**УДК 575: 575. 8+89** https://doi.org/10.7124/FEEO.v39.1826

**ВАГІН Ю. В.**

*Інститут молекулярної біології і генетики НАН України,*
*Україна, 03680, м. Київ, вул. Акад. Заболотного, 150, v.i.kashuba@imbg.org.ua*

# ПОДОЛАННЯ КРИЗИ СИНТЕТИЧНОЇ ТЕОРІЇ БІОЛОГІЧНОЇ ЕВОЛЮЦІЇ

Концепція біологічного виду, розроблена Майром, фактично пояснювала лише спосіб існування виду, але пояснити процес видоутворення вона не змогла. Раніше Дарвіну також не вдалося це зробити. В обох випадках дане інтелектуальне фіаско мало під собою об'єктивну, хоч і відмінну, підставу. Причиною невдачі Чарльза Дарвіна стали відсутність визнаної науковою спільнотою корпускулярно-константної теорії спадковості, а також відсутність уявлення про елементарну одиницю еволюції – популяцію. Це унеможливлювало формування концепції видоутворення. У результаті прихильники вчення Дарвіна до кінця XIX століття зосередили свою увагу на розробці філогенетичних закономірностей еволюції, ґрунтуючись при цьому на аналізі морфологічних, палеонтологічних та ембріологічних даних. Що ж до невдачі Майра, вона також носила системний характер: її джерелом була сама синтетична теорія біологічної еволюції (СТЕ), що описує еволюцію виду, як популяційну динаміку зміни частот виключно структурних генів. Однак, виходячи з популяційної динаміки зміни частот зазначених генів, можна було пояснити лише механізмом адаптивної еволюції, але неможливо було пояснити, що лежить в основі формування нового виду.

*Ключові слова*: генетичний механізм морфологічної еволюції; новий еволюційний синтез, філогенез, регуляторні гени.

У другій половині XX століття чітко окреслилася криза СТЕ. Сукупність ряду недоліків СТЕ ставила під сумнів провідну роль природного відбору в історичному формоутворювальному процесі і тим самим підривало основи еволюційної генетики. Необхідно відзначити, що на сьогоднішній день отримані численні дані, що підтверджують провідну роль позитивного відбору у підтримці та реорганізації генетичної структури популяцій і, таким чином, зазначене вище положення про вузькість емпіричної бази можна вважати дезавуйованим. Подолання кризи СТЕ пов'язане із вісімдесятими роками XX століття. Воно ознаменувалося її глибокою ревізією, що знайшла своє вираження у новому еволюційному синтезі (НЕС), здійсненому між еволюційною генетикою та генетикою розвитку (Gilbert, 1991). На думку Гілберта даний синтез: «може призвести до переоцінки наших уявлень про механізми, що лежать в основі еволюційної зміни та різноманітності тварин». На чільне місце НЕС було поставлено завдання пошуку відповіді на питання про генетичний контроль формування морфологічних ознак. Його відправною точкою стали результати досліджень (King and Wilson, 1975), які встановили, що відмінності між кількома гомологічними структурними генами шимпанзе (*Pan troglodytes*) та сучасної людини (*Homo sapiens sapiens*) – видів, які належать до двох самостійних родів підродини Гомінінів (*Hominінae*) (Schuh and Brower, 2009), становили близько 1%. Отримані через 30 років результати повного сіквенсу їх геномів виявилися напрочуд близькими до цієї оцінки (Cheng et al., 2005). Кінг і Вільсон, ґрунтуючись на результатах своїх досліджень, дійшли радикального висновку, що суттєві морфологічні відмінності між шимпанзе та людиною могли бути обумовлені видоспецифічною дією регуляторних генів, або (згідно із сучасною термінологією) генів розвитку. Розвиваючи теоретичне положення Кінг і Вільсона про видоспецифічну дію регуляторних генів, Рефф і Кофмен постулювали наявність у вищих організмів морфогенетичних програм онтогенезу, що формуються природним відбором на базі порівняно невеликої кількості генів-регуляторів, які функціонують як перемикачі альтернативних станів або шляхів їхнього розвитку (Raff and Kaufman, 1983). Подібний механізм управління

© 2026 Вагін Ю. В. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

онтогенезом здатний забезпечувати морфологічні зміни, зокрема й досить швидкі (сальтаційне видоутворення), у геологічному масштабі часу (Barresi and Gilbert, 2020). Результатом цього процесу можуть бути еволюційні вибухи, що призводять до нових планів будови організмів. Ці плани виникають внаслідок здійснюваної шляхом позитивного відбору модифікації морфогенетичних програм розвитку, що контролюють формування попередніх до них планів будови організмів. Це положення знайшло переконливе підтвердження в молекулярно-генетичних дослідженнях останніх років, результати яких виявили наявність обмеженої кількості консервативних сигнальних шляхів, які використовуються в морфогенезі у представників видів, що знаходяться один від одного на різних еволюційних відстанях (Floc'hlay, 2022). У свою чергу, структурні гени, на думку Реффа і Кофмена, відіграють провідну роль в адаптації основного типу онтогенезу до середовища проживання, яке поступово змінюється у видів, що повільно еволюціонують. Цей процес перебуває під контролем потужного стабілізуючого відбору та здійснюється шляхом «поступової заміни варіантних алелів відповідно до уявлень класичної теорії еволюції» (Raff and Kaufman, 1983). Однак Рефф і Кофмен істотно збагатили ці уявлення, розробивши, зокрема, теоретичне положення про різну роль носіїв спадкової інформації – структурних і регуляторних генів – в еволюційному процесі, закріпивши за першими провідну роль в адаптивній еволюції, а за другими – у морфологічній еволюції. При цьому філогенез представлявся як різношвидкісний процес, що повільно протікає протягом тривалих періодів геологічного часу в ході адаптивної еволюції, і суттєво прискорюється протягом більш коротких часових періодів у ході морфологічної еволюції. Отже, подолання кризи СТЕ було безпосередньо пов'язане з новим еволюційним синтезом, який полягав у поєднанні еволюційної генетики та генетики розвитку (Barresi and Gilbert, 2020). Наслідком виходу з нього стала зміна понятійного апарату еволюційної генетики, що спричинило трансформацію її теоретичних основ. Поряд із цим, у рамках НЕС нарешті була отримана переконлива відповідь на питання про механізм видоутворення у вищих організмів, яку, з різних причин, так і не змогли дати автори (Darwin, 1872; Mayr, 1942) теорії еволюції видів шляхом природного відбору та концепції біологічного виду.

