

УДК 591.51

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ В ПОВЕДЕНИИ И ЭВОЛЮЦИЯ СОЦИАЛЬНОСТИ У ГРЫЗУНОВ

© 2020 г. В. С. Громов*

Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Москва, Россия

**e-mail: vsгромов@mail.ru*

Поступила в редакцию 24.10.2019 г.

После доработки 24.10.2019 г.

Принята к публикации 24.10.2019 г.

Под эволюцией социальности у грызунов подразумевается переход от условно одиночного образа жизни к семейно-групповому, характеризующемуся наиболее сложной социальной организацией. Направленные изменения в поведении, связанные с эволюцией социальности, обусловлены действием нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих его эпигенетическое программирование и, соответственно, появление новых, наследуемых модификаций фенотипа, служащих материалом для естественного отбора. Рассматривается действие этих механизмов, способствующих формированию семейно-групповой социальной организации и, соответственно, эволюции социальности у грызунов.

Ключевые слова: грызуны, социальность, эпигенетика, эволюция

DOI: 10.31857/S0042132420010032

ВВЕДЕНИЕ

Под социальностью подразумевается групповой образ жизни. На одном полюсе континуума социальности располагаются виды, условно называемые одиночными, на другом – виды, у которых формируются группировки со сложной социальной структурой (Alexander, 1974; Crook et al., 1976; Armitage, 1981, 2007; Jarvis et al., 1994; Blumstein, Armitage, 1998; Lacey, Sherman, 2007). Эволюцией социальности называют процесс формирования группировок, находящийся, согласно существующим представлениям, под контролем экологических факторов. Во многих таксонах млекопитающих эволюционные преобразования социальной структуры идут в направлении формирования крупных группировок – group-size evolution (Pollard, Blumstein, 2008; Reiczigel et al., 2008). В соответствии с размером и составом группировок выделяют разные грады (категории) социальности (Crook, Gartlan, 1966; Eisenberg et al., 1972; Jarman, 1974; Armitage, 1981; van Schaik, van Nooff, 1983).

У грызунов, в отличие от других представителей млекопитающих, размер группы не является важнейшим показателем уровня социальности (Громов, 2017; Gromov, 2018). В популяциях грызунов существуют два основных типа группировок с принципиальными различиями в социаль-

ной организации: агрегации и семейные группы (Громов, 2008). В агрегациях, объединяющих взрослых разнополых особей, преобладают агрессивные взаимодействия, способствующие территориальной изоляции гнездовых участков самок и формированию иерархии доминирования среди самцов. Для семейных групп типичны устойчивые парные связи, миролюбивые и аффилиативные взаимодействия, проявление заботы о потомстве не только у самок, но и у самцов, и широко развитая кооперация. У некоторых видов грызунов семейные группы отличаются наиболее сложной социальной организацией, поэтому под эволюцией социальности у грызунов следует понимать переход от условно одиночного образа жизни к семейно-групповому, характеризующемуся усложнением (разнообразием) социальных взаимодействий – social complexity (Blumstein, Armitage, 1998). Отсутствие или наличие соответствующих группировок положено в основу типологической классификации пространственно-этологической структуры популяций грызунов, и разные типы этой структуры, по существу, представляют собой разные грады социальности с переходом от наиболее примитивного варианта (у видов, относящихся к условно одиночным) к наиболее сложному (у видов со структурированными семейными группами) (Громов, 2008, 2017; Gromov, 2018).

Критический анализ накопленных к настоящему времени данных (Громов, 2017; Gromov, 2017, 2018) свидетельствует о том, что экологические факторы: пресс хищников и особенности пространственного распределения кормовых ресурсов — могут способствовать формированию у грызунов агрегаций, но не семейных групп. Первый этап формирования семейных групп — это образование семейных пар, в которые объединяются, как правило, неродственные особи. Этому процессу должны способствовать факторы, благоприятствующие укреплению парных связей, снижению агрессивности во взаимодействиях особей разных полов и проявлению заботы о потомстве у самцов, однако ни пресс хищников, ни характер распределения кормовых ресурсов к таковым не относятся. Во всяком случае, предложенные разными авторами социоэкологические гипотезы (Hoogland, 1981; Slobodchikoff, 1984; Ostfeld, 1990; Lacey, Sherman, 2007; Ebensperger et al., 2012) не дают удовлетворительного объяснения, каким образом указанные экологические факторы способствуют укреплению парных связей и формированию семейных групп. Однако тот факт, что именно для последних типична широко развитая кооперация (Громов, 2017; Gromov, 2017, 2018), заставляет признать важную роль в эволюции социальности у грызунов не только экологических, но и других факторов и механизмов, обуславливающих направленные изменения в социальном поведении и, соответственно, трансформацию пространственно-этологической структуры. Анализу этих факторов и механизмов и посвящается настоящая статья.

ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ ГРЫЗУНОВ В КОНТЕКСТЕ СОЦИАЛЬНОСТИ

Говоря о факторах, способствующих эволюционной трансформации пространственно-этологической структуры в популяции грызунов, важно понимать, что этот процесс не связан с кардинальным изменением социального поведения. Виды с семейно-групповым образом жизни отличаются от других, во-первых, более прочными парными связями, во-вторых, активным участием самцов в воспитании потомства и, в-третьих, сложной социальной организацией, характеризующейся, прежде всего, различными формами кооперации (при сооружении убежищ, рытье нор и подземных коммуникаций, охране и запаховой маркировке участков обитания, фуражировании и воспитании потомства), а также иерархической системой взаимоотношений, благодаря которой подавляются репродуктивные функции молодняка, пока таковой пребывает в составе семейной группы (Громов, 2008). Однако репертуар социального поведения видов, относящихся к разным категориям социальности (то есть с разными типа-

ми пространственно-этологической структуры), по сути, не меняется, и различия между этими категориями лежат в плоскости количественных, но не качественных модификаций.

В частности, наличие прочных парных связей — характеристика, скорее, количественная, чем качественная, и определяется частотой и длительностью контактов между половыми партнерами: скучивания, взаимных чисток и ритуализованных форм взаимодействий (угрожающие позы, принудительные чистки и т.п.). Эти элементы входят в репертуар взаимодействий разнополых особей и у так называемых условно одиночных видов, но отмечаются с гораздо меньшей частотой либо только в период спариваний. У видов с прочными парными связями (социально моногамных) самец с самкой занимают общий охраняемый участок обитания и общаются регулярно, а не только в период спариваний. Их контакты чаще всего миролюбивы либо ритуализованы. Взаимодействия семейной пары с другими особями своего вида сведены к минимуму и в большинстве случаев агрессивны, даже в сезон размножения, чего нельзя сказать о контактах разнополых особей у большинства тех видов грызунов, для которых типичен промискуитет и которые признаются слабо социальными.

Проявление заботы о потомстве у самцов также нельзя назвать исключительной прерогативой видов с семейно-групповой социальной организацией (Громов, 2013а). У некоторых слабо социальных видов самцы демонстрируют родительское поведение при определенных условиях (например, в неволе), хотя и не на таком высоком уровне, как у типично социальных видов. Более того, нейрофизиологические механизмы стимуляции важнейших форм родительского поведения — скучивания с детенышами в гнезде для их обогрева и вылизывания (груминг) — у самок и самцов имеют общую гормональную основу и не зависят от видовой принадлежности (Brown, Moger, 1983; Numan, Insel, 2003). Хотя экспрессия генов, ответственных за синтез гормонов, стимулирующих заботу о потомстве, равно как и плотность рецепторов этих гормонов в соответствующих структурах ЦНС у видов с социальной моногамией более высоки, чем у слабо социальных видов (Numan, Insel, 2003), эти различия, опять-таки, не качественные, а количественные.

Иерархическая система отношений в семейных группах грызунов обычно проявляется через асимметрию ритуализованных и аффилиативных взаимодействий (Громов, 2005, 2008): в поведении взрослых и полувзрослых особей чаще отмечаются элементы ритуализованной агрессии, тогда как молодые особи чаще демонстрируют подчинение или избегание контактов. Агрессивность и избегание контактов типичны и для поведения

видов, относящихся к категории условно одиночных, но во взаимодействиях особей этих видов обычно отсутствует асимметрия, и подобные отношения характеризуются как эквипотенциальные. У видов с агрегациями взрослых разнополых особей среди самцов в период размножения формируется иерархия доминирования с хорошо выраженной асимметрией агрессивных взаимодействий (Громов, 2008). Последние характерны для всех грызунов, но для видов с семейно-групповой организацией они не типичны, если иметь в виду взаимодействия членов семейных групп, а не особей-соседей (Громов, 2008). Иными словами, различия в структуре взаимоотношений между особями у видов, относящихся к разным категориям социальности, проявляются скорее на количественном, чем на качественном уровне.

