно было бы по ошибке начать проверять экспериментально в самом начале. Ранние представления не должны соответствовать действительности, потому что они просто неверны, так как плохо проинтуированы (“не до конца”).

Иллюстрацией данного положения могут служить слова великого изобретателя Никола Тесла, чьим именем названа единица измерения электромагнитной индукции в системе единиц СИ (цит. по: [Дилтс, 1998 в, с. 336–337]):

“Мне было около 17 лет, когда я стал серьезно думать об изобретениях. Тогда, к моему огромному удовольствию, я заметил, что могу очень легко визуализировать. Мне были не нужны модели, рисунки или эксперименты. Я мог рисовать их в моем сознании. Так, бессознательно я пришел к тому, чтобы разработать новый метод материализации изобретательских идей и конструкций, полностью противоположный чисто экспериментальному и, по моему убеждению, столь же быстрый и эффективный. В тот момент, когда некто конструирует устройство для проверки на практике сырой идеи, он неизбежно оказывается погрязшим в деталях и дефектах такого аппарата. По мере того, как он занимается его усовершенствованием и реконструкцией, способность к концентрации уменьшается и он теряет представление о принципе, лежащем в его основе. Результатов можно достичь, но всегда за счет потери качества.

Мой метод иной. Я не спешу приступить к практической работе. Когда у меня рождается идея, я сразу в воображении начинаю строить прибор. Я изменяю конструкцию, производжу усовершенствования и у себя в мозгу привожу в действие этот прибор. И мне абсолютно безразлично, запускаю ли я свою турбину у себя в мыслях или испытываю в моей мастерской. Я даже могу заметить, что нарушилась ее балансировка. При этом не существует никакой разницы в результатах. Таким образом я быстро развиваю новую концепцию и могу усовершенствовать ее, ни до чего при этом не дотрагиваясь. И как только я дойду до такой стадии, когда произведу в изобретении все возможные улучшения, которые я мог придумать, и когда больше не увижу нигде никаких недостатков, только тогда я воплощаю в конкретной форме продукт моего воображения. Мое устройство неизменно будет работать так, как я и рассчитывал, и результат эксперимента всегда получается таким, каким я его запланировал... Я утверждаю, что воплощение на практике сырой идеи, как это обычно делается, является ничем иным, как потерей энергии, денег и времени”.

Значительная часть данного текста посвящена проблеме наследования приобретенного – это типично первоэтапная проблема. В процессе ее обсуждения довольно часто можно было услышать, что прежде чем говорить о том, что одни компоненты приобретенного признака могут наследоваться, а другие – не наследоваться, и обсуждать какие-то следствия этого, следовало бы показать, что процесс наследования приобретенных признаков вообще может иметь место, что “хоть что-то наследуется”.

Однако показать именно это как раз и невозможно, потому что процесс наследования приобретенных признаков, как он мыслим обычно, не имеет места в природе. Ожидания наследования приобретенных признаков не могут сбыться, так как в случае мысленного представления этого процесса становится ясно, что он неэффективен и нетрудно мысленно значительно повысить его эффективность путем крайне небольших изменений.

При построении концепции на первом этапе необходимо “перепрыгнуть” через доказательства множества следствий, чтобы получить картину процесса, хоть сколько-нибудь приближенную к реальности.

Однако в экспериментальном плане на первом этапе ни в коем случае не нужно пытаться экспериментально проверять какие-либо звенья полученной картины, пусть даже самые важные. И это не только потому, что такая проверка технически невозможна (по крайней мере по объему необходимой работы). Теоретические представления могут правильно описывать качественное протекание процесса и не давать при этом никаких указаний в отношении типичных количественных значений его параметров. В такой ситуации практически любая проверка теории даст отрицательный результат.

На первом этапе экспериментальная работа существенно диссоциирована от теоретической. Единственное, что дает теория планированию эксперимента, так это указание на те параметры, которые могут быть наиболее важными для наличия или отсутствия эффекта. По сути, выбор таких параметров является единственным звеном, соединяющим теорию и эксперимент на первом этапе. Пока не ясно, “много” это или “мало”, но это так.

Отсюда вытекает интересное следствие: протоколы экспериментальной работы на первом этапе при правильной организации исследований слабо зависят от содержания теоретических представлений. Э. Адольф [1971, с. 173] говорил: “...Такого рода эксперименты дают материал для обобщений независимо от того, из какой гипотезы исходил автор, начиная исследование”. К примеру, два исследователя, придерживающиеся абсолютно разных теоретических воззрений, на первом этапе будут использовать буквально один и тот же экспериментальный протокол, на втором – существенно различающиеся протоколы, а на третьем – протоколы вообще практически не будут иметь общих элементов и будут целиком определяться теоретическими представлениями (представлениями о предполагаемых “механизмах”). (Описанная картина будет наблюдаться, если только на первом этапе один из исследователей не перепутает первый этап со вторым, что иногда случается, а на третьем – оба исследователя будут фанатично придерживаться различающихся теоретических представлений).

В свете 3-х этапов развития концепции многое можно добавить и о процессе организации научных центров, и об их последующем развитии.

Многое известно об истории организации научного центра в Колтушах, созданного И.П. Павловым. Несмотря на безусловный отпечаток своего времени видны и некоторые, видимо, универсальные моменты, справедливые, вероятно, и для наших дней.

Среди них в первую очередь следует отметить и то, что научная школа Павлова и научный центр в Колтушах формировались не столько с учетом каких-либо теоретических представлений (об условном рефлексе – в частности), сколько на основе набора экспериментальных моделей (способов обучения, оперирования и тестирования экспериментальных животных), многие из которых были первоначально разработаны лично И.П. Павловым. Нельзя сказать, что у школы Павлова не было никакого “теоретического каркаса”, но безусловно позитивным моментом являлся акцент, сделанный на экспериментальных моделях. Экспериментальные модели – это то, что безусловно полезно, полезно даже в том случае, если связанные с ними теоретические представления

оказываются впоследствии ошибочными или весьма ограниченными в своей применимости. Экспериментальные модели – это то, чему можно эффективно обучать, причем не только особенно предрасположенных к этому, но и всех желающих. В противоположность этому, в случае восприятия конкретной научной теории, наблюдается, как правило, нечто противоположное – специфические теоретические представления хорошо акцептируются лишь некоторыми, у которых они хоть в какой-то форме входят в состав личного опыта, хотя бы на какой-либо из степеней обобщения.

Применительно к вопросу о наследовании приобретенного известны несколько экспериментальных моделей, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. В случае вскармливания это следующие модели:

1) с введением физиологически активных веществ (морфин, тироксин, аллоксан, алкоголь и т.п.);

2) с использованием генетически измененных (трансгенных и нокаутных) животных (исследование потомков, имеющих формально одинаковый генотип и генетически тождественных матерей, но полученных от гомозиготных и гетерозиготных самцов);

3) с механическим (или другим локальным) разрушением структур (разрушением периферических частей нервной системы, разрушением отдельных структур мозга – к примеру, гиппокампа, и т.п.);

4) с квази-естественными воздействиями (к примеру, модель с аудиогенными судорогами – очень молодые животные (постнатальный возраст – несколько дней) подвергаются действию весьма громкого звука, приводящего к судорогам; известна также модель с температурным воздействием и модель с “обогащением” среды обитания);

5) с необычным (искусственно организованным) взаимодействием двух биологических объектов (трансплантация органов и тканей, перенос лимфоидных клеток от животных одной линии к животным другой линии и т.п.); в случае растений к этой категории относятся все опыты с “вегетативной гибридизацией”.

Исследование всякого ранее неизученного процесса естественным образом подразделяется на ряд стадий:

0) нулевая стадия – когда при некотором случайном наборе условий демонстрируется, что процесс имеет место (существует);

1) первая стадия – путем постановки систематических серий экспериментов устанавливаются условия протекания процесса, т.е. из всего множества возможностей выделяются ситуации, область ситуаций, когда процесс существует, и они отделяются от тех случаев, когда его нет, т.е. на этом этапе выявляются факторы, критические для наблюдения/протекания процесса;

2) вторая стадия непрерывно вытекает из первой – путем использования специальных специфичных маркеров (индикаторов) (а не только по конечному результату), определяется динамика протекания процесса, пространственно-временная динамика, устанавливаются морфологические структуры, ответственные за наблюдаемое явление;

3) третья стадия непрерывно вытекает из второй – определяются молекулярные и молекулярно-клеточные механизмы исследуемого процесса. Многие современные исследователи считают эту стадию “истинно научной” – верхом совершенства и образцом для подражания. С нашей же точки зрения – это лишь определенный, хотя и очень важный, этап в цепи событий. На этом этапе последовательность стадий в действительности не кончается – далее процесс продолжают исследовать с точки зрения получения хозяйственно-полезного результата, исследуют возможности медицинского применения и т.п.

Нулевую стадию практически всегда может выполнить один исследователь. Так оно обычно и бывает. А вот для первой стадии очень-очень полезна организация института (факт изобретения научно-исследовательского института, как согласованно действующей группы исследователей, иногда приписывают легендарному американскому изобретателю Томасу Эдисону) – объем работ при переходе от нулевой стадии к первой лавинообразно увеличивается, в то время как основные черты используемых моделей являются уже определенными нулевой стадией. Именно для первой стадии очень важно, чтобы исследователь, организовавший и выполнивший нулевую стадию, превратился в реального руководителя работ (будет ли он при этом официальным руководителем института, научного центра или же процесс пойдет далее без специально оформленной административной структуры – не столь уж важно, важна лишь известная согласованность дальнейших действий участников данного научного направления).

Строго говоря, для перехода от первой стадии ко второй и для перехода от второй стадии к третьей менее важно, чтобы руководителем был исследователь нулевого этапа – достаточным условием стабильного течения исследований является наличие на этой позиции просто толкового человека (на практике на такой позиции оказывается один из исследователей с предыдущего этапа, но необязательно знакомый с этапом нулевым).

Применительно к проблеме наследования приобретенного указанный выше ряд из 5 экспериментальных моделей (точнее – экспериментальных направлений) случайным не является. Первыми указаны наиболее приоритетные направления, а последними – те направления, на которые должно быть обращено внимание в последнюю очередь. Первые две модели – модели с наиболее детерминированным и наиболее легко воспроизводимым влиянием, в то время как две последние являются моделями, заведомо чувствительными к вариациям локальных внешних факторов, обычно трудноконтролируемых, что особенно относится к последней категории – к моделям с необычным взаимодействием двух биологических объектов. По этой причине выбор Т.Д. Лысенко модели вегетативной гибридизации как основной исследовательской модели нельзя назвать удачным, хотя ряд важных закономерностей на этой модели был установлен – например, было показано, что для наибольшего эффекта прививаемый побег должен быть взят от молодого, но не от старого, растения. Разумеется, как отмечалось самим Лысенко, при вегетативной гибридизации

не следует ожидать результатов, аналогичных обычной, половой гибридизации – это другой процесс. Термин “гибридизация” использован в словосочетании “вегетативная гибридизация” лишь как метафора, образно показывающая особенности метода, но не тождество или подобие предполагаемых механизмов [Lysenko, 2001]. Также нельзя назвать удачным выбор Стила [Steele, 1980] модели с переносом лимфоидных клеток от мышей одной линии к другой. Исходное состояние донора, состояние переносимых лимфоидных клеток до момента инъекции и их судьба в первые часы пребывания в организме реципиента плохо поддаются контролю со стороны экспериментатора.

Чтобы не ограничиваться упоминанием лишь отрицательных примеров, обратим внимание и на ряд положительных.

Помимо экспериментальных моделей с использованием физиологически активных веществ, исключительной перспективностью обладают модели с использованием столь популярных ныне генетически измененных животных (трансгенных и нокаутных – первые имеют дополнительный необычный ген, а вторые лишены одного нормального гена или имеют сниженный уровень его экспрессии). Нокауты и трансгены бывают конститутивные (constitutive), индуцибельные (inducible) и тканеспецифические (tissue specific) [Graillhe, Hen, 1999]. В случае классических (конститутивных) нокаутов (или трансгенов) очень интересную информацию может дать сравнение гомозиготных ($-/-$) животных друг с другом, если одно из них было получено от спаривания *гомозиготного* ($-/-$) самца с гетерозиготной ($+/-$) самкой, а второе – от спаривания *гетерозиготного* самца ($+/-$) также с гетерозиготной ($+/-$) самкой. Очевидно, что в 1-м случае (гомозиготный отец) нокаутированный аллель окажется в гомозиготном состоянии повторно, а во 2-м случае (гетерозиготный отец) – впервые. Поэтому не исключено, что фенотипы полученных от этих двух спариваний гомозиготных потомков ($-/-$) будут отличаться друг от друга. Не менее интересно и сопоставление гетерозиготных потомков ($+/-$), полученных от двух этих видов спаривания.

Использование трансгенных и нокаутных животных открывает реальные возможности для исследования именно молекулярных механизмов наследования приобретенного. Если при воздействии фармакологически активного вещества о местоположении локуса, предположительно подвергнутого изменению, можно судить лишь косвенно (например, при воздействии морфина можно исследовать на предмет наличия эпигенетических и генетических изменений окрестности гена, кодирующего опиатные μ -рецепторы [Matthes et al., 1996]), то при наличии трансгена имеется генетически исходно определенный локус, который может быть взят за исходную точку (“эпицентр”) исследования. Зная последовательность нуклеотидов в этом локусе можно, например, посредством обратной полимеразной цепной реакции (Inverse PCR) и некоторых сопутствующих действий определить наличие или отсутствие изменений во фланкирующих последовательностях [Ochman et al., 1989]. Например, зная, что трансген оказался встроен в конкретный интрон определенного гена и что это приве-

ло к снижению уровня его экспрессии, можно предположить, что компенсаторное изменение будет локализовано в регуляторном участке именно этого гена и что оно будет направлено на повышение уровня его экспрессии. Будет ли данное изменение генетическим или эпигенетическим, и будет ли оно наследуемым вообще, – вопрос для последующего исследования, но наиболее важно предполагать, что это изменение с наибольшей вероятностью коснется регуляторного участка именно этого, а не какого-либо другого гена.

Зная генетическую локализацию потенциального источника последующих изменений, можно применить все известные на сегодня методы молекулярной биологии, чтобы установить генетическую или эпигенетическую природу наследуемых индуцированных изменений. Не будет преувеличением сказать, что дальнейшее исследование молекулярных механизмов наследования приобретенного будет происходить через исследование именно трансгенных и нокаутных животных, через исследование эволюционных последствий введения в геном искусственно созданных генетических конструкторов. Результат последующей адаптации генотипа к наличию того или иного трансгена послужит ключом к пониманию эволюции в целом. Эволюция, в том числе морфологическая эволюция и в особенности нейроэволюция, будет понята через исследование генетически измененных животных.

Полный протокол эксперимента с использованием генетически измененных животных, учитывающий все интересные комбинации групп, выглядит следующим образом.

В начале эксперимента имеются гетерозиготные самцы (+/–) и гетерозиготные самки (+/–). Между ними осуществляется скрещивание. Получается потомство, среди которого предположительно имеются гомозиготные (–/–), гетерозиготные (+/–) животные и животные дикого типа (+/+), чья численность ожидается из предположения стандартного менделирования 1 : 2 : 1.

Потомство на данном этапе можно не генотипировать, но из него нужно отобрать только самцов. Эти самцы в возрасте 2 мес. спариваются с заранее отдельно зарезервированными гетерозиготными самками (+/–). Желательно использовать самок, успешно родивших до обсуждаемого спаривания по одному помету (primitivus), а спаривание осуществлять из расчета (1 самец × 1 самка).

После окончания периода спаривания родителей-самцов генотипируют. Рекомендуются осуществлять генотипирование самцов именно после спаривания, а не до него, чтобы, с одной стороны, избежать непосредственно перед спариванием воздействия в виде отрезания 3–6 мм хвоста, что неизбежно при генотипировании, а, с другой стороны, чтобы осуществить спаривание самцов в максимально молодом возрасте (2 мес. или даже ранее), и избежать какой-либо возможной задержки, связанной с генотипированием, поскольку на основе данных, полученных на других моделях (в частности, с неонатальным введением тироксина на сроке P0–P11), показано, что изменения у потомства, полученного от двухмесячных самцов, являются более выраженными, хотя и не всегда достоверно, чем у аналогичных трехмесячных самцов. А вот возраст гетерози-

готовных самок на момент спаривания должен быть не менее 3-х мес. и, как уже было отмечено выше, лучше брать единойжды успешно родивших самок (что, вообще говоря, общепринято в развитийных исследованиях).

В результате этого спаривание получают следующие группы потомков (все родители-самки – гетерозиготны):

- 1) гомозиготные животные ($-/-$), полученные от гетерозиготных самцов ($+/-$) и гетерозиготных самок ($+/-$);
- 2) гетерозиготные животные ($+/-$), полученные от гетерозиготных самцов ($+/-$) и гетерозиготных самок ($+/-$);
- 3) животные дикого типа ($+/+$), полученные от гетерозиготных самцов ($+/-$) и гетерозиготных самок ($+/-$);
- 4) гомозиготные животные ($-/-$), полученные от гомозиготных самцов ($-/-$) и гетерозиготных самок ($+/-$);
- 5) гетерозиготные животные ($+/-$), полученные от гомозиготных самцов ($-/-$) и гетерозиготных самок ($+/-$);
- 6) гетерозиготные животные ($+/-$), полученные от самцов дикого типа ($+/+$) и гетерозиготных самок ($+/-$);
- 7) животные дикого типа ($+/+$), полученные от самцов дикого типа ($+/+$) и гетерозиготных самок ($+/-$).

С точки зрения классической генетики (и с точки зрения официальных рекомендаций по работе с нокаутными и трансгенными животными) наибольший интерес представляет сопоставление группы 1 с группой 3, то есть сравнение гомозиготных животных и животных дикого типа, взятых из одного помета или практически из одного помета (от одной спаривающейся группы). Одна из неофициальных причин этих вполне официальных рекомендаций [Banbury Conference, 1997; Wolfer et al., 2002] заключается в том, что при различных видах скрещивания полученные потомки, имеющие формально одинаковый генотип, почему-то несколько отличаются друг от друга на уровне фенотипа. В настоящее время на эти отличия принято смотреть как на частные методические артефакты, имеющие разнообразные локальные причины, которые на практике так и остаются как правило невыявленными и неконкретизированными. Воспроизводимость этих фенотипических сдвигов никогда ранее не была исследована систематически и их возможные физиологические причины никогда не были проанализированы. Не исключено, что они в действительности являются следствиями физиологической адаптации, зависящей не только от генотипа самого животного, но и от генотипа (и фенотипа) его непосредственных родителей, в особенности от отцовского.

Кроме того, широко известный факт – изменение фенотипа трансгенных или нокаутных животных в ряду поколений, заключающейся в том, что мутантные животные при сохранении одной и той же прежней мутации все более и более становятся похожими на животных дикого типа, объясняется по-видимому не столько генетическим дрейфом (случайным изменением генотипа из-за остаточной гетерозиготности), сколько действием адаптационных процессов лamarковского типа.

С точки зрения ламаркизма-лысенкоизма наибольший интерес представляет сопоставление группы 1 (–/–) с группой 4 (–/–) и сопоставление группы 2 (+/–) с группами 5 (+/–) и 6 (+/–), а также группы 3 (+/+) с группой 7 (+/+) (то есть сопоставление животных, имеющих формально одинаковый генотип и генетически эквивалентных матерей, но полученных от генетически различных родителей-самцов).

Приведенные представления быть может не вполне правильно обозначены как “ламаркизм-лысенкоизм”, и имеется ряд доводов как в пользу, так и против этого термина. С одной стороны, обозначение научной теории на основе имен основателей и разработчиков – известная традиция (см.: дарвинизм, менделизм-морганизм, вейсманизм и т.п.), и в этом смысле этот термин точен. С другой стороны, наследование приобретенного (= ламаркизм-лысенкоизм) отражает лишь одну сторону эволюционного процесса. Наследованием приобретенного эволюционные механизмы не исчерпываются.

Общую же картину эволюционного процесса представляет собой концепция Л.С. Берга – номогенез или эволюция на основе закономерностей [Berg, 1969]. Эволюция на основе закономерностей протекает под влиянием двух факторов – на основе внутреннего стремления к совершенству (к большей эффективности = большему отношению положительного эффекта к факторам расплаты в рамках каждого физиологического процесса) и при посредстве изменений географического ландшафта (когда резкое или постепенное и неуклонное изменение внешних условий приводит к смещению величин положительного эффекта и факторов расплаты). Только этот второй процесс, вовлекающий на самом деле те же самые механизмы, что и первый, принято обозначать как наследование приобретенных признаков (свойств).

Когда же в лабораторных условиях изменение, запускающее адаптационные процессы, обнаруживается не во внешних условиях, не в условиях внешней среды, а представляет собой локальное и искусственно организованное генетическое изменение, как в нокаутном или трансгенном животном, то мы говорим об этом как об экспериментальной модели изучения наследования приобретенного, неявно предполагая при этом, что искусственное внесение генетического изменения инициирует процессы, подобные запускаемым при резком изменении географического ландшафта, только гораздо более детерминированные, более легко контролируемые и более удобные для лабораторного исследования.

Описанный выше эксперимент позволяет в условиях одного и того же опыта сопоставить эффект изменения конкретного гена (классическая постановка вопроса), с тем адаптивным эффектом, который может быть передан от родителя к потомку в виде адаптации к присутствию этого генетического изменения в гомозиготном состоянии (ламарковская постановка вопроса).

Тем самым начинается использование трансгенных и нокаутных животных в качестве инструмента для изучения эволюционного процесса – в качестве инструмента для экспериментального исследования эволюции (и нейроэволюции – в частности).

Само собой разумеется, что выбираемый для такой задачи трансген или нокаут должен давать очень сильно выраженный фенотип, видимый в случае гомозиготного животного, как говорится, “невооруженным глазом”, даже без специального тестирования. Только в этом случае можно ожидать индукции каких-либо адаптивных эффектов, передающихся из данного поколения в последующее. Естественное ограничение на сильный фенотип гомозиготных нокаутов заключается, правда, в том, что эти животные должны оставаться все-таки пригодными для спаривания (в частности, для спаривания с гетерозиготными самками).

Этим требованиям, кажется, удовлетворяют животные со сниженной экспрессией одной из субъединиц NMDA рецепторов – NR1 [Mohn et al., 1999]. Это конститутивный (классический) неполный нокаут (трансгенное животное, где нормальный ген замещен на ген со сниженной экспрессией, но каких-либо целенаправленных действий по изменению сроков или пространственного паттерна его экспрессии не предпринято). В частности, путем гомологичной рекомбинации в эмбриональных стволовых клетках в интрон под номером 20 был вставлен ген резистентности к неомицину, что выразилось в снижении экспрессии гена NR1 (остаточная экспрессия этого гена в мозге гомозиготного животного составила 8.1 % $\pm$ 1.3 % на уровне РНК и 7.3 % $\pm$ 1.4 % на уровне белка, по сравнению с животным дикого типа) [Mohn et al., 1999].

Говоря об ожидаемых результатах, наиболее вероятным предположением будет гипотеза о том, что фенотип гомозиготного животного ($-/-$), полученного от *гомозиготного* самца ($-/-$), будет ослаблен относительно фенотипа гомозиготного животного ($-/-$), полученного от *гетерозиготного* самца ($+/-$) /самки-матери в обоих названных случаях гетерозиготны ($+/-$). Как и в ситуации введения физиологически активных веществ, имеет смысл предполагать, что введение трансгена приведет к множественным адаптивным изменениям, но лишь одно или два из них окажутся наследуемыми. Тем не менее даже единственное наследуемое изменение приведет к множественным и разнообразным смещениям в фенотипе потомка, дополнительным по отношению к смещениям, индуцированным самим трансгеном. Логично ожидать общего уменьшения фенотипических проявлений трансгена. Однако не исключена ситуация, при которой отдельные компоненты фенотипа обсуждаемого животного окажутся даже более выраженными, чем у формально генетически эквивалентного животного, полученного от классического спаривания гетерозиготной самки с гетерозиготным самцом. Как и в случае фармакологических препаратов, у одного и того же потомка, полученного в данном случае от гомозиготного самца и гетерозиготной самки, возможно наблюдение разнообразных по знаку изменений, в том числе и таких, которые могут быть охарактеризованы как “фенотипическая инверсия” (изменения в направлении, противоположном обычному фенотипу гомозиготного животного, полученного от гетерозиготной самки и гетерозиготного самца).

Хотя, надо отметить, появление чистой фенотипической инверсии в случае трансгенных и нокаутных животных с большей вероятностью может быть обнаружено среди гетерозиготных (+/-), а не среди гомозиготных потомков (-/-). Просто в силу того факта, что, в отличие от введения фармакологических препаратов, где препарат вводится как правило только родителю-самцу, но не его потомку, трансген, если мы берем гомозиготного потомка, в равной мере присутствует как у его родителя-самца (-/-), так и у самого тестируемого животного (-/-). В такой ситуации наблюдение фенотипической инверсии маловероятно. Однако при рассмотрении гетерозиготного потомка (+/-), полученного от этого же гомозиготного самца (-/-), фенотипическую инверсию возможно ожидать с относительно большой вероятностью – наследуемое компенсаторное изменение, созданное в рамках гомозиготного организма, в случае организма гетерозиготного может оказаться избыточным, что и приведет к фенотипической инверсии.

Модели с разрушением структур мозга и последующим исследованием потомства (что стоит в нашей классификации под пунктом 3) также имеют свои преимущества. Имеется ввиду случай, когда, к примеру, у молодого самца линии DBA/2J или C57BL/6J в возрасте 4–6 недель разрушают гиппокамп и немного вышележащие области коры, затем в возрасте 8–10 недель этого самца спаривают с интактной самкой этой же линии, и полученное потомство исследуют на предмет наличия поведенческих и морфологических сдвигов. При поведенческом тестировании внимание должно быть сфокусировано на тестах, где поведение является потенциально гиппокамп-зависимым, т.е. таких как водный лабиринт Морриса, условно-рефлекторное замирание (fear conditioning) и двухстороннее активное избегание (shuttle-box). При морфологическом исследовании мозга потомства особо тщательному исследованию должны быть подвергнуты гиппокампальные структуры, такие как интра- и инфрапирамидальные мшистые волокна. Оптимальной кажется окраска по Тиму с последующим количественным измерением площадей, занимаемых на срезах мозга интра- и инфрапирамидальными гиппокампальными мшистыми волокнами (методика: [Pleskacheva et al., 2000]).

Громадным преимуществом моделей с разрушением структур мозга является возможность асимметричного разрушения структур с последующим исследованием возможной асимметрии у потомства. Это преимущество особенно ярко проявляется при сопоставлении с моделями с введением физиологически активных веществ, таких как морфин и тироксин, а также при сопоставлении с моделями с использованием трансгенных животных (типа конститутивных нокаутов, как то NMDAR1), где какая-либо асимметрия в воздействии на родителя-самца принципиально невозможна.

Типичный эксперимент с разрушением структур мозга, к примеру, гиппокампальной формации, должен состоять из 4-х групп:

- 1) самцы с разрушением левой части гиппокампа;
- 2) самцы с разрушением правой части гиппокампа;

- 3) самцы с двухсторонним разрушением гиппокампа;
- 4) интактные самцы (без разрушений).

При тестировании потомства, полученного от этих самцов, особое внимание должно быть уделено тестам, где возможно наблюдение асимметрии в поведении. К примеру, в водном лабиринте Морриса животные могут иметь тенденцию плавать по часовой или против-часовой стрелки. Также должна быть детально исследована морфология гиппокампальной формации потомства на предмет наличия асимметрии, причем следует помнить, что, как и во многих других случаях, возможно наблюдение существенных различий между потомками-самками и потомками-самцами, полученными от одного и того же родителя-самца (с симметричным или асимметричным разрушением мозга). Как и для ситуации введения физиологически активных веществ, возраст нанесения воздействия и возраст спаривания являются очень важными параметрами. Они должны быть, по крайней мере на первом этапе, как можно меньше. Хотя сам интервал между разрушением и спариванием, его длительность, является очень серьезным вопросом для исследования, поскольку для фармакологических воздействий известны случаи, приведшие к положительным результатам, где интервал между воздействием и спариванием составлял как 24 часа [Cicero et al., 1995], так и более 2-х мес. [Bakke et al., 1976]. Несмотря на то, что длительность сперматогенеза, как известно, составляет порядка 35 дней для мыши и 42 дня для крысы [Friedler, 1996].

Существует несколько способов локального разрушения структур мозга. Однако широко применяемые методы, позволяющие осуществлять разрушение наиболее точно, – методы с введением токсических веществ, например в гиппокамп, не могут быть использованы по теоретическим соображениям (никто не может гарантировать, что токсическое вещество или его метаболит не окажет непосредственного влияния на половые клетки самца).

Наиболее привлекательным методом кажется холодовое разрушение гиппокампа и вышележащей коры. Согласно этому методу к черепу животного (мыши) на 5 сек прижимают металлический стержень с плоским концом 2 мм в диаметре, охлажденный до температуры -75°C [Krejci et al., 1993]. Отсутствие необходимости изготовления отверстия в черепе является очевидным преимуществом (по сравнению со старыми методами, где разрушение осуществлялось механически). Разумеется, после нанесения воздействия и последующего спаривания, родители-самцы должны быть исследованы в тех же тестах, что и их потомство, включая измерение величины нанесенных разрушений и, в частности, при возможности должна быть проведена морфометрия интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон в гиппокампе.

Ожидаемые результаты являются трудно предсказуемыми. Исследование последствий разрушений структур мозга родителей-самцов у потомства – предельно слабо изученная область. Насколько известно, последствия асимметричных разрушений в плане наличия асимметрии у потомства не исследованы вообще. Однако не следует удивляться, если окажется, что последствия асим-

метричных разрушений будут выражаться у потомства в виде гипертрофии на той стороне мозга, где ранее было нанесено разрушение у самца – будущего родителя (как бы фенотипическая инверсия, но только специфически проявляющаяся на ранее разрушенной стороне).

Среди моделей с квазиестественными воздействиями (4-й пункт нашей классификации), помимо моделей с аудиогенными судорогами, интерес может представлять, как это ни странно, модель с обогащением среды обитания. Обычно молчаливо предполагается, что для сильного эффекта воздействие обязательно должно быть стрессорным (если температурное воздействие – то очень сильно пониженная температура и т.п.). Однако эксперименты с морфином и сопутствующий теоретический анализ показали, что биологически положительное воздействие может вызывать не меньший, а быть может и существенно больший, эффект.

Стандартное содержание лабораторных животных в виварии, в очень маленьких клетках (по сравнению с естественной средой обитания мышевидных грызунов), никак нельзя назвать комфортным или же биологически адекватным. Причем срок разведения животных в таких условиях для отдельных линий достигает практически 100 лет. Поэтому даже относительно небольшое улучшение этих условий, такое как увеличение площади клетки в 4 раза (к примеру, для 4 животных, переход от клетки Т2а к клетке Т4), помещение в клетку домиков-укрытий, разных деревянных и картонных трубок-туннелей, веток, сена, соломы, еловых, сосновых и кедровых шишек и многих других естественных объектов, а также систематическое обновление этих предметов, скажем помещение абсолютно новой “игрушки” раз в 3 дня, может оказать очень существенное влияние на фенотип животных и, что как раз требует проверки, фенотип их потомства. В такого рода экспериментах к обогащению среды обитания будущих родителей-самцов желательно переходить как можно раньше, не позднее чем на 21-й день (Р21), и далее требуется поддерживать новизну этой среды путем систематического внесения всё новых и новых объектов, вплоть до периода спаривания, начало которого для самцов мышей может приходиться на 60-й день (Р60).

Не исключено, что раннее обогащение среды обитания родителей-самцов приведет у их потомства к реактивации тех “реликтовых генов” [Harms, 1929, 1934] и их отдельных регуляторных участков, которые ранее были маскированы (метилированы или инактивированы другим способом) вследствие многолетнего разведения этих мелких мышевидных млекопитающих в лабораторных условиях.

Подводя некоторый итог всему вышесказанному, следует отметить, подтверждая старое эмпирическое правило, что единой и универсальной экспериментальной модели, пригодной для всех случаев, существовать не может. Наследование приобретенного – многоплановое явление, и разные его стороны должны быть рассмотрены с различных точек зрения, исследованы на различных моделях и с применением разных экспериментальных методов, каждый из которых имеет свои преимущества и, разумеется, недостатки тоже.

4.7. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМ: ОРГАНИЗАЦИЯ ПОВЕДЕНИЯ, ОНТОГЕНЕЗ МОЗГА, НЕЙРОЭВОЛЮЦИЯ

Существует множество научных вопросов, которые являются интересными и доступными для экспериментального изучения. Однако среди них лишь малую часть составляют вопросы, являющиеся тормозом общего развития наших представлений в какой-либо довольно обширной области науки.

Выше рассматривался вопрос о последовательности действий в рамках изучения одной проблемы. Под изучением некоторой проблемы здесь и дальше понимается исключительно изучение некоторого процесса – термины процесс и проблема являются практически синонимами. Проблема заключается в получении ясных представлений о процессе. Известны рассуждения И.П. Павлова [Анохин, 1968, с. 267–268] о том, что при изучении любого нового вопроса в первую очередь надо установить условия начала, течения и окончания процесса (“правила деятельности”), затем динамику его распространения либо протекания и только после этого возможно исследование его механизмов (“элементарных жизненных явлений”). Любая другая стратегия будет неэффективной. Это закономерность внутри одной проблемы (процесса).

Похожие закономерности существуют и при переходе от одной проблемы к другой (при переходе от изучения одного процесса к изучению другого процесса). Например, рассмотрим следующие процессы:

- 1) организация поведения (когда животное в течение небольшого интервала времени относительно периода его индивидуальной жизни учится какому-то полезному для него навыку);
- 2) онтогенетическое развитие мозга (морфологическое развитие мозга в период от зачатия животного до его взрослого состояния или смерти);
- 3) нейроэволюция (процесс эволюции мозга в ряду поколений в течение длительных геологических эпох).

Каждый из этих процессов имеет свои временные рамки, свои положительные эффекты и свои факторы расплаты. А потому каждый из них может быть изучен независимо. Однако сама последовательность их изучения является крайне важной.

Совершенно ясно, что четкие представления о процессах, происходящих в течение организации поведенческого акта, являются необходимыми для начала исследования онтогенетического развития мозга. В частности, процесс онтогенетического созревания мозга есть процесс морфологический и для его понимания необходимо иметь представления, зачем эта морфология нужна и как она будет использоваться в течение жизни взрослого животного. Таким образом, отсутствие представлений об организации поведения является тормозом для развития представлений об онтогенетическом развитии мозга.

Аналогичные отношения существуют между онтогенетическим развитием мозга и нейроэволюцией: ясные представления об онтогенетическом развитии мозга являются строго необходимыми для начала исследования нейроэволюции. Нетрудно заметить, что процесс нейроэволюции является в первую оче-

редь процессом эволюции механизмов онтогенетического развития мозга. А потому отсутствие представлений об онтогенетическом развитии мозга является тормозом развития представлений о нейроэволюции.

Вышеописанная последовательность изучения проблем позволяет выдвинуть предположение общего характера: первыми исследуются процессы, имеющие наименьший временной масштаб, а последними – наиболее длительный. В этой ситуации нет никакой мистики, поскольку наиболее быстропротекающие процессы происходят при наибольшем числе фиксированных внешних факторов (например, при организации поведения морфологическая структура мозга остается практически неизменной, а в процессе онтогенетического развития мозга остается неизменным генотип организма). В этом смысле процесс организации поведения вне всякого сомнения проще процесса нейроэволюции.

В настоящее время существует представление о том, что поведение, онтогенез мозга и нейроэволюция составляют так называемую “циркулярную ловушку” [Анохин, 1996], заключающуюся в том, что все эти проблемы могут быть решены только одновременно, в едином комплексе. Я полностью согласен с тем, что упомянутые три процесса являются отчасти внутренне связанными. Однако изучаться они должны, по крайней мере на теоретическом уровне, строго в описанной последовательности, а отнюдь не одновременно.

Данная последовательность есть последовательность целей: цель нейроэволюции – создание генотипа, обеспечивающего процесс онтогенетического развития мозга, а цель онтогенетического развития мозга – создание морфологии, пригодной для организации поведения. Под целью мы понимаем совокупность положительных эффектов, сопряженных с факторами расплаты. В этом смысле цель практически тождественна главному положительному эффекту, на достижение которого направлен обсуждаемый процесс. При обсуждении процесса онтогенетического развития мозга необходимо иметь ясную картину того состояния, которое должно быть достигнуто в результате развития. Данное состояние полностью определено потребностями процесса организации поведения. Если мы не знаем, каково должно быть устройство мозга для эффективной организации поведения, если мы не знаем конкретной цели развития мозга, то бессмысленно обсуждать сам процесс онтогенетического развития, поскольку обсуждение процесса необходимо начинать с выделения главного положительного эффекта и факторов расплаты. Поэтому отсутствие ясных представлений об организации поведения является тормозом развития представлений об онтогенетическом развитии мозга.

В настоящее время общепринято, что мозг взрослого млекопитающего устроен “сложно”. Это, по-видимому, соответствует реальности, но попробуйте представить себе процесс онтогенетического развития, результатом которого является создание чего-то “сложного”. Абсурдно, не правда ли? Между тем реальная ситуация очень близко приближается к указанной.

Для начала продуктивного обсуждения онтогенетического развития мозга необходимо иметь более конкретные представления об основных требованиях, предъявляемых поведением к морфологии мозга. Необходимо знать, какая

структура мозга должна быть идеальной с точки зрения организации поведения. Конструкция мозга определена в конечном счете именно процессом организации поведения и служит для достижения его максимальной эффективности (максимальной эффективности процесса организации поведения).

В случае с нейроэволюцией ситуация несколько сложнее. Часто имплицитно подразумевают, что целью эволюции является создание более сложного мозга (морфологически более сложного). Это глубокое заблуждение. В действительности целью нейроэволюции является создание высокоэффективного процесса онтогенетического развития мозга. В частности, косвенным образом известно, что высокая сложность мозга хороша для организации поведения. Однако эта сложность лимитируется низкой эффективностью процесса онтогенетического развития, поэтому целью нейроэволюции является снижение факторов расплаты за онтогенетическое развитие мозга. Кроме того, известно, что в случае с онтогенетическим развитием мозга факторы расплаты и положительный эффект в значительной мере разделены во времени: основные факторы расплаты приходятся на более ранние периоды онтогенетического развития, чем периоды получения наибольшего положительного эффекта (последнее сопряжено либо со взрослым состоянием, либо, точнее говоря, с определенной целенаправленной поведенческой активностью организма).

Как уже было фактически сказано выше, целью процесса нейроэволюции является не увеличение сложности мозга, а повышение эффективности его онтогенетического развития. Отсюда вытекает несколько следствий. Конечно, повышенная эффективность онтогенетического развития может быть использована для увеличения сложности мозга (что обычно и происходит). Однако результатом нейроэволюции, повышения эффективности процесса онтогенетического развития может быть и упрощение мозга и, быть может, даже уменьшение его объема. Однако главное следствие для нас сейчас заключается в том, что без ясных представлений о процессе онтогенетического развития мозга обсуждение процесса нейроэволюции превращается в профанацию. Отсутствие представлений о цели нейроэволюции, компонентами которой являются основные положительные и отрицательные эффекты процесса онтогенеза мозга, не оставляет никаких шансов на понимание самого процесса нейроэволюции. Таким образом, отсутствие ясных представлений о процессе онтогенетического развития мозга является тормозом развития представлений о процессе нейроэволюции в целом.

Представление об отдельных элементах, тормозящих всеобщее развитие, имеет очень глубокие корни [Богданов, 1989], но с достаточной подробностью было разработано лишь Г.С. Альтшуллером и Р.Б. Шапиро [1956] применительно к эволюции технических систем. Наши собственные идеи восходят к представлениям Г.С. Альтшуллера о неравномерном развитии частей технической системы (машины) и о техническом противоречии. Согласно Г.С. Альтшуллеру, технические системы (например велосипед, самолет и др.) развиваются неравномерно – одни части обгоняют в своем развитии другие (например, избоб-

речение механизма свободного хода в случае велосипеда позволило увеличить скорость, но сделала езду небезопасной из-за отсутствия в то время специальных тормозов). При этом возникают технические противоречия – возникают ситуации, когда попытка улучшить одну характеристику машины (например, скорость) неизбежно наталкивается на ухудшение другой (например, безопасности). Данная ситуация может быть преодолена только через разрешение технического противоречия, в результате чего будет возможно создание машины, сочетающей оба важных качества (например, изобретение тормоза позволило создать быстрый и одновременно достаточно безопасный велосипед).

В развитии любой машины в любой условно выделенный момент времени главное противоречие (тормоз всеобщего развития) является единственным и неслучайным. Аналогичная ситуация существует и до первого функционирования машины. Например, при создании самолета основным тормозом процесса долгое время было отсутствие достаточно мощного и легкого двигателя, в то время как все остальные компоненты (крылья, фюзеляж, системы управления) могли быть созданы значительно ранее фактического создания самолета. Только с изобретением поршневого бензинового двигателя Отто самолет получил реальную возможность полететь. Отсутствие хорошего двигателя являлось всеобщим тормозом: совершенствование других компонентов при отсутствии двигателя было бессмысленно. Например, самолет Можайского в отношении его общей схемы был даже более совершен и более близок к современным самолетам, чем самолет братьев Райт, то тяжелая паровая машина не оставляла ему возможности подняться в воздух.

Нечто подобное существует и при построении биологических концепций: цепочка задач “процесс организации поведения – процесс онтогенетического развития мозга – процесс нейроэволюции” не может быть решена в обратном порядке. Однако каждая из этих задач является актуальной и в отдельности.

Например, в соответствии с современными представлениями о работе мозга (если бы они соответствовали реальности), птицы и млекопитающие не могли бы демонстрировать того эффективного поведения, которое часто экспериментально наблюдается, особенно если обратиться к человеку (многое можно найти в выводах психологических исследований, проведенных в XX в., особенно в области психологии памяти).

В соответствии с современными представлениями об онтогенетическом развитии мозга птицы и млекопитающие просто не могут иметь столь сложно в морфологическом смысле организованного мозга, которым они в действительности (а не в наших представлениях) располагают. Известные нам механизмы онтогенетического развития мозга не позволяют создать даже жалкое подобие реального мозга птицы и млекопитающего. Таким образом, эффективность известных ныне механизмов индивидуального развития мозга так же недостаточна по сравнению с природными, как и эффективность известных механизмов организации поведения недостаточна при сравнении с природными аналогами.

Еще более интересна ситуация с нейроэволюцией. Современные представления о механизмах нейроэволюции иначе как “отсутствующими” называть не приходится. Попадающиеся время от времени в литературе формальные апелляции к естественному отбору могут вызывать только недоумение. Отдельные поправки к этим представлениям, например о повышенных “буферных” способностях мозга в отношении фенотипических проявлений мутаций [Lipp, 1979, 1989, 1996] и об определяющей роли дальнедействующих влияний в процессе онтогенетического развития мозга (влияний одних структур на другие, в том числе и через импульсную активность, включая влияния со стороны периферии на центральные структуры) [Deacon, 1990, 1995], заслуживают внимания, но являются недостаточными для создания ясной картины нейроэволюции. Многочисленные экспериментальные данные о том, что мозг мыши значительно сложнее мозга ящерицы, равным счетом ничего не проясняют. Все-возможные корреляции с поведением и способностями к обучению также направлены на решение совершенно другой задачи.

Некоторую пользу можно извлечь из замечания А.Н. Северцова о том, что эволюционные изменения мозга, как и многие другие общие, повышающие жизнедеятельность организма морфо-физиологические изменения (ароморфозы), происходят путем изменения ранних стадий эмбрионального развития (путем архаллаксиса), а не путем надставок конечных стадий (т.е. не путем анаболии). Путем анаболии возникают изменения в уже ранее существовавших органах взрослых форм [Северцов, 1945, т. 3, с. 450–451].

Согласно А.Н. Северцову, путем анаболии возникают в основном приспособления к частичным изменениям уже существовавших условий окружающей среды, в то время как путем архаллаксиса во многих случаях развиваются **новые**, у предков не существовавшие признаки, а также резкие изменения таких древних признаков, которые не могут быть объяснены развитием путем анаболии. Отсюда следует, что эволюция мозга не может быть объяснена прямым привлечением механизма наследования приобретенных признаков и/или наследования их отдельных компонентов. Хотя аналогичный по эффективности механизм, безусловно, должен существовать в природе. Последний может оказаться даже более эффективным, чем механизм наследования приобретенного.

Современная теория эволюции не в состоянии объяснить не только морфологическую нейроэволюцию, но и обычную, соматическую морфологическую эволюцию. При этом современная синтетическая теория (СТЭ) игнорирует не только ламарковские процессы, но и процессы отбора половых клеток (“germinal selection” – по терминологии А. Вейсмана), которые обсуждались выше в качестве одного из примеров. Между тем зачатковый отбор не требует существования никаких дополнительных специальных механизмов, на которые обычно ссылаются при обсуждении невозможности существования ламарковских процессов. Процесс отбора половых клеток согласно представлениям Вейсмана возможен внутри любой гетерозиготной особи и, соответственно, может играть значимую роль в любой аутбредной популяции.

Тем не менее процесс “зачаткового отбора” (germinal selection) практически игнорируется на протяжении последних 100 лет и упоминание о нем можно встретить лишь в исторических обзорах да в тех публикациях, где полученные экспериментальные данные склоняют исследователей в сторону Ламарковского объяснения, хотя в последнем случае имя А. Вейсмана как правило не приводится [Bakke et al., 1976; Cicero et al., 1995; Friedler, 1996].

С другой стороны, в настоящее время известны исследования [Lipp, Wolfer, 1999], где в условиях, приближенных к естественным, была зарегистрирована достаточно высокая скорость морфологической нейроэволюции. В течение двух лет изучались интра-, инфра- и супрапирамидальные мшистые волокна в гиппокампе на популяции мышей, образованной четырьмя лабораторными линиями (NZB, СЗН, DBA/2, C57BL/6) и содержащейся под открытым небом на специально огороженной и изолированной от других грызунов территории (два независимых пенала 20 · 20 м каждый с заглубленными укрытиями посередине; место проведения эксперимента – Тверская область). Контрольная популяция из скрещиваемых случайным образом животных этих же линий содержалась в лабораторных условиях. Авторы рассматривают полученную высокую скорость морфологической эволюции в псевдоприродной популяции в качестве доказательства эффективности естественного отбора. Однако согласно более взвешенному взгляду, в данной экспериментальной ситуации возможно существование и совместное действие трех механизмов: 1) естественный отбор (natural selection); 2) отбор сперматозоидов и яйцеклеток (germinal selection); 3) наследование компонентов благоприобретенных признаков.

Для исключения каждой из упомянутых возможностей необходимы дополнительные эксперименты. Практически идентичные слова можно сказать применительно к каждому эксперименту, проводимому в условиях, приближенных к естественным, с целью изучения эволюционного процесса (таких экспериментов, по-видимому, было выполнено немного – нам детально известны лишь один вышеобсуждавшийся; многие эксперименты, выполненные на природных и квазиприродных популяциях с привлечением искусственного отбора (известны, например, эксперименты Д.К. Беляева с лисицами), не имеют отношения к обсуждаемой проблеме, хотя и интересны по-своему).

Во всех этих случаях высокая эффективность эволюционного процесса не доказывает высокой эффективности естественного отбора.

Глава 5

СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП ЭВОЛЮЦИОННОЙ ТЕОРИИ

5.1. РАЗДЕЛЕНИЕ ПРИОБРЕТЕННОГО ПРИЗНАКА КАК ПРОЦЕСС

5.1.1. Развитие представлений о наследовании приобретенного

В области эволюционной биологии с середины прошлого века известны две ведущие концепции: представления Ламарка о наследовании благоприобретенных признаков [Шмальгаузен, 1969] и теория Дарвина о естественном отборе [Дарвин, 1991]. Первая из сопоставляемых концепций предполагает как значительно более крупный положительный эффект, так и значительно более существенные факторы расплаты за его получение. Действительно, наследование благоприобретенных признаков, по общепринятому мнению, предполагает высочайшую скорость морфологической эволюции. Однако, как будет ясно из дальнейшего, этот положительный эффект роковым образом сопряжен с грандиозными факторами расплаты.

В частности, согласно современным представлениям, приобретение любого адаптивного признака связано с изменением сроков или уровней экспрессии многих генов. Эти гены в большинстве случаев обладают плейотропным действием и ответственны за множество универсальных функциональных блоков [Уголев, 1987], использующихся в течение онтогенеза организма в громадном количестве разнообразных функциональных систем [Анохин, 1968]. Поэтому даже небольшая модификация регуляторных участков каждого из этих генов, как генетическая, так и эпигенетическая [Jablonka, Lamb, 1995], предположительно необходимая для наследования благоприобретенного признака, приведет к неизбежным множественным рассогласованиям во всех соответствующих функциональных системах в течение онтогенеза потомка.

С другой стороны, в процессе приобретения адаптации животным далеко не все гены, участвующие в дальнейшем в поддержании приобретенного признака, одинаково ответственны за темпы и глубину адаптации. Среди них всегда имеются один или два гена, лимитирующие скорость и конечный результат адаптации, в то время как остальные участвующие гены имеют относительно большой запас в регулировании своей экспрессии. Структурная устойчивость

целого, по А.А. Богданову [1989], определяется наименьшей его частичной устойчивостью. Поэтому, для наибольшей эффективности процесса наследования приобретенного, должно иметь место наследование изменений в регуляторных участках лишь одного или двух генов. Это должны быть именно те гены, которые ограничивают темпы и глубину адаптации при наличии соответствующего внешнего воздействия.

Таким образом, в дискуссии о наследовании приобретенного необходимо перейти от представлений, связанных с наследованием слитных приобретенных признаков (или, как иногда говорят, “приобретенных свойств” – полигенных признаков), к представлениям о наследовании лишь отдельных компонентов этих приобретенных признаков, к представлениям о разделении приобретенного признака в процессе наследования на небольшую наследуемую часть, определяемую одним-двумя генами, и значительно превосходящую ее по генному представительству часть ненаследуемую.

Необходимо признать, что данные представления созвучны взглядам Т.Д. Лысенко [1948а, с. 29–30], согласно которым *“Многочисленные факты показывают, что изменение различных участков тела растительного или животного организма не одинаково часто и не в одинаковой степени фиксируется половыми клетками”*. Однако Т.Д. Лысенко не разработал данный вопрос с достаточной подробностью, поэтому его мнение не оказало существенного влияния на развитие биологической науки. Аналогичная ситуация имела место в истории биологии неоднократно. Примерами могут быть случаи с биогенетическим законом и принципом эффективности: зачатки обеих закономерностей были намечены еще Ч. Дарвином [1991], но биогенетический закон по факту был разработан Ф. Мюллером и Э. Геккелем [Рэфф, Кофмен, 1986], а принцип эффективности – А.М. Уголевым [1985].

Под компонентом приобретенного признака мы понимаем изменение экспрессии какого-либо гена, участвующего в его образовании. Компонент в таком понимании является одновременно частью фенотипа и частью генотипа: как часть фенотипа он обладает таким свойством, как пластичность и может являться компонентом какой-либо функциональной системы [Анохин, 1968]. Как часть генотипа он локализован в каком-то локусе и его проявление в фенотипе зависит от множества других генов, транскрипционных факторов и внешних условий [Майр, 1974].

Данное представление не является необычным, поскольку в действительности любой ген до момента начала своей экспрессии может строго считаться компонентом генотипа и мы можем говорить о нем только в терминах его потенциальных возможностей (свойств), но как только этот же ген начинает экспрессироваться, то его экспрессия сразу становится типичным компонентом фенотипа, зависящим от многих других генов и от внешних условий (в конечном счете и от условий внешней среды).

Организм, приобретенный признак и компонент приобретенного признака могут быть представлены графически в виде “матрешки”.

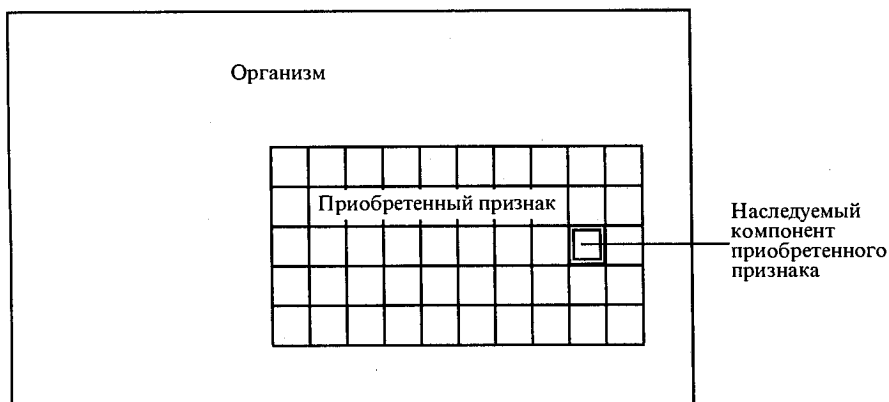
Образно говоря, генотип можно условно выделить из любой соматической клетки, если мысленно заморозить в ней любую транскрипционную актив-

ность и удалить почти все специфичные белковые продукты, включая транскрипционные факторы. Оставшееся будет генотипом. Данное представление является довольно грубым, но тем не менее оно в какой-то мере отражает имеющуюся точку зрения.

В настоящем контексте, строго говоря, следует использовать понятие “наследственность”, поскольку более привычный термин “генотип” нуждается в добавлениях и пояснениях. В частности, несколько лет тому назад было принято говорить о генетических изменениях как об изменениях наследственных, а об эпигенетических как о ненаследственных либо как об изменениях, относящихся к взаимодействию генетических факторов в процессе развития организма [Майр, 1974, с. 429]. Однако впоследствии выяснилось, что среди негенетических факторов также могут существовать наследственные, и под термином “эпигенетические факторы” стали понимать любые факторы, которые изменяют способность гена к экспрессии, не затрагивая базовой нуклеотидной последовательности. (Одна из установленных форм эпигенетического изменения связана со степенью метилирования остатков цитозина в последовательностях 5'-CG, фланкирующих 5'-область гена. Повышение степени метилирования в этом участке коррелирует с уменьшением или полным подавлением экспрессии соседнего гена, а понижение – с повышением уровня экспрессии.) [Сингер, Берг, 1998, т. 2, с. 9]. При этом значение термина “генетическое изменение” как изменение последовательности нуклеотидов в ДНК не претерпело никакой модификации [Jablonka, Lamb, 1995].

Однако далее мы все-таки используем более привычный термин “генотип”, не забывая при этом, что с формальных позиций термин “наследственность” более адекватен.

Такое понимание означает, что при рассмотрении компонента приобретенного признака как части фенотипа необходимо полагать, что его свойства зависят от локализации (принадлежности к той или иной ткани или органу) и от времени (от периода онтогенетического развития организма). При рассмотрении этого же компонента как части генотипа обычно (в подавляющем большинстве случаев) его свойства следует считать не зависящими от локали-



зации и времени. Принято считать, что практически все клетки организма, включая стволовые половые и исключая известные специальные случаи (зрелые гаметы, клетки иммунной системы, эритроциты у млекопитающих и пр.), имеют одинаковый генотип и он не меняется с течением времени. Это справедливо и для ненаследуемых компонентов приобретенного признака. Если же обсуждаемый компонент, рассматриваемый как часть генотипа, является наследуемым компонентом приобретенного признака, то утверждение о его идентичности во всех органах и тканях во все моменты времени является уже несправедливым: изменение рассматриваемого гена в гаметах может не совпадать с имеющимся или отсутствующим изменением в соматических клетках, принадлежащих к рассматриваемой функциональной системе, а последнее может не совпадать с отсутствием всякого изменения в других соматических клетках этого организма.

Таким образом, представленный рисунок может иметь двойное прочтение: каждый маленький квадратик (компонент приобретенного признака) может считаться либо частью внутриклеточного хозяйства какой-либо соматической клетки в определенный период жизни организма, либо отдельным геном или даже одним его регуляторным сайтом, расположенным в случае ненаследуемого компонента в идентичном виде во всех клетках организма, включая половые, а в случае наследуемого – генотип у разных клеток организма будет различен. Для самого факта наследования компонента необходимо только изменение генотипа зрелых гамет, в то время как генотип соматических клеток принадлежащих к рассматриваемой функциональной системе, а также генотип остальных соматических клеток, может быть не изменен.

Данный вариант наиболее вероятен: изменение генотипа гамет только функционально сходно с изменением экспрессии обсуждаемого гена в соматических клетках рассматриваемой функциональной системы. Оно будет, быть может, связано с изменением этого же гена или его конкретного регуляторного сайта, но сами молекулярные события вокруг этого гена или сайта в двух рассматриваемых случаях могут быть различны и иметь лишь частичное сходство.

Таким образом, наследование компонента приобретенного признака заключается в наличии у потомка тенденции к изменению экспрессии соответствующего гена, что может выражаться в виде тенденции к изменению интенсивности экспрессии, к смещению периода экспрессии или просто в виде измененной чувствительности к какому-либо транскрипционному фактору.

Принятое нами представление о компоненте благоприобретенного признака формально не противоречит известному определению понятия “признак”.

“Признак – особенность члена данной популяции или таксона, по которому он отличается от члена другой группы или таксона” [Майр, 1974, с. 424].

Это определение допускает обсуждение “особенностей” как на уровне фенотипа, так и на уровне генотипа, и на уровне любых дробных единиц, доступных для экспериментальной регистрации или же только мыслимых (предполагаемых существующими). Данная особенность может относиться как к соматическим клеткам, так и к половым клеткам организма.

Вслед за М. Сингер и П. Бергом [1998, т. 2, с. 24] “мы определяем ген как совокупность сегментов ДНК, которые вместе составляют экспрессируемую единицу, обуславливающую образование специфического функционального продукта – либо молекулы РНК, либо полипептида. К сегментам ДНК, составляющим ген, относятся:

1. Единица транскрипции, которая представляет собой протяженный участок ДНК, кодирующий последовательность первичного транскрипта; в нее входят а) последовательность, кодирующая либо зрелую РНК, либо белковый продукт; б) интроны; в) 5'-лидерная и 3'-трейлерная последовательности, которые присутствуют в зрелых мРНК, а также промежуточные последовательности (спейсеры), которые удаляются в ходе процессинга первичных транскриптов генов, кодирующих РНК.

2. Минимальные последовательности, необходимые для начала правильной транскрипции (промотор) и для образования правильного 3'-конца зрелой РНК.

3. Последовательности, регулирующие частоту инициации транскрипции; к ним относятся последовательности, ответственные за индуцибельность и репрессию транскрипции, а также клеточную, тканевую и временную специфичность транскрипции. Эти области так разнообразны по строению, положению и функциям, что для них трудно найти одно простое и емкое название. К их числу относятся энхансеры и сайленсеры – последовательности, которые оказывают дистанционное влияние на инициацию транскрипции независимо от своей ориентации относительно точки начала транскрипции.

В наше определение гена не включены ни последовательности ДНК, которые влияют на пространственную конфигурацию гена в хроматине, ни последовательности, которые регулируют его топологию. Не вошли сюда и последовательности ДНК, которые кодируют белки и РНК, влияющие на экспрессию отдельных единиц транскрипции”.

Таким образом, компонентом приобретенного признака можно считать генетическое или эпигенетическое изменение регуляторного участка любого гена, расположенного в любой соматической либо половой клетке организма в любой момент времени его жизни.

Отсюда следует, что наследование компонента благоприобретенного признака состоит в наличии генетического или эпигенетического изменения регуляторного участка любого гена, локализованного в половых клетках и сохраняющегося в течение развития последних до зрелых гамет включительно.

5.1.2. Разделение слитного приобретенного признака на наследуемые и ненаследуемые компоненты в течение эволюционного эпизода (декларирование разделения, шаг № 1 в построении концепции)

Во времена Ч. Дарвина в качестве основных факторов расплаты процесса наследования благоприобретенных признаков можно было выделить только “сложность предполагаемого процесса”. Данный факт в принципе позволяет

использовать “Прием 2”, однако исторически этого сделано не было, а последующее развитие молекулярной биологии позволило конкретизировать факторы расплаты и использовать “Прием 1” (прием 1, как правило, эффективней – с большей вероятностью дает решение проблемы).

Конкретизировать факторы расплаты у обсуждаемого процесса стало возможным только после того, как был осуществлен переход от представлений раннего менделизма “один ген – один признак” к представлениям о плейотропном действии гена (один ген может влиять на множество самых разнообразных признаков организма, причем на разных стадиях онтогенеза это влияние может быть различно) и о том, что большинство признаков полигенные (сложные) – один признак является результатом совместного действия многих генов, расположенных быть может в разных локусах [Майр, 1974; Грант, 1991; Воронцов, 1999]. По этим представлениям процесс наследования любого благоприобретенного признака был бы сопряжен с изменением регуляторных участков многих генов и изменение каждого регуляторного участка привело бы в течение онтогенеза потомка к множественным нарушениям развития, в том числе и приводящим к летальному исходу.

Таким образом, основным фактором расплаты процесса наследования благоприобретенного признака в настоящее время необходимо признать гибель потомства в течение раннего онтогенетического развития. Чем больше генов вовлечено в формирование благоприобретенного признака, тем выше вероятность нарушения онтогенеза потомков при его наследовании.

Однако совершенно очевидно, что, с одной стороны, изменение экспрессии разных генов имеет разную ценность для формирования приобретенного признака, а с другой – изменение экспрессии разных генов в разной мере определяет нарушения онтогенеза. Ситуация, когда изменение регуляторного участка одного и того же гена является наиболее важным для формирования приобретенного признака и вызывает наибольшие нарушения онтогенеза теоретически допустима, но крайне маловероятна. Поэтому среди генетических детерминант приобретенного признака могут быть выделены две части: наиболее важная для его быстрого приобретения и вызывающая наибольшие нарушения онтогенеза.

Благоприобретенный признак как слитное понятие должен быть расчленен на совокупность компонентов, каждый из которых имеет свою собственную индивидуальную судьбу в фило- и онтогенезе. Компоненты приобретенного признака в течение конкретного эволюционного эпизода должны быть разделены на две группы – наследуемые и ненаследуемые. Закономерности взаимодействия наследуемых и ненаследуемых компонентов приобретенного признака и судьба любого условно выделенного компонента должны стать предметом дальнейших исследований. Основную мысль сказанного можно понять двояко: а) предложено разделить признак на отдельные компоненты; б) предложено разделить приобретенный признак на наследуемые и ненаследуемые компоненты.

Утверждение а) бессодержательно и сводится к навешиванию этикетки “компонент” на любую условно выделенную составляющую признака, в то время как утверждение б) есть действительное разделение понятия “приобретенный признак” на понятие “наследуемая часть приобретенного признака” и понятие “ненаследуемая часть приобретенного признака”.

Таким образом, декларировано разделение понятия “приобретенный признак” на понятие “наследуемые компоненты приобретенного признака” и понятие “ненаследуемые компоненты приобретенного признака”, введено структурное разделение, которое составляет первый блок в линии развития концепции.

Вторым блоком должно следовать нахождение критерия разделения. Необходимо в каждом конкретном случае дать содержательный ответ на вопрос: какой из компонентов приобретенного признака будет передан потомству, а какой – не будет.

5.1.3. Наследование только того компонента приобретенного признака, приобретение которого было наиболее затруднено (введение критерия разделения, шаг № 2 в построении концепции)

После диссоциации понятия “приобретенный признак” на отдельные компоненты (т.е. после декларирования разделения) вопрос о наследовании приобретенных признаков радикально меняет свое звучание и приобретает следующий вид:

Какой из компонентов приобретенного признака передается потомству (наследуется)? В качестве стартовой гипотезы примем ясный ответ: наследуется тот компонент, приобретение которого наиболее затруднено или завершено не до конца.

Вообще говоря, процесс адаптации родителя к новому воздействию, согласно представлениям П. К. Анохина [1968], всегда начинается с рассогласования на акцепторе действия одной из функциональных систем организма. Рассогласование может быть следствием как субъективно положительного, так и отрицательного воздействия. В первом случае животное стремится увеличить эффект воздействия, а во втором – избавиться от него. Но так или иначе в процессе адаптации происходит модификация многих компонентов функциональной системы. Среди них всегда можно выделить один или два компонента, которые ограничивали темпы и качество адаптации – приобретение которых было наиболее затруднено. Именно относительно только этих одного-двух компонентов и можно предполагать, что они могут быть переданы потомству (но далеко не всегда).

Что понимать под словами “приобретение компонента признака затруднено”? Приобретение одних компонентов происходит легко, быстро и требует от организма небольших метаболических затрат, а других – тяжело, долго и сопровождается большими метаболическими затратами. Рассмотрим для примера любой условно выделенный компонент признака, имеющий хотя бы одну количественную характеристику. Проанализируем три состояния этого ком-

понента: 1) состояние интактного дикого типа; 2) гипотетическое идеально адаптированное состояние к заданному хроническому воздействию; 3) реальное состояние, имеющее место в определенный момент хронического воздействия. Реальное состояние будет, очевидно, промежуточным между интактным и идеально адаптированным. Если принять дистанцию между интактным и идеально адаптированным состоянием за 100 %, где интактному состоянию будет соответствовать 0 %, а идеально адаптированному 100 %, то реальное состояние будет составлять, например, 20 % после 7 сут хронического воздействия. Ясно, что в фиксированный момент времени различным компонентам признака будут соответствовать различные проценты, характеризующие различные степени приближения к гипотетическому идеально адаптированному состоянию. Важно обратить внимание на то, что за 100 % принимается не абсолютное значение, характеризующее классически генетически закрепленный признак, а разница между классически генетически закрепленным признаком и признаком, соответствующим идеально адаптированному состоянию. Поэтому многие компоненты признака, требующие небольшого изменения относительно первоначального состояния, могут оказаться трудноприобретаемыми, в то время как другие, высокопластичные компоненты, несмотря на очень большое требуемое изменение, будут считаться легко приобретаемыми.

Каждому компоненту признака соответствует некоторая зависимость в координатах “время – степень приближения к идеально адаптированному состоянию”. Компонент признака, последним достигающий уровня удовлетворительно адаптированного состояния и/или имеющий наименьший процент соответствия идеально адаптированному состоянию в фиксированный момент времени, считается наиболее трудно приобретаемым компонентом приобретенного признака.

Приведенное толкование понятия наиболее трудно приобретаемого компонента имплицитно предполагает отсутствие взаимных влияний различных компонентов в период их приобретения. Однако и в случае сложных взаимных влияний всегда будет выделяться компонент, лимитирующий скорость приобретения признака и/или потолок его приобретения (т.е. максимально достижимую степень выраженности признака). Все эволюционные события будут разыгрываться именно вокруг этого компонента.

✓ Утверждение о наследовании не до конца приобретенного признака имеет важное следствие. Существует представление о том, что ламарковские механизмы могут объяснить эволюцию только конкретных адаптаций, но не могут объяснить эволюцию способности к адаптации [Jablonka, Lamb, 1995, p. 26, 24, 27]. Это представление неверно и на самом деле является следствием предположения о наследовании только до конца приобретенных признаков. Если же мы говорим лишь о наследовании не до конца приобретенных признаков, то необходимо признать, что во время наследования можно условно выделить два различных одновременно активно функционирующих механизма: связанный с конкретной адаптацией и связанный со способностью выработки этой адаптации. Поскольку оба механизма являются функционирующими в момент на-

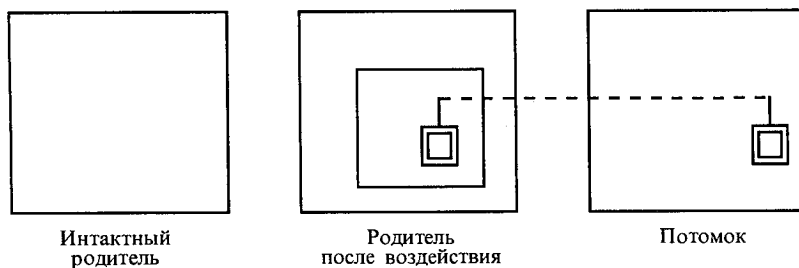
следования и в равной мере “напряжены” для выполнения задачи, то и все модификации, осуществляющиеся в них могут в равной мере быть переданы потомству. Таким образом, ламарковские механизмы могут объяснить эволюцию как адаптации (adaptation), так и способности к адаптации (adaptability).

Заметим, что сходные представления могут быть найдены и в работах Г. Спенсера [1997, с. 98], хотя основные идеи Г. Спенсера об “уравновешивании”, использованные им в качестве аргументов, являют собой независимую совокупность утверждений и имеют ограниченную применимость.

Об эволюционном эпизоде наследования можно судить по трем участникам процесса: 1) интактный родитель до воздействия; 2) родитель после хронического воздействия; 3) потомок до всякого специального воздействия (см. рисунок). Одинарной чертой обведены неизменные компоненты организма, совпадающие с компонентами интактного животного; двойной – адаптивно измененный компонент наследственности животного после хронического воздействия, ограничивающий способность дальнейшей адаптации. Квадрат среднего размера на средней части рисунка показывает область генотипа, участвующую в ненаследственных адаптивных изменениях организма. Пунктирной линией показано наследование компонента приобретенного признака, приобретение которого было наиболее затруднено.

Из представленного процесса следует важный вывод: если три упомянутых особи были бы выловлены в природе и мы не знали бы их предшествующей истории, то мы скорее всего констатировали бы, что имеем дело с тремя совершенно различными в отношении обсуждаемого признака генотипами, поскольку все три соответствующих фенотипа разительно отличались друг от друга. Фенотип адаптированного родителя в значительной мере определен внешним воздействием. У потомка генотип всех соматических и половых клеток в отношении приобретенного родителем признака похож на генотип половых клеток адаптированного родителя. Потомок унаследовал от адаптированного родителя только наиболее трудно приобретаемый компонент адаптации, в то время как места всех остальных компонентов адаптации на уровне генотипа (и соответственно в момент начала их формирования – на уровне фенотипа тоже) заняты компонентами, идентичными соответствующим компонентам родителя до хронического воздействия (т.е. дикому типу).

Генотипы родителей и потомка
(половые клетки)



Можно заключить, что на уровне генотипа потомка ситуация относительно ясна – потомок имеет один измененный ген. Изменение этого гена сводится к модификации его регуляторного участка. В рамках регуляторного участка, как было объяснено в начале настоящей работы, изменению подверглись не сами сайты связывания транскрипционных белковых факторов (т.е. сродство данных сайтов к упомянутым транскрипционным факторам сохранилось неизменным), а так называемые модуляторные сайты – последовательности, сами по себе не влияющие на транскрипцию (непосредственно), но модулирующие функциональную связь тех или иных классических регуляторных сайтов с промотором и друг с другом. Типичным примером модуляторного сайта является инсуляторная последовательность (инсулятор) – цисрегуляторный элемент, который уменьшает взаимодействие между энхансером и промотором, если он расположен между ними. При этом ни энхансер, ни промотор сами по себе не теряют своей функциональной активности. Кроме того, мы предполагаем, что должна существовать и последовательность с противоположной функцией – консолидаторная (консолидатор). Изменение модуляторного сайта может быть как генетическим (изменением нуклеотидной последовательности), так и эпигенетическим (изменением степени метилирования). На данном этапе развития представлений следует предполагать, что могут иметь место оба вида изменений.

Рассматриваемый ген, равно как и многие остальные гены организма, имеет избыточное количество цисрегуляторных сайтов, многие из которых никогда не участвуют в регуляции экспрессии у данного вида организмов (их присутствие маскировано инсуляторами, метилированием и прочими модуляторными элементами). Путем изменения степени влияния какого-либо классического цисрегуляторного сайта на транскрипцию, что возможно при посредстве изменения модуляторных последовательностей (модуляторов) или через изменение эпигенетических факторов, сцепленных с упомянутыми модуляторами, возможно значительное изменение сроков, уровней и тканеспецифичности экспрессии описываемого гена.

Мысленно возвращаясь к рассматриваемому потомку, отметим, что все остальные гены потомка остались совершенно неизменными и соответствуют дикому типу.

Однако на уровне фенотипа потомка ситуация имеет абсолютно иной характер – фенотип является крайне сложным, а сама ситуация – предельно запутанной. Унаследованный компонент благоприобретенного признака вызовет множественные изменения в течение онтогенеза потомка, которые можно разделить на две группы: 1) параллельные развитийные эффекты унаследованного компонента; 2) эффекты вторичной адаптации.

Параллельные развитийные эффекты обеспечены тем, что один и тот же ген, изменение регуляторного участка которого означает наличие унаследованного компонента, участвует в течение различных стадий онтогенеза в развитии множества клеток, тканей, органов и систем организма. Их число многим превосходит список тех компонентов, которые образовали благоприобре-

тенный признак под влиянием внешнего фактора. Поэтому наличие унаследованного компонента вызовет в течение онтогенеза потомка разнообразные сдвиги и в тех системах организма, которые не принимали участия в процессе приобретения благоприобретенного признака родителем. Эти изменения, обеспеченные экспрессией рассматриваемого гена, чей регуляторный участок был модифицирован как наследуемый компонент благоприобретенного признака, в разных органах и тканях, мы и называем **“параллельными развитием эффектами”**.

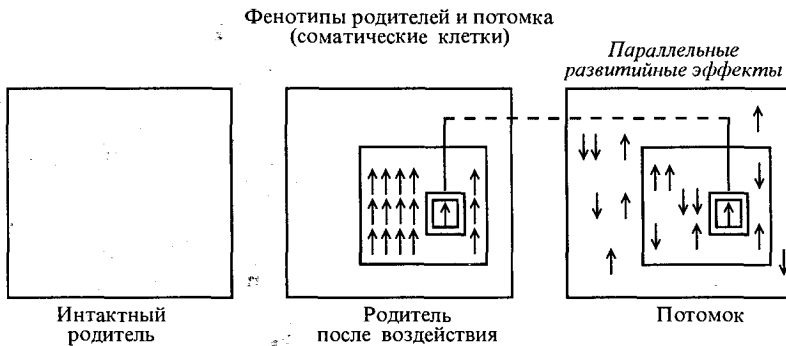
Унаследованный компонент благоприобретенного признака, равно как и ген, его определяющий, является универсальным функциональным блоком [Уголев, 1985, с. 212–213]. Он принимает участие в развитии и функционировании многих, непосредственно не связанных друг с другом, систем организма, что принято обозначать как **плейотропное действие** – изменение одного гена порождает множество признаков, среди которых есть и физиологически не связанные друг с другом.

В настоящем контексте мы используем новый термин **“параллельные развитийные эффекты”** и стремимся по возможности избегать термина **“плейотропные эффекты”**, поскольку под параллельными развитийными эффектами понимаем изменения в тех функциональных системах потомка, которые не претерпели каких-либо адаптивных перестроек у родителя в период воздействия. Плейотропными эффектами принято называть любые проявления гена, независимо от их истории в рамках предшествовавшего родительского поколения. **“Плейотропия – способность одного гена влиять на несколько признаков, т.е. на несколько аспектов фенотипа”** [Майр, 1974, с. 423].

Вторая (может быть более важная) причина отказа от термина **“плейотропные эффекты”** заключается в том, что под это понятие подпадают и **“эффекты вторичной адаптации”** – эффекты, обеспеченные отдельной совокупностью закономерностей, что рассмотрено далее (термин **“плейотропные эффекты”** в действительности включает в себя как **“параллельные развитийные эффекты”**, так и **“эффекты вторичной адаптации”**).

Фенотипические результаты параллельных развитийных эффектов трудно предсказуемы. Это утверждение призван проиллюстрировать приведенный далее схематичный рисунок.

Стрелки изображают направления изменения компонентов в обсуждаемой функциональной системе (средний квадрат) и во многих других функциональных системах организма (большой квадрат). Предполагается, что каждая стрелка соответствует какому-то одному компоненту из числа составляющих: либо рассматриваемую функциональную систему, либо какую-то другую функциональную систему организма. **“Направление изменения”** понимается следующим образом: все представленные показатели являются по умолчанию количественными признаками; каждый из них может быть уменьшен или увеличен (это и есть направление изменения, показанное стрелочкой). У родителя непосредственно после воздействия все компоненты на уровне фенотипа изменены в рамках рассматриваемой функциональной системы однонаправленно (для



удобства анализа выберем направления шкал отдельных показателей именно исходя из данного требования – это всегда можно сделать в каждом конкретном случае, по крайней мере с математической точки зрения, хотя при этом отдельные показатели будут иметь направления шкал, противоположные традиционным). Какие-либо изменения в других функциональных системах отсутствуют. Потомку передан на уровне генотипа в модифицированном состоянии лишь наиболее долгоприобретаемый компонент. Данный унаследованный компонент благоприобретенного признака, представляющий собой модифицированный регуляторный участок соответствующего гена, присутствует на всех стадиях онтогенетического развития потомка, включая самые ранние, и может с большой вероятностью влиять на все те функциональные системы и элементы, где его экспрессия не равна практическому нулю либо у нормального животного, либо у рассматриваемого потомка. Количество таких функциональных систем и элементов всегда довольно велико и не исчерпывается только той функциональной системой, которая была модифицирована у родителя в период необычного воздействия – в период приобретения обсуждаемого признака. На рисунке данный факт иллюстрируют множественные стрелки, направленные вверх и вниз и “разбросанные” по всему “организму” потомка – означающие параллельные развитийные эффекты унаследованного компонента благоприобретенного признака. Предсказать их временную и пространственную локализацию в настоящий момент в общем случае не представляется возможным.

Сам факт существования параллельных развитийных эффектов не зависит от наличия или отсутствия обратных связей, регулирующих развитие и функционирование тех subsystemов организма, где эти эффекты проявляются. Этим они принципиально отличаются от второй группы эффектов унаследованного компонента – от **эффектов вторичной адаптации**.

Эффекты вторичной адаптации порождены наличием обратных связей, стремящихся снизить негативные проявления унаследованного компонента в рамках всех тех subsystemов организма, где активны обратные связи и имеются нежелательные отклонения, вызванные унаследованным компонентом благоприобретенного признака. Условимся считать наиболее долгоприобретаемый компонент приобретенного признака, становящийся впоследствии наследуе-

мым, наиболее низкопластичным, а остальные компоненты – высокопластичными. Согласно представлениям о вторичной адаптации, фенотип потомка будет образован одним унаследованным низкопластичным компонентом, измененным подобно родительскому, и множеством высокопластичных компонентов, которые все будут иметь изменения, зеркально противоположные соответствующим изменениям у адаптированного родителя.

Несмотря на то, что эффекты вторичной адаптации гораздо более предсказуемы, чем параллельные развитийные эффекты, что побуждает больше обсуждать первые и игнорировать вторые, параллельные развитийные эффекты могут составлять преобладающую часть отклонений в фенотипе потомства. Игнорирование наличия труднопредсказуемых эффектов и акцентирование внимания на относительно легко представимых следствиях процесса является чертой не только научных дискуссий.

Аналогичные закономерности проявляются во многих видах человеческой деятельности и особенно при разработке разнообразных долгосрочных планов и научно-технических проектов: «Большинство из нас отдает предпочтение более важным делам и игнорирует менее важные. Но не в проектной работе. Здесь мы обычно отдаем приоритет легко рассчитываемым делам (количество кирпичей и др.) и оставляем “на потом” решение неопределенных вопросов, имеющих намного большее влияние и значение» [Высоцкий, 2000, с.72].

Несмотря на то, что на современном этапе развития научных представлений параллельные развитийные эффекты унаследованного компонента являются труднопредсказуемыми и, более того, вопрос о том, могут ли соответствующие закономерности быть сформулированы в более-менее универсальной форме в будущем, остается открытым, совершенно очевидно, что названные параллельные развитийные эффекты могут определять значительную часть всех изменений фенотипа потомка.

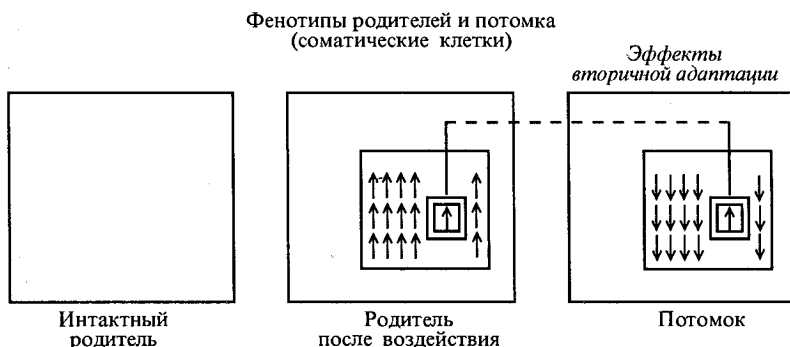
Кроме того, следует учесть, что многие обсуждаемые эффекты вторичной адаптации могут возникать не в ответ на непосредственное присутствие компонента благоприобретенного признака (в рамках той функциональной системы, которая была подвергнута изменению в период воздействия на родителя), а в ответ на присутствие параллельных развитийных эффектов, т.е. на существование изменений в тех функциональных системах, которые не участвовали в приобретении благоприобретенного признака у родителя, но были нарушены у потомка на какой-либо стадии его онтогенетического развития из-за наличия унаследованного компонента из-за измененной экспрессии соответствующего гена.

Обсудим эффекты вторичной адаптации в рамках функциональной системы, измененной в период воздействия у родителя. Не следует забывать, что вторичная адаптация как процесс может протекать не только в рамках этой функциональной системы, но и во всех тех функциональных системах, чье развитие было нарушено на той или иной стадии онтогенеза присутствием унаследованного компонента благоприобретенного признака.

Детеныш адаптированного родителя, имеющий по крайней мере один наследственно модифицированный компонент функциональной системы, в процессе своего пренатального или постнатального развития обязательно столкнется с рассогласованием между упомянутым наследственно модифицированным компонентом и остальными компонентами этой же функциональной системы. Функциональная система является саморегулирующейся системой с одной или с несколькими обратными связями [Анохин, 1968, 1975]. В процессе ее образования в течение онтогенеза потомка в определенный момент, в момент консолидации, обратные связи будут актуализированы (для разных функциональных систем момент консолидации приходится на различные периоды либо пренатального, либо постнатального онтогенеза). Поэтому в период консолидации функциональной системы у потомка, безусловно, наступит рассогласование, если только к нему в процессе ее формирования (особенно в период консолидации) не будет применено то воздействие, которое было предъявлено родителю данного потомка. В результате упомянутого рассогласования все остальные компоненты функциональной системы, за исключением унаследованного компонента благоприобретенного признака, будут стремиться стать модифицированными и, что особенно важно, стать модифицированными в направлении, противоположном направлению модификации родителя. Последнее служит для ликвидации рассогласования. Данный процесс удобно называть “вторичной адаптацией”. Этот термин, равно как и сопряженные с ним представления, в настоящем контексте предложил использовать К. В. Анохин 25 декабря 1996 г. Я же в тот период придерживался мнения, что фенотип потомка является полностью “непредсказуемым”.

Процесс вторичной адаптации всегда имеет место в период консолидации функциональной системы, если последняя содержит хотя бы один наследственно модифицированный компонент. В результате вторичной адаптации высокопластичные компоненты, в противоположность низкопластичному компоненту, оказываются измененными в направлении, противоположном направлению первичной адаптации (направлению адаптации родителей).

Эти изменения мы называем “эффектами вторичной адаптации”, подчеркивая тем самым, что эти изменения направлены на компенсацию унаследо-



ванного адаптивного изменения, оказавшегося не соответствующим внешней среде, в которой вынужден был развиваться потомок.

Множественные изменения, наблюдаемые у потомков первого и второго поколений, в большинстве своем являются эффектами вторичной адаптации. Суть процесса поясняет приведенная на предыдущей стр. схема. Как и на предыдущем рисунке, стрелки изображают направления изменения компонентов в функциональной системе. Предполагается, что каждая стрелка соответствует одному какому-то ее компоненту. У родителя непосредственно после воздействия все компоненты на уровне фенотипа изменены однонаправленно. Для удобства анализа мы выбрали направления шкал всех указанных показателей именно исходя из данного требования. Такая операция всегда может быть осуществлена (до крайней мере с математической точки зрения), хотя при этом отдельные показатели будут иметь направления шкал, противоположные традиционным. Потомку передан на уровне генотипа в модифицированном состоянии лишь наиболее долгоприобретаемый компонент. Если потомок развивается в условиях, в которых исторически развивался дикий тип (что предполагается), то все остальные компоненты функциональной системы на уровне фенотипа будут модифицированы в сторону компенсации фенотипических проявлений переданного на уровне генотипа модифицированного компонента. Это и приведет к множественным эффектам вторичной адаптации.

Реальный фенотип потомка будет определяться совместным действием (совокупностью) параллельных развитийных эффектов и эффектов вторичной адаптации. В первом приближении этот фенотип может быть рассмотрен как мозаика из элементов, измененных вследствие параллельных развитийных эффектов и эффектов вторичной адаптации. Однако в действительности правильнее говорить об их довольно сложном взаимодействии, в рамках которого, например, многие эффекты вторичной адаптации будут обусловлены (индуцированы) наличием параллельных развитийных эффектов. В общем случае среди элементов фенотипа, измененных вследствие параллельных развитийных эффектов и эффектов вторичной адаптации, будут находиться как элементы, практически не зависящие друг от друга, о которых можно говорить как о “мозаике”, так и элементы, изменения которых будут взаимообусловлены.

Данные идеи образуют довольно сложную комбинацию. Однако причины инвертированной картины фенотипа потомка относительно фенотипа адаптированного родителя можно пояснить на идейно простом, но в экспериментальном отношении очень важном частном случае. Это случай, когда предполагаемому родителю в некоторый период онтогенеза вводят в очень больших дозах какое-либо физиологически активное вещество, например морфин [Eriksson et al., 1989; Cicero et al., 1995] или тироксин [Bakke et al., 1976]. Первое из этих двух веществ связывается с рецепторами, распределенными по поверхности клетки (имеются также и на половых клетках), а второе проникает в клетку, ядро и связывается с ДНК при посредстве рецепторных белков. Однако несмотря на разные механизмы действия этих веществ, фенотип потомков в обоих случаях оказывается инвертированным относительно фенотипа их родителей по некото-

рым показателям. В случае морфина чувствительность потомков-самцов к анальгетическому эффекту морфина, по крайней мере при его первом введении, оказывается сильно повышенной [Eriksson et al., 1989; Cicero et al., 1995; Приложение 7]. Это противоположно сниженной чувствительности их родителей-самцов – предварительно морфинизированных животных. Родители-самки во всех упомянутых опытах интактны. В случае же тироксина потомки показывают значительно замедленное обучение в челночной камере (Shuttle-Box), в то время как их непосредственные родители-самцы, получавшие тироксин неонатально (0–11 день жизни), демонстрируют достоверно ускоренное обучение относительно контроля [Приложение 7]. Аналогичные отношения существуют и для веса взрослых животных: животные, получавшие тироксин, во взрослом возрасте имеют сниженный вес, а их потомки-самцы в этом же возрасте – увеличенный вес относительно контроля [Bakke et al., 1976].

Следующее далее объяснение этого феномена на примере с морфином было дано К. В. Анохиным 25 декабря 1996 г.

«Не исключено, что помимо собственной адаптации к измененному уровню какого-то вещества, родители могут передавать ожидание этого измененного уровня вещества, опережающее, и следующему поколению...

...В случае с морфином, например..., потомство отцов, которые выработали в напряженных условиях, надо подчеркнуть это слово – “в напряженных условиях”, новую адаптацию к уровню опиатов в крови, к измененным факторам среды, рецептируемых одной из функциональных систем, например функциональной системой уровня опиатов... Потомство отцов, которые выработали эту адаптацию на повышенный уровень опиатов, имеет настройки метаболической функциональной системы, связанной с поддержанием уровня этих опиатов, [измененные] в сторону новой нормы, которая повышена по отношению к нормальной популяции.

Это означает, что в эмбриональном развитии [этих потомков] те системы, которые были связаны с рецепцией и восприятием и основаны на рецепции опиатов, физиологические системы, созревали с ожиданием того, что опиатов будет больше, т.е. они оптимально функционировать будут при более высоком уровне опиатов... Первое потомство от отцов, адаптировавшихся к измененным условиям среды, рождается с функциональными системами, настроенными на ожидание более высоких уровней опиатов в организме, чем это было у их собственных родителей при рождении.

Что будет с такими новорожденными (учитывая тот факт, что мы говорим о показателе, который имеет готовую функциональную систему с определенными рецепторами, настройкой на определенную константу)? Первое, что будет прежде всего – должно произойти, должно быть рассогласование... Если мы возьмем как оценку нормы то, что заложено в генетическом АРД [акцепторе результатов действия], то уровень опиатов в организме этих новорожденных, хотя он нормален с нашей обычной позиции, на самом деле с позиции АРД понижен...

Более низкий уровень опиатов представляет для систем с такими настройками, для организма с такими настройками, существенную проблему...Дальше

наступает очень интересная фаза. Наступает фаза адаптации, заново адаптации. Вторичной адаптации.

Мы имеем дело с процессом адаптации, может быть не менее интенсивным и сложным, чем у родителей к высокому уровню опиатов, адаптации потомков к тому, что по их АД является низким уровнем опиатов...

...Компенсация низкого уровня, реально низкого для них уровня опиатов по сравнению с тем, что им нужно, может быть достигнута за счет повышения чувствительности рецепторов к существующим уровням опиатов... (может быть и за счет повышения эндогенных опиатов, но пока... насчет повышения чувствительности...). Я сейчас говорю про возможность того, как может быть достигнута компенсация.

...У части потомков, адаптированных путем повышения чувствительности... мы должны были бы увидеть повышенную чувствительность опиатных рецепторов... Обратите внимание, что направленность эффектов у потомства в данном случае зеркально противоположна тому, что выработали во время адаптации их родители.

...У них все происходит в ровно противоположном направлении. И я говорю, почему это происходит: потому что они претерпели вторую адаптацию. Потомки претерпели вторую адаптацию... Мы их тестируем не в тех условиях, в которых они должны были бы согласно прогнозу, генетическому прогнозу родителей, передаваемому детям, оказаться. Они оказались в новых трудных условиях и у них все перестроилось наоборот.

Потомки тестируются, пройдя большой период онтогенеза... где измененные условия среды, действовавшие на родителей, не воспроизводились. И если мы ожидаем... их настройки на эту среду, а она не получается, то мы имеем в этом периоде очень сильную реадаптацию, т.е. переадаптацию – как угодно... И мы приходим к моменту тестирования... с совершенно перестроенными функциональными системами, перестроенными в зеркально противоположном отношении» (фрагменты диктофонной записи).

Довольно очевидно, по крайней мере в случае с морфином, что организм родителя откорректировал свои физиологические процессы так, чтобы повышенная концентрация данного вещества оказывала как можно меньшее влияние на фенотип этого животного. Ясно, что подобная корректировка возможна только при наличии обратной связи в рамках соответствующей функциональной системы организма. В ней рассматриваемое вещество является одним из ее компонентов, существуют и другие компоненты, путем изменения которых организм может модулировать функциональное действие данного вещества.

Если соответствующие настройки данной функциональной системы будут переданы в какой-то мере потомку, то последний будет как бы ожидать наличия повышенной концентрации этого вещества в период собственного онтогенеза. Однако поскольку потомку данное вещество никто не вводил и его концентрация была предположительно нормальной (или, точнее говоря, функционально обусловленной), то он сразу же столкнется с рассогласованием из-за измененных

настроек функциональной системы, в результате которого будут инициированы процессы вторичной адаптации.

Поправка насчет “функциональной обусловленности” сделана для того, чтобы охватить два вида изменения настроек функциональной системы, два вида ситуаций, возможно существующих до начала процесса вторичной адаптации: в первой из них будет подавлен синтез этого вещества или увеличена его экскреция либо деградация (тогда концентрация будет реально снижена); во второй будет снижена чувствительность к данному веществу рецептивной части функциональной системы (например, будет снижена концентрация рецепторов, тогда можно сказать, что была снижена не сама концентрация, а “действие”, физиологический эффект данного вещества). В обоих случаях возможны два варианта вторичной адаптации: это либо полное уничтожение источника возмущения (возврат к дикому типу), либо сохранение источника возмущения существующим, но изменение всех остальных компонентов системы таким образом, что при наличии измененной части в составе функциональной системы ее фенотип в целом минимально отличался от обычного. В последнем случае все части функциональной системы, кроме источника возмущения, оказываются измененными противоположно адаптивным изменениям родителя. То есть последний вариант дает интересующий нас результат – инверсию фенотипа потомка относительно фенотипа родителя. Именно из-за существования у потомка исходной преадаптации к измененной (повышенной) концентрации физиологически активного вещества и вследствие протекания в течение раннего онтогенеза процесса вторичной адаптации, мы имеем честь наблюдать у молодого либо взрослого потомка означенную фенотипическую инверсию. Это феноменологически исчерпывающее описание реальной ситуации, обнаруженной в нескольких независимых экспериментах.

Наши настоящие представления отличаются от вышеприведенных в действительности лишь одной деталью. Мы полагаем, что “преадаптация”, “настройка” или “ожидание” заключается не в изменении многих компонентов функциональной системы, которые все в какой-то мере оказываются приспособленными к повышенной концентрации данного вещества и которые мы в совокупности обозначили расплывчатым термином “источник возмущения”, а в изменении только одного компонента. Если данный компонент является ближайшим к этому веществу в функциональном смысле (например, он снижает синтез этого вещества или уменьшает концентрацию рецепторов к нему), то фенотип потомка оказывается во многих аспектах инвертированным относительно фенотипа родителя. Однако если удастся подобрать экспериментально наблюдаемый показатель, характеризующий именно этот измененный компонент функциональной системы, то его изменения должны быть у родителей и потомков однонаправленными. Если обсуждаемый компонент оказался функционально несколько удален от данного вещества, то доля инвертированных компонентов фенотипа будет снижена, а доля однонаправленно-измененных компонентов и доля компонентов, измененных непредсказуе-

мо, – увеличена. В любом случае потомок будет иметь некий третий фенотип, отличный как от родителя, так и от контрольных животных.

Будем различать два вышеприведенных объяснения, обозначив первое как основанное на наследовании “ожидания”, а второе как основанное на наследовании одного из компонентов приобретенного признака. Мы предпочитаем говорить о наследовании “компонента”, поскольку объяснение на основе “ожидания” иногда приводит к абсолютно неожиданным психологическим сложностям, не имеющим под собой никакой реальной основы. Правда, так бывает не всегда. Например, в случае с неонатальным введением тироксина эти объяснения эквивалентны. Тироксин, вводимый в первые дни постнатальной жизни, оказывает некоторое действие на животное, в действительности детально неизвестное, результатом которого являются конкретные сдвиги по отдельным показателям у взрослого животного (будущего родителя). У его потомка сдвиги по этим же показателям носят оппозиционный характер. Никаких предубеждений относительно “толерантности к тироксину” нет, рассматриваемые показатели воспринимаются просто как характеристики фенотипа.

В случае же с морфином, при морфинизации взрослых животных, принято говорить о снижении анальгетического эффекта морфина как о выработке “толерантности к морфину”. Это порождает изрядную психологическую инерцию: из этих терминов как будто бы автоматически следует, что “толерантность = сниженный анальгетический эффект” и является тем ожиданием повышенного уровня опиатов, той преадаптацией к повышенной концентрации опиатных анальгетиков, которую следует обсуждать и которую следует искать у потомков морфинизированных животных. Из этих соображений, основанных на подмене частного показателя общим понятием, в самом деле “логически следует”, что у потомков в качестве “преадаптации” должна выступать повышенная “толерантность”. В действительности же анальгетический эффект морфина (при его первом введении) характеризует всего лишь некоторую часть компонентов функциональной системы (опиатной системы), и ни откуда не следует, что эта часть является наиболее важной или, более конкретно, ни откуда не следует, что эта часть является лимитирующей скорость выработки адаптации к морфину у данной системы в целом. Более того, из клинической практики давно известно, что существуют другие комплексы показателей, обозначаемые как “психическая зависимость” и “физическая зависимость”, изменения которых происходят существенно медленнее развития толерантности к анальгетическому действию морфина. В итоге оказывается, что “анальгетический эффект морфина” не есть тот элемент, который должен быть общим для родителей и их потомков. Его изменения у потомков могут быть только результатом вторичной адаптации или, в альтернативных терминах, его изменения должны быть преадаптированы у потомков к сниженной концентрации опиатов, поскольку к повышенной концентрации опиатов будет преадаптирован у потомков некоторый другой элемент данной функциональной системы.