*Експериментальні докази, що підтверджують ключову роль регуляторних генетичних елементів у морфологічній еволюції.*

Одна з найпоширеніших тенденцій в еволюції тіла тварин полягає у зміні кількості і типу частин, що повторюються. Основною ознакою, на підставі якої виділяють окремі класи членистоногих, є кількість сегментів, а також кількість та тип кінцівок. Аналогічним чином класи хребетних розрізняються за кількістю і типом хребців: шийні, грудні, поперекові, крижові. При цьому, відмінність у числі і формі структур, що повторюються, спостерігається не тільки між високоранговими таксономічними групами, а й серед представників споріднених видів або популяцій (Darwin, 1872). Наприклад, у багатьох озерах Північної Америки мешкають представники двох популяцій триголкової колюшки *Gasterosteus aculeatus*, що отримала видову назву за кількістю шипів, розташованих перед спинним плавником. При цьому, триголкова колюшка має додатковий шип, що є частиною її черевного плавця. Представники виду *G. aculeatus* мають виражений тазовий скелет, що складається з двосторонніх тазових шипів, які зчленовуються в трилеарних суглобах із тазовим поясом, що лежить під ними. Тазовий пояс покриває частину вентральної поверхні і простягається вгору збоку риби у вигляді висхідного відростка, який зчленовується зі шкірними броньовими пластинами. Встановлено, що тазові структури захищають колюшок від хижаків з м'яким ротом, являючи собою захисну структуру, що збільшує ефективний діаметр риби і тим самим перешкоджає їх поглинанню хижаком. Однак у кількох популяціях прісноводної колюшки відбулася повна або часткова втрата тазового скелета, ймовірно, які відповідь на локальну відсутність хижих риб або хижацтво макробезхребетних, які зазвичай хапають колюшок за спинні та тазові шипи. Показано, що в придонній частині дрібних водойм живуть особини з редукованими черевними шипами, а у відкритій, глибокій воді – з добре розвиненими (Shapiro et al., 2004). Черевний шип триголкової колюшки є частиною її черевного плавника, а черевні і грудні плавники – структури, що повторюються. Розмір черевного шипа колюшки знаходиться під контролем природного відбору, оскільки його довжина безпосередньо корелює з ефективністю захисту колюшки у відкритих водоймах від більших хижих риб. Навпаки, в придонній частині озера черевний шип робить її вразливою, оскільки личинки бабок захоплюють молодих колюшок за шипи і