Единственная характеристика, которая действительно существенно и, главное, качественно отличает виды условно одиночные от видов социальных (то есть тех, для которых типичен семейно-групповой образ жизни) — это сложные формы кооперации, связанной с рытьем нор, сооружением убежищ, фуражированием, охраной участков обитания и запасов корма, а самое главное — с прямой заботой о потомстве (Громов, 2014, 2018). Но подобная кооперация проявляется не на индивидуальном уровне, а на уровне сообществ, и, следовательно, этот признак нельзя отнести к категории генетически детерминированных, поскольку естественный отбор — процесс селекции фенотипов, но не генофондов.

Отсюда следует вывод: поскольку эволюция социальности у грызунов не приводит к глубоким и кардинальным изменениям в поведении особей, то не существует и принципиальных (генетически детерминированных, необратимых) различий между близкородственными видами, относящимися к разным категориям социальности (как, например, в составе родов *Microtus* или *Meriones*). Более того, трансформация социальной структуры и социальной организации в популяциях грызунов теоретически возможна в обоих направлениях — не только от простого варианта к сложному, но и наоборот.

КРАТКИЙ ЭКСКУРС В ЭПИГЕНЕТИЧЕСКУЮ ТЕОРИЮ

Какова природа факторов, определяющих фенотип — один из фундаментальных вопросов биологии. В поисках ответа на него эволюционисты фокусировали внимание, как правило, на двух факторах: генотипе и внешней среде. Однако, как показывают современные исследования, не менее важен и третий фактор, эпигенетический, который определяет многие характеристики фенотипа, в том числе и поведение, без изменения базовой структуры ДНК (то есть последовательности нук-

леотидов). Более того, эпигенетические вариации (эпиаллели) могут передаваться по наследству (Rakyan, Whitelaw, 2003; Skinner et al., 2008; Szyf, 2015). Наследование эпигенетических вариаций происходит либо напрямую от родителей потомству, либо они закрепляются в череде поколений в результате регулярного, повторяющегося воздействия факторов внешней среды (Jensen, 2013).

Термин “эпигенетика” (Waddington, 1942) изначально подразумевал существование биологических механизмов, регулирующих развитие живых организмов и определяющих взаимосвязь между генотипом и фенотипом через изменение экспрессии генов (Bird, 2007; Jablonka, Raz, 2009; Issa, Just, 2011). В настоящее время сложились устойчивые представления, что к эпигенетическим относятся наследуемые модификации фенотипа, обусловленные изменением экспрессии генов, не затрагивающим нуклеотидной структуры ДНК, а происходящим в результате метилирования ДНК, ацетилирования гистонов, а также при участии микро-РНК (Jenuwein, Allis, 2001; Nakao, 2001; Weaver, 2007; Rodgers et al., 2013; Turner et al., 2015). Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы (СН-) к цитозину в составе CpG-динуклеотида, а активная — гиперметилирования (Weaver, 2007). Ацетилирование гистонов — это присоединение остатка уксусной кислоты СН₃СО к белковым молекулам, в результате чего увеличивается доступность хроматина для транскрипционного аппарата и, соответственно, экспрессия генов (Jenuwein, Allis, 2001; Weaver, 2007). Указанные процессы оказывают прямое воздействие на структуру хроматина и, соответственно, отражаются на экспрессии генов, что, несомненно, играет важную роль в формировании организма в целом (Issa, Just, 2011).

В дальнейшем термин “эпигенетика” распространился и на эволюционные процессы (Но, Saunders, 1979), в связи с чем появилось понятие “эпигенетического наследования” (Jablonka, Raz, 2009).

Основу эпигенетической теории эволюции заложили работы И.И. Шмальгаузена и М.А. Шишкина (Шмальгаузен, 1968; Шишкин, 1988). Согласно учению о стабилизирующем отборе (Шмальгаузен, 1968), не изменения генотипа определяют эволюцию и ее направление, а эволюция организма определяет изменение его генотипа. В эпигенетической теории постулировано отсутствие жесткой связи между генотипом и фенотипом (Шишкин, 1988). Фенотип — основной субстрат естественного отбора, который не только фиксирует полезные изменения фенотипа, но и участвует в их создании. Основное влияние на наследственность оказывает не геном, а эпигенетическая система (ЭС) — совокупность факторов,

воздействующих на онтогенез. В процессе эволюционных преобразований наследуется общая организация ЭС (например, нейрофизиологические механизмы регуляции поведения – морфологические структуры ЦНС, медиаторные и гормональные системы и механизмы), формирующая организм в процессе его развития, при этом отбор ведет к стабилизации последовательных онтогенезов, устраняя отклонения от нормы (морфозы) и определяя устойчивую траекторию развития (креод). Эволюция, в соответствии с эпигенетической теорией, заключается в преобразовании одного креода в другой при возмущающем воздействии среды (в результате направленного действия стресс-факторов).

Один из важнейших постулатов эпигенетической теории эволюции заключается в том, что устойчивость и наследуемость нормы – это следствие регуляторных воздействий внутри ЭС. Результатом взаимодействия между внешней средой и геномом является изменение экспрессии генов, которое, в свою очередь, приводит к расширению фенотипической изменчивости. Изменчивость поведения во многих случаях также обусловлена модуляцией экспрессии генов (Hofmann, 2003; Keverne, Curley, 2008; Jablonka, Raz, 2009).

Результаты многих экспериментальных исследований вполне укладываются в рамки эпигенетической теории. Так, в работах по доместикации пушных зверей выявлен феномен длительных модификаций, связанных с воздействием внешнего фактора-стрессора (хендлинга, присутствия человека) на критические стадии формирования эндокринной системы (Беляев, 1962; Трапезов, 2008; Трут, 2008). Объектом отбора в экспериментах Д.К. Беляева и его последователей были не отдельные гены, а нейрогуморальная система организма в целом, то есть ЭС. В качестве аналогичного стрессора (критического внешнего воздействия) у грызунов можно рассматривать и тактильную стимуляцию детенышей (вылизывание, груминг) в период молочного вскармливания, оказывающую существенное влияние на формирование нейроэндокринных систем регуляции поведения, в особенности родительского (Громов, 2013а; Uvnäs-Moberg, 1996, 1998).

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ

Эпигенетические эффекты, о которых подробно будет сказано ниже, обуславливают возникновение наследуемых модификаций фенотипа, проявляющихся в изменении поведения особей, а эти изменения есть результат влияния внешних стимулов – физических, химических и социальных

(Champagne, Rissman, 2011; Mashoodh, Champagne, 2014).

К настоящему времени накоплен обширный экспериментальный материал, касающийся эпигенетической регуляции (программирования) поведения путем изменения экспрессии генов при участии микро-РНК, в результате метилирования ДНК и ацетилирования гистонов (Jenuwein, Allis, 2001; Nakaо, 2001; Weaver, 2007; Rodgers et al., 2013; Turner et al., 2015). Наиболее интенсивному эпигенетическому программированию на ранних стадиях развития подвергаются нейроны ряда структур головного мозга, и это является одним из важнейших факторов модификационной изменчивости поведения (Vasanthi, Mishra, 2008).

Млекопитающие наиболее восприимчивы к внешним стимулам на ранних стадиях развития (как в пренатальный, так и постнатальный периоды), и эффект стимулирующего воздействия не только сохраняется на протяжении всей жизни особей, но и передается из поколения в поколение (Cushing, Kramer, 2005; Keverne, Curley, 2008; Jablonka, Raz, 2009; Jensen, 2013). Особенно важно то, что на ранних стадиях постнатального развития завершается и формирование ЦНС, а от характера и частоты социальных взаимодействий в этот период зависит степень восприимчивости структур головного мозга к половым гормонам и нейропептидам, предопределяющим характер социальных отношений особей в зрелом возрасте, поскольку и половые гормоны, и нейропептиды, в особенности окситоцин и вазопрессин, относятся к важнейшим регуляторам полового, агрессивного, ритуализованного и родительского поведения (Numan, Insel, 2003; Cushing, Kramer, 2005; Champagne, Rissman, 2011).

Эпигенетическая регуляция поведения, связанная с гормонами

У млекопитающих, как известно, хорошо выражен половой диморфизм в структурной организации и функционировании ЦНС, обуславливающий различия в поведении самцов и самок (McCarthy et al., 2009). Половые различия возникают под влиянием стероидных гормонов как в период внутриутробного развития (Clark et al., 1992), так и на ранних стадиях постнатального онтогенеза (Morgis et al., 2004), и эта нейрофизиологическая настройка организма, несомненно, относится к разряду эпигенетических.

Стероидные гормоны и нейропептиды воздействуют, в первую очередь, на структуры лимбической системы головного мозга, в том числе на ядра переднего и вентро-медиального гипоталамуса, ложе терминальной пластинки, среднюю преоптическую область гипоталамуса МРОА (medial preoptic area) и миндалевидное ядро, в которых

располагается множество рецепторов стероидных гормонов, а также рецепторов окситоцина и вазопрессина (Numan, Insel, 2003; Shepard et al., 2009). Механизмы эпигенетической регуляции играют в этих сложных нейрофизиологических процессах ведущую роль (Kurian et al., 2008; Murray et al., 2009). В частности, половые различия, связанные с функционированием МРОА, появляются в результате метилирования ДНК (Nugent et al., 2015). Можно утверждать, что влияние внешней, в особенности социальной, среды на ранних стадиях индивидуального развития существенно важнее для формирования социального поведения особей, чем генетическая наследственность. Материалом для естественного отбора при этом служат эпигенетические вариации, или эпиаλληли (Cropley et al., 2012).