И действительно, у потомков морфинизированных животных обнаруживается фенотипическая инверсия толерантности к морфину (они имеют повы-

шенную чувствительность к анальгетическому действию морфина при его первом введении). Данная повышенная чувствительность критически снижается после первой же инъекции (т.е. при втором введении морфина его анальгетический эффект у этих же животных не отличается от нормы). Это означает, что данный показатель образован высокопластичными компонентами, изменения которых не могут быть наследуемыми компонентами приобретенного признака.

Элемент, общий для потомков и их родителей, скорее всего имеет большее отношение к показателю, называемому “физическая зависимость”. О физической зависимости у мелких млекопитающих можно относительно легко судить по потере веса животным в течение нескольких часов (не более 24) после окончания длительного периода введения наркотика (не менее 5 сут) и введения антагониста опиатных рецепторов (налоксона). Потомки морфинизированных животных обладают после стандартного периода морфинизации повышенной физической зависимостью (демонстрируют увеличенную потерю веса), что совпадает с фенотипом хронически морфинизированных животных.

Так или иначе фенотип потомков в результате наследования приобретенного будет образован как фенотипически “унаследованными” компонентами, так и компонентами, фенотипически “инвертированными”.

Фенотипическая инверсия и обратные связи в онтогенезе. Является ли фенотипическая инверсия в действительности неразрывно связанной с активностью обратных связей, со вторичной адаптацией? И если основным индуктором фенотипической инверсии является не сама вторичная адаптация, а одно из ее свойств, то что это за свойство? Вопрос имеет не только чисто теоретический смысл. Известно, что доконсолидационный этап развития любой функциональной системы является не менее важным для ее последующих характеристик, чем этап постконсолидационный. На доконсолидационном этапе могут быть широко использованы локальные обратные связи, но обратная связь от конечного результата отсутствует. Однако для чистоты анализа допустим, что все обратные связи в рамках такой системы на всех стадиях ее онтогенеза отсутствуют полностью. Возможно ли тогда наблюдение фенотипической инверсии? Ответ положительный. Дело в том, что отклонения в концентрации какого-либо физиологически активного вещества, имевшие место на какой-либо очень ограниченной во времени стадии онтогенеза, а затем как будто бы бесследно исчезнувшие, не проходят бесследно для фенотипа этого организма. Если в течение раннего онтогенетического развития организма какой-либо морфообразовательный процесс протекал на фоне повышенной концентрации какого-либо гормона (что привело к соответствующему морфологическому сдвигу), то этот морфологический сдвиг не может быть уничтожен в течение дальнейшего онтогенетического развития путем нормализации концентрации этого гормона или же путем снижения этой концентрации ниже нормальной. Факт образования морфофункционального сдвига является в этом смысле необратимым событием – событием, существующим в реальной длительности. В определенном смысле каждая стадия онтогенеза, по крайней мере раннего, является ответственной за какую-то свою черту фенотипа, за какой-то свой на-

бор морфообразовательных событий. Результаты ранее произошедших событий могут быть лишь слегка модифицированы событиями последующими.

Поэтому при введении какого-либо физиологически активного вещества, вне зависимости от его природы, всегда можно выделить две четко очерченные стадии: 1) усиленного относительно нормы эффекта этого вещества (T_1); 2) нормализованного и/или сниженного эффекта данного вещества (T_2). Стадия T_2 обычно наступает после окончания введения физиологически активного вещества извне. Каждая стадия порождает свои специфические морфофункциональные сдвиги в развивающемся организме. Эффекты, порожденные на стадии T_1 , практически никогда не могут быть компенсированы полностью на стадии T_2 . Упомянутая выше нормализация (компенсация) может происходить как с использованием обратных связей, так и без них. В последнем случае речь может идти о том, что повышенная концентрация физиологически активного вещества нарушила нечто в каскаде его восприятия. Такое нарушение может быть и чисто директивным, без использования обратных связей. Избыточная нагрузка приводит к нарушению рецепции, к привыканию (габитуации). Привыкание далеко не всегда является следствием существования обратной связи. В результате оказывается, что в период онтогенеза родителя на стадии T_1 имело место усиленное действие данного вещества, которое, безусловно, привело к определенным развитием и быть может морфологическим сдвигам. В то же время на стадии T_2 отмечалось ослабленное (нарушенное) действие, которое также привело к некоторым нарушениям фенотипа. У потомка данного животного, который не получал дополнительно рассматриваемого вещества в период онтогенеза экзогенно, также можно выделить рассматриваемые стадии T_1 и T_2 . Однако у этого животного обе стадии будут в точности напоминать стадию T_2 их родителей. Если с каждой из этих стадий были связаны свои конкретные морфофункциональные преобразования, то из данной совокупности фактов и при отсутствии каких-либо обратных связей механически следует, что морфофункциональные сдвиги на стадии T_1 у родителей будут противоположны морфофункциональным сдвигам на стадии T_1 у потомков, в то время как морфофункциональные сдвиги, сформированные у родителей и потомков на стадии T_2 , будут подобны. Очевидно, что данные представления полагают процесс развития в целом необратимым. Морфофункциональные сдвиги, произошедшие в течение морфообразовательного эпизода на стадии T_1 , не могут быть реверсированы или полностью элиминированы (скомпенсированы) какими-либо событиями в течение следующего морфообразовательного эпизода на стадии T_2 . В такой ситуации изменения у родителей, порожденные на стадии T_1 , будут обратны изменениям, которые произойдут на этой же стадии T_1 у их потомков. При этом изменения, произошедшие на более поздней стадии развития T_2 , будут у родителей и потомков тождественны.

Данное причинно-временное разделение периода действия физиологически активного вещества на две различные стадии представляет собой еще один механизм образования у потомка некоторого третьего фенотипа. Данный механизм не требует в общем случае существования актуализированных обратных связей в рассматриваемые периоды онтогенеза родителя и потомка, что

позволяет распространить его действия как на доконсолидационные периоды развития различных функциональных систем, так и на онтогенез животных, для которых в большей мере характерен мозаичный тип развития, а не регуляторный (к животным с мозаичным типом развития относятся в первую очередь насекомые).

Приведенные выше положения могут служить хорошей иллюстрацией двух известных идей: 1) одно и то же событие может порождать несколько различных эффектов, в том числе и через вовлечение различных механизмов; 2) один и тот же эффект может быть порожден несколькими различными событиями (при этом опять-таки могут быть вовлечены различные механизмы) [Злотин, Зусман, 1991, с. 73]. В частности, наследование одного из компонентов благоприобретенного признака приводит к эффектам как вторичной адаптации, так и к параллельным развитиям. С другой стороны, фенотипическая инверсия может быть порождена как эффектами вторичной адаптации (при использовании обратных связей), так и относительной необратимостью (независимостью) стоящих друг за другом морфофункциональных событий в рамках раннего онтогенеза (в последнем случае обратные связи в рамках развивающейся системы на рассматриваемых этапах онтогенеза могут отсутствовать как у родителя, так и у потомка). Это означает, что существует спектр ситуаций, в которых феномен фенотипической инверсии может и должен быть понят без привлечения представлений о функциональной системе.

Таким образом, существуют два типа фенотипической инверсии – фенотипическая инверсия как результат вторичной адаптации (тип 1) и фенотипическая инверсия как результат необратимости ранних онтогенетических событий (тип 2).

Не исключено, что фенотипическая инверсия в случае потомков морфинизированных и тироксинизированных животных образована разными механизмами. В случае морфина основным механизмом образования фенотипической инверсии является по всей видимости вторичная адаптация, в то время как в случае тироксина фенотипическая инверсия образована вследствие относительной необратимости ранних морфообразовательных событий.

В любом случае фенотип потомков в результате наследования приобретенного будет образован как фенотипически “унаследованными” компонентами, так и компонентами, фенотипически “инвертированными”, что в целом не совпадает ни с фенотипом непосредственных родителей, ни с фенотипом нормальных животных (фенотипическая инверсия вообще ни с чем не совпадает).

Интересно, что сходные представления о существовании у потомков некоторого *третьего фенотипа* были высказаны А. Бергсоном еще в 1907 г.:

“Мы предлагаем, таким образом, ввести различие между наследованием отклонения и наследованием признака. Индивид, приобретающий новый признак, тем самым *отклоняется* от той формы, которую он имел и которую воспроизвели содержащиеся в нем зародыши или чаще полузародыши. Если это изменение не влечет за собою ни появления веществ, способных влиять на заро-

дыш, ни общей перемены в питании, лишаящих его некоторых элементов, то оно не окажет никакого действия на потомство индивида.

Так чаще всего и бывает. Если же, напротив, оно оказывает какое-нибудь действие, то, вероятно, в силу химического изменения в зародышевой плазме. Это изменение может, в виде исключения, вызвать изменение в организме, который должен развиться, перемену, однородную с той, что произошла в организме производителя; но есть столько же, или даже больше шансов, что оно вызовет нечто совсем иное. В этом случае родившийся организм отклонится от нормального типа, быть может, *настолько же*, как и исходный организм, но он отклонится иначе. Он унаследует отклонение, но не признак. В общем, следовательно, вероятнее всего, что привычки, приобретенные организмом, никак не отражаются на его потомстве; а если и отражаются, то изменение, обнаружившееся у потомства, может не иметь никакого видимого сходства с первоначальным изменением. Такова, по крайней мере, гипотеза, которая кажется нам наиболее вероятной” [Бергсон, 1998, с. 108]. Поэтому бесполезно очерчивать обсуждаемую область исследований несколькими новыми терминами.

Факторы внешней среды, вызывающие отклонения фенотипа потомства (deviations), удобно обозначать термином “трансдевиантные эвокаторы” (transdeviant evocators). В экспериментальном плане, по крайней мере в настоящее время, они в основном представлены разнообразными физиологически активными веществами (морфин, тироксин, аллоксан, алкоголь, LSD и другие). При введении потенциальным родителям, в особенности родителям-самцам, они индуцируют видимые отклонения фенотипа у их потомства.

Экспериментальных животных, получаемых в результате введения данных веществ, удобно называть “трансдевиантными” (transdeviant animals) или просто TD-животными. При этом интактных (контрольных) животных удобно обозначать как TD_i, животных родительского поколения (подвергнутых действию внешнего агента) – как TD₀, их потомков первого поколения – TD₁, а второго – TD₂ (в последнем случае возможны несколько вариантов скрещивания: TD₂-incross, TD₂-outcross, TD₂-backcross, предпоследний имеет реципрокные субварианты; кроме того, в случае любого типа спаривания поколение TD₂ теоретически может дать расщепление в смысле Менделя). При использовании терминов “incross”, “outcross” и “backcross” в настоящем контексте имеются в виду спаривания между животными, принадлежащими к одной и той же линии, взятой за основу в самом начале эксперимента. В частности, TD₂-incross получается в результате спаривания самцов TD₁ с самками TD₁; TD₂-outcross – самцов TD₁ с интактными самками или же при спаривании самок TD₁ с интактными самцами (реципрокное скрещивание); TD₂-backcross – самцов TD₀ с самками TD₁ (это единственный вариант backcross’a, если внешнему воздействию подвергались только самцы; если же внешнему воздействию подвергались только самки или же самцы и самки одновременно, то возможно получение TD₂-backcross через спаривание самок TD₀ с самцами TD₁).

Важно, что не только TD_0 и TD_1 имеют обычно существенно различающиеся фенотипы, но и фенотип второго поколения – TD_2 -incross может существенно отличаться как от TD_0 , так и от TD_1 [Vuillaume, Berkloff, 1974]. Каждый из трех упомянутых фенотипов (TD_0 , TD_1 и TD_2 -incross), как правило, отличается от фенотипа интактного животного (последнее мы обозначаем как TD_i). Различия между 4-мя этими фенотипами побудили нас обозначить соответствующих животных как TD_i , TD_0 , TD_1 и TD_2 . Фенотип следующего поколения TD_3 в экспериментальном плане крайне плохо изучен, но не исключено, что он может оказаться подобен фенотипу TD_2 .

5.1.4. Возможность экспериментальной проверки: наблюдение за динамикой двух показателей, имеющих различающиеся времена изменения, в периоды воздействия на родителей и потомков (нахождение показателя разделения, шаг № 3 в построении концепции)

Сущности декларированного разделения и введенного критерия сводятся к следующему:

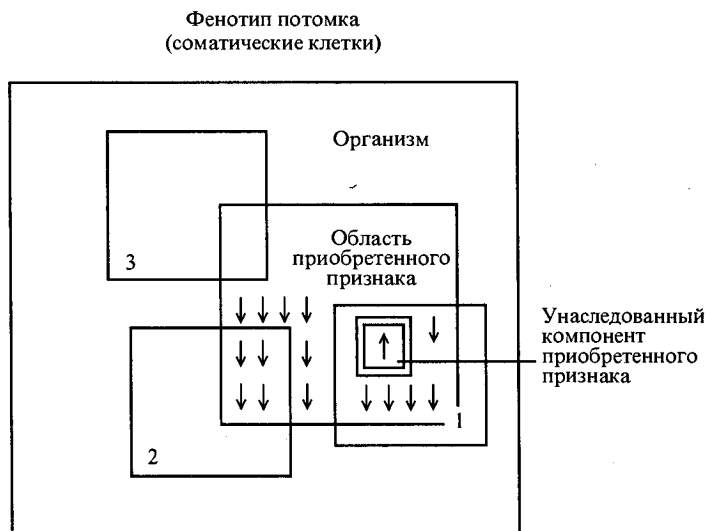
- а) в течение эволюционного эпизода приобретенный признак расчленяется на наследуемые и ненаследуемые компоненты;
- б) наследуемыми становятся только те компоненты приобретенного признака, приобретение которых было наиболее затруднено (т.е. потребовало наибольшего времени).

Отсюда напрямую вытекает направление поиска экспериментально наблюдаемого показателя, соответствующего введенному критерию. О чем в действительности говорит введенный критерий? Если мы возьмем два показателя, характеризующих два различных компонента одного приобретенного признака, то у потомка изменение показателя в направлении, сонаправленном с направлением адаптации родителя, будет соответствовать тому компоненту, приобретение которого заняло больше времени у родителя. Одновременно с этим, показатель, более быстро вышедший на “насыщение” во время приобретения признака родителем, будет отличаться у потомка направлением, противоположным направлению изменения у родителя, и этот показатель будет соответствовать высокопластичному компоненту.

Высокопластичный компонент функциональной системы на ранних стадиях онтогенеза потомка, протекающих при отсутствии внешнего воздействия, пытается скомпенсировать наличие измененного низкопластичного компонента. Эта ситуация изображена на следующем рисунке.

Мы видим, что у потомка (до всякого воздействия) должен быть адаптивно (с точки зрения родительского организма) изменен компонент приобретенного признака, на который затрачено больше времени у родителя, а высокопластичные компоненты должны быть изменены в сторону, противоположную адаптивной (опять-таки с точки зрения родительского организма).

Можно ли это наблюдать экспериментально? И да, и нет. Да, потому что теоретически можно найти экспериментально наблюдаемый показатель, соот-



ветствующий исключительно наиболее трудно приобретаемому компоненту. Нет, потому что любой известный ныне показатель говорит что-либо не об одном компоненте, а о достаточно обширной совокупности различных компонентов.

Реально, в эксперименте, мы всегда имеем дело с показателями, характеризующими большие группы компонентов, внутри которых могут быть как наследуемые, так и ненаследуемые компоненты. Следовательно, реальная цель при поиске экспериментально наблюдаемого показателя должна быть следующей: найти два показателя, соответствующие двум группам компонентов, где среди членов одной группы должен быть наиболее трудно приобретаемый компонент, а среди членов другой группы его быть не должно.

При экспериментальном исследовании фенотипа потомства первого поколения (см. рисунок), полученного от подвергнутого специальному воздействию самца и интактной самки, возможны три типа ситуаций:

1) если наблюдаемый показатель образован компонентами, среди которых имеется наиболее низкопластичный, то будет отмечаться наследование приобретенного согласно представлениям Ламарка;

2) если наблюдаемый показатель образован только высокопластичными компонентами, то по данному показателю будет отмечаться наследование приобретенного с обратным знаком;

3) если в течение онтогенеза потомка в рамках детерминант рассматриваемого показателя (типа 1 или 2) произошла практически полная компенсация, то животное будет фенотипически нормальным.

Область приобретенного признака является в подавляющем большинстве случаев одной из функциональных систем организма [Анохин, 1968, 1975]. Искомые показатели (1 и 2) должны иметь различные времена их изменения в течение приобретения признака родителем. Если будут выбраны два показателя

с одним характерным временем их изменения, то, вероятно, два эти показателя соответствуют двум группам компонентов, в каждую из которых входит наиболее трудно приобретаемый компонент.

Если же два различных показателя, имеющих сильно различающиеся времена изменения в течение периода приобретения признака, найдены, то можно предполагать, что показатель с наибольшим временем изменения сигнализирует о наиболее долго приобретаемом компоненте, в то время как второй не связан непосредственно с наиболее долго приобретаемым компонентом.

5.1.5. Фенотипическая инверсия как результат вторичной адаптации

Если гипотеза о наследовании только наиболее долго приобретаемого компонента справедлива, то у потомства при исследовании высокопластичного показателя **при отсутствии воздействия** этот показатель должен измениться в сторону, противоположную направлению изменения у родителя. При исследовании низкопластичного показателя должно быть либо его изменение в направлении фенотипа родителя, либо соответствие дикому типу. Однако **на фоне воздействия** должны появиться ускоренные (по сравнению с диким типом) темпы изменения показателя, время изменения которого в период воздействия на родителя было наибольшим.

Таким образом, в качестве индикатора, отличающего наследуемые компоненты от ненаследуемых, можно на правах рабочей гипотезы выбрать относительную пластичность этих компонентов: наследуемым может оказаться только тот компонент функциональной системы, который обладает наименьшей относительной пластичностью.

Строго говоря, сам термин “пластичность” применительно к организму в целом и к нервной системе в частности нуждается в пояснении, поскольку многие обсуждаемые в биологии и нейробиологии изменения более правильно называть не “пластическими”, а “эластическими”.

Как уже отмечалось в одном из предыдущих разделов, термины “эластичность” и “пластичность” исходно заимствованы из механики, где эластичность означала способность материала восстанавливать форму после деформации, а пластичность – сохранять достигнутую.

В действительности большинство изменений при возникновении любой адаптации и при организации любого поведения имеют эластический характер. Например, при возникновении новой поведенческой функциональной системы не более 5 % всех перестроек осуществляется путем пластических изменений, остальные 95 % – путем эластических изменений, т.е. тех, которые возникают в течение нескольких минут в период активации (актуализации) данной функциональной системы, существуют в период ее активности, а затем в течение нескольких минут бесследно исчезают. Ярким показателем такого процесса может служить кратковременная память. Поэтому в нашем конкретном случае более правильно говорить о совокупности пластических и эластических из-

менений, но мы, отдавая дань традиции, будем использовать более привычный термин “пластичность”, понимая под ним упомянутую совокупность.

Вывод о том, что наследуемым может оказаться только тот компонент функциональной системы, который обладает наименьшей относительной пластичностью, имеет важное следствие для интерпретации экспериментальных данных: 1) если экспериментально наблюдаемый показатель характеризует часть функциональной системы, состоящую из наименее пластичного компонента (или же наименее пластичного компонента *в совокупности со многими другими компонентами*), то мы увидим наследование приобретенного – значение этого показателя у потомка будет сонаправлено со значением соответствующего показателя у адаптированного родителя; 2) если же экспериментально наблюдаемый показатель характеризует часть функциональной системы, состоящую *только* из высоко пластичных компонентов, то мы увидим “наследование приобретенного с обратным знаком” – значение этого показателя у потомка будет противоположно значению соответствующего показателя у адаптированного родителя.

Утверждение под цифрой 1 – следствие того, что изменение наследуемого низкопластичного компонента функциональной системы всегда является причиной изменения ненаследуемых высокопластичных компонентов. Поэтому изменения высокопластичных компонентов, даже взятые все вместе, обычно не могут полностью или с избытком компенсировать случившееся ранее изменение низкопластичного компонента.

Критика введенного показателя разделения. В 1965 г., характеризуя теорию эволюции Дарвина, К. Поппер [Поппер, 1983, с. 538] отмечал следующее:

«Даже если не обращать внимания на философские учения об эволюции, беда эволюционной теории состоит в том, что она имеет тавтологический или почти тавтологический характер: эта беда проистекает из того, что дарвинизм и теория естественного отбора, как бы важны они ни были, объясняют эволюцию с помощью принципа “выживания наиболее приспособленных” (этот термин принадлежит Г. Спенсеру). А тем не менее трудно обнаружить различие, если только оно существует, между утверждением: “Те кто выжил, наиболее приспособлены” – и тавтологией: “Выжили те, кто выжил”. Ибо, боюсь, у нас нет другого критерия определения приспособленности, чем реальное выживание, и значит, именно из того, что некоторые организмы выжили, мы заключаем, что они были наиболее приспособленными, наилучшим образом адаптировавшимися к условиям своего существования».

И хотя теория естественного отбора является формально нетавтологической, поскольку показателем приспособленности может служить выполнение некоторой важной локальной функции в период жизни конкретной особи (выживают или оставляют более многочисленное потомство именно те особи, которые лучше выполняют конкретные действия или имеют конкретные особенности при прочих равных условиях), в действительности этот показатель крайне трудно определяемый и практически неиспользуемый (неизмеряемый).

Аналогичная ситуация имеет место и с обсуждавшимися наследуемыми и ненаследуемыми компонентами благоприобретенного признака. Хотя мы и имеем показатель, указывающий при жизни конкретного животного на то, какие компоненты могут стать наследуемыми, а какие – не могут (“если при воздействии на родителя изменение какого-то показателя было наиболее медленным, то этот показатель образован компонентами, в число которых может входить наследуемый компонент”), в действительности, как и в случае с теорией естественного отбора, использование этого показателя упирается в серьезные препятствия.

В частности, в любой момент адаптации, в период изменения организма, признак представляет собой организованный комплекс, в котором быстро приобретаемые компоненты стремятся отслеживать изменения медленно приобретаемых. Высокопластичные (быстро изменяемые) компоненты поддерживают своим поведением некоторое минимально адаптивное (сбалансированное) состояние, а не стремятся сразу уйти далеко вперед, а потом дожидаться, пока их догонят компоненты наиболее медленно модифицирующиеся.

Таким образом, разрыв между медленно изменяющимися и быстро изменяющимися компонентами никогда не будет велик – это было бы губительным для организма. Следовательно, речь может идти только о некотором сдвиге, некотором “расстоянии” между медленно и быстро изменяющимися компонентами. Величина этого расстояния заранее никогда не известна исследователю. Быстро изменяемые компоненты действительно будут несколько обгонять в своем изменении компоненты более медленные, но разрыв между ними, достигнув определенной относительно небольшой величины, не будет увеличиваться далее. Он будет поддерживаться примерно постоянным на протяжении дальнейшей адаптации (в течение продолжающегося процесса адаптации). Можно сказать, что медленно изменяемые компоненты являются как бы “ведомыми”, а быстро изменяемые – “ведущими” и что между ними существует “связка”, допускающая небольшой относительный сдвиг. Общее движение этого организованного комплекса определяется самым медленно изменяемым (ведомым) компонентом, в то время как каждый быстро изменяющийся компонент, который мы назвали ведущим, лишь немного обгоняет ведомого в своем движении и держится на небольшом расстоянии от последнего, максимально допускаемом функциональной “связкой” между ними.

В такой ситуации экспериментальное определение наиболее медленно модифицирующегося компонента превращается в нелегкую задачу, хотя теоретически и разрешимую. Остается, как и в случае теории естественного отбора, ориентироваться на полутавтологический показатель: “Наследуемым является тот компонент приобретенного признака, который оказался измененным у родителей и их потомков однонаправленно”. Этот показатель может быть дополнен важным зеркальным утверждением: “Ненаследуемые компоненты, принадлежащие к одному и тому же приобретенному признаку, оказываются измененными у родителей и их потомков противоположным образом”.

Резюме по теории:

1) основной положительный эффект предшествовавшей теории (Ламарк) – создание новых хороших вариантов (эволюция);

2) основной отрицательный эффект предшествовавшей теории – нарушения онтогенетического развития потомков;

3) основное разделение новой теории – наследуемые и ненаследуемые компоненты приобретенного признака.

Блок 1 – декларирование существования различий между наследуемыми и ненаследуемыми компонентами благоприобретенного признака.

Блок 2 – выявление критерия разделения наследуемых и ненаследуемых компонентов: если приобретение компонента было наиболее затруднено, он может являться наследуемым.

Блок 3 – нахождение показателя наличия наследуемого компонента: если в период воздействия на родителя изменение одного из показателей было наиболее медленным, то этот показатель с наибольшей вероятностью образован компонентами, в число которых может входить потенциально наследуемый компонент.

Гипотеза о наследовании только трудно приобретаемых компонентов приобретенных признаков обладает одним неоспоримым логическим преимуществом перед классическим взглядом о наследовании благоприобретенных признаков: гипотеза предполагает скорость эволюции, идентичную скорости эволюции в случае наследования приобретенных признаков, но критическим образом уменьшает предполагаемые факторы расплаты за этот процесс. В частности, наследование маленького отдельного компонентика вместо совокупности всех компонентов приобретенного признака всегда: а) упрощает задачу, стоящую перед механизмами наследования; б) уменьшает метаболические затраты; в) уменьшает вероятность появления побочных негативных влияний на другие процессы и системы.

Таким образом, все вышестоящее обсуждение требует признать наследование приобретенных признаков маловероятным и вредным с точки зрения эволюции процессом. В противоположность наследованию слитных благоприобретенных признаков (свойств), наследование одного наиболее трудно приобретаемого компонента приобретенного признака в том или ином конкретном случае возможно.

Однако необходимо помнить о трех моментах, являющихся естественными следствиями из представлений о наследовании отдельных компонентов благоприобретенного признака. Они практически никогда не учитывались предшествовавшими авторами в процессе обсуждения проблемы наследования приобретенного.

1. Очень вероятна ситуация, когда среди компонентов приобретенного признака вообще не окажется ни одного наследуемого, так что все приведенные рассуждения будут неактуальны. Это весьма вероятно, если признак приобретается быстро или без значительных метаболических затрат со стороны организма. Именно по этой причине подавляющее большинство благоприобретенных признаков вообще не содержит ни одного наследуемого компонента.

2. Факт приобретения и наследования компонента приобретенного признака в одной конкретной экспериментальной ситуации не является гарантией того, что этот признак, будучи приобретенным в другой экспериментальной ситуации, будет содержать наследуемый компонент (тот же самый или другой), поскольку для его наследования важен даже не столько сам факт приобретения признака, сколько процессы, сопутствовавшие этому приобретению (динамика этого процесса). Именно от динамики процесса приобретения благоприобретенного признака в значительной мере зависит наличие или отсутствие среди его компонентов компонента наследуемого.

3. На протяжении практически всей жизни потомка будут происходить процессы адаптации к унаследованному компоненту (процессы вторичной адаптации), поэтому многие изменения высокопластичных компонентов, наблюдаемые в ранние периоды жизни (отмеченные на рисунке как “2”) с течением времени будут исчезать (что отмечено на рисунке как “3” – отсутствие изменений).

5.1.6. Фенотипическая инверсия как результат необратимости ранних онтогенетических событий

Под ранними онтогенетическими событиями мы понимаем морфообразовательные процессы, а также воздействующие на них изменения (гормональные сдвиги и пр.), происходящие в пренатальный период и период молочного питания.

При обсуждении внешних воздействий на более поздние периоды онтогенеза будущих родителей было установлено, что:

1) в течение эволюционного эпизода приобретенный признак расщепляется на наследуемые и ненаследуемые компоненты;

2) наследуемыми становятся только те компоненты приобретенного признака, приобретение которых было наиболее затруднено и/или завершено не до конца.

Справедливы ли эти утверждения применительно к воздействиям, происходящим на ранние онтогенетические события? Чтобы ответить на этот вопрос, обратимся к основным различиям между ранними и поздними периодами.

Первое свойство ранних событий – отсутствие обратной связи, информирующей о конечном результате, что особенно очевидно, если рассматриваемый результат является поведенческим. Раннее развитие регулируется локальными обратными связями. Отсюда следует неприменимость представлений об адаптации к каким-либо внешним воздействиям в том смысле, как она понимается в случае взрослого животного.

Второе свойство ранних событий – неприменимость представлений о гомеостазе. Вместо него существует постоянное продолженное изменение, что определяет необратимость временной шкалы. Последующие события могут изменять лишь события последующие, но не уже произошедшие, не их результаты, уже сформированные. Поэтому внешнее воздействие, нанесенное чуть раньше или чуть позже определенного момента, вызовет совершенно различ-

ные морфофункциональные сдвиги, наблюдаемые впоследствии у взрослого животного.

Аналогичная ситуация существует и в отношении длительности воздействия. Не исключено, например, что в случае мышевидных млекопитающих введение физиологически активного вещества в течение первых трех суток постнатальной жизни может оказать диаметрально противоположное действие по сравнению с его введением в течение первых двенадцати суток. Даже если допустить, что влияние этого вещества на различные пролиферативные процессы односторонне, преобладание пролиферации в разных отделах мозга в различные периоды онтогенеза может привести к тому, что отношение количества клеток в двух условно выделенных конечных структурах может оказаться инвертировано (в случае длительного воздействия относительно случая воздействия кратковременного). Применительно к более ранним онтогенетическим периодам можно предполагать существование подобного же феномена, но обеспеченного несколько другими механизмами.

Процесс последовательного выделения клеточных популяций, являющихся закладками будущих соматических органов и структур мозга, происходит в раннем онтогенезе с использованием локальных обратных связей и принципиальной стохастичности элементарных развитийных моментов, как было рассмотрено нами ранее. Поэтому любое фармакологическое воздействие, ускоряющее или тормозящее переход клеток в выделяющуюся клеточную популяцию, непременно приведет к относительному изменению числа клеток в образующейся и исходной клеточных популяциях и, как следствие, в структурах, из них формирующихся. Увеличенная длительность действия фармакологического агента может привести к реверсии эффекта его кратковременного применения. Это возможно через изменение отношения числа клеток в упомянутых клеточных популяциях, достигаемое за счет приложения воздействия к различным звеньям цепи событий, каждое из которых являет собою частный эпизод дифференцировки – эпизод выделения новой клеточной популяции. Вполне вероятно, что некоторые из этих клеточных популяций служат основой для формирования морфологически различных структур мозга у взрослых животных, коррелирующих с поведением последних.

Применительно к воздействиям, приходящимся на ранние онтогенетические периоды, справедливы следующие утверждения:

1) в течение эволюционного эпизода приобретенный признак расчленяется на наследуемые и ненаследуемые компоненты;

2) наследуемыми становятся только те компоненты приобретенного признака, которые закладываются после окончания периода внешнего воздействия или в самом конце этого периода, в то время как компоненты приобретенного признака, которые закладываются в течение периода воздействия, особенно в самом начале периода воздействия, оказываются у потомков инвертированными относительно родителей.

Заметим следующие особенности/отличия: 1) если критерий разделения, действующий на поздних стадиях онтогенеза, допускает обсуждение компо-

нентов приобретенного признака как на уровне фенотипа, так и на уровне генотипа, то критерий разделения применительно к ранним онтогенетическим событиям является строго фенотипическим – мы можем говорить здесь только об изменениях фенотипа; 2) критерий разделения применительно к ранним онтогенетическим событиям кажется сформулированным в крайне диффузной форме.

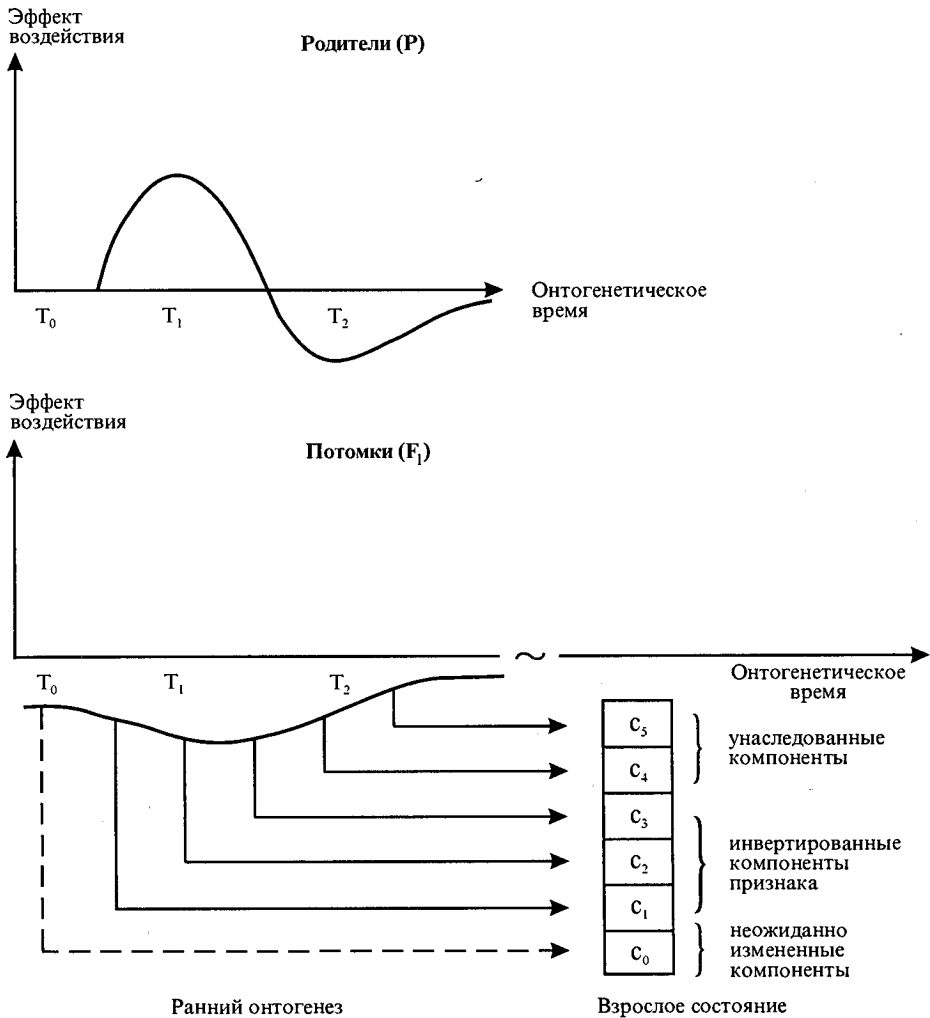
В действительности, можно было бы попробовать сформулировать критерий разделения в терминах генетического изменения – попробовать ответить на вопрос, какой ген в результате внешнего воздействия будет иметь измененный регуляторный участок. Не исключено, что изменен будет регуляторный участок только того гена, чье изменение экспрессии в результате внешнего воздействия было максимальным. Это утверждение экспериментально проверяемое, по крайней мере в принципе. Однако связь данного генетического изменения с фенотипом довольно туманная, как и в случае вообще всяких изменений экспрессии, приходящихся на ранние периоды онтогенеза.

К счастью, некоторые предсказания относительно изменений фенотипа родителей и потомков могут быть сделаны и при отсутствии конкретизации гена, ответственного за эти изменения. Важно лишь понимать, что речь может идти только об одном гене или по крайней мере о 2–3, но никак не об их большей совокупности.

Вторая особенность (диффузность формулировки) порождена постоянной изменяемостью текущей ситуации в период раннего онтогенеза. Она может быть понята только из более детального анализа. Рассмотрим рисунок, где по вертикальной оси отложен эффект внешнего воздействия, а по горизонтальной – время онтогенетического развития. Наиболее удобным внешним воздействием является введение физиологически активного вещества, как уже было отмечено.

Верхний график изображает эффект воздействия в случае родителя, в течение его раннего онтогенеза. Второй (нижний) график изображает эффект этого же воздействия, наблюдаемый у потомка упомянутого родителя. В последнем случае речь идет только об отставленном результате воздействия, в то время как само необычное воздействие к организму потомка не применяется. Нормальное развитие интактного животного совпадает с горизонтальной осью, в то время как сама кривая отражает отклонения, наблюдаемые у родителей (верхний график) и у их потомков (нижний график).

Положим, что в момент времени, совпадающий с началом кривой, животному – будущему родителю начали вводить физиологически активное вещество (оно может быть либо аналогом какого-либо эндогенного вещества, либо самим этим веществом, используемым нормальным организмом, но только в меньших дозах). Эффект от введения изображен в виде отклонения кривой вверх. Кривая возрастает до тех пор, пока механизмы, воспринимающие это вещество, не выходят на насыщение и/или не начинают дезактивироваться (разрушаться, снижать чувствительность, привыкать). Вследствие дезактива-



ции рецептирующего механизма кривая начинает загигаться и идти вниз. При этом за период, соответствующий площади под этой кривой, уже успели произойти важные морфообразовательные события – они произошли на фоне усиленного действия данного вещества. Сдвиги морфообразовательных событий, произошедшие вследствие усиленного эффекта вещества в начале кривой, не могут быть реверсированы, когда эффект вещества снижается вследствие инактивации рецептирующих механизмов, когда кривая идет вниз. Таким образом, в период, отмеченный как T_1 , эффект вещества у родителя был положительным (не в эмоциональном смысле, разумеется, а в смысле, что морфообразовательные сдвиги были прямым следствием повышенной концентрации данного вещества).

Далее согласно протоколу происходит прекращение введения этого вещества животному или, в общем случае, внешнее воздействие прекращается экспериментатором. После этого момента кривая довольно быстро сползает вниз, пересекает горизонтальную ось и выходит в область отрицательных значений. Это обусловлено тем, что концентрация вещества внутри организма возвращается к норме, в то время как механизмы его рецепции остаются подавленными (дезактивированными, но не до конца). Область отрицательных значений, отмеченная нами как T_2 , соответствует уменьшенным, сниженным эффектам рассматриваемого вещества или его эндогенного аналога. Морфообразовательные события, происходящие в этот период T_2 , будут сдвинуты в направлении, соответствующем ситуации, когда концентрация вещества снижена (ниже нормы). Момент времени, отделяющий период T_1 от периода T_2 , для разных ситуаций будет иметь различное положение. В простейшем случае или, точнее говоря, в модельно-упрощенном, он будет совпадать с моментом прекращения введения вещества экспериментатором. Однако в действительности он может наступить либо ранее (если механизмы рецепции будут дезактивированы так глубоко, что эффект вещества будет снижен организмом ниже нормы заранее, даже не смотря на его повышенную концентрацию и постоянные добавки, вводимые извне), либо позже (если концентрация вещества внутри организма будет снижаться относительно медленно после прекращения его введения и соответственно относительно медленно будет снижаться эффект этого вещества). Все эти рассуждения касаются организма родителя (будущего родителя). Мы видим, что при раннем онтогенетическом воздействии на будущего родителя эффект воздействия имеет две фазы – T_1 и T_2 , каждая из которых связана со своими морфообразовательными событиями, причем действие вещества (внешнего воздействия) в этих фазах имеет противоположный знак (взаимно-противоположное направление).

В период онтогенетического развития потомков животные не получают какого-либо специального экзогенного вещества. Однако они имеют частично дезактивированные механизмы рецепции этого вещества и/или его эндогенного аналога. Механизмы рецепции оказываются частично дезактивированными как на стадии T_1 , так и на стадии T_2 . Поэтому всякий сдвиг морфообразовательного процесса, имеющий место на стадии T_1 , будет зеркально противоположен по направлению сдвигу этого же морфообразовательного процесса у родителя, в то время как сдвиги морфообразовательных процессов на стадии T_2 у родителей и потомков будут совпадать.

Фенотип животного принято в основном оценивать глядя на взрослую особь. Если отклонение фенотипа взрослого родителя от нормы обозначить как приобретенный признак, то можно заключить, что наследуемыми могут стать только те компоненты приобретенного признака, которые закладываются после окончания периода воздействия, в то время как компоненты приобретенного признака, закладывающиеся в период воздействия, будут изменены у потомка в противоположном направлении. На приведенном рисунке рано

закладывающиеся компоненты C_1 , C_2 и C_3 оказываются инвертированными у потомков относительно родителей, в то время как относительно поздно закладываемые компоненты C_4 и C_5 у родителей и потомков совпадают. Обращая внимание на сделанные поправки, можно заключить, что компоненты C_1 , C_2 и C_3 , закладываемые в период воздействия, образуют эффект фенотипической инверсии, а C_4 , C_5 , закладываемые после воздействия, дают феномен наследования приобретенного.

Кроме того, обратим внимание на существование периода, предшествующего началу воздействия. Обозначим этот период как T_0 . В случае родителей происходящие в этот период онтогенеза события с очевидностью не отличаются от развитийных событий в случае контрольных (интактных) животных. Однако весьма вероятно, что вводимое после вещество или его эндогенный аналог принимают деятельное участие в течение этого, наиболее раннего из рассматриваемых, онтогенетического периода, в регуляции развитийных событий. Поэтому если в дальнейшем механизмы рецепции этого вещества и/или его эндогенного аналога окажутся подавленными у потомка поколения F_1 , то это неминуемо приведет к морфогенетическим сдвигам на этом очень раннем периоде онтогенеза T_0 . Компоненты, закладываемые на этом очень раннем периоде T_0 , будут формироваться на фоне сниженной рецепции рассматриваемого вещества и/или его эндогенного аналога. Поэтому компоненты, обозначаемые нами как C_0 , будут образовывать определенные морфофункциональные сдвиги. Эти сдвиги будут наблюдаться у потомка, но полностью отсутствовать у его родителя. Поэтому они названы нами “неожиданными”, чтобы подчеркнуть, что их существование нельзя вывести, по крайней мере непосредственно, из изменений фенотипа родителя, образованных вследствие внешнего воздействия.

Таким образом, изменения фенотипа потомка, образованные вследствие воздействия на его родителя на ранних периодах онтогенеза, распределяются по трем группам: 1) неожиданно измененные компоненты фенотипа; 2) инвертированные компоненты приобретенного признака; 3) унаследованные компоненты приобретенного признака.

Мы видим, что, как и при внешнем воздействии, примененном к практически взрослому животному, в результате раннего воздействия изменения фенотипа потомка распределяются по тем же трем классам, хотя глубинные причины образования их в двух упомянутых случаях отличаются. В частности, в случае раннего воздействия изменения у потомка распределяются по названным классам в зависимости от моментов их образования (закладки соответствующих компонентов) в раннем онтогенетическом развитии. В случае позднего воздействия изменения у потомка распределяются по этим же классам в соответствии со степенью их пластичности и/или эластичности и, в дополнение, классическое объяснение в терминах плейотропии (в виде параллельных развитийных эффектов в соответствии с более аккуратной терминологией) остается в силе.

5.2. СЛЕДСТВИЯ РАЗДЕЛЕНИЯ ПРИОБРЕТЕННОГО ПРИЗНАКА

5.2.1. Доминантность и рецессивность

Все рассуждения в этой книге о наследуемых и ненаследуемых компонентах благоприобретенного признака были проведены при мысленном игнорировании наличия двух аллелей и эффектов доминирования. Такой подход допустим при обсуждении эффектов в первом поколении потомков, полученных от какого-то одного варианта спаривания (например, от самца после воздействия и интактной самки). Однако при получении первого поколения в общем случае возможны три варианта спаривания для получения опытной группы: 1) самец после воздействия с интактной самкой; 2) интактный самец с самкой после воздействия; 3) самец после воздействия с самкой после воздействия.

В рамках представлений о наследовании только одного компонента благоприобретенного признака, связанного с изменением одного регуляторного участка какого-то гена, возникают следующие вопросы. Предполагается, что обсуждаемые ниже самец и самка (потенциальные родители) были подвергнуты одинаковому воздействию.

1. Будет ли наследуемое изменение, полученное в результате воздействия на самца и на самку, связано с одним и тем же геном (локусом) у этого самца и у этой самки?

2. Если ответ на первый вопрос положителен, то будет ли это изменение буквально одним и тем же?

Под геном здесь понимается участок ДНК, содержащий кодирующую (транслируемую) часть и все регуляторные сайты (энхансеры и близлежащие к ТАТА-боксу сайты), предназначенные для связывания различных транскрипционных факторов и относящиеся к данной транскрибируемой (а затем, естественно, транслируемой) части ДНК, а также все сайты модуляторные (инсуляторы и пр.) – не влияющие на транскрипцию непосредственно, но существенным образом модулирующие функциональные проявления наличия тех или иных сайтов связывания транскрипционных факторов (обычных регуляторных сайтов). Вслед за Рэффом и Кофменом [1986] я использую разделение на “регуляторные участки” и “кодирующие участки”. Именно Рэффом и Кофменом в книге “Эмбрионы, гены и эволюция” было наилучшим образом показано, что морфологическая эволюция происходит путем изменений регуляторных участков (сходная мысль высказывалась неоднократно и ранее, но гораздо менее убедительно).

В настоящее время я считаю представления Рэффа и Кофмена общепринятыми, а потому специально не останавливаюсь на этом вопросе. Часто используемое некоторыми авторами разделение на “регуляторные гены” и “структурные гены” я считаю двусмысленным и потому в большинстве случаев неудобным. Дальнейшее разделение “регуляторных сайтов” на “модуляторные” и “обычные регуляторные” обсуждалось ранее в предыдущих разделах. В настоящее время наиболее резонно считать, что морфологическая эволюция протекает в большей степени не через изменение обычных регуляторных сайтов –

сайтов связывания транскрипционных факторов, которые в эволюционном смысле являются относительно стабильными (консервативными), а через изменение модуляторных сайтов – участков ДНК, ослабляющих или усиливающих функциональные взаимодействия сайтов связывания транскрипционных факторов с промотором или друг с другом.

Как правило, модуляторный сайт располагается между промотором и некоторым дистантным сайтом связывания транскрипционного фактора (энхансером или сайленсером). Обычно модуляторный сайт состоит из нескольких идентичных блоков, расположенных последовательно (друг за другом), и осуществляет свою функцию при посредстве белковых факторов, стабильно ассоциированных с каждым из идентичных блоков. Число таких блоков в модуляторном сайте может быть разным и влияет на степень проявления модуляторного действия данного сайта. Изменение числа идентичных блоков в составе модуляторного сайта в течение филогенеза является одним из самых эффективных путей осуществления морфологической эволюции и нейроэволюции в частности.

В рамках классических представлений о наследовании слитного благоприятного признака два вышеупомянутых вопроса (№ 1 и № 2) были неактуальны, поскольку в ответ на одно и то же внешнее воздействие наблюдаемые изменения у самца и у самки, как правило, схожи и различия между ними касаются обычно только величин однонаправленных изменений. В случае наследования только одного компонента благоприятного признака эти вопросы приобретают исключительную важность и приходится признать следующее.

1. Наследуемые изменения у самца и самки при одном и том же воздействии с достаточно большой вероятностью будут связаны с изменениями регуляторных участков двух разных генов, расположенных в разных локусах. Возможна ситуация, когда наследуемое изменение у самки будет отсутствовать при наличии наследуемого изменения у самца (или наоборот). То есть ответ на вопрос № 1 отрицателен.

2. Наследуемые изменения у самца и у самки, даже если допустить положительный ответ на вопрос № 1 (допустим, что ген один и тот же), будут связаны с разными изменениями регуляторного участка этого гена. Последнее можно понимать как изменения двух разных сайтов, предназначенных для связывания двух разных транскрипционных факторов, либо как различные изменения одного и того же сайта связывания. Кроме того, высоковероятно, что изменение регуляторного участка будет заключаться либо в изменении либо двух разных модуляторных сайтов, по-разному влияющих на функциональную активность одного и того же сайта связывания транскрипционного фактора, либо в различных изменениях одного и того же модуляторного сайта. Таким образом, ответ на вопрос № 2 отрицателен с еще большей вероятностью.

Напоминаем, что изменение во всех рассматриваемых случаях может быть как генетическим, так и эпигенетическим в смысле книги [Jablonka, Lamb, 1995].

Отрицательные ответы на два вышеприведенных вопроса определяют наличие множества следствий.

1. Потомство, полученное от самца после воздействия и интактной самки будет отличаться от потомства, полученного от интактного самца и самки после воздействия. В обоих случаях потомство будет гетерозиготно по измененному локусу.

2. Потомство, полученное от самца после воздействия и самки после воздействия будет отличаться от двух случаев, описанных выше (п. 1). Это потомство будет гетерозиготно по имеющимся изменениям, поскольку от родителей разного пола будут получены изменения, находящиеся в разных локусах. Данный факт является следствием того, что измененному аллелю, полученному от самца, будет соответствовать аллель дикого типа, полученный от самки, а измененному аллелю другого локуса, полученному от самки, будет соответствовать аллель дикого типа, полученный от самца.

3. Возможна следующая ситуация. Допустим, что потомство, полученное от самца после воздействия и интактной самки, обладает комплексом признаков “А”, а потомство, полученное от самки после воздействия и интактного самца, обладает комплексом признаков “Б”. Тогда потомство, полученное от самца и самки после воздействия, будет иметь комплекс признаков “А” и “Б”. Данный результат может быть получен и при положительном ответе на вопрос № 1 (когда у родителя-самца и родителя-самки изменен один и тот же ген, но этот ген изменен у них по-разному).

4. Не исключена ситуация, когда обсуждаемые изменения будут исходно рецессивными или же будут становиться рецессивными в процессе взросления потомков, потому что в первом поколении при любом спаривании родителей каждому измененному аллелю будет соответствовать аллель дикого типа и, таким образом, ни по одному приобретенному изменению животные не будут гомозиготными. При такой ситуации изменение можно будет обнаружить только во втором поколении у 1/4 части животных (если измененный аллель будет нормально менделировать, что тоже не факт).

5. Следует ожидать значительного полового диморфизма не только в отношении наследования компонентов при воздействии на родителей-самцов и родителей-самок, но и в потомстве первого поколения при любом варианте спаривания (т.е. изменения фенотипа у самцов и самок первого поколения (F_1), даже взятых из одного помета, будут различны).

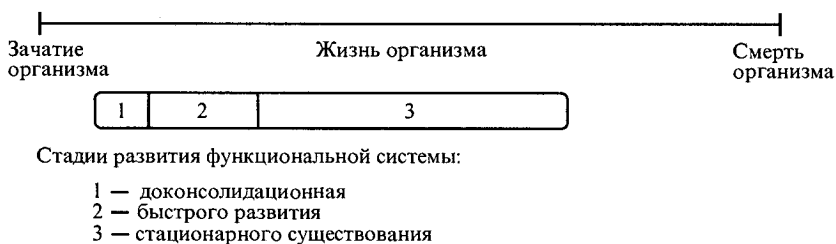
6. Следует ожидать, что воздействие на родителей-самцов будет более эффективно, чем воздействие на родителей-самок, в смысле получения наследуемого компонента среди всей совокупности компонентов благоприобретенного признака или же в смысле получения данного компонента в состоянии большего доминирования, поскольку фенотипическая пластичность самок в среднем больше фенотипической пластичности самцов – самки обладают большей “нормой реакции” [Геодакян, 1989].

7. Следует ожидать, что при получении потомства первого поколения (F_1) от самцов после воздействия и интактных самок будет наблюдаться ярко выраженная зависимость от пола. В частности, если воздействию были подвергну-

ты молодые, но половозрелые родители-самцы, то наследуемый компонент будет доминантным у потомков-самцов и рецессивным у потомков-самок, что следует из согласования наших представлений с теорией В.А. Геодакяна [1989] о роли полового диморфизма в эволюции. В частности, если изменение оказалось вредным, то погибнет только некоторое количество обладающих им самцов, что практически не скажется на численности следующего поколения популяции, а если изменение оказалось полезным, то обладающие им самцы оплодотворят относительно большую долю самок, чем самцы, лишенные этого изменения. Если же воздействию были подвергнуты будущие родители-самцы в ранний период их постнатальной жизни (в период молочного питания), то наследуемый компонент может быть доминантен у потомков-самок и рецессивен у потомков-самцов, причем это различие в доминировании может проявляться в отношении морфологических признаков, формирующихся очень рано – в тот же период молочного питания (данная ситуация может иметь место предположительно вследствие процесса реадaptации у родителей-самцов в период их полового созревания; в действительности причины данного феномена остаются не ясны). В общем, в этом последнем случае, – в случае раннего постнатального воздействия, следует ожидать сложной картины: одни из признаков, порожденные наследованием компонента приобретенного признака, будут доминантны у потомков-самцов и рецессивны у потомков-самок, в то время как другие признаки, наблюдаемые у этих же животных и также обусловленные унаследованным компонентом, будут доминантны у потомков-самок и рецессивны у потомков-самцов.

Ранее мы пришли к выводу, что наследственное вещество может быть адекватно изменено либо в течение стадии быстрого развития соответствующей функциональной системы (стадии гетерогенных фенотипов), ограниченной, с одной стороны, моментом консолидации, а с другой – моментом перехода в стационарное состояние, либо ранее, на доконсолидационной стадии развития функциональной системы.

Данная ситуация может быть представлена графически:



При действии внешнего фактора на особей обоих полов в течение стадии быстрого развития некоторой функциональной системы адаптивные изменения на уровне фенотипа происходят как у самцов, так и у самок. Однако наследуемый компонент приобретенного признака выделяется из интегрированного признака и оказывается в гаметах чаще всего только у самцов, в то время как

у самок никаких изменений в отношении их наследственности не происходит. Данное предположение в большинстве случаев справедливо в отношении млекопитающих и хорошо согласуется с эмпирическим материалом, суммированным В.А. Геодакяном [1989]. Но существуют и экспериментальные данные, полученные также на млекопитающих, косвенно свидетельствующие о том, что изменения наследственности вследствие внешнего влияния могут происходить в гаметах как самца, так и самки [Коган, 1988]; но эти изменения у родителей-самок и родителей-самцов, подвергнутых одинаковому внешнему воздействию, принципиально различны судя по фенотипу их потомков, полученных от скрещивания с интактными животными, и предположительно сопряжены с наследованием по крайней мере двух различных компонентов приобретенного признака, т.е. с наследованием изменений, произошедших в разных локусах.

В отношении насекомых и более низкоорганизованных организмов можно предположить, что внешние воздействия на самку в относительно большем числе случаев могут приводить к изменениям в ее гаметах.

Таким образом, после воздействия внешнего фактора на родителей обоих полов полученное от них потомство первого поколения (F_1) будет в любом случае гетерозиготно по одному или двум рассматриваемым локусам. При изменении же наследственности у родителя-самца и отсутствии изменений у родителя-самки от родителя-самца будет получен модифицированный аллель, а от родителя-самки – аллель дикого типа. В случае же изменения наследственности как у родителя-самца, так и у родителя-самки от родителя самца будет получен модифицированный аллель, однако от родителя-самки будет получен модифицированный аллель совершенно другого гена, расположенного в совершенно ином локусе, в результате чего и в этом случае потомство первого поколения (F_1) будет гетерозиготно. (Далее для упрощения анализа будет рассмотрена ситуация, когда изменение наследственности произошло только у самца. В противном случае пришлось бы анализировать совместное действие двух изменений, локализованных в двух различных локусах).

У потомков-самцов поколения F_1 модифицированный аллель будет в соответствующий период развития экспрессироваться как доминантный аллель, а аллель дикого типа – как рецессивный.

Однако у потомков-самок этого же поколения F_1 модифицированный аллель будет рецессивен на протяжении всего периода их развития и соответственно фенотип потомка-самки будет практически целиком определяться аллелем дикого типа, полученным от матери, и, таким образом, фенотип этого животного будет в большинстве случаев слабо отличаться от интактного.

Ситуация, аналогичная описанной, хорошо известна для признаков, зависящих от пола. Приведем классический пример.

“Некоторые признаки, называемые *зависимыми от пола*, определяются генами, находящимися не в X-хромосомах, а в одной из пар аутосом. Однако проявление таких признаков зависит от пола животного, что обычно связано с действием мужских или женских половых гормонов. Например, наличие или отсутствие рогов у овец контролируется одной парой генов, причем ген Н, обу-

словливающий рогатость, доминирует у самцов, но рецессивен у самок, а его аллель h , обуславливающий безрогость, наоборот, рецессивен у самцов и доминантен у самок. Поэтому животное с генотипом Hh будет рогатым независимо от его пола; животное с генотипом hh будет независимо от пола безрогим; наконец, при наличии генотипа Hh оно будет рогатым, если это самец, и безрогим, если это самка” [Вилли, Детье, 1974, с. 208].

Вообще говоря, раз установлена гетерозиготность поколения F_1 , возникающая вследствие внешнего воздействия на самца или на обоих родителей, то можно ожидать нахождения у потомков всего комплекса эффектов, присущего гетерозиготным особям:

1) измененный аллель может быть рецессивен как у самцов, так и у самок, поэтому не будет проявляться в поколении F_1 , но будет влиять на фенотип в поколении F_2 у $1/4$ особей обоих полов (у гомозигот);

2) аллели, принадлежащие к данному локусу, могут быть кодоминантны (могут экспрессироваться одновременно), например, как в случае аллелей главного комплекса гистосовместимости (МНС); при этом эффекты будут наблюдаться в поколении F_1 как у самцов, так и у самок;

3) наиболее распространенная ситуация – ситуация неполного доминирования, причем степень доминирования может меняться в зависимости от пола животного; при наследовании приобретенного модифицированный аллель будет более доминантен у самцов и более рецессивен у самок; последнее означает, что все эффекты в поколении F_1 будут более выражены у самцов, а у самок будут иметься лишь слабые тенденции в тех же направлениях;

4) степень доминирования может изменяться в зависимости от возраста животного и его индивидуальной истории (наличия или отсутствия каких-либо воздействий в ранние периоды жизни, тонких различий в условиях содержания и пр.).

Примеры, иллюстрирующие последний (4-й) пункт, известны. В монографии В.Г. Митрофанова “Доминантность и рецессивность” [1994] приведены следующие пояснения (с. 6–7):

“По характеру проявления признака у гетерозигот выделяют четыре основные формы доминантности, описание которых можно найти в любом учебнике генетики или генетическом словаре [Rieger et al., 1976].

✓ **1. Полная доминантность.** Фенотип гетерозигот полностью идентичен фенотипу одной из гомозиготных форм (~~Aa~~ AA).

2. Неполная, или частичная, доминантность. Гетерозигота имеет промежуточное проявление или даже приближается к рецессивному фенотипу. Размах изменчивости выражения может быть весьма значительным. Если выражение признака у гетерозигот примерно промежуточное, то такие признаки называют полудоминантными.

3. Неустойчивая (обусловленная) доминантность. Признак у гетерозигот варьирует в зависимости от внешних условий, генотипической среды, эффекта положения и других факторов. Сюда же можно отнести сравнительно редкие

случаи попеременной доминантности, когда в начале развития доминирует один признак, а в конце – другой. Явления такого рода, как правило, трудно поддаются генетическому анализу. Механизм поочередного включения аллелей неясен, и вполне возможно, что в таких случаях включаются не разные аллели, а разные локусы. В качестве примера попеременной доминантности можно привести изменения в процессе развития окраски плодов у гибридов тыквы [Grebenschikov, 1956]. В начале развития отношение зеленых плодов к желтым равно 3/1, а в конце – 1/3.

4. Условная доминантность. Доминантная мутантная форма не известна в гомозиготном состоянии, поскольку она гибнет. Можно сравнивать только отклонения от нормы у гетерозигот”.

Роль изменения степени доминирования в процессе эволюции широко обсуждалась ранее в рамках синтетической теории эволюции (СТЭ), начиная со времен Фишера [Митрофанов, 1994, с. 34–35].

«Предположение, согласно которому доминантность признаков природного типа по отношению к мутантным фенотипам является результатом эволюционного процесса, было впервые выдвинуто английским ученым Фишером [Fisher, 1928, 1929, 1930]. Он обратил внимание на тот факт, что все известные мутантные формы у горошка, дрозофилы и человека в подавляющем большинстве рецессивны по отношению к своему природному (или дикому) прототипу. Среди известной в то время 221 мутации с видимым эффектом у *D. melanogaster* только 13 можно было считать доминантными. Причем Фишер относил все эти мутации к промежуточным, поскольку большинство из них летальны в гомозиготном состоянии. Такой значительный перевес рецессивных признаков тем более поразителен, что доминантные мутации легче обнаружить, так как они проявляются уже в гетерозиготном состоянии.

Фишер подчеркивал преобладание в природе именно доминантных признаков. И в связи с этим он рассматривал доминантность и рецессивность не просто как обозначение характера наследования исходного гена и мутантных аллеломорфов. В доминантности он видел характерное свойство, присущее природному типу, его преобладание над формой, не выдержавшей конкуренции в природных условиях. По его мнению, любой ген, чтобы заместить в популяции предшествующий аллель, должен каким-то образом стать доминантным по отношению к своим “конкурентам”.

Любая новая генетическая информация при реализации в признак подвергается изменению либо со стороны внешних факторов, либо других генов. Фишер отметил, что некоторые мутации, в частности у дрозофил, вызывающие резкие нарушения природного фенотипа, при длительном разведении теряют свою пенетрантность и экспрессивность, а фенотип их носителей становится почти неотличим от природного. Иными словами, мутация подвергается модификации со стороны других генетических факторов, причем эта модификация не связана с какими-то новыми мутациями в данном локусе. Это можно проверить экспериментально. Если скрестить модифицированную мутантную линию с неродственной линией природного типа, то во втором поколении

и при возвратных скрещиваниях гибридов с родительской мутантной линией мутация выплывает в ее первоначальном выражении. В данном случае происходит расщепление модификаторов, подавляющих фенотипическое выражение мутантного гена. Накопление таких модификаторов может происходить за счет гетерогенности особей. Под действием отбора в популяции должны оставаться особи с менее выраженным мутантным эффектом. Таким образом, модификация признака будет направлена на подавление вредных эффектов мутации...».

«...следует упомянуть гипотезу С.Г. Левита [1935] об эволюции доминантности патологических мутаций у человека. По его мнению, рецессивные мутации в развитии экспрессируются раньше, чем доминантные. На этом основании он допускал возможность, что многие болезни, характерные для старости, вызваны доминантными генами, “которые для более раннего периода жизни успели уже стать рецессивом”. Иными словами, он предполагал зависимость скорости эволюции доминантности от стадии развития организма» [Митрофанов, 1994, с. 96].

С точки зрения ламаркизма в природе могут иметь место все без исключения процессы, предполагаемые синтетической теорией эволюции. Только протекать они будут гораздо быстрее, в пределах 2–3 поколений. Уменьшение степени доминирования вредных аллелей и увеличение степени доминирования полезных не составляет исключения.

Вообще говоря, раз установлена возможность изменения фенотипа животного-потомка путем изменения степени доминирования модифицированного аллеля, т.е. сравнительно простым путем, логично предположить, что во многих экспериментальных ситуациях модифицированный аллель может с легкостью становиться рецессивным вследствие каких-либо стрессорных или просто значимых для животного-потомка воздействий. Отсюда логично ожидать, что во многих экспериментальных ситуациях фенотип потомка любого пола в поколении F_1 будет соответствовать дикому типу, а различия могут значительно проявляться только в поколении F_2 у гомозиготных особей. Естественно предполагать и существование значительных трудностей в воспроизведении экспериментальных данных в поколении F_1 , поскольку многие воздействия стрессорного характера трудно контролируются.

Особый вопрос составляет предполагаемый механизм изменения степени доминирования.

Первая часть вопроса: где локализовано изменение доминирования – в том же локусе, где расположен ген, или же в другом?

Вторая часть вопроса: где более конкретно локализовано изменение доминирования – в регуляторной или кодирующей части гена?

Третья часть вопроса: является ли изменение доминирования генетической или эпигенетической модификацией (т.е. связано ли оно с изменением последовательности нуклеотидов или с другими факторами – метилированием или изменением стабильно связанных с ДНК белков)?

Из описания, данного В.Г. Митрофановым и цитированного выше, может сложиться впечатление, что раз возможно расщепление модификаторов, по-

давлиющих активность гена, то “мутация подвергается модификации со стороны других генетических факторов, причем эта модификация не связана с какими-то новыми мутациями в данном локусе”.

Однако это заключение может быть верно лишь частично. Действительно, расщепление доказывает, что “мутация подвергается модификации со стороны других генетических факторов”, локализованных в других локусах, однако расщепление в действительности ничего не говорит о том, где (в каком локусе) локализовано само изменение доминирования. Изменение доминирования может быть связано с двумя факторами: 1) с изменением присутствия некоторого транскрипционного фактора; 2) с изменением регуляторного участка ДНК, связывающегося с упомянутым транскрипционным фактором. Однако в любом случае изменение доминирования обусловлено изменением взаимодействия **имеющихся** в клетке транскрипционных факторов с **имеющимся** регуляторным участком рассматриваемого гена. Поэтому, если изменение доминирования обусловлено только изменением регуляторного участка ДНК рассматриваемого гена, то при попадании этого гена в окружение других транскрипционных факторов (что происходит, например, при скрещивании особей неродственных линий) изменение доминирования может быть ликвидировано просто из-за отсутствия в неродственной линии транскрипционного фактора, к которому было “адаптировано” изменение регуляторного участка ДНК. Отсюда следует вывод, что генетический анализ, основанный на скрещивании с неродственной линией, не позволяет разделить случаи изменения регуляторного участка рассматриваемого гена и экспрессии транскрипционных факторов, поскольку по ходу таких скрещиваний при выявлении мутантного фенотипа отбор может идти на отсутствие как модифицированного ранее транскрипционного фактора, так и стандартного для данной линии транскрипционного фактора, к которому ранее был “адаптирован” регуляторный участок рассматриваемого гена.

Однако скрещивание мутантных особей, имеющих изменение степени доминирования мутантного аллеля, с особями дикого типа той же линии может прояснить ситуацию, поскольку при таком скрещивании мутантный аллель в поколении F_2 попадает либо в обычное для него генетическое окружение (если модификация доминирования осуществлялась только путем изменения его регуляторных участков), либо в несколько отличающееся генетическое окружение (если в ходе модификации доминирования происходило изменение уровней или сроков экспрессии транскрипционных факторов, называемых “модификаторами”), поэтому в первом случае выщепление мутации в ее первоначальном выражении происходить не может, в то время как во втором случае наблюдение мутации в ее первоначальном выражении может иметь место.

✓ Аналогичные в идейном отношении опыты были проведены на дрозофилах [Митрофанов, 1994, с. 57].]

“В локусе *scute* (хромосома 1) доминантность мутации зависит от того, с какой лабораторной линией дикого типа скрещивали мутантную линию. Эта изменчивость предполагает наличие генов-модификаторов. Если линии *sc* (*sc-1*, *sc-38*, *sc-7*) скрещивали с нормальными линиями различного географиче-

ского происхождения, то зависимости пенетрантности от географического происхождения нормальной линии не обнаруживается [Thomas-Orillard, 1979]. Вполне возможно, что все мухи в природных условиях несут супрессоры. Судить об этом трудно, так как полного генетического анализа не было сделано”.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что не исключена ситуация, когда гены-модификаторы являются стандартными для линий дикого типа транскрипционными факторами, а изменение степени доминирования в ряду поколений мутантной линии связано с изменением регуляторного участка самого мутантного гена. В результате этого изменения регуляторный участок мутантного гена как бы приспосабливается использовать уже имеющиеся (можно сказать: “плавающие”) в клетке транскрипционные факторы для уменьшения своей степени доминирования.

Причем, как уже было показано, изменение регуляторного участка здесь может быть, вообще говоря, как эпигенетическим (обусловленным стабильным связыванием какого-то белка с регуляторным участком ДНК или метилированием этого регуляторного участка), так и генетическим (вызванным изменением последовательности нуклеотидов в регуляторном или модуляторном участке). Кроме того, данные изменения могут происходить не только в регуляторном/модуляторном участке рассматриваемого гена, но и в регуляторных/модуляторных участках генов-модификаторов доминирования.

Однако наиболее вероятной кажется ситуация, по крайней мере в случае изучения уменьшения доминирования модифицированного аллеля при наблюдении процесса наследования приобретенного, что уменьшение доминирования вызвано эпигенетическим изменением в регуляторном или модуляторном участке модифицированного аллеля.

Рассмотрим последовательность событий, происходящую в течение процесса вторичной адаптации у потомка-самца поколения F_1 . У потомка-самки этого же поколения модифицированный аллель будет скорее всего сразу рецессивен на протяжении всего периода жизни животного.

Экспрессия рассматриваемого гена связана с онтогенетическим развитием по крайней мере одной какой-то функциональной системы организма. Поэтому до момента ее закладки эффекты измененного аллеля проявляться не будут. В начальный период развития функциональной системы, в момент начала экспрессии модифицированного аллеля, начнется процесс рассогласования и соответственно процесс вторичной адаптации функциональной системы. Процесс вторичной адаптации может идти как до момента консолидации функциональной системы (за счет ряда рассогласований в достижении этапных результатов), так и (в основном) после него, т.е. после момента образования обратной связи, сигнализирующей системе о степени достижения ее основного полезного результата.

В период после момента консолидации функциональной системы (в период ее быстрого развития) можно выделить два четко различающихся этапа в течение процесса вторичной адаптации.

В течение первого этапа вторичной адаптации адаптация происходит путем изменения высокопластичных компонентов функциональной системы.

Данный процесс возможен, поскольку унаследованный компонент функциональной системы является одним из наиболее низкопластичных ее компонентов. В результате протекания первого этапа вторичной адаптации высокопластичные компоненты функциональной системы приобретают изменения, противоположные изменениям у родителей-самцов, чтобы скомпенсировать наличие низкопластичного компонента.

После первого этапа вторичной адаптации иногда начинается ее второй – этап уменьшения степени доминирования модифицированного аллеля. На сегодня не известен критерий, позволяющий отделить ситуации, когда процесс заканчивается первым этапом, от случаев, когда после первого этапа вторичной адаптации начинается второй этап. Однако можно предположить, что процесс уменьшения степени доминирования модифицированного аллеля начинается тогда и только тогда, когда вторичная адаптация путем изменения высокопластичных компонентов функциональной системы не привела к удовлетворительному результату.

В течение второго этапа вторичной адаптации происходит уменьшение степени доминирования модифицированного аллеля и соответственно увеличение степени доминирования аллеля дикого типа. Изменение степени доминирования порождает последовательность изменений в высокопластичных компонентах функциональной системы. В результате этих процессов происходит постепенный возврат фенотипа животного к дикому типу.

Кроме того, уменьшение степени доминирования модифицированного аллеля, проявляющееся в изменении с течением времени фенотипа потомка-самца первого поколения, роковым образом сопряжено с изменением наследственности обсуждаемого потомка-самца. Обсуждаемое ниже изменение – важнейший результат процесса вторичной адаптации в целом.

Изменение наследственности самца происходит не путем реверсии к дикому типу модифицированного аллеля в его гаметах (возможно, такой процесс нецелесообразен или невозможен), а путем прикрепления к данному аллелю некоторой метки, сигнализирующей о том, что данный аллель в последующих поколениях должен быть рецессивен как у самцов, так и у самок. Можно предположить, что такая метка является некоторым эпигенетическим изменением регуляторного участка этого аллеля (например, к регуляторному участку permanently прикрепляется некоторый белок, сохраняющийся в ряду поколений и означающий, что данный аллель “плохой” и должен проявлять себя как рецессивный у особей обоих полов).

Аналогичный процесс перевода модифицированного аллеля из доминантной формы в рецессивную может происходить и у родителя-самца, подвергнутого когда-то специальному внешнему воздействию, **отстоящему** от периода спаривания на значительный интервал времени. Действительно, в природе могут встретиться две различные ситуации: 1) родитель-самец подвергается внешнему воздействию и на фоне этого воздействия спаривается с самкой; 2) родитель-самец когда-то подвергался внешнему воздействию, но потом воздействие было прекращено, и от момента прекращения воздействия до перио-

да спаривания прошел значительный интервал времени. В первом случае модифицированный аллель проявляется как доминантный у потомков-самцов и как рецессивный у потомков-самок. Во втором случае после прекращения воздействия на родителя-самца будет иметь место процесс реверсии фенотипа к дикому типу, одновременно с которым в гаметах этого самца происходит перевод модифицированного аллеля из доминантной формы в рецессивную. Особо отметим следующий момент: (!) будет иметь место не реверсия модифицированного аллеля к дикому типу, а перевод его из формы доминантной (для потомков-самцов) в форму рецессивную (для этих же потомков-самцов); т.е. рецессивность и доминантность проявляются не у родителей-самцов, а у их потомков-самцов поколения F_1 . Таким образом, во втором случае модифицированный аллель будет рецессивен как у самцов, так и у самок поколения F_1 , и будет проявляться, следовательно, только у потомков-гомозигот обоих полов в поколении F_2 (у $1/4$ животных поколения F_2).

В период после прекращения внешнего воздействия на родителя-самца наблюдается на уровне его фенотипа процесс **реверсивной адаптации**, протекающий по законам обычной адаптации, согласно которым сначала изменяются высокопластичные компоненты, а затем – низкопластичные; одновременно с процессом реверсивной адаптации фенотипа или несколько позднее в гаметах этого же самца происходит перевод модифицированного вследствие внешнего воздействия аллеля из доминантной формы в рецессивную. Рецессивность и доминантность рассматриваются в данном случае только применительно к потомкам данного животного, причем преимущественно к потомкам мужского пола, поскольку у потомков-самок модифицированный аллель в любом случае близок к рецессивному состоянию.

Таким образом, если между окончанием воздействия на самца и спариванием имелся значительный интервал времени, то у потомков-самцов и потомков-самок модифицированный аллель будет представлен в рецессивной форме и не будет проявляться в фенотипе.

Если же между окончанием воздействия на самца и спариванием интервал времени отсутствовал, то у потомков-самцов модифицированный аллель будет проявляться как доминантный, а у потомков-самок – как рецессивный.

Вернемся от обсуждения процесса реверсивной адаптации к обсуждению процесса вторичной адаптации.

Процесс вторичной адаптации, состоящий из двух этапов, имеет четкие временные рамки – он протекает только в период становления соответствующей функциональной системы. После момента окончательного созревания функциональной системы фенотип животного практически не отличается от интактного, а мелкие наблюдаемые различия являются отдаленными следствиями некогда бурно протекавших процессов.

Однако эти изменения, которые довольно часто действительно можно называть “мелкими”, в отдельных случаях могут быть весьма значительными и, более того, приводить к гибели животного, но это возможно только тогда, когда модифицированный аллель у потомка-самца длительно экспрессируется

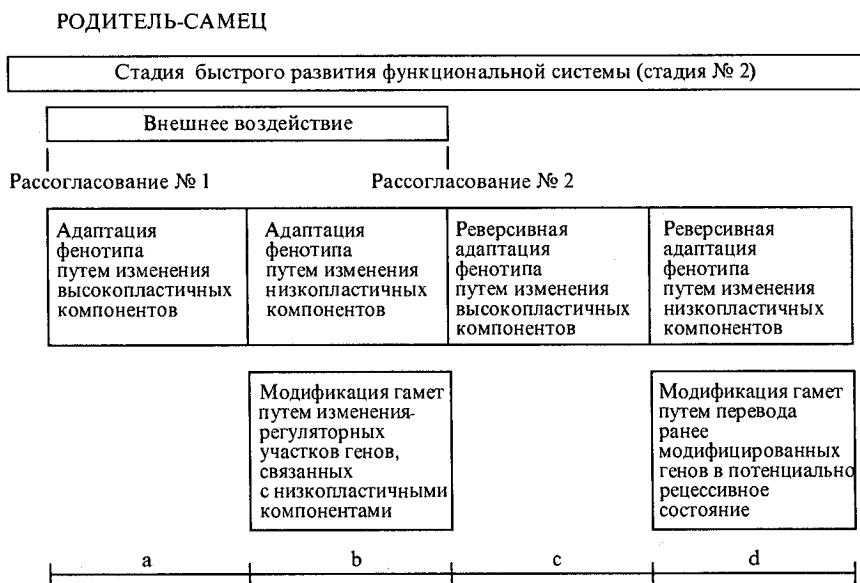
как доминантный в течение доконсолидационной стадии развития функциональной системы, когда изменение степени доминирования невозможно осуществить из-за отсутствия обратной афферентации, а вызванные измененным аллелем нарушения развития уже настолько сильны, что не могут быть исправлены в течение дальнейшего развития во время постконсолидационной стадии развития функциональной системы. Эти нарушения могут привести к гибели животного в период консолидации функциональной системы или, что менее вероятно, могут быть скомпенсированы за счет существенных перестроек других функциональных систем.

Процесс изменения степени доминирования может быть индуцирован внешними воздействиями в различные, наперед неизвестные периоды жизни животного, и, вообще говоря, зависит от условий содержания последнего.

Вывод: модифицированный аллель может перейти в гаметах самца из доминантной формы в рецессивную по крайней мере в два периода времени: в процессе реверсивной адаптации, протекающей у родителя-самца в период после окончания внешнего воздействия, и в процессе вторичной адаптации, протекающей у потомка-самца поколения F_1 в период его онтогенетического развития (точнее говоря, в период созревания соответствующей функциональной системы).

Ниже в графической форме изображены процессы, возможные у родителя-самца в случае воздействия, эффективного в смысле изменения наследственности. По горизонтали отложено время. События, происходящие одновременно, расположены строго друг над другом. Расположение событий в вертикальном направлении произвольно (не имеет специального смысла).

На приведенной схеме в жизни самца в связи с внешним воздействием выделены 4 стадии, обозначенные "а", "b", "с" и "d". Если рассматриваемый самец



спаривается с интактной самкой на стадии “а”, то их потомство F_1 не отличается от интактного; если на стадии “b” – то потомки-самцы F_1 имеют модифицированный аллель в доминантной форме, а потомки-самки F_1 имеют модифицированный аллель в рецессивной форме; если спаривание происходит в период “с”, то результат является труднопредсказуемым; если в период “d” – то потомки-самцы и потомки-самки F_1 будут иметь модифицированный аллель в рецессивной форме.

Крайне важно, что все утверждения предыдущего абзаца справедливы только в том случае, когда потомки тестируются в период начала стадии быстрого развития соответствующей функциональной системы. При тестировании на более поздних сроках результаты тестирования будут иными вследствие цепочки процессов, рассматриваемой ниже.

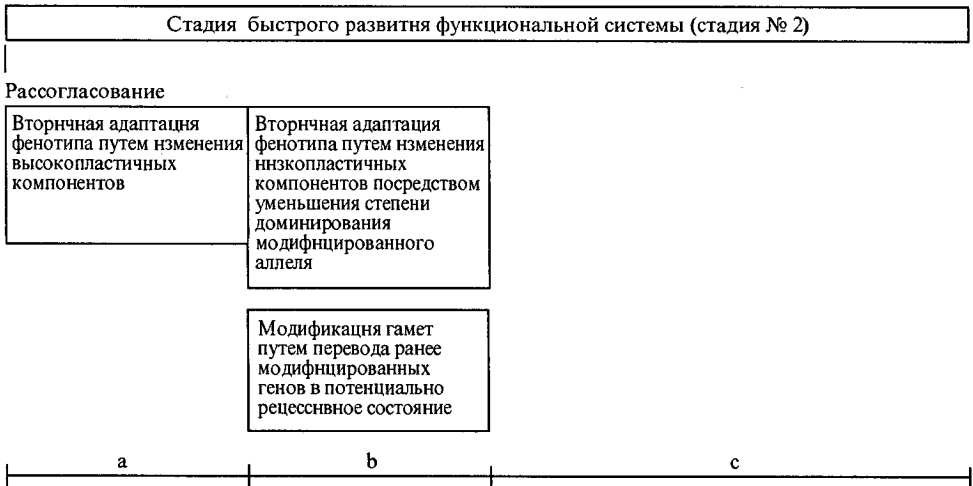
Рассмотрим развитие потомка-самца, полученного от спаривания на стадии, обозначенной на предыдущем рисунке как “b”.

В развитии функциональной систем потомка-самца можно выделить три изображенных на нижеприведенном рисунке стадии: “а”, “b” и “с”. Если этого потомка-самца тестировать на стадии “а”, то будут зарегистрированы множественные фенотипические изменения; если на стадии “b” – результат труднопредсказуем; если этого же потомка тестировать на стадии “с” или позднее, то его фенотип будет практически неотличим от фенотипа дикого типа.

Рассмотрим процессы, происходящие в поколении F_2 . В соответствии с законами Менделя в поколении F_2 будет $2/4$ гетерозигот, $1/4$ гомозигот по модифицированному аллелю и $1/4$ гомозигот по аллелю дикого типа (как среди самцов, так и среди самок).

Гомозиготы по аллелю дикого типа интереса для анализа не представляют.

ПОТОМОК-САМЕЦ F_1

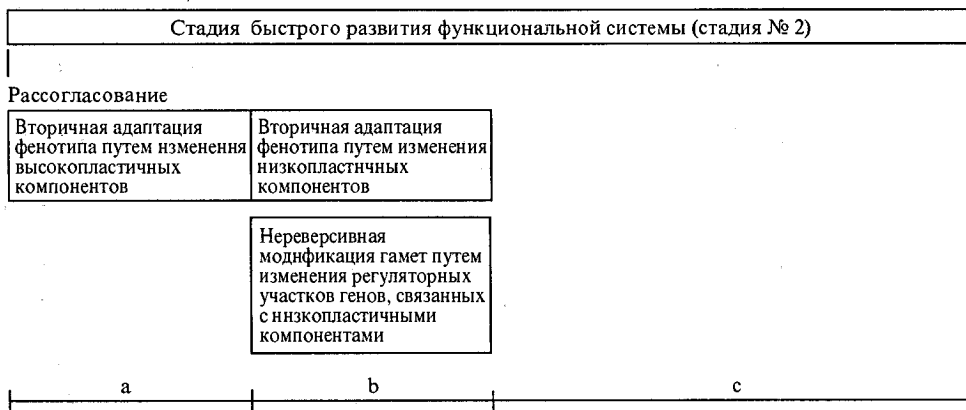


Гетерозиготы обоих полов будут вследствие рецессивности модифицированного аллеля иметь фенотип, слабо отличающийся от фенотипа дикого типа на всех стадиях развития, и какого-либо изменения их гамет происходить не будет.

Гомозиготы по модифицированному аллелю (как самцы, так и самки) на ранних этапах стадии быстрого развития соответствующей функциональной системы будут иметь фенотип, отличающийся от фенотипа дикого типа, причем изменения фенотипа у самок будут подобны изменениям фенотипа у самцов.

Рассмотрим события, происходящие в процессе развития самца и самки поколения F_2 , гомозиготных по модифицированному аллелю.

ПОТОМОК-САМЕЦ F_2 (гомозиготный по модифицированному аллелю)



В течение стадии развития, обозначенной как “a”, фенотипы самца и самки похожи друг на друга и существенно отличаются от фенотипов контрольных животных; на стадии “b” имеет место некий переходный процесс; а в течение стадии “c” фенотипы рассматриваемых животных не отличаются от фенотипов контрольных.

На стадии “b” у обсуждаемого самца происходит изменение в гаметах регуляторных участков генов, связанных с формированием низкопластичных компонентов функциональной системы. В функциональном смысле это изменение чем-то похоже на возврат к дикому типу, однако на молекулярном уровне такое изменение, как правило, приводит не к точному восстановлению генотипа дикого типа, а к некоторому 3-му состоянию регуляторных участков соответствующих генов, отличающемуся как от генотипа дикого типа, так и от модифицированного генотипа, присущего гаметам непосредственных родителей. Данная особенность способствует изменению генофонда популяции даже при неизменности условий ее существования на больших отрезках времени, если только относительно кратковременные флуктуации условий существования в рассматриваемый период имеют место.

У обсуждаемой самки на всех стадиях ее развития каких-либо изменений генотипа не происходит.

Несколько общих пояснений ко всем рисункам:

1) границы между различными стадиями, изображенные на рисунках вертикальными линиями, являются в действительности весьма размытыми (диффузными), при этом каждая из стадий развития как бы проникает в соседнюю;

2) граница между стадией изменения высокопластичных компонентов и стадией изменения низкопластичных компонентов установлена, строго говоря, неправильно. В действительности низкопластичные компоненты **начинают** изменяться одновременно с высокопластичными, однако **заканчивают** изменение значительно позже, поэтому указанная на рисунках граница является лишь условной границей прекращения быстрых изменений высокопластичных компонентов (слово “быстрые” здесь существенно, поскольку еще существуют медленные изменения высокопластичных, сопряженные с медленными изменениями низкопластичных компонентов (как бы отслеживающие эти медленные изменения));

3) рисунки и описания к ним справедливы только в случае, когда внешнее воздействие применялось только к родителям-самцам или к обоим родителям, в то время как их потомки поколений F_1 и F_2 развивались при полном отсутствии какого-либо специального внешнего воздействия; случай воздействия на потомков F_1 и/или F_2 требует специального рассмотрения, которое, однако, может быть проведено на основе принципов, использованных при разборе вышеописанной ситуации.

Существует еще одно важное замечание, которое, так же как и многие другие, хотя и не обладает абсолютной новизной, но тем не менее крайне важно. Выше предполагалось, что рассматриваемый модифицированный аллель может быть либо доминантным, либо рецессивным. Однако очень вероятно, что модифицированный аллель, будучи универсальным функциональным блоком в смысле А.М. Уголева, будет использован не в одной функциональной системе, а в нескольких практически независимых функциональных системах, имеющих разные сроки созревания, разные области применения и т.д. При этом становится возможной ситуация, когда один и тот же аллель будет доминантным в одной функциональной системе и рецессивным в другой функциональной системе этого же организма.

Например, В.Г. Митрофанов по этому поводу в разд. “Неравномерная модификация различных признаков, контролируемых одним геном” отмечает следующее [1994, с. 71–72]:

“Большинство, если не все, гены имеют плейотропный эффект. В процессе эволюции происходит постоянная коррекция проявления гена: некоторые признаки усиливаются, другие ослабляются, а часть – полностью подавляется. Согласно эволюционной теории происхождения доминантности в первую очередь модифицируются те стороны стороны экспрессии гена, которые имеют важное значение для организма. При этом признаки, полезные для организма, становятся доминантными, а вредные – рецессивными. Пример такой неравномерной модификации выражения гена известен для амбарной огневки [Caspari, 1950].

Своеобразная модификация поведенческих реакций описана для проявления мутации *albino* у мышей. В реакции избегания опасности этот ген проявляется как неполный доминант, а в визуальной реакции – как полный рецессив [Rhoades, Henry, 1977]...”.

В эксперименте при этом наблюдается, что потомок-самец в поколении F_1 имеет изменение А, обусловленное доминированием модифицированного аллеля в функциональной системе “а”, а в другой функциональной системе “b” в этот же момент времени модифицированный аллель будет рецессивным и не проявляется в фенотипе. Поэтому среди потомков-самцов поколения F_2 , полученных от скрещивания самцов и самок F_1 , ситуация следующая: 1/4 часть особей, будучи гомозиготной по модифицированному аллелю, имеет ранее не наблюдавшееся изменение В в функциональной системе “b”; 3/4 всех животных (1/4 упомянутых гомозигот плюс 2/4 гетерозигот по модифицированному аллелю) будет иметь изменение А в функциональной системе “а”. Оставшаяся 1/4 животных является гомозиготной по аллелю дикого типа и ее фенотип соответственно не отличается от интактного контроля.

В настоящее время в отношении доминантности и рецессивности принято в равной мере использовать две пары словосочетаний: “доминантный аллель (ген) и рецессивный аллель (ген)” и “доминантный признак и рецессивный признак” (см.: [Митрофанов, 1994, с. 3]):

«Термины “доминантность” и “рецессивность” обычно обозначают взаимоотношения между признаками, контролируемые аллельными генами, характер их наследования у потомков. Иными словами, доминантность – это свойство признака, а не гена. Однако в научной литературе словосочетание доминантный (рецессивный) ген встречается в силу сложившейся традиции очень часто и мы не видим причин менять эту традицию».

По аналогии со словосочетанием “доминантный (рецессивный) признак” я использую термины “доминантный наследуемый компонент приобретенного признака” и “рецессивный наследуемый компонент приобретенного признака”.

Одно из следствий вышеприведенных рассуждений заключается в представлении об уменьшении степени доминирования модифицированного аллеля в период онтогенетического развития потомка. Данное представление может быть проверено экспериментально. Для этого необходимо выбрать две линии животных, существенным образом различающихся по реакции на введение некоторого агента (например, морфина). При этом желательно, чтобы фенотип потомка первого поколения (F_1), полученного от скрещивания самца и самки двух этих линий, был максимально похож на фенотип одного из родителей (разумеется, похож именно в отношении реакции на обсуждаемое воздействие). Кроме того, крайне желательно, чтобы фенотип первого поколения (F_1) был похож на фенотип одной из линий независимо от того, кто из родителей (самец или самка) принадлежал к этой линии. То есть мы должны иметь дело с четко выраженным доминантным признаком, чтобы с более-менее приличной вероятностью предполагать, что большинство экспрессирующихся ал-

лелей, определяющих наблюдаемый фенотип потомка первого поколения, получены именно от одной линии.

Далее животные-самцы линии, чьи признаки являются доминантными, должны быть подвержены внешнему воздействию (например, в случае использования реакции на морфин эти животные должны быть хронически /в течение 1–2 мес./ морфинизированы), а затем спарены с интактными самками другой линии. Контролем должны служить интактные самцы первой линии, спаренные с интактными самками второй линии.

Полученное потомство опытных животных в период полового созревания и ранее может труднопредсказуемым образом отличаться от контроля. Однако во взрослом состоянии такие животные должны иметь фенотип, измененный в сторону схожести со второй линией, поскольку модифицированные аллели переведены в рецессивное состояние, а гомологичные аллели будут аллелями другой линии, которые в контроле будут рецессивными, а у опытных животных будут вынуждены экспрессироваться как доминантные из-за отсутствия нормальных альтернативных аллелей. При наблюдении именно такой картины в эксперименте можно заключить, что ранее потенциально доминантные аллели родителей-самцов, измененные вследствие их морфинизации, стали рецессивными в период отногенетического развития потомков первого поколения.

В случае, если наблюдаемый результат отличается от предсказанного, т.е. если у потомков опытной группы первого поколения наблюдается фенотип, совпадающий с фенотипом контроля, то необходимо использованные линии поменять местами друг с другом и повторить эксперимент, поскольку не исключено, что модифицированным вследствие внешнего воздействия оказался аллель, являющийся у потомков контрольных животных первого поколения рецессивным (среди многих доминантных аллелей этой линии животных теоретически может оказаться один или два рецессивных).

Самой худшей ситуацией может оказаться такая, когда модифицирующий вследствие внешнего влияния ген оказывается идентичным для двух использованных линий (это вполне возможно, поскольку фенотипические различия линий могут определяться многими другими генами). В таком случае, естественно, результат эксперимента не будет отличаться от того, который может быть получен при использовании в эксперименте животных одной линии.

Остается надеяться, что вследствие внешнего воздействия изменены будут не самые древние в филогенетическом смысле гены, являющиеся заведомо общими для двух рассматриваемых линий, а гены относительно “молодые” (здесь, как и во многих других частях текста, в понятие “ген” я включаю все его регуляторные участки (окрестность ТАТА-бокса и энхансеры), причем в термин “филогенетический возраст гена” я включаю и возраст его регуляторных участков, отсчитывая с момента включения последних в состав данного гена, поскольку сама кодирующая часть гена обычно очень консервативна и соответственно в филогенетическом смысле очень древняя, древними являются и сайты связывания транскрипционных факторов, если каждый из них рассматривать отдельно, безотносительно к какому-либо гену; так что в моем по-

нимании возраст гена определяется самым молодым его регуляторным участком, недавно вошедшим в его состав).

Таким образом, в случае положительного исхода данного эксперимента мы получим подтверждение данной гипотезы, а при отрицательном исходе обсуждаемая гипотеза не будет опровергнута. В этом отношении рассмотренный эксперимент похож на многие другие эксперименты по наследованию приобретенных признаков, где отрицательный результат не является доказательством отсутствия наследования приобретенных признаков в природе, а лишь показывает, что в рассмотренном частном случае наследования не было обнаружено.

Все вышеприведенные следствия имеют теоретический базис. Однако известны и отдельные экспериментальные данные, хорошо согласующиеся с некоторыми из них. Например, Б.М. Коган [19886] изучал состояние катехоламиновой системы у потомства крыс, подвергнутых 4-месячной полупринудительной алкоголизации, когда крысы имели в качестве единственного источника жидкости раствор этилового спирта (в поилке у этих животных вместо воды находился раствор спирта, причем долю спирта в течение эксперимента постепенно увеличивали: первую неделю эксперимента животные потребляли 10 % раствор алкоголя (v/v), затем он был заменен 15 %, еще через неделю – 20 %, а последние 1.5 мес животные пили 30 % раствор этилового спирта). Алкоголизировались и самцы, и самки. Затем их спаривали друг с другом и с интактными животными для получения трех групп потомства: 1) потомство от алкоголизированных самцов и интактных самок; 2) потомство от алкоголизированных самок и интактных самцов; 3) потомство от алкоголизированных самцов и алкоголизированных самок. Самки-родители в период беременности и позже были лишены доступа к алкоголю. У потомства измерялись концентрации дофамина и его метаболитов в различных отделах мозга. В этих экспериментах потомки-самцы и потомки-самки рассматривались совместно, содержание метаболитов измеряли у них в возрасте 7 нед.

Полученные данные в основном совпали с утверждениями п. 3: если у потомства от алкоголизированных самцов и интактных самок и потомства от алкоголизированных самок и интактных самцов оказывались измененными концентрации различных метаболитов в одном отделе мозга или же изменения концентрации одного метаболита отмечались в разных отделах, то у потомков алкоголизированных самцов и самок наблюдавшиеся изменения оказывались простой совокупностью вышеупомянутых изменений. Например, при измерении уровня норадреналина в гиппокампе и коре обнаружилось, что в гиппокампе уровень норадреналина повышен у потомков алкоголизированных самцов ($p < 0.05$), но не самок, в то время как уровень норадреналина в коре существенно понижен у потомков алкоголизированных самок ($p < 0.001$), но не самцов. При исследовании потомства от алкоголизированных самцов и самок установлено, что это потомство характеризуется повышенным уровнем норадреналина в гиппокампе ($p < 0.01$) и пониженным уровнем норадреналина в коре ($p < 0.001$), т.е. зафиксированные изменения оказались простой совокупностью

двух вышеупомянутых. Однако такая ситуация имела место не во всех отделах мозга и была свойственна не всем исследованным метаболитам. Она может быть объяснена и обычным способом (эффекты, обусловленные алкоголизацией матери, имели место благодаря влиянию со стороны материнского организма в период развития эмбрионов), т.е. без апелляции к генотипам, но не исключено, что наблюдавшиеся эффекты обусловлены именно различными изменениями генотипов гамет у самца и самки в период их алкоголизации.

Некоторые пункты (4 и 6) подтверждены исследованиями такого легендарного ученого, как Пауль Каммерер [Kammerer, 1909]. Мак Брайд еще в 1923 г. заявил в журнале "Nature" о том, что эти работы Каммерера "имеют такое же значение для изучения наследственности с эволюционной точки зрения, как все менделевские эксперименты вместе взятые" (цит. по: [Бляхер, 1971, с. 190]).

"Каммерер изучал изменения инстинкта размножения и морфологические изменения у жабы-повитухи в измененных условиях существования [Kammerer, 1909]. При содержании *Alytes* при повышенной температуре Каммерер наблюдал переход от икрометания на суше к откладке яиц в воде, где самцы не могли вследствие набухания яйцевых шнуров наматывать их на задние ноги, т.е. реализовать присущий им в норме инстинкт охраны потомства. Каммерер утверждал, что это изменение инстинкта передается по наследству, т.е. что потомки, несмотря на возвращение в нормальные температурные условия, продолжали откладывать икру в воде. При скрещивании самок, обнаруживающих измененный инстинкт размножения, с нормальными самцами эти признаки, по данным Каммерера, ведут себя в соответствии с законами Менделя: гибриды первого поколения все обнаруживают нормальный инстинкт, а во втором поколении происходит расщепление – особи с нормальным и измененным инстинктом появляются соответственно в отношении 3 : 1. При реципрочном скрещивании почему-то обнаружено доминирование измененного инстинкта" [Бляхер, 1971, с. 189]. Данное реципрочное скрещивание осуществляли, вероятно, между интактной самкой и самцом, подвергнутым ранее вышеупомянутому длительному воздействию.