поїдають їх. Таким чином, у цих умовах проживання власники довших шипів вибірково елімінуються, підпадаючи тим самим під дію негативного відбору. Еволюція зазначених популяцій колюшок має недовгу історію. Озера їхнього проживання утворилися внаслідок танення льодів приблизно 10000 років тому. Спочатку їх заселили особини океанської колюшки, які кілька разів давали початок популяціям з довгими та короткими шипами (Bell et al., 2004). Колюшки із зазначених популяцій схрещувалися, залишаючи потомство. Аналіз результатів цих схрещувань дозволив ідентифікувати гени, відповідальні за зміни форми тіла колюшок (Peichel et al., 2001). З'ясувалося також, що зменшення розміру черевного шипа у представників придонної популяції колюшок викликано порушенням розвитку зачатка їхнього плавника. Було також ідентифіковано відповідальний за ці зміни ген, який виявився одним із генів «набору інструментів», відомий під назвою *Pitxi* (Shapiro et al., 2004). Це типовий «інструментальний» ген, який контролює експресію низки генів риб, представлений також у геномі інших тварин. Однак з'ясувалося, що черевний плавець риб редукувався не в наслідок мутації гена *Pitxi*, оскільки порівняння послідовностей білків PITXI не виявило відмінностей між рибами з довгими і короткими черевними шипами. Цей парадокс, вирішується, якщо врахувати, що крім кодуючої послідовності кожен ген має некодуючу послідовність ДНК, яка виконує регуляторну функцію. Встановлено, що у колюшки з укороченим черевним шипом ген *Pitxi* не має прямого впливу на розвиток черевного плавника, оскільки даний процес корелюється зі змінами в структурі перемикача, який контролює експресію даного гена в задніх кінцівках, що призводить до специфічної зміни цієї частини скелета, а опосередковано і черевного шипа риби. Цей факт вказує на те, як зміни регіонів ДНК, що контролюють експресію генів, можуть сприяти швидкій еволюції анатомічних ознак. Регуляторні послідовності ДНК містять елементи, що працюють як перемикачі, які визначають час і місце експресії відповідного гена. Таким чином, вдалося продемонструвати вплив регуляторних генів на довжину черевного шипа риб, структури, що повторюється і відіграє важливу роль в еволюції їх тіла. Отже, кінцівки філогенетично різноманітних хребетних демонструють велику варіативність у тварин адаптованих до різних умов навколишнього середовища. Зокрема, у рептилій, амфібій, морських ссавців, а також риб, структури задніх кінцівок характерно редуковані або відсутні. Редукція задніх кінцівок відбувалася в еволюції хребетних кілька разів. У китоподібних і ламантинів задні кінцівки значною мірою редукувалися в процесі перетворення сухопутних предків цих тварин на морських мешканців. Зменшення розмірів кінцівок або їхнє повне зникнення відбулося також у змій і безногих ящірок (Darwin, 1872). Ген *Pitxi* було картировано в хромосомній ділянці, що контролює більшість варіацій розмірів таза. Як зазначалося вище, у риб з редукованим тазом виявляється та сама ліво-права асиметрія, що й у мишей з нокаутом гена *Pitxi*, проте, зміни в послідовності білка PITXI відсутні. В той же час у колюшок з редукованим тазом, у попередників тазових та хвостових плавників виявляються сайт-специфічні регуляторні зміни експресії гена *Pitxi*. З цього випливає, що мутації в регуляторних генах, які контролюють розвиток тазу, можуть забезпечувати механізм для створення швидких змін скелета в природних популяціях, зберігаючи при цьому їхню роль в інших морфологічних процесах (Shapiro et al., 2004). Таким чином, мутації в гені *Pitxi* або функціонально пов'язані з ним мутації в генах *Tbx4* і *Tbx5* (Bruneau et al., 2001) можуть сприяти еволюційній редукції тазових структур у природних популяціях триголкових колюшок. У огляді (Pearson et al., 2005) поставлено питання, яке є ключовим, у процесі вивчення генетичних механізмів, що контролюють морфологічну еволюцію представників царства тварин, – «як еволюція геному призводить до такого дивовижного розмаїття форм їх тіл?». Автори зазначеного огляду відзначають, що певну інформацію про таку фундаментальну проблему розвитку було отримано при вивченні мутацій гомеобоксних (*Hox*) генів, наголошуючи на тому, що ця родина генів істотно впливає на морфологію *Drosophila melanogaster*. Крім того з'ясувалося, що *Hox* гени присутні та експресуються у вигляді подібних патернів у геномі практично кожної білатеральної тварини, і, можливо, існували ще задовго до виникнення білатералів, а їхню наявність та функцію встановлено у складі генома *D. melanogaster*. Ці гени отримали назву гомеозисних. Також було зазначено, що у тварин, від нематод до ссавців, мутації *Hox* генів призводять до морфологічних дефектів, обмежених дискретними сегментними зонами вздовж передньо-задньої осі (anterior-posterior, A-P), що іноді включають в себе гомеозисні трансформації, подібні до тих, що зустрічаються у *D. melanogaster*. Отже, однією з встановлених

функцій різних членів родини *Hox*-генів є вибір однієї з A-P дискретних сегментних зон. Ці гени завдяки контролю аксіальної морфології також впливають, усередині A-P регіонів, на морфологію різноманітних органів, тканин і типів клітин. Однак концентрація уваги на ролі *Hox* генів стосовно здебільшого контролю осьових якісних особливостей A-P або ORAL-ABORAL, є спрощеним поглядом на їх функцію. Це пов'язано з тим, що їх різноманітність і, відповідно, їх функція, що сформувалися впродовж 600 мільйонів років еволюції в геномах мільйонів ліній тварин, чітко свідчать про те, що найважливішою функціональною роллю *Hox* генів є формування онтогенетичних патернів (Pearson et al., 2005). Крім того, було встановлено, що *Hox* гени картуються в різних хромосомних і паралогічних кластерах, які зазвичай розташовуються колінеарно щодо самостійних доменів їх експресії, які часто перекриваються. При цьому, *Hox* гени мають свої ініціальні передні межі експресії в епідермальних, нейральних та мезодермальних клітинах в області середини голови, а *Hox* гени хвоста мають свої ініціальні передні межі експресії у відповідних типах клітин у задній частині живота. Після ініціації закладання меж *Hox* генів, патерни їхньої експресії стають лабільними всередині обмежених великих доменів. Гомеодоменові транскрипційні чинники, що кодуються за допомогою *Hox* генів, активують і репресують батареї генів нижчого рівня безпосереднім з'єднанням з послідовностями їх ДНК у чутливих до *Hox* генів енхансерах. *In vitro*, HOX білки можуть з високою спорідненістю поєднуватися як з мономерними, так і з мультимірними послідовностями специфічних сайтів зв'язування ДНК за винятком Labial/Homeobox1 (LAB/HOX1) класу білків, які з'єднуються майже лише як гетеродимери з Pre-B-cell homeobox /CEH-20 (PBC) класом білків (Pearson et al., 2005). Однак, *in vivo*, HOX білки з'єднуються з ДНК і регулюють її транскрипцію за допомогою широкого набору сайтів зв'язування. З багатьма енхансерами-мішенями HOX білки вступають у кооперацію, з'єднуючись з канонічними гетеродимери-зв'язувальними сайтами членів сімейства PBC гомеодоменових білків (так званих PBX у ссавців, EXD *у D. melanogaster*, CEH-40 і CEH-20 у *C. elegans*). Функціональний регуляторний комплекс, що діє на Hox-чутливі елементи, часто задіюється HOX-PBC-MEIS гетеротримерами. Частково, це відбувається завдяки різним перевагам у зв'язуванні певних HOX білків цими гетеротримерними комплексами, а частково, завдяки PBC/MEIS-незалежним механізмам, які активуються і репресуються комбінаціями генів, що самостійно перекриваються. Як наслідок, закладаються морфологічні відмінності в аксіальних доменах. Аналогічні факти наведено в огляді Керрола (Carroll, 2005). Отже, після 30 років з моменту публікації основоположної праці (King and Wilson, 1975), в якій висловлено припущення про те, що генетичний контроль морфологічних ознак зумовлений видоспецифічною дією регуляторних генів, було зібрано фактичний матеріал, що підтверджує зазначене припущення (Pearson et al., 2005). Загалом схеми тіла членистоногих і чотирилапих еволюціонували навколо використання доволі стабільного набору *Hox* генів у кожному із зазначених типів тварин (Carroll, 2005). Стабільність кількості генів *Hox* та збереження послідовностей і функцій у *Hox*-ортологів створили враження, що функції HOX-білків суттєво не відрізняються. Однак в даний час відомо, що деякі з HOX-білків членистоногих, такі як HOX3, FUSHI TARASU, ULTRABITHORAX (UBX) і ANTENNAPEDIA. функціонально змінилися. Білки HOX3 та FUSHI TARASU, у разі їх делеції, що налічені у низки видів, набули нових функцій. Так, білок FUSHI TARASU деяких комах втратив мотиви послідовностей, які беруть участь у функціях HOX білків, і набув мотивів, що визначили його нову функцію, пов'язану із сегментацією їхніх тіл (Alonso et al., 2001). Подібним чином білок HOX3 втратив функцію HOX білків у комах, набувши нової функції: формування патерну дорсовентральної осі. Згодом він зазнав дуплікації, у результаті якої утворилися два дивергентних гена, що беруть участь у ранньому формуванні патерна двох осей тіла в одній кладі мух. Водночас у білку UBX еволюціонували функціональні послідовності, однак сам білок зберіг функцію HOX. Результати порівняльних та функціональних досліджень показали, що карбоксикінець білка UBX був подовжений у підтипі ракоподібних і слугує в них доменом, що модулює активність вказаного білка (Ronshaugen et al., 2002). У комах цей домен замінений коротким мотивом, багатим на глутамін/аланін, який добре зберігався протягом більш ніж 300 млн років еволюції комах. Дослідивши такі HOX білки членистоногих, дійшли висновку, що деякі з найбільш консервативних білків можуть, за певних обставин виявляти різноманітні, зокрема нові функції (Galant and Carroll, 2002). Наведені вище дані можуть свідчити про те що відбір проти змін