В основе эпигенетического программирования поведения взрослых особей также нередко лежат гормональные эффекты (Stolzenberg et al., 2011; Rodenburg, 2014), проявление которых зависит от уровня экспрессии соответствующих генов, контролируемого посредством ацетилирования гистонов (Cosgrove, Wolberger, 2005).

Эпигенетическая регуляция на эмбриональной стадии и в онтогенезе

К факторам модификационной изменчивости с полным правом относится и материнский эффект — влияние организма матери на развитие эмбрионов (Newth, Ball, 1979). Указанный эффект отчасти является результатом эпигенетического воздействия цитоплазмы яйцеклетки на ДНК зародышей посредством метилирования CpG-динуклеотидов и ацетилирования гистонов (Reik et al., 1993; Pickard et al., 2001), вследствие чего в фенотипе детенышей происходят определенные изменения по достижении ими половой зрелости.

Существуют и другие механизмы эпигенетической регуляции на ранних стадиях эмбрионального развития, которые также обуславливают более поздние изменения фенотипа особей, в том числе их поведения. Эти механизмы также связаны с влиянием половых гормонов. Так, в экспериментах с монгольскими песчанками (Clark et al., 1992) установлено, что уровень секреции тестостерона у взрослых самцов, которые в период внутриутробного развития располагались в матке между эмбрионами-самцами, существенно выше, чем у самцов, располагавшихся между эмбрионами-самками. Поведение последних, как показали эксперименты (Clark et al., 1997, 1998), было в значительной степени феминизированным: они проводили больше времени в гнезде и скучивались с самкой и детенышами гораздо чаще, чем другие самцы, проявляя активную заботу о потомстве. Влияние тестостерона в данном слу-

чае можно рассматривать как эпигенетический фактор, действующий на нейроэндокринную систему эмбриона, что впоследствии негативно отражается на формировании родительского поведения у самцов.

Потенциал эпигенетического программирования нейронов головного мозга зависит от нейрофизиологических механизмов, действие которых, как полагают, проявляется только у эмбрионов, детенышей или молодых особей (Weaver, 2007). Иными словами, эпигенетические модификации фенотипа взрослых особей считаются маловероятными. Однако существуют исключения из этого правила, о чем свидетельствуют, в частности, эксперименты с самками прерийной полевки *Microtus ochrogaster* (Turner et al., 2015). Для этого вида, живущего семейными группами, характерны прочные парные связи, формирующиеся при выборе самкой постоянного полового партнера и закрепляющиеся после спаривания. Установлено, что у самок в результате спаривания возрастает степень ацетилирования гистонов в промоторе генов рецепторов окситоцина (OTR и oxtr) и вазопрессина ($V_{1a}R$ и $avpr1a$) в нейронах прилегающего ядра перегородки nucleus accumbens. Авторам эксперимента удалось искусственно стимулировать предпочтение полового партнера у самок прерийной полевки без последующего спаривания, и подобная стимуляция точно так же приводила к увеличению степени ацетилирования гистонов в промоторе генов рецепторов окситоцина и вазопрессина, как и при спаривании. Указанные нейропептиды, как известно, играют важную роль в формировании прочных парных связей (Carter et al., 1997; Insel, Young, 2001), поэтому результаты экспериментов (Turner et al., 2015) позволяют утверждать, что механизмы эпигенетического программирования поведения играют важную роль в формировании семейных групп у грызунов, начало которым, естественно, дают семейные пары.

Продолжая рассуждения в том же русле, следует отметить, что многие эпигенетические эффекты обнаруживаются в гиппокампе, структуры которого ответственны за проявление стресс-реактивности не только у детенышей, но и у взрослых особей (Gould et al., 1999). О возможности эпигенетического перепрограммирования поведения взрослых особей свидетельствует также эффект сенситизации, заключающийся в том, что заботу о потомстве у половозрелых особей стимулируют не только соответствующие гормоны, но и прямые контакты с детенышами в период молочного вскармливания (Громов, Осадчук, 2013; Brown, Moger, 1983; Dewsbury, 1985).

*Эпигенетическая регуляция
и родительское поведение*

Проявление прямой заботы о потомстве у особей обоих полов, как отмечено выше, является одним из важнейших атрибутов семейно-группового образа жизни у грызунов. Находясь в гнезде, кормящая самка насиживает детенышей, согревая их теплом своего тела, и периодически вылизывает, обеспечивая тактильную стимуляцию (груминг), крайне необходимую для нормального физического и психофизиологического развития потомства, а также для формирования навыков полноценного родительского поведения, как показывают современные исследования (Громов, 2013а).

Экспериментальные исследования последних лет указывают на то, что родительское поведение грызунов в значительной степени находится под контролем эпигенетических механизмов. В качестве примера можно привести результаты экспериментов с лабораторными крысами (Roth et al., 2009): у самок, выращенных матерями, пренебрегавшими родительскими обязанностями, прежде всего, грумингом детенышей в период молочного вскармливания, экспрессия гена *BDNF* (brain-derived neurotrophic factor) в префронтальном кортексе существенно снижалась, поскольку в промоторе этого гена присутствовали гиперметилированные участки. Аналогичный эффект обнаружен и у потомства этих крыс, также отличавшегося низким уровнем заботы о собственных детенышах. Таким образом, дефицит тактильной стимуляции приводит к гиперметилированию ДНК (эпигенетический эффект), которое передается потомству (Meaney, 2001; Champagne, 2008).

Результаты экспериментов с перекрестным выкармливанием доказывают, что именно действия самок, воспитывающих детенышей, обеспечивают эпигенетический эффект, связанный с метилированием ДНК (Weaver et al., 2004, 2007). Нейрофизиологические механизмы, с помощью которых тактильная стимуляция посредством груминга способствует метилированию ДНК, пока недостаточно изучены, однако установлено, что этот процесс связан с ацетилированием гистонов и активацией синтеза ряда специфических белков (CREB, NGFI-A), регулирующих процесс транскрипции гена *Nr3c1* (Weaver et al., 2004, 2007). Кроме того, выявленный эффект может быть результатом эпигенетической модуляции экспрессии гена, ответственного за синтез рецепторов окситоцина (Meaney, 2001).

Передача навыков родительской заботы от матери к дочери завит также от степени метилирования промотора гена, ответственного за синтез рецепторов эстрогена *Esr1* в МРОА гипоталамуса (Champagne et al., 2006). Изменение экспрессии генов, особенно тех, которые отвечают за синтез

рецепторов окситоцина и вазопрессина, на ранних стадиях развития существенно влияет на формирование структурно-функциональных связей в ЦНС, обеспечивающих социальные функции в зрелом возрасте (Hammock, Young, 2002).

Эпигенетические эффекты, связанные с дефицитом тактильной стимуляции, обнаружены и в экспериментах с временной изоляцией кормящих самок крыс от их потомства (Kember et al., 2012). В частности, установлено, что исследовательская активность детенышей-самцов, выращенных в этих условиях, снижалась вследствие метилирования ДНК на участке гена, ответственного за синтез адреноректорного гормона. В другой серии аналогичных экспериментов (Park et al., 2017) у детенышей крыс обнаружилось снижение уровня ацетилирования гистонов в промоторе гена, ответственного за синтез глюкокортикоидных рецепторов. Временная изоляция кормящих самок лабораторных мышей (Own et al., 2013) вызывала у потомства эффект гиперметилирования ДНК на участке другого гена – *SLC6A4*, ответственного за стресс-устойчивость через активацию серотонинэргической системы (Lesch, 2011). Результаты этих экспериментов показывают, что низкий уровень тактильной стимуляции детенышей вследствие временной изоляции самок негативно отражается на их стресс-устойчивости и приводит к другим нарушениям поведения (Own et al., 2013).

Важно также отметить, что тактильная стимуляция в виде груминга способствует увеличению экспрессии генов, ответственных за синтез рецепторов эстрадиола ($ER\alpha$) и окситоцина (OTR), тесно связанных с проявлениями родительской заботы у самок (Shepard et al., 2009). Установлено, что груминг оказывает заметное влияние на уровень экспрессии 900 различных генов (Weaver et al., 2006). Иными словами, тактильная стимуляция на ранних стадиях развития детенышей является существенным фактором эпигенетической модификации их поведения в зрелом возрасте. Можно с уверенностью утверждать, что особи, выращенные заботливыми самками, обеспечивающими высокий уровень тактильной стимуляции детенышей, проявляют хорошо выраженную заботу о потомстве и, более того, устойчивы к стрессу.