Другая важная группа событий может происходить при самом переходе от первого поколения (F_1) ко второму (F_2) (в антропоморфных терминах, при переходе от детей к внукам). Если на ранних стадиях онтогенеза в первом поколении (F_1) модифицированный компонент вызвал сильнейшее рассогласование, результатом которого стало формирование реципрочного по действию наследуемого компонента, то этот реципрочный компонент на ранних стадиях онтогенеза во втором поколении (F_2) будет вызывать действие, в точности сонаправленное с действием внешних условий, воздействовавших на родительское поколение (Р), когда последнее находилось во взрослом возрасте. Однако если родительское поколение (Р) вынуждено было ограничиваться изменениями, возможными у взрослых животных, то второе поколение может использовать для достижения адаптивного состояния изменения на любых сроках онтогенеза.

Существуют экспериментальные данные, полученные при использовании наркотического препарата LSD на бабочках-капустницах (*Pieris brassicae* – капустная белянка), хорошо согласующиеся с вышеприведенными рассуждениями. В процессе онтогенеза бабочки в результате последней личиночной линьки (5-й по счету) образуется куколка, которая не двигается и не питается. На стадии куколки обычно наблюдается длительный период покоя (диапауза). Если же поддержать куколку около 6 нед на холоде, а затем вновь поместить в обычные температурные условия, то развитие ее возобновляется и метаморфоз заканчивается (см. напр.: [Вилли, Детье, 1974, с. 349–351]).

Некоторые вещества, например LSD, при введении во время последней личиночной стадии, предшествующей окукливанию, подавляют возникновение диапаузы и соответственно вызывают переход к следующей стадии развития и завершению метаморфоза. В работе [Vuillaume, Berkaloff, 1974] родители в период последней личиночной стадии получали инъекцию LSD через 24 ч после предшествующей линьки (4-й по счету). LSD вводили либо только самцам, либо только самкам, либо и тем и другим. Данная работа интересна прежде всего тем, что в ней был использован один и тот же протокол тестирования для родителей и потомства. Кроме того, было исследовано потомство второго поколения, причем исследовались отдельно последствия воздействия на родителя-самца и родителя-самку, что в совокупности с изучением второго поколения дало очень ценную информацию об изменении наследственности самки под воздействием инъекции LSD. Данная статья приведена ниже практически полностью.

«Воздействие LSD на капустную белянку (*Pieris brassicae*) и его последствия для потомства. При 20 °С, освещении белым светом и циркадном ритме, нимфальная диапауза у капустной белянки (бабочки-капустницы) зависит от короткой 9-часовой световой фазы. Некоторые психодислептики (psychodysleptics) (сульфат мескалина и LSD) при введении в течение фоточувствительного личиночного периода, подавляют индукцию диапаузы, как если бы личинка была подвергнута длинной 16-часовой световой фазе [Vuillaume, Seuge, 1972]. Нарушения в поведении потомства обработанных животных (получивших инъекцию LSD) были обнаружены. Они были изучены у 3-х поколений после воздействия.

Три пары бабочек-капустниц, потомство единственной первоначальной пары, были изолированы. Потомство каждой из этих пар было разделено на две группы, одна служила контролем (нормальный сток), а другая была обработана LSD. Контрольные и обработанные животные каждого потомства, соответственно, были сгруппированы в конце каждого эксперимента после оценки флуктуации (несимметричного отклонения от равновесия в популяции). Оба стока были подвергнуты воздействию 9-часовой световой фазы (белый свет) при 20 °С ($14600 \text{ эрг} \cdot \text{см}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$, лампа Mazda TFR/40/BBL).

LSD был разведен в растворе Рингера до различных концентраций. Животные были инъецированы 5 мкл раствора через 24 ч после 4-й личиночной линьки.

Как уже было описано ранее [Vuillaume, Seuge, 1972], инъекция 20 мкг LSD на животное приводит примерно в 80 % случаев к продолжению развития и в 20 % – к индукции диапаузы. В родительском поколении LD₁₀ была 35 мкг на животное.

Среди животных, не перешедших в состояние диапаузы, были осуществлены различные скрещивания (таблица). Нормальные партнеры были взяты из нормального стока, определенного ранее.

Первое удивительное наблюдение заключалось в том, что все личинки F₁ были высокорезистентны к LSD с LD₁₀ более чем 60 мкг на животное. Второе, 100 % перешедшего в состояние диапаузы потомства от скрещивания В, инъектированное и не инъектированное 20 мкг LSD, умерли в конце стадии куколки или как плохо сформированные имаго (таблица, В₁ и В₂ соответственно).

Среди перешедших в состояние диапаузы животных были осуществлены новые скрещивания (таблица). Нормальные животные были взяты из потомства нормального стока, определенного ранее. Чувствительность личинок F₂ к LSD в трех типах скрещиваний оказалась очень высокой: LD₁₀ варьировала между 5 и 10 мкг на животное.

Различные эффекты, проистекающие из обработки LSD, очевидны в потомстве от обработанных животных: измененные ответ на 9-часовую световую фазу и чувствительность к токсическим эффектам препарата. Два типа токсических эффектов были зарегистрированы. Один есть кратковременный эффект, измеренный через LD₁₀, другой – долговременный эффект, видимый по имагинальной линьке у переходящих в состояние диапаузы животных.

Потомство от обработанных самцов и самок (таблица, В₁ и В₂) умерло при имагинальной линьке, хотя способность откладывания яиц у родителей и про-

Влияние LSD на индукцию диапаузы 9-часовой световой фазой

Родители	Обработанные		Необработанные		Контрольные (Ringer)	
Общее число	378		312		59	
% диапаузы	18		78		86	
F ₁	A		B		C	
	обр. – ♂ × норм. – ♀		обр. – ♂ × обр. – ♀		норм. – ♂ × обр. – ♀	
	A ₁	A ₂	B ₁	B ₂	C ₁	C ₂
Общее число	77	111*	60	101*	91	128*
% диапаузы	99	100	25	97	79	48
F ₂	A ₁ – ♂ × норм. – ♀		C ₁ – ♀ × норм. – ♂		C ₂ – ♀ × норм. – ♂	
Общее число	107		133		110	
% диапаузы	45		57		65	

♂ – самцы, ♀ – самки, обр. – инъектированные 20 мкг LSD, норм. – нормальные (интактные);

* – когда некоторые животные были обработаны повторно, их общее число и процент диапаузы дан как (F₁, колонка 2).

Количество LSD, инъектированное животному, было 20 мкг. Контрольное значение в F₁ взято у родителей.

цент выхода (расплода), которые измерялись в течение всех этих экспериментов, были найдены нормальными.

Ранний токсический эффект LSD образовал курьезную картину с LD_{10} 35 мкг для родителей, более чем 60 мкг для F_1 и 5–10 мкг для F_2 и F_3 .

Высокая резистентность к LSD второго поколения может быть объяснена детоксикационным механизмом, последствием обработки родителей, усиленным дополнительной обработкой LSD, что могло бы объяснить небольшое улучшение жизнеспособности в колонке B_2 . Анализ действия LSD на индукцию диапаузы должен принимать существование такого механизма резистентности во внимание.

Необработанное потомство от обработанных самцов и самок (B_1) показало только 25 % индукции диапаузы. Этот “родительский эффект” имеет место, если только оба родителя были обработаны, и полностью исчезает после обработки 20 мкг LSD (B_2). Такая индуцированная резистентность к LSD асимметрична. Если только один из родителей обработан и если этот родитель – самец, то обработка потомства не имеет эффекта (A_1/A_2). Если этот родитель есть самка, то небольшой сдвиг в направлении резистентности после обработки LSD может наблюдаться (C_1/C_2).

Мы должны затем заключить, что механизм резистентности, наблюдавшийся в F_1 , очень эффективен, когда передан самцами (A_1), и менее эффективен, когда передан самками (C_1). Инициированное LSD повышение резистентности к препарату, кажется, может быть передано только самцами (A_2 и B_2) и является единственно видимым, когда присутствует родительский эффект (B_1/B_2).

Этот родительский эффект может наблюдаться в поколении F_2 , даже если только дедушка или бабушка был(а) обработан(а) LSD (результаты статистически отличны от нормальной 80 % индукции диапаузы с менее чем 1 % вероятностью ошибки). Мы очевидно способны наблюдать эту передачу, потому что механизм резистентности, который в поколении F_1 замаскировал родительский эффект, отсутствует в F_2 .

Наиболее вероятной мишенью для LSD является генетический материал, присутствующий в половых клетках родительского поколения. Последующие скрещивания с нормальными животными приводят к разбавлению (dilution) обработанного генетического материала и постепенному сдвигу в направлении нормальной ситуации.

Разрушение структуры хромосом после обработки LSD описано у различных животных, таких как люди, мыши и амфибии [Skakkebaek et al., 1968; Hulten et al., 1968; Jagiello, Polani, 1969; Skakkebaek, Beatty, 1970; Chibon, Belanger-Barbeau, 1972]. К сожалению, такие нарушения трудно детектировать у чешуекрылых (Lepidoptera).

Если то, что найдено у насекомых, также верно для млекопитающих, то мы должны наблюдать высокую резистентность к LSD у потомства обработанных родителей. Физиологические эффекты, детектируемые даже несколько поколений после обработки, могут быть предсказаны как общие свойства различных скрещиваний. Это может быть подтверждено на мышах» (с. 314–315).

Опустим предположение о разбавлении (dilution) обработанного генетического материала в процессе дальнейших спариваний с животными дикого типа. Эта идея не может быть подкреплена данными, где фенотип каждого животного представлен одноразрядным двоичным кодом ("0" или "1") – как отсутствие или наличие перехода в состояние диапаузы.

Опустим также гипотезу авторов о том, что в случае млекопитающих потомки хронически потреблявших LSD родителей будут иметь сниженную чувствительность (высокую резистентность) к LSD. Процесс вторичной адаптации в течение раннего онтогенеза потомка с большой вероятностью приведет к тому, что чувствительность к LSD при его первом введении окажется у потомка принимавшего LSD самца больше, чем у контрольного. У насекомых процесс вторичной адаптации может не играть столь большой роли из-за более жесткой запрограммированности развития (насекомые обладают так называемым "мозаичным" типом развития, в противоположность "регуляторному" типу развития позвоночных; развитие насекомых протекает при меньшем количестве обратных связей и меньшей степени их использования для корректировки развития и поведения) [Шмальгаузен, 1982]. Основные различия в организации поведения млекопитающих и насекомых были четко охарактеризованы с интересующих нас позиций в 1907 г. [Бергсон, 1998]. Различия между млекопитающими и насекомыми относительно механизмов развития подобны отношениям в области поведения, поскольку многие процессы обучения происходят путем реактивации механизмов, использовавшихся в развитии [Анохин К.В., 1996].

Однако в работе [Vuillaume, Berkaloff, 1974] было впервые показано, насколько нам известно, что воздействие на самку, спаренную впоследствии с нормальным самцом, в поколении F_2 порождает изменения, которые не могут быть объяснены (без дополнительных малоубедительных предположений) обычным материнским эффектом. Данный факт может служить веским аргументом в пользу изменения наследственности самки. Похожие изменения во втором поколении были получены недавно и на дафниях (*Daphnia cucullata*), где в качестве индукторов изменений в родительском поколении использовались вещества, выделяемые хищниками данных животных /личинками *Chaoborus flavicans* или *Leptodora kindtii*/ [Agrawal et al., 1999].

Генеральным выводом из описанного эксперимента, в процессе которого были изучены три поколения при различных вариантах спаривания и введения LSD, является утверждение об ожидаемой сложности исследуемых процессов. Допустимым кажется обобщение, согласно которому в случае наблюдения фенотипических изменений у потомков наркотизированных самцов эти фенотипические изменения не могут являться простыми, поскольку сопряжены с множеством разнообразных компенсаторных процессов.

5.2.2. "Соматическая индукция" и "параллельная индукция"

В начале настоящей главы утверждалось, что обсуждаемое разделение благоприобретенного признака на наследуемые и ненаследуемые компоненты не зависит от предполагаемого механизма наследования приобретенного в смысле сов-

местимости со многими разнообразными механизмами. В качестве вероятных кандидатов были названы “соматическая индукция”, “параллельная индукция” и “зачатковый отбор”.

Однако в рамках существующей научной традиции вопрос о предполагаемом механизме актуализируется с удивительной регулярностью. То же касается вопроса об отношении к концепциям Т.Д. Лысенко. Последнее обсуждено в Приложении 6. Относительно механизма наследования компонентов благоприобретенного признака: решено конкретизировать эти представления в настоящем разделе. Однако совершенно очевидно, что наши представления в данной области не только предельно гипотетичны, но и обладают трудно определяемой новизной. Будем в данном случае считать, что любые конкретизированные представления лучше отсутствующих.

В настоящее время в литературе [Бляхер, 1971] имеются обсуждения нескольких возможных механизмов наследования приобретенных признаков, главными из которых являются так называемые “соматическая индукция” и “параллельная индукция”. Суть в следующем: (а) при соматической индукции (“ламарковский” механизм) стимул продуцирует эффект в родительской соме, который передается зародышевой линии и оттуда потомству; (б) при параллельной индукции стимул действует как на зародышевую линию, так и на сому, поэтому эффект передается потомству.

Адекватную соматическую индукцию можно описать следующим образом [Иорданский, 1979, с. 27]:

«Изменение внешней среды (например, устойчивое понижение температуры) воздействует на организм. Тот реагирует на это воздействие соответствующим модификационным изменением сомы (например, увеличением густоты меха). Это изменение каким-то образом передается половым клеткам (“индукция” со стороны соматических клеток, и притом адекватная, т.е. соответствующая изменениям последних), и в следующем поколении новый признак (в нашем примере – большая густота меха) будет налицо с самого начала, без дополнительного воздействия внешних условий».

Следует также добавить, что изначальное отсутствие нового признака у потомка, но его ускоренное формирование при помещении в соответствующие условия (в нашем случае – ускоренное формирование повышенной густоты шерсти в ответ на устойчивое понижение температуры внешней среды) также может считаться случаем адекватной соматической или параллельной индукции.

Однако сейчас для нас, в процессе обсуждения наследования отдельных компонентов благоприобретенных признаков, особенно важен случай “параллельной индукции”.

Э. Коп в начале века [Cope, 1904] «развил теорию “диплогенезиса”, чтобы объяснить как действия окружения на соматические признаки могут быть переданы следующему поколению через половые клетки. Эта теория предполагает, что продуцирующее изменения воздействие влияет на зародышевую плазму так же хорошо, как на соматические части организма. Поэтому эффекты могут быть переданы следующему поколению. На этот тип механизма также ссыла-

ются как на “параллельную индукцию”. Параллельная индукция имеет место, когда признаки потомства показывают, что как соматические модификации, так и модификации зародышевой линии у родителя были соответствующего и эквивалентного типа» (цит. по: [Jablonka, Lamb, 1995, p. 10]).

В процессе анализа всех вышеприведенных рассуждений о наследуемых и ненаследуемых компонентах модификаций функциональных систем могло возникнуть впечатление, что все эти спекуляции хорошо сопрягаются только с механизмом “соматической индукции” и несовместимы с механизмом “параллельной индукции”. На самом деле это не так: сравнительно нетрудно показать, что практически все обсуждаемые выше явления, связанные с наследованием приобретенного, могут быть обеспечены как механизмом соматической индукции, так и механизмом параллельной индукции. Для достижения этой цели достаточно показать в свою очередь, что любая функциональная система, содержащая множество различающихся клеток и активная на уровне целого организма, имеет свою функционально зрелую копию на уровне одной условно выбранной половой клетки.

Данное предположение основано не только на том факте, что все клетки организма содержат один и тот же геном и соответственно способны в принципе синтезировать звенья одних и тех же каскадов. Важно показать, что звенья всех этих каскадов могут быть объединены в реально функционирующие каскады в пределах одной половой клетки.

Аргументы в пользу возможности существования таких действующих каскадов дает история филогенетического развития любой функциональной системы, а именно этап перехода функциональной системы от одноклеточной формы к форме многоклеточной. Любая функциональная система, сколь бы сложной она ни была в настоящий момент у зрелого организма, во время своего образования состояла из одной клетки. В этой клетке содержались как эфферентные связи (от ядра к цитоплазматической мембране), так и афферентные (от цитоплазматической мембраны к ядру).

Следующий этап в развитии функциональной системы – переход к двухклеточному состоянию, где одна из клеток становится преимущественно эффлекторной, а другая – сенсорной. Слово “преимущественно” важно, так как этот процесс происходит постепенно: вначале существуют две соседние клетки, каждая из которых содержит внутри себя независимую и полную функциональную систему, состоящую из афферентных и эфферентных звеньев; затем внутри одной из клеток усиливается афферентная связь и ослабляется связь эфферентная, а внутри другой – наоборот, усиливается эфферентная связь и ослабляется афферентная, одна клетка становится при этом как бы более сенсорной, а другая – как бы более эффлекторной (более сенсорной или более эффлекторной к внешней среде, а не по отношению к взаимодействию этих двух клеток друг с другом). Однако в случае искусственного разделения клеток каждая из них способна выровнять внутри себя афферентные и эфферентные локальные функции; при совместном же существовании клетки устанавливают взаимодействие между собой на уровне отдельных метаболических продуктов,

которые могут служить показателями выполнения эфферентной и афферентной функций (важно отметить, что эти метаболиты продолжают выполнять свои функции во внутриклеточном хозяйстве в рамках рассматриваемой функциональной системы, но их концентрация становится показателем функционирования данной системы для соседней клетки).

Следующий шаг в развитии системы – выделение третьей клетки, т.е. центра функциональной системы, который эффективнее первой и второй клетки преобразует промежуточный метаболит, служащий показателем для первой (афферентной) клетки, в другой промежуточный метаболит, являющийся показателем для второй (эфферентной) клетки. На обсуждаемом этапе развития функциональной системы каждая из клеток может действовать независимо, их совместное сосуществование лишь помогает каждой из них эффективнее ориентироваться во внешней среде, поскольку для каждой клетки в дополнение к естественным показателям среды добавляется, как минимум, один красноречивый показатель, который предоставляет соседняя клетка, причем регистрация конкретного изменения этого показателя может опережать регистрацию изменений других, “естественных” показателей среды.

Отсюда следует вывод: в любой клетке, в том числе и половой, с большой вероятностью существуют каскады, представленные на уровне целого взрослого организма в виде многоклеточных и высокодифференцированных функциональных систем. Однако преждевременно было бы заключать, что все эти каскады одинаково активны на уровне половой клетки. Другими словами, могут существовать функциональные системы, которые могут эволюционировать как посредством только “соматической индукции”, так и путем “параллельной индукции”, и “соматической индукции”. В настоящее время трудно обосновать критерий, отделяющий первые от вторых. Однако можно предположить, что эволюционировать путем “параллельной индукции” будут в первую очередь функциональные системы, имеющие относительно небольшие факторы расплаты, поскольку параллельная индукция позволяет осуществить изменение наследственности очень быстро, в то время как функциональные системы, имеющие большие факторы расплаты, будут эволюционировать преимущественно путем “соматической индукции”, поскольку последняя дает более точную оптимизацию измененных параметров функциональной системы.

Интересно отметить, что ситуация с “соматической индукцией” и “параллельной индукцией” очень похожа на ситуацию с “внутриклеточным пищеварением” и “полостным пищеварением” до открытия А.М. Уголевым пищеварения мембранного: в обоих случаях каждый из рассматриваемых процессов имел перед альтернативным частично взаимодополнительные преимущества и недостатки, кроме того, процессы были разнесены пространственно.

В частности, в случае индукции соматическая индукция обладает большей точностью, но меньшей скоростью, в то время как параллельная обладает меньшей точностью, но большей скоростью; согласно соматической индукции процесс изменения наследственности целиком протекает в соматических клетках,

после чего изменение “в готовом виде” передается половым клеткам, а согласно параллельной индукции процесс изменения наследственности протекает целиком в половых клетках и не имеет связи с изменениями в соматических клетках.

Можно предположить, что, как и при мембранном пищеварении, в случае индукции должен иметь место в природе некий третий процесс, являющийся промежуточным между соматической-индукцией и параллельной индукцией и объединяющий положительные эффекты того и другого процесса при частичном взаимном погашении факторов расплаты.

Я предполагаю существование процесса, который можно назвать “смешанной” или “соматопараллельной” индукцией и согласно которому в организме родителя-самца имеют место следующие процессы:

0. В момент некоторого необычного внешнего воздействия в организме активируется или адаптивно изменяет свое функционирование соответствующая функциональная система; если данная адаптация в течение рассматриваемого периода не приводит к достижению удовлетворительного результата, т.е. не является полной, то в организме происходят некоторые изменения во внутренних средах (вероятно, меняются сочетано концентрации нескольких известных гормонов), которые делают половые клетки доступными для изменений (т.е. в функциональном смысле решение о начале эволюционного эпизода принимается на уровне целого организма /на уровне сомы/, что исключает хаотическое влияние на наследственность подавляющего большинства факторов внешней среды).

1. В момент начала эволюционного эпизода в организме становятся одновременно активны две функциональные системы, одна из которых действует на уровне сомы и состоит из множества клеток, принадлежащих к различным органам, а другая состоит из каждой произвольно выделенной половой клетки, в которой становятся активны все те гены, чья активность распределена по множеству клеток в соматической функциональной системе.

2. Соматическая функциональная система, как обычно, выделяет гормоноподобные вещества, которые служат в норме для передачи информации внутри данной соматической функциональной системы между клетками различных органов (эти вещества могут быть как известными гормонами и факторами роста, так и еще не установленными аналогичными субстанциями); такие вещества с током крови или же внутри Т-лимфоцитов попадают в окрестность половых клеток и взаимодействуют с соответствующими рецепторами, расположенными на цитоплазматической мембране или в ядре клетки; эти рецепторы безусловно входят в состав функциональной системы, активной на уровне отдельно взятой половой клетки.

3. Функционирование данной одноклеточной функциональной системы оказывается измененным, и соответствующее изменение в результате некоторого каскада процессов, протекающего с использованием обратной афференциации, локализованной внутри данной половой клетки, будет частично записано в генотипе этой половой клетки предположительно путем изменения регуляторных/модуляторных участков некоторых (но далеко не всех) вовлеченных в данную функциональную систему генов.

Нетрудно видеть, что рассмотренная соматопараллельная индукция предполагает вовлечение в процесс наследования приобретенного изменений как в соматической функциональной системе, протекающих с использованием макроскопической обратной афферентации, так и в параллельной функциональной системе, протекающих с использованием обратной афферентации, локализованной внутри обсуждаемой половой клетки. Сопряжение двух функциональных систем осуществляется посредством комплекса гормоноподобных веществ, являющихся в норме просто веществами, служащими для межклеточной сигнализации в рамках рассматриваемой соматической функциональной системы.

Согласно данной гипотезе, решение о начале эволюционного эпизода принимается на уровне соматической функциональной системы, а изменения генотипа осуществляются в рамках “генокопии” данной функциональной системы, локализованной внутри половой клетки. Но обсуждаемые изменения внутри половой клетки происходят с учетом изменений в соматической функциональной системе, передаваемых при посредстве известных (неспециальных) гормонов. Я назвал эти гормоны “неспециальными”, чтобы подчеркнуть, что речь здесь идет не о каких-то новых гипотетических гормонах, использующихся только в эволюционном процессе, а об обычных факторах, использующихся постоянно в нормальной жизнедеятельности организма для регуляции его обычных функций. Еще раз подчеркнем, что все межклеточные взаимодействия, предполагаемые в настоящей гипотезе существующими между половыми и соматическими клетками, являются общепринятыми применительно к случаю взаимодействия тех или иных соматических клеток друг с другом на той или иной стадии онтогенеза. Мы пока не обсуждаем никаких принципиально новых межклеточных взаимодействий (типа передачи участков ДНК из соматической клетки в половую, участия вирус- или плазмидоподобных элементов, уникальных гормональных взаимодействий и пр.).

Соматопараллельная индукция позволяет осуществить довольно быстрое изменение наследственности, не дожидаясь некоторой новой интеграции на уровне соматической функциональной системы, и избежать многих возможных ошибок, поскольку направление изменений в значительной мере определяется рассогласованием на уровне соматической функциональной системы.

Я глубоко убежден в том, что процесс наследования приобретенного в подавляющем большинстве случаев вовлекает механизм соматопараллельной индукции, как механизм наиболее эффективный (по крайней мере, из предполагаемых существующими на сегодняшний день).

Предполагаемый механизм соматопараллельной индукции хорошо сочетается с механизмом отбора половых клеток, предложенным А. Вейсманом в 1896 г. под названием “germinal selection” (см. предыдущие разделы), поскольку оба механизма допускают однонаправленное действие одних и тех же гормональных факторов: изменение, осуществленное в стволовых половых клетках путем соматопараллельной индукции при посредстве определенных гормонов,

в течение последующего созревания гамет будет отобрано “зачатковым отбором” при участии тех же самых гормональных факторов, что приведет к определенной однородности гамет и отсеvu ошибочных и неудачных вариантов модификации (гаметы с неудачно модифицированным генотипом практически не будут принимать участия в процессе оплодотворения, поскольку будут либо просто физически уничтожены, либо весьма ослаблены и, как следствие, будут иметь низкую вероятность участия в оплодотворении).

Кроме того, механизм соматопараллельной индукции допускает включение в процесс, помимо половой клетки и соматической функциональной системы, некоторого третьего участника, способного воспринимать и выделять обсуждаемые гормоноподобные вещества. Таким третьим участником в принципе может быть мозг организма. Он же может принимать решение о начале эволюционного эпизода. Мозг может демпфировать изменения концентраций одних гормоноподобных факторов и усиливать изменения концентраций других в зависимости от филогенетической памяти, предположительно имеющейся в нем. Мозг может использовать также отдельные имеющиеся группы нейронов как модели, промежуточные по своему масштабу и свойствам между обсуждаемой условно выбранной соматической функциональной системой и половой клеткой. Известно, что в мозге взрослого животного экспрессируется более половины генов генома [Анохин К.В., 1996, с. 32–33]. Поэтому в принципе мозг может осуществлять по крайней мере два вида моделирования:

1) с эквивалентным материальным обеспечением, когда в мозге /в отдельных его фрагментах/ работают буквально те же самые гены, регуляторные и модуляторные сайты, белки и ферментативные комплексы, что и в реальной (макроскопической) функциональной системе организма, а также, как было отмечено выше, и в половой клетке;

2) по типу математического, когда существующие модели, скорее, отражают взаимоотношения между компонентами функциональной системы, но сами не состоят буквально из тех же самых белков, и тем более клеток, что и моделируемая функциональная система.

Возможен и комбинированный вариант, когда критический фрагмент системы представлен буквально теми же участниками процесса, что и в моделируемой функциональной системе, а менее важные части представлены лишь на манер моделирования математического. Однако в любом случае обсуждаемая модель должна иметь “входы” и “выходы”, сопрягаемые посредством гормоноподобных факторов как с соматической функциональной системой, так и с половыми клетками. Прямое вовлечение мозга в эволюционный процесс позволит проигрывать эволюционные изменения “в уме”, что приведет к труднообразимым скоростям эволюции, предполагаемым только сторонниками психоламаркизма, а также Б.Л. Злотиным в его гипотезе “эволюционного мозга” [Злотин, Зусман, 1991, с. 78–86]. Гипотеза “эволюционного мозга” предполагает закономерное появление в ходе филогенеза эволюционного аппарата, который должен выполнять ряд условий.

«Представим себе, что нам нужно спроектировать некое устройство, которое могло бы “руководить” эволюцией, кратчайшим путем совершенствуя биологический вид в направлении повышения идеальности, то есть некий “электронный эволюционный мозг”, или, как это называется сегодня, “экспертная система”. Такой мозг должен был бы уметь решать задачи типа: повысится ли идеальность, если удлинить шею антилопы? С одной стороны, сумма полезных функций увеличится: антилопа сможет доставать листья с более высоких деревьев. С другой стороны, возрастут факторы расплаты: для удержания головы на более длинной шее потребуется более плотный костяк; для того чтобы качать к голове кровь, потребуется более мощное сердце, что, в свою очередь, требует повышения массы всего организма и, следовательно, больше питания. Плюсы и минусы сравниваются. Если проигрыш больше, вариант отвергается без проверки “в натуре”, идет поиск новых вариантов. Если выигрыш больше, “эволюционный мозг” должен дать соответствующую команду генетическому механизму.

Сформулируем “техническое задание” на такое устройство, которое должно выполнять ряд условий:

- уметь на базе имеющихся моделей внешней среды и самого организма выбирать и проверять (причем в уме, на моделях) варианты возможных изменений организма с учетом влияния внешней среды;
- накапливать информацию о сделанных пробах, чтобы не повторять ошибочных;
- иметь какие-то правила, направления выбора вариантов, чтобы не проводить слишком много проб, т.е. знать какие-то закономерности развития;
- иметь возможность влиять на наследственное вещество, чтобы проверить на практике результаты “теоретического отбора” и проверки.

Таким требованиям, очевидно, могла бы удовлетворять достаточно мощная вычислительная машина или живой мозг.

Интересно, что большинство финалистических теорий искали такой мозг вне организма, неизбежно приходя к той или иной форме мистики. В соответствии с ТРИЗ нужно искать такой мозг среди ресурсов. Единственный ресурс такого рода – мозг самого организма.

Таким образом, можно сформулировать следующую гипотезу. В качестве искомого эволюционного аппарата может выступать нервная система, мозг организма. У них есть практически все необходимое для этого: мозг даже не слишком сложных организмов способен формулировать и решать достаточно сложные задачи, для решения которых нужны адекватная модель окружающей среды и самого организма, а также хорошие “счетные” возможности. Без этого невозможно рассчитать даже простой прыжок, не говоря о сложных поведенческих реакциях, приспособительном поведении. Мозг также умеет накапливать информацию как оперативную, так и наследственную (сложные инстинкты у животных).

До последнего времени не было сведений о том, что мозг может оказывать влияние на наследственное вещество. Но сегодня есть подтверждения такой

возможности в генетической теории полов, созданной В.А. Геодакяном [1989]. Простейший механизм такого воздействия – инстинктивный выбор наилучшего для дальнейшей эволюции полового партнера – достаточно понятен. Другой, более необычный механизм предложил Г.А. Зайниев из Института цитологии и генетики СО АН СССР... он может заключаться не в управлении структурой ДНК, а в управлении активностью (включение–выключение, активизация, перевод в доминанту) каких-то участков ДНК – генов...

...Она [гипотеза] объясняет, почему для развития достаточно небольшого числа поколений – большинство проб идет в уме, реализуются немногие. При этом, чем более развит мозг, тем успешнее он может решать эволюционные задачи, тем быстрее будет идти эволюция, как это и наблюдается в действительности. Легко также объясняется и слабая направленность эволюции, ее тупиковые пути: “эволюционный мозг” – это, конечно, не всезнающий мировой разум, он не в состоянии видеть вперед на сотню поколений, его возможности ограничены, он может лишь обеспечить, чтобы его потомок был чуть-чуть лучше или, во всяком случае, не хуже. Отсюда и ошибки.

Гипотеза “эволюционного мозга” позволяет предположить, что за “молекулярной изобретательностью” живого организма должна следовать не “изобретательность на уровне элементарных частиц”, а просто “изобретательность предыдущей системы” – т.е. родительского организма. Возможно, что нервная система и мозг эволюционировали в первую очередь как инструменты сохранения и развития вида. Легко объясняется и появление опережающих признаков, коллективных видовых приспособлений, эволюция органов, чьи функции могут нормально выполняться только при достаточном развитии» [Злотин, Зусман, 1991, с. 80–82].

Гипотеза “эволюционного мозга” интересна прежде всего даже не как “рабочая гипотеза”, направляющая конкретные исследования, а как противоположный полюс к тем представлениям, которые образуют столь популярную ныне синтетическую теорию. Поскольку лишь обозрение полного спектра возможностей, быть может мнимых, дает хоть некоторую, быть может иллюзорную, надежду на понимание процессов морфо- и нейроэволюции.

5.2.3. Молекулярные аппараты морфоэволюционного изменения

В настоящем разделе мы попытаемся проанализировать (точнее говоря – “угадать”) молекулярные аппараты элементарного морфоэволюционного сдвига (изменения). Попробуем обозначить и охарактеризовать те ферментативные комплексы, которые обеспечивают протекание эволюционного эпизода, результатом которого может быть видимый морфо-функциональный сдвиг. Наша попытка преждевременна. Однако, как говорил Фрэнсис Бэкон, “...Истина все же, скорее, возникает из ошибки, чем из спутанности...” (Цит. по: [Кун, 1975, с. 37]). Этим и будем руководствоваться.

Выше были рассмотрены три важнейших утверждения:

1. Эволюционное изменение осуществляется через механизм соматопараллельной индукции. Основной процесс изменения наследственности локализован в половой клетке. Она воспринимает гормональные сдвиги, происходящие в организме, как модуляторы состояния сходной функциональной системы, локализованной внутри данной половой клетки. В этом смысле гормональные сдвиги организма не являются инструктивным распоряжением для изменения чего-либо, а представляют собой внешнее возмущение, влияющее на функциональную систему, локализованную в половой клетке и руководимую собственными обратными связями.

2. Эволюционное изменение осуществляется через изменение модуляторного участка гена. Модуляторные участки, в отличие от обычно рассматриваемых регуляторных участков, не являются сайтами связывания белков-транскрипционных факторов (хотя и могут быть перманентно покрыты специальными белками), но влияют на функциональное взаимодействие сайтов связывания транскрипционных факторов с промотором или друг с другом. Модуляторный сайт состоит, как правило, из нескольких последовательно расположенных идентичных блоков (порядка 12 шт.), число которых в рамках эволюционного эпизода может меняться, модулируя функциональную связь ближайшего (обычно) сайта связывания транскрипционного фактора с промотором или с сайтом связывания другого транскрипционного фактора. Сайты связывания транскрипционных факторов, как правило, высоко консервативны в эволюции, чему имеется простое объяснение: взаимодействие сайта связывания транскрипционного фактора с соответствующим белковым должно удовлетворять двум противоречивым требованиям: 1) регуляция транскрипции должна осуществляться при минимальном количестве (концентрации) транскрипционного фактора в среде – с этой точки зрения сродство (т.е. способность к взаимному прикреплению) должно быть максимально; 2) регуляция транскрипции должна осуществляться надежно, что означает возможность описания процесса в термодинамических терминах – с этой точки зрения сродство (affinity) не может быть сколь угодно большим, а концентрация в среде сколь угодно малой, поскольку такая комбинация приведет к “всплытию на поверхность” стохастики процесса взаимодействия белка и сайта, что сделает само существование регуляции с использованием обратных связей невозможным. Поэтому для многих различных генов (в рамках одного генотипа) и многих видов организмов взаимодействие конкретных сайта и белка является универсальным, что означает практически полное совпадение последовательности нуклеотидов в сайте связывания и почти точное совпадение структуры белка (“почти” – в случае разных видов). Оптимум сродства, однажды достигнутый, сохраняется далее в эволюции неизменным. Блоки, составляющие модуляторный сайт, также весьма консервативны. Пластичность в эволюции достигается за счет изменения их числа (применительно к конкретному месту – участку хромосомы и, далее, гену), а не структуры каждого отдельно взятого блока.

3. Эволюционное изменение осуществляется в два этапа – эпигенетическое изменение в ряду поколений заменяется изменением генетическим. Изменению числа блоков в модуляторном сайте предшествует эпигенетическое изменение в его окрестности. Данное эпигенетическое изменение выполняет две функции:

а) оно является маркером, используемым в течение дальнейшего процесса изменения числа идентичных блоков в модуляторном сайте – в процессе генетического изменения; б) оно вызывает фенотипический эффект, сопоставленный по знаку с эффектом дальнейшего генетического изменения.

Итак, при внешнем экстраординарном воздействии на организм потенциального родителя на уровне целого организма происходят многие гормональные сдвиги, сдвиги концентраций гормональных факторов. Данные гормональные сдвиги влияют на состояние соответствующей функциональной системы и внутри половой клетки. Функциональная система внутри половой клетки, равно как и функциональная система на уровне целого организма, стремится приспособиться к этим изменениям. Приспособление осуществляется через изменение экспрессии некоторой совокупности генов и происходит под контролем и управлением обратных связей, локализованных в одном случае внутри половой клетки, а в другом – в организме на уровне обычно обсуждаемой для данного внешнего воздействия функциональной системы. Если в обоих случаях приспособление происходит относительно быстро и без значительных негативных последствий (как чаще всего и бывает), то никаких дальнейших событий, имеющих отношение к эволюции, не предвидится. Если же приспособления в рамках этих двух функциональных систем достигнуть не удалось и если такая ситуация сохраняется в течение длительного времени, то неотъемлемым свойством данной ситуации является факт “перегруженности” одного или нескольких регуляторных сайтов транскрипционными факторами. Это означает, что системе не удастся достичь адаптированного состояния и она продолжает попытки изменения уровней экспрессии нескольких генов, выводя тем самым регуляцию их экспрессии из оптимального диапазона (концентрация соответствующих белков-транскрипционных факторов может в несколько раз превышать типичные уровни). Возможна также ситуация “недогруженности” транскрипционными факторами, но соотношение между случаями “недогруженности” и “перегруженности” не является симметричным (“перегруженность” важнее) и соответствующие детали мы рассмотрим позже.

Таким образом, с одной стороны, ситуация необходимости эволюционного изменения может быть задетектирована по избытку регуляторных транскрипционных факторов и по “перегруженности” сайтов их связывания (быть может – лучше сказать: “по предельному насыщению мест их связывания”), а с другой – эволюционное изменение в конечном счете должно заключаться в измененном числе блоков в модуляторном сайте, расположенном между рассматриваемым сайтом связывания транскрипционного фактора и промотором (к примеру рассмотрим этот простейший случай). Первое предполагает “сканирование” состояния регуляторных сайтов, а второе – изменение модуляторных сайтов в соответствии с результатами сканирования.

В результате эволюционного изменения должно быть достигнуто такое состояние генотипа (сначала половой клетки, а потом и потомка), чтобы стандартная (обычная для данной стадии онтогенеза и данной ткани, данной категории соматических клеток) концентрация транскрипционного фактора вызывала усиленный фенотипический эффект (т.е. усиленную экспрессию или усиленную репрессию – как если бы концентрация этого регуляторного белка

была бы увеличена в несколько раз у исходно нормального животного). Такое повышение чувствительности к транскрипционному фактору (или, точнее, сдвиг оптимального диапазона чувствительности – потому что как максимально возможная концентрация будет вызывать повышенный эффект, так и минимально возможная концентрация, которая в соответствии с названными выше причинами не может быть равна нулю, также будет иметь увеличенное действие) обусловит разнообразные сдвиги в рамках соответствующей функциональной системы, активной у потомка на уровне целого организма в течение различных стадий онтогенеза. Так, увеличенная чувствительность может привести в пределах раннего онтогенеза к гетерохронной (например, к ускоренной) закладке определенных органов, образующих соответствующую функциональную систему у взрослого животного, к измененному числу клеток в составе этих органов или к измененному соотношению численности клеток различных типов (модель дифференцировки с использованием обратных связей и ее следствия были рассмотрены в одном из первых разделов).

Допустим, что имеет место сдвиг диапазона чувствительности аппарата регуляции транскрипции некоторого гена к конкретному транскрипционному фактору. Этот сдвиг достигнут путем изменения численности идентичных блоков в составе модуляторного сайта, расположенного рядом с данным сайтом связывания транскрипционного фактора. Все это с ненулевой вероятностью может привести к морфологическим и функциональным сдвигам, детектируемым на различных стадиях онтогенеза и/или у взрослого животного. Эти морфофункциональные изменения лишь в небольшой степени и с некоторой вероятностью могут быть, как ранее было принято говорить, “адекватны” воздействию, примененному к родителям этого животного. С учетом всех описанных нами эффектов (вторичная адаптация, необратимость ранних онтогенетических событий, плейотропные эффекты), изменения фенотипа потомка зачастую непредсказуемы как для самого животного, так и для экспериментатора.

Ранее нами предполагалось, что модуляторные сайты могут быть представлены двумя группами – инсуляторами и консолидаторами, обладающими противоположными свойствами (первые ослабляют, а вторые усиливают функциональное взаимодействие между регуляторными сайтами), но имеющими неравное значение (инсуляторы важнее). А потому должны существовать два ферментативных комплекса: инсулятаза (*insulatase*) – увеличивающая число блоков в имеющемся инсуляторе, и консолидаза (*consolidase*) увеличивающая число идентичных блоков в имеющемся консолидаторе. Должны также существовать ферментативные комплексы с противоположными свойствами: деинсулятаза (*de-insulatase*) – уменьшающая число идентичных блоков в имеющемся инсуляторе, и деконсолидаза (*deconsolidase*) уменьшающая число блоков в имеющемся консолидаторе.

Далее, поскольку эволюционное изменение осуществляется в два этапа, первый из которых является “эпигенетическим”, а второй – “генетическим”, то должны существовать и соответствующие два типа ферментативных комплексов. При этом первый будет только расставлять эпигенетические метки в окрестности со-

ответствующего модуляторного сайта, а второй – уже осуществлять изменение числа идентичных блоков в рамках данного модуляторного сайта. Иными словами, должны существовать: инсулятаза-1 и инсулятаза-2, консолидаза-1 и консолидаза-2, деинсулятаза-1 и деинсулятаза-2, деконсолидаза-1 и деконсолидаза-2. Количество названных ферментов не должно смущать – ведь известно, что организму всегда выгоднее иметь несколько специфических ферментативных комплексов, дивергировавших, быть может, из одного корня, чем один универсальный, одинаково плохо работающий во всех случаях.

Возможно, обсуждаемые ферментативные комплексы отщепились (дивергировали) в свое время от системы репарации ДНК. Каждый из названных восьми белков должен осуществлять сканирование регуляторных сайтов (двигаться вдоль ДНК и изменять свое состояние и дальнейшее поведение в зависимости от имеющихся ассоциированных с ДНК белков), каждый из них должен быть способен осуществить изменение ДНК (эпигенетическое – в первом случае и генетическое – во втором) в зависимости от локальной ситуации (количество ассоциированных транскрипционных факторов в первом случае, количество этих же транскрипционных факторов плюс количество расставленных эпигенетических меток – во втором).

Эпигенетические метки, расставляемые деинсулятазой-1 и/или консолидазой-1, выполняют две функции (эти метки могут быть чем-то типа метилирования). Во-первых, они служат маркерами для деконсолидазы-2 и/или консолидазы-2, облегчающими деятельность последних в отношении конкретного инсулятора и/или консолидатора. Во-вторых, эти метки обладают модуляторными свойствами – ослабляют действие инсулятора в первом случае и усиливают действие консолидатора во втором.

Кроме того, каждый из означенных ферментов должен проявлять свою активность только в присутствии специального, быть может, универсального для всех перечисленных ферментов кофактора. Данный кофактор, точнее его активация либо появление, должен быть инициирован состоянием на уровне целого организма, т.е. с большой вероятностью он может быть гормональным. Появление такого кофактора внутри половой клетки – событие, разрешающее начало эволюционного изменения, эволюционного эпизода, должно быть возможно только при достаточно сильном и/или длительном рассогласовании на уровне целого организма.

Существование иерархии из трех систем (функциональная система на уровне целого организма, функциональная система на уровне половой клетки, универсальный ферментативный комплекс для изменения модуляторных сайтов) обусловило ситуацию, когда исходно примитивное образование (ферментативный комплекс, который может только воспринимать один кофактор и наличие избытка регуляторного белка на сайте) способно демонстрировать внешне очень осмысленное поведение, которое в действительности является заданным на двух верхних уровнях – конкретной функциональной системы половой клетки и аналогичной функциональной системы целого организма.

Теперь вернемся к рассмотрению асимметрии между названными ферментативными комплексами. Выше уже были приведены аргументы в пользу

того, что инсуляторы, по всей видимости, более важны (или по крайней мере более распространены), чем консолидаторы. Если же сравнить инсулятазу с деинсулятазой, то окажется, что по крайней мере по степени управляемости, по степени чувствительности к текущей ситуации, деинсулятаза должна быть значительно важнее инсулятазы. В предельном случае инсулятаза может демонстрировать просто некий базальный уровень активности, не подверженный каким-либо внешним влияниям, в то время как деинсулятаза должна быть хорошо управляемой как вышеупомянутым кофактором, так и текущим состоянием соседних к инсулятору регуляторных сайтов. По этой причине консолидаза также важнее (или по крайней мере “сложнее”) деконсолидазы. Уровни сложности поведения деинсулятазы-1 и деинсулятазы-2 могут совпадать. Уровни сложности функционирования консолидазы-1 и консолидазы-2 могут также оказаться одинаковыми.

Ослабление действия инсулятора и усиление действия консолидатора выбраны в качестве примеров неслучайно. Большинство генов имеет избыточное количество регуляторных сайтов (сайтов связывания транскрипционных факторов), большая часть которых является маскированной и неиспользуемой в жизнедеятельности организма. В случае возникновения сложной проблемы в течение жизни животного “открытие” ранее маскированного регуляторного сайта у его потомка – наиболее эффективный способ решения означенной проблемы в популяции. Противоположный процесс, процесс “закрытия” ранее активного регуляторного сайта, не является столь насущным и актуальным, поскольку тот же фенотипический результат может быть достигнут через снижение концентрации регуляторного белка до весьма низких значений. “Закрытие” (маскирование) неиспользуемых или слабо используемых регуляторных сайтов может осуществляться постепенно и со слабой скоростью, т.е. деятельность как инсулятазы, так и деконсолидазы, может быть в значительной степени автономной (независимой от относительно быстроменяющихся условий, от изменения концентраций гормонов или же активности каких-то собственных генов данной половой клетки).

Дополнительно заметим, что сами по себе ни деинсулятаза, ни консолидаза никакой “креативностью” не обладают и никаким “молекулярным творчеством” не занимаются. Специфичность их действия обеспечена: а) специфичностью наиболее “перегруженного” (“пересыщенного”) белковыми транскрипционными факторами регуляторного сайта – можно назвать это “пространственной специфичностью” (в смысле детерминированного положения на хромосоме); б) “временной специфичностью” – появлением кофактора, момент активации и/или появления которого обусловлен рассогласованием на уровне целого организма. При отсутствии этого кофактора (в активной форме) деятельность упомянутых ферментативных комплексов /деинсулятазы и консолидазы/ невозможна.

Ясно, что описанный механизм в рамках одного эволюционного эпизода в подавляющем большинстве случаев обеспечивает изменение лишь одного модуляторного сайта (инсулятора или консолидатора), что соответствует на-

следованию лишь одного из компонентов благоприобретенного признака. Регуляторные и модуляторные сайты многих остальных генов, которые также изменяли свою экспрессию в течение эволюционного эпизода, остаются неизменными. Довольно очевидно, что изменение модуляторного сайта полезно в том и только в том случае, когда соответствующий транскрипционный фактор очень далеко отклонился в своей концентрации от оптимального диапазона регулирования (который на самом деле весьма широк) и все равно не может обеспечить требуемое данной функциональной системой изменение экспрессии обсуждаемого гена.

Инсулятаза и деинсулятаза, а также консолидаза и деконсолидаза, по всей видимости, способны изменять количество идентичных блоков в рамках имеющихся модуляторных сайтов от единицы до довольно большого числа (скажем, до 24, хотя типичное количество идентичных блоков в модуляторном сайте обычно скорее всего не более 12). Обсуждаемые ферменты в большинстве случаев не способны организовать новый модуляторный сайт “на пустом месте”, т.е. на том отрезке ДНК, где его раньше не было, и, по-видимому, не могут ликвидировать ранее существовавший модуляторный сайт полностью, т.е. при уменьшении числа идентичных блоков в модуляторном сайте этот процесс идет до тех пор, пока число оставшихся на данном участке идентичных блоков не станет равным одному или двум (далее процесс прекращается). Данные особенности являются простым следствием известного положения: “Из ничего ничего и проистекает”.

5.2.4. Биогенетический закон Мюллера–Геккеля. Его следствия и проявления, критика популярных формулировок (отсутствие введения разделения)

Итак, все сильные концепции составлены из определенных блоков, главным из которых является блок разделения старого понятия-представления на два новых. Однако в настоящее время концепциями принято называть и многое другое. С нашей точки зрения это многое другое лучше называть “неконцептуальными концепциям”. Примером такой концепции может служить классически известный биогенетический закон Мюллера и Геккеля, в структуре которого невозможно выделить какое-либо разделение. Другим примером может быть закон гомологических рядов Н.И. Вавилова. Игнорирование этого закона многими авторами, о чем писал, например, Б.М. Медников в предисловии к книге Верне Гранта “Эволюционный процесс: Критический обзор эволюционной теории” [Грант, 1991, с. 8–9], является следствием структуры этого “закона”, а не чьего-либо злого умысла.

Закон гомологических рядов наследственной изменчивости (Вавилова).
“1. Виды и роды, генетически близкие между собой, характеризуются тождественными рядами наследственной изменчивости с такой правильностью, что зная ряд форм для одного вида, можно предвидеть нахождение тождественных форм у других видов и родов. Чем ближе генетически расположены в общей системе роды и линнеоны, тем полнее тождество в рядах их изменчивости.

2. Целые семейства растений в общем характеризуются определенным циклом изменчивости, проходящей через все роды, составляющие семейство” [Биологический энциклопедический словарь, 1986, с. 152].

Интересно отметить, что многие известные концепции и теории ставятся под вопрос, если к ним предъявляется требование о разделении старого понятия-представления на два новых. Например, синтетическая теория эволюции, полученная путем объединения теории Дарвина о естественном отборе и теории Вейсмана–Моргана (Менделя–Вейсмана–Моргана) о мутационном процессе, не может считаться концепцией – она не содержит ни одного нового разделения. Однако теория Дарвина, взятая в отдельности, представляет классический пример концепции – там введено разделение всех особей вида на “приспособленных” и “неприспособленных”. Теория Вейсмана, взятая в отдельности, также представляет собой концепцию – там введено разделение на “сому” и “зародышевую плазму”. Теория Менделя имеет разделение на “доминантный аллель” и “рецессивный аллель”. Синтетическая теория эволюции является примером “неконцептуальной концепции”. Существуют и менее масштабные “неконцептуальные концепции” – общим для них является обычно то, что в них синтезируется новое понятие путем объединения двух старых, как бы путем обобщения; бесполезность таких псевдоконцепций очевидна и не нуждается в комментариях.

“Эрнст Геккель и биогенетический закон. Гибельный союз эмбриологии и эволюционной биологии был сфабрикован во второй половине XIX в. немецким эмбриологом и философом Эрнстом Геккелем (Ernst Haeckel). Основываясь на допущении, что законы, в соответствии с которыми появляются на нашей планете новые виды (филогенез), идентичны законам, по которым протекает развитие составляющих эти виды индивидуумов (онтогенез), Геккель рассматривал взрослые организмы как эмбриональные стадии организмов, более продвинутых в своем развитии. Эту точку зрения он сформулировал в своем “биогенетическом законе”: онтогенез повторяет филогенез. Иными словами, развитие более продвинутых видов проходит через стадии, представленные взрослыми организмами более примитивных видов.

С такой точки зрения создание каждого нового типа – это шаг к завершению развития человека (прим.: утверждение не соответствует действительным представлениям Геккеля). В ранние эпохи происходили только начальные стадии этого развития, в результате чего появились протисты и кишечнополостные. Затем к ним последовательно добавлялись все новые и новые стадии, пока не появился человек. Согласно Геккелю, достаточно трех законов, чтобы объяснить, как этот прогрессирующий онтогенез мог привести к возникновению новых видов. Во-первых, это закон соответствия: зигота человека, например, представлена “взрослой” стадией протистов; колониальные протисты соответствуют более продвинутой стадии развития зародыша – стадии бластулы; человеческому зародышу на стадии жаберных щелей соответствует взрослая рыба. Геккель даже постулировал некий вымерший организм – гастрею, которая представляла собой двуслойный мешок, соответствующий стадии гастрюлы, и которую он считал предком всех видов Metazoa. Во-вторых, это закон

о надставках, или добавлениях, к конечным стадиям развития предков. Зародыш, развиваясь, дает новый вид, добавляя к уже имевшимся стадиям еще одну, новую стадию. Исходя из этого следует считать, что возникновение человека произошло в результате добавления новой стадии к развитию зародыша ближайшей к нему человекообразной обезьяны. Таким образом, это была линейная, а не ветвящаяся филогения (прим.: утверждение не соответствует представлениям Геккеля, так как Геккель считал, что добавляемая новая стадия может принадлежать некоторому набору или множеству альтернативных вариантов, откуда вытекает необходимость ветвления филогении). Наконец, третьим был закон усечения, согласно которому предшествующее развитие могло быть урезано. Этот закон был необходим, чтобы предотвратить чрезмерную продолжительность периода внутриутробного развития. Он был необходим также потому, что эмбриологам не удалось обнаружить все указанные стадии у всех животных.

Представление об онтогенезе, повторяющем филогенез, не было дарвинизмом. В сущности синтез Геккеля был попыткой слить воедино работы Дарвина, Ламарка и Гете” (цит. по: [Гилберт, 1995, с. 309–310]).

Резюме

Попытка построения “объединяющей теории” без предварительного введения разделения привела к ограниченному результату. Верным шагом могло бы быть нахождение критерия (условий) применимости биогенетического закона. Несмотря на то что представление биогенетического закона Гилбертом крайне тенденциозно и частично не соответствует оригинальной трактовке Геккеля (см. для сравнения: [Рэфф, Кофмен, 1986]), отсутствие введенного критерия составляет объективную проблему (безотносительно к варианту интерпретации).

На самом деле критерий применимости биогенетического закона может быть легко сформулирован. Подсказкой может служить даже описание из “Биологического энциклопедического словаря” [1989, с. 60, ст. “Биогенетический закон”]: “Согласно Геккелю, в онтогенезе повторяются целые филогенетические стадии. Более поздние исследования онтогенеза организмов многих видов показали, что рекапитуляция целых филогенетических стадий невозможна. Рекапитулируют лишь отдельные признаки и процессы”.

Для применения биогенетического закона необходимо условно выделить в организме, как минимум, два элемента, поскольку биогенетический закон говорит о том, что порядок возникновения двух элементов в онтогенезе совпадает с порядком возникновения этих же двух элементов в филогенезе.

Но к каким органам должны относиться эти элементы? Геккель считал, что достаточным условием является требование, чтобы эти элементы относились в онтогенезе к одному целому организму. Этот критерий “не прошел”, он не является удовлетворительным.

Мы считаем, и у нас есть на то достаточные логические основания, что адекватным критерием применимости биогенетического закона является следующее утверждение: если два элемента относятся к одной функциональной системе, то к ним применим биогенетический закон.

“Функциональной системой можно назвать только комплекс таких избирательно вовлеченных компонентов, у которых взаимодействие и взаимоотношения принимают характер взаимодействия компонентов для получения фокусированного полезного результата” [Анохин, 1978, с. 72].

Нам кажется, что теория функциональной системы дает корректное объяснение и самой причине существования биогенетического закона. Проблема объяснения этого закона согласно теории функциональной системы разделяется на две проблемы: 1) объяснение стадий, стоящих в онтогенезе до этапа консолидации функциональной системы; 2) объяснение стадий, стоящих после этапа консолидации. Решение второй проблемы следует из “принципа минимального обеспечения функциональной системы”, действующего в онтогенезе, и “принципа неравномерного развития частей системы”, описывающего филогенез. Первая проблема имеет специфичное решение. Подробно истоки биогенетического закона и перспективы его развития рассмотрены в разд. “5.2.5”.

5.2.5. Биогенетический закон

Утверждая, что биогенетический закон легко объясним с позиций гипотезы о наследовании длительно приобретаемых компонентов приобретенного признака, мы имеем в виду, что этот закон естественно вытекает из упомянутой гипотезы и его существование не требует справедливости новых дополнительных предположений.

Гипотеза о наследовании трудно приобретаемых компонентов признака указывает на то, что существует последовательность перехода компонентов признака из приобретаемых во врожденные, т.е. компоненты каждый раз приобретаемого признака переходят в филогенезе во врожденные по очереди.

Первыми переходят во врожденные те компоненты каждый раз приобретаемого признака, приобретение которых требует наибольшего времени. В результате, с одной стороны, с каждым новым поколением приобретение этого признака под воздействием внешних факторов происходит все быстрее и быстрее, а с другой – среди врожденных компонентов устанавливается последовательность, в которой компоненты, перешедшие во врожденное состояние в филогенезе раньше остальных, начинают формироваться раньше (закладываться раньше) и в индивидуальном развитии.

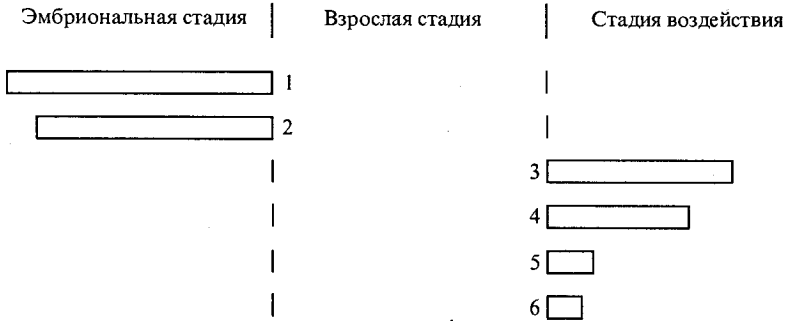
Пусть индивидуальное развитие организма будет условно разделено на три этапа: а) эмбриональное и раннее постэмбриональное развитие; б) постнатальное развитие до воздействия; в) постнатальное развитие при воздействии. Рассмотрим два различных условно выделенных поколения. Компоненты признака будем изображать в виде горизонтальных полос, где длина каждой полосы будет обозначать время, требуемое для формирования рассматриваемого компонента.

Прежде всего рассмотрим гипотетический упрощенный случай, когда приобретенный компонент признака может переходить во врожденный только по принципу “все или ничего”, т.е. когда формирование компонента признака может происходить или в эмбриональной стадии, или во время воздействия. (Об-

суждение реального, плавного перехода приобретаемого компонента признака во врожденный будет дано несколько позже, поскольку оно логически менее прозрачно.)

Эту ситуацию можно представить графически.

Первое поколение



Второе поколение

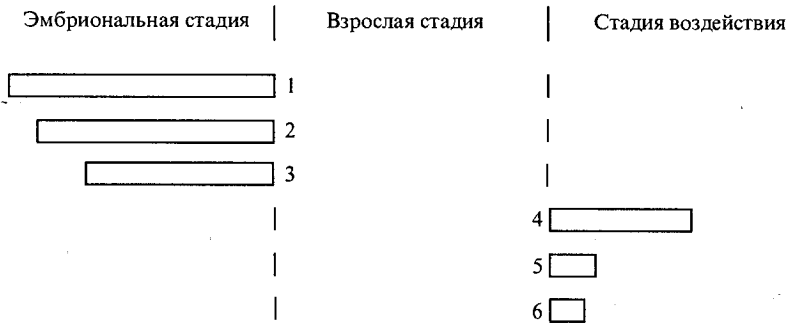


Схема показывает, как один из компонентов приобретаемого признака (третий сверху), перешел из разряда приобретаемых в разряд врожденных. Этот компонент являлся наиболее долго приобретаемым по сравнению со всеми приобретаемыми компонентами и одновременно наиболее быстро приобретаемым по сравнению со всеми компонентами признака, ставшими врожденными ранее. Ясно, что последовательность перехода компонентов приобретаемого признака во врожденное состояние совпадает с последовательностью их закладки в эмбриогенезе.

Последнее утверждение станет еще более ясным, если считать переход компонентов из приобретаемого состояния во врожденное как непрерывный для каждого компонента процесс. При этом рассмотрим важный и более близкий к реальности случай, когда начало воздействия совпадает с моментом рождения. Рассмотрим три последовательных поколения.

Приведенная схема показывает, что компонент приобретенного признака может переходить из приобретаемого состояния во врожденное плавно, т.е. через стадию, когда начало процесса формирования компонента происходит до

начала воздействия, а конец приходится уже на период воздействия внешней среды. Нетрудно видеть, что процесс наследования компонентов согласуется именно с биогенетическим законом Мюллера-Геккеля, утверждающим, что в онтогенезе сначала закладываются те компоненты признака, приобретение которых в филогенезе предшествовало приобретению остальных.

Заметим три момента:

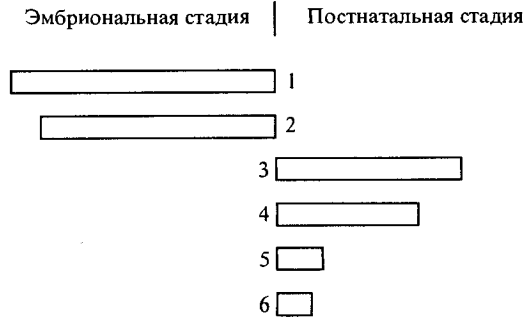
1) для всех приведенных рассуждений о биогенетическом законе достаточно понятий о признаке и его компонентах и нет необходимости в представлениях о функциональной системе;

2) все рассуждения остаются справедливыми независимо от того, относится ли рассматриваемый признак и/или компонент этого признака к центру или к периферии.

3) все рассуждения становятся несправедливыми, если процесс приобретения рассматриваемого компонента может происходить не как непрерывное событие, а в несколько дискретных этапов, отделенных друг от друга произвольными интервалами времени, в течение которых с этим компонентом решительно ничего не происходит.

Однако приведенные рассуждения недостаточны для понимания эволюционного процесса. И вот почему. На временной оси не отображен момент, когда из хаотического набора компонентов складывается нечто, способное принести организму пользу, т.е. не отражена стадия консолидации функциональной системы. Ясно, например, что любой отдельно взятый компонент признака бесполезен для организма. Бесполезны для организма и несколько компонентов признака, не объединенные в функциональную систему, способную обеспечить отличный от нуля полезный эффект (в момент консолидации функ-

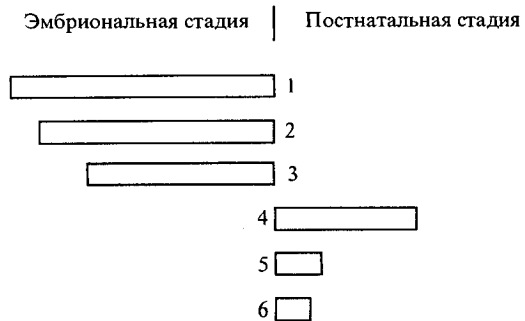
Первое поколение



Второе поколение



Третье поколение



циональной системы ее полезный эффект становится отличным от нуля, но он все же значительно меньше всех факторов расплаты за существование уже созданных компонентов функциональной системы – суммы отрицательных биологических эффектов; полезный эффект превысит факторы расплаты лишь значительно позже).

На обложку монографии П.К. Анохина “Биология и нейрофизиология условного рефлекса” вынесена картинка из шести одинаковых кружков – одного центрального и пяти периферических, иллюстрирующая принцип минимального обеспечения функциональной системы, принцип фрагментации органа, принцип консолидации и принцип гетерохронной закладки компонентов [Анохин, 1968, с. 91–95; см. рис. 30].

Я предполагаю, что П.К. Анохин считал эту картинку и стоящие за ней идеи наиболее важными из всей работы. Мое предположение основано на аналогии с историей конструирования обложки книги Г.С. Альтшуллера “Найти идею”, вышедшей в 1986 г. в издательстве “Наука” (Сиб. отд-ние). Таким образом, эти идеи П.К. Анохин считал более важными, чем так называемую “общую архитектуру функциональной системы”, которую можно было бы изобразить в виде не менее приятной для глаза схемы.

«Часто эмбриогенез сравнивают с формированием здания из каких-то отдельных фрагментов, из отдельных частей, причем сразу получается дом с законченными чертами. Я хочу обратить особое внимание, что это не совсем так, и именно системогенез отметил особые черты этого формирования. Допустим, что задумано построить дом, свезены доски, бревна, все они лежат на строительной площадке. Тут могут быть целые готовые детали или другие части, из которых потом постепенно строится дом. Оказывается, что функциональная система, в отличие от дома, создается в эмбриогенезе по другим принципам. Уже с самого начала строится маленький домик, и в дальнейшем этот домик увеличивается. Материал дома, разбросанный по строительной площадке, еще не составляет целый дом, а уже первая консолидация, первое взаимодействие структур соединились в маленький домик. Там еще нельзя жить, например, крупному животному, но муравью вполне можно поместиться. Этот образ показывает, что уже это маленькое жилище имеет полезный приспособительный эффект и, наконец, когда он разрастается в большой дом, то в нем может поселиться и большое животное и даже не одно, и большой дом практически уже составляет большую целую функциональную систему с ее разветвленными связями и иерархической организацией с другими системами, с различными органами и различными структурами мозга. Таким образом, эмбриогенез функциональной системы – системогенез – избирательно из каждого органа “понемножку” формирует функциональную систему. И эта маленькая на первых порах система принципиально адаптивна уже на самой ранней стадии развития.

Мы имели плод человека весом 520 г. Будучи еще совершенно незрелым и абсолютно беспомощным, он тем не менее был способен выпивать небольшое количество молока. “Маленький домик”, маленькая функциональная система, еще не полностью консолидировавшаяся, уже определяла возможность функции.

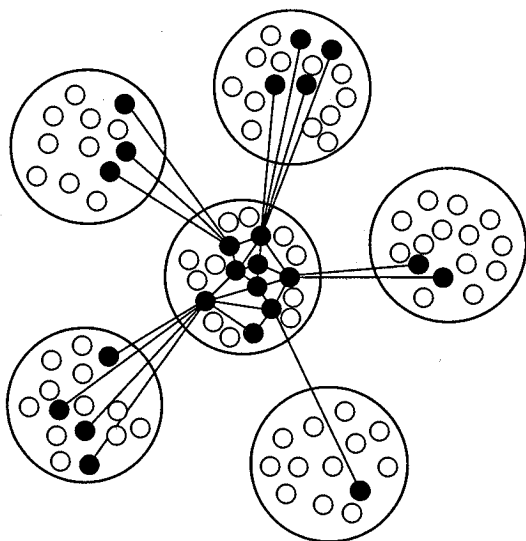


Схема минимального обеспечения функциональной системы необходимыми структурными компонентами.

Черные кружки – фрагменты системы, уже вступившие в стадию консолидации, светлые кружки – фрагменты, еще не имеющие функционального контакта. Схема демонстрирует организованное созревание функциональной системы, дающей на каждом этапе (большие кружки) развития минимальный приспособительный эффект.

Вот такое минимальное обеспечение представляет собой интересное приспособление и очень важное достижение в эволюции эмбриогенеза, которое приспособливает животное к выполнению функций на очень ранних стадиях развития.

Благодаря консолидации, которую определяют центральные структуры мозга, очень рано и очень ускоренно такая функционирующая биологическая система оказывается готовой к реализации минимального полезного результата. Так как в эти процессы отдельные органы вовлечены как компоненты системы, а не самодовлеющие единицы, и созревает система и ее дальнейшему созреванию подчинено дальнейшее развитие всех органов, то все этапы дальнейшего развития происходят уже принципиально в иных условиях, в условиях существования целостной приспособительной системы, с которой они устанавливают свои специфические взаимоотношения.» [Анохин, 1977, с. 12–13].

Таким образом, процесс формирования функциональной системы расчленен на две последовательные стадии – до- и постконсолидационную стадию. Это расчленение применительно к биогенетическому закону породило ряд новых вопросов:

1. Выполняется ли биогенетический закон на доконсолидационной стадии развития функциональной системы, и если выполняется, то почему? При справедливости каких допущений выполняется биогенетический закон на доконсолидационной стадии?

2. Выполняется ли биогенетический закон на постконсолидационной стадии развития функциональной системы, и если выполняется, то почему? При

справедливости каких допущений выполняется биогенетический закон на постконсолидационной стадии?

Первый блок вопросов (о доконсолидационной стадии) имеет относительно простые ответы. Развитие функциональной системы на доконсолидационной стадии ничем не отличается от развития любого отдельного признака, расчлененного на отдельные компоненты. Применимость биогенетического закона к развитию отдельного признака была рассмотрена выше. В частности, биогенетический закон, будучи выраженным в форме “последовательность закладок компонентов функциональной системы в онтогенезе совпадает с последовательностью перехода компонентов из приобретаемого состояния во врожденное в филогенезе”, справедлив для доконсолидационной стадии, если:

а) в течение одного эволюционного эпизода в наследуемое состояние переходит только наиболее долго приобретаемый компонент функциональной системы;

б) процесс онтогенетического формирования упомянутого компонента не может быть расчленен на две или более стадии, разделенные произвольными интервалами времени.

Второй блок вопросов (о постконсолидационной стадии) имеет отрицательный ответ. Дело в том, что если на доконсолидационной стадии поведение компонента определяется только временем, необходимым для его формирования, то на постконсолидационной стадии поведение компонента определяется временем появления неотложной необходимости в данном компоненте в рамках действующей функциональной системы.

Для постконсолидационной стадии биогенетический закон должен иметь следующее звучание: “последовательность вступления новых компонентов в действующую функциональную систему в онтогенезе совпадает с последовательностью вступления этих же компонентов в действующую функциональную систему в филогенезе”.

Важно подчеркнуть одно из различий этих формулировок: в доконсолидационной формулировке речь идет о временах закладок компонентов, а в постконсолидационной – о временах их вступления в функциональную систему.

Постконсолидационная формулировка с необходимостью вытекает из онтогенетического “принципа минимального обеспечения функциональной системы” Анохина и филогенетического “принципа неравномерного развития частей системы” Альтшуллера.

Рассмотрим сначала онтогенетический принцип. Мысленно вернемся к рисунку, изображенному на обложке монографии Анохина 1968 г. Там изображена ситуация, соответствующая какому-то моменту постконсолидационной стадии формирования функциональной системы. На рисунке изображено шесть блоков – шесть больших кружков. Один из них (центральный) относится к центру, пять остальных – к периферии. Одни из блоков – эффекторные, другие – афферентные. Каждый блок выполняет свою локальную функцию, необходимую для достижения полезного результата функциональной системой в целом. Внутри каждого блока имеется несколько компонентов (белых и чер-

ных маленьких кружков). Черные кружки интегрированы в функциональную систему, а белые – еще нет.

Зададимся вопросом: какой из компонентов будет введен следующим в функциональную систему? (Какой из белых кружков будет перекрашен следующим в черный цвет?)

Ясно, что введение каждого нового компонента в функциональную систему решает определенную стоящую перед ней проблему. Если полагать, что главный результат для функциональной системы качественно не изменился, то остается признать, что эта проблема относится к средствам его достижения, а именно к одному из блоков. Почему именно к одному? В процессе интенсификации работы функциональной системы возрастает нагрузка на все ее блоки. Но среди них всегда будет такой, который перестанет справляться с повышенной нагрузкой первым. Именно внутри этого блока и будет локализована проблема, подлежащая решению.

Путь решения данной проблемы – дополнение компонентов этого блока, входящих в функциональную систему, новым компонентом (т.е. один из белых маленьких кружков блока должен быть перекрашен в черный цвет).

Важно, что несмотря на то что полезный эффект достигается целой функциональной системой, возможность его достижения ограничивается одним-единственным блоком. Именно этот блок и должен быть дополнен новым компонентом. Добавление каких-либо компонентов в другие блоки на данном этапе развития бессмысленно, поскольку другие блоки не ограничивают способность достижения результата.

После того как не справляющийся блок будет дополнен новым компонентом, эффективность работы функциональной системы резко возрастет. Однако дальнейший рост эффективности снова натолкнется на ограниченные возможности какого-либо из блоков. И тогда уже он будет ограничивать дальнейшее развитие. Дальнейшее развитие будет возможно только через дополнение этого другого блока новым компонентом. Таков ход онтогенетического развития функциональной системы после этапа консолидации.

Обратимся теперь к филогенетическому принципу. В процессе филогенетического развития основной задачей, стоящей перед функциональной системой, является увеличение интенсивности выполнения главной функции, направленной на достижение главного результата. Эта задача буквально совпадает с задачей, стоящей в онтогенезе перед только что консолидировавшейся функциональной системой. Отсюда вытекает и идентичность последовательностей проблем, возникающих перед консолидировавшейся функциональной системой в онто- и филогенезе.

Последовательности проблем соответствует последовательность блоков, по очереди ограничивающих рост полезного эффекта, приносимого функциональной системой.

Таким образом, если справедливо предположение, что основные цели существования функциональной системы в фило- и онтогенезе совпадают, то на постконсолидационной стадии справедлив биогенетический закон в следующем виде: “в онтогенезе на постконсолидационной стадии порядок включения

компонентов в функциональную систему совпадает с порядком включения компонентов в функциональную систему в филогенезе”.

Резюме по биогенетическому закону

1. Биогенетический закон применим к компонентам любой условно выделенной функциональной системы.

2. Онтогенетическое развитие любой функциональной системы расчленено на две стадии – до- и постконсолидационную. Для каждой стадии справедлива своя специфическая формулировка биогенетического закона, свое объяснение причины ее справедливости и свои допущения. Таким образом, биогенетический закон расчленен на два отдельных закона – до- и постконсолидационный биогенетические законы.

3. Доконсолидационный биогенетический закон: “Последовательность закладок компонентов функциональной системы в онтогенезе на доконсолидационной стадии совпадает с последовательностью перехода этих компонентов из приобретаемого во врожденное состояние в филогенезе”.

4. Постконсолидационный биогенетический закон: “Последовательность вступления новых компонентов в действующую функциональную систему в онтогенезе совпадает с последовательностью вступления этих же компонентов в действующую функциональную систему в филогенезе”.

5. Доконсолидационный биогенетический закон справедлив, если:

- а) в течение эволюционного эпизода из приобретаемого состояния во врожденное переходит только тот компонент функциональной системы, приобретение которого занимало больше всего времени;
- б) формирование любого компонента функциональной системы в онтогенезе происходит как непрерывный процесс, который не может быть разделен на этапы, отделенные друг от друга произвольными интервалами времени.

6. Постконсолидационный биогенетический закон справедлив, если: последовательность целей или единая цель функциональной системы в онтогенезе на постконсолидационной стадии развития совпадает с последовательностью целей или с единой целью функциональной системы в филогенезе.

Комментарии к биогенетическому закону

Постконсолидационный биогенетический закон говорит что-либо только о моментах вступления новых компонентов в действующую функциональную систему и в нем ничего нет о временах закладок этих компонентов. Если в течение рассматриваемого эволюционного эпизода в действующую функциональную систему для решения ее проблемы необходимо добавить лишь один-единственный новый компонент, то его закладка в онтогенезе происходит в момент, определяемый временем его вступления в функциональную систему и временем, необходимым для его подготовки к этому вступлению. Если в течение рассматриваемого эволюционного эпизода в действующую функциональную систему для решения ее проблемы необходимо добавить одновременно не-

сколько новых компонентов, то порядок перевода этих компонентов из приобретаемого во врожденное состояние подчиняется доконсолидационному биогенетическому закону и вышеупомянутому правилу (первым из приобретаемого состояния во врожденное переходит тот компонент, время приобретения которого самое большое). При этом момент одновременного вступления совокупности новых компонентов в действующую функциональную систему необходимо рассматривать точно так же, как момент консолидации функциональной системы. Таким образом, доконсолидационный биогенетический закон применим не только к доконсолидационному этапу онтогенетического созревания функциональной системы, но и к постконсолидационному этапу, когда для ликвидации “узкого места” функциональной системы необходимо одновременное введение нескольких новых компонентов.

5.2.6. Исключения из биогенетического закона

Существуют две важнейшие группы фактов, без механического объяснения которых представления о биогенетическом законе нельзя считать полными. Так, первая группа включает случаи исчезновения (выпадения) отдельных стадий из онтогенетического развития функциональных систем. П.К. Анохин (1949 г.) приводил следующий пример: “Можно указать на интересные исследования Б.С. Матвеева и В.С. Емельянова, которые, изучая развитие позвоночника некоторых костистых рыб (Cyprinidae и др.), показали, что костные тела, позвонки и ребра у них развиваются *прямо из соединительной ткани*, минуя необходимую для других видов хрящевую стадию” (цит. по: [Анохин, 1978, с. 138]). Там же П.К. Анохиным отмечена еще одна важная закономерность: «На основании своих исследований он [В.С. Емельянов] считает, что при всякого рода изменениях внешних обстоятельств, требующих более раннего вступления в функцию какого-либо морфологического образования, “подгонка” морфологического субстрата сначала происходит путем ускорения темпов развития без сдвигания на ранние сроки самой закладки этого образования. Только в том случае, когда одного ускорения темпов развития становится недостаточно, чтобы удовлетворить требованиям естественного отбора в данной экологической обстановке, вступает новая закономерность – сдвигание закладки морфологического образования на более ранний срок».

Вторая группа фактов состоит из случаев неожиданного возникновения у отдельных особей признаков и соответственно стадий развития последних, присущих их далеким предкам. Примерами могут служить случаи так называемых атавизмов. Описание классического примера реверсии можно найти и в “Происхождении видов” Дарвина: “...Однако у голубей мы встречаем и другой случай, именно появление время от времени у всех пород шиферно-голубой окраски, с двумя черными полосами на крыльях, белым надхвостьем, полосой на конце хвоста, с наружными перьями, отороченными белым при их основании. Так как все эти признаки характерны для родоначального скалистого голубя, я полагаю, никто не будет сомневаться в том, что мы имеем здесь случай

реверсии, а не новой аналогичной вариации, возникающей у различных пород. Мы можем, я думаю, уверенно прийти к этому заключению, ибо, как мы видели, эти цветные отметины особенно легко обнаруживаются у потомков при скрещивании двух разных и различно окрашенных пород; а в этих случаях нет ничего во внешних жизненных условиях, что вызывало бы появление вновь шиферно-голубой окраски и некоторых отметин, кроме влияния простого акта скрещивания по законам наследственности.

Без сомнения, весьма изумителен этот факт появления вновь признаков, исчезнувших за много, по всей вероятности, за сотни поколений. Но когда какую-нибудь породу скрещивают только один раз с другой породой, полученное потомство время от времени обнаруживает тенденцию возвращаться к признакам чужой породы через много поколений: некоторые утверждают, до 12-го и даже до 20-го поколений. После 12 поколений доля крови, по ходячему выражению, от одного предка будет только 1 на 2048 и тем не менее, по общераспространенному мнению, этот остаток чужой крови достаточен, чтобы сохранилась склонность к реверсии. У породы, которая никогда не подвергалась скрещиванию, но у которой оба родителя утратили какой-нибудь из признаков своего предка, эта сильная ли или слабая тенденция воспроизводить утраченный признак может, как мы уже говорили ранее, сохраниться в неопределенном ряде поколений, хотя обыкновенно мы этого не наблюдаем. Когда признак, исчезнувший у данной породы, появляется вновь после длинного ряда поколений, нельзя предполагать, что будто одна особь внезапно уродилась в предка, отдаленного от нее несколькими сотнями поколений: наиболее вероятной будет гипотеза о том, что в каждом последующем поколении данный признак таился в скрытом состоянии и только в силу неизвестных благоприятных условий, наконец, развился. Так, у берберийского голубя (Barb), очень редко производящего сизых особей, в каждом поколении существует, вероятно, эта скрытая тенденция давать сизое оперение. Теоретически невероятность передачи такой тенденции через длинный ряд поколений не больше, чем подобная же передача совершенно бесполезных или рудиментарных органов. А простая склонность к образованию рудимента, действительно, иногда так наследуется" [Дарвин, 1991, с. 136–137].

Я предполагаю, не имея на то достаточных экспериментальных оснований, что за эти две группы фактов отвечает один и тот же механизм, т.е. процесс исчезновения в филогенезе некоторой стадии развития протекает через ту же последовательность событий, но в обратном порядке, что и процесс неожиданно возникновения в онтогенезе некоторой стадии развития, присущей далеким предкам.

Онтогенетическое развитие любого признака имеет начало, течение и конец. С этим признаком всегда сцеплен какой-либо ген, экспрессия которого также имеет начало, течение и конец. Экспрессия такого гена начинается при появлении в клетке транскрипционного фактора-активатора и прекращается при появлении в этой же клетке фактора-репрессора. Нетрудно показать, что два упомянутых фактора суть различные белки: если экспрессия каждого гена

начиналась бы только при появлении фактора-активатора, а заканчивалась бы только при исчезновении этого же фактора-активатора, то нормальное управление одновременной экспрессией нескольких генов было бы крайне затруднено.

Теоретически, белок-репрессор может синтезироваться как позже белка-активатора, так и раньше его появления. Поэтому мы можем говорить о положительном времени экспрессии гена, когда активатор синтезируется раньше репрессора, и об отрицательном времени экспрессии гена, когда репрессор синтезируется раньше активатора. В последнем случае экспрессии гена не будет, разумеется, наблюдаться совсем. Таким образом, описывая экспрессию гена, мы можем говорить по крайней мере о трех параметрах: 1) времени начала экспрессии гена (совпадает со временем появления активатора при условии отсутствия репрессора); времени конца экспрессии гена (совпадает со временем появления белка-репрессора); средней интенсивности экспрессии гена на упомянутом временном отрезке. Каждый из этих параметров является, в принципе, независимым. Поэтому, говоря о гетерохронии в экспрессии генов, мы с равным правом можем обсуждать моменты как начала экспрессии отдельных генов (что делается обычно), так и окончания их экспрессии. Более того, сдвиги моментов окончания экспрессии генов – более важные процессы, поскольку они в большинстве случаев предшествуют и являются причинами сдвигов моментов начала экспрессии упомянутых генов.

При возникновении необходимости в ускоренном созревании любой функциональной системы прежде всего начинают сдвигаться на более ранние сроки концы экспрессии генов, непосредственно связанных с развитием данной функциональной системы. При этом все вовлеченные в процесс гены разбиваются на две группы с различной судьбой: важнейшие гены увеличивают интенсивность своей экспрессии для достижения прежнего результата на более раннем сроке, а затем, при необходимости, начало их экспрессии сдвигается на более ранний срок (см. приведенные соображения В.С. Емельянова), а вспомогательные (как бы “необязательные”) гены не изменяют ни интенсивности своей экспрессии, ни сроков начала экспрессии. В результате оказывается, что в определенный момент времени белки-репрессоры этих генов начинают появляться раньше белков-активаторов. Здесь важно отметить, что образование белков-репрессоров и белков-активаторов кажется бессмысленным событием только с позиции этих генов, однако эти же белки-активаторы и белки-репрессоры одновременно участвуют в осмысленной регуляции экспрессии каких-то других генов.

Исчезновение в филогенетическом ряду экспрессии гена иллюстрирует приведенная далее схема.

Знаком “+” изображено начало экспрессии гена, сопряженное с появлением белка-активатора, знаком “–” – момент окончания экспрессии гена, сопряженный с появлением белка-репрессора. Сплошными линиями показана экспрессия гена, пунктирными – отсутствие экспрессии. Горизонтальная ось изображает онтогенетическое время, вертикальная – филогенетическое время; цифрами 1–7 условно выделены моменты в филогенетической истории, которым соответствуют изображенные на уровне этих цифр ситуации экспрессии рассматриваемого гена.

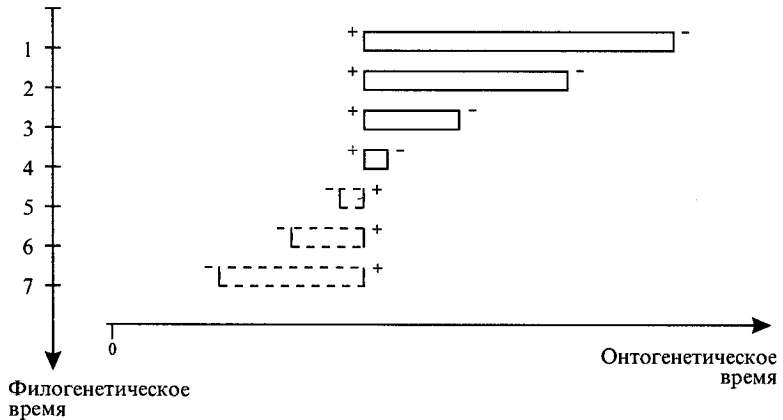


Рисунок соответствует ситуации, когда момент начала экспрессии гена не изменяет своего положения относительно момента начала развития организма в ряду поколений, а конец экспрессии сдвигается в ряду поколений на все более и более ранние сроки. Ясно, что в данном случае речь идет о гене, чья экспрессия в рассматриваемый период развития стала по какой-то причине необязательной.

Упомянутые “необязательные гены” могут относиться как к рассматриваемой функциональной системе, так и к некоторой другой функциональной системе, здесь важно лишь, чтобы эти гены имели общие с рассматриваемой функциональной системой белки-активаторы и/или белки-репрессоры.

Описанный процесс может время от времени приводить к ситуации, когда целые стадии развития какой-либо части функциональной системы будут характеризоваться отрицательными временами, сопряженными с отрицательными временами экспрессии отдельных генов. Ясно, что при этом механизмы обеспечения этих отсутствующих стадий развития не разрушены, а находятся в скрытом состоянии. Иногда достаточно, быть может, небольшого изменения во внешних условиях развития организма или в его генотипе (внутренних условиях развития), чтобы скрытые ранее признаки и стадии развития проявились во всей красе.

Важно, что процесс исчезновения отдельных стадий в онтогенетическом развитии есть механическое следствие гетерохронного сдвига на более ранние сроки моментов прекращения экспрессии отдельных генов. При таком сдвиге среди множества компонентов различных функциональных систем организма с довольно большой вероятностью могут находиться компоненты, подвергающиеся упомянутому исчезновению, при котором момент прекращения развития компонента как бы обгоняет момент начала его развития. Но важно подчеркнуть, что этот процесс все-таки исключение из общего правила, согласно которому следствием сдвигания на более ранние сроки момента окончания развития некоторого компонента является увеличение темпов его развития и в дальнейшем сдвигание на более ранние сроки момента начала развития этого компонента. Часто, но далеко не всегда, опускаемый компонент вытес-

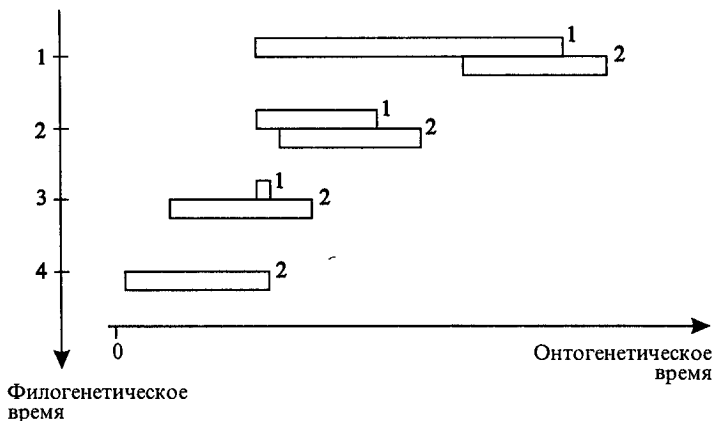
няется более эффективным и аналогичным по функции компонентом функциональной системы.

Описанный процесс может служить мощным средством повышения общей эффективности функциональных систем организма, поскольку позволяет избавляться от наиболее неэффективных стадий развития и компонентов. В отношении влияния на количество компонентов этот процесс противоположен процессу дифференциации – процессу разделения слитных форм на формы более расчлененные. Он позволяет отбирать из разделенных аналогичных форм наиболее эффективные формы, делая неэффективные непроявляемыми в нормальном развитии, но доступными в случае какого-либо нарушения в развитии более эффективных форм (обычных для данного вида).

Важнейший вопрос, связанный с исчезновением отдельных компонентов в филогенетическом развитии функциональной системы, заключается в следующем: является ли данный процесс в действительности исключением из биогенетического закона?

Ранее, при рассмотрении онтогенетического развития функциональной системы, было установлено, что в ее развитии существует три стадии: 1) доконсолидационная; 2) быстрого развития; 3) стационарного существования. Причем было показано, что во второй половине стадии быстрого развития и в начале стадии стационарного существования происходит сужение обратной афферентации, сопряженное с ликвидацией соответствующих “вспомогательных” компонентов функциональной системы. Происходит переход от существования, управляемого с помощью обратных связей, к жестко запрограммированному существованию. При этом возникает вопрос: не являются ли компоненты, уничтожаемые на стадии сужения обратной афферентации, именно теми компонентами, которые впоследствии будут совсем исключены из онтогенетического развития и составят, таким образом, “пропущенную стадию развития” у будущих поколений?

Есть все основания полагать, что именно так и происходит. В частности, последовательность уничтожения компонентов функциональной системы



в процессе сужения обратной афферентации на второй половине стадии ее быстрого развития и в начале стадии стационарного существования совпадает с последовательностью перехода этих компонентов в филогенезе из проявляемого состояния в непроявляемое.

На первый взгляд, онтогенетический ряд событий должен был бы быть упорядочен не по временам ликвидации компонентов функциональной системы, а по длительностям существования этих компонентов в онтогенезе. Однако на самом деле последовательность исчезновения компонентов функциональной системы в филогенезе совпадает именно с последовательностью исчезновения этих компонентов в онтогенезе. В противном случае оказалось бы, что наиболее молодые в филогенетическом смысле компоненты являются первыми кандидатами на исчезновение, что с очевидностью верно далеко не всегда. Реальный процесс может пояснить вышеприведенная схема. Два компонента одной функциональной системы обозначены как 1 и 2; длина соответствующих горизонтальных полос пропорциональна длительности их существования. По вертикальной оси отложены четыре условно выделенных момента в филогенетическом развитии функциональной системы.

Поначалу, в момент 1, длительность существования компонента № 1 превосходит длительность существования компонента № 2, однако момент исчезновения компонента № 1 наступает раньше момента исчезновения компонента № 2. В ряду поколений, чему соответствуют моменты 2 и 3, длительность существования компонента № 1 уменьшается, в то время как момент закладки компонента № 2 сдвигается на все более и более ранние сроки, в результате чего длительность существования компонента № 2 практически не меняется. В момент 4 компонент № 1 вообще не проявляется в фенотипе, в то время как компонент № 2 наблюдается. Создается впечатление, что компонент № 2 как бы замещает компонент № 1, или же что компонент № 1 исчезает из онтогенеза при сохранении филогенетически более молодого компонента № 2.

Это нетрудно понять, если представить, что уничтожаемые компоненты в процессе онтогенеза выполняют функции “строительных лесов”, а в процессе филогенеза надобность в “строительных лесах” отпадает из-за более совершенных (более жестко регламентированных) методов строительства. Мы видим, что третья стадия развития функциональной системы (названная стадией стационарного существования не совсем удачно) может быть согласована с биогенетическим законом так же, как и две предшествующие стадии. Название “стадия стационарного существования” может иногда ввести в заблуждение, поскольку действительно стационарное существование наблюдается лишь только в части случаев, в то время в оставшейся части случаев в третьей стадии развития происходит разрушение функциональной системы. Однако данное разрушение не случайно, а подчинено специфическим закономерностям, одно из проявлений которых – соответствие биогенетическому закону, понимаемому в вышеприведенной интерпретации.

Таким образом, процессы сужения обратной афферентации и разрушения отдельных функциональных систем и их компонентов в онтогенезе, а также

процессы исчезновения отдельных компонентов и стадий развития в филогенезе *при совместном рассмотрении* оказываются соответствующими биогенетическому закону.

5.3. АКЦЕПТОР ДЕЙСТВИЯ И ФАКТОРЫ РАСПЛАТЫ

В 1964 г. П.К. Анохин опубликовал статью “Эмоции”, выдержки из которой приведены ниже.

“Если дать общую характеристику поведения живых существ (и человека в частности), то оно может быть грубо разделено на две стадии, которые, непрерывно чередуясь, составляют основу жизнедеятельности. Первую стадию можно было бы назвать стадией формирования потребностей и основных влечений, а вторую – стадией удовлетворения этих потребностей. Внимательный анализ поведения животных и человека показывает, что такая классификация вполне приемлема для всех видов влечений и для любого вида удовлетворения потребностей. Есть все основания думать, что эмоциональные состояния при их первичном появлении в животном мире включились именно в этот цикл смены двух кардинальных состояний организма. Все виды потребностей приобрели побудительный характер, создающий беспокойство в поведении животного и формирующий различные типы добывательного или, наоборот, отвергающего поведения. Эти потребности связаны с определенным эмоциональным состоянием, большей частью тягостного, беспокойного характера. Наоборот, удовлетворение потребности или выполнение какой-то функции, которая устраняет назревшую потребность, связано с чувством удовольствия, приятного и даже иногда с чувством гедонического характера (наслаждения)...”

“...Основным признаком положительного эмоционального состояния является его закрепляющее действие, как бы санкционирующее полезный приспособительный эффект. Такое закрепляющее действие проявляется только в определенном случае, именно когда эффекторный акт, связанный с удовлетворением какой-то потребности, свершился с абсолютным полезным эффектом...”

«Как же центральная нервная система “узнает” о том, что какой-либо жизненно важный акт совершен на периферии в надлежащей последовательности и полноценном виде (утоление голода, утоление жажды, опорожнение тазовых органов, кашель, чихание, половой акт и т.д.)? Для ответа на этот вопрос необходимо ввести два понятия: “эфферентный интеграл” и “афферентный интеграл”. Каждому акту периферического удовлетворения какой-либо потребности предшествует формирование центрального аппарата оценки результатов и параметров будущего действия – “акцептора действия” и посылка множества эфферентных возбуждений, идущих к самым различным органам и частям той системы, которая должна выполнить акт удовлетворения потребности. Об успешности или неуспешности такого акта сигнализирует поступающая в головной мозг афферентная импульсация от всех рецепторов, которые регистрируют последовательные этапы выполнения функции (“обратная афферентация”)...»

“Оценка акта в целом невозможна без такой точной информации о результатах каждого из посланных по эфферентной системе возбуждений. Такой механизм является абсолютно обязательным для каждой функции, и организм был бы немедленно разрушен, если бы этого механизма не существовало.

Каждый на своем опыте знает, что всякая неудача в выполнении тех или иных актов создает ощущение неудовлетворенности, трудности и беспокойства. Это и есть следствие того, что вторая часть периферического акта, именно результативный афферентный интеграл, не была создана на периферии и потому не произошло адекватного ее сочетания с центральной посылкой.

Суть биологической теории [эмоций] состоит в следующем: она утверждает, что положительное эмоциональное состояние типа удовлетворения какой-либо потребности возникает лишь в том случае, если обратная информация от результатов происшедшего действия тончайшим образом отражает все компоненты положительного результата и потому точно совпадает с аппаратом акцептора действия. Биологически этой эмоцией удовлетворения и закрепляются правильность любого функционального проявления и полноценность его приспособительных результатов. Наоборот, несовпадение обратных афферентных посылок от неполноценных результатов акта с акцептором действия ведет немедленно к беспокойству животных и человека и к поискам той новой комбинации эффекторных возбуждений, которые привели бы к формированию полноценного периферического акта, и следовательно, к полноценной эмоции удовлетворения. В этом случае полноценное эмоциональное состояние ищется способом пробных посылок различных эфферентных возбуждений. Совершенно очевидно, что в этом смысле эмоциональные состояния от полноценного или неполноценного периферического акта являются своеобразным “пеленгом”, который или прекращает поиски, или их вновь и вновь организует на другой эфферентной основе. (Анохин П.К. [Анохин, 1984, с. 172–177]).

“Акцептор действия”, по мнению П.К. Анохина (1964), состоит из двух компонентов: “каждому акту... предшествует формирование центрального аппарата оценки 1) **результатов** и 2) **параметров** будущего действия – “акцептора действия”... см. ссылку у предыдущей цитаты. – Цифры “1)” и “2)” расставлены нами. Впоследствии в школе П.К. Анохина часто стал использоваться термин “акцептор результатов (результата) действия”, который был введен им позднее и скорее всего лишь с дидактической целью. “Акцептор результатов действия” представляет собой на самом деле только часть “акцептора действия”. Важность включения в “акцептор действия” параметров самого действия будет ясна из дальнейшего, а именно из обсуждения “факторов расплаты” за совершенное действие.

Существует и еще один аргумент – эмоциональный – против термина “акцептор результата(-ов) действия” и за “акцептор действия”. Послушайте, пожалуйста, внимательно, звучание следующих фраз: “гром победы”, “угол атаки”, “защита Лужина”, “структура магии”, “коллапс якорей”, “факторы расплаты”... и... “акцептор действия”.

