

УДК 597.828:591.34

КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ В ПОСТЭМБРИОНАЛЬНОМ РАЗВИТИИ ОСТРОМОРДОЙ ЛЯГУШКИ (*R. ARVALIS*) ЧАСТЬ 3: МОДУЛЬНОСТЬ ИЛИ ЦЕЛОСТНОСТЬ РАЗВИТИЯ¹

© 2013 г. Е. А. Северцова, А. С. Северцов

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

119899 Москва, Ленинские горы

E-mail: SevertsovaEA@gmail.com

Поступила в редакцию 18.04.12 г.

Окончательный вариант получен 25.10.12 г.

Статический анализ морфометрии личинок постэмбриональных стадий развития остромордой лягушки позволил оценить степень и характер корреляционных связей развивающихся структур. Рассматривая корреляцию, как проявление множественных физиологических взаимодействий между развивающимися структурами, мы показали, что наиболее вероятным является сценарий развития структур личинок как целостного процесса сопровождающегося возрастанием доли незначительных коррелятивных связей при возрастании общего числа структур. При этом во время критических периодов развития наблюдается увеличение доли более сильных корреляционных взаимодействий между структурами, чье формирование происходит на этом этапе развития.

Ключевые слова: узловые стадии развития, филотипические стадии, модульность, изменчивость, коррелированность, *Rana arvalis*.

DOI: 10.7868/S0475145013030063

В течение эмбриогенеза всех позвоночных животных есть периоды морфологического подобия. В работах XX века авторы современных концепций стремятся назвать подобные периоды как “Körpergrundestalt” (Seidel, 1960), “филетические стадии” (Cohen, 1977), стадии “зоотипа/филотипа” (Slack et al., 1993), “филотипический период” (Sander, 1983; Richardson, 1995), “критический период” (Светлов, 1978) или “узловые стадии” (Дорфман, Черданцев, 1977). Демонстрируется синхронизация экспрессии НОХ – генов с филотипическими стадиями (Slack et al., 1993), преимущественное возникновение аномалий развития на этих стадиях и сокращение морфологической изменчивости, по сравнению с предшествующими и последующими стадиями развития. Для объяснения этого явления, были предложены модели песочных часов “houn-glass model” (Raff et al., 1991; Raff, 1996) или “phylotypic egg-timer” модель (Duboule, 1994). Однако более детальные исследо-

вания показали несоответствие теории песочных часов (Bininda-Emonds et al., 2003).

В настоящее время рассматриваются три эволюционные гипотезы, объясняющие возникновение таких периодов в развитии: а) случайные процессы, б) эпигенетические процессы и в) процессы естественного отбора. Каждая из этих гипотез имеет свое объяснение влияния генетической и средовой изменчивости в формировании филотипической стадии. Так, William (1992) считал, что подобие ранних стадий эмбрионального развития появляется как продукт совместного действия направленного/дивергентного отбора на поздних стадиях, а собственно филотипические стадии возникают не под действием отбора, а в результате увеличения фенотипической изменчивости связанной с увеличением сложности развивающегося зародыша. Kirschner и Gerhart (1998) рассматривали возникновение филотипических стадий как результат действия стабилизирующего отбора, создающего платформу для эволюционной стабильности организма. При этом действие стабилизирующей формы естественного отбора и эпигенетические процессы не исключают друг друга, поскольку изменчивость фенотипа является следствием действия аддитивной генетической из-

¹ Предлагаемая статья является третьей частью серии статей. Часть 1 посвящена изучению критических периодов в эмбриогенезе остромордой лягушки на основе анализа общих размеров зародыша, а часть 2 – на основе характеристик головных структур.

менчивости, воздействия окружающей среды и эпигенетического взаимодействия.

Идея эпигенетического эффекта придания формы развивающемуся эмбриону принадлежит Гексли (1942) и развита Уодингтоном (Waddington, 1953, 1956). В современной трактовке этой концепции филотипический период появляется как результат взаимодействий между клетками, тканями, развивающимися органами, поэтому изменения в одном элементе ведут к изменениям многих взаимодействующих структур и функций (Horder, 2006, 2008). Все стадии развития потенциально открыты для эволюционных преобразований, но поскольку эпигенетические взаимодействия так фундаментальны, ранние эволюционные стадии так стабильны (Horder, 2006). Предполагается, что фенотипическая изменчивость снижается на филотипической стадии и что генотипическая изменчивость увеличивается с увеличением числа генных взаимодействий.

Альтернативное объяснение этого: развитие может быть так изменчиво, что комбинируется из некоторого количества отдельных модулей (Raff, 1996; Wagner, Misof, 1993; Wagner, 1996). Модульность может быть описана как групповая характеристика процесса имеющего строгое взаимодействие ее составляющих по сравнению с характеристиками за пределами модуля. Модули могут охватывать разные уровни развития. Модули могут быть независимы от других модулей и могут ускоряться или запаздывать, или быть смещены во времени или в пространстве относительно друг друга. Изменения в одном модуле может происходить независимо от изменений в других модулях.

Предыдущие наши исследования, посвященные изучению узловых стадий развития, позволили выделить три группы признаков (Северцова, Северцов, 2011; 2012). Принадлежность признака к одной из групп определялась характером их изменчивости и коррелированности. Под коррелированностью мы понимали взаимозависимость развивающихся структур зародыша, выражаемую математически посредством коэффициента корреляции Спирмена. При значениях коэффициента больше 0.6 корреляция считалась условно высокой. При значении в диапазоне от 0.6 до 0.4 – средней, а при значении менее 0.4 – слабой. В состав первой группы отнесены признаки, характеризующие ростовые процессы в развитии: общая длина личинки (L_o), длина ее тела (L_b) и хвостовой пластины (L_x), ширина хвостовой пластины (W_x). Ко второй, – ширина (W_g) и длина головы (Dlg), длина морды (Dl) и ширина ротовой присоски (W). Эти признаки рассматривались нами как характеристики процессов дифференциации головных структур. К третьей группе отнесены признаки:

высота морды (Vis), высота ротовой присоски (H) и ширина ротового отверстия (R), а так же расстояние между зрачками глаз (eye). Для этих признаков не были выделены узловые стадии на исследованном промежутке развития.

Целью данного исследования было проведение оценки коррелированности развития головастика со стадии хвостовой почки до стадии почки задней конечности. Для выполнения этой цели была поставлено несколько задач: 1. Оценить корреляционные взаимодействия между признаками, характеризующими основные процессы развивающегося зародыша. 2. Провести оценку возможной модульности развития.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на постэмбриональных стадиях развития остромордой лягушки *Rana arvalis* Nills., собранных на нулевой стадии развития из водоемов двух районов города Москвы и из подмосковного водоема. В районе Южное Бутово из водоема, расположенного на окраине Битцевского парка, примерно в полукilометре от внешнего кольца МКАД, были взяты пробы от 6 кладок. Водоем представляет собой глубокую яму, заполняемую талой водой и содержащую большое количество бытового и промышленного мусора (полиэтиленовые пакеты, автомобильные покрышки и т.п.). Второй водоем располагался в районе Востряково, в 200 метрах от внутреннего кольца МКАД, рядом с бензозаправкой. Этот постоянный водоем пополняется как за счет талой воды, так и за счет воды, поступающей из соседних, более крупных прудов. Из него были собраны пробы от 6 кладок. Третий водоем, из которого осуществлялся сбор проб икры остромордой лягушки от пяти кладок, расположен в 50 км к западу от Москвы, на территории Звенигородской биологической станции МГУ. Этот водоем представляет собой зарастающее болото с достаточно кислой водой ($pH = 5.2$).

Пробы икры, объемом около 100 икринок от каждой кладки, переносились в лабораторию и помещались в кристаллизаторы с водой из нативных водоемов. Температура воды поддерживалась в пределах 15–19 градусов. Стадии развития определялись согласно таблицам Дабагян и Слепцовой (1975), разработанным для травяной лягушки, но часто аппроксимируемым и на развитие остромордой лягушки. Прослежено развитие с 27 по 39 стадии включительно. Каждые 3–4 часа по 10–15 личинок фиксировали 7% раствором формальдегида для последующего фотографирования при помощи фотокамеры, установленной на бинокulare фирмы Zeisse.

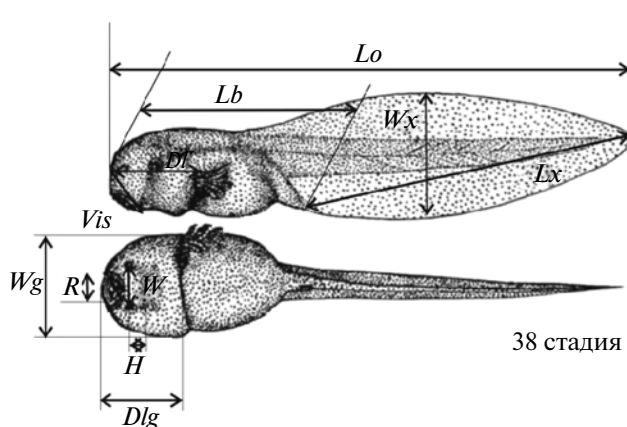


Рис. 1. Морфометрические признаки на примере 38 стадии развития остромордой лягушки (*Rana arvalis*). Обозначения признаков см. в тексте.

На основе полученных фотографий, с помощью программы Axio Vision (Zeisse) проводились промеры личинок по следующим признакам (рис. 1): общая длина личинки (Lo); длина тела личинки (Lb), от наиболее выступающей части головы до анального отверстия; длина хвостовой пластины (Lx), от анального отверстия до конца хвостовой пластины; и ширина хвостовой пластины (Wx), по наиболее широкой части середины хвостовой пластины; длина морды (Dl) – от основания жабр до наиболее выступающей части морды; высота морды (Vis) – от края присоски до точки наиболее выступающей части морды; ширина головы (Wg) – расстояние, измеренное по линии жаберных щелей у личинки, лежащей на спине; длина головы (Dlg) – расстояние, измеренное у личинки, лежащей на спине от линии жаберных щелей до наиболее выступающей точки морды; ширина присоски (W) – расстояние между валиками присоски; высота присоски (H) в сагиттальном направлении; ширина ротового отверстия (R) – расстояние между уголками ротового отверстия; расстояние между зрачками глаз (eye).

Полученные данные обрабатывали при помощи программ Excel и STATISTIKA 6.0. Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена и строились корреляционные графы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Построение корреляционных граф проводилось с таким расчетом, чтобы можно было оценить взаимодействие признаков включенных в одну группу (рис. 2). Взаимодействие между признаками первой группы наблюдается уже с 27 стадии развития и в дальнейшем число корреляционных пар и сила их взаимодействия остается на довольно высоком уровне. Коэффициенты корреляции

выше 0.6 между признаками “общая длина личинки” (Lo) и “длина туловища” (Lb) или “длина хвостовой пластины” (Lx). “Ширина хвостовой пластины” (Wx), как признак, маркирующий плавательные способности, характеризуется корреляционным взаимодействием с другими признаками группы на 36й и старших стадиях развития. У признаков второй группы значимые коэффициенты корреляции отмечены начиная только с 32 стадии. По мере развития взаимозависимость Wg , Dl , W и Dlg становится более очевидной: возрастает доля и сила значимых коэффициентов корреляции. Между признаками третьей группы наблюдаются только слабые и малочисленные взаимодействия. Начиная с 34 стадии развития только для пары Vis -eye отмечена значимая корреляция. Для других пар признаков если и есть корреляционные взаимодействия, то они крайне слабы. Таким образом, большинство значений коэффициентов корреляции Спирмена внутри выделенных групп не высоки и их реальное количество значительно меньше теоретически возможного.

Более наполнены корреляционные графы, отражающие взаимодействие признаков, относящихся к разным группам (рис. 3). При этом увеличение числа межгрупповых корреляций происходит в критический период развития (на узловых стадиях) и выражено, как правило, в появления и/или усилении коррелятивных связей для признаков, анализируемая стадия для которых является узловой (Северцова, Северцов, 2011; 2012). Эта картина наиболее наглядно отображена для стадий 32 и 33, являющихся узловыми для признаков Lo , Lx и W , и для 36й стадии – узловой для признаков Lb , Dl и Wg . Интересно отметить, что число корреляционных взаимодействий на других стадиях развития так же велико, но в их число входят в

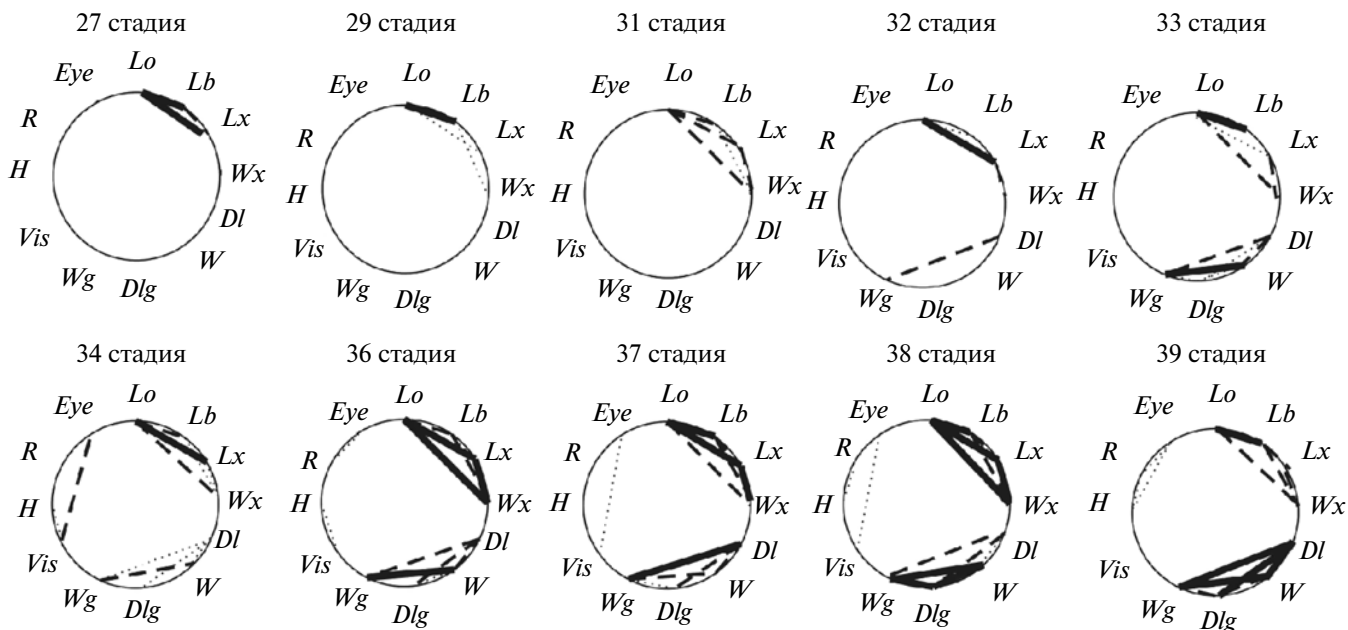


Рис. 2. Внутригрупповые корреляционные графы, построенные на основе значений коэффициентов корреляции Спирмена, рассчитанных для абсолютных значений признаков. Графы рассчитаны для каждой стадии. Значения коэффициентов корреляции меньше 0.4 обозначены точковой линией; значения больше 0.6 – толстой сплошной линией; значения коэффициентов корреляции больше 0.4, но меньше 0.6 – пунктирной линией.

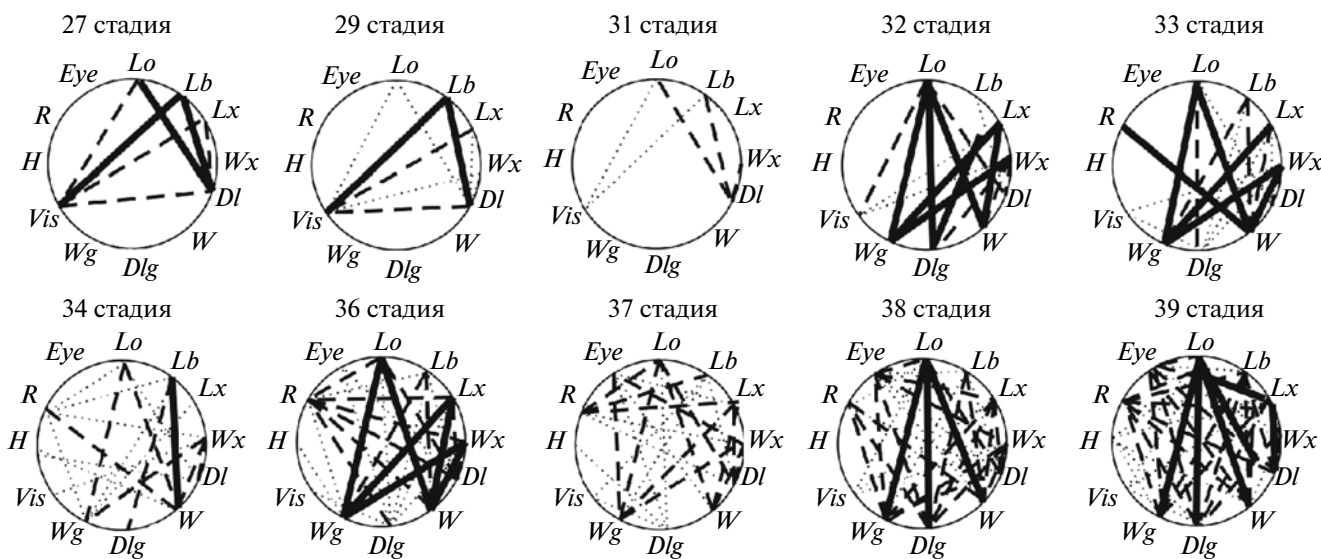


Рис. 3. Межгрупповые корреляционные графы, построенные на основе значений коэффициентов корреляции Спирмена, рассчитанных для абсолютных значений признаков. Графы рассчитаны для каждой стадии. Значения коэффициентов корреляции меньше 0.4 обозначены точковой линией; значения больше 0.6 – толстой сплошной линией; значения коэффициентов корреляции больше 0.4, но меньше 0.6 – пунктирной линией.

основном многочисленные не сильные корреляции. Обилие таких взаимодействий не позволяют объединить группы выделенных признаков в самостоятельные модули. Напротив, обилие межгрупповых взаимодействий демонстрирует регуля-

торный характер развития личинок остромордой лягушки.

Иным возможным механизмом регуляции развития может быть коррелятивные взаимодействия, наблюдаемые не между абсолютными зна-

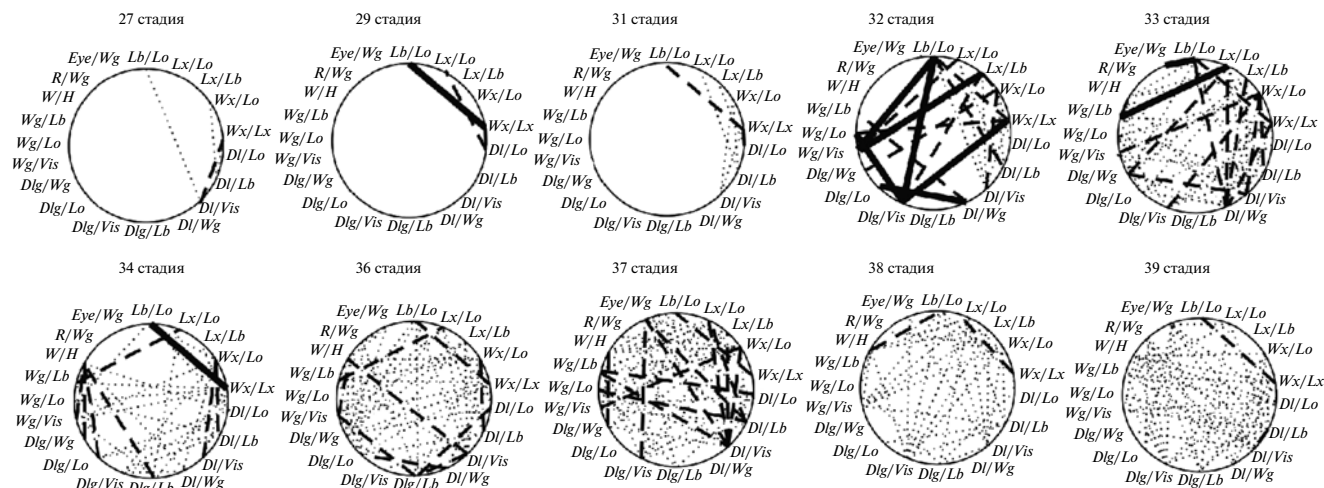


Рис. 4. Корреляционные графы для относительных значений признаков. Исключены все корреляции между компонентами пропорций (не указаны корреляции между парами Lb/Lo и Lx/Lo и т.д.). Графы рассчитаны для каждой стадии. Значения коэффициентов корреляции меньше 0.4 обозначены точковой линией; значения больше 0.6 — толстой сплошной линией; значения коэффициентов корреляции больше 0.4, но меньше 0.6 — пунктирной линией.

чениями признаков, а между их отношениями. Этот показатель можно рассматривать как характеристику согласованной пропорциональности развития (Imler et al., 2004). Как видно из рис. 4, сильные корреляции наблюдаются именно на тех стадиях, для которых выделены узловые стадии. Для доузловых стадий, т.е. с 27 по 31 включительно характерно немного слабых корреляционных взаимодействий, а на постузловых стадиях, 38 и 39й, доля корреляций сильно возрастает, но большинство из них не превышает значение 0.4. Собственно на узловых стадиях с 32 по 37 наблюдается устойчивая корреляция двух основных процессов: общего роста тела (Lb/Lo) и размеров хвостовой пластины (Wx/Lx). Однако, эта корреляция фактически единственная, остальные же корреляции, появляясь на одних стадиях, на последующих, либо становятся более слабыми, либо не значимыми. Это коррелятивное обилие может быть отражением только общей зарегулированности процесса развития, когда не только непосредственно все процессы развития, но и их взаимодействия находятся в постоянной согласованности друг с другом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие любого организма нельзя отрывать от проспективного значения — формирования функционирующих структур. Структуры (подсистемы организма) формируются и начинают функционировать к тому моменту, когда их функции необходимы, как компоненты приспособленности организма. П.К. Анохин (1968) назвал этот принцип системогенезом. Необходимость формирования адаптивной организации к началу следующего эта-

па онтогенеза в полной мере относится к целостному организму. У остромордой лягушки такими этапами являются вылупление и переход к активному плаванию. Морфометрический анализ развития позволяет математическими методами выявить взаимосвязь развивающихся структур и оценить их роль в общем развитии организма. На этом основании корреляций между признаками можно рассматривать как проявление множественных функциональных взаимодействий между развивающимися структурами (Raff, 1994; Schwenk, 2001; Schwenk, Wagner, 2003, 2004). Корреляции внутри групп признаков, характеризующих ростовые процессы или дифференциацию головных структур, показывают, что взаимозависимость показателей роста происходит до этапа начала функционирования органа. Хвостовая пластина начинает расти и приобретать пропорции, обеспечивающие плавание до расплытия головастиков по водоему. Размеры и пропорции головы складываются позже, на стадиях после вылупления, но их функционирование начинается только с переходом к активному кормлению. При этом связи между отделами развивающейся личинки оказываются многочисленными и разнообразными. Их становление может рассматриваться, как регуляторный механизм развития (Северцова, 2002).

Один из возможных сценариев такой регуляции развития основан на ситуации, когда, выступая в роли внутренних сдерживателей, корреляции снижают фенотипическую изменчивость, сужая степень свободы развития. В свою очередь, такое сужение варибельности развития той или иной структуры будет сопровождаться высокой степенью взаимодействия между элементами, которые в

дальнейшем разделяются на модули. Однако, как показал Galis с коллегами (Galis, Metz, 2001; Galis, Sinervo, 2002), выступая в роли модулей филотипические стадии, по терминологии авторов, наиболее уязвимы. Нарушение в одном из модулей будет неизменно приводить к серьезным проблемам во всем развитии: невозможности развития личинки при утрате его структурной части. Такой путь развития рассматривается многими авторами как маловероятный и не эффективный (Roth, Wake, 1985; Wake, 1989; Chipman, 2001; 2002; Richardson, Oelschlager, 2002; Bininda-Emonds et al., 2003; Galis et al., 2003), поскольку, как подтверждают и наши данные, наблюдается много взаимодействий между модулями.

Иной регуляторный механизм основан на разной степени согласования развивающихся структур, выражающегося в обилии слабых коррелятивных связей или появлении небольшого числа жестких корреляций. Этот вариант кажется более реалистичным. Безусловно, развитие отдельных структур зародыша, несущих разную функциональную нагрузку, очень важно. В то же время, если бы их развитие проходило вне связи с другими структурами оно было бы бессмысленным: организм терял бы способность реагировать как единое целое. В крайнем варианте такой рассогласованности процесса развития организма, как единого целого, можно говорить о группе признаков, характеризующих развитие каких-то отдельных структур зародыша, что может приводить к возникновению гетерохроний (Richardson, 1995). Предполагается, что этот механизм возникает как способ, снижающий вероятность нарушений развития путем компартиментизации развивающегося организма в модули (Raff 1994; 1996) и реализация такого сценария развития, по-видимому, наблюдается только в стресс-условиях, причем на эмбриональных стадиях, когда модули еще не взаимодействуют с окружающей средой (Северцова, Северцов, 2007). В нормальных условиях общий ход развития характеризуется низкой модульностью (Galis and Metz, 2001; Galis and Sinervo, 2002; Galis et al., 2002), поскольку границы модулей размыты из-за большого числа взаимодействий между ними. Возможно этот сценарий развития, вслед Ирмерли с коллегами (Irmelery et al., 2004) можно охарактеризовать термином “согласованная пропорциональность” или, более привычным для русскоязычной литературы — “сбалансированность развития” (Шмальгаузен, 1969). В предложенной в свое время Уоддингтоном модели “эпигенетического ландшафта”, развитие отдельных структур происходит в пределах так называемого креода — канала развития (Уоддингтон, 1947; Шишкин, 1984). Понятию креода соответствуют

“формообразовательный аппарат” (Филатов, 1939) и “морфогенетические корреляции” (Шмальгаузен, 1938, цит. по 1982). В модели Уоддингтона и в обобщении Филатова не рассматриваются межкреодные взаимодействия. Шмальгаузен стремится преодолеть этот недостаток, введя понятие эргонтических корреляций — функциональных взаимодействий не вполне сформировавшихся, но уже функционирующих структур. Однако межкреодные взаимодействия начинаются раньше, чем подсистемы организма, креоды или модули, по терминологии зарубежных авторов, достигают функционального состояния. Эти взаимодействия и выражаются слабыми и средними корреляциями функционально не связанных подсистем развивающегося организма. Таким образом, межкреодные взаимодействия обеспечивают целостность всего организма. Они, как и внутрикреодные являются морфогенетическими корреляциями, но более слабыми, чем корреляции внутри креода. Ранее нами высказывалось предположение, что именно корреляционные связи будут выступать в роли “сдерживателя” изменчивости и тем самым будут определять характер развития отдельных структур в пределах нормы реакции (Северцова, 2007). Но эта упрощенная схема ясна и понятна только на начальных этапах развития. По мере развития, чем сложнее становится структура, тем важнее сохранить ее целостность вопреки дифференциации частей. Соответственно, первоначальную роль начинают играть межкреодные взаимодействия, как раз и обеспечивающие общую сбалансированность развития посредством корреляционных взаимодействий между развивающимися структурами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Анохин П.К. Биология и физиология условного рефлекса // М., 1968. 546 с.
- Дабамян Н.В., Слепцова Л.А. Травяная лягушка (*Rana temporaria* L.) // Объекты биологии. М.: Наука, 1975. С. 442–462.
- Дорфман Я.Г., Черданцев В.Г. Роль силы тяжести в раннем развитии // Внешняя среда и развивающийся организм. М.: Наука, 1977. С. 140–173.
- Светлов П.Г. Физиология (механика) развития. Л.: Наука, 1978. Т. 1. Процессы морфогенеза на клеточном и организменном уровнях. 279 с. Т. 2. Внутренние и внешние факторы развития. 263 с.
- Северцова Е.А. Адаптивные процессы и изменчивость эмбриогенеза бесхвостых амфибий в городских популяциях. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: Изд-во МГУ, 2002. 24 с.
- Северцова Е.А., Северцов А.С. Механизмы адаптивной регуляции эмбриогенеза бесхвостых амфибий, обитающих в условиях антропогенного загрязнения водоемов // ЖОБ. 2007. Т. 68. № 5. С. 323–331.

- Северцова Е.А., Северцов А.С.* Критические периоды в эмбриогенезе *R. arvalis*. Часть 1: линейные размеры зародыша // Онтогенез. 2011. Т. 42. № 2. С. 1–12.
- Северцова Е.А., Северцов А.С.* Критические периоды в эмбриогенезе *R. arvalis*. Часть 2: развитие головных структур // Онтогенез. 2012. Том 43. № 3. С. 1–9.
- Уоддингтон К.Х.* Организаторы и гены. М.: Гос. Из-во иностр. Лит., 1947. 240 с.
- Филатов Д.П.* Сравнительно-морфологическое направление в механике развития, его объект, цели и пути // АН СССР, 1939. 119 с.
- Шишкин М.А.* Индивидуальное развитие и естественный отбор // Онтогенез. 1984. Т. 15. № 2. С. 115–136.
- Шмальгаузен И.И.* Проблемы дарвинизма. Л.: Наука, 1969. 492 с.
- Шмальгаузен И.И.* Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии // М., 1982. С. 12–223.
- Bininda-Emonds O.R.P., Jeffery J.E., Richardson M.K.* Inverting the hourglass: quantitative evidence against the phylotypic stage in vertebrate development // Proc. R. Soc. 2003. V. 270. P. 341–346.
- Cohen J.* Reproduction. London: Butterworths, 1977.
- Chipman A.D.* Developmental exaptation and evolutionary change // Evol. Devel. 2001. V. 3. P. 299–301.
- Chipman A.D.* Variation, plasticity and modularity in anuran development // Zoology. 2002. V. 105. P. 97–104.
- Duboule D.* Temporal colinearity and the phylotypic progression: a basis for the stability of a vertebrate Bauplan and the evolution of morphologies through heterochrony // Development. 1994. V. 120. P. 135–142.
- Galis F., Metz J.A.* Testing the vulnerability of the phylotypic stage: on modularity and evolutionary conservation // J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.). 2001. V. 291. P. 195–204.
- Galis F., van Dooren T.J.M., Metz J.A.* Conservation of the segmented germband stage: robustness or pleiotropy? // Trends Genetics. 2002. V. 18. P. 504–509.
- Galis F., Sinervo B.* Divergence and convergence in early embryonic stages of metazoans // Contributions to Zoology. 2002. V. 71. P. 101–113.
- Galis F., Wagner G.P., Jockush E.* Why is limb regeneration possible in amphibians but not in reptiles, birds, and mammals? // Evolution and Development. 2003. V. 52. P. 1–13.
- Horder T.J.* Gavin Rylands de Beer: how embryology foreshadowed the dilemmas of the genome // Nat. Rev. Genet. 2006. V. 7. P. 892–898.
- Irmiler I., Schmidt K., Starck J.M.* Developmental variability during early embryonic development of zebra fish, *Danio rerio* // J. Exp. Zool. B. Mol. Dev. Evol. 2004. V. 302. P. 446–457.
- Kirschner M., Gerhart J.C.* Evolvability // Proc. Natl. Acad. Sci. 1998. V. 95. P. 8420–8427.
- Raff R.A.* Developmental mechanism in the evolution of animal form: origins and evolvability of body plans // In: Early Life on Earth (Bengston S. editor). New York: Columbia University Press, 1994. P. 489–500.
- Raff R.A.* The Shape of Life. Genes, Development, and the Evolution of Animal Form // Chicago: University of Chicago Press, 1996.
- Raff R.A., Wray G.A., Henry J.J.* Implications of radical evolutionary changes in early development for concepts of developmental constraint // In: New Perspectives on Evolution. New York: Wiley-Liss, 1991. P. 189–207.
- Richardson M.K.* Heterochrony and the phylotypic period // Developmental Biology. 1995. V. 172. P. 412–421.
- Richardson M.K., Oelschläger H.H.A.* Time, pattern, and heterochrony: a study of hyperphalangy in the dolphin embryo flipper // Evolution and Development. 2002. V. 4. P. 435–444.
- Roth G., Wake D.B.* Trends in the functional morphology and sensorimotor control of feeding behavior in salamanders: an example of the role of internal dynamics in evolution // Acta Biotheoretica Leiden. 1985. V. 34. P. 175–192.
- Sander K.* The evolution of patterning mechanisms: gleanings from insect embryogenesis and spermatogenesis // Developmental Evolution. 1983. V. 302b. P. 137–159.
- Schwenk K.* Functional units and their evolution // In: The character concept in evolutionary biology. (Wagner G.P. editor). Academic Press, San Diego, 2001. P. 165–198.
- Schwenk K., Wagner G.P.* Constraint // In: Key Words and Concepts in Evolutionary Development Biology. Harvard University Press. Cambridge, 2003. P. 52–61.
- Schwenk K., Wagner G.P.* The relativism of constraints on phenotypic evolution // In: Phenotypic integration: Studying the ecology and evolution of complex phenotypes. Oxford Univer. Press, 2004. P. 390–408.
- Seidel F.* Körpergrundgestalt und Keimstruktur. Eine Erörterung über die Grundlagen der vergleichenden und experimentellen Embryologie und deren Gültigkeit bei phylogenetischen Untersuchungen // Zoologischer Anzeiger. 1960. V. 164. P. 245–305.
- Slack J.M.W., Holland P.W.H., Graham C.F.* The zootype and the phylotypic stage // Nature. 1993. V. 361. P. 490–492.
- William G.C.* Natural selection. Domains, levels, and challenges // Oxford: Oxford University Press, 1992.
- Waddington C.H.* Genetic assimilation of an acquired character // Evolution. 1953. V. 7. P. 118–126.
- Waddington C. H.* Principles of Embryology // Allen & Unwin, London, 1956.
- Wake D.* Phylogenetic implications of ontogenetic data // Geobios, memoire special. 1989. V. 12. P. 369–378.
- Wagner G.P.* Homologues, natural kinds and the evolution of modularity // Amer. Zool. 1996. V. 36. P. 36–43.
- Wagner G.P., Misof B.Y.* How can a character be developmentally constrained despite variation in developmental pathways // J. Evol. Biol. 1993. V. 6. P. 449–455.

Crucial Stages of Embryogenesis of *Rana arvalis*:
Part 3. Modularity or Developmental Integrity²

E. A. Severtsova and A. S. Severtsov

Biological Faculty, Moscow State University, Moscow, 119899 Russia

e-mail: SevertsovaEA@gmail.com

Received April 18, 2012; in final form, October 25, 2012

Abstract—Static analysis of the morphometry of larvae of the postembryonic stages of development of *Rana arvalis* made it possible to estimate the extent and nature of correlations between developing structures. Considering a correlation as a manifestation of multiple physiological interactions between developing structures, we showed that the most likely scenario is the development of larval structures as a holistic process that is accompanied by an increase in the proportion of minor correlative interactions with an increase in the total number of structures. During the critical periods of development, an increase in the proportion of stronger correlative interactions between the structures that form at this stage of development is observed.

Keywords: crucial stages of development, phylotypic stages, modularity, variability, correlation, *Rana arvalis*

²This is the third in a series of three papers dealing with crucial stages in the embryonic development of this species. In Part 1, their analysis is based on linear measurements of embryonic structures; in Part 2, on parameters of variation in developing head structures.