Установлено, что выявленный эффект не зависит от времени, которое самка проводит в гнезде с детенышами или затрачивает на их кормление молоком (Liu et al., 1997; Meaney, 2001). Эксперименты с перекрестным выкармливанием показали, что если детенышей самок, уделявших мало внимания грумингу, выращивали самки, демонстрирующие высокий уровень груминга, то они становились более устойчивыми к стрессу, и наоборот (Francis et al., 1999). Иными словами, стресс-устойчивость детенышей, выкормленных

приемной матерью, зависела именно от фенотипа последней, а не от фенотипа биологической матери. Более того, став половозрелыми, самки демонстрировали тот уровень родительской заботы о собственных детенышах, который они “унаследовали” от приемных матерей. В этом, фактически, и заключается феномен эпигенетического программирования поведения.

В экспериментах (Weaver et al., 2004) оценивалось влияние экспрессии материнского поведения на уровень метилирования гена *Nr3c1*, ответственного за синтез белков глюкокортикоидных рецепторов, которые служат регуляторами стресс-реактивности через активацию гипофизарно-адренальной системы (Tsigos, Chrousos, 2002). У детенышей лабораторных крыс, выкормленных самками, слабо заботящимися о потомстве (они мало времени проводили в гнезде, скучившись с детенышами, и редко их вылизывали), были выявлены дефицит глюкокортикоидных рецепторов в гиппокампе и, как следствие, повышение стресс-реактивности по достижении половой зрелости (Francis, Meaney, 1999). У потомства, выкормленного самками, демонстрировавшими высокий уровень материнской заботы, плотность указанных рецепторов была более высокой, равно как и устойчивость к стрессу (Meaney et al., 1989; Liu et al., 1997). Установлено, что у потомства самок, пренебрегавших материнскими обязанностями, промотор глюкокортикоидных рецепторов был гиперметилированным, тогда как у детенышей, выкормленных заботливыми самками, тот же промотор был гипометилированным (Weaver et al., 2004). Важно отметить, что если детенышей крыс, рожденных самками с низким уровнем родительской заботы, выкармливала более заботливая особь, то уровень метилирования гена *Nr3c1* у них становился таким же, как у детенышей, рожденных и выкормленных их приемной матерью (Hellstrom et al., 2012).

Следует также отметить, что высокий уровень тактильной стимуляции (интенсивный груминг) способствует подавлению синтеза глюкокортикоидов (Jutapakdeegul et al., 2003). Еще один пример эпигенетической регуляции подобного рода – результаты экспериментов с самцами лабораторных мышей (Rodgers et al., 2013), у которых длительный стресс приводит к функциональной перестройке гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, и новый фенотип, характеризующийся изменением экспрессии генов и уровня их метилирования, передается следующим поколениям. В процессе этой эпигенетической перестройки фенотипа участвует и микро-РНК, локализованная в гаметах самцов. В другой серии экспериментов с лабораторными мышами (Morgan, Vale, 2011) показано, что если самки на ранних стадиях беременности подвергаются стрессу, то у родившихся впоследствии детенышей-самцов

обнаруживаются физиологические и поведенческие признаки дисмаскулинизации в результате соответствующих изменений в функциональной организации ЦНС. Эти изменения происходят за счет эпигенетической перестройки нейрофизиологических механизмов регуляции поведения с участием микро-РНК.

Резюмируя, можно заключить, что стресс-устойчивость и проявление заботы о потомстве у грызунов тесно взаимосвязаны благодаря эпигенетическим механизмам регуляции.

Зависимость эпигенетических эффектов от пола детенышей

Многие описанные выше эпигенетические эффекты связаны с материнским поведением и тактильной стимуляцией, оказывающей существенное влияние на нейрогенезис, в том числе, на уровень экспрессии генов, ответственных за синтез рецепторов стероидных гормонов и нейропептидов, равно как и на распределение этих рецепторов в различных структурах головного мозга, у детенышей-самок. Что касается материнского влияния на распределение рецепторов андрогенов и нейропептидов у детенышей-самцов, то об этом почти ничего не известно (Shepard et al., 2009). Полагают, однако, что хотя энзиматические процессы, связанные с эпигенетической модификацией генома, одинаковы у детенышей обоих полов, эпигенетический эффект может зависеть от пола детенышей. В частности, показано, что материнский груминг стимулирует связывание вазопрессина с рецепторами *V1a* в миндалевидном ядре у детенышей-самцов, но не у детенышей-самок. Напротив, связывание окситоцина с рецепторами *OTR* в миндалевидном ядре и ложе терминальной пластинки у самок выражено в большей степени, чем у самцов (Francis et al., 2002). Несмотря на эти различия, эпигенетический эффект, выражающийся в формировании того или иного эндофенотипа, под которым понимается структурно-функциональный фенотип ЦНС, например так называемый моногамный мозг (Phelps, Ophir, 2009; Phelps, 2010), оказывается одинаковым у детенышей обоих полов (Liu et al., 1997). В другом исследовании (Edelmann, Auger, 2011) показано, что самки лабораторных крыс больше времени уделяют грумингу детенышей-самцов в сравнении с детенышами-самками. Это предпочтение имеет существенное значение для формирования половых различий в поведении особей по достижении ими половой зрелости: материнский груминг обеспечивает эпигенетическое программирование поведения, изменяя степень метилирования промотора гена рецепторов эстрадиола *ER α* , в результате чего указанный промотор у самцов оказывается метилированным в большей степени, чем у самок; если же грумингу

чаще подвергаются детеныши-самки, степень метилирования промотора гена ER α у них увеличивается, а их поведение становится более маскулинным.

Эффекты сенситизации

Эпигенетическое программирование поведения детенышей, результаты которого проявляются позднее, в зрелом возрасте, осуществляется не только благодаря тактильной стимуляции на ранних стадиях постнатального развития, но и другими способами, в том числе, как уже отмечено выше, посредством сенситизации, эффект которой обнаруживается как у молодых, так и у взрослых особей (Brown, Moger, 1983; Dewsbury, 1985; Walsh et al., 1996). В частности, девственным самкам лабораторных мышей требуется регулярное предъявление новорожденных детенышей для стимуляции у них родительской заботы (вылизывание и насиживание детенышей) в результате сенситизации (Stolzenberg et al., 2012). Это происходит в результате повышения экспрессии генов, ответственных за синтез ряда гормонов и их рецепторов (Esr2, Oxt, Avp, avpr1a). Если самкам в питьевую воду добавляли бутират натрия, то эффект сенситизации снижался на 50%, и это происходило в результате подавления экспрессии гена гистон-ацетилтрансферазы (Crebbp) и генов рецепторов стероидных гормонов и нейропептидов (Esr2, Oxt, Avp и avpr1a) в МРОА гипоталамуса (Bonthuis et al., 2011; Stolzenberg et al., 2012). Эксперименты с перекрестным выкармливанием детенышей этих самок дают основание утверждать, что указанный эпигенетический эффект, обусловленный метилированием ДНК и ацетилированием гистонов, передается по наследству (Champagne, Curley, 2009).

Эпигенетическое программирование поведения самцов (эффект отцовской заботы)

Результаты описанных выше экспериментальных исследований касаются в основном эпигенетического программирования поведения самок, обеспечивающего укрепление парных связей и проявление заботы о потомстве. В этом процессе важнейшую роль играет тактильная стимуляция (груминг) на ранних стадиях постнатального онтогенеза, а также контакты с новорожденными детенышами в зрелом возрасте (сенситизация). Однако тактильная стимуляция и сенситизация играют не менее важную роль в формировании прочных парных связей и стимуляции родительского поведения у самцов (Громов, 2013а). Хотя в отношении особей этого пола широкомасштабных исследований, проливающих свет на нейрофизиологические механизмы модуляции экспрессии генов, не проводили, можно полагать,

что эпигенетическое программирование их поведения происходит так же, как и у самок. Это предположение косвенно подкрепляется результатами экспериментов с прерийной и обыкновенной полевками (Громов, 2013б; McGuire, 1988), а также с монгольской песчанкой (Громов, 2009) и калифорнийским хомячком (Gleason, Marler, 2013). Перечисленные виды ведут семейно-групповой образ жизни, и о потомстве у них заботятся оба родителя. При этом самцы напрямую влияют на развитие детенышей, в особенности на формирование социального поведения, и отцовский вклад в воспитание потомства, либо отсутствие такового, может способствовать появлению нового, измененного фенотипа.

В экспериментах (McGuire, 1988) детенышей пенсильванской полевки *Microtus pennsylvanicus* выкармливали семейные пары прерийной полевки *M. ochrogaster*. У пенсильванской полевки, относящейся к слабо социальным видам, о детенышах заботятся только самки. Для социальной прерийной полевки типичен семейно-групповой образ жизни, и самец значительную часть времени проводит в гнезде с детенышами, согревает их теплом своего тела и регулярно вылизывает, обеспечивая, наряду с самкой, высокий уровень тактильной стимуляции. Эксперименты показали, что среди самцов пенсильванской полевки, выкормленных прерийными полевками, половина особей в зрелом возрасте демонстрировала проявление родительской заботы: они значительную часть времени проводили в гнезде с детенышами, согревая их, и изредка вылизывали. Можно утверждать, что в экспериментальных условиях произошло эпигенетическое перепрограммирование поведения самцов пенсильванской полевки, поскольку в природе они уклоняются от выполнения родительских обязанностей. Эпигенетическая перестройка поведения самцов произошла под влиянием дополнительной тактильной стимуляции (внешний стресс-фактор), обеспечиваемой приемными родителями, в первую очередь, взрослыми самцами.