А.М. Уголев [1985] утверждал, что любое действие сопряжено с получением двух видов эффектов: положительного и отрицательного. Этот закон был обозначен А.М. Уголевым как “принцип эффективности”. Животное пытается увеличить положительные эффекты действия и уменьшить отрицательные. Само отношение положительных эффектов к эффектам отрицательным представляет собой таким образом нечто типа КПД системы. Отрицательные эффекты действия были названы позднее “факторами расплаты” (этот термин ввел, по моим непроверенным сведениям, Б.Л. Злотин, см.: [Альтшуллер и др., 1989, с. 21]).

Для согласования представлений об акцепторе действия с принципом эффективности необходимо разделить акцептор действия на две части: первая должна представлять собой оценку положительного результата действия, а вторая часть – оценку факторов расплаты (оценку отрицательных эффектов, оценку платы за функцию).

Обычно в теории функциональных систем принято рассматривать рассогласование между ожидаемым положительным результатом и реально достигнутым положительным результатом. При учете факторов расплаты, следствием из которого является упомянутое раздвоение акцептора действия, открывается возможность модификации представлений о рассогласовании: мы предлагаем принять (вслед за А.М. Уголевым), что для организма значимой величиной является не один полезный результат, а **отношение** полезного результата к факторам расплаты, что можно символически изобразить в виде “+”/“–”. Акцептор действия заключает в себе ожидаемое **отношение** полезного эффекта к факторам расплаты (“+”/“–” ожидаемое). Это ожидаемое отношение может совпасть с отношением реально достаточного полезного эффекта к реально необходимым факторам расплаты ((“+”/“–” реальное) = (“+”/“–” ожидаемое)) или не совпасть с ним (будет иметь место ситуация рассогласования).

Можно выделить два диаметрально противоположных случая рассогласования: 1) когда реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты меньше, чем ожидаемое отношение положительного эффекта к факторам расплаты (т.е. когда (“+”/“–” реальное) меньше, чем (“+”/“–” ожидаемое)); 2) когда реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты больше, чем ожидаемое отношение положительного эффекта к факторам расплаты (т.е. когда (“+”/“–” реальное) больше, чем (“+”/“–” ожидаемое)). Оба эти рассогласования ведут в конечном счете к модификации акцептора действия. Первый случай будем называть “недостаточным отношением”, а второй – “избыточным отношением” (эти термины произвольны и могут быть при желании заменены на “случай 1” и “случай 2”, но заменять их на “избыточное выполнение” и “недостаточное выполнение” нельзя, поскольку такие слова, как “выполнение”, “достижение результата”, “получение эффекта”, заставляют говорящего игнорировать или мысленно фиксировать факторы расплаты, что ведет к ошибке).

Результат, равно как и акцептор действия, всегда содержит две части: первую, связанную с положительным эффектом результата, и вторую, связанную

с его отрицательным эффектом (факторами расплаты). Акцептор действия содержит информацию как об ожидаемой пользе, так и об ожидаемых затратах. Таким образом, любой результат может быть разделен на две части – полезную и вредную. Разделение результата на полезную и вредную части крайне важно, поскольку из него вытекает существование двух часто встречающихся видов рассогласования: 1) когда не достигнута полезная часть результата при запланированных затратах (это классически рассматриваемая ситуация); 2) когда достигнута положительная часть результата, но понесенные при этом затраты **меньше ожидавшихся**.

Результат может быть не достигнут в случае как “недостаточного отношения”, так и “отношения избыточного”. Первый случай часто соответствует отрицательному воздействию, к которому не удалось приспособиться, а второй – положительному, когда искомый результат достигается при меньших факторах расплаты.

Эта идея безусловно не является новой и, более того, она более-менее совпадает с известным феноменологическим описанием различий между положительными и отрицательными эмоциональными состояниями: “Эмоция – активное состояние специальных мозговых структур, побуждающее минимизировать (подавлять, предотвращать) или, наоборот, максимизировать (усиливать, повторять) такое состояние; низкая вероятность удовлетворения потребностей делает эмоцию отрицательной (страх, ярость), высокая вероятность удовлетворения потребности, *особенно по сравнению с ранее имевшимся у особи прогнозом*, делает эмоцию положительной” [Реймерс, 1990, с. 504].

Избыточное отношение далеко не всегда выражается в большем количественном выражении какого-то показателя, связанного с результатом (в этом отношении случай, когда животное хотело прыгнуть на 2 м, а прыгнуло на 4, нетипичный). Часто выполнение с избыточным отношением проявляется в чрезмерно большой скорости достижения результата. Другие нередко встречающиеся ситуации избыточного отношения связаны с поисками корма и воды (когда, например, животное находит больше корма, чем ему требуется). Применительно к системам гомеостаза избыточное отношение выражается в слишком малых временах возвращения в нормальное состояние после вызванного извне изменения (слишком коротких временах релаксации).

Избыточное отношение на первый взгляд кажется нейтральным и необязывающим к каким-то изменениям. Однако на самом деле существование избыточного отношения связано с избыточными факторами расплаты – метаболическими и прочими затратами, в уменьшении которых организм всегда заинтересован.

Важно четко представлять связь общих эмоциональных состояний с событиями, происходящими вокруг локальных результатов. Общие эмоциональные состояния бывают отрицательными и положительными. Отдельный локальный результат может быть достижим с недостаточным отношением и с отношением избыточным. Если множество локальных результатов достигается с недоста-

точным отношением, то это формирует отрицательное эмоциональное состояние. Если же оно достигается с избыточным отношением, то формируется положительное эмоциональное состояние. Введение наркотических препаратов (в том числе морфина) приводит к положительному эмоциональному состоянию неправильным образом. Причем все локальные результаты субъективно воспринимаются как достигнутые с избыточным отношением и организм перестает тратить силы (уменьшает затраты) на достижение множества локальных результатов. Этим легко объясняется как снижение температуры тела, так и анальгетические эффекты, а также множество других проявлений, сопутствующих морфинизации (например, снижение резистентности к большому классу стрессоров, угнетение дыхания).

Приведенная точка зрения на связь эмоций с локальными результатами несколько отличается от классического взгляда П.К. Анохина, изложенного в цитированной выше статье “Эмоции”, где рассматриваются два состояния: состояние стремления к результату, связанное с отрицательными эмоциями, и состояние достижения результата, связанное с положительными эмоциями. Модель Анохина прекрасно описывает случаи отрицательного воздействия на организм, связанные с отрицательными эмоциями, но плохо подходит для случаев положительного воздействия, когда животное из эмоционально нейтрального состояния переходит сразу в состояние положительных эмоций. (Модельные эксперименты с введением наркотических препаратов, вызывающих эйфорию без предшествовавшей длительной депрессии, подтверждают правомерность вопроса).

Представление о двухкомпонентном составе акцептора действия и приспособительного результата позволяет понять сущность рассогласования как при положительном воздействии (когда уменьшаются факторы расплаты при фиксированных положительных частях текущих результатов), так и при отрицательном (когда при фиксированных факторах расплаты происходит уменьшение полезных частей текущих результатов). Состояние страдания соответствует рассогласованию при отрицательном воздействии, точнее при отрицательном отношении, а состояние эйфории – ситуации рассогласования при положительном воздействии, точнее при положительном отношении (при этом большему рассогласованию отвечает более глубокое состояние эйфории). Случай согласования соответствует эмоционально-нейтральному состоянию.

Представление о двухкомпонентном составе акцептора действия и приспособительного результата позволяет понять биологическое значение формирования толерантности и зависимости при хроническом введении наркотических препаратов.

В рамках организма можно условно выделить две функциональные системы:

1. Система, деятельность которой направлена на постоянное увеличение отношения полезных эффектов к факторам расплаты (“+”/“–” реальное стремится к бесконечности); можно предположить, что в памяти животного содержится множество неактивных акцепторов действия, каждый из которых состоит из положительного, отрицательного эффекта и программы действия, при

этом организм выбирает один акцептор и делает его активным – этот акцептор характеризуется наилучшим отношением полезного эффекта к факторам расплаты с учетом имеющейся обстановки (возможно и, быть может, более вероятно, что множество акцепторов является непрерывным – в памяти существуют непрерывные функции (в математическом смысле), связывающие положительный, отрицательный эффект и программу действия – в любом случае в мозге имеется информация о ранее использованных животным акцепторах действия).

2. Система, стремящаяся поддерживать животное в эмоционально-нейтральном состоянии (“+”/“–” ожидаемое стремится к “+”/“–” реальному).

В случае положительного воздействия первая система определяет формирование зависимости, а вторая – формирование толерантности.

Это же представление позволяет понять причины изменений, происходящих при длительном однообразном выполнении некоторого задания, когда каждое выполнение всегда приводит к положительному результату. В подобном случае, как и при любом другом действии, имеются как полезный эффект, так и факторы расплаты за его достижение. Полезный эффект в упомянутом случае достигается всегда. Поэтому наблюдаемые изменения с наибольшей вероятностью обусловлены медленным и постепенным уменьшением факторов расплаты. При выполнении действия имеются два потока импульсаций – эфферентный и афферентный. Оба потока сопряжены с факторами расплаты. Однако если эфферентный поток строго необходим для достижения полезного результата, то афферентный может быть постепенно уменьшен. Иначе говоря, мы предполагаем, что уменьшение факторов расплаты в данном конкретном случае происходит через сужение (уменьшение) обратной афферентации. Можно сказать, что при этом действие становится как бы более “автоматическим” и более напоминающим классический хорошо закрепленный условный рефлекс. Аналогом такого явления может служить описанный П.К. Анохиным [1968, с. 208–209] пример с лягушкой, которую заставляли плавать и переворачиваться со спины на живот, хирургическим путем сужая предварительно афферентацию.

“В качестве испытания были взяты три очерченные моторные функции с качественно очерченным результатом: плавание, прыжок и переворачивание со спины в нормальное положение. При выборе этих трех типов функциональных систем мы исходили из различной филогенетической древности. В то время как плавание является наиболее древней функцией, сохранившейся у амфибий при развитии их из рыб, прыжок представляет собой специфическую функциональную систему, которая стала возможной только при наличии четырех конечностей и при переходе на сухопутный образ жизни...”

...Особенно интересной является потребность функциональной системы в количестве афферентных импульсаций в зависимости от сложности этой системы. Так, например, для того чтобы разрушить плавательный акт, практически надо разрушить всю чувствительную иннервацию у лягушки, поскольку этот акт сохраняется совершенно координированным даже после перерезки всех задних корешков обеих сторон тела...

Наоборот, при этой же степени деафферентации, при которой лягушка, брошенная в воду, весьма полно проделывает плавательный акт, не может проделать координированного прыжка. Однако если произвести перерезку меньшего количества задних корешков, то оказывается, что и теперь прыжок может быть осуществлен. Но при этой степени деафферентации лягушка не может перевернуться со спины на живот. Только при оставлении еще большего количества афферентных импульсов происходит переворачивание со спины в нормальное положение”.

Функциональная система плавания является филогенетически наиболее древней и способна исправно функционировать даже при практически полной деафферентации, в то время как для функциональной системы переворачивания обратная афферентация строго необходима. Мы объясняем это тем, что в процессе эволюции произошло сужение афферентации в рамках функциональной системы плавания из-за существования факторов расплаты (факторов расплаты за существование обратной афферентации). Под этим термином мы понимаем в основном ту работу, которую вынужден выполнять мозг, анализируя афферентные влияния.

Следует отметить, что П.К. Анохин [1968] подробно рассмотрел биологически положительную и биологически отрицательную реакции животного (см. разд. “Сравнительная физиологическая характеристика биологически положительной и биологически отрицательной реакции животного”, с. 338–349). Однако шаг, заключающийся в соответствующем разделении самого акцептора действия, в те годы сделан не был.

П.К. Анохин сконструировал классификационное разделение – постулировал, что акцепторы действия бывают двух типов: один соответствует ожиданию положительного воздействия (например, ожиданию подачи порции корма), а другой тип акцептора соответствует ожиданию отрицательного воздействия (например, ожиданию подачи электрического тока).

Далее логически необходимо осуществить переход от классификационного разделения к структурному (предметному). В рамках этого перехода мы утверждаем, что любой акцептор действия состоит из двух частей: одна соответствует ожиданию положительного эффекта, а другая – ожиданию факторов расплаты (ожиданию отрицательного эффекта).

Мы специально используем термин “факторы расплаты” наравне с выражением “отрицательный эффект”, чтобы подчеркнуть роковую связь положительного эффекта с отрицательным – факторами расплаты за достижение положительного эффекта. Обсуждаемые нами отрицательные эффекты не являются не только случайными, но и следствиями каких-то ошибок – они всегда относительно жестко связаны с эффектами положительными и служат своеобразной платой за достижение последних (по аналогии с “платой за отбор” в синтетической теории эволюции – сравнение А.М. Уголева).

В монографии К.В. Судакова “Рефлекс и функциональная система” [1997] приведен довольно длинный список критических замечаний, высказанных раз-

ными авторами в адрес теории функциональных систем. Рассмотрим некоторые из них с точки зрения представлений о двухкомпонентном составе акцептора действия.

«В концепции функциональной системы, – читаем далее, отсутствуют механизмы самостоятельного запуска положительных эмоций (не связанных с отрицательными). По этой схеме положительные эмоции могут возникнуть только в результате уменьшения отрицательных (редукции “драйва”). Руководствуясь этой схемой, нельзя понять первичные механизмы радости, вдохновения, представляющих могучий источник творчества».

«В схеме “функциональной системы”, – утверждают оппоненты [Информационные материалы. . . 1985], – отсутствует идея развития. Поведение, основанное на этой схеме, привело бы лишь к “уравновешиванию” со средой, т.е. к сохранению “статус-кво”. Между тем основой поведенческих реакций является активный поиск, направленный на преодоление действия факторов среды, поиск, в котором организм активно нарушает гомеостаз и рассогласовывает уравновешивание. Понять эти важнейшие для приспособления формы поведения, равно как и механизмы волевых актов, исходя из концепции функциональной системы невозможно. В соответствии с концепцией “функциональной системы” нетрудно строить автоматы. Но это будут примитивные роботы, поведение и образ действий которых будут весьма далеки от поведения и мышления человека. Схема “функциональной системы” соответствует представлениям бихевиористов. Но при чем же здесь человеческое мышление и поведение?».

Между тем идея о развитии естественным образом сопрягается со схемой функциональной системы, если положить, что акцептор действия содержит информацию как о положительном эффекте, так и о факторах расплаты. Отсюда непосредственно вытекает представление о попытках функциональной системы увеличить отношение положительных эффектов к факторам расплаты в процессе своей деятельности (как в онто-, так и в филогенетическом масштабе времени). Изменение данного отношения и есть не что иное, как вектор развития рассматриваемой функциональной системы.

Идея о независимом существовании положительных эмоций естественным образом вытекает из схемы функциональной системы, если положить, что положительные эмоции появятся тогда, когда реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты становится больше ожидавшегося отношения, содержащегося в акцепторе действия. Отрицательные эмоции возникают соответственно когда реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты становится меньше ожидавшегося.

Косвенным экспериментальным подтверждением двух вышеприведенных положений могут служить опыты с наблюдением у животных так называемых “смещенных реакций”.

Например, по мере увеличения сроков пищевой депривации у кроликов в Т-образном лабиринте наблюдают увеличение количества ошибок выбора стороны подкрепления – смещенные реакции в виде груминга, ориентировочно-исследовательские и агрессивно-оборонительные реакции, а также поведенче-

скую активность, направленную на исследование места расположения источников подачи условных раздражителей: обнюхивание, лизание, царапание.

Смещенную активность наблюдают у кроликов и в условиях конфликтных ситуаций, когда животные при наличии выраженной доминирующей пищевой потребности ограничены в свободе достижения пищи. Так, при раздражении у мягко иммобилизованных кроликов “центра голода” латерального гипоталамуса при условии невозможности дотянуться до находящейся перед ними пищи животные переключались на “непищевую” деятельность, демонстрируя повороты головы в сторону, груминг и каталептоидное состояние.

Таким образом, при усилении доминирующей мотивации путем раздражения мотивационных центров мозга или естественным путем, а также при наличии у животных различных препятствий на пути к удовлетворению их ведущих биологических потребностей отдельные животные переключаются на смещенную деятельность.

В соответствии с представлениями о двухкомпонентном составе акцептора действия смещенные реакции получают естественное объяснение, если положить, что они возникают тогда и только тогда, когда в акцепторе действия ожидаемые положительные эффекты становятся меньше ожидаемых факторов расплаты. При этом животное прекращает попытки достижения полезного результата, поскольку с учетом факторов расплаты за его достижение этот результат становится объективно вредным. Данное объяснение идеально подходит к случаям с повышенными затруднениями в достижении полезных результатов. Для случаев искусственной стимуляции “центров голода” объяснение не будет столь прозрачным, поскольку при данной стимуляции информация о том, как изменяется субъективное восприятие животным ожидаемого положительного эффекта и ожидаемых факторов расплаты, остается неизвестной для исследователя. Не исключено, что при стимуляции “центров голода” латерального гипоталамуса субъективно увеличивается как ожидаемый положительный эффект от приема пищи, так и ожидаемые факторы расплаты за это действие.

Вышеприведенный фрагмент работы был посвящен согласованию представлений Анохина об акцепторе действия с представлениями Уголева о факторах расплаты. Следующий фрагмент посвящен согласованию упомянутых представлений Анохина с теоретическими посылками предыдущего фрагмента.

Согласование представлений есть согласование основных (базовых) различий рассматриваемых концепций. Основное различие представлений об акцепторе действия в смысле Анохина – различие между ситуацией согласования на акцепторе действия, сопряженной с положительными эмоциями, и ситуацией рассогласования, сопряженной с эмоциями отрицательными.

Для предыдущего фрагмента основным является различие между ситуацией рассогласования с положительным отношением, когда реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты оказалось больше ожидаемого, сопряженной с положительными эмоциями, и ситуацией рассогласования с отрицательным отношением, когда реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты оказалось меньше ожидаемого, что сопряжено с отрицательными эмоциями.

К данным двум различиям возможно применение того же приема, который ранее был использован в отношении различий теории функциональных систем и принципа эффективности. Речь идет о согласовании представлений путем деления понятий одной теории по шаблону другой.

Однако сначала покажем, что представления двух рассматриваемых концепций действительно различны – что они дают разные предсказания для одной и той же экспериментальной ситуации.

Представим себе человека, принимающего наркотический препарат первый раз в жизни. Согласно представлениям Анохина, первый прием препарата приведет к рассогласованию и отрицательным эмоциям. Согласно представлениям предыдущего фрагмента, первый прием препарата приведет к рассогласованию с положительным отношением и положительными эмоциями. Относительно второго приема наркотика обе концепции дают одинаковые предсказания – второй прием будет сопряжен с положительными эмоциями (в случае концепции Анохина это произойдет из-за согласования на акцепторе действия, а в случае концепции первого фрагмента – за счет согласования с избыточным отношением реального отношения положительного эффекта к факторам расплаты с ожидаемым отношением).

Известные описания историй жизни наркоманов отчасти согласуются с представлениями Анохина:

“Специфический эффект морфинной эйфории за единичным исключением отмечается у больных после 4–8-й инъекции. В начале формирования наркомании морфин вводят большей частью подкожно и внутримышечно, не чаще одного раза в 5–30 дней. Частота введения определялась случайными причинами. С возникновения специфической морфинной эйфории начиналось формирование морфинной наркомании” [Морозов, Боголепов, 1984, с. 13].

Другой пример, подтверждающий точку зрения Анохина, может быть представлен любым человеком – речь идет об эмоциональной стороне восприятия нового для слушателя музыкального произведения (преимущественно классического). При первом прослушивании новое музыкальное произведение часто не вызывает столь сильных положительных эмоций, какие возникают при его втором прослушивании. При 3, 4 и 5-м прослушиваниях положительные эмоции часто не только не ослабевают, но иногда и значительно усиливаются.

Противоположную ситуацию иногда вызывают отдельные образцы популярной музыки (как современной, так и прошлых лет). Новое произведение популярной музыки часто нравится уже в течение первого прослушивания, однако при последующих прослушиваниях интерес к нему критически пропадает. В конце концов произведение вызывает нейтральные или даже отрицательные эмоции.

Существует следующее объяснение данной ситуации. Человек во время внимательного прослушивания постоянно пытается предсказывать ожидаемое звучание музыки, как бы угадывать ее течение. При этом человек может угадывать хорошо или плохо (в зависимости от характера музыки, своего прошлого опыта и настоящего душевного состояния).

Если человек не может правильно угадать ни одной ноты, ни одного элемента прослушиваемого музыкального фрагмента, то данная музыка кажется ему сплошной какофонией – сумбурным, хаотическим нагромождением звуков.

Если же человек может мысленно проиграть в своей голове все музыкальное произведение от начала и до конца (правильно, разумеется), то такое произведение кажется ему неинтересным для прослушивания и человек называет его “примитивным”, “надоевшим” и т.п.

Указанные особенности восприятия осознанно или неосознанно используются в некоторых образцах популярной музыки. Многие составители таких произведений неявно руководствуются правилом, что музыкальное произведение должно нравиться большинству людей с первого прослушивания. Для достижения этой цели используются по крайней мере два банальных приема. Первый: на протяжении одного произведения многократно повторяется один и тот же фрагмент без каких-либо изменений. Слушатель “выучивает” фрагмент в первой половине произведения, а во второй успешно угадывает его к своему собственному удовольствию. В хороших классических произведениях, пусть даже и называемых “Вариациями на тему...”, буквальных повторов больших фрагментов не встречается. Прием второй: в произведение вставляются фрагменты из известных широкой публике классических сочинений. Эффект приема обеспечивается узнаванием известного фрагмента.

Таковы наблюдения. В терминах теории функциональных систем П.К. Анохина можно пояснить, что при правильном угадывании звучания музыки возникают положительные эмоции из-за согласования на акцепторе действия.

Однако как же объяснить исчезновение положительных эмоций при полном и правильном угадывании хорошо известной мелодии (когда человек может пропеть про себя все музыкальное произведение) ?

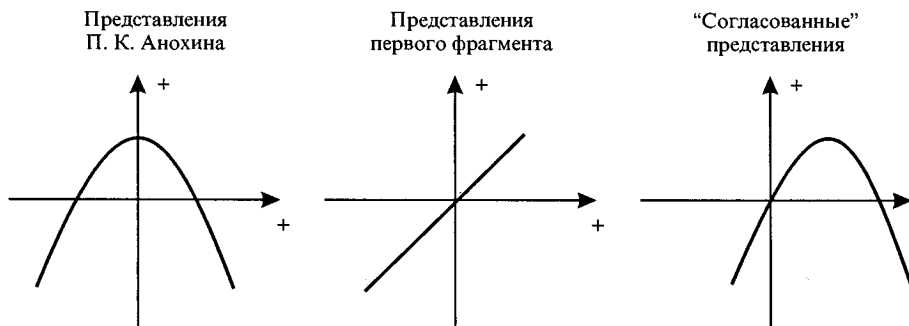
Представления первого фрагмента настоящего раздела позволяют легко ответить на вопрос: в упомянутом случае исчезает всякое рассогласование, поэтому ситуация не вызывает никаких эмоций. Однако представления первого фрагмента заставляют принять, что рассогласование при прослушивании музыки бывает двух типов: рассогласование при положительном и при отрицательном отношении. А такое предположение противоречит наблюдаемой ситуации в начальный период знакомства с музыкальным произведением.

Получается довольно странная ситуация: при 1, 2 и 3-м прослушиваниях справедливы представления Анохина, а при 4, 5 и 6-м – представления первого фрагмента.

Можно предположить, что представления Анохина и представления первого фрагмента имеют разные области эффективности. Следовательно, можно найти критерий их разделения.

В качестве рабочей гипотезы можно рассмотреть следующий критерий разделения:

“Если рассогласование очень большое, то применимы представления Анохина, а если рассогласование очень маленькое, то применимы представления первого фрагмента”.



Ситуацию можно представить в виде графика, где по вертикальной оси отложены эмоции (положительные – вверх, отрицательные – вниз), а по горизонтальной оси – рассогласование (при положительном отношении – вправо, при отрицательном – влево).

Согласованные представления как будто бы позволяют понять многие известные наблюдения, хотя идейно красивыми их назвать нельзя из-за значительной сложности.

Однако за сложностью полученной третьей картинке на самом деле скрываются просто два различных фактора, определяемые одновременным действием двух различных подсистем, одна из которых, будучи отдельной, дала бы картинку, изображающую представления Анохина, а другая – картинку, соответствующую представлениям первого фрагмента.

Зигмунд Фрейд применительно к аналогичному случаю ввел разделение на “Эго” и “Ид”. “Ид”, согласно Фрейду, руководствуется “принципом удовольствия” (стремлением получить удовольствие и избежать боли), а “Эго” – “принципом реальности”. Фрейд писал:

«С точки зрения самосохранения организма среди трудностей окружающего мира, принцип удовольствия является изначально неэффективным и даже в высокой степени опасным. Под влиянием инстинктов самосохранения “Эго” принцип удовольствия замещается принципом реальности. Последний не оставляет конечного намерения получения удовольствия, но, тем не менее, требует и осуществляет отсрочку при получении удовольствия, отказывается от ряда возможностей получения удовлетворения и заставляет на время ощутить неудовольствие как шаг на длинном пути и непрямую дорогу к удовольствию» [Фрейд З., 1992].

«“Эго” без “Ид” просто поддерживает статус-кво и никогда не будет расти и развиваться, тогда как “Ид” без “Эго” неуправляемо и не имеет под собой почвы» [Дилтс, 1998в, с. 221].

С точки зрения теории функциональных систем (в нашем изложении) при небольшом рассогласовании система руководствуется принципом удовольствия (принципом “Ид”), а при большом рассогласовании (независимо от того, является ли это рассогласование рассогласованием с положительным или отрицательным знаком) система переключается на управление принципом реальности,

сопряженным с “Эго”. По нашему мнению, представления Зигмунда Фрейда об “Ид” и “Эго” применимы к поведению не только человека, но и отдельных наиболее развитых функциональных систем как человека, так и животных.

Здесь важно подчеркнуть, что все эти рассуждения были приведены не только для иллюстрации сущности эмоций, но и для пояснения механизма наследования приобретенного. Поскольку именно эмоции определяют момент, степень включения и характер использования механизма наследования приобретенного, по крайней мере у птиц и млекопитающих.

В настоящее время при обсуждении проблемы наследования приобретенного рассматриваются или молчаливо предполагаются только случаи вредных для организма воздействий. При этом имеет место ситуация, зеркально противоположная случаю рассмотрения функций различных органов и тканей. Если при анализе функций принято было говорить только о полезных эффектах, то при рассмотрении наследования приобретенного обсуждались только вредные внешние воздействия. После открытия принципа эффективности А.М. Уголевым ситуация в отношении функций изменилась: стали рассматриваться как полезные эффекты физиологических процессов, так и их вредные эффекты.

Определение эффективности было впервые сформулировано еще до Уголева: “efficiency – 1) действенность, эффективность; 2) продуктивность, производительность; 3) умение, подготовленность, дееспособность, оперативность, работоспособность; 4) техническая отдача, коэффициент полезного действия; 5) рентабельность”; данное понятие, взятое отдельно, имеет весьма древнее происхождение и связывать его возникновение лишь с термодинамикой или с экономической наукой, и тем более с биологией или физиологией, несерьезно. Сам Уголев в вопросе о возникновении представлений, напоминающих принцип эффективности, ссылаясь на Чарлза Дарвина [Уголев, 1985, с. 187–188].

Однако в отношении наследования приобретенного ситуация остается прежней: рассматриваются только вредные для организма воздействия. При этом, очевидно, исходят из предположения, что либо полезные внешние воздействия отсутствуют в природе (а еще в начале XX в. было известно, что это не так – см., напр.: [Ланге, 1996]), либо механизмы наследования приобретенного в случае вредных и полезных воздействий тождественны (нелепость последнего предположения будет показана ниже).

Действительно, рассмотрим основной результат адаптации к вредному воздействию: при вредном воздействии животное стремится снизить до нуля его взаимодействие с организмом, сделать так, чтобы физиологические механизмы были изменены в наименьшей мере, чтобы воздействие стало как бы отсутствующим для животного. Иными словами, животное приобретает толерантность (пониженную чувствительность) к данному воздействию. Ясно, что в случае наследования толерантности к такому вредному воздействию потомок получит очевидное преимущество при встрече с соответствующей жизненной ситуацией.

При этом важно иметь в виду, что существуют два различных вида чувствительности: эмоциональная и физическая. Под эмоциональной чувстви-

тельностью здесь понимается способность животного детектировать приближающиеся внешние влияния с целью наилучшего реагирования (избегания или приближения). Под физической чувствительностью понимается мера изменения обычных для организма физиологических процессов, имеющая место вследствие внешнего влияния. Одним из показателей физической чувствительности в случае изучения действия вредного вещества может быть его доза, вызывающая гибель половины особей популяции (так называемая “летальная доза-50”, или LD_{50}).

В случае вредного воздействия потомок будет всегда иметь преимущества, если у него будет обнаружена пониженная физическая чувствительность. Относительно эмоциональной чувствительности можно сказать, что ее нахождение в пониженном состоянии также окажется полезным в подавляющем большинстве случаев (исключения составляют ситуации, когда животное может избежать вредного влияния путем бегства).

В случае полезного воздействия ситуация будет диаметрально противоположной. Животное будет стараться максимально использовать новое воздействие для своих нужд, будет стараться так скорректировать свои физиологические процессы, чтобы включить в них новое влияние как составную часть. Иными словами, животное будет ассимилировать новое полезное влияние для увеличения соответствующих положительных эффектов. При этом изменения эмоциональной и физической чувствительности будут осуществляться по-разному. Физическая чувствительность, как мера использования воздействия для нужд организма, будет постоянно увеличиваться, а эмоциональная, определяющая поведение животного, сначала может несколько повыситься, а потом будет постепенно снижаться для побуждения животного к активному поиску, направленному на увеличение реальной интенсивности полезного воздействия. Именно такая ситуация имеет место в случае развития наркотической зависимости, в том числе морфинной.

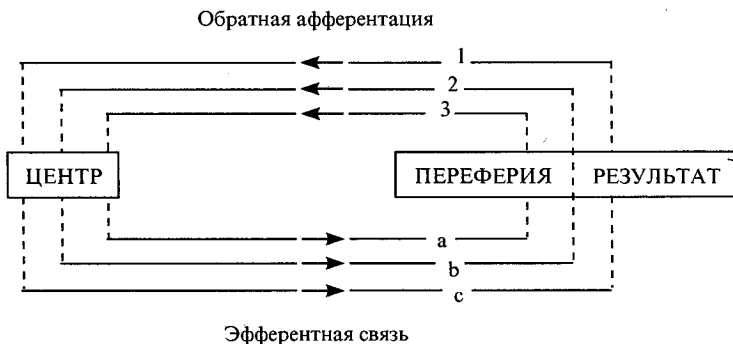
Рассмотрим различия в реакциях животного на полезные и вредные воздействия с позиций теории функциональных систем П.К. Анохина.

Согласно предельно упрощенной модели теории функциональных систем, функциональная система содержит “центр”, “периферию” (сопряженную с полезным результатом), одну “эфферентную” связь, направленную от центра к периферии, и одну “афферентную” связь, направленную от периферии к центру (“обратную афферентацию о получении результата”).



Любое воздействие (как полезное, так и вредное) на такую систему приведет к рассогласованию на акцепторе действия. Такое воздействие в принципе может повлиять на сам результат, на эфферентную связь или же на обратную афферентацию, но в любом случае функциональная система окажется в состоянии рассогласования. Данное рассогласование может быть как с положительным отношением (реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты больше ожидавшегося), так и с отрицательным отношением (реальное отношение положительного эффекта к факторам расплаты меньше ожидавшегося). Однако в любом случае, согласно данной модели, функциональная система будет реагировать однообразно: функциональная система будет уменьшать рассогласование путем модификации эфферентных и афферентных связей. Для данной модели функциональной системы различия между положительными и отрицательными воздействиями отсутствуют.

Рассмотрим далее модель функциональной системы, более адекватную организму и содержащую несколько параллельных афферентных связей и несколько параллельных эфферентных связей, где параллельные связи существенно различаются между собой по своей природе и свойствам. Эту модель можно представить в виде следующей схемы.



Во-первых, функциональная система согласно данной модели может различить рассогласования, возникшие вследствие изменений в полезном результате, в одной из эфферентных связей и в одной из афферентных связей. Данная способность к различению делает функциональную систему, и полезный результат в частности, более устойчивой к всевозможным внешним воздействиям.

Во-вторых, такая функциональная система может по-разному реагировать на полезные и вредные внешние воздействия. Главный полезный эффект функциональной системы связан с полезным результатом. Все остальные части функциональной системы (центр, афферентная сигнализация, эфферентная сигнализация) связаны непосредственно только с факторами расплаты. Функциональная система всегда стремится реорганизовать свою работу так, чтобы при наибольшей стабильности или наибольшей вероятности достижения результата суммарные затраты на достижение результата были минимальны.

Различные внешние воздействия могут по-разному изменять факторы расплаты за достижение результата. Положительные воздействия уменьшают факторы расплаты, а вредные воздействия увеличивают их. Представим себе, что какое-то внешнее воздействие оказало отрицательное влияние на эфферентную связь, обозначенную на вышеприведенной схеме буквой "с", вызвав тем самым рассогласование. Наиболее выгодный для функциональной системы путь ликвидации этого рассогласования заключается либо в снижении нагрузки на данную связь "с" (поскольку ее функционирование характеризуется пониженным отношением локального положительного эффекта к факторам расплаты), что может быть выполнено за счет увеличения нагрузки на оставшиеся связи "а" и "b", либо в полном уничтожении связи "с" с сохранением связей "а" и "b", функционирующих с большей нагруженностью. Большая нагруженность связей "а" и "b" сопряжена со значительно большими общими факторами расплаты, чем если бы внешнее воздействие отсутствовало бы вообще. Аналогия: четырехмоторный винтовой самолет после отказа одного из двигателей потребует для осуществления перелета на заданное расстояние большее количество топлива: три мотора в такой ситуации "съедят" больше топлива, чем четыре исправных. Однако сохранение связи "с" принесло бы еще больший вред. Аналогия: при исправной работе лишь части цилиндров поршневого двигателя продолжение подачи топлива в этот мотор (вместо его полного выключения) привело бы, в лучшем случае, к большему перерасходу топлива, чем если бы этот мотор был бы выключен совсем.

В случае положительного воздействия на эфферентную связь "с" ее локальная эффективность повысится и функциональной системе в целом станет выгодно дополнительно нагрузить эту связь "с", увеличить долю (степень) ее использования, уменьшив при этом нагрузку на остальные связи "а" и "b", работающие с относительно меньшей локальной эффективностью.

Аналогичные рассуждения применимы и к афферентным связям 1–3 (см. схему), и к главному результату функциональной системы.

Представим себе на секунду, что в отношении наследования приобретенных признаков адаптации к полезным воздействиям действуют те же законы, что и к воздействиям вредным. В этом случае мы наблюдали бы потомка, имеющего сильно пониженную эмоциональную чувствительность, выражающуюся в отсутствии детектирования соответствующего полезного воздействия, и повышенную физическую чувствительность, выражающуюся в строгой необходимости данного полезного воздействия для комфортного функционирования организма. Ясно, что с позиций эволюционного процесса такое "наследование" представляет собою полную нелепость, т.к. предполагает появление крайне неприспособленного потомка.

Отсюда может быть сделан разумный вывод: механизмы эволюционного изменения в случае положительного воздействия должны отличаться от соответствующих механизмов в случае отрицательного воздействия.

Можно сделать конкретные предположения относительно сущности этих различий: при полезном воздействии на родителей потомок должен иметь повы-

шенную эмоциональную чувствительность к данному воздействию и практически неизменную или несколько увеличенную физическую чувствительность.

Данное предположение влечет за собой следующий аспект проблемы наследования приобретенного.

Все внешние влияния на животное можно условно разделить на субъективно положительные и отрицательные, что отмечал еще Н.Н. Ланге в 1914 г. [1996] вслед за Дж. Болдуином и Г. Спенсером. Процесс адаптации в этих двух случаях имеет совершенно различную временную динамику: животное может стремиться в течение очень длительного времени завладеть известным ему полезным влиянием, но в случае вредного воздействия всякие адаптивные попытки животного немедленно прекращаются сразу же после исчезновения нежелательного агента. Для экспериментального изучения эволюционного процесса этот вывод играет критическую роль: в ряду фармакологических веществ, служащих кандидатами на роль внешних влияний, преимущество должно быть отдано препаратам, вызывающим сильную психическую зависимость.

5.4. ЕЩЕ РАЗ О НАСЛЕДУЕМЫХ И НЕНАСЛЕДУЕМЫХ КОМПОНЕНТАХ БЛАГОПРИОБРЕТЕННОГО ПРИЗНАКА

В настоящее время принято говорить о “сложных” признаках, определяемых множеством генов, и “простых” — определяемых одним геном [Грант, 1991]. Обсуждая части сложного признака мы можем либо говорить, что “сложный признак состоит из множества компонентов”, либо утверждать, что “сложный признак состоит из множества простых признаков”. Последнее вводит в заблуждение, поскольку требует изменения смысла старого понятия “простой признак”. Поэтому гораздо продуктивнее использовать такое понятие как “компонент признака” (вместо того чтобы постоянно повторять, что такой компонент тоже “в определенном смысле” может быть назван “признаком”).

Мне приходилось встречаться с мнением о том, что разделение признака на отдельные компоненты, связанные сложным образом с отдельными генами, является общепринятым и потому в настоящей дискуссии нет пользы. Действительно, сейчас практически невозможно найти ни одного человека, придерживающегося гипотезы “один ген — один признак”. Более того, представления о полигенных признаках [Грант, 1991] можно считать господствующими начиная с периода Второй мировой войны. “Каждый признак — это обычно не результат действия одного гена; следовательно, изменение признака не свидетельствует о мутации какого-то одного гена. Фактически все признаки в высшей степени полигенны, и, поскольку большинство генов плеiotропны, изменение одного признака свидетельствует о большей или меньшей перестройке генотипа” [Майр, 1974, с. 404].

И тем парадоксальнее кажется тот факт, что данные представления не оказали абсолютно никакого влияния на интерпретацию проблемы наследования приобретенных признаков. Если обратиться к монографиям, написанным в 70–90-е годы и специально посвященным проблеме наследования приобре-

тенных признаков [Бляхер, 1971; Steele, 1980; Jablonka, Lamb, 1995], равно как и к рецензиям на эти работы, опубликованным в журнале "Nature", то на поверхность всплывает факт, вызывающий искреннее удивление: исследователи, которым никак нельзя отказать в знании современной генетики и биологии развития, при переходе к обсуждению проблемы наследования приобретенных признаков как будто бы полностью забывают известные данные о многокомпонентном составе практически любого признака и ведут дискуссию в терминах XIX в., в разных формах варьируя вопрос "Наследуются ли приобретенные признаки (свойства)?" И это делается вместо того, чтобы в соответствии с данными современной генетики анализировать судьбу каждого известного компонента приобретенного признака в отдельности. Складывается ситуация, подобная той, как если бы представления о полигенных признаках и о наследовании приобретенного лежали бы на разных полках, к которым исследователи не имели бы одновременного доступа.

Иногда приходилось слышать, что "...прежде чем говорить о каких-то там наследуемых и ненаследуемых компонентах... Вы покажите сначала, что хоть что-то наследуется..." (из приобретенного, разумеется). Однако показать именно это – непосредственно как раз и невозможно. Поскольку потомок всегда будет иметь некий третий фенотип, который лишь при посредстве специального анализа можно будет причинно сопоставить с тем воздействием, которому были подвергнуты его родители (или один из них).

Мне лично, быть может, тоже в какой-то мере хотелось бы считать, что представление о расчленяемости приобретенного признака на наследуемые и ненаследуемые компоненты является общепринятым. Однако знание реальной ситуации в совокупности с пониманием множественности и нетривиальности следствий обсуждаемого разделения, открывающих невиданные горизонты для экспериментальных и теоретических исследований, побуждают нас к адекватным действиям.

Итак, каждый приобретенный признак состоит из множества компонентов. Ценность для организма представляет лишь признак целиком, но каждый из компонентов, его составляющих, может и должен иметь свою собственную судьбу (как в онто-, так и в филогенезе).

В течение любого эволюционного эпизода приобретенный признак расчленяется на наследуемые и ненаследуемые компоненты.

Непонимание этого факта являлось тормозом развития всех представлений, касающихся проблемы наследования приобретенного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы рассмотрели многие следствия разделения благоприобретенного признака на наследуемые и ненаследуемые компоненты, касающиеся в основном процессов, имеющих место в течение нескольких (2–3) последовательных поколений.

Мы также затронули многие другие следствия, в особенности связанные с длительными (геологического масштаба) интервалами времени. Среди них следует отметить биогенетический закон Мюллера и Геккеля, закон предварения признаков Л.С. Берга и модусы филэмбриогенеза А.Н. Северцова. Не меньший интерес представляют различия в закономерностях эволюции центральных и периферических компонентов функциональных систем в смысле П.К. Анохина. Нам отчасти удалось обсудить различную роль динамических и структурных перестроек в эволюционном процессе (термины П.К. Анохина). Мы немного коснулись эволюции процесса организации поведения в обычном, этологическом, значении этого слова и эволюции процесса формирования навыка в смысле Н.А. Бернштейна [1966, 1998].

Однако многое обсудить не удалось. Библиографический список содержит довольно большое число публикаций, которые не нашли своего прямого упоминания в настоящем тексте, хотя и повлияли на его содержание. Это, как правило, работы, либо посвященные экспериментальному исследованию проблемы наследования приобретенного, либо касающиеся сопутствующих вопросов – сперматогенеза, наличия разнообразных рецепторов на сперматозоидах, “неменделевского” наследования, генетического импринтинга и пр. Словарь терминов, приведенный в конце монографии, построен на основе словаря из книги Эрнста Майра “Популяции, виды и эволюция” [1974, с. 413–430].

Мне хочется надеяться, что каждый из намеченных здесь пунктов может послужить точкой дальнейшего роста наших знаний о природе. И пусть не все они обоснованы, пусть некоторые из них окажутся ошибочными – важно лишь, что все они дают нам представления о более эффективных естественных процессах, чем предполагалось ранее.

P.S.: И самое важное. Теперь существует Алгоритм построения биологических концепций. Будучи в руках компетентного человека, он способен решить любую научную проблему в области наук о живом. Алгоритм позволяет увеличить предполагаемую эффективность любого исследуемого биологического процесса или системы.

Приложение 1

КЛАССИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ ПОСТРОЕНИЯ КОНЦЕПЦИЙ

В настоящем приложении приведены пять примеров (Г.С. Альтшуллер, К. Поппер, Ч. Дарвин, Г. Селье, П.К. Анохин), которые иллюстрируют весь цикл работ по построению концепции; этот цикл состоит из следующих блоков:

- блок № 1 – декларирование разделения;
- блок № 2 – введение критерия разделения;
- блок № 3 – нахождение показателя разделения.

Пример 1*

«Как мы встретились с шестикрылым серафимом»

Лет пятнадцать назад мы впервые попытались сделать изобретение. К счастью, у нас ничего не получилось. Именно к счастью, потому что неудача заставила нас задуматься над вопросом: “Как научиться изобретать?”

В ту пору мы, студенты индустриального института, жили в мире учебников и были уверены, что есть учебники по изобретательству, как есть учебники по технологии металлов, механике, деталям машин. Но учебников по изобретательству не оказалось. А те немногие книги, в которых говорилось об изобретательском творчестве, ничего не объясняли. В этих книгах утверждалось, что изобретатель должен “концентрировать внимание на объекте изобретения”, идти к цели “методом проб и ошибок” и, главное, рассчитывать на “озарение”. Мы усердно “концентрировали внимание”, совершили множество “проб и ошибок”, но “озарение” упорно не наступало.

Впрочем, однажды “озарение” все-таки наступило. Перечеркнув очередной вариант чертежа, мы сели за шахматную доску. И вдруг нас “озарила” удивительно простая мысль: “А ведь при игре в шахматы тоже нужна концентрация внимания! Обдумывая план игры, также приходится пользоваться методом проб и ошибок и рассчитывать на озарение! Значит, это присуще не только изобретательству, но вообще любому виду творчества. В чем же тогда специфика изобретательства? Неужели за звучными терминами наподобие “метода проб и ошибок” нет реального содержания?”

* См.: [Альтшуллер, Шапиро, 1959, с. 20–30].

В те дни нам попалась еще одна книга об изобретательстве. В ней мы прочли: “Подобно пророку, изобретатель осеняется на перепутье шестикрылым серафимом”.

Это была очень старая книга. Странными казались длинные, витиеватые фразы, неспеша ползущие по строчкам. Ссохся и покособился переплет. Пожелтели страницы. Книга мирно доживала свой век на библиотечной полке. Но шестикрылый серафим, сошедший со страниц этой книги, был на редкость живучим. Он кочевал из книги в книгу, из журнала в журнал. Он проникал и в солидные научные фолианты. Правда, здесь он назывался иначе: “творческая интуиция”, “прирожденные способности”, “технологическое ощущение природы”... Обличья менялись, но сущность оставалась неизменной: осенит шестикрылый серафим – будет изобретение, не осенит – не будет.

Шестикрылый серафим упорно преследовал нас. Он настойчиво твердил: “Нельзя научиться изобретать. Изобретение есть результат счастливой находки, внезапного озарения...”

Не ожидая озарения!

Итак, мы не поверили шестикрылому серафиму. Мы убедились, что техника развивается закономерно. А отсюда следовал неизбежный вывод: эти закономерности можно познать и использовать для сознательной – без случайных озарений и осенений! – работы над изобретениями.

Надо признаться, что с этого времени мы перестали быть изобретателями в прямом смысле этого слова. Нас уже не интересовали конкретные технические проблемы. Нас волновали только общие закономерности изобретательского творчества.

Найти эти закономерности было нелегко. Мы искали их в истории техники, в описаниях сотен, тысяч изобретений, в воспоминаниях великих изобретателей, а главное – в огромном опыте, накопленном советскими новаторами.

Так прошло пятнадцать лет. Сейчас методика изобретательства – в первом приближении – создана. Именно в первом приближении, потому что многое еще предстоит изменить, уточнить, дополнить. Сделаны пока только первые шаги – теоретические и практические...

...перейдем к тому, на чем основана методика изобретательства: к особенностям развития машин. Мы проиллюстрируем эти особенности на примере велосипеда – машины простой и достаточно известной.

Пять выводов из истории велосипеда

...1813 год был тяжелым и бурным. В Европе шла война, гремели орудия, горели города и села. И в это тревожное время австрийский лесничий Дрез придумал потешную “беговую машину” – прообраз велосипеда. “Беговая машина” имела раму, два деревянных колеса и простенькое рулевое управление. Педалей не было; при езде приходилось отталкиваться ногами от земли... Назвать эту игрушку средством передвижения можно было только в шутку. Но уже в 1840 году шутки кончились – на ось переднего колеса установили педали. Те-

перь на машине можно было ездить, не касаясь ногами земли. С этого и начинается история велосипеда.

Шли годы. В конструкцию колес и педалей, первоначально очень примитивных, вносились изменения. Благодаря этому скорость движения велосипеда постепенно возрастала. Однако между усовершенствованными частями машины и оставшимися без изменения органами управления возникло противоречие: бестормозное управление, вполне пригодное для езды с малой скоростью, не удовлетворяло новым условиям – езде с более высокой скоростью. Без устранения этого противоречия дальнейшее улучшение других частей велосипеда теряло смысл: ведь все равно скорость нельзя было увеличивать из-за несовершенства органов управления.

В 1845 году на велосипедах появились тормоза. Велосипеды начали двигаться быстрее и быстрее. Достигалось это увеличением диаметра переднего (ведущего) колеса, в результате чего возрастало расстояние, проходимое машиной при каждом обороте педалей. Увеличение скорости езды требовало для колес более прочного материала, а увеличение диаметра колес – материала более легкого. Новое противоречие – его устранили заменой дерева на металл.

Диаметр ведущего колеса из года в год увеличивался. Появились велосипеды-“пауки” с огромным передним колесом. Но чем больше становилось ведущее колесо, тем труднее было его вращать. Еще одно противоречие! Пришлось посадить ось колеса на шарикоподшипники.

Кажется, все в порядке? Нет. Увеличивается диаметр переднего колеса – растет высота велосипеда, а вместе с ней и опасность езды. Велосипед теряет устойчивость, падение с него грозит серьезными увечьями. Выигрыш в скорости приносит проигрыш в безопасности. Значит, нужно так изменить трансмиссию, чтобы при каждом обороте педалей колесо делало не один оборот, а несколько: тогда незачем будет увеличивать диаметр ведущего колеса. И в 1884 году изобретается цепная передача. Скорость велосипеда снова растет.

Однако тут же возникает противоречие. Улучшена трансмиссия, но колеса остались без изменений. При быстрой езде удары колес о неровности дороги быстро разрушали машину, затрудняли управление велосипедом. Изобретатели занялись усовершенствованием колес. В 1890 году колеса “обувают” в пневматические шины.

Но противоречия возникают опять и опять. Они преследуют велосипед, красной нитью проходя через его биографию. Дальнейшее увеличение скорости – новое противоречие! Теперь от рабочих органов и органов управления отстает трансмиссия: разогнавшись, велосипедист не успевает крутить бешено вращающиеся педали. Можно, конечно, снять ноги с педалей, но как потом ловить педали на быстром ходу? И снова, забыв обо всем остальном, изобретатели совершенствуют трансмиссию, только трансмиссию! Наконец, в 1897 году изобретен механизм свободного хода: теперь, набрав скорость, можно держать педали неподвижными.

Так велосипед приобретает знакомый нам вид.

Какие же выводы можно сделать из истории велосипеда?

Их пять, этих выводов:

1. Развитие отдельных частей велосипеда взаимообусловлено.
2. Это развитие происходит неравномерно. В каждый данный момент одни части машины обгоняют в своем развитии другие.
3. Нормальное развитие оказывается возможным до тех пор, пока не возникнут и не обострятся противоречия между более совершенной частью машины и другими ее частями (или между одной характеристикой машины и другими ее характеристиками).
4. Возникшее противоречие является тормозом развития всей машины. Устранение противоречия – основа развития машины.
5. Коренное изменение одной из частей машины вызывает необходимость в определенных изменениях других частей.

Изобретатель и конструктор. Где проходит граница?

Итак, изобретатель выбирает задачу далеко не случайно. И правильный выбор зависит отнюдь не от шестикрылого серафима, а от умения видеть машину в развитии и ясно представлять решающее на данном этапе техническое противоречие...

...Технические противоречия – характерная особенность в развитии всех машин, во всех отраслях техники. Вот некоторые примеры...

...В кораблестроении. «Необходимость обеспечения мореходных качеств ставит условия противоположные: так, например, чтобы корабль не был валок или, говоря морским языком, был бы "остойчив", выгодно его делать пошире, а чтобы от был "ходок", очевидно, что его надо делать подлиннее и поуже – требования противоположные».

Академик А.Н. Крылов

...И еще один пример. К. Маркс, анализируя развитие мельниц, пишет:

“Увеличение размеров рабочей машины и количества одновременно действующих орудий требует более крупного двигательного механизма... Уже в XVIII веке была сделана попытка приводить в движение два бегуна и два же постава посредством одного водяного колеса. Но увеличение размеров передаточного механизма вступило в конфликт с недостаточной силой воды...”

Капитал, т. 1

Именно эти строки и объяснили нам главные особенности развития машин: взаимосвязь частей, неравномерность их развития, возникновение технических противоречий. Вот это действительно было озарением!

Мы начали изучать технические противоречия. Мы охотились за ними и бережно их коллекционировали. Коллекция росла очень быстро – технические противоречия обнаружились не только во всех отраслях техники, но и в сельском хозяйстве, медицине. Так, противоречие, с которым часто сталкивались селекционеры при выведении новых сортов семян, состояло в невоз-

возможности обычными, уже известными путями улучшить одно качество растения (например, морозоустойчивость) без ухудшения других (например, урожайности). Врачам, совершенствующим способы лечения болезней, приходилось учитывать, что новые лекарства, благотворно действуя на одни органы тела, отрицательно сказывались на других.

Таким образом, выяснилось, что наличие технического противоречия присуще любой изобретательской задаче. Сделать изобретение – значит устранить техническое противоречие.

Здесь надо сказать о различии между творчеством изобретателя и работой конструктора. Эти понятия часто путают: “Изобретатель сконструировал... Конструктор изобрел...” А различие существенное, и принципиальное различие. Конструктор лавирует между взаимопротиворечивыми характеристиками машины, подбирая их так, чтобы наилучшим образом удовлетворить требованиям конкретной задачи. Например, конструируя грузовой автомобиль, можно поступиться скоростью в пользу прочности, грузоподъемности, экономичности. Наоборот, разрабатывая конструкцию гоночного автомобиля, следует все – и экономичность, и грузоподъемность, и даже в какой-то мере прочность – принести в жертву скорости. Академик А.Н. Крылов говорит: всякий корабль является компромиссом, где одно жертвуется в пользу другого. Добавим: не только корабль, но и любая машина, любой технологический процесс.

Изобретатель должен сломать этот компромисс, должен так улучшить одну часть (или качество) машины, чтобы не ухудшились другие. Конструктор пользуется уже известными в технике приемами; изобретатель ищет новые пути, новые приемы. Тут уместно провести аналогию с композитором и музыкантом-исполнителем. Композитор сочиняет новое. Музыкант играет уже написанное (хотя каждый музыкант играет по-своему, в своей манере). Что лучше? Вопрос бессмысленный. Композитор не может существовать без музыканта-исполнителя; музыкант-исполнитель не мыслим без композитора.

Итак, изобретение есть устранение технического противоречия. Научиться изобретать – значит научиться устранять технические противоречия.

Собрав изрядную коллекцию технических противоречий, мы заметили, что эти противоречия подозрительно походят друг на друга. Точнее говоря, в коллекции оказалось несколько групп технических противоречий. Напрашивался очевидный вывод:

Изобретательских задач бесчисленное множество. Видов технических противоречий сравнительно немного. А если есть типичные технические противоречия, должны быть и типичные, общие для разных отраслей техники способы их устранения.

Так шестикрылому серафиму пришлось сдать еще одну – основную, решающую – позицию.»

Резюме

Блок № 1 – декларирование существования различий между конструкторской и изобретательской задачами; заявление о наличии специфики изобретательского творчества.

Блок № 2 – выявление критерия разделения изобретательской и конструкторской задач: если необходимо устранение технического противоречия – задача изобретательская.

Блок № 3 – нахождение показателя наличия технического противоречия: если попытка улучшить одно свойство машины приводит к ухудшению другого – имеет место техническое противоречие.

Пример 2

Карл Поппер ввел “критерий демаркации”, отделяющий концепции в области эмпирических наук от метафизических концепций (проще говоря: отделяющий науку от метафизики).

Однако отделение науки от метафизики – общепризнанная задача.

Успех Карла Поппера определился тем, что он нашел показатель демаркации, а именно разделил общеизвестное понятие “проверяемость” на два понятия: “подтверждаемость” и “опровергаемость”. Оказалось, что “подтверждаемость” и “опровергаемость” имеют совершенно разные и несимметричные свойства. “Опровергаемость” оказалась адекватным показателем демаркации [Поппер, 1983, с. 240–245].

«Когда я получил список слушателей этого курса и понял, что мне предстоит беседовать с коллегами по философии, то после некоторых колебаний я решил, что, по-видимому, вы предпочтете говорить со мной о тех проблемах, которые интересуют меня в наибольшей степени, и о тех вещах, с которыми я лучше всего знаком. Поэтому я решил сделать то, чего никогда не делал прежде, а именно рассказать вам о своей работе в области философии науки начиная с осени 1919 года, когда я впервые начал искать ответ на вопрос о том, “когда теорию можно считать научной?”, или по-иному – “существует ли критерий научного характера или научного статуса теории?”.

В то время меня интересовал не вопрос о том, “когда теория истинна?”, и не вопрос “когда теория приемлема?”. Я поставил перед собой другую проблему. Я хотел провести различие между наукой и псевдонаукой, прекрасно зная, что наука часто ошибается и что псевдонаука может случайно натолкнуться на истину.

Мне был известен, конечно, наиболее распространенный ответ на мой вопрос: наука отличается от псевдонауки – или от “метафизики” – своим эмпирическим методом, который по существу является индуктивным, то есть исходит из наблюдений или экспериментов. Однако такой ответ меня не удовлетворял. В противоположность этому свою проблему я часто формулировал как проблему разграничения между подлинно эмпирическим методом и неэмпирическим или даже псевдоэмпирическим, то есть методом, который, хотя и апеллирует к наблюдению и эксперименту, тем не менее не соответствует научным стандартам. Пример использования метода такого рода дает астрология с ее громадной массой эмпирического материала, опирающегося на наблюдения – гороскопы и биографии.

Однако не астрология привела меня к моей проблеме, поэтому я коротко опишу ту атмосферу, в которой она встала передо мной, и те факты, которые

в тот период больше всего интересовали меня. После крушения Австро-Венгрии в Австрии господствовал дух революции: воздух был полон революционных идей и лозунгов, новых и часто фантастических теорий. Среди интересовавших меня в ту пору теорий наиболее значительной была, без сомнения, теория относительности Эйнштейна. К ним же следует отнести теорию истории Маркса, психоанализ Фрейда и так называемую индивидуальную психологию Альфреда Адлера.

Немало общеизвестных глупостей высказывалось об этих теориях, и в особенности о теории относительности (что случается даже в наши дни), но мне повезло с теми, кто познакомил меня с этой теорией. Все мы – тот небольшой кружок студентов, к которому я принадлежал, – были взволнованы результатом наблюдений Эддингтона, который в 1919 году получил первое важное подтверждение эйнштейновской теории гравитации. На нас это произвело огромное впечатление и оказало громадное влияние на мое духовное развитие.

Три других упомянутых мной теорий также широко обсуждались в то время среди студентов. Я лично познакомился с Адлером и даже помогал ему в его работе среди детей и юношей в рабочих районах Вены, где он основал клиники социальной адаптации.

Летом 1919 года я начал испытывать все большее разочарование в этих трех теориях – в марксистской теории истории, психоанализе и индивидуальной психологии, и у меня начали возникать сомнения в их научном статусе. Вначале моя проблема вылилась в форму простых вопросов: “Что ошибочного в марксизме, психоанализе и индивидуальной психологии?”, “Почему они так отличаются от физических теорий, например от теории Ньютона и в особенности от теории относительности?”

Для пояснения контраста между этими двумя группами теорий я должен заметить, что в то время лишь немногие из нас могли бы сказать, что они верят в истинность эйнштейновской теории гравитации. Это показывает, что меня волновало не сомнение в истинности трех других теорий, а нечто иное. И даже не то, что математическая физика казалась мне более точной, чем теории социологии или психологии. Таким образом, то, что меня беспокоило, не было ни проблемой истины – по крайней мере в то время, – ни проблемой точности или измеримости. Скорее я чувствовал, что эти три другие теории, хотя и выражены в научной форме, на самом деле имеют больше общего с примитивными мифами, чем с наукой, что они в большей степени напоминают астрологию, чем астрономию.

Я обнаружил, что те из моих друзей, которые были поклонниками Маркса, Фрейда и Адлера, находились под впечатлением некоторых моментов, общих для этих теорий, в частности под впечатлением их явной объяснительной силы. Казалось, эти теории способны объяснить практически все, что происходило в той области, которую они описывали. Изучение любой из них как будто бы приводило к полному духовному перерождению или к откровению, раскрывающему наши глаза на новые истины, скрытые от непосвященных. Раз ваши глаза однажды были раскрыты, вы будете видеть подтверждающие примеры всюду:

мир полон верификациями теории. Все, что происходит, подтверждает ее. Поэтому истинность теории кажется очевидной и сомневающимися в ней выглядят людьми, отказывающимися признать очевидную истину либо потому, что она несовместима с их классовыми интересами, либо в силу присущей им подавленности, непонятой до сих пор и нуждающейся в лечении.

Наиболее характерной чертой данной ситуации для меня выступает непрерывный поток подтверждений и наблюдений, “верифицирующих” такие теории. Это постоянно подчеркивается их сторонниками. Сторонники психоанализа Фрейда утверждают, что их теории неизменно верифицируются их “клиническими наблюдениями”. Что касается теории Адлера, то на меня большое впечатление произвел личный опыт. Однажды в 1919 году я сообщил Адлеру о случае, который, как мне показалось, было трудно подвести под его теорию. Однако Адлер легко проанализировал его в терминах своей теории неполноценности, хотя даже не видел ребенка, о котором шла речь. Слегка ошеломленный, я спросил его, почему он так уверен в своей правоте. “В силу моего тысячекратного опыта”, – ответил он. Я не смог удержаться от искушения сказать ему: “Теперь с этим новым случаем, я полагаю, ваш тысячекратный опыт, по-видимому, стал еще больше!”

При этом я имел ввиду, что его предыдущие наблюдения были не лучше этого последнего – каждое из них интерпретировалось в свете “предыдущего опыта” и в то же время рассматривалось как дополнительное подтверждение. Но, спросил я себя, подтверждением чего? Только того, что некоторый случай можно интерпретировать в свете этой теории. Однако этого очень мало, подумал я, ибо вообще каждый мыслимый случай можно было бы интерпретировать в свете или теории Адлера, или теории Фрейда. Я могу проиллюстрировать это на двух существенно различных примерах человеческого поведения: поведения человека, толкающего ребенка в воду с намерением утопить его, и поведения человека, жертвующего жизнью в попытке спасти этого ребенка. Каждый из этих случаев легко объясним и в терминах Фрейда, и в терминах Адлера. Согласно Фрейду, первый человек страдает от подавления (скажем, эдипова) комплекса, в то время как второй – достиг сублимации. Согласно Адлеру, первый человек страдает от чувства неполноценности (которое вызывает у него необходимость доказать самому себе, что он способен отважиться на преступление), то же самое происходит и со вторым (у которого возникает потребность доказать самому себе, что он способен спасти ребенка). Итак, я не смог бы придумать никакой формы человеческого поведения, которую нельзя было бы объяснить на основе каждой из этих теорий. И как раз этот факт, что они со всем справлялись и всегда находили подтверждение – в глазах их приверженцев являлся наиболее сильным аргументом в пользу этих теорий. Однако у меня зародилось подозрение относительно того, а не является ли это выражением не силы, а наоборот, слабости этих теорий?

С теорией Эйнштейна дело обстояло совершенно иначе. Возьмем типичный пример – предсказание Эйнштейна, как раз тогда подтвержденное результатами экспедиции Эддингтона. Согласно теории гравитации Эйнштейна, тя-

желые массы (такие, как Солнце) должны притягивать свет точно так же, как они притягивают материальные тела. Произведенные на основе этой теории вычисления показывали, что свет далекой фиксированной звезды, видимой вблизи Солнца, достиг бы Земли по такому направлению, что звезда казалась бы смещенной в сторону от Солнца, иными словами, наблюдаемое положение звезды было бы сдвинуто в сторону от Солнца по сравнению с реальным положением. Этот эффект обычно нельзя наблюдать, так как близкие к Солнцу звезды совершенно теряются в его ослепительных лучах. Их можно сфотографировать только во время затмения. Если затем те же самые звезды сфотографировать ночью, то можно измерить различия в их положениях на обеих фотографиях и таким образом проверить предсказанный эффект.

В рассмотренном примере производит впечатление тот риск, с которым связано подобное предсказание. Если наблюдение показывает, что предсказанный эффект определенно отсутствует, то теория просто-напросто отвергается. Данная теория несовместима с определенными возможными результатами наблюдения – с теми результатами, которых до Эйнштейна ожидал каждый. (Это утверждение является некоторым упрощением, так как эйнштейновский эффект (правда, в два раза слабее) можно вывести из классической теории, если принять корпускулярную теорию света.) Такая ситуация совершенно отлична от той, которую я описал ранее, когда соответствующие теории оказывались совместимыми с любым человеческим поведением и было практически невозможно описать какую-либо форму человеческого поведения, которая не была бы подтверждением этих теорий.

Зимой 1919/20 года эти рассуждения привели меня к выводам, которые теперь я бы сформулировал так:

(1) Легко получить подтверждения, или верификации, почти для каждой теории, если мы ищем подтверждений.

(2) Подтверждения должны приниматься во внимание только в том случае, если они являются результатом рискованных предсказаний, то есть когда мы, не будучи осведомленными о некоторой теории, ожидали бы события, несовместимого с этой теорией, – события, опровергающего данную теорию.

(3) Каждая “хорошая” научная теория является некоторым запрещением: она запрещает появление определенных событий. Чем больше теория запрещает, тем она лучше.

(4) Теория, неопровержимая никаким мыслимым событием, является ненаучной. Неопровержимость представляет собой не достоинство теории (как часто думают), а ее порок.

(5) Каждая настоящая проверка теории является попыткой ее фальсифицировать, то есть опровергнуть. Проверимость есть фальсифицируемость; при этом существуют степени проверяемости: одни теории более проверяемы, в большей степени опровержимы, чем другие; такие теории подвержены, так сказать, большему риску.

(6) Подтверждающее свидетельство не должно приниматься в расчет за исключением тех случаев, когда оно является результатом подлинной провер-

ки теории. Это означает, что его следует понимать как результат серьезной, но безуспешной попытки фальсифицировать теорию. (Теперь в таких случаях я говорю о “подкрепляющем свидетельстве”).)

(7) Некоторые подлинно проверяемые теории после того, как обнаружена их ложность, все-таки поддерживаются их сторонниками, например, с помощью введения таких вспомогательных допущений *ad hoc* или с помощью такой переинтерпретации *ad hoc* теории, которые избавляют ее от опровержения. Такая процедура всегда возможна, но она спасает теорию от опровержения только ценой уничтожения или по крайней мере уменьшения ее научного статуса. (Позднее такую спасительную операцию я назвал “конвенционалистской стратегией” или “конвенционалистской уловкой”).)

Все сказанное можно суммировать в следующем утверждении: критерием научного статуса теории является ее фальсифицируемость, опровержимость, или проверяемость (1972)».

К. Поппер писал еще в 1934 г. в книге “Логика научного открытия” следующее (цит. по: [Поппер, 1983, с. 63, 65]):

«...я, конечно, признаю некоторую систему эмпирической, или научной, только в том случае, если имеется возможность опытной ее проверки. Исходя из этих соображений, можно предположить, что не верифицируемость, а фальсифицируемость системы следует рассматривать в качестве критерия демаркации. Это означает, что мы не должны требовать возможности выделить некоторую научную систему раз и навсегда в положительном смысле, но обязаны потребовать, чтобы она имела такую логическую форму, которая позволяла бы посредством эмпирических проверок выделить ее в отрицательном смысле: эмпирическая система должна допускать опровержение путем опыта.

(В соответствии с этим критерием высказывание “Завтра здесь будет дождь или завтра здесь дождя не будет” нельзя считать эмпирическим просто потому, что его нельзя опровергнуть, тогда как высказывание “Завтра здесь будет дождь” следует считать эмпирическим.)».

«...эмпирический метод характеризуется прежде всего тем, что он подвергает фальсификации во всех возможных отношениях данную проверяемую систему. Цель этого метода – вовсе не спасение несостоятельных систем, а наоборот, отбор той из них, которая наиболее приспособлена к выживанию по сравнению с другими. Это достигается тогда, когда рассматриваемые системы участвуют в жесточайшей борьбе за выживание.

Предлагаемый нами критерий демаркации ведет вместе с тем к решению поставленной Юмом проблемы индукции, то есть проблемы обоснованности естественных законов. Проблема эта коренится в очевидном противоречии между положением, которое можно назвать “фундаментальным тезисом эмпиризма” – истинность или ложность высказываний науки может быть определена только опытом, – и предпринятым Юмом обоснованием неприемлемости индуктивных аргументов. Это противоречие возникает только при предположении, что все эмпирические научные высказывания должны быть “окончательно разрешимыми”, т.е. что они в принципе могут быть и фальсифицируемы и верифицируемы. Если мы переформулируем это требование и будем признавать

эмпирическими и те высказывания, которые разрешимы только в одну сторону – односторонне разрешимы, в частности фальсифицируемы, то есть которые могут быть проверены при помощи систематических попыток фальсифицировать их, то противоречие исчезает.»

Резюме

Блок № 1 – декларирование существования принципиальных различий между опирающимися на опыт метафизическими и научными теориями.

Блок № 2 – выявление критерия разделения научных и метафизических теорий: если теория может быть опровергнута, то она научна (критерий был получен путем разделения понятия “проверяемость” на “подтверждаемость” и “опровергаемость”).

Блок № 3 – нахождение показателя опровергаемости: если теория запрещает существование определенных событий, то она опровергаема.

Добавление к примеру 2: обсуждение нового разделения – на “субъективный мир исследователя” и “мир концепций” (цит. по: [Поппер, 1983, с. 439–447]).

«Главной темой настоящего доклада будет то, что я называю – за неимением лучшего термина – “третьим миром”. Попытаюсь объяснить это выражение. Если использовать слова “мир” или “универсум” не в строгом смысле, то мы можем различить следующие три мира, или универсума: во-первых, мир физических объектов или физических состояний; во-вторых, мир состояний сознания, мыслительных (ментальных) состояний, и, возможно, диспозиций к действию; в третьих, мир объективного содержания мышления, прежде всего содержания научных идей, поэтических мыслей и произведений искусства.

... с самого начала я хочу признать, что я реалист: я полагаю, отчасти подобно наивному реалисту, что существует физический мир и мир состояний сознания и что они взаимодействуют между собой, и я считаю также, что существует третий – в смысле, который я объясню более подробно далее.

Обитателями моего третьего мира являются прежде всего теоретические системы, другими важными его жителями являются проблемы и проблемные ситуации. Однако его наиболее важными обитателями – это я буду специально доказывать – являются критические рассуждения и то, что может быть названо по аналогии с физическим состоянием или состоянием сознания – состоянием дискуссий или состоянием критических споров; конечно, сюда относятся и содержание журналов, книг и библиотек.

...Итак, мой первый тезис... состоит в том, что традиционная эпистемология с ее концентрацией внимания на втором мире, или знании в субъективном смысле, не имеет отношения к исследованию научного знания.

Мой второй тезис состоит в том, что эпистемология должна заниматься исследованием научных проблем и проблемных ситуаций, научных предположений (которые я рассматриваю просто как другое название для научных гипотез или теорий), научных дискуссий, критических рассуждений, той роли, которую играют эмпирические свидетельства в аргументации, и поэтому исследованием научных журналов и книг, экспериментов и их значения для научных рас-

суждений. Короче, для эпистемологии решающее значение имеет исследование третьего мира объективного знания, являющегося в значительной степени автономным...

Вместе с тем я выдвигаю еще и третий тезис. Он состоит в следующем: объективная эпистемология, исследующая третий мир, может в значительной степени пролить свет на второй мир субъективного сознания, особенно на субъективные процессы мышления ученых, но обратное не верно.

Таковы мои три главных тезиса.

Наряду с ними я формулирую три дополнительных тезиса.

Первый из них состоит в том, что третий мир есть естественный продукт человеческого существа, подобно тому как паутина является продуктом поведения паука.

Второй дополнительный тезис (я думаю, что он имеет очень важное значение) состоит в том, что третий мир в значительной степени автономен, хотя мы постоянно воздействуем на него и подвергаемся воздействию с его стороны. Он является автономным, несмотря на то, что он есть продукт нашей деятельности и обладает сильным обратным действием на нас, то есть воздействием на нас как жителей второго и даже первого миров.

Третий дополнительный тезис состоит в том, что посредством этого взаимодействия между нами и третьим миром происходит рост объективного знания и что существует тесная аналогия между ростом знания и биологическим ростом, т.е. эволюцией растений и животных (с. 446–447)...

2. Биологический подход к третьему миру

В настоящем разделе я попытаюсь обосновать утверждение о существовании третьего мира с помощью некоторого биологического аргумента, касающегося биологической эволюции.

Биолог может интересоваться поведением животных, но он может также интересоваться и некоторыми неживыми структурами, которые производят животные, такими, как паутина пауков, гнезда, построенные осами или муравьями, норы барсуков, плотины, воздвигнутые бобрами, тропы, проложенные животными в лесах, и т.п.

Я буду различать две главные категории проблем, возникающие при исследовании таких структур. Первая категория состоит из проблем, имеющих дело с методами, используемыми животными, или формами, в которых выражается поведение животных, когда они создают такие структуры. Эта первая категория, таким образом, состоит из проблем, связанных с актами производства, с поведенческими диспозициями животных и с отношениями между животными и их продуктами. Вторая категория проблем имеет дело со структурами самими по себе. Такие проблемы связаны с химическими свойствами материалов, используемых в структурах, с их геометрическими и физическими свойствами, с их эволюционными изменениями, зависящими от специфических условий соответствующей окружающей среды, с их зависимостью или приспособ-

ляемостью к этим условиям окружающей среды. Существенно важным является наличие обратной связи от свойств тех или иных структур к поведению животных. Говоря о второй категории проблем, то есть структур самих по себе, мы должны смотреть на эти структуры с точки зрения их биологических функций. Поэтому некоторые проблемы первой категории возникают тогда, когда мы обсуждаем проблемы второй категории, например “как было построено это гнездо?” или “какие аспекты его структуры являются типичными (и, следовательно, традиционными или врожденными), а какие – вариантами, приспособленными к данным специфическим условиям?”.

Как показывают только что сформулированные вопросы, проблемы первой категории, то есть такие, которые касаются создания соответствующих структур, иногда возникают в связи с проблемами второй категории. Это и должно быть именно так, поскольку обе категории проблем зависят от того, что такие объективные структуры существуют, то есть от некоторого факта, который сам принадлежит ко второй категории. Поэтому можно сказать, что существование структур самих по себе создает обе категории проблем. Мы можем также сказать, что вторая категория проблем, то есть проблемы, связанные со структурами самими по себе, является более фундаментальной: все, что она берет из первой категории в качестве своего некоторого предварительного условия, есть просто тот факт, что определенные структуры производятся соответствующим образом некоторыми животными.

Высказанные соображения могут быть, конечно, применены к продуктам человеческой деятельности, таким, как дома, орудия труда или произведения искусства. Особенно важно для нас то, что они применимы и к тому, что мы называем “языком” и “наукой”.

Путем переформулирования моих главных тезисов можно прояснить связь, существующую между высказанными биологическими соображениями и основной темой настоящего доклада. В соответствии с этим мой первый тезис может быть сформулирован следующим образом: немного существует вещей в современной проблемной ситуации в философии, которые так же важны, как знание различия между двумя категориями проблем – проблемами производства, с одной стороны, и проблемами, связанными с произведенными структурами самими по себе, – с другой. Мой второй тезис в этом случае будет звучать так: вторая категория проблем, то есть проблемы, связанные с продуктами самими по себе, является практически во всех отношениях более важной, чем первая категория проблем, то есть проблемы производства структур. Мой третий тезис состоит в том, что проблемы второй категории представляют собой основу для понимания проблем производства структур: в противоположность нашему первому впечатлению мы действительно можем больше узнать о поведении животных, изучая произведенные ими продукты сами по себе, чем мы можем узнать о продуктах путем изучения поведения животных во время производства этих продуктов. Этот третий тезис является антибихевиористским и антипсихологическим.

Если мои три главных тезиса применить к тому, что может быть названо “знанием” или “познанием”, то они могут быть сформулированы следующим образом.

(1) Мы должны постоянно учитывать различие между, с одной стороны, проблемами, связанными с нашим личным вкладом в производство научного знания, и, с другой стороны, проблемами, связанными со структурой различных продуктов нашей деятельности, таких, как научные теории или научные аргументы.

(2) Мы должны понимать, что исследование продуктов деятельности является в существенной степени более важным, чем исследование производства этих продуктов, причем даже для понимания самого такого производства и его методов.

(3) Мы можем узнать больше об эвристике и методологии и даже психологии научного исследования в результате изучения теорий и аргументов, выдвигаемых за и против теорий, чем непосредственно используя какой-либо бихевиористский, психологический или социологический подход. Вообще говоря, мы многое можем узнать о поведении и психологии человека из исследования продуктов его деятельности.

Подход со стороны продуктов деятельности, то есть теорий и аргументов, я буду называть “объективным” подходом или подходом с позиций “третьего мира”. Бихевиористский, психологический и социологический подходы к научному знанию или познанию я буду называть “субъективным” подходом или подходом с позиций “второго мира”» (1967).

Интересна оценка работ К. Поппера, данная Генрихом Сауловичем Альтшуллером в книге “Найти идею” [1986, с. 32]:

“Методы активизации перебора вариантов, как мы видели, созданы не психологами, а практиками. Какова же позиция ученых – психологов, философов, историков техники?

Большинство придерживается старой концепции о том, что метод проб и ошибок – единственная и нормальная технология творчества. Примером могут служить работы английского философа К. Поппера. Один из центральных вопросов творчества – как возникают новые идеи? Правильнее, считает Поппер, этот вопрос ставить по-другому: как возникают хорошие идеи? Главное, что необходимо для появления хороших идей, – готовность и умение критически относиться к ним. Появление идей, их критика и отказ от них – важнейшие составляющие творческого процесса. Это и есть, согласно Попперу, проявление смелого воображения в науке. Ибо воображение требуется не только для выдумывания новых идей, но также для их критической оценки. Поппер ссылается на Эйнштейна: великий физик писал, что в течение двух лет, предшествующих 1916 г., когда появилась теория относительности, у него в среднем возникала одна идея каждые две минуты, и он отвергал эти идеи...”

Пример 3*

“Начиная с сентября 1854 г. я посвящал все свое время приведению в порядок гигантской массы заметок, а также наблюдениям и экспериментам о трансмутации видов. Во время путешествия на ”Бигле” на меня произвели глубокое впечатление (во-первых) открытие в пампасской формации (Патагонии) гигантских ископаемых животных, которые были покрыты панцирем, сходным с панцирем современных броненосцев, во-вторых, то обстоятельство, что по мере продвижения по материке (Южной Америки) в южном направлении близко родственные (виды) животных определенным образом замещают одни других, и в-третьих, южно-американский характер большинства обитателей Галапагосского архипелага, в особенности же тот факт, что (близко родственные) виды различных островов архипелага известным образом незначительно отличаются друг от друга; (при этом) ни один из островов (архипелага) не является, по-видимому, очень древним в геологическом смысле.

Было очевидно, что такого рода факты, так же как и многие другие, можно было объяснить (только) на основании предположения, что виды постепенно изменялись, и проблема эта стала преследовать меня. Однако в равной мере было очевидно и то, что ни действие окружающих условий, ни воля организмов (особенно, когда идет речь о растениях) не в состоянии объяснить бесчисленные случаи превосходной приспособленности организмов всякого рода к их образу жизни, например, приспособленности дятла или древесной лягушки к лазанию по деревьям или приспособленности семян к распространению при помощи крючков или летучек. Меня всегда крайне поражали такого рода приспособления, и мне казалось, что до тех пор, пока они не получают объяснения, почти бесполезно делать попытки обосновать при помощи косвенных доказательств тот факт, что виды (действительно) изменялись.

После того как я вернулся в Англию, у меня появилась мысль, что, следуя примеру Лайелля в геологии и собирая все факты, которые имеют хотя бы малейшее отношение к изменению животных и растений в культурных условиях и в природе, удастся, быть может, пролить некоторый свет на всю проблему в целом. Моя первая записная книжка была начата в июле 1837 г. Я работал подлинно бэконовским методом и, без какой бы то ни было (заранее созданной) теории, собирал в весьма обширном масштабе факты, особенно – относящиеся к одомашненным организмам, путем просмотра печатных материалов, в беседах с искусными животноводами и растениеводами-садоводами, и очень много читал. Когда я просматриваю список всякого рода книг, включая сюда целые серии журналов и трудов (ученых обществ), которые я прочитал и из которых сделал извлечения, я сам поражаюсь своему трудолюбию. Вскоре я понял, что краеугольным камнем успехов человека в создании полезных рас животных и растений был отбор. Однако в течение некоторого времени для меня оставалось тайной, каким образом отбор мог быть применен к организмам, живущим в естественных условиях.

* Цит по: [Дарвин, 1957, с. 127–130, 135].

В октябре 1838 г., т.е. спустя пятнадцать месяцев после того, как я приступил к своему систематическому исследованию, я случайно, ради развлечения, прочитал книгу Мальтуса “О народонаселении” и, так как благодаря большим наблюдениям над образом жизни животных и растений я был хорошо подготовлен к тому, чтобы оценить (значение) повсеместно происходящей борьбы за существование, меня сразу поразила мысль, что при таких условиях благоприятные изменения должны иметь тенденцию сохраняться, а неблагоприятные – уничтожаться. Результатом этого и должно быть образование новых видов. Теперь, наконец, я обладал теорией, при помощи которой можно было работать, но я так стремился избежать всякого предубеждения, что решил в течение некоторого времени не составлять в письменной форме даже самого краткого очерка ее. В июне 1842 г. я впервые решил доставить себе удовлетворение и набросал карандашом на 35-ти страницах очень краткое резюме моей теории; в течение лета 1844 г. я расширил это резюме до очерка на 230-ти страницах, который я тщательно переписал и храню у себя до настоящего времени.

Но в то время я упустил из виду одну проблему, имеющую огромное значение, и меня изумляет, – если только не вспомнить анекдота о колумбовом яйце, – каким образом я мог не обратить внимания как на самую проблему, так и на путь к ее разрешению. Проблема эта – тенденция органических существ, происходящих от одного и того же корня, расходиться – по мере того, как они изменяются, – в своих признаках. Тот факт, что они значительно разошлись, с очевидностью следует из принципа, на основании которого мы в состоянии всевозможные виды классифицировать в роды, роды – в семейства, семейства – в подотряды и так далее; я точно помню то место дороги, по которой я проезжал в карете, где, к моей радости, мне пришло в голову решение этой проблемы; это было много времени спустя после моего переезда в Даун. Решение это, как я полагаю, состоит в том, что измененное потомство всех господствующих и количественно возрастающих форм имеет тенденцию приспособиться к многочисленным и чрезвычайно разнообразным (по своим условиям) местам в экономии природы.

В начале 1856 г. Лайелль посоветовал мне изложить мои взгляды с достаточной подробностью, и я сразу же приступил к этому в масштабе, в три или четыре раза превышавшем объем, в который впоследствии вылилось мое “Происхождение видов”, – и все же это было только извлечение из собранных мною материалов. Придерживаясь этого масштаба, я проделал около половины работы, но план мой был полностью расстроен, когда в начале лета 1858 г. м-р Уоллес, который находился тогда на (островах) Малайского архипелага, прислал мне свой очерк “О тенденции разнovidностей к неограниченному отклонению от первоначального типа”, очерк, содержащий в точности ту же теорию, что и моя. М-р Уоллес выразил желание, чтобы я – в случае, если я отнесусь одобрительно к его очерку, – переслал его для ознакомления Лайеллю.

Обстоятельства, при которых я согласился, по предложению Лайелля и Гукера, на опубликование извлечения из моей рукописи (1844 г.) и моего письма

к Аза Грею от 5 сентября 1857 г. одновременно с очерком Уоллеса, изложены в “Journal of the Proceedings of the Linnean Society” за 1858 год, стр. 45. Сначала мне очень не хотелось идти на это: я полагал, что м-р Уоллес может счесть мой поступок совершенно непозволительным, – я не знал тогда, сколько великодушия и благородства в характере этого человека. Ни извлечение из моей рукописи, ни письмо к Аза Грею не предназначались для печати и были плохо написаны. Напротив, очерк м-ра Уоллеса отличался прекрасным изложением и полной ясностью. Тем не менее, наши изданные совместно работы привлекли очень мало внимания, и единственная заметка о них в печати, которую я могу припомнить, принадлежала профессору Хоутону из Дублина, приговор которого сводился к тому, что все новое в них неверно, а все верное – не ново. Это показывает, насколько необходимо любую новую точку зрения разъяснять с надлежащей подробностью, чтобы привлечь к ней всеобщее внимание» (с. 127–130).

Дарвин и биогенетический закон...

«Вряд ли что-либо другое доставило мне – в процессе работы над “Происхождением” – столь большое удовольствие, как объяснение огромного различия, которое существует во многих классах между зародышем и взрослым животным, и близкого сходства между зародышами (различных видов животных) одного и того же класса. Насколько я в состоянии вспомнить, в ранних рецензиях на “Происхождение” не было сделано ни одного замечания относительно этого момента, и я выразил, помнится, свое удивление по этому поводу в одном из писем к Аза Грею. За последние годы некоторые рецензенты стали приписывать эту идею целиком Фрицу Мюллеру и Геккелю, которые, несомненно, разработали ее гораздо более полно и в некоторых отношениях более правильно, чем это сделал я. Моих материалов по этому вопросу хватило бы на целую главу, и я должен был развернуть обсуждение его с большей подробностью, ибо очевидно, что мне не удалось произвести впечатление на моих читателей; однако именно тому, кто сумел добиться этого, и должна быть отдана, по моему мнению, вся честь (открытия)» (с. 135).

Резюме

Блок № 1 – декларирование разделения всех особей вида на выживающих и погибающих.

Блок № 2 – введение критерия разделения: если особи хорошо приспособлены к окружению, то они выживают.

Блок № 3 – введение показателя приспособленности – если одно животное лучше (эффективнее), чем другое, выполняет какую-то локальную функцию при всех прочих равных условиях, то оно является более приспособленным.

Справедливость требует отметить, что не все авторы, пишущие об эволюционной теории, считают 3-й блок в дарвинизме выполненным. Например, Карл Поппер [1983, с. 538] считает:

«Даже если не обращать внимания на философские учения об эволюции, беда эволюционной теории состоит в том, что она имеет тавтологический или почти тавтологический характер: эта беда проистекает из того, что дарвинизм и теория естественного отбора, как бы важны они ни были, объясняют эволюцию с помощью принципа “выживания наиболее приспособленных” (этот термин принадлежит Спенсеру). А тем не менее трудно обнаружить различие, если только оно существует, между утверждением: “Те, кто выжил, наиболее приспособлены” – и тавтологией: “Выжили только те, кто выжил”. Ибо, боюсь, у нас нет другого критерия определения приспособленности, чем реальное выживание, и, значит, именно из того, что некоторые организмы выжили, мы заключаем, что они были наиболее приспособленными, наилучшим образом адаптировавшимися к условиям своего существования.

Это показывает, что дарвинизм, несмотря на все свои несомненные достоинства, далеко не совершенен как теория. Он требует переформулировки, которая сделает его менее туманным. . .»

Другие авторы специально отделяют мнение самого Дарвина в вопросе о приспособленности от представлений современных сторонников синтетической теории. Например, Грант [1991, с. 97–98] пишет:

«Популяционная генетика и современная эволюционная теория приравнивают естественный отбор к дифференциальному размножению альтернативных форм генов, генотипов или других воспроизводимых единиц. Первоначальная дарвиновская концепция была несколько иной. Дарвин и его последователи подчеркивали важнейшее значение некоторых изменчивых видовых признаков, от которых зависит жизнь или смерть в “борьбе за существование”.

Рассуждения Дарвина в “Происхождении видов” (1859, 1872) можно суммировать следующим образом. Отдельные особи данного вида конкурируют между собой за жизненные ресурсы. Между этими особями имеются мелкие различия по некоторым признакам, и эти различия нередко наследуются. Некоторые варианты лучше адаптированы к тому, чтобы выжить в борьбе за существование, чем другие. Соответственно первые будут размножаться преимущественно и передавать свои благоприятные признаки последующим поколениям.

Дарвин иллюстрировал свою точку зрения на примере жирафа. Он сделал вполне правдоподобное допущение, что в одной из предковых популяций жирафов отдельные особи слегка различались по длине шеи и передних ног. В периоды недостатка корма в их родной саванне животные высокого и низкого роста должны были вступать в конкуренцию за листву деревьев. В такие периоды более высокие животные могли добраться до листьев, растущих на верхних ветвях, которые были недоступны низкорослым животным. Последние поэтому погибали, а вместе с ними исчезали и такие признаки, как короткая шея и короткие ноги. Напротив, длинная шея и длинные ноги современного жирафа – результат преимущественного выживания и размножения из поколения в поколение более высоких особей (Darwin, 1872, гл. 7).

Дарвин писал (Darwin, 1859, гл. 4): “Можно ли... считать невероятным, чтобы изменения, полезные в каком-нибудь отношении для существ в их великой и сложной жизненной битве, появились в длинном ряду последовательных поколений? Если такие изменения появляются, то можем ли мы (помня, что родится гораздо больше особей, чем может выжить) сомневаться в том, что особи, обладающие хотя бы самым незначительным преимуществом перед остальными, будут иметь больше шансов на выживание и продолжение своего рода? С другой стороны, мы можем быть уверенными, что всякое изменение, сколько-нибудь вредное, будет неукоснительно подвергаться истреблению. Сохранение благоприятных индивидуальных различий и изменений и уничтожение вредных я назвал Естественным Отбором”».

Нетрудно видеть, что концепция Дарвина лишена тавтологичности и, кроме того, может быть подкреплена или опровергнута экспериментально. Убедимся в этом на простом примере. Согласно концепции Дарвина, если мы рассмотрим две особи вида, одна из которых лучше выполняет определенную локальную функцию (дотягивается и срывает ветки с деревьев, разгрызает орешки, бегают или прыгает и пр.), чем другая, при всех прочих равных условиях, то первая особь является более приспособленной для выполнения упомянутой локальной функции и, следовательно, оставит больше потомков. Представим себе, что мы поймали двух белок, одна из которых способна разгрызать орех определённого вида за время t , а другая – за время $0.75t$. При этом все остальные показатели этих животных (например: масса тела, скорость бега, длина шерсти, количество потребляемого корма и кислорода в сутки и пр.) в точности совпадают. Если мы пометим как-то этих животных, выпустим их в дикую природу и потом как-то сможем отследить их потомков, то согласно теории Дарвина представительство потомков белки, разгрызающей орех за $0.75 t$, будет обширней, чем представительство потомков животного, разгрызающего орех за время t . Если будет наблюдаться обратное соотношение, теория Дарвина будет опровергнута. Мы опускаем здесь все сложности, связанные с идентичностью особей по всем признакам, отличным от рассматриваемого, поскольку, с одной стороны, эта трудность практическая, а не теоретическая, а с другой – сейчас существуют методы, позволяющие получить две линии лабораторных животных, отличающихся друг от друга только определенным геном или строго ограниченной группой генов (хотя этот последний аргумент может не иметь отношения к делу из-за множественных плеiotропных эффектов).

Можно, правда, возразить против приведенных соображений, что качество выполнения локальной функции в упомянутом примере определяется человеком и, следовательно, субъективно. Действительно, при сравнении двух животных по качеству выполнения локальной функции (т.е. при сравнении отношений положительных эффектов двух признаков к эффектам отрицательным) в некоторых частных случаях возможны трудности. Однако можно найти примеры, где отношения пользы и вреда не будут вызывать сомнения, поскольку само существование в природе положительных и отрицательных эффектов сомнения не вызывает.

Пример 4*

«Открытие синдрома стресса. Здесь мне хотелось бы добавить несколько слов об открытии, обстоятельства которого мне известны лучше всего, хотя его ценность ни в коей мере несравнима с вышеописанными примерами. Как мне уже приходилось писать, я впервые "наткнулся" на идею стресса и общего адаптационного синдрома в 1925 г., когда изучал медицину в Пражском университете. Я только что прошел курсы анатомии, физиологии, биохимии и прочих теоретических дисциплин, изучение которых должно предварять встречу с настоящим пациентом. Нашпиговав себя теоретическими познаниями до предела своих возможностей и сгорая от нетерпения заняться искусством врачевания, я обладал весьма слабыми представлениями о клинической медицине. Но вот настал великий и незабываемый для меня день, когда мы должны были прослушать первую лекцию по внутренним болезням и увидеть, как обследуют больного.

Получилось так, что в этот день нам показали в качестве введения несколько случаев различных инфекционных заболеваний на их самых ранних стадиях. Каждого больного приводили в аудиторию, и профессор тщательно расспрашивал и обследовал его. Все пациенты чувствовали себя больными, имели обложенный язык, жаловались на более или менее рассеянные боли в суставах, нарушение пищеварения и потерю аппетита. У большинства пациентов отмечался жар (иногда сопровождаемый бредом), были увеличены печень или селезенка, воспалены миндалины и так далее. Все эти симптомы прямо бросались в глаза, но профессор не придавал им особого значения. Затем он перечислил несколько "характерных" признаков, способных помочь при диагностике заболевания, однако увидеть их мне не удалось, ибо они отсутствовали или, во всяком случае, были столь неприметными, что мой нетренированный глаз не мог их различить; и все-таки именно они, говорили нам, представляют собой те важные изменения в организме, которым мы должны уделять все наше внимание. В данный момент, говорил наш преподаватель, большинство из этих характерных признаков еще не проявилось и потому помочь чем-либо пока нельзя. Без них невозможно точно установить, чем страдает больной, и, следовательно, назначить эффективное лечение. Было ясно, что многие уже проявившиеся признаки заболевания почти не интересовали нашего преподавателя, поскольку они были "неспецифическими" (нехарактерными), а значит, бесполезными для врача.

Так как это были мои первые пациенты, я еще был способен смотреть на них взглядом, не искаженным достижениями современной медицины. Если бы я знал больше, то не задавал бы вопросов, потому что все делалось "именно так, как положено, как это делает каждый хороший врач". Знай я больше, я наверняка был бы остановлен величайшим из всех тормозов прогресса – уверенностью в собственной правоте. Но я не знал, что правильно и что нет...

* Цит. по: [Селье, 1987, с. 68–71, 124–125] (англ. назв.: From dream to discovery: On being a scientist).

Я понимал, что наш профессор, дабы определить конкретное заболевание каждого из этих больных, должен был найти специфические проявления болезни. Мне было ясно также, что это необходимо для назначения подходящего лекарства, обладающего специфическим действием против микробов или ядов, вызывавших болезнь этих людей.

Все это я прекрасно понимал; но что произвело на меня, новичка, наибольшее впечатление, так это то, что лишь немногие признаки были действительно характерны для данного конкретного заболевания; большинство же из них со всей очевидностью являлись общими для многих, если не для всех, заболеваний.

Почему это, спрашивал я себя, такие разнообразные болезнетворные агенты, вызывающие корь, скарлатину или грипп, имеют общее с многими препаратами, аллергенами и т.п. свойство вызывать вышеописанные неспецифические проявления? Но ведь им всем на самом деле присуще это свойство, причем в такой степени, что на ранней стадии заболевания порой совершенно невозможно, даже для нашего именитого профессора, дифференцировать одно заболевание от другого, столь похоже они выглядят.

Я не мог понять, почему с самого зарождения медицины врачи всегда старались сосредоточить все свои усилия на распознавании индивидуальных заболеваний и на открытии специфических лекарств от них, не уделяя никакого внимания значительно более очевидному “синдрому недомогания” как таковому. Я знал, что синдромом называется “группа признаков и симптомов, в своей совокупности характеризующих заболевание”. Несомненно, у только что виденных нами больных присутствовал синдром, но он скорее напоминал синдром болезни как таковой, а не какого-то определенного заболевания. А нельзя ли проанализировать механизм этого общего “синдрома недомогания” и, быть может, попытаться найти лекарства против неспецифического фактора болезни? Впрочем, выразить все это на точном языке экспериментально обоснованного научного описания я сумел лишь спустя десять лет.

В то время я работал в отделении биохимии Университета Мак Гилл, пытаясь обнаружить новый гормон в экстрактах яичников крупного рогатого скота. Все экстракты, независимо от того, как они готовились, вызывали один и тот же синдром, характеризовавшийся увеличением коры надпочечников, желудочно-кишечными язвами, уменьшением тимуса и лимфатических узлов. Хотя на первых порах я приписывал эти изменения некоему новому гормону яичников в моем экстракте, вскоре обнаружилось, что экстракты других органов – и даже любые токсические вещества – также вызывают аналогичные изменения. И лишь тогда я внезапно вспомнил свое студенческое впечатление от “синдрома недомогания” как такового. Меня осенило: то, что я вызывал своими неочищенными экстрактами и токсичными препаратами, было экспериментальным воспроизведением этого состояния. Затем эта модель была применена при анализе синдрома стресса, а увеличение надпочечников, желудочно-кишечные язвы и тимико-лимфатическая дегенерация рассматривались в качестве объективных показателей стресса. Так простая догадка о наличии связи между почти забы-

той и сугубо предположительной клинической концепцией, родившейся в студенческие времена, с одной стороны, и воспроизводимыми и объективно измеримыми изменениями в текущих экспериментах на животных, с другой, послужила основой для развития всей концепции стресса...