кодування ослаблений через функціональну надмірність серед *Hox* генів. Навіть у рідкісних випадках еволюції кодувальної послідовності білків зміни регуляторної послідовності є критичним компонентом трансформації їх функцій, а також подальшої диверсифікації функцій генів, що їх контролюють (Carroll, 2005).

Розглянемо роль гена *FOXP2* у морфологічній еволюції.

Порівнюючи альтернативні гіпотези про участь гена *FOXP2* або будь-якого іншого гена в морфогенезі, необхідно поставити наступні питання:

1. Чи використовується продукт гена у декількох тканинах? 2. Чи відомі мутації в кодувальній послідовності, або вони можуть бути плейотропними? 3. Чи містить локус кілька цис-регуляторних елементів? Якщо на всі ці питання відповіді будуть позитивними, то еволюція регуляторної послідовності є більш ймовірним способом еволюції, ніж еволюція кодувальної послідовності.

Для гена *FOXP2*, певно, відповіді на такі питання є позитивними. Цей ген експресується в головному мозку, в легенях, серці та кишечнику (Shu et al., 2001). Показано, що у пацієнтів із мутацією гена *FOXP2* дійсно є множинні порушення нервової системи (Carroll, 2005). Оскільки ген *FOXP2* експресується в різних органах і різних ділянках мозку, він, безумовно має безліч регуляторних елементів. Крім того, це величезний складний локус, що охоплює близько 267 т.п.н. Ґрунтуючись на простій середній розбіжності пар основ в 1,2%, між шимпанзе і людьми, у цьому інтервалі має бути понад 2000 нуклеотидних відмінностей. Таким чином, у некодуючих послідовностях закладено набагато більший потенціал функціональної дивергенції. З цієї причини немає підстав віддавати перевагу дивергенції кодувальної послідовності гена *FOXP2*, на противагу дивергенції його регуляторної послідовності, що вказує на високу ймовірність її провідної ролі в морфологічній еволюції. Відкриття гена *FOXP2* і його зв'язку з людською мовою спрямувало дослідників на вивчення його потенційної ролі в еволюції вокалізації в інших видів тварин. Так, навчання пісень розвинулося в трьох загонах птахів. Очевидно, що є певна поведінкова та нейронна схожість між співом птахів і людським мовленням з погляду використання гена *FOXP2* у критичні періоди розвитку слухових, рухових і мозкових центрів.

Проведений порівняльний аналіз кодувальних послідовностей гена *FOXP2* не виявив у них якихось амінокислотних замін, спільних для співочих птахів і людей, що навчаються співу, а також якихось фіксованих відмінностей у людей, що навчаються співу, та тих, хто не навчається. На цій підставі дослідники дійшли висновку, що «немає доказів ролі гена *FOXP2* в еволюції навчання вокалу». Однак цьому висновку суперечили данні дослідження експресії мРНК гена *Fox2* і білка FOXP2 в мозку різних людей, який розвивався і був сформованим, у тих, хто навчається співу, і тих, хто не навчається. Вражаюче збільшення експресії гена *Fox2* спостерігалося в так званому Х центрі, ділянці мозку, яка необхідна для людей, що навчаються вокалу, і відсутня у тих, хто цим не займається. Подібне збільшення експресії в Х центрі спостерігається також у зебрових зябликів у період онтогенезу мозку на стадії навчання вокалу. Крім того, в Х ділянці мозку дорослих канарок спостерігалися сезонні коливання експресії білка FOXP2, пов'язані зі змінами стабільності пташиного співу (Haesler et al., 2004).