В другом исследовании (Roberts et al., 1998) скрещивали особей из разных популяций прерийной полевки. В популяциях этого вида в штате Иллинойс, США преобладают моногамные семейные группы, а в других популяциях (штат Канзас) — полигинические. Исследование показало, что самцы из популяции в Иллинойсе были более заботливыми родителями и больше времени проводили в гнезде с детенышами, чем самцы из популяции в Канзасе. При реципрокном скрещивании самцов и самок из двух разных популяций было установлено, что потомство, полученное от самцов из Иллинойса и самок из Канзаса, отличалось более высокими показателями родительской заботы, чем потомство, полученное от скрещивания самцов из Канзаса и самок из Иллинойса. Авторы

этого исследования полагают, что выявленные различия, обусловленные, прежде всего, прямым влиянием самцов на развитие потомства, имеют социальную или, иначе говоря, эпигенетическую основу.

К аналогичным выводам пришли и авторы другого исследования на прерийных полевках (Perkeybile et al., 2013), в котором сравнивали отцовское поведение особей, выкормленных родителями с высоким (I группа) и низким (II группа) уровнем заботы о потомстве, при этом в I группе частота контактов детенышей с самцом-родителем всегда была низкой. По окончании периода молочного вскармливания молодым самцам давали возможность контактировать с незнакомыми детенышами, и особи из I группы чаще скупивались с ними, чем особи из II группы. Эксперименты с перекрестным вскармливанием показали, что уровень проявления родительского поведения молодых самцов зависел от характеристик поведения приемных, а не биологических родителей. Кроме того, плотность рецепторов вазопрессина и окситоцина в ряде мозговых структур, особенно в ложе терминальной пластинки, у молодых самцов положительно коррелировала с уровнем заботы, получаемой от приемных родителей, а не с плотностью рецепторов вазопрессина и окситоцина у биологических родителей (Perkeybile et al., 2013).

Еще одно исследование (Bester-Meredith, Marler, 2001) было посвящено изучению влияния самцов на развитие потомства при перекрестном выращивании детенышей у двух видов хомячков рода *Peromyscus* – калифорнийского *P. californicus* и белоногого *P. leucopus*. Для калифорнийского хомячка характерна моногамная система спаривания, для белоногого – промискуитет, хотя в неволе самцы этого вида, как и моногамного *P. californicus*, способны проявлять заботу о потомстве (Dewsbury, 1985). Исследование показало, что самцы калифорнийского хомячка, выкормленные приемными родителями другого вида, приобрели поведенческие навыки и некоторые особенности нейрофизиологии, связанные, в частности, с пониженной иммунореактивностью вазопрессина, характерные для самцов *P. leucopus*. Результаты этих экспериментов также свидетельствуют о том, что взрослые самцы могут оказывать существенное влияние на развитие детенышей и способствовать появлению нового фенотипа.

В других экспериментах с калифорнийским хомячком (Gleason, Marler, 2013) также проверяли гипотезу о том, могут ли особенности родительского поведения самцов, связанного с тактильной стимуляцией детенышей (скупивание с ними и груминг), передаваться потомству эпигенетическим путем. У этого вида указанные формы родительского поведения контролируются андрогенами

(преимущественно, тестостероном), и после кастрации частота скупиваний с детенышами и груминга существенно снижается (Trainor, Marler, 2001, 2002). Стимулирующий эффект тестостерона проявляется не напрямую, а в результате ароматизации этого гормона и превращения его в эстрадиол E_2 в МРОА гипоталамуса (Numan, Insel, 2003). В экспериментальных условиях путем имплантации E_2 в МРОА гипоталамуса удавалось стимулировать родительское поведение у самцов лабораторных крыс, которые обычно уклоняются от выполнения родительских обязанностей (Rosenblatt, Ceus, 1998). Эксперименты с калифорнийскими хомячками показали, что потомство кастрированных самцов демонстрировало низкий уровень родительской заботы о детенышах. Подобный эффект, как полагают авторы исследования, может быть связан с эпигенетическими механизмами регуляции поведения и объясняется снижением экспрессии генов, ответственных за синтез рецепторов эстрадиола $ER\alpha$ в МРОА гипоталамуса, как это происходило, например, в экспериментах с самками лабораторных крыс при дефиците тактильной стимуляции детенышей (Champagne et al., 2003, 2006). Поскольку в другом, более раннем, исследовании были выявлены существенные различия в уровне иммунореактивности вазопрессина в определенных структурах головного мозга сыновей кастрированных и интактных самцов *P. californicus*, можно утверждать, что вазопрессин играет существенную роль в процессах эпигенетического программирования отцовского поведения (Marler et al., 2003). Можно также полагать, что эпигенетические механизмы регуляции родительского поведения, связанные с тактильной стимуляцией, имеют общую нейрофизиологическую основу у особей обоих полов.

Эксперименты с монгольскими песчанками (Громов, 2009) показали, что самцы, выращенные в неполных семейных группах (без отца), демонстрировали меньшую привязанность к самкам и меньше заботились о своем потомстве. В норме самцы и самки монгольской песчанки проводят в гнезде с детенышами, в том числе в отсутствие партнера, примерно равное количество времени и повышенное внимание уделяют грумингу детенышей. Самцы, выросшие в неполных семейных группах, были лишены дополнительной тактильной стимуляции, обеспечиваемой родителем того же пола, и это негативно отражалось на формировании их социального поведения, в особенности родительского. Подобный эффект также с полным основанием можно отнести к разряду эпигенетических.

В аналогичных экспериментах с дегу *Octodon degus* установлено, что отсутствие самца негативно сказывается на формировании функциональ-

ных связей в определенных структурах головного мозга (Helmeke et al., 2009), ответственных за формирование и регуляцию социального поведения (Kolb et al., 2004).

Подводя итог изложенному, можно заключить, что благодаря экспериментальным исследованиям, проведенным в последние годы, получены убедительные доказательства существования эпигенетических механизмов перестройки гормональных и нейрофизиологических систем регуляции социального поведения, в том числе поведенческих реакций, связанных с укреплением парных связей и заботой о потомстве. Эти же механизмы лежат в основе формирования разных структурно-функциональных фенотипов ЦНС, называемых эндофенотипами, которые обеспечивают приверженность особей той или иной поведенческой стратегии, связанной с выбором половых партнеров и родительскими обязанностями (Phelps, Ophir, 2009; Phelps, 2010). Действие этих механизмов контролируется внешними факторами, в особенности социальной средой. Направленные изменения в поведении, зафиксированные в одном поколении, передаются по наследству, и в результате этого происходит достаточно быстрая трансформация фенотипа, что положительно сказывается на приспособленности эпигенотипа в целом (Jensen, 2013).

Наиболее важными стресс-факторами, воздействующими на нейрофизиологические системы регуляции поведения и способствующими эпигенетическому перепрограммированию в соответствии с семейно-групповым образом жизни, следует признать высокий уровень тактильной стимуляции детенышей на ранних стадиях постнатального онтогенеза (скучивание и груминг), а также стимуляцию взрослых особей (в особенности самцов) при контактах с новорожденными детенышами (сенситизация). Благодаря этим стресс-факторам осуществляется перенастройка нейрофизиологической системы регуляции поведения особей, без которой, по-видимому, не может сформироваться эндофенотип, соответствующий семейно-групповой социальной организации. Поскольку указанные стресс-факторы не относятся к экологическим, можно полагать, что благодаря эпигенетической перенастройке социального поведения глубокая трансформация социальной структуры у грызунов может осуществляться независимо от условий среды обитания, если не включать в это понятие ближайшее социальное окружение.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНИЯ И ЭВОЛЮЦИЯ СОЦИАЛЬНОСТИ

Эпигенетические механизмы обеспечивают расширение фенотипической изменчивости благодаря направленной трансформации поведения

путем эпигенетического программирования, о котором говорилось выше. Трансформация социальной организации вида в сторону семейно-групповой осуществляется, прежде всего, за счет тех изменений в поведении половых партнеров, которые обеспечивают укрепление парных связей. Эпигенетическое программирование поведения способствует трансформации социальной организации в результате снижения агрессивности и повышения стресс-устойчивости особей обоих полов, а также путем подавления инфантицида и феминизации поведения самцов. Особи с подобными характеристиками поведения появляются спонтанно в популяциях любого вида грызунов вследствие благоприятного сочетания генетических и эпигенетических компонент фенотипической изменчивости, расширяя базу для естественного отбора. И если действие этого отбора направлено в сторону укрепления парных связей, взрослые разнополые особи объединяются в семейные пары, совместно воспитывающие потомство. Этот процесс автоматически за счет эпигенетического программирования изменяет поведение особей, обеспечивая, в частности, появление самцов с устойчивым фенотипом, который можно условно охарактеризовать как “заботливый партнер и родитель”. Одновременно возникают предпосылки для развития сложных форм кооперации, которая в определенных экологических условиях дает семейным парам и семейным группам (особям-родителям с потомством) преимущество перед особями-одиночками, повышая совокупную приспособленность членов семейных групп, которые выигрывают к тому же и за счет повышения индивидуальной приспособленности косвенным путем (Lacey, Sherman, 2007; Nunes, 2007; Solomon, Keane, 2007). И если естественный отбор способствует увеличению в популяции доли особей с соответствующим фенотипом, у вида в целом (либо в отдельных его популяциях) будет преобладать семейно-групповая организация. Иными словами, такой вид в социологических терминах следует называть социальным (Громов, 2017; Gromov, 2018).

С позиций эпигенетической теории эволюции вполне логично объясняется формирование разных типов пространственно-этологической структуры грызунов и, соответственно, разных категорий группировок (то есть градаций социальности) вне связи с влиянием таких экологических факторов, как распределение кормовых ресурсов и пресс хищников, которые, согласно социологической концепции (Alexander, 1974; Crook et al., 1976; Lacey, Sherman, 2007), играют ведущую роль в эволюции социальности млекопитающих, в особенности приматов и копытных (Crook, Gartlan, 1966; Eisenberg et al., 1972; Jarman, 1974; van Schaik, van Hooff, 1983). У грызунов, в отличие от других представителей млекопитающих, эволю-

ция каждого конкретного вида, находящегося на вершине социальности, осуществлялась под влиянием сложного и изменчивого комплекса факторов, среди которых особую роль играли факторы социальные, прежде всего кооперация (Громов, 2014, 2018). Можно полагать, что разные фенотипы, соответствующие тем или иным градациям социальности у грызунов, — это разные варианты реализации одной и той же онтогенетической программы (или траектории, в терминах эпигенетической теории), конечный результат которой определяется конкретным сочетанием индивидуальной генетической конституции и факторов среды. При постоянстве внешних условий в ряду поколений осуществляется отбор в пользу наиболее адаптивного фенотипа, ведущий к повышению его устойчивости в популяции и дестабилизации прежней нормы. В результате возникает определенный вариант социальной структуры и социальной организации, соответствующий тому или иному типу пространственно-этологической структуры (Громов, 2008, 2017), поскольку любая социальная структура есть результат взаимодействий особей с определенным фенотипом. Важно также понимать, что ни категории социальных группировок грызунов, ни типы пространственно-этологической структуры (ПЭС) генетически не детерминированы, и в разных популяциях одного и того же вида, как, например, у синантропных крыс *Rattus rattus*, *R. norvegicus* и мышей *Mus musculus*, *M. domesticus*, обнаруживаются группировки, соответствующие разным типам ПЭС и разным градациям социальности. Примеры сосуществования разных социальных группировок в одних и тех же популяциях обнаруживаются и у других видов грызунов (Громов, 2008). Это лишний раз доказывает, что социальность у грызунов — в значительной степени эпигенетический феномен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В популяциях разных видов грызунов взрослые особи ведут либо условно одиночный образ жизни, либо образуют агрегации и семейные группы. Эволюцию социальности у грызунов следует рассматривать как переход от условно одиночного образа жизни к семейно-групповому.

Процесс эволюционной трансформации социальной структуры не приводит к глубоким и кардинальным изменениям в поведении грызунов. Направленные изменения в поведении, связанные с эволюцией социальности, являются результатом действия нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих эпигенетическое программирование поведения особей на ранних стадиях развития под влиянием определенных стресс-факторов (гормонов, тактильных, запаховых и других стимулов) на структуры ЦНС, ответственные за формирование социального поведения. В итоге появля-

ются новые, наследуемые модификации фенотипа, служащие материалом для естественного отбора.

Формирование разных категорий группировок и, соответственно, разных типов ПЭС популяций грызунов вполне логично объясняется с позиций эпигенетической теории эволюции, поскольку каждому типу ПЭС соответствует определенная социальная организация и структура социальных отношений между особями с эпигенетически запрограммированным поведением. Иными словами, сообщества особей-одиночек, агрегации и семейные группы представляют собой разные варианты реализации одной и той же онтогенетической программы и последующего отбора фенотипов, результат которого определяется сочетанием внутренних (генетических) и внешних (экологических и социальных) факторов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беляев Д.К. О некоторых проблемах коррелятивной изменчивости и их значении для теории и селекции животных // Изв. СО АН СССР. Сер. биол.-мед. наук. 1962. № 10. С. 111–124.
- Громов В.С. Ритуализованное агонистическое поведение грызунов // Успехи соврем. биол. 2005. Т. 125. № 5. С. 522–533.
- Громов В.С. Пространственно-этологическая структура популяций грызунов. М.: КМК, 2008. 582 с.
- Громов В.С. Взаимодействия партнеров в семейных парах, забота о потомстве и роль тактильной стимуляции в формировании родительского поведения монгольской песчанки (*Meriones unguiculatus*) в лабораторных условиях // Изв. РАН. Сер. биол. 2009. № 5. С. 569–579.
- Громов В.С. Забота о потомстве у грызунов: этологические, физиологические и эволюционные аспекты. М.: КМК, 2013а. 338 с.
- Громов В.С. Забота о потомстве и влияние присутствия самца на формирование родительского поведения у обыкновенной полевки (*Microtus arvalis*) в лабораторных условиях // Сиб. экол. журн. 2013б. № 3. С. 431–438.
- Громов В.С. Эволюция социальности у млекопитающих. М.: КМК, 2017. 364 с.
- Громов В.С., Осадчук Л.В. Забота о потомстве и секреция тестостерона у самцов рыжей полевки (*Myodes glareolus*): сенситизация и андрогенная стимуляция отцовского поведения // Изв. РАН. Сер. биол. 2013. № 1. С. 111–116.

- Транезов О.В. Регуляторные эффекты генов поведения и управление окрасочным формообразованием у американских норок (*Mustela vison* Schreber, 1777) // Вестник ВОГиС. 2008. Т. 13. № 1/2. С. 63–82.
- Трут Л.Н. Эволюционные идеи Д.К. Беляева как концептуальный мост между биологией, социологией и медициной // Вестник ВОГиС. 2008. Т. 12. № 1/2. С. 7–17.
- Шишкин М.А. Эволюция как эпигенетический процесс. Современная палеонтология. Т. 2. Ч. 7. Общие закономерности эволюции органического мира. М.: Недра, 1988. С. 142–168.
- Шмальгаузен И.И. Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора. М.: Наука, 1968. 248 с.
- Alexander R.D. The evolution of social behavior // Ann. Rev. Ecol. Syst. 1974. V. 5. P. 325–383.
- Armitage K.B. Sociality as a life-history tactic of ground squirrels // Oecologia. 1981. V. 48. P. 36–49.
- Armitage K.B. Evolution of sociality in marmosets: it begins with hibernation // Rodent societies – an ecological and evolutionary perspective / Eds J.O. Wolff, P.W. Sherman. Chicago: Univ. Chicago Press. 2007. P. 356–367.
- Bester-Meredith J.K., Marler C.A. Vasopressin and aggression in cross-fostered California mice (*Peromyscus californicus*) and white-footed mice (*Peromyscus leucopus*) // Horm. Behav. 2001. V. 40. P. 51–64.
- Bird A. Perceptions of epigenetics // Nature. 2007. V. 447. P. 396–398.
- Blumstein D.T., Armitage K.B. Life history consequences of social complexity: a comparative study of ground-dwelling sciurids // Behav. Ecol. 1998. V. 9. P. 8–19.
- Bonthuis P.J., Patteson J.K., Rissman E.F. Acquisition of sexual receptivity: roles of chromatin acetylation, estrogen receptor-alpha, and ovarian hormones // Endocrinology. 2011. V. 152. P. 3172–3181.
- Brown R.E., Moger W.H. Hormonal correlates of parental behavior in male rats // Horm. Behav. 1983. V. 17. P. 356–365.
- Carter C.S., De Vries A.C., Taymans S.E. et al. Peptides, steroids, and pair bonding // Ann. NY Acad. Sci. 1997. V. 807. P. 260–272.
- Champagne F.A. Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care // Front. Neuroendocrinol. 2008. V. 29. P. 386–397.
- Champagne F.A., Curley J.P. Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development // Neurosci. Biobehav. Rev. 2009. V. 33. P. 593–600.
- Champagne F.A., Rissman E.F. Behavioral epigenetics: a new frontier in the study of hormones and behavior // Horm. Behav. 2011. V. 59. P. 277–278.
- Champagne F.A., Weaver I.C.G., Diorio J. et al. Natural variations in maternal care are associated with estrogen receptor alpha expression and estrogen sensitivity in the medial preoptic area // Endocrinology. 2003. V. 144. P. 4720–4724.
- Champagne F.A., Weaver I.C., Diorio J. et al. Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring // Endocrinology. 2006. V. 147. P. 2909–2915.
- Clark M.M., vom Saal F.S., Galef B.G. Intrauterine positions and testosterone levels of adult male gerbils are correlated // Physiol. Behav. 1992. V. 51. P. 957–960.
- Clark M.M., DeSousa D., Vonk J., Galef B.G.Jr. Parenting and potency: alternative routes to reproductive success in male Mongolian gerbils // Anim. Behav. 1997. V. 54. P. 635–642.
- Clark M.M., Vonk J., Galef B.G.Jr. Intrauterine position, parenting, and nest site-attachment in male Mongolian gerbils // Dev. Psychobiol. 1998. V. 32. P. 177–181.
- Cosgrove M.S., Wolberger C. How does the histone code work? // Biochem. Cell Biol. 2005. V. 83. P. 468–476.
- Crook J.H., Gartlan J.S. Evolution of primate societies // Nature. 1966. V. 210. P. 1200–1203.
- Crook J.H., Ellis J.E., Goss-Custard J.D. Mammalian social systems: structure and function // Anim. Behav. 1976. V. 24. P. 261–274.
- Cropley J.E., Dang T.H.Y., Martin D.I.K., Suter C.M. The penetrance of an epigenetic trait in mice is progressively yet reversibly increased by selection and environment // Proc. R. Soc. B Biol. Sci. 2012. V. 279. P. 2347–2353.
- Cushing B.S., Kramer K.M. Mechanisms underlying epigenetic effects of early social experience: the role of neuropeptides and steroids // Neurosci. Biobehav. Rev. 2005. V. 29. P. 1089–1105.
- Dewsbury D.A. Paternal behavior in rodents // Am. Zool. 1985. V. 25. P. 841–852.
- Ebensperger L.A., Sobrero R., Quirici V. et al. Ecological drivers of group living in two populations of the communally rearing rodent, *Octodon degus* // Behav. Ecol. Sociobiol. 2012. V. 66. P. 261–275.
- Edelmann M.N., Auger A.P. Epigenetic impact of simulated maternal grooming on estrogen receptor alpha within the developing amygdala // Brain Behav. Immun. 2011. V. 25. P. 1299–1304.
- Eisenberg J.F., Muckenhirn N.A., Rudran R. The relation between ecology and social structure in primates // Science. 1972. V. 176. P. 863–874.
- Francis D.D., Meaney M.J. Maternal care and the development of stress responses // Curr. Opin. Neurobiol. 1999. V. 9. P. 128–134.
- Francis D.D., Diorio J., Liu D., Meaney M.J. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat // Science. 1999. V. 286. P. 1155–1158.
- Francis D.D., Young L.J., Meaney M.J., Insel T.R. Naturally occurring differences in maternal care are associated with the expression of oxytocin and vasopressin (V_{1a}) receptors: gender differences // J. Neuroendocrinol. 2002. V. 14. P. 349–353.
- Gleason E.D., Marler C.A. Non-genomic transmission of paternal behaviour between fathers and sons in the monogamous and biparental California mouse // Proc. Biol. Sci. 2013. V. 280. P. 20130824.
- Gould E., Beylin A., Tanapat P. et al. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation // Nat. Neurosci. 1999. V. 2. P. 260–265.
- Gromov V.S. Complicated social structure and the evolution of sociality in rodents: cooperation as the main promoting factor // Social behavior: evolutionary pathways,

- environmental influences and impairments / Ed. P. Watson. N.Y.: Nova Science Publ., 2014. P. 71–119.
- Gromov V.S. The spatial-and-ethological population structure, cooperation, and the evolution of sociality in rodents // *Behaviour*. 2017. V. 154. P. 609–649.
- Gromov V.S. The evolution of sociality in rodents: environments and selective forces promoting grouping. Saarbrücken: LAP, 2018. 163 p.
- Hammock E.A.D., Young L.J. Variation in the vasopressin V1a receptor promoter and expression: implications for inter- and intraspecific variation in social behaviour // *Eur. J. Neurosci*. 2002. V. 16. P. 399–402.
- Hellstrom I.C., Dhir S.K., Diorio J.C., Meaney M.J. Maternal licking regulates hippocampal glucocorticoid receptor transcription through a thyroid hormone-serotonin-NGFI-A signalling cascade // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci*. 2012. V. 367. P. 2495–2510.
- Helmeke C., Seidel K., Poeggel G. et al. Paternal deprivation during infancy results in dendrite- and time-specific changes of dentritic development and spine formation in the orbitofrontal cortex of the biparental rodent *Octodon degus* // *Neuroscience*. 2009. V. 163. P. 790–798.
- Ho M.W., Saunders P.T. Beyond neo-Darwinism – an epigenetic approach to evolution // *J. Theor. Biol*. 1979. V. 78. P. 573–591.
- Hofmann H.A. Functional genomics of neural and behavioral plasticity // *J. Neurobiol*. 2003. V. 54. P. 272–282.
- Hoogland J.L. The evolution of coloniality in white-tailed and black-tailed prairie dogs (*Sciuridae: Cynomys leucurus* and *C. ludovicianus*) // *Ecology*. 1981. V. 62. P. 252–272.
- Insel T.R., Young L.J. The neurobiology of attachment // *Nat. Rev. Neurosci*. 2001. V. 2. P. 129–135.
- Issa J.-P., Just W. Epigenetics // *FEBS Lett*. 2011. V. 585. P. 1993.
- Jablonska E., Raz G. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution // *Quart. Rev. Biol*. 2009. V. 84. P. 131–176.
- Jarman P.J. The social organisation of antelope in relation to their ecology // *Behaviour*. 1974. V. 48. P. 215–267.
- Jarvis J.U.M., O'Riain M.J., Bennett N.C., Sherman P.W. Mammalian eusociality: a family affair // *Tr. Ecol. Evol*. 1994. V. 9. P. 47–51.
- Jensen P. Transgenerational epigenetic effects on animal behaviour // *Prog. Biophys. Mol. Biol*. 2013. V. 113. P. 447–454.
- Jenuwein T., Allis C.D. Translating the histone code // *Science*. 2001. V. 293. P. 1074–1080.
- Jutapakdeegul N., Casalotti S.O., Govitrapong P., Kotchabhakdi N. Postnatal touch stimulation acutely alters corticosterone levels and glucocorticoid receptor gene expression in the neonatal rat // *Dev. Neurosci*. 2003. V. 25. P. 26–33.
- Kember R.L., Dempster E.L., Lee T.H. et al. Maternal separation is associated with strain-specific responses to stress and epigenetic alterations to Nr3c1, Avp, and Nr4a1 in mouse // *Brain Behav*. 2012. V. 2. P. 455–467.
- Keverne E.B., Curley J.P. Epigenetics, brain evolution and behaviour // *Front. Neuroendocrinol*. 2008. V. 29. P. 398–412.
- Kolb B., Pellis S., Robinston T.E. Plasticity and function of the orbitofrontal cortex // *Brain Cogn*. 2004. V. 55. P. 104–115.
- Kurian J.R., Bychowski M.E., Forbes-Lorman R.M. et al. MeCP2 organizes juvenile social behavior in a sex-specific manner // *J. Neurosci*. 2008. V. 28. P. 7137–7142.
- Lacey E.A., Sherman P.W. The ecology of sociality in rodents // *Rodent societies: an ecological and evolutionary perspective* / Eds J.O. Wolff, P.W. Sherman. Chicago: Univ. Chicago Press, 2007. P. 243–254.
- Lesch K.P. When the serotonin transporter gene meets adversity: the contribution of animal models to understanding epigenetic mechanisms in affective disorders and resilience // *Curr. Top. Behav. Neurosci*. 2011. V. 7. P. 251–280.
- Liu D., Diorio J., Tannenbaum B. et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress // *Science*. 1997. V. 277. P. 1659–1662.
- Marler C.A., Bester-Meredith J.K., Trainor B.C. Paternal behavior and aggression: endocrine mechanisms and nongenomic transmission of behavior // *Adv. Stud. Behav*. 2003. V. 32. P. 263–323.
- Mashoodh R., Champagne F.A. Paternal epigenetic inheritance // *Transgenerat. epigenet*. 2014. V. 1. P. 221–235.
- McCarthy M., De Vries G., Forger N. Sexual differentiation of the brain: mode, mechanisms and meaning // *Hormones, brain and behavior*. V. 3 / Eds D. Pfaff, A.P. Arnold, A.M. Etgen. San Diego: Acad. Press, 2009. P. 1707–1744.
- McGuire B. Effects of cross-fostering on parental behaviour of meadow voles (*Microtus pennsylvanicus*) // *J. Mammal*. 1988. V. 69. P. 332–341.
- Meaney M.J. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations // *Ann. Rev. Neurosci*. 2001. V. 24. P. 1161–1192.
- Meaney M.J., Aitken D.H., Viau V. et al. Neonatal handling alters adrenocortical negative feedback sensitivity and hippocampal type II glucocorticoid receptor binding in the rat // *Neuroendocrinology*. 1989. V. 50. P. 597–604.
- Morgan C.P., Bale T.L. Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage // *J. Neurosci*. 2011. V. 31. P. 11748–11755.
- Morris J.A., Jordan C.L., Breedlove S.M. Sexual differentiation of the vertebrate nervous system // *Nat. Neurosci*. 2004. V. 7. P. 1034–1039.
- Murray E.K., Hien A., de Vries G.J., Forger N.G. Epigenetic control of sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis // *Endocrinology*. 2009. V. 150. P. 4241–4247.
- Nakao M. Epigenetics: interaction of DNA methylation and chromatin // *Gene*. 2001. V. 278. P. 25–31.
- Newth D.R., Ball M. Maternal effects in development. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1979. 238 p.
- Nugent B.M., Wright C.L., Shetty A.C. et al. Brain feminization requires active repression of masculinization via

- DNA methylation // *Nat. Neurosci.* 2015. V. 18. P. 690–697.
- Numan M., Insel T.* The neurobiology of parental behavior. N.Y.: Springer, 2003. 418 p.
- Nunes S.* Dispersal and philopatry // *Rodent societies – an ecological and evolutionary perspective* / Eds J.O. Wolff, P.W. Sherman. Chicago: Univ. Chicago Press, 2007. P. 150–162.
- Ostfeld R.S.* The ecology of territoriality in small mammals // *Tr. Ecol. Evol.* 1990. V. 5. P. 411–415.
- Own L.S., Iqbal R., Patel P.D.* Maternal separation alters serotonergic and HPA axis gene expression independent of separation duration in c57bl/6 mice // *Brain Res.* 2013. V. 1515. P. 29–38.
- Park S.W., Lee J.G., Seo M.K. et al.* Epigenetic modification of glucocorticoid receptor promoter I₇ in maternally separated and restraint-stressed rats // *Neurosci. Lett.* 2017. V. 650. P. 38–44.
- Perkeybile A.M., Griffin L.L., Bales K.L.* Natural variation in early parental care correlates with social behaviors in adolescent prairie voles (*Microtus ochrogaster*) // *Front. Behav. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 21.
- Phelps S.M.* From endophenotypes to evolution: social attachment, sexual fidelity and the avpr_{1a} locus // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010. V. 20. P. 795–802.
- Phelps S.M., Ophir A.G.* Monogamous brains and alternative tactics: neuronal V1aR, space use and sexual infidelity among male prairie voles // *Cognitive ecology II* / Eds R. Dukas, J.M. Ratcliffe. Chicago: Univ. Chicago Press, 2009. P. 156–176.
- Pickard B., Dean W., Engemann S. et al.* Epigenetic targeting in the mouse zygote marks DNA for later methylation: a mechanism for maternal effects in development // *Mech. Develop.* 2001. V. 103. P. 35–47.
- Pollard K.A., Blumstein D.T.* Time allocation and the evolution of group size // *Anim. Behav.* 2008. V. 76. P. 1683–1699.
- Rakyan V., Whitelaw E.* Transgenerational epigenetic inheritance // *Curr. Biol.* 2003. V. 13. P. 6.
- Reiczigel J., Lang Z., Rózsa L., Tóthmérész B.* Measures of sociality: two different views of group size // *Anim. Behav.* 2008. V. 75. P. 715–721.
- Reik W., Romer I., Barton S.C. et al.* Adult phenotype in the mouse can be affected by epigenetic events in the early embryo // *Development.* 1993. V. 119. P. 933–942.
- Roberts R.L., Williams J.R., Wang A.K., Carter C.S.* Cooperative breeding and monogamy in prairie voles: influence of the sire and geographic variation // *Anim. Behav.* 1998. V. 55. P. 1131–1140.
- Rodenburg T.B.* The role of genes, epigenetics and ontogeny in behavioural development // *App. Anim. Behav. Sci.* 2014. V. 157. P. 8–13.
- Rodgers A.B., Morgan C.P., Bronson S.L. et al.* Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. P. 9003–9012.
- Rosenblatt J.S., Ceus K.* Estrogen implants in the medial preoptic area stimulate maternal behavior in male rats // *Horm. Behav.* 1998. V. 33. P. 23–30.
- Roth T.L., Lubin F.D., Funk A.J., Sweatt J.D.* Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene // *Biol. Psychiatry.* 2009. V. 65. P. 760–769.
- Shepard K.N., Michopoulos V., Toufexis D.J., Wilson M.E.* Genetic, epigenetic and environmental impact on sex differences in social behavior // *Physiol. Behav.* 2009. V. 97. P. 157–170.
- Skinner M., Anway M., Savenkova M., Gore A.* Transgenerational epigenetic programming of the brain transcriptome and anxiety behavior // *PLoS One.* 2008. V. 3. P. 3745.
- Slobodchikoff C.N.* Resources and the evolution of social behavior // *A new ecology: novel approaches to interactive systems* / Eds P.W. Price, C.N. Slobodchikoff, W.S. Gaud. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc. 1984. P. 227–251.
- Solomon N.G., Keane B.* Reproductive strategies in female rodents // *Rodent societies – an ecological and evolutionary perspective* / Eds J.O. Wolff, P.W. Sherman. Chicago: Univ. Chicago Press, 2007. P. 42–56.
- Stolzenberg D.S., Grant P.A., Bekiranov S.* Epigenetic methodologies for behavioral scientists // *Horm. Behav.* 2011. V. 59. P. 407–416.
- Stolzenberg D.S., Stevens J.S., Rissman E.F.* Experience-facilitated improvements in pup retrieval; evidence for an epigenetic effect // *Horm. Behav.* 2012. V. 62. P. 128–135.
- Szyf M.* Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics // *Tr. Mol. Med.* 2015. V. 21. P. 134–144.
- Trainor B.C., Marler C.A.* Testosterone, paternal behavior, and aggression in the monogamous California mouse (*Peromyscus californicus*) // *Horm. Behav.* 2001. V. 40. P. 32–42.
- Trainor B.C., Marler C.A.* Testosterone promotes paternal behaviour in a monogamous mammal via conversion to oestrogen // *Proc. R. Soc. Lond. B.* 2002. V. 269. P. 823–829.
- Tsigos C., Chrousos G.P.* Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress // *J. Psychosom. Res.* 2002. P. 865–871.
- Turner J.D., Kirschner S.A., Molitor A.M. et al.* Epigenetics // *International encyclopedia of the social and behavioral sciences.* 2015. P. 839–847.
- Uvnäs-Moberg K.* Neuroendocrinology of the mother-child interaction // *Tr. Endocrinol. Metabol.* 1996. V. 7. P. 126–131.
- Uvnäs-Moberg K.* Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions // *Psychoneuroendocrinology.* 1998. V. 23. P. 819–835.
- van Schaik C.P., van Hooff J.A.R.A.M.* On the ultimate causes of primate social systems // *Behaviour.* 1983. V. 85. P. 91–117.
- Vasanthi D., Mishra R.K.* Epigenetic regulation of genes during development: a conserved theme from flies to mammals // *J. Gen. Genom.* 2008. V. 35. P. 413–429.
- Waddington C.H.* The epigenotype // *Endeavour.* 1942. V. 1. P. 18–20.
- Walsh C.J., Fleming A.S., Lee A., Magnusson J.E.* The effects of olfactory and somatosensory desensitization on Fos-like immunoreactivity in the brains of pup-ex-

- posed postpartum rats // *Behav. Neurosci.* 1996. V. 110. P. 134–153.
- Weaver I.C. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention. *Nature versus nurture: let's call the whole thing off* // *Epigenetics*. 2007. V. 2. P. 22–28.
- Weaver I.C., Cervoni F., Champagne A. et al. Epigenetic programming by maternal behavior // *Nat. Neurosci.* 2004. V. 7. P. 847–854.
- Weaver I.C.G., Meaney M.J., Szyf M. Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood // *PNAS USA*. 2006. V. 103. P. 3480–3485.
- Weaver I.C., D'Alessio A.C., Brown S.E. et al. The transcription factor nerve-growth-factor-inducible-protein A mediates epigenetic programming: altering epigenetic marks by immediate-early genes // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 1756–1768.

Epigenetic Programming of Behavioral Phenotypes and the Evolution of Sociality in Rodents

V. S. Gromov*

Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Moscow, Russia

*e-mail: vs_gromov@mail.ru

Received October 24, 2019

Revised October 24, 2019

Accepted October 24, 2019

In rodents, the evolution of sociality means transition from solitary living to a family-group lifestyle which is characterized by the most complicated social organizations. Variation in rodent behavior related to the evolution of sociality results from the operation of neuroendocrine mechanisms leading to epigenetic (re)programming of the behavior and, subsequently, emergence of new heritable phenotypes as a basis for further selection. In this article, the epigenetic effects on rodent behavior promoting formation of a family-group social organization and, consequently, the evolution of sociality in rodents, are considered.

Keywords: rodents, sociality, epigenetics, evolution