...Тут уместно вспомнить, что вся концепция стресса построена на трех признаках: увеличении коры надпочечников, тимико-лимфатической инволюции и кишечных язвах. Отсюда был сделан вывод о трехфазности данного синдрома – остро выраженные проявления заболевания (стадия тревоги), их последующее исчезновение (стадия устойчивости) и, наконец, расстройство организма с полной потерей сопротивляемости (стадия истощения). Таковы факты, на которых основывалась самая первая заметка “Синдром, вызываемый различными вредоносными агентами”. Все эти признаки были видны невооруженным глазом. Фактически единственным инструментом, использованным мною в то время, была пара ножниц, с помощью которых я вскрывал подопытных крыс, да и установить наличие стресса, вызванного токсичными веществами, также можно было без всякой сложной аппаратуры. Стрессовая реакция, или “общий адаптационный синдром”, вполне могла быть открыта в эпоху средневековья, если не раньше. Ее обнаружение не зависело ни от наличия сколько-нибудь тонких приборов или новых методов наблюдения, ни даже от длительной подготовки, изобретательности или интеллектуального уровня – только от непредубежденности и свежего взгляда на вещи.

Лишь будущее покажет, какую роль суждено сыграть концепции стресса в совершенствовании нашего понимания природы заболеваний и уменьшения человеческих страданий. Но если она докажет свою ценность в этом отношении, пусть начинающих ученых вдохновит тот факт, что она была создана без каких-либо “роскошеств” современных лабораторий и даже не потребовала значительных познаний или солидного опыта. К счастью, при проведении исследований самой большой помехой для нас служит не то, что мы чего-то не знаем, а скорее то, что нам как будто известно, но что на самом деле не является истинным. Недостаток оборудования или даже недостаток знаний представляют собой значительно меньшее препятствие для оригинального исследования, нежели переизбыток бесполезных материалов и бесполезной (а иногда и ложной) информации, загромаждающих и лаборатории, и мозги».

Резюме

Блок № 1 – декларирование разделения реакций организма на специфические реакции и неспецифические реакции (обусловленные “стрессом”).

Блок № 2 – нахождение критерия неспецифической реакции: если реакция появляется в ответ на два (или более) воздействия разной природы, то эта реакция неспецифическая (критерий не очень хороший, что явилось причиной многих разночтений идеи о стрессе).

Блок № 3 – выявление показателей стресса: если наблюдаются увеличенная кора надпочечников, тимико-лимфатическая инволюция и желудочно-кишечные язвы, то имел место стресс.

Пример 5

Предваряя основной текст, позволим себе некоторые замечания относительно названия статьи П.К. Анохина (1935) (цит. по: [Анохин, 1980а]) “Единство центра и периферии в нервной деятельности”, поскольку оно очень показательное. Название говорит о том, что введено разделение на “центр” и “периферию”, причем это разделение структурное, поскольку слово “единство” указывает на взаимодействие между ними. Нетрудно видеть, что логическая нагрузка на “центр” и “периферию” в представлениях Анохина подобна нагрузке, испытываемой понятиями “прирожденная организация” и “внешние влияния” в эволюционных представлениях Спенсера. В обоих случаях разделенные понятия не являются, строго говоря, новыми. Однако их взаимодействие рассматривается впервые, причем аргументы, поддерживающие необходимость совместного рассмотрения понятий, в обоих случаях удивительно схожи (см. о Г. Спенсере: [Сеченов, 1995, с. 215–239]).

Анохин П.К. Центр и периферия (декларирование разделения)

«Идея рефлекса, как и идея нервного центра исторически складывались под влиянием главным образом аналитических достижений физиологии. При изучении структуры и функции центральной нервной системы сталкивались с весьма тонким разделением нервных центров на отдельные элементарные единицы. Именно эта морфологическая возможность обусловила специальный тип мышления, благодаря которому каждый наблюдаемый нервный акт приурочивался к определенной морфологической единице. Значение самих органов, выполняющих ту или иную функцию в конструировании центрального нервного импульса, вообще не учитывалось. Периферия как организующий фактор, как фактор, направляющий и корригирующий всякую эффекторную функцию, нейрофизиологами никогда не принималась во внимание и не получила правильной оценки. Только в последние годы благодаря целому ряду достижений как в области самой нейрофизиологии, так и в смежных дисциплинах (биология и невропатология) стали выдвигаться новые точки зрения, ставящие акцент на периферическом аппарате при конструировании того или иного нервного комплекса (Bethe, Uexkull, Weizsacker)» (цит. по: [Анохин, 1980а, с. 16]).

Центр и периферия (нахождение показателя)

Примечание: шаг “введение критерия” у Анохина и у Спенсера пропущен – он был выполнен заранее другими исследователями, преследовавшими другие цели (однако в отношении “внешних влияний” и “прирожденной организации” специальный критерий разделения не был бы лишним, что можно сказать задним числом, учитывая обсуждаемые в основном тексте представления Лысенко о переходе внешних факторов формирования признака во внутренние).

“Нервные анастомозы для решения вопроса о пределах перестройки нервных центров употреблялись и ранее многими авторами (Raw, Bethe, Osborn, Kennedy), но, несмотря на сравнительно многочисленные эксперименты в этой области, вопрос об основных механизмах этой перестройки до сих пор остается

неясным. Это несоответствие большого количества экспериментов и относительной скудости результатов объясняется одним обстоятельством: ни в одном из прежних экспериментов мы не имели определенного и точного показателя, по которому можно было бы судить о различных этапах этой перестройки. Между тем совершенно очевидно, что именно в области этих исследований необходим был точный, постоянно наблюдаемый показатель как со стороны эфферентной, так и со стороны афферентной функции перестраиваемого нервного центра.

С самого начала во всех своих экспериментах мы стремились восполнить этот недостаток тем, чтобы заранее подобрать такого рода нервный анастомоз, который позволил бы нам иметь и афферентный, и эфферентный показатель, причем основное требование, которое мы при этом себе предъявляли, заключалось в том, чтобы этот показатель был удобен для объективной регистрации. Как известно, во всех прежних экспериментах таким показателем перестройки нервного центра являлось восстановление общей локомоции. Совершенно очевидно, что этот диффузный показатель регистрирует только конец реинтегративного процесса, не давая возможности физиологу руководить им и точно учитывать все его детали” [Анохин, 1980а, с. 16–17].

Функциональная и нефункциональная системы (классификационное разделение)

Если рассматривать ситуацию введения разделения на функциональные и нефункциональные системы в формально-хронологическом порядке, то придется признать, что сначала было введено структурное разделение на “центр” и “периферию”, а затем – упомянутое классификационное разделение. Однако на самом деле классификационное разделение было введено ранее, что видно из первых работ Анохина, но тогда этот факт не афишировался так широко, как после появления кибернетики, Берталанфи, общей теории систем и прочего, от чего приходилось интенсивно отстраиваться (имеется в виду “отстройка от конкурентов”, см. об этом в работе: [Викентьев, 1993]).

Тем не менее мы приводим ниже фрагменты из поздних работ П.К. Анохина, чтобы показать, как выглядит классификационное разделение для случая теории функциональных систем.

“Несмотря на то, что общие задачи системного движения в науке сформулированы были достаточно правильно, результаты исследований, особенно конкретизация понятия системы и формулировка ее конкретных и специфических только для нее биологических свойств, остаются очень неутешительными. Не будет преувеличением сказать, что дело остановилось на подборе определенных, формулировок, которые охарактеризовали бы систему и выделили ее из категории несистем” [Анохин, 1978, с. 66].

“Одним из самых серьезных препятствий в разработке физиологических механизмов интегративных процессов организма является отсутствие ясных представлений или общепринятых положений о том, что же представляет собой каждая целостная организация по своей физиологической сути, какие но-

вые свойства она приобретает, как только становится целостной, и что должно служить критерием этой целостности, если мы приступаем к ее физиологическому анализу?» [Анохин, 1968, с. 197].

“Системой (функциональной) можно назвать только комплекс таких избирательно извлеченных компонентов, у которых взаимодействие и взаимоотношения принимают характер взаимосодействия компонентов для получения фокусированного полезного результата” [Анохин, 1978, с. 72].

Пояснение: критерий разделил все известные системы на функциональные и нефункциональные; до введения этого критерия системой называли совокупность элементов, свойства которой не сводятся к свойствам отдельных элементов; нетрудно видеть, что труднее найти объекты, не соответствующие последнему определению, чем наоборот.

«Нами были сформулированы следующие основные признаки функциональной системы как интегративного образования:

1. Функциональная система, как правило, является центрально-периферическим образованием, становясь, таким образом, конкретным аппаратом саморегуляции. Она поддерживает свое единство на основе циклической циркуляции от периферии к центрам и от центров к периферии, хотя и не является “кольцом” в полном смысле этого слова.

2. Существование любой функциональной системы непременно связано с получением какого-либо четко очерченного приспособительного эффекта. Именно этот конечный эффект определяет то или иное распределение возбуждений и активностей по функциональной системе в целом.

3. Другим абсолютным признаком функциональной системы является наличие рецепторных аппаратов, определяющих результаты ее действия. Эти рецепторные аппараты могут быть врожденными, как, например, хеморецепторы в дыхательной системе или осморецепторы в обширной функциональной системе, регулирующей уровень осмотического давления в крови. В других случаях это могут быть обширные афферентные образования центральной нервной системы, воспринимающие афферентную сигнализацию с периферии о результатах действия.

Такие центральные объединения, выполняющие роль рецептора результатов действия (акцептор действия), создаются *ex tempore*, динамически, в процессе формирования функциональной системы, приспособляющей организм к экстренно сложившейся ситуации. Характерной чертой этого афферентного аппарата является то, что он складывается до получения самих результатов действия.

4. Каждый приспособительный эффект функциональной системы, т.е. результат действия, формирует поток *обратных афферентаций*, весьма детально представляющий все признаки (параметры) полученных результатов. В том случае, когда при подборе наиболее эффективного результата эта обратная афферентация закрепляет последнее наиболее эффективное действие, она становится “санкционирующей афферентацией”...” (П.К. Анохин, 1935)» [Анохин, 1968, с. 79–80].

Приложение 2

"ОБЪЕДИНЯЮЩАЯ" ИЛИ "ОБОБЩАЮЩАЯ" ТЕОРИЯ: СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ

Александр Александрович Богданов [1989] в своем основном труде "Тектология: (Всеобщая организационная наука)" /1913–1928/ рассмотрел целый набор принципиально новых различий. Например, он разделил представление о "подборе" (понятие Дарвина, чаще именуемое "естественный отбор") на представление о "консервативном" подборе и подборе "прогрессивном". Затем представление о "прогрессивном подборе" было разделено А.А. Богдановым на идею о "положительном прогрессивном подборе" и квазисимметричную идею об "отрицательном прогрессивном подборе" [1989, кн. 1, с. 189–206].

Однако ниже рассмотрены два других деления Богданова, интересные тем, что одно из них использовано им в процессе обсуждения важности объединения отдельных форм в формы слитные (в терминах Богданова это логическая цепочка "конъюгация – цепная связь – ингрессия"), а другое содержится в представлениях, названных А.А. Богдановым "Закон относительных сопровитвлений (закон наименьших)" – они были упомянуты нами ранее при обсуждении процесса наследования приобретенного в живой природе. А.А. Богданов, кстати сказать, равно как и И.М. Сеченов, был в числе сторонников идеи о наследовании благоприобретенных признаков.

«1. Конъюгация

Давно замечено и установлено, что во всей своей деятельности – в практике и мышлении – человек только соединяет и разделяет какие-нибудь наличные элементы. Процесс труда сводится к соединению разных "материалов", "орудий" труда и "рабочей силы" и к отделению разных частей этих комплексов, в результате чего получается организованное целое – "продукт".

Соединяются усилие работника, режущий инструмент, кусок дерева, отделяются стружки и кусочки дерева, разъединяется с ним инструмент, завершивший свое движение; прилагается новое усилие к инструменту, приводящее к новому его соприкосновению с куском дерева, и т. п.; цепь сочетаний и разъединений, иногда сравнительно простых, чаще очень сложных, трудно описываемых словами, – но всегда только это, и никогда ничего такого, что не укладывалось бы в эти понятия. И так же в области мышления. Усилие обобщающее связывает, объединяет элементы или комплексы опыта, усилие различающее обособляет их; ничего нового, выходящего за эти рамки, здесь быть не может. Никакая логика, никакая методология не находили до сих пор ничего третьего.

Но дальнейшее исследование обнаруживает, что эти два акта – соединение и разделение – играют неравную роль в деятельности человека, занимают в ней неодинаковое место: один из них является первичным, другой – производным, один может быть непосредственным, другой всегда бывает только результатом. Предположим, что работнику надо разрезать кусок дерева на две части или хотя бы разломать его, вообще разделить – так или иначе. Никакого прямого, непосредственного акта, которым это достигалось бы, не существует: работник непременно должен привести разделяемый предмет в соприкосновение либо с орудием, либо с органами своего тела – акт соединения и приложить к этой системе определенное усилие – другой акт соединения. Разрыв связи предмета совершится лишь как последствие этих сочетаний, как событие вторичного характера.

Не иначе обстоит дело и в мышлении. Никакое “различение”, “противопоставление”, “разграничение” невозможно без предварительного сопоставления, т.е. соединения разделяемых комплексов в некотором общем поле – поле “сознания” или “опыта”...

...Следовательно первичный момент, порождающий изменение, возникновение, разрушение, развитие организационных форм, или основа формирующего тектологического механизма, есть соединение комплексов. Мы будем обозначать ее термином, взятым из биологии, более глубоким по смыслу и международным по применению, – конъюгация...» [Богданов, 1989, кн. 1, с. 142–144].

«2. Цепная связь

Теперь мы рассмотрим, каковы в общем виде результаты конъюгации со стороны формы получающихся систем...

Прежде всего обратим внимание на состав самих конъюгирующих комплексов. Мы можем брать организованные комплексы самого различного типа и строения; но если исследуем, из каких элементов они слагаются, то без труда констатируем для целой массы случаев – для огромного их большинства – одну общую черту: однородность или по крайней мере известную степень сходства между отдельными частями такого комплекса. Так, общество состоит из многих однородных биологических единиц – организмов; организм также из однородных единиц – клеток; клетка включает в своем составе ряд белковых соединений, представляющих между собою большое сходство по химическим свойствам; сплавы образуются обыкновенно из двух или нескольких веществ, обладающих общим для них характером металлов; космические системы – из астрономических тел, при всем их разнообразии сходных по многим своим чертам; кристаллы – из взаимно подобных и симметрично ориентированных частиц и т.д. Не будем исследовать в данный момент вопроса, является ли это обобщение универсальным или только частным, хотя и очень широким, а поставим пока другой вопрос: каким путем такие комплексы могут практически получаться?

Пусть имеется два однородных элемента, которые должны быть объединены в организованную комбинацию: два человека, две вещи, два представления,

две величины и т.п. Называя их однородными, мы, очевидно, признаем тем самым наличие в них чего-то общего; но мы не считаем их за одно и то же, следовательно, находим в них нечто различное. Из этого ясно, что мы имеем с ними дело не как с простыми, неразложимыми элементами, а как с комплексами, более или менее сложными, состоящими из элементов частью общих, частью различных – элементов второго порядка. В них наш анализ и должен искать условия организационной связи.

Предположим, что два человека объединяются в сотрудничестве. Что их тогда объединяет? Общая цель, которая входит в сознание того и другого. Это и есть тот элемент их психики, который здесь выполняет организующую функцию. Определим точнее его значение.

Говоря об “общей” цели, хотим ли мы сказать только то, что она сходная или одинаковая у того и другого сотрудника? Легко убедиться, что нет, что цели просто “сходной” или хотя бы “одинаковой” недостаточно для организованного объединения. Два человека могут иметь вполне “одинаковые” цели, но именно потому находиться во взаимной борьбе, т.е. составлять дезорганизованную комбинацию. Например, относительно двух конкурентов можно с полным правом сказать, что цели у них “одинаковые”: один желает для себя того, чего для себя желает другой; но, разумеется, организации они вдвоем не составляют, потому что общей цели у них нет. Слово “общая” означает не сходство, а совпадение. При конкуренции одинаковые цели не совпадают, а расходятся: они различно ориентированы. Организованность достигается постольку, поскольку направление активности, выражаемое целью, тождественно для обоих сотрудников. Следовательно, связь создается элементом действительно общим, одним и тем же, входящим в оба комплекса...» [Богданов, 1989, кн. 1, с. 149–150].

“Консонанс представляет организованное, диссонанс – дезорганизованное сочетание звуков по отношению к воспринимающей активности человека. Два или несколько тонов образуют консонанс, как известно, в том случае, если у них совпадают некоторые из ближайших обертонов; эти обертоны и служат организующими элементами аккорда. Для нашего слуха эти обертоны являются в полном смысле слова общим их основным тоном; ибо если очень тонкое ухо и выделит тот или иной обертон, то оно не может анализировать, какая доля его силы связана с тем или иным из основных тонов: этот обертон воспринимается как один звук, а не два или более, как одно и то же общее звено консонанса.

Совпадающие элементы, на которых основывается связь данного типа, могут быть самыми различными. Это легко видеть на так называемых “ассоциациях по сходству” – самой обычной форме психических группировок. Представление А влечет за собой в поле сознания представление В, с которым у него имеются некоторые общие элементы: такова формула подобных ассоциаций. Что же касается этих общих элементов, то они бывают в одних случаях одни, в других – другие, вообще – решительно всякие, какие только существуют в опыте.

Выражение “ассоциация по сходству” не соответствует в точности способу, по которому тут организуются представления. Дело не в том, что А “похоже” на В, а в том, что некоторая часть их совпадает, что она для них одна и та же. Фактическое сходство двух явлений само по себе вовсе еще не влечет их ассоциации в сознании людей: оно часто весьма долго не замечается вовсе; и много великих открытий в истории мысли сводятся в основе к тому, что улавливается сходство там, где оно ускользало раньше от наблюдения. Ассоциация получается тогда, когда сходные в чем-нибудь комплексы встречаются в одном поле сознания; но именно тогда их одинаковые элементы могут сливаться и смешиваться между собою; только благодаря этому создается действительная ассоциативная связь» [Богданов, 1989, кн. 1, с. 151–152].

«Всякое объединение посредством общих звеньев мы будем для простоты обозначать термином “цепная связь”».

«Условимся называть всю совокупность общих, совпадающих элементов между комплексами, входящими в цепную связь, их “связкою”».

«3. Ингрессия

Все задачи практики, познания, художественного творчества сводятся к тому, что требуется организовать какие-либо наличные элементы или комплексы в группировки, более сложные и соответствующие определенным целям. Простейший тип разрешения этих задач есть именно установление реальное или мысленное, смотря по характеру задачи, – цепной связи между объединяемыми элементами или комплексами» [Богданов, 1989, кн. 1, с. 155].

«Предположим, что технически требуется соединить два куска металла, или дерева, или веревки. Связка создается вхождением элементов одного комплекса в другой. Осуществить такое вхождение непосредственно бывает не всегда легко, а иногда и невозможно. Для двух веревок оно достигается просто, например сплетением волокон той и другой или же “связыванием” их концов. Эта простота и легкость зависят от большой относительной подвижности их частей. Не то с кусками металла: их элементы в наших обычных условиях весьма малоподвижны одни по отношению к другим; и если сама форма кусков не является исключительно удобной для их соединения, как, положим, форма винта и гайки, то непосредственно выполнить его нельзя. Но техника знает способы изменения молекулярной подвижности: куски металла можно или совсем расплавить, что позволит слить их в один, или оплавить каждый с одной стороны, что позволит непосредственно спаять их, или, наконец, не доводя до плавления, увеличить все-таки нагреванием эту подвижность до такой степени, которая допускает “сваривание” при помощи сильного механического воздействия. Кусков дерева, однако, подобными приемами соединить нельзя: они бесповоротно разрушаются при нагревании раньше, чем могли бы приобрести надлежащую пластичность.

В таких случаях обычно применяется метод ингрессии, т.е. метод “вводных” или “посредствующих” комплексов. Эту роль может сыграть, например, клей, в жидком виде легко конъюгирующий с поверхностью дерева, а затем твердеющий, не теряя приобретенной связи.

Эти приемы вполне параллельны, с них как бы скопированы познавательные приемы объединения разных комплексов.

Там, где возможно, познание непосредственно находит и сливает общие элементы данных комплексов, что и называется “обобщением”. Если, например, в одном поле мышления имеются психические образы воды в реке, воды в ручье, воды в одном, в другом сосуде и т.д., то связка между ними всеми получается как бы путем наложения их друг на друга, при котором единство создается само собой в виде массы совпадающих элементов. Это основная, примитивная фаза познания. Но и здесь часто требуется изменить отчасти состав и строение комплексов, гипотетически дополнить их некоторыми недостающими элементами, на чем основаны почти все научные теории. Так, звезды и планеты до сих пор в нашем опыте только зрительные комплексы; чтобы познавательно связать их со знакомыми нам земными телами, надо к оптическим элементам присоединить, например, элементы твердости и веса, которых опыт отнюдь не дает, но без которых невозможно “обобщить” небесные и земные объекты. Подобные преобразования нередко даже не замечаются нами – они настолько для нас естественны и необходимы, что выполняются бессознательно.

В области познания, там, где прямое обобщение не удастся, ближайший способ, как и в практике, заключается в повышении пластичности комплексов. Для этого основное средство – “анализ”: мышление, разлагая комплексы на их элементы, т.е. разрывая мысленно связи этих элементов, придает им относительную “подвижность”. Например, образы человека, рыбы, насекомого весьма трудно непосредственно объединять в поле сознания, и если они налагаются друг на друга, то сочетание получается смутное, немедленно распадающееся. Но когда биология разложила эти комплексы, надо заметить, и тут сначала практически, на их составные части – органы, ткани, клетки, то создалась полная возможность такого сопоставления, т.е. мысленной конъюгации, в котором общие элементы прочно объединяются и получается устойчивая научная ингрессия. Наконец, в решении еще более сложных конъюгационных задач познание прибегает к методу “вводных” или “посредствующих” комплексов. Например, между человеком и обезьяной оно вводит образ их общего предка, между пространственно удаленными, но взаимно зависимыми телами – эфир с различными натяжениями и колебаниями в нем и т.п.» [Богданов, 1989, кн. 1, с. 156–157].

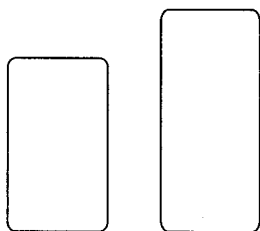
«Мы рассматривали сейчас метод “ингрессии” как частный прием создания цепной связи. Но мы имеем право в своем организационном анализе разлагать комплексы, как нам требуется. В любой связи двух комплексов мы можем выделить “связку” как особое, третье звено между ними. Тогда и вся эта комбинация оказывается ингрессией. Следовательно, ингрессия есть всеобщая форма цепной связи» [Богданов, 1989, кн. 1, с. 161].

Александр Александрович Богданов показал, что при построении объединяющей теории происходит выделение внутри каждого из объединяемых представлений некоторой части, которая оказывается для данных двух представлений общей. Причем эта часть может быть общей либо только в наших пред-

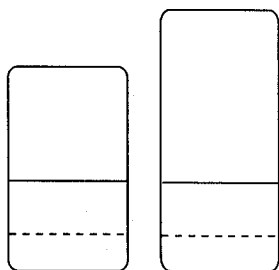
ставлениях, либо и в наших представлениях, и в живой природе. Например, при рассмотрении двух процессов может оказаться, что субстрат одного процесса является продуктом другого – обсуждаемое вещество является, таким образом, связкой для этих процессов как в наших представлениях, так и в живой природе. Однако может быть и так, что два процесса, например процесс роста человека и процесс роста яблока, имеют три этапа, соответствующие разным частям одной и той же S-образной кривой, – наличие трех этапов является здесь связкой между двумя процессами, но она существует только в наших представлениях.

Процесс создания объединяющей теории можно представить графически в виде трех стадий:

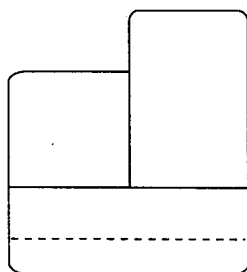
1. Стадия несвязанных представлений:



2. Стадия мысленно выделенных совпадающих элементов:



3. Стадия объединенных представлений:



В любом случае мысленному объединению двух процессов предшествует выделение в каждом из них общего элемента, называемого впоследствии “связкой”.

Стадия 2 (введение разделения) является обязательной и протекает по обычному для разделения алгоритму: декларирование разделения, введение критерия разделения, нахождение экспериментально наблюдаемого показателя разделения. Сплошная горизонтальная линия символизирует классификационное разделение, горизонтальная пунктирная – возможное структурное разделение. Например, согласно теории функциональных систем, каждая функциональная система содержит центр и периферию – это структурное разделение; центр и периферия суть общие, выделенные элементы любой функциональной системы.

Рассмотрим один из примеров подробно.

«Сеченов... выделяет четыре типа процессов, которым свойственно эволюционное развитие:

- 1) филогенез (“преемственность живого царства в восходящем порядке”);
- 2) эмбриогенез (“история развития зародыша”);
- 3) онтогенез психики (“умственное развитие индивидуального человека от рождения до зрелости”);
- 4) эволюцию знаний (“прогрессивное развитие знаний в культурных расах”).

Затем И.М. Сеченов обосновывает вслед за Г. Спенсером существование единых фундаментальных законов для всех эволюционных процессов» [Анохин, 1996, с. 39].

Иван Михайлович Сеченов в работе “Элементы мысли” отмечал следующее (цит. по: [Сеченов, 1995, с. 227–230, 234–235]):

“Тип эволюции зародыша у высших животных (так называемая история развития зародыша) установлен в общих чертах очень ясно, если иметь в виду исходную форму – яйцевую клетку и результат – развивавшийся организм. Превращение заключается здесь прежде всего в увеличении массы за счет материала, притекающего извне. Но это не простое нарастание вещества; оно связано с процессом размножения клеточных элементов и собиранием их в нарастающее число групп или систем, причем элементы претерпевают различные ряды превращений и принимают, в конце концов, те отличительные морфологические признаки, которыми характеризуются элементы тканей и органов готового животного в течение всей остальной жизни. С форменной стороны тип развития заключается, следовательно, в расчленении исходной простой формы на целые группы метаморфозированных, но родственных между собой по происхождению форм. С физиологической же стороны он заключается в чрезвычайном усложнении проявлений вследствие нарастающей специализации жизненных функций, или, что то же, вследствие распределения физиологической работы между большим и большим числом орудий жизни или органов.

Тип эволюции форм и жизненных отправлений в животном царстве (от одной формы к другой) имеет, в сущности, тот же основной характер. Прогресс материальной организации заключается в этом ряду с большей и большей расчлененности тела на части и обособлении их в группы или органы с различными функциями. Но здесь, благодаря раздельности преемственных форм, неко-

торые подробности развития выступают резче, чем в предыдущем случае. Так, из сопоставления форм, не очень значительно удаленных друг от друга, оказывается, что расчленение не есть процесс возникновения новых органов и жизненных отправлений, а развертывание и обособление (как с форменной, так и с функциональной стороны) того, что на предшествующей ступени развития было уже дано, но слитно, нерасчлененно...”

“Рядом с валовым прогрессированием организмов идет, разумеется, и розничное прогрессирование составляющих их систем и органов (в сущности, валовый прогресс есть сумма розничных); следовательно, прогрессирует как нервная система вообще, так и тот отдел ее, который всего удобнее назвать чувственной организацией...”

На самой низшей ступени животного царства чувствительность является равномерно разлитой по всему телу, без всяких признаков расчленения и обособления в органы. В своей исходной форме она едва ли чем отличается от так называемой раздражительности некоторых тканей (например, мышечной) у высших животных, потому что с анатомической и физиологической стороны ее представляет кусок раздражительной и вместе с тем сократительной протоплазмы. Но по мере того как эволюция идет вперед, эта слитная форма начинает более и более расчленяться в отдельные организованные системы движения и чувствования: место сократительной протоплазмы занимает теперь мышечная ткань, а равномерно разлитая раздражительность уступает место определенной локализации чувствительности, идущей рядом с развитием нервной системы. Еще далее чувствительность специализируется, так сказать, качественно — является распадением ее на так называемые системные чувства (чувство голода, жажды, половое, дыхательное и пр.) и на деятельность высших органов чувств (зрения, осязания, слуха и пр.). Тип эволюции и здесь в общих чертах прежний — расчленение, или дифференциация, слитного на части и обособление их в группы различных функций (специализированных отправлений), но какой огромный шаг делает через это животный организм сравнительно с исходной формой в деле согласования жизни с условиями существования! Там, где чувствительность равномерно разлита по всему телу, она может служить последнему только в случае, когда влияния из внешнего мира действуют на чувствующее тело непосредственным соприкосновением; там же, где чувствительность сформировалась в глаз, слух и обоняние, животное может ориентироваться и относительно таких влияний, которые действуют на него издалека, может, другими словами, ориентироваться в пространстве. Для этого, конечно, нужно, чтобы животное тело обладало в то же время способностью передвижения; но эволюция чувства всегда идет рядом с развитием локомоции (в силу закона соотносительного развития частей тела в смысле приспособленности к условиям существования), потому что и в исходной форме чувствительность связана с сократительностью тела. Усложните теперь чувственную организацию еще на один шаг — придайте, например, глазу способность различать движение окружающих тел, и тогда становится возможной ориентация животного не только в пространстве, но и во времени”.

“Перешагнем через психическое развитие индивидуального человека в область еще более высокую, представляемую памятниками преемственной веко-

вой жизни культурных человеческих рас, взглянем, например, на историю развития положительных знаний вообще и отдельных отраслей знаний в частности. Оспаривать, что эта инстанция во всяком случае выше исчезающего в ней маленького цикла индивидуального развития человека, конечно, никто не станет. А между тем что же мы видим?

Прогресс знаний заключается вообще в почти бесконечном разрастании их суммы из сравнительно небольшого числа исходных корней, то есть в большем и большем расчленении форм, бывших на каждой предшествующей ступени более слитными, чем на каждой последующей. Как назвать это разрастание как не дифференцированием знаний? Рядом с этим идет собирание и обособление расчлененных фактов в группы с нарастающей специальностью (специализация знаний) и группы с нарастающей общностью. По мере того как знание дробится, умножается и число точек соприкосновения между фактами, остававшимися дотоле удаленными друг от друга. Этой стороной эволюция знаний тоже напоминает эволюцию органов вообще. Но еще резче высказывается сходство в факторах, определяющих развитие. Никто теперь не сомневается, что корнем всякого положительного знания служит опыт; а что же такое опыт, как не результат какой-нибудь жизненной встречи с внешним миром, не результат воздействия извне? Мы знаем далее, что показания всякого опыта, как жизненного, так и научного, становятся тем полнее и определеннее, чем чаще и разнообразнее видоизменяются его условия. Значит, развитие опытных знаний всецело основано на видоизменении внешних воздействий.

Итак, в умственной эволюции человеческих рас, этом кульминационном цикле органической жизни, мы опять встречаемся с тем же общим типом и теми же основными факторами развития, которыми характеризуются низшие инстанции жизненных проявлений. Явно, что и цикл индивидуального умственного развития человека, как промежуточный между ними, не может составлять исключения.

И здесь эволюция должна:

- 1) начинаться с развития сравнительно небольшого числа исходных слитных форм, каковыми могут быть только чувственные продукты;
- 2) заключаться в большем и большем расчленении их рядом с группированием в разнообразных направлениях и
- 3) определяться взаимодействием двух изменчивых факторов – прирожденной организации и внешних влияний” [Сеченов, 1995, с. 234–235].

Вышеприведенный пример иллюстрирует случай, когда набор различных процессов был объединен только мысленно: в них нашлась “общая сторона”, заключающаяся в трех резюмирующих принципах. Мысленное (а не реальное) объединение особенно четко заметно, например, в случае сравнения “истории развития зародыша” и “прогрессивного развития знаний в культурных расах”.

Однако другие случаи дают примеры не только мысленного, но и реально-го объединения. Последнее означает, что общими элементами, т.е. элементами, служащими связкою по терминологии Богданова, для объединяемых процессов являются не только идейные отношения, но и материальные элементы.

Предваряя пример, отметим, что иногда общие идейные отношения не имеют прямых проекций на общие материальные элементы, хотя обратное справедливо всегда.

Константин Владимирович Анохин в своей лекции “Обучение и память в молекулярно-генетической перспективе” [1996, с. 57–59] приводит описание материальной связки, объединяющей процессы индивидуального развития, обучения и эволюции:

“Моя задача в настоящем выступлении была весьма скромной. Ее можно резюмировать в виде трех этапов развития проблемной ситуации (рис. 11):

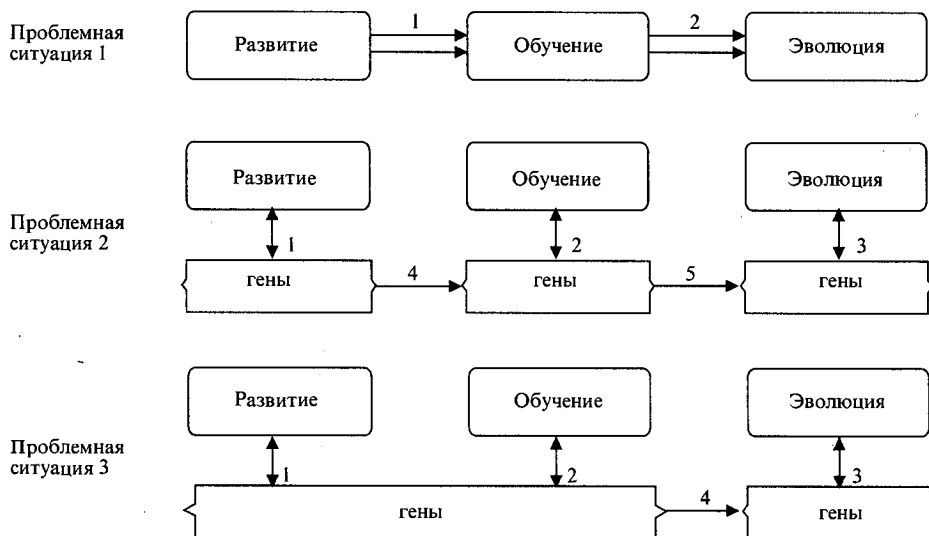


Рис. 11. Схема последовательных трансформаций проблемной ситуации в ходе анализа. Видно, что смена ситуаций ведет к исчезновению одних проблем и возникновению других.

1. Мы начали с проблемной ситуации, ставящей вопросы о связи между развитием и обучением (проблема 1) и связи между обучением и эволюцией (проблема 2).

2. Наш первый тезис состоял в том, что анализ в терминах поведения, физиологии или морфологии недостаточен для описания сущности этих связей. Поэтому на этом этапе мы ввели в схему молекулярно-генетический уровень, придав именно ему функцию осуществления связи между развитием, обучением и эволюцией. Проблемная ситуация таким образом изменилась – одни проблемы утратили ведущее значение, другие появились впервые. Так, вместо проблем связи анатомической, физиологической и поведенческой фаз на первое место выступили проблемы связи этих стадий через процессы регуляции экспрессии генов (проблема 4 и проблема 5 во второй проблемной ситуации)...

3. Таким образом, с введением молекулярно-генетического уровня анализа проблемная ситуация значительно трансформировалась. Возникли новые, ранее не существовавшие проблемы, из которых я рассмотрел в докладе лишь

одну. Это был вопрос о связи между развитием и обучением на молекулярно-генетическом уровне. Я предложил гипотезу, что такая связь существует и базируется на вовлечении одного и того же молекулярного каскада активации генетических программ клеток в механизмах развития и обучения. Этот каскад начинается с активации ранних генов и продолжается экспрессией морфорегуляторных генов. Я попытался показать, что имеющиеся факты не противоречат данному предположению и стимулируют дальнейшие поиски в этом направлении”.

Пример иллюстрирует случай материальной связки, хотя критерий выделения этой связки не назван. Слова “геном”, “генетический уровень” и “молекулярный каскад активации генетических программ” могут иметь отношение к очень различным процессам. Эти же представления изложены на английском языке в работе [Anokhin, Sudakov, 2003]. Следует отметить, что утверждение о том, что в процессы онтогенетического развития и в процессы обучения вовлечены одни и те же молекулярные и генетические каскады, является верным лишь наполовину (из-за асимметрии ситуации). Действительно, все каскады, использующиеся при обучении, активны и в процессе развития. Однако обратное утверждение неверно. Далеко не все процессы, использующиеся в развитии, могут быть обнаружены в обучении. Наиболее яркий пример – роль гомеобоксных генов в раннем развитии и отсутствие чего-либо подобного в процессе обучения взрослого животного. В действительности, полная идентичность процессов относится лишь к случаю динамических перестроек, имеющих место в раннем развитии и обучении, – когда речь идет о процессах усиления и стабилизации синапсов в ходе выбора клеточных групп из предсуществующего разнообразия. Но в процессы создания самого этого разнообразия в раннем онтогенезе вовлечены как раз те молекулярно-генетические механизмы, которые никак не используются в процессах обучения взрослого животного. Процессы нейрогенеза в гиппокампе и обонятельной системе у взрослых животных, плюс очень слабый процесс нейрогенеза в коре, поставляющие новые клетки для пополнения “предсуществующего разнообразия”, модулированы процессами обучения лишь в генерализованном виде, когда один и тот же процесс повышения нейрогенеза может являться результатом абсолютно разных поведенческих событий (взаимнооднозначное соответствие между локальными процессами нейрогенеза и конкретными свойствами эпизодов обучения, по всей видимости, отсутствует).

Рассмотрим еще один пример объединяющей теории – теории функциональных систем. Последняя является примером объединяющей концепции с идейной связкой. В рамках этой концепции выявлен критерий выделения связки (так называемый “системообразующий фактор” – положительный результат) [Анохин, 1978, с. 60–61, 69–70].

«В каком случае мы могли бы говорить именно об общей теории систем? Только в том случае, если бы были даны убедительные доказательства того, что она может быть отнесена к самым разнообразным классам явлений, т.е. выявляет какие-то общие черты в разнообразных классах явлений, например в

неорганической природе, организме, машинах, обществе. Так клеточная теория является, несомненно, общей теорией для всего живого на земном шаре, поскольку клеточное образование является общим и изоморфным фактором для всех организмов независимо от уровня их развития и положения на биологической лестнице. Значит, растения и животные именно по этому критерию оказываются изоморфными образованиями.

Исходя из всего сказанного, мы можем построить следующий ряд логических положений.

1. Теория может получить право стать общей только в том случае, если она вскрывает и объединяет собой такие закономерности процессов или механизмов, которые являются изоморфными для различных классов явлений.

2. Изоморфизм явлений различных классов может быть выявлен только в том случае, если мы найдем достаточно убедительный критерий изоморфности. Чем более значимым является этот критерий для разбираемых явлений, тем более выраженным является их изоморфизм.

3. Для принятия “общей теории систем”, пригодной для различных классов явлений, наиболее важным критерием изоморфности, естественно, является изоморфность системообразующего фактора. .»

«.Ниже и будет сделана попытка вывести системообразующий фактор из свойств живого организма и обсудить изоморфность этого фактора для различных классов явлений (организма, машины, общества).

Конкретный результат деятельности системы как системообразующий фактор

Достаточно понаблюдать после каких-либо нарушений за восстановлением какой-нибудь простой и очевидной функции с весьма четким результатом, например за удержанием тела человека в вертикальном положении, чтобы ответить с определенностью на поставленные выше вопросы.

Таким императивным фактором, использующим все возможности системы, является полезный результат системы, в данном случае вертикальная поза, и формируемая им обратная афферентация. Именно достаточность или недостаточность результата определяет поведение системы: в случае его достаточности организм переходит на формирование другой функциональной системы с другим полезным результатом, представляющим собой следующий этап в универсальном континууме результатов [Анохин, 1970].

В случае недостаточности полученного результата происходит стимулирование активирующих механизмов, возникает активный подбор компонентов, создается перемена степеней свободы действующих синаптических организаций и, наконец, после нескольких “проб и ошибок” находится совершенно достаточный приспособительный результат.

Мы не вскрываем всех деталей механизмов, при помощи которых система подбирает необходимый на данный момент результат. Это будет сделано в одном из последующих разделов статьи. Сейчас же нам необходимо лишь дать исчерпывающую формулировку системы, в которой результат является ведущим компонентом.

Включение в анализ результата как решающего звена системы значительно изменяет общепринятые взгляды на систему вообще и дает новое освещение ряду вопросов, подлежащих глубокому анализу.

Прежде всего оказывается возможным как всю деятельность системы, так и ее всевозможные изменения представить в терминах результата, что еще больше подчеркивает его решающую роль в поведении системы. Эта деятельность может быть полностью выражена в вопросах, отражающих различные этапы формирования системы.

1. Какой результат должен быть получен?
2. Когда именно должен быть получен результат?
3. Какими механизмами должен быть получен результат?
4. Как система убеждается в достаточности полученного результата?

По сути дела эти четыре вопроса решаются основными узловыми механизмами системы. Вместе с тем в них выражено все то, ради чего формируется система.

Возьмем для примера последний вопрос. Центральная нервная система должна непременно иметь информацию о полученном результате. Мы знаем, что в механических системах эта информация называется “обратная связь”. В нашей лаборатории она получила название “обратная афферентация”, или “санкционирующая афферентация”, поскольку она может санкционировать последнее распределение в системе эфферентных возбуждений, обеспечивающих достижение полезного результата.

Все это будет четко показано в дальнейшем изложении на основе конкретных физиологических механизмов. Сейчас же нам необходимо отметить одно решающее обстоятельство: результат обладает императивными возможностями реорганизовать распределение возбуждений в системе в соответствующем направлении.

Итак, мы видим, что формирование системы подчинено получению определенного полезного результата, а недостаточный результат может целиком реорганизовать систему и сформировать новую, с более совершенным взаимодействием компонентов, дающим достаточный результат.

Что может быть более убедительным для доказательства справедливости положения о том, что результат является в самом деле центральным фактором системы? И вместе с тем очевидно, что не может быть понятия системы без ее полезного результата».

Данный пример иллюстрирует случай идейной связки и в этом отношении он существенным образом отличается от предшествовавшего: результат как системообразующий фактор предопределяет разделение на центр и периферию, т.е. основное разделение, встречающееся во всех без исключения функциональных системах.

Относительно последнего предложения П.К. Анохина о том, что “не может быть понятия системы без ее полезного результата” существует альтернативная точка зрения – это точка зрения Александра Александровича Богданова. Если Петр Кузьмич Анохин выделил из понятия-представления “система” по-

лезный результат, в результате чего система разделилась на две части – центр и периферию, и одновременно образовалось два класса объектов – “системы” в смысле Анохина (функциональные системы) и “несистемы” в смысле Анохина (просто системы), то Александр Александрович Богданов пошел по другому пути – заменил обсуждение понятий “система” и “несистема” на обсуждение трех понятий: “организованный комплекс”, “нейтральный комплекс” и “дезорганизованный комплекс”. Говоря методическим языком, А.А. Богданов разделил понятие-представление “система” на два понятия – “организованный комплекс” и “дезорганизованный комплекс”. Разделение А.А. Богданова аналогично разделению, которое ввел Александр Михайлович Уголев, когда перешел от обсуждения “полезного эффекта” к обсуждению “положительного эффекта функции” и “отрицательного эффекта функции”.

В справедливости приведенных рассуждений можно убедиться, ознакомившись с текстом самого Богданова [1989, с. 113–115]:

«Биологи уже давно характеризовали организм как “целое, которое больше суммы своих частей”. Хотя, употребляя эту формулу, они сами вряд ли смотрели на нее как на точное определение, особенно ввиду ее внешней парадоксальности; но в ней есть черты, заслуживающие особого внимания. Она не включает фетиша – ставящего цели субъекта, и не сводится к тавтологии – к повторению того же другими словами. А ее кажущееся или действительное противоречие с формальной логикой само по себе еще ничего не решает: ограниченность значений формальной логики вполне установлена научно-философской мыслью.

Что, собственно, подразумевалось под словами “организм есть целое, которое больше суммы своих частей”? В каком смысле или отношении он больше этой суммы? Дело идет, очевидно, об его жизнеспособности, об его силе в борьбе с окружающей средой. В разъединенном состоянии части сколько-нибудь сложного организма обладают жизнеспособностью либо бесконечно малой, либо настолько пониженной, что сумма ее величин, если бы ее удалось численно выразить, была бы, конечно, гораздо меньше величины, соответствующей живому целому: тело, лишенное руки, и рука, от него отрезанная, – достаточный пример. Но исследовать вопрос на таких сложных системах, как организм, и таких относительных, трудноизмеряемых величинах, как жизнеспособность, всего менее удобно; лучше начать с комбинаций более простых. (А где показано, что закономерности в области “таких сложных...” идентичны закономерностям в области “более простых”? Это неверное предположение).

Таково, например, элементарное сотрудничество. Уже соединение одинаковых рабочих сил на какой-нибудь механической работе может вести к возрастанию практических результатов в большей пропорции, чем количество этих рабочих сил. Если дело идет, положим, о расчистке поля от камней, кустарников и корней и если один человек расчищает в день 1 десятину, то два вместе выполняют за день не двойную работу, а больше: 2.25–2.50 десятины. При 3, 4 рабочих отношение может оказаться еще более благоприятным – до известного предела, разумеется. Но не исключена и та возможность, что 2, 3, 4 работника совместно выполняют менее чем двойную, тройную, четверную работу. Оба

случая всецело зависят от способа сочетания данных сил. В первом случае вполне законно утверждение, что целое оказалось практически больше простой суммы своих частей, во втором – что оно практически ее меньше. Первое и обозначается как организованность, второе – как дезорганизованность.

Итак, сущность этих понятий сводится к сочетанию активностей, взятому с его практической стороны; и для полной ясности формулы о целом, которое больше или меньше суммы своих частей, ее надо дополнить этим словом “практически”. Тогда она становится простым выражением несомненного, бесспорного факта. И все-таки с логической стороны некоторая парадоксальность в ней остается, по крайней мере для среднего современного мышления. Оно легко представляет себе, каким образом соединение активностей может уменьшить их практическую сумму: это происходит тогда, когда они друг другу противодействуют, вполне или отчасти друг друга парализуют, уничтожают, словом, взаимно “дезорганизуются”. Но каким образом величины могут соединяться так, чтобы это увеличивало их практическую сумму? С первого взгляда, здесь получается какое-то создание из ничего.

В действительности загадка решается просто – надо только представить организуемые активности вместе с теми сопротивлениями, которые они преодолевают. Почему два работника совместно выполняют расчистку поля не в 2, а например, в 2.5 раза быстрее, чем один? Экономист в ответ на это укажет такие моменты: во-первых, сама совместность работы действует на нервную систему работника оживляющим, ободряющим образом и тем повышает интенсивность труда; во-вторых, соединение двух сил позволяет преодолевать препятствия, каждую из них в отдельности превышающие, а многие препятствия, ее не превышающие, но для нее значительные, осиливать гораздо быстрее».

С содержательной стороны пример А.А. Богданова показывает, что области эффективности теории функциональных систем и теории организованных (дезорганизованных) комплексов различаются: область эффективности представлений А.А. Богданова соответствует случаям относительно простых систем, образованных взаимозаменяемыми в определенном отношении элементами, в то время как область эффективности представлений П.К. Анохина соответствует более сложным системам, образованным элементами, отдельное существование которых бессмысленно (например, отдельное существование “центра” и отдельное существование “периферии” может иметь место только в нашем воображении).

С методической стороны случай Богданова содержит два новых деления: 1) деление на “организованные” и “дезорганизованные” комплексы; 2) деление на “активности” и “сопротивления”. Каждому из этих делений предшествовало слитное понятие: 1) рассматривались только “организованные комплексы” как единственный случай комплексов вообще; 2) рассматривались только “активности” и считалось, что поведение комплекса всегда целиком определяется только его активностями.

Следующий пример также принадлежит А.А. Богданову – это закон относительных сопротивлений (закон наименьших). Он интересен не только с методической стороны (иллюстрирует введение деления как основной шаг

при построении концепции), но и со стороны содержательной, поскольку помогает понять причины отсутствия наследования слитных приобретенных признаков в живой природе (последнему вопросу посвящена основная часть настоящей книги).

Закон относительных сопротивлений (закон наименьших)*

“Суммарная устойчивость комплекса по отношению к данной его среде есть, очевидно, сложный результат частичных устойчивостей разных частей этого комплекса по отношению к направленным на них воздействиям. Надо поэтому исследовать, какова именно связь между устойчивостью отдельных частей и того целого, которое из них образовано.

Пусть имеется цепь, состоящая из звеньев неодинаковой прочности. На этой цепи подвешиваются тяжести. Большинство звеньев способны, не разрываясь, выдержать вес до 1000 кг, некоторые до 1500, а одно звено – только 500 кг; при большей тяжести она разорвется в наименее прочном звене. Структурная устойчивость целого определяется наименьшей его частичной устойчивостью. Эта схема относится не только к механическим системам, но решительно ко всяким: физическим, психическим, социальным. Если организации людей, например армии, приходится преодолевать разрушительные воздействия, то и ее устойчивость зависит от наименьшей из частичных; и точно так же логическая цепь доказательств рушится, если одно из ее звеньев не выдерживает ударов критики.

Но на практике обыкновенно система подвергается не равным и не равномерным воздействиям в разных своих частях. Даже в нашем примере с цепью: ее верхние звенья должны выдерживать, кроме подвешенной тяжести, еще вес всех нижних звеньев, что может иногда составить решающую разницу; фронт армии подвергается ударам неравной силы в разных пунктах и в разное время и т.п. Поэтому приходится ввести понятие об относительном сопротивлении. В механизме, называемом сложным блоком, при поднятии тяжестей одна веревка должна выдерживать, например, 1000 кг, между тем как другая – всего 500, третья – 250, четвертая – 125 кг и т.д. Если первая из них способна противостоять натяжению в 1500 кг, то ее относительное сопротивление будет $1500/1000$, т.е. 1.5; если для второй предельное натяжение 600, то ее относительное сопротивление 1.2; если для третьей оно всего 250, то относительное сопротивление равно 1; произойдет полная дезинтеграция между сцеплением ее частей и действием тяжести, причем, как мы знаем, веревка разорвется. Тем более она разорвалась бы, если бы в какой-нибудь части относительное сопротивление оказалось меньше единицы.

Если изменяется величина внешних воздействий или структурное состояние самой системы, то достаточно, чтобы в какой бы то ни было ее части на какой бы то ни было краткий промежуток времени установилось относительное

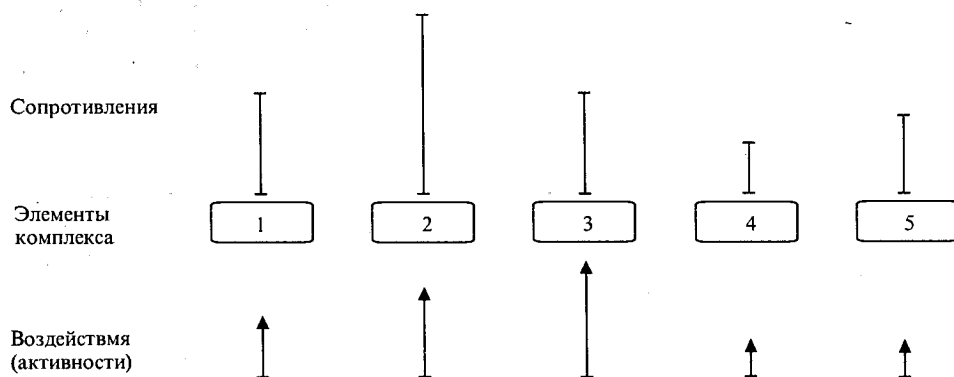
* Цит. по: [Богданов, 1989, кн. 1. с. 216–217].

сопротивление ниже единицы, и разрушительный процесс произойдет; насколько значительный и глубокий, это, конечно, зависит от всей суммы организационных условий. Заснувший на минуту богатырь может быть убит ничтожным карликом. Достаточно, чтобы на поверхности тела человека эпидермис был поврежден ранкой в 1/10 миллиметра длины и ширины, что составляет меньше стомиллионной доли его поверхности, и чтобы болезнетворные микробы всего на одну секунду имели фактический доступ в эту ранку, – и организм заражен, быть может, смертельно.

Устойчивость целого зависит от наименьших относительных сопротивлений всех его частей во всякий момент – закономерность громадного жизненного и научного значения. В этом виде положение охватывает весь организационный и дезорганизационный опыт, относящийся к ингрессивным комплексам. Во всякой борьбе оно есть принцип и нападения, и защиты – в войне, в простой драке, фехтовании, шахматной игре, охоте и т.п. Часто целый ряд сложнейших маневров, совершенно непонятных для непосвященного, бывает направлен к тому, чтобы в некотором пункте в некоторый предвиденный момент получить относительное сопротивление ниже единицы (т.е. меньше той активности, которой оно будет противостоять). Тактика защиты, напротив, стремится, часто также весьма сложными путями, во всяком угрожаемом пункте во всякий момент поддерживать величину относительного сопротивления не ниже единицы".

С методической стороны, А.А. Богданов мысленно разделил цельный комплекс на элементы с большими и малыми относительными сопротивлениями.

Ситуацию можно представить в виде картинки:



Цифрами 1–5 обозначены 5 элементов, образующих комплекс. Вертикальными отрезками над элементами выражены сопротивления комплексов; стрелками под элементами изображены внешние влияния (активности), направленные на соответствующие комплексы (длины отрезков и стрелок отражают величины соответствующих сопротивлений и активностей).

В приведенном примере наименьшим относительным сопротивлением обладает элемент № 3, поскольку его сопротивление практически равно действующей на него активности. Если перед кем-либо встанет задача повышения устойчивости рассматриваемого комплекса, то это должно быть сделано путем уве-

личения сопротивления только элемента № 3. Модификация остальных элементов комплекса либо вообще бессмысленна, либо будет иметь небольшой эффект только за счет косвенных и незначительных влияний на сопротивление элемента № 3, ограничивающего устойчивость всего комплекса.

Интересно, что аналогичных взглядов (похожих на “закон наименьших”) придерживался Т.Д. Лысенко в частном вопросе о получении новых сортов сельскохозяйственных растений: “...родителей необходимо подбирать по принципу наименьшего количества отрицательных признаков, а не по наибольшему количеству положительных” (цит. по: [Сойфер, 1993, с. 74]).

Александр Александрович Богданов сформулировал закон относительных сопротивлений (закон наименьших) применительно к процессам разрушения и сохранения комплексов.

Генрих Саулович Альтшуллер показал важнейшую роль сходной закономерности в процессе развития любой технической системы. Связь процессов развития с неравномерностью функционирования элементов комплекса была впервые установлена именно Альтшуллером. Формулировка Альтшуллера приведена ниже [Альтшуллер, Шапиро, 1956, с. 41]:

1. Отдельные элементы машины, механизма, процесса всегда находятся в тесной взаимосвязи.

2. Развитие происходит неравномерно: одни элементы обгоняют в своем развитии другие, отстающие.

3. Планомерное развитие системы (машины, механизма, процесса) оказывается возможным до тех пор, пока не возникнут и не обострятся противоречия между более совершенным элементом системы и отстающими ее частями.

4. Это противоречие является тормозом общего развития всей системы. Устранение возникшего противоречия и есть изобретение.

5. Коренное изменение одной части системы вызывает необходимость ряда функционально обусловленных изменений в других ее частях.

Можно предположить, что закон неравномерности развития частей системы применим не только к развитию любой технической системы (машины), но и к эволюции любой произвольно выбранной функциональной (в смысле Анохина) системы организма.

Это предположение коренным образом изменяет представления о проблеме наследования благоприобретенных признаков и биогенетическом законе Мюллера–Геккеля (см. основную часть настоящей книги).

Итак, множество вышеприведенных примеров показывает, что возникновение всякой значимой концепции, как “объединяющей”, так и “разделяющей”, связано в действительности с разделением слитного понятия–представления на два отдельных. Причем обычно после декларирования разделения следует выявление критерия разделения, а далее, после введения критерия, иногда следует нахождение экспериментально наблюдаемого показателя разделения, как это было показано в основном тексте настоящей книги.

П р и л о ж е н и е 3

Функциональный взгляд и взгляд со стороны молекулярно-клеточных механизмов

Любой происходящий в организме процесс, в том числе и процесс, протекающий в течение эволюционного эпизода, может быть охарактеризован по крайней мере с двух сторон: с функциональной и со стороны молекулярно-клеточных механизмов. Под определенностью функциональной стороны процесса мы понимаем знание субстрата и конечного продукта процесса, а также знание пространственно-временных условий, при которых данный субстрат переходит в данный продукт. Под определенностью молекулярно-клеточных механизмов процесса мы понимаем знание конкретных ферментов, клеток, биохимических каскадов, участвующих в рассматриваемом процессе и обеспечивающих протекание последнего.

Поэтому любая гипотеза о процессе может быть построена исходя по крайней мере из двух различных точек зрения.

Согласно первой точке зрения при мысленном конструировании процесса его локальные участники определяются на основе их местных функций (т.е. их субстратов и продуктов) и далее конфигурируются так, чтобы обеспечить протекание основного процесса наиболее эффективным образом (с наибольшим отношением положительного эффекта к факторам расплаты). При таком подходе часто локальные участники процесса остаются определенными только на функциональном уровне. Иногда даже невозможно сказать, является ли какой-то конкретный участник ферментом, клеткой или отдельным органом.

Согласно второй точке зрения при мысленном конструировании процесса исходят из предположения о том, что известные конкретные элементы (клетки, ферменты, органы) принимают участие в процессе. При этом свойства самого процесса прогнозируются на основе известных свойств элементов, которые предположительно являются его участниками.

Гипотезы первого типа можно охарактеризовать, используя известную шутку, как путь “от Фени к Гене” (т.е. от “фенотипа” к “генотипу”), а гипотезы второго типа – наоборот, как путь “от Гени к Фене”. Это две совершенно различные логики, два различных мировоззрения. Сторонники второго (“от Гени к Фене”) обычно считают его истинно научным, но, как правило, не отдают себе отчета в том, что реальная вероятность существования того или иного процесса или явления в живой природе не зависит от нашего знания о нем и тем более о его молекулярных, клеточных или каких-то других механизмах. Пос-

ледняя фраза кажется полной банальностью, но тем не менее представление о том, что только знание механизма делает некое явление предметом научного исследования, является имплицитно общепринятым. Иначе невозможно объяснить существование высказываний типа: “Гипотеза Ламарка о наследовании приобретенных признаков была отвергнута, ибо не существует и нельзя вообразить никаких молекулярных механизмов, которые сделали бы такое наследование возможным” (это высказывание было процитировано Отто Ландманом в его статье о наследовании приобретенных признаков [Landman, 1991] как “типичное”).

Однако и сторонники противоположного мнения в вопросе о наследовании приобретенных признаков, которые считают такое наследование возможным, используют для аргументации абсолютно ту же самую логику, которую можно сформулировать так: “Как только будет найден механизм – наследование приобретенных признаков станет возможным, пока такой механизм не найден – наследование приобретенных признаков невозможно”. Будучи сформулированным, данное утверждение являет собою пример полного абсурда. Однако только его реальным использованием можно объяснить попытки отдельных авторов приписать “эпигенетическим механизмам” [Jablonska, Lamb, 1995] или “факультативным элементам” [Голубовский, 2001] роль главных аргументов в вопросе о наследовании приобретенных признаков. Эпигенетические механизмы обсуждались нами ранее, относительно “факультативных элементов” обращает на себя внимание “общий принцип”, сформулированный М.Д. Голубовским [2001, с. 3]: “наследование приобретенных признаков возможно в тех случаях, когда некий фенотипический признак зависит от числа или топографии факультативных элементов” Даже если закрыть глаза на то, что в наиболее ярких экспериментах с млекопитающими (к примеру, с введением морфина и тироксина [Bakke et al., 1976; Eriksson et al., 1989; Cicero et al., 1995]) роль каких-либо “элементов” полностью скрыта от анализа, и потому этот “принцип” в упомянутых случаях абсолютно бесполезен, сама логика этого принципа, равно как и его аналогов, к числу которых можно отнести “эпигенетические” рассуждения и спекуляции вокруг так называемых “эндокринных разрушителей” (“endocrine disruptors”), глубоко ошибочна.

Согласно этой логике, если бы “факультативных элементов” или же “эпигенетических систем” не существовало бы в природе вообще, то наследование приобретенных признаков было бы в принципе невозможно.

Суть этой логики сводится к тому, что свойства живой системы и протекающих в ней процессов, в данном случае наличие или отсутствие явления наследования приобретенных признаков, признаются определяемыми свойствами отдельных компонентов данной системы и свойствами молекулярных участников упомянутых процессов, причем все названные свойства считаются установленными (заданными). Такая логика имеет некоторые основания при ее применении в рамках онтогенетического эпизода.

Однако в филогенетическом масштабе времени свойства частей организма определяются в большей мере не свойствами компонентов этих частей, а потребностями целого организма. Отдельные компоненты как раз и оказались подобранными в соответствующие подсистемы организма, поскольку их свойства оказались соответствующими локальным и глобальным потребностям рассматриваемого живого существа как целого. Поэтому если бы “факультативные элементы” оказались бы, к примеру, неспособными нести функцию наследования приобретенных признаков, то для выполнения этой же функции был бы подобран другой конгломерат факторов (участников), дающих тот же или похожий фенотипический результат. Именно поэтому Трофим Денисович Лысенко в свое время говорил о том, что “химические и физические законы в биологических явлениях – те же, что и в неживой природе, но в биологических явлениях они подчинены биологическим закономерностям” [Лысенко, Нуждин, 1958, с. 42].

Таким образом, логика “от Гени к Фене” (определение особенностей процесса исходя из свойств его предполагаемых участников), которую мы обозначили как логика 2-го типа, не годна для построения критерия наследования приобретенного.

История развития биологической науки показывает, что на первом этапе развития любого направления исследований все гипотезы и аргументы, построенные по 2-му типу (по типу определения особенностей процесса исходя из свойств его предполагаемых участников), являются с очень большой вероятностью ошибочными.

В качестве примера укажем на один очень частный аргумент легендарного философа всех времен и народов – Герберта Спенсера. Данный аргумент выбран еще и потому, что по контрасту с большинством выводов Герберта Спенсера, опередивших не только свое время, но и время сегодняшнее, этот аргумент поражает своей наивностью:

«...Здесь мы естественно приходим к исследованию Грэма, показавшему, что твердые тела существуют в двух формах – коллоидной, или студнеобразной (таков, например, крахмал) и кристаллоидной, или кристаллообразной. Коллоидное состояние есть, на самом деле, динамическое состояние материи, а кристаллоидное – статическое. Коллоид обладает энергией. На него можно смотреть как на вероятный первичный источник силы, проявляющейся в жизненных явлениях. Постепенность, с которой совершаются изменения коллоидов (для чего всегда нужно время), можно считать причиной характеристичной медленности химико-физических изменений» (цит. по: [Спенсер, 1997, с. 59]).

В то же время многие гипотезы и аргументы, построенные по 1-му типу (по типу определения функций и свойств локальных участников процесса на снове наиболее эффективного протекания процесса в целом), с течением времени оказывались в принципе верными.

Следует особо отметить, что заключения о полезности гипотез 1-го типа и бесполезности гипотез 2-го относятся только к первому этапу развития ис-

следований. На втором и, особенно, на третьем этапе исследований гипотезы 1-го типа не дают ничего нового и являются потому бесполезными, в то время как гипотезы 2-го типа на этих этапах определяют развитие области. Однако приходится констатировать, что довольно часто отдельные исследователи при входе в новую, первоэтапную область пытаются переносить туда стандарты построения гипотез второго и третьего этапов.

Примером построения гипотезы 2-го типа в первоэтапной области может служить гипотеза соматического отбора Стила [Steele, 1980].

Данная гипотеза является, быть может, и по мнению самого Стила, модификацией представлений Чарлза Дарвина о “пангенезисе”; по крайней мере Стил предположил описанию своей гипотезы соматического отбора следующую цитату:

«“Затем, если орган изменен посредством его использования или не использования, его пангены будут изменены соответственно, и поэтому когда они, в процессе их циркуляции по всему телу, достигнут гонад, они произведут изменение в половых клетках”.

Концепция пангенезиса Чарлза Дарвина, цитированная Кэнноном (Cannon H.G. Lamarck and Modern Genetics. Manchester University Press, Manchester, 1959, p. 37)» (цит. по: [Steele, 1980, p. 33]).

Описанию гипотезы пангенезиса Дарвин посвятил главу XXVII “Пангенезис – временная гипотеза” в книге “Изменения животных и растений под влиянием одомашнивания” [1928, т. 3, кн. 2, с. 299–338]. Впоследствии именно эта гипотеза послужила основанием для использования имени Дарвина сторонниками Т.Д. Лысенко в качестве идейной поддержки своих представлений о наследовании благоприобретенных признаков, обозначаемых ими словосочетанием “творческий дарвинизм”.

Сам Дарвин, в частности, писал следующее:

“...Всеми единогласно признается, что клеточки или органические единицы размножаются делением, не изменяя своей природы и окончательно превращаясь в различные ткани и вещества тела. Но я принимаю, что, сверх этого способа размножения, клеточки отделяют от себя мельчайшие частицы, рассеянные по всему организму, размножающиеся в случае надлежащего питания посредством деления и превращающиеся окончательно в клеточки, подобные тем, от которых произошли сами. Эти частички можно назвать зачатками или геммулами (*gemmulae*). Они собираются со всех частей организма для образования половых элементов и, развиваясь в следующем поколении, образуют новое существо; но они способны также передаваться в покоящемся состоянии будущим поколениям и могут тогда развиваться. Их развитие должно зависеть от их соединения с другими уже отчасти развитыми или зарождающимися клеточками, предшествовавшими им в порядке развития... Зачатки отделяются каждой клеточкой или каждой единицей не только вполне развитого организма, но и на каждой ступени его развития; однако это не значит непременно, что одна и та же единица отделяет зачатки в течение всей своей жизни. Наконец,

я предполагаю, что эти зачатки, находящиеся в состоянии оцепенения, одарены взаимным сродством, побуждающим их соединяться в почки или элементы полового размножения. Таким образом, в строгом смысле слова размножение производится не половыми элементами, не почками, а всеми клеточками, из которых состоит организм. Все эти представления вместе составляют ту временную гипотезу, которую я назвал пангенезисом” [Дарвин, 1928, с. 315–316].

Гипотеза Стила основана на предположении об участии в процессе РНК-содержащих вирусов.

Краткая справка об РНК-содержащих вирусах

“РНК-вирусы являются представителями крупного класса вирусов, содержащих фермент обратную транскриптазу, так называемых ретровирусов. Название это отражает тот факт, что часть их жизненного цикла составляет процесс, обратный нормальной транскрипции, т.е. транскрипции ДНК в РНК.

Фермент обратная транскриптаза представляет собой необычную форму ДНК-полимеразы, способную использовать в качестве матрицы и РНК, и ДНК; этот фермент закодирован в РНК ретровируса и при образовании дочерних вирусных частиц всегда упаковывается в их капсид. Когда одноцепочечная РНК ретровируса проникает в клетку, обратная транскриптаза сначала синтезирует ДНК-копию этой цепи РНК, в результате чего образуется гибридная ДНК-РНК-спираль, которую тот же фермент использует затем для образования двойной спирали, состоящей уже из двух цепей ДНК. Эта ДНК-копия вирусного РНК-генома включается в хромосому клетки-хозяина. Включению способствует закодированный вирусом фермент, осуществляющий сайт-специфическую рекомбинацию; он узнает определенную нуклеотидную последовательность в вирусной ДНК и катализирует включение вирусной ДНК практически в любой участок хромосомы клетки-хозяина. Следующий этап инфекционного процесса составляет транскрипция интегрированной вирусной ДНК РНК-полимеразой клетки-хозяина; в результате появляется большое число молекул вирусной РНК, идентичных исходному инфицирующему геному. Завершается процесс трансляцией этих молекул РНК с образованием капсидных и мембранных белков, а также обратной транскриптазы; наконец, происходит сборка новых вирусных частиц, окруженных оболочкой, которые отпочковываются от клеточной мембраны” [Албертс и др., 1994, с. 320–321].

Краткая справка об одной из особенностей поведения ретровирусов

«Как модель переноса клеточных генетических элементов некоторые авторы использовали передачу экзогенными ретровирусами компонентов генома эндогенных вирусов. Например, вирус саркомы Рауса (RSV) захватывает из клеток изменяющий его специфичность к хозяевам *chf* (chicken helper factor) – по-видимому, ген *env* эндогенного вируса... Примечательно, что захват *chf* происходит при заражении RSV только тех клеток, в которых *chf* экспрессируется, т.е. синтезирует *chf*-РНК. Поэтому Вейс предположил, что первоначаль-

но в вирион попадают одновременно RSV- и *chf*-РНК, а их рекомбинация происходит при образовании ДНК провируса в ближайшем репликативном цикле. По мнению автора, так же могут трансдуцироваться и другие виды клеточных РНК. Действительно, например, вирус лейкемии Фрейнда захватывает в свои вирионы глобиновую мРНК при размножении на клетках мыши, образующих глобин...

Захват капсидами клеточной мРНК стимулируется при некоторых делециях части вирусного генома... Найден мутант, замечательный тем, что его РНК, синтезируемая на провирусе, не упаковывается в вирионы и составляет менее 1 % попавшей в них РНК. В них упакована преимущественно поли(А)-содержащая клеточная мРНК. Вирионы мутанта способны также переносить РНК чужеродных ретровирусов...

Включение мРНК в состав вирионов и ее последующая транскрипция в ДНК были подтверждены следующим способом... Изолированную мРНК гена *env* вируса, ассоциированного с RSV (RAV-2), инъецировали в клетки, трансформированные дефектным по *env* вирусом саркомы Рауса (RSV). Инъецированная *env*-мРНК обеспечила образование трансформирующего вируса... Он заражал другие клетки и размножался там много дней. По-видимому, инъецированная *env*-мРНК упаковывалась в вирионы, а в зараженных ими клетках *env*-мРНК транскрибировалась в ДНК.

Транскрипты хозяйских генов легко могут попадать в вирионы, а затем “ревертироваться” в ДНК в тех случаях, когда клеточные гены считываются в виде единых молекул РНК, иницированных на LTR провирусов: такие “гибридные” РНК обнаружены...» [Хесин, 1984, с. 284–285].

Краткое описание гипотезы Стила приведено в монографии [Jablonka, Lamb, 1995, p. 49]:

«...имеет место результат следующей последовательности событий: первое, мутации случаются в соматических клетках; второе, клетки с благоприятными мутациями пролиферируют и в конечном счете становятся доминирующими в ткани или органе, т.е. клональная селекция имеет место; третье, эндогенный вирусный вектор захватывает копии хозяйской новой “мутантной” мРНК, произведенной успешливыми клетками, и транспортирует ее в зародышевую линию; последнее, новая генетическая информация, переносимая ретровирусом, интегрируется в ДНК клеток зародышевой линии посредством процесса, использующего обратную транскриптазу».

Сам Стил пишет: “Гипотеза соматического отбора может быть суммирована следующим образом. Первый шаг заключается в случайном возникновении соматических мутаций и их клональной селекции под действием благоприятствующего стимула из окружающей среды. Второй шаг включает передачу этой клонально отобранной информации в эндогенный РНК-вирусный вектор (ретровирус), который осуществляет интеграцию соматически отобранного мутантного гена в ДНК зародышевой линии. Последний шаг вовлекает

✓ классический Дарвиновский отбор, действующий на членов потомства поколения” [Steele, 1980, p. 41, 43].

Данная гипотеза использует известные особенности жизни ретровирусов и приписывает этим организмам соответствующую их известным свойствам роль в эволюции позвоночных животных. Вопрос о том, насколько свойства ретровирусов соответствуют в рассматриваемом отношении потребностям позвоночных животных, оказывается при таком подходе вопросом второй важности.

Между тем нетрудно видеть набор недостатков, сопутствующих выполнению этой функции именно ретровирусами. Первое, бросается в глаза абсолютная неуправляемость поведения ретровирусов со стороны организма хозяина (к примеру, птицы или млекопитающего). Данное свойство не осталось незамеченным и далее Стил [Steele et al., 1998] предпочитает приписывать функцию переноса наследственного материала от соматических клеток к половым В-лимфоцитам. Второе, мы не совершим большой ошибки, если вслед за Э. Майром [1974, с. 205] представим себе справедливым предположение Дэвидсона и Бриттена, высказанное ими еще в 1969 году: “На более высоких ступенях организации эволюция фактически может быть описана в терминах изменений систем регуляции”. Как соотносится гипотеза Стила с этим положением? Я совершенно согласен с утверждением, высказанным в работе [Jablonka, Lamb, 1995, p. 50]: “Теория Стила также страдает от того, что она ограничена только теми генами, которые транскрибируются. Это ограничивает тип информации, который может быть передан следующему поколению. Это серьезное ограничение, потому что часто адаптации сопряжены с генетическими изменениями в регуляции, которые вообще не включают в себя измененные последовательности, кодирующие полипептиды. Более того, многие регуляторные изменения известны как включающие в себя белковые продукты, которые присутствуют только в очень низких концентрациях, и версия пангенезиса Стила может быть с большим трудом применима к генам, производящим небольшие количества РНК”.

Относительно гипотезы Стила Jablonka и Lamb сделали и другое замечание, применимое ко многим гипотезам второго типа, находящимся на ранних стадиях собственного развития: “Теория требует последовательности, по-видимому, независимых событий (соматическое мутирование, соматический отбор, передача РНК зародышевым клеткам, обратная транскрипция, соответствующая интеграция), каждое из которых имеет низкую вероятность осуществления. Случаи, когда они произойдут все вместе, должны быть очень редки” [Jablonka, Lamb, 1995, p. 49–50].

Гипотезы второго типа, такие как гипотеза Стила, обычно считают истинно научными, в то время как гипотезы первого типа часто относят либо к философии, либо к научной фантастике (science fiction). При этом многими активно работающими исследователями научно-фантастическая литература вместе с литературой философского характера однозначно классифицируется как нечто второсортное, недостойное прочтения.

Однако в действительности «...История научной фантастики дает яркие примеры превращения “невозможного” в “возможное”.

В целом получается такая картина (анализ проведен Г. Альтовым):

Авторы	Общее количество фантастических идей	Судьба фантастических идей					
		Сбылись или обязательно сбудутся в ближайшее время		Подтвердилась принципиальная осуществимость		Оказались ошибочными или неосуществимыми	
		количество	%	количество	%	количество	%
Ж. Верн	108	64	59	34	32	10	9
Г. Уэллс	86	57	66	20	23	9	11
А. Беляев	50	21	42	26	52	3	6

Столетняя история научной фантастики свидетельствует: у смелых идей большая вероятность осуществления, чем у идей осторожных» [Саламатов, 1990, с. 149].

В целом, при построении гипотезы в первоэтапной области предпочтительно стремиться к ее большей функциональности, большей фантастичности и большей эффективности в смысле А.М. Уголева. Что же касается ее кажущейся “реальности”, известности ее материального обеспечения и изученности отдельных предполагаемых участников процесса, то эти факторы лучше признать второстепенными.

Однако и гипотезы об участии хорошо изученных компонентов в плохо изученных процессах обладают своеобразным обаянием: интересно угадать, что именно данный фермент (например, обратная транскриптаза) принимает участие в конкретном процессе (например, в эволюции позвоночных).

Приложение 4

П.К. Анохин. Единство центра и периферии в нервной деятельности (1935)*

Идея рефлекса, как и идея нервного центра, исторически складывались под влиянием главным образом аналитических достижений физиологии. При изучении структуры и функций центральной нервной системы сталкивались с весьма тонким разделением нервных центров на отдельные элементарные единицы. Именно эта морфологическая возможность обусловила специальный тип мышления, благодаря которому каждый наблюдаемый нервный акт приурочивался к определенной морфологической единице. Значение самих органов, выполняющих ту или иную функцию в конструировании центрального нервного импульса, вообще не учитывалось. Периферия как организующий фактор, как фактор, направляющий и корригирующий всякую эффекторную функцию, нейрофизиологами никогда не принималась во внимание и не получила правильной оценки. Только в последние годы благодаря целому ряду достижений как в области самой нейрофизиологии, так и в смежных дисциплинах (биология и невропатология) стали выдвигаться новые точки зрения, ставящие акцент на периферическом аппарате при конструировании того или иного нервного комплекса (Bethe, Uexkul, Weizsacker).

Одним из главнейших экспериментальных приемов, с помощью которого может быть изучено это влияние периферических органов на конструирование нервной деятельности, является метод анастомоза нервных стволов с разнородной функцией, т.е. соединение определенного нервного центра с не свойственными ему исторически периферическими органами. Этот метод позволяет вскрыть те закономерности, которые обуславливают историческое объединение центра и периферии в едином нервном акте.

Анастомоз разнородных по функции нервов ставит центр и периферию в условия их первоначальной неадекватности, и весь дальнейший период взаимного срабатывания происходит по тем же закономерностям, по каким происходит и организация нервной деятельности в онтогенезе. Важным различием, однако, является то, что разнородный анастомоз производится в условиях уже сложившихся онтогенетически центрально-синаптических связей, и именно этим осложняется процесс перестройки, названный нами реинтегративным процессом. В условиях анастомоза нервный центр и периферический орган,

* Цит. по: [Анохин, 1980а, с. 15–25].

хотя и вступают в новые отношения и приходят к полному единству в их функции, все же первоначальная исходная их характеристика является не только функционально, но даже (с точки зрения организации определенных синапсов) и морфологически различной.

Нервные анастомозы для решения вопроса о пределах перестройки нервных центров употреблялись и ранее многими авторами (Rawa, Bethe, Osborn, Kennedy), но, несмотря на сравнительно многочисленные эксперименты в этой области, вопрос об основных механизмах этой перестройки до сих пор остается неясным. Это несоответствие большого количества экспериментов и относительной скудости результатов объясняется одним обстоятельством: ни в одном из прежних экспериментов мы не имели определенного и точного показателя, по которому можно было бы судить о различных этапах этой перестройки. Между тем совершенно очевидно, что именно в области этих исследований необходим был точный, постоянно наблюдаемый показатель как со стороны эфферентной, так и со стороны афферентной функции перестраиваемого нервного центра.

С самого начала во всех своих экспериментах мы стремились восполнить этот недостаток тем, чтобы заранее подобрать такого рода нервный анастомоз, который позволил бы нам иметь и афферентный, и эфферентный показатель, причем основное требование, которое мы при этом себе предъявляли, заключалось в том, чтобы этот показатель был удобен для объективной регистрации. Как известно, во всех прежних экспериментах таким показателем перестройки нервного центра являлось восстановление общей локомоции. Совершенно очевидно, что этот диффузный показатель регистрирует только конец реинтегративного процесса, не давая возможности физиологу руководить им и точно учитывать все его детали.

Исходя из всех этих соображений, мы проделали анастомоз блуждающего нерва с одним из нервов передней конечности. Блуждающий нерв перерезался на шее немного выше нижнего шейного симпатического ганглия и центральный отрезок его пришивался к периферическому отрезку одного из нервов передней конечности (*n.n. radialis, medianus, subscapularis*). Расчет этой операции был такой. Так как лучевой нерв представляет собой нерв смешанный, то центробежные импульсы от ядра *n. vagi* могли попасть в мышцы конечности, а афферентные раздражения кожи и мышц могли попасть в ядро блуждающего нерва. Действительно результаты операции показали, что наш расчет был правилен. Через некоторое время (около полутора месяцев) раздражение кожи в виде почесывания вызвало кашлевые явления и рвоту. Центробежные же импульсы с ядра блуждающего нерва проявлялись в сокращении мышц, причем эти сокращения были трех стадий. В первой стадии мышцы сокращались в ответ на прямое раздражение блуждающего нерва, это было, так сказать, пассивное сокращение мышц. Во второй стадии мышцы, получившие иннервацию от блуждающего нерва, были способны производить ритмические сокращения синхронно с актом дыхания и также проделывали ряд сокращений при совершении животным глотательного акта. Такие сокращения мышц были совершенно отчетливыми даже и у ненаркотизированного животного; конечность при этом замет-

но двигалась, а мышцы, при этом сокращавшиеся, могли быть легко прощупаны через кожу и таким образом этот тип сокращения мог быть легко подвержен детальному исследованию.

Во всех дальнейших наших исследованиях мы взяли эти проявления, т.е. афферентную и эфферентную функции, как показатели состояния перестраиваемого нервного центра.

В дальнейшем мы проделали еще целый ряд нервных анастомозов, но уже с другим расчетом: мы искали разнообразные воспринимающие поверхности, которые бы разнились по своему рецепторному аппарату. В качестве таких поверхностей мы брали роговицу и слизистую оболочку языка. Для этого мы проделывали анастомоз блуждающего нерва со зрительным и язычным нервами. Все эти анастомозы-операции убедили нас в том, что избранные нами рецепторные поверхности могут быть прекрасным объектом для изучения состояния нервного центра.

Наряду с этими анастомозами, производя анализ специфических отношений между центром и периферией, мы проделали ряд операций, которые сводились к тому, чтобы точнее проанализировать состояние нервного центра на всех этапах перестройки. Сюда относится анализ значения п. recurrentis в составе анастомоза, значения задних и передних корешков спинного мозга, значения мышечного аппарата, значения нервного рубца и т.д. Все эти исследования в оригинальном изложении представлены нами в специальном сборнике работ нашей лаборатории и поэтому здесь как методика, так и сами конкретные наблюдения будут опущены.

Все дальнейшее изложение будет касаться главным образом общих выводов, которые мы имели возможность сделать на основании наших исследований.

Эти исследования показали, что выбранные нами показатели (кашель, рвота и дыхательные движения мышц), эволюционируя во времени на протяжении весьма длительного периода (до трех лет), дают определенную возможность подметить ряд закономерностей так называемого “переучивания” нервных центров.

Главнейшие из этих закономерностей заключаются в следующем.

1. Все афферентные раздражения, поступающие в ядро блуждающего нерва от искусственно приделанного к нему рецепторного аппарата (кожи), воспринимаются им и адресуются дальше в центральную нервную систему в соответствии со специфическими особенностями этих импульсов, т.е. в зависимости от характера рецепторных трансформаций. В этом отношении мы пришли к выводу, что рецептор афферентного нейрона и его первый центральный синапс являются образованиями адекватными и что эта адекватность создается онтогенезом.

2. В первичных афферентных центрах импульс всегда является строго специфичным в зависимости от того рецептора, которым он послан, и никогда не иррадирует на соседние нервные образования, как бы близко топографически они ни были расположены.

3. Эти специфические отношения создаются в связи с энергетическими особенностями периферического импульса, онтогенетически закрепляются в дан-

ной функциональной системе и, очевидно, конкретизируются в особом характере синаптических межцентральных связей.

Все это заставляет нас выдвинуть на первый план при изучении механизма нервной деятельности и ее перестройки проблему первого центрального синапса. То, что обычно с точки зрения старой классической теории локализации понимается как неизменяемая специфичность, главным образом связано и зависит от специфичности этого первого центрального синапса.

4. Эфферентный импульс менее специфичен и при достаточной силе может иррадиировать на соседние нервные образования. Он поступает на определенные эффекторные органы только потому, что постоянные центrostремительные импульсы от этих органов прокладывают ему путь к данному конечному полю. Это значит, что специфичность конечного эффекторного нейрона создается специфичностью определенных афферентных импульсов, включенных в данную функциональную систему. При устранении этих импульсов конечный нейрон делается доступным каждому эффекторному импульсу данной системы.

5. В процессе регенерации разнородных нервных стволов в условиях анастомозов, как показали наши исследования, важнейшую роль, в особенности в первом периоде регенерации, играет нервный рубец. Он обобщает и переадресовывает каждый импульс, который приходит в него с периферии. Благодаря этому обобщению на протяжении всего периода регенерации адекватные импульсы и структуры в центрах и на периферии “находят” друг друга, а в зависимости от этого и строится все дальнейшее развитие реинтегративного процесса.

Благодаря этим соотношениям определенное периферическое поле с весьма изолированными рецепторами связывается через обобщающий рубец с определенным более или менее обширным нервным центром, также имеющим специфические пункты.

Это значит, что каждый импульс, поступающий с периферии, может найти адекватный ему нервный комплекс или нервную клетку только благодаря их взаимной специфической самонастроенности. Все это в особенности касается тех случаев, где регенерируют части однородного перерезанного нерва.

Все наши эксперименты, как и эксперименты прежних авторов-физиологов и морфологов (Б.И. Лаврентьев), убеждают нас в том, что периферия ни при каких условиях не теряет своей специфичности. Какой бы нерв ни подходил к органам, в конце концов органы продуцируют тот импульс, который связан с их тканевой характеристикой. Таким образом, всякая изменчивость функций связана с изменчивостью именно в нервных центрах, а не на периферии. Это лишний раз подчеркивает громадное значение специфичности тех импульсов, которые посылаются периферическими органами. Они бомбардируют нервные центры потоком импульсов, которые в конце концов и создают новые синаптические связи.

Если в результате анастомоза разнородных нервных стволов функция нервного центра в конце концов изменяется, то это изменение протекает через целый ряд стадий, которые нами были подробно охарактеризованы.

Первая стадия. Периферия получает иннервацию от гетерогенного центра и по характеру синапсов подчиняет подрастающие нервы своим специфическим свойствам. В этой стадии на прямое раздражение электрическим током анастомозированных нервов периферические органы отвечают активной деятельностью.

Вторая стадия. Периферический орган, получивший гетерогенную иннервацию, включается в активные функции гетерогенного центра, участвуя в развитии определенных явлений, свойственных той функциональной системе, в которую включен данный центр в нормальной его деятельности. В этой стадии и центр, и периферия сохраняют свою исходную специфичность и функционируют на основе совпадения адекватных особенностей импульса.

Третья стадия. Нервный центр перестраивает свою функцию, принимая участие не в той функциональной системе, в которой он участвует нормально (например, дыхательный акт), а берет на себя функцию проведения того импульса, который является адекватным для новой периферии.

Все полученные нами факты на протяжении целого ряда исследований убеждают нас в том, что абсолютной специфичности нервных центров не существует. Видимая специфичность и постоянство центров в нормальных условиях определяются только постоянством их анатомической связи с определенными периферическими органами и онтогенетической настройкой на импульс определенной специфичности. Именно из этих двух компонентов анатомических, наследственно определенных связей и функциональных особенностей импульсов, циркулирующих именно в данной системе, и состоит то, что мы обычно понимаем под локализацией данного нервного импульса. Правда, все это в значительной степени относится к первичным нервным центрам, т.е. к нервным центрам, имеющим связь с периферическими органами. Однако если эти онтогенетические константы изменяются, то любой нервный центр, даже и периферический, может переменить свою физиологическую характеристику. Это заключение выражает только лишь теоретические возможности. Надо отметить, что экспериментальное изменение нервных центров подчиняется определенным правилам, которые нами были установлены и которые дают возможность в каждом отдельном случае поставить точный прогноз “переучивания” центра на новую функцию. Эти правила заставляют нас с осторожностью говорить об изменемости любого нервного центра на любую функцию и выявляют ошибочность представления об этом вопросе всех тех авторов, которые раньше нас имели дело с анастомозами нервов. Эта ошибочность старых авторов, на наш взгляд, определяется тем, что они взяли за показатель переучивания нервного центра реакцию органа на прямое раздражение анастомозированных нервов. Наши эксперименты убедили нас в том, что органы, получившие гетерогенную иннервацию, могут реагировать на прямое раздражение нервных стволов, но они никогда не могут включиться в активную функцию искусственно приделанного к ним нервного центра. Между тем мы знаем, что все экс-

перименты с анастомозом именно вегетативных нервов при использовании прямого раздражения давали основание авторам говорить о том, что новый центр взял на себя новую функцию.

Выработанные нами правила переучивания представляют собой точные физиологические условия, при которых возможно говорить об изменяемости нервного центра.

Эти правила следующие.

Правило первое. Всякая цельная функционирующая система (акт дыхания, глотания, локомоция и т.д.) имеет определенную афферентную сигнализацию, которая направляет и поддерживает осуществление именно этого акта. Афферентные импульсы, принадлежащие к этой единой функциональной системе, могут исходить из органов, территориально очень удаленных друг от друга (например, легкое, межреберные мышцы и диафрагма для дыхательного акта), и объединяются в центральной нервной системе тончайшими временными соотношениями. Каждая функциональная система несомненно является до некоторой степени замкнутой системой, организующейся в онтогенетическом развитии животного, и, являясь местом осуществления какой-то функции, она может объединять самые разнообразные органы животного организма.

Правило второе. Изменение специфичности нервных центров при анастомозе нервов, принадлежавших к одной и той же функциональной системе (как, например, перекрест n.n. obturatorius et femoralis), происходит легко и быстро потому, что афферентная сигнализация целой системы после истечения срока регенерации остается в том же самом составе, и должно произойти только изменение временных соотношений между отдельными частями системы. Время от конца регенеративного процесса до восстановления координированной функции целой системы идет на изменение межцентральных синаптических связей, получающих теперь импульсы иной специфичности. Это изменение межцентральных синаптических особенностей происходит при анастомозе нервов одной системы относительно легко и именно потому, что все участки центральной нервной системы, относящиеся к данной функции, находятся в очень тонких временных соотношениях.

Правило третье. Переучивание центров в условиях анастомоза нервных стволов различных функциональных систем происходит значительно медленнее, иногда до 3 лет, а иногда совсем невозможно только потому, что афферентная сигнализация разных систем не совпадает во времени и каждая из них имеет определенное влияние на эффекторный аппарат своей системы. Точнее можно сказать, что если функционирует какая-то система, то при анастомозе разнородных нервов афферентные импульсы, возникающие в пределах ее, попадают на другой нервный центр и не совпадают во времени с возбуждениями, имеющимися в этом гетерогенном центре. Именно благодаря этому отсутствию тонких временных отношений две разнородные функциональные системы могут, так сказать, “не найти друг друга” в центральной нервной системе.

Правило четвертое. Чтобы наверняка произвести изменение специфичности любого нервного центра другой функциональной системы, надо соблюсти два условия: устранить всю его старую афферентную сигнализацию и направить на него полную сигнализацию от органов, которые с ним соединены заново благодаря операции анастомоза. Совершенно очевидно, что для многих операций анастомоза эти условия неосуществимы. Например, производя анастомоз подъязычного нерва с п. chordae tympani, мы не можем устранить всей афферентной сигнализации для данного органа, т.е. слюнной железы, так как она приходит к железе по целому ряду центростремительных нервов, начинающихся в полости рта. А между тем моторный центр подъязычного нерва получает свои собственные афферентные импульсы.

Таким образом, в результате нашего анастомоза мы имеем такое положение: орган придан к гетерогенному нервному центру, но к этому центру мы не можем придать афферентной системы от слюнной железы. Именно поэтому весь процесс включения нового центра в функции не свойственного ему органа происходит чрезвычайно медленно и, очевидно, никогда полностью не осуществляется.

Эти заключения дают нам основание думать, что в подавляющем большинстве всех прежних экспериментов по так называемому “переучиванию центров” действительного переучивания мы нигде не имели, а имели только функцию органа в ответ на раздражение нервных стволов. Экспериментальная разработка всех этих четырех правил изменчивости нервных центров дает широкие перспективы для практической нейрохирургии в смысле правильного выбора объекта при разнообразных операциях нейротизации.

Для характеристики соотношения центра и периферии в условиях анастомоза нервных стволов мы ввели понятия гомосистемного анастомоза и гетеросистемного анастомоза. В первом случае речь идет об анастомозе нервных стволов, принадлежащих к одной функциональной системе (например, в пределах дыхательного акта), а во втором случае – об анастомозе нервных стволов, принадлежащих к разным функциональным системам (vagus-radialis).

Результаты наших исследований хотя и говорят о возможности перестройки нервных центров, тем не менее констатируют, что в нормальных условиях, по крайней мере в первичных и конечных центрах, возбуждение распространяется не диффузно, как это понимает, например, теория резонанса Paul Weiss, а в пределах определенных систем, функционирующих в данный момент. В пределах одной системы, однако, возможна диффузность импульса, но правильный порядок и адресовка импульса в ней зависят уже от специфических форм возбуждения.

Кроме того, теория резонанса утверждает, что согласованность первого импульса и мышечного ответа заключается в том, что мышца настроена на специальный импульс. Наши исследования заставляют нас думать, что не мышца является настроенной к определенному импульсу центральной нервной системы, а что последний синапс в передних рогах спинного мозга является тем местом, которое может быть подстроено к определенному импульсу, а эта под-

стройка осуществляется афферентной сигнализацией или от данной системы, или даже от данной мышцы.

Мы распространили изучение принципов соотношения центра и периферии в нервной деятельности на эмбриогенетический период развития нервной деятельности. Соображения для этих исследований были следующие. Если в том периоде эмбриогенеза, когда еще центры не установили специальной связи с периферическими органами, нарушить целостность центральной нервной системы, то представляет большой интерес, каким образом в дальнейшем эмбриогенетическом развитии установится связь между разрушенными центрами и периферическими органами. Мы разрушали примерно на середине эмбриогенеза у морских свинок головной мозг, и эти разрушения, как показывает последующее исследование, приводили часто к абсолютно ненормальному расположению частей центральной нервной системы. Тем не менее в значительном количестве случаев оперированные зародыши после 40-дневного эмбриогенеза рождались или совершенно нормальными в смысле своих локомоторных и условнорефлекторных функций, или имели дефекты, устраняющиеся последующим постнатальным онтогенезом.

Таким образом, эти эксперименты убеждают нас в том, что уже в раннем периоде развития (эмбриогенез) периферические импульсы, оставаясь все время неизменяемыми по своей специфичности, могут организовать на основании специфических свойств возбуждения правильную функцию разрушенной центральной нервной системы. Несомненно, в этом процессе эмбриональной компенсации участвуют не только специфичность периферического импульса, но и те потенции структурного роста, которые являются результатом наследственных закладок. Дальнейшее тонкое гистологическое изучение подобного мозга нами не проводилось.

Изучение эмбриогенетических предпосылок нервной деятельности и выработка новой координации в условиях нервных анастомозов заставляют нас думать, что всякая функциональная система и даже всякий изолированный рефлекс образуются в процессе раннего онтогенеза по принципу совпадения двух одновременных возбуждений – эфферентного и афферентного, т.е. по принципу, родственному условному рефлексу. Их дальнейшая автоматизация и “безусловность” зависят от неизменяемости их афферентной сигнализации (принцип постоянства анатомической связи).

Общим выводом из всех наших исследований является то, что проблема центра и периферии в ее нейродинамическом понимании представляет собой общий физиологический базис для изучения и объяснения процессов высших отделов центральной нервной системы до коры включительно. Для высших отделов этот принцип, конечно, значительно осложнен расхождением во времени афферентных стимулов, что определяется особым утритированным развитием дистантрецепторов и относящихся к ним высших отделов центральной нервной системы. Тем не менее даже самые сложные формы высшей нервной деятельности могут быть объяснены с точки зрения общих нейродинамических принципов, вскрытых нами при изучении изменчивости нервных центров.

Приложение 5

ПОВЕДЕНИЕ И ЭВОЛЮЦИЯ

Структурные и динамические перестройки

Петр Кузьмич Анохин в работе “Проблема центра и периферии в современной физиологии нервной деятельности” (1935) ввел разделение на динамические и структурные перестройки (цит. по: [Анохин, 1975, с. 94]):

✓ «Эксперименты эти [с гомогенными и гетерогенными анастомозами] чрезвычайно доказательны в отношении наших прежних выводов. Они убеждают, что надо отличать динамическую подвижность нервного процесса в центральной нервной системе, которая может протекать в условиях моментальных перестроек, но при неизменных морфологических отношениях центрального сигнала от других перестроек, которые протекают длительно и связаны с новой сонастройкой между периферией и центром.

Для удобства исследования мы ввели понятие динамической и структурной перестройки нервных центров».

Остановимся на двух методических замечаниях.

1. Если сравнить термины “перестройка” и “пластичность”, то очевидно, что общий термин “пластичность” предполагает процесс без начала и конца, без “+” и “–”, в то время как “перестройка” предполагает четко очерченный эпизод. Полезность последнего очевидна.