Таким чином, було встановлено, що в Х центрі мозку в людей і птахів фіксуються помітні зміни в регуляції експресії білка FOXP2, що корелюють із розвитком їх вокального навчання. Ці зміни могли виникнути в результаті еволюції цис-регуляторних послідовностей білка FOXP2, а також регуляторних або кодуючих послідовностей факторів транскрипції, які контролюють цей білок. Контраст між негативними висновками, зробленими на основі аналізу кодувальних послідовностей зазначеного білка, та несподіваною кореляцією, виявленою під час порівняльного вивчення його експресії *in vivo*, вказує на помилку аналізу, пов'язану, під час розгляду еволюції вокалізації, винятково з кодувальними областями контролю послідовностей білка FOXP2 (Carroll, 2005).

Отже, продовжимо розгляд фактів, пов'язаних із питанням про шляхи виникнення нових ознак. Одним із найяскравіших прикладів тому є різноманітність устрою очей у царстві тварин. Спроба пояснення еволюції такого досконалого органу, як око, від самого початку була великою проблемою. Так, на підставі будови очей тварин Ернст Майр і Сальвіні-Плевен припустили, що очі під час еволюції виникали незалежним чином від 40 до 65 разів. На користь цього припущення трактували також результати порівняння анатомії ока і типів його фоторецепторних

клітин (Fernald, 2004). Але при цьому залишалося питання, як цей процес відбувався? Ґрунтуючись на зазначених вище уявленнях про конструкцію ока, вдалося визначити шляхи, якими могла розвиватися його оптична структура. Так, у разі постійно спрямованого відбору на збільшення обсягу виявленої просторової інформації, світлочутлива пляма за рахунок накопичення невеликих конструктивних поліпшень поступово перетворюється на сфокусоване лінзове око. При цьому верхня часова межа, необхідна для завершення цього процесу, навіть за найоптимістичнішими розрахунками могла становити кілька сотень тисяч років. Для представників більшості видів тварин зір вкрай важливий, оскільки є для них ключовою селективною перевагою впродовж усієї їх еволюції. Однак, при цьому, розгляд шляхів еволюції очей ускладнювався великою різноманітністю їх типів. Так, у процесі філогенезу органа зору виникло вісім різних оптичних рішень для фокусування світла. На цьому тлі, як встановлено, всі варіанти очей мали однакові молекулярні стратегії поглинання фотонів. Було також виявлено схожість у генетичній інформації, використовуваній в онтогенезі очей, що стало основою гіпотези про їхнє монофілетичне походження (Fernald, 2004). На підставі зазначених результатів було зроблено припущення про спільне походження різних типів очей у *Metazoa* шляхом інтеркалярної еволюції. Цей еволюційний процес характерний для багатьох видів, у яких спостерігається спадкоємність генів розвитку, що беруть участь в онтогенезі схожих – але не обов'язково гомологічних – очей (Fernald, 2004).

Серед них ген *eyeless* (*ey*) у дрозофілід та гомологічні йому гени *Small eye* миші та *Aniridia* людини. Ці гени мають велику ідентичність смислових послідовностей, положення трьох сайтів сплайсингу інтронів зазначених генів є консервативним і вони подібним чином експресуються в нервовій системі, що розвивається, а також в очах під час морфогенезу. Ген *ey* дрозофіли кодує фактор транскрипції, що зв'язується як із парним доменом, так і з гомеодоменом. Вказаний ген гомологічний гену *Small eye* та гену *Aniridia* людини. Мутації, які призводять до втрати їх функцій, як в генах комах, так і в генах ссавців, призводять до редукції або відсутності очних структур, а це вказує на те, що ген *ey* функціонує в морфогенезі очей як комах, так і ссавців. Шляхом цілеспрямованої експресії комплементарної ДНК гена *ey* в різних зачатках імагінальних дисків *D. melanogaster* індукувалися ектопічні структури очей на її крилах, ногах та антенах. Ектопічні очі виглядали морфологічно нормальними і складалися з груп повністю диференційованих оматидіїв з повним набором фоторецепторних клітин. Представлені вище результати підтверджують припущення, про те, що *ey* є головним геном, який контролює морфогенез очей. Оскільки гомологічні йому гени присутні у хребетних, асцидій, комах, головоногих і немертин, *ey* може функціонувати як головний ген, що контролює розвиток очей у всіх багатоклітинних тварин.

Отже, як показано вище, консервативний молекулярний механізм генетичного каскаду органа зору, в основі якого, знаходиться ген *Pax6*, вказує на те, що очі тварин походять від спільного прототипу. З'ясувалося також, що різні типи фоторецепторних клітин, а також пігментні та кришталикові клітини ока потребують певних комбінацій специфічних транскрипційних чинників, які контролюють програми їхнього диференціювання, як-то експресія опсинів у фоторецепторах, специфічний метаболізм нейротрансмітерів або ріст аксонів (Fernald, 2004).

Крім того, автор зазначеної публікації, порівнюючи молекулярні комбінаторні коди типів клітин існуючих очей тварин, реконструював їх філогенез. Його ілюстрацією стала еволюція циліарних і рабдомерних фоторецепторних клітин, що спостерігалася у філогенезі ока всіх білатеральних організмів, а також еволюція різноманітності клітинних типів у сітківці хребетних. На користь спільного походження очей він також трактував дані про те, що ретинальні ганглії, амакринові та горизонтальні клітини є еволюційно-сестеринськими типами, що походять від загального попередника рабдомерних фоторецепторних клітин. Подальші результати досліджень на нереїдах прояснили таємницю походження очей і фоторецепторів. Для візуального сприйняття очей комах та хребетних використовують відповідно рабдомерні та циліарні фоторецепторні клітини. Ці клітини мають різну архітектуру і передають світловий сигнал за допомогою певних фототрансдуктивних каскадів (Fernald, 2004). Так, хребетні мають очі камерного типу з єдиним кришталиком, а членистоногі – складні фасеточні очі, в яких зорову інформацію незалежним чином збирають безліч окремих зорових осередків. Водночас восьминоги і кальмари, представники загону головоногих, хоча і не є родичами хребетних, теж мають очі камерного типу. В їхніх ближчих родичів, двостулкових молюсків з загону уніонід, очі бувають трьох типів: камерні з єди-

ним кришталиком, дзеркальні з кришталиком і відбивачем, а також складні, складені з 10–80 осередків. У свою чергу, у представників роду морських багатощетинкових черв'яків *Platynereis* з родини нереїд є обидва типи клітин: рабдомерні фоторецепторні клітини в очах, і циліарні фоторецепторні клітини в головному мозку. Останні використовують фотопігмент, тісно пов'язаний з опсинами паличок і колбочок у хребетних (Arendt, 2003). Як показав порівняльний аналіз, обидва типи фоторецепторів з різними опсинами співіснували ще в *Urbilateria*, останнього спільного предка комах і хребетних, що змінило уявлення про еволюцію очей хребетних. Очевидно, очі хребетних тварин сформувалися з обох типів фоторецепторних клітин і мають між собою багато спільного, що розкриває процес їх філогенезу. Так, рабдомерні фоторецептори та їх r-опсин послугували для створення зорової системи у членистоногих і головоногих організмів, тоді як для створення зорової системи у хребетних природа використовувала циліарні фоторецептори та с-опсин. Крім того, рабдомерні рецепторні клітини в очах хребетних перетворилися на так звані гангліозні клітини сітківки, функція яких полягає у передаванні зорового сигналу до головного мозку. Таким чином, історія вивчення походження різноманітного устрою очей у царстві тварин почалася з гена безокості *eyeless*, необхідного для розвитку складного ока дрозофіл. З'ясувалося, що його інактивація призводить до припинення формування очей. Також встановлено, що кодований геном *eyeless* білок є гомологічним білкам, що кодуються аналогічними генами миші та людини. Велика структурна подібність між цими білками з певністю свідчить про їх гомологію. В даний час цей гомологічний для тварин білок отримав назву PAX-6. Надалі дослідники поставили перед собою таке завдання: з'ясувати чи є наявність однакових генів, які відповідають за онтогенез очей у хребетних, членистоногих, головоногих, двостулкових молюсків та інших представників класу тварин, простим збігом, або ж у цьому закладено глибший сенс. Іншими словами, чи використовували вони ген *Pax-6* для незалежної еволюції своїх очей «з нічого», чи очі, які здаються такими різними, мають більше спільного, ніж видається на перший погляд, і їх формування за участю гена *Pax-6* є відображенням якогось фундаментального принципу. У процесі його виконання з'ясувалося, що гени *Pax-6* миші та дрозофіли є структурно та функціонально взаємозамінними. Виходячи з цього, стало зрозуміло, що ці гени мають не тільки гомологічні послідовності, але також гомологічні функції, тобто є ортологами (Fernald, 2004). З'ясувалася також причина понад 500 мільйонолітньої консервації гена *Pax-6*. Оскільки ген *Pax-6* задіяний у розвитку очей настільки широкого кола організмів, малоймовірно, що під час цього процесу він використовувався випадково. Найімовірніше, його участь у розвитку ока має бути зумовлена глибокою історичною ретроспективою. Це означає, що загальний предок тварин спочатку використовував саме ген *Pax-6* для створення якихось, можливо дуже примітивних очей, а все їх подальше розмаїття, що розвинулося в процесі філогенезу його нащадків, таким чином, ґрунтувалося на загальній морфологічній еволюції. Представлений аналіз цього процесу показує, що побудова складних органів відбувається внаслідок складання великої кількості різних типів клітин, а також, що під час еволюції очей сучасних тварин продовжували використовуватися все ті ж типи генів, а відповідно, і клітин (Fernald, 2004).

Таким чином, морфологічна еволюція ока є повторюваним актом побудови його складних варіантів із простіших «протоочей», яким, за допомогою однотипних «будівельних матеріалів» та «інструментів», керував природний відбір. Крім того, вона є найважливішим джерелом інформації про філогенетичні механізми, що лежать в основі створення будь-яких складних морфологічних структур. З'ясувалося, що еволюція очей, поряд з уже встановленими причинами, також зумовлена розвитком візуально керованої поведінки, яка постійно збільшує вимоги до фоторецепторних органів (Nilsson, 2013). На думку автора, почавши з неспрямованої фоторецепції, еволюційна послідовність продовжувалась у бік спрямованої фоторецепції, а потім від зору з низькою роздільною здатністю до зору з високою роздільною здатністю. Зроблені ним розрахунки фізичних параметрів для цих чотирьох сенсорних завдань свідчать про те, що вони корелюють з основними інноваціями в еволюції ока і, таким чином, працюють як природна класифікація для аналізування еволюції його функції. Своєю чергою, аналіз функції органа зору, що ґрунтується на існуючих молекулярних та морфологічних даних, дає змогу припустити, що *urbilateria* мала простий набір рабдомерних і циліарних рецепторів, що використовувалися для направленої фоторецепції, а дуплікації органів, їх позиційні та функціональні зрушення, пояснюють наявність різних патернів очей і фоторецеп-

торів, присутніх у сучасних тварин. Окрім того, з результатів аналізу випливає, що в ході філогенезу тварин спрямована фоторецепція розвивалася незалежно, щонайменше двічі, передуючи останньому загальному предку білатерій, а також кілька разів цей філогенез приводив до істинного зору в різних групах білатерій і кнідарій. Цей сценарій сумісний з ключовою роллю гена *Pax6* у розвитку очей у тварин.

Весь процес, починаючи від першого опсина і до виникнення зору з високою роздільною здатністю, тривав близько 170 мільйонів років і майже завершився до початку кембрію, тобто близько 530 мільйонів років тому. Отже, еволюція від тіньових детекторів до множинних спрямованих фоторецепторів також призвела до вторинних випадків еволюції очей у двостулкових молюсків, віялових черв'яків і хітонів (Nilsson, 2013). У процесі дослідження геномів риб-анемонів було ідентифіковано сім генів, які відповідають за функцію їхнього зору і присутні у всіх п'яти підродинах генів посинів хребетних. Водночас, у них виявлено дуплікації гена опсина *SWS1*, чутливого до УФ випромінювання, які продукували два функціональні паралоги зорового гена (*SWS1α* і *SWS1β*) і псевдоген. Також уперше в родині *Pomacentridae* (рифові риби) було знайдено окремі дублікати гена опсину *RH2A*, і виявлено якісні та кількісні нюанси експресії гена опсину *SWS1* у сітківці дорослих риб анемонів-клоунів (*Amphiprion ocellaris*), а також відмінності спектральної чутливості їх фоторецепторів. Ця мінливість корелює з екологією різних видів риб, що включає в себе відмінності водного середовища їхнього проживання: мутні озера, чисті океани, глибокі моря і бурхливі річки (Carleton et al., 2020). Зміни екотопів риб часто залежать від сезонів року, але вони також можуть зумовлюватися добовими, сезонними або онтогенетичними міграціями. Для адаптації, спрямованої на виживання в цих мінливих місцях проживання, селекція зорових систем риб сформувала набір механізмів, що модулюють спектральну чутливість у масштабі їхнього зорового діапазону. Ці механізми включають: оптичні середовища, що фільтрують світло; варіації типів і розмірів фоторецепторів для зміни поглинання світла та чутливості до нього; зміни зорових пігментів фоторецепторів для оптимізації піка їх чутливості (Cortesi et al., 2020). Зміни зорового пігменту можуть бути пов'язані зі зміною хромофора або змінами зазначених вище генів опсину. Мінливість опсину виникає внаслідок зміни послідовностей його генів, їх експресії чи коекспресії, а також їх дуплікації та елімінації. Ймовірно, будь-який організм, що має три зорові пігменти, здатний успішно вирішувати більшість візуальних завдань (Marshall et al., 2015). Селективні переваги використання світла як джерела інформації властиві різним типам існуючих очей. Наше розуміння джерела генетичної інформації, що використовується у програмах розвитку очей, швидко зростає (Carleton et al., 2020). Подані вище дані про формування та функціональну роль зорової системи тварин є одними з найяскравіших прикладів ролі природного відбору в еволюції популяцій.

**Інформація про фінансову підтримку, подяки**: відсутня.

**Конфлікт інтересів**: автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## References

1. Alonso C., Maxton-Kuechenmeister J., Akam M. Evolution of Ftz protein function in insects. *Current Biology*. 2001. Vol. 11 (18). P. 1473–1478. https://doi.org/10.1016/S0960-9822(01)00425-0.
2. Arendt D. Evolution of eyes and photoreceptor cell types. *The International Journal of Developmental Biology*. 2003. Vol. 47 (7–8). P. 563–571. https://doi.org/10.1387/ijdb.14756332.
3. Barresi M. J. F., Gilbert S. F. Developmental Biology. New York (USA): Oxford University Press, 2020. 758 p.
4. Bell M. A., Aguirre W. E., Buck N. J. Twelve years of contemporary armor evolution in threespine stickleback population. *Evolution*. 2004. Vol. 58 (4). P. 814–824. https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2004.tb00414.x.
5. Bruneau B. G., Nemer G., Schmitt J. P., Charron F., Robitaille L., Caron S., Conner D. A., Gessler M., Nemer M., Seidman C. E., Seidman J.G. A murine model of Holt-Oram syndrome defines roles of the T-box transcription factor Tbx5 in cardiogenesis and disease. *Cell*. 2001. Vol. 106 (6). P. 709–721. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00493-7.
6. Carleton K. L., Escobar-Camacho D., Stieb S. M., Cortesi F., Marshall N. J. Seeing the rainbow: mechanisms underlying spectral sensitivity in teleost fishes. *Journal of Experimental Biology*. 2020. Vol. 223 (8). P. 39–79. https://doi.org/10.1242/jeb.193334.
7. Carroll S. B. Endless forms most beautiful: The new science of evo devo and the making of the animal kingdom. New York : W. W. Norton and Company, 2005. 350 p.
8. Cheng Z., Ventura M., She X., Khaitovich P., Graves T., Osoegawa K., Church D., DeJong P., Wilson R. K., Pääbo S., Rocchi M., Eichler E. E. A genome-wide comparison of recent chimpanzee and human segmental duplications. *Nature*. 2005. Vol. 437 (7055). P. 88–93. https://doi.org/10.1038/nature04000.

9. Cortesi P. A., Conti S., Scalone L., Jaffe A., Ciaccio A., Okolicsanyi S., Rota M., Fabris L., Colledan M., Fagiuoli M., Belli L. S., Cesana G., Strazzabosco M., Mantovani L. G. Health related quality of life in chronic liver diseases. *Liver International*. 2020. Vol. 40 (11). P. 2630–2642. https://doi.org/10.1111/liv.14647.
10. Darwin C. The Origin of Species. 6th edition. London (England): Oxford University Press, 1872. 570 p.
11. Fernald R. D. Eyes: variety, development and evolution. *Review Brain Behaviour and Evolution*. 2004. Vol. 64 (3). P. 141–147. https://doi.org/10.1159/000079743.
12. Floc'hlay S. Computational analysis and modelling regulatory networks controlling embryonic development. Oxford : Clarendon Press, 2022. 173 p.
13. Galant R., Carroll S. B. Evolution of a transcriptional repression domain in an insect Hox protein. *Nature*. 2002. Vol. 415 (6874). P. 910-913. https://doi.org/10.1038/nature717.
14. Gilbert S. Developmental Biology. Massachusetts (USA): Sinauer associates, 1991. 891 p.
15. Haesler S., Wada K., Nshdejan A., Morrisey E. E., Lints T., Jarvis E. D., Scharff C. FoxP2 expression in avian vocal learners and non-learners. *Journal of Neuroscience*. 2004. Vol. 24, № 13. P. 3164–3175. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4369-03.2004.
16. King M. C., Wilson A. C. Evolution at two levels in humans and chimpanzees. *Science*. 1975. Vol. 188 (4184). P. 107–116. https://doi.org/10.1126/science.1090005.
17. Marshall J., Carleton K. L., Cronin T. Colour vision in marine organisms. *Current Opinion in Neurobiology*. 2015. Vol. 34. P. 86–94. https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.02.002.
18. Mayr E. Systematics and the Origin of Species. New York (USA): Columbia University Press, 1942. 334 p.
19. Nilsson D.-E. Eye evolution and its functional basis. *Visual Neuroscience*. 2013. Vol. 30, № 1–2. P. 5–20. https://doi.org//S0952523813000035.
20. Pearson J. C., Lemons D., McGinnis W. Modulating Hox gene functions during animal body patterning. *Nature reviews. Genetics*. 2005. Vol. 6 (12). P. 893–904. https://doi.org/10.1038/nrg1726.
21. Peichel C. L., Nereng K. S., Ohgi K. A., Cole B. L., Colosimo P. F., Buerkle C.A., Schluter D., Kingsley D. M. The genetic architecture of divergence between threespine stickleback species. *Nature*. 2001. Vol. 414, № 6866. P. 901–915. https://doi.org/10.1038/414901a.
22. Raff R. A., Kaufman Th. C. Embryos, genes, and evolution. The developmental-genetic basis of evolutionary change. New York (USA): Macmillan Publishing, 1983. 396 p.
23. Ronshaugen M., McGinnis N., McGinnis W. Hox protein mutation and macroevolution of the insect body plan. *Nature*. 2002. Vol. 415, № 6874. P. 914–917. https://doi.org/10.1038/nature716.
24. Schuh R. T., Brower A. V. Z. Biological Systematics: Principles and Applications. Comstock Pub. Associates (USA) : Cornell University Press, 2009. 456 p.
25. Shapiro M. D., Marks M. E., Peichel C. L., Blackman B. K., Nereng K. S., Jónsson B., Schluter D., Kingsley D. M. Genetic and developmental basis of evolutionary pelvic reduction in threespine sticklebacks. *Nature*. 2004. Vol. 428 (6984). P. 717–723. https://doi.org/10.1038/nature02415.
26. Shu W., Yang H., Zhang L., M M Lu, E E Morrisey. Characterization of a new subfamily of winged-helix/forkedhead (Fox) genes that are expressed in the lung and act as transcriptional repressors. *Journal of Biological Chemistry*. 2001. Vol. 276, № 29. P. 274–279. https://doi.org/10.1074/jbc.M100636200.

**VAGIN Yu. V.**
*Institute of Molecular Biology and Genetics of Natl. Acad. Sci. of Ukraine,*
*Ukraine, 03143, Kyiv, Akad. Zabolotnogo str., 150*

**OVERCOMING THE CRISIS OF THE SYNTHETIC THEORY OF BIOLOGICAL EVOLUTION**

The concept of a biological species, developed by Mayr, actually explained only the way a species exists, but it was able to explain the process of speciation. Darwin had also failed to do this before. In both cases, this intellectual fiasco had an objective, albeit different, basis. The reason for Charles Darwin's failure was the lack of a corpuscular-constant theory of heredity recognized by the scientific community, as well as the lack of an idea of the elementary unit of evolution - the population. This made it impossible to form the concept of speciation. As a result, supporters of Darwin's teachings until the end of the 19th century focused their attention on the development of phylogenetic laws of evolution, based on the analysis of morphological, paleontological and embryological data. As for Mayr's failure, it was also systemic in nature: its source was the synthetic theory of biological evolution (STE), which describes the evolution of a species as the population dynamics of changes in the frequencies of exclusively structural genes. However, based on the population dynamics of changes in the frequencies of these genes, it was possible to explain only the mechanism of adaptive evolution, but it was impossible to explain what lies at the basis of the formation of a new species.
*Keywords*: genetic mechanism of morphological evolution; new evolutionary synthesis, phylogeny, regulatory genes.

Надходження статті: 8 червня 2026 р.
Прийняття до друку після рецензування: 30 липня 2026 р.
Публікація: 30 листопада 2026 р.