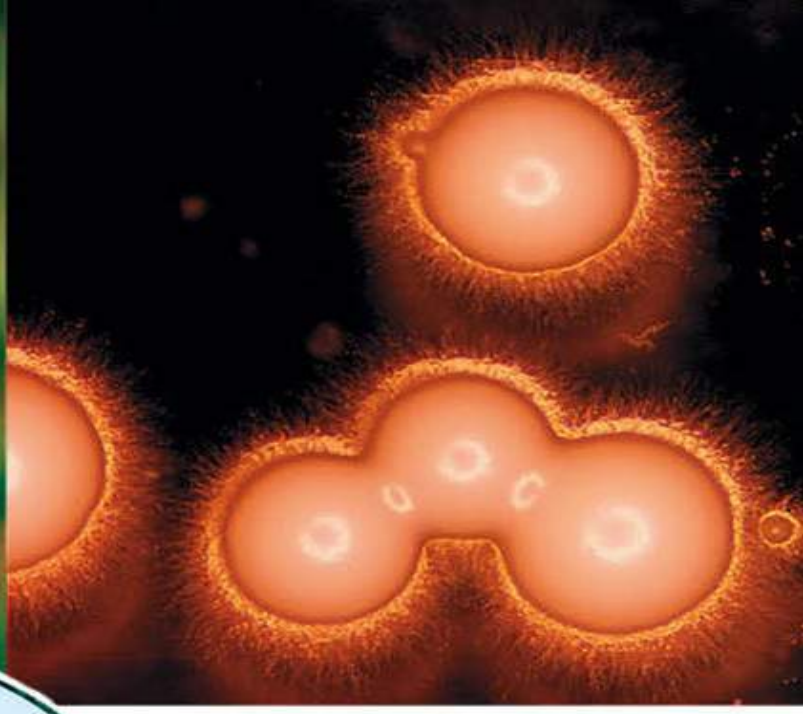


Александр Марков
Елена Наймарк

ПЕРСПЕКТИВЫ ОТБОРА

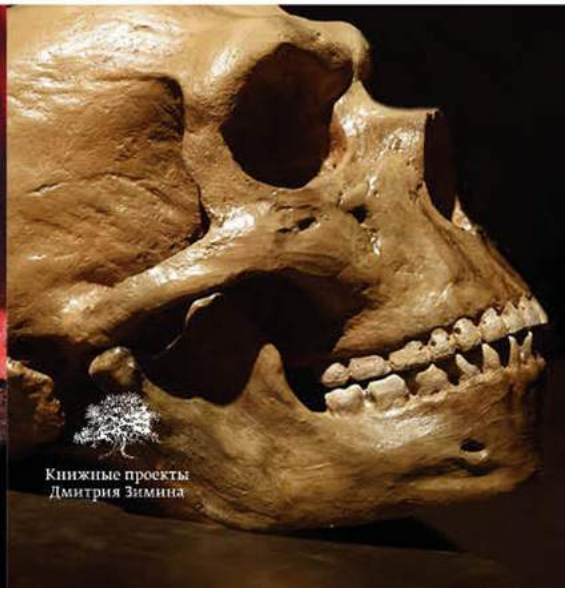
ОТ ЗЕЛЕНЫХ ПЕНОЧЕК И БЕССМЫСЛЕННОГО УСЛОЖНЕНИЯ ДО ГОЛЫХ ЗЕМЛЕКОПОВ И МУТИРУЮЩЕГО ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

Книжные проекты
Дмитрия Зимина

Александр Марков
Елена Наймарк

ПЕРСПЕКТИВЫ ОТБОРА

ОТ ЗЕЛЕНЫХ ПЕНОЧЕК И БЕССМЫСЛЕННОГО УСЛОЖНЕНИЯ ДО ГОЛЫХ ЗЕМЛЕКОПОВ И МУТИРУЮЩЕГО ЧЕЛОВЕЧЕСТВА



Книжные проекты
Дмитрия Зимина

Александр Марков, Елена Наймарк
Перспективы отбора. От зеленых пеночек и бессмысленного усложнения до голых землекопов и мутирующего человечества

Издание осуществлено при поддержке “Книжных проектов Дмитрия Зимина”

Рекомендовано к опубликованию решением Ученого и Учебно-методического советов биологического факультета Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Рецензенты: доктор биологических наук А. Ю. Журавлёв, доктор биологических наук А. М. Куликов

© А. Марков, 2019
© Е. Наймарк, 2019
© О. Добровольский, иллюстрации, 2019
© Е. Мартыненко, иллюстрации, 2019
© Е. Серова, иллюстрации, 2019
© А. Бондаренко, художественное оформление, макет, 2019
© ООО “Издательство Аст”, 2019

* * *

Книжные проекты Дмитрия Зимина

Эта книга издана в рамках программы “Книжные проекты Дмитрия Зимина” и продолжает серию “Библиотека фонда «Династия»”.

Дмитрий Борисович Зимин – основатель компании “Вымпелком” (*Beeline*), фонда некоммерческих программ “Династия” и фонда “Московское время”.

Программа “Книжные проекты Дмитрия Зимина” объединяет три проекта, хорошо знакомых читательской аудитории: издание научно-популярных книг “Библиотека фонда «Династия»”, издательское направление фонда “Московское время” и премию в области русскоязычной научно-популярной литературы “Просветитель”.

Подробную информацию о “Книжных проектах Дмитрия Зимина” вы найдете на сайте ziminbookprojects.ru

Благодарности

Эта книга, как и три предыдущие, основана на рассказах о новых научных открытиях, которые мы регулярно пишем для сайта “Элементы” (*elementy.ru*) вот уже тринадцатый год. Эта работа, заставляя нас еженедельно просматривать ведущие научные журналы, не позволяет лениться и бешено расширяет кругозор. Мы глубоко признательны редакторам “Элементов” Елене Мартыновой и Михаилу Воловичу, всегда нас поддерживавших и вдохновлявших, и всем коллегам, с которыми нам доводилось сотрудничать в ходе этой работы. Всерьез заниматься популяризацией науки в нашей стране стало возможно благодаря Дмитрию Борисовичу Зимину и созданному им фонду “Династия”. Вклад Зимина в просвещение невозможно переоценить. Мы благодарны издательству *Corpus* и его главному редактору Варваре Горностаевой, чье благожелательное отношение к нашим трудам, прекрасно изданным стараниями издательского коллектива, неизменно подбадривало нас, когда мы задумывали книгу и работали над ней. Мы также хотим выразить признательность сотрудникам Палеонтологического института имени А. А. Борисяка РАН и сотрудникам и студентам биологического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, жизнь среди которых стимулирует когнитивные функции множеством способов. Будучи высокосоциальными приматами, мы бесконечно благодарны тем, кто всегда был для нас главным источником сил и вдохновения, – нашим прекрасным детям, родителям и друг другу.

Предисловие
Инструкция для читателей реальных и идеальных

В последние полвека биология развивается так быстро, что за ней и не уследишь. Каждый месяц сотни научных журналов публикуют тысячи статей. Как не утонуть в этом потоке информации? А ведь разобраться в нем многим хотелось бы. В конце концов, именно интенсивный научный поиск, накопление новых знаний, идущее с небывалой скоростью, – это и есть, как нам кажется, самое интересное и важное, что сейчас происходит в мире.

Задача этой книги – немного помочь тем, кому интересно следить за развитием биологической науки. Мы расскажем о 40 исследованиях, выполненных за последние пять лет биологами, изучающими эволюцию. Надеемся, что книга позволит читателю составить общее (пусть и неполное) представление о том, чем сейчас занимаются биологи-эволюционисты. Здесь, пожалуй, уместно пояснить, что с эволюцией так или иначе связаны все биологические исследования. Связь, однако, может быть очень косвенной. Таковы, например, описательные работы, где расшифровывается трехмерная структура какого-нибудь белка или описываются новые виды бабочек. И бабочки, и белки суть результат эволюции. У них есть эволюционная история, восстановив которую мы поймем, как и почему они стали такими, какими мы их видим сегодня. Специалисты, как правило, изо всех сил стараются выяснить происхождение и родственные связи изучаемых бабочек и белков. Результаты таких работ бывают интересными и поучительными. Но в этой книге мы в основном будем говорить об исследованиях, имеющих к эволюции более прямое отношение. Речь пойдет об открытиях, которые либо проливают новый свет на общие законы эволюции (а главным ее законом, как известно, является естественный отбор), либо показывают эволюцию в действии, позволяя в деталях

проследить, как отбор прямо у нас на глазах преобразует самые разные живые системы – от лабораторных популяций дрожжей до современных человеческих обществ. К сожалению, за рамками книги остались многие важные направления эволюционной биологии – просто потому, что нельзя объять необъятное. В частности, остался за кадром огромный пласт “исторических” эволюционных исследований, посвященных реконструкции давних событий: от зарождения жизни и выхода растений на сушу до происхождения млекопитающих и заселения Евразии людьми современного типа. Обо всем этом – как-нибудь в другой раз.

“Главный герой” книги – естественный отбор. Хотя общий принцип отбора вроде бы прост, его формы и проявления завораживают многообразием и сложностью, а результаты порой оказываются весьма далекими от теоретических ожиданий. Что ж, значит, нужно вносить поправки в наши представления об отборе. Мы познакомимся с исследованиями, показывающими, что даже простейшие эволюционные эксперименты способны удивлять специалистов. Увидим, как и почему биологам приходится пересматривать привычные взгляды. Мы также обсудим работы, проливающие свет на генетическую основу отбора – наследственную изменчивость – и на природу процессов, создающих и поддерживающих генетическое разнообразие, без которого эволюция невозможна. Мы увидим, как постепенно проясняются эволюционно-генетические механизмы появления новых признаков, и попробуем понять, как цепочки никем не запланированных, случайных событий закономерно приводят к усложнению организмов, даже если эти усложнения не приносят ни малейшей пользы. И ознакомимся с новыми данными об эволюционных процессах, идущих в современных человеческих популяциях, и, конечно, с новыми методами исследований, позволяющими получать ответы на вопросы, еще недавно казавшиеся неразрешимыми.

Выбрать 40 исследований из тысяч интересных работ было нелегко (если честно, сначала мы выбрали 200, но потом решили умерить свой пыл). Мы вовсе не утверждаем, что выбранные исследования – самые важные из всех публикаций последних пяти лет. Мы старались

подбирать работы не только важные (с нашей субъективной точки зрения), но и яркие, занятные, поучительные и при этом не запредельно сложные. Впрочем, последнее условие не всегда удавалось соблюсти: что поделаешь, бывают захватывающе интересные исследования, где самая суть – в замысловатых подробностях. Иными словами, мы пытались выбрать такие открытия, о которых преподаватели любят рассказывать, а школьники и студенты – слушать.

Хотя тема естественного отбора проходит красной нитью через все исследования, о которых пойдет речь, книга все равно вышла похожей на эклектичный коллаж. Но так уж устроена наука: из множества разрозненных, с трудом добытых фактов лишь постепенно складывается более глубокое понимание мира. Выбранные исследования не связаны жестко каким-то единым сюжетом, как это зачастую бывает в научно-популярных книгах. Трудно придумать единый сюжет для описания текущего состояния дел в такой обширной и динамичной области знания, как эволюционная биология. И потом, идеи идеями, но в биологических исследованиях важнее всего конкретика: как устроен изучаемый объект, что могут дать применяемые методы, каковы их ограничения. Без этой конкретики и контекста любая идея, пусть самая логичная и красивая, не будет иметь большой ценности. Этим биология отличается от точных наук. Она продвигается вперед маленькими шажками конкретных исследований. Мы присмотримся к этим шажкам, попробуем вникнуть в детали, а глобальные обобщения и футуристические прогнозы пусть попробует сделать наш читатель, смелый и масштабно мыслящий.

Наш идеальный читатель, как мы его себе представляем, – личность, надо признать, своеобразная. Он всерьез интересуется биологией. Уже прочел несколько биологических книг, но ему все мало. Скорее всего, он прочел и наши предыдущие книги: “Рождение сложности” (2010), “Эволюция человека” (2011) и “Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий” (2014). Книга, которую вы держите в руках, продолжает этот ряд.

Наш идеальный читатель, даже разбуженный среди ночи, не спутает нуклеотиды с аминокислотами и не забудет, чего четыре, а чего двадцать. Его не испугать “регуляторной генной сетью”, “отношением значимых замен к синонимичным” и даже “сайтом связывания транскрипционного фактора”. Для неидеальных читателей мы старались пояснять термины по ходу изложения, а в конце книге сделали словарик. Более того, мы даже умудрились ни разу не упомянуть “сайт связывания транскрипционного фактора”, равно как и многие другие длинные, пугающие термины, без которых серьезные биологи чувствуют себя неуютно. Оценит ли неидеальный читатель эту жертву?..

Нас иногда критикуют за нечуткое отношение к неподготовленным читателям, и правильно делают. В свое оправдание можем лишь робко заметить, что биологической литературы для неподготовленных читателей и так уже очень-очень много. У неподготовленных читателей сегодня нет проблем с легким чтивом по биологии. На Западе нынче вообще принято буквально в каждой научно-популярной книге подробнейшим образом разжевывать одни и те же азы из школьной программы. Если вы увлечетесь такими книгами, то раз за разом будете читать, что такое белки, что такое ДНК, что такое репликация с транскрипцией да что такое генетический код. Скажем по секрету, некоторые из нас уже просто видеть не могут этих разъяснений, так они опротивели. Забота о неподготовленных читателях, надо признать, осуществляется с размахом.

Мы сочли своим долгом позаботиться о читателях мало-мальски подготовленных, ведь и таких немало. И давайте договоримся. Если, допустим, вы не понимаете, почему вдруг в разговоре об аминокислотах, составляющих белки, появляется число 20 (или число 4 в разговоре о нуклеотидах), или если термины “гомогаметный пол” и “инбредная депрессия” повергают вас в настолько глубокий ступор, что вы не можете ни поискать объяснение, которое почти наверняка дается где-нибудь рядом, выше/ниже по тексту, ни заглянуть в словарик, ни погуглить незнакомое слово, то вот что нужно сделать. Срочно, прямо

сейчас, закройте, пожалуйста, эту толстую книгу и положите, откуда взяли. Ну ее.

Впрочем, погодите. Мы чуть не забыли сказать, что у нашей книги есть одно достоинство, слегка смягчающее указанные недостатки. Главы можно читать в любом порядке и не обязательно целиком. В начале каждой мы кратко сообщаем основные выводы. Какие-то исследования вас, возможно, совсем не заинтересуют, а другие заинтересуют лишь настолько, чтобы прочесть краткую выжимку. Захотите – вернетесь к пропущенной главке (Исследованию № *X*) позже.

Ну а те герои, которые осилят всю книгу целиком, получат, мы надеемся, разностороннее представление о том, чем занимаются сегодня эволюционные биологи, над какими проблемами они бьются и какие открытия совершают. Мы чуть было не добавили “и зачем все это нужно”, но вовремя спохватились. Слишком сложный вопрос. Мы не знаем, будет ли какая-то практическая польза от того, что ученые выяснят, зачем нужно половое размножение, почему меняется форма клюва у галапагосских вьюрков и как влияют на наше здоровье гены, унаследованные от неандертальцев. Может, будет, а может, и нет. Если уж совсем начистоту, нами, эволюционными биологами, движет в основном любопытство, а не прагматизм. Нам повезло жить и работать в странную эпоху, когда некоторые общества почему-то считают правильным направлять крошечную, но все же не бесконечно малую часть своих ресурсов на фундаментальную науку, не сулящую выгод в ближайшее время. Это новое явление: в прежние времена подобные занятия, как правило, были уделом отдельных экзальтированных представителей высших классов, кто мог позволить себе роскошь витать в эмпиреях. Либо монахов, ученой братии на казенном довольствии и при библиотеках. Теперь же получить необходимое образование и заняться фундаментальной наукой может чуть ли не любой желающий. Сдается нам, долго это не продлится. Главное – побольше успеть, пока они там не спохватились. И дело не только в том, что знать, как устроен мир и откуда что взялось, невероятно интересно. Крупный мозг, способный многое понять, – главная отличительная особенность нашего

вида. Понимание делает нас людьми. Это и есть, как нам кажется, самая практическая из всех практических польз.

Итак, читать главы можно в произвольном порядке. Чтобы помочь вам сориентироваться, мы снабдили каждый рассказ такими значками:

Значком “мозг” обозначена сложность раздела. Если такой значок один, то перед вами простая глава, двумя значками помечены рассказы средней сложности, тремя – самые заковыристые разделы, требующие умственных усилий. Кто не хочет напрягаться, может выбирать “одномозговые” главы, кто любит головоломки, пусть попробует “трехмозговые”. Количество профессорских шапочек (их тоже может быть от одной до трех) отражает важность исследования для высокой науки и общего понимания проблемы. Ну а по количеству значков “круто!” читатель может судить о практичности, занятности и эффектности исследования. Один значок предупреждает о занудстве, три – об открытиях, о которых хочется срочно рассказать знакомым. Все оценки, разумеется, – наш полный произвол и личные пристрастия. Многие читатели с ними не согласятся. Но все же мы надеемся, что они помогут ориентироваться в разнообразии фактов и открытий, о которых рассказывает эта книга.

Исследование № 1
Есть ли предел приспособленности?

Знаменитый эволюционный эксперимент на бактериях, начатый Ричардом Ленски в 1988 году, продолжает приносить интересные и порой неожиданные результаты. С начала эксперимента сменилось уже более 70 000 поколений подопытных бактерий Escherichia coli *(у людей на это ушло бы около двух миллионов лет). Казалось бы, все возможные полезные мутации за это время должны были у бактерий закрепиться, но нет, микробы в колбах у Ленски продолжают накапливать полезные мутации. Их приспособленность к неизменным условиям эксперимента неуклонно повышается. И хотя она растет уже не так быстро, как в начале эксперимента, рост не собирается выходить на плато, как ожидали многие эксперты. В шести из двенадцати популяций закрепились мутации, резко повысившие темп мутагенеза, что лишь ускорило рост приспособленности, несмотря на то что от мутаций, как известно, в среднем намного больше вреда, чем пользы.*

Уникальный эксперимент, начатый в 1988 году Ричардом Ленски из Мичиганского университета (США), позволяет с небывалой степенью детальности следить за эволюцией бактерий в реальном времени. Эксперимент проводится параллельно с дюжиной популяций кишечной палочки (*Escherichia coli*). Все популяции изначально были одинаковыми – их получили от одного и того же предкового *штамма*. Бактерий выращивают на “минимальной” питательной среде, в которой размножение бактерий сдерживается недостатком пищи (глюкозы). Каждый день из колбы с микробами берут 0,1 мл содержимого и помещают в новую колбу с 9,9 мл свежей питательной среды. Периодически часть популяции замораживают при –80°C и сохраняют для последующего изучения. Бактерии хорошо переносят заморозку, так что в распоряжении исследователей имеется живая “ископаемая летопись” эксперимента. Это мудро, потому что аналитические методики, в частности методы секвенирования (“прочтения”) геномов, сейчас стремительно развиваются и столь же стремительно дешевеют. Живая “ископаемая летопись” позволяет не только следить за эволюционными событиями, но и проигрывать те или иные события повторно, чтобы отделить случайности от закономерностей. Регулярно проводится оценка *приспособленности* популяций к тем условиям, в которых их содержат. Для этого сравнивают скорости размножения подопытных микробов и контрольного (предкового) штамма, который тоже, конечно же, бережно хранится в замороженном виде.

К 2013 году в колбах сменилось более 59 000 поколений микробов (каждые 75 дней сменяется примерно 500 поколений). Длительность эксперимента и размер популяций были достаточными для того, чтобы каждая из возможных точечных *мутаций* (нуклеотидных замен) в ходе случайного мутирования произошла более одного раза (размер генома подопытного штамма кишечной палочки – $4{,}6 \times 10^6$ пар нуклеотидов). Пока это единственная в мире экспериментальная система, позволяющая в деталях проследить эволюционные изменения в большой популяции на таком длительном интервале времени.

Система предельно упрощена по сравнению с природными сообществами микроорганизмов. Во-первых, бактерии размножаются в монокультуре, что позволяет абстрагироваться от межвидовых взаимодействий. По крайней мере, Ричард Ленски и его коллеги надеялись, что позволяет (см., однако, Исследование № 3). Во-вторых, питательная среда бедная, в ней мало пищи, поэтому плотность микробного населения в колбах остается низкой. Это минимизирует влияние бактерий друг на друга посредством выделения тех или иных веществ. В-третьих, популяции бесполые: они лишены средств для горизонтальной передачи генов, так что те передаются только вертикально – от родителей потомкам.

С одной стороны, все эти упрощения делают эксперимент несколько оторванным от реальности. С другой же – позволяют получать понятные, однозначно интерпретируемые результаты. Цель эксперимента – изучить самые фундаментальные эволюционные процессы (мутагенез, отбор, генетический дрейф, адаптацию к среде) в чистом, так сказать, виде. “Сложности” можно будет добавлять потом, по мере необходимости, когда станут понятны основы.

В 2013 году Ленски и его коллеги сообщили об очередном важном результате (*Wiser et al.,* 2013). Ученые сосредоточились на росте приспособленности в подопытных популяциях. Приспособленность, напомним, оценивается как скорость размножения бактерий в стандартных условиях эксперимента по сравнению с предковым штаммом, который сохраняется в замороженном состоянии, так что его в любой момент можно разморозить и использовать в опытах.

В трех из двенадцати популяций в ходе эксперимента произошли настолько радикальные эволюционные изменения, что сравнивать их приспособленность с другими линиями стало трудно. В одной популяции развилась способность использовать в пищу цитрат, присутствующий в среде как вспомогательное вещество. Обычные кишечные палочки питаться им не могут. Это привело к резкому росту плотности популяции. Две другие разучились образовывать колонии на агаре. Из-за этого ученые не смогли применить к ним стандартную

методику оценки скорости роста. Поэтому поздние этапы эволюции этих трех популяций были исключены из анализа (а ранние учитывались). Между прочим, во всех трех популяциях закрепились так называемые *аллели-мутаторы*, то есть аллели, несущие мутации, которые повышают темп *мутагенеза* (см. ниже).

Ранее было показано, что на протяжении первых 20 000 поколений приспособленность росла с замедлением. Что будет дальше? Следует ли ожидать выхода на плато, то есть достижения постоянного уровня приспособленности, или же плато не получится и приспособленность будет продолжать понемногу расти? Этот вопрос – достижим ли вообще предел приспособленности – очень важен для биологов-теоретиков, ведь речь, по сути, идет о границах творческих возможностей эволюции.

Для начала ученые сравнили приспособленность бактерий из поколений № 40 000 и 50 000. Оказалось, что в среднем подопытные популяции за период смены 10 000 поколений повысили свою приспособленность на целых 3 %. Таким образом, даже после 40 000 поколений адаптация не прекратилась: микробы все еще продолжают накапливать полезные мутации и повышать свою приспособленность.

Затем исследователи проследили траекторию роста приспособленности, заставляя замороженных на разных этапах эксперимента микробов соревноваться с предками (рис. 1.1).

Статистический анализ полученных данных показал, что изменения приспособленности соответствуют степенной модели с неограниченным (хотя и замедляющимся) ростом. Это значит, что приспособленность вовсе не собирается выходить на плато. Иными словами, бактерии, по всей видимости, не намерены останавливаться на достигнутом. Несмотря на долгую жизнь в одних и тех же условиях, у бактерий все еще время от времени закрепляются новые мутации, в данных условиях полезные (напомним, что в эволюционной биологии слово “полезный” обычно используется в смысле “повышающий приспособленность”).

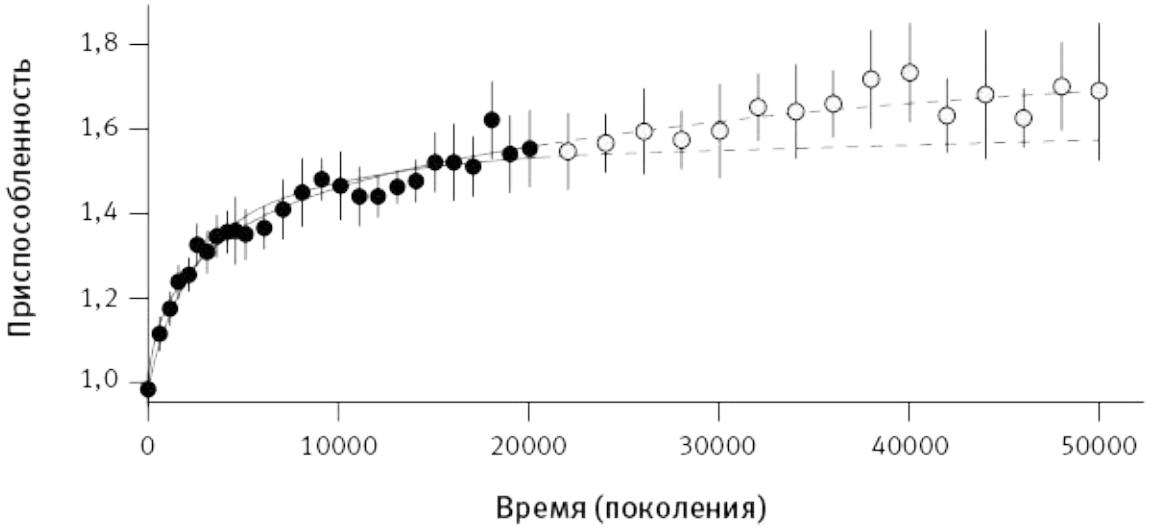


рис. 1.1. Рост приспособленности бактерий за 50 000 поколений. *Точками* (первые 20 000 поколений) и *кружочками* (следующие 30 000 поколений) показаны усредненные значения по всем подопытным популяциям. *По вертикальной оси* – относительная приспособленность (скорость роста по сравнению с предковым штаммом). *Пунктиром* показаны предсказания моделей: гиперболической (приспособленность асимптотически стремится к предельному уровню; *нижняя кривая*) и степенной (неограниченный, хотя и замедляющийся рост приспособленности). Параметры моделей основаны на данных по первым 20 000 поколений. Видно, что гиперболическая модель хуже предсказывает динамику приспособленности за последующие 30 000 поколений, чем степенная. По рисунку из *Wiser et al., 2013*.

Удивительная неисчерпаемость эволюционных возможностей, впервые столь наглядно продемонстрированная в эксперименте, имеет огромное значение для понимания эволюции. Ведь можно было предположить (многие так и думали), что в постоянных условиях, тем более в монокультуре, возможности для адаптивной эволюции быстро исчерпаются и система придет в состояние стазиса. В таком случае

объяснить продолжающуюся эволюцию жизни на нашей планете можно было бы только непостоянством среды (абиотической и биотической).

По-видимому, запаса потенциально полезных мутаций хватит не только на 50 000 поколений бактерий, но и на 50 000 поколений наблюдающих за ними исследователей. Как ни странно, идущий безостановочно эволюционный процесс не приведет к какому-то невероятному, запредельному росту приспособленности. Ученые рассчитали, что если приспособленность будет и впредь увеличиваться по той же траектории (описываемой степенной моделью), то пятидесятитысячный по счету преемник Ленски увидит бактерий, удваивающих свою численность каждые 23 минуты. Это высокая скорость размножения для бактерий, но не какая-то неслыханная (численность бактерий предкового штамма удваивается за 55 минут).

Откуда же берутся новые полезные мутации? Ведь за время эксперимента каждая возможная нуклеотидная замена уже наверняка успела произойти хотя бы у одной бактерии! Основных причин, по-видимому, две. Первая связана с *эпистазом* – своего рода взаимодействием между мутациями. Например, мутация *Б* становится полезной только после того, как бактерия уже обзавелась мутацией *А*. Здесь нужно помнить еще и о том, что многие полезные мутации имеют негативные побочные эффекты. Мутация *А* может улучшить работу одной молекулярной системы, немного повредив другой. Допустим, первый эффект сильнее второго, поэтому в суммарном зачете мутация *А* оказывается “полезной” и поддерживается отбором. Но теперь, когда в популяции закрепилась мутация *А*, полезной окажется любая *компенсаторная* мутация *Б*, сглаживающая негативный побочный эффект мутации *А*.

Вторая причина неисчерпаемости запаса полезных мутаций состоит в том, что мутации с очень слабым полезным эффектом требуют очень долгого времени для закрепления в популяции. Такая мутация, появившись, с большой вероятностью будет вскоре потеряна из-за *генетического дрейфа* – случайных колебаний частот аллелей. Чтобы отбор начал хоть немного “помогать” такой мутации распространяться,

число ее носителей должно стать довольно большим, а до тех пор она будет находиться целиком под властью безжалостного, неразборчивого дрейфа (см. Исследование № 4). Расчеты показывают, что подавляющее большинство вновь возникающих полезных мутаций теряются. Чтобы данная слабополезная мутация в конце концов все-таки закрепилась, она должна многократно появиться у разных бактерий независимо. Ленски и его коллеги рассчитали, что мутация, повышающая приспособленность бактерий на одну миллионную, должна возникнуть примерно 250 000 раз, прежде чем она наконец распространится и зафиксируется в популяции. Если принять во внимание частоту мутирования подопытных бактерий (в среднем одна мутация на 10^{10} нуклеотидов за поколение) и размер их популяций (*эффективная численность* каждой из них, с учетом ежедневных *бутылочных горлышек*, составляет примерно 33 000 000 клеток), получится, что такой мутации понадобится 100 000 000 поколений, чтобы “спастись” от дрейфа, и еще миллионы поколений, чтобы зафиксироваться (достичь стопроцентной частоты). Таким образом, накопление слабополезных мутаций в эксперименте Ленски вряд ли закончится в обозримом (и даже необозримом) будущем.

Причины замедления роста приспособленности связаны с тем, что каждая закрепившаяся полезная мутация делает последующие генетические усовершенствования в среднем менее полезными. Авторы называют этот эффект “эпистазом убывающей доходности” (по аналогии с экономическим законом убывающей доходности). Иными словами, сначала происходят наиболее радикальные адаптивные изменения, а затем идет все более тонкая настройка и оптимизация *фенотипа*.

Еще один фактор, способствующий замедлению роста приспособленности и тесно связанный с предыдущим, – *клональная интерференция*, то есть конкуренция между *клонами* бактерий с разными полезными мутациями. Напомним, что бактерии, участвующие в эксперименте, – бесполые, они не могут обмениваться генами. Поэтому, если у одной бактерии возникнет одна полезная мутация, а у другой – другая, эти мутации не смогут объединиться в одном геноме

(как это произошло бы у нормальных микробов, способных к горизонтальному переносу генов, и уж тем более у организмов, размножающихся половым путем; см. Исследование № 7). Вместо этого потомки первой бактерии начнут не на жизнь, а на смерть (не на свою, конечно, а своей линии) конкурировать с потомками второй. Победит, естественно, тот клон, чья мутация окажется полезнее. Вторая, менее полезная мутация будет вытеснена и потеряна. Придется теперь ждать, пока она случайно появится снова у бактерии, уже имеющей первую мутацию. А закрепиться она сможет, только если у нее не окажется более удачливых конкурентов. Клональная интерференция во многом объясняет, почему на первых этапах эксперимента фиксировались в основном мутации с сильным полезным эффектом (в среднем первая закрепившаяся в каждой популяции мутация повышала приспособленность на 10 % – это очень много), а затем уже постепенно начинали фиксироваться все менее и менее полезные мутации.

Разумеется, у бактерий, способных к горизонтальному переносу генов, адаптация шла бы гораздо быстрее (см. Исследование № 7). Но и анализировать результаты было бы труднее, потому что к мутационной изменчивости добавилась бы *комбинативная*, а на эволюцию стали бы влиять такие факторы, как наследственные различия по склонности к приему и передаче генов, избирательность при выборе партнеров и т. д.

Еще один важный результат дало сравнение роста приспособленности у популяций, сохранивших исходный (низкий) темп мутагенеза, и тех, где закрепились аллели-мутаторы, несущие мутации, которые резко (в среднем на два порядка) повысили темп мутирования. На сегодняшний день “гипермутаторами” стали шесть из двенадцати популяций.

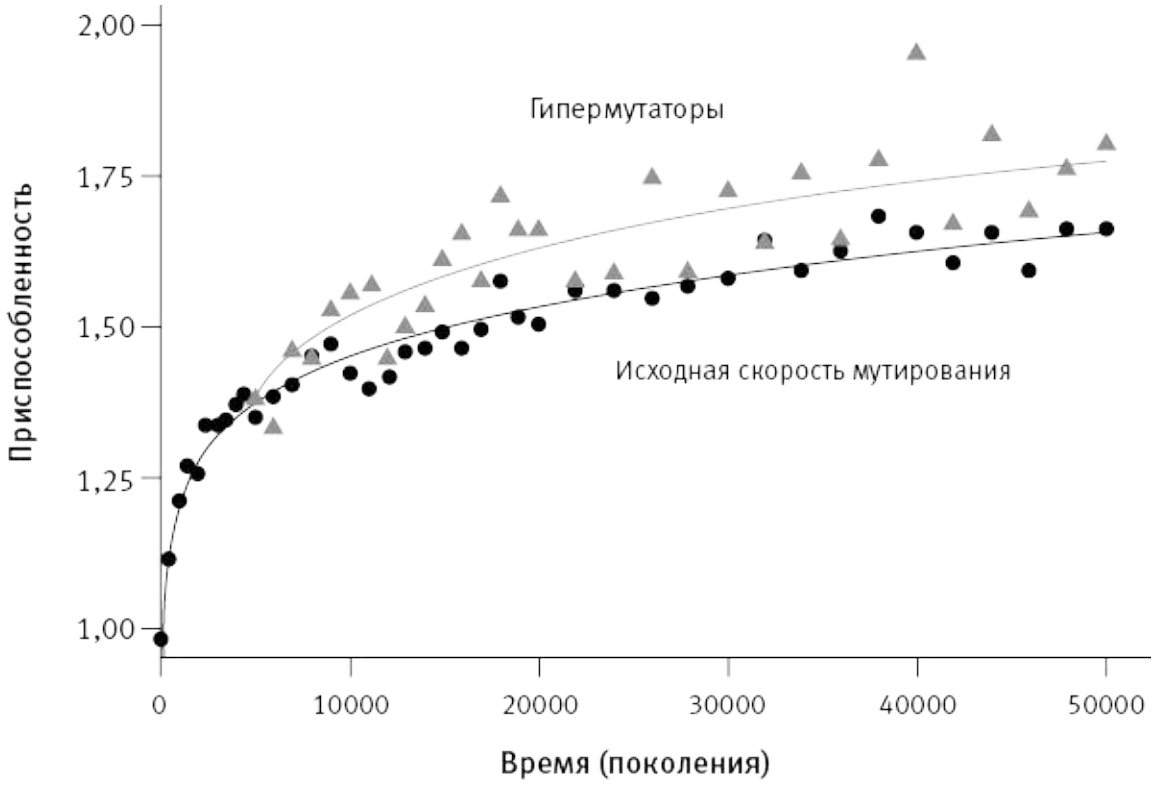


рис. 1.2. Повышение темпа мутагенеза ускоряет адаптацию. *Черные точки* – усредненные данные по шести популяциям, в которых темп мутагенеза остался на исходном низком уровне. *Серые треугольники* – усредненные данные по трем популяциям, в которых на ранних этапах эксперимента (за первые 20 000 поколений) закрепились аллели-мутаторы. Видно, что приспособленность у вторых росла быстрее, чем у первых. Еще три популяции, у которых мутаторы закрепились поздно, в данном случае не рассматривались. По рисунку из *Wiser et al., 2013*.

Оказалось, что у “гипермутаторов” адаптация протекала ускоренными темпами (рис. 1.2). Получается, повышенный темп мутагенеза пошел бактериям на пользу. Это противоречит распространенной идее о том, что в стабильных условиях организмам выгодно снизить темп мутирования до нуля. Ведь большинство вновь возникающих мутаций вредны, поэтому мутация, повышающая темп мутагенеза,

в краткосрочной перспективе приносит больше вреда, чем пользы, и отбор, по идее, должен действовать против нее.

Почему же аллели-мутаторы все-таки распространяются? Дело в том, что в бесполой популяции они часто спасаются от отбраковки благодаря эффекту, который называют *генетическим автостопом*. Если какой-то гипермутабельной бактерии повезет и у нее появится редкая и очень полезная мутация, отбор начнет поддерживать последнюю. При этом вместе с полезной мутацией будет автоматически распространяться и сидящий в том же геноме аллель-мутатор. Он будет, подобно пассажиру-безбилетнику, ехать прицепом к хромосоме, распространение которой в генофонде популяции “оплачено” полезной мутацией. А все потому, что в бесполой популяции, где нет перетасовки генов и хромосомных участков между отдельными клетками, отбираться могут только целые геномы, но не отдельные гены.

В популяции, способной к генетическому обмену, ситуация будет иной. Связка мутатора с полезной мутацией не будет неразрывной, что позволит отбору работать с ними индивидуально. В итоге отбор сможет закрепить полезную мутацию и отбраковать породивший ее аллель-мутатор (см. Исследование № 7). Но это пока лишь теория: эволюционный эксперимент на организмах, способных к генетическому обмену, сопоставимый по масштабу с экспериментом Ленски, еще не поставлен.

Итак, мы увидели, что предела приспособленности, по всей видимости, нет. Об этом нам говорят экспериментальные данные. Этот вывод кажется контринтуитивным, потому что “высшую точку” приспособленности можно легко себе представить как нечто реальное и достижимое. Казалось бы, для заданных постоянных условий должно существовать некое оптимальное, наиболее приспособленное состояние – такое, что у организма, его достигшего, никакая мутация уже не сможет повысить приспособленность. Даже если для реальной эволюционирующей популяции этот оптимум недостижим, он продолжает оставаться для биологов удобной абстракцией, упрощением, помогающим решать определенные задачи. Эволюционисты привыкли

представлять себе этот оптимум в виде горной вершины на воображаемом ландшафте. Но при этом важно понимать, какие пути ведут к высшей точке, или, образно выражаясь, какой рельеф имеют склоны горы. Упрощенное понимание естественного отбора рисует нам гладкие склоны и прямой путь к вершине. Но это, очевидно, не соответствует биологическим реалиям. Благодаря стремительному развитию науки, “путь к вершине приспособленности” постепенно перестает быть абстракцией и начинает поддаваться картированию. Об этом – следующая глава.

Исследование № 2
Трудный путь к совершенству по ландшафту приспособленности

“Ландшафт приспособленности” – это воображаемый график, показывающий, как зависит функциональность гена от его нуклеотидной последовательности (или работоспособность белка от его аминокислотной последовательности). Биологи привыкли считать ландшафт приспособленности абстракцией, полезной для теоретических рассуждений, но недосягаемой для реального изучения. Однако стремительное развитие биотехнологий уже позволяет картировать небольшие области ландшафта приспособленности конкретных белков. Американские биологи экспериментально изучили свойства всех возможных аминокислотных комбинаций, занимающих четыре ключевые позиции в одном из белков кишечной палочки. Неожиданно оказалось, что из 160 000 комбинаций работоспособны целых 1659 (более 1 %). При этом эволюционные маршруты от одних “разрешенных” последовательностей к другим, как правило, оказываются длинными и окольными. Это связано с сильным эпистазом – зависимостью пользы мутации от того, какие мутации успели закрепиться раньше. Иными словами, важно не только само появление тех или иных мутаций, но и порядок их появления. Возможно, из-за эпистаза эволюция не может найти многие удачные решения, а ее пути становятся до некоторой степени предсказуемыми.

Одним из способов представить себе, как идет эволюция, является картирование *ландшафта приспособленности* конкретных белков. В схематичном виде ландшафт приспособленности показан на илл. i (см. цветную вклейку). Конечно, в идеале хотелось бы просканировать все “пространство последовательностей” (все возможные аминокислотные последовательности белка), определив для каждой его точки (то есть для каждой последовательности) эффективность выполнения белком интересующей нас функции. Однако такая задача невыполнима, поскольку даже для маленькой белковой молекулы в 100 аминокислот число точек в пространстве последовательностей (то есть число всех возможных белков такого размера) на много порядков превышает число атомов во Вселенной (первое равно $20^{100} \approx 10^{130}$, второе – в 10^{50} раз меньше).

Поэтому лучшее, на что мы можем пока рассчитывать, – это картирование очень маленьких, специально подобранных, удобных для изучения участков пространства последовательностей. Даже такая задача невероятно трудоемка. Но все же сегодня, благодаря развитию биотехнологий, она уже выполнима. Об этом свидетельствует статья Анны Подгорной и Майкла Лауба из Массачусетского технологического института (США), опубликованная в 2015 году в журнале *Science*

(*Podgornaia, Laub,* 2015). Авторы сосредоточили усилия на четырех ключевых аминокислотах, входящих в состав белка PhoQ все той же кишечной палочки (*Escherichia coli*). Белки, *гомологичные* PhoQ, есть и у других гамма-протеобактерий, таких как сальмонелла и чумная палочка. PhoQ – это рецептор, располагающийся на внутренней мембране бактерии. Он реагирует на изменения концентрации ионов Mg^{2+} снаружи от мембраны (в так называемом периплазматическом пространстве, которое у гамма-протеобактерий и других грамотрицательных бактерий находится между внутренней и наружной мембранами) и передает сигнал в цитоплазму посредством активации или инактивации другого белка, называемого PhoP. Белок PhoP, в свою очередь, включает и выключает гены, необходимые для адаптации бактерии к меняющимся условиям среды.

Ключевую роль в работе двухкомпонентной регуляторной системы PhoQ-PhoP играют четыре аминокислоты, входящие в состав PhoQ и образующие так называемый белок-белковый интерфейс. Это значит, что они необходимы для того, чтобы PhoQ мог безошибочно опознать своего партнера PhoP и правильно провзаимодействовать с ним.

В белке PhoQ кишечной палочки это следующие четыре аминокислоты: аланин в позиции 284, валин в позиции 285, серин в позиции 288, треонин в позиции 289 (сокращенно *Ala*284, *Val*285, *Ser*288, *Thr*289 или еще короче – AVST).

Но AVST – лишь одна из 160 000 (20^4) возможных комбинаций четырех аминокислот. Ведь чисто теоретически на каждой из этих четырех позиций могла бы стоять любая из 20 аминокислот. Исследователи поставили перед собой амбициозную задачу откартировать *все* пространство последовательностей для данных четырех аминокислотных позиций. То есть для каждой из 160 000 комбинаций проверить, обеспечивает ли она нормальное взаимодействие PhoQ с PhoP, а значит, и правильную работу всей регуляторной системы.

Для этого были изготовлены *плазмиды* с геном *phoQ*, в котором триплеты нуклеотидов, кодирующие аминокислоты белок-белкового

интерфейса AVST, были полностью рандомизированы, то есть заменены на случайные тройки нуклеотидов. Затем эти плазмиды вставили в клетки *E. coli*, из которых их собственный ген *phoQ* был заблаговременно удален. Кроме того, в геном подопытного штамма вставили ген желтого флуоресцирующего белка под управлением такой регуляторной последовательности, которая обеспечивает активацию этого гена в присутствии активной формы белка PhoP (чтобы клетки, в которых система PhoQ-PhoP сработала, можно было отличить по флуоресценции). В итоге получилась разношерстная популяция кишечных палочек, у каждой из которых в белке PhoQ на месте четырех аминокислот AVST находилась какая-то из 160 000 возможных аминокислотных комбинаций.

Теперь нужно было выбрать из этой популяции те клетки, у которых система PhoQ-PhoP по-прежнему исправно работала. Отбор проводился в два этапа. Сначала микробов выращивали при разных концентрациях ионов магния и отбирали тех, у которых интенсивность желтого свечения соответствовала таковой у контрольных бактерий с последовательностью AVST. Затем отобранных микробов помещали в среду, не содержащую ионов магния. Пережить такое “магниевое голодание” способны только бактерии с исправно работающей системой PhoQ-PhoP.

Геномы бактерий, выдержавших эти испытания, подвергли секвенированию, чтобы получить полный список аминокислотных последовательностей, обеспечивающих нормальную работу системы PhoQ-PhoP. Таких последовательностей оказалось неожиданно много: целых 1659. Ученые выборочно проверили некоторые из мутантных штаммов на способность конкурировать с контрольными кишечными палочками при разных концентрациях ионов магния. Эти эксперименты показали, что приспособленность мутантов осталась на том же уровне, что и у исходного штамма. Таким образом, по крайней мере некоторые (а скорее всего, большинство) из выявленных 1659 последовательностей не имеют серьезных дефектов по сравнению с исходной последовательностью AVST.

Это один из главных результатов работы. Он показывает, что “плато” ландшафта приспособленности, соответствующее функциональному белок-белковому интерфейсу, весьма обширно: оно занимает более 1 % всего пространства последовательностей (1659 точек из 160 000). Это значит, что, подобно генетическому коду, в котором 20 аминокислот и знак “стоп” кодируются 64 триплетами, “белок-белковый” код, обеспечивающий узнавание белками друг друга, тоже обладает высокой избыточностью. Есть много разных вариантов, способных работать одинаково, что, по идее, должно облегчать эволюцию белков. Чем обширнее плато ландшафта приспособленности, соответствующее данной функции, тем больше шансов, что с какой-нибудь его точки удастся перейти (или перепрыгнуть) на другое плато. Иными словами, повышается вероятность смены функции белка в ходе эволюции.

Полученные данные позволили изучить топографию плато и оценить его “эволюционную проходимость” (илл. i на цветной вклейке). Принципиальный вопрос, от ответа на который зависит ход эволюции, а конкретнее динамика перемещения эволюционирующей молекулы по ландшафту приспособленности, состоит в том, насколько сильно влияние четырех аминокислотных позиций друг на друга. Это влияние называется эпистазом. Если эпистаз отсутствует, то плато ландшафта приспособленности, соответствующее данной функции белка, представляет собой ровную, плоскую поверхность, по которой эволюционирующий белок может гулять абсолютно свободно. Есть некий набор “разрешенных” аминокислотных замен, и приобретать их можно в любом порядке. При сильном эпистазе плато становится похоже на лабиринт узких тропинок, разделенных пропастями. По такому плато передвигаться трудно, потому что аминокислотные замены, безвредные в одних контекстах, оказываются вредными в других. В результате порядок приобретения замен становится крайне важным: к каждой точке пространства последовательностей можно теперь добраться лишь строго определенными немногочисленными маршрутами. В таком случае многие работоспособные последовательности, скорее всего, до сих пор

не найдены эволюцией просто потому, что у нее не хватило на это времени.

Анализ полученного списка из 1659 работоспособных последовательностей показал сильнейшее взаимное влияние четырех аминокислотных позиций, то есть очень сильный эпистаз. Это второй главный результат исследования. В наличии эпистаза можно убедиться разными способами. Например, можно сравнить друг с другом последовательности, отличающиеся от AVST одной, двумя, тремя и четырьмя аминокислотами. Исследователи обнаружили среди функциональных (“разрешенных”) последовательностей 16 одиночных мутантов, 100 двойных, 544 тройных и 998 четверных, то есть таких, в которых все четыре аминокислоты отличаются от исходных *A, V, S* и *T*. Если бы эпистаза не было, то разрешенные множественные мутации представляли бы собой просто-напросто произвольные комбинации одиночных. Однако ничего подобного не наблюдается. Каждая отдельная аминокислотная замена оказывается разрешенной в одних сочетаниях и запрещенной в других. Из-за этого кратчайший разрешенный эволюционный путь от одной последовательности к другой в большинстве случаев оказывается длиннее, чем кратчайший из потенциально возможных (рис. 2.1).