✓ 2. П.К. Анохин декларировал разделение на “структурные перестройки” и “динамические перестройки”, а затем ввел экспериментально наблюдаемый показатель разделения, который впоследствии занял место отсутствующего критерия разделения: “Если мы осуществили гетерогенный анастомоз, то будет структурная перестройка; а если мы осуществили гомогенный анастомоз – динамическая”. Отсутствие критерия разделения привело к тому, что важнейшее разделение было воспринято впоследствии как частное, касающееся только анастомозов. Введенный показатель является, кстати, классификационным и предсказывающим. Кроме того, его можно назвать “строгим методическим”, поскольку он основывается не на наблюдаемом поведении системы, а только и исключительно зависит от наших действий, производимых над этой системой.

Попробуем на правах рабочей гипотезы рассмотреть следующий критерий разделения динамической и структурной перестроек:

1) если необходимо разрушение компонентов и связей старых функциональных систем, то необходима структурная перестройка, требующая длительного времени, больших энергетических и прочих затрат;

2) если достаточна достройка или параллельная постройка новых функциональных систем без разрушения старых, то возможно ограничиться динамической перестройкой, которая обычно протекает быстро.

В процессе эволюции растений и животных происходило увеличение не только структурной и не только динамической пластичности, но и перестройки, которые ранее осуществлялись только структурно, в процессе эволюции приобрели способность осуществляться динамически.

Растения и животные эволюционируют в направлении увеличения их онтогенетической пластичности – это именно то, что их объединяет. Только у растений это проявляется во внешней форме и, вообще говоря, везде, а у животных сначала в отношении только внутренних органов, а потом в отношении исключительно мозга.

Критерий разделения структурных и динамических перестроек на основе необходимости разрушения старой функциональной системы в случае структурной перестройки совместим с показателем разделения, введенным П.К. Анохиным для случаев гетеро- и гомогенных анастомозов. В пользу этого утверждения свидетельствует тот факт, что для успешной перестройки нервного центра после гетерогенного анастомоза необходимо, чтобы этот центр был лишен всей прежней обратной афферентации. Причем чем больше старой афферентации будет разрушено, тем быстрее пойдет переучивание нервного центра. В 1935 г. П.К. Анохин писал: “В случае сшивания нервов с различными функциями нервный центр продолжает сохранять свои свойства, если к нему наряду с импульсацией, идущей от новой периферии, продолжает поступать афферентная импульсация от старой периферии [Анохин, 1935]” (цит. по: [Судаков, 1997, с. 76]). У взрослого животного структурные перестройки практически всегда сопряжены с разрушением старых функциональных систем. У развивающегося животного структурные перестройки происходят по законам системогенеза и не сопряжены роковым образом с разрушением предсуществующих функциональных систем.

Критерий разделения, основанный на разрушении, позволяет ввести более универсальный показатель разделения, чем показатель, основанный на гомо- и гетерогенности анастомозов. Этот показатель следующий: если после переучивания животного оно может одинаково успешно выполнять навык, имевшийся как до, так и после переучивания, то имела место динамическая перестройка; при этом животное обладает способностью действовать как новым, так и старым способом и переключение между этими способами не занимает много времени; если же после переучивания животное не может выполнять нечто по старому образцу, т.е. реверсия навыка крайне затруднена, то имела место структурная перестройка; при этом для восстановления первоначального

навыка животному требуется количество попыток, сопоставимое с предыдущим переучиванием.

Практически все методики обучения животных, по крайней мере чисто поведенческие, имеют дело с динамическими перестройками. Человеческий опыт также дает множество примеров такого рода. Например, если человек умеет играть в теннис, держа ракетку в правой руке, а потом научается делать то же самое, держа ее в левой, то навык игры правой рукой существенно не изменяется. Если ученик выучил фрагмент музыкального произведения с ошибкой, а затем научился правильному исполнению, то он может одинаково хорошо воспроизвести как правильный, так и неверный вариант.

Воздействия психоактивных веществ также могут иллюстрировать диссоциацию между динамическими и структурными перестройками. Выработка толерантности и психической зависимости от наркотика происходит по механизмам динамической перестройки, в то время как выработка физической зависимости сопряжена со структурными перестройками. В пользу последнего свидетельствует наличие абстинентного синдрома после отмены введения препарата.

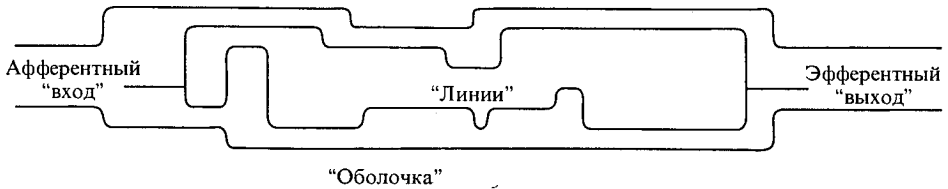
В процессе нормального онтогенетического развития имеют место как структурные перестройки, осуществляющиеся по законам системогенеза, так и динамические. В течение взрослой жизни животного структурные и динамические перестройки также могут иметь место, причем структурные только в случае специальных воздействий. Динамические перестройки в случае раннего онтогенеза и взрослой жизни совпадают по своему содержанию друг с другом и сопряжены с известными механизмами (экспрессией *c-fos*, *c-jun* и др.).

Однако закономерности структурных перестроек в случае раннего онтогенеза и взрослой жизни существенным образом различаются. Основное препятствие для структурной перестройки у взрослого животного состоит в необходимости разрушения старой функциональной системы, в то время как основная цель структурной перестройки в процессе раннего онтогенеза состоит в наискорейшей консолидации функциональной системы, причем процесс ее развития идет по известным законам – законам системогенеза (см. особенно закономерности внутри- и межсистемной гетерохронии). Очевидно, что закономерности внутри- и межсистемной гетерохронии не работают в случае структурных перестроек у взрослого животного, хотя о “наискорейшей консолидации” можно говорить и в этом случае.

Я представляю себе онтогенетическое развитие функциональной системы в виде двух условно разделенных и параллельно идущих процессов:

1) создание функциональной “оболочки” для многих потенциальных функциональных систем, каждая из этих оболочек может быть названа по типу “локомоция организма”, “пищеварение организма” и т.д.;

2) выделение внутри функциональной “оболочки” отдельных функциональных “линий”, которых может быть практически неограниченное количество, эти линии не пересекают оболочку, но внутри оболочки могут извиваться как угодно; для названных оболочек “локомоция организма” и “пищеварение ор-



ганизма” могут быть указаны соответствующие линии по типу “прыжок в длину с места” или “переваривание определенного количества картошки”.

Я подчеркиваю, что “оболочка” является строго функциональным понятием и не имеет отношения к морфологии мозга или других структур организма. Однако с дидактической целью удобно представлять оболочку в виде трубки, расположенной в мозге и имеющей афферентный “вход” и эфферентный “выход”.

В процессе динамических перестроек происходит выделение новых линий внутри трубки, эти линии являются предположительно независимыми и соответственно не пересекаются.

В процессе структурных перестроек происходит изменение формы самой трубки. На доконсолидационной стадии развития замкнутой трубки еще нет, после консолидации (замыкания трубки) происходит как бы увеличение ее поперечного сечения, затем изменения прекращаются и трубка принимает стабильную форму, имеющуюся у взрослого животного. Далее все изменения происходят только путем динамических перестроек, а структурные перестройки могут наблюдаться только в случае травмы или предельно сильного внешнего воздействия.

Крайне важно, что создание каждой новой линии происходит не путем небольшого изменения какой-то одной из старых линий, а путем выделения абсолютно новой линии из ранее не использованной совокупности клеток мозга. Этот факт имеет очень глубокие корни, уходящие в три стадии развития функциональной системы. Пока же ограничимся аналогией. Представим себе, что кто-то решил целиком перестроить старый кирпичный дом. Очевидно, что проще будет построить абсолютно новый дом рядом со старым, чем разбирать кирпичную кладку на отдельные кирпичи и использовать их снова. Во-первых, затраты на разборку стен превысят стоимость нового кирпича, а во-вторых, старый дом вообще никак нельзя будет использовать, потому что он прекратит свое существование. Правда, если достаточно только достроить дом, и эта достройка не сопряжена с его существенным разрушением, то к дому добавляется некоторая пристройка, создаваемая по принципам динамической перестройки, т.е. без разрушения старых компонентов.

Если говорить более научно, то нужно отметить, что поддержание функциональной системы в состоянии, допускающем перестройки и модификации (т.е. в высокопластичном состоянии), является очень невыгодным процессом. Эту ситуацию можно сравнить со строительством кирпичного дома с использованием ферромагнитного раствора, т.е. раствора, содержащего взвешенные

железные частицы и потому твердеющего в сильном магнитном поле (ферромагнитный раствор снова становится текучим после специального размагничивания). Очевидно, что ферромагнитный раствор будет иметь: а) недостаточную прочность, б) повышенную стоимость и в) будет требовать специальных подсистем или мероприятий для предотвращения размагничивания со временем. В результате стоимость такого дома может превысить в несколько раз типичную стоимость нескольких обычных домов.

Ранее введенный критерий разделения структурной и динамической пластичности, основанный на необходимости разрушения компонентов старых функциональных систем в случае структурной пластичности, очень хорошо подходит для описания изменений у взрослых животных.

Однако при применении этого критерия к раннему онтогенезу оказывается, что весь системогенез должен быть рассмотрен не как использующий структурную пластичность, а как использующий пластичность динамическую, поскольку создание функциональных систем в раннем онтогенезе практически никогда не сопряжено с разрушением компонентов старых функциональных систем (в настоящем обсуждении имеются в виду в первую очередь центральные компоненты). Тем не менее интуитивно ясно, что классический системогенез должен относиться к структурным перестройкам, поскольку характерные времена этого процесса по порядку величин совпадают как раз с временами структурных перестроек у взрослого животного.

Действительно, классический системогенез не сопряжен с разрушением компонентов каких-либо функциональных систем, однако в течение системогенеза имеет место другой процесс – процесс образования новых морфологических структур мозга. Общей закономерностью этих двух процессов является то, что в обоих случаях происходит увеличение поля деятельности определенного класса функциональных систем (за счет использования новых участков). Однако в случае классического системогенеза эти новые участки образуются заново (*de novo*, путем деления клеток), а в случае структурных перестроек у взрослого животного новые для данной популяции функциональных систем участки отбираются от другой популяции функциональных систем, имеющих другую основную цель существования, что сопряжено с разрушением компонентов отдельных функциональных систем из рассматриваемой 2-й популяции.

Процесс взаимодействия структурных и динамических перестроек можно обсуждать в терминах естественного отбора, происходящего внутри организма, в частности в мозге. Процесс отбора заключается в подборе отдельных компонентов или их комплексов из предсуществующего разнообразия. В этих терминах критерий разделения структурных и динамических перестроек приобретает следующий вид: 1) если происходит увеличение предсуществующего разнообразия, то имеет место структурная перестройка; 2) если имеет место подбор отдельных компонентов или их комплексов из предсуществующего разнообразия, то имеет место динамическая перестройка. Данный критерий одинаково подходит как к раннему онтогенезу, так и к перестройкам в период взрослой жизни.

Выше были рассмотрены 3 стадии развития функциональной системы. Эти стадии следующие:

- I – доконсолидационная стадия;
- II – стадия быстрого развития;
- III – стадия стационарного существования.

При входе как структурной, так и динамической перестройки в стадию стационарного существования происходит драматическое снижение пластичности. Это снижение пластичности, с одной стороны, предотвращает дальнейшую модификацию данной функциональной системы, а с другой – предотвращает смешение отдельных функциональных систем друг с другом. Последнее особенно важно для случая динамически образующихся функциональных систем, выполняющих очень близкие, очень похожие функции.

К динамически образующимся функциональным системам относятся в первую очередь так называемые поведенческие функциональные системы. С точки зрения теории функциональных систем (в нашей интерпретации) в процессе поведенческого эпизода может иметь место следующая последовательность событий.

В процессе некоторого внешнего воздействия или ситуации происходит рассогласование на одной из функциональных систем организма. Первой попыткой афферентного синтеза является использование уже ранее динамически сформированных функциональных систем без обращения к памяти. Если такая система найдена, то она сразу запускается в работу и далее никаких изменений не происходит. (Я различаю две формы памяти: 1) память в форме, удобной для запоминания; 2) память в форме, удобной для использования. Первую форму некоторые склонны называть собственно памятью, а вторую – системогенезом. Однако я люблю использовать термин “системогенез” в классическом смысле – для описания процессов раннего онтогенетического развития). Если же подходящей системы не найдено, то процесс афферентного синтеза продолжается и обращается к памяти. На основе памяти, в которой отражен как прошлый опыт животного, так и уже доступные организму динамически сформированные ранее функциональные системы, динамически формируется новая функциональная система.

В первой форме памяти содержатся все события и ощущения, как они воспринимались животным в предшествующей жизни. Эту память иногда ошибочно называют “декларативной”. Разделение на “декларативную” и “процедуральную” неудачно, поскольку скорее различает не процессы в мозге животного, а способ его тестирования. На мой взгляд, декларативную память можно продемонстрировать, обращаясь к памяти, удобной как для использования, так и для запоминания, по крайней мере, у нормальных животных и человека. Точно также процедуральную память можно продемонстрировать, обращаясь к памяти, удобной как для использования, так и для запоминания.

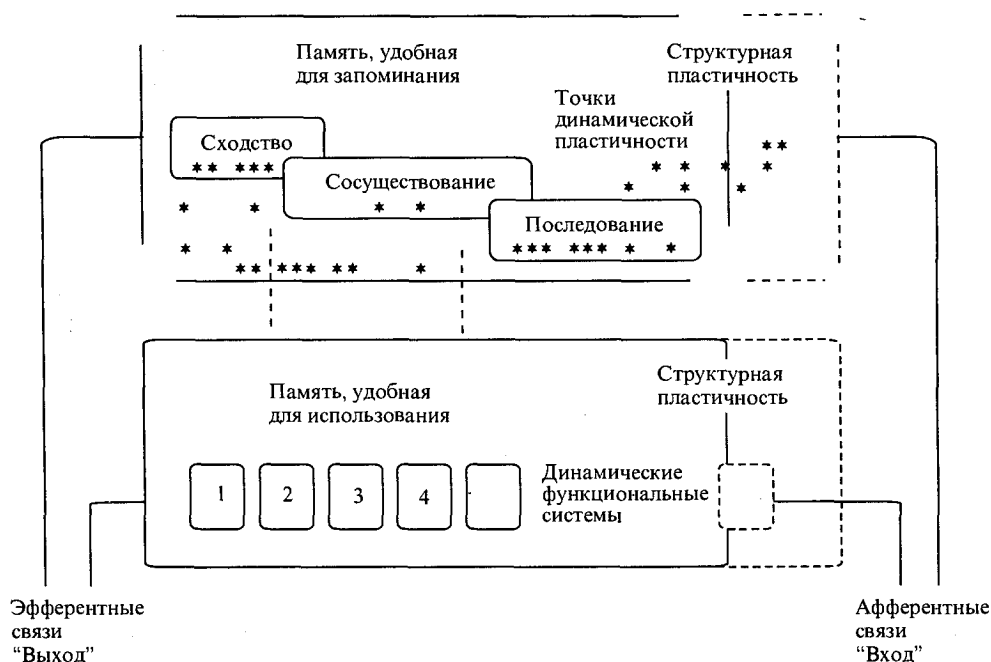
Во второй форме памяти, которую я называю “памятью, удобной для использования”, хранятся все ранее динамически образованные функциональные системы. И если в первой форме памяти события и отдельные компоненты собы-

тий группируются по сходству (сходные последовательности событий группируются со сходными последовательностями событий, сходные картины – со сходными картинами и т.д.), то то во второй форме памяти группируются ранее динамически сформированные функциональные системы, пригодные для немедленного достижения сходных целей.

Чрезвычайно широко распространено мнение, что память извлекается мгновенно. Однако это относится только к памяти, “удобной для использования”. Память, “удобная для запоминания”, извлекается у человека в течение 5–7 мин или более. Память, “удобная для запоминания”, регистрирует одновременно по крайней мере 3 характеристики событий: сходство, сосуществование и последование. В соответствии с каждой из этих характеристик может быть осуществлен так называемый “ассоциативный вызов”. Однако, как я уже отметил ранее, в большинстве случаев тестирования лабораторных животных у них не возникает необходимости обращаться к памяти, удобной для запоминания, поскольку для организации их текущего поведения достаточно имеющейся у них памяти, удобной для использования.

Описанную схему взаимодействия двух видов памяти и двух видов пластичности можно изобразить графически следующим образом.

Какое-либо значение для эволюционного процесса могут иметь только структурные перестройки поведенческих функциональных систем и структурные перестройки в области памяти, удобной для запоминания, в то время как динамические перестройки оказывают влияние только в том случае, когда дело доходит до структурных перестроек.



Именно поэтому можно говорить, с одной стороны, о “квантовании” поведенческих функциональных систем, а с другой – об эволюции функциональных систем через изменения их отдельных компонентов.

Межсистемные перестройки

Можно ли рассматривать эволюцию организма на примере филогенетического развития любой условно выделенной функциональной системы? Является ли эволюция любой условно выделенной функциональной системы моделью эволюции вообще?

Не так давно я давал положительный ответ на этот вопрос, отвечая, что “эволюция организма есть эволюция любой его условно выделенной функциональной системы”. Действительно, существует большой пласт закономерностей, описанных мной большей частью ранее, действующих “внутри” функциональной системы в период ее филогенеза. Однако нетрудно заметить, что все эти закономерности предполагают неизменность состава компонентов функциональной системы. В частности, предполагается, что функциональная система может увеличивать количество компонентов только путем разделения каких-то старых компонентов этой же функциональной системы на несколько частей и может уменьшать количество компонентов только путем объединения или уничтожения компонентов этой же функциональной системы. Данные ограничения предполагаются применимыми как к онто-, так и к филогенезу.

Описанная модель имеет несколько следствий, демонстрирующих ее недостаточность. Во-первых, согласно данной модели организму абсолютно не нужен головной мозг, поскольку закономерности эволюционного развития “безмозглого” организма и организма, обладающего головным мозгом, предполагаются одинаковыми. Более того, основное направление развития птиц и млекопитающих, заключающееся в эволюции мозга, остается непонятым. В частности, остается необъясненным увеличение пластичности нервной системы в филогенетическом ряду, а также ряд сопутствующих закономерностей: увеличение количества генов, вовлекаемых в нервную систему, увеличение числа генов, работающих исключительно в нервной системе (и, на самом деле, в половых клетках – но это отдельный вопрос); большое морфологическое разнообразие мозга даже у изогенных животных (видимые морфологические различия в мозге между двумя животными, принадлежащими к одной линии и имеющими практически идентичное поведение) [Анохин, 1996]; большое разнообразие электрической активности мозга (например, вызванных потенциалов или ответов отдельных нейронов) у одного и того же животного при выполнении одного и того же хорошо воспроизводимого поведенческого акта (два выполнения поведенческого акта, разделенные небольшим интервалом времени, сопровождаются существенно различной электрической активностью мозга) [Швырков, 1978]. Во-вторых, еще Анри Бергсон [1998] прямо указывал на

принципиальные различия между эволюцией поведения насекомых и млекопитающих, заключающиеся в расширении репертуара врожденных инстинктивных действий у насекомых и увеличении способности к научению млекопитающих. Говоря об эволюции организма как об эволюции любой его функциональной системы, имеющей ограниченный набор компонентов, мы игнорируем все эти закономерности.

В-третьих, интуитивно ясно, что эффективность предполагаемых эволюционных механизмов недостаточна по сравнению с естественным. Поэтому безусловно существуют другие механизмы, обладающие существенно большей эффективностью (в смысле Уголева).

Один из таких механизмов может быть основан на межсистемных перестройках. Под межсистемной перестройкой понимается ситуация, когда один из компонентов одной функциональной системы переходит (временно или на постоянно) в состав другой функциональной системы.

В настоящее время принято *de facto* рассматривать такие процессы в рамках формирования нового поведенческого акта, когда “создается новая функциональная система”. Практически всеми принимается, что новая функциональная система создается на основе компонентов, входящих или входивших в старые функциональные системы. Применительно к периферическим компонентам эта мысль является очевидной: например, одна и та же задняя конечность может быть использована животным как при беге, так и при плавании. Однако при рассмотрении центральных компонентов возникают два альтернативных варианта: 1) новая функциональная система создается путем частичной перedelки центральных компонентов, входивших ранее в какую-либо старую функциональную систему; 2) новая функциональная система создается путем рекрутирования абсолютно интактных клеточных групп в центральные компоненты новой функциональной системы.

Существует представление, что оба эти процесса в какой-то мере имеют место в природе. Однако я не разделяю этого порядка. Я считаю, что ни один из этих процессов в описанном выше виде не имеет места в природе из-за своей низкой эффективности.

В частности, между двумя альтернативами имеется противоречие в смысле Г.С. Альтшуллера:

1) увеличение доли переделываемых старых компонентов относительно новых рекрутируемых приводит к более быстрому и легкому формированию нового поведенческого акта, но приводит также к частичному или полному нарушению функционирования старых функциональных систем, откуда были взяты переделываемые компоненты;

2) увеличение доли интактных рекрутируемых компонентов относительно старых переделываемых приводит к сохранению старых функциональных систем организма, но приводит также к крайнему замедлению и усложнению формирования новой функциональной системы, поскольку вынуждает использовать только механизм, действовавший в раннем онтогенезе.

Однако известно, что старые функциональные системы в процессе формирования новых нисколько не разрушаются и даже нисколько не снижают качества своего функционирования. Многочисленные опыты по переделке навыков, выполненные на животных [Анохин, 1968], свидетельствуют о том, что при формировании нового способа действий старый способ не разрушается и может быть использован в любую минуту. Эта ситуация знакома каждому, занимавшемуся музыкой: правильно выученное исполнение музыкального фрагмента вовсе не стирает из памяти предшествующие варианты неправильного, особенно первого, исполнения, и последний может проявиться в самый неподходящий момент. Однако наиболее интересный факт заключается в том, что не разрушаются даже самые ранние функциональные системы, используемые новорожденным и не используемые в более позднем возрасте. В состоянии глубокого гипноза многие ранние функциональные системы у человека могут быть реактивированы, что было показано В.Л. Райковым [1998]. Данный факт соседствует, правда, с фактом полного отсутствия всякой сознательной памяти у большинства людей (в обычном состоянии) о ранних периодах жизни, при наличии сильнейшего неосознаваемого влияния приобретенного в эти периоды опыта на всю последующую жизнь. Известны также исследования, показывающие, что память об очень ранних периодах жизни (память, удобная для запоминания) может быть извлечена при специальных воздействиях (LSD, ванны и пр.). Примером может служить работа Джона Лилли [1993]. Часто такие исследования, равно как и все, что связано с личным мистическим опытом, не относят к категории научных, достойных обсуждения. В действительности же такие опыты дают ценнейшую информацию, которая в большинстве случаев, по крайней мере сегодня, не может быть получена каким-то другим путем. Излишне говорить (вслед за Анри Бергсоном), что любая теория, касающаяся эволюции поведения и работы мозга, должна быть согласована с данными индивидуального мистического опыта.

Особенно интересно, что подобная же ситуация сохранения предшествовавших (более ранних) функциональных систем существует и в филогенетическом масштабе времени: "...с развитием и усложнением организации, с установлением новых, более совершенных функциональных отношений, старые отношения не исчезают бесследно, а оказываются заторможенными, замаскированными этими филогенетически более молодыми отношениями. ...При некоторых заболеваниях нервной системы выпадают позднее развившиеся функции и выявляются более ранние, которые в норме были замаскированы. Очень отчетливо эти ранние, старые отношения выявляются при определенных экспериментальных воздействиях, как денервация органа, удаление высших отделов мозга, при действии таких физических и химических факторов, как гипоксия, гипогликемия, фармакологические агенты и т.п. В этих условиях удастся увидеть как бы временный возврат к более ранним отношениям, с точки зрения истории вида или индивидуального развития" [Эволюционная физиология,

1979, с. 5]. В этой же книге можно найти множество конкретных примеров, подтверждающих указанное положение.

С другой стороны, известно, что новые функциональные системы формируются в индивидуальной жизни человека и животного весьма быстро, но не мгновенно. Представления о типичных временах можно получить из работ Н.А. Бернштейна [1998, с. 743–791]. Аналогичные представления можно получить и из работ П.К. Анохина с гетеро- и гомогенными анастомозами. В частности, когда я говорю о том, что функциональная система формируется “быстро”, я имею в виду время восстановления функции после гомогенного анастомоза, а когда я говорю, что функциональная система формируется “медленно”, я имею в виду типичное время восстановления функции после гетерогенного анастомоза. В аналогичном смысле вслед за П.К. Анохиным я использую термин “динамическая перестройка” и “структурная перестройка”. Если бы новая функциональная система создавалась бы на основе абсолютно новых центральных компонентов, то этот процесс требовал бы времени, типичного для “структурной перестройки”, в то время как обычно он требует небольшого времени, характерного для перестройки динамической. Как крайний случай можно рассмотреть формирование простейших условных рефлексов, требующих от 1 до 5 сочетаний условного и безусловного сигналов.

Итак, мы видим, что сформулированное нами противоречие в природе каким-то неизвестным нам образом разрешено, причем разрешено весьма успешно.

Что мы можем предположить относительно способа разрешения этого противоречия? Противоречивые требования предъявляются к одному объекту – функциональной системе: она должна быть неизменяемой, чтобы не разрушалась старая функциональная система, и она же должна быть модифицируемой, чтобы на ее основе легко строилась новая функциональная система.

Простейшее решение заключается в том, что функциональных систем должно быть по крайней мере две. В частности, предполагается следующее. В процессе формирования любой функциональной системы поведенческого типа на уровне центральных компонентов одновременно формируется множество (порядка нескольких десятков) изофункциональных функциональных систем. Далее одна из них, самая подходящая, становится “окончательно модифицировавшейся” и утрачивает способность к дальнейшим модификациям, в то время как оставшиеся ее аналоги могут быть использованы в новых (будущих) функциональных системах организма.

Таким образом, приобретенные поведенческие функциональные системы организма сформировали обширнейший и глубочайший базис для создания новых функциональных систем, чем-то похожих на системы старые. Однако каким именно образом на основе этого базиса может быть создана новая функциональная система? Какова должна быть последовательность событий, приводящая к новой функциональной системе?

Может существовать мнение, что этот процесс может осуществляться методом проб и ошибок: случайные комбинации компонентов проходят стадию некоторого внутреннего отбора. Не отрицая целиком определенной роли метода проб и ошибок, необходимо признать, что он достаточно эффективен только когда

количество перебираемых вариантов невелико. Поэтому данный метод может быть использован организмом только на поздних стадиях формирования новой функциональной системы. Однако на начальных стадиях формирования новой функциональной системы, когда количество теоретически возможных комбинаций компонентов исчисляется тысячами и миллионами, эффективность метода проб и ошибок явно недостаточна. Поэтому должен существовать некоторый другой, более эффективный механизм, позволяющий сузить количество комбинаций, предположим, с нескольких миллионов до одного десятка. На начальных стадиях формирования системы подбор компонентов должен осуществляться на основе закономерностей.

Аналогичный вопрос интересовал меня ранее применительно к развитию технических систем. В статье 1992 г. “Об одном из путей перевода технических систем на новые принципы действия” [Высоцкий А.Л., Высоцкий Д.Л., 1996] был сформулирован следующий вывод:

«Переходу на новый принцип действия часто предшествует введение нового физического эффекта в подсистему для выполнения вспомогательной или сопутствующей функции; измененная подсистема становится, таким образом, как бы сложным функциональным ресурсом. При этом в систему вместе с “полезными” веществами и механизмами могут быть занесены и нежелательные эффекты» (с. 8).

Данный вывод сформулирован применительно к введению физического эффекта (например, фазового перехода “жидкость–пар”) в техническую систему (например, в виброизолятор). Психологический смысл этого феномена ясен: конструктор прежде должен узнать особенности нового для данной области техники физического эффекта, а уже потом использовать их с толком. Введение же физического эффекта в подсистему машины (механизма) позволяет конструктору познакомиться с его неочевидными свойствами. Аналогичным образом выглядит и введение нового компонента в какую-либо функциональную систему организма.

Предположим, что имеются сначала две функциональные системы – А и В. Далее компонент “а” функциональной системы А должен перейти в интеграцию функциональной системы В для улучшения ее работы. Однако какой информацией располагает организм относительно свойств отдельных компонентов его функциональных систем? Необходимо признать, что эта информация крайне скудна. Организм – не всезнающий Вселенский Разум, и он знаком только с положительными и отрицательными эффектами каждой функциональной системы как целого. Свойства и вклад в общий результат каждого конкретного компонента скрыты от анализа организма. Поэтому, для того чтобы получить даже какой-либо побочный положительный результат функциональной системы, организму сначала необходимо запускать в действие всю функциональную систему целиком. И уже во вторую очередь функциональной системе приходится увеличивать новый главный положительный эффект относительно факторов расплаты. Эта ситуация аналогична той, как если бы мы в холодную

зиму запускали двигатель автомобиля только для прогрева его салона, а не для движения. Поэтому для перехода любого компонента из функциональной системы А (“донор”) в функциональную систему В (“акцептор”) необходима синхронная активация функциональных систем А и В. Далее в действительности будет создана новая функциональная система С, составленная из компонентов, аналогичных компонентам функциональных систем А и В. Далее эта новая функциональная система С будет развиваться на основе внутрисистемных закономерностей.

Пункт об одновременной (синхронной) активации двух функциональных систем, чьи компоненты (на самом деле – аналогичные компоненты) будут использованы для создания новой функциональной системы, крайне важен, поскольку без этого шага (синхронной активации) новая функциональная система создана быть не может из-за неизвестности для организма свойств ее компонентов.

Данное рассуждение применимо как к построению новых функциональных систем в филогенезе, так и к созданию новых функциональных систем поведенческого типа в период индивидуального развития (существования) организма. В последнем случае описанные перестройки безусловно являются “динамическими”, т.е. относительно быстрыми. При этом никакие старые функциональные системы не разрушаются, новые связи между различными отделами мозга не создаются, что еще раз свидетельствует о том, что рассматриваемые перестройки являются именно динамическими, а не структурными.

Описанный процесс имеет важнейшее следствие: чем более иерархично и менее крупноблочно организованы функциональные системы, тем меньше факторы расплаты при динамических и структурных перестройках. То есть, если мы имеем одну большую неделимую функциональную систему со множеством положительных и отрицательных эффектов, то при необходимости использования любого из этих эффектов необходим запуск всей функциональной системы как целого, что неэкономично, так как сопряжено с большими факторами расплаты. Если же мы имеем ту же самую большую функциональную систему, но разделенную на множество отдельных функциональных подсистем, то при необходимости получения какого-либо положительного эффекта мы можем запустить в действие только небольшую подсистему, непосредственно с ним связанную, что значительно выгоднее. Поэтому чем выше иерархичность функциональных систем организма, тем с меньшими затратами могут происходить динамические и структурные перестройки.

Данный факт делает понятной выгоду от большой сложности организации мозга. Становится ясно, почему мозг эволюционирует в направлении увеличения не столько количества нейронов, сколько сложности их организации.

Излишне говорить о том, что описанный механизм формирования множества изофункциональных функциональных систем на уровне центра свидетельствует о глубоком и принципиальном различии между “центром” и “периферией”.

О ложности инструктивных и селективных концепций функционирования памяти

Известны две гипотезы об организации памяти: 1) инструктивная и 2) селективная.

Согласно инструктивной гипотезе при приобретении нового опыта отдельные группы клеток в мозге перестраиваются, модифицируются в соответствии с этим опытом и в мозге формируется как бы некий “след”, образованный последовательностью измененных клеток или клеточных групп. Само название этой гипотезы произошло из представления о том, что внешние обстоятельства задают как бы “инструкцию” для построения цепочек из клеток (быть может цепочек ветвящихся), служащих как бы “отпечатком” этих внешних обстоятельств.

При селективной гипотезе предполагается, что до всякого обучения в мозге существует избыточное многообразие клеточных групп, некоторые из которых всегда в какой-то мере будут лучше соответствовать будущему опыту. В процессе приобретения этого опыта происходит отбор предсуществовавших клеточных групп из опять-таки предсуществовавшего многообразия. Данная точка зрения была впервые предложена и разработана Эделменом [1981], который указывал на аналогию между предполагаемыми процессами, имеющими место в нервной системе, и процессами, твердо установленными в иммунологии, – процессами клональной селекции. Применительно к нервной системе Эделмен назвал предсуществующее многообразие “вырожденным”, чтобы подчеркнуть, что клеточные группы не являются одинаковыми. Сами группы являются при этом “изофункциональными”, т.е. все они в определенной мере являются взаимозаменяемыми.

Однако в действительности обе указанные концепции глубоко ошибочны и в их основе лежит общее заблуждение, о котором будет сказано несколько позже.

Лирическое отступление. Раньше в аналогичной ситуации, когда налицо две альтернативные гипотезы, я говорил, что они нуждаются в согласовании, что они обе в какой-то степени справедливы.

Однако Анри Бергсон в таком же случае обычно декларировал, что обе концепции ошибочны и что в их основе лежит одно общее заблуждение. Можно иронизировать над тем, что применительно к одной и той же ситуации могут быть сказаны диаметрально противоположные слова, однако оба подхода верно отражают разные части действительности: в альтернативных концепциях обычно есть взаимодополнительные полезные элементы и эти же концепции часто содержат другие элементы, общие для них и одновременно ошибочные, т.е. в конечном итоге вредные для развития научных представлений.

Речь, таким образом, идет не о составе реальной ситуации, а о наилучшем способе передачи интуитивных представлений, с ней связанных. Мой прежний подход, основанный на полезности обеих концепций, приводит к невообразимой путанице во время восприятия, поскольку никто кроме меня не знает, какие части каждой из концепций я предполагаю полезными. Однако подход Анри Бергсона позволяет сразу четко выделить общее ошибочное утверждение, поэтому им и воспользуемся.

Итак, в основе инструктивных и селективных концепций лежит общее заблуждение, – предположение о результате процесса в виде единственной и наилучшей организацией нервных клеток, служащей для выполнения заданной функции. В случае инструктивной концепции такая полезная организация создается посредством изменения более-менее одинаковых предсуществующих элементов. В случае селективной концепции полезная организация отбирается из предсуществовавшего разнообразия.

Ошибка заключается в том, что обсуждаемая организация по умолчанию является единственной или функционально единой. Последнее в основном относится к селективным концепциям, поскольку там предполагается отбор одновременно нескольких изофункциональных групп клеток. Однако поскольку между выбранными изофункциональными группами предположительно отсутствуют различия по существу на протяжении всего рассматриваемого периода и, более того, их дальнейшая судьба предполагается одинаковой, то полезность от их множественности состоит только в увеличении надежности. В функциональном же смысле выбранная совокупность изофункциональных групп идентична одной условно выбранной группе, например самой лучшей, самой подходящей.

Однако селективный подход оказался все-таки несколько ближе к истине. Относительно начала процесса (самых первых этапов) наши представления совпадают со взглядами селекционистов. Однако это совпадение лишь качественное, но не количественное.

Мы считаем, что в процессе приобретения нового опыта имеет место последовательность событий, в результате которой отбирается громадное количество изофункциональных и частично независимых клеточных элементов. Таких отобранных элементов может быть до 50 % от всех имеющихся в данной структуре мозга. В первом приближении эти элементы похожи друг на друга и являются поэтому практически взаимозаменяемыми, однако между ними существует и множество различий в деталях.

Таким образом, до момента обучения в мозге существует огромное число элементов, которое в процессе обучения (одного конкретного сеанса обучения) будет использовано. Эти элементы в различной степени соответствуют будущему обучению. Более того, между этими элементами и элементами, которые впоследствии не войдут в обсуждаемую группу, нет различий по существу – там есть различия только в степени.

Далее, в процессе обучения, происходят выбор и модификация этих предсуществовавших клеточных элементов, которых, как уже было замечено выше, может насчитываться до 50 % от всех имеющихся. Каждый выбранный элемент в какой-то мере модифицируется, и эта модификация не проходит для него бесследно, а сохраняется в течение всей оставшейся жизни организма.

До настоящего момента включительно наша позиция в качественном отношении совпадает с классическими селекционистскими взглядами и отличается от последних лишь в степени, но не по существу: мы предполагаем, что

процессу отбора в единичном поведенческом эпизоде подвергается значительно большее количество элементов, чем предполагают сторонники селекционистской концепции (прежде всего, Эделмен).

Далее мы предполагаем процесс, который не имеет аналогов в селекционистских концепциях: из выбранных 10 000 элементов (пускай для конкретности количество выбранных изофункциональных элементов будет равно 10 000), выбирается 10 элементов, в определенном смысле самых лучших, которые будут модифицированы существенным образом. Под “существенным образом” здесь мы понимаем такую модификацию, которая делает какие-либо дальнейшие изменения невозможными (для данных элементов).

Таким образом, мы имеем дело с двумя видами модификации: одной долговременной, но допускающей дальнейшие изменения, второй – также долговременной, но не допускающей никаких дальнейших изменений. При этом численность первых изменений на несколько порядков превосходит количество изменений второго типа, который можно назвать “окончательным” (“final”). Это отношение может быть порядка 1/1000.

Описанный процесс может быть сопоставлен с событиями, происходящими на поведенческом уровне. Можно допустить, что 10 выбранных и неизменяемых элементов представляют “сознательное”, а оставшиеся 9990 элементов создают собой бессознательный опыт или “бессознательное”. При каком-либо патологическом нарушении сознательного опыта какая-то группа клеток, представлявшая ранее бессознательный опыт, может быть окончательно модифицирована в опыт сознательный, заменив тем самым утерянный сознательный опыт. Обычно обсуждаемая и проявляющаяся в поведении долговременная память представляет собой безусловно сознательный опыт, относящийся только к окончательно модифицированным элементам. Данные предположения о возможности замены утерянного сознательного опыта опытом бессознательным, вследствие протекания определенного процесса, требующего времени, позволяют, по крайней мере гипотетически, объяснить случаи спонтанного или индуцированного напоминанием восстановления памяти после амнезии, вызванной повреждением различных отделов мозга либо блокадой в мозге определенных биохимических процессов в ходе обучения. Можно также понять причины относительно быстрого восстановления памяти после амнезии, вызванной неким химическим амнестическим агентом на фоне процедуры напоминания: при таком напоминании возможно существенное нарушение только “сознательной памяти”, при этом большая часть “бессознательной памяти” остается нетронутой, но для ее перехода в память “сознательную” требуется время, зависящее от характера нарушения старой “сознательной памяти”.

Зачем потребовалось в мозге содержать множество изофункциональных элементов, когда для реализации адаптивного поведения достаточно одного? Почему нельзя было ограничиться одним окончательно модифицированным элементом? Вряд ли требования надежности достаточны для того, чтобы обусловить существование столь развитых механизмов, тем более что действие ам-

нестических агентов в природе встречается крайне редко. В действительности данное представление о достаточности одного элемента справедливо только для случая, когда жизнь человека или животного заключена в одном-единственном поведенческом акте, что заведомо не так. Идеальность работы мозга надо рассматривать по крайней мере на интервале от момента рождения и до момента смерти. При таком учете идеальности и эффективности преимущества обсуждаемого взгляда о множестве изофункциональных компонентов и о разделении этого множества на окончательно модифицированные компоненты и компоненты просто модифицированные оказываются очень большими, но не всегда очевидными.

Таким образом, наиболее интересные события происходят не при первом приобретении опыта. Само слово “первый” является условным и по факту означает только “первый из нескольких рассматриваемых”, поскольку в действительности первый опыт возникает в момент рождения или даже ранее, в пренатальной жизни. Существуют даже отдельные указания на то, что события, происходившие с родителями до зачатия, также могут оказывать некоторое влияние.

При втором обучении (или втором значимом событии в жизни животного – последнее лучше отражает суть дела) также осуществляется выбор наиболее подходящих клеточных элементов. При этом из такого выбора исключены только элементы, подвергшиеся ранее необратимым (окончательным) модификациям. В нашем модельном случае таких элементов всего 10. Остальные элементы, в число которых входят как элементы, не участвовавшие ранее ни в каких перестройках, так и те изофункциональные элементы (условно 9990), которые были “неокончательно” модифицированы в результате 1-го опыта, – именно таким образом приобретенный ранее опыт реально используется для организации опыта нового. Здесь выражение “неокончательно модифицированные” означает не то, что эти элементы являются в каком-то смысле “недоделанными” или “неразвитыми”, а только то, что при полной способности выполнения своих функций они остаются пластичными и способными к дальнейшим перестройкам.

Таким образом, в первый момент приобретения нового опыта в мозге имеется три типа клеточных элементов: 1) окончательно модифицированные; 2) просто модифицированные; 3) интактные. Из них окончательно модифицированные могут принимать участие в организации памяти о новом опыте только как целое (т.е. каждый окончательно модифицированный элемент является неделимым целым и как неделимое целое он может быть вовлечен в какую-то новую организацию). Частоту встречаемости такого случая трудно оценить заранее. Просто модифицированные компоненты принимают основное участие в организации нового опыта – это именно тот пул компонентов, который связывает все актуальное восприятие и соответственно будущую память, со всем прежним опытом. Интактные компоненты вовлекаются в рассматриваемый процесс только в той мере, в какой количество и качество имеющихся просто модифицированных компонентов является недостаточным.

В этом отношении наши представления отличаются от воззрений Эделмена, согласно которым количество групп в первичном ассортименте всегда на несколько порядков превосходит число групп во вторичном ассортименте для любого наперед заданного воздействия и поведения животного (и, более того, для всей суммы воздействий и поведенческих реакций [Эделмен, 1981, с. 96]).

Согласно нашим представлениям процент элементов во втором ассортименте может быть любым – от 0 до 100 %. Некоторые ограничения касаются окончательно модифицированных компонентов у птиц и млекопитающих – там процент окончательно модифицированных компонентов не должен быть слишком велик (не более 10%). Однако у типичных насекомых количество окончательно модифицированных компонентов может быть более 75 %.

Второе важнейшее различие между представлениями Эделмена и нашими заключается в характере модификации при отборе групп из первичного ассортимента во вторичный: мы предполагаем, что изменения внутри каждой отбираемой группы строго инструктивны, т.е. их характер и направление задаются внешними (для данной группы) влияниями. Речь, таким образом, не идет о простом относительном “усилении” или “ослаблении” каждой группы как целого.

Описанная последовательность процессов является универсальной для любого достаточно крупного отдела мозга млекопитающего или птицы, связанного с приобретением нового опыта, независимо от того, относится ли приобретение нового опыта к образам или к двигательным навыкам. Поэтому как память, удобная для использования, так и память, удобная для запоминания, организованы по единому принципу. Я предполагаю, что несмотря на то, что память образов и память двигательных навыков локализованы в разных отделах мозга, внутри каждого из них действуют установленные закономерности. Таким образом постулируется, что описанные закономерности применимы к образованию как памяти образов, так и двигательных навыков (поведенческому системогенезу в смысле Швыркова и Судакова).

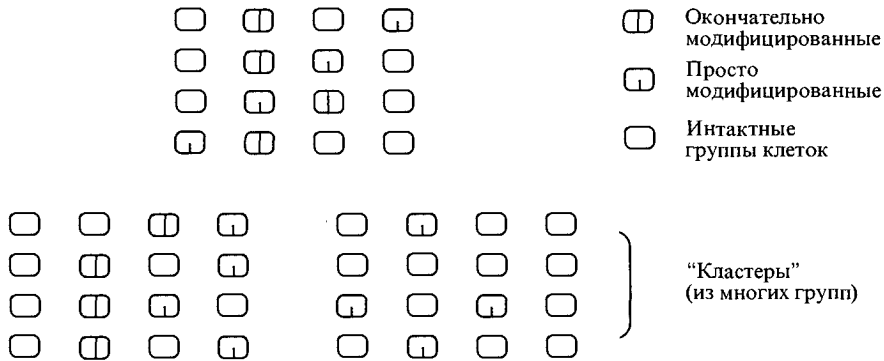
Данный взгляд имеет два преимущества перед инструктивными и селективными представлениями:

1) понятно, каким образом используется для организации нового старый опыт;

2) понятно, почему старый опыт не разрушается при организации нового.

Преимущество № 1 является в основном преимуществом перед селективными концепциями, а преимущество № 2 – преимуществом перед инструктивными концепциями.

Отдельные замечания. Из всего изложенного может создаться впечатление, что рассматриваемые группы представляют собой строго параллельные и независимые структуры. Это предположение в значительной мере справедливо только для окончательно модифицированных групп. Для просто модифицированных и интактных справедливо предположение о многоуровневой и, можно сказать, кластерной организации, когда на разных уровнях имеются множественные возможности для выбора – на каждом последовательном уровне – много возможностей. Все это можно изобразить графически:



Другой важнейший вопрос – вопрос о сути динамических и структурных перестроек в свете описанной концепции.

Однако прежде всего необходимо конкретизировать некоторые из наших представлений, в особенности те, которые не являются абсолютно новыми, но тем не менее отличаются от общепринятых. Что мы понимаем под “группой” или “клеточным элементом”?

Строго говоря, “клеточный элемент” лучше называть элементом “псевдо-клеточным” или “квазиклеточным”, поскольку минимальной единицей отбора является не целый нейрон, а его малая часть. В частности, мы предполагаем, что минимальной единицей отбора является внутриклеточный “путь” (биохимический, биогенетический и пр.), соединяющий один выбранный “входной” синапс нейрона и один выбранный “выходной” синапс этого же нейрона. В этом отношении наши представления ни в чем не противоречат известной гипотезе об “интегративной деятельности нейрона” [Анохин П.К., 1975, с. 347–440]. Наши представления также хорошо согласуются с понятием о функциональных синаптических полях, введенных В.Б. Швырковым [1978].

В частности, В.Б. Швырков разделил представление о рецептивном поле нейрона на совокупность отдельных функциональных синаптических полей, каждое из которых может быть вовлечено в отдельную функциональную систему. Функциональные синаптические поля соседних нейронов, вовлеченные в одну функциональную систему, образуют в соответствии с нашей терминологией “квазиклеточную группу”. Каждый нейрон в данном случае в квазиклеточной группе представлен одним своим функциональным синаптическим полем. Количество функциональных синаптических полей (нейронов), образующих квазиклеточную группу, может варьировать в широких пределах (от одного до нескольких тысяч). Таким образом, более вероятно, что единицу отбора составляет не один внутриклеточный путь, а некоторый кластер, состоящий из нескольких сложным образом соединенных друг с другом внутриклеточных путей.

Другой важный аспект ситуации связан с так называемым “транспортом памяти”, т.е. с перетеканием памяти из одних структур мозга в другие с течением времени (например, с перетеканием долговременной памяти у млекопитающих из гиппокампа в кору, которое происходит в течение интервала от нескольких не-

дель (у грызунов) до нескольких лет (у человека)). Не исключено, что во многих структурах мозга можно выделить окончательно модифицированные, просто модифицированные и интактные псевдоклеточные группы, однако в множестве других структур мозга окончательно модифицированные псевдоклеточные группы не будут абсолютно немодифицируемыми, а будут сохранять это свойство, предотвращающее модификацию, лишь в течение определенного (ограниченного) интервала времени, отсчитываемого от момента обучения. Именно такая ситуация, по нашему предположению, имеет место в случае коры и гиппокампа. Отдельные псевдоклеточные группы коры по прошествии длительного времени после обучения становятся абсолютно немодифицируемыми, в то время как отдельные псевдоклеточные группы гиппокампа после обучения сохраняются в немодифицируемом состоянии лишь ограниченное время. При этом, разумеется, в обеих названных структурах всегда имеются и просто модифицированные, и интактные псевдоклеточные группы.

Таким образом, различные структуры мозга, обладающие принципиально одним и тем же способом функционирования, отличаются характерным масштабом времени, в течение которого это функционирование реализуется. Данный фактор позволяет мозгу иметь высоко- и низкопластичные (в названном смысле) структуры, а исследователям позволяет наблюдать внутримозговой "транспорт памяти".

Вернемся к динамическим и структурным перестройкам.

Вообще говоря, если бы нас интересовало исключительно поведение (в обычном смысле, в течение жизни особи), то структурные перестройки можно было бы не обсуждать, поскольку они встречаются в жизни взрослого животного предельно редко и связаны обычно с серьезными травмами или аналогичными по эффекту хроническими воздействиями. Однако структурные перестройки играют очень важную роль в течение раннего онтогенеза и, что особенно для нас важно, в течение эволюционного процесса.

Действительно, динамические перестройки не оказывают никакого непосредственного влияния на эволюционный процесс, поскольку, например, приобретенные условные рефлексы практически во всех случаях не наследуются, что было установлено как И.П. Павловым, так и другими исследователями.

✓ С другой стороны, можно предположить, что структурные перестройки, имеющие место, например, при гетерогенных^{анастомоз} анастомозах, будут оказывать непосредственное влияние на потомство. В этом отношении хорошо известны опыты Броун-Секара (см., напр.: [Бергсон, 1998, с. 106]). Однако тут важно отметить, что результаты опытов с гетерогенными^{анастомоз} анастомозами очень чувствительны к тому месту, которое занимает экспериментальное животное на эволюционной лестнице, а также к степени одомашнивания экспериментального животного. Два упомянутых фактора оказывают противоположное влияние на скорость и легкость послеоперационной адаптации: чем выше стоит животное на эволюционной лестнице, тем легче происходит адаптация, и, наоборот, чем выше степень одомашнивания данного вида (популяции)^{животного} животного, тем хуже должна происходить адаптация после гетерогенного^{анастомоза} анастомоза.

Структурные перестройки нервной системы важны еще и потому, что именно они определяют направленность и характер нейроэволюции.

Структурная перестройка всегда сопряжена с образованием новых связей между кластерами псевдоклеточных групп – с образованием тех связей, которых раньше не было. Данный процесс с точки зрения строгого селекционизма является невозможным. Однако он *de facto* имеет место в природе в течение раннего онтогенеза и при гетерогенных анастомозах.

Итак, при структурных перестройках происходит образование новых связей между кластерами псевдоклеточных групп. При этом “псевдоклеточные группы” превращаются, скорее всего, уже просто в “клеточные группы”. Обширные кластеры в данном процессе будут настолько велики, что можно говорить о целых клетках, вовлеченных в кластер, а не только об отдельных частях этих же клеток, образующих данный кластер. Далее, для образования новых связей, независимо от того, что станет непосредственной причиной образования этих связей – синхронная электрическая активность или какой-то химический фактор, или их совокупность, необходимо изменение экспрессии определенных генов, предположительно генов, кодирующих трансмембранные белки, участвующие в межклеточных контактах. Причем скорее всего будет изменено не только количество какого-то обычного для данной клетки трансмембранного белка, а будет изменен состав популяции трансмембранных белков этой клетки (относительное количество различных белков, определяющих межклеточные контакты). Хотя не исключены и другие известные пути, например секрция некоторой совокупности ростовых факторов.

Однако в любом случае отдельные гены на значимый промежуток времени должны изменить свою экспрессию, причем здесь под словом “изменить” понимается преимущественно “включить” или “выключить”, т.е. четко выраженный дискретный процесс.

Экспериментально показано, что для успешности структурной перестройки необходимо, чтобы ни один из участвующих кластеров не был активно вовлечен в какую-либо другую интенсивно функционирующую функциональную систему. Вовлечение кластера в некую другую функциональную систему создает известную проблему – кластер сначала должен быть разделен на две части, одна из которых войдет в состав “мешающей” функциональной системы, а другая – в состав “новой” функциональной системы.

Нетрудно заметить следующие две особенности.

1. При обсуждении структурных перестроек речь идет в основном не о “памяти образов”, а о “памяти навыков” – о системогенезе. Данный факт понятен, поскольку для формирования структурных перестроек в области “памяти образов”, в результате которых станет возможным существенно другое восприятие реальности, необходимо, чтобы новое воздействие породило в организме не нулевую реакцию. А это возможно только при большой значимости нового воздействия, что может быть достигнуто только путем включения этого воздействия в какую-то важную функциональную систему организма, что, в свою очередь, возможно только после того, как новое воздействие окажется на про-

тяжении длительного периода единственным для организма индикатором какого-то важного для его жизни события.

2. Механизм изменения экспрессии генов при структурных перестройках точь-в-точь стыкуется с рассмотренным мной ранее механизмом наследования приобретенного. В частности, после изменения в мозге экспрессии генов в клетках определенного кластера возможно включение либо механизма соматической индукции, либо соматопараллельной индукции, причем последнее более вероятно. В случае соматической индукции копия регуляторного участка гена, изменившего свою экспрессию, будет захвачена какой-либо клеткой иммунной системы, например Т-лимфоцитом, а затем будет транспортирована к клеткам зародышевого пути и инкорпорирована в геном последних. В случае соматопараллельной индукции, рассматриваемой нами как более вероятный вариант, в кровь будут выделены определенные вещества, которые индуцируют в половых клетках преобразования генома, похожие на преобразования генома в соответствующих клетках мозга.

При этом, как и в других случаях наследования приобретенного, наследоваться будут не все изменения экспрессии всех генов, модифицировавших свою экспрессию, а изменения лишь одного или двух генов, но генов в определенном смысле “самых главных”, чья роль оказалось самой положительной, а изменения экспрессии – самым затрудненным.

В настоящее время трудно сказать, что служит основным препятствием для нейроэволюции, что ограничивает ее скорость – разделение предсуществовавшего кластера клеточных элементов на две части или же соединение одной из выделенных частей с другим кластером. Однако в любом случае предложенный гипотетический механизм позволяет лучше понять феномен нейроэволюции, заключающийся в увеличении количества генов, работающих в нервной системе, как за счет образования новых генов путем дупликации старых, так и за счет вовлечения генов, использовавшихся ранее в других системах организма. Становится также понятным, почему в эволюции происходит не просто увеличение объема мозга, а его морфологическое усложнение, заключающееся в увеличении количества отделов и усложнении связей между ними. Ответ на последний вопрос: сложность мозга нужна для того, чтобы наибольшее количество перестроек могло осуществляться именно в виде динамических, а не структурных перестроек, что может быть обеспечено только посредством множества четко очерченных разделов и разнообразных связей между ними.

Важность динамических перестроек особенно четко выделяется при сравнении, например, спектра способностей к обучению у типичного насекомого – пчелы и типичного млекопитающего – крысы. Пчела в определенных, адекватных для ее экологии задачах способна к не менее быстрому и эффективному обучению, чем крыса. Однако спектр задач, который способна освоить крыса, несравненно шире. Аналогичная разница может быть получена при сравнении крысы и человека. При всем этом особенно интересно, что в случае, предположительно не требующем структурных перестроек, все животные обучаются очень быстро, в то время как при необходимости структурных перестроек эти

же животные практически не обучаются (примеры см. в книге: [Эволюционная физиология, 1979]).

Лирическое отступление. Каким образом в действительности стало понятно, что отбираемые единицы разделяются на “окончательно модифицированные” и “просто модифицированные”? Если взглянуть на ситуацию с точки зрения книги Анри Бергсона “Два источника морали и религии” [1994], в особенности того фрагмента, где речь шла о различии в степени и различиях по существу, становится ясно, что в начальный момент отбора нейронов или квазиклеточных групп в мозге между ними существуют различия лишь в степени, в то время как в конце отбора между несколькими квазиклеточными группами и всеми остальными выбранными должны возникнуть различия по существу. Таким образом, в первый момент отбирается множество квазиклеточных групп, а потом между несколькими и остальными отобранными возникают различия по существу: большинство становится просто модифицированными, а несколько – модифицированными окончательно. Интересно, что использованное разделение содержится и в более ранней работе А. Бергсона “Творческая эволюция”, а в наиболее ясном и четком виде – в еще более ранней его работе “Материя и память”.

Вообще говоря, можно выделить по крайней мере два важнейших и универсальных различия Анри Бергсона:

1. “Различие в степени – различие по существу”.

Это принципиальный пункт для методики построения концепций. Разделение бывает: 1) классификационным; 2) структурным; 3) причинно-временным. Но, кроме того, любое из названных разделений может определяться: а) различием в степени; б) различием по существу. Для различий в степени характерно наличие промежуточных форм. Различия по существу должны иметь конкретную линию (или точку) демаркации. Критерий разделения должен существовать везде. Примеры различий в степени: а) теория стресса Селье; концепция фальсифицируемости Поппера. Кстати, сам К. Поппер специально подчеркивал наличие промежуточных форм, говоря о релятивизме (в определенном смысле, не имеющем отношения к теории относительности Эйнштейна). Примеры различий по существу: а) доконсолидационная и постконсолидационная стадии развития функциональной системы в смысле П.К. Анохина; б) динамические и структурные перестройки (П.К. Анохин).

2. “Область простой вероятности – область чистой возможности”.

“Впрочем, следует признать, что мы оказываемся здесь в области простой вероятности, если не чистой возможности” [Бергсон, 1994, с. 199–200]. Довольно часто исследователи не отличают простой вероятности от чистой возможности. Например, в ответ на известный вопрос “Наследуются ли условные рефлексy?” следует, вообще говоря, давать двойной ответ: с одной стороны, чистая возможность такого процесса существует, он механически возможен, однако его простая вероятность близка к нулю, так как данный процесс является бессмысленным – при его протекании динамические перестройки поведения стали бы превращаться в статические, заданные наперед (окончательно моди-

фицированные, по нашей терминологии), изменение которых оказывалось бы все более и более затруднено, если не сказать, что совсем невозможно (в результате такого процесса любое млекопитающее спокойно бы превратилось в типичное насекомое – с точки зрения функций нервной системы, разумеется). Кстати, вопрос о наследовании условных рефлексов у насекомых – отдельный вопрос, и переносить результаты исследования млекопитающих на насекомых в данном случае явно не следует. По крайней мере я не удивлюсь, если у насекомых отдельные условные рефлексы, в отличие от птиц и млекопитающих, окажутся наследуемыми в той или иной мере.

О наследовании условных рефлексов

✓ Вопрос о наследовании условных рефлексов или, вообще говоря, о наследовании высшей нервной деятельности, является крайне важным и предельно запутанным. Мы уже говорили выше о важности различения структурных и динамических перестроек, предполагая, что последствия структурных перестроек, происходящих вследствие гетерогенного анастомоза нервных стволов, могут проявляться у потомства, в то время как последствия динамических перестроек, происходящих при гомогенных анастомозах, оказывать влияние на потомство не могут.

Существуют классические данные Броун-Секара, свидетельствующие в пользу нашей точки зрения (цит. по: [Бергсон, 1998, с. 106]):

“По правде говоря, если исключить все сомнительные случаи, все факты, способные вызвать разные толкования, то абсолютно бесспорными примерами приобретенных и переданных особенностей останутся только известные опыты Броун-Секара, повторенные и подтвержденные различными физиологами. Рассекая у морских свинок спинной мозг или седалищный нерв, Броун-Секар вызывал эпилептическое состояние, которое они передавали своему потомству. Повреждения этого же седалищного нерва, веревочного тела (*corpus restiforme*) и др. вызывали у морских свинок разнообразные расстройства, которые передавались потомству в самых различных формах: в пучеглазии, в недостатке пальцев и т.д.”.

✓ Таким образом, при воздействии, сходном с гетерогенным анастомозом, отклонения у потомства могут быть обнаружены. Однако могут ли быть обнаружены у потомства отклонения, полученные путем динамических перестроек, и в частности вследствие выработки условных рефлексов?

Этот вопрос необходимо разделить на две части:

1) могут ли быть получены наследуемые отклонения вследствие динамической перестройки?

2) могут ли быть получены наследуемые отклонения вследствие выработки условного рефлекса?

Ответ на первый вопрос отрицателен: динамические перестройки не могут порождать наследственных изменений.

Ответ на второй вопрос частично положителен: при выработке условного рефлекса может быть использован протокол, который потребует не только динамических (что всегда имеет место при выработке условных рефлексов), но и структурных перестроек (что встречается в эксперименте крайне редко). Если протокол по выработке условных рефлексов обуславливает структурные перестройки, то последствия именно этих структурных перестроек могут быть обнаружены у потомства. В течение выработки условного рефлекса различие между случаями структурных и динамических перестроек может быть легко обнаружено по количеству сочетаний условного сигнала с безусловным, необходимым для выработки условного рефлекса: если рефлекс вырабатывается за 5–10 сочетаний, то мы имеем дело с типично динамической перестройкой, если же для выработки условного рефлекса требуется 300 сочетаний или более, то не исключено, что имеет место какая-то структурная перестройка, которая может впоследствии проявиться у потомства.

Классическим примером, подтверждающим нашу точку зрения, может быть история изучения наследования условных рефлексов в лаборатории И.П. Павлова [Судаков, 1967]. Я имею в виду опыты Николая Павловича Студенцова и Евгения Александровича Ганике. Существует общепринятая точка зрения на эти опыты [Бляхер, 1971, с. 214–216; Крушинский, 1991]. Нелепость последней будет показана ниже, после описания результатов этих опытов, в течение их обсуждения.

К сожалению, доступные сейчас исходные описания этих экспериментов не являются подробными [Студенцов, 1924]:

“Наследование прирученности у белых мышей.

Студенцов Н.П. (Из Физиологического отдела Института Экспериментальной медицины.)

Данная работа не пришла еще к концу, так как с 1 октября 1921 г. по 17 мая 1923 г. выведено только 5 поколений белых мышей. В течение этого времени на имевшемся большом количестве животных выяснился факт наследования прирученности у белых мышей.

Вырабатывался пищевой условный рефлекс на электрический звонок постоянной силы.

Условное раздражение электрическим звонком до открывания кормушки длилось 5", затем к звонку присоединялось подкрепление безусловным раздражителем: подкармливание мышей овсом в течение 2'.

Условный раздражитель был комплексным, так как прибавочные раздражители, как, например, стук, происходящий от приподнимания стеклянной заслонки, вид этой поднимающейся заслонки и проч., технически не могли быть исключены.

Условный раздражитель – звонок – тормозил у мышей пищевую реакцию в течение долгого времени, вызывая резкую ориентировочную реакцию, так что впервые у белых мышей ясно выраженная реакция появилась на 298-м сочетании звонка с едой. Беременные самки в последнем периоде беременности отделялись от остальных мышей до разрешения от родов и выкармливания потомства.

Второе поколение, состоящее из 2-х выводков, дало ясный пищевой рефлекс на 114-м сочетании, третье – на 29-м.

Мыши первых трех поколений были подвергаемы опытам в трехнедельном возрасте вместе с их матерями предшествовавшего поколения, имевшими до разрешения от бремени прочный условный пищевой рефлекс. Во всех этих опытах имело место подражание молодых мышей своим матерям.

С целью исключить подражание своей матери 2-й выводок 3-го поколения до смешения его с первым выводком 3-го же поколения был исследован отдельно от матери в месячном возрасте.

У второго выводка 3-го поколения в месячном возрасте совершенно отчетливая реакция появлялась на 28-м сочетании. У двух выводков 4-го поколения, смешанных в месячном возрасте, пищевая реакция появилась на 11-м сочетании звонка с едой.

В 5-м поколении пищевая реакция появилась уже на 6-м сочетании.

В 5-м поколении подвергались опытам несколько выводков.

Прения: Аничков С.В., Васильев Л.Л., Ветохин И.А., Карасик В.М., Купалов П.С., Савич В.В., Фролов Ю.П., Фурсиков Д.С., Шлитер А.А.”.

Описание этого же и последующих экспериментов приведено ниже по книге: [Володин, Демидов, 1988].

«Николай Павлович Студенцов сам построил “опытную камеру” – деревянный ящик полуметровой длины со стеклянной стенкой. В одном конце ящика была оснащенная крышкой кормушка с овсом, смоченным в молоке... В другой конец Студенцов высаживал выводок мышей. Раздавался звонок, и после этого открывалась кормушка. Мыши бегали по ящику. Резкий звон пугал их, они начинали метаться. Вначале они лишь случайно натыкались на овес. Наткнувшись, конечно, начинали жадно есть. Но, за 300 сочетаний звонка и пищи условный рефлекс у первого поколения мышей все-таки выработался, – после столь мучительного числа опытов они, услышав звонок, целеустремленно неслись со своего конца через весь полуметровый, остекленный с одной стороны “коридор” – к кормушке. И для Павлова, и для Студенцова тем более, не было ничего несообразного в том, что на выработку первого рефлекса у мышей, существ с наверняка значительно ниже организованным мозгом, нежели собачий, потребовалось так много труда. Зато второму поколению понадобилось всего 100 уроков, третьему – 30, четвертому – 10, пятому – 5...» (с. 222–223). “...у выведенных Студенцовым мышей шестого поколения врожденного рефлекса на звонок не появилось, а условный рефлекс возникал после 5–7 уроков. И у мышей седьмого поколения – точно так же” (с. 226).

По просьбе И.П. Павлова аналогичный эксперимент, но в более, как тогда казалось, аккуратной и точной постановке был выполнен Е.А. Ганике.

«Евгений Александрович Ганике, как обычно, начал с того, что сконструировал специальную, изолированную от звуков извне камеру, в которую мышь – не выводок сразу, как у Студенцова, а всего одна мышь выпускалась через автоматически поднимающуюся заслонку. Она попадала в двухэтажный лабиринт – “квартиру”, где были “прихожая”, “спальня”, “гостиная”, “столовая”

и “балконы”. В каждой “комнате” или на “балконе” по две-три двери – надо было нажать на них, чтобы они открылись. Этажи соединялись лестницами. Но правильный ход был один. В него всякий раз вела лишь одна дверь или лестничка. Чтобы перейти из “прихожей” в “столовую” к кормушке с овсом, смоченным в молоке, мыши надо было отыскать и запомнить сложный путь в этом двухэтажном лабиринте. А каждое нажатие на дверцу или касание лестнички фиксировалось автоматическим прибором на ленте кимографа...

Через 5–7 сочетаний звонка и пищи любая из мышей устремлялась к кормушке. Заслышав звонок, они уже безошибочно открывали нужные дверцы, безошибочно одолевали нужные лестнички и устремлялись к “столовой”, к открытой кормушке, наполненной лакомством.

Такой способностью обладали в равной мере мыши пятого, шестого и седьмого поколений, выведенных Студенцовым. И мыши восьмого поколения – тоже.

Затем надо было достоверно доказать, что быстрая выработка условного рефлекса никоим образом не зависит от того, что Студенцов обучал покойных уже предков этих мышей. И Ганике выписал новых мышей – даже из другого города, из Ярославля, дабы обладать уверенностью, что их предков наверняка никто не брал в аналогичные опыты.

Но и при этом мышам любого поколения – и первого и пятого – достаточно было не более 7 и не менее 5 уроков, чтобы они обучились не просто бежать по звонку к пище, а находить в лабиринте единственно правильный путь к ней» (с. 229–230).

Обычно результаты этих двух экспериментов (Н.П. Студенцова и Е.А. Ганике) принято объяснять тем, что в течение 1-го эксперимента от поколения к поколению обучались не только мыши, но и экспериментатор (Н.П. Студенцов): “учились не мыши, а экспериментатор, не имевший до того опыта в тренировке мышей” [Кольцов, 1967, с. 113]. Кстати, с позиций строго исторической точки зрения, эта формулировка является “отретушированной”. В оригинальном издании 1936 г. соответствующий фрагмент (выделен ниже курсивом) имел еще более интересное звучание [Кольцов, 1936, с. 397], и еще более интересно представить его в документальном контексте: “Но в 1922 г. ему [И.П. Павлову] пришлось случайно выйти за пределы специальной физиологии. Один из его молодых учеников задался целью выяснить наследственность условных рефлексов и поставил опыты с тренировкой мышей на условный рефлекс. Сначала дело не ладилось. Понадобилось 300 опытов, чтобы мыши научились приходить по звонку на пищу. За это время у них родилось потомство; эти обучались быстрее и из поколения в поколение для обучения требовалось все меньше и меньше опытов. Пятому поколению было достаточно для обучения 5–8 опытов. И.П. дал себя убедить в том, что здесь имеет место наследственность благоприобретенных признаков – условных рефлексов.

Во время первого съезда зоологов, анатомов и гистологов в Ленинграде (1923) я посетил И.П. специально для того, чтобы разубедить его в возможности такого наследования. Мы беседовали около часа. Я утверждал, что в выво-

ды его ученика вкралась ошибка: на самом деле *учились не мыши, а экспериментатор, у которого не было опыта тренировать крыс.*

Даже мысленно вычитая из рассмотрения “крыс”, опыт работы с которыми действительно может быть полезен в экспериментах с мышами (лично я работал и с теми, и с другими), трудно представить себе более пренебрежительные слова по поводу чужого исследования. Но таков был “нормальный” стиль поведения советских морганистов в 1936 г. (см. об этом: [Gasparov, 1996]). А в 1948 г. многие из них запели уже по-другому...

Однако тем не менее допустим, что “учились не мыши, а экспериментатор”. Допустим, что в начале эксперимента Н.П. Студенцов не умел обучать животных. Однако далее необходимо установить, что стоит за общими словами “не умел обучать”, какая особенность протокола обусловила затрудненное обучение мышей в его экспериментах. Я не думаю, что Студенцов сознательно менял протокол эксперимента от первого поколения к пятому, поскольку в таком случае вся его работа была бы очевидно бессмысленной. Поэтому необходимо выявить фактор, мешавший выработке условного рефлекса в начале и/или в течение опыта.

Одним из таких факторов может быть, безусловно, обучение и тестирование животных в очень молодом возрасте – 21 день и, далее, 30 дней. Возраст 21 день – стандартный возраст отделения мышат от матери в питомниках (в экспериментах этот возраст часто делают больше – 30 дней и даже более). Известно, что в течение 16-го, 17-го и 18-го дней постнатальной жизни мышата переходят с молочного питания на самостоятельное (в этот период можно заметить некоторое плато или даже небольшое снижение на кривой увеличения веса мышат; день рождения взят выше как 1-й день). Мышата становятся половозрелыми (breeding maturity) в окрестности 60 дней (официально даже ранее, но на самом деле мышата-самцы хорошо спариваются начиная с 2 мес., а мышата-самочки дают хорошее потомство при спаривании в возрасте начиная с 3 мес.). Поэтому обучение, организованное Н.П. Студенцовым, следует отнести к раннему, нетипичному для большинства поведенческих экспериментов. В этот период животные могут обладать повышенной чувствительностью к звуку и необычным с точки зрения взрослых животных отношением к предъявляемому корму. Однако допустим, что Е.А. Ганике обучал животных в том же раннем возрасте, что и Н.П. Студенцов (иначе, если мышата у Е.А. Ганике были старше, лучшее обучение в его экспериментах могло бы быть объяснено тривиальным образом). Следовательно, искомый фактор должен содержаться в протоколе обучения.

Я предполагаю, что таким фактором являлась чрезвычайно высокая громкость звука (звонка). Кроме того, я надеюсь, что громкость звонка не уменьшалась в процессе эксперимента от первого поколения к пятому, как и было заявлено Н.П. Студенцовым [1924]. Мое предположение о чрезвычайной громкости звука основано на описании акад. А.Д. Сперанского, который был свидетелем некоторых опытов, проводимых Н.П. Студенцовым параллельно с работой по изучению наследования условных рефлексов.

✓ Цит. по: [Сперанский, 1955б/с. 493]:

“Вспоминаю не раз виденный мной опыт покойного Н.П. Студенцова, который он демонстрировал в присутствии И.П. Павлова.

Опыт состоял в следующем.

Отбирались беременные самки белых мышей и помещались в особую длинную клетку, где и содержались до родов. Всегда в точно определенный час в клетке появлялась одна и та же рука одной и той же служительницы, убиравшей сор и ставившей пищу.

Больше никаким внешним раздражениям мыши не подвергались со дня своего рождения.

Когда они достигали определенного возраста (вес 12–15 г) [данный вес соответствует возрасту 26–30 сут в случае DBA/2J, для белых мышей соответствующий возраст несколько меньше], их группами выбирали из клетки, приносили в лабораторию, где сажали на большой круглый стол, в центре которого заранее помещался электрический звонок очень сильного и неприятного звука. Молодые мыши вначале проявляли обычную ориентировочную реакцию, т.е. сновали по столу, обнюхивали его края, звонок и друг друга.

Внезапно включался звонок на 1–1.5 мин. В тот же момент мыши приходили в беспокойство, начинали беспорядочно сновать по столу. 3–4 мыши из 10–12 поднимались на задние ноги, недолго кружились в этой позе и падали мертвыми.

✓ Едва ли в ком-либо может возникнуть сомнение, что здесь мы имеем случай рефлекторной смерти. Начальным стимулом ее было чрезвычайное раздражение слухового аппарата. Однако оно в дальнейшем пошло не только по свойственным ему путям, но и по другим, возможно также обычным, но не главным. Однако в данной ситуации раздражение их не было угащено со стороны воздействием других нервных механизмов.

Конечно, в настоящее время никто не может с уверенностью утверждать, что в опытах Н.П. Студенцова с наследованием условных рефлексов и в опыте, описанном А.Д. Сперанским, использовался один и тот же звонок. Однако такая возможность не исключена. В таком случае можно предполагать, что в опытах Н.П. Студенцова с наследованием условных рефлексов у мышей имела место структурная перестройка, однако она была связана не с выработкой собственно условного рефлекса (который в благоприятных условиях вырабатывается за 5–7 сочетаний), а с адаптацией к чрезвычайно сильному внешнему воздействию (громкому звуку). Таким образом, в плане наличия структурной перестройки эти опыты подобны не менее известным и описанным выше экспериментам Броун-Секара.

Сравнительно недавно было показано [Banko et al., 1997], что на модели с аудиогенными судорогами у мышей может быть обнаружен феномен геномного импринтинга (использовались инбредные мыши DBA/2J и так называемые epilepsy-prone (EP)). Используемые при этом параметры стимуляции и возраст тестирования (120 дБ, 12 кГц, возраст 30 суток) напоминают условия эксперимента Студенцова. Возможность существования при сходных с экспе-

риментом Студенцова условиях феномена геномного импринтинга, когда один и тот же аллель, будучи полученным от отца или от матери, имеет разные фенотипические проявления, свидетельствует о том, что механизмы “мягкой” регуляции фенотипа потомка в отношении данного признака существуют в природе. Пока еще не ясно, осуществляется ли такая “мягкая” регуляция через генетические или же эпигенетические механизмы, так же как и не ясно, вовлечены ли в феномен геномного импринтинга и наследуемые эффекты, исследованные Н.П. Студенцовым, одни и те же или же разные механизмы.

Однако интересно отметить, что мыши DBA/2J, использованные в вышеупомянутом исследовании, обладают, в отличие от двух других известных линий – C57BL/6 и BALB/c, интересной особенностью – как бы ослабленным действием системы метилирования, что позволяет наблюдать у этих линий те изменения в генотипе (например, наличие введенного трансгена), которые у двух других линий из-за очень быстрого, практически мгновенного, метилирования в фенотипе не проявляются [Engler et al., 1991]. У DBA/2J действие системы метилирования может быть растянуто на 3 последовательных поколения. В независимых исследованиях было показано, что в рамках кросса (C57BL/6 × CBA)F1 возможен в дальнейшем эффективный отбор в направлении как повышенного, так и пониженного метилирования конкретного трансгена [Allen et al., 1990; Engler et al., 1991; Jablonka, Lamb, 1995, p. 128–129]. Особо интересно, что число поколений, в течение которых оказался достигнут конечный результат отбора в направлении повышенного и пониженного метилирования в работе [Allen et al., 1990], совпало по порядку величины с числом поколений, потребовавшихся в работе Н.П. Студенцова [1924] для достижения стабильного обучения животных за 5–7 попыток (далее результаты в дальнейших поколениях не улучшались). Не исключено, что линия DBA/2J, в силу особенностей системы метилирования и несмотря на то, что эти животные относительно плохо размножаются, является находкой для исследования процесса наследования приобретенного и сопряженных эпигенетических феноменов. Кажется, что у этой линии эпигенетические модификации могут не только проходить в следующее поколение, но и изменения другой природы, если окажутся иницированными, не будут немедленно переходить в рецессивное или полностью непроявляемое состояние из-за мгновенного метилирования соответствующего локуса. Упомянутый процесс метилирования у DBA/2J будет растянут на 2–3 последовательных поколения. Сходными свойствами в отношении метилирования обладает быть может и линия 129 [Allen et al., 1990].

Возвращаясь мысленно к экспериментам Студенцова, следует учитывать, что электромеханический звонок может давать очень широкий спектр частот, причем значительная часть мощности может приходиться на частоты высокие (более 10 кГц), хорошо слышимые мышевидными грызунами, но плохо – человеком (многие люди, особенно немолодые, не слышат 10, а частота 15 кГц человеком в большинстве случаев не воспринимается вообще, в то время как у мышей на 10 кГц приходится наибольший вызванный потенциал (ВП) в первич-

ной коре, а у некоторых особей наилучший ВП наблюдается на частотах 15 и даже 20 кГц – при отведении во всех упомянутых случаях с поверхности центральной части первичной слуховой коры; реальные координаты (–2.7; +/–3.5) мм от Брегмы). Данное высказывание насчет 10 кГц относится к “обычным” лабораторным мышам – BALB/cJ [Ralls, 1967, p. 125], C57BL/6J и их гибридам с линией 129sv, в то время как взрослые мыши DBA/2J, к примеру, практически не слышат 10 кГц, но довольно хорошо воспринимают звуки в окрестности 5 кГц [Ralls, 1967, p. 125].

Следует заметить, что в настоящее время отсутствие или наличие преадаптации к громкому звуку у потомков в эксперименте, подобном проведенному В.П. Студенцовым, может быть относительно легко изучено элетрофизиологически. Предсказание заключается в том, что предъявляемый громкий звук должен вызывать у потомков опытной группы меньшее изменение ЭЭГ (электроэнцефалограммы), чем у контрольной. К примеру, потомки могут демонстрировать уменьшенную мощность ЭЭГ-ответа, приходящуюся на тот или иной интервал частот спектра ЭЭГ, или сниженный ВП в ответ на предъявление соответствующего звука [Швырков, 1978, с. 38–78], или сниженную MMN (mismatch negativity) при предъявлении девиантного стимула (отличающегося по громкости или длительности) в ряду стандартных [Naatanen, 2000; Umbricht et al., 2003a,b].

Технически запись ЭЭГ у взрослых мышей осуществляется довольно легко (предварительно делается операция, во время которой в череп животного ставятся электроды /позолоченные болты диаметром 0.8 мм, использующиеся в часовой промышленности/, касающиеся поверхности коры /к шляпке каждого болта предварительно должен быть соосно припаян цилиндрический обжимной контакт (какие используются в панельках для установки микросхем на печатные платы), и в его верхней части еще ранее должен быть выполнен шлиц под отвертку (удобны контакты МК01/50G – внутренний диаметр 0.5 мм, 50 штук в ряд, позолоченные)/; в конце операции пространство между болтами и немного вокруг заливается зубным цементом, как обычно). Запись ЭЭГ можно производить на следующий день после операции. В случае мышат в возрасте 21 и 30 дней ситуация в целом несколько сложнее из-за очевидных временных ограничений.

Для такого исследования в настоящее время вместо белых аутбредных мышей, использованных Н.П. Студенцовым, предпочтительнее взять инбредную линию DBA/2J. Линия DBA/2J в данном случае весьма интересна тем, что характеризуется наличием аудиогенных судорог практически у 100 % животных в возрасте 35 дней, а у 5 % животных этой линии аудиогенные судороги наблюдаются в возрасте старше 55 дней. Временное окно наблюдения аудиогенных судорог у этой линии в среднем соответствует возрасту 16–42 дня с максимумом на 21-й день [Banko et al., 1997, p. 467], что примерно совпадает с возрастом обучения мышей Студенцова. Кроме того, мыши DBA/2J очень подвижны, не склонны к замиранию и хорошо обучаются в задачах типа двухстороннего активного избегания (Shuttle-box) [Bovet et al., 1968, 1969; Buselmaier et al., 1981],

что позволяет успешно обучать их на данном оборудовании по протоколу аудиальной дискриминации (Go/NoGo) [Wetzel et al., 1998a,b; Ohl et al., 1999]. В трех вышеупомянутых статьях в качестве экспериментальных животных использовались монгольские песчанки (Mongolian gerbils). Это более смышленные животные, чем мыши, и они нормально обучаются при предъявлении серии акустических сигналов (частота предъявления 1 Гц), сочетаемой (при отсутствии правильного ответа) с непрерывным током. Для успешного обучения мышей каждый предъявляемый акустический сигнал при отсутствии правильного перехода должен быть спарен с коротким импульсом тока (0.2 сек) – для лучшего ассоциирования звука и тока (частоты предъявления условных и безусловных сигналов в данном случае очевидно совпадают /1 Гц/, что существенно облегчает обучение животных); ошибочные переходы должны наказываться однократным предъявлением такого же тока длительностью 0.2 сек. Таким образом, способность к различению звуков у данной линии мышей (DBA/2J) может быть легко протестирована и чисто поведенчески.

Вообще говоря, в процессе выработки условного рефлекса наследование приобретенного может происходить тогда и только тогда, когда имеет место патологический рефлекс в смысле А.Д. Сперанского [1955б, с. 492]:

«“Чрезвычайное” раздражение может оставить свой след, т.е. изменить на время или иногда и навсегда ход одного или ряда звеньев того или иного цепного рефлекса.

В результате раздражение может изменить свой обычный путь, включить новые звенья, не свойственные этому пути в норме. Мало того, то или иное звено в этой цепи может само стать источником раздражений, необычных в данной функциональной системе, и реакция изменяет свое течение.

За время работы мы получили достаточно данных этого рода, чтобы не сомневаться в сделанных здесь выводах. Такой рефлекс может длительно вывести состояние тканей на периферии за пределы нормы. Нарушается функция и структура этих тканей до степеней, признаваемых болезнями. Такой рефлекс И.П. Павлов и считал патологическим. Также понимаем его и мы.

Отсюда ясно, что каких-либо патологических рефлексов как рефлексов предсуществующих нет. Но каждый рефлекс может стать патологическим, если в той или иной части его дуги произойдут временные или стойкие изменения, вызванные действием чрезвычайного раздражения, исходящего из среды».

Итак, предположим, что мы имеем типичный патологический рефлекс.

Какие изменения мы можем ожидать увидеть у потомков? Вопрос о фенотипе потомков в случае наследования приобретенного был наиболее ясно решен в 1907 г. Анри Бергсоном [1998, с. 108]: “Он [потомок] унаследует отклонение, но не признак”. Интересно, что сам термин “наследование приобретенного”, в отличие от общепринятого “наследование приобретенных признаков”, был также введен Анри Бергсоном в 1907 г. [1998, с. 383].

Таким образом, закономерности наследования приобретенных особенностей поведения совпадают во многом с наследованием других приобретенных признаков: а) требуются специальные условия для начала процесса; б) проис-

ходит разделение на наследуемые и ненаследуемые компоненты; в) изменения в половых клетках осуществляются по механизму соматопараллельной индукции; г) имеют место сложные процессы вторичной адаптации в течение онтогенеза потомка; д) фенотип полученного потомка отличается от фенотипа как непосредственных родителей, так и интактных животных (т.е. ни на что не похож).

Особенностью же наследования изменений именно поведения является то, что наследование этих изменений направлено не столько на специальные адаптации, сколько на увеличение общей пластичности нервной системы, предсуществующего разнообразия нервных связей, потенциального поведенческого репертуара и, как следствие, общей сложности мозга и его влияния на все периферические процессы, особенно непосредственно вовлеченные в поведение целого организма (имеются в виду как эфферентные, так и афферентные процессы).

Интересно отметить некоторую параллель: представление об увеличении пластичности нервной системы в филогенезе хорошо коррелирует с теорией общей неотенизации человека.

С одной стороны, известно, что способность к научению практически любому навыку описывается S-образной кривой, где максимуму способности соответствует определенный возраст, обычно относящийся к детству или ранней юности. Предельно обобщая, можно сказать, что ребенок обучается лучше взрослого и соответственно пластичность его нервной системы выше.

С другой стороны, известно, что форма черепной коробки взрослого человека, равно как и другие сопутствующие признаки, более похожа на аналогичные признаки ребенка, чем, например, форма черепной коробки обезьяны похожа на аналогичный признак ее детеныша (см., напр.: [Красота и мозг, 1995, с. 45]).

Независимо от того, каковы движущие силы неотенизации человека (половой отбор или другие – их может быть одновременно несколько), отчетливые морфологические проявления пedomорфизма не могут не коррелировать с увеличением общей пластичности нервной системы и, как следствие, с увеличением способности к научению взрослых особей.

В заключение этого фрагмента уместно дать ссылки на оригинальные работы Броун-Секара и Н.П. Студенцова:

1. **Brown-Sequard.** Nouvelles recherches sur l'épilepsie due a certaines lesions de la moelle epiniere et des nerfs rachidiens// Arch. de physiologie, 1869, vol. II, p. 211, 422 и 497).
2. **Brown-Sequard.** Heredite d'une affection due a une cause accidentelle// Arch. de physiologie. 1892, p. 686 и сл. *и etc.*
3. **Студенцов Н.П.** Наследование прирученности у белых мышей// Русс. физиол. журн. 1924. Т. 7, вып. 1–6. С. 317–318.

Приложение 6

ТРОФИМ ДЕНИСОВИЧ ЛЫСЕНКО

Вообще говоря, относительно имени Лысенко в современной литературе существует смешная ситуация. Считается, что Лысенко является образцом безграмотности в науке (см., например: [Медведев, 1993; Сойфер, 1993; Soyfer, 1989, 2001]. Имя Лысенко стало нарицательным. Ему приписывается масса забавных и удивительных по своей нелепости утверждений. Эти утверждения являются дважды забавными по той простой причине, что в работах самого Лысенко они не встречаются. Их там просто нет. Например, считается, что Лысенко выступал против того, что в хромосомах содержится “особое вещество наследственности”, хотя на самом деле Лысенко выступал против того, что в хромосомах содержится “особое вещество наследственности, изолированное от внешних влияний” [1948б, с. 512–523]. Где были взяты приписываемые Лысенко утверждения? – Неизвестно. Можно предположить, что они были переписаны из газетных публикаций отдельных журналистов или вообще являются вымышленными. Ситуация является дважды смешной, поскольку, обвиняя Лысенко в безграмотности, отдельные авторы не смогли сформулировать, чем теоретические представления Лысенко отличаются от взглядов Ламарка. По их мнению, такие различия отсутствуют. При чем здесь не идет разговор о различии взглядов – упомянутые авторы просто не увидели содержания, вложенного Лысенко в отдельные написанные слова, и ограничились констатацией того, что звучание этих слов показалось им смешным или нелепым. До понимания смысла анализ у них, по-видимому, не дошел.

Таким образом, существует мнение, разделяемое многими, что ничего нового в научном плане Т.Д. Лысенко предложено не было. Но сравнительно нетрудно показать обратное (что и сделано большей частью в основном тексте книги). Здесь же достаточно обратить внимание на отдельные фрагменты выступления Лысенко 1948 г., которое принято обсуждать ныне с любой точки зрения, кроме собственно научной. Не остается сомнений, что Т.Д. Лысенко интуитивно правильно понимал роль разделения приобретенного признака на наследуемые и ненаследуемые компоненты в течение эволюционного эпизода (здесь использованы современные термины, цитата из выступления самого Трофима Денисовича [1948а, с. 29–30] приведена в основном тексте книги и имеет следующее звучание: *“Многочисленные факты показывают, что изменение различных участков тела растительного или животного организма не одинаково часто и не в одинаковой степени фиксируется половыми клетками”*). Данное утверждение не сводится ни к взглядам Ламарка, ни к представлениям ка-

ких-либо других, более ранних, чем Лысенко, авторов. Можно, правда, говорить, что данный вопрос не был разработан Лысенко с “достаточной подробностью”, однако несправедливо было бы утверждать, что названный аспект природы был понят Т.Д. Лысенко “неправильно”. Следует признать, что цитированные выше представления Т.Д. Лысенко, будучи дополненными более ранними высказываниями Анри Бергсона (1907) о сложном фенотипе получаемого потомства [Бергсон, 1998, с. 108], адекватно отражают наблюдаемую экспериментальную реальность.

Даже если принимать во внимание только исследования, выполненные на мелких мышевидных млекопитающих (лабораторных крысах и мышах), можно назвать несколько работ, сделанных в последнюю четверть века, где названный выше процесс разделения приобретенного признака на наследуемые и не наследуемые компоненты был продемонстрирован [Коган, 1988; Шамакина и др., 1999; Bakke et al., 1975, 1976; Auroux et al., 1988, 1990; Eriksson et al., 1989; Cicero et al., 1995]. Существуют подобные работы и с использованием насекомых [Vuillaume, Berkaloff, 1974]. Во времена Т.Д. Лысенко аналогичные результаты были широко известны в отношении растений [Durrant, 1962]. К примеру, было показано, что “Фосфор без азота дает увеличенный размер родительских растений, но обуславливает уменьшенный размер растений в следующем поколении; азот без фосфора дает уменьшенный размер родительских растений, но обуславливает увеличенный размер растений в следующем поколении” / англ.: “Phosphorus without nitrogen produces large parent plants but induces small plants in the next generation; nitrogen without phosphorus produces small parent plants but induces large plants in the next generation” / [Durrant, 1962, p. 56]. Упомянутый эксперимент свидетельствует, кстати, что феномен фенотипической инверсии может быть обнаружен не только у животных, но и у растений, и он является, тем самым, общебиологическим феноменом. Исследования с “классическим” ламарковским результатом также имеют место быть [Durrant, 1962; Goldner, Spergel, 1972; Skolnick et al., 1980; Gorczynski, Steele, 1980, 1981; Agrawal et al., 1999].

Ясно, что экспериментов в данном направлении проводится немного. Тем не менее, когда мы сами попробовали поработать с хронической морфинизацией самцов крыс [Vyssotski, Shamakina, 1997; Vyssotski et al., 1998, 1999] и неонатальным введением тироксина самцам мышей [Vyssotski et al., 2002, 2003], то у потомства F_1 и F_2 фенотип представлял весьма занятную комбинацию признаков, причем большая часть изменений у потомства подпадала под понятие “фенотипическая инверсия”, обсуждаемое в основном тексте (изменения в противоположном направлении, чем изменения у родителей-самцов).

Однако сколь бы много мы ни имели экспериментальных результатов, вряд ли это сможет кого-либо убедить в правоте Лысенко. Помню, как то раз во время одного из докладов, где речь шла об изменениях поведения и отношения к алкоголю у сыновей отцов-алкоголиков и у потомства хронически алкоголизированных самцов крыс (вполне строгий доклад, без каких-либо упоминаний о Лысенко или о наследовании приобретенных признаков) некий чело-

век, сидящий в партере, повернулся к залу и громко, но с чувством собственного достоинства, вынес “окончательный” вердикт: “Ламаркизм! Лысенковщина! Наследование приобретенных свойств...” Так что даже если имя Лысенко нигде и не упоминается, подобные исследования однозначно классифицируются как “ламаркистские”, на основании использования “ламаркистских” протоколов, причем без всяких сомнений и оговорок. Касательно фенотипа потомства алкоголизированных самцов крыс существуют, кстати, следующие работы [Коган, 1988; Анохина и др., 1989; Анохин и др., 1993; Cicero et al., 1990, 1994 a,b; Wozniak et al., 1991; Ledig et al., 1998].

Можно, конечно, взяв на вооружение фразу “Лысенко – обскурант”, логически перейти в выводу, что все его утверждения – по определению – “обскурантистские”, и не вдаваться в дальнейшие подробности. Однако это противоречит как раз тем традициям науки, в несоблюдении которых принято обвинять самого Лысенко.

В разных областях науки или, если брать более широко, в разных областях человеческой деятельности, критерии оценки новизны и значимости тех или иных представлений или утверждений развиты в разной степени. Это определяется различными реальными потребностями и разной значимостью вопросов приоритета. Существуют области науки, которые можно назвать “ведущими” по тому или иному параметру, и остальные области, являющиеся “ведомыми”, где данные традиции оказались развитыми слабее. Стандартный пример – использование математических методов в разных науках. В оценке приоритета и новизны тех или иных идей безусловно ведущей областью является патентное дело, хотя оно и относится формально к наукам юридическим, а не к естественным. Именно в этой области выработаны надежные критерии и традиции анализа, позволяющие расчленять ту или иную предложенную систему на отдельные признаки, сопоставлять эти признаки с признаками прототипа, – наиболее близкой известной системой, и приходиться к заключению о новизне и существенных отличиях тех или иных элементов. Более того, если в каком-либо частном случае каждый из признаков, рассматриваемый отдельно, уже встречался в некоторых предшествовавших конструкциях, то ставится вопрос о том, дает ли их объединение в новой системе сверхсуммарный эффект, т.е. эффект, существование которого нельзя было спрогнозировать на основе известных свойств каждого из элементов. Кроме того, если у прототипа есть какие-то дополнительные признаки, которые отсутствуют у рассматриваемой системы, то отсутствие этих признаков не может быть представлено как элемент новизны. При анализе различий эти признаки просто не принимаются во внимание как отсутствующие у заявленного объекта. И это не только общая философия, но и реально используемые традиции, используемые в той или иной форме в патентных ведомствах всех государств.

Поэтому вполне разумно и при оценке той или иной биологической концепции воспользоваться упомянутыми традициями. А в соответствии с традициями, прежде чем говорить о том, верна или ошибочна та или иная концепция, требуется установить, какие из ее элементов содержат действительно новые положения, а какие лишь перенесены из предшествовавших теорий и но-

выми не являются. Если же речь идет о новой конфигурации из известных положений, то требуется установить, дает ли такая конфигурация так называемый “сверхэффект”. Кроме того, если прототип (наиболее близкая по совокупности признаков предшествующая концепция) имеет еще какие-то дополнительные конкретизирующие признаки, отсутствующие у новой концепции, то эти признаки не могут быть помехой для остального анализа – они просто не принимаются во внимание. Последнее весьма важно, поскольку часто более ранняя гипотеза-прототип содержит несколько частных признаков (субгипотез), конкретизирующих основную, и в последующем развитии науки выясняется, что некоторые из них очевидно ошибочны. Но ошибочность какой-либо из субгипотез, т.е. ошибочное введение в теорию какого-либо конкретизирующего признака, не влияет на рассмотрение остальных признаков концепции. К примеру, в основном тексте много говорится о зачатковом отборе Вейсмана. Однако в гипотезу Вейсмана 1898 г. входил один признак, заведомо неверный с современных позиций, – представление о том, что наследственные элементы, определяющие различные органы и ткани, в процессе гаметогенеза могут отбираться независимо друг от друга (см. словарь терминов). С современных позиций следует считать, что таковому отбору могут быть подвергнуты лишь цельные комплексы – генотипы отдельных сперматозоидов (т.е. генотип каждого сперматозоида может быть либо отобран как целое, либо забракован как целое). Ошибочная конкретизация Вейсмана (вышеупомянутый дополнительный признак) никак не влияет на нашу оценку остальных признаков его теории и никак не влияет на ее эволюционное значение. Эта ошибка должна быть просто опущена и не приниматься во внимание.

В действительности, только после того как установлено реальное авторство того или иного положения или их уникальной совокупности, имеет смысл переходить к дальнейшему анализу на предмет соответствия тем или иным экспериментальным фактам или опыту в широком смысле. При таком подходе часто оказывается, что реальный уровень новизны той или иной идеи в действительности более скромный, чем хотелось бы видеть. Однако только такой подход позволяет избежать огульной критики, под знаменем борьбы с ламаркизмом, всех тех концепций, чье реальное содержание отличается от классических представлений Ламарка. И только такой подход является научным в исходном смысле слова.

В настоящем Приложении такой подход был использован при сопоставлении идей Ламарка и Лысенко, а в основной части книги примерно с тех же позиций были рассмотрены концепции об эволюционной роли полового диморфизма, разработанные Р.Л. Берг и В.А. Геодакьяном.

Интересно, что при рассмотрении идей и предложений Т.Д. Лысенко иногда оказывается, что некоторые из них обладают новизной и существенными отличиями. Пример, обсуждавшийся выше, – разделение приобретенного признака на наследуемые и ненаследуемые компоненты. При интуитивном несогласии с заявленным утверждением и желаем^{ии} оставаться в рамках науки следует либо отыскать более раннюю работу какого-либо автора с точно таким же утверж-

дением, либо согласиться с заявленным фактом как с объективно существующим. Однако последняя возможность не должна являться оскорблением всех тех исследователей, кто не разделяет представлений Лысенко.

Наследование приобретенного – объективно существующий феномен, и рано или поздно он будет акцептирован как таковой. На пути к общественному признанию лежит переходный период, чьи свойства известны из истории развития других научных школ, не имевших никакого отношения к школе Т.Д. Лысенко [Альтшуллер, Верткин, 1994]. Среди многих особенностей, выявленных Генрихом Сауловичем Альтшуллером, имеется и следующая:

«12. Часть учеников, как правило наименее образованных и культурных и наименее связанных с работой по достижению ДЦ [достойной цели], ищет пути примирения с ВО [внешними обстоятельствами]. Причину отрицательного отношения внешних обстоятельств к Делу они усматривают в участии в нем ... Творческой Личности. В плохом характере ТЛ [творческой личности], в неумении “найти общий язык”, в “не том” происхождении и в других сугубо личностных качествах. Выдвигаемая формула примирения с ВО [внешними обстоятельствами] выглядит так: “Дело, но без ТЛ” (теория относительности, но без Эйнштейна)» [Альтшуллер, Верткин, 1994, с. 372].

В нашем случае “формула примирения” не отличается ни новизной, ни существенными отличиями: “наследование приобретенного, но без Лысенко”. Фактические сторонники этой логики вряд ли догадываются о том, кто оказывается их реальными “единомышленниками” (см. пример с Эйнштейном [Альтшуллер, Верткин, 1994, с. 207–208]):

«Леннард [известный немецкий физик, лауреат Нобелевской премии, соавтор “потенциала 6–12” – “потенциала Леннард-Джонса”] в речи на открытии нового физического института заявил:

«Я надеюсь, что институт станет оплотом против азиатского духа у науке. Наш фюрер изгоняет этот дух из политики и политической экономики, где он называется марксизмом. Но в результате спекуляций Эйнштейна этот дух сохраняет свои позиции в естествознании. Мы должны понять, что недостойно немца быть духовным последователем еврея. Науки о природе в собственном смысле имеют целиком арийское происхождение, и немцы должны сегодня снова находить собственную дорогу в неизвестное» [Кузнецов, 1972, с. 231].

(Любопытно, что дальше, на с. 236, Б.Г. Кузнецов пишет: “Нужно заметить, что в годы нацистского режима некоторые профессора разъясняли студентам содержание теории относительности. Они не упоминали ни имени Эйнштейна, ни названия теории и большей частью приводили формулы и выводы без изложения основной концепции”)).

Можно, конечно, и сегодня, вслед за гитлеровцами, “снова находить собственную дорогу в неизвестное”. Но лучше, тем не менее, надеяться, что современная наука все-таки способна избежать этой позорной участи. Проблема наследования приобретенных признаков во всем мире неразрывно связана с именем самого известного и последовательного ламаркиста XX в. – с именем Трофима Денисовича Лысенко. Это есть констатация объективно существующего факта.

Также объективным фактом является и то, что идейные противники Лысенко были репрессированы органами государственной безопасности. Среди них были многие выдающиеся и уважаемые ныне ученые. Однако в опубликованных на сегодня, тщательно собранных и подготовленных материалах [Сойфер, 1993], какие-либо свидетельства о непосредственном взаимодействии Т.Д. Лысенко с органами госбезопасности отсутствуют, отсутствуют вовсе (хотя аналогичные свидетельства были найдены в отношении многих других лиц, именовавшихся в тот период “учеными” [Сойфер, 1993]).

Быть может, кому-то вышеприведенное сравнение Лысенко и Эйнштейна покажется неадекватным, однако бесспорно общим моментом является то, что и в том и в другом случае то или иное решение в отношении теории и ее автора принималось по причинам внешнего порядка.

Следует помнить, что в сталинской России аппарат репрессий систематически и повсеместно использовался для обновления руководящего состава и перераспределения материальных благ (по крайней мере, такова была его сущность с организационно-экономической точки зрения; мы здесь не касаемся гуманистических аспектов или отсутствия таковых). Репрессии были неотъемлемой частью функционирования государственной экономической системы и касались не только науки, не только ее руководства, но и промышленности, руководства промышленных предприятий, причем в последнем случае никаких идейных или философских оснований для репрессий вообще не требовалось. То же касается и инженерно-конструкторского состава. Справедливости ради надо отметить, что такая государственная система оказалась эффективной в период войны. Поэтому наивно полагать, будто бы содержание идей Лысенко могло быть “причиной” событий тех лет в биологической науке. Точно так же, как идеи И.П. Павлова не имели никакого отношения и не могли быть “причиной” известной “Павловской сессии” 1950 г. [Постановление, 1950], после которой были смещены со своих постов практически все действительно выдающиеся физиологи России, в том числе и автор теории функциональных систем Петр Кузьмич Анохин [1952].

При обсуждении событий тех лет часто молчаливо предполагается, что если бы не Лысенко, то все жили бы счастливо и никаких репрессий в биологических науках не было бы вообще. Как будто бы какой-либо очень известный ученый мог бы в то время поставить под свой непосредственный контроль действия советских спецслужб. Однако реальность такова, что если бы в то время идейную победу одержали бы сторонники противоположного научного направления – классической генетики, и классическая генетика стала бы частью государственной политики (как это произошло, например, в фашистской Германии), то была бы полностью ликвидирована совсем другая группа ученых. И нетрудно догадаться о том, что во главе этой группы оказались бы самые яркие и последовательные критики дарвинизма и классической генетики, в том числе и Лев Семенович Берг, автор “Номогенеза” (“Покоящийся на идеалистических предположениях ламаркизм был доведен до логического конца в “Номогенезе” Л.С. Берга” [Бляхер, 1971, с. 32]).

Имеет ли все вышеперечисленное какое-либо отношение к науке и к развитию биологических концепций в частности? Я не исключаю, что авторам биологических концепций на самом деле искренне хотелось бы верить в два мифа: а) развитие настоящей науки протекает независимо от внешних событий; б) содержание тех или иных научных концепций имеет определяющее влияние на околонуканые события. И я не хочу спорить с этими мифами, поскольку они полезны. Однако следует помнить, что научное сообщество имеет в качестве надсистемы общество в целом, а в качестве подсистемы – ту или иную конкретную концепцию и небольшую группу ее разработчиков.

Интересно, что в художественной литературе и киноискусстве, даже среди очень хороших произведений, реальное взаимодействие исследователя, только что решившего серьезную научную проблему, со своим окружением представлено *крайне необъективно*. Обычно эти эпизоды либо не обсуждаются (не упоминаются), либо представлены в том виде, как “хотелось бы видеть”, а не так, как они “есть на самом деле”. Об исследователях принято рассказывать как об артистах или поэтах – с точки зрения их почитателей, когда важность их Дела раскрывается через положительное отношение, положительную оценку со стороны их окружения, со стороны нескольких или даже многих уважаемых людей (других исследователей или просто образованной публики, в качестве примера укажем на книги Даниила Гранина “Зубр” [1987] и “Эта странная жизнь” [1982]).

Между тем как в реальности события начинают разворачиваться с того момента, когда исследователем получено решение некоторой проблемы – осуществлен сдвиг в представлениях о природе, переход к новым представлениям, намечены черты новой концепции, в то время как *сам факт существования* этой проблемы в научном сообществе может *подвергаться сомнению*. Решение проблемы есть переход от старых представлений к новым, его объективное значение зависит лишь от содержания старой и новой концепций и не может зависеть от какой-либо внешней оценки, даваемой со стороны почитателей или просто третьих лиц.

Из известных на сегодня исторических примеров [Альтшуллер, Верткин, 1994] следует однозначный вывод, что в реальном мире исследователь оказывается в глубокой оппозиции ко всему обществу, в том числе и к наиболее видным и глубоко мыслящим ученым. Это закономерная ситуация и в ней нет ничего злого умысла. Единственным человеком, понимающим реальное значение концепции и положительно ее оценивающим, оказывается на первом этапе только сам автор. Остальные – в той или иной мере против (при этом у каждого могут находиться свои рациональные причины и аргументы). Единственное известное мне художественное произведение, где взаимодействие исследователя и его окружения изображено как оно есть на самом деле, не идеализировано, в том числе корректно показана коллизия “Учитель – Ученик”, – это произведение не об ученом, а о профессиональном игроке в карты, – фильм “Великий Шу” режиссера С. Хенчиньского (Польша, 1982). Именно в этом фильме адекватно освещена психологическая сторона взаимоотношений действительно крупного ученого и общества, адекватно освещена вплоть до мелких деталей. Видимо, ситуацию спасло

то, что шулер (герой фильма) формально не является ученым, и потому никто не может назвать это произведение “клеветой” на нашу “современную науку”.

Разумеется, на основе четырех вышеприведенных абзацев не следует “логически” приходиться к заключению, что будто бы, по мнению автора, “вся наука – это блеф” или что-то в этом духе. Пример приведен лишь для демонстрации психологических особенностей процесса. В данном конкретном произведении искусства и в начальный период становления типичной концепции эти особенности оказались тождественными.

Академик Т.Д. Лысенко был в свое время чрезвычайно популярен в народе (см. об этом: [Медведев, 1993]). Однако широкая известность сыграла в исторической перспективе весьма злую шутку над его идеями. Возникло большое количество людей, поверхностно информированных о содержании представлений Лысенко (почерпнутом в основном из популярных изданий). Эти деятели считали себя знающими суть дела, но в действительности усвоили лишь некоторые вырванные из контекста словосочетания и смутно представляли их действительное значение. Такие люди, к числу которых приходится, к сожалению, отнести и многих советских ученых того периода, не утруждая себя изучением работ самого Лысенко из-за уверенности в своем “знании” их содержания, свели дискуссию лишь к обсуждению газетных версий определенных идей (версий, разумеется, весьма упрощенных, отчасти неправильных и не принадлежащих, вообще говоря, академику Лысенко). Дальнейшее обсуждение концепций Лысенко можно найти в основной части настоящей книги.

Однако ради справедливости необходимо отметить, быть может забегая несколько вперед, что основные представления акад. Т.Д. Лысенко об эволюционном процессе в целом и в отношении наследования благоприобретенных признаков в частности оказались соответствующими действительности. Справедливыми оказались и другие представления Трофима Денисовича. Например, еще до войны он неоднократно выступал против представлений ранних менделистов, обозначаемых обычно фразой “один ген – один признак”, подерживая при этом идею о том, что, говоря современным языком, признаки являются полигенными – один условно выделенный признак определяется множеством различных генов. Оказались верными представления Т.Д. Лысенко о том, что кроме наследования при посредстве хромосом имеются и другие системы наследования [1948б, с. 513]:

“Для некоторых до сих пор не ясно, что наследственность присуща не только хромосомам, но и любой частичке живого тела. Поэтому они хотят, как говорится, своими глазами увидеть случаи передачи из поколения в поколение наследственных свойств и признаков без передачи хромосом...”

Далее Т.Д. Лысенко, в противоположность тому, что ему принято приписывать и ныне, специально поясняет:

“... Умалает ли изложенное роль хромосом? Нисколько. Передается ли при половом процессе через хромосомы наследственность? Конечно, как же иначе!

Хромосомы мы признаем, не отрицаем их наличия. Но мы не признаем хромосомной теории наследственности, не признаем менделизма-морганизма” (подчеркивание автора; см. для сравнения: [Голубовский, 1997; Landman, 1991]).

Многим сейчас уже трудно поверить, особенно после прочтения книг Медведева и Сойфера [Медведев, 1993; Сойфер, 1993], что взгляды, более близкие к реальности, были представлены в 1948 г. Трофимом Денисовичем Лысенко, а не сторонниками хромосомной теории наследственности, несмотря на широкое использование последними интернациональной научной фразеологии и статистических методов, что, по их мнению, должно было бы служить показателями “научности” и “точности” менделизма-морганизма. Однако даже в случае с самим менделевским наследованием сейчас уже довольно ясно, что хорошо менделируют только физиологически индифферентные признаки (типа цвета или формы, как у Менделя, да и то если этот признак не сцеплен с каким-либо другим более значимым физиологическим изменением), в то время как признаки, имеющие хоть какое-то физиологическое значение, в той или иной мере отклоняются от классического менделевского распределения. Часто эти отклонения невелики и игнорируются исследователями как не выходящие за пределы экспериментальной ошибки, и только в отдельных случаях, когда величина подобных отклонений становится более чем значимой, исследователи вынуждены говорить о “неменделевском” наследовании (далее в таких работах обычно упоминается “постмейотический”, “презиготический” или “гаметический” отбор как наиболее вероятная причина обнаруженных отклонений; все три термина обозначают практически один и тот же процесс).

В настоящее время считается общепринятым, что представления Менделя подтверждены бесчисленным количеством опытов. В громадном числе экспериментов полученное в F_2 распределение фенотипов не отличается от менделевского. Однако это звучит научно только для непрофессиональной аудитории. Чтобы установить вид распределения, необходимо иметь в популяции 400 особей или более. Иначе полученное распределение будет “достоверно не отличаться” не только от менделевского, но и от любого другого. При сложившейся практике работы с мышевидными млекопитающими, к примеру с их поведением, в опыте находятся 30–40 особей. Более того, при имеющихся затратах времени на тестирование протестировать 400 особей синхронно не представляется возможным – необходим сдвиг в возрасте на 1 месяц, чтобы 200 животных были исследованы первыми, а оставшиеся 200 – позднее, месяцем позже. Ясно, что такая организация исследований требует специальных усилий и встречается редко. В экспериментах с растениями и насекомыми требуемое количество особей часто имеется. Однако распространение полученных результатов на позвоночных является в действительности весьма тонким моментом. Даже если сопоставлять лишь насекомых и позвоночных, то сразу следует иметь в виду, что для первых характерен “мозаичный” тип онтогенетического развития, а для последних – так называемый “регуляторный”. И если мозаичный тип развития дает возможность существования различных поражающих воображение “перспективных монстров”, то при регуляторном типе развития многие отклонения оказываются фенотипически задемпфированными и не проявляются. Если в отношении наследственности наблюдается то же соотношение, то ожидать классического менделирования физиологически важных признаков у птиц и млекопитающих не следует. Разумеется, окраску и внеш-

ний вид лабораторных животных не следует автоматически относить к “физиологически важным признакам”.

С точки зрения методики построения биологических концепций, да и с общебиологической точки зрения вообще, истинная сущность теории Менделя заключается во введенном разделении на доминантный и рецессивный аллели, а не в утверждении о том, что распределение фенотипов среди гибридов второго поколения должно быть строго 1/3. Последнее может действительно иметь место довольно часто среди растений и насекомых. Однако весь опыт работы последних лет с трансгенными и нокаутными млекопитающими (мышами) свидетельствует о том, что гомозитных животных в потомстве гетерозиготных родителей всегда меньше, чем предсказывается на основе распределения Менделя. В настоящее время этот факт принято автоматически списывать на пренатальную и раннюю постнатальную смертность. Доказать или опровергнуть роль пренатальной и ранней постнатальной смертности в смещении менделевского распределения экспериментально очень сложно. Погибшие на ранних сроках развития эмбрионы у мышей полностью рассасываются, мертворожденные мышата самками как правило съедаются, а узнать генотип погибших на этих сроках животных вообще представляется невозможным. Разумеется, какой-то процент случаев безусловно объясняется увеличенной пре- и постнатальной смертностью трансгенных и нокаутных животных. Однако следует ли отсюда делать вывод, что данный процент должен составлять 100 %? Трофим Денисович Лысенко, быть может, не зря призывал в свое время к критическому взгляду на менделизм-морганизм, признавая при этом роль хромосом в передаче наследственности. Закономерности менделевского наследования, иногда столь ярко проявляющиеся у растений и насекомых, могут быть в значительной мере маскированы более сложными процессами у птиц и млекопитающих.

Верными кажутся сейчас и более поздние представления Лысенко философского характера, развитые им в послевоенный период. В частности, Лысенко утверждал, что физика и химия не имеют никакого определенного влияния на познание биологических закономерностей, что есть особые – биологические процессы и законы, не сводимые к более простым физическим и химическим законам и процессам:

“Жизнь, биологические явления не укладываются и не могут уложиться в химические и физические закономерности” [Лысенко, Нуждин, 1958, с. 57].

“...биологические объекты – микроорганизмы, растения и животные живут, питаются, развиваются в соответствии не с химическими, а биологическими закономерностями... Химические и физические законы в биологических явлениях – те же, что и в неживой природе, но в биологических явлениях они подчинены биологическим закономерностям” (с. 42).

Действительно, свойства организмов и составляющих их функциональных систем в фило- и онтогенезе определяются главным образом требованиями целого организма и применительно к конкретной части организма – требованиями ближайшей по иерархии надсистемы, а вовсе не свойствами имеющихся подсистемных элементов. Подсистемные элементы как раз и подбираются

функциональной системой в соответствии с требованиями, предъявляемыми необходимостью получения целесообразного результата, нужного, в свою очередь, надсистеме – в конечном счете целому организму.

Таким образом, основную архитектуру функциональной системы, ее эволюцию и поведение определяют задачи надсистемы, а отнюдь не физико-химические свойства составляющих ее элементов. Данную ситуацию может пояснить аналогия с постройкой дома: при строительстве дома общая планировка, количество комнат и этажей определяются требованиями хозяина; при этом дом может быть построен из кирпича, дерева, камня или другого строительного материала; свойства доступного материала безусловно будут определять отдельные особенности строения, например, в случае кирпича стены будут выполнены несколько толще, чем в случае дерева, для достижения одной и той же теплопроводности, необходимой человеку; однако основные полезные свойства возводимого дома будут согласованы с требованиями человека (надсистемы в данном случае) относительно независимо от физико-химических свойств имеющихся материалов и технологий строительства. Отсюда по аналогии следует вывод, что основные свойства организмов, и особенно закономерности их фило- и онтогенетического развития, определяются именно биологическими (можно сказать: “особыми биологическими”), а не физико-химическими закономерностями.

Описанная ситуация могла бы быть либо следствием присущей Лысенко удивительной интуиции, либо следствием его хорошей осведомленности о результатах специально поставленных экспериментов. Говорят, Т.Д. Лысенко обладал очень цепкой памятью в отношении экспериментальных данных (помнил в деталях результаты практически всех экспериментов, в которых принимал хоть какое-то участие). Кажется весьма вероятным, что столь специфическая память и сопряженная с ней интуиция явились скорее следствием специальных раздумий, нежели чисто прирожденными особенностями субъекта.

Опора на интуицию является неотъемлемой особенностью первого этапа любых исследований. Однако это свойство (интуиция) практически непередаваемое. Известный математик А.В. Бицадзе по ходу чтения лекций в Новосибирском государственном университете (НГУ) неоднократно использовал фразу примерно следующего содержания: “...Кто этого не понимает... , тому и объяснять бесполезно... /пауза/...Все равно не поймет...”. И.М. Сеченов в работе “Элементы мысли” в менее категоричной форме обсуждал очень похожие идеи: “Если вдуматься, однако, хотя немного в условия так называемого понимания мыслей, то всегда в результате оказывается, что ключом к нему может быть только личный опыт в широком значении этого слова. Всякая мысль, как бы отвлеченна она ни была, представляет, в сущности, отголосок существующего, случающегося или, по крайней мере, возможного, и в этом смысле она есть опыт (верный или нет, это другой вопрос) в различных степенях обобщения. Поэтому данная мысль может быть усвоена или понята только таким человеком, у которого она входит звеном в состав его личного опыта или в той

же самой форме (тогда мысль уже старая, знакомая), или на ближайших степенях обобщения” [1995, с. 262].

Нетрудно видеть, что так называемые научные школы, по крайней мере на первом этапе развития исследований, не могут быть созданы на основе понимания идей Учителя его учениками. Научные школы на первом этапе спланирует нечто другое: энергия Учителя, его энтузиазм, порядочность и интеллигентность или, наоборот, наглость и бескомпромиссность, признание Учителя “мировой наукой” или, наоборот, подчеркнутое самопротивопоставление Учителя другим исследователям. В любом случае научную школу на первом этапе организуют принципы, не имеющие никакого отношения к содержанию научных идей ее основателя. Причиной этого является практическая непередаваемость интуитивных представлений учителя его ученикам. Данный фактор устраняется только на втором этапе развития исследований, когда имеющиеся знания об изучаемом процессе (предмете исследований) могут быть хоть в какой-то мере выражены вербально и соответственно переданы ученикам путем нормального обучения. На первом этапе успешной может быть только работа, руководимая непосредственно основателем школы. Все же исследования, организованные так называемыми “учениками”, либо будут заведомо бесплодны, либо не будут иметь никакого отношения к идеям основателя. Отсюда вытекает неэффективность, и даже вредность, больших исследовательских коллективов на первом этапе.

Вообще говоря, этап на S-образной кривой, на котором находится развитие исследований, является важнейшим фактором, определяющим как характер исследований, так и отношение к нему научного сообщества. В различных отделах биологической науки одним из показателей этапа исследований может быть способ использования математических методов, и в особенности математического моделирования. Обычно математическое моделирование становится возможным, когда основные процессы, подлежащие моделированию, качественно определены. Ясно отсюда, что корректное математическое моделирование невозможно на первом этапе исследований и в значительной мере на начальных стадиях второго этапа, но становится эффективным только на последних стадиях второго этапа и, особенно, на третьем этапе исследований, когда протекаемые процессы и организующие их принципы являются в значительной мере понятными по крайней мере на качественном уровне. Например, в развитии формальной генетики (но не генетики в целом, включающей в себя молекулярную генетику и пр.) первому этапу соответствовали исследования Менделя, а третьему – работы Фишера (30-е годы).

Формальная структура научных учреждений (вне зависимости от страны, где они расположены) построена так, что самые высокие этажи власти заняты уже признанными направлениями исследований – исследованиями третьего этапа, а среди более низких этажей иерархии наблюдается разделение проводимых исследований на две категории: большая часть ученых подражает в своей деятельности “истинной науке” – науке третьего этапа, а меньшая часть иссле-

дователей занимается разработкой тем, находящихся на втором и первом этапах своего развития, причем темы первого этапа могут разрабатываться только на самых нижних этажах организационной структуры.

Данная ситуация является естественной (никакая личность или группа личностей ее специально не организовывала), закономерной (результатом естественного процесса развития и последующего общественного признания отдельных частных разделов науки, отдельных теорий) и, более того, крайне полезной, поскольку позволяет не тратить средства и усилия большинства исследователей на разработку слабых, непродуманных, ошибочных концепций и проектов (не стоит забывать, что даже самые сильные впоследствии концепции были в момент своего возникновения предельно слабо обоснованными). Кроме того, вливание средств в разработку тем первого этапа неэффективно, поскольку, с одной стороны, личный опыт исследователей на первом этапе не передаваем, что определяет небольшое количество соответствующих ученых (в пределе – один исследователь), и, с другой – результаты исследований являются невоспроизводимыми или слабо воспроизводимыми, поскольку факторы, влияющие на результаты экспериментов, слабо изучены или вообще большей частью неизвестны (классический пример – Г. Менделю не удалось воспроизвести на ястребинке /по совету К. Негели/ опыты, выполненные на горохе, причины чего стали ясны только многими годами позже /партеногенетическое образование семян/). Многие исследователи, работающие на втором и, особенно, на третьем этапе, скептически относятся к темам первого этапа, называя их в лучшем случае “интересными” (данное слово произносится с соответствующей эмоциональной окраской, подчеркивающей неправдоподобность обсуждаемых результатов и рассуждений), а в худшем – “ненаучными измышлениями”, “профанацией”, исследованиями “безграмотных людей”, “наивными построениями”, “ненаучными спекуляциями”, которые “ничего нового, не говоря уже о ценном, что могло бы быть использовано, не вносят” и, как самый мягкий вариант в этом ряду, тему относят к “донаучной стадии развития представлений”, а соответствующих ученых, если они известны своими успешными работами над темами второго и третьего этапов (независимыми, разумеется, от новой темы первого этапа), называют “увлекающимися”. Важно осознавать, что эти оценки являются справедливыми и обоснованными.

Что произойдет, если научное направление первого этапа в силу каких-либо внешних причин окажется на самом верхнем этаже власти в науке? Ответ известен: ничего хорошего не произойдет. Большинство ученых окажется в глубокой оппозиции к новому научному направлению. Исследователи, привыкшие работать в традициях второго и третьего этапов, никогда не могут смириться с сосуществованием таких “ненаучных” спекуляций, которые характерны для любого первого этапа, и, естественно, вступают в открытую борьбу с новым направлением. Борьба разгорается по законам поляризации, действует положительная обратная связь, когда атаки одной стороны приводят к еще более активным действиям сторонников противоположного направления. В результате этой борьбы дальней-

шее развитие нового научного направления становится возможным только через простое уничтожение (выведение из игры) его противников со всеми вытекающими отсюда отрицательными последствиями. При естественной смене господствующих представлений в науке в таких случаях сторонники старых взглядов либо проявляют индивидуальную пластичность, либо, большей частью, отправляются в Зазеркалье по естественным для человека причинам.

Хорошей иллюстрацией данного положения служит история разгрома генетики в СССР. Причиной разгрома генетики в СССР явилось столкновение между “менделизмом-морганизмом” (формальной генетикой) и “мичуринской биологией”. “Менделизм-морганизм” уже в 30-е годы представлял собой типично третьеступное образование, насыщенное математическим моделированием и прочими атрибутами “истинной науки”. Следует помнить, что основную массу генетиков в те годы составляли представители именно формальной генетики, находящейся на третьем этапе своего развития, в то время как многие современные направления генетики (молекулярная генетика, генетика развития и пр.) сами находились тогда на первом и были представлены соответственно лишь несколькими отдельными исследователями. “Мичуринская биология”, основу которой составляет учение о наследовании приобретенного, что можно обозначить по аналогии как “ламаркизм-лысенкоизм”, до сих пор находится типично на первом этапе и находился, естественно, на первом этапе и ранее, в 1948 г.

Причина столкновения, таким образом, заключалась не в содержании идей “менделизма-морганизма” и “ламаркизма-лысенкоизма”, а в различии этапов, на котором находились два названных научных направления. Еще раз подчеркнем: коллизия между “менделизмом-морганизмом” и “ламаркизмом-лысенкоизмом” не зависела и не могла зависеть от конкретного содержания научных идей, являвшихся основами этих направлений. Первый и третий этапы развития исследований всегда являются практически несовместимыми, поскольку предполагают совершенно различные критерии в оценке работ, совершенно различную логику в организации исследований, совершенно различные представления о типичных ошибках в планировании экспериментов и пр. (например, любой протокол эксперимента первого этапа с точки зрения стандартов третьего является необоснованным; с другой стороны, типичной ошибкой с точки зрения стандартов первого этапа является попытка установления на этом этапе каких-то молекулярных механизмов исследуемого процесса, об элементарных условиях протекания которого известно, вообще говоря, предельно мало /см., напр., цитированные в настоящей книге высказывания И.П. Павлова/). Именно навязывание стандартов работы первого этапа (причем навязывание агрессивное) породило ожесточенное сопротивление менделистов-морганистов, привыкших оценивать научную работу по меркам третьего.

Научные школы на первом этапе имеют еще одну важную черту, проистекающую из особенности вовлечения новых исследователей в деятельность школы. Действительное изучение любой более-менее глубокой теории требует

значительных затрат времени и, особенно, затрат интеллектуальных усилий. Такая работа, разумеется, невозможна без соответствующей мотивации, основанной на глубоком убеждении в том, что данная теория является выдающимся достижением человеческой мысли. Отсюда следует, что высокая оценка какого-либо учения в подавляющем большинстве случаев по факту предшествует действительному пониманию его содержания. Это нормальное состояние в процессе изучения теории. Однако оно определяет характер научной школы первого этапа: школу составляют люди, являющиеся горячими сторонниками идей ее основателя, но в действительности не понимающие содержания этих идей. Ясно, что участники школы тем более не понимают истоков теоретических представлений основателя и потому руководствуются в своем поведении скорее заученными штампами, чем логическими построениями, гомологичными построениям Учителя.

Эти общие закономерности развития научных школ и проявились в полной мере в “школе Лысенко”.

Обсуждая особенности научных школ на первом этапе и соответственно коллизии “Учитель – Ученик”, нельзя забывать, что не всегда (хотя и очень часто) ситуация складывается по схеме “гениальный Учитель – непонимающий Ученик”. Возможна масса разнородных комбинаций. В качестве иллюстрации приведем классический пример о Тихо Браге и Иоганне Кеплере [Белонучкин, 1990, с. 5–6]:

“...С кем только не боролся Кеплер! Даже со своим учителем и благодетелем Тихо Браге. Браге не только дал Кеплеру бесценный материал – результаты своих астрономических наблюдений, из обобщения которых и родились законы Кеплера, он приютил Кеплера в тяжелую пору и поддерживал его материально. Вот это больше всего и раздражало гордого Кеплера. Почему Браге не установит ему твердое жалование, а кормит подачками? Не ведал Кеплер, что миллионные средства, подаренные Браге императором, давно испарились, причем ушли они не столько на постройку храма астрономии, сколько на праздники в честь именитых посетителей этого храма; и не для того, чтобы потешить себя и высокородных гостей, давал пиры Браге, а для того, чтобы не разорили, не разграбили город астрономии Ураниборг. И не зря опасался такой судьбы великий астроном. Не успел он, изгнанный из родной Дании, умереть на чужбине, а прожил он вдали от родины всего четыре года, как от Ураниборга остались развалины.

Кеплер принадлежал к числу людей – достаточно редких, – которые не способны ни на что, кроме открытой защиты своих убеждений.

А. Эйнштейн

И в научных вопросах у Браге и Кеплера не было согласия. Браге был сторонником компромиссной теории строения Солнечной системы: Солнце обращается вокруг неподвижной Земли, а планеты – вокруг Солнца. К коперниковской ереси относился неодобительно. Темперамент у Браге был весьма бур-

ный: известно, что на дуэли, причиной которой послужили научные разногласия, он потерял нос. Поэтому можно представить, как протекали споры пылкого Браге и упрямого и самолюбивого Кеплера.

Тяжелейшую борьбу вынес Кеплер и со своими собственными взглядами. Ведь как вначале все шло хорошо! В сферу, на которой лежит орбита (конечно, круговая) Сатурна, впишем куб. В этот куб впишем сферу: на ней лежит орбита Юпитера. В сферу Юпитера впишем тетраэдр, а в него сферу – получим сферу Марса, и так далее, пока не исчерпаются правильные многогранники и одновременно планеты. Открыта “Космографическая тайна” (это название книги Кеплера)! Гармония сфер! Пифагор бы позавидовал! Но бесстрастные цифры – результаты измерений Тихо Браге – говорят: планеты движутся неравномерно. Рухнула гармония, пришла истина. Восемь угловых минут расхождения между предсказанным и наблюдаемым положениями Марса заставили отказаться от освященного даже не веками – тысячелетиями – представления о равномерном движении планет по круговым орбитам.

Эти восемь минут... дадут нам средство преобразовать астрономию.

И. Кеплер

Родился первый закон Кеплера: планеты (сначала это было показано только для Марса, но сам Кеплер сразу понял, что так будет у всех планет) движутся по эллипсам, в одном из фокусов которых находится Солнце.

И к тому же – второй закон Кеплера – линия, соединяющая Солнце и планету, за равные промежутки времени описывает равные площади.

Орбиты не круговые, движение – неравномерное. И нельзя недооценивать роли Тихо Браге: он вторым в мире – после Улугбека – достиг точности измерений в две минуты, практически предельной для невооруженного глаза. Будь точность его измерений втрое ниже, и Кеплер не смог бы отличить эллипс от окружности».

Приложение 7

ФРАГМЕНТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Фармакологические воздействия на самцов вызывают аналогичные, противоположные и качественно новые изменения у потомства

В организации и проведении обсуждаемых экспериментов в 1996–2003 гг. наряду с автором принимали участие следующие исследователи: И.Ю. Шамакина (Inna Yu. Shamakina), О.О. Литвин (Oxana O. Litvin), Julia Majo Checa, А.Л. Высоцкий (Alexei L. Vyssotski), Rosmarie Lang, Н.В. Маркина (Nadezhda V. Markina), David P. Wolfer, Daniel Umbricht, И.П. Анохина (Irina P. Anokhina), К.В. Анохин (Konstantin V. Anokhin) и Hans-Peter Lipp.

Экспериментальными исследованиями было установлено, что введение крысам и мышам физиологически активных веществ, таких как морфин или тироксин, приводит не только к комплексу долговременных фенотипических изменений, наблюдаемых у этих животных, но эти же самые воздействия, примененные только к самцам, обуславливают развитийные и поведенческие отклонения, наблюдаемые у их потомков первого поколения (F_1). В настоящей работе мы демонстрируем, что в результате хронической морфинизации самцов крыс Wistar (аутбредный сток) и неонатальной тироксинизации самцов мышей DBA/2J (инбредная линия) лишь некоторые из компонентов приобретенного отцовского фенотипа оказываются присутствующими в последующих поколениях F_1 и F_2 (и могут быть описаны как “наследование приобретенных признаков”), в то время как подавляющее большинство фенотипических изменений, обнаруживаемых у потомства, имеет противоположную направленность (относительно приобретенных отцовских фенотипических изменений). Эта фенотипическая инверсия выглядит как зеркальное отражение известных предположений Ламарка.

Проблема наследования приобретенных признаков, как известно, была очень популярна в конце XIX – начале XX вв., пока она не оказалась практически полностью исключенной из экспериментальных исследований и сателлитных дискуссий во второй половине XX в. [Blacher, 1982]. Это привело к тому, что в общем-то формально известная (и цитируемая ниже) последовательность экспериментальных результатов, будучи полностью противоположной представ-

лениям Ламарка (вследствие обратного знака изменений у потомства относительно родителей), оказалась также ускользнувшей от анализа.

У растений (*Linum usitatissimum*) “Фосфор без азота дает увеличенный размер родительских растений, но обуславливает уменьшенный размер растений в следующем поколении; азот без фосфора дает уменьшенный размер родительских растений, но обуславливает увеличенный размер растений в следующем поколении” [Durrant, 1962].

У насекомых (*Pieris brassicae*) воздействие LSD на личинок родительского поколения дает уменьшенный процент особей, оказывающихся в состоянии диапаузы, но обуславливает увеличенный процент особей, оказывающихся в состоянии диапаузы в потомстве, как обработанном, так и необработанном LSD (в обоих случаях потомство было получено от LSD-обработанных самцов и интактных самок) [Vuillaume, Berkloff, 1974].

У млекопитающих неонатальное введение тироксина самцам крыс Sprague-Dawley ускоряет открывание глаз [Bakke et al., 1975], но замедляет открывание глаз у их потомства первого поколения, не получавшего тироксин [Bakke et al., 1976]. Этот факт сразу же был понят как потенциально универсальная закономерность: “вероятно, исключительно важно, что некоторые из изменений в фармакологически интактном потомстве имеют тенденцию быть противоположными по отношению к изменениям у отцов, получавших тироксин” [Bakke et al., 1975] (отцы получали L-тироксин в неонатальном возрасте посредством ежедневных подкожных инъекций в течение первых 7-ми или 10-ти дней постнатальной жизни).

В другой серии исследований, также на млекопитающих, было показано, что морфинизация взрослых самцов крыс Sprague-Dawley вызывает не только снижение чувствительности к анальгетическому действию морфина у этих животных (толерантность), но обуславливает повышение чувствительности к анальгетическому действию морфина у их фармакологически интактных потомков-самцов первого поколения (т.е. приводит как бы к “инвертированной” толерантности) [Eriksson et al., 1989; Cicero et al., 1995]. В одном из этих исследований [Eriksson et al., 1989] взрослые молодые самцы крыс /будущие родители/ получали морфин совместно с жидкой пищей в течение 8 дней и через 5 дней после окончания морфинизации были спарены с интактными самками. В независимом эксперименте [Cicero et al., 1995] интактные самцы были инъецированы единожды большой дозой морфина (25 мг/кг) и были спарены с интактными самками 24-мя часами позже. В обоих исследованиях взрослые самцы первого поколения потомков (F_1), будучи инъецированы первой дозой морфина, показали достоверно повышенную чувствительность к обезболивающему эффекту этого препарата.

Это “зеркальное отражение” отцовского фенотипа (P) в фенотипе потомков первого поколения (F_1) названо нами “фенотипической инверсией” (phenotypic inversion). Названный процесс, как можно видеть, противоположен широко обсуждавшемуся в прошлом и представленному в обзоре [Landman,

1991] феномену под названием “наследование приобретенных свойств” [Blascher, 1982; Agrawal et al., 1999].

Морфин известен как классический анальгетик, действующий через связывание с мембранными опиатными рецепторами (последние имеются также и на поверхности половых клеток) [Yazigi et al., 1991; Yazigi, Polakoski, 1992]. Тироксин (Т4) – эндогенный гормон, который служит предшественником гормона трийодтиронина (Т3). Гормоны Т4 и Т3 играют очень важную роль в раннем онтогенезе млекопитающих, проникают в клеточное ядро и связываются с ДНК при помощи ядерных рецепторов тироидных гормонов [Oppenheimer, Schwartz, 1997].

В нашем исследовании на моделях хронической морфинизации и неонатальной тироксинизации показано (для поколения F_2 – впервые), что некоторые компоненты приобретенного отцовского фенотипа могут быть наследуемыми в обращенном (инвертированном) виде, некоторые – в смысле Ламарка, в то время как некоторые другие изменения, обнаруживаемые у потомков первого и второго поколений (F_1 и F_2), могут быть классифицированы как абсолютно новые (иррелевантные по отношению к двум вышеупомянутым представлениям).

В тироксиновом проекте на уровне второго поколения (F_2) мы исследовали не только потомков, полученных от спаривания самцов первого поколения (F_1) с самками первого поколения (F_1) (обозначим это второе поколение как “ F_2 -incross”), но и потомков, полученных от спаривания этих же самцов первого поколения (F_1) с *интактными* самками (исходной линии DBA/2J) (обозначим это второе поколение как “ F_2 -outcross”). Кроме того, для тироксинового проекта были выбраны инбредные животные (мыши DBA/2J), чтобы проверить, является ли постмейотический (презиготический) отбор половых клеток (сперматозоидов), теоретически возможный в случае аутбредного стока (такого как крысы Sprague-Dawley или Wistar), критическим фактором для наблюдения обсуждаемого феномена.

Результаты экспериментов с морфином и крысами Wistar

В экспериментах с морфином (рис. 1), хронически морфинизированные самцы Wistar (P) показали повышенную болевую чувствительность – укороченные фоновые латенции в тесте отдергивания хвоста ($P < 0.00008$) и сниженный анальгетический эффект морфина в этом же тесте – толерантность ($P < 0.037$, 15 мин; $P < 0.065$, 30 мин), что типично для хронически морфинизированных животных [Cochin, Kornetsky, 1964; Mogil et al., 1996]. Как следствие налоксон-индуцированной отмены введения морфина, хронически морфинизированные самцы показали увеличенную потерю веса ($P < 0.00047$) в течение 24-х часов после введения антагониста опиатных рецепторов налоксона (2 мг/кг, i.p.). Это – классический признак сформированной опиатной зависимости [Maldonado et al., 1996].

Потомство первого поколения (F_1) показало практически нормальную фоновую болевую чувствительность. Тем не менее первая инъекция морфина 10 мг/кг вызвала увеличенный анальгетический эффект у F_1 самцов ($P < 0.00023$), но не у F_1 самок ($P < 0.43$), что совпадает с данными Eriksson et al. [1989] и Cicero et al. [1995], несмотря на некоторые различия в протоколах морфинизации и тестирования. Интересно, но такой увеличенный анальгетический эффект уже не существовал при действии второй инъекции морфина, сделанной 24 часа спустя ($P < 0.083$, те же самые F_1 самцы, данные не показаны). Опиатная зависимость была сформирована у F_1 самцов посредством 5.5-дневной морфинизации (с повышением дозы от 10 до 60 мг/кг). Инъекция налоксона (2 мг/кг), сделанная через 6 часов после последнего введения морфина, индуцировала детектируемую потерю веса в обеих группах (экспериментальной и контрольной) в течение последующих 24 часов, но в экспериментальной группе эта потеря веса была драматически выше ($P < 0.00066$, только самцы были протестированы). Таким образом, более глубокая физическая зависимость была сформирована у экспериментальных F_1 самцов как следствие морфинизации по стандартному протоколу. В общем, опиатная зависимость и/или способность к ее приобретению оказывается наследуемой в смысле Ламарка, анальгетический эффект первой дозы морфина служит примером фенотипической инверсии, а фоновая болевая чувствительность оказывается формально неизменной у потомства первого поколения.

Кроме того, перед упомянутым тестированием с введением морфина, F_1 самцы (но не самки) показали ухудшенное выполнение навыка в задаче пассивного избегания (step-down) – укороченные латенции спуска с кубика (после соответствующего обучения), $P < 0.0026$ – самцы, $P < 0.13$ – самки (данные не представлены). С другой стороны, только F_1 самки (но не самцы) показали некоторые изменения в тесте исследования пола с отверстиями (hole-board) – увеличенное (относительно контрольной группы) число посещений отверстий на второй день тестирования, $P < 0.0052$ – самки, $P < 0.66$ – самцы (данные не показаны, качественно совпадают с более ранним наблюдением [Шамакина и соавт., 1999]).

Чтобы получить следующее поколение (F_2), пригодное для исследования, необходимо было иметь нетестированное поколение F_1 , поскольку в результате вышеупомянутой 5.5-дневной морфинизации контрольная группа уже не могла быть использована в качестве интактного контроля далее. Таким образом, экспериментальные и контрольные родительские пары (P) были спарены второй раз – для получения потомства F_{1-2} (F_1 -second brood). Далее самцы F_{1-2} были спарены с самками F_{1-2} для получения поколения F_2 . Как F_2 самцы, так и F_2 самки продемонстрировали увеличенные фоновые латенции отдергивания хвоста ($P < 0.00013$ и $P < 0.0042$) и увеличенный анальгетический эффект морфина ($P < 0.022$ и $P < 0.012$, соответственно). Потеря веса, индуцированная налоксоном после предварительной 5.5-дневной морфинизации, не была изменена у протестированных самцов поколения F_2 ($P < 0.47$). Таким образом, результа-

ты тестирования поколения F_2 , являясь полностью противоположными данным по родительскому поколению (P), дают дополнительную поддержку идее фенотипической инверсии.

Результаты экспериментов с тироксином и мышами DBA/2J

В тироксиновом проекте (рис. 2), будущие отцы DBA/2J, будучи в неонатальном возрасте, получали ежедневные подкожные инъекции L-тироксина в течение первых 12-ти дней постнатальной жизни. В возрасте 4 месяца они продемонстрировали улучшенное выполнение навыка в задаче активного избегания в челночной камере (shuttle-box) ($P < 0.022$) и уменьшенный размер интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон в гиппокампе (intra- and infrapyramidal (IP) hippocampal mossy fibers (MF)) ($P < 0.024$). Отрицательная корреляция между выполнением задачи двухстороннего активного избегания и размером IP-мшистых волокон в гиппокампе оказалась достоверной внутри экспериментальной группы ($r = -0.71$, $P < 0.05$, данные не представлены) – факт, известный для неонатально тироксинизированных животных [Lipp et al., 1984].

Потомки F_1 , полученные от неонатально тироксинизированных самцов и интактных самок, имели уменьшенный вес на момент рождения ($P < 0.0042$) и показали ухудшенное выполнение навыка в задаче активного избегания в челночной камере ($P < 0.00027$). Ухудшенное обучение наблюдалось в равной мере как у самцов ($P < 0.015$), так и у самок ($P < 0.010$). Размер интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон в гиппокампе был в общем уменьшен ($P < 0.0097$). Однако это уменьшение было достигнуто за счет самок ($P < 0.56$ – самцы, $P < 0.0016$ – самки). Таким образом, уменьшенный размер интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон в гиппокампе оказался наследуемым в смысле Ламарка. Выполнение этими же животными задачи двухстороннего активного избегания может служить примером фенотипической инверсии. А их сниженный вес в момент рождения выглядит как “непредсказуемый” феномен.

Кроме того, животные поколения F_1 (самцы и самки) продемонстрировали “фенотипическую инверсию” в двух дополнительных и независимых тестах: в тесте открытое поле (open-field) (повышенное число выходов в центральную зону у родителей, $P < 0.0020$, и сниженное у потомков, $P < 0.032$) и в водном лабиринте Морриса (Morris water maze) (замедленная скорость плавания в 1-й день обучения у родителей, $P < 0.000050$, и ускоренная у потомков, $P < 0.0013$, данные не представлены).

Для получения потомков поколения F_2 были осуществлены два независимых спаривания: спаривание F_1 самцов с F_1 самками в возрасте 6 месяцев – инкросс; и спаривание этих же F_1 самцов в возрасте 7 месяцев с наивными самками возраста 3.5 мес. – ауткросс (полученное потомство обозначено F_2 -incross и F_2 -outcross). Так же как F_1 , потомки F_2 имели сниженный вес в момент рождения ($P < 0.0066$). Вес был снижен одинаковым образом у инкросса и у ауткросса ($P < 0.057$ – incross, $P < 0.050$ – outcross, данные не представлены). Во взрослом

возрасте выполнение задачи активного избегания в челночной камере у этих потомков в общем было снижено ($P < 0.0017$), но это общее снижение было достигнуто в основном за счет самок ($P < 0.39$ – самцы, $P < 0.00023$ – самки). Раздельный анализ инкросс и ауткросс сублиний выявил полное совпадение результатов, полученных в задаче активного избегания (F_2 -incross: $P < 0.96$ – самцы, $P < 0.013$ – самки; F_2 -outcross: $P < 0.30$ – самцы, $P < 0.016$ – самки; данные не представлены; размер групп в инкросс сублинии: 33–43 животных; в ауткросс: 46–49). Интра- и инфрапирамидальные мшистые волокна в гиппокампе в общем были также уменьшены ($P < 0.0028$) и, равно как и в задаче активного избегания, это уменьшение было достигнуто только за счет самок ($P < 0.12$ – самцы, $P < 0.0085$ – самки). Так же, как и в активном избегании, раздельный анализ мшистых волокон в инкросс и ауткросс сублиниях выявил полное совпадение между последними (F_2 -incross: $P < 0.48$ – самцы, $P < 0.049$ – самки; F_2 -outcross: $P < 0.12$ – самцы, $P < 0.045$ – самки; данные не представлены; размер групп – 10–11 мышей). Это полный спектр возможностей, который может быть зарегистрирован в подобных экспериментах. Он обусловлен разделением приобретенного фенотипа на наследуемые и ненаследуемые компоненты: уменьшенный размер мшистых волокон выглядит как наследуемый компонент приобретенного отцовского фенотипа, инвертированная модификация способностей к обучению в задаче активного избегания в челночной камере иллюстрирует феномен фенотипической инверсии, а сниженный вес в момент рождения может быть описан как непредсказуемое изменение.

В настоящее время практически общепринято, что сниженный вес новорожденных животных является обычным следствием наркотического [Friedler, 1974] или какого-либо другого “вредного” [Aurox et al., 1988, 1990] воздействия на родителей-самцов [Friedler, 1996; Jablonka, Lamb, 1995]. Но в нашем собственном эксперименте с морфином вес новорожденных потомков первого поколения, полученного от хронически морфинизированных родителей-самцов, был достоверно повышен ($P < 0.015$; размер групп: 146 – эксп., 67 – контр., данные не показаны), несмотря на абсолютно нормальный размер помётов на момент рождения ($P < 0.73$). Этот повышенный вес новорожденных животных поколения F_1 был подтвержден нами в независимом эксперименте ($P < 0.0081$, размер групп: 49 – эксп., 79 – контр., данные не представлены), вместе с увеличенной у взрослых потомков-самцов F_1 налоксон-индуцированной потерей веса после предварительной 5.5-дневной морфинизации ($P < 0.025$; размер групп: 14 – эксп., 24 – контр., данные не приведены). Интересно, что в более раннем исследовании [Cicero et al., 1995] сдвиг в направлении увеличения веса новорожденных животных был зарегистрирован у потомства крыс-самцов, получавших одну дозу морфина 25 мг/кг за 24 часа перед спариванием, но он не был заявлен как достоверный [Cicero et al., 1995]. В нашем собственном исследовании имелась похожая дополнительная экспериментальная группа родителей-самцов (отличие в возрасте: 100 дней у нас против 60 дней Cicero et al. [1995]; также после однократного введения 25 мг/кг морфина за 24 часа перед спариванием) – вес полученных новорожденных потомков был увеличен ($P < 0.033$; размер групп: 54 – эксп., 79 – контр.). Таким образом, возможно

заклЮчить: вес новорожденных потомков, полученных от отцов после фармакологического воздействия, будучи в общем непредсказуемым (иррелевантным) по отношению к отцовскому фенотипу, может быть снижен (как в экспериментах с тироксином) или увеличен (как в наших экспериментах с морфином).

Обсуждение

В настоящее время мы не имеем каких-либо экспериментальных указаний на то, имеет ли зарегистрированная на фенотипическом уровне диссоциация приобретенного признака на наследуемые и ненаследуемые компоненты (рис. 1 и рис. 2) какие-либо прямые проекции на уровень регуляции экспрессии генов. Однако некоторые спекуляции в этом направлении могут быть получены исходя из представления об ожидаемой эффективности (efficiency, viability) предположительно существующего естественного процесса. Если мы представим себе, что приобретенный признак должен быть наследуемым как целое, в соответствии с классическими представлениями Ламарка, мы должны будем предположить, что все гены, вовлеченные в приобретение этого признака, должны иметь те или иные наследуемые изменения в системе регуляции их экспрессии. Но такое большое количество изменений в регуляторных участках множества генов (даже не столь важно, являются ли эти изменения генетическими или эпигенетическими [Jablonka, Lamb, 1995]), благодаря вовлеченности этих генов во множество различных стадий онтогенеза многих тканей, органов и функциональных систем [Anokhin, Sudakov, 2003] разрушит с высокой вероятностью раннее онтогенетическое развитие потомка (быть может до летального исхода включительно). Альтернативная точка зрения [Lysenko, 1949, 2001], поддерживаемая нами, представляет собой идею о том, что наследуемое изменение генной экспрессии должно касаться только одного или двух генов, но эти гены должны быть самыми важными для приобретения обсуждаемого признака.

Несмотря на недостаток наших знаний о молекулярных событиях, обеспечивающих существование исследуемых фенотипических явлений [Bergson, 1998], могут быть сформулированы следующие феноменологические закономерности.

Если используется воздействие на взрослых молодых животных, как в эксперименте с морфином, можно видеть, что изменение, требующее наибольшего времени, – приобретение физической зависимости, может быть обнаружено у потомства как наследуемое. В то же время относительно быстро приобретаемое в ходе морфинизации свойство, – толерантность к анальгетическому эффекту, обнаруживается у потомства с обратным знаком. Возможно, наследуемое изменение каким-то образом связано с физической зависимостью, в то время как изменение толерантности выглядит как вторичный эффект, эффект вторичной адаптации организма потомка к приобретенному унаследованному изменению. Дополнительный аргумент в пользу такой интерпретации проистекает из факта, что повышенная чувствительность к обезболивающему действию морфина может

быть зарегистрирована у потомства только при первом введении морфина, но не при втором введении, сделанном 24-мя часами позже.

Если используется воздействие на неонатальных (к примеру, новорожденных) животных, как в экспериментах с тироксином, то можно условно выделить как минимум два онтогенетических периода – период воздействия препарата (к примеру, первые 3 дня постнатальной жизни) и период после воздействия препарата (к примеру, следующие 18 дней). И если в течение первого упомянутого периода можно ожидать усиленную реакцию организма на это вещество, то в течение второго периода, благодаря разрушению или подавлению рецептирующих механизмов (или механизмов производства эндогенного аналога), реакция организма на это вещество (или на его природный аналог) должна быть снижена по сравнению с нормальным уровнем. Если это подавление механизмов рецепции (или производства эндогенного аналога) оказывается в какой-либо мере наследуемым, взрослое потомство должно иметь инвертированные фенотипические свойства, которые были сформированы в течение первых нескольких дней постнатальной жизни, и наследуемые фенотипические свойства, которые были сформированы позже.

С этих позиций можно предполагать, что в нашем тироксиновом исследовании выполнение задачи активного избегания в челночной камере в основном зависит от ранних морфогенетических процессов, в то время как размер гиппокампальных интра- и инфрапирамидальных (ИП) мшистых волокон зависит от морфогенетических процессов, которые имеют место немного позднее. Дополнительный аргумент в пользу такой интерпретации проистекает из того факта, что обычно существует достоверная отрицательная корреляция между выполнением задачи активного избегания и размером ИП-мшистых волокон в гиппокампе у неонатально тироксинизированных животных [Lipp et al., 1984]. Тем не менее, у потомства F_1 и F_2 , полученного от неонатально тироксинизированных самцов, корреляция между названными двумя показателями отсутствовала полностью (данные не представлены). Морфогенетические события, которые имеют место до периода неонатальной тироксинизации и являются при этом потенциально тироксин-зависимыми, могут быть изменены у потомства непредсказуемым образом (как вес в момент рождения).

Нельзя исключить возможность того, что в эксперименте с морфином и аутбредными крысами результат мог быть достигнут благодаря постмейотическому/презиготическому отбору сперматозоидов. Представления об эволюционной роли такого процесса обсуждались Августом Вейсманом еще в 1896 г. под названием “зачатковый отбор” (“germinal selection”) [Weismann, 1902]. В случае эксперимента с тироксином и инбредными мышами DBA/2J возможно обсуждать эпигенетические механизмы (такие, как метилирование). Для нескольких трансгенов было показано [Engler et al., 1991; Allen et al., 1990], что они становятся менее метилированными, будучи введенными в линию DBA/2J из линии C57BL/6J или BALB/c. Такая эпигенетическая модификация трансгенного локуса может быть кумулятивно накапливаемой в течение после-

дующих поколений [Allen et al., 1990]. Идея об изменении числа коротких повторяющихся последовательностей ДНК (коротких повторов, выполняющих транскрипционную модуляторную функцию) остается наиболее спекулятивной из рассматриваемых.

Никакая из упомянутых выше возможностей не может быть исключена из рассмотрения, исходя из наших экспериментальных результатов. Но наиболее важная находка, хорошо сочетающаяся с феноменом фенотипической инверсии, заключается в том, что только очень небольшая порция приобретенных изменений может быть обнаружена в последующем поколении. Это наблюдение является вероятно независимым (по крайней мере до некоторой степени) от предполагаемых механизмов (таких, как постмейотический отбор, эпигенетическое или генетическое наследование).

Обсуждаемые механизмы являются результатом номогенетических процессов (первоначально описанных Л.С. Бергом в 1922 г. [Berg, 1969]) – результатом эволюции на основе закономерностей, протекавшей в направлении повышения эффективности живых организмов в течение предшествовавших веков.

Заключение

Осуществлен переход от представлений, оперирующих понятием о слитном приобретенном признаке, к представлениям о приобретенном признаке, как об организованном комплексе, образованном множеством компонентов, малая часть которых в течение эволюционного эпизода становится наследуемой, в то время как оставшаяся большая часть компонентов остается ненаследуемой. Рассмотрены следствия этого разделения - закономерности процесса, который ранее было принято связывать с термином “наследование приобретенных признаков”. Наиболее интригующим следствием является феномен “фенотипической инверсии”: некоторые черты фенотипа потомков оказываются обратными по отношению к приобретенному отцовскому фенотипу.

Методы

Эксперименты с морфином. Самцы крыс Wistar, будучи в возрасте 60 суток на момент начала эксперимента, содержались в группах по 5–10 при нормальном световом цикле и были инъецированы интраперитонеально (i.p.) морфином в течение 40 дней: первые 7 дней – дважды в день (утро–вечер, интервал 8 часов, морфин, мг/кг): 5–10, 15–15, 20–20, 25–30, 35–40, 45–50, 55–60; следующий день – 60 мг/кг утром и 6 часами позже – инъецированы налоксоном, i.p., 2 мг/кг; следующий день – морфином, 60 mg/kg, в середине дня; оставшийся период (31 сут.): инъецированы 60 мг/кг дважды в день в течение первых 5 дней и 60 мг/кг ежедневно в течение двух последних дней каждой недели. Контрольные самцы были оставлены интактными.

В течение последних 5 дней морфинизации каждый самец поколения Р содержался совместно с одной интактной самкой Wistar, не имевшей до этого по-

томства (nulliparous). После рождения, все крысята F_1 были оставлены в исходных пометах. Для получения F_{1-2} (F_1 , от второго спаривания), каждый Р самец в возрасте 195 дней (95 дней отмены) был спарен со знакомой самкой. Для получения F_2 , каждый самец F_{1-2} в возрасте 85 дней был спарен с одной самкой F_{1-2} (инкросс, но без инбридинга – в каждую пару подбирались животные из одной группы (опытной или контрольной), но из разных пометов).

Р самцы были протестированы в тесте отдергивания хвоста (tail-withdrawal) [Mogil et al., 1996] в возрасте 95 дней, F_1 самцы – 65 дней, F_1 самки – 70 дней, F_2 самцы – 65 days, F_2 самки – 60 дней. Дистальная часть хвоста слегка придерживаемого животного опускалась в циркулирующую воду, термостатированную при 56 ± 0.2 °C. Латенция ответа на тепловой стимул, посредством энергичного сгибания хвоста, измерялась с точностью 0.1 с, максимально допуская латенция – 15 с. Тест проводился перед *i.p.* введением 10 мг/кг морфина (фоновая латенция) и 15, 30, 45, 60 и 90 мин после. Фоновая латенция и 30-минутная латенция, деленная на фоновую, представлены на рисунках.

Опиатная зависимость [Maldonado et al., 1996] была исследована у Р самцов в возрасте 95 дней, F_1 самцов – 70 дней, F_2 самцов – 70 дней. Чтобы иметь детектируемую морфинную зависимость у потомства, F_1 и F_2 самцы (как экспериментальные, так и контрольные группы) были инъецированы *i.p.* в течение 5.5 дней (утро–вечер, интервал 12 часов, морфин, мг/кг): 10–10, 20–20, 30–30, 40–40, 50–50, следующий день – 60 мг/кг утром и через 6 часов животные получили инъекцию налоксона 2 мг/кг, *i.p.* Вес каждого животного был измерен с точностью до 1 г перед введением налоксона и через 24 часа. Потеря веса была использована в качестве показателя опиатной зависимости. Для анализа данных использовался непараметрический критерий Уилкоксона-Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test).

Эксперименты с тироксином. Мыши DBA/2J родительского поколения (Р), будучи в неонатальном возрасте, получали тироксин в течение 12 дней (дни Р0–Р11) посредством ежедневной подкожной (*s.c.*) инъекции 2 мкг L-тироксина, растворенного в 0.05 мл 0.9% NaCl, с рН 9, доведенной посредством нескольких капель NaOH (приготовлен единожды за 24 часа до первого введения, хранился при +4 °C). Все мышата из условно выделенного помета получали одинаковое воздействие и содержались в исходном помете и при естественной DBA/2J матери (возраст 110 дней на момент спаривания). Контрольные животные (пометы) были оставлены интактными.

Для получения F_1 , каждый самец DBA/2J поколения Р в возрасте 60 дней содержался совместно с двумя или тремя интактными самками DBA/2J (nulliparous) в возрасте 90 дней в течение 7-дневного периода. В момент рождения, мышата F_1 были пронумерованы и помещены под приемных матерей NMRI (foster-mothers primiparous – имели до этого по одному помету) чтобы иметь 4 экспериментальных и 4 контрольных мышонка в каждом приемном помете. Для получения F_2 -incross, F_1 самцы в возрасте 200 дней содержались с F_1 самками в течение 11 дней (1 самец x 2 самки, инкросс, но без инбридинга). Для получения

F₂-outcross F₁ самцы в возрасте 230 дней содержались совместно с наивными самками DBA/2J (nulliparous) в возрасте 110 дней в течение 11 дней (1 самец × 2 самки). Приемные матери NMRI (primiparous) совместно с вышеупомянутой нумерацией мышат и их перераспределением при рождении использовались и при получении F₂.

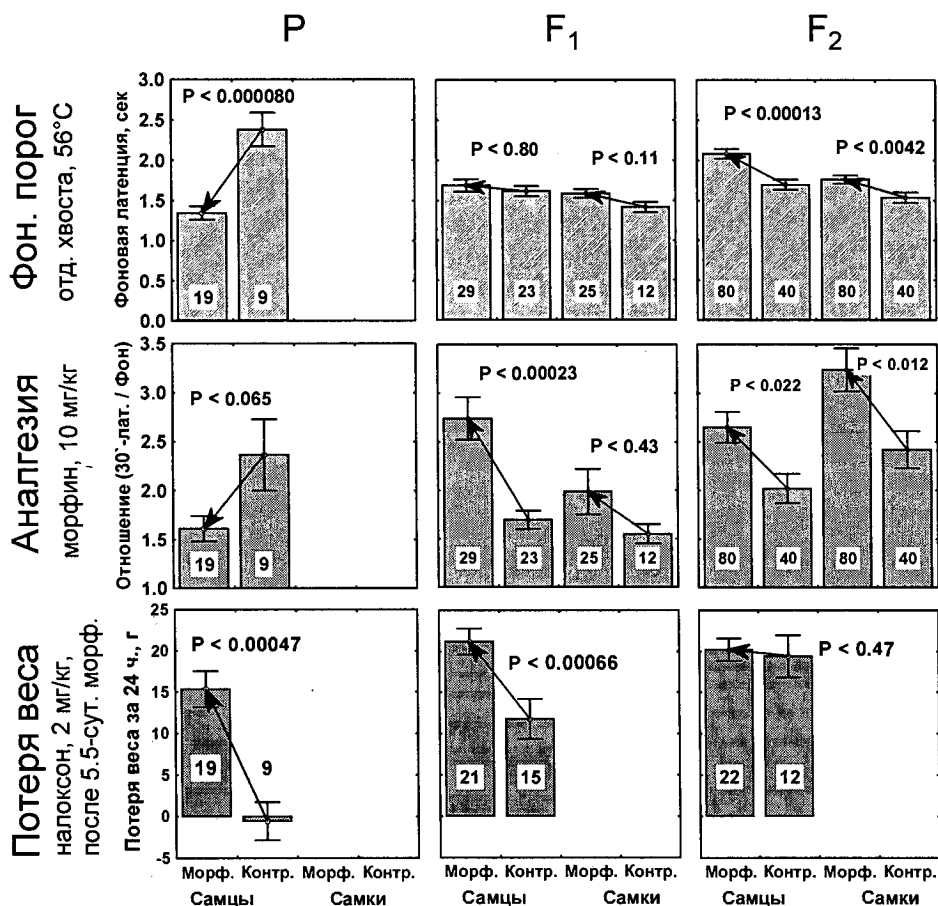


Рис 1. Эксперимент с морфином. Фоновый порог болевой чувствительности, анальгетический эффект морфина и индуцированная налоксоном потеря веса у хронически морфинизированных самцов крыс Wistar и их потомства F₁ и F₂ (среднее $\pm$ стандартная ошибка). Обезболивающее действие морфина показано как отношение латенции отдергивания хвоста, измеренной через 30 минут после введения 10 мг/кг морфина, к фоновой латенции. Потеря веса за 24 часа после введения 2 мг/кг налоксона приведена как показатель опиатной зависимости. В поколениях потомства F₁ и F₂ индуцированная налоксоном потеря веса была исследована после предварительной 5.5-дневной морфинизации всех животных. В родительском поколении P только экспериментальная группа подвергалась предварительной морфинизации (40 дней).

P, F₁ и F₂ мыши были протестированы в задаче активного избегания в челночной камере ("Mouse Shuttle Box" [Buselmaier et al., 1981], Campden Instruments Ltd., UK; 2 отсека 136 × 114 × 129 мм каждый). Содержались индивидуально, при обращении световом цикле (8.00–20.00 – ночь, 20.00–8.00 – день). Возраст тестирования: P самцы и самки – 125 дней, F₁ самцы – 135 дней, F₁ самки – 155 дней, F₂

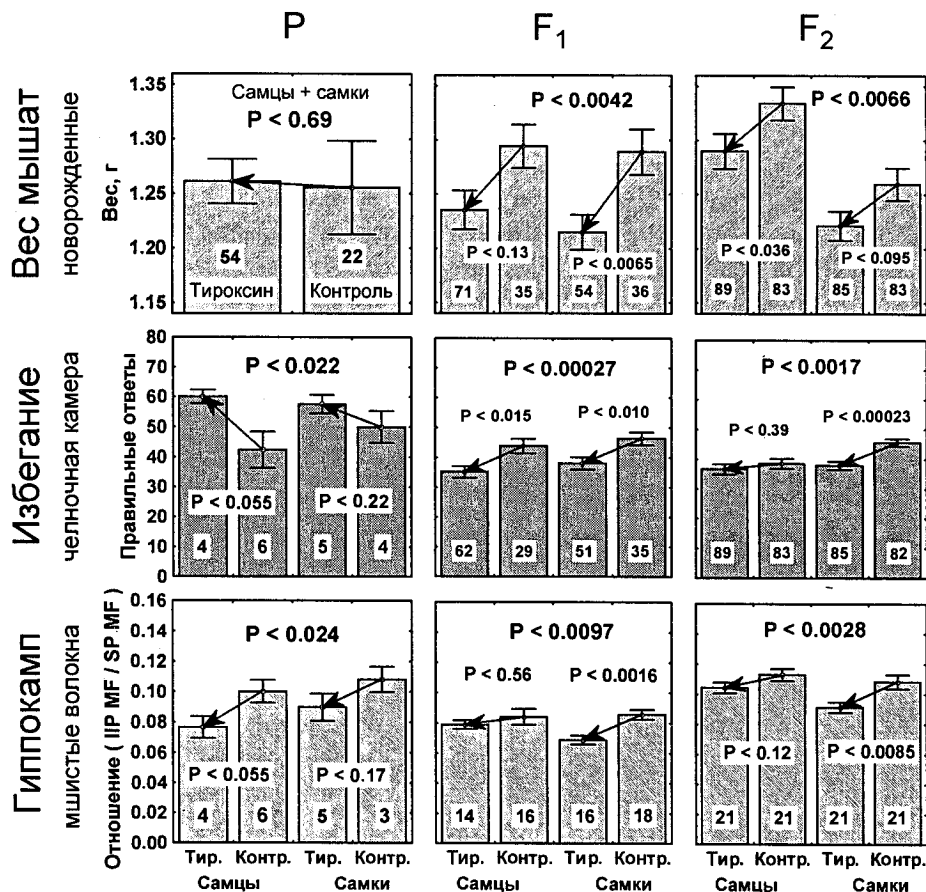


Рис 2. Эксперимент с тироксином. Вес в момент рождения, активное избегание в челночной камере и размер гиппокампальных интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон у неонатально тироксинизированных самцов и самок мышей DBA/2J и потомства F₁ и F₂, полученного от неонатально тироксинизированных самцов и интактных самок (среднее ± стандартная ошибка). Результаты активного избегания в челночной камере (shuttle-box) представлены как усредненные по 5 дням обучения правильные ответы, 80 попыток в день. Данные по мшистым волокнам представлены в виде отношения интра- и инфрапирамидальных мшистых волокон (IIP MF) к супрапирамидальным мшистым волокнам (SP MF). Размер каждой группы приведен как число на соответствующем столбике. Стрелки показывают направление изменений, обусловленных неонатальной тироксинизацией родителей-самцов.

самцы – 90 дней, F₂ самки – 105 дней. Животное помещали в челночную камеру, состоящую из двух симметричных отсеков, разделенных перегородкой с отверстием наподобие арки, которое позволяло животному свободно переходить из одного отсека в другой. В ответ на условный сигнал (свет) животное должно было переходить в противоположный отсек камеры. В момент перехода условный сигнал (свет) выключали. Если животное не переходило в течение 5 сек предъявления света, то дополнительно к свету животному предъявляли безусловный сигнал (наказание), – электрический ток, до тех пор, пока оно не перемещалось в противоположный отсек камеры или до истечения 10 сек с момента предъявления тока. Обучение проходило в течение 5 дней, 80 попыток в день. Условный сигнал – свет (лампа накаливания 1 Вт), безусловный сигнал (наказание) – электрический ток (0.15 мА). При перебежке животного выключение света и тока (при правильном ответе – выключение света) имело задержку 0.8 сек, чтобы сделать задачу более трудной, поскольку используемые животные DBA/2J относятся к очень быстро обучающимся в этой задаче [Buselmaier et al., 1981]. Межстимульный интервал составлял 5–15 сек. Усредненные правильные ответы по 5 дням обучения представлены на рисунках.

Для окраски срезов мозга по Тиму и последующей морфометрии гиппокампальных мшистых волокон [Pleskacheva et al., 2000] Р самцы и самки были перфузированы в возрасте 270 дней, F₁ самцы и самки – 250 дней, F₂-incross самцы – 220 дней, F₂-incross самки – 225 дней, F₂-outcross самцы – 190 дней, F₂-outcross самки – 195 дней. В качестве морфометрического показателя каждого животного было взято следующее отношение: (интра- и инфрапирамидальные мшистые волокна)/(супрапирамидальные мшистые волокна). Это отношение обозначено на рисунках как “IP MF / SP MF”. Для анализа данных использовался непараметрический критерий Уилкоксона-Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test).

Мы благодарим Лидию Антоновну Тимонину и Behnam Nissan за помощь в разведении животных в Москве и Цюрихе соответственно. Исследование было частично поддержано грантом ГКНТ (Москва) и Swiss NF, SCOPES and NCCR “Neural Plasticity and Repair” (Цюрих).

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Адаптация – приспособленность к определенной среде; термин употребляется в приложении к характеристикам какой-либо структуры, функции или целого организма.

Аксон – отросток нервной клетки, проводящий нервные импульсы от тела клетки и дендритов к другим нейронам и эффекторным органам, обычно заканчивается на иннервируемых клетках-мишенях несколькими ветвящимися терминалями.

Акцептор действия – модель потребного будущего в мозге человека или животного, состоящая из программы действия и последовательности ожидаемых результатов (акцептора результатов действия).

Аллель – любое из взаимоисключающих выражений (состояний) гена (локуса).

Анаболия – эволюционные преобразования органов животных посредством добавления новых стадий развития в конце периода формообразования (эмбрионального развития) или исчезновения некоторых его фаз.

Анастомоз – соединение между двумя кровеносными или лимфатическими сосудами или двумя нервами.

Ароморфоз – приспособление общего характера, в результате которого биологический таксон поднимается на принципиально новую, более прогрессивную ступень развития.

Архаллаксис – эволюционные перемены в начальных стадиях формообразования (эмбрионального развития) или изменение самих зачатков органов.

Афферентация – центростремительные нервные волокна, посылающие и/или передающие возбуждение от периферии к центру (мозгу).

Аутбридинг – скрещивание с генетическими отличными, не близкородственными особями, в частности с членами других популяций.

Аутосома – всякая хромосома, не являющаяся половой хромосомой.

Бэккросс – возвратное скрещивание, в широком смысле – спаривание потомков с родителем, в более узком смысле – скрещивание гомозигот и гетерозигот типа $+/+ \times +/a$ или $a/a \times +/a$.

Биогенетический закон – постулированный Э. Геккелем закон, согласно которому онтогенез есть краткое повторение (рекапитуляция) филогенеза, а филогенез есть механическая причина онтогенеза.

Вид – репродуктивно изолированная совокупность скрещивающихся популяций.

Видообразование – расщепление филетической линии; процесс увеличения числа видов; возникновение разрывов между популяциями вследствие развития репродуктивно изолирующих механизмов.

Вторичная адаптация (в эксперименте) – процесс приспособления организма потомка в ходе онтогенеза к наследственному изменению, вызванному особым внешним агентом, действовавшим на его родителей (или на одного из них).

Вторичная адаптация (в натуральных условиях) – процесс приспособления организма потомка в ходе онтогенеза к наследственному изменению, вызванному особыми внешними условиями, в которых пребывали его родители (или один из них).

Гаметы – функциональные половые клетки (яйцеклетки или сперматозоиды).

Гаплоидный – имеющий только один набор хромосом; гаметы обычно гаплоидны.

Ген – единица наследственности, находящаяся в хромосоме, передаваемая из поколения в поколение гаметами и контролирующая развитие и различные признаки особи.

Генетический (геномный) импринтинг – процесс, в результате которого один и тот же аллель, будучи переданным потомку от отца или от матери, имеет разные фенотипические проявления.

Геном – генный состав хромосом, т.е. генотип; термин “геном” обычно используется применительно к виду, например: “геном человека”.

Генотип – совокупность генетических факторов, создающих генетическую конституцию особи.

Гетерозигота – особь, имеющая разные генетические факторы (аллели) в гомологичных (соответствующих друг другу) локусах двух родительских хромосом.

Гетерохрония – наследственно закрепляемое нарушение хода развития отдельных органов при эмбриогенезе, в результате которого орган закладывается раньше или позже, чем это происходило у предковых форм.

Гибридизация – скрещивание между особями, принадлежащими к двум несходным природным популяциям.

Гомеостаз развития – свойство путей развития приводить к созданию нормального фенотипа, несмотря на возмущения, возникающие в процессе развития или вызванные факторами среды.

Гомеостатический механизм – механизм саморегуляции, стремящийся восстановить состояние, существовавшее до возмущения или сдвига.

Гомозиготный – имеющий одинаковые аллели в двух гомологичных локусах диплоидного набора хромосом.

Гомологичные хромосомы – содержат одинаковый набор генов, сходны по морфологическим признакам, конъюгируют в профазе мейоза; в диплоидном наборе хромосом каждая пара хромосом представлена двумя гомологичными хромосомами, которые могут различаться аллелями содержащихся в них генов и обмениваться участками в процессе кроссинговера.

Груминг – форма поведения млекопитающих, выражающаяся в уходе за мехом, умывании и т.п.

Девияция – эволюционное отклонение в развитии органа на средних этапах его формирования (в ходе эмбрионального развития).

Дендрит – отросток нейрона, обычно ветвящийся, проводящий нервные импульсы к телу нейрона. От тела большинства нейронов отходит несколько дендритов.

Депривация – действие экспериментатора, заключающееся в лишении или ограничении доступа животного к воде или пище на определенный период.

Дианауза – временное прекращение роста зародышей или личинок насекомых, обычно в период зимней или летней спячки.

Дикий тип – преобладающий фенотип или аллель в природной популяции.

Диморфизм – наличие в одной популяции двух четко различающихся морфологических форм (морф, фенотипов).

Диплоидный – имеющий двойной набор ($2n$) хромосом; такое число хромосом имеют в норме все клетки (кроме зрелых половых клеток) каждой особи, происшедшей из оплодотворенной яйцеклетки.

Дисперсия – статистический показатель выборки, характеризующий отклонения от среднего значения.

Дифференцировка (дифференциация) – процесс образования в раннем онтогенезе специализированных тканей и систем органов.

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.

ДНК-полимераза – фермент, ответственный за синтез ДНК из дезоксирибонуклеотидтрифосфатов.

Доминантный аллель – аллель, определяющий фенотип гетерозиготы.

Естественный отбор – дифференциальное воспроизведение различных генотипов, обусловленное их различной приспособленностью.

Зачатковый (зародышевый) отбор – теория, выдвинутая А. Вейсманом в 1896 г. как дополнение к учению Ч. Дарвина о естественном отборе, заключающаяся в перенесении принципа отбора на процессы гаметогенеза и оплодотворения; в терминах Вейсмана, наиболее сильные элементы зародышевой плазмы (детерминанты) в процессе конкуренции за зародышевый материал увеличиваются в размерах, обеспечивая усиленное развитие соответствующих органов, а более слабые уменьшаются и могут исчезнуть, что ведет к исчезновению или ослаблению зависящих от них органов; в результате лишь часть детерминантов передается следующему поколению.

Зародышевая линия – линия клеток организма, выделяющаяся в раннем эмбриогенезе; дает начало половым клеткам.

Зигота – оплодотворенная яйцеклетка; клетка (особь), образующаяся в результате оплодотворения яйцеклетки.

Идиоадаптация – совершенствование организмов путем частных изменений в строении и функциях органов, приспособление к особым условиям существования без повышения уровня организации в целом.

Имаго – половозрелая форма насекомого, развивающаяся из имагинальных клеток и имагинальных дисков личинки.

Импринтинг (запечатление) – процесс быстрого усвоения высокоспецифичной информации (например, образа родителя) в течение критического периода жизненного цикла.

Инбридинг – скрещивание с генетически схожими особями, в частности с близкими родичами.

Индуктор (эвокатор) – агент, вызывающий закладку и формирование какой-либо структуры в период эмбрионального развития.

Инсулятор – цисрегуляторный элемент, который блокирует взаимодействие между энхансером и промотором, если он расположен между ними.

Канализация – свойство путей развития приводить к образованию стандартного фенотипа, несмотря на разного рода возмущения (генетические или вызванные факторами среды).

Клеточный цикл – цикл развития индивидуальной клетки.

Кодирующий сайт – участок ДНК, служащий матрицей для синтеза матричной РНК, транскрибируемой впоследствии в полипептидную цепь белка.

Конверсия – процесс, в результате которого аллель в целой хромосоме утрачивается и заменяется другим аллелем из гомологичной хромосомы.

Конкуренция – одновременное стремление двух или более организмов использовать жизненно важные ресурсы среды, которые ограничены.

Консервативные признаки – признаки, которые медленно изменяются в ходе эволюции.

Консолидация (функциональной системы) – возникновение в течение онтогенеза функциональной системы обратной связи, способной сигнализировать о степени достижения основного результата, ради достижения которого данная система организма формируется.

Кроссинговер – обмен гомологичными участками между гомологичными хромосомами в мейозе.

Ламаркизм – теория Ламарка, согласно которой эволюция вызывается волевым актом или влиянием среды.

Лимфоцит – клетка, стимулируемая антигеном к выработке специфических антител к этому антигену и способная к пролиферации, с образованием группы клеток, синтезирующих данное антитело.

Локус – местоположение данного гена в хромосоме.

LD₁₀ – летальная доза-10 – доза вещества, вызывающая гибель 10 % особей популяции.

Медиатор – химическое вещество, молекулы которого способны реагировать со специфическими рецепторами клеточной мембраны.

Мейоз – два последовательных специфических клеточных деления, происходящих в развивающихся половых клетках и характеризующихся конъюгацией и расхождением гомологичных хромосом. Образующиеся при этом гаметы имеют уменьшенный, т.е. гаплоидный, набор хромосом.

Мейотический драйв – сила, способная изменять механизм мейотического клеточного деления таким образом, что два типа гамет, продуцируемые гетерозиготой, будут встречаться с неравной частотой.

Метаморфоз – резкое изменение формы в процессе развития (например, превращение головастика в лягушку или личинки насекомого в имаго).

Метилирование – модификация в результате добавления метильной ($-\text{CH}_3$) группы к какому-либо основанию в молекуле ДНК или РНК; метилирование ДНК в клетках эукариот коррелирует с подавлением транскрипции.

Митоз – основной способ деления эукариотических клеток, состоит в строго одинаковом распределении редуцированных хромосом между дочерними клетками, что обеспечивает образование генетически равноценных клеток и сохраняет преемственность в ряду клеточных поколений.

Модификаторы – гены, влияющие на фенотипическое выражение генов других локусов.

Модуляторный сайт – участок ДНК, увеличивающий или уменьшающий функциональное взаимодействие регуляторного сайта с промотором или другим регуляторным сайтом; часто расположен между ними, обычно состоит из нескольких идентичных блоков (сегментов), расположенных последовательно (друг за другом), осуществляет свою функцию при посредстве белковых факторов, стабильно ассоциированных с упомянутыми сегментами; пример – инсулятор. Число идентичных блоков в составе модуляторного сайта может быть разным и влияет на степень проявления его модуляторного действия. Изменение числа идентичных блоков в составе модуляторных сайтов в течение филогенеза является, по-видимому, одним из эффективных путей осуществления морфологической эволюции и нейроэволюции в частности.

Молекулы клеточной адгезии – трансмембранные белки, служащие для взаимного узнавания клеток и их дальнейшего взаимодействия.

Морфология – описание и изучение структурных характеристик, особенно внешних.

Мутация – изменение генетического материала; чаще всего – изменение одного гена (генная мутация), состоящее в замещении, дупликации или делеции одного или нескольких пар оснований в ДНК.

Мутирование – процесс, в результате которого в гене появляются наследуемые изменения.

Наследуемость – генотипический компонент фенотипической изменчивости.

Неотения – выпадение из цикла развития стадии взрослого организма; размножение происходит при этом на личиночной или ювенильной стадии.

Нейрит – отросток нервной клетки – дендрит или терминаль аксона.

Нейрон – нервная клетка, основная структурная и функциональная единица нервной системы, обладающая специфическими проявлениями возбудимости; состоит из тела клетки (сомы), разветвленных дендритов, воспринимающих сигналы от других нейронов, и аксона, заканчивающегося ветвящимися терминалями, передающими сигналы другим нервным клеткам или эффекторным органам.

Нервы – тяжи нервной ткани, связывающие мозг и нервные узлы с другими тканями и органами тела.

Нервный импульс – волна возбуждения, распространяющаяся по нервному волокну и проявляющаяся в электрических (потенциал действия), ионных и других изменениях; обеспечивает передачу информации.

Нокаутные животные – полученные специальным образом животные, у которых нарушен и не функционирует конкретный ген в одной или в обеих гомологичных хромосомах.

Норма реакции – ряд всех возможных фенотипов, которые могут сформироваться на основе данного генотипа в различных условиях среды.

Нуклеотид – субъединица молекул ДНК или РНК, состоящая из остатка фосфорной кислоты, основания (пуринового или пиримидинового) и сахара.

Обратная афферентация – афферентация, сигнализирующая о степени достижения ожидаемого результата.

Обратная транскриптаза – фермент, ответственный за обратную транскрипцию – перевод информации с молекулы РНК на молекулу ДНК.

Олиогенный – признак, определяющийся немногими генами.

Онтогенез – развитие особи, в частности эмбриогенез.

Пенетрантность – частота проявления аллеля определенного гена у разных индивидов родственной группы организмов.

Плейотропия – способность одного гена влиять на несколько признаков, т.е. на несколько аспектов фенотипа.

Полигены – гены, которые совместно с несколькими или многими другими генами контролируют некоторый признак.

Полифакториальный – контролируемый несколькими генными локусами.

Предварение признаков – постулированный Л.С. Бергом ряд явлений, согласно которому у эмбрионов или молодых особей обнаруживаются признаки (морфологические и физиологические) высокой организации, которые с возрастом исчезают, но затем снова появляются (как у молодых, так и у взрослых) в более новых (геологических) отложениях и/или у более высокоорганизованных групп.

пре-мРНК – предшественник мРНК – несплайсированная РНК, состоящая из транскрибируемых последовательностей (экзонов) и нетранскрибируемых (интронов); комплементарна хромосомной ДНК.

Признак – особенность члена данной популяции или таксона, по которому он отличается от члена другой группы или таксона.

Принцип блочности – постулированный А.М. Уголевым принцип, согласно которому различные функции, в том числе специализированные, выполняемые клетками различных тканей высших организмов, складываются из элементарных функций, которые реализуются определенными комбинациями ограниченного числа функциональных блоков – молекул или надмолекулярных комплексов.

Принцип эффективности – постулированный А.М. Уголевым принцип, согласно которому состояние системы приближается к равновесию между полез-

ностью признака (его полезным эффектом) и его стоимостью, а соотношение между ними может меняться под влиянием внешних и внутренних факторов.

Пролиферация – увеличение числа клеток путем митоза, приводящее к росту ткани.

Промотор – последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК, расположенная в начале транскрипционной единицы; распознается РНК-полимеразой как участок, с которого начинается транскрипция.

Прокариоты – те микроорганизмы (вирусы, бактерии, синезеленые водоросли), у которых нет четко выраженного ядра и отсутствует мейоз.

Регуляторный ген – в широком смысле любой ген, который модифицирует или регулирует активность других генов; в узком смысле – ген, кодирующий аллостерический белок, который (самостоятельно или в комбинации с корепрессором) регулирует транскрипцию структурных генов в опероне путем связывания с оператором.

Регуляторный сайт – участок ДНК, регулирующий транскрипцию гена при посредстве связывания белка-транскрипционного фактора.

Рекомбинация – перегруппировка родительских генов при мейозе вследствие кроссинговера.

Репрессор – белок, связывающийся с операторным участком молекулы ДНК и подавляющий транскрипцию прилежащего гена.

Рецепторы (мембранные) – молекулы или молекулярные комплексы на поверхности клеток, способные распознавать специфические химические агенты или клетки и реагировать на них (передачей сигналов внутрь своей клетки, изменением своих мембранных белков и другими способами).

Рецессивный – аллель или соответствующий признак, который проявляется только в гомозиготном состоянии.

Реципрокные скрещивания – скрещивания, в которых каждая из двух линий выступает как материнская в одном скрещивании и как отцовская в другом.

РНК – рибонуклеиновая кислота – полинуклеотид, в котором остатки сахара представлены рибозой, а вместо тимина, обнаруживаемого в ДНК, присутствует урацил.

РНК-полимераза – фермент, ответственный за транскрипцию – перевод информации с молекулы ДНК на молекулу РНК.

Сайленсер – цисрегуляторный элемент (участок ДНК), ослабляющий транскрипцию (при связывании соответствующего белка-транскрипционного фактора).

Сайт – в широком смысле любой участок ДНК, в узком – местоположение точковой мутации на рекомбинационной карте гена.

Синапс – место соприкосновения (область контакта) нервных клеток друг с другом или с эффекторными клетками; по функциональному значению синапсы могут быть возбуждающими и тормозящими. Возбуждение передается с помощью медиаторов или электрических импульсов.

Синергичность – свойство процесса или системы, когда однонаправленность действий компонентов усиливает мультипликативно их суммарный эффект [$f(x + y) > f(x) + f(y)$, или условно: $2 + 2 > 4$].

Синтетическая теория – современная эволюционная теория, представляющая собой синтез “лучших” компонентов ранее предложенных теорий и основанная на представлениях о мутационном процессе и отборе.

Системная мутация – постулированная Р. Гольдшмидтом мутация, которая коренным образом реорганизует зародышевую плазму и делает возможным развитие совершенно новых форм организмов (“перспективных монстров”).

Системогенез – формирование функциональной системы; термин введен П.К. Анохиным.

Соматический – относящийся к телу; соматические клетки – все клетки, кроме половых.

Соотношение полов – отношение числа мужских особей к числу женских сразу после оплодотворения (первичное соотношение полов), при рождении (вторичное соотношение полов) и при достижении половой зрелости (третичное соотношение полов).

Специфический модификатор – ген, специфическая и, возможно, единственная функция которого состоит в том, что он изменяет проявление гена в каком-то другом локусе.

Сплайсинг – процесс образования активной (зрелой) мРНК из пре-мРНК путем удаления некодирующих последовательностей (интронов) и сшивания кодирующих последовательностей (экзонов).

Сток (stock) – в соответствии с рекомендациями международного комитета по лабораторным животным (ICLA, 1972) этим термином обозначают популяции неинбредных (аутбредных) лабораторных животных, в отличие от термина *линия (strain)*, обозначающего инбредных животных.

Стохастический процесс – процесс, результаты которого могут быть предсказаны с определенной вероятностью (в противоположность детерминистическому процессу).

Структурный ген – ген, кодирующий полипептид, не являющийся транскрипционным фактором.

Таксон – популяция или группа популяций (таксономическая группа), достаточно обособленная, чтобы стоило выделять её номенклатурно и присваивать ей ранг определенной категории.

ТАТА-бокс – последовательность ДНК, являющаяся центральным элементом промотора; наличие ТАТА-бокса определяет правильную точку начала транскрипции.

Терминаль – окончание аксона нервной клетки, служащее для передачи нервного импульса от аксона к другому нейрону или к эффекторному органу. Обычно аксон имеет несколько ветвящихся терминалей.

Трансгенные животные – полученные специальным образом животные, в геном которых добавлен и функционирует конкретный, как правило, необычный ген в виде одной или нескольких копий.

Трансдевиантные животные – животные, имеющие отклонения фенотипа вследствие воздействия какого-либо внешнего агента на их родителей или более отдаленных предков.

Трансдевиантные эвокаторы – внешние агенты, в основном физиологически активные вещества, вызывающие какие-либо отклонения фенотипа потомства в результате воздействия на предков, в том числе на непосредственных родителей, или же только на родителя-самца или родителя-самку.

Транскрипционный фактор – белок, связывающийся с трансрегуляторным или цисрегуляторным сайтом гена и влияющий на его транскрипцию.

Транскрипция – биосинтез молекул РНК на матрице (соответствующих участках) ДНК, в ходе которого осуществляется перенос генетической информации, закодированной в последовательности нуклеотидов ДНК, в последовательность нуклеотидов молекулы РНК.

Трансляция – биосинтез полипептидных цепей белков, идущий в клетке путем “считывания” генетической информации, “записанной” в виде последовательности нуклеотидов в молекулах информационной или матричной РНК.

Трансрегуляторный элемент – участок ДНК, влияющий на интенсивность транскрипции и расположенный в окрестности промотора; представляет собою место связывания регуляторного белка.

ТРИЗ – теория решения изобретательских задач; основана и разработана Г.С. Альтшуллером в 1956–1986 гг.

Условный рефлекс, формирование (conditioning) – процесс приобретения животным способности отвечать на действие данного раздражителя реакцией, соответствующей действию другого раздражителя, когда эти два раздражителя много раз действуют одновременно.

Факторы расплаты – отрицательные биологические эффекты функции, биологическая стоимость признака или процесса.

Фенокопия – модификация фенотипа (вызванная особыми условиями среды), напоминающая изменение фенотипа, обусловленное мутацией.

Фенокопия (функциональной системы) – репрезентация (обычно одна из многих) какого-либо события или навыка в мозге человека или животного.

Фенотип – вся совокупность признаков особи (ее внешний вид), являющаяся результатом взаимодействия между генотипом и средой.

Фенотипическая инверсия (в эксперименте) – изменение фенотипа потомка, являющееся результатом действия внешнего агента на родителя (на самца, на самку или на обоих), противоположное по своему знаку модификации фенотипа родителя, вызванной непосредственным действием этого внешнего агента.

Фенотипическая инверсия (в натуральных условиях) – изменение фенотипа потомка, противоположное изменению фенотипа родителя, обусловленное пребыванием последнего в особых условиях среды.

Филогения – история эволюционных линий в некоторой группе организмов; возникновение и эволюция высших таксонов.

Филэмбриогенез – эволюционные преобразования животных и растений в результате изменений хода развития и структур ранних (зародышевых, эмбриональных) стадий онтогенеза их предков, приводящих к появлению новых устойчивых признаков у взрослых организмов; термин введен А.Н. Северцовым.

Функциональная система – система организма, поддерживающая какое-либо состояние или процесс при посредстве обратной связи от текущего результата; термин введен П.К. Анохиным.

F_1 – первое поколение потомков.

Хромосомы – интенсивно окрашивающиеся ДНК-содержащие структуры в ядре клетки, лучше всего видимые в течение определенных фаз клеточного деления; носители (ядерных) генов.

Цисрегуляторный элемент – участок ДНК, влияющий на интенсивность транскрипции и расположенный за пределами промотора; представляет собою место связывания регуляторного белка.

Эволюционное новшество – новоприобретенные структуры или свойства, делающие возможным выполнение новой функции.

Экспрессия (гена) – последовательность событий, заключающаяся в транскрипции, трансляции и посттрансляционных модификациях получаемого белка.

Экспрессивность – степень проявления в фенотипе разных особей одного и того же аллеля определенного гена.

Эмбриогенез – процесс зародышевого (эмбрионального) развития организма от оплодотворения до рождения или выхода из яйца.

Энхансер – цисрегуляторный элемент (участок ДНК), усиливающий транскрипцию (при связывании соответствующего белка-транскрипционного фактора).

Эпигенетический – относящийся к взаимодействию генетических факторов в процессе развития организма /классическое значение термина/.

Эпигенетический – относящийся к наследственности, не заключенной в последовательности нуклеотидов ДНК (например, метилирование цитозина или ацетилирование гистонов) /современное значение термина, используется в настоящей книге/.

Эпигенотип – система развития организма в целом; совокупность взаимодействий между генами, в результате которых формируется фенотип.

Эпистатическое взаимодействие – взаимодействие генов разных локусов.

Этологический – относящийся к поведению; в частности, применительно к видоспецифичным компонентам поведения, фенотипическое проявление которых в значительной мере определяется генетически.

Эффект положения гена – различие в фенотипическом проявлении гена, обусловленное изменением его положения в хромосоме по отношению к другим генам.

Эффекторы – различные органы, осуществляющие то или иное ответное действие на раздражение.

Эфферентация – центробежные нервные волокна, по которым возбуждение передается от центральной нервной системы или от нервной клетки к тканям (к периферии, к эффекторным органам).

Эукариоты – высшие организмы, четко оформленное ядро которых обладает оболочкой, отделяющей его от цитоплазмы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адольф Э. Развитие физиологических регуляций. М.: Мир, 1971. 192 с.
- Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робетс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: В 3 т. М.: Мир, 1994. Т. 1. 517 с.; Т. 2. 539 с.; Т. 3. 504 с.
- Альтшуллер Г.С. Алгоритм изобретения. М.: Моск. рабочий, 1973. 296 с.
- Альтшуллер Г.С. Творчество как точная наука. М.: Сов. радио, 1979. 184 с.
- Альтшуллер Г.С. Найти идею: Введение в теорию решения изобретательских задач. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1986; 1991 (2-е изд.). 225 с.
- Альтшуллер Г.С., Верткин И.М. Как стать гением: Жизненная стратегия творческой личности. Минск: Беларусь, 1994. 479 с.
- Альтшуллер Г.С., Злотин Б.Л., Зусман А.В., Филатов В.И. Поиск новых идей: От озарения к технологии (Теория и практика решения изобретательских задач). Кишинев: Картя Молдовеняскэ, 1989. 381 с.
- Альтшуллер Г.С., Шапиро Р.Б. О психологии изобретательского творчества// Вопр. психологии. 1956. № 6. С. 37–49.
- ✓ Альтшуллер Г., Шапиро Р. Изгнание шестикрылого серафима// Изобретатель и рационализатор, 1959. № 10. С. 20–30.
- Амнуэль П.Р. Загадки для знатоков: История открытия и исследования пульсаров. М.: Знание, 1988. 192 с.
- Анохин К.В. “Ранние гены” в механизмах обучения и памяти: Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.17/ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН. М., 1992а. 39 с.
- Анохин К.В. “Ранние гены” в механизмах обучения и памяти. Дис. д-ра мед. наук: 14.00.17/ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН. М., 1992б. 316 с.
- Анохин К.В. Обучение и память в молекулярно-генетической перспективе// Двенадцатые сеченовские чтения. М.: Диалог-МГУ, 1996. С. 23–65.
- Анохин К.В., Шамакина И.Ю., Крылова О.Ю. Изменения транскрипционной активности гена *c-fos* в различных структурах мозга потомства хронически алкоголизированных самцов крыс// Вопросы наркологии. 1993. № 2. С. 48–51.
- Анохин П. Анализ и синтез в творчестве академика И.П. Павлова// Под знаменем марксизма (ПЗМ). 1936. № 9. С. 64–78.
- Анохин П.К. О решающей роли внешних факторов в историческом развитии нервной деятельности// Успехи современной биологии. 1949. Т. XXVIII, вып. 1, № 4. С. 11–46.
- Анохин П.К. Узловые вопросы в изучении условного рефлекса// Проблемы высшей нервной деятельности. М.: Изд-во АМН СССР, 1949. С. 9–128.

- Анохин П.К.** Физиологический градиент, рефлекс и функциональная система как факторы эмбрионального развития безусловных реакций// Журн. общ. биологии. 1949в. Т. X, № 5. С. 361–385.
- Анохин П.К.** О принципиальной сущности моих ошибок в развитии учения И.П. Павлова и о путях их преодоления// Физиол. журн. СССР. 1952. Т. XXXVIII, № 6. С. 758–777.
- Анохин П.К.** Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1968. 547 с.
- Анохин П.К.** Очерки по теории функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 448 с.
- Анохин П.К.** Теория функциональной системы и ее место в построении теоретической биологии// Эволюция темпов индивидуального развития животных. М.: Наука, 1977.
- Анохин П.К.** Философские аспекты теории функциональной системы: Изб. тр. М.: Наука, 1978. 400 с.
- Анохин П.К.** Единство центра и периферии в нервной деятельности// Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука, 1980а. С. 15–25.
- Анохин П.К.** Узловые вопросы теории функциональной системы. М.: Наука, 1980б. 197 с.
- Анохин П.К.** Эмоции// Психология эмоций. Тексты/ Под ред. В.К. Вилюнаса, Ю.Б. Гиппенрейтер. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1984. С. 172–177.
- Анохин П.К.** Избранные труды: Кибернетика функциональных систем/ Под ред. К.В. Судакова. М.: Медицина, 1998. 400 с.
- Анохина И.П.** Нейрохимические механизмы психических заболеваний. М.: Медицина, 1975. 320 с.
- Анохина И.П.** Особенности организации и функций дофаминовой и опиатной систем как основа индивидуального отношения и чувствительности к алкоголю// Теоретические и клинические проблемы в наркологии: Матер. междунар. симп. / Под ред. Г. В. Морозова. М., 1986. С. 33–36.
- Анохина И.П.** Нейрогуморальные основы влияния алкоголя на потомство// Всесоюзное физиологическое общество им. И. П. Павлова. Съезд 15-й: Тез. докл. Т. 1. Л., 1987. С. 298–300.
- Анохина И.П., Варфоломеева С.О., Коган Б.М. и др.** Потомство при экспериментальном алкоголизме: поведение и функции нейромедиаторных систем// Алкоголизм и наследственность: Матер. междунар. симп. М., 1987а. С. 20–26.
- Анохина И.П., Москаленко В.Д.** Алкоголизм в зеркале генетической науки. Симпозиум “Алкоголизм и наследственность”// Вестн. АН СССР. 1987б. № 1. С. 103–108.
- Анохина И.П., Христолюбова Н.А., Станишевская А.В., Варфоломеева С.О., Коган Б.М.** Функциональные нарушения нейромедиаторных систем у потомства крыс, подвергнутых длительной алкогольной интоксикации// Последствия алкогольной интоксикации для потомства/ Под ред. М.Г. Айрапетянца. М.: Наука, 1989. С. 37–47.
- Бабаева А.Г.** Регенерация и система иммуногенеза. М.: Медицина, 1985. 256 с.

- Бабаева А.Г., Краскина Н.А., Лнознер Л.Д.** Усиление митотической активности клеток печени неоперированных мышей под влиянием лимфоидных клеток частично гепатэктомированных доноров// *Цитология*. 1969. Т. XI, № 12. С. 1511–1520.
- Батуев А.С., Виноградова Е.П.** Изменения высшей нервной деятельности у потомства алкоголизированных самцов белых крыс// *ЖВНД*. 1994. Т. 44, вып. 2, № 6. С. 348–356.
- Бахтамов Р.Б.** Изгнание шестикрылого серафима. М.: Детгиз, 1961. 127 с.
- Бахтин М.М.** Эстетика словесного творчества. М.: Искусство, 1979. 424 с.
- Бахтин М.М.** Творчество Франсуа Рабле и народная культура средневековья и Ренессанса. 2-е изд. М.: Худож. лит., 1990. 543 с.
- Белонучкин В.Е.** Кеплер, Ньютон и все-все-все... М.: Наука, 1990. 128 с.
- Белоусов Л.В.** Основы общей эмбриологии. Учебник. М.: Изд-во МГУ, 1993. 301 с.
- Беляев Д.К., Рувинский А.О., Бородин П.М.** Наследование альтернативных состояний гена Fused у мышей// *Генетика*. 1979. Т. 15, № 11. С. 2051–2062.
- Берг Л.С.** Труды по теории эволюции. 1922–1930/ Под ред. Г. У. Линдберга, П.М. Жуковского. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1977. 387 с.
- Берг Р.Л.** Корреляционные плеяды и стабилизирующий отбор// *Применение математических методов в биологии*. Л.: Изд-во ЛГУ, 1964. С. 23–60.
- Берг Р.Л.** Генетика и эволюция: Избр. тр. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1993. 284 с.
- Бергсон А.** Материя и память. Очерк взаимосвязи тела и духа// Бергсон А. Собр. соч.: В 4 т. Т. 1 [и он же оказался последним]. М.: Моск. Клуб, 1992. С. 160–317.
- Бергсон А.** Два источника морали и религии. М.: Канон, 1994. 384 с.
- Бергсон А.** Творческая эволюция. М.: КАНОН-пресс, Кучково поле, 1998. 384 с.
- Бергсон А.** Творческая эволюция. Материя и память. Минск: Харвест, 1999. 1408 с.
- Бернштейн Н.А.** Очерки по физиологии движений и физиологии активности. М.: Медицина, 1966. 349 с.
- Бернштейн Н.А.** Об упражнении и навыке// *Психология памяти*/ Под ред. Ю.Б. Гиппенрейтер, В. Я. Романова. М.: ЧеРо, 1998. С. 743–791.
- Бехтерев В.М.** Психика и жизнь. 2-е изд., СПб., 1904. 206 с.
- Бехтерев В.М.** Мозг: структура, функция, патология, психика. Избр. тр. в 2 т./ Под ред. А.Г. Чучалина. Сост. В.С. Воробьев. М.: Поматур, 1994. Т. 1. 752 с.; Т.2. 800 с.
- Биологический энциклопедический словарь**/ Под ред. М. С. Гилярова. М.: Сов. энциклопедия, 1986. 831 с.; 1989. 864 с.
- Блюменшайн Р., Кавалло Дж.** Гоминиды-падальщики и эволюция человека// *В мире науки*. М.: Мир, 1992. № 11–12 [объед.]. С. 176–183.
- Бляхер Л.Я.** Проблема наследования приобретенных признаков (история априорных и эмпирических попыток ее решения). М.: Наука, 1971. 274 с.
- Богданов А.А.** Тектология: (Всеобщая организационная наука). В 2 кн. М.: Экономика, 1989. Кн. 1. 304 с.; Кн. 2. 351 с.

- Богомолова Е.М., Курочкин Ю.А.** Системогенез поведенческих актов// Теория системогенеза/ Под ред. К.В. Судакова. М.: Горизонт, 1997. С. 277–453.
- Брунер Дж.** Психология познания: За пределами непосредственной информации. М.: Прогресс, 1977. 412 с.
- Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д.П.** Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высш. шк., 1991. 399 с.
- Вартанян Г.А., Лохов М.И.** Проблема транспорта памяти// Механизмы памяти/ Под ред. Г.А. Вартаняна. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1987. С. 87–131.
- Вейр Б.** Анализ генетических данных: Дискретные генетические признаки. М.: Мир, 1995. 300 с.
- Викентьев И.Л.** Приемы рекламы: Методика для рекламодателей и рекламистов. Новосибирск: ЦЭРИС, 1993. 144 с.
- Вилли К., Детье В.** Биология: Биологические процессы и законы. М.: Мир, 1974. 735 с.
- Виппер Б.Р.** Введение в историческое изучение искусства. М.: Изобраз. искусство, 1985. 284 с.
- Володин Б.Г., Демидов В.Е.** Жажда истины. М.: Сов. Россия, 1988. 368 с.
- Воронцов Н.Н.** Развитие эволюционных идей в биологии. М.: Издат. отд. УНЦ ДО МГУ, Прогресс-Традиция, АБФ, 1999. 640 с.
- Высоцкий А.Л., Высоцкий Д.Л.** Об одном из путей перевода технических систем на новые принципы действия// Журн. ТРИЗ. 1996. Т. 13, № 3. С. 4–9.
- Высоцкий Л.Л.** Управление проектами: Традиции и новизна. Новосибирск: СибАГС, 2000. 291 с.
- Генкель П.А.** Физиология жаро- и засухоустойчивости растений. М.: Наука, 1982. 280 с.
- Геодакян В.А.** Дифференциальная смертность и норма реакции мужского и женского пола// Журн. общ. биологии. 1974. Т. 35, № 3. С. 376–385.
- Геодакян В.А.** Эволюционная логика дифференциации полов в филогенезе и онтогенезе: Автореф. дис. д-ра биол. наук. 1988.
- Геодакян В.А.** Теория дифференциации полов в проблемах человека// Человек в системе наук. М.: Наука, 1989. С. 171–189.
- Геодакян В.А.** Эволюционная теория пола// Природа. 1998а. № 4. С. 60–69.
- Геодакян В.А.** Эволюционная роль половых хромосом// Генетика. 1998б. Т. 34, № 8. С. 1171–1184.
- Гибсон Дж.** Экологический подход к зрительному восприятию. М.: Прогресс, 1988. 464 с.
- Гилберт С.** Биология развития: В 3 т. Т. 1. М.: Мир, 1993. 232 с.
- Гилберт С.** Биология развития: В 3 т. Т. 2. М.: Мир, 1994. 240 с.
- Гилберт С.** Биология развития: В 3 т. Т. 3. М.: Мир, 1995. 352 с.
- Голубовский М.Д.** Сопереживание чуда: О генетике, какая она сегодня есть// Химия и жизнь. 1997. № 4. С. 36–42.
- Голубовский М.Д.** Век генетики: Эволюция идей и понятий. Науч.-истор. очерки. СПб.: Борей Арт, 2000. 262 с.

- Голубовский М.Д. Неканонические наследственные изменения// Природа. 2001, № 9. С. 3–8.
- Гранин Д. Эта странная жизнь. М.: Сов. Россия, 1982. 254 с.
- Гранин Д. Зубр. М.: Известия, 1987. 238 с.
- Грант В. Эволюционный процесс: Критический обзор эволюционной теории. М.: Мир, 1991. 488 с.
- Гриндер Дж., Бэндлер Р. Структура магии/ Пер. с англ. Ю.М. Мешанина. СПб.: Белый кролик, 1996. 496 с.
- Гудвин Б. Временная организация клетки: Динамическая теория внутриклеточных регуляторных процессов. М.: Мир, 1966. 252 с.
- Данилова Л.В. Ультраструктурное исследование сперматогенеза. М.: Наука, 1978. 206 с.
- Дарвин Ч. Изменения в животных и растениях под влиянием одомашнивания. Глава XXVII. Пангенезис – временная гипотеза// Ч.Дарвин. Полн. собр. соч. Т. 3, кн. 2. М.; Л.: Гос. изд-во, 1928. С. 299–338.
- Дарвин Ч. Воспоминания о развитии моего ума и характера (автобиография). Дневник работы и жизни. М.: Изд-во АН СССР, 1957. 252 с.
- Дарвин Ч. Происхождение видов путем естественного отбора. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1991. 539 с.
- Демин Ю.С. Генетика локуса Т и презиготический отбор у домового мыши (*Mus musculus*)// Цитология и генетика. 1980. Т. 14, № 2. С. 73–84.
- Демин Ю.С., Сафронова Л.Д. Эффект женского генотипа на менделеевское расщепление в потомстве самцов носителей Т-гаплотипов у домового мыши (*Mus musculus*)// Докл. АН СССР. 1978. Т. 243, № 5. С. 1306–1308.
- Джонс Дж.К. Методы проектирования. М.: Мир, 1986. 326 с.
- Дилтс Р. Стратегии гениев. Т. 1. Аристотель, Шерлок Холмс, Уолт Дисней, Вольфганг Амадей Моцарт. М.: Независимая фирма “Класс”, 1998а. 272 с.
- Дилтс Р. Стратегии гениев. Т. 2. Эйнштейн. М.: Независимая фирма “Класс”, 1998б. 192 с.
- Дилтс Р. Стратегии гениев. Т. 3. Зигмунд Фрейд, Леонардо да Винчи, Никола Тесла. М.: Независимая фирма “Класс”, 1998в. 384 с.
- Злотин Б.Л., Зусман А.В. Решение исследовательских задач. Кишинев: Картия Молдовеняскэ, 1991. 204 с.
- Зорина З.А., Полетаева И.И., Резникова Ж.И. Основы этологии и генетики поведения. М.: Изд-во МГУ, 1999. 383 с.
- Иваницкий Г.Р., Есипова Н.Г., Абагян Р.А., Шноль С.Э. Блочное совершенствование генетического текста как фактор ускорения биологической эволюции// Биофизика. 1985. Т. 30, вып. 3. С. 418–421.
- Иванов-Смоленский А.Г. Пути развития идей И.П.Павлова в области патофизиологии высшей нервной деятельности// В кн.: Научная сессия, посвященная проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова. (28 июня – 4 июля 1950 г.): Вступительное слово. Доклады. Постановление. М.: Изд-во АН СССР, 1950. С. 55–106.
- Информационные материалы Всесоюзного физиологического общества им. И.П.Павлова. Л.: Наука. Ленингр. отд-ние, 1985. Вып. 3, № 5. С. 11–29.

- Иорданский Н.Н. Основы теории эволюции. М.: Просвещение, 1979. 190 с.
- Ичас М. О природе живого: Механизмы и смысл. М.: Мир, 1994. 496 с.
- Капица С.П. Жизнь науки: Антология вступлений к классике естествознания. М.: Наука, 1973. 598 с.
- Кедров Б.М. О творчестве в науке и технике. М.: Мол. гвардия, 1987. 192 с. (Научно-популярные очерки для молодежи).
- Коган Б.М. Состояние катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме. Автореф. дис. д-ра биол. наук: 14.00.45/ Всесоюз. науч. центр мед.-биол. пробл. наркологии. М., 1988а. 55 с.
- Коган Б.М. Состояние катехоламиновой нейромедиации при алкоголизме. Дис. д-ра биол. наук: 14.00.45/ Всесоюз. науч. центр мед.-биол. пробл. наркологии. М., 1988б. 338 с.
- Кольцов Н.К. Труд жизни великого биолога// Биол. журн. 1936. Т. 5, № 3. С. 387–402.
- Кольцов Н.К. Труд жизни великого биолога// И.П.Павлов в воспоминаниях современников. Л., 1967. С. 112–113.
- Кордиом В.А. Эволюция и биосфера. Киев: Наук. думка, 1982. 260 с.
- Корочкин Л.И. Физиологическая и биохимическая фенотипика// Физиологическая генетика и генетика поведения. Л.: Наука, 1981. С. 92–155. (Сер. Руководство по физиологии).
- Корочкин Л.И. Введение в генетику развития. М.: Наука, 1999. 253 с.
- Корочкин Л.И., Михайлов А.Т. Введение в нейрогенетику. М.: Наука, 2000. 274 с.
- Красота и мозг. Биологические аспекты эстетики/ Под ред. И. Ренчлер и др. М.: Мир, 1995. 335 с.
- Краткий миг торжества. О том, как делаются научные открытия. М.: Наука, 1988. 336 с. (Библиотека журнала “Химия и жизнь”).
- Краткий словарь для работников экспериментально-биологических клиник (вивариев)// Ланималогия. 1993. № 1. С. 110–117.
- Крушинский Л.В. Наследуются ли условные рефлексы?// Крушинский Л.В. Эволюционно-генетические аспекты поведения: Избр. тр. М.: Наука, 1991. С. 122–128.
- Кузнецов А.Н. Биофизика низкочастотных электромагнитных воздействий. М.: МФТИ, 1994.
- Кузнецов Б.Г. Эйнштейн: жизнь, смерть, бессмертие. М.: Наука, 1972. 607 с.
- Кун Т. Структура научных революций. М.: Прогресс, 1975; 1977. 288 с.
- Ланге Н.Н. Психический мир: Избр. психол. тр. М.: Институт практической психологии; Воронеж: НПО “МОДЭК”, 1996. 368 с.
- Левит С.Г. О доминантности у человека// Докл. АН СССР. 1935. Т. 11, № 7. С. 499–504.
- Левонтин Р.С. Генетические основы эволюции. М.: Мир, 1978. 352 с.
- Лилли Дж. Центр циклона (автобиография внутреннего пространства). Киев: София, Ltd., 1993. 320 с.
- Литвин О.О. Феномен реконсолидации памяти при её извлечении: роль активации NMDA-рецепторов и синтеза белка: Автореф. дис. канд. биол. наук: 14.00.17/ НИИ норм. физиол. РАМН. М., 1998а. 24 с.

- Литвин О.О.** Феномен реконсолидации памяти при ее извлечении: роль активации NMDA-рецепторов и синтеза белка: Дис. канд. биол. наук: 14.00.17/ НИИ норм. физиол. РАМН. М., 1998б. 112 с.
- Литвин О.О., Анохин К.В.** Механизмы реорганизации памяти при извлечении приобретенного поведенческого опыта у цыплят: эффекты блокады синтеза белка в мозге// Журн. ВНД. 1999. Т. 49, вып. 4. С. 554–565.
- Логика** / Под ред. Д.П. Горского, П.В. Таванца. М.: Гос. изд-во полит. лит., 1956. 280 с.
- Лысенко Т.Д.** О положении в биологической науке// О положении в биологической науке: Стеногр. отчет Сессии ВАСХНИЛ 31 июля – 7 августа 1948 г. М.: ОГИЗ-СЕЛЬХОЗГИЗ, Гос. изд. сельхоз. лит., 1948а. С. 7–41.
- Лысенко Т.Д.** Заключительное слово академика Т.Д.Лысенко// О положении в биологической науке: Стеногр. отчет Сессии ВАСХНИЛ 31 июля – 7 августа 1948 г. М.: ОГИЗ-СЕЛЬХОЗГИЗ, Гос. изд. сельхоз. лит., 1948б, С. 512–523.
- Лысенко Т.Д.** Агробиология: Работы по вопросам генетики, селекции и семеноводства. М.: Сельхозгиз, 1948в. 463 с.
- Лысенко Т.Д.** К вопросу о взаимоотношениях биологии с химией и физикой// Вопр. философии. 1959. № 10. С. 103–106.
- Лысенко Т.Д., Нуждин Н.И.** За материализм в биологии. По материалам публичного выступления в центральной лектории о-ва в Москве. М.: Знание, 1958. 67 с.
- Любищев А.А.** О природе наследственных факторов. (Критическое исследование)// Изв. Биол. НИИ при Пермском Государственном Университете (Пермь). 1925, т. 4. Приложение 1. С. 1–142.
- Любищев А.А.** Проблемы формы, систематики и эволюции организмов (Сб. статей). М.: Наука, 1982. 278 с.
- Любнщев А.А.** В защиту науки: Статьи и письма. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1991. 295 с.
- Майр Э.** Популяции, виды и эволюция. М.: Мир, 1974. 460 с.
- Малецкий С.И.** Лимитирующие реакции и наследование количественных признаков// Генетика и селекция количественных признаков. Киев, 1976. С. 25–30.
- Малецкий С.И.** Слитное наследование (новая парадигма). Новосибирск: Ин-т цитологии и генетики СО АН СССР, 1991. 39 с.
- Малецкий С.И.** Эпигенетические и синергические формы наследования репродуктивных признаков у покрытосеменных растений// Журн. общ. биологии. 2004 (в печати).
- Медведев Ж.А.** Взлет и падение Лысенко. М.: Книга, лтд, 1993. 348 с.
- Митрофанов В.В., Копылов А.З.** Диссимметрия – это открытие!// Журн. ТРИЗ. 1995. № 1. С. 79.
- Митрофанов В.Г.** Доминантность и рецессивность. М.: Наука, 1994. 112 с.
- Морозов Г.В., Боголепов Н.Н.** Морфинизм. М.: Медицина, 1984. 176 с.
- Москаленко В.Д., Ванюков М.М.** Алкоголизм и генетика// Медицина и здравоохранение. Вып. 1/ Под ред. И.П. Анохиной. М.: ВНИИМИ, 1988. (Сер. Медицинская генетика и иммунология).

- Мэйнард Смит Дж.** Эволюция полового размножения. М., 1981.
- Новосельцев В.Н.** Организм в мире техники: Кибернетический аспект. М.: Наука, 1989. 240 с.
- Павлов И.П.** Новые исследования по условным рефлексам// Science. 1923. Vol. LVIII, № 1506. Р. 359–361// Сеченов И.М., Павлов И.П., Введенский Н.Е. Физиология нервной системы: Избр. тр. Вып. 1/ Под ред. К.М. Быкова. М.: Гос. изд-во мед. лит., 1952. С. 527–529.
- Павлов И.П.** Мозг и психика: Избранные психологические труды/ Под ред. М.Г. Ярошевского. М.: Ин-т практ. психологии; Воронеж: НПО “МОДЭК”, 1996.
- Пил Дж., Флэнаган Д., Белло Ф. и др.** Предисловие// Эволюция/ Под ред. М.В. Мина. М.: Мир, 1981. С. 8–9.
- Платонов Г.В.** Жизнь, наследственность, изменчивость: (Методол. аспекты). М.: Изд-во МГУ, 1978. 240 с.
- Попова Э.Н., Яхин Ф.А.** Мозг, алкоголь и потомство. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1994. 151 с.
- Поппер К.** Логика и рост научного знания: Избр. работы. М.: Прогресс, 1983. 606 с.
- Постановление** научной сессии Академии наук СССР и Академии медицинских наук СССР, посвященной проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова// Научная сессия, посвященная проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова. (28 июня – 4 июля 1950 г.): Вступительное слово. Доклады. Постановление. М.: Изд-во АН СССР, 1950. С. 125–133.
- Психология памяти** / Под ред. Ю.Б. Гиппенрейтер, В.Я. Романова. М.: ЧеРо, 1998. 816 с.
- Райков В.Л.** Биозволюция и совершенствование человека. Гипноз, сознание, творчество, искусство: (Очерки, гипотезы, теория, практика). М.: Изд-дом “Грааль”, 1998. 648 с.
- Райцина С.С.** Сперматогенез и структурные основы его регуляции. М.: Наука, 1985. 206 с.
- Рашевский Н.** Модели и математические принципы в биологии// Теоретическая и математическая биология. М.: Мир, 1968. С. 48–66.
- Редина О.Е.** Геномный импринтинг как универсальный механизм функции генов в развитии// Генетика. 1996. Т. 32, № 5. С. 609–613.
- Рейвин А.** Эволюция генетики. М.: Мир, 1967. 224 с.
- Реймерс Ф.Э.** Растение во младенчестве. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1983, 1987. 173 с.
- Реймерс Н.Ф.** Популярный биологический словарь. М.: Наука, 1991. 544 с.
- Рузен-Ранге Э.** Сперматогенез у животных. М.: Мир, 1980. 259 с.
- Рэфф Р., Кофмен Т.** Эмбрионы, гены и эволюция. М.: Мир, 1986. 404 с.
- Савельев С.В.** Формообразование мозга позвоночных. М.: Изд-во МГУ, 1993. 143 с.
- Саламатов Ю.П.** Как стать изобретателем: 50 часов творчества. М.: Просвещение, 1990. 240 с.

- Саламатов Ю.П. Система развития законов техники// Шанс на приключение / Сост. А.Б.Селюцкий. Петрозаводск: Карелия, 1991. С. 5–174.
- ✓ Сахарова Н.Ю., Малащенко А.М., Лепихов К.А., Игнатьева Е.Л., Коломиец О.Л. Неменделевское наследование мутантного гена Un(s) у мышей// Генетика. 1998. Т. 34, № 6. С. 816–824.
- Светлов П.Г. О целостном и элементаристском подходе в эмбриологии// Арх. Анат. Гистол. Эмбриол. 1964. Т. 46, № 4. С. 3–26.
- Свет-Молдавский Г.Я., Шхвацабая И.К., Зинзар С.Н, Мхеидзе Д.М., Литовченко Т.А., Чимишкян К.Л. Изучение пассивного переноса лимфоидными клетками компенсаторной гипертрофии миокарда// Докл. АН СССР. 1974. Т. 218, № 1. С. 246–248.
- Северцов А.Н. Этюды по теории эволюции: (Индивидуальное развитие и эволюция)// Северцов А.Н. Собр. соч. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1945. Т. 3. С. 19–216.
- Северцов А.Н. Морфологические закономерности эволюции: Собр. соч. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1949. Т. 5. 536 с.
- Селье Г. Очерки об адапционном синдроме. М.: Медгиз, 1960. 255 с.
- Селье Г. От мечты к открытию: Как стать ученым. М.: Прогресс, 1987. 368 с.
- Сентаготан Я., Арбиб М. Концептуальные модели нервной системы. М.: Мир, 1976. 285 с.
- Серая крыса: Систематика, экология, регуляция численности/ Под ред. В.Е. Соколова, Е.И. Карасевой. М.: Наука, 1990. 455 с.
- Сеченов И.М. Элементы мысли. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1943. 222 с.
- Сеченов И.М. Кому и как разрабатывать психологию// Сеченов И.М., Павлов И.П., Введенский Н.Е. Физиология нервной системы: Избр. тр. М.: Гос. изд-во мед. лит., 1952а. Вып. 1. С. 237–289.
- Сеченов И.М. Элементы мысли// Сеченов И.М., Павлов И.П., Введенский Н.Е. Физиология нервной системы: Избр. тр. М.: Гос. изд-во мед. лит., 1952б. Вып. 1. С. 292–377.
- Сеченов И.М. Элементы мысли// Психология поведения. М.: Ин-т практ. психологии; Воронеж: НПО “МОДЭК”, 1995. С. 215–285 (сокращенный вариант, изъяты последние 3 раздела: VI, VII и VIII).
- Сингер М., Берг П. Гены и геномы. В 2 кн. М.: Мир, 1998. Кн. 1. 373 с.; Кн. 2. 391 с.
- Солбриг О., Солбриг Д. Популяционная биология и эволюция. М.: Мир, 1982. 488 с.
- Сойфер В.Н. Власть и наука: История разгрома генетики в СССР. М.: Лазурь, 1993. 706 с.
- Спенсер Г. Синтетическая философия. Киев: Ника-Центр, 1997. 512 с.
- Спенсер Г. Основания психологии// Основные направления психологии в классических трудах. Ассоциативная психология. Г. Спенсер. Основания психологии. Т. Циген. Физиологическая психология в 14 лекциях. М.: ООО “Издательство АСТ-ЛТД”, 1998а. С. 11–309.
- Спенсер Г. Опыты научные, политические и философские. Минск: Совр. литератор, 1998б. 1408 с.

Сперанский А.Д. Элементы построения теории медицины// Избр. тр. М.: Изд-во мед. лит., 1955а. С. 109–403.

Сперанский А.Д. О патологическом рефлексе// Сперанский А.Д. Избранные труды. М.: Изд-во мед. лит., 1955б. С. 490–494.

Структура и развитие науки (Из Бостонских исследований по философии науки): Сб. переводов/ Сост. Б.С. Грязнов, В.Н. Садовский. М.: Прогресс, 1978. 488 с.

Студенцов Н.П. Наследование прирученности у белых мышей// Рус. физиол. журн. 1924. Т. 7, вып. 1–6. С. 317–318.

Судаков К.В. Тайны инстинкта (биологические мотивы врожденного поведения). М.: Знание, 1967. 48 с.

Судаков К.В. Рефлекс и функциональная система. Новгород: НовГУ им. Ярослава Мудрого, 1997. 399 с.

Тимофеев-Ресовский Н.В., Воронцов Н.Н., Яблоков А.В. Краткий очерк теории эволюции. М.: Наука, 1977. 297 с.

Уголев А.М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1967. 230 с.

Уголев А.М. Мембранное пищеварение: Полисубстратные процессы, организация и регуляция. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1972. 358 с.

Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций: Элементы современного функционализма. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1985. 544 с.

✓ **Уголев А.М.** Естественные технологии биологических систем. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1987. 317 с.

Уоддингтон К.Х. Организаторы и гены. М.: Изд-во иностр. лит., 1947. 240 с.

Уоддингтон К.Х. Морфогенез и генетика. М.: Мир, 1964. 260 с.

Урсул А.Д., Урсул Т.А. Эволюция, космос, человек. Кишинев: Штиинца, 1986. 270 с.

✓ **Уэллс Г. Павлов и Фрейд.** М.: Изд-во иностр. лит., 1959. 608 с.

Фейерабенд П. Избранные труды по методологии науки. М.: Прогресс, 1986. 542 с.

Фейнман Р. Характер физических законов. М.: Наука, 1987. 160 с.

Франк-Каменецкий М.Д. Самая главная молекула. М.: Наука, 1988. 176 с.

Фрейд З. По ту сторону принципа удовольствия. М.: Прогресс, 1992. 545 с.

Фролов И.Т. Генетика и диалектика. М.: Наука, 1968. 360 с.

Фролов И.Т. Философия и история генетики – поиски и дискуссии. М.: Наука, 1988. 414 с.

Хаяутин С.Н., Дмитриева Л.П. Организация раннего видоспецифического поведения. М.: Наука, 1991. 232 с.

Хесин Р.Б. Непостоянство генома. М.: Наука, 1984. 472 с.

Хьюбел Д. Глаз, мозг, зрение. М.: Мир, 1990. 239 с.

✓ **Шамакина И.Ю., Веретинская А.Г., Векшина Н.Л., Кузнецова М.Н., Анохина И.П.** Особенности поведения и функционирования дофаминергической системы потомства самцов крыс с морфинной зависимостью// **Вопр. наркологии.** 1999. № 1. С. 65–70.

- Швырков В.Б.** Нейрофизиологическое изучение системных механизмов поведения. М.: Наука, 1978. 240 с.
- Швырков В.Б.** Введение в объективную психологию: Нейрональные основы психики. М.: Ин-т психологии РАН, 1995. 164 с.
- Шмальгаузен И.И.** Пути и закономерности эволюционного процесса. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1939. 231 с.
- Шмальгаузен И.И.** Факторы эволюции (теория стабилизирующего отбора). М.: Изд-во АН СССР, 1946. 396 с.
- Шмальгаузен И.И.** Проблемы дарвинизма. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1969. 493 с.
- Шмальгаузен И.И.** Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии. М.: Наука, 1982. 383 с.
- Эволюционная физиология.** Ч. 1/ Под ред. Е.М. Крепса. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1979. 602 с. (Сер. Руководство по физиологии).
- Эволюционная физиология.** Ч. 2/ Под ред. Е.М. Крепса. Л.: Наука, Ленингр. отд-ние, 1983. 507 с. (Сер. Руководство по физиологии).
- Эволюция/** Под ред. М. В. Мина. М.: Мир, 1981. 264 с.
- Эделмен Дж.** Селекция групп и фазная повторная сигнализация: Теория высших функций головного мозга// Эделмен Дж., Маунтклас В. Разумный мозг. Кортикальная организация и селекция групп в теории высших функций головного мозга. М.: Мир, 1981. С. 68–133.
- Abel E.L.** Paternal and maternal alcohol consumption: effects on offspring in two strains of rats// *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1989 Aug. Vol. 13, № 4. P. 533–541.
- Abel E.L.** Effects of physostigmine on male offspring sired by alcohol-treated fathers// *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 1994 May–June. Vol. 18, № 3. P. 648–652.
- Abel E.L., Bilitzke P.** Paternal alcohol exposure: paradoxical effect in mice and rats// *Psychopharmacology (Berl).* 1990. Vol. 100, № 2. P. 159–164.
- Adams M.L., Little P.J., Bell B., Cicero T.J.** Alcohol affects rat testicular interstitial fluid volume and testicular secretion of testosterone and β -endorphine// *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991. Vol. 258, № 3. P. 1008–1014.
- Adams M.L., Sewing B., Forman J.B., Meyer E.R., Cicero T.J.** Opioid-induced suppression of rat testicular function// *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993 July. Vol. 266, № 1. P. 323–328.
- Agrawal A.A., Laforsch C., Tollrian R.** Transgenerational induction of defences in animals and plants// *Nature.* 1999 Sept. 2. Vol. 401. P. 60–63.
- Allen N.D., Norris M.L., Surani M.A.** Epigenetic control of transgene expression and imprinting by genotype-specific modifiers// *Cell.* 1990. Vol. 61. P. 853–861.
- Ammassari-Teule M., Fagioli S., Rossi-Arnaud C.** Radial maze performance and open-field behaviours in aged C57BL/6 mice: further evidence for preserved cognitive abilities during senescence// *Physiol. & Behav.* 1994. Vol. 55, № 2. P. 341–345.
- Anokhin K.V.** Towards synthesis of systems and molecular genetics approaches to memory consolidation// *Higher Nervous Activity.* 1997. Vol. 47, № 2. P. 157–169.

- Anokhin K.V.** Mouse neurobehavioral development: first three weeks of life// Practical course on mouse transgenics and behavior (EMBL, FENS), 9–21 July 2001. Division of Neuroanatomy and Behavior, Institute of Anatomy, University of Zurich and Neuroscience Center Zurich, Lecture 7, abstract.
- Anokhin K.** Mapping of memory systems' architecture by inducible transcription factors in the brain// *Memory and Emotions* / Ed. by P. Calabrese, A. Neugebauer. New Jersey: World Scientific. Series on Biophysics and Biocybernetics, 2002 Oct. Vol. 12. P. 320–329.
- Anokhin P.K.** The developing brain: systemogenesis as a general regulator of brain development// *Progress in Brain Research* / Ed. by W. A. Himwich, H. E. Himwich. Amsterdam: Elsevier, 1964. Vol. 9. P. 54–96.
- Anokhin K., Litvin O., Radyushkin K.** Memory retranscription at the time of retrieval: a clue to dynamic nature of memory// *Memory and Emotions* / Ed. by P. Calabrese, A. Neugebauer. New Jersey: World Scientific. Series on Biophysics and Biocybernetics, 2002 Oct. Vol. 12. P. 45–60.
- Anokhin K.V., Sudakov K.V.** Genome of brain neurons in organization of systemic mechanisms of behavior// *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2003 Feb. Vol. 135, № 2. P. 107–113.
- Auroux M.R., Dulioust E.L., Nawar N.N., Yacoub S.G., Mayaux M.L., Schwartz D., David G.** Antimitotic drugs in the male rat. Behavioral abnormalities in the second generation// *J. Androl.* 1988 May–June. Vol. 9, № 3. P. 153–159.
- Auroux M., Dulioust E., Selva J., Rince P.** Cyclophosphamide in the F₀ male rat: physical and behavioral changes in three successive generations// *Mutat. Res.* 1990 Apr. Vol. 229, № 2. P. 189–200.
- Bakke J.L., Lawrence N.L., Bennett J., Robinson S.** Endocrine syndrome produced by neonatal hyperthyroidism, hypothyroidism, or altered nutrition and effects seen in untreated progeny// *Perinatal thyroid physiology and disease*/ Ed. by D.A. Fisher, G. H. Burrow. N.Y.: Raven Press, 1975. P. 79–116.
- Bakke J.L., Lawrence N.L., Robinson S., Bennett J.** Observations on the untreated progeny of hypothyroid male rats// *Metabolism.* 1976 Apr. Vol. 25, № 4. P. 437–444.
- Banbury Conference** on Genetic Background in Mice. Mutant mice and neuroscience: recommendations concerning genetic background// *Neuron.* 1997. Vol. 19. P. 755–759.
- Banko M.L., Allen K.M., Dolina S., Neumann P.E., Seyfried T.N.** Genomic imprinting and audiogenic seizures in mice// *Behav. Genetics.* 1997. Vol. 27, № 5. P. 465–475.
- Beardsley T.** Evolution evolving: New findings suggest mutation is more complicated than anyone thought// *Scientific American.* 1997 Sept. Vol. 277. P. 9–12.
- Belichenko P.V., Fedorov A.A., Dahlstrom A.B.** Quantitative analysis of immunofluorescence and lipofuscin distribution in human cortical areas by dual-channel confocal laser scanning microscopy// *J. Neurosci. Methods.* 1996. Vol. 69, № 2. P. 155–161.
- Bell G.** The masterpiece of nature: The evolution and genetics of sexuality. London: Croom Helm, 1982.
- Bennet D., Boyse E.A.** Sex ratio in progeny of mice inseminated with sperm treated with H-Y antiserum// *Nature (Lond.).* 1973. Vol. 246. P. 308–309.

- Berg D.E.** Control of gene expression by a mobile recombinational switch// *Proc. Natl. Sci. USA*. 1980. Vol. 77. P. 4880–4884.
- Berg Leo S.** Nomogenesis or evolution determined by law. (Translation from the Russian by J. N. Rostovtsov). Cambridge: MIT Press, 1969. 477 p.
- Bergson H.** *Creative Evolution*. New York: Dover Publications, Inc., 1998. 422 p.
- Blacher L.I.** The problem of the inheritance of acquired characters: A history of a priori and empirical methods used to find a solution. (Trans. by F. B. Churchill from the Russian 1971 edn). New Delhi: Amerind, 1982. 267 p.
- Bovet D., Bovet-Nitti F., Oliverio A.** Memory and consolidation mechanisms in avoidance learning of inbred mice// *Brain research*. 1968. Vol. 10. P. 168–182.
- Bovet D., Bovet-Nitti F., Oliverio A.** Genetic aspects of learning and memory in mice// *Science*. 1969. Vol. 163. P. 139–149.
- Brent L., Rayfield L.S., Chandler P., Fierz W., Medawar P.B., Simpson E.** Supposed lamarckian inheritance of immunological tolerance// *Nature*. 1981 Apr. 9. Vol. 290. P. 508–512.
- Brown M.B., Forsythe A.B.** Robust tests for the equality of variances// *J. Amer. Stat. Assoc.* 1974. Vol. 69. P. 264–267.
- Brown-Sequard.** Nouvelles recherches sur l'épilepsie due a certaines lesions de la moelle epiniere et des nerfs rachidiens// *Arch. de physiologie*. 1869. Vol. 2. P. 211, 422, 497.
- Brown-Sequard.** Heredite d'une affection due a une cause accidentelle// *Arch. de physiologie*. 1892. P. 686.
- Buselmaier W., Vierling Th., Balzeret W., Schwegler H.** Genetic analysis of avoidance learning by means of different psychological testing systems with inbred mice as model organisms// *Psychol. Res*. 1981. Vol. 43. P. 317–333.
- Cairns J., Overbaugh J., Miller S.** The origin of mutants// *Nature*. 1988. Vol. 335. P. 142–145.
- O'Callaghan J.P., Holtzman S.G.** Prenatal administration of morphine to the rat: tolerance to the analgesic effect of morphine in the offspring// *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1976. Vol. 197, № 3. P. 533–544.
- Caspari E.** On the selective value of the alleles Rt and rt in *Ephestia kuhniella*// *Amer. Natur.* 1950. Vol. 84, № 847. P. 367–380.
- Changeux J.-P., Danchin A.** Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks// *Nature*. 1976. Vol. 264. P. 705–711.
- Chen D.L.C., Mather J.P., Morris P.L., Bardin C.W.** Expression of pro-opiomelanocortin-like gene in the testes and epididymis// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1985. Vol. 81. P. 5672–5675.
- Chibon P., Belanger-Barbeau M.** Effects of LSD on embryonic development and chromosomes of urodele *Amphibia*, *Pleurodeles waltlii* Michah// *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci.-D. (Paris)*. 1972 Jan. 10. Vol. 274, № 2. P. 280–283.
- Christie M.J., Williams J.T., North R.A.** Cellular mechanisms of opioid tolerance: studies in single brain neurons// *Mol. Pharmacol.* 1987. Vol. 32. P. 633–638.
- Cicero T.J., Adams M.L., Giordano A., Miller B.T., O'Connor L., Nock B.** Influence of morphine exposure during adolescence on the sexual maturation of male

rats and the development of their offspring// J. Pharmacol. Exp. Ther. 1991 Mar. Vol. 256, № 3. P. 1086–1093.

Cicero T.J., Adams M.L., O'Connor L., Nock B., Meyer E.R., Wozniak D. Influence of chronic alcohol administration on representative indices of puberty and sexual maturation in male rats and the development of their progeny// J. Pharmacol. Exp. Ther. 1990. Vol. 255, № 2. P. 707–715.

Cicero T.J., Nock B., Meyer E.R. Gender-related differences in the antinociceptive properties of morphine// J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996 Nov. Vol. 279, № 2. P. 767–773.

Cicero T.J., Nock B., Meyer E.R. Sex-related differences in morphine's antinociceptive activity: relationship to serum and brain morphine concentrations// J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997 Aug. Vol. 282, № 2. P. 939–944.

Cicero T.J., Nock B., O'Connor L. Naloxone does not reverse the inhibitory effect of morphine on luteinizing hormone secretion in prepubescent male rats// J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993. Vol. 264, № 1. P. 47–53.

Cicero T.J., Nock B., O'Connor L., Sewing B.N., Adams M.L., Meyer E.R. Acute paternal alcohol exposure impairs fertility and fetal outcome// Life Sciences. 1994a. Vol. 55, № 2, PL 33–36.

Cicero T.J., Nock B., O'Connor L., Adams M.L., Sewing B.N., Meyer E.R. Acute alcohol exposure markedly influences male fertility and fetal outcome in the male rat// Life Sciences. 1994b. Vol. 55, № 12. P. 901–910.

✓

Cicero T.J., Nock B., O'Connor L., Adams M.L., Meyer E.R. Adverse effects of paternal opiate exposure on offspring development and sensitivity to morphine-induced analgesia// J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995 Apr. Vol. 273, № 1. P. 386–392.

Cicero T.J., O'Connor L., Nock B., Adams M.L., Miller B.T., Bell R.D., Meyer E.R. Age-related differences in the sensitivity to opiate-induced perturbations in reproductive endocrinology in the developing and adult male rat// J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989. Vol. 248. P. 256–261.

Clark D.B., Kirisci L., Tarter R.E. Adolescent versus adult onset and the development of substance use disorders in males// Drug and Alcohol Dependence. 1998 Jan. Vol. 49, № 2. P. 115–121.

Cochin J., Kornetsky C. Development and loss of tolerance to morphine in the rat after single and multiple injections// J. Pharmacol. Exp. Ther. 1964. Vol. 145. P. 1–10.

Collins R.L., Whitney G. Genotype and test experience determine responsiveness to morphine// Psychopharmacology (Berl.). 1978 Jan 31. Vol. 56, № 1. P. 57–60.

Connolly P.M., Maxwell C., Liang Y., Kahn J.B., Kanes S.J., Abel T., Gur R.E., Turetsky B.I., Siegel S.J. The effects of ketamine vary among inbred mouse strains and mimic schizophrenia for P80, but not P20 or N40 auditory ERP components// Neurochem. Res. 2004. Vol. 29, № 6. P. 1179–1188.

Cope E.D. The primary factors of organic evolution. London: Open Court Company, 1904. 547 p.

Crabbe J.C., Phillips T.J., Buck K.J., Cunningham C.L., Belknap J.K. Identifying genes for alcohol and drug sensitivity: recent progress and future directions// TINS. 1999. Vol. 22, № 4. P. 173–179.

Csaba G. Receptor ontogeny and hormonal imprinting// Experientia. 1986. Vol. 42. P. 750–759.

- Csepe V., Karmos G., Molnar M.** Evoked potential correlates of stimulus deviance during wakefulness and sleep in cat – animal model of mismatch negativity// *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1987. Vol. 66. P. 571–578.
- Deacon T.W.** Rethinking mammalian brain evolution// *Amer. Zool.* 1990. Vol. 30. P. 629–705.
- Deacon T.W.** On telling growth from parcellation in brain evolution// *Behavioural Brain Research in Naturalistic and Semi-Naturalistic Settings: Possibilities and Perspectives/* Ed. by E. Alleva, A. Fasolo, H.–P. Lipp, L. Nadel, R. Ricceri. Kluwer, Dordrecht, The Netherlands. 1995. P. 37–62.
- Dennett D.C.** *Consciousness explained.* Boston: Little, Brown and Company, 1991. 511 p.
- DeWeese M.R., Wehr M., Zador A.M.** Binary spiking in auditory cortex// *J. Neurosci.* 2003. Vol. 23, № 21. P. 7940–7949.
- Dittmann-Balcar A., Thienel R., Schall U.** Attention-dependent allocation of auditory processing resources as measured by mismatch negativity// *NeuroReport.* 1999. Vol. 10, № 18. P. 3749–3753.
- Dunn T.B.** The importance of differences in morphology in inbred strains// *J. Natn. Cancer Inst.* 1954. Vol. 15. P. 573–589.
- ✓✓ **Durrant A.** The environmental induction of heritable changes in *Linum*// *Heredity.* 1962. Vol. 47. P. 27–61.
- Ebbesson S.O.** The parcellation theory and its relation to interspecific variability in brain organization, evolutionary and ontogenetic development, and neuronal plasticity// *Cell Tissue Res.* 1980. Vol. 213. P. 179–212.
- Ebbesson S.O.** Evolution and ontogeny of neural circuits// *Behav. Brain Sci.* 1984. Vol. 7. P. 321–366.
- Edelman G.M.** *Neural darwinism: The theory of neuronal group selection.* N.Y.: Basic Books Inc. Publ., 1987. 371 p.
- Edelman G.M.** Neural darwinism: selection and reentrant signaling in higher brain function// *Neuron.* 1993. Vol. 10. P. 115–125.
- Ehlers C.L., Somes C.** Long latency event-related potentials in mice: effects of stimulus characteristics and strain// *Brain Res.* 2002. Vol. 957, № 1. P. 117–128.
- Engler P., Haasch D., Pinkert C.A., Doglio L., Glymour M., Brinster R., Storb U.** A strain-specific modifier on mouse chromosome 4 controls the methylation of independent transgene loci// *Cell.* 1991. Vol. 65. P. 939–947.
- Eriksson P.S., Ronnback L., Hansson E.** Do persistent morphine effects involve interactions with the genome?// *Drug and Alcohol Dependence.* 1989. Vol. 24. P. 39–43.
- Eriksson P.S., Ronnback L.** Effects of prenatal morphine treatment of rats on mortality, bodyweight and analgesic response in the offspring// *Drug and Alcohol Dependence.* 1989. Vol. 24. P. 187–194.
- Fabbri A., Tsai-Morris L.H., Luna S., Fraioli F., Dufau M.L.** Opiate receptors are present in the rat testis. Identification and isolation in Sertoli cells// *Endocrinology.* 1985. Vol. 117. P. 2544–2546.

- Fagioli S., Ammassari-Teule M., Rossi-Arnaud C., Castellano C.** Age-dependent learning performance during development and aging in C57BL/6 mice// *Dementia*. 1992. Vol. 3. P. 247–250.
- Fallon J.H., Moore R.J.** Catecholamine innervation of the basal forebrain. IV. Topography of the dopamine projection to the basal forebrain and neostriatum// *J. Comp. Neurol.* 1978. Vol. 180, № 3. P. 545–580.
- Fasolo A., Biffo S.** Neural darwinism in the olfactory system// *Behavioural Brain Research in Naturalistic and Semi-Naturalistic Settings: Possibilities and Perspectives*/ Ed. by E. Alleva, A. Fasolo, H.-P. Lipp, L. Nadel, R. Ricceri. Kluwer, Dordrecht, The Netherlands. 1995. P. 63–81.
- Fiete I.R., Hahnloser R.H.R., Fee M.S., Seung H.S.** Temporal sparseness of the premotor drive is important for rapid learning in a neural network model of birdsong// *J. Neurophysiol.* 2004. April 7, 10.1152/jn.01133.2003.
- Fisher R.A.** The possible modification on the response of the wild type to recurrent mutations// *Amer. Natur.* 1928a. Vol. 62, № 679. P. 115–126.
- Fisher R.A.** Two further notes on the origin of dominance// *Amer. Natur.* 1928b. Vol. 62, № 683. P. 571–574.
- Fisher R.A.** The evolution of dominance, reply to professor Sewell Wright// *Amer. Natur.* 1929. Vol. 63, № 689. P. 553–556.
- Fisher R.A.** The genetical theory of natural selection. Oxford: Univ. Press, 1930. P. 48–70.
- Friedler G.** Long-term effects of opiates// *Perinatal Pharmacology: Problems & Priorities*/ Ed. by J. Dancis, J. C. Hwang. N.Y.: Raven Press, 1974. P. 207–216.
- Friedler G.** Pregestational administration of morphine sulfate to female mice: long-term effects on the development of subsequent progeny// *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1978. Vol. 205, № 1. P. 33–39.
- Friedler G.** Effects of limited paternal exposure to xenobiotic agents on the development of progeny// *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*. 1985. Vol. 7. P. 739–743.
- Friedler G.** Paternal exposures: impact on reproductive and developmental outcome. An overview// *Pharmacology, Biochemistry & Behaviour*. 1996 Dec. Vol. 55, № 4. P. 691–700.
- Friedler G., Cochin J.** Growth retardation in offspring of female rats treated with morphine prior to conception// *Science*. 1972 Feb. Vol. 175. P. 654–656.
- Friedler G., Crescenzi C.A.** Developmental alterations in offspring of male mice mated after a prolonged opioid-free interval// *Fed. Proc.* 1981. Vol. 40. P. 264.
- Friedler G., Wheeling H.S.** Behavioral effects in offspring of male mice injected with opioids prior to mating// *Protracted Effects of Perinatal Drug Dependence (Pharmacology, Biochemistry & Behavior)*. 1979. Vol. 11, Suppl. P. 23–28. ANKHO International Inc. (Прим.: здесь нет ошибки – просто одно из приложений к журналу “Pharmacology, Biochemistry & Behavior” было опубликовано в журнале “Protracted Effects of Perinatal Drug Dependence”, где его и следует искать).
- Gabel S., Stadler J., Bjorn J., Shindledecker R., Bowden C.L.** Monoamine oxidase and homovanillic acid in boys with predispositions to substance abuse// *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1994 Sep./Oct. Vol. 18, № 5. P. 1137–1142.

- Gasparov B.** Development or rebuilding: views of academician T.D. Lysenko in the context of the late avant-garde (late 1920–1930s)// *Laboratory of dreams: the russian avant-garde and cultural experiment* / Ed. by John E. Bowlt, Olga Matich. Stanford, CA: Stanford University Press, 1996. P. 133–150.
- George F.R., Goldberg S.R.** Genetic approaches to the analysis of the addiction process// *Trends Pharmacol. Sci.* 1989. Vol. 10. P. 78–83.
- Goldner M.G., Spergel G.** On the transmission of alloxan diabets and other diabetogenic influences// *Ad. Metabolic Disorders.* 1972. Vol. 6. P. 57–72.
- Gorczynski R.M., Kennedy M., MacRae S., Ciampi A.** A possible maternal effect in the abnormal hyporesponsiveness to specific alloantigens in offspring born to neonatally tolerant fathers// *The Journal of Immunology.* 1983 Sep. Vol. 131, № 3. P. 1115–1120.
- Gorczynski R.M., Steele E.J.** Inheritance of acquired immunological tolerance to foreign histocompatibility antigens in mice// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1980 May. Vol. 77, № 5. P. 2871–2875.
- Gorczynski R.M., Steele E.J.** Simultaneous yet independent inheritance of somatically acquired tolerance to two distinct H-2 antigenic haplotype determinants in mice// *Nature.* 1981 Feb. Vol. 289. P. 678–681.
- Gottesfeld Z., Abel E.L.** Maternal and paternal alcohol use: effects on the immune system of the offspring// *Life Sciences.* 1991. Vol. 48, № 1. P. 1–8.
- Grailhe R., Hen R.** Knockouts: constitutive, inducible, tissue specific: the example of 5-HT receptors// *Neurobehavioral genetics. Methods and applications*/ Ed. by B.C. Jones, P. Mormede. Boca Raton: CRC Press, 1999. P. 93–102.
- Grebenschikov J.** Uber einen Fall von ontogenetische Farbwechsel der Bastardruchte beim Kurbis und uber die Anwendung des Begriffes Dominanzwechsel// *Kulturpflanze.* 1956. Bd. 4. S. 375–379.
- Green M.C.** Catalog of mutant genes and polymorphic loci// *Genetic Variants and Strains of the Laboratory Mouse*/ Ed. M. C. Green. Stuttgart: G. Fisher-Verlag, 1981. P. 238–243.
- Greengard P., Valtorta F., Czernik A.J., Benfenati F.** Synaptic vesicle phosphoproteins and regulation of synaptic function// *Science.* 1993. Vol. 259, № 5096. P. 780–785.
- Guitart X., Beitner-Johnson D., Marby D.W., Kosten T., Nestler E.J.** Fischer and Lewis rat strains differ in basal levels of neurofilament proteins and their regulation by chronic morphine in the mesolimbic dopamine system// *Synapse.* 1992. Vol. 12. P. 242–253.
- Guitart X., Kogan J.H., Berhow M., Terwilliger R.Z., Aghajanian G.K., Nestler E.J.** Lewis and Fischer rat strains display differences in biochemical, electrophysiological and behavioural parameters: studies in the nucleus accumbens and locus coeruleus of drug naive and morphine-treated animals// *Brain Res.* 1993. Vol. 611, № 1. P. 7–17.
- Hahnloser R.H.R., Kozhevnikov A.A., Fee M.S.** An ultra-sparse code underlies the generation of neural sequences in a songbird// *Nature.* 2002. Vol. 419, Sept. 5. P. 65–70.
- Hall B.G.** Spontaneous point mutations that occur more often when advantageous than when neutral// *Genetics.* 1990 Sept. Vol. 126. P. 5–16.
- ✓ **Harms J.W.** Die Realisation von Genen und die consecutive Adaption// *Ztschr. wiss. Zool.* 1929. Bd. 133. S. 211–397.

- Harms J.W.** Wandlungen des Artgefuges, Unter natürlichen und kunstlichen Umweltbedingungen. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1934. 212 p.^s
- Hendriksen P.J., Hoogerbrugge J.W., Themmen A.P., Koken M.H., Hoeijmakers J.H., Oostra B.A., van der Lende T., Grootegoed J.A.** Postmeiotic transcription of X and Y chromosomal genes during spermatogenesis in the mouse// *Dev. Biol.* 1995 Aug. Vol. 170, № 2. P. 730–733.
- Hoffman H.J., Wenkel R., Schicknick H., Bernstein H.-G., Schwegler H.** Hippocampal mossy fiber distribution does not correlate with two-way active avoidance performance in backcross lines derived from inbred mouse strains DBA/2 and C3H// *Brain Res.* 1992. Vol. 589. P. 171–174.
- Hulten M., Lindsten J., Lidberg L., Ekelund H.** Studies on mitotic and meiotic chromosomes in subjects exposed to LSD// *Ann. Genet.* 1968 Dec. Vol. 11, № 4. P. 201–210.
- Huot R.L., Plotsky P.M., Lenox R.H., McNamara R.K.** Neonatal maternal separation reduces hippocampal mossy fiber density in adult Long Evans rats// *Brain Res.* 2002. Vol. 950. P. 52–63.
- Jaaskelainen I.P., Ahveninen J., Bonmassar G., Dale A.M., Ilmoniemi R.J., Levanen S., Lin F.-H., May P., Melcher J., Stufflebeam S., Tiitinen H., Belliveau J.W.** Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101, № 17. P. 6809–6814.
- Jablonka E., Lamb M.J.** Epigenetic inheritance and evolution: The Lamarckian dimension. N.Y.: Oxford University Press, 1995. 346 p.
- Jagiello G., Polani P.E.** Mouse germ cells and LSD-25// *Cytogenetics.* 1969. Vol. 8, № 2. P. 136–147.
- Jahn R., Schiebler W., Quimet C., Greengard P.** A 38,000–dalton membrane protein (p38) present in synaptic vesicles// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985. Vol. 82, № 12. P. 4137–4141.
- Kamiya K., Takahashi K., Kitamura K., Momoi T., Yoshikawa Y.** Mitosis and apoptosis in postnatal auditory system of the C3H/He strain// *Brain Res.* 2001 May 18. Vol. 901, № 1–2. P. 296–302.
- Kammerer P.** Vererbung erzwungener Fortpflanzungsanpassungen. III Mitteilung. Die Nachkommen der nichtpflegenden *Alytes obstetricans*// *Arch. Entw.-Mech.* 1909. Bd. 28, H. 4. P. 447–545.
- King C., McGee T., Rubel E.W., Nicol T., Kraus N.** Acoustic features and acoustic change are represented by different central pathways// *Hearing Research.* 1995. Vol. 85. P. 45–52.
- Khrenov A.I., Shamakina I.Yu., Vyssotski D.L., Belichenko P.V.** Study of synaptic density in the brain of offspring of morphine-dependent male rats// *Europ. J. Neurosci.* 1998. Vol. 10, suppl. 10. P. 310.
- Konig M., Zimmer A.M., Steiner H., Holmes P.V., Crawley J.N., Brownstein M.J., Zimmer A.** Pain responses, anxiety and aggression in mice deficient in preproenkephalin// *Nature.* 1996. Vol. 383. P. 535–538.
- Koob G.F.** Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways// *Trends Pharmacol. Sci.* 1992. Vol. 13, № 5. P. 177–184.
- Koob G.F., Maldonado R., Stinus L.** Neural substrates of opiate withdrawal// *Trends Neurosci.* 1992. Vol. 15. P. 186–191.

- Kornetsky C., Bain G.** Morphine: single-dose tolerance// *Science*. 1968 Nov. Vol. 162. P. 1011–1012.
- Kraus N., McGee T., Littman T., Nicol T., King C.** Nonprimary auditory thalamic representation of acoustic change// *J. Neurophysiol.* 1994. Vol. 72, № 3. P. 1270–1277.
- Krejci I., Hlinak Z., Schuh J.** Flunarizine and sabeluzole improves behavior disorders caused by cold-induced cortical lesions in mice// *Cesk. Psychiatr.* 1993. Vol. 89, № 1. P. 39–41.
- Krstulovic A.M.** Determination of catecholamines by HPLC methods// *Advances in chromatography*/ Ed. by A. Zlatkis. Houston. 1981. P. 561–575.
- Landman O.E.** The inheritance of acquired characteristics// *Ann. Rev. Genet.* 1991. Vol. 25. P. 1–20.
- Lashley K.S.** Brain mechanisms and intelligence: A quantitative study of injuries to the brain. N.Y.: Dover Publications, Inc., 1963 (first published by the University of Chicago Press in 1929). 200 p.
- Latham K.E., McGrath J., Solter D.** Mechanistic and developmental aspects of genetic imprinting in mammals// *Intern. Rev. Cytol.* 1995. Vol. 160. P. 53–98.
- Lazar R., Metherate R.** Spectral interactions, but not mismatch negativity, in auditory cortex of anesthetized rat// *Hearing Research*. 2003. Vol. 181. P. 51–56.
- Ledig M., Misslin R., Vogel E., Holownia A., Copin J.C., Tholey G.** Paternal alcohol exposure: developmental and behavioral effects on the offspring of rats// *Neuropharmacology*. 1998. Vol. 37. P. 57–66.
- Lipp H.-P.** Brain complexity enhances speed of behavioral evolution// *Behavioral and Brain Sciences*. 1979. Vol. 2. P. 42.
- Lipp H.-P.** Non-mental aspects of encephalisation: the forebrain as a playground of mammalian evolution// *Human evolution*. 1989. Vol. 4, № 1. P. 45–53.
- Lipp H.-P.** Genetic variability, individuality and the evolution of the mammalian brain// *Behav. Proc.* 1996. Vol. 35. P. 19–33.
- Lipp H.-P., Schwegler H., Driscoll P.** Postnatal modification of hippocampal circuitry alters avoidance learning in adult rats// *Science*. 1984. Vol. 255. P. 80–82.
- Lipp H.-P., Schwegler H., Heimrich B., Driscoll P.** Infrapyramidal mossy fibers and two-way avoidance learning: developmental modification of hippocampal circuitry and adult behavior of rats and mice// *J. Neuroscience*. 1988. Vol. 8, № 6. P. 1905–1921.
- Lipp H.-P., Wolfer D.P.** New paths towards old dreams: microphrenology. Or the study of intact brains in intact worlds// *Behavioural Brain Research in Naturalistic and Semi-Naturalistic Settings: Possibilities and Perspectives* / Ed. by E. Alleva, A. Fasolo, H.-P. Lipp, L. Nadel, R. Ricceri. Kluwer, Dordrecht, The Netherlands, 1995. P. 3–36.
- Lipp H.-P., Wolfer D.P.** Natural genetic variation of hippocampal structures and behavior// *Neurobehavioral genetics. Methods and applications*/ Ed. by B.C. Jones, P. Mormede. Boca Raton: CRC Press, 1999. P. 217–235.
- Little P.J., Adams M.L., Cicero T.J.** Effects of alcohol on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the developing male rat// *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992 Dec. Vol. 263, № 3. P. 1056–1061.
- Litvin O.O., Anokhin K.V.** Mechanisms of memory reorganization during retrieval of acquired behavioral experience in chicks: the effects of protein synthesis in-

- hibition in the brain// *Neurosci. Behav. Physiol.* 2000 Nov.–Dec. Vol. 30, № 6. P. 671–678.
- Lwoff A.** Biological order. Cambridge: MIT Press, 1962. 101 p.
- Lysenko T.D.** Heredity and Its Variability. Honolulu (Hawaii): Univ. Press of the Pacific, 2001. 136 p.
- Lysenko T.D.** The situation in biological science// The situation in biological science (Proceedings of the Lenin Academy of Agricultural Sciences of the USSR, Session: July 31 – August 7, 1948, Verbatim Report). Moscow: Foreign Languages Publ. House, 1949. P. 11–50.
- Mahner M., Bunge M.** Foundations of biophilosophy. Berlin: Springer, 1997. 423 p.
- Maldonado R., Blendy J.A., Tzavara E., Gass P., Roques B.P., Hanoune J., Schutz G.** Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB// *Science*. 1996. Vol. 273. P. 657–659.
- Malthus T.R.** An essay of the principle of population. London, 1798; Русск. изд: Мальтус Т.Р. Опыт о законе народонаселения. СПб., 1895/ Полн. англ. текст имеется в Интернете.
- Margioris A.N., Liotta A.S., Vaudry H., Bardin C.W., Krieger D.T.** Characterization of immunoreactive proopiomelanocortin-related peptides in rat testes// *Endocrinology*. 1983. Vol. 113. P. 663–667.
- Martinez-Pinero M.G., Milanes M.V., Vargas M.L.** Modulation by catecholamine of Hypothalamus-Pituitary-Adrenocortical (HPA) axis activity in morphine-tolerance and withdrawal// *Gen. Pharmac.* 1994. Vol. 25, № 1. P. 187–192.
- Masliah E., Fagan A.M., Terry R.D., DeTeresa R., Mallory M., Gage F.M.** Reactive synaptogenesis assessed by synaptophysin immunoreactivity is associated with GAP-43 in the dentate gyrus of the adult rat// *Exp. Neurol.* 1991. Vol. 113, № 2. P. 131–142.
- Matthes H.W., Maldonado R., Simonin F., Valverde O., Slowe S., Kitchen I., Befort K., Dierich A., Le Meur M., Dolle P., Tzavara E., Hanoune J., Roques B.P., Kieffer B.L.** Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene// *Nature*. 1996 Oct. 31. Vol. 383, № 6603. P. 819–823.
- May P., Tiitinen H., Ilmoniemi R.J., Nyman G., Taylor J.G., Naatanen R.** Frequency change detection in human auditory cortex// *J. Comp. Neurosci.* 1999. Vol. 6. P. 99–120.
- Miles D.R., Stallings M.C., Young S.E., Hewitt J.K., Crowley T.J., Fulker D.W.** A family history and direct interview study of the familial aggregation of substance abuse: the adolescent substance abuse study// *Drug and Alcohol Dependence*. 1998 Jan. Vol. 49, № 2. P. 105–114.
- Mogil J.S., Flodman P., Spence M.A., Sternberg W.F., Kest B., Sadowski B., Liebeskind J.C., Belknap J.K.** Oligogenic determination of morphine analgesic magnitude: a genetic analysis of selectively bred mouse lines// *Behav. Genet.* 1995 Jul. Vol. 25, № 4. P. 397–406.
- Mogil J.S., Kest B., Sadowski B., Belknap J.K.** Differential genetic mediation of sensitivity to morphine in genetic models of opiate antinociception: influence of nociceptive assay// *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996. Vol. 276. P. 532–544.
- Mohn A.R., Gainetdinov R.R., Caron M.G., Koller B.H.** Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia// *Cell*. 1999. Vol. 98. P. 427–436.

- Naatanen R.** Mismatch negativity (MMN): perspectives for application// *Int. J. Psychophysiol.* 2000 Jul. Vol. 37, № 1. P. 3–10.
- Naatanen R.** Attention and brain function. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1992. 494 p.
- Naatanen R., Tervaniemi M., Sussman E., Paavilainen P., Winkler I.** “Primitive intelligence” in the auditory cortex// *Trends Neurosci.* 2001. Vol. 24. P. 283–288.
- Nambu H., Yuge K., Shikata N., Tsubura A., Matsuzawa A.** Fas-independent apoptosis of photoreceptor cells in C3H mice// *Exp. Anim.* 1996 Oct. Vol. 45, № 4. P. 309–315.
- Nelson B.K., Moorman W.J., Schrader S.M.** Review of experimental male-mediated behavioral and neurochemical disorders// *Neurotoxicology and Teratology.* 1996. Vol. 18, № 6. P. 611–616.
- Nestler E.J.** Under siege: The brain on opiates// *Neuron.* 1996. Vol. 16, № 5. P. 897–900.
- Ochman H., Ajioka J.M., Garza D., Hartl D.L.** Inverse polymerase chain reaction// *PCR technology: Principles and applications for DNA amplification/* Ed. by H.A. Erlich. New York: Stockton Press, 1989. P. 105–111.
- Ohl F.W., Scheich H., Freeman W.J.** Change in pattern of ongoing cortical activity with auditory category learning// *Nature.* 2001. Vol. 412. P. 733–736.
- Ohl F.W., Wetzel W., Wagner T., Rech A., Scheich H.** Bilateral ablation of auditory cortex in Mongolian gerbil affects discrimination of frequency modulated tones but not of pure tones// *Learning & Memory.* 1999. Vol. 6. P. 347–362.
- Oppenheimer J.H., Schwartz H.L.** Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development// *Endocr. Rev.* 1997. Vol. 18. P. 462–475.
- Palminter R.D., Wilkie T.M., Chn H.Y., Brinster R.L.** Transmission distortion and mosaicism in an unusual transgenic mouse pedigree// *Cell.* 1984. Vol. 36. P. 869–877.
- Pavlov I.P.** New researches on conditioned reflexes// *Science.* 1923. Vol. LVIII, № 1506. November 9. P. 359–361.
- Paxinos G., Watson Ch.** The rat brain in stereotaxic coordinates. London: Academic Press, 1982. 346 p.
- Pleskacheva M.G., Wolfer D.P., Kupriyanova I.F., Nikolenko D.L., Scheffrahn H., Dell’Omo G., Lipp H.-P.** Hippocampal mossy fibers and swimming navigation learning in two vole species occupying different habitats// *Hippocampus.* 2000. Vol. 10. P. 17–30.
- Pollard J.W.** Is Weismann’s barrier absolute?// *Beyond Neo-Darwinism: Introduction to the New Evolutionary Paradigm/* Ed. by M. W. Ho, P. T. Saunders. London: Academic Press, 1984. P. 291–314.
- Ralls K.** Auditory sensitivity in mice: *Peromyscus* and *Mus musculus*// *Anim. Behav.* 1967. Vol. 15. P. 123–128.
- Rhoades R.W., Henry K.R.** Effects of single albino gene substitutions on the performance of mice in a compound avoidance-discrimination task// *Physiol. and Behav.* 1977. Vol. 19, № 1. P. 87–92.
- Rieger R., Michaelis A., Green M.M.** Glossary of genetics and cytogenetics. Jena: Fischer, 1976. P. 168–169.

- Roullet P., Lassalle J.M.** Radial maze learning using exclusively distant visual cues reveals learners and nonlearners among inbred mouse strains// *Physiol. & Behav.* 1995. Vol. 58, № 6. P. 1189–1195.
- Rosen H., Polakiewicz R.** Postnatal expression of opioid genes in rat brain// *Developmental Brain Research.* 1989. Vol. 46. P. 123–129.
- Rothenfluh H.S.** Hypothesis: a memory lymphocyte-specific soma-to-germline genetic feedback loop// *Immunology and Cell Biology.* 1995 Apr. Vol. 73, № 2. P. 174–180.
- Rubinstein M., Mogil J.S., Japon M., Chan E.C., Allen R.G., Low M.J.** Absence of opioid stress-induced analgesia in mice lacking beta-endorphin by site-directed mutagenesis// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. P. 3995–4000.
- Ruden D.M., Garfinkel M.D., Sollars V.E., Lu X.** Waddington's widget: Hsp90 and the inheritance of acquired characters// *Semin. Cell Dev. Biol.* 2003. Vol. 14, № 5. P. 301–310.
- Saito S., Kobayashi S., Ohashi Y., Igarashi M., Komiya Y., Ando S.** Decreased synaptic density in aged brains and its prevention by rearing under enriched environment as revealed by synaptophysin contents// *J. Neurosci. Res.* 1994. Vol. 39, № 1. P. 57–62.
- Sasaki T., Tokoro M.** Evolving learnable neural networks under changing environments with various rates of inheritance of acquired characters: comparison of Darwinian and Lamarckian evolution// *Artif. Life.* 1999 Summer. Vol. 5, № 3. P. 203–223.
- Schapiro S., Salas M., Vukovich K.** Hormonal effects on ontogeny of swimming ability in the rat: assessment of central nervous system development// *Science.* 1970. Vol. 168. P. 147–151.
- Schuckit M.A.** Reactions to alcohol in sons of alcoholics and controls// *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 1988 Jul.–Aug. Vol. 12, № 4. P. 465–470.
- Schwegler H., Crusio W.E., Lipp H.-P., Brust I., Mueller G.G.** Early postnatal hypertrophy alters hippocampal circuitry and improves radial-maze learning in adult mice// *J. Neuroscience.* 1991. Vol. 11, № 7. P. 2102–2106.
- Seyfried T.N.** Developmental genetics of audiogenic seizure susceptibility in mice// *Genetic basis of the epilepsies/* Ed. by V.E. Anderson, W.A. Hauser, J.K. Penry, C.F. Sing. New York: Raven Press, 1982. P. 198–210.
- Seyfried T.N., Glaser G.H., Yu R.K.** Thyroid hormone influence on the susceptibility of mice to audiogenic seizures// *Science.* 1979. Vol. 205. P. 598–600.
- Siegel S.J., Connolly P., Liang Y., Lenox R.H., Gur R.E., Bilker W.B., Kanes S.J., Turetsky B.I.** Effects of strain, novelty, and NMDA blockade on auditory-evoked potentials in mice// *Neuropsychopharmacology.* 2003. Vol. 28, № 4. P. 675–682.
- Shaha C., Liotta A.S., Krieger D.T., Bardin C.W.** The ontogeny of immunoreaction beta-endorphin in fetal, neonatal and pubertal testes from mouse and hamster// *Endocrinology.* 1984. Vol. 114. P. 1584–1591.
- Shoaib M., Spanagel R., Stohr T., Shippenberg T.S.** Strain differences in the rewarding and dopamine-releasing effects of morphine in rats// *Psychopharmacology.* 1995. Vol. 117. P. 240–247.
- Simonov P.V.** Brain mechanisms of emotions// *J. Higher Nervous Activity.* 1997. Vol. 47, № 2. P. 73–79.

- Skakkebaek N.E., Beatty R.A.** Studies on meiotic chromosomes and spermatozoan heads in mice treated with LSD// *J. Reprod. Fertil.* 1970 June. Vol. 22, № 1. P. 141–144.
- Skakkebaek N.E., Philip J., Rafaelsen O.J.** LSD in mice: abnormalities in meiotic chromosomes// *Science*. 1968 June 14. Vol. 160, № 833. P. 1246–1248.
- Skolnick N.J., Ackerman S.H., Hofer M.A., Weiner H.** Vertical transmission of acquired ulcer susceptibility in the rat// *Science*. 1980 June. Vol. 208. P. 1161–1163.
- Sora I., Takahashi N., Funada M., Ujike H., Revay R.S., Donovan D.M., Miner L.L., Uhl G.R.** Opiate receptor knockout mice define mu receptor roles in endogenous nociceptive responses and morphine-induced analgesia// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol. 94. P. 1544–1549.
- Soyfer V.N.** New light on the Lysenko era// *Nature*. 1989. Vol. 339. P. 415–420.
- Soyfer V.N.** The consequences of political dictatorship for Russian science// *Nat. Rev. Genet.* 2001. Vol. 2, № 9. P. 723–729.
- Soyka L.F., Joffe J.M.** Male mediated drug effects on offspring// *Prog. Clin. Biol. Res.* 1980. Vol. 36. P. 49–66.
- Steele E.J.** Somatic selection and adaptive evolution: On the inheritance of acquired characters. London: Croom-Helm, 1980. 91 p.
- Steele E.J., Lindley R.A., Blanden R.V.** Lamarck's signature: How retrogenes are changing Darwin's natural selection paradigm. St Leonards (Australia): Allen & Unwin, 1998. 286 p.
- Sudakov S.K., Goldberg S.R., Borisova E.V., Surkova L.A., Turina I.V., Rusakov D.J., Elmer G.I.** Differences in morphine reinforcement property in two inbred rat strains: associations with cortical receptors, behavioral activity, analgesia and the cataleptic effects of morphine// *Psychopharmacology*. 1993. Vol. 112. P. 183–188.
- Sullivan R., Mc Gaugh J., Leon M.** Noripinephrine-induced plasticity and one trial olfactory learning in neonate rats// *Dev. Brain Res.* 1991. Vol. 60. P. 219–228.
- Tarter R.E., Jacob T., Bremer D.L.** Specific cognitive impairment in sons of early onset alcoholics// *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1989 Nov.–Dec. Vol. 13, № 6. P. 786–789.
- Thiel V., Barnes D.S., Mrosovsky N.** A simple method for recording activity patterns of small animals// *Physiol. Behav.* 1972. Vol. 8. P. 549–551.
- Thomas-Orillard M.** Penetrance et dominance incomplete au locus scute chez *Drosophila melanogaster*// *Arch. zool. exp. et gen.* 1979. Vol. 120, № 1. P. 143–154.
- Trasler J.M., Doerksen T.** Teratogen update: paternal exposures – reproductive risks// *Teratology*. 1999. Vol. 60. P. 161–172.
- Tsong S.D., Phillips D.M., Halmi N., Krieger D., Bardin C.W.** Adrenocorticotropin and beta-endorphin-related peptides are present in multiple sites in the reproductive tract of the male rat// *Biol. Reprod.* 1982. Vol. 27. P. 755–764.
- Ulanovsky N., Las L., Nelken I.** Processing of low-probability sounds by cortical neurons// *Nat. Neurosci.* 2003. Vol. 6, № 4. P. 391–398.

- ✓ **Umbrecht D., Koller R., Schmid L., Skrabo A., Grubel C., Huber T., Stassen H.** How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia?// *Biol. Psychiatry*. 2003a. Vol. 53, № 12. P. 1120–1131.
- Umbrecht D., Vollenweider F.X., Schmid L., Grubel C., Skrabo A., Huber T., Koller R.** Effects of the 5-HT_{2A} agonist psilocybin on mismatch negativity generation and AX-continuous performance task: implications for the neuropharmacology of cognitive deficits in schizophrenia// *Neuropsychopharmacology*. 2003b. Vol. 28. P. 170–181.
- Umbrecht D., Vyssotski D.L., Latanov A., Nitsch R., Lipp H.-P.** Deviance-related electrophysiological activity in mice: Is there mismatch negativity in mice?// *Clin. Neurophysiol.* 2004 (in press).
- Valenca M.M., Negro-Vilar A.** Proopiomelanocortin-derived peptides in testicular interstitial fluid: Characterization and changes in secretion after human chorionic gonadotropin or luteinizing hormone-releasing hormone analog treatment// *Endocrinology*. 1986. Vol. 118. P. 32–37.
- Vanderbergh J.G., Hugget C.L.** Mother's prior intrauterine position affects the sex ratio of her offspring in house mice// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. Vol. 91. P. 11055–11059.
- Vuillaume M., Berkaloﬀ A.** LSD treatment of *Pieris brassicae* and consequences on the progeny// *Nature*. 1974. Vol. 251. P. 314–315.
- Vuillaume M., Seuge J.** Effect of psychodysleptics (LSD and mescaline) on the nymphal diapauses of *Pieris brassicae*// *Bull. Biol. Fr. Belg.* 1972. Vol. 106, № 3. P. 285–289.
- Vyssotski A.L., Dell'Omo G., Poletaeva I.I., Vyssotski D.L., Minichiello L., Klein R., Wolfer D.P., Lipp H.-P.** Long-term monitoring of hippocampus-dependent behavior in naturalistic settings: mutant mice lacking neurotrophin receptor TrkB in the forebrain show spatial learning but impaired behavioral flexibility// *Hippocampus*. 2002. Vol. 12, № 1. P. 27–38.
- Vyssotski D.L., Shamakina I.Yu.** Effects of morphine on the progeny of morphine-treated male rats// *Abstracts of XXXIII International Congress of Physiological Sciences*. St. Petersburg, Russia, June 30 – July 5. 1997. P092.02.
- Vyssotski D.L., Shamakina I.Yu., Vyssotski A.L., Anokhin K.V., Anokhina I.P.** Effects of morphine on the F₁ and F₂ progeny of morphine-treated male rats// *Europ. J. Neurosci.* 1998. Vol. 10, suppl. 10. P. 311.
- Vyssotski D.L., Shamakina I.Yu., Vyssotski A.L., Anokhin K.V., Anokhina I.P.** Effects of morphine on the F₁ and F₂ progeny of morphine-treated male Wistar rats// *Abstracts of Fifth IBRO World Congress of Neuroscience*. Jerusalem, Israel, July 11–15. 1999. P. 127.
- Vyssotski D.L., Litvin O.O., Lipp H.-P.** Neonatal thyroxine treatment of male DBA/2J mice entails developmental and behavioral changes in their F₁ and F₂ offspring// *Abstracts of FENS Forum 2002*. Paris, July 13–17. 2002. P14126.
- Vyssotski D.L., Litvin O.O., Lipp H.-P.** Neonatal thyroxine treatment of DBA/2J male mice entails developmental and behavioral changes in their subsequent

generations// Abstracts of 35th Annual Meeting of the Swiss Societies for Experimental Biology (USGEB/USSBE), Congress Center Davos, Switzerland, March 19–21. 2003. P. 48. AHE-16.

Waddington C.H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters// *Nature*. 1942. Vol. 150. P. 563–565.

Waddington C.H. Genetic assimilation of an acquired character// *Evolution*. 1953a. Vol. 7. P. 118–126.

Waddington C.H. The “Baldwin effect”, “genetic assimilation” and “homeostasis”// *Evolution*. 1953b. Vol. 7. P. 386–387.

Wahlsten D., Metten P., Crabbe J.C. Survey of 21 inbred mouse strains in two laboratories reveals that BTBR T/+ tf/tf has severely reduced hippocampal commissure and absent corpus callosum// *Brain Res.* 2003 May 2. Vol. 971, № 1. P. 47–54.

Wallace A.R. My life. London: Chapman & Hall Ltd., 1908. 408 p.

Wallas G. The art of thought. New York: Harcourt Brace, 1926.

Weismann A. Ueber Germinalselektion, eine Quelle bestimmt gerichteter Variation. Jena, 1896.

Weismann A. On germinal selection as a source of definite variation/ Trans. by T.J. McCormack, 2-nd edn. Chicago: Open Court, 1902.

Weismann A. Vortrage uber Deszendenztheorie. Jena, 1904, Bd. I, II.

Weir J.A. Hereditary and enviromental influences on the sex ratio of PHH and PHL mice// *Genetics*. 1962. Vol. 47. P. 881–897.

Wetzel W., Ohl F.W., Wagner T., Scheich H. Right auditory cortex lesion in Mongolian gerbils impairs discrimination of rising and falling frequency-modulated tones// *Neurosci. Letters*. 1998a. Vol. 252. P. 115–118.

Wetzel W., Wagner T., Ohl F.W., Scheich H. Categorical discrimination of direction in frequency-modulated tones by Mongolian gerbils// *Behavioural Brain Research*. 1998b. Vol. 91. P. 29–39.

Williams G.C. Sex and evolution. N.J.: Princeton, 1975. 210 p.

✓ **Wolfer D.P., Crusio W.E., Lipp H.-P.** Knockout mice: simple solutions to the problems of genetic background and flanking genes// *Trends Neurosci.* 2002. Vol. 25, № 7. P. 336–340.

Wozniak D.F., Cicero T.J., Kettinger III L., Meyer E.R. Paternal alcohol consumption in the rat impairs spatial learning performance in male offspring// *Psychopharmacology*. 1991. Vol. 105. P. 289–302.

Yazigi R.A., Odem R.R., Polakoski K.L. Demonstration of specific binding of cocaine to human spermatozoa// *J. Am. Med. Assoc.* 1991. Vol. 226. P. 1956–1959.

Yazigi R.A., Polakoski K.L. Distribution of tritiated cocaine in selected genital and nongenital organs following administration to male mice// *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1992. Vol. 116. P. 1036–1039.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ВВЕДЕНИЕ	9
Глава 1. ПРИНЦИП ЭФФЕКТИВНОСТИ И ВВЕДЕНИЕ РАЗДЕЛЕНИЯ	16
Глава 2. ЭВОЛЮЦИЯ В ЗЕРКАЛЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ	26
2.1. ЭВОЛЮЦИЯ НА ОСНОВЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ И НАСЛЕДОВАНИЕ ПРИОБРЕТЕННОГО	—
2.2. ПРОЦЕСС ОРГАНИЗАЦИИ ПОВЕДЕНИЯ	34
2.2.1. Множественность фенотипов центральных компонентов функциональ- ной системы	—
2.2.2. Множественность фенотипов центральных компонентов функциональ- ной системы и эволюция путем естественного отбора	41
2.2.3. Развитие взаимно-тормозных отношений между фенотипами функциональной системы в онтогенезе	42
2.3. ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ МОЗГА	46
2.3.1. Клетки, уже достигшие искомого состояния, дают сигнал обратной связи для “отстающих” клеток, прекращающий их прежние стремления и пере- ключающий их усилия на достижение другой, очередной задачи	—
2.4. ЭВОЛЮЦИЯ ОНТОГЕНЕЗА МОЗГА	52
2.4.1. Появление новой клеточной популяции в филогенезе: двухэтапный про- цесс через увеличение дисперсии среди прародительской клеточной попу- ляции с последующим выщеплением дочерней популяции, формирующей- ся в онтогенезе ранее прародительской	—
2.4.2. Параллельные и последовательные процессы	62
2.4.3. Нейроэволюция на основе закономерностей, индуцированная наследо- ванием приобретенного	64
2.4.4. Обратные связи в развитии и закон предварения признаков	66
2.4.5. Внешние и внутренние факторы нейроэволюции, прогрессивная эволюция и давление среды	70
2.4.6. Изменение количества клеток в некоторых отделах мозга при скре- щиваниях (гибридизации) и неонатальных фармакологических воз- действиях	75
2.4.7. Ограничения роли обратных связей в раннем развитии	77
2.5. БИОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ЗАКОН И ЗАКОН ПРЕДВАРЕНИЯ ПРИЗНАКОВ	80
2.6. РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА	82

2.6.1. “Избыточность” количества цисрегуляторных сайтов, “активные” и “дремлющие” сайты, множественность регуляторных субсистем, регуляторные и модуляторные сайты	–
2.6.2. Эпигенетическое наследование, факультативные компоненты генома и горизонтальный перенос генов	97
2.6.3. Гены и признаки	100
2.6.4. К вопросу о философии эволюции.	113
2.7. ОНТОГЕНЕЗ И ФИЛОГЕНЕЗ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	114
2.7.1. Эластические и пластические перестройки в деятельности мозга	–
2.7.2. Онтогенез врожденных форм поведения.	116
2.7.3. Три этапа онтогенетического развития функциональной системы.	119
2.7.4. Пути повышения эффективности онтогенеза мозга	130
2.7.5. Эволюционно новая клеточная популяция в мозге – попытка вербализации механизма появления	139
2.7.6. Два движителя нейроэволюции	143
2.7.7. Принципы “ <i>additio</i> ” и “ <i>divisio</i> ” в развитии мозга и нейроэволюции	152
2.7.8. Множественность фенокопий и быстропротекающие процессы.	164
2.7.9. О происхождении mismatch negativity (MMN)	176
2.7.10. Эволюция врожденных форм поведения.	190
Глава 3. ПРИЕМЫ ВВЕДЕНИЯ РАЗДЕЛЕНИЯ.	195
3.1. ВВЕДЕНИЕ РАЗДЕЛЕНИЯ ПРИ ВЫЯВЛЕННЫХ И ПРИ СКРЫТЫХ ФАКТОРАХ РАСПЛАТЫ	–
3.2. ТРИ ТИПА РАЗДЕЛЕНИЯ: КЛАССИФИКАЦИОННОЕ, СТРУКТУРНОЕ И ПРИЧИННО-ВРЕМЕННОЕ	205
3.2.1. Переход от классификационного разделения к структурному	207
3.2.2. Причинно-временное разделение.	211
3.3. ГЛАВНАЯ И САТЕЛЛИТНЫЕ ФЕНОКОПИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ: ПЕРЕХОД ОТ КЛАССИФИКАЦИОННОГО РАЗДЕЛЕНИЯ К СТРУКТУРНОМУ	212
Глава 4. ПОСТРОЕНИЕ КОНЦЕПЦИЙ В НАУКАХ О ЖИВОМ	223
4.1. ПРИЧИНЫ БЕСПЛОДНОСТИ ОБЩЕЙ МЕТОДОЛОГИИ НАУКИ (РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ БИОЛОГИЧЕСКИМИ, ГУМАНИТАРНЫМИ И ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИМИ НАУКАМИ).	–
4.2. УСТРАНЕНИЕ ОШИБОК НЕРАЗЛИЧЕНИЯ ПРИ ПОСТРОЕНИИ КОНЦЕПЦИЙ.	226
4.3. КРИТЕРИЙ – ПОКАЗАТЕЛЬ – АРХИТЕКТОНИКА.	230
4.4. АЛГОРИТМ ПОСТРОЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ КОНЦЕПЦИЙ	256
4.4.1. Краткое описание структуры алгоритма	–
4.4.2. Содержание алгоритма	256
4.4.3. Алгоритм с пояснениями и примерами	259
4.5. РОЛЬ КОНЦЕПЦИЙ В РАЗВИТИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКИ	273
4.6. ТРИ ЭТАПА В ПОСТРОЕНИИ КОНЦЕПЦИИ: ВЫЯВЛЕНИЕ УСЛОВИЙ, ЛОКАЛИЗАЦИИ И МЕХАНИЗМА ПРОЦЕССА	274
4.7. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМ: ОРГАНИЗАЦИЯ ПОВЕДЕНИЯ, ОНТОГЕНЕЗ МОЗГА, НЕЙРОЭВОЛЮЦИЯ	294

Глава 5. СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП ЭВОЛЮЦИОННОЙ ТЕОРИИ	300
5.1. РАЗДЕЛЕНИЕ ПРИОБРЕТЕННОГО ПРИЗНАКА КАК ПРОЦЕСС	—
5.1.1. Развитие представлений о наследовании приобретенного	—
5.1.2. Разделение слитного приобретенного признака на наследуемые и ненаследуемые компоненты в течение эволюционного эпизода	304
5.1.3. Наследование только того компонента приобретенного признака, приобретение которого было наиболее затруднено	306
5.1.4. Возможность экспериментальной проверки: наблюдение за динамикой двух показателей, имеющих различающиеся времена изменения в периоды воздействия на родителей и потомков	323
5.1.5. Фенотипическая инверсия как результат вторичной адаптации	325
5.1.6. Фенотипическая инверсия как результат необратимости ранних онтогенетических событий	329
5.2. СЛЕДСТВИЯ РАЗДЕЛЕНИЯ ПРИОБРЕТЕННОГО ПРИЗНАКА	335
5.2.1. Доминантность и рецессивность	—
5.2.2. “Соматическая индукция” и “параллельная индукция”	358
5.2.3. Молекулярные аппараты морфоэволюционного изменения	366
5.2.4. Биогенетический закон Мюллера–Геккеля. Его следствия и проявления, критика популярных формулировок (отсутствие введения разделения)	372
5.2.5. Биогенетический закон	375
5.2.6. Исключения из биогенетического закона	383
5.3. АКЦЕПТОР ДЕЙСТВИЯ И ФАКТОРЫ РАСПЛАТЫ	389
5.4. ЕЩЕ РАЗ О НАСЛЕДУЕМЫХ И НЕНАСЛЕДУЕМЫХ КОМПОНЕНТАХ БЛАГОПРИОБРЕТЕННОГО ПРИЗНАКА	405
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	407
Приложение 1. Классические примеры построения концепций	408
Приложение 2. “Объединяющая” или “обобщающая” теория: структура и особенности	433
Приложение 3. Функциональный взгляд и взгляд со стороны молекулярно-клеточных механизмов	451
Приложение 4. П.К. Анохин. Единство центра и периферии в нервной деятельности (1935)	459
Приложение 5. Поведение и эволюция	467
Приложение 6. Трофим Денисович Лысенко	500
Приложение 7. Фрагменты экспериментальных исследований. Фармакологические воздействия на самцов вызывают аналогичные, противоположные и качественно новые изменения у потомства	516
СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ	529
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	539

CONTENTS

FOREWORD	5
INTRODUCTION	9
Chapter 1. THE PRINCIPLES OF EFFICIENCY AND EVOLUTIONARY DIFFERENTIATION	16
Chapter 2. EVOLUTION IN THE MIRROR OF EFFICIENCY	26
2.1. EVOLUTION DETERMINED BY LAW AND THE INHERITANCE OF ACQUIRED CHARACTERS	-
2.2. THE PROCESS OF THE ORGANIZATION OF BEHAVIOR	34
2.2.1. Several phenocopies of one functional system.	-
2.2.2. Several phenocopies of any functional system and evolution by means of natural selection.	41
2.2.3. The reciprocal inhibition of phenocopies of functional systems during ontogenesis	42
2.3. ONTOGENETIC BRAIN DEVELOPMENT	46
2.3.1. Cells which have achieved their destination give a feedback signal to the "lagging" cells, stopping their former program and switching their efforts to the next goal.	-
2.4. EVOLUTION OF THE BRAIN'S ONTOGENESIS	52
2.4.1. Occurrence of a new cellular population in phylogenesis: a two-step process	-
2.4.2. Parallel and consecutive processes	62
2.4.3. Neuroevolution determined by law is induced by the inheritance of acquired characters	64
2.4.4. Feedback in development and the law of precession of characters (phylogenetic acceleration, or the precession of phylogeny by ontogeny).	66
2.4.5. External and internal factors of neuroevolution, progressive evolution and environmental pressure.	70
2.4.6. Change of the amount of cells in some brain regions during hybridization and neonatal pharmacological treatments	75
2.4.7. Restrictions of the role of feedback in early development	77
2.5. THE BIOGENETIC LAW AND THE LAW OF PRECESSION OF CHARACTERS	80
2.6. REGULATION OF GENE EXPRESSION	82
2.6.1. "Superfluity" of the amount of cis-regulatory sites, "active" and "sleeping" sites, the plurality of regulatory subsystems, regulatory and modulatory DNA sites	-

2.6.2. Epigenetic inheritance, facultative genomic components and horizontal gene transmission	97
2.6.3. Genes and phenotypic characters.	100
2.6.4. Towards the philosophy of evolution	113
2.7. ONTOGENESIS AND PHYLOGENESIS OF THE NERVOUS SYSTEM . . .	114
2.7.1. Elastic and plastic reorganizations of brain activity	–
2.7.2. Ontogenesis of heritable forms of behavior.	116
2.7.3. The three stages of ontogenetic development of functional system	119
2.7.4. Paths toward the increase of efficiency of brain ontogenesis	130
2.7.5. The appearance of new cellular populations in the brain during phylogenesis	139
2.7.6. The two forces involved in neuroevolution	143
2.7.7. The principles “ <i>additio</i> ” and “ <i>divisio</i> ” in brain ontogenesis and neuroevolution	152
2.7.8. The plurality of phenocopies of functional systems and short-term processes	164
2.7.9. The origin of mismatch negativity (MMN)	176
2.7.10. Evolution of heritable aspects of behavior.	190
Chapter 3. DETECTION OF EVOLUTIONARY DIFFERENTIATION	195
3.1. DETECTION OF DIFFERENTIATION WITH KNOWN AND UNKNOWN COST FACTORS	–
3.2. THREE TYPES OF DIFFERENTIATION: CLASSIFYING, STRUCTURAL AND CAUSAL-TEMPORAL	205
3.2.1. Transition from classifying differentiation to structural differentiation.	207
3.2.2. Causal-temporal differentiation.	211
3.3. MAIN AND SATELLITE PHENOCOPIES OF FUNCTIONAL SYSTEMS: THE TRANSITION FROM CLASSIFYING TO STRUCTURAL DIFFE- RENTIATION	212
Chapter 4. CONCEPT CONSTRUCTION IN LIFE SCIENCES	223
4.1. PROBLEMS WITH THE GENERAL METHODOLOGY OF SCIENCE (DIFFERENCES BETWEEN BIOLOGICAL, HUMANITARIAN, PHYSICAL AND MATHEMATICAL SCIENCES)	–
4.2. ELIMINATION OF AMBIGUITY DURING CONCEPT CONSTRUCTION	226
4.3. CRITERION – INDICATOR – ARCHITECTONICS.	230
4.4. ALGORITHM OF BIOLOGICAL CONCEPT CONSTRUCTION	256
4.4.1. The brief description of the algorithm structure	–
4.4.2. The contents of the algorithm	256
4.4.3. The algorithm with explanations and examples	259
4.5. THE ROLE OF CONCEPTS IN THE DEVELOPMENT OF BIOLOGICAL SCIENCE.	273
4.6. THREE STAGES IN CONCEPT CONSTRUCTION: DETERMINATION OF CONDITIONS, LOCALIZATION AND MECHANISMS OF THE PROCESS	274

4.7. CONSECUTIVE PROBLEMS: THE ORGANIZATION OF BEHAVIOR, BRAIN ONTOGENESIS AND NEUROEVOLUTION	294
Chapter 5. THE PRESENT STAGE OF THE EVOLUTIONARY THEORY	300
5.1. THE DISSOCIATION OF AN ACQUIRED CHARACTER AS A PROCESS	—
5.1.1. The development of ideas about the inheritance of acquired characters	300
5.1.2. The division of an acquired character into heritable and unheritable components during an evolutionary episode	304
5.1.3. Choosing the heritable component: the component with the longest acquisition period becomes heritable	306
5.1.4. An opportunity for experimental validation: observing dynamic changes of two parameters which have different times of change during the external influence on the parents and descendants	323
5.1.5. Phenotypic inversion as a result of secondary adaptation	325
5.1.6. Phenotypic inversion as a result of irreversibility of early ontogenetic events	329
5.2. THE CONSEQUENCES OF DISSOCIATION OF AN ACQUIRED CHARACTER	335
5.2.1. Dominant and recessive traits	—
5.2.2. “Somatic induction” and “parallel induction”	358
5.2.3. Molecular apparatus of morpho-evolutionary change	366
5.2.4. Ernst Haeckel’s biogenetic law and its consequences. A criticism of popular interpretations	372
5.2.5. The biogenetic law	375
5.2.6. Exceptions to the biogenetic law	383
5.3. THE ACTION ACCEPTOR AND THE COST FACTORS	389
5.4. A RETURN TO THE ISSUE OF HERITABLE AND UNHERITABLE COMPONENTS OF AN ACQUIRED CHARACTER	405
CONCLUSION	407
Appendix 1. Classical examples of concept construction	408
Appendix 2. “Combining” or “generalizing” theory: the structure and features	433
Appendix 3. A functional view and a view from the position of molecular- cellular mechanisms	451
Appendix 4. Anokhin P.K. The unity of the center and periphery in the nervous activity (1935)	459
Appendix 5. Behavior and evolution	467
Appendix 6. Trofim D. Lysenko	500
Appendix 7. The fragments of experimental research: Paternal drug treatment causes similar, opposite and irrelevant changes in the offspring	516
DICTIONARY	529
REFERENCES	539

Научное издание

Дмитрий Леонидович Высоцкий

**ЭЛЕМЕНТЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ КОНЦЕПЦИЙ
ТЕОРИЯ ПОСТРОЕНИЯ В ПРИЛОЖЕНИЯХ И ПРИМЕРАХ**

Редакторы *Л.П. Гольшиева, Т.А. Никитина, А.М. Самсоненко*

Техническое редактирование
и компьютерная верстка *Л. В. Дьяченко*

Оригинал-макет изготовлен на настольной издательской системе
Corel VENTURA

Лицензия № 020297 от 23.06.97.

Подписано в печать 4.03.2003. Формат 70 × 100 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman Суг. Печать офсетная. Усл. печ. л. 48. Уч-изд. л. 46. Тираж 1000 экз. Заказ № 442.

Сибирская издательская фирма “Наука” РАН
630099 Новосибирск, ул. Советская 18