Рассмотрим, например, переход от AVST к разрешенной последовательности MLAI (рис. 2.1, вверху слева). Чтобы превратить AVST в MLAI, нужно заменить четыре аминокислоты. Соответственно, если считать аминокислотную замену единичным эволюционным событием, то кратчайший путь от AVST к MLAI будет состоять из четырех шагов. Разных путей такой длины потенциально существует 24, поскольку аминокислоты можно заменять в разном порядке. Однако из этих 24 кратчайших путей разрешенными оказались только два. Все остальные пути требуют пересечения “пропасти” на ландшафте приспособленности, то есть прохождения через нефункциональный промежуточный этап.

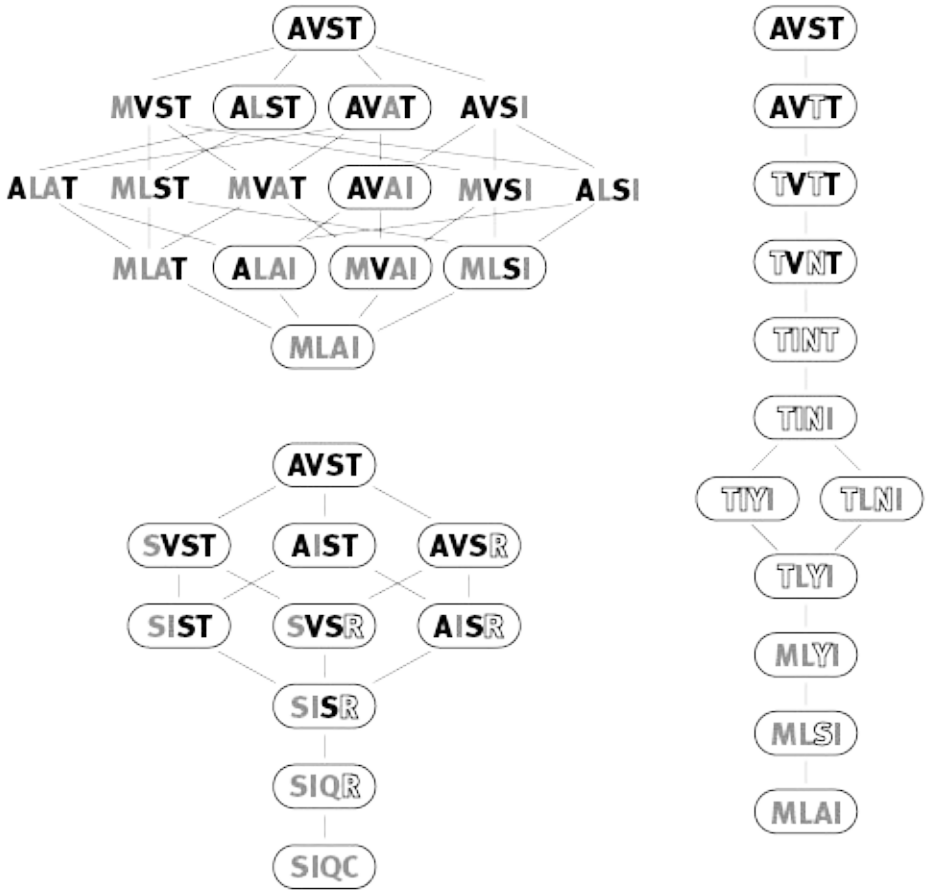


рис. 2.1. Кратчайшие разрешенные эволюционные пути от AVST к последовательностям MLAI и SIQC. Функциональные (разрешенные) последовательности обведены *рамками*. *Контурными буквами* обозначены аминокислоты, отсутствующие в начальной и конечной последовательностях. Два *левых рисунка* в качестве единичного эволюционного события предполагают замену аминокислоты в белке, на *правом рисунке* таким событием считается замена одного нуклеотида в ДНК. В последнем случае путь получается длиннее из-за структуры генетического кода: от каждой аминокислоты путем замены одного нуклеотида можно прийти не ко всем, а лишь к некоторым из остальных 19 аминокислот. По рисунку из *Podgornaia, Laub, 2015*.

Во многих случаях все кратчайшие пути оказываются запрещенными. Тогда маршрут из одной точки пространства последовательностей

в другую (например, путь от AVST к SIQC, показанный на рис. 2.1 слева внизу) оказывается длиннее, чем кратчайший из потенциально возможных (кратчайший путь предполагает три промежуточных состояния, а на рисунке их четыре).

Ну а если учесть, что реальные единичные мутации обычно представляют собой замену одного нуклеотида в ДНК (а не триплета на любой другой триплет), то проходимость ландшафта окажется еще ниже. На рис. 2.1 справа показан кратчайший разрешенный путь от AVST к MLAI с учетом этого обстоятельства. Теперь он состоит не из четырех, а из целых десяти шагов. Это объясняется структурой генетического кода, которая позволяет путем единичных нуклеотидных замен переходить от данной аминокислоты только к некоторым, но не к любым другим аминокислотам. Например, фенилаланин кодируется триплетами UUU и UUC. Изменив в любом из этих триплетов только одну букву, можно заменить в белковой молекуле фенилаланин на лейцин, изолейцин, валин, серин, тирозин или цистеин. Для перехода к любой из оставшихся 13 аминокислот потребуется не одна, а две или три нуклеотидных замены. Таким образом, эпистаз и структура генетического кода совместными усилиями делают ландшафт приспособленности труднопро- ходимым.

В целом топография изученного плато ландшафта приспособленности оказалась довольно замысловатой. Это плато мало похоже на гладкое, легкопроходимое поле. Оно подразделяется на несколько областей, внутри каждой из которых эволюционирующий белок может передвигаться относительно свободно, однако переход в соседнюю область возможен лишь по немногочисленным тропкам. Некоторые разрешенные последовательности вообще оказываются недосягаемыми из обжитой реальными бактериями области пространства последовательностей. По-видимому, эволюция белок-белкового интерфейса действительно настолько затруднена эпистазом и структурой генетического кода, что эволюция просто не успела разведать многие потенциально доступные области пространства последовательностей.

Данное исследование кому-то может показаться слишком скучным и специальным. Но только не биологам, привыкшим считать “пространство последовательностей” и “ландшафт приспособленности” абстракциями, полезными для теоретических построений, но недосягаемыми для реального изучения. Больше всего впечатляет сам факт, что стало в принципе возможным прямое экспериментальное картирование отдельных областей пространства последовательностей. Хотя, конечно, речь пока идет лишь о четырех аминокислотных позициях, то есть о переборе 20^4 вариантов. Полное картирование пространства всех возможных белков навсегда останется неразрешимой задачей.

Исследование № 3
“Эволюция умнее, чем ты”: рождение экологического разнообразия

Эволюция не останавливается, организмы приспосабливаются к среде обитания все лучше и лучше даже при неизменных условиях. Но этого мало: даже самая простая среда с точки зрения эволюционирующих в ней организмов оказывается весьма сложной, предоставляющей много альтернативных возможностей. Какой из них следует воспользоваться? Это уж как получится. Одни особи могут повышать приспособленность, подстраиваясь под одни факторы среды, другие – под иные. При этом обе группы, меняясь, неизбежно будут менять и среду обитания друг для друга, и к этим изменениям тоже придется приспосабливаться. В итоге изначально однородная популяция может разделиться на две взаимозависимые, нуждающиеся друг в друге части. Возможно ли такое наблюдать? Оказывается, да. И это еще один замечательный, вполне логичный, хотя и непредвиденный результат долгосрочного эксперимента Ленски, обнародованный в 2017 году. Здесь речь идет о 60 000 поколений. В ходе исследования выяснилось, что за это время как минимум в девяти популяциях из двенадцати произошла экологическая дивергенция: исходно одинаковые бактерии разделились на экологические разновидности. Эти разновидности взаимодействуют друг с другом, сосуществуя вполне по-соседски. Внутри каждой разновидности эволюция продолжается своим ходом, причем дальнейшие изменения направляются как предшествующей эволюционной историей, так и меняющимся экологическим окружением. Таким образом, эволюция перехитрила исследователей, надеявшихся изучить действие мутаций и отбора в “предельно простой” искусственной системе.

Эксперимент Ленски изначально был спланирован так, чтобы свести к минимуму все “осложняющие обстоятельства”: изменения среды, генетический обмен, экологические взаимодействия между организмами. Ученые хотели получить *в чистом виде* самый главный эволюционный процесс – адаптацию к среде на основе мутаций и отбора. Однако, как метко заметил биохимик Лесли Орджел, “эволюция умнее, чем ты”. Он имел в виду, что исследователям, утверждающим, будто эволюция на что-то не способна, скорее всего, просто не хватает воображения. Как выясняется, эволюция не боится сложностей и “в чистом виде” ничего не демонстрирует, порождая, вопреки чаяниям ученых, куда более замысловатые результаты, чем от нее ждут. В подопытных популяциях Ленски, существующих, казалось бы, в самых простых условиях, какие только можно придумать, стали сами собой зарождаться экологические взаимодействия, основанные на диверсификации (разделении) ниш. А это, в свою очередь, заставляет бактерий заново приспосабливаться к меняющейся биотической обстановке (*Good et al.,* 2017).

На этот раз Ленски и его коллеги провели генетический анализ всей замороженной “ископаемой летописи” эксперимента, накопившейся за 60 000 бактериальных поколений и насчитывающей около 1440 проб

(по 120 проб на каждую из двенадцати популяций). Для каждой пробы был проведен *метагеномный анализ* с 50-кратным *покрытием*. Это значит, что из пробы выделяли ДНК и секвенировали случайные фрагменты геномов до тех пор, пока каждый участок генома кишечной палочки не оказался “прочтен” в среднем 50 раз. Этого оказалось достаточно, чтобы идентифицировать все новые мутации, которые возникали в подопытных популяциях и достигали частоты не менее 10 % (то есть встречались как минимум у каждой десятой бактерии) хотя бы в двух пробах. Мутации, не получившие столь широкого распространения, не учитывались, потому что их трудно отличить от случайных ошибок секвенирования. В итоге получилась детальная реконструкция эволюционного процесса в двенадцати популяциях.

Выводы о том, что рост приспособленности замедлился, но не прекратился, подтвердились (см. Исследование № 1). Темп накопления новых мутаций остался высоким.

Главное же открытие состоит вот в чем. Динамика накопления мутаций не вписывается в простейшую модель, согласно которой эволюция монокультуры бесполых организмов в стабильных условиях сводится к последовательной фиксации отбором вновь возникающих полезных мутаций. Эта модель не может объяснить наблюдаемую картину даже с учетом таких осложняющих обстоятельств, как генетический автостоп и клональная интерференция, о которых мы говорили выше.

Оказалось, что многие мутации, достигнув некоторой частоты, вдруг перестают распространяться, то есть двигаться дальше в сторону фиксации (стопроцентной частоты встречаемости). А ведь именно таков должен быть естественный ход событий, если клон с данной мутацией имеет более высокую приспособленность, чем другие бактерии. Может быть, распространение мутации остановилось из-за того, что появился более приспособленный конкурент? Но тогда прежние чемпионы должны постепенно вытесняться из популяции и исчезать. Однако этого тоже не происходит. Частота мутации начинает колебаться около какого-то промежуточного значения. Эти колебания могут продолжаться десятки

тысяч поколений. В чем же дело?

Метагеномные данные, полученные для каждой из 1440 проб, представляют собой множество отсеквенированных кусочков ДНК, принадлежащих разным бактериям. Поэтому нельзя сразу понять, какие мутации относятся к одному клону, а какие – к разным. Однако ученым удалось разобраться в этом, проанализировав согласованность изменений частот мутаций во времени (поскольку частоты мутаций, находящихся в одном и том же геноме, меняются синхронно). В итоге выяснилось, что по крайней мере в девяти из двенадцати подопытных популяций в течение длительного времени (свыше 10 000 поколений) имело место устойчивое сосуществование как минимум двух разных *клад* (эволюционных линий, ветвей). Внутри этих клад шли свои собственные эволюционные процессы, то есть появлялись и фиксировались различные мутации.

Это значит, что в большинстве популяций произошла диверсификация. Разные клады как-то поделили между собой экологические ниши и стали устойчиво сосуществовать, приспосабливаясь теперь уже не только к изначально заданным условиям среды, но и к специфическому и переменчивому биотическому окружению.

Анализ истории отдельных клад показал, что адаптивная эволюция внутри них продолжается полным ходом: появляются новые полезные (для данной клады) мутации; их частоты растут под действием отбора; вместе с ними распространяются “автостопом” другие (не такие полезные) мутации; многие генетические варианты, достигнув заметной частоты, впоследствии вымирают, вытесненные более удачливыми конкурентами. И все это происходит уже не в масштабах всей популяции, а по отдельности в каждой из клад. Поэтому отчасти теряет смысл оценка приспособленности бактерий по скорости их роста по сравнению с предковым штаммом: ведь теперь их реальная приспособленность зависит еще и от того, насколько успешно они взаимодействуют с соседями по колбе.

Таким образом, эксперимент опроверг чрезмерно упрощенные представления о том, как должна эволюционировать бесполая популяция

в стабильной среде. Ничего похожего на замедление и остановку эволюции не наблюдается, запас потенциально полезных мутаций не исчерпывается, и даже темп их накопления практически не снижается (снижается лишь их средняя полезность). Вместо этого мы видим самопроизвольное усложнение сообщества, своего рода *симпатрическое видообразование*, когда монокультура превращается в экосистему с подразделенными нишами. Так что Лесли Орджел был, конечно, прав насчет того, кто умнее – эволюция или теоретики, считающие, что всё про нее знают.

Исследование № 4
Ранние этапы адаптации предсказуемы, поздние – случайны

Эксперимент Ленски показал, что в бесполых популяциях даже в неизменных условиях идет непрерывный рост приспособленности. Происходит это за счет накопления и закрепления полезных мутаций. Хорошо бы разобраться подробнее в этом процессе: что за мутации, как и в какой последовательности они распространяются в популяции. Эту непростую задачу удалось решить с помощью новой методики "генетического штрихкодирования". Применив ее, американские ученые смогли в небывалых подробностях изучить процесс накопления полезных мутаций в большой бесполой популяции дрожжей при адаптации к новой среде. Как выяснилось, на начальных этапах общий рост приспособленности популяции идет за счет высоковероятных мутаций со слабым положительным эффектом, которые возникают независимо у множества особей. На этой стадии процесс адаптации предсказуем: его можно описать простыми формулами. В дальнейшем роль случайности возрастает, потому что на первый план выходят маловероятные мутации с сильным полезным эффектом. Кроме того, исследование наглядно показало, что темп появления полезных мутаций может быть весьма высоким.

В популяциях, насчитывающих миллионы особей, в каждом поколении возникает множество новых мутаций – и вредных, и полезных, и нейтральных (напомним, что категория мутации определяется ее влиянием на приспособленность, то есть на эффективность передачи особью своих генов следующим поколениям). Все эти мутации вносят вклад в среднюю приспособленность особей, от которой зависит скорость роста численности популяции. Возникновение новых мутаций и изменение частоты их встречаемости под действием отбора и генетического дрейфа – самые фундаментальные эволюционные процессы. Нельзя понять эволюцию, не изучив их во всех подробностях.

Но как уследить за тысячами мутаций, происходящих у миллионов особей? Секвенировать целиком миллионы геномов – неподъемная задача даже при современном уровне развития биотехнологий. Если же применять выборочное секвенирование, то в поле зрения исследователей попадут только те мутации, которые достигли высокой частоты встречаемости (например, как в Исследовании № 3). Картина получится весьма неполной. Ведь многие возникающие полезные мутации, вероятно, никогда не становятся массовыми, однако свой вклад в общую приспособленность тем не менее вносят.

Альтернативный подход состоит в том, чтобы пометить отдельные клоны (клетки, произошедшие от одной и той же родительской клетки) наследуемой генетической меткой, а потом следить, как меняется численность каждого из них. Если численность какого-то клона вдруг начала экспоненциально расти, в то время как число всех особей популяции остается постоянным, значит, у одного из представителей этого клона возникла полезная мутация. При этом скорость роста является мерой полезности мутации. Например, если рост численности клона описывается уравнением $N = N_0 \times (1 + 0{,}05)^t$, где время t измеряется в поколениях, значит, мутация повысила приспособленность на 5 % (в таких случаях говорят, что полезность мутации, обозначаемая буквой s, равна 0,05).

Именно такое маркирование и осуществили американские биологи, продемонстрировав настоящий прорыв в технике наблюдений за эволюцией многомиллионных популяций (*Levy et al.,* 2015). Ученые работали с двумя бесполыми популяциями дрожжей (их искусственно лишили способности к половому размножению, так что они размножались только почкованием) численностью по 10^8 клеток. Популяции были произведены от одной-единственной предковой клетки, то есть изначально геномы всех дрожжей были одинаковыми. В каждой популяции были помечены индивидуальными генетическими метками примерно по 500 000 клонов. Как это удалось сделать? Сначала изготовили большую коллекцию кольцевых молекул ДНК – плазмид, – содержащих случайные двадцатинуклеотидные последовательности (генетический “штрихкод”). Эти плазмиды внедрялись в дрожжевые клетки, геномы которых были предварительно модифицированы таким образом, чтобы плазмиды встраивались в строго определенное место генома при помощи особого фермента – *Cre*-рекомбиназы. В итоге удалось получить две популяции численностью по 10^8 клеток, в которых каждая клетка принадлежала к одному из полумиллиона помеченных клонов.

Затем в течение 168 поколений обе популяции адаптировались к “голодной” среде, где размножение ограничивалось количеством глюкозы (как и в эксперименте Ленски). Численность каждого клона отслеживалась путем массового секвенирования небольшого фрагмента генома, содержащего “штрихкод”. Секвенировать приходилось лишь 0,002 % генома, что позволило резко увеличить разрешающую способность метода по сравнению с полногеномным секвенированием. В поле зрения исследователей попали даже те мутации, частота встречаемости которых в популяции никогда не превышала 10^{-5}, тогда как секвенирование полных геномов позволило бы отследить лишь клоны с относительной численностью 10^{-2} и выше. В результате вместо 25 000 зарегистрированных мутаций исследователи сумели бы обнаружить лишь около 15 (для сравнения вспомним, что в Исследовании № 3 удалось проследить судьбу только тех мутаций, чья частота встречаемости достигала 10 %, то есть 10^{-1}, или более).

Впрочем, даже зная численность каждого клона в разные моменты времени, определить, в каком из них возникла полезная мутация, – не такая простая задача (рис. 4.1). Каждая мутация возникает сначала у одной особи. Пока число потомков удачного мутанта невелико, динамика их численности определяется не столько приспособленностью (и следовательно, отбором), сколько случайными колебаниями (дрейфом). Большая часть вновь возникающих полезных мутаций теряется из-за дрейфа: потомки удачного мутанта просто не успевают достичь такой численности, при которой отбор “заметит” их полезное свойство и начнет его поддерживать. Мутация становится заметна для отбора (и выходит из-под власти дрейфа) лишь по достижении численности мутантов, сопоставимой с $1/s$. Например, мутация с полезностью 0,01 (повышающая приспособленность на 1 %) становится заметна для отбора при числе мутантов около 100. Мутантному клону должно повезти, чтобы его численность *случайно* (то есть за счет дрейфа) доросла до этого порога, – и лишь тогда за дело возьмется отбор. Такую мутацию называют “установившейся”. Это значит, что она уже не потеряется из-за дрейфа.

После того как мутация “установилась”, численность клона будет экспоненциально расти. По скорости роста можно оценить полезность мутации (*s*), а экстраполяцией в прошлое примерно определить время возникновения мутации (*τ*). Впрочем, этот удобный для количественного анализа период в истории клона будет продолжаться лишь до тех пор, пока в геноме, уже содержащем одну полезную мутацию, не возникнет вторая. После этого все расчеты резко затрудняются и картина смазывается. Именно поэтому данная методика позволяет анализировать лишь начальные этапы адаптации – пока вероятность возникновения дополнительных полезных мутаций пренебрежимо мала (а она перестает быть таковой, когда численность клона приближается к $1/U_b$, где U_b – частота возникновения полезной мутации в расчете на особь за поколение).

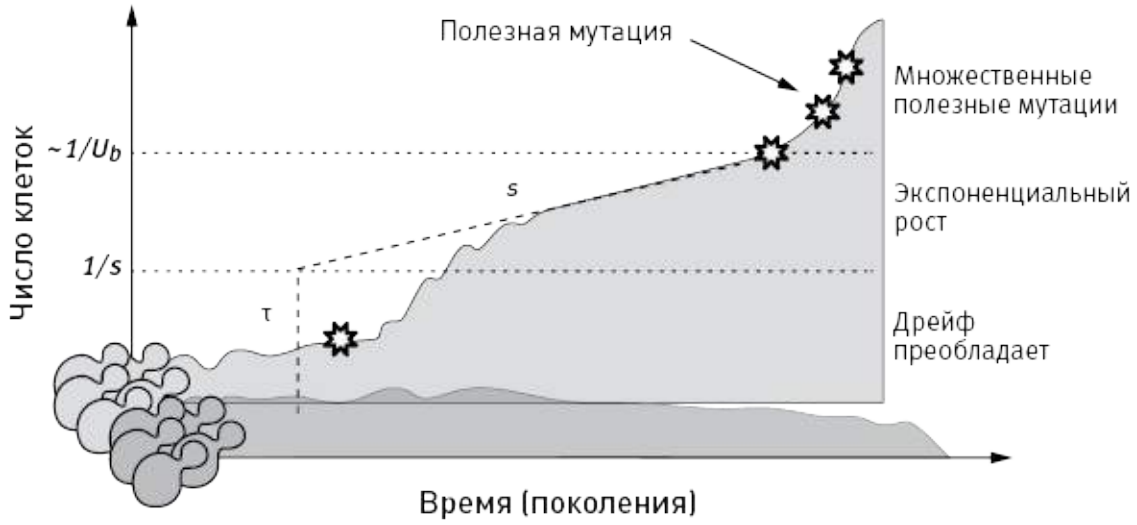


рис. 4.1. Типичная судьба клонов бесполых организмов в ходе адаптации. *Темно-серым цветом* показана динамика численности клона дрожжей, в котором не возникло полезных мутаций. Такой “нейтральный” клон, скорее всего, не достигнет высокой численности и будет вытеснен более успешными конкурентами. *Светло-серым цветом* показана судьба клона, в котором в момент времени *τ* возникла полезная мутация (изображена *звездочкой*). Пока численность такого

клона мала, он может вымереть просто случайно (из-за дрейфа). Чтобы отбор начал поддерживать носителей полезной мутации, клон должен достичь (опять-таки случайно) пороговой численности, которая для мутации с полезным эффектом s примерно равна $1/s$. После прохождения этого порога клон с полезной мутацией вступает в фазу экспоненциального роста численности. Когда численность клона приблизится к $1/U_b$, где U_b – частота возникновения полезных мутаций, в нем с большой вероятностью начнут появляться дополнительные полезные мутации. Шкала *по вертикальной оси* логарифмическая. По рисунку из *Levy et al., 2015*.

После того как был получен гигантский массив данных по скоростям роста численности отдельных клонов (а мы помним, что их полмиллиона в каждой из двух подопытных популяций), в дело пошла статистика и компьютерное моделирование. Выводы получились следующие.

Численность большинства клонов с течением времени снижалась, нередко до полного исчезновения клона. Такая судьба характерна для “нейтральных” клонов, в которых не возникло полезных мутаций. Однако примерно у 5 % клонов за первую сотню поколений появилась и “установилась” хотя бы одна полезная мутация.

По мере размножения клеток с полезными мутациями средняя приспособленность популяции росла. Это, в свою очередь, приводило к тому, что “нейтральные” клоны, в которых не было полезных мутаций, оказывались во все более проигрышном положении. Их численность продолжала убывать. Более того, многие “удачливые” клоны, поначалу бодро размножавшиеся благодаря рано возникшей слабополезной мутации, в дальнейшем приходили в упадок и вымирали. Это объясняется тем, что на фоне возросшей приспособленности конкурентов их полезная мутация уже не давала преимущества.

Средняя приспособленность популяций за 100 поколений выросла на 5 %. Соответственно, к этому времени все обладатели мутаций с $s < 0{,}05$ оказались в проигрыше, хотя на ранних этапах именно эти

многочисленные клоны вносили основной вклад в общий рост приспособленности.

Эти результаты говорят о том, что ключевым процессом, определяющим эволюционную динамику большой бесполой популяции, является безжалостная конкуренция между клонами – обладателями разных полезных мутаций (клональная интерференция). При этом ранними стадиями адаптации заправляют высоковероятные и потому многочисленные слабополезные мутации. Таких мутаций, повышающих приспособленность на 2–5 % (0,02 < s < 0,05, мутации с более слабым эффектом остались незамеченными), в первой из двух подопытных популяций установилось около 20 000, во второй – 11 000. На этом этапе ход адаптации в значительной мере предсказуем: его можно описать уравнениями и при повторных эволюционных экспериментах результаты получаются схожими. Затем, по мере роста средней приспособленности, многочисленные слабополезные мутации фактически перестают быть полезными и начинают отбраковываться. Продолжает нарастать лишь численность тех немногих клонов, в которых возникли редкие мутации с сильным положительным эффектом. К 70-му поколению динамика общей приспособленности определялась в основном мутациями с полезностью около 0,1. Таких мутаций в двух подопытных популяциях было 5000 и 3000 соответственно. После 110-го поколения на первый план вышли примерно по 100 клонов с наиболее полезными мутациями (s > 0,1). На этом этапе ход адаптации становится все менее предсказуемым, поскольку то, когда и в каком количестве возникнут эти маловероятные мутации, зависит от случая.

Внимательный читатель может заметить кажущееся противоречие между этими результатами и теми, которые были получены в эксперименте Ричарда Ленски (см. Исследование № 1). Там сначала закреплялись мутации с сильным положительным эффектом, а лишь затем начинали фиксироваться слабополезные. На самом деле расхождений тут нет, просто речь идет о разном временном масштабе и о разных этапах адаптации: у Ленски – десятки тысяч поколений,

в рассматриваемой работе – 168. Иными словами, в данном исследовании внимание фокусируется на том начальном этапе, который Ленски пролетел на полном ходу. Разнятся также отслеживаемые параметры и разрешающая способность методов. В работе Ленски регистрировались уже зафиксировавшиеся, то есть достигшие стопроцентной частоты, полезные мутации, а здесь говорится о мутациях, только начавших свой путь. Подавляющее большинство из них никогда не зафиксируется, а будет вытеснено в ходе клональной интерференции. Если бы эксперимент продлился еще несколько тысяч поколений, то зафиксировались бы как раз немногочисленные мутации с самым сильным положительным эффектом, точно как в эксперименте Ленски.

Исследование раскрыло тонкие детали начальных этапов адаптации. В частности, оно объяснило, почему многочисленные слабополезные мутации поначалу не имеют шанса зафиксироваться: они неизбежно отбраковываются по мере роста общей приспособленности популяции.

Исследование также наглядно показало, что полезные мутации – вовсе не редкость. После того как дрожжи были помещены в “голодные” условия, полезные мутации с $s > 0{,}05$ (то есть *очень* полезные) возникали с частотой одна мутация на 1 000 000 клеток за поколение. Базовая частота мутирования (возникновения *любых* мутаций) составляла одну мутацию на 200 клеток за поколение. Получается, что очень полезной оказывалась в среднем одна мутация из каждых 5000. Чуть менее полезных мутаций ($0{,}02 < s < 0{,}05$) возникало на порядок больше: умеренный полезный эффект давала каждая пятисотая мутация. Это очень много! И ведь это только мутации, которым повезло быть подхваченными отбором, без учета тех, что сразу потерялись из-за дрейфа.

Впрочем, частоты появления полезных мутаций зависят от условий, к которым нужно приспосабливаться. Мутации случайны, но вероятность того, что та или иная случайная мутация окажется полезной, зависит от обстановки. Понятно, что, если поместить дрожжи в идеальные для них условия, вероятность того, что случайная мутация окажется

полезной, будет крайне низка. Когда все и так прекрасно, трудно что-то улучшить (и очень легко испортить). Соответственно, в плохих условиях вероятность того, что случайная мутация произведет положительный эффект, будет выше. Этот общий закон жизни иногда называют “принципом Анны Карениной”, поскольку первая фраза романа Льва Толстого наглядно его иллюстрирует: существует много разных способов все испортить, но очень мало способов достичь совершенства.

Таким образом, начальный рост общей приспособленности бесполой популяции обусловлен теми слабополезными мутациями, которым не суждено достичь высоких частот и которые вскоре будут вытеснены. Таких мутаций оказалось неожиданно много. Однако бесполая популяция бездарно растрачивает почти все это “генетическое богатство” из-за клональной интерференции. Настоящая гонка начинается уже после того, как слабые игроки вышли игры.

Исследование № 5
Происхождение митоза, мейоза и полового размножения

До сих пор мы говорили об эволюции бесполых популяций, в которых нет горизонтального обмена генетической информацией между организмами. В природе, однако, такой обмен в той или иной форме распространен очень широко, а самых впечатляющих успехов добились организмы, практикующие на удивление сложный (и порой весьма затратный) его вариант, известный под названием “половое размножение”. Прежде чем обсуждать, зачем оно нужно (один из любимых вопросов эволюционистов-теоретиков, который им никогда не надоедает), хорошо бы понять, как вообще мог возникнуть данный тип межорганизменной рекомбинации (перемешивания генетического материала разных особей). Познакомимся с одной из гипотез. Она связывает происхождение полового размножения с полиплоидными прокариотами (археями), обитавшими в мелководных микробных сообществах в начале протерозойского эона. В то время уровень свободного кислорода уже начал расти, но озонового экрана еще не образовалось, так что темп мутагенеза должен был резко повыситься. Моделирование показывает, что в таких условиях полиплоидность у прокариот, не имеющих митоза, дает кратковременное эволюционное преимущество, но в долгосрочной перспективе повышает риск вымирания из-за накопления рецессивных вредных мутаций. Полиплоидные микробы могли справляться с этой проблемой несколькими способами, причем все они подозрительно напоминают те или иные аспекты или этапы полового размножения. Их постепенное совершенствование и комбинирование логически приводит к появлению сначала митоза, а затем мейоза и полового размножения. Гипотеза объясняет, как и почему вместе с половым размножением должны были возникнуть и некоторые другие

специфические особенности эукариот: множественные линейные хромосомы, высокий уровень генетической избыточности и быстрое появление новых генных семейств на заре эволюции эукариот. К числу фактов, согласующихся с гипотезой, относится и недавно обнаруженная корреляция между полиплоидностью и наличием гистонов у архей.

Происхождение эукариот и половое размножение. Появление *эукариот* – второе по значимости событие в истории земной жизни (первое – само возникновение жизни). Эукариотическая клетка устроена гораздо сложнее, чем прокариотическая, а промежуточные формы между ними, существовавшие когда-то, вымерли. Поэтому вопрос о происхождении эукариот остается одним из самых сложных и спорных в эволюционной биологии. Правда, недавно ситуация резко изменилась к лучшему благодаря открытию асгардархей – неизвестной ранее большой группы *архей*, которая по многим признакам является промежуточной между обычными археями и эукариотами. Но даже с учетом асгардархей получается, что эволюционный путь от последнего общего предка эукариот и их ближайших архейных родственников до последнего общего предка всех современных эукариот (LECA, *last eukaryotic common ancestor*) был долгим и трудным. На этом пути предки эукариот приобрели целый ряд признаков, которых нет ни у кого

из прокариот, даже у асгардархей. Одним из последних шагов на этом пути стало, по-видимому, приобретение внутриклеточных симбионтов – альфа-протеобактерий, давших начало митохондриям.

К числу эукариотических инноваций, наиболее трудных для объяснения, относится эукариотический секс (называемый также амфимиксисом, или попросту половым размножением). Это специфический и очень эффективный способ перемешивания генетического материала разных особей, включающий *сингамию* (слияние *гаплоидных* клеток или ядер, приводящее к удвоению хромосомного набора) и *мейоз* (особый вариант клеточного деления, приводящий к сокращению числа хромосом вдвое). Мейоз сопровождается *кроссинговером*, в ходе которого гомологичные хромосомы обмениваются гомологичными участками.

Прокариотический секс (горизонтальный перенос генов, ГПГ) устроен гораздо проще. Можно назвать три основных отличия эукариотического секса (полового размножения) от прокариотического (ГПГ).

Во-первых, у эукариот обмен генами взаимный, двусторонний: каждый участник является и донором, и реципиентом. У прокариот передача генетического материала строго однонаправленная: один участник – донор ДНК, другой – реципиент.

Во-вторых, для эукариот характерна полногеномная рекомбинация: в обмене участвуют два полных генома. У прокариот в рекомбинации участвует один полный геном и один фрагмент.

В-третьих, у эукариот все гены, участвующие в рекомбинации, сохраняют шанс перейти к потомкам. У прокариот фрагмент ДНК донора либо встраивается в геном реципиента вдобавок к уже имеющимся там генам (но этот вариант не может использоваться регулярно, например в каждом поколении, ведь это привело бы к безудержному разрастанию генома), либо замещает собой гомологичный фрагмент генома реципиента. При этом замещенные аллели реципиента уничтожаются и теряют шанс перейти к потомкам (рис. 5.1).

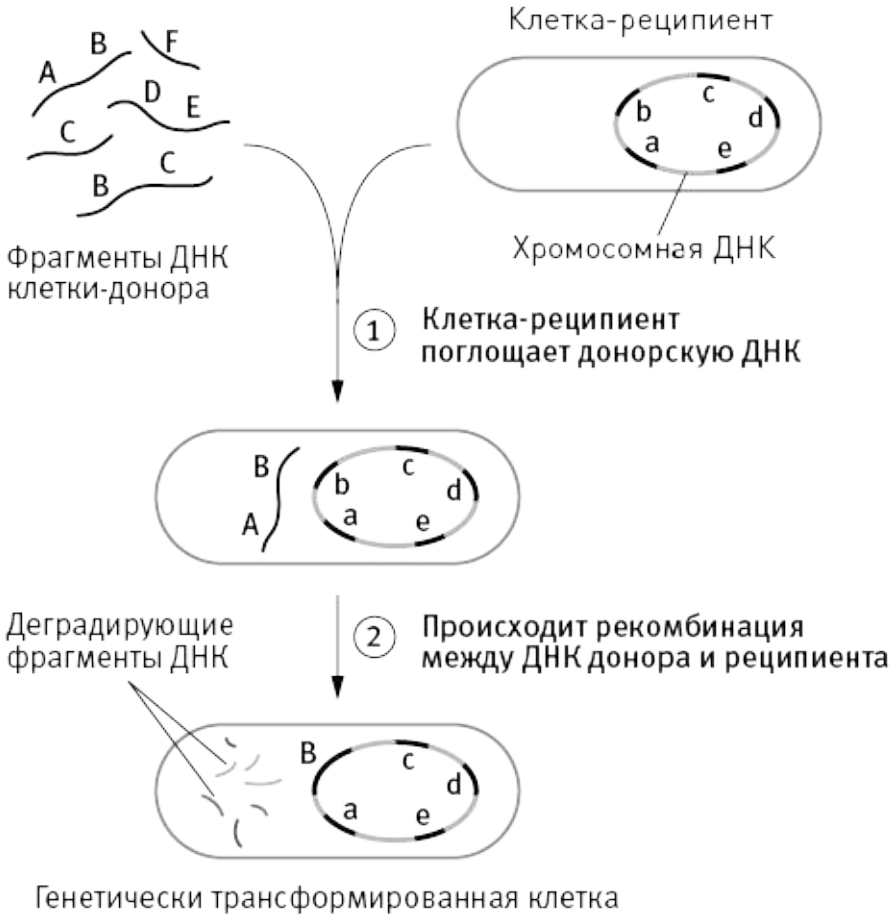


рис. 5.1. Один из способов горизонтального переноса генов у прокариот (естественная трансформация, сопряженная с гомологичной рекомбинацией), наиболее близкий по своим эволюционным последствиям к эукариотическому сексу. Бактерия поглощает фрагмент чужой ДНК из окружающей среды (это могут быть, например, фрагменты геномов погибших бактерий того же вида), а затем встраивает его в свою кольцевую хромосому вместо собственного гомологичного фрагмента. В результате аллели бактерии-реципиента уничтожаются, замещаясь чужими аллелями. В данном случае аллель *B* встроился в хромосому и будет передан потомкам, а аллель *b* погиб.

Раньше многие специалисты предполагали, что первые эукариоты были бесполыми (размножались клонально – простым делением –

и не имели полового процесса), а потом у кого-то из них появилось половое размножение. В таком случае проблема возникновения эукариотического секса не связана напрямую с проблемой происхождения эукариот. Однако по мере накопления геномных данных стало ясно, что эукариотический секс является одной из фундаментальных особенностей эукариот, которая почти наверняка имелась уже у LECA. В частности, появляется все больше аргументов в пользу того, что все современные бесполые группы эукариот произошли от предков, имевших мейоз (в их геномах сохранились остатки необходимых для мейоза генов), а значит, и половой процесс. Стало быть, происхождение эукариот и происхождение полового размножения – проблемы взаимосвязанные.

Половой процесс солелюбивой археи *Haloferax*. Если эукариотический секс – исходный признак эукариот, то имеет смысл поискать среди современных архей варианты генетического обмена, переходные между типичным прокариотическим и эукариотическим сексом. Крайне интересно было бы выяснить, как меняются генами асгардархеи (переходная группа между обычными археями и эукариотами), но об этом пока ничего не известно. На сегодняшний день подробно изучена система генетического обмена только у одной археи – солелюбивого (галофильного) микроба *Haloferax volcanii*, обитателя Мертвого моря. У *Haloferax* обнаружена система передачи генетического материала, действительно похожая на что-то промежуточное между обычным прокариотическим ГПГ (например, *конъюгацией* бактерий) и эукариотическим сексом.

Клетки *Haloferax* спариваются, соединяясь цитоплазматическими мостиками, по которым геномная ДНК может передаваться в обе стороны, то есть обе клетки могут быть как донорами, так и реципиентами генетического материала. При этом могут передаваться и крупные фрагменты хромосомы (длиной до 13 % генома как минимум). В лаборатории можно добиться даже слияния клеток: для этого понижают концентрацию ионов Mg^{2+} в среде, что приводит к растворению клеточных стенок и дестабилизации цитоплазматических

мостиков. Предполагается, что такое слияние иногда происходит и в природе.

В 2010 году Гросс и Бхаттачарья предложили красивую гипотезу, связывающую воедино происхождение эукариот и полового размножения и опирающуюся в том числе на данные по половому процессу *Haloferax* (*Gross, Bhattacharya,* 2010). В ней обосновываются три положения:

1) Первые эукариоты появились в раннепротерозойских мелководных местообитаниях, когда концентрация кислорода начала расти, но озонового экрана еще не было. Под действием ультрафиолета на мелководьях должна была повыситься концентрация активных форм кислорода – сильных мутагенов. Появление эукариот стало закономерным итогом попыток архей защититься от этой напасти.

2) Архейные предки эукариот обменивались генами примерно так же, как современные представители рода *Haloferax*. Гросс и Бхаттачарья выстроили гипотетический сценарий постепенного эволюционного перехода от полового процесса *Haloferax* к полноценному эукариотическому сексу.

3) Совершенствование системы генетического обмена было необходимо предкам эукариот, поскольку они использовали чужую ДНК в качестве матрицы для починки разрывов двойной спирали своей ДНК при помощи гомологичной рекомбинации (примерно так, как это делает микроб *Deinococcus radiodurans*, способный выдерживать колоссальные дозы радиации).

При всех достоинствах этой гипотезы она не учитывает одну важную деталь, которая не противоречит первым двум пунктам, но сильно бьет по третьему. Дело в том, что *Haloferax*, как и многие другие археи, – *полиплоиды*, то есть имеют в каждой клетке множество (в среднем 17) копий генома – кольцевых хромосом.

Полиплоидность архей и ее эволюционные следствия. Все привыкли думать, что у прокариот в клетке только одна кольцевая хромосома. У многих бактерий и архей это действительно так. По умолчанию считалось, что *Haloferax* тоже моноплоиды. Однако исследования

последних лет показали, что полиплоидность широко распространена у бактерий и архей. В частности, полиплоидами являются, по-видимому, все галоархеи (группа солелюбивых архей, к которым относится род *Haloferax*), метаногены и термоплазмы. Полиплоидной клетке не нужна чужая ДНК, чтобы чинить разрывы при помощи гомологичной рекомбинации: у нее для этого достаточно собственных хромосом.

Полиплоидность может быть полезна прокариотам по целому ряду причин, включая упомянутую *репарацию* разрывов ДНК, отсроченное фенотипическое проявление вредных рецессивных мутаций и повышенную надежность синтеза белка в неблагоприятных условиях. Помимо прочего, “лишняя” геномная ДНК служит запасом пищи на черный день (полиплоидные археи попросту съедают часть своих хромосом, когда им не хватает фосфора).

Полиплоидность *Haloferax* заставляет по-новому взглянуть на природу факторов отбора, которые привели к появлению эукариотического секса. Причем все становится даже интереснее, чем в исходной модели Гросса и Бхаттачарьи.

В 2016 году Александр Марков и Илья Казначеев при помощи компьютерного моделирования попытались выяснить, что будет происходить с популяцией полиплоидных архей, если она попадет в сильно мутагенную среду (то есть в условия, провоцирующие ускоренный мутагенез). Выяснилось, что эволюционно-генетические последствия полиплоидности у прокариот, обитающих в мутагенной среде, шаг за шагом логически приводят к появлению полового размножения (*Markov, Kaznacheev,* 2016).

Для начала нужно пояснить, что у полиплоидных архей нет *митоза*. Напомним, что при митозе дочерние клетки получают ровно по одной копии каждой родительской хромосомы. У полиплоидных архей при делении родительской клетки хромосомы распределяются между потомками примерно поровну, поэтому уровень плоидности остается более или менее постоянным, но то, какие именно хромосомы достанутся каждому потомку, по-видимому, никак не регулируется и определяется случайностью (рис. 5.2). Из этого вытекают интересные

эволюционные следствия. В частности, копии гена, расположенные на разных хромосомах, не могут поделить между собой функции, как это часто происходит у имеющих митоз эукариот после полиплоидизации (полногеномной дупликации). Ведь если нет митоза, то нет и никакой гарантии, что каждый потомок получит оба специализированных варианта гена.

Разработанная компьютерная модель имитировала эволюцию популяции одноклеточных организмов с различной плоидностью. У каждой клетки предполагалось определенное число исходно одинаковых кольцевых хромосом, каждая хромосома содержала заданное число *локусов* (генов). Каждый ген характеризовался “качеством работы”, которое могло ухудшаться из-за вредных мутаций и улучшаться благодаря полезным. От качества работы генов зависела конкурентоспособность клетки и ее шансы на выживание в каждом поколении. В модели можно было регулировать скорость мутагенеза, соотношение вредных и полезных мутаций, численность популяции, способ распределения хромосом по дочерним клеткам при делении и многое другое. Кроме того, модель позволяла имитировать разные варианты генетического обмена и гомологичной рекомбинации как внутри клетки, так и между клетками. Для простоты все вредные мутации считались рецессивными, и поэтому для вычисления приспособленности полиплоидной клетки использовалась “лучшая” из копий каждого гена. Это справедливо для многих мутаций, снижающих функциональность кодируемого белка. Таким образом, проведенный анализ относится только к тем генам, одной исправной копии которых достаточно для выживания клетки.

Моделирование показало, что при высокой скорости мутагенеза моноплоиды в долгосрочной перспективе более жизнеспособны, чем полиплоиды. Однако поначалу (первые несколько сотен поколений) полиплоиды опережают моноплоидов по приспособленности (рис. 5.3).

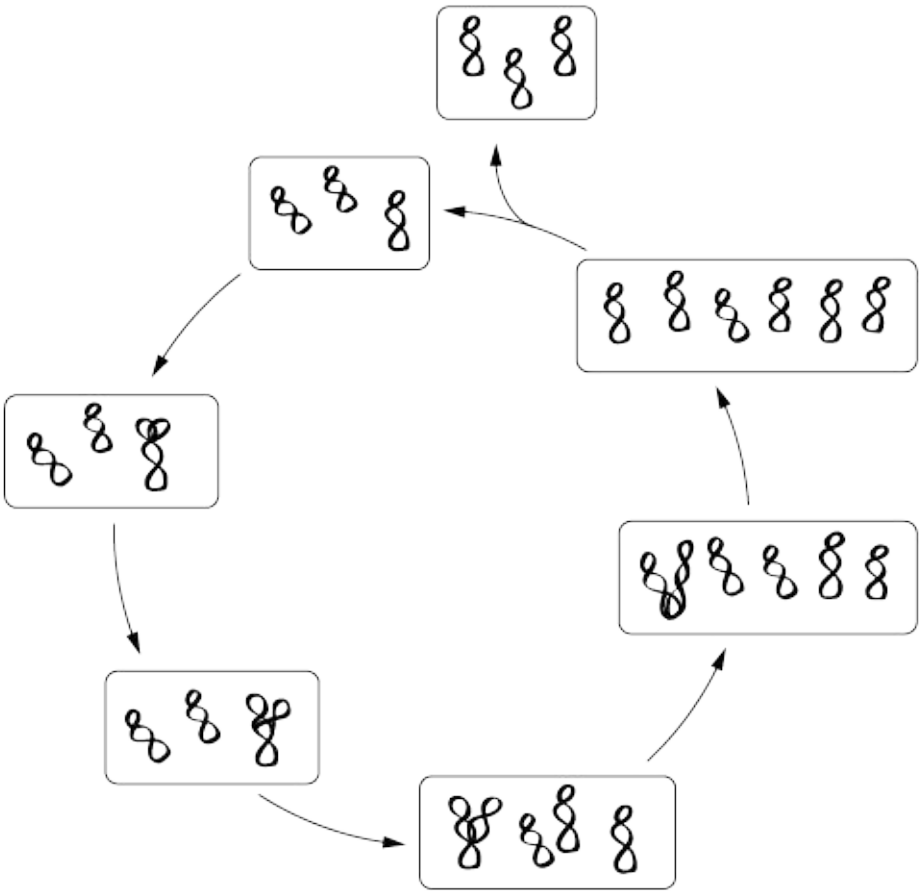


рис. 5.2. Схема жизненного цикла полиплоидной (в данном случае – триплоидной) бактерии, не имеющей митоза. Три кольцевые хромосомы, каждая из которых содержит весь геном и может отличаться от двух других отдельными мутациями, реплицируются (удваиваются) в произвольном порядке, пока число хромосом не станет равно шести. После этого клетка делится на две дочерние триплоидные клетки. Поскольку митоз отсутствует, каждой из дочерних клеток достаются три случайно выбранные хромосомы из шести (при митозе каждой дочерней клетке досталось бы ровно по одной копии каждой из трех родительских хромосом).

Причин кратковременного преимущества полиплоидов две. Первая – отложенное проявление в фенотипе вредных рецессивных мутаций.

Такая мутация у полиплоидов не дает о себе знать, пока не начнут появляться клетки, несущие ее в каждой копии генома (гомозиготные). Вторая причина – ускоренное накопление редких доминантных полезных мутаций. При фиксированной частоте их возникновения в расчете на локус вероятность приобретения клеткой полезной мутации прямо пропорциональна плоидности.

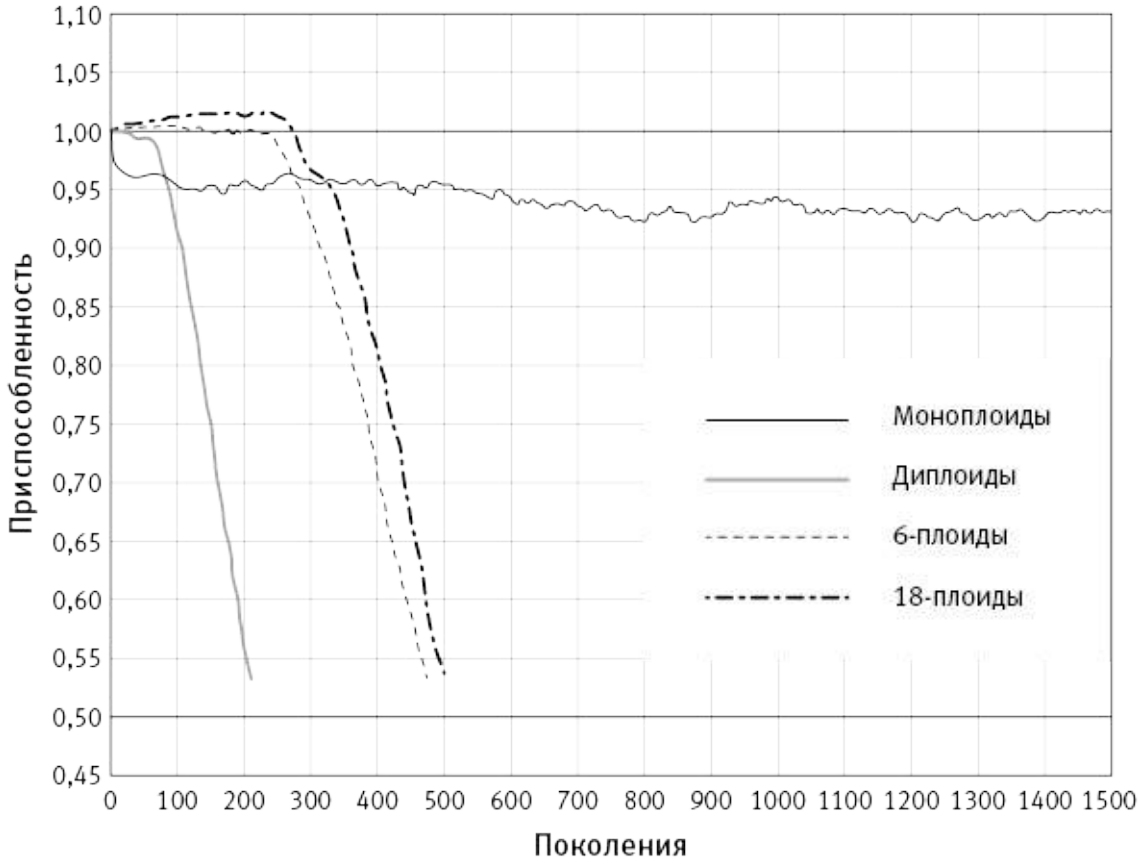


рис. 5.3. Результат компьютерного моделирования, показывающий эволюционную судьбу популяций одноклеточных организмов с разной плоидностью при высокой скорости мутагенеза. Митоза нет, генетического обмена и рекомбинации тоже нет. *По вертикальной оси* – средняя приспособленность особей в популяции. Моноплоиды выходят на равновесный уровень приспособленности (при котором порча генофонда за счет мутагенеза уравновешивается его улучшением за счет

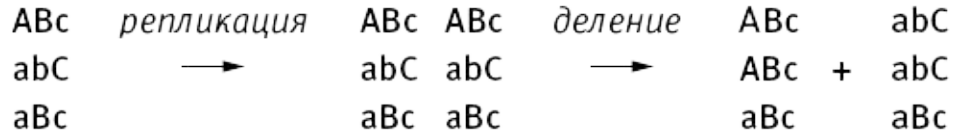
отбора) и существуют неопределенно долго. Полиплоиды сначала имеют сильное преимущество, но затем быстро деградируют и вымирают. Из статьи *Markov, Kaznacheev, 2016*.

Причины последующего вырождения полиплоидов – слабый *очищающий отбор*, быстрое накопление рецессивных вредных мутаций и увеличение *сегрегационного груза*. Это значит, что в какой-то момент жизнеспособные полиплоидные клетки начинают производить нежизнеспособных потомков. Это неизбежное следствие накопления рецессивных вредных мутаций при отсутствии митоза. Термин “сегрегационный груз” обычно применяют к эукариотам в ситуации, когда *гетерозиготы* имеют более высокую приспособленность, чем *гомозиготы* (сегрегация – это разделение, в данном случае имеется в виду распределение родительских хромосом по геномам потомков). При скрещивании двух гетерозигот часть потомков оказываются гомозиготами и имеют пониженную приспособленность – это и называют сегрегационным грузом. В случае полиплоидных архей имеется в виду следующее. Представим себе триплоидную клетку, у которой из трех жизненно необходимых генов *A, B* и *C* первый исправен только на первой хромосоме, второй исправен на первой и третьей хромосомах, третий – только на второй. Такая клетка, сама по себе вполне жизнеспособная, может, если ей не повезет, поделиться на двух нежизнеспособных потомков:

У первого потомка нет ни одной работающей копии гена *C*, а второму не досталось рабочих копий гена *A*. Заметим, что при наличии митоза этой проблемы не было бы: оба потомка имели бы точно такой же *генотип*, как у родительской клетки, и жили бы припеваючи.

Поскольку полиплоидность приводит к вырождению не сразу, а сначала дает сильное преимущество, она может стать своеобразной “эволюционной ловушкой” для прокариот в мутагенной среде. Если разрешить модельным микробам иногда при делении распределять хромосомы не поровну, то есть менять свою плоидность, то полиплоиды

сначала быстро вытесняют моноплоидов, а затем сами деградируют и вымирают. Это происходит даже в том случае, если подавляющее большинство клеток в исходной популяции – облигатные моноплоиды и лишь немногие клетки способны иногда производить потомков, имеющих на одну хромосому больше. Полиплоидность распространяется как инфекция – и приводит популяцию к гибели. При тех же параметрах популяция, состоящая только из облигатных моноплоидов, может жить неопределенно долго.



Четыре способа защиты полиплоидов от вырождения. Чтобы выжить, такие полиплоиды должны выработать специальные адаптации, замедляющие накопление вредных мутаций. Они могут использовать для этого как минимум четыре разные стратегии. Вот тут-то и начинается самое интересное. Дело в том, что все эти четыре способа защиты полиплоидных прокариот от вырождения подозрительно напоминают те или иные аспекты эукариотического секса.

Первый способ – “циклы плоидности”. Можно периодически сбрасывать уровень плоидности, например, делясь чаще, чем происходит *репликация* хромосом. Если заниматься этим достаточно интенсивно, то в популяции будет постоянно присутствовать (или периодически возникать) заметная доля моноплоидов, у которых все вредные рецессивные мутации проявляются в фенотипе и потому эффективно вычищаются отбором.

Второй способ – внутригеномная рекомбинация, то есть перетасовка генетической информации между хромосомами. Есть два основных варианта такой рекомбинации. Первый вариант называется генной конверсией. В этом случае фрагмент одной хромосомы копируется в гомологичный участок другой, причем аллели, находящиеся на второй

хромосоме, “затираются” аллелями первой. Интенсивная генная конверсия ведет к унификации копий генома. Любая новая мутация либо быстро затирается и исчезает, либо распространяется на все хромосомы, переходит в гомозиготное состояние и становится видимой для отбора. Моделирование показывает, что генная конверсия, если ее интенсивность существенно превышает темп мутагенеза, может спасти полиплоидную популяцию от вырождения.

Полиплоидные галофильные и метаногенные археи активно используют генную конверсию, предположительно, именно для того, чтобы унифицировать свои хромосомы и тем самым защититься от вырождения. Эту стратегию, вероятно, с той же целью применяют и пластиды растений (они тоже полиплоидные и не имеют митоза).

Второй вариант внутригеномной рекомбинации – кроссинговер. В этом случае гомологичные участки двух хромосом не затирают друг друга, а меняются местами. Кроссинговер не может ни уничтожить вредную мутацию, ни перевести ее в гомозиготное состояние. Поэтому сам по себе он бесполезен для полиплоидных микробов, но в сочетании с ГПГ дает сильный положительный эффект (см. ниже).

Третий способ – интенсивный генетический обмен (ГПГ) между близкородственными клетками. Моделирование показывает, что горизонтальный перенос генов (такой, как на рис. 5.1) хорошо защищает полиплоидов от вырождения, особенно если осуществляется с высокой частотой. Полиплоидные археи действительно меняются друг с другом генами на полную катушку. Эволюционный эффект интенсивного близкородственного ГПГ в целом такой же, как у эукариотического секса (мы рассказывали об этом в книге “Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий”). Интересно, что кроссинговер, бесполезный для популяций, не практикующих ГПГ, оказывается очень полезен для микробов, периодически заимствующих гены друг у друга.

Польза, приносимая ГПГ, имеет ту же природу, что и польза, приносимая половым размножением: оба процесса позволяют отбору отделять полезные аллели от вредных, эффективно закрепляя первые и выбраковывая вторые (см. Исследование № 7). При этом ГПГ тем

полезнее, чем чаще он происходит. При высоком темпе мутирования это особенно актуально. Однако у прокариотического ГПГ есть встроенный конструктивный дефект, не позволяющий этому процессу достигать оптимальной (то есть высокой) частоты. Дефект кроется в асимметричности (“нечестности”) прокариотического ГПГ, которую хорошо иллюстрирует рис. 5.1. На рисунке видно, что чужой (донорский) аллель *B* заместил и уничтожил аллель *b* в геноме реципиента. Ситуация, когда свои аллели систематически замещаются чужими, может оказаться *эволюционно нестабильной*. Чтобы понять это, нужно подумать о судьбе генов, влияющих на интенсивность (частоту) захвата чужой ДНК и замещения собственных аллелей чужими. Допустим, у такого гена есть два аллеля: один способствует ГПГ, другой препятствует. Какой из них победит в конкуренции? Моделирование показывает, что аллели, препятствующие ГПГ, могут распространяться в генофонде и вытеснять аллели, способствующие ГПГ, несмотря на всю пользу, которую получают от ГПГ отдельные организмы и популяция в целом. Ведь аллели, способствующие ГПГ, будут то и дело “затираться” конкурирующими аллелями, которые ГПГ блокируют. А вот в обратную сторону замещение происходить не будет – аллели, блокирующие захват чужой ДНК и замещение фрагментов своей хромосомы чужими, не будут затираться как раз потому, что они блокируют ГПГ. В результате аллели, препятствующие ГПГ, будут вести себя как “эгоистичные гены”, наращивая свою частоту в генофонде, – несмотря на то, что это вредно для особей и популяции в целом.

Могут ли полиплоидные микробы обойти это препятствие, чтобы получить возможность осуществлять межорганизменный генетический обмен с высокой частотой? По-видимому, да. Для этого им нужно, во-первых, начать обмениваться не кусочками хромосом, а целыми хромосомами, и во-вторых – отказаться от асимметричной генной конверсии, исключить “затирание” одних аллелей другими и использовать для перемешивания фрагментов хромосом только кроссинговер. Умеют ли полиплоидные археи меняться целыми

хромосомами, точно не известно, но это представляется вполне вероятным, исходя из того, что известно о половом процессе у *Haloferax*.

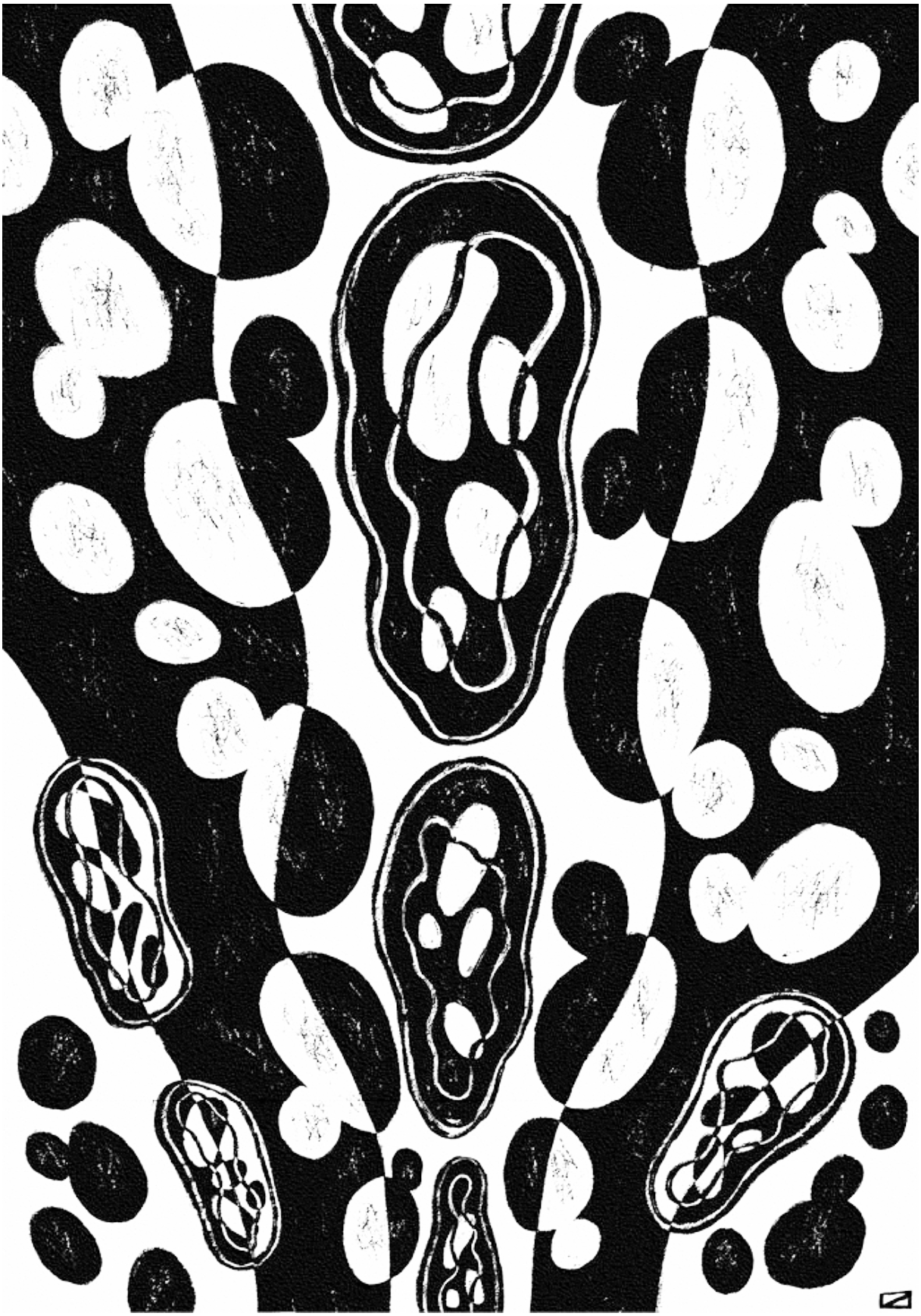
С кроссинговером, правда, возникает еще одна проблема: кольцевые хромосомы плохо для него подходят. При нечетном числе перекрестов они не могут нормально разойтись после рекомбинации и превращаются в одно большое кольцо. Поэтому, если вы хотите часто использовать кроссинговер, вам нужно отказаться от кольцевых хромосом и заменить их линейными. Идея о том, что линейные хромосомы понадобились эукариотам именно для частого кроссинговера, а не для чего-то еще, уже высказывалась ранее рядом специалистов, и с ней трудно спорить, учитывая, что во всех прочих отношениях кольцевые хромосомы удобнее.

Четвертый способ, помогающий полиплоидным амитотическим микробам защититься от вырождения, – самый радикальный. Он состоит в том, чтобы изобрести митоз – механизм аккуратного и точного распределения хромосом по дочерним клеткам, гарантирующий, что каждый потомок получит ровно по одной копии каждой родительской хромосомы. Это моментально снимает все проблемы, связанные с накоплением сегрегационного груза.

После изобретения митоза все выгоды частого обмена хромосомами и кроссинговера сохраняются в полной мере. Поэтому у полиплоидных архей, научившихся аккуратно распределять хромосомы по дочерним клеткам, не было оснований отказываться от хромосомного обмена. Но со временем это закономерно привело к новому конфликту, для разрешения которого пришлось изобрести мейоз.

Изобретение митоза приводит к диверсификации хромосом, что порождает новые проблемы, для решения которых нужно изобрести мейоз. Неизбежным следствием изобретения митоза полиплоидными археями – предками эукариот – должна была стать быстрая диверсификация хромосом. Митоз снимает проблему сегрегационного груза, и поэтому избыточные копии генов, расположенные на разных хромосомах, получают небывалую эволюционную свободу. В рассматриваемой компьютерной модели они просто начинают

деградировать, беспрепятственно накапливая вредные мутации, так что скоро у каждого гена остается только одна неиспорченная копия, расположенная на любой из хромосом. Каждая хромосома при этом становится уникальной и незаменимой, потому что те гены, которые остались на ней неиспорченными, безнадежно испорчены на всех остальных хромосомах.



В модели не предусмотрено приобретение генами новых функций. Однако это именно то, что наверняка будет происходить в подобной ситуации у реальных живых организмов. Многие избыточные гены будут потеряны или безнадежно испорчены прежде, чем в них возникнет полезная мутация, но многие поделят функции или выработают новые.

Таким образом, изобретение митоза фактически превращает полиплоидный организм в моноплоидный, обладающий несколькими разными хромосомами, с высоким уровнем генетической избыточности. Здесь уместно вспомнить, что множественные хромосомы и генетическая избыточность – характерные эукариотические черты, происхождение которых долго оставалось загадкой. Предложенная гипотеза дает им внятное историческое объяснение.

По мере того как хромосомы специализируются и становятся уникальными, унаследованные от предков способы свободного хромосомного обмена и рекомбинации становятся все менее выгодными, а затем и вовсе начинают вредить. Действительно, если все ваши хромосомы уникальны и незаменимы, вы уже не можете просто передать в другую клетку по цитоплазматическому мостику одну-две случайно выбранные хромосомы и получить какие-то другие взамен. Необходимо сделать обмен хромосомами и рекомбинацию более избирательными, чтобы в них участвовали только очень похожие (гомологичные) хромосомы. Моделирование подтверждает эти рассуждения. Кроме того, хорошо бы еще позаботиться о том, чтобы каждая хромосома принимала участие в рекомбинации с оптимальной частотой.

Очевидное решение проблемы состоит в развитии клеточного слияния (которое, возможно, уже имелось у предков эукариот, ведь его наличие предполагается у *Haloferax*) и спаривания гомологичных хромосом двух клеток с кроссинговером и последующим аккуратным распределением по дочерним клеткам. Важно, чтобы в ходе клеточного деления, следующего за попарной рекомбинацией хромосом, каждая дочерняя клетка получила строго по одной хромосоме из каждой гомологичной

пары. Уже имеющийся механизм митоза служит идеальной заготовкой (преадаптацией) для эволюции такого клеточного деления. И вот они – сингамия и мейоз.

Изучение молекулярных механизмов мейоза уже давно привело специалистов к выводу, что мейоз наверняка развился на основе митоза. Также есть веские аргументы в пользу того, что эволюция мейоза началась с развития механизма спаривания гомологичных хромосом и что смысл этого новшества был не в том, чтобы повысить интенсивность рекомбинации, а в том, чтобы ограничить ее, запретив рекомбинацию между непохожими хромосомами (*Wilkins, Holliday,* 2009). Так что результаты моделирования хорошо согласуются с этой идеей и объясняют, откуда взялась потребность в такой адаптации.

Предлагаемый эволюционный сценарий.

1) Предки эукариот были полиплоидными археями, не имевшими митоза. Они жили в мутагенной среде на мелководьях во времена “кислородной революции”, когда на планете впервые стал расти уровень свободного кислорода. В таких условиях быть полиплоидом полезно в краткосрочной перспективе, но чревато вымиранием в долгосрочной.

2) Отбор способствовал выработке адаптаций, уменьшающих негативные эффекты полиплоидности при сохранении ее преимуществ. В результате выработался набор средств, снижающих риск вырождения полиплоидов в мутагенной среде: унификация хромосом путем генной конверсии, интенсивный горизонтальный перенос генов между родственниками (спаривание с образованием цитоплазматических мостиков, возможно – временное слияние клеток), циклы плоидности (периодические редукционные деления).

3) Поскольку эти относительно простые полумеры, по-видимому, не решили проблему полностью, в дальнейшем развивались еще более эффективные средства защиты от генетической деградации: обмен целыми хромосомами в сочетании с рекомбинацией, переход от конверсии к кроссинговеру (поскольку он эволюционно стабилен и позволяет осуществлять генетический обмен часто), замена кольцевых хромосом линейными.

4) Наконец, был изобретен митоз – аккуратное распределение хромосом при делении, так что каждая дочерняя клетка стала гарантированно получать ровно одну копию каждой родительской хромосомы. Это сразу сняло проблему сегрегационного груза. Однако обмен хромосомами в сочетании с кроссинговером по-прежнему был весьма полезен, так что у предков эукариот не было оснований от него отказываться.

5) Специализация и диверсификация хромосом, являющиеся неизбежным следствием изобретения митоза полиплоидами, постепенно вступили в конфликт со старыми способами безвыборочного генетического обмена и рекомбинации. Эти способы “устарели”, и отбор способствовал их модернизации. В результате развились механизмы, обеспечивающие обмен, спаривание и рекомбинацию только очень похожих (гомологичных) хромосом. В конечном счете это привело к развитию сингамии и мейоза, то есть настоящего эукариотического полового размножения.

6) Одновременно должно было происходить совершенствование механизмов выбора брачного партнера, поскольку, когда вы подходите к межорганизменной рекомбинации столь серьезно, спариваться с кем попало опасно. Подобно тому как хромосомы стали спариваться для обмена участками только с очень похожими хромосомами, клетки должны были начать спариваться только с клетками, имеющими такой же хромосомный набор. Результат – появление “биологических видов” с хорошо перемешиваемыми и в меру изолированными генофондами. Но пока механизмы выбора партнеров были еще несовершенны, эукариоты могли нахватать много генов от неродственных линий (что они, судя по всему, и сделали).

Испытание на прочность. Всякая гипотеза, чтобы получить признание, должна пройти проверку временем и новыми фактами. Это дело будущего. Впрочем, несколько испытаний гипотеза Маркова и Казначеева уже благополучно прошла.

Во-первых, в 2015 году, когда шла работа над моделью, появилось сообщение о том, что у архей обнаружена строгая корреляция между

полиплоидностью и наличием *гистонов* (*Spaans et al.,* 2015). То, что у некоторых архей есть гистоны, было известно давно, и этот факт всегда считался важным аргументом в пользу того, что предками эукариот были именно археи. Новые данные показывают, что этот аргумент приложим только к полиплоидным археям. Связь между гистонами и полиплоидностью, по-видимому, объясняется тем, что гистоны помогают упаковывать множество копий генома в одной маленькой прокариотической клетке. Плоидность ближайших прокариотических родственников эукариот – асгардархей – напрямую не измерялась, поскольку эти микробы известны только по геномным последовательностям. Однако в геномах представителей всех четырех типов асгардархей имеются гены гистонов. Значит, асгардархеи, скорее всего, полиплоиды.

Во-вторых, из гипотезы вытекает одно очень специфическое проверяемое следствие. Если эукариоты произошли от полиплоидных архей, которые приобрели митоз, это обязательно должно было привести к массовому появлению новых семейств близкородственных генов у базальных (примитивных) эукариот. Подобный процесс, как мы знаем, происходит у эукариот в результате полногеномных дупликаций. Если в геноме появляется множество “избыточных” копий генов, какие-то из них наверняка приобретут новые функции – и тогда вместо одного гена получится целое семейство похожих, но все же различающихся генов – так называемых *паралогов*. И что замечательно, сравнительная геномика подтверждает это предсказание: еще в 2005 году Евгений Кунин и его коллеги показали, что на заре эволюции эукариот был период массового приобретения новых семейств паралогичных генов (*Makarova et al.,* 2005).

Так что пока все сходится, и эукариоты, возможно, действительно произошли от полиплоидных архей, которые изобрели митоз. Хотя не исключено, что будущие исследователи предложат еще более интересный и обоснованный сценарий.

Исследование № 6
За самцов переплачивают вдвое

Возможно, половое размножение возникло как средство защиты от вырождения в условиях критически высокого темпа мутирования. Но вот критический этап пройден, почему бы не избавиться от этого странного и громоздкого способа смешивания генов родителей в геномах потомков? В 1970-е годы Джон Мейнард Смит показал, что при выполнении ряда простых условий бесполое размножение должно давать двойной выигрыш по сравнению с раздельнополостью. Эта идея стимулировала поиск преимуществ полового размножения, которые должны перевешивать "двойную цену самцов" (см. Исследование № 7, а также нашу книгу "Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий"). Однако теории теориями, но как на деле измерить преимущества полового или бесполого размножения? Насколько идея Мейнарда Смита приложима к реальным, а не гипотетическим видам? Американским биологам удалось это проверить: для исследования они выбрали новозеландскую улитку – очень удобный объект, потому что у этого вида нормальные самки и самцы сосуществуют с "бесполыми" самками, размножающимися без помощи самцов. Оказалось, что если избавить улиток от хищников, паразитов и конкуренции, то доля бесполых особей растет в точности по Мейнарду Смиту. В природе раздельнополые улитки сохраняются благодаря паразитам, от которых особенно сильно страдают бесполые клоны, достигшие высокой численности. Таким образом, в данном случае раздельнополость сохраняется как средство защиты от жизненных неурядиц, как способ быстрее адаптироваться к быстро меняющимся неблагоприятным факторам.

Вопрос о том, зачем нужно половое размножение, интересовал эволюционистов еще в XIX веке. Новая вспышка интереса к этой теме в последние десятилетия во многом связана с идеей Джона Мейнарда Смита о “двойной цене пола”, или “двойной цене самцов”. Суть идеи в том, что если у какой-нибудь самки – представительницы обычного раздельнополого вида – произойдет мутация, позволяющая ей размножаться без помощи самцов, то *при прочих равных условиях* это даст ей и ее потомству двойной выигрыш в скорости размножения. Нормальная самка тратит половину своего репродуктивного потенциала на производство сыновей, которые сами не могут производить потомков, тогда как мутантная самка будет рожать исключительно дочерей, таких же самодостаточных, как и она сама. Поэтому потомство бесполой самки-мутанта должно быстро вытеснить конкурентов, продолжающих тратить силы на производство самцов. Если же в реальных раздельнополых популяциях половое размножение не вытесняется повсеместно бесполым, то это нетривиальный факт, требующий объяснений. Из него следует, что секс дает организмам какие-то очень важные преимущества, перевешивающие двойную цену самцов.

Пока эволюционисты увлеченно и успешно искали преимущества полового размножения, всеми как-то подзабылось, что исходное

рассуждение Мейнарда Смита о двойной цене самцов, несмотря на свою логичность, является все же умозрительным построением, а не эмпирическим фактом. Опыт показывает, что реальность всегда сложнее и многограннее тех красивых теорий, на которых основан научный прогресс.

Модель “двойной цены самцов” основана на ряде допущений, из которых одни заключены в формулировке “при прочих равных условиях”, а другие должны оговариваться отдельно. Например, цена самцов не будет двойной (то есть половые особи не будут производить ровно вдвое меньше доживающих до зрелости самок, чем бесполые), если затраты на выращивание сыновей и дочерей неодинаковы. Цена самцов не будет двойной и в том случае, если переход к бесполому размножению связан с какими-то дополнительными выигрышами (например, с ростом плодовитости) или, наоборот, затратами (скажем, с пониженной выживаемостью потомства), то есть если не соблюдается равенство “прочих условий”. Например, отказ от секса позволяет сэкономить еще и на поиске и выборе партнеров; если экономия велика, цена самцов окажется выше. Анализ подобных отягчающих обстоятельств привел некоторых специалистов к мысли, что “двойная цена”, возможно, слишком далекая от реальности абстракция (*Meirmans et al.,* 2012).

Для прояснения ситуации было бы неплохо непосредственно измерить “цену” самцов у реальных видов, но только непонятно, с какого конца за эту задачу браться. Американские биологи попытались ее решить, экспериментируя с замечательно подходящим для этой цели объектом – новозеландской пресноводной улиткой *Potamopyrgus antipodarum* (*Gibson et al.,* 2017).

В природных популяциях этих улиток нормальные *диплоидные* самцы и самки сосуществуют с “бесполыми” триплоидными самками, размножающимися клонально (потомство генетически идентично матери). Бесполые самки не только не нуждаются в самцах для продолжения рода, но и физически не способны к половому размножению. Поэтому гены бесполых клонов не смешиваются

с генофондом половой части популяции. Бесполые самки – родоначальницы новых клонов – изредка появляются в результате геномных мутаций.

Улитки *P. antipodarum* – *инвазивный* вид, расселившийся далеко за пределы Новой Зеландии, своей исторической родины. Интересно, что в водоемах Америки расплодились лишь бесполые представители вида, хотя в Новой Зеландии половые и бесполые особи сосуществуют, не вытесняя друг друга.

Главная причина, сдерживающая размножение бесполых улиток в пределах исходного ареала, хорошо известна. Это местные паразиты – трематоды рода *Microphallus*, для которых улитки *P. antipodarum* служат промежуточными хозяевами, а окончательными – водоплавающие птицы. Трематоды делают зараженную улитку бесплодной.

Половое размножение перемешивает и перекомбинирует защитные гены улиток, тогда как у бесполых клонов их комбинация остается одной и той же. Поэтому *коэволюционирующие* паразиты с трудом справляются с защитой половых особей, но быстро вырабатывают способность пробивать защиту наиболее массовых клонов, подрывая их численность. Здесь работает *частотно-зависимый отбор*: чем выше численность бесполого клона, тем выше его зараженность паразитами. Скорее всего, бесполые улитки стали безудержно размножаться в чужих краях именно потому, что там нет их главных врагов – специализированных паразитов-трематод.

Ученые решили измерить “цену самцов” у улиток в отсутствие таких осложняющих обстоятельств, как паразиты и хищники, заодно сведя к минимуму и внутривидовую конкуренцию. Для этого они проводили свои эксперименты в изолированных 1000-литровых емкостях, так называемых мезокосмах, где не было ни хищников, ни водоплавающих птиц, от которых улитки могли бы заразиться трематодами. Четыре сезона, с 2012 по 2015 год, южнополушарным летом (в январе) исследователи ловили диких улиток на побережье австралийского озера Александрина. Улов просеивали через сито с ячеей 1,7 мм, чтобы отобрать молодь, еще не успевшую нахватать паразитов.

Юных улиток, пойманных в разных точках побережья, смешивали в равных пропорциях, чтобы максимизировать генетическое

разнообразие искусственных популяций. Затем наугад отбирали 800 особей и помещали в мезокосм. В течение первых двух недель улиток подкармливали водорослью спирулиной, после чего они должны были сами о себе заботиться, питаясь той растительностью, которая естественным образом росла в резервуаре. Большой объем мезокосма в сочетании с невысокой численностью и мелкими размерами улиток позволял надеяться, что конкуренция между особями за ресурсы будет минимальной. Каждый год заселялось по 6 мезокосмов. Таким образом, за четыре года эксперимент был повторен 24 раза.

Спустя год из резервуара извлекали всех улиток: “родителей”, которые успевали за это время подрасти и приступить к размножению, и их потомство, еще очень мелкое и легко отделяющееся от родителей в сите. Половых и бесполых особей различали при помощи проточной цитометрии (этот метод позволяет легко и быстро пересчитать клетки и оценить в каждой из них соотношение объемов ядра и цитоплазмы). В данном случае ученые воспользовались тем обстоятельством, что у триплоидных бесполых улиток в полтора раза больше ДНК в ядре каждой клетки и, соответственно, сами ядра крупнее, чем у диплоидных половых.

Основной результат исследования состоит в том, что в поколении потомков доля бесполых особей значительно увеличилась по сравнению с поколением родителей. Это значит, что улиткам действительно приходилось платить некую цену за половое размножение. И эта цена оказалась очень близка к двойной. По-видимому, в данной ситуации (в отсутствие паразитов и хищников и при минимальной конкуренции) все “прочие условия” (такие как плодовитость самок и жизнеспособность их потомства) действительно равны, как и предполагалось в исходном рассуждении Мейнарда Смита. В таком случае наблюдаемая разница в скорости размножения полностью объясняется тем, что половая часть популяции включает в себя самцов, которые сами потомства не производят, в отличие от бесполой части, представленной только самками.

Исследование показало, что идея Мейнарда Смита о двойной цене самцов – не пустая абстракция. Она адекватно описывает реальность – по крайней мере, в случае новозеландской улитки *P. antipodarum*. Поэтому половое размножение, чтобы не исчезнуть в ходе эволюции, должно обеспечивать этим улиткам преимущество, как минимум равное цене самцов, то есть двойное. К счастью, нам уже известна природа этого преимущества (во всяком случае, важной его части): половое размножение помогает улиткам удерживать паритет в эволюционной гонке вооружений с паразитами. Если паразитов убрать, популяция *P. antipodarum*, по-видимому, быстро станет преимущественно бесполой. Возможно, доминирование бесполых особей продержится до того момента, пока не объявится какая-нибудь новая серьезная напасть, к которой нужно будет быстро адаптироваться.

Остается надеяться, что вскоре удастся провести аналогичные исследования и на других видах, у которых все может оказаться иначе.

Исследование № 7
Половое размножение помогает отбору отделять полезные мутации от вредных

Половое размножение ускоряет адаптацию к меняющимся условиям – это и с теоретических позиций логично, и экспериментально подтверждается на реальных видах. Следующий естественный вопрос, который возникает у эволюциониста, – как адаптация половых и бесполых организмов выглядит на генетическом уровне? Почему половое размножение справляется с адаптацией лучше бесполого? До сих пор таких сравнений на геномном уровне не проводили, и не потому, что это праздный вопрос – как раз наоборот, крайне важно выяснить, в чем разница между эволюционными траекториями у половых и бесполых организмов. Но это технически трудная задача. Однако американские биологи придумали, как ее решить: они создали генно-модифицированные штаммы дрожжей с половыми и бесполыми линиями, идеально подходящие именно для решения данной задачи. Оказалось, что при одинаковом темпе мутирования в половых популяциях за 1000 поколений закрепляется в 5 раз меньше мутаций, чем в бесполых популяциях такой же численности. Среди мутаций, закрепившихся в бесполых популяциях, встречаются вредные, тогда как в половых популяциях закрепляются только полезные мутации. Таким образом, половое размножение помогает отбору отделять полезные мутации от вредных, и за счет этого темпы адаптации увеличиваются. В бесполой популяции отбираться могут только целые геномы, поэтому каждая новая полезная мутация неразрывно связана со своим "генетическим фоном" и может распространяться только вместе с ним, а объединить в одном геноме две полезные мутации, возникшие у разных особей, невозможно. В половой популяции гены перемешиваются, что ведет к распространению целых ансамблей полезных мутаций, изначально появившихся у разных особей.

Согласно имеющимся теориям, половое размножение ускоряет адаптацию за счет того, что постоянная перетасовка и перемешивание индивидуальных геномов повышает эффективность закрепления отбором полезных мутаций и отбраковки вредных. Например, если полезная мутация возникла в геноме особи, у которой в другом гене есть вредная мутация, то в ходе полового размножения часть потомков унаследуют только полезную мутацию. Они-то и будут поддержаны отбором. А при бесполом (клональном) размножении отбору приходится работать с целыми геномами. Поэтому полезная мутация может закрепиться лишь вместе со всем своим “генетическим фоном”, включая все вредные мутации, которые есть в данном геноме. Иными словами, в бесполой популяции многие вредные мутации должны закрепляться, распространяясь за счет полезных мутаций, находящихся в других местах того же генома. Это называют “генетическим автостопом” (см. Исследования № 1 и 3).

Кроме того, в бесполой популяции полезные мутации, возникшие в разных генах у разных особей, не могут объединиться. Вместо этого их носители начинают конкурировать и вытеснять друг друга, что ведет к безвозвратной потере большинства полезных мутаций, возникающих

в популяции. Это называют конкуренцией клонов, или клональной интерференцией (см. Исследование № 4).

Все это очень логично, но для полной уверенности не хватает прямых молекулярно-генетических данных об эволюционных изменениях в половых и бесполых популяциях. Чтобы их получить, нужно, во-первых, создать “правильные” подопытные популяции, не отличающиеся друг от друга ничем, кроме наличия или отсутствия полового размножения, а во-вторых – проследить за изменениями их геномов в ходе эволюции.

Именно это и сделали недавно биологи из Гарвардского университета (США). Они провели эволюционный эксперимент на специально созданных для этой цели штаммах пекарских дрожжей, *Saccharomyces cerevisiae* (*McDonald et al.,* 2016). В эксперименте участвовало 18 популяций: 12 бесполых, размножавшихся только почкованием, и 6 половых, которые тоже бóльшую часть времени размножались почкованием, но после каждых 90 бесполых поколений их заставляли спариваться и производить потомство половым путем. Все популяции были помещены в одинаковые условия, к которым они приспосабливались в ходе эксперимента, продолжавшегося 100 дней (примерно 1000 поколений).

Жизненный цикл дрожжей изображен на рис. 7.1. Гаплоидные клетки делятся на два пола: *a* и α. Они могут размножаться почкованием, а могут слиться и превратиться в диплоидную клетку. Диплоидные дрожжи тоже могут размножаться почкованием, а могут в результате мейоза превратиться в четыре гаплоидные споры, две из которых будут принадлежать к полу *a*, а две – к α.

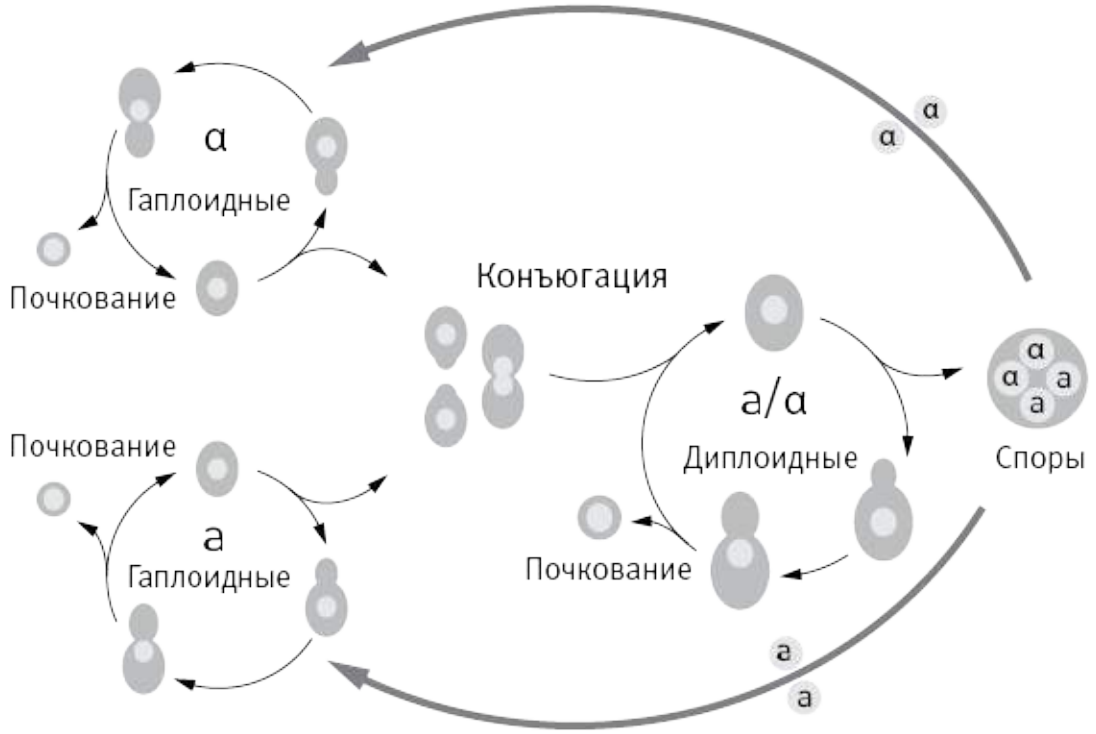


рис. 7.1. *Жизненный цикл пекарских дрожжей (Saccharomyces cerevisiae).*

В ходе эксперимента клетки бесполых популяций всегда находились в гаплоидной фазе и размножались исключительно почкованием. Чтобы они не спаривались, каждая популяция состояла из клеток только одного пола (шесть популяций *a* и шесть α).

Каждая половая популяция состояла из двух разнополых половинок, которые содержались раздельно в течение 90 поколений, а затем смешивались и помещались в условия, стимулирующие половой процесс. После этого отбирались диплоидные клетки, возникшие в результате спаривания, и помещались в условия, способствующие образованию спор. Затем отбраковывались диплоидные клетки, не захотевшие превращаться в споры, а гаплоидные клетки, полученные из спор, разделялись по половому признаку и снова содержались раздельно в течение следующих 90 поколений.

Чтобы провести все эти манипуляции, нужно иметь возможность быстро и эффективно отделять диплоидные клетки от гаплоидных, а также пол *a* от α. Для этого в геномы дрожжей были внесены

изменения. В частности, были добавлены гены устойчивости к двум антибиотикам, причем так, чтобы клетки *a* оказались устойчивы только к первому антибиотику, клетки α – только ко второму, а диплоидные клетки – к обоим. Благодаря другим модификациям только гаплоидные клетки пола *a* умели синтезировать гистидин, лишь гаплоидные клетки пола α могли производить лейцин, а синтез урацила могли осуществлять гаплоидные клетки обоих полов, но не диплоидные. В результате исследователи получили возможность легко (в работе биологов-экспериментаторов все относительно, в том числе и что значит “легко”) отбирать нужные клетки и контролировать чистоту опыта, попеременно используя питательные среды, содержащие (или не содержащие) урацил, гистидин, лейцин и два антибиотика в разных комбинациях.

Условия содержания бесполых и половых популяций сделали настолько одинаковыми, насколько это было возможно. Численность всех популяций поддерживалась примерно на одном уровне (порядка 100 000 особей), они содержались в одинаковых емкостях, при одинаковой температуре и на одинаковой питательной среде.

По прошествии 1000 поколений была измерена приспособленность подопытных популяций. Для этого предковый штамм, помеченный флуоресцентной меткой, смешивали в равной пропорции с тестируемым штаммом и выращивали в течение 30 поколений в тех же условиях, в которых проходил основной эксперимент, а потом подсчитывали долю меченых клеток. Чем она меньше, тем выше приспособленность тестируемого штамма. Оказалось, что половые популяции адаптировались лучше бесполых: у первых приспособленность за 1000 поколений выросла на 10–15 %, у вторых – лишь на 5–10 %. Но это результат, можно сказать, тривиальный: способность полового размножения ускорять адаптацию уже не раз подтверждалась в экспериментах (о некоторых из них рассказано в нашей книге “Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий”). Хотелось бы знать, что конкретно происходит с геномами половых и бесполых особей и каков генетический базис повышенного темпа адаптации половых популяций.

Чтобы разобраться в этом, исследователи использовали полногеномное секвенирование. Через каждые 90 поколений делались выборки из четырех половых и четырех бесполых популяций. Поскольку ДНК в каждой пробе содержала геномы множества клеток и анализировали их на мощном секвенаторе *HiSeq* 2500, *Illumina*, то в итоге получилась внушительная коллекция искомых мутаций, тех самых, что возникли в популяциях в ходе эволюционного эксперимента. Для каждой мутации имелась информация об изменении ее частоты со временем (примерно как в Исследовании № 3). Идентификация редких мутаций чревата ошибками, поэтому для надежности анализировались только те мутации, частота которых в данной популяции достигала 10 % хотя бы в два момента времени. Мутации, не получившие заметного распространения, игнорировались.

Все такие мутации, “выскакивавшие” по ходу экспериментальной адаптации, были сопоставлены с мутациями, которые к концу эксперимента зафиксировались, то есть имелись уже у всех клеток в данной популяции (рис. 7.2).

Оказалось, что во всех популяциях, как бесполых, так и половых, *появилось* примерно поровну новых мутаций (в среднем 44 на популяцию). Кроме того, среди зарегистрированных мутаций везде было примерно одинаковое соотношение *несинонимичных* (значимых, меняющих аминокислоту в белке), *синонимичных* (не меняющих белок) и межгенных (расположенных в некодирующих областях генома). Это значит, что процесс мутагенеза в двух вариантах опыта не различался.

Однако количество и состав *зафиксировавшихся* мутаций оказался совершенно разным в бесполых и половых популяциях. В первом случае зафиксировалось большинство (78 %) зарегистрированных мутаций, в том числе 79 % несинонимичных, 74 % синонимичных и 78 % межгенных. Иными словами, зафиксировались примерно равные доли мутаций всех трех типов. В половых популяциях все было по-другому. Во-первых, зафиксировалось гораздо меньше мутаций (16 % от общего числа зарегистрированных), во-вторых, среди них оказались в основном значимые мутации (22 % от числа возникших), синонимичные

не зафиксировались вовсе (0 %), а межгенных закрепилось лишь 11 % (рис. 7.2).

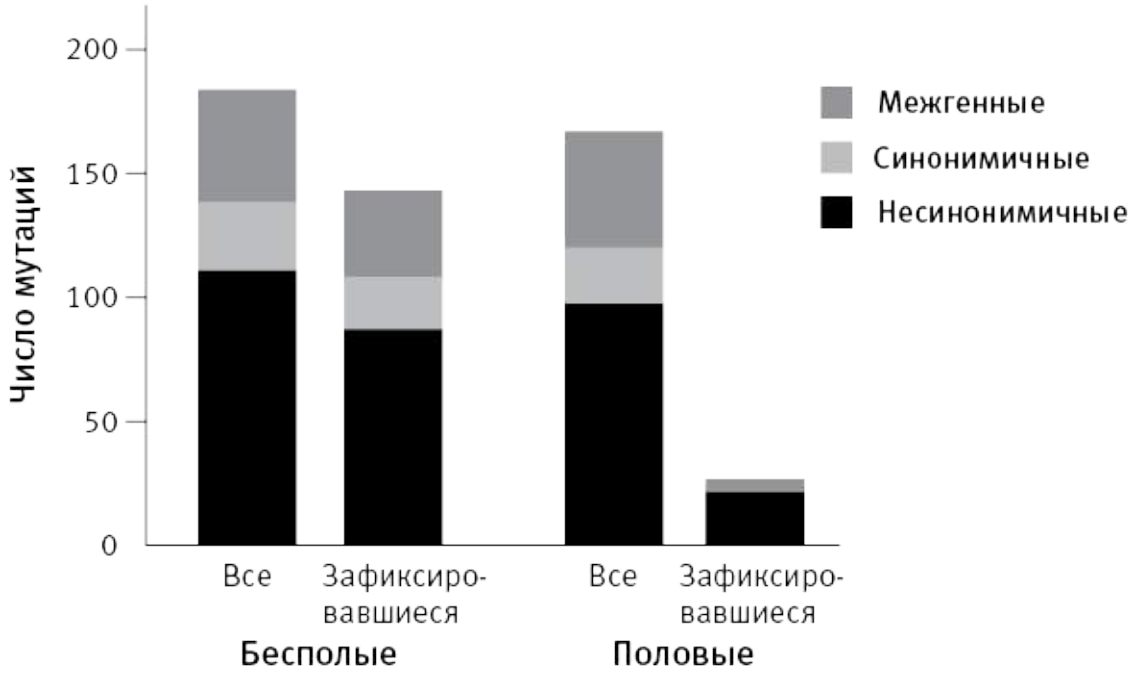


рис. 7.2. *Соотношение всех появившихся мутаций и тех, которые к концу эксперимента зафиксировались, то есть встречались во всех клетках данной популяции. Суммированы данные по четырем бесполым и четырем половым популяциям. По рисунку из McDonald et al., 2016.*

Этот результат отлично согласуется с идеей о том, что в половых популяциях фиксируются только полезные мутации (среди которых больше всего значимых, но есть и межгенные, находящиеся в регуляторных участках генома). Синонимичные мутации обычно нейтральны, и поэтому в половых популяциях они не фиксировались. В бесполых же популяциях вместе с немногочисленными полезными мутациями фиксировался весь их “генетический фон”, включая вредные и нейтральные мутации, оказавшиеся в одном геноме с полезной (разумеется, при условии, что эффект полезной мутации перевешивал суммарные эффекты всех вредных мутаций, распространяющихся вместе с ней за счет генетического автостопа).

Здесь необходимо пояснить, что в долгосрочной перспективе в природных популяциях фиксируется больше всего нейтральных мутаций, в том числе синонимичных. Но это происходит не за счет отбора, а за счет генетического дрейфа (случайных колебаний частот аллелей). Однако в рамках данного эксперимента дрейфом можно пренебречь: слишком мало для него прошло времени и никаких кризисных снижений численности (“бутылочных горлышек”) не было. Для того чтобы в популяции с постоянной численностью 100 000 особей за счет дрейфа зафиксировалась новая нейтральная мутация, требуется время порядка сотен тысяч поколений. Но эксперимент продолжался всего 1000 поколений, поэтому в подопытных популяциях за счет дрейфа ничего зафиксироваться не могло. Те мутации, которые в них зафиксировались, сделали это наверняка под действием отбора, а не дрейфа.

Таким образом, полученный результат показывает, что половое размножение помогает отбору отделять полезные мутации от всех прочих и закреплять только их, тогда как в бесполых популяциях вместе с немногочисленными полезными мутациями “автостопом” фиксируется много всякого мусора.

Этот вывод подтвердился при анализе данных по изменению частоты встречаемости мутаций. В половых популяциях частоты разных мутаций менялись независимо друг от друга, а в бесполых большие группы функционально не связанных друг с другом мутаций меняли свою частоту синхронно. Первое соответствует индивидуальному действию отбора на отдельные гены, второе – клональной эволюции целых геномов. Кроме того, в бесполых популяциях некоторые группы мутаций сначала быстро наращивали свою частоту, а потом та снижалась вплоть до полного исчезновения. Это результат клональной интерференции, то есть вытеснения клонов с удачными мутациями другими клонами, обладающими еще более удачными мутациями. В половой популяции полезные мутации, возникшие у разных особей, объединялись и вместе закреплялись, но в бесполой популяции они могли только конкурировать и вытеснять друг друга.

Чтобы еще детальнее разобраться в том, как секс влияет на молекулярную эволюцию, ученые попытались напрямую оценить влияние отдельных мутаций на приспособленность дрожжей. Для этого они искусственно внедряли выявленные мутации в геном предкового штамма. Как и следовало ожидать, в каждой группе мутаций, зафиксировавшихся в бесполых популяциях (а при бесполом размножении мутации фиксируются именно группами), обнаружилась как минимум одна полезная мутация. Однако многие другие оказались нейтральными или вредными. Некоторые из них снижают приспособленность на 1–3 %. Ясно, что они могли зафиксироваться только за счет генетического автостопа. Предположение, согласно которому в бесполых популяциях из-за автостопа могут закрепляться мутации со значительным вредным эффектом, высказывалось ранее, но экспериментально подтвердить его удалось впервые.

Среди мутаций, зафиксировавшихся в половых популяциях, вредных или нейтральных обнаружить не удалось – все они оказались полезными.

Это исследование относится к числу работ, подтверждающих и раскрывающих на более глубоком уровне старые, классические эволюционные идеи. В данном случае блестяще подтвердилась идея о том, что половое размножение ускоряет адаптацию, помогая отбору отделять полезные мутации от вредных. Половое размножение блокирует такие неблагоприятные для популяции процессы, как генетический автостоп, помогающий фиксироваться вредным мутациям, и клональная интерференция, обрекающая на гибель большинство вновь возникающих полезных мутаций (см. Исследование № 4).

Исследование № 8
Половой отбор – помощник полового размножения

Половое размножение, появившееся у живых организмов как средство ускоренной адаптации к меняющимся условиям и защиты от генетического вырождения, в дальнейшем получило подкрепление – половой отбор. Основа эволюционной эффективности полового размножения – в перекомбинировании удачных и неудачных генетических вариантов, невозможном при бесполом размножении. При бесполом размножении приходится ждать, пока в одной линии будет последовательно появляться одна полезная мутация за другой, тогда как в половой популяции полезные мутации могут появляться у разных особей, а затем совмещаться в одном организме. При бесполом размножении отбор может отбраковать вредную мутацию только вместе со всеми благоприятными аллелями, находящимися в данном геноме, а половое размножение позволяет отделять зерна от плевел. Половой отбор основан на конкуренции между особями за половых партнеров, а также на подборе наиболее "подходящих" партнеров, что бы под этим ни подразумевалось: приспособленность, привлекательность, генетическая совместимость или, к примеру, заботливость (подробно о половом отборе рассказано в нашей книге "Эволюция человека"). При соблюдении ряда правдоподобных условий половой отбор должен повышать вероятность объединения полезных генетических вариантов у потомков и ускорять отбраковку вредных мутаций. Так что половой отбор – великое подспорье полового размножения, по крайней мере теоретически. Несмотря на всю логичность идеи о том, что половой отбор должен улучшать "генетическое здоровье" популяции, экспериментально подтвердить ее оказалось непросто. Немногочисленные опыты, поставленные специально для ее проверки, дали противоречивые результаты. В одних случаях

искусственное усиление полового отбора (например, путем увеличения доли самцов в популяции) приводило к росту приспособленности, в других – наоборот, к снижению. Как выяснилось, путаница возникала из-за странного явления, именуемого “конфликтом полов”. Впрочем, странным оно выглядит только с точки зрения устаревших представлений об эволюции “на благо вида”. Конфликт полов основан на несовпадении оптимальных репродуктивных стратегий самцов и самок и проявляется в развитии адаптаций, повышающих приспособленность самцов, но вредных для самок – или наоборот (см. Исследования № 11 и 12). Из-за конфликта полов результаты полового отбора порой оказываются куда менее полезными для популяции, чем можно было бы ожидать. Следовательно, для изучения благоприятных эффектов полового отбора нужно выбирать объекты, у которых конфликт полов не выражен вообще или выражен слабо. Как раз таким объектом является жук булавоусый хрущак. На его примере удалось с исключительной наглядностью показать, что подбор брачных партнеров в самом деле здорово улучшает “генетическое здоровье” популяции – иногда, по крайней мере.

Группа биологов из нескольких европейских стран в течение целых семи лет проводила эволюционный эксперимент на тихом и мирном

жуке, у которого *конфликт полов* практически не выражен – малом булавоусом хрущаке, *Tribolium castaneum* (*Lumley et al.,* 2015). У этого вида самки практикуют *полиандрию* (то есть спариваются, как правило, не с одним, а со многими самцами). При этом выбор отца для будущего потомства может происходить не только до, но и после спаривания. Самка хранит запас спермы, полученной от разных партнеров, и может в спокойной обстановке решать, какую использовать для оплодотворения своих яйцеклеток. Самцы тоже проявляют избирательность, предпочитая одних самок другим. Конкуренция между самцами за “привлекательных” (в первую очередь девственных) самок имеет место, но при этом “эгоистических” мужских адаптаций (выгодных самцам, но вредных для самок), равно как и других признаков конфликта полов, у малого булавоусого хрущака не обнаружено.

В эксперименте участвовало шесть популяций жуков. В трех из них были созданы благоприятные условия для полового отбора, в трех других половой отбор был затруднен или вовсе невозможен. Интенсивность полового отбора определялась соотношением самцов и самок. Все прочие условия, включая эффективную численность популяции, были одинаковыми.

В каждом поколении в размножении участвовали либо 10 самок и 90 самцов (сильный половой отбор), либо, наоборот, 90 самок и 10 самцов (слабый половой отбор). Самцов и самок оставляли вместе на неделю, в течение которой они спаривались и откладывали яйца. Предварительно ученые установили, что один самец за неделю оплодотворяет в среднем 50 самок, если имеет неограниченный доступ к ним и ему не мешают другие самцы. Поэтому мужской репродуктивный ресурс ни в одном из вариантов опыта не был в дефиците. Однако в первом случае (10 самок и 90 самцов) он был в очень большом избытке, что должно было способствовать интенсивному половому отбору (за счет женской избирательности или прямой борьбы между самцами – в эти подробности исследователи не вдавались, да они и не столь важны). Через неделю родителей удаляли и ждали еще 18 дней, пока вышедшие из яиц личинки вырастут и окуклятся. Куколок

разделяли на мужские и женские, а затем, когда вышедшие из них взрослые жуки достигали половой зрелости (на это уходило еще 10 дней), выбирали из них случайным образом нужное количество самцов и самок (10 + 90 или 90 + 10) и сажали в общую камеру, где они спаривались. Таким образом, весь цикл, соответствующий одному поколению, занимал 35 дней.

По окончании основной фазы эксперимента, которая продолжалась семь лет, ученые потратили еще три года, чтобы оценить накопленный жуками *генетический груз* (то есть отягощенность генофонда вредными мутациями). Делалось это путем измерения *инбредной депрессии*. Так называют снижение приспособленности потомства при близкородственных скрещиваниях, например, братьев с сестрами. Существует две основные причины инбредной депрессии. Обе они связаны с тем, что инбридинг повышает уровень гомозиготности потомства. При этом чем больше поколений продолжается инбридинг, тем выше гомозиготность. Первая причина – переход в гомозиготное состояние рецессивных вредных аллелей (если генотипы *AA* и *Aa* имеют более высокую приспособленность, чем *aa,* то аллель *a* – это рецессивный вредный аллель). Вторая связана с так называемым сверхдоминированием, или адаптивным преимуществом гетерозигот над гомозиготами (когда генотип *Aa* имеет более высокую приспособленность, чем *AA* и *aa*). Генетики долго спорили о том, какая из причин важнее, и на сегодняшний день более или менее твердо установлено, что первая. Учитывая это, следует ожидать, что с каждым новым близкородственным скрещиванием приспособленность будет снижаться (потому что все большее число рецессивных вредных аллелей будет переходить в гомозиготное состояние). Темп снижения приспособленности в инбредных линиях покажет, много ли накопилось рецессивных вредных мутаций у подопытных жуков.

Технически это делалось так. В каждой подопытной популяции составлялись моногамные пары из случайно выбранных братьев и сестер. В общей сложности было протестировано 108 таких пар из популяций с половым отбором и столько же – из популяций без

полового отбора. Из потомства каждой пары опять выбирали случайным образом брата и сестру, скрещивали их друг с другом, и так – в течение 20 поколений. Инбридинг вел к неуклонному снижению плодовитости, и в конце концов наступал момент, когда пара вообще не могла произвести потомства – она считалась “вымершей”.

Оказалось, что жуки, подвергавшиеся усиленному половому отбору, намного устойчивее к инбридингу, чем те, у которых половой отбор был сведен к минимуму. У первых и плодовитость снижалась медленнее, и окончательное вымирание происходило позже. Инбредные семьи, произведенные от популяций, подвергавшихся половому отбору, продержались в среднем 8,87 поколения, а 8 семей из 108 продолжали производить потомство даже после 20 поколений инбридинга, когда эксперимент был прекращен. Те семьи, чьи предки семь лет жили без полового отбора, вымирали в среднем через 6,33 поколения, а к десятому поколению вымерли все.

Полученные результаты – веский аргумент в пользу того, что половой отбор работает как помощник полового размножения, способствуя эффективной отбраковке вредных мутаций. В долгосрочной перспективе это должно повышать жизнеспособность популяции. Впрочем, в других ситуациях результаты полового отбора могут оказаться прямо противоположными (см. Исследование № 13).

Исследование № 9
Умные самки выбирают красивых самцов, а глупые – кого попало

Как именно осуществляется подбор брачных партнеров? Кто кого и по каким критериям выбирает? Способы выбора и предпочтения зависят от множества факторов, могут быстро меняться в ходе эволюции и очень сильно различаются у разных видов. Тема эта поистине неисчерпаема именно в силу бесконечного разнообразия признаков, которые могут попасть под действие полового отбора или повлиять на его ход и направленность (см. нашу книгу "Эволюция человека"). У животных с развитым мозгом хорошим показателем "качества" брачного партнера являются его когнитивные способности. С одной стороны, чем лучше работает управляющий центр, тем лучше, как правило, показатели всей периферии – телесного здоровья, адекватности поведения, обучаемости, а следовательно, и выживаемости. С другой – развитые когнитивные способности помогают и партнера выбирать более грамотно: выбор может осуществляться и "по уму", и "с умом". Не следует думать, что речь идет исключительно о высших приматах. Вероятно, когнитивные характеристики вовлечены в половой отбор у многих животных. Недавно это удалось показать на примере гуппи острова Тринидад. В эксперименте сравнивали, каких партнеров предпочитают самки гуппи с большим и маленьким мозгом. Самки с большим мозгом выбирали ярко окрашенных самцов, а самки с маленьким мозгом игнорировали различия между самцами по яркости окраски. В результате такого подбора комбинируются гены умных самок и гены самцов с хорошими показателями здоровья.

На тринидадских гуппи, *Poecilia reticulata*, проведено много эволюционных исследований, считающихся классическими. В частности, показано, что на эволюцию окраски самцов влияют, с одной стороны, хищники, которые преимущественно выедают рыбок с броской окраской, а с другой – самки, тоже предпочитающие ярких самцов. В водоемах с хищными рыбами отбор, осуществляемый хищниками, перевешивает – и самцы гуппи становятся тусклыми, зато в водоемах без хищников половой отбор берет верх – и самцы становятся ярче. При этом обе формы отбора благоприятствуют самцам с *редкими* вариантами окраски, что способствует поддержанию высокого уровня разнообразия.

Известно, что ярко окрашенные самцы в среднем здоровее и выносливее тусклых. Это значит, что яркость окраски – *индикатор приспособленности*. Поэтому самкам выгодно их выбирать, по крайней мере в водоемах без хищников.

В 2017 году шведские и британские биологи использовали гуппи для проверки популярной идеи о связи между половым отбором и когнитивными способностями (“когнитивные способности” – это что-то вроде эвфемизма, используемого осторожными, стреляными биологами вроде нас, чтобы не произносить вслух такие опасные слова, как “ум” или “интеллект”). Идея эта очень проста. Состоит она в том, что развитые

когнитивные способности помогают самке выбрать лучшего претендента. Попросту говоря, умные самки должны чаще принимать правильные решения, чем глупые (осторожность осторожностью, но иногда так хочется выразить мысль просто и ясно!).

Какое решение “правильное” в данном случае, примерно понятно: если яркие самцы нравятся большинству самок и к тому же отличаются хорошим здоровьем, то выбирать выгодно именно их, особенно если поблизости нет хищников. Таким образом, нужно проверить, будут ли умные самки чаще выбирать ярких самцов, чем глупые. Но где взять самок, заведомо различающихся по когнитивным способностям?

Их можно создать. В течение пяти поколений рыбок искусственно отбирали по размеру мозга. В один аквариум отсаживали самых мозговитых, в другой – с самым маленьким объемом мозга. В результате были выведены три линии гуппи с уменьшенным мозгом и столько же линий с увеличенным. В “мозговитых” линиях мозг в среднем на 13,6 % крупнее (*Corral-López et al.,* 2017).

Очень часто когнитивные способности (определяемые в общем виде как способность получать, обрабатывать, хранить и использовать информацию) положительно коррелируют с объемом мозга. Поэтому отбор на сообразительность, как правило, должен вести к увеличению мозга, а отбор на увеличение мозга – к улучшению умственных способностей. Это правило подтвердилось и в данном случае. Эксперименты показали, что гуппи из линий с крупным мозгом лучше справляются с тестами на различение количеств, быстрее учатся находить выход из лабиринта и эффективнее избегают хищников, чем рыбки с маленьким мозгом. Поэтому в дальнейшем мы будем для краткости называть гуппи из лабораторных линий, отбиравшихся на увеличение мозга, “умными”, а тех, кто подвергался отбору в противоположном направлении, – “глупыми”. Нужно особо подчеркнуть, что глупые гуппи не уступают умным по показателям физического здоровья и координации движений и даже превосходят их по силе иммунного ответа и плодовитости, а их мальки развиваются быстрее. Так что нет оснований полагать, будто отбор на уменьшение

мозга привел, в качестве побочного эффекта, к ухудшению каких-то физиологических показателей[1].

Половую избирательность самок оценивали следующим образом. Самку сажали в большой отсек подразделенного на три части аквариума, а двух самцов – привлекательного (ярко окрашенного) и непривлекательного (тусклого) – в два маленьких отсека. После этого подсчитывали время, проведенное самкой рядом с каждым из самцов. Это более или менее стандартный способ оценивать половые предпочтения у рыб. Пары самцов, которых предлагали самкам на выбор, подбирались очень тщательно и обдуманно. Два самца должны были быть сходными по размеру, но контрастными по окраске. Для этого шестьдесят самцов обмерили и сфотографировали с обоих боков. По фотографиям измерили площадь ярких пятен: черных, оранжевых и переливчатых. На основе этих данных выбрали восемь самых ярких самцов и столько же самых тусклых. Наконец, шестнадцать отобранных самцов по размеру разделили на восемь пар.

Оказалось, что умные самки, как и самки дикого типа (не подвергавшиеся искусственному отбору), явно предпочитают ярких самцов, в то время как глупые самки этого не делают. Между умными и контрольными самками различий не обнаружилось, но обе эти группы достоверно отличались по своему поведению от группы глупых самок.

Этот результат нельзя объяснить пониженной половой активностью глупых самок, поскольку она у них не понижена. Они проводили рядом с самцами в общей сложности не меньше времени, чем умные и контрольные самки. Более того, глупые самки не плавали беспорядочно от одного самца к другому, а все-таки выбирали одного и крутились в основном перед ним. В этом отношении они не отличались от умных и контрольных самок. Разница состояла лишь в том, что глупые самки делали свой выбор наугад, не обращая внимания на яркость самца, тогда как умные и контрольные самки почти всегда выбирали более красивого партнера. Можно, конечно, предположить, что глупые самки выбирали самцов не по окраске, а по какому-то другому,

незаметному для экспериментаторов признаку, но исследователи считают это маловероятным.

Может быть, самки с маленьким мозгом хуже различают цвета – и поэтому им труднее отличить ярко окрашенного самца от тусклого? Чтобы это проверить, провели два дополнительных эксперимента. Во-первых, сравнили уровни *экспрессии* генов, кодирующих опсины – светочувствительные белки, от которых зависит цветовое восприятие. Различий между тремя группами самок не обнаружилось. У самцов рисунок экспрессии этих генов другой, что было известно и раньше и, предположительно, связано с тем, что самцам не нужно так тонко разбираться в нюансах окраски партнерш.

Во-вторых, рыбок протестировали на способность различать цвета. Для этого самок помещали в цилиндрический сосуд, на непрозрачные стенки которого проецировались движущиеся по кругу разноцветные полосы. Рыбы корректируют свое положение в пространстве, ориентируясь на видимые объекты, поэтому в такой ситуации они обычно начинают кружиться вслед за движущимся орнаментом. Постепенно уменьшая насыщенность красок, можно понять, в какой момент рыба перестает видеть цветные полосы. Эти тесты тоже не выявили различий между тремя группами самок. Таким образом, отсутствие половой избирательности у глупых самок нельзя объяснить тем, что они хуже различают цвета.

По мнению исследователей, глупые самки не выбирают более яркого самца, скорее всего, просто потому, что у них не хватает на это когнитивных способностей. Аквариум, в котором проходило тестирование, был устроен так, что самка не могла разглядывать обоих самцов одновременно. Поэтому для того, чтобы сделать правильный выбор, ей нужно было сначала оценить одного, запомнить результат, а потом рассмотреть другого. В природных условиях задача еще труднее, потому что самка встречает самцов через разные интервалы времени и не знает, когда ей встретится следующий претендент. Как тут не прогадать и выбрать лучшего?

При большом желании полученным результатам можно придумать другие объяснения. Тем не менее обсуждаемая работа важна, ведь ученым впервые удалось получить экспериментальное подтверждение идеи о том, что большой мозг и развитые когнитивные способности важны для оптимального выбора самкой полового партнера. То, что качественная работа мозга может повышать репродуктивный успех *конкурирующего* пола (обычно это самцы), помогая завоевывать расположение *выбирающего* пола (обычно это самки), уже было показано на некоторых видах животных, в том числе на птицах шалашниках (*Keagy et al.,* 2009) и на тех же гуппи (*Shohet, Watt,* 2009). Новое же исследование продемонстрировало, что и выбирающему полу тоже бывает полезно хорошо соображать, чтобы не ошибиться при выборе.

Исследование № 10
Красивый – не значит полезный, или Почему не у всех баранов большие рога

Одна из важных тем в эволюционной биологии – взаимодействие разных типов и форм отбора. Например, отбор, осуществляемый хищниками, может отбраковывать медленно бегающих или недостаточно хорошо маскирующихся особей. Половой отбор, направляемый вкусами выбирающей половины и конкуренцией за партнеров, способен порой придавать эволюции странные направления. При этом "обычный" естественный и половой отбор могут оказаться разнонаправленными. Яркий пример разнонаправленности двух типов отбора дало изучение одичавших овец на шотландском острове Хирта. Казалось бы, у всех самцов рога давно должны были стать большими, потому что большерогие самцы получают преимущество в размножении. Но почему-то в популяции сохраняются и малорогие, и большерогие бараны. Британские ученые показали, что разгадка – в противоположном действии двух векторов отбора на ген RXFP2*, влияющий на развитие мужских половых признаков. У овец есть два аллельных варианта этого гена:* Ho^{+} *и* Ho^{P}. *Аллель* Ho^{+} *способствует росту рогов и поддерживается половым отбором: в период осеннего гона большерогие самцы с генотипами* Ho^{+}/Ho^{+} *и* Ho^{+}/Ho^{P} *побеждают в конкуренции за самок. Однако в зимнюю бескормицу естественный отбор работает против аллеля* Ho^{+}*: самцы* Ho^{+}/Ho^{+} *имеют наименьшие шансы пережить зиму. В итоге максимальную приспособленность имеют гетерозиготы (*Ho^{+}/Ho^{P}*), чем и объясняется устойчивое сохранение обоих генетических вариантов в генофонде.*

Если какой-то наследственный признак постоянно поддерживается отбором (то есть особи с этим признаком размножаются эффективнее, чем особи без него), то он, по идее, должен зафиксироваться, то есть стать достоянием всех особей в популяции. Однако многие признаки, поддерживаемые половым отбором, остаются полиморфными, то есть выраженными у разных особей в разной степени. Почему половой отбор часто не может довести “полезный” признак, будь то украшение или турнирное оружие, до фиксации? Почему в популяции из поколения в поколение сохраняется значительный процент малопривлекательных или плохо вооруженных самцов?

Скорее всего, единой причины тут нет: в разных ситуациях действуют разные механизмы. Некоторые признаки под действием полового отбора развиваются до такой степени, что начинают мешать выживанию, – и тогда *полиморфизм* может сохраняться благодаря балансу разнонаправленных векторов отбора (полового и обычного естественного), соотношение которых варьирует в зависимости от условий (*Endler,* 1980).

Еще одна возможность связана с выбором партнеров по признакам, зависящим от очень большого числа генов. Такие признаки могут служить надежными индикаторами приспособленности как раз потому,

что для их развития необходима слаженная работа множества генов. Например, есть мнение, что у наших предков в роли “честных” (трудно подделываемых) индикаторов качества генов выступали интеллект, чувство юмора, лингвистические и творческие способности. Для всего этого необходим эффективный мозг, развитие которого требует согласованной работы тысяч генов. Мутационная поломка любого из них может сказаться на результате. Довести такой мультигенный признак до фиксации (например, чтобы все стали одинаково остроумными и музыкальными) очень непросто даже при помощи сильного отбора, ведь новые мутации возникают постоянно. Полиморфизм сохранится в популяции даже в том случае, если, скажем, удачные шутки или красивое пение будут сильно повышать репродуктивный успех.

Третье возможное объяснение – конфликт “генетических интересов” самцов и самок. Какой-то аллель может быть полезен самцам, но вреден самкам (или наоборот). Отбор будет поддерживать такой аллель, если польза хоть немного перевешивает вред. Например, некоторые факты указывают на существование аллелей, повышающих у женщин репродуктивный успех, а у мужчин – вероятность развития гомосексуальной ориентации (что снижает репродуктивный успех мужчин). Такой двойной эффект мог бы объяснить устойчивое сохранение этих аллелей в человеческом генофонде (*Camperio-Ciani et al.,* 2004).

Несмотря на обилие теорий, в каждом конкретном случае установить причины сохранения полиморфизма непросто. Мы еще слишком мало знаем о генетической подоплеке признаков, находящихся под действием полового отбора у разных видов. Команде британских биологов удалось разгадать одну из таких головоломок, изучив уникальную популяцию одичавших овец на острове Хирта архипелага Сент-Килда в западной части Шотландии (*Johnston et al.,* 2013). Этих овец называют соэйскими, потому что родом они с соседнего острова Соэй (что значит “овечий остров” на старонорвежском), необитаемого уже много веков. Считается, что соэйские овцы одичали более 4000 лет назад и ведут свой род от древней североевропейской породы эпохи неолита. Изолированная

популяция соэйских овец – прекрасный объект для изучения эволюции в действии.

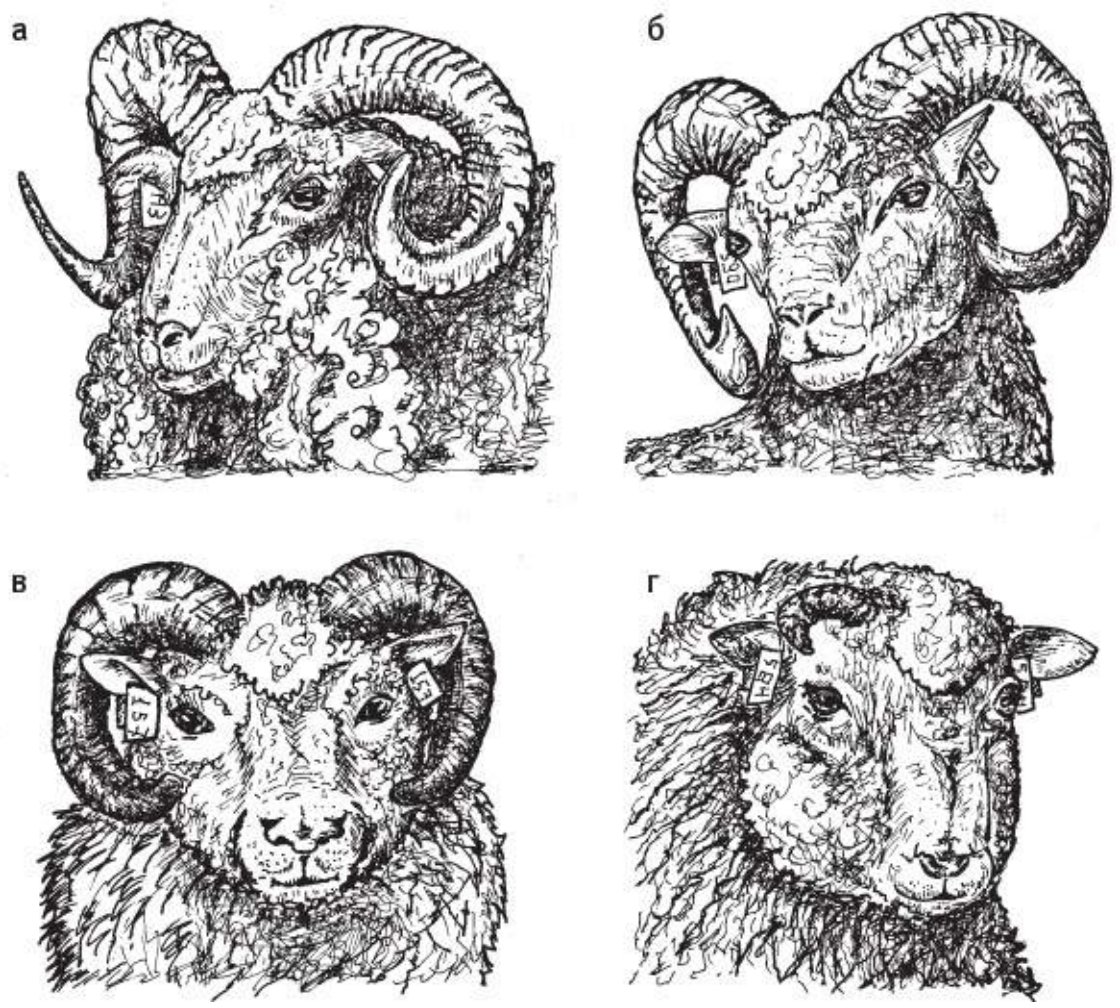
Ранее было показано, что репродуктивный успех соэйских баранов зависит от размера рогов. Однако в популяции сохраняется полиморфизм по этому признаку. Большерогие самцы в период осеннего гона успешно охраняют свои гаремы от конкурентов и оставляют больше потомков, чем малорогие сородичи, которые могут рассчитывать лишь на случайное спаривание с заблудшей самкой. Почему же “гены безрогости” до сих пор не отсеяны отбором?

Ученые обработали данные по генотипу, фенотипу (размеру рогов), количеству потомков, времени жизни и родословным 1750 особей. Эти данные собирались более 20 лет. Генетический анализ показал, что наследственная изменчивость по размеру рогов преимущественно связана с одним-единственным геном *RXFP*2. От этого гена зависит реакция растущих тканей на некоторые гормоны. У мышей и людей *RXFP*2 регулирует развитие мужских половых признаков. Например, некоторые мутации в этом гене приводят к крипторхизму.

У соэйских овец есть два аллеля этого гена: Ho^{+} и Ho^{P} (*Ho* здесь происходит от слова *horns* – “рога”, а *p* от *polled* – “комолый”, то есть “безрогий”). Гомозиготные самцы и самки Ho^{+}/Ho^{+}, а также гетерозиготные самцы почти всегда имеют нормально развитые рога (хотя у гетерозигот они в среднем поменьше). Гетерозиготные самки обычно имеют рудиментарные рога, а большинство самок Ho^{P}/Ho^{P} – вовсе безрогие. Что касается самцов Ho^{P}/Ho^{P}, то среди них встречаются особи как с нормальными рогами, так и с рудиментарными (рис. 10.1).

У самок, как выяснилось, плодовитость и выживаемость не зависят ни от гена *RXFP*2, ни от размера рогов. А у самцов – зависят. Самцы Ho^{+}/Ho^{+} и Ho^{+}/Ho^{P} ежегодно оставляют больше потомков, чем самцы Ho^{P}/Ho^{P}. При этом среди последних рогатые особи имеют больший репродуктивный успех, чем бараны с таким же генотипом, но с рудиментарными рогами. Что же касается выживаемости, то наилучшие шансы пережить зиму оказались у самцов Ho^{+}/Ho^{P}

и Ho^{P}/Ho^{P}. Рогатые и безрогие особи с генотипом Ho^{P}/Ho^{P} имеют одинаково высокую выживаемость. Чаще всего зимой погибают самцы Ho^{+}/Ho^{+}.



Так или иначе, причина сохранения полиморфизма по признаку, поддерживаемому половым отбором, оказалась в данном случае простой и понятной. Она состоит в адаптивном преимуществе гетерозигот над обоими гомозиготными генотипами. Бараны Ho^{+}/Ho^{+} успешно размножаются, но часто погибают зимой. Бараны Ho^{P}/Ho^{P} легко переносят зиму, но проигрывают в конкуренции за самок и потому медленнее размножаются. И только гетерозиготные самцы Ho^{+}/Ho^{P}

ухитряются одновременно и успешно размножаться, и легко переносить зиму. Адаптивное преимущество гетерозигот (называемое также сверхдоминированием) дает исчерпывающее объяснение сохранению полиморфизма по размеру рогов у соэйских баранов.

До сих пор известно не так уж много хорошо изученных случаев сверхдоминирования. Самый известный пример: распространенная в малярийных районах мутация, которая в гомозиготном состоянии вызывает тяжелую болезнь – серповидноклеточную анемию, а в гетерозиготном защищает от малярии. Изучение соэйских овец пополнило небольшую пока коллекцию известных случаев сверхдоминирования еще одним красивым примером.

Исследование № 11
Гордые красавцы против невзрачных пронырь

В нагрузку к половому размножению и половому отбору раздельнополые организмы получили и так называемый конфликт полов. Он возникает из-за того, что оптимальные стратегии поведения самцов и самок, как правило, различаются. Самцы, производящие много “дешевых”, маленьких сперматозоидов, могут максимизировать свой репродуктивный успех путем оплодотворения максимального числа партнерш. Самки, вкладывающие больше ресурсов в каждого потомка, заинтересованы[2] не столько в количестве, сколько в “качестве” партнеров. Это различие “эволюционных интересов” и создает почву для конфликта полов, который проявляется в развитии признаков, выгодных одному полу, но вредных другому. Между самцами и самками может даже начаться эволюционная гонка вооружений, почти как между хищниками и жертвами. Конфликт полов развивается вопреки тому, что любой ген попадает попеременно то в женский, то в мужской организм и поэтому должен, по идее, “заботиться” в равной мере о тех и других. Ничего личного: естественный отбор (включая и такую его разновидность, как половой отбор) автоматически поддерживает аллели, у которых сумма положительных эффектов хоть немного превышает сумму отрицательных. То, какие формы примет конфликт полов в каждом конкретном случае, зависит от множества факторов, в том числе от того, в какой момент самка вкладывает ресурсы в потомство – до оплодотворения (как у животных, чьи эмбрионы развиваются за счет запасов желтка в яйце) или после (как у плацентарных). Теория предсказывает, что в первом случае будут развиваться самцовые турниры за самок и броские брачные наряды у будущих отцов, а самки будут становиться до крайности привередливыми и разборчивыми. Во втором случае открываются иные возможности. Самкам может

стать выгодно спариваться с несколькими партнерами и вынашивать одновременно потомство от разных отцов. Это позволяет отбирать уже не женихов, а зародыши. Арена действия полового отбора как бы перемещается внутрь женского организма: теперь самка может отбирать наилучшие эмбрионы в ходе внутриутробного развития, вкладывая больше ресурсов в самые быстрорастущие и жизнеспособные. В такой ситуации брачные наряды самцов, скорее всего, потускнеют за ненадобностью, брачные турниры и танцы сойдут на нет и самцы начнут искать другие, менее "рыцарские" пути максимизации своего репродуктивного успеха. Но постойте, не слишком ли разыгралась фантазия эволюционистов-теоретиков? Бывает ли такое в природе? На примере живородящих рыбок семейства пецилиевых, у которых характер материнского вклада в потомство в ходе эволюции многократно менялся, американским биологам удалось показать, что эти теории – не вымысел кабинетных ученых, а работающая модель, хорошо объясняющая некоторые причудливые зигзаги эволюции.

В 2000 году биологи из Университета Невады в Рино (США) Дэвид и Джин Це предложили гипотезу "конфликта, связанного с живорождением" (*Zeh, Zeh,* 2000). Суть идеи в следующем. Если самка вкладывает свои ресурсы в потомство еще до оплодотворения

(*презиготически*) – в виде запасов желтка в яйце, – то ей выгодно тщательно выбирать полового партнера до спаривания, чтобы доверить свои дорогостоящие яйцеклетки кандидату с наилучшими генами. Следовательно, у самок должна развиваться *презиготическая* половая избирательность, а у самцов – разнообразные средства соблазнения привередливых самок, в том числе яркие наряды и сложные ритуалы ухаживания.

Если же большую часть питательных веществ эмбрион получает от матери уже после оплодотворения (*постзиготически*), например, через специальный орган – плаценту, то ситуация будет иной. Яйца теперь можно сделать маленькими и “дешевыми”, а выбор партнера – *постзиготическим*. Самка получает возможность вкладывать в эмбрион больше или меньше своих ресурсов в зависимости от его свойств, обусловленных работой отцовских генов. Простейший вариант – лучше “кормить” те эмбрионы, которые быстро растут. Это позволяет самке оптимальнее распределить свои ресурсы, потому что скорость развития эмбриона и его биохимические и иммунологические свойства могут нести более адекватную информацию о генах отца, чем яркие перья и причудливые танцы.

Чтобы реализовать это преимущество, самке нужно спариваться не с одним, а со многими самцами (такое поведение биологи называют полиандрией) и вынашивать одновременно потомство, зачатое в разное время (это называют суперфетацией). При этом роль презиготического выбора, женской привередливости, брачных нарядов и ритуалов должна снижаться. Теперь у самцов вместо украшений будут развиваться адаптации, направленные на то, чтобы обеспечить спаривание с максимальным числом партнерш вне зависимости от эстетических предпочтений невест. Образно говоря, из гордых красавцев самцы начнут превращаться в невзрачных проныр.

Переход от лецитотрофного (обеспечиваемого желтком) развития к плацентарности имеет еще одно важное следствие. Плацентарность создает арену для генетических конфликтов и эволюционной гонки вооружений (антагонистической коэволюции) между матерью

и эмбрионом, а также между материнскими и отцовскими генами эмбриона. Дело в том, что в интересах эмбриона – добыть как можно больше ресурсов из материнского организма, тогда как в интересах матери – частично обуздать эти притязания, дабы сохранить здоровье и силы для рождения других детей.

Из гипотезы Дэвида и Джин Це вытекает несколько проверяемых следствий. Например, у плацентарных организмов из-за постоянной гонки вооружений (в ходе которой и матери, и эмбрионы вырабатывают все новые и новые средства нападения и защиты) должна быстрее развиваться генетическая несовместимость между популяциями. Если в геноме гибридного потомка встретятся “сильные” аллели, играющие на стороне матери, и “слабые” аллели, играющие на стороне зародыша, последний погибнет от голода, тогда как противоположное сочетание плохо кончится для матери. Из этого следует, что у плацентарных между разделившимися видами должна быстрее развиваться *постзиготическая репродуктивная изоляция* (пониженная приспособленность, бесплодие или полная нежизнеспособность гибридов). И действительно, как показали сами супруги Це в той же статье, у птиц и лягушек виды могут сохранять частичную совместимость (способность производить живое гибридное потомство) десятки миллионов лет после своего расхождения, тогда как у млекопитающих полная нескрещиваемость развивается на порядок быстрее (рис. 11.1). Этот факт хорошо согласуется с гипотезой Це, хотя у него, в принципе, могут быть и другие объяснения.

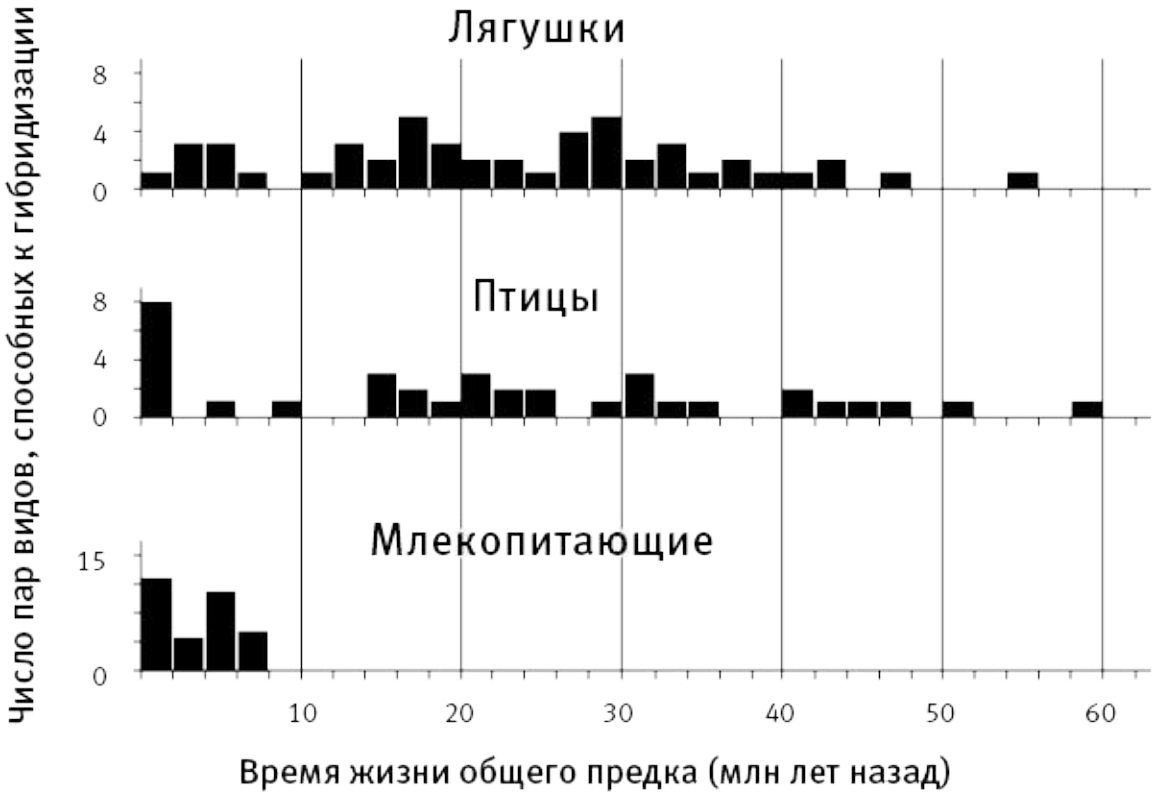


рис. 11.1. Диаграмма, показывающая, что у лягушек и птиц полная постзиготическая репродуктивная изоляция (неспособность производить живое гибридное потомство) развивается медленнее, чем у млекопитающих. *По горизонтальной оси* – время с момента разделения пары видов (в млн лет), *по вертикальной* – число пар, способных к гибридизации. Учитывались только виды, способные к межвидовой гибридизации. По рисунку из *Zeh, Zeh, 2000*.

Предсказания гипотезы Це также получили ряд эмпирических подтверждений (*Coleman et al.,* 2009). Среди них работа американского эволюциониста Дэвида Резника и его коллег, опубликованная в 2014 году, выглядит наиболее показательной (*Pollux et al.,* 2014). Ученые проанализировали распределение признаков у 94 видов живородящих рыб семейства пецилиевых. К этому семейству относятся такие известные аквариумные рыбки, как меченосцы и моллинезии. Пецилиевые – прекрасный объект для подобных исследований, потому

что в ходе эволюции у рыб из этого семейства несколько раз независимо развивалась и утрачивалась плацентарность (рис. 11.2). Более того, в пределах семейства представлен полный спектр репродуктивных стратегий: от полного отсутствия постзиготического материнского вклада (рост эмбриона только за счет желтка) до развитой плацентарности, со всеми промежуточными стадиями (*Reznick et al.,* 2002).

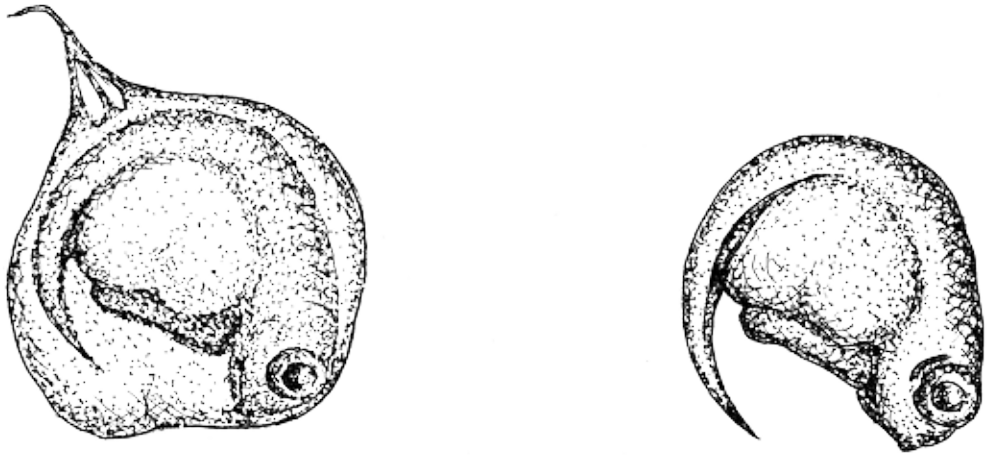


рис. 11.2. *Эмбрионы плацентарной рыбки Poeciliopsis presidionis. Слева – эмбрион, окруженный плацентой; справа – плацента удалена.*

Величину постзиготического материнского вклада оценивали по отношению массы новорожденного малька к массе яйцеклетки в момент оплодотворения (индексу матротрофии, MI). У лецитотрофных видов, чье внутриутробное развитие идет за счет желтка, новорожденный малек весит меньше оплодотворенной икринки: MI < 1 (обычно от 0,5 до 0,75). У плацентарных видов MI варьирует примерно от 1 (если малек получает лишь незначительную поддержку от матери во время беременности) до 100 и более.

Резник и его коллеги построили эволюционное дерево пецилиевых по последовательностям двадцати ядерных и восьми митохондриальных генов и сопоставили его с данными по MI. Анализ подтвердил, что в ходе

эволюции пецилиевых постзиготический материнский вклад в разных линиях то рос, то уменьшался. Плацентарность была развита у последнего общего предка пецилиевых, а затем многократно независимо усиливалась или слабела и вовсе терялась.

Сопоставление MI с признаками действия полового отбора на самцов подтвердило предсказания гипотезы Це. Использовались три характеристики, указывающие на выбор самками самцов по внешнему виду и поведению: 1) половой диморфизм по окраске (когда самцы окрашены иначе, чем самки), 2) сложное брачное поведение и брачные демонстрации, 3) наличие у самцов украшений, таких как гипертрофированные спинные плавники, “усы” на верхней губе или “меч” на хвостовом плавнике, как у меченосцев. Оказалось, что все три показателя отрицательно коррелируют с MI. Иными словами, чем больше питательных веществ получают эмбрионы от матери через плаценту, тем слабее выражены у самцов специфическая “мужская” окраска, сложное брачное поведение и гротескные украшения.

Выяснилось также, что суперфетация (одновременное вынашивание детенышей, зачатых в разное время) у пецилиевых, напротив, положительно коррелирует с MI. Если самка способна к суперфетации, значит, она может одновременно вынашивать потомство от нескольких отцов. В таком случае самец не может монополизировать репродуктивный потенциал самки, оплодотворив сразу все ее яйцеклетки, а у самки появляется возможность осуществлять постзиготический выбор оптимальных отцовских генотипов в ходе внутриутробного развития. Роль презиготического выбора при этом должна снижаться: незачем быть очень уж привередливой, если ваша цель – спариться со множеством кавалеров, а не выбрать лучшего. Все это отлично согласуется с обсуждаемой гипотезой.

Наконец, исследователи обнаружили положительную корреляцию между MI и выраженностью у самцов признаков, способствующих стратегии “невзрачных проныр” (в противоположность “гордым красавцам”). А именно: у видов с высокими значениями MI самцы и мельче по размеру, и имеют более длинный гоноподий (копулятивный

орган). Что ж, действительно, быть мелким и шустрым обладателем длинного копулятивного органа должно быть выгодно в ситуации, когда на вашу красоту и величие всем плевать. Показано, что малые размеры тела и длинные гениталии и впрямь помогают самцам живородящих рыб совершать “копуляции украдкой” (*sneak copulations*), незаметно подплывая к самкам сзади.

Таким образом, эти результаты хорошо согласуются с гипотезой Дэвида и Джин Це о влиянии плацентарности на направленность полового отбора. Впрочем, не до конца прояснен вопрос о том, где здесь причина, а где следствие. Переход к плацентарности рассматривается как *причина* редукции прекопуляционной женской избирательности и связанного с ней комплекса признаков (мужских украшений и брачных ритуалов). Но можно предположить и обратное: произошедшее по какой-либо причине снижение действенности прекопуляционного выбора (например, в результате развития у самцов эффективных адаптаций для “копуляций украдкой”) становится *стимулом* для развития механизмов посткопуляционного выбора – таких как избирательная “подкормка” оптимальных эмбрионов материнским организмом.

Исследование № 12
Как спасти детенышей от самцов-убийц?

В качестве экстремального проявления конфликта полов можно рассматривать так называемый мужской инфантицид (или по-другому – конкурентный инфантицид): самцы убивают детенышей, рожденных самками от других отцов. Не следует думать, что лишь какие-то единичные виды выработали такое, на первый взгляд, патологически жестокое свойство. Как и в целом конфликт полов, вытекающий закономерно из самой сути полового отбора, так и мужской инфантицид – явление весьма распространенное. На сегодняшний день он известен более чем у сотни видов млекопитающих от хомяков до бегемотов, включая и человекообразных обезьян – горилл и шимпанзе. Несмотря на немыслимую для человека жестокость[3], мужской инфантицид закономерен, так как помогает детоубийце быстрее произвести собственное потомство. Сравнение данных по поведению, социальной организации и эволюционной истории 260 видов млекопитающих показало, что мужской инфантицид чаще всего развивается при такой социальной организации, которая позволяет немногим самцам монополизировать доступ ко многим самкам. Инфантицид не ведет к радикальным изменениям социальной организации, но увеличивает шансы формирования у самок склонности к промискуитету, который порой оказывается эффективной мерой противодействия мужским попыткам повысить свою приспособленность за счет самок и детенышей.

Самки многих млекопитающих не способны к новому зачатию, пока кормят детенышей молоком. Инфантицид повышает репродуктивный успех самцов, поскольку сокращает этот период послеродового бесплодия. Впрочем, самец-детоубийца может повысить свою приспособленность (а отбор – поддержать гены, склоняющие самцов к инфантициду) только при выполнении ряда условий. Во-первых, убитые детеныши должны быть наверняка чужими. Кроме того, самка, потерявшая детенышей, должна находиться в полном распоряжении детоубийцы: у нее не должно быть существенных шансов спариться с другими самцами, кроме самого убийцы (или, может быть, его ближайших родственников).

Эти простые теоретические соображения подтверждаются тем, что самцы действительно почти всегда убивают только чужих детенышей и почти всегда сами спариваются потом с их матерью. Кроме того, замечено, что инфантицид реже встречается у видов с сезонным размножением, у которых самка, даже лишившись детенышей, все равно не будет способна к новому зачатию до следующего репродуктивного сезона.

Чтобы разобраться, в каких случаях половой отбор сворачивает в сторону инфантицида, Дитер Лукас и Элиз Ушар из Кембриджского

университета (Великобритания) проанализировали данные по 260 хорошо изученным видам млекопитающих (*Lukas, Huchard,* 2014). Для каждого имеется достаточный объем полевых наблюдений, что позволяет с большой уверенностью подразделить рассмотренные виды на практикующие инфантицид (119) и те, у которых данное явление не встречается (141 вид).

Распределение случаев инфантицида по эволюционному дереву показывает, что склонность самцов к детоубийству возникала много раз независимо. Не обнаружилось значимых корреляций между инфантицидом и такими характеристиками жизненного цикла, как продолжительность жизни, число детенышей в выводке, размер новорожденных, длительность периодов беременности и лактации. Единственный параметр жизненного цикла, коррелирующий с инфантицидом, – это сезонность размножения (что отмечалось и ранее): инфантицид отмечен у 76 % видов (из 97), не придерживающихся сезонов, и лишь у 28 % видов (из 134), размножающихся один раз в год. Это согласуется с идеей о том, что инфантицид повышает репродуктивный успех самца, ускоряя возвращение самки в фертильное состояние.

Самый интересный результат – обнаруженная исследователями связь между инфантицидом и социальной организацией. Чаще всего инфантицид встречается у видов, образующих устойчивые разнополые группы: детенышей время от времени убивают самцы 66 % таких видов. Значительно реже инфантицид встречается у одиночек (40 %), а также у видов с чисто женскими группами (23 %).

Реже всего детоубийство встречается у живущих парочками моногамов (18 %). Это ожидаемый результат, потому что строгая моногамия, по идее, должна препятствовать любым проявлениям конфликта полов. Если у вас один половой партнер на всю жизнь, то ваш репродуктивный успех в точности равен его репродуктивному успеху. В этом случае адаптации, повышающие приспособленность одного пола в ущерб другому, просто не могут развиться.

Дальнейший анализ показал, что при групповом образе жизни ключевой параметр, влияющий на вероятность развития инфантицида, – возможность самца монополизировать доступ к нескольким самкам. Так, в разнополых группах у видов с инфантицидом на каждого самца приходится в среднем по 2,5 самки, а у видов, не замеченных в детоубийстве, соотношение полов в группах почти равное. Кроме того, у первых альфа-самец является отцом в среднем 67 % детенышей в группе, а у вторых – лишь 35 %. Замечено также, что склонность к детоубийству отрицательно коррелирует со “сроком правления” альфа-самца. Чем короче его царствование, тем вернее он убьет детенышей прошлого владыки. Так, у видов с инфантицидом самка за этот срок успевает произвести на свет в среднем только два выводка, а у видов без инфантицида – четыре. Такая зависимость связана, скорее всего, с остротой конкурентной борьбы: ведь если самцу приходится тратить слишком много сил на захват власти и ее удержание, то ему некогда ждать, пока с таким трудом завоеванные самки спокойно выкормят детенышей от прежних мужей.

Распределение признаков по эволюционному дереву показало, что именно социальная организация служит стимулом для развития склонности самцов к детоубийству, а не наоборот. Появление в какой-либо эволюционной линии тенденции жить разнополыми группами, а особенно разнополыми группами с численным преобладанием самок, повышает вероятность развития инфантицида у представителей этой линии в будущем. Но вот обратное действие подтвердить не удалось. Появление инфантицида, по-видимому, не влияет на вероятность радикальных изменений социальной организации, таких как переход от одиночной жизни к социальности и обратно или объединение самок в сплоченные группы.

Однако, как выяснилось, у видов с инфантицидом самки нередко вырабатывают различные контрадаптации, например склонность к промискуитету. Если самка спаривается со многими самцами, начинаются так называемые *спермовые войны*: конкуренция между самцами за право оплодотворения ведется уже на уровне

сперматозоидов (см. Исследования № 13, 15 и 38). Больше потомства начинают оставлять те самцы, что производят больше спермы. О спермовых войнах можно судить по размеру семенников – чем они больше, тем выше интенсивность спермовых войн.

Исследователи обнаружили, что во многих эволюционных линиях *после* появления инфантицида происходило постепенное увеличение семенников у самцов. В ряде случаев это заканчивалось тем, что у видов с крупными семенниками инфантицид исчезал. Это логично: убивать детенышей становится невыгодно, если самки так или иначе спариваются с множеством самцов. В такой ситуации, во-первых, любой детеныш может оказаться отпрыском детоубийцы, во-вторых, нет никакой гарантии, что после убийства детеныша несчастная мать будет спариваться именно с этим самцом и именно от него забеременеет.

Здесь у читателя может возникнуть резонный вопрос: откуда самка может знать, что, спариваясь с несколькими самцами, она тем самым снижает вероятность развития инфантицида или способствует его исчезновению в будущем? Разумеется, самка этого не знает. Чтобы рассматриваемый эволюционный механизм работал, то есть чтобы отбор поддержал мутации, повышающие склонность самки к промискуитету, тот должен давать ей немедленный репродуктивный выигрыш. Это возможно, если учесть, что инстинкт детоубийства не может развиться, если с самого начала не ограничен определенными рамками. Врожденная поведенческая программа “Убей детеныша!”, не имеющая ограничителей, никогда не будет поддержана отбором, поскольку приведет к убийству собственных детей. Другое дело, если программа изначально содержит ограничивающие условия, например: “Убей детеныша, если не спаривался с его матерью”. Если детоубийственные инстинкты устроены примерно таким образом, то промискуитет будет давать самке немедленное репродуктивное преимущество, поскольку ни один из самцов, с которыми она спаривалась, не обидит ее детенышей. В этом случае мутации, повышающие склонность самок к промискуитету, могут быть поддержаны отбором.

Хуже, если самец умеет напрямую, по запаху отличать своих отпрысков от чужих, – тогда сексуальная раскрепощенность самки не введет его в заблуждение. Может быть, так обстоит дело у млекопитающих с особо тонким обонянием – вроде мышей. В этом случае возможны иные варианты женского эволюционного ответа на инфантицид – менее дерзкие и даже упреждающие желания альфа-самца. Речь идет о так называемом эффекте Брюс – автоматическом прерывании беременности у самок после смены доминирующего самца. Так самка снижает свои репродуктивные потери в условиях, когда действующий альфа-самец почти наверняка убьет детенышей, рожденных не от него. Это иногда встречается даже у обезьян. Например, показано, что у гелад (родичей павианов) 80 % беременностей у самок прерывается в первые недели после смены альфа-самца (*Roberts et al.,* 2012).

Таким образом, инфантицид является скорее следствием, чем причиной радикальных изменений социальной организации. При этом, однако, он может быть важным фактором эволюции семейных отношений внутри группы. Спаривание со многими партнерами оказывается эффективным средством женского противодействия попыткам самцов монополизировать репродуктивный потенциал самок и повысить свою приспособленность за их счет. Эта стратегия иногда настолько успешна, что самцы со временем вовсе перестают покушаться на жизнь детенышей.

Исследование № 13
Половой отбор может довести до вымирания

Как показывают рассмотренные выше примеры, эволюционные последствия полового отбора могут быть весьма разнообразными. С одной стороны, половой отбор способствует отбраковке вредных мутаций, что может положительно сказаться на долгосрочных перспективах существования вида. С другой стороны, иногда он приводит к развитию адаптаций, выгодных одному из полов, но потенциально вредных для вида (яркий пример такой адаптации – мужской инфантицид; см. Исследование № 12). Как выясняется, половой отбор способен даже доводить виды до вымирания. На это указывают факты, опубликованные американскими палеонтологами в 2018 году. Проанализировав распространение 93 видов остракод (ракушковых раков) в верхнемеловых отложениях юго-востока США, ученые обнаружили связь между силой полового отбора и вероятностью вымирания вида. Характеристикой силы полового отбора служила степень полового диморфизма (межполовых различий) по размеру и форме раковины. В основе этих различий у остракод лежит гипертрофия мужских половых органов, порождаемая спермовыми войнами. Оказалось, что темпы вымирания у видов с максимальным диморфизмом на порядок выше, чем у видов с минимальными межполовыми различиями. Результаты согласуются с предположением, согласно которому половой отбор может ускорять вымирание видов, стимулируя развитие громоздких, дорогостоящих адаптаций, повышающих конкурентоспособность в борьбе за половых партнеров ценой снижения приспособляемости к переменам среды.

Влияние полового отбора на риск вымирания вида теоретически может быть двояким. С одной стороны, половой отбор способствует эффективной отбраковке вредных мутаций, тем самым уменьшая генетический груз. Этот эффект был подтвержден в изящном эволюционном эксперименте на жуках, о котором рассказано выше (см. Исследование № 8). Уменьшение генетического груза, по идее, должно снижать вероятность вымирания вида.

С другой стороны, половой отбор часто поддерживает развитие дорогостоящих адаптаций, снижающих жизнеспособность либо того пола, который обладает этими адаптациями (как в случае с громоздкими украшениями и турнирным оружием самцов), либо противоположного (в этом случае говорят о “конфликте полов”). Логично предположить, что это должно повышать вероятность вымирания.

Проверять подобные предположения лучше всего на палеонтологическом материале, который позволяет оценить реальные темпы вымирания видов (конечно, если палеонтологическая летопись достаточно полна). Риск вымирания современных животных приходится оценивать косвенно – например, по охранному статусу или по величине генетического груза, который, в свою очередь, оценивается по другим

косвенным признакам, таким как темп снижения приспособленности в инбредных линиях.

Проблема, однако, в том, что найти подходящих для такого анализа ископаемых животных очень непросто. Во-первых, их “захоронения” должны быть массовыми, а ископаемая летопись – подробной, чтобы моменты появления и вымирания видов поддавались точному датированию. Во-вторых, у этих животных должен быть четкий половой диморфизм, по выраженности которого можно судить о силе полового отбора. Причем диморфизм должен затрагивать не только мягкие ткани, крайне редко сохраняющиеся в ископаемом состоянии, но и скелет. Желательно также, чтобы группа не была полностью вымершей (как, например, аммониты) и имела живых представителей, которые позволили бы убедиться, что различия, принимаемые нами за межполовые, действительно таковы (а не межвидовые или, скажем, возрастные).

Чуть ли не единственной группой, удовлетворяющей этим критериям, являются остракоды, или ракушковые, – вездесущие мелкие ракообразные, населяющие моря и пресные воды с кембрийского периода по настоящее время. Тело остракод заключено в прочную двустворчатую раковину, отлично сохраняющуюся в ископаемом состоянии. При этом у многих остракод хорошо выражен половой диморфизм (рис. 13.1).

У современных представителей цитероидных остракод (надсемейство Cytheroidea) раковинки самцов сильнее вытянуты в передне-заднем направлении. Это связано с тем, что в задней части раковины у самца помещается громоздкий копулятивный аппарат. Хотя сам аппарат не сохраняется в ископаемом состоянии, форма створок недвусмысленно свидетельствует о его наличии или отсутствии, что позволяет уверенно отличать самцов от самок на ископаемом материале (рис. 13.2).

У современных цитероидных остракод размер мужских половых органов не связан с какими-либо особенностями брачного поведения (ухаживанием или сигналами, подаваемыми самке), а связан лишь

с количеством производимой спермы и силой мышц, которые эту сперму выбрасывают во время спаривания. По-видимому, гипертрофия половых органов у самцов является результатом спермовых войн.

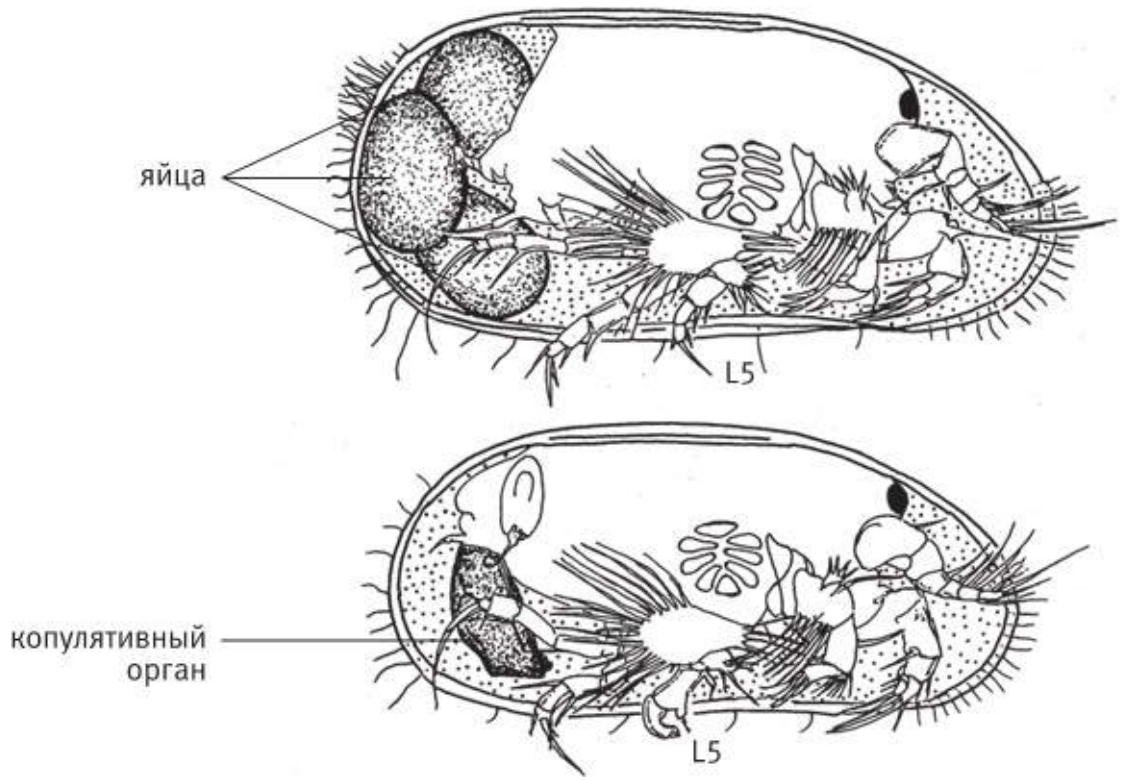


рис. 13.1. Половой диморфизм у современной остракоды *Vestalenula cornelia*. Вид справа, правая створка удалена. *Вверху* – самка, *внизу* – самец с крупным копулятивным органом. Половой диморфизм затрагивает также строение пятой пары конечностей (*L5*), которую самцы используют для удержания самки во время копуляции. По рисунку из *Ozawa, 2013*.

Если самцу приходится тратить ресурсы на выращивание огромных половых органов, то у него, при прочих равных условиях, должно оставаться меньше сил на все остальное. Спермовые войны предполагают острую конкуренцию между самцами, что может вредить здоровью самок. В таком случае самки в ответ могут выработать

защитные адаптации, тоже затратные. По остракодам таких данных нет, но это следует из общих соображений и показано на других членистоногих (см. Исследование № 15). Меняя морфологию и физиологию самцов и самок, сильный половой отбор, очевидно, уводит их от того оптимального строения, к которому привел бы их обычный естественный отбор в отсутствие полового. Иными словами, организмы приобретают строение, неоптимальное с точки зрения выживаемости и способности переносить невзгоды, но связанное с взаимоотношениями между полами. Поэтому логично предположить, что виды остракод с сильным половым диморфизмом будут вымирать в среднем чаще, чем виды со слабым диморфизмом.

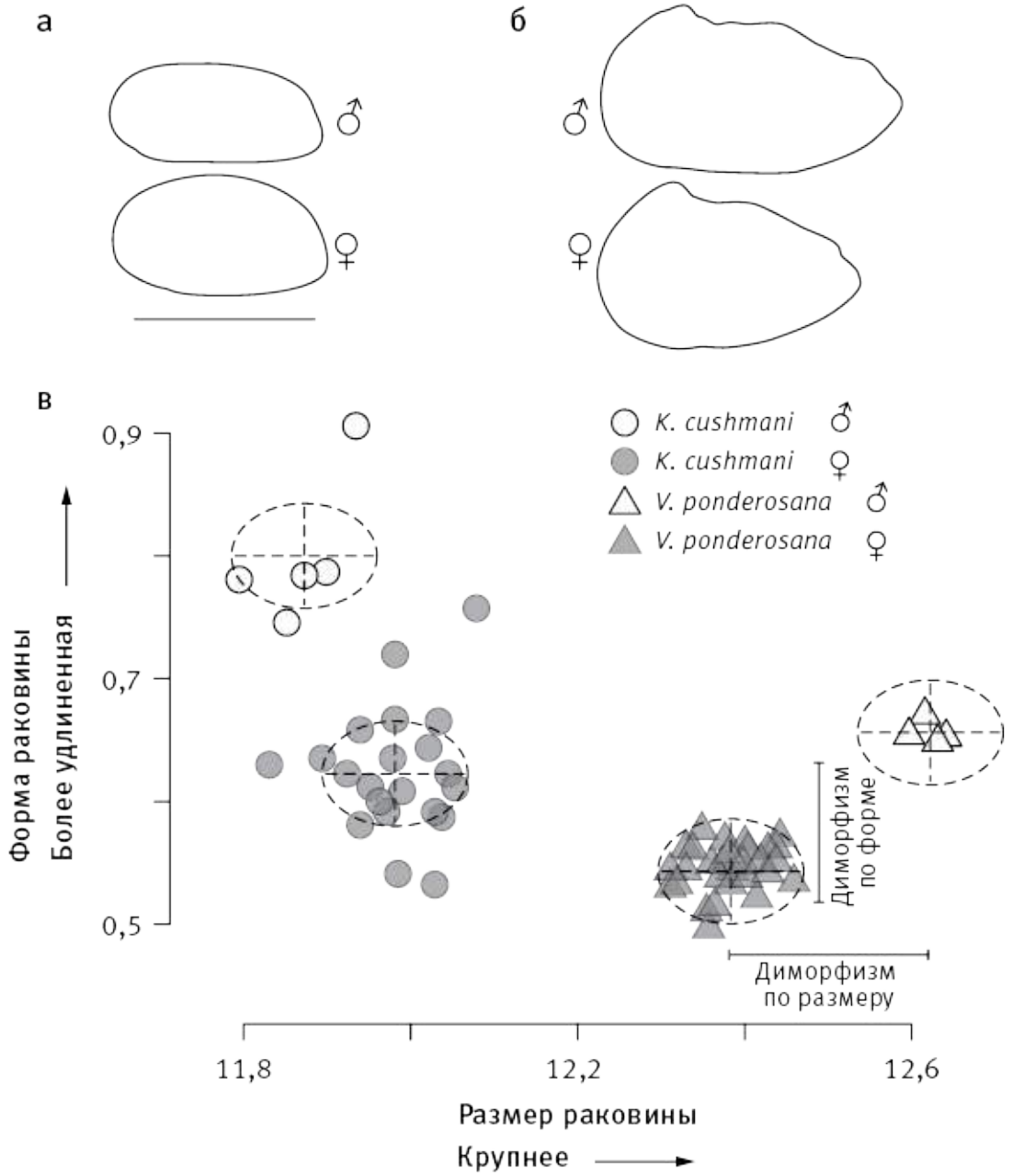


рис. 13.2. Половой диморфизм у двух видов позднемеловых цитероидных остракод. *а* – очертания раковин самцов и самок *Krithe cushmani, б – Veenia ponderosana*. На графике (*в*) *по вертикальной оси* отложена степень удлиненности раковины (логарифм отношения длины к высоте), *по горизонтальной* – размер раковины (логарифм площади

створки). Видно, что у обоих видов самцы имеют более удлиненную раковину, чем самки (это справедливо и для всех остальных цитероидных остракод). Что касается диморфизма по размеру, то он может иметь разную направленность: у *K. cushmani* самцы мельче самок, у *V. ponderosana* – крупнее. По рисунку из *Martins et al., 2018*.

Для проверки этого предположения американские палеонтологи проанализировали подробнейшие данные по распространению 93 видов цитероидных остракод в верхнемеловых отложениях юго-востока США, штаты Миссисипи и Алабама (*Martins et al.,* 2018). Возраст изученных слоев – от 66 до 84 млн лет. Исследованные виды сильно различаются по выраженности полового диморфизма.

Ученые пытались обнаружить связь наблюдаемой динамики появления и вымирания видов со всевозможными комбинациями таких параметров, как форма раковины, ее размер, степень полового диморфизма по различным признакам, частота встречаемости вида, его таксономическое положение и продолжительность существования.

Выяснилось, что вероятность вымирания видов тесно связана с половым диморфизмом по форме раковины и чуть слабее – с диморфизмом по размеру. Средние темпы вымирания у видов с максимальным диморфизмом примерно в десять раз выше (а средняя продолжительность существования, соответственно, меньше), чем у видов с минимальным диморфизмом. При этом диморфизм по размеру повышает вероятность вымирания только в том случае, если самцы крупнее самок. В обратной ситуации – когда самцы мельче самок – диморфизм по размеру не увеличивает, а скорее даже немного уменьшает вероятность вымирания. Ни форма раковины, ни ее размер сами по себе не влияют на риск вымирания – только величина различий между самцами и самками.

Таким образом, наиболее склонными к вымиранию оказались виды с признаками, указывающими на то, что самцы вкладывают в размножение очень много ресурсов.

Кроме диморфизма, на вероятность вымирания вида влияет его таксономическая принадлежность: в одних семействах виды вымирали чаще, в других реже. Это значит, что в данных по скорости вымирания есть “филогенетический сигнал”. Иными словами, виды, происходящие от короткоживущих видов, с повышенной вероятностью сами окажутся короткоживущими, и наоборот. Впрочем, это не новость, а общая закономерность в палеонтологии. Разные таксоны имеют свои характерные скорости вымирания родов и видов. К примеру, у головоногих моллюсков среднее время существования родов в фанерозое составляло всего лишь 6-7 млн лет, а у двустворчатых моллюсков – примерно на порядок больше.

Еще один параметр, влияющий на вероятность вымирания видов остракод, – частота встречаемости. Виды с высокой численностью особей и широкими ареалами вымирали реже, чем малочисленные виды с небольшими ареалами. Это опять-таки не новость, а одна из самых четких и строгих закономерностей в исторической динамике биоразнообразия.

Таким образом, полученные результаты согласуются с предположением о том, что сильный половой отбор, приводящий к резко выраженному половому диморфизму по форме и размеру раковины, повышает вероятность вымирания у цитероидных остракод.

Теоретически половой отбор может способствовать ускоренному видообразованию (см. Исследование № 11). Однако данные по верхнемеловым остракодам юго-востока США не подтвердили эту идею: достоверной связи между темпами появления новых видов и выраженностью у них полового диморфизма ученые не обнаружили.

Означают ли полученные результаты, что половой отбор никогда не помогает видам противостоять вымиранию (на что вроде бы указывают данные по современным животным; см. Исследование № 8), а всегда только мешает? Вряд ли. Скорее всего, влияние полового отбора на эволюционную судьбу видов может быть как положительным, так и отрицательным. Положительное влияние связано с более эффективной отбраковкой слабовредных мутаций и, возможно, с ускорением

дивергенции и видообразования. Отрицательное – с конфликтом полов и развитием дорогостоящих адаптаций, повышающих шансы на победу в конкуренции за половых партнеров ценой снижения жизнеспособности и приспособляемости.

Будем надеяться, что дальнейшие исследования прольют свет на факторы, от которых зависит, какой из двух эффектов окажется сильнее в каждом конкретном случае. Однако палеонтологическая летопись, вероятнее всего, сможет дать нам лишь примеры негативного влияния сильного полового отбора на выживаемость видов. Ведь если половой отбор действует мягко и не становится причиной возникновения гротескных межполовых различий, мы просто не сможем заметить его признаки на ископаемом материале.

Исследование № 14
Из-за конкуренции самцов страдают самки

Удивительно, насколько логичными становятся самые сложные явления, если смотреть на них сквозь призму отбора. Конфликт полов – многоликий и многообразный – становится понятным и объяснимым с позиций полового отбора. Добавим к половому отбору отбор на выживаемость – получим поддержание полиморфизма в популяции (см. Исследование № 10). Скомбинируем половой отбор и родственный – и вот уже у родственников острота конкуренции за партнеров снижается, а конфликт полов сглаживается. Еще бы, ведь эволюционная задача у родственников общая – распространить и передать следующим поколениям сходные, родственные наборы генов. Именно так, согласно теории, должно обстоять дело. Кому-то это может показаться удивительным, но даже в неоднозначных ситуациях, когда действуют разнонаправленные векторы отбора – полового и родственного, – практика подтверждает теорию. Так, были проведены эксперименты, в которых удалось смоделировать совместное действие полового и родственного отбора. Мы рассмотрим два из них: один – на плодовых мушках дрозофилах, другой – на корневых клещах. Оба исследования показывают, насколько предсказуемыми могут быть результаты отбора (если, конечно, в распоряжении исследователей есть адекватные теории, позволяющие эти результаты предсказывать). В первом эксперименте, поставленном биологами из Оксфордского университета (Великобритания), за самок конкурировали либо родственные друг другу самцы, либо неродственные. Самцы-чужаки, помещенные в пробирку с самкой, чаще дрались и агрессивнее ухаживали за дамой, чем родные братья в такой же ситуации. Из-за этого самка быстрее теряла с возрастом плодовитость и за свою жизнь успевала оставить меньше потомков. А если за самкой ухаживали братья, то она дольше оставалась плодовитой и производила в итоге больше потомства. Так что братские

гены тоже оставались в выигрыше. О втором эксперименте мы расскажем в следующей главе.

Различие мужских и женских репродуктивных стратегий изначально основано на том, что самец может произвести гораздо больше сперматозоидов, чем самка – яйцеклеток. Поэтому в типичном случае женский репродуктивный ресурс – в дефиците, а мужской – в избытке. Как следствие, репродуктивный успех самца сильно зависит от исхода его конкуренции с другими самцами. Для самок в большинстве случаев конкуренция за самцов менее актуальна. Самцу выгодно спариться с максимальным количеством самок, а для этого нужно соревноваться с другими самцами, преследующими ту же цель. Репродуктивный успех самки обычно зависит скорее от “качества”, чем от количества ее половых партнеров (хотя иногда количество тоже бывает важно; см. Исследования № 11 и 12).

Несовпадение оптимальных линий поведения самцов и самок ведет, как мы уже говорили, к конфликту полов. Напомним, что это ситуация, когда признаки, повышающие репродуктивный успех одного из полов, снижают приспособленность другого. Например, самцы многих видов животных (от гуппи и гусей до овец и орангутанов) практикуют

насильственную копуляцию, хотя порой это плохо сказывается на плодовитости самок и здоровье потомства (*Gasparini et al.,* 2012).

Острый конфликт полов может угрожать выживанию популяции. В общем случае для популяции было бы лучше, если бы самцы не изводили самок, снижая тем самым их плодовитость. Но каждый отдельный самец все же оставит больше потомства, если будет вести себя агрессивно и назойливо. Поэтому “гены сексуальной агрессии” распространяются в генофонде вопреки тому, что они вредны для популяции. Это способно даже привести к вымиранию. Печальный пример – горные гориллы, вымирающий вид, который сейчас насчитывает всего 800-900 особей. У них ярко выражен конфликт полов, проявляющийся в жестоком мужском инфантициде. С позиций каждого отдельного самца убийство чужих детенышей вполне оправданно, а что это ускоряет вымирание популяции – для них значения не имеет, ведь отбор очень близорук, отдаленное будущее его не заботит, равно как и “благо вида”.

Однако помимо полового отбора существует еще и родственный. Мы подробно рассказали о нем во втором томе нашей книги “Эволюция человека”. Родственный отбор по праву считается одним из важнейших механизмов, способных противостоять распространению “генов эгоистичного поведения”. В основе теории родственного отбора лежит простая идея, согласно которой производство собственных потомков – не единственный способ передать свои гены следующим поколениям. Того же результата можно добиться, помогая выживать и размножаться родственникам. Поэтому, например, пожертвовать собой ради спасения трех родных братьев или сестер – выгодно с точки зрения распространения генов, влияющих на принятие такого решения. Теория предсказывает, что в определенных ситуациях отбор должен поддерживать генетические варианты, способствующие альтруизму по отношению к родственникам[4].

В условиях сильного конфликта полов родственный отбор теоретически может снизить остроту конкуренции за самок, если конкурирующие самцы – близкие родственники. Это предположение

удалось проверить на практике (*Carazo et al.,* 2014). Для подобных экспериментов прекрасно подходят плодовые мушки *Drosophila melanogaster*, потому что у дрозофил ярко выражен конфликт полов. В частности, известно, что чрезмерные домогательства самцов снижают плодовитость самок. Кроме того, дрозофилы хорошо умеют отличать по запаху своих от чужих (*Tan et al.,* 2013).

В пробирки сажали по четыре мухи: одну самку и трех неродственных ей самцов. В одних пробирках самцы были также неродственны и друг другу (назовем эту ситуацию *ABC*), в других они были родными братьями (*AAA*). В полном соответствии с теорией родственного отбора в первом случае репродуктивный успех самок оказался ниже (рис. 14.1 и 14.2).

Самки, делившие пробирку с тремя неродственными самцами, произвели за свою жизнь в среднем по 165 потомков, тогда как у самок, посаженных с тремя братьями, потомков оказалось заметно больше, в среднем по 210 (рис. 14.2). Низкий репродуктивный успех самок в ситуации *ABC* объясняется тем, что у них наблюдалось ускоренное репродуктивное старение. Иными словами, их плодовитость снижалась с возрастом быстрее, чем у самок в ситуации *AAA*.

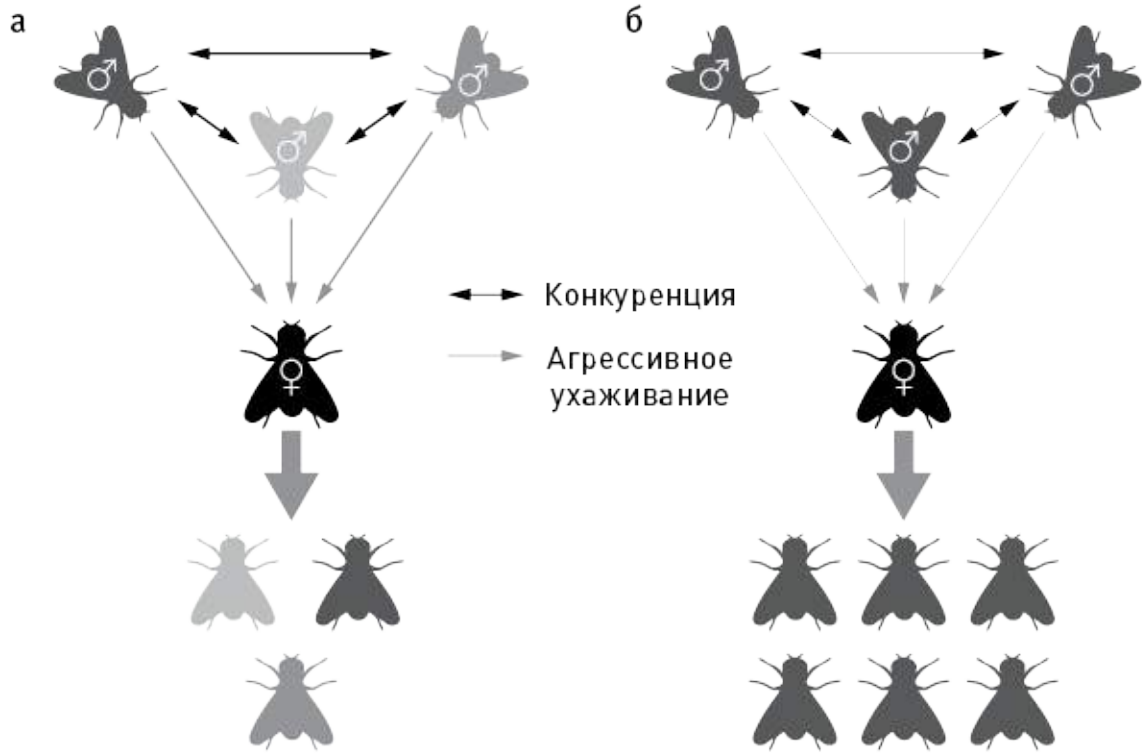


рис. 14.1. Схема эксперимента по влиянию родства между самцами на репродуктивный успех самок дрозофил. Три неродственных самца, посаженные в пробирку с самкой (*а*), агрессивно конкурируют друг с другом и назойливо ухаживают за дамой. В результате та быстро стареет и оставляет меньше потомков. Три родных брата в такой же ситуации (*б*) конфликтуют реже и не так активно пристают к самке. В результате она стареет медленнее и оставляет многочисленное потомство. По рисунку из *Carazo et al., 2014*.

Наблюдения за самцами показали, что в ситуации *ABC* те энергичнее конкурировали за самку. Они чаще дрались, отталкивая друг друга от самки, и активнее ухаживали за своей сожительницей, что проявлялось в повышенной частоте случаев, когда этим занимались два или три самца одновременно. Острая конкуренция сокращала жизнь не только самок, но и самцов: в ситуации *ABC* они прожили в среднем по 40 дней, а в *AAA* – по 47. При этом частота и продолжительность спариваний были, как ни странно, примерно одинаковы в обоих случаях.

Таким образом, снижение репродуктивного успеха самок было связано не с частыми копуляциями, а с назойливыми и агрессивными ухаживаниями.

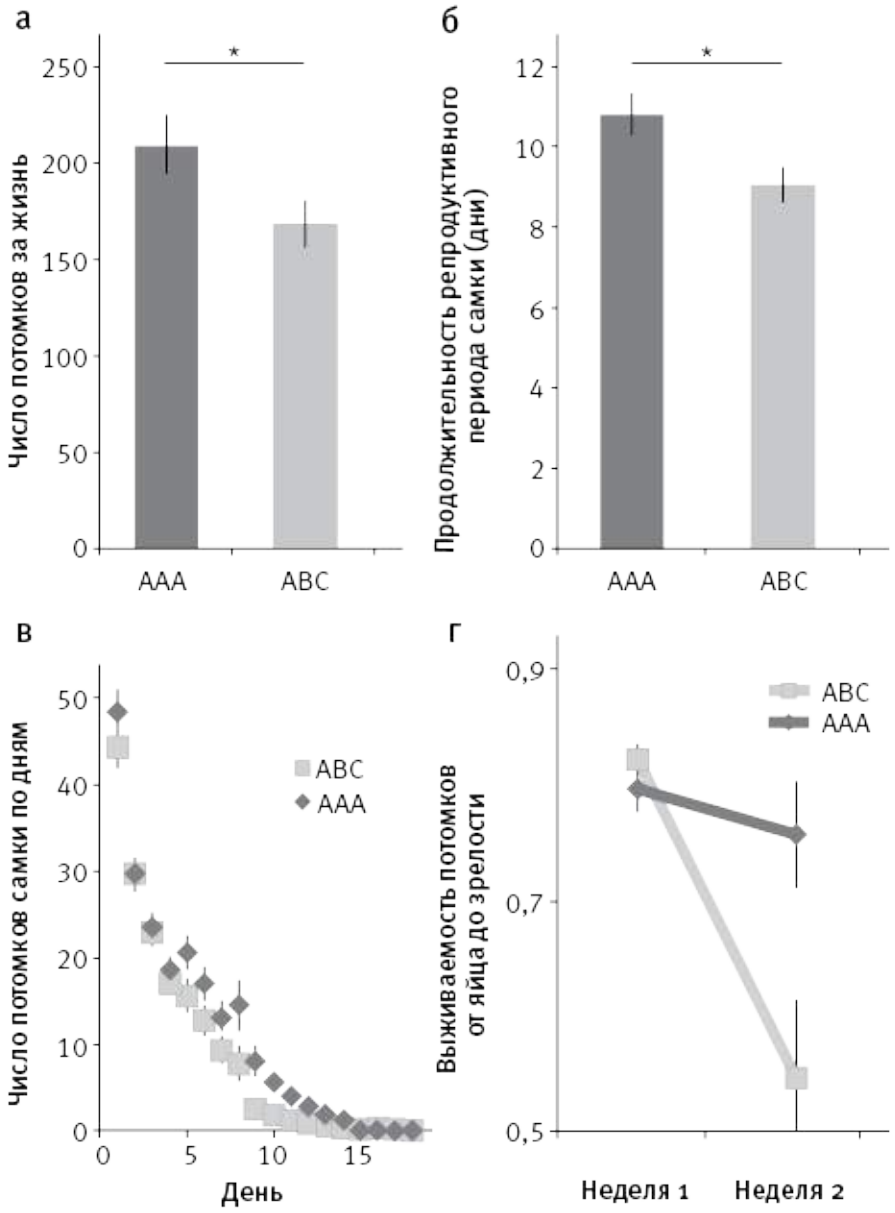


рис. 14.2. Родство между самцами повышает репродуктивный успех самок. *а* – общее число потомков, произведенных самкой, в двух экспериментальных ситуациях: когда конкурирующие за нее самцы родственны друг другу (*AAA*) и неродственны (*ABC*). *б* – число дней, в течение которых самка продолжала размножаться (от вылупления из куколки до откладки последнего яйца). *в* – количество яиц, отложенных самкой в каждый день жизни. Видно, что репродуктивная функция самок в ситуации *ABC* снижается быстрее, чем в *AAA*. *г* – выживаемость потомства (доля яиц, из которых вывелись потомки, дожившие до зрелости) в зависимости от возраста самки. Видно, что в ситуации *ABC* этот компонент приспособленности самок тоже снижается быстрее. Везде представлены усредненные данные. По рисунку из *Carazo et al., 2014*.

Пониженную конкуренцию между братьями можно рассматривать как своеобразную “родственную кооперацию”. Как известно, системы, основанные на кооперации, создают плодородную почву для развития социального паразитизма, то есть для распространения особей, использующих чужой альтруизм (под которым в данном случае понимается отказ от агрессивной конкуренции) в своих корыстных интересах. Чтобы проверить, не может ли что-то подобное происходить у дрозофил, ученые провели еще одну серию экспериментов, в которой, кроме ситуаций *AAA* и *ABC*, была также ситуация *AAB*, когда два брата конкурировали с одним чужаком.

По количеству драк, продолжительности жизни самцов и репродуктивному успеху самок ситуация *AAB* оказалась промежуточной между *AAA* и *ABC*. Ученым, однако, не удалось заметить достоверных различий между поведением братьев и третьего самца. Братья дрались с чужаком не чаще, чем друг с другом. Похоже, самцы не различали своих сожителей индивидуально, а воспринимали лишь некий “общий уровень родства” в группе. Чем этот уровень был ниже, тем агрессивнее и назойливее они себя вели.

Все три самца в ситуации *AAB* спаривались с самкой с одинаковой частотой. Интересно, что при этом их репродуктивный успех очень сильно различался. Самцы *B* оказались (в среднем) отцами половины произведенного самкой потомства, тогда как на долю каждого из самцов *A* пришлось лишь по четверти. Причины такого успеха самцов *B* пока неизвестны. Так или иначе, опыт показал, что быть единственным чужаком в компании родственников может быть весьма выгодно.

Исследование № 15
Родственный отбор против полового

Это второй пример, демонстрирующий, как срабатывает сочетание родственного и полового отбора. Теория предсказывает, что высокий уровень внутригруппового родства должен способствовать эволюции кооперации и препятствовать развитию “эгоистических” адаптаций, повышающих конкурентоспособность индивида в ущерб другим особям. Именно это и было показано в эволюционном эксперименте на корневых клещах. Для этих членистоногих характерен ярко выраженный конфликт полов: у самцов есть адаптации, повышающие их репродуктивный успех в ущерб здоровью самок. Однако у клещей, содержавшихся в условиях, благоприятных для родственного отбора, всего за девять поколений острота конфликта полов снизилась. Самцы стали причинять самкам меньше вреда при спаривании, что повысило репродуктивный успех последних. Исследование подтвердило, что родственный отбор является мощным эволюционным механизмом, противодействующим эволюции эгоистических признаков.

Этот эксперимент провели биологи из Университета имени Адама Мицкевича в Познани (Польша), изучающие корневых клещей *Rhizoglyphus robini* (рис. 15.1) – распространенных вредителей растений (*Łukasiewicz et al.,* 2017).

Корневые клещи, как и дрозофилы, – удобный объект для подобных исследований, потому что для них тоже характерен конфликт полов. У самцов есть эгоистические адаптации, помогающие побеждать в конкуренции с другими самцами, но при этом вредные для самок, у которых в результате снижаются плодовитость и продолжительность жизни. Ущерб, причиняемый партнерше, сам по себе самцу невыгоден, но если это неизбежная плата за повышенное число оставленных самцом потомков, то отбор может поддержать такой мужской признак. Однако для этого необходимо, чтобы у самца был шанс в течение жизни спариться с несколькими самками. Если партнерша у самца одна-единственная, причинять ей вред становится крайне невыгодно.

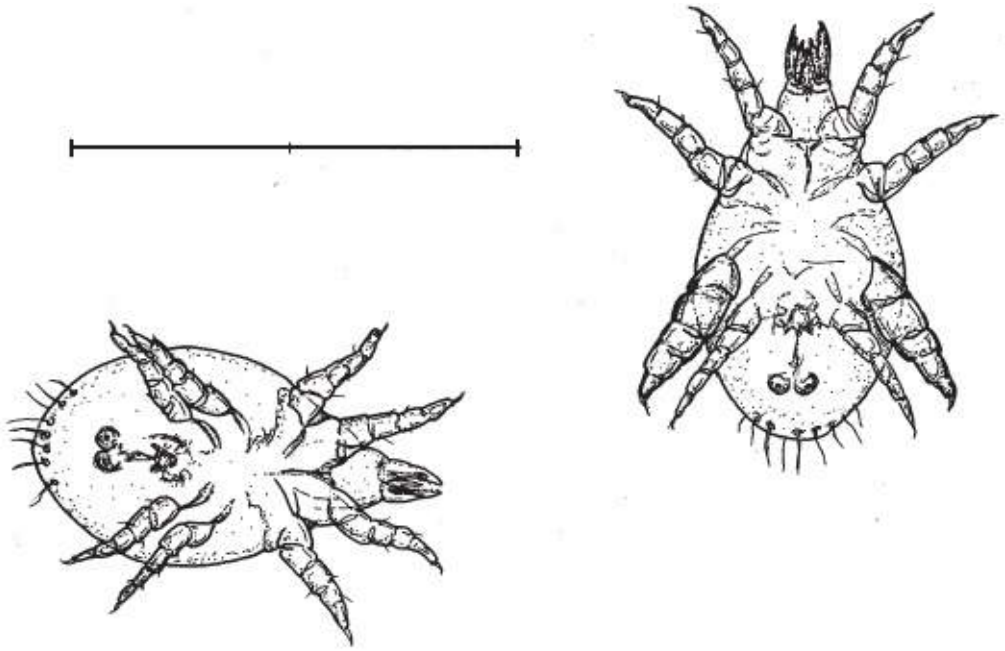


рис. 15.1. Корневой клещ *Rhizoglyphus robini*. Показаны две формы самцов: обычный миролюбивый (*слева*) и “боец” (*справа*), использующий мощную третью пару ног для смертельных схваток с конкурентами

за благосклонность самок. Этот признак – результат полового отбора, однако он, в отличие от других инструментов конкуренции, влияет лишь на самцов и безразличен для самок и в краткосрочной перспективе эксперимента неподвластен родственному отбору. Длина *масштабной линейки* – 1 мм.

Ранее был проведен эволюционный эксперимент, в ходе которого одну из линий клещей содержали в условиях строгой моногамии: в течение 45 поколений каждый самец спаривался только с одной самкой. Вторая линия содержалась в условиях обычной для клещей полигамии. К концу эксперимента выяснилось, что “моногамные” самцы проигрывают в спермовых войнах, но зато для самок спаривание с ними стало менее вредным. В результате защитные контрадаптации самок начали утрачиваться за ненадобностью. В данном случае вред женскому здоровью наносят, скорее всего, какие-то компоненты семенной жидкости, которые повышают успешность самцов в спермовых войнах, но самкам не полезны. А женские контрадаптации, соответственно, связаны с устойчивостью к этим токсичным компонентам семенной жидкости. Так вот, оказалось, что по прошествии 45 поколений экспериментальной эволюции спаривание с контрольными самцами сильнее вредит самкам из моногамных линий по сравнению с контрольными. Отсюда и был сделан вывод о частичной утрате защитных адаптаций “моногамными” самками (*Tilszer et al.,* 2006). Таким образом, одно из предсказаний теории полового отбора, согласно которому снижение конкуренции между самцами должно вести к ослаблению конфликта полов, подтвердилось. А в крайнем варианте сниженной конкуренции, то есть при строгой моногамии, конкуренция между самцами за самок становится совсем слабой, противоречия между эволюционными интересами самца и самки практически исчезают – и конфликт полов не проявляется.

В новом исследовании биологи из Познани проверяли другой возможный механизм сглаживания конфликта полов – родственный

отбор. Если уровень родства внутри группы достаточно высок, то гены, идентичные генам данного самца, присутствуют и у его конкурентов, и у “ресурса”, за который идет конкуренция, то есть у самок. Их эволюционные интересы становятся отчасти общими. Поэтому в компании родственников должно формироваться более бережное отношение самцов к “ресурсу”: причинение вреда самкам становится непомерно высокой ценой за победу в конкуренции с другими самцами.

Изучались две популяции клещей: в первую (опытную) входили только родственные особи, во вторую (контрольную) неродственные. (Как и полагается в хорошей науке, эксперимент проводился в трех повторностях, так что на самом деле популяций было не две, а шесть. Получается, конечно, втрое больше работы, но зато и доверия результатам в три раза больше.) Эксперимент состоял из девяти циклов с чередованием поколений – одного полигамного и одного моногамного. Каждый цикл начинался с полигамного поколения: из молодых девственных клещей формировали 100 групп, состоящих из 10 самок и 10 самцов. В опытных популяциях эти двадцать особей были родными братьями и сестрами, а в контрольных – строго неродственными друг другу. После пяти дней совместной жизни самцов из групп удаляли, а самки откладывали яйца. Когда потомки каждой самки достигали зрелости, из них случайным образом формировали моногамные пары. Из потомства этих родителей снова формировались группы по 20 особей, запускавшие следующий цикл. Чередование полигамных и моногамных поколений было необходимо, во-первых, чтобы избежать накопления эффектов инбридинга в “родственных” линиях (эту задачу выполняли полигамные поколения), во-вторых – чтобы для следующего цикла легко отбирать клещей, которые гарантированно являются (или не являются) родными братьями и сестрами (этой цели служили моногамные поколения).

По окончании эксперимента самок скрещивали с самцами из той же линии (но не с братьями) и оценивали приспособленность – подсчитывали число яиц, отложенных каждой самкой.

Как мы помним, согласно теории жизнь в “родственных” группах должна способствовать ослаблению конфликта полов и редукции эгоистических мужских адаптаций, снижающих приспособленность самки. Следовательно, в данном случае репродуктивный успех самок в “родственных” линиях должен оказаться выше, чем в контрольных. Именно такой результат и получился: самки из “родственных” линий отложили больше яиц, чем контрольные.

Это согласуется с предположением о том, что самцы из “родственных” линий под действием родственного отбора стали бережнее относиться к самкам. Для дополнительной проверки этой гипотезы исследователи использовали самок из исходной популяции клещей, которая не участвовала в эволюционном эксперименте (от нее были произведены опытные и контрольные линии). Этих самок скрещивали с разными самцами и смотрели, в каком случае они отложат больше яиц.

Ожидаемо выяснилось, что после скрещивания с самцами из опытных (“родственных”) линий самки оставляли больше потомства, чем после скрещивания с самцами из контрольных линий. Это значит, что родственный отбор ослабил именно эгоистические адаптации у самцов из “родственных” линий, а потому спаривание с ними стало меньше вредить здоровью самок.

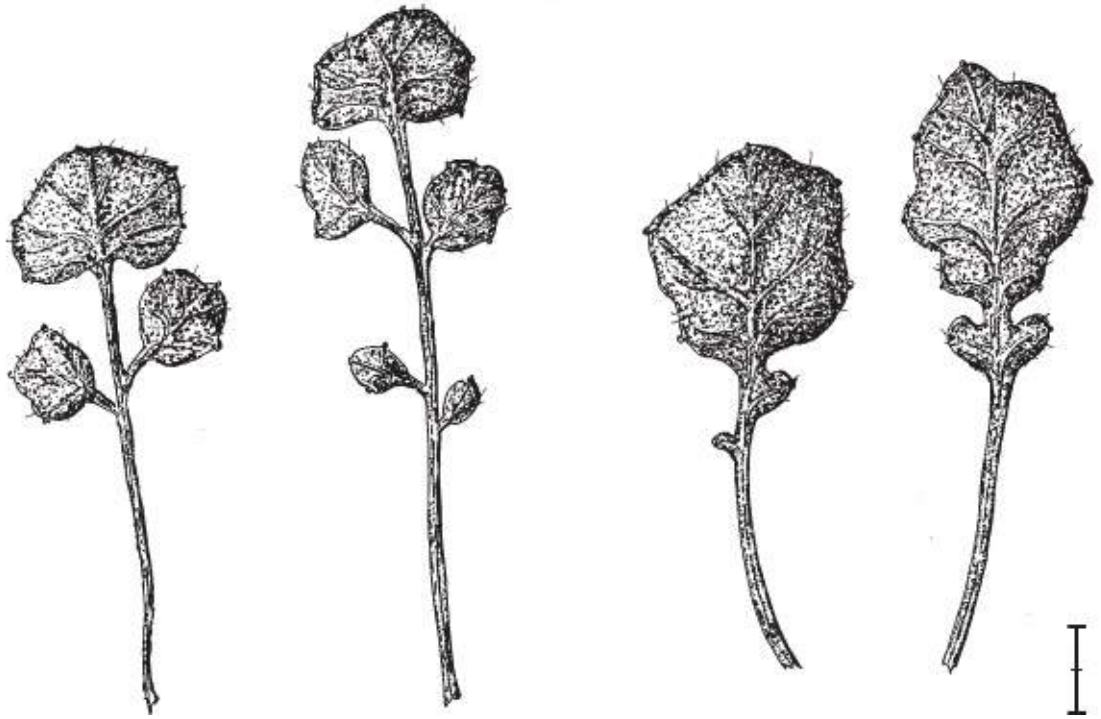
Таким образом, исследование подтвердило действенность родственного отбора в качестве механизма, способствующего развитию кооперации между полами. Это прямое экспериментальное подтверждение гипотезы, согласно которой родственный отбор может сглаживать остроту конфликта полов и препятствовать развитию “эгоистических” признаков, повышающих приспособленность одного пола ценой снижения приспособленности другого.

Исследование № 16
Как превратить простой лист в сложный

*Отбор работает с наследственной изменчивостью, с генетическим разнообразием, которое возникает и поддерживается благодаря мутациям (в самом широком смысле этого слова), а также перекомбинированию генетических вариантов (рекомбинации). То, что основой для дарвиновской эволюции служит генетическая изменчивость, – утверждение вполне тривиальное. Но, как и многие другие тривиальные утверждения общего характера, оно остро нуждается в наглядных примерах и детализации. Мы рассмотрим несколько исследований, в которых разбирается, какие мутации оказываются "интересны" отбору, какие из них ведут к формообразованию, к становлению новых фенотипов, в том числе – более сложных, чем предковые. Расшифровка генетических основ эволюции сложных признаков – задача технически крайне трудная, сегодня это передний край науки. В первом примере генетики из Великобритании, Германии и США работали с модельным растением резуховидкой Таля (*Arabidopsis thaliana*). Исследование показало, с помощью каких мутаций можно превратить обычные простые листья резуховидки в сложные. Оказалось, что для этого достаточно добавить в геном один-единственный ген* RCO *(*Reduced COmplexity*), позаимствованный у другого растения – сердечника шершавого (*Cardamine hirsuta*). Ген* RCO *экспрессируется в основаниях мелких выступов по краям зачатка листа и тормозит деление клеток в промежутках между выступами, что в итоге делает лист лопастным или перистым. Ген* RCO *появился у предков резуховидки и сердечника в результате дупликации древнего гена* LMI1, *регулирующего развитие цветов и листьев у многих цветковых растений. Приобретение гена* RCO *было сопряжено с усложнением формы листа, а его последующая утрата некоторыми видами, такими как* A. thaliana, *– с вторичным упрощением.*

Расшифровать во всех деталях генетические основы эволюции сложного морфологического признака – задача исключительно трудная даже для современного уровня развития науки. Каждый новый успех на этом пути – важное достижение, достойное освещения на страницах самых престижных научных журналов.

В 2014 году международная команда генетиков сумела идентифицировать ген, сыгравший важную роль в эволюции формы листа у растений семейства капустных, или, как их называли раньше, крестоцветных (*Vlad et al.,* 2014). Главным объектом исследования был сердечник шершавый (*Cardamine hirsuta*). Лист у сердечника сложный, перистый, состоящий из нескольких боковых вторичных листочков и одного концевого (рис. 16.1, слева). Растения обрабатывали мутагенным веществом – этилметансульфонатом. У одного из полученных мутантов произошло радикальное упрощение формы листьев: вторичные листочки редуцировались до небольших выступов по краю основного листа и пары лопастей у основания (рис. 16.1, справа). При этом число первичных листьев и их расположение остались прежними.



Итак, есть ген *RCO*, от которого зависит форма листьев, и он появился в результате дупликации другого гена, тоже работающего с формой листьев и цветов. У ранних представителей группы дупликация еще не произошла, поэтому листья у них простые. Но и у резуховидки Таля (*Arabidopsis thaliana*) листья тоже простые, а ген *RCO* отсутствует, хотя она не относится к базальным представителям группы. При этом у близкого вида, *A. lyrata*, ген *RCO* есть, а листья более сложные, лопастные. Вся совокупность данных говорит о том, что вид *A. thaliana* с простыми листьями и без гена *RCO* произошел от предков, у которых ген *RCO* был, а листья имели более сложное строение.

Вроде бы все ясно, но если вдуматься, то сущность новоприобретения остается туманной. Что это за ген *RCO*? Каким образом он делает лист более сложным? Чем *RCO* отличается от своего “исходника”, гена *LMI*1, и почему у него возникла новая функция? Это как раз те вопросы, которые следует задать, чтобы понять ход эволюционных преобразований. Общие принципы более или менее понятны уже давно, а сегодня нам нужна конкретика. Так что на следующем этапе исследования Даниела Влад и ее коллеги занялись выяснением этой

конкретики: что именно делает новый ген *RCO*? Изначально ученые отталкивались от прочтенной нуклеотидной последовательности *RCO*: этот ген, будучи дубликатом *LMI*1, со временем накопил отличия как в белок-кодирующей, так и в регуляторной области. Проще всего было предположить, что эти отличия не имеют значения (то есть являются нейтральными мутациями), а дело просто в увеличении производства белка, кодируемого геном *LMI*1 и его дубликатом. Исследователи проверили эту гипотезу, создав трансгенные растения с дополнительными копиями гена *LMI*1. Это ничего не дало: ни у сердечника с мутацией *rco*, ни у резуховидки Таля форма листьев не усложнилась. Значит, *RCO* – не просто еще одна копия *LMI*1. Он обладает своей спецификой, которая может быть заключена как в строении кодируемого белка (то есть в белок-кодирующей части гена), так и в том, где и когда ген включается (что определяется его регуляторной областью). Следовательно, нужно изучить отдельно работу регуляторных и белок-кодирующих участков гена *RCO*.

Сначала изучили работу регуляторных участков *LMI*1 и *RCO* в зачатках листьев сердечника и резуховидки. Чтобы удобнее было регистрировать экспрессию этих генов, к их регуляторным участкам присоединили бактериальный ген, включение которого окрашивает клетки в голубой цвет. Оказалось, что области экспрессии, определяемые регуляторными участками двух генов, сильно различаются. *LMI*1 экспрессируется на концах будущих вторичных листочков, которые закладываются как небольшие выступы на краю развивающегося листа, а *RCO* – в основаниях этих выступов (илл. II, см. цветную вклейку). При этом *LMI*1 экспрессируется также в зачатках цветов и прилистников, тогда как работа *RCO* приурочена исключительно к основаниям вторичных листочков сложного листа. Области экспрессии *LMI*1 похожи у разных крестоцветных, включая и упомянутый базальный вид – крылотычинник с простыми листьями.

Таким образом, отличия в регуляторном участке гена *RCO*, накопленные после дупликации, изменили область его экспрессии по сравнению с исходной (предковой), характерной для *LMI*1. Это

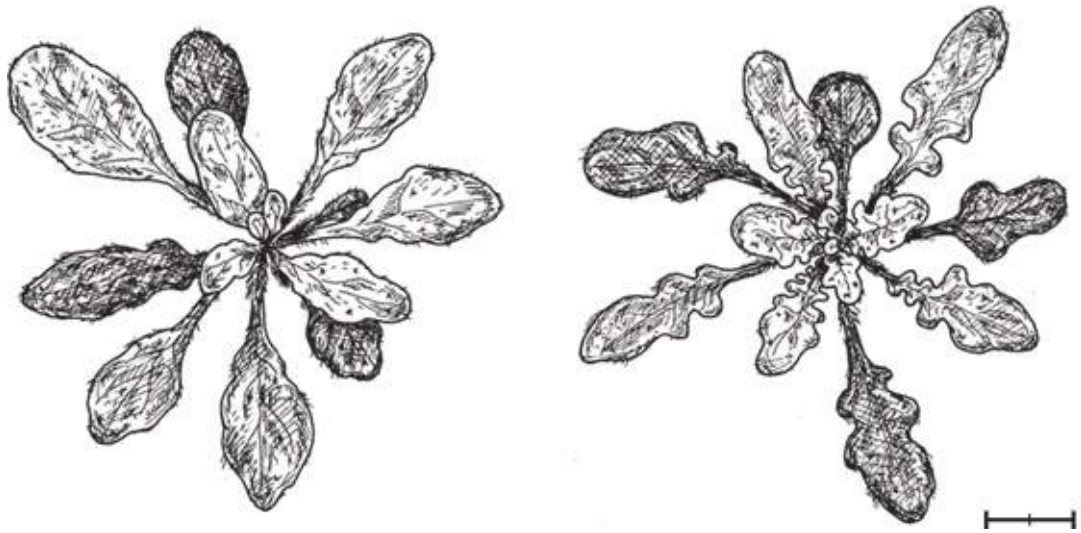
указывает на то, что *RCO* приобрел новую функцию (произошла *неофункционализация*).

Затем ученые проверили, влияют ли на новую функцию гена *RCO* особенности его белок-кодирующей части. Они проделали поистине ювелирную работу, присоединив кодирующую часть *LMI*1 к регуляторной части *RCO* и вставив эту конструкцию в геном сердечника с мутацией *rco* (как мы помним, у сердечника с этой мутацией сложные листья превращаются в простые). В результате простые листья растений-мутантов снова стали сложными. Следовательно, для формирования сложных листьев важны только особенности регуляторной части *RCO,* а белок-кодирующая часть срабатывает и в старом варианте. Стало быть, белки, кодируемые генами *RCO* и *LMI*1, сами по себе остались взаимозаменимыми. Все дело в том, что появились новые области экспрессии (в основаниях выступов листа) вдобавок к старым (на внешнем краю листовой пластинки).

И вот пришло время решающего эксперимента. Если предположения исследователей верны и листья у *A. thaliana* упростились в связи с потерей гена *RCO*, то возвращение утраченного гена должно привести к тому, что листья любимого цветочка генетиков усложнятся. Эксперимент был проведен – и дал положительный результат (рис. 16.2).

Правда, листья у трансгенных *A. thaliana* не стали такими же сложными, как у сердечника *C. hirsuta*. Вторичные листочки не сформировались, вместо них получились лопасти. По-видимому, чтобы лопасти стали полноценными вторичными листочками с собственными черешками, помимо *RCO* нужно что-то еще – какие-то дополнительные генетические особенности, имеющиеся у сердечника и отсутствующие у резуховидки. Интересно, что точно такие же лопастные листья, как у трансгенных *A. thaliana*, характерны для родственного вида *A. lyrata*, в геноме которого, как мы уже упоминали, сохранился ген *RCO*.

рис. 16.2. *Ген RCO, вставленный в геном Arabidopsis thaliana, превращает простые листья в лопастные. Слева – обычное растение A. thaliana, справа – трансгенное. Длина масштабной линейки – 1 см.*



Дальнейшие опыты показали, что различные варианты гена *LMI*1, взятые у разных представителей крестоцветных (и даже у некоторых других двудольных), вызывают формирование лопастных листьев у *A. thaliana*, если белок-кодирующие участки этих генов объединить с регуляторным участком *RCO*. Это еще один довод в пользу того, что ключевое эволюционное новшество при формировании сложных листьев у крестоцветных состояло в изменении регуляторного участка

RCO, тогда как свойства белков, кодируемых этими генами, весьма консервативны.

Наконец, ученые попытались выяснить, каким образом ген *RCO* со своим специфическим регуляторным участком превращает простой лист с волнистым или зазубренным краем в лопастной или перистый. Для этого потребовалось внимательнее приглядеться к тому, что именно делает *RCO*, как он влияет на развитие листа. Исследователи сравнили рост листовых зачатков у обычного сердечника с перистыми листьями и у мутантов *rco* с простыми листьями. В обоих случаях на краю листовой пластинки формируются небольшие округлые выступы. Дальнейший рост этих выступов протекает одинаково у обычных *C. hirsuta* и у мутантов *rco*. Однако в поведении клеток, расположенных в промежутках между выступами, наблюдаются контрастные различия. В норме у *C. hirsuta* эти клетки не делятся. Поэтому между растущими выступами формируются глубокие вырезы, а сами выступы в итоге становятся вторичными листочками. У мутантов *rco* клетки в промежутках между выступами активно делятся, поэтому край листового зачатка растет равномерно. В результате вместо перистого листа получается сплошная листовая пластинка с волнистым краем. По-видимому, это значит, что ген *RCO*, экспрессирующийся в основаниях выступов, не столько ускоряет рост самих выступов, сколько подавляет деление клеток в промежутках между зонами своей экспрессии.

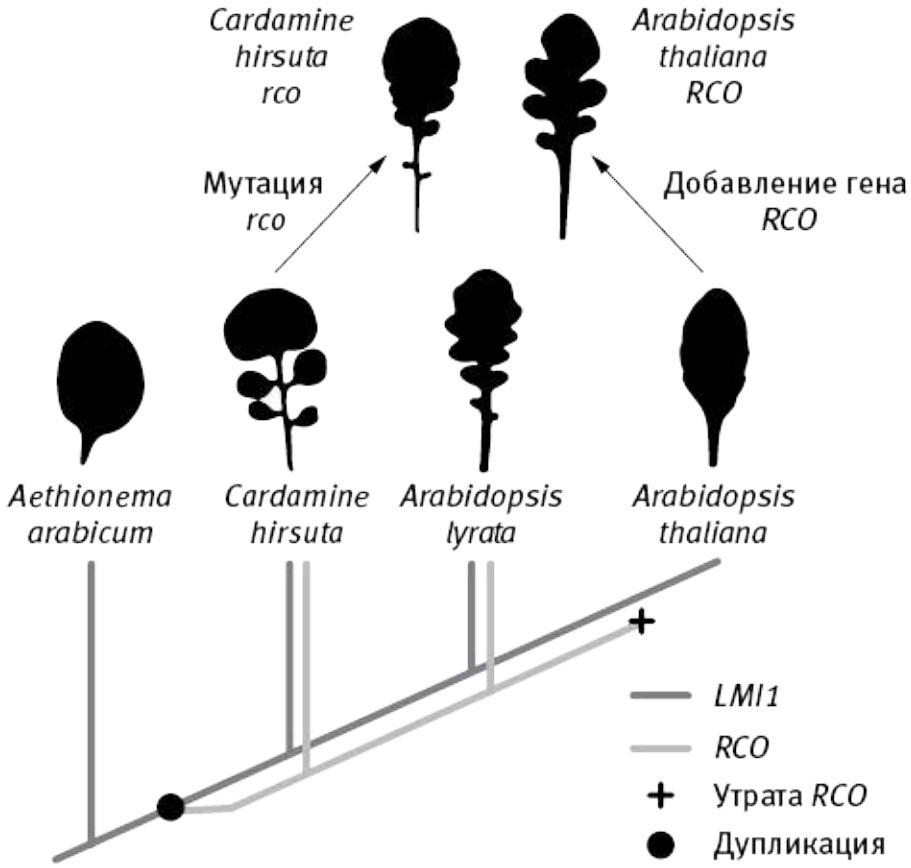
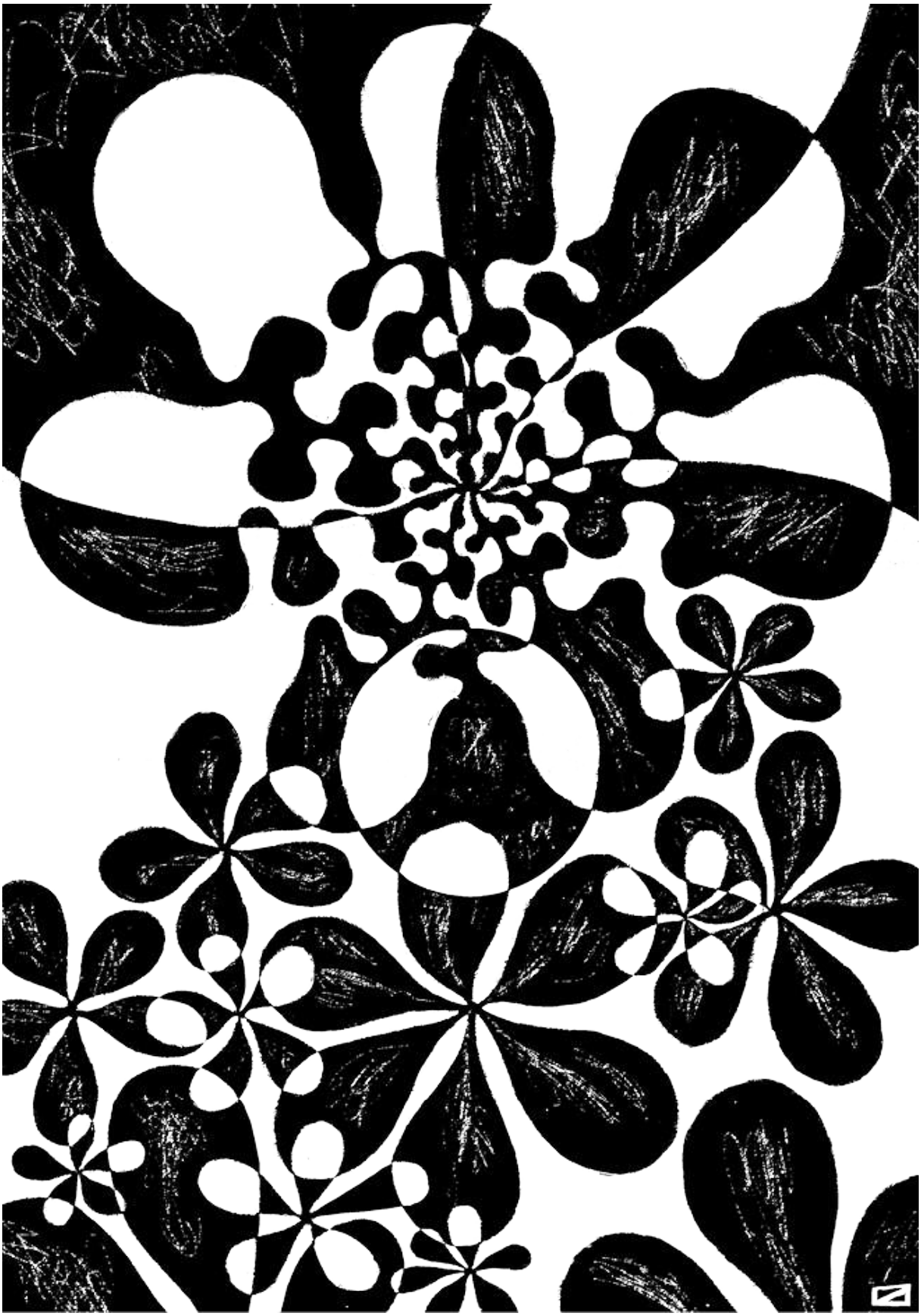


рис. 16.3. Эволюция формы листа у крестоцветных. *Внизу* – эволюционное дерево генов *LMI1* (*темно-серые линии*) и *RCO* (*светло-серые*). У базальных крестоцветных (*Aethionema arabicum*) не было гена *RCO*, а листья были простыми. У общего предка *Cardamine* и *Arabidopsis* произошла дупликация гена *LMI1* (*черный кружок*). Одна из двух копий удвоившегося гена сохранила старую функцию, а другая (*RCO*) приобрела новую благодаря изменениям регуляторного участка, что способствовало усложнению формы листьев. Впоследствии утрата *RCO* (*черный крестик*) привела к вторичному упрощению листьев у *A. thaliana*. Поломка гена *RCO* у *C. hirsuta* (мутация *rco*) ведет к упрощению листьев. Возвращение утраченного гена *RCO* в геном *A. thaliana* приводит к усложнению формы листа. По рисунку из *Vlad et al., 2014*.

Таким образом, детали головоломки постепенно сложились в целостную картину (она схематично изображена на рис. 16.3). У первых крестоцветных, унаследовавших ген *LMI*1 от своих предков и еще не имевших *RCO*, листья были простыми, как у крылотычинника (*Aethionema*). Затем произошла дупликация *LMI*1 с последующей неофункционализацией одной из копий. Новая функция возникла благодаря изменению регуляторной части гена, что повлияло на область его экспрессии. Ген начал экспрессироваться в основаниях выступов развивающейся листовой пластинки. Это затормозило деление клеток в промежутках между выступами и привело к усложнению формы листа. В дальнейшем предки *A. thaliana* утратили ген *RCO*, что вызвало вторичное упрощение листа (как у *C. hirsuta* с мутацией *rco*). Однако в геноме *A. thaliana* сохранились все прочие необходимые компоненты программы развития сложного листа, не хватает лишь гена *RCO* (или любого похожего гена, управляемого регуляторной областью *RCO*). Если его искусственно вставить в геном *A. thaliana*, растение приобретает сложные лопастные листья, в точности как у родственного вида *A. lyrata*.

Скорее всего, тот же самый эффект мог быть достигнут и без генной дупликации – путем формирования в регуляторной области *LMI*1 новых энхансеров (так называют регуляторные участки гена, к которым прикрепляются специальные белки – регуляторы транскрипции, или *транскрипционные факторы*, – что приводит к усилению или, наоборот, ослаблению экспрессии гена). Именно таким способом развивались, например, узоры на крыльях дрозофил (о чем мы рассказывали в книгах “Рождение сложности” и “Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий”). В обоих случаях ключевую роль сыграли изменения регуляторных, а не кодирующих участков генов. По-видимому, это самый типичный путь формирования новых морфологических признаков. Гены, контролирующие развитие организма, как правило, многофункциональны. Причина в том, что в ходе эволюции к ним очень легко “привешиваются” новые функции, ведь фактически эти гены служат профессиональными регуляторами активности других генов – и им все равно, какие именно гены регулировать. Многофункциональность

регуляторов развития накладывает жесткие ограничения на эволюцию их белок-кодирующих частей, потому что изменения в них приведут к множественным последствиям, большинство из которых наверняка будут вредными. Обойти эту проблему позволяют изменения регуляторных участков таких генов. При этом формируются новые области экспрессии гена-регулятора, что позволяет создать новую функцию, не вредя старым.



Исследование № 17
Последствия генных дупликаций удалось оценить количественно

Дупликация генов – один из главных способов появления новых признаков. Ранее на отдельных примерах было показано, что эволюционная судьба паралогов (копий удвоившегося гена) может складываться по-разному. Паралог может приобрести новую функцию, сохранить старую или специализироваться на одном из аспектов старой функции, разделив сферы действия с другими паралогами. Все это по-разному сказывается на таких важных характеристиках организма (и отдельных его подсистем), как сложность и помехоустойчивость. Канадские генетики попробовали количественно оценить эволюционные последствия 56 генных дупликаций, произошедших у предков пекарских дрожжей. Для этого они изучили влияние каждой дупликации на систему взаимодействий между белками в клетке. Оказалось, что в 22 случаях дупликация повысила помехоустойчивость системы. Это проявляется в том, что при потере или поломке одного из паралогов его функции частично или полностью берет на себя другой, сохранившийся. Однако в 19 других случаях утрата одного паралога не только не компенсировалась, но и нарушила работу второго, сохранившегося паралога. Таким образом, исследование показало, что копии удвоившегося гена часто становятся взаимозависимыми, после чего одна из них уже не может нормально работать без второй. В результате система не только усложняется, но и становится менее надежной (более чувствительной к помехам).

Удвоение генов – один из главных источников эволюционных новшеств, потому что появившаяся в геноме “лишняя” копия гена на какое-то время получает небывалую эволюционную свободу. Возникающие в ней мутации не подвергаются немедленной отбраковке, даже если нарушают исходную функцию белка, поскольку сохраняется вторая копия, по-прежнему исправно выполняющая эту функцию.

Чаще всего одна из копий удвоившегося гена (такие копии, как мы помним, называют паралогами) просто деградирует под грузом мутаций, выходит из строя или вовсе утрачивается. Но существует и ряд более интересных сценариев, таких как неофункционализация (появление у одного из паралогов новой функции; см. Исследование № 16) и субфункционализация (когда паралоги делят между собой разные аспекты исходной функции).

С одной стороны, если функции паралогов остаются отчасти перекрывающимися, дублирующими друг друга, это повышает помехоустойчивость. Мутация, слегка нарушающая работу одного из паралогов, скорее всего, не принесет большого вреда, ведь второй паралог его “подстраховывает”. С другой стороны, такие мутации и отбраковываться отбором будут менее эффективно, так что в долгосрочной перспективе по мере накопления мутаций в одном

из паралогов (или в обоих) степень дублирования уменьшится. В итоге может произойти субфункционализация.

Субфункционализация может сопровождаться “бессмысленным”, не приносящим пользы усложнением (см. Исследование № 18) и снижением помехоустойчивости. Почему так происходит? Допустим, некая функция ранее успешно выполнялась одним белком. Но вот произошла дупликация – и вместо одного белка появились два одинаковых паралога. После этого мутации могут испортить один из аспектов функциональности первого паралога. Эти мутации не будут отбракованы отбором, поскольку данную работу нормально выполняет второй паралог. Но и второй паралог, в свою очередь, может так же легко утратить какой-то другой аспект своей функциональности, сохранившийся у первого паралога. В результате функция, которая отлично выполнялась у предков одним белком, у потомков будет с точно такой же эффективностью (то есть без всякого выигрыша) выполняться двумя белками. Система станет сложнее, хотя никакой пользы организму это не принесет.

Таким образом, судьба паралогов может складываться по-разному. Возможные сценарии теоретически просчитаны и проиллюстрированы отдельными изученными примерами. Логичный следующий шаг – количественная оценка вероятности (частоты реализации) этих сценариев.

Именно это и попытались сделать канадские биологи (*Diss et al.,* 2017). Их крайне трудоемкое исследование было выполнено на пекарских дрожжах (*Saccharomyces cerevisiae*). Ученые выбрали для анализа 112 белков, составляющих 56 паралогичных пар и выполняющих широкий круг функций. По каждому из этих белков удалось получить данные о взаимодействиях с другими белками. В среднем каждый из 112 белков взаимодействует примерно с двумя десятками других, то есть в общей сложности рассматривалось более 2000 попарных белок-белковых взаимодействий.

Для выявления белок-белковых взаимодействий у дрожжей ранее был разработан хитроумный метод. Главная идея состоит в сборке какого-

нибудь необходимого клетке белка (обозначим его *Х*) из двух половинок. Ген белка *Х* из клеток предварительно удаляют. Затем этот ген разрезают на две части и присоединяют их к генам двух других белков, *А* и *Б*, про которые нужно выяснить, взаимодействуют они друг с другом или нет. Если белки *А* и *Б* взаимодействуют, то они должны хотя бы иногда сближаться – и тогда присоединенные к ним половинки белка *Х* получают возможность свернуться в функциональную молекулу. Этот номер пройдет не со всяким белком, но все же многие белки способны выполнять свою работу, даже если их части не соединены ковалентными связями, а только сближены в пространстве. Итак, если дрожжи с разделенными таким образом половинками белка *Х* живут и размножаются, значит, белки *А* и *Б* взаимодействуют друг с другом. Более того, по скорости размножения клеток можно судить о силе белок-белкового взаимодействия. При помощи этого метода исследователи выясняли, как наличие или отсутствие одного паралога влияет на белок-белковые взаимодействия, осуществляемые вторым. Здесь возможны три ситуации (рис. 17.1):

1) Отсутствие влияния. Это значит, что взаимодействие данного паралога с третьим белком не зависит от наличия или отсутствия в клетке второго паралога.

2) Компенсация. В этом случае удаление паралога, который в норме взаимодействует с третьим белком, приводит к тому, что сила взаимодействия оставшегося паралога с этим белком возрастает. Иными словами, второй паралог берет на себя функцию взаимодействия с третьим белком, компенсируя утрату первого паралога. Компенсация свидетельствует о том, что генная дупликация повысила устойчивость белок-белкового взаимодействия. Теперь, чтобы его сильно нарушить, потребуется повреждение (например, мутационное) *сразу обоих* паралогов.

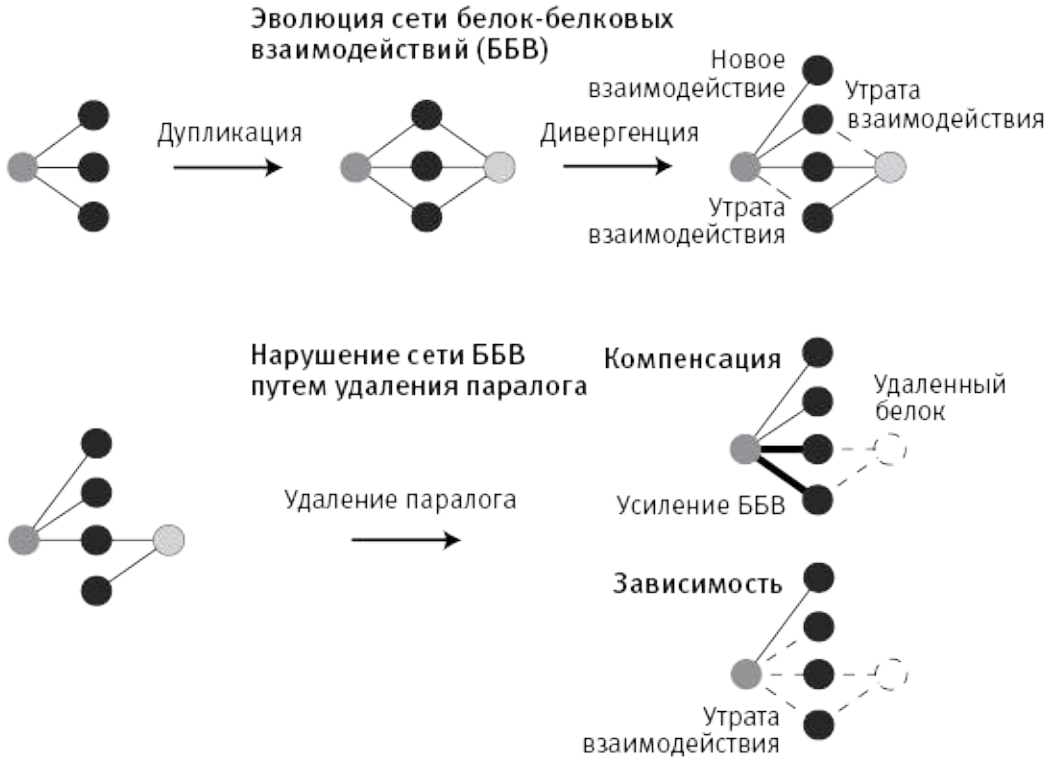


рис. 17.1. Изменение сети белок-белковых взаимодействий при дупликации генов (*вверху*) и при удалении одного из паралогов (*внизу*). *Темно-серые* и *светло-серые кружки* – паралоги, возникшие в результате дупликации гена, кодирующего исходный белок (*темно-серый*). *Черные кружки* – белки, с которыми взаимодействует исходный белок и его потомки, паралоги. Сразу после дупликации функции паралогов идентичны. Затем они начинают накапливать функциональные различия (происходит дивергенция). При этом могут приобретаться новые взаимодействия и утрачиваться старые. В итоге складывается новая сеть белок-белковых взаимодействий, например такая, как *слева внизу*. Степень устойчивости этой сети может быть оценена в экспериментах по удалению одного из паралогов (здесь светло-серого). В случае “компенсации” сохранившийся паралог берет на себя функции утраченного, что проявляется в усилении белок-белковых

взаимодействий. Получается, генная дупликация повысила устойчивость системы. В случае “зависимости” сохранившийся паралог не только не берет на себя чужие функции, но и частично утрачивает собственные. Стало быть, генная дупликация сделала систему более хрупкой (поскольку до дупликации для данного белок-белкового взаимодействия достаточно было двух исправных белков, а теперь требуются три, причем поломка любого из них может нарушить взаимодействие). По рисунку из *Diss et al., 2017*.

3) Зависимость. Паралог, который в норме взаимодействует с третьим белком, теряет эту способность при удалении другого паралога. Это значит, что генная дупликация сделала белок-белковое взаимодействие более хрупким, поскольку теперь повреждение *любого* паралога может его нарушить.

В ходе экспериментов выяснилось, что компенсация и зависимость возникают примерно с одинаковой частотой. Компенсация была обнаружена в 22 парах паралогов (из 56) и затрагивала в общей сложности 91 белок-белковую связь (из примерно 2000 рассмотренных). Зависимость оказалась характерна для 19 пар паралогов и затрагивала 137 белок-белковых взаимодействий. При этом компенсация и зависимость редко встречались вместе у одной и той же пары паралогов.

Ученые также заметили, что взаимное влияние паралогов в большинстве случаев асимметрично, то есть только один из двух способен компенсировать утрату другого (19 случаев из 22) или находится в зависимости от другого (14 случаев из 19).

На чем основан механизм компенсации? По идее, то, какой из двух паралогов будет взаимодействовать с третьим белком, может зависеть от количества (концентрации) каждого из паралогов, а также от их аффинности, то есть, грубо говоря, от прочности связывания с этим белком. Дополнительные эксперименты показали, что компенсирующий эффект чаще всего обусловлен различиями в аффинности. В нормальной

ситуации с третьим белком связывается тот из паралогов, который лучше умеет это делать. Но если высокоаффинный паралог удалить, то второй, избавившись от конкуренции со стороны более “умелого” партнера, начинает выполнять его работу.

А механизм зависимости, как выяснилось, преимущественно связан с тем, что два паралога объединяются в комплекс – *гетеромер*, причем один из паралогов стабилизирует другой и помогает ему выполнять его работу. Дополнительные эксперименты на других парах паралогов у дрожжей, а также на культурах человеческих клеток показали, что зависимость одного паралога от другого действительно чаще всего встречается в случае образования гетеромеров.

Анализ данных по белок-белковым взаимодействиям у разных эукариот продемонстрировал, что паралоги, объединяющиеся в гетеромеры, – довольно частое явление. У разных видов эукариот от 6 до 27 % всех пар паралогов образуют гетеромеры. Почему же белки, возникшие из одного предкового белка в результате генной дупликации, объединяются друг с другом, образуя гетеромеры? По-видимому, часто это происходит оттого, что удваивается белок, уже исходно образовывавший комплексы из двух одинаковых белковых молекул – *гомомеры*. Типичный сценарий развития зависимости может быть следующим.

Предковый белок образует гомомеры – и в таком виде осуществляет взаимодействие с другими белками. После дупликации в одном из паралогов накапливаются мутации, мешающие ему образовывать гомомеры, но не мешающие связываться с другим паралогом. У второго паралога в этом случае могут закрепиться мутации, помогающие связываться с “подпорченным” партнером. Так появляются гетеромеры – комплексы из двух различающихся паралогов, один из которых (а иногда и оба) уже не способен образовывать гомомеры. Гетеромер взаимодействует с другими белками так же, как это делал раньше гомомер исходного, еще не удвоившегося белка. В итоге получается, что после дупликации сложность молекулярной организации возрастает (то, что раньше делали белковые молекулы одного типа, теперь делают

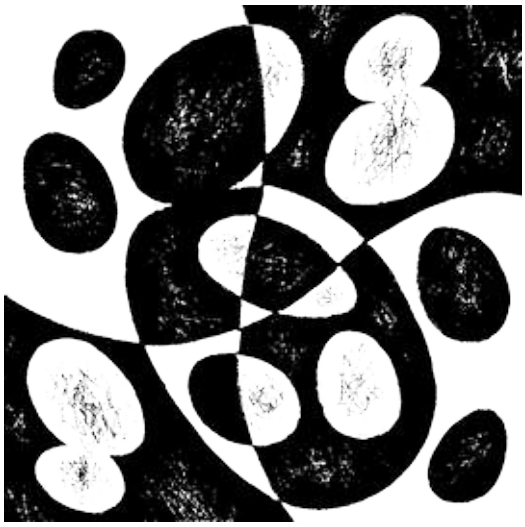
совместными усилиями белковые молекулы двух разных типов), хотя очевидной пользы организму это не приносит, а помехоустойчивость межбелковых взаимодействий снижается.

Данный механизм формирования зависимости одного паралога от другого очень похож на “бессмысленное усложнение” (см. Исследование № 18). По-видимому, такое не приносящее пользы усложнение, обусловленное разнонаправленной мутационной деградацией паралогов с последующей компенсаторной “подгонкой” их друг к другу, является важной эволюционной закономерностью, которая, возможно, в какой-то степени объясняет прогрессирующий рост сложности в некоторых эволюционных линиях.

Не исключено, что наличие партнера-помощника, компенсирующего дефекты зависимого паралога, дает последнему дополнительную эволюционную свободу. В принципе, это может способствовать приобретению зависимым паралогом новых функций. Таким образом, в отдаленной перспективе “бессмысленное усложнение” может открывать перед организмами новые эволюционные горизонты. Насколько часто эти возможности реализуются, покажут дальнейшие исследования.

Исследование № 18
Бессмысленное усложнение

*Данное исследование, на наш взгляд, имеет большое мировоззренческое значение. Оно наглядно показывает, как в ходе эволюции сложное может развиться из простого совершенно случайно и без всякой пользы. Организм усложняется, не получая от этого никакой выгоды: эффективность выполнения всех функций остается на прежнем уровне. Этот пример, добавляя конкретики описанным выше оценкам последствий генных дупликаций (см. Исследование № 17), еще раз подчеркивает "недальновидность" естественного отбора, его работу только "здесь и сейчас". С помощью генно-инженерных экспериментов американские биологи расшифровали последовательность событий, в результате которых у предков пекарских дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) усложнилась одна из регуляторных систем. Предковый ген удвоился, и в каждой из двух копий стали накапливаться свои мутации. В итоге каждая копия утратила ту или иную часть исходных функций. Функции, утраченные каждой из копий, были разными, благодаря чему копии перестали быть избыточными – теперь оба гена, по-разному подпорченные мутациями, стали жизненно необходимы организму. Дальнейшая специализация двух генов подстегивалась тем, что поначалу они конкурировали, мешая друг другу работать. Минимизация конкуренции потребовала закрепления дополнительных мутаций. В конце концов система усложнилась (два специализированных гена вместо одного многофункционального), хотя сами дрожжи ничего от этого не выиграли. Усложнение стало побочным эффектом цепочки отчасти случайных, отчасти закономерных событий, начало которым положило случайное удвоение гена.*



Данное исследование было выполнено биологами из Калифорнийского университета в Сан-Франциско (США) в 2013 году (*Baker et al.,* 2013). Работа пролила свет на процесс появления эволюционных новшеств в результате генных дупликаций – на два важных его аспекта.

Во-первых, она показала, что генные дупликации могут чисто автоматически, через ряд взаимообусловленных промежуточных шагов, приводить к усложнению регуляторных генных сетей. Это происходит даже в том случае, если в подобном усложнении нет необходимости и организм мог бы продолжать с тем же успехом обходиться простой регуляторной сетью.

Во-вторых, работа показала, что копиям удвоившегося гена (паралогам) не всегда удается легко и быстро разделить функции, особенно если ген включен в сложную сеть межмолекулярных взаимодействий. В этом случае копии, едва начав делить функции, начинают конкурировать и мешать друг другу работать. Для устранения этой проблемы требуется закрепление дополнительных мутаций, что способствует окончательному превращению паралогов в два специализированных белка со строгим разделением обязанностей.

Авторы изучили последствия дупликации гена *Mcm*1 у дрожжей. Этот ген есть у всех грибов. Он кодирует важный регуляторный белок, который, объединяясь в комплексы с другими регуляторными белками (кофакторами), присоединяется к ДНК, чтобы активировать близлежащие гены (рис. 18.1). *Mcm*1 в целом консервативен, хотя и имеет некоторые различия у разных видов.

У некоторых дрожжей, например *Kluyveromyces lactis*, гены метаболизма аргинина (ARG) регулируются комплексом из двух белковых молекул Mcm1 (такие комплексы называют *гомодимерами*), который, в свою очередь, соединяется с кофактором Arg81 (рис. 18.1, *а*). У пекарских дрожжей, *Saccharomyces cerevisiae,* и их ближайшей родни белковый комплекс, регулирующий работу генов ARG, устроен сложнее. Он включает не два, а три разных белка. Вместо гомодимера из двух молекул Mcm1 пекарские дрожжи используют *гетеродимер* – соединенные молекулы белков Mcm1 и Arg80 (рис. 18.1, *б*), и уже этот гетеродимер соединяется с Arg81.

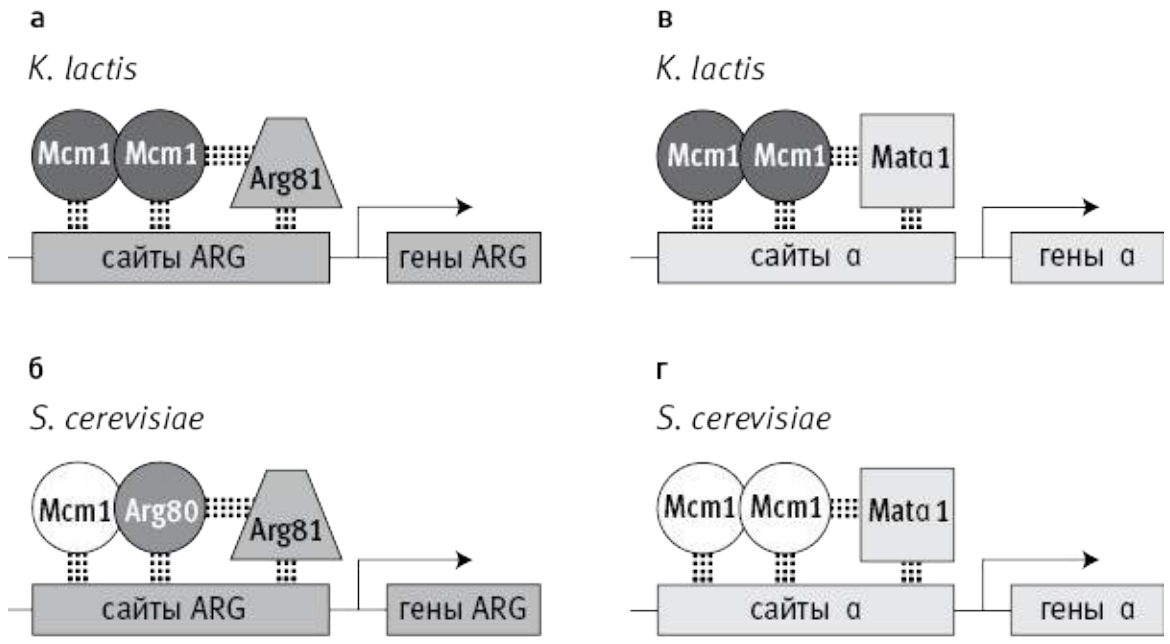


рис. 18.1. Схема регуляции работы генов, связанных с метаболизмом аргинина (гены ARG) и с половым размножением (гены α), у дрожжей *Kluyveromyces lactis* и *Saccharomyces cerevisiae*. Комплексы белков-регуляторов присоединяются к регуляторным участкам ДНК (сайты ARG, сайты α) возле контролируемых генов. У *K. lactis* обе группы генов (ARG и α) регулируются гомодимерами – комплексами из двух молекул белка Mcm1 (*а, в*). У *S. cerevisiae* гены α регулируются такими же гомодимерами (*г*), а для регуляции генов ARG используется гетеродимер, состоящий из Mcm1 и дополнительного регуляторного белка Arg80, которого нет у *K. lactis* (*б*). Ген *Arg80* появился у предков *S. cerevisiae* в результате дупликации исходного гена *Mcm1* и последующего разделения функций. Arg81 и Matα1 – кофакторы. По рисунку из *Baker et al., 2013*.

Другая группа генов (гены α, отвечающие за “половые признаки” дрожжей, относящихся к полу α; см. Исследование № 7 и рис. 7.1) у всех дрожжей регулируется одинаково – при помощи гомодимера Mcm1 в комплексе с кофактором Matα1 (рис. 18.1, *в, г*).

Таким образом, у *S. cerevisiae* гены α регулируются так же, как у других дрожжей, а гены ARG – более сложным способом, с участием дополнительного белка Arg80, которого у сородичей нет. Исследователи задались целью разобраться в причинах этого различия.

Сравнение последовательностей рассматриваемых генов у разных видов дрожжей показало, что *Arg*80 произошел от *Mcm*1 в результате генной дупликации. У предков *S. cerevisiae* исходный ген, кодировавший белок Mcm1, подвергся удвоению. После этого в двух копиях закрепились разные мутации. Одна из копий (это *Mcm*1 пекарских дрожжей) изменилась несущественно и сохранила большую часть исходных регуляторных функций, а другая (*Arg*80) изменилась сильнее и специализировалась на регуляции генов ARG.

На основе аминокислотных последовательностей белков Mcm1/Arg80 всех видов дрожжей, у которых эти последовательности известны, исследователи построили эволюционное дерево, а также

реконструировали аминокислотные последовательности трех предковых белков, занимающих на дереве ключевые позиции (рис. 18.2).

Первый из “воскрешенных” белков получил название AncMADS (Anc – от слова *ancestor* (“предок”), MADS – обширная группа регуляторных белков, к которой относится в том числе и Mcm1). AncMADS – это тот белок, ген которого подвергся дупликации у общего предка пекарских дрожжей и их ближайшей родни. Второй реконструированный белок, AncMcm1, – это исходный вариант белка Mcm1 пекарских дрожжей и их родни, то есть одного из двух паралогов, сформировавшихся после дупликации и разделения функций. Наконец, AncArg80 – это исходный вариант второго паралога, белка Arg80.

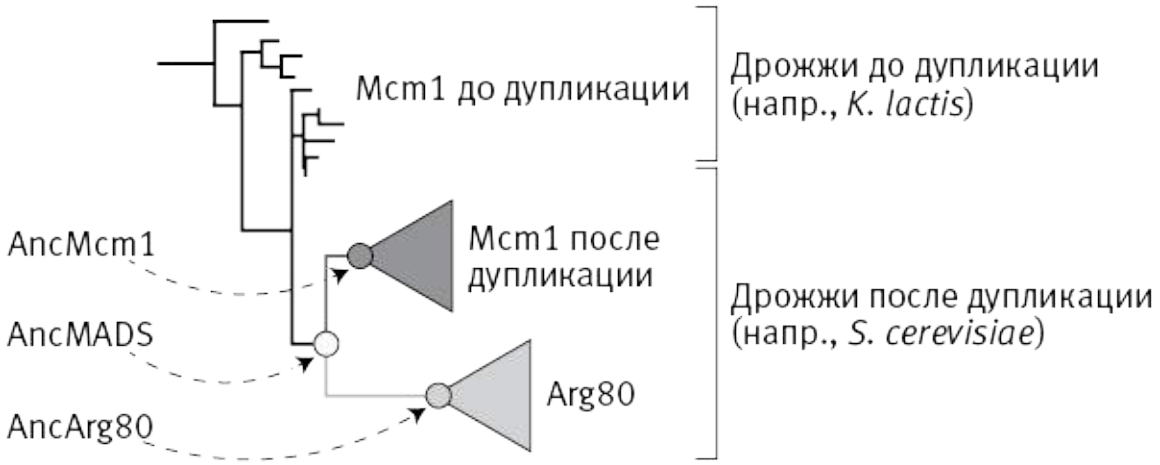


рис. 18.2. *Эволюционное дерево белков Mcm1/Arg80. Кружками показано положение трех реконструированных предковых белков. По рисунку из Baker et al., 2013.*

Исследователи синтезировали гены реконструированных предковых белков и внедрили их в клетки пекарских дрожжей, у которых их собственные гены *Mcm*1 и *Arg*80 были предварительно отключены. Утрата белка Mcm1 смертельна для дрожжей при любых обстоятельствах, а без Arg80 у них нарушается метаболизм аргинина, что

критично в среде, где аргинин (или его предшественник орнитин) служит единственным источником азота.

Оказалось, что исходная (до дупликации) версия предкового белка AncMADS прекрасно справляется с работой обоих современных белков Mcm1 и Arg80. То есть в опыте дрожжи, лишенные одного из этих белков или обоих сразу, выживают и нормально размножаются, если в их геном вставлен ген белка AncMADS.

Предковый белок AncMcm1 успешно заменяет современный Mcm1, но не может возместить утрату Arg80. Аналогичным образом предковый белок AncArg80 компенсирует потерю Arg80, но не спасает дрожжи, лишенные Mcm1.

Эти результаты (а также другие экспериментальные данные, но о них мы умолчим, чтобы не пришлось добавлять к этой главе четвертый значок “мозг”) показали, что вскоре после дупликации две копии исходного гена, кодирующего белок AncMADS, накопили мутации, которые привели к частичной потере функциональности паралогичными белками. Один из них (AncMcm1) утратил способность соединяться с кофактором Arg81, а другой (AncArg80) разучился связываться с кофактором Matα1 (рис. 18.3).

Удалось найти и конкретные аминокислотные замены, изменившие структуру “кофактор-связывающего кармана” белковой молекулы, что и привело к частичной утрате функциональности. AncMcm1 потерял способность взаимодействовать с Arg81 из-за одной замены, которая была унаследована всеми современными вариантами белка Mcm1 “постдупликационных” дрожжей (то есть пекарских и их ближайшей родни). AncArg80 лишился способности взаимодействовать с Matα1 из-за трех других аминокислотных замен (которые тоже передались современным потомкам этого белка).

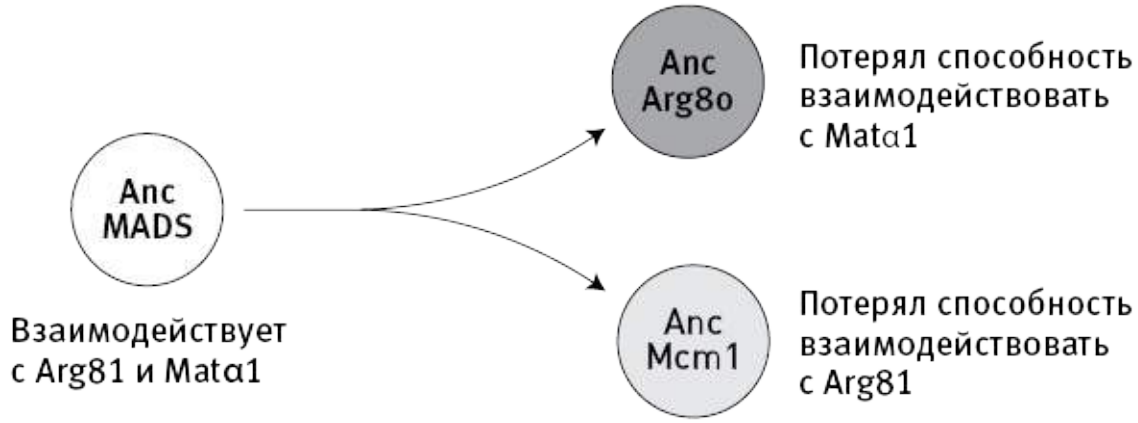


рис. 18.3. *Частичная утрата функциональности паралогичными белками (у пекарских дрожжей). По рисунку из Baker et al., 2013.*

Эти результаты показывают, что разделение функций между паралогами было основано на субфункционализации, то есть частичной утрате разных аспектов исходной функции двумя копиями удвоившегося гена. Многие теоретики и раньше считали такой сценарий разделения функций наиболее вероятным.

Сразу после удвоения гена мутация в одной из его копий не приносит вреда и не отсеивается отбором, даже если нарушает функциональность, – ведь остается вторая копия, успешно справляющаяся с той работой, которую больше не может выполнять первая. Но как только одна из копий утратит какую-то функцию, отбор уже не допустит подобной потери второй копией, ведь организму необходима хоть одна работающая версия гена. Что, впрочем, не мешает второй копии потерять другую функцию, пока еще сохранившуюся у первой. Если это произойдет, копии перестанут быть “избыточными”. Теперь ни одна из них не может быть утрачена без резкого снижения приспособленности (а значит, отбор не позволит им потеряться). В итоге вместо одного “неразборчивого”, многофункционального белка организм получает два специализированных.

Самое интересное, что такое усложнение молекулярной организации вовсе не обязано быть “полезным”, то есть повышать приспособленность организма. Вполне возможно, что после дупликации и разделения

функций организм будет чувствовать себя ничуть не лучше, чем до этих событий. Например, в описанных экспериментах дрожжи, у которых специализированные белки Mcm1 и Arg80 были заменены на предковый универсальный AncMADS, росли не хуже обычных. В отдаленной перспективе дупликация и субфункционализация могут открыть новые эволюционные возможности, ведь две копии исходного гена (и их функции) теперь имеют право эволюционировать более или менее независимо. Но естественный отбор ничего не знает об отдаленных перспективах, он ориентируется только на “здесь и сейчас”. Усложнение молекулярной организации в данном сценарии – лишь побочное (хотя и закономерное) следствие случайного удвоения гена.

Не остановившись на достигнутом, ученые решили проверить гипотезу, согласно которой после удвоения многофункциональных белков, таких как AncMADS, вовлеченных к тому же в сложную сеть взаимодействий с другими белками, возникшие паралоги могут конфликтовать и мешать друг другу работать. Например, новообразовавшийся паралог AncArg80, разучившийся взаимодействовать с кофактором Matα1, мог бы по ошибке присоединяться к регуляторной области генов α, занимая то место на ДНК, куда должен прикрепляться другой паралог, AncMcm1. В результате регуляция генов α оказалась бы нарушена. Если такой конфликт между паралогами действительно когда-то существовал, то в дальнейшем отбор должен был поддержать и закрепить мутации, снижающие его остроту.

В поисках подобных мутаций исследователи обратили внимание на ту часть молекулы AncArg80, которая отвечает за присоединение белка к ДНК. Здесь обнаружилось пять аминокислотных замен, делающих связь белка с ДНК менее прочной. Может быть, именно благодаря этим заменам белок AncMcm1 и его потомки, сохранившие способность крепко цепляться за ДНК, и одерживают верх над Arg80 в конкуренции за право присоединиться к регуляторной области генов α? Чтобы проверить эту смелую гипотезу, ученые сконструировали версию AncArg80, лишенную вышеупомянутых пяти замен в ДНК-связывающей

области. Ген этого белка внедрили в геном дрожжей вместо изъятого оттуда гена *Arg*80. Результат подтвердил ожидания исследователей: у модифицированных дрожжей регуляция генов α оказалась полностью нарушена. Когда пять мутаций вернули на место, гены α снова заработали нормально.

Следовательно, адаптивный смысл пяти замен, ослабивших связь Arg80 с ДНК, скорее всего, действительно состоял в том, чтобы сгладить конфликт между паралогами. Благодаря этим заменам Arg80 не лезет не в свое дело и не мешает другому паралогу, Mcm1, регулировать работу генов α. Можно сказать, что закрепление этих пяти замен окончательно превратило копии удвоившегося AncMADS в два разных белка. Приняв такую формулировку, согласимся с авторами, полагающими, что в данном случае конфликт между паралогами способствовал усложнению системы генной регуляции (усложнение, напомним, состояло в том, что гены ARG, для управления которыми ранее хватало двух белков-регуляторов, теперь стали контролироваться тремя).

Кроме того, ослабление связи Arg80 с ДНК объясняет, почему гены ARG регулируются гетеродимером Mcm1+Arg80, а не гомодимером Arg80+Arg80. По-видимому, белок Mcm1 просто-напросто помогает Arg80 удерживаться на ДНК (на регуляторных участках генов ARG). Что мешает гомодимерам Mcm1+Mcm1 присоединяться к этим участкам, конкурируя с гетеродимерами и нарушая работу генов ARG, – пока неясно.

По мнению исследователей, конфликты между паралогами могут быть важным фактором, направляющим процесс формирования эволюционных новшеств путем дупликации генов.

Исследование № 19
Генетическое разнообразие выше у тех, кто не заботится о потомстве

Материалом эволюционных изменений всегда служит генетический полиморфизм (разнообразие аллелей в генофонде популяции). Высокий уровень полиморфизма раздвигает рамки возможностей для отбора, что, по идее, должно повышать эволюционную пластичность вида, его способность адаптироваться к меняющимся условиям. Разные виды живых организмов очень сильно различаются по уровню внутривидового генетического полиморфизма. Причины этих различий не вполне ясны. Разобраться в этом помогло обобщение новых данных по генетическому разнообразию 76 видов животных, относящихся к 31 семейству и 8 типам. Ключевым фактором, коррелирующим с уровнем полиморфизма, оказался родительский вклад в потомство, который можно оценить по размеру особей на той стадии, когда они покидают родителей и переходят к самостоятельной жизни. Как выяснилось, низкий полиморфизм характерен для видов, выпускающих в мир немногочисленное, но зато крупное и способное за себя постоять потомство, а высокий – для тех, кто бросает многочисленных мелких, незащищенных потомков на произвол судьбы. Таким образом, забота о потомстве выступает одним из факторов, модулирующих эволюционный процесс.

Уровень генетического полиморфизма популяции (или вида в целом) считается в популяционной генетике важнейшим показателем, от которого зависят эволюционная пластичность вида, его приспособляемость к переменам среды и риск вымирания.

У разных видов животных уровень полиморфизма может сильно различаться. Например, у гепардов разнообразие крайне низкое. Это объясняется недавним “бутылочным горлышком” – экстремальным снижением численности, в результате которого почти весь предковый полиморфизм был потерян. Поэтому все ныне живущие гепарды являются близкими родственниками, а генетически они почти идентичны друг другу. У ланцетников, наоборот, полиморфизм рекордно высок. Это, предположительно, объясняется тем, что численность их популяции оставалась очень высокой в течение долгого времени.

Впрочем, одной лишь численностью популяции невозможно объяснить межвидовые различия по уровню полиморфизма. Выдающийся эволюционный генетик Ричард Левонтин еще в 1974 году называл объяснение этих различий центральной проблемой популяционной генетики. Однако добиться полной ясности в данном вопросе пока не удалось.

В теории проблема выглядит простой. Считается, что преобладающая часть имеющегося в популяции генетического полиморфизма – это нейтральные (не влияющие на приспособленность) различия. В большинстве случаев, скорее всего, так и есть. Дело в том, что наследственные вариации, влияющие на приспособленность (то есть не нейтральные), быстро распространяются или, наоборот, выбраковываются отбором. Поэтому основная масса генетических различий между особями в каждый момент времени – нейтральные или почти нейтральные, на которые отбор не действует и которые поэтому долго могут сохраняться в генофонде, не фиксируясь, но и не исчезая. Получается, в “идеальной” популяции (со случайным скрещиванием, неизменной численностью, равным числом самцов и самок и т. д.) должен поддерживаться постоянный, равновесный уровень полиморфизма, зависящий только от двух переменных: темпа мутагенеза (частоты появления новых нейтральных мутаций) и эффективной численности популяции, N_e. Последняя в идеале равна числу особей, участвующих в размножении, но в далекой от идеала реальности оценивать ее приходится сложными, окольными путями – например, по косвенным признакам, указывающим на силу генетического дрейфа (чем ниже N_e, тем сильнее должен быть дрейф; подробно об этом мы рассказали в книге “Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий”).

У большинства видов измерить N_e затруднительно. Гораздо проще оценить обычную численность, N. Поскольку N_e все-таки должна (со всеми оговорками) положительно коррелировать с N, логично считать, что у видов с высокой численностью генетическое разнообразие должно быть в среднем выше, чем у малочисленных.

Эмпирические данные, однако, не дают этой гипотезе однозначного подтверждения. Похоже, различия по N позволяют объяснить лишь небольшую долю межвидовой вариабельности по уровню полиморфизма. Чем же объясняется все остальное? Большинство специалистов предполагают совокупное влияние множества факторов,

таких как темп мутагенеза (прямые данные по которому есть пока лишь для немногих видов), популяционная структура (например, едина ли популяция или подразделена на какие-то части), отбор полезных мутаций, способный приводить к “выметанию” нейтрального полиморфизма из окрестностей мутантного локуса (потому что вместе с полезной мутацией распространяются те нейтральные варианты, которым повезло оказаться рядом с ней, а все прочие нейтральные варианты, встречающиеся в этом участке генома, вытесняются из генофонда; подробнее см. в нашей книге “Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий”). Но главным фактором обычно считают историческую динамику численности, в том числе наличие в прошлом периодов резкого сокращения численности (как в случае с гепардами) или длительное их отсутствие (как в случае с ланцетниками).

Коллектив генетиков из Франции, Великобритании, Швейцарии и США попытался разрешить вопрос о факторах, определяющих уровень полиморфизма, при помощи современных методов секвенирования *транскриптомов* (совокупностей всех матричных РНК, “считываемых” с ДНК в ходе транскрипции). Ученые исследовали транскриптомы 76 видов животных, относящихся к разным ветвям эволюционного дерева (*Romiguier et al.,* 2014). Изученные виды представляют 31 семейство животных, принадлежащих к 8 типам: нематодам, членистоногим, моллюскам, немертинам, кольчатым червям, иглокожим, хордовым и книдариям.

Всего было исследовано 374 транскриптома, то есть примерно по пять особей каждого вида. Этого достаточно, чтобы с приемлемой точностью оценить уровень полиморфизма белок-кодирующих последовательностей. В качестве меры нейтрального полиморфизма авторы использовали стандартный показатель – процент синонимичных различий между двумя случайно выбранными гомологичными последовательностями (обозначается π_S). Он был подсчитан для каждого вида на основе попарных сравнений гомологичных мРНК.

Оказалось, что уровень полиморфизма варьирует в широких пределах. Рекордно низкое генетическое разнообразие обнаружилось у термита

Reticulitermes grassei (π_S = 0,1 %), максимальное – у морского брюхоногого моллюска *Bostrycapulus aculeatus* (π_S = 8,3 %). Различие почти на два порядка!

Виды с высоким и низким полиморфизмом распределены по эволюционному дереву довольно хаотично. При этом родственные виды в среднем более сходны друг с другом по уровню полиморфизма, чем представители разных семейств. Этот факт противоречит гипотезе о том, что главным фактором, влияющим на полиморфизм, являются случайные перипетии популяционной истории. Ведь нет оснований полагать, будто у видов, относящихся к одному семейству, должна быть сходная историческая динамика численности.

Ученые сопоставили полученные значения π_S с биологическими и другими характеристиками видов. Биологических характеристик было шесть: размер взрослой особи, масса тела, максимальная продолжительность жизни, подвижность (расселительная способность) взрослых особей, плодовитость и размер так называемой пропагулы (то есть особи на той стадии жизненного цикла, когда животное покидает родителей и переходит к самостоятельному существованию: у кого-то это беззащитная икринка, у кого-то – почти взрослая, тщательно выкормленная и выпестованная родителями молодь). Биогеографические и экологические характеристики были выбраны следующие: площадь ареала, приуроченность к широтным зонам, водный или наземный образ жизни.

Никакой корреляции полиморфизма с биогеографическими и экологическими показателями обнаружить не удалось. А все шесть биологических характеристик, напротив, достоверно коррелируют с полиморфизмом, в совокупности объясняя 73 % вариабельности видов по показателю π_S. Наилучшим *предиктором* полиморфизма, намного превосходящим в этом отношении остальные пять переменных, оказался размер пропагулы (рис. 19.1).

Это и есть главная закономерность, обнаруженная исследователями: чем более крупных потомков выпускают родители в мир, тем ниже

(в среднем) генетический полиморфизм вида. Размер пропагулы, в свою очередь, отрицательно коррелирует с плодовитостью, причем эта корреляция весьма сильна. Что неудивительно: мелких икринок вы можете выметать хоть миллион, а попробуйте-ка вырастить миллион слонят.

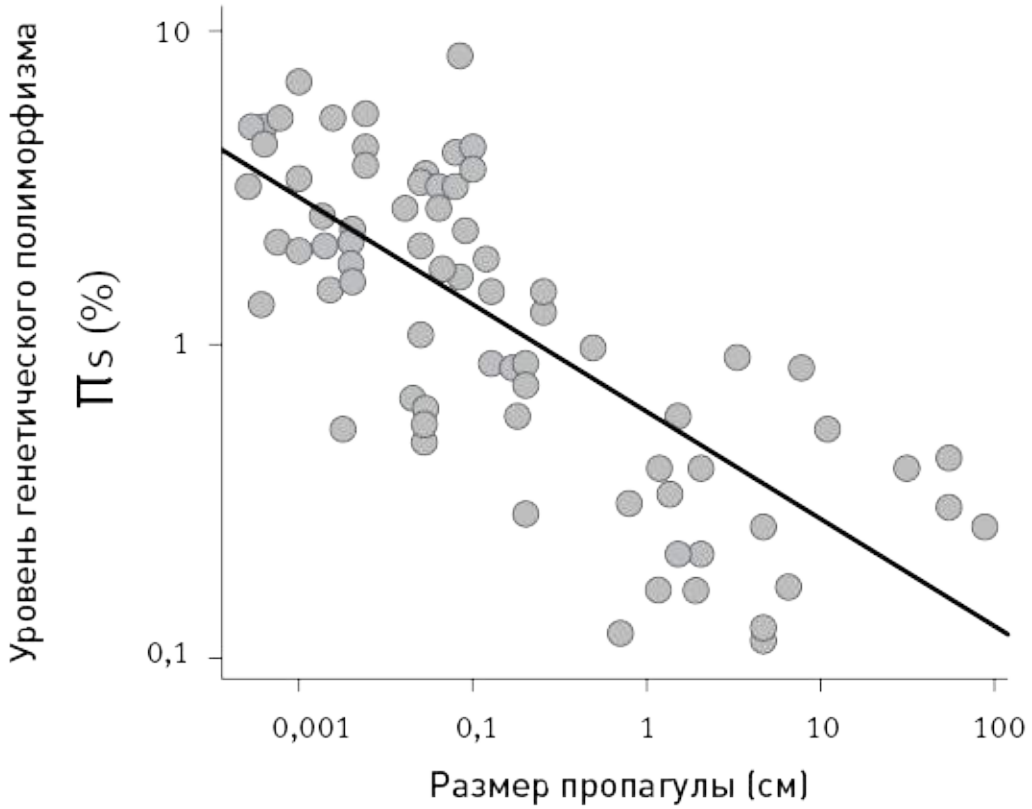


рис. 19.1. *Размер пропагулы коррелирует с уровнем генетического полиморфизма (π_s). По рисунку из Romiguier et al., 2014.*

Таким образом, низкий полиморфизм характерен для животных, производящих небольшое число тщательно выпестованных, хорошо подготовленных к самостоятельной жизни потомков (это называют *K*-стратегией), а высокий – для тех, кто производит множество мелких и слабых потомков, бросая их на произвол судьбы (*r*-стратегия).

Размер взрослого животного коррелирует с полиморфизмом намного слабее. Это неожиданный результат, потому что размер взрослой особи, как правило, отрицательно коррелирует с численностью, то есть популяции крупных животных в среднем имеют меньшую численность. А меньшая численность предполагает пониженный полиморфизм. Поэтому логично было бы ожидать, что именно размер взрослого животного будет наилучшим предиктором полиморфизма, – но нет, эта логичная гипотеза не подтвердилась. Среди видов с низким полиморфизмом есть как мелкие животные, так и крупные. Виды одинакового размера могут иметь контрастно различающиеся уровни полиморфизма, если одни из этих видов – *K*-стратеги, а другие – *r*-стратеги. Например, из пяти рассмотренных видов морских ежей два не заботятся о потомстве, производя много мелких яйцеклеток с небольшим количеством желтка, и поэтому их потомкам приходится начинать самостоятельную жизнь в виде крохотных, питающихся бактериальным планктоном личинок – эхиноплутеусов. Три других вида относятся к “сумчатым” морским ежам, чьи самки производят крупные, богатые желтком яйца и вынашивают молодь в специальных выводковых камерах, представляющих собой видоизмененные органы дыхания. У этих видов пропагула, переходящая к самостоятельной жизни, – это уже вполне сформированный морской ежик диаметром в несколько миллиметров. Соответственно, у первых двух видов полиморфизм высокий, у трех остальных – низкий. При этом по размеру взрослых особей все пять видов мало отличаются друг от друга. Аналогичная картина характерна для *K*– и *r*-стратегов среди офиур, немертин, насекомых и др.

Что касается насекомых, то в категорию *K*-стратегов здесь попали *эусоциальные* виды: термиты, пчелы, муравьи. В данном случае очевидно, что по размеру взрослой особи нельзя судить об эффективной численности (N_e): численность (N) муравьев может быть очень высокой, что соответствует их небольшим размерам, но размножаются из них лишь немногие ($N_e << N$). Понятно, что *K*-стратегия, обусловленная

эусоциальностью, ведет к резкому снижению N_e. В других случаях негативное влияние *K*-стратегии на N_e не столь очевидно.

Тем не менее авторы данной работы полагают, что обнаруженная связь между *K*-стратегией и низким полиморфизмом обусловлена именно отрицательным влиянием *K*-стратегии на эффективную численность, даже если природа этого влияния пока непонятна. Альтернативное объяснение могло бы состоять в том, что для *K*-стратегов характерен пониженный темп мутагенеза. Однако факты говорят скорее об обратном: темп мутагенеза (среднее число мутаций на геном за поколение), судя по всему, у *K*-стратегов выше, чем у *r*-стратегов. Одна из причин состоит в том, что *K*-стратеги живут в среднем дольше, а поколения у них разделены бóльшим числом клеточных делений. Так что различия в темпах мутагенеза скорее должны ослаблять, чем усиливать, найденную отрицательную корреляцию между вкладом в потомство и полиморфизмом.

Таким образом, исследование показало, что уровень генетического полиморфизма можно довольно точно предсказать, зная определенные биологические характеристики рассматриваемого вида, такие как величина родительского вклада в потомство, приверженность *K*– или *r*-стратегии и продолжительность жизни. Случайные колебания численности популяции, полагавшиеся до сих пор чуть ли не главным фактором, влияющим на уровень полиморфизма, по-видимому, играют менее важную роль. Хотя, конечно, нельзя отрицать их определяющее значение в некоторых частных ситуациях (как у тех же гепардов).

Исследователи полагают, что *K*-стратегия в долгосрочной перспективе должна коррелировать с более низкими значениями N_e, а *r*-стратегия – с более высокими. Возможно, дело в том, что *K*-стратеги, благодаря эффективной заботе о потомстве, в целом более толерантны к низкой численности популяции: они могут долго так существовать, не вымирая. Подобно гепардам, они способны успешно восстановиться даже после экстремальных снижений численности, когда от вида остается всего несколько десятков особей. Напротив, *r*-стратеги сильнее зависят

от изменений среды, приводящих к резким колебаниям численности. Их стратегия более рискованная, поэтому в долгосрочной перспективе будут сохраняться только те виды, чья численность практически всегда остается высокой. Косвенно это рассуждение подтверждается палеонтологическими данными: во время массовых вымираний *K*-стратеги, по-видимому, имеют больше шансов выжить, чем *r*-стратеги. Например, во время великого вымирания на рубеже мела и палеогена 66 млн лет назад вымерли динозавры, у которых были большие проблемы с заботой о потомстве, но выжили птицы (впрочем, их теперь тоже относят к линии динозавров) и млекопитающие – ярко выраженные *K*-стратеги; вымерли аммониты (*r*-стратеги), но выжили наутилоидеи с крупными пропагулами.

Это исследование заставляет задуматься об общих тенденциях эволюции *K*– и *r*-стратегов. На первый взгляд кажется, что у первых эволюционные перспективы должны быть в целом гораздо хуже, чем у вторых. У *K*-стратегов ниже смертность на ранних стадиях развития, что ограничивает возможности для естественного отбора. Как мы теперь знаем, у них ниже и нейтральный генетический полиморфизм, который считается важнейшим показателем “генетического благополучия” вида и эволюционной пластичности. У них, вероятно, в среднем ниже и эффективная численность популяции. Это способствует ослаблению отбора и усилению дрейфа, что, в свою очередь, должно замедлять отбраковку слабовредных мутаций и фиксацию слабополезных. Если посмотреть на ситуацию под таким углом, то становится вообще непонятно, почему *K*-стратеги до сих пор не вытеснены повсеместно *r*-стратегами. В действительности же, судя по палеонтологическим данным, тенденция скорее обратная, особенно у таких ключевых представителей наземной биоты, как сосудистые растения и тетраподы (наземные позвоночные). В этих группах в течение фанерозоя прослеживается явный сдвиг в сторону *K*-стратегии: беззащитные пропагулы в виде мельчайших спор и икринок уступают место увесистым семенам и подрощенным, хорошо упитанным детенышам. В целом из 34 типов животных представители 21 типа выработали ту или иную форму

матротрофии – “подкармливания” потомства за счет материнского организма (*Ostrovsky et al.,* 2015). Это явно говорит об эволюционной выгоде подобного свойства.

По-видимому, *K*-стратегия каким-то образом компенсирует все перечисленные недостатки. Одним из факторов может быть отмеченная выше толерантность к низкой численности, обусловленная меньшей зависимостью смертности от непредсказуемых колебаний среды: сравните положение беззащитных лягушачьих икринок в пруду и птичьих яиц в теплом гнездышке с заботливой наседкой. Кроме того, хотя у *K*-стратегов уровень смертности ниже, она наверняка более *избирательна* и *неслучайна*, чем у *r*-стратегов. Гибель мелких пропагул часто происходит случайно и вообще не зависит от качества генов. Возможно, отбор у *K*-стратегов даже при низком уровне смертности достаточно эффективен за счет более избирательной (зависящей от качества генов) элиминации. Наконец, можно допустить, что забота о потомстве делает многие потенциально вредные мутации (которые снизили бы шансы на выживание молодняка, будь он брошен на произвол судьбы) де-факто нейтральными. В этом случае часть значимого (несинонимичного) полиморфизма у *K*-стратегов в действительности может оказаться не мутационным грузом (слабовредными мутациями, не отбракованными своевременно из-за сильного дрейфа и слабого отбора), а нейтральным полиморфизмом, повышающим эволюционную пластичность.

Исследование № 20
Муравьи помогают тлям сохранять разнообразие окраски

Это исследование впервые продемонстрировало необычный способ поддержания полиморфизма – за счет симбиотических отношений. Для многих видов животных характерно наличие двух или более дискретных вариантов окраски (или других наследственных признаков). Считается, что устойчивое сохранение такого полиморфизма может обеспечиваться либо частотно-зависимым отбором (когда селективное преимущество получают особи с редким вариантом признака), либо разнородностью и переменчивостью условий среды, либо селективным преимуществом гетерозигот. Ни одно из этих объяснений не приложимо к тлям Macrosiphoniella yomogicola*, у которых тем не менее наблюдается ярко выраженный полиморфизм по окраске. Японские энтомологи обнаружили, что в данном случае полиморфизм поддерживается муравьями, которые охраняют колонии тлей от хищников, получая в награду сладкие выделения. По не выясненным пока причинам наиболее привлекательны для муравьев те колонии тлей, в которых примерно поровну зеленых и красных особей. О таких колониях муравьи заботятся лучше всего, что, возможно, обеспечивает лучшее выживание тлей в разноцветных колониях. Это пока единственный известный случай, когда полиморфизм поддерживается за счет симбиотических отношений.*

Известно три основных механизма, способных обеспечить сохранение в популяции нескольких дискретных вариантов наследственного признака (например, окраски). Во-первых, это *частотно-зависимый балансирующий отбор*. Так называют ситуацию, когда приспособленность фенотипа связана обратной зависимостью с частотой его встречаемости, то есть когда выгодно быть обладателем редкого варианта признака. Любопытный пример такого отбора обнаружен у цихлид больших африканских озер (см. Исследование № 26), приспособившихся питаться чешуей других рыб. Чтобы выдернуть чешуйку, они подплывают к жертве сзади либо слева, либо справа. Соответственно, среди чешуеедов есть формы с ротиком, повернутым вправо либо влево, причем признак этот наследственный. Соотношение двух форм из года в год остается примерно одинаковым, лишь слегка колеблясь: если в этом году чуть больше стало “левых” чешуеедов, то в следующем, скорее всего, вперед выйдут “правые”, потом снова “левые” и так далее. Это объясняют тем, что рост численности поедателей чешуй, атакующих слева, ведет к снижению численности потенциальной добычи с необкусанным левым боком. Жертвы тщательнее берегут поврежденный бок, внимательнее отслеживая “левых” соседей, и поэтому селективное преимущество получают более

редкие “правые” чешуееды. Но как только “правых” станет больше, чем “левых”, поведение жертв изменится – снова будет выгоднее нападать слева. И так до бесконечности.

Другой механизм поддержания полиморфизма основан на разнородности условий среды и “эволюционном компромиссе” между противоречивыми требованиями отбора. Например, у пауков *Nephila maculata* есть разноцветная полосатая и строго черная формы. Разноцветные пауки своей окраской привлекают мелких насекомых и заманивают больше добычи в сети, зато черные лучше переносят понижение температуры, потому что быстрее нагреваются на солнце. В зависимости от локальных микроусловий селективное преимущество получает то одна, то другая форма, и, пока микроусловия остаются разнородными, ни одна не может вытеснить другую. Необходимо помнить, что в строго гомогенных условиях две формы, имеющие одинаковую (и не зависящую от частоты) приспособленность, не будут неопределенно долго сосуществовать в популяции. Их соотношение будет случайным образом колебаться до тех пор, пока одна из них не исчезнет (как это происходит, рассказано в нашей книге “Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий”).

Наконец, третий механизм, способный обеспечить устойчивое сохранение дискретного полиморфизма, – селективное преимущество гетерозигот (см. Исследование № 10). Самый известный пример связан с серповидноклеточной анемией: гомозиготы по мутации в гене *HBB* страдают анемией, гомозиготы по отсутствию этой мутации беззащитны перед малярийным плазмодием, а гетерозиготам лучше всех – оба недуга угрожают им лишь в небольшой степени. Результат – устойчивый полиморфизм по форме эритроцитов в человеческих популяциях, живущих в малярийных районах.

Для многих видов тлей характерен полиморфизм по окраске. Чаще всего встречаются две формы тлей: зеленая и красная (илл. III, см. цветную вклейку). Окраска зависит от пигментов каротиноидов, на синтез которых влияют как гены самой тли, так и ее бактериальные симбионты. В летний период, когда тли размножаются

партеногенетически, окраска устойчиво передается от матери к дочерям, а при половом размножении у ряда видов наблюдается менделевское расщепление, свидетельствующее о моногенном наследовании.

Считается, что устойчивый полиморфизм по окраске у тлей связан с тем, что божьи коровки преимущественно охотятся на красных особей, а другой смертельный враг – наездники – предпочитает откладывать яйца в зеленых. Это может приводить к частотно-зависимому балансирующему отбору: когда становится слишком много красных тлей, на популяцию набрасываются божьи коровки, что делает зеленую окраску более выгодной, но когда зеленые особи начинают преобладать, налетают тучи наездников – и преимущество получают красные тли. Впрочем, устойчивый полиморфизм в этой ситуации может поддерживаться и без частотно-зависимого отбора – за счет гетерогенности среды (например, если в зависимости от погоды, времени суток и других переменчивых факторов шансы встретиться с божьей коровкой или наездником асинхронно колеблются).

Однако это объяснение едва ли приложимо к тлям, живущим в тесном содружестве с муравьями. Муравьи надежно защищают своих подопечных и от наездников, и от божьих коровок. Тем не менее у таких тщательно охраняемых тлей тоже встречается полиморфизм по окраске. Ни частотно-зависимым отбором, ни гетерогенностью условий, ни преимуществом гетерозигот объяснить это не удается.

Японские энтомологи попытались разгадать эту загадку на примере тли *Macrosiphoniella yomogicola* (*Watanabe et al.,* 2016). Этот вид распространен в Японии, питается полынью. *M. yomogicola* практически всегда живут под защитой муравьев и при этом имеют полиморфизм по окраске. Чаще всего этих тлей пасут муравьи *Lasius japonicus*, хотя и другие виды муравьев ими не брезгуют.

Для начала исследователи решили проверить, насколько важна для тлей муравьиная забота. Для этого они намазали нетоксичным клеем основания восьми стеблей полыни, на которых жили колонии тлей. Это преградило доступ на растения муравьям, но не летающим врагам тлей, таким как наездники и божьи коровки. В качестве контроля использовали восемь таких же растений, не обмазанных клеем, а также три растения, у которых намазаны были не основания стеблей, а листья

(это был контроль, учитывающий вероятное влияние клея, но при этом муравьи имели возможность заботиться о тлях). Результаты получились вполне убедительные. Всего за девять дней жизни без муравьев семь из восьми колоний погибли полностью, а в последней уцелело одно-единственное насекомое. Между тем из восьми колоний, продолжавших общение с муравьями, за тот же срок исчезла только одна, а остальные чувствовали себя прекрасно. Не пострадали и три контрольные колонии на растениях с измазанными клеем листьями. Таким образом, эксперимент подтвердил, что данный вид тлей практически не может существовать без муравьиной опеки.

Ученые подсчитали всех хищников (наездников, личинок златоглазок, божьих коровок и их личинок) на растениях, куда муравьи могли заползти и куда не могли. Как и следовало ожидать, на растениях с муравьями хищников оказалось меньше, да и те не подбирались близко к охраняемым колониям тлей.

Следующей задачей стал поиск факторов, влияющих на интенсивность муравьиной заботы о тлях. В качестве меры заботы использовали число муравьев-пастухов, приходящихся на одну тлю в колонии. Ученые исходили из допущения, что чем этот показатель выше, тем лучше для тлей. Было изучено 85 колоний тлей из разных районов острова Хоккайдо вместе со всеми муравьями, которые их охраняли. Чтобы облегчить интерпретацию результатов, выбирались колонии, охраняемые только одним видом муравьев – *L. japonicus*. В каждой колонии были подсчитаны все муравьи и все тли, отдельно красные и зеленые. Кроме того, муравьям измерили головы, чтобы оценить размер муравьиной семьи: известно, что большие семьи производят в среднем более крупных рабочих особей.

Статистическая обработка данных показала, что интенсивность муравьиной заботы коррелирует с тремя параметрами. Во-первых, она связана обратной зависимостью с общим числом тлей в колонии. Иными словами, чем больше в колонии тлей, тем меньше (в среднем) пастухов приходится на каждую особь. Во-вторых, интенсивность заботы положительно коррелирует с размером муравьев, отражающим размер

муравьиной семьи. Очевидно, семьи побольше и посильнее выставляют больше рабочих для ухода за стадами – возможно, просто потому, что могут себе это позволить.

В-третьих – и это главный результат работы, – оказалось, что число пастухов в расчете на одну тлю сопряжено с соотношением красных и зеленых тлей в колонии. При прочих равных условиях (то есть после внесения поправок на первые два фактора) получается, что наилучший уход достается тем колониям тлей, в которых доля зеленых особей составляет около 65 %, а красных, соответственно, 35 %. При сильном отклонении от этого “идеального” соотношения интенсивность муравьиной заботы снижается.

Полученные результаты показывают, что полиморфизм по окраске у тлей *M. yomogicola* может поддерживаться муравьями, которые по неясным пока причинам уделяют больше внимания разноцветным колониям тлей. Если последующие исследования подтвердят этот вывод, можно будет говорить об открытии принципиально нового механизма поддержания полиморфизма, основанного на симбиотических взаимоотношениях.

Почему муравьи энергичнее пасут разноцветных тлей? На этот счет пока можно строить лишь догадки. Не исключено, что все дело в более или менее универсальных свойствах зрительного восприятия: контрастные цветовые пятна сильнее привлекают внимание, чем монотонно окрашенные объекты, и это справедливо, наверное, для любых животных с цветовым зрением (вспомним хотя бы упомянутых выше пауков *N. maculata*). А возможно, муравьиные предпочтения развились в ходе эволюции как полезная адаптация. Авторы осторожно предполагают, что разноцветные стада могут быть выгодны муравьям, если зеленые тли полезны чем-то одним, а красные другим. Например, может оказаться, что одна из морф (допустим, зеленая) производит более качественную падь, а другая (красная) успешнее предотвращает цветение полыни. Когда полынь по осени зацветает, живущие на ней колонии тлей обычно гибнут – и только тли с незацветших растений успевают отложить специальные яйца, способные пережить зиму.

В таком случае муравьям выгодно сохранять в своем стаде некоторое количество красных особей, чтобы на следующий год на этом и соседних растениях было больше тли. Можно придумать и другие гипотетические выгоды. Впрочем, пока все это лишь фантазии, для проверки которых энтомологам придется приложить немало усилий.

Исследование № 21
Неадаптивная пластичность ускоряет адаптивную эволюцию

Одна из важных проблем эволюционной биологии – взаимосвязь генетической эволюции и ненаследственной фенотипической изменчивости. В основе эволюционных изменений лежит дифференциальное размножение генетических вариантов (аллелей). Результаты эволюции “запоминаются” на уровне генотипа. Однако отбор всегда идет по фенотипу, а фенотип определяется генотипом не точно, а лишь приблизительно. Ход развития организма зависит не только от генов, но также от условий среды, и к тому же в развитии всегда есть элемент случайности (“онтогенетический шум”). Фенотипический диапазон, возможный при данном генотипе, называют нормой реакции, а изменчивость фенотипа при неизменном геноме, обусловленную колебаниями среды, – фенотипической пластичностью, или модификационной изменчивостью. Некоторые организмы в ходе эволюции выработали способность отвечать на те или иные средовые воздействия адаптивными (выгодными, полезными) изменениями фенотипа, например, отращивая более густую шерсть в холодную погоду. В таких случаях говорят об адаптивных модификациях. Но это – лишь частный случай фенотипической пластичности, которая далеко не всегда бывает полезной. Хороший пример неадаптивной фенотипической пластичности – замедление развития холоднокровных животных в регионах с холодным климатом, где короткое лето требует, наоборот, ускоренного развития. Хотя пластические прижизненные изменения не наследуются, интуитивно понятно, что ход эволюции должен в какой-то мере от них зависеть. Фенотипическая пластичность – широкая или узкая, адаптивная или неадаптивная – должна так или иначе влиять на интенсивность и направленность отбора. Например, если пластические изменения адаптивны, то они

теоретически могут играть роль своеобразного эволюционного буфера, сглаживая отбор и тормозя эволюционные изменения (в эволюции человека подобным буфером может стать культура). И наоборот, если пластические изменения вредны, они могут усилить отбор генетических вариантов, компенсирующих вредные прижизненные изменения фенотипа, и тем самым ускорить эволюцию. Несмотря на огромную важность подобных эффектов для эволюционной теории, хороших эмпирических данных по ним на удивление мало. Эксперимент на тринидадских гуппи, проведенный американскими биологами, показал, что у этих рыбок неадаптивная фенотипическая пластичность является мощным фактором, ускоряющим адаптацию к новой среде. Признаки, в новых условиях меняющиеся в "неправильную" сторону, подвергаются более сильному отбору и поэтому быстрее эволюционируют в противоположном ("правильном") направлении.

Когда живые организмы попадают в новые для них условия, многие их признаки могут измениться, причем быстро и без всякой эволюции. Например, недостаток пищи способен вызвать замедление роста, а избыток – привести к ожирению. Фенотипической пластичности в той или иной мере подвержены практически все признаки. Можно даже сказать, что чисто врожденных признаков не бывает: фенотип в целом

и все его компоненты развиваются в результате сложного взаимодействия генетических и средовых факторов. Это утверждение кажется спорным, но подумайте, много ли существует признаков, для которых в принципе невозможно подобрать такие условия, когда признак не разовьется или разовьется как-то иначе?

Фенотипическую пластичность называют адаптивной или неадаптивной в зависимости от того, полезно или вредно данное изменение в новых условиях (конечно, бывают и нейтральные пластические изменения, но они пока не привлекают внимания теоретиков). Например, если в условиях дефицита пищи мелкие особи размножаются эффективнее, чем крупные, то замедление роста в ответ на голодание будет примером адаптивной пластичности. Если же особи, сумевшие вырасти большими, невзирая на скудное питание, все-таки размножаются лучше мелких, то же самое ненаследственное изменение придется классифицировать как неадаптивную пластичность.

В простейших эволюционных моделях фенотипическая пластичность обычно игнорируется, а все внимание концентрируется на наследственной изменчивости. По умолчанию такие модели предполагают, что существенные различия между особями определяются генотипом, а всеми прочими можно пренебречь. При этом биологи хорошо понимают, что фенотипическая пластичность не только сама эволюционирует, но и влияет на ход эволюции, причем влияние это бывает весьма сильным, сложным и разнообразным.

С одной стороны, адаптивная пластичность может замедлять адаптивную эволюцию. Ведь если признак в новых условиях и так меняется в “правильную” сторону, приближая фенотип к оптимальному для этих условий состоянию, то направленный (*движущий*) отбор будет слабее действовать на данный признак – и его эволюция замедлится. С другой стороны, адаптивная пластичность может и способствовать эволюционным изменениям – например, за счет *эффекта Болдуина*, о котором рассказано во втором томе нашей книги “Эволюция человека”. Скажем, если в новых условиях лучше выживают те особи, которым удалось в течение жизни научиться какому-то новому поведению

(изменение поведения в результате обучения – это тоже фенотипическая пластичность), то со временем под действием отбора будут закрепляться мутации, способствующие этому новому поведению или даже делающие его врожденным (инстинктивным), а также мутации, “подгоняющие” морфологию и физиологию организма к новому поведению.

Эволюционная роль неадаптивной пластичности тоже неоднозначна. По-видимому, подобно адаптивной пластичности, неадаптивная может как ускорять, так и замедлять эволюцию в зависимости от обстоятельств. Начнем с замедления. На ранних этапах адаптации к неблагоприятным условиям неадаптивная пластичность будет снижать приспособленность организмов, которым и без того в этих условиях несладко, маскируя формирующиеся наследственные адаптации и сводя на нет “усилия” естественного отбора. В результате может сложиться ситуация, когда мигранты из более благоприятных местообитаний, не имеющие этих адаптаций, но зато сытые и довольные жизнью, будут постоянно вытеснять из данной неблагоприятной ниши аборигенов – только для того, чтобы вскоре самим ослабеть и быть вытесненными новой волной мигрантов. В такой обстановке очень трудно по-настоящему приспособиться к новой нише. Недавно сотрудникам кафедры биологической эволюции МГУ имени М. В. Ломоносова удалось воспроизвести этот эффект в эволюционном эксперименте на дрозофилах (*Марков и др.,* 2015).

Не исключено, что неадаптивная фенотипическая пластичность может и ускорять адаптивную эволюцию. Идея проста: неадаптивная пластичность смещает признак в сторону, противоположную оптимуму, а значит, признак будет подвергаться более сильному действию движущего отбора. В результате может произойти так называемая *генетическая компенсация* (когда полезные наследственные изменения компенсируют вредные ненаследственные). Типичный пример – эволюция темпов развития у холоднокровных животных (таких как лягушки) в ходе освоения ими разных климатических зон. Как правило, понижение температуры ведет к замедлению развития холоднокровных.

Однако в условиях короткого северного лета медленное развитие, скорее всего, будет вредным признаком. Наоборот, здесь надо расти как можно быстрее. Таким образом, в данном случае фенотипическая пластичность неадаптивна.

Как следствие, популяция, попавшая в район с холодным климатом, будет подвергаться очень сильному отбору на ускорение развития – более сильному, чем в случае отсутствия фенотипической пластичности. Такой отбор, направленный в сторону, противоположную фенотипическому эффекту среды, иногда называют *отбором против градиента среды*. В итоге спустя какое-то количество поколений может сложиться такая картина: две популяции, адаптированные к жизни в холодном и теплом климате, демонстрируют сходный темп развития в своих родных местообитаниях. Но если поместить представителей этих популяций в одинаковые температурные условия, то адаптированные к холоду особи будут развиваться быстрее, чем адаптированные к теплу. Это объясняется тем, что в холодных условиях под действием отбора закрепляются генетические изменения, ускоряющие развитие. Они полностью компенсируют, сводят на нет вредоносный (замедляющий развитие) эффект неадаптивной фенотипической пластичности. В результате две генетически различающиеся популяции выглядят так, как будто между ними нет различий (это называют *криптической эволюцией*).

Впрочем, все эти идеи основываются по большей части на косвенных данных. Экспериментальное изучение влияния фенотипической пластичности на ход эволюции – сложная задача, и биологи пока еще только начинают искать подходы к ее решению.

Важный шаг в этом направлении сделали американские биологи, изучающие в природных и лабораторных условиях эволюцию тринидадских гуппи, *Poecilia reticulata* (см. Исследование № 9 и илл. IV на цветной вклейке). Эти рыбки стали классическим объектом эволюционных исследований благодаря знаменитым работам Джона Эндлера, которые теперь продолжают Дэвид Резник из Калифорнийского университета в Риверсайде (США) и его коллеги.

О работах Эндлера и Резника рассказано во многих популярных книгах, в том числе в книге Ричарда Докинза “Самое грандиозное шоу на Земле”.

Эндлер, Резник и их коллеги ранее показали, что важным фактором, направляющим эволюцию гуппи в ручьях и речках острова Тринидад, является наличие или отсутствие хищников (таких как хищные цихлиды *Crenicichla frenata*). В ручьях, где хищники есть, отбор способствует ускоренному росту, быстрому созреванию и блеклой маскировочной окраске. Шансов на долгую жизнь мало, поэтому выгодно как можно быстрее достичь зрелости, чтобы успеть оставить потомство. Если же хищников нет, главным фактором отбора становится внутривидовая конкуренция (в том числе соревнование самцов за внимание самок) – и тогда преимущество получают медленно растущие особи, а самцы начинают щеголять яркими нарядами.

Впрочем, перечисленные наглядные фенотипические изменения – лишь верхушка айсберга. Под ними скрывается сложный комплекс физиологических изменений, формирующихся в череде поколений под действием отбора и основанных на изменении экспрессии множества генов.

Свое новое исследование ученые посвятили изучению роли фенотипической пластичности в эволюции гуппи при переходе из водоемов с хищниками в водоемы, где хищники отсутствуют (*Ghalambor et al.,* 2015). В работе использовались четыре популяции гуппи:

№ 1: природная популяция из реки, где много хищников;

№ 2: природная популяция из ручья без хищников, которая, судя по результатам генетического анализа, некогда произошла от популяции № 1;

№ 3 и 4: две искусственные популяции, произошедшие от рыбок из популяции № 1, которых авторы сами пересадили в два свободных ручья без хищников.

Популяциям 3 и 4 позволили приспосабливаться к новым условиям на протяжении года, что соответствует трем-четырем поколениям гуппи. Затем ученые измерили уровень экспрессии генов у представителей всех популяций (это делается путем массового выделения, секвенирования и подсчета транскриптов – молекул РНК, “считанных” с того или иного гена). Перед тем как брать образцы для анализа, рыбок в течение двух поколений выращивали в стандартных лабораторных условиях, чтобы убрать все ненаследственные (определяющиеся средой) различия. Тем самым исследователи временно избавились от эффектов фенотипической пластичности. И это дало возможность оценить наследственные (эволюционные) изменения, произошедшие в популяциях 2, 3 и 4 в ходе адаптации к жизни без хищников.

В результате удалось выявить 135 генов, экспрессия которых значимо изменилась в популяциях 2, 3 и 4 по сравнению с популяцией 1, причем во всех трех популяциях изменение направлено в одну и ту же сторону: либо экспрессия во всех трех случаях выросла, либо уменьшилась. Про эти гены можно уверенно сказать, что их экспрессия изменилась под действием отбора, а значит, эти изменения повысили приспособленность рыбок к жизни в ручье без хищников. Эволюционные изменения экспрессии генов происходят за счет закрепления отбором изменений в каких-нибудь регуляторных участках ДНК или в генах белков, регулирующих транскрипцию. Конкретные генетические механизмы изменений в данном случае не важны. Достаточно помнить, что уровень экспрессии гена – такой же фенотипический признак, как и любой другой, и зависит он отчасти от генов, отчасти от среды. Изменения экспрессии 135 генов, о которых идет речь, возникли в ходе адаптации и являются наследственными (генетически обусловленными), а не средовыми.

Между прочим, сам факт, что в популяциях 3 и 4 всего за один год согласованно изменилась экспрессия целых 135 генов, причем в ту же сторону, что и в популяции 2 (которая гораздо дольше приспосабливалась к жизни без хищников), говорит об очень быстрой адаптивной эволюции, причем параллельной (а значит, предсказуемой).

Для сравнения: значимые *разнонаправленные* изменения экспрессии в популяциях 3 и 4 были выявлены только у одного гена.

Теперь, зная, в какую сторону направлены эволюционные изменения при выходе гуппи из-под пресса хищников, нужно было оценить фенотипическую пластичность. Иными словами, нужно было понять, как меняется экспрессия тех же самых 135 генов в течение жизни рыбки (при неизменном геноме) в зависимости от того, есть поблизости хищники или нет.

Чтобы это выяснить, рыбок из предковой популяции (№ 1) держали в аквариумах с проточной водой, где присутствовал запах хищной цихлиды *C. frenata*. В качестве контроля других рыбок из популяции 1 держали в таком же аквариуме, но уже без запаха цихлиды. Для этого в резервуар, из которого вода поступала в аквариум с гуппи, либо помещали эту хищную рыбу, либо оставляли его пустым. В результате подопытные рыбки из популяции 1 оказывались либо в привычной для себя обстановке, чувствуя близость хищника, либо в новой, где запах хищника отсутствовал. Ученые сравнили экспрессию 135 генов в этих двух случаях, получив таким образом представление о ее фенотипической пластичности. Иными словами, оценили ненаследственные изменения экспрессии в ситуации, когда из водоема вдруг исчезают хищники.

Тут-то и выяснилось самое интересное. У подавляющего большинства анализируемых генов (120 из 135, или 89 %) прижизненное ненаследственное изменение экспрессии оказалось направлено в сторону, противоположную эволюционно выгодной. Допустим, например, что хищник надолго исчез из водоема и под действием отбора за несколько поколений экспрессия какого-то гена увеличилась. Как поведет себя тот же ген у рыбки, привыкшей к хищникам, если вдруг поместить ее в среду без хищников? Как оказалось, его экспрессия, скорее всего, уменьшится. А если у другого гена в первой ситуации экспрессия уменьшается, то во второй – увеличивается. Что касается тех 15 генов, у которых экспрессия изменилась в ту же сторону, что и в ходе эволюции, то они не слишком сильно выбиваются из общей

закономерности, поскольку их фенотипическая пластичность оказалась очень слабой, почти нулевой.

Таким образом, выявилась строгая отрицательная корреляция между изменением экспрессии генов под действием отбора и изменением при непосредственном воздействии того же фактора среды, которым определяется направленность отбора (рис. 21.1). Проще говоря, почти вся выявленная фенотипическая пластичность оказалась неадаптивной!

Все, что выгодно увеличить при исчезновении хищников и что действительно увеличивается за несколько поколений жизни в безопасном ручье под действием отбора, на коротком отрезке жизни рыбки, столкнувшейся с отсутствием хищников, почему-то уменьшается, и наоборот.

Однако в полученных результатах нет никакой мистики. Они, разумеется, не означают, что фенотипической пластичности внутренне присуща какая-то особая вредоносность. Они означают совсем другое: по-видимому, неадаптивная пластичность является мощным фактором, ускоряющим эволюционные изменения признаков.

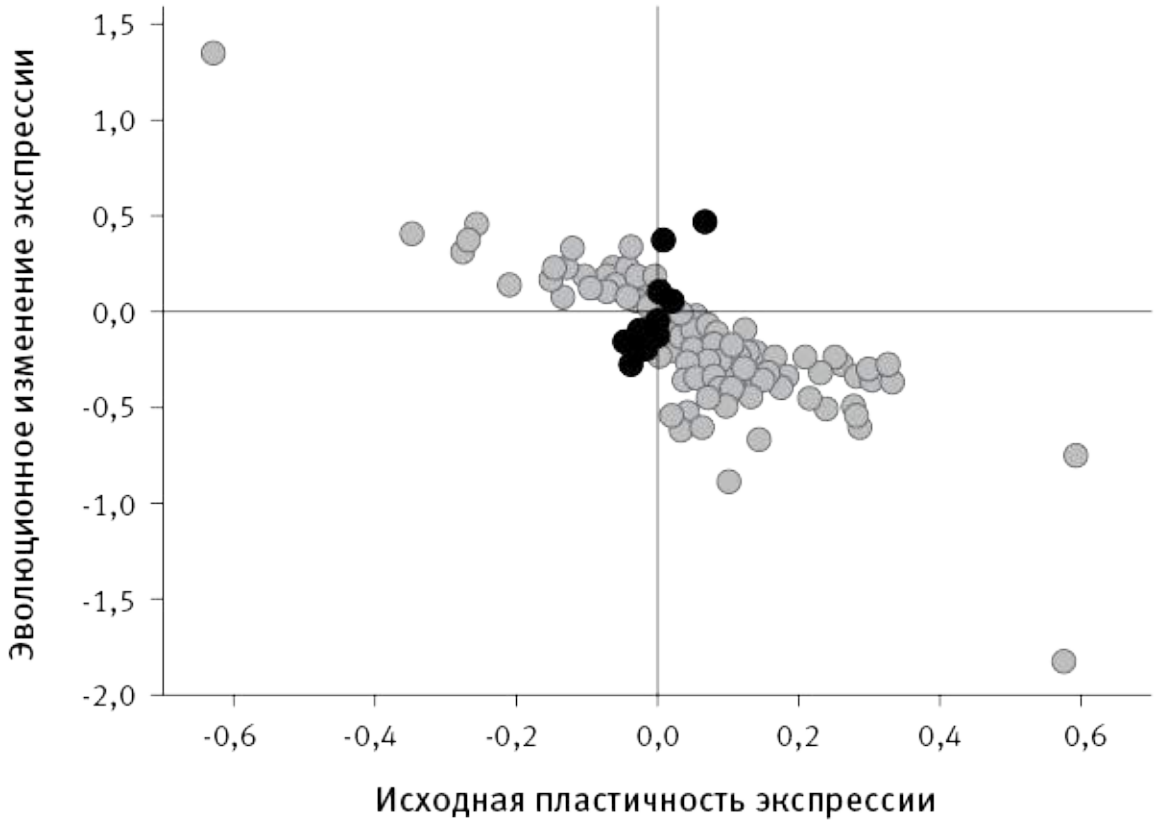


рис. 21.1. Эволюционные изменения уровня экспрессии 135 генов гуппи в ходе адаптации к жизни без хищников (*вертикальная ось*) отрицательно коррелируют с исходной фенотипической пластичностью в предковой популяции (*горизонтальная ось*). Каждый *кружок* соответствует одному гену. *Черными кружками* обозначены 15 генов, у которых эволюционные и пластические изменения экспрессии оказались однонаправленными (а не разнонаправленными, как у всех остальных). Видно, что для этих 15 генов характерна минимальная пластичность экспрессии. По рисунку из *Ghalambor et al., 2015*.

Направленность пластических изменений в основном случайна. Ведь рыбки в природе очень редко сталкиваются с внезапным исчезновением всех хищников в водоеме и очень редко переселяются в новый водоем, где количество хищников резко отличается от привычного. Поэтому у отбора не было возможности обеспечить гуппи надежным механизмом

адаптивной пластичности. Новый стимул – отсутствие запаха хищника – автоматически приводит к пластическим изменениям, направленность которых не находилась до сих пор под действием отбора и потому случайна (не в том смысле, что у нее вообще нет причин, а в том, что причины никак не связаны с ее полезностью или вредностью). Однако от этой направленности во многом зависит дальнейший ход эволюции. Если пластическое изменение оказалось неадаптивным, отбор будет сильнее действовать на признак, смещая его в сторону оптимума. Соответственно, признак будет быстрее эволюционировать. Если же ненаследственное изменение случайно приблизило признак к оптимуму, то действие отбора на признак будет слабее и его эволюция будет идти медленнее. Именно поэтому для большинства признаков, продемонстрировавших быстрый эволюционный ответ на изменение обстановки, оказалась характерна неадаптивная пластичность. Неадаптивный характер пластичности здесь – причина, а быстрая эволюция – следствие.

Если эти рассуждения верны, следует ожидать, что в ходе адаптации к отсутствию хищников фенотипическая пластичность рассмотренных признаков (уровней экспрессии 135 генов) должна уменьшаться. Ведь степень пластичности признака сама является наследственным признаком, способным эволюционировать под действием отбора. В зависимости от обстоятельств отбор может содействовать как увеличению пластичности (расширению нормы реакции), так и ее уменьшению (стабилизации признака). У рассматриваемых 135 генов пластичность экспрессии неадаптивна в среде без хищников, то есть в этих условиях снижает приспособленность. Значит, отбор должен работать против нее – он должен стремиться сузить норму реакции. Это предсказание было проверено и подтвердилось: пластичность уровня экспрессии изученных генов в популяциях 3 и 4 уменьшилась в среднем на 11 %. Этот результат показывает, что интерпретации ученых, скорее всего, верны: неадаптивная пластичность действительно служит мощным фактором, направляющим и ускоряющим эволюцию признаков.

Адаптивная пластичность, напротив, должна ослаблять действие движущего отбора на признак и замедлять его адаптивную эволюцию.

Помимо общетеоретического значения, данная работа может иметь и практическое, связанное с построением предсказательных эволюционных моделей. Исследование показало, что направленность эволюционных изменений (обусловленных, к примеру, глобальным потеплением) можно предсказывать, зная характер фенотипической пластичности. Еще одно потенциально важное практическое применение подобных результатов касается нашей собственной диеты и пищевых адаптаций. Неадаптивная фенотипическая пластичность проявилась, когда в XX веке новые виды высококалорийной пищи в изрядных количествах были привнесены в рацион многих человеческих популяций. При переходе к пищевому изобилию первое поколение едоков заработало многочисленные проблемы, связанные с пластичностью метаболизма, – от ожирения и диабета до сердечно-сосудистых заболеваний. Все это неадаптивные изменения фенотипа в ответ на новые условия. Потребовалось несколько поколений (порой всего 2-3), чтобы эти вредные фенотипические симптомы в некоторых популяциях начали сглаживаться (*Kopelman,* 2000). Однако мы пока не слишком глубоко понимаем конкретику этих сложных процессов. С этой точки зрения исследования, подобные описанному эксперименту на тринидадских гуппи, исключительно наглядны и полезны. Но для глобальных обобщений время еще не пришло.

Исследование № 22
Кишечная бактерия влияет на социальное поведение мышей

Кишечная микрофлора – один из важнейших “факторов среды” для многих животных. Реакции организма на присутствие тех или иных компонентов кишечной микрофлоры могут быть на удивление сложными и многообразными. Эти реакции можно рассматривать как проявление фенотипической пластичности. В таком случае деление наших микроскопических спутников на “хороших” и “плохих”, полезных и вредных, будет зависеть от того, адаптивными или неадаптивными являются пластические изменения, возникающие в ответ на контакт с микробами. При этом, конечно, нужно помнить, что польза и вред всегда относительны: одно и то же изменение фенотипа может оказаться полезным или вредным в зависимости от обстоятельств. В последние годы стали появляться убедительные данные, показывающие, что кишечные бактерии способны влиять даже на такие сложные, “высокоуровневые” признаки, как особенности социального поведения. Здесь мы рассмотрим исследование, показавшее, что бактерия Lactobacillus reuteri *может влиять на социализацию млекопитающих. Известно, что у матерей, страдающих ожирением, дети имеют повышенный риск расстройств аутистического спектра, у них чаще нарушается социальное поведение. Аналогичная закономерность прослеживается и у мышей. В основе этих отклонений, как показали эксперименты, могут лежать изменения кишечной микробиоты. Если самки питались жирной пищей, то у их мышат кишечная микрофлора оказывалась нарушенной. Кроме того, снижалось производство окситоцина в гипоталамусе, слабела реакция системы внутреннего подкрепления на социальные стимулы и, как следствие, пропадал интерес к общению. Но все эти печальные симптомы исчезли, когда мышатам в пищу добавили один-единственный вид кишечных бактерий* – L. reuteri.

По-видимому, эта бактерия стимулирует адаптивную фенотипическую пластичность по признакам социального поведения, направляя развитие мозга в “выгодную” для животного сторону. Предполагается, что кишечные бактерии влияют на развивающийся мозг при посредничестве блуждающего нерва.

Симбиотическая микробиота, в том числе кишечная, влияет на многие аспекты физиологии, поведения и эволюции животных. Состав кишечной микробиоты частично наследуется (например, у млекопитающих бактерии передаются от матери к детям во время родов и при грудном вскармливании), а частично зависит от контактов с другими особями и, конечно, от диеты.

Также известно, что диета матери может влиять на неврологические и поведенческие характеристики потомства. В частности, у людей вероятность расстройств аутистического спектра повышается в полтора-два раза, если мать во время беременности имеет избыточный вес (*Krakowiak et al.,* 2012). Ранее было показано, что у мышей некоторые симптомы, характерные для аутизма (тревожность, стереотипные движения), можно ослабить, добавляя в пищу кишечную бактерию *Bacteroides fragilis*. Впрочем, на социальное поведение мышей и их интерес к общению с сородичами эта процедура не влияет (*Hsiao et*

al., 2013). Но так или иначе, позволительно предположить, что связь между ожирением матери и аутизмом у потомства опосредуется изменениями кишечной микробиоты.

Нейробиологи и микробиологи из Медицинского колледжа Бейлора (США) решили проверить эту гипотезу экспериментально. Поскольку на людях проводить такие опыты невозможно, в качестве модельного объекта снова были выбраны мыши. Основное внимание уделялось нарушениям социального поведения (*Buffington et al.,* 2016).

Для начала нужно было удостовериться, что у мышей, как и (предположительно) у людей, работает цепочка причинно-следственных связей “избыточное питание матери → ожирение → аутизм у потомства”. Для этого самок разделили на контрольную и опытную группы. Контрольных самок держали на стандартной диете, а опытных – на диете с повышенным содержанием жиров, что, как и ожидалось, привело к ожирению.

Затем от всех самок было получено потомство, которое после трехнедельного периода грудного вскармливания в течение четырех недель кормили стандартной (нежирной) пищей. Потомство толстых матерей не отличалось от потомства нормальных матерей по массе тела. Однако по своему социальному поведению они различались радикально: потомки перекормленных матерей демонстрировали резко пониженный интерес к общению по сравнению с потомками нормально питавшихся матерей (рис. 22.1).

Социальное поведение оценивалось разными способами: например, двух незнакомых мышей сажали в камеру и подсчитывали число и длительность контактов. Дизайн другого теста показан на рис. 22.2.

Потомки перекормленных матерей во всех тестах продемонстрировали нарушенное социальное поведение: они не хотели общаться с сородичами и не проявляли характерного для нормальных мышей повышенного интереса к незнакомцам (рис. 22.2).

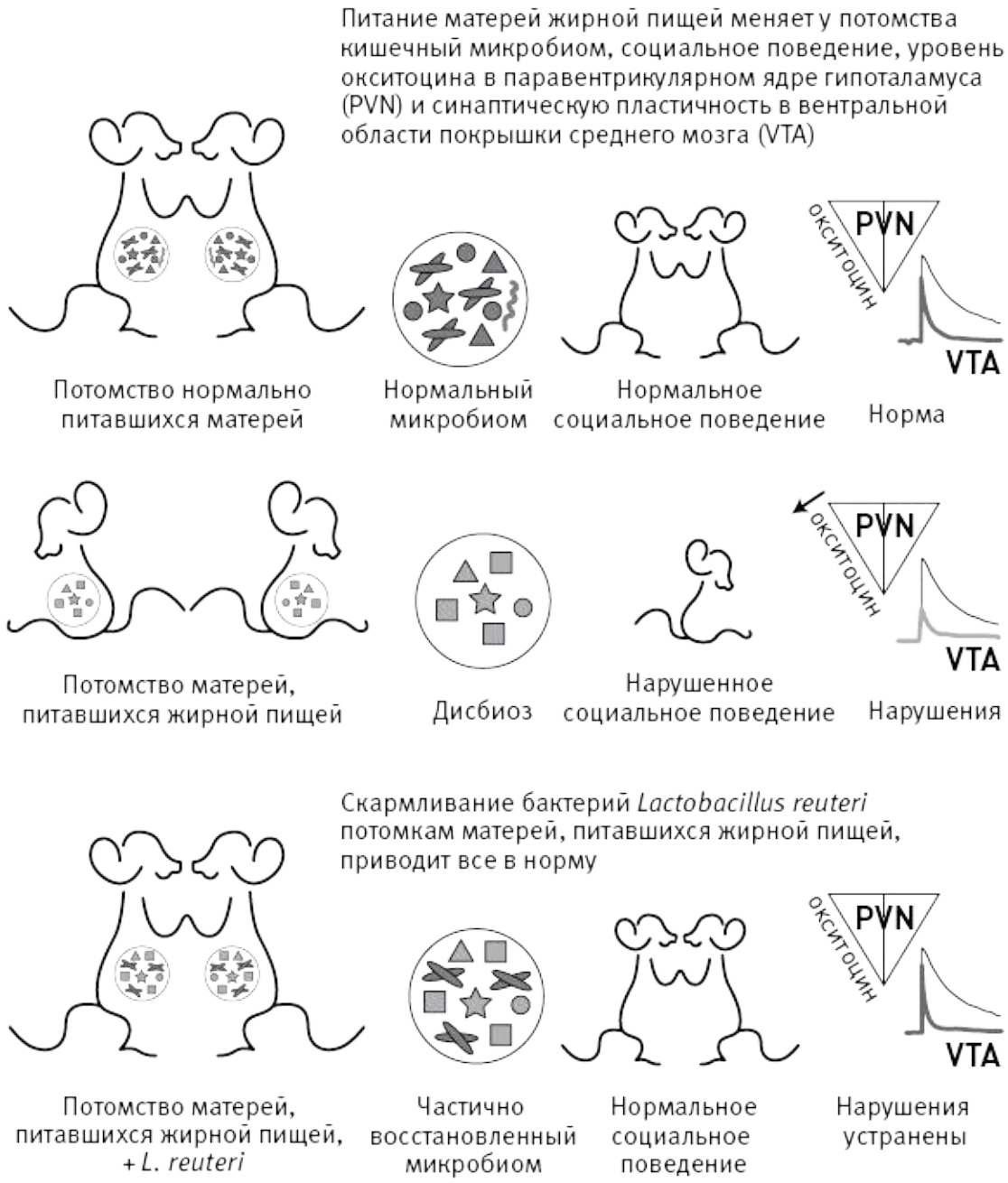


рис. 22.1. Графическое резюме исследования, продемонстрировавшего влияние кишечных бактерий на социальное поведение мышей. Потомство матерей, питавшихся жирной пищей, имеет измененную кишечную микробиоту (дисбиоз), нарушенное социальное поведение, меньшее число производящих окситоцин нейронов в гипоталамусе (PVN – паравентрикулярное ядро

гипоталамуса), а также пониженную синаптическую пластичность в вентральной области покрышки среднего мозга (VTA) в ответ на социальные стимулы. Все это проходит, если искусственно заразить мышей кишечными бактериями *Lactobacillus reuteri*. По рисунку из *Buffington et al., 2016*.

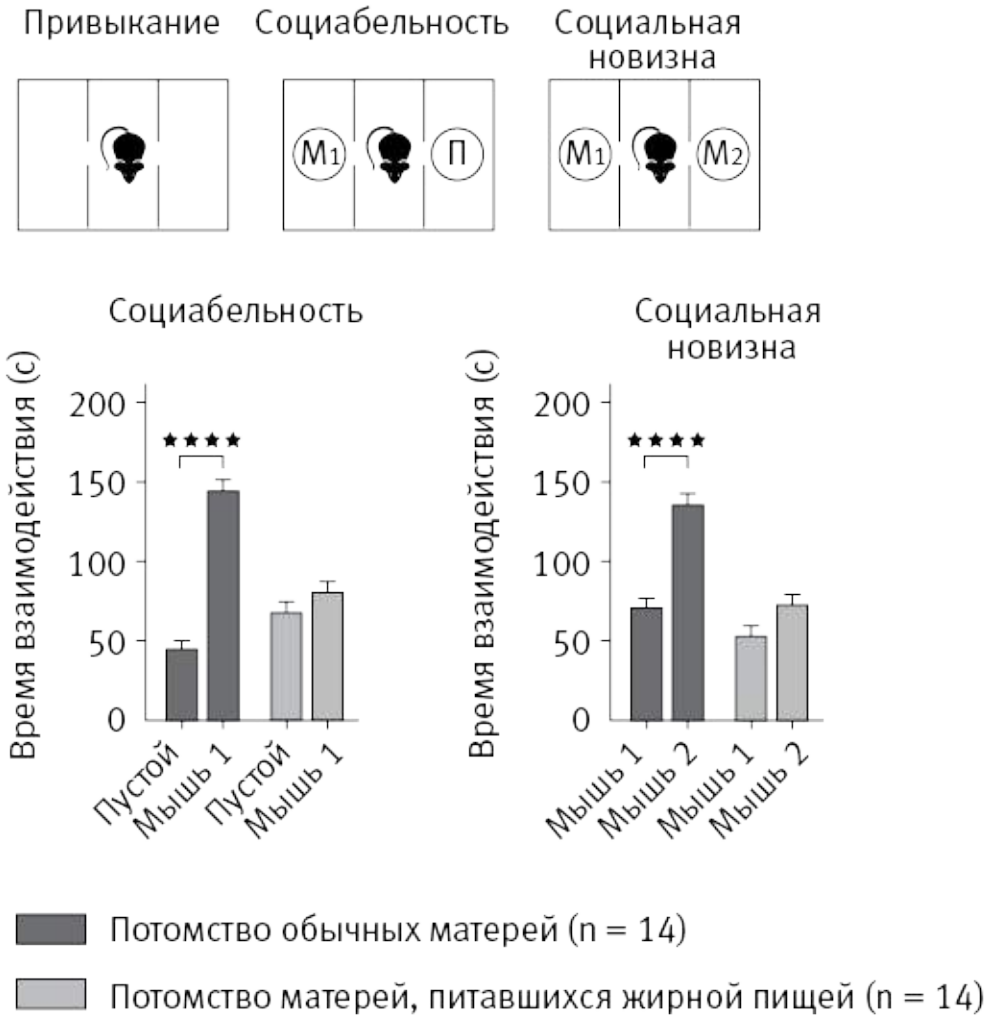


рис. 22.2. Тестирование на социабельность и интерес к незнакомцам. Тестируемую мышь сажают в камеру, подразделенную на три отсека проволочной сеткой, и дают немного освоиться (привыкание). Затем в левый отсек сажают другую мышь (M_1), а правый оставляют пустым (*П*) – и измеряют время, проведенное тестируемым животным около

каждого из двух отсеков (тест на социабельность). После этого в правый отсек сажают еще одну мышь (M_2) и смотрят, привлечет ли незнакомка повышенное внимание тестируемой особи (тест на социальную новизну). По рисунку из *Buffington et al., 2016*.

Анализ микробиоты показал, что структура бактериальных сообществ в кишечнике потомков перекормленных и нормально питавшихся матерей существенно различается, причем у их матерей эти различия примерно такие же. Теперь нужно было выяснить, существует ли связь между измененной кишечной микробиотой и нарушенным социальным поведением.

Мыши практикуют копрофагию, поэтому совместное проживание с другими мышами должно способствовать обмену кишечными бактериями между особями. Оказалось, что если мышонок толстой матери поживет в одном боксе с тремя нормальными мышами 4-5 недель, то его кишечная микробиота становится почти такой же, как у обычных мышей, а социальное поведение полностью нормализуется. В качестве контроля в данном случае использовались потомки перекормленных матерей, жившие с тремя товарищами по несчастью (эти мышата так и остались социально ущербными). Таким образом, результат согласуется с предположением о том, что изменение кишечной микробиоты служит причиной нарушенного социального поведения.

Следующий вопрос – какие именно изменения микробиоты ответственны за асоциальность потомства перекормленных матерей. Может быть, у них в кишечнике живут какие-то особые бактерии, нарушающие социальное поведение? Или, наоборот, у них не хватает каких-то микроорганизмов, обеспечивающих нормальное поведение здоровых мышей? Ученые проверили, что будет, если три потомка перекормленных матерей поживут несколько недель с одной нормальной мышью. Оказалось, что и в этом случае их поведение нормализуется, а нормальная мышь асоциальной не становится. Значит,

дело скорее в том, что в микробиоте асоциальных мышей чего-то не хватает, а не в том, что в ней присутствует что-то вредное.

Тогда мыши, полностью лишенные бактериальной микробиоты (безмикробные), тоже должны быть асоциальными. Это было проверено и подтвердилось: безмикробные мыши показали во всех тестах на социальность примерно такие же результаты, как и потомки перекормленных матерей.

Каким образом кишечные микробы влияют на поведение? Может быть, у мышей с нарушенной микробиотой просто все время болит живот и поэтому им не до общения? Дальнейшие опыты, однако, показали нечто более интересное.

Оказалось, что если искусственно заразить четырехнедельных безмикробных мышей микробиотой здоровых (скармливая помет), то их социальное поведение нормализуется, так же как и состав кишечных бактерий. Этого, однако, не происходит, если такую же процедуру проделать с безмикробными мышами в восьминедельном возрасте (состав кишечной микробиоты нормализуется, а социальное поведение – нет). Фекалии потомков перекормленных матерей, как и следовало ожидать, не обладают таким целительным действием, в каком бы возрасте их ни скармливали безмикробным мышам. Эти результаты показывают, что микробиота, похоже, как-то влияет на развитие мозга мышат.

Метагеномный анализ выявил несколько видов кишечных бактерий, численность которых высока у контрольных мышей, но резко понижена у потомков перекормленных матерей. Сильнее всего (на порядок) сократилась численность бактерии *Lactobacillus reuteri*. Ранее было показано, что присутствие *L. reuteri* влияет на выработку окситоцина (*Poutahidis et al.,* 2013). Таким образом, начал прорисовываться возможный механизм влияния микробиоты на социальное поведение: жирная диета снижает численность *L. reuteri* у матерей и их потомства, что ведет к снижению производства окситоцина в мозге и, как следствие, к асоциальности.

Чтобы проверить эту гипотезу, ученые добавляли живых бактерий *L. reuteri* в воду, которой поили потомство перекормленных матерей в возрасте от 3 до 7 недель. В соответствии с ожиданиями, эта “биодобавка” нормализовала социальное поведение подопытных животных. На обычных мышей она не повлияла – очевидно, потому что у них и так есть достаточное количество *L. reuteri* в кишечнике. Мертвые бактерии *L. reuteri* от асоциальности не излечивают. Неэффективным оказалось и добавление в воду другого вида того же рода, *L. johnsonii*, численность которого тоже понижена у потомков перекормленных матерей.

У потомства матерей, страдавших ожирением, и у безмикробных мышей, помимо асоциальности, наблюдаются и другие симптомы, характерные для аутизма: повторяющиеся действия и повышенная тревожность. Эти симптомы не исчезают ни от добавления *L. reuteri* в воду, ни от скармливания мышатам помета обычных мышей. Правда, ранее было показано, что они снимаются добавлением в пищу человеческой кишечной бактерии *B. fragilis*. Так или иначе, влияние *L. reuteri* весьма специфично: оно затрагивает только социальное поведение, но не другие признаки расстройств аутистического спектра, характерные для мышей с нарушенной кишечной микробиотой.

В полном соответствии с гипотезой, согласно которой *L. reuteri* влияет на социальное поведение через активацию окситоциновой системы мозга, у потомства перекормленных матерей в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, отвечающем за производство окситоцина, оказалось пониженным число нейронов, производящих этот самый окситоцин (при неизменном общем числе нейронов в этом ядре). Добавление *L. reuteri* в питьевую воду нормализует количество выделяющих окситоцин нейронов (рис. 22.1).

Важнейшую роль в социальном поведении млекопитающих играет *система внутреннего подкрепления*, фундамент которой составляют дофаминовые нейроны вентральной области покрышки среднего мозга (VTA, *Ventral Tegmental Area*). Эти нейроны получают окситоциновые сигналы из паравентрикулярного ядра, что повышает

их восприимчивость к другим сигналам (глутаматэргическим), несущим социально значимую информацию. Попросту говоря, от окситоцина, приходящего в VTA из паравентрикулярного ядра, зависит интерес к сородичам и удовольствие, получаемое от общения с ними.

Анализ работы дофаминовых нейронов VTA у мышей показал, что у потомков нормально питавшихся матерей через сутки после десятиминутного общения с незнакомой мышью возбудимость этих нейронов повышена по сравнению с потомками перекормленных матерей. Через сутки после общения со знакомой особью возбудимость этих нейронов одинаково низкая у всех мышей. Таким образом, диета матерей влияет на силу долговременного ответа системы внутреннего подкрепления на социальную новизну.

Наконец, в заключительной серии экспериментов исследователи показали, что искусственное заражение мышат, рожденных от толстых матерей, бактериями *L. reuteri* восстанавливает нормальное реагирование VTA на социальные контакты. Такой же эффект дает и простое закапывание мышам в нос окситоцина.

Таким образом, картинка получается вполне складная и убедительная. Диета с повышенным содержанием жиров у мышей приводит к ожирению (людям, кстати, для этого лучше налегать на углеводы) и резко снижает численность *L. reuteri* в кишечнике самки. Мать передает свою нарушенную микробиоту потомству. Поскольку бактерии *L. reuteri* необходимы для нормального развития окситоцинэргической системы мозга, у такого потомства количество окситоциновых нейронов в гипоталамусе оказывается пониженным. Из-за этого система внутреннего подкрепления (VTA) не учится генерировать приятные чувства в ответ на социальные стимулы – и животные вырастают безразличными к общению.

Механизм влияния *L. reuteri* на производство окситоцина еще предстоит выяснить. Однако есть основания полагать, что тут задействован блуждающий нерв, который передает сигналы от кишечника в мозг, в том числе в паравентрикулярное ядро. Именно

таким путем поступает в мозг, например, информация о кишечных инфекциях, что, в свою очередь, стимулирует иммунную реакцию.

Приложимы ли эти выводы к человеку? Очень может быть. Как уже говорилось, избыточный вес матери повышает вероятность расстройств аутистического спектра у детей. Известно, что у многих людей с такими расстройствами нарушена кишечная микробиота. Известно также, что ожирение сопровождается изменениями кишечной микробиоты у людей и других приматов. Поскольку *L. reuteri* излечивает “аутичных” мышат от асоциальности, а бактерия *B. fragilis* снимает повышенную тревожность и повторяющиеся действия, вполне можно допустить, что правильно подобранный комплекс кишечных бактерий окажется эффективным средством лечения симптомов аутизма не только у мышей.

Здесь можно еще порассуждать о том, что бактериям самим может быть выгодно стимулировать общительность своих хозяев и особенно интерес к незнакомцам, поскольку это помогает микробам заражать новых хозяев. Продолжая эту линию рассуждений, можно пофантазировать о возможной роли микробиоты в эволюции социального поведения в целом и отдельных его форм в частности, включая даже религиозные культы (как то ли в шутку, то ли всерьез предположил известный популяризатор науки, биолог Александр Панчин с соавторами; см. *Panchin et al.,* 2014). Однако на данный момент это не более чем фантазии.

Исследование № 23
Экстракт из старых сородичей ускоряет старение

Одной из причин старения многие специалисты считают накопление с возрастом молекулярных “повреждений” той или иной природы. Для проверки этой гипотезы американские и корейские биохимики провели эксперименты на трех модельных объектах – дрожжах, дрозофилах и мышах. Подопытные организмы кормили экстрактами из молодых или старых сородичей. Оказалось, что во всех трех случаях диета, основанная на экстракте из старых сородичей, ускоряет старение. Результаты согласуются с предположением о том, что с возрастом в организме накапливаются вредные вещества, снижающие жизнеспособность, и в этом состоит одна из причин старения.

Хотя причины и механизмы старения изучаются очень интенсивно, в этом вопросе до сих пор много неясного. Одной из самых общих причин старения считается накопление с возрастом разнообразных изменений на молекулярном уровне, будь то изменения экспрессии

генов, их метилирования, концентраций тех или иных метаболитов, накопление соматических мутаций или окислительный стресс. Впрочем, не все исследователи согласны с тем, что накопление молекулярных повреждений играет в старении существенную роль. Главная проблема здесь в том, что такие повреждения очень разнообразны и зависят от огромного множества генетических и средовых факторов. Поэтому их вклад в старение трудно доказать или тем более измерить.

Группа американских и южнокорейских ученых под руководством биохимика Вадима Гладышева из Гарвардской медицинской школы (США) провела серию простых и наглядных экспериментов для проверки гипотезы, согласно которой молекулярные изменения, происходящие в организме со временем, вносят вклад в старение (*Lee et al.,* 2017). Исследователи рассудили, что если это так, то диета, основанная на экстракте из пожилых сородичей, должна ускорять старение. Конечно, далеко не все “старческие” вещества, содержащиеся в таком экстракте, будут усвоены организмом. Но ведь какие-то будут, и этого может оказаться достаточно для проявления искомого эффекта.

Известно, что диета сильно влияет на продолжительность жизни и скорость старения. Выявлены и неплохо изучены два ключевых сигнальных каскада, обеспечивающие связь между тем, что мы едим, и тем, сколько мы живем: каскад с участием инсулина / инсулиноподобного фактора роста и каскад с участием регуляторного белка mTOR. Если допустить, что какие-то эндогенные (внутренние) метаболиты, накапливающиеся с возрастом, влияют на работу этих каскадов (которые, в свою очередь, влияют на старение и продолжительность жизни), то почему бы этим каскадам не реагировать аналогичным образом на те же метаболиты, усвоенные с пищей? Каким бы странным и неожиданным ни казалось такое предположение на первый взгляд, оно, безусловно, заслуживает экспериментальной проверки.

Опыты были проведены на трех классических модельных объектах, широко используемых в геронтологии: на дрожжах *Saccharomyces*

cerevisiae, плодовых мушках *Drosophila melanogaster* и мышах *Mus musculus*.

Опыт на дрожжах. Идея использовать одноклеточный организм в качестве модели для изучения старения может показаться странной, однако почкующиеся дрожжи хорошо для этого подходят. “Продолжительность жизни” дрожжей оценивают двумя способами. Во-первых, можно поместить дрожжевые клетки в среду с ограниченным количеством глюкозы и подождать, пока вся глюкоза будет съедена. После этого дрожжи переходят на питание менее приятными для них веществами, такими как этанол и ацетат. При этом они перестают делиться, их жизнеспособность постепенно снижается, а смертность растет. В таком случае оценивают *хронологическую продолжительность жизни* дрожжевых клеток, которая определяется как время от вхождения в стационарную фазу (когда клетки перестают размножаться) до смерти. Снижение жизнеспособности дрожжей в этих условиях по многим биохимическим параметрам похоже на старение постмитотических (переставших делиться) клеток многоклеточных организмов. Во-вторых, когда дрожжи используются в качестве модели старения делящихся клеток, оценивают *репликативную продолжительность жизни*, измеряемую как число дочерних клеток, которые данная дрожжевая клетка в благоприятных условиях успеет отпочковать, пока не умрет.

Ученые изготовили питательную среду для дрожжей на основе экстрактов из молодых дрожжевых клеток (хронологический возраст которых составлял 3 дня) и из старых (8 дней). В таких экстрактах содержится достаточное для роста дрожжей количество всех питательных веществ, кроме глюкозы, которую добавляли отдельно.

Оказалось, что дрожжи, культивируемые на “молодой” питательной среде, живут дольше, чем такие же дрожжи, выращиваемые на “старой” (рис. 23.1). Выяснилось также, что экстракт старых клеток сокращает жизнь дрожжам в том числе и в очень высоких концентрациях. То есть дело не в том, что в “старом” экстракте не хватает чего-то полезного (иначе повышение концентрации сгладило бы эффект), а в том, что в нем присутствует что-то вредное. Дополнительные эксперименты показали,

что низкомолекулярная фракция дрожжевого экстракта сильнее влияет на продолжительность жизни, чем высокомолекулярная. Это логично, поскольку низкомолекулярные соединения легче усваиваются клетками.

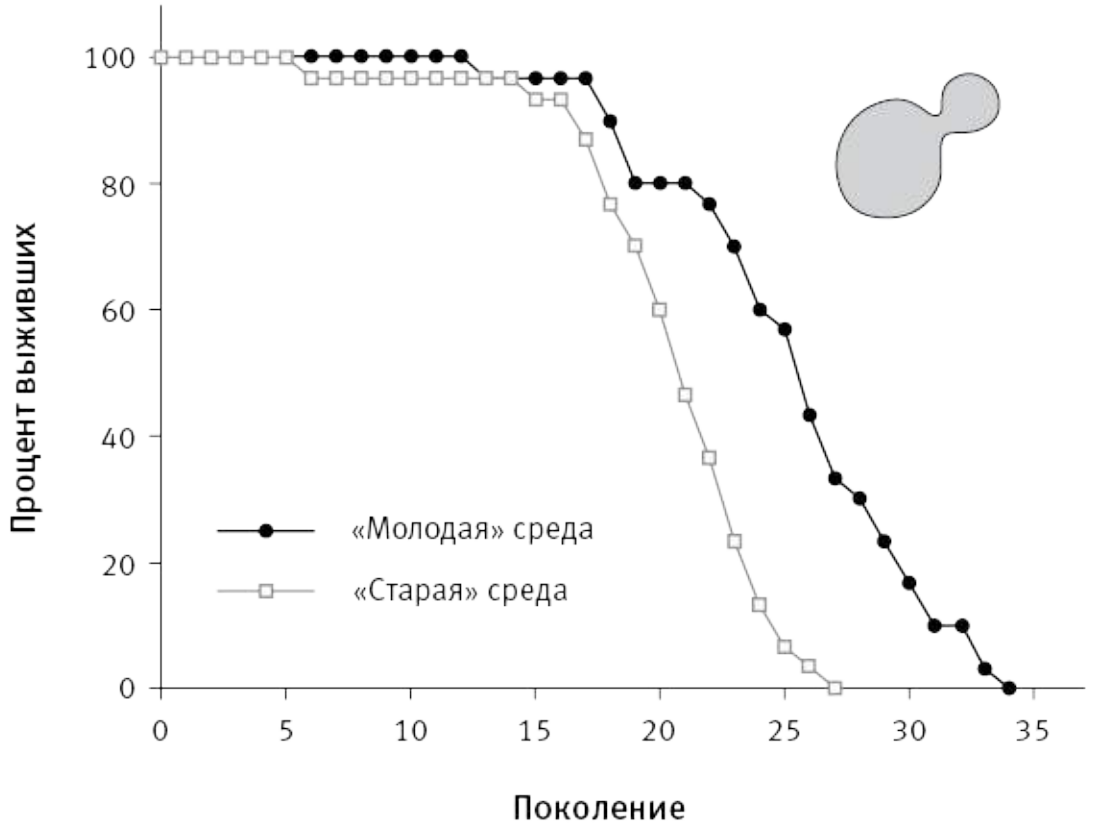


рис. 23.1. *Выживаемость дрожжей на “молодой” и “старой” питательной среде. По вертикальной оси – процент выживших клеток, по горизонтальной – число отпочкованных дочерних клеток (репликативный возраст). По рисунку из Lee et al., 2017.*

Опыт на дрозофилах. Простейший лабораторный корм для дрозофил готовят на дрожжевой основе (50-60 г свежих дрожжей долго варят в литре воды) с сахаром и еще кое-какими добавками. Исследователи заменили в этом рецепте вареные дрожжи на экстракт молодых или старых дрозофил. Для приготовления экстракта молодые мухи (в возрасте 3–5 дней после выхода из куколки) живьем замораживались

в жидком азоте. Затем их толкли в порошок, разводили в воде и центрифугировали. При этом все нерастворимое выпадало в осадок, а супернатант (надосадочную жидкость) использовали вместо дрожжей в рецепте мушиного корма. Для “старого” корма использовали мух, умерших естественной смертью в возрасте 30–60 дней. Количество мушиного экстракта, добавляемого в корм, подбирали таким образом, чтобы содержание белков в нем оставалось неизменным по сравнению со стандартным кормом на дрожжевой основе.

Оказалось, что на “молодой” диете самки дрозофил живут в среднем дольше, чем на “старой”. Самцов не тестировали попросту потому, что у экспериментаторов не хватило заготовленных на корм старых мух, такое тоже случается в науке. Таким образом, закономерность, обнаруженная у дрожжей, оказалась справедливой и для самок дрозофил.

Опыт на мышах. Чтобы протестировать группу мышей на продолжительность жизни, требуется много корма, ведь мыши живут года два-три, а иногда и больше. Поэтому можно понять исследователей, решивших не связываться с массовой заготовкой мышиного мяса и использовавших более доступный материал – мясо молодых (трехлетних) и старых (двадцатипятилетних) самцов благородного оленя. Этих животных разводят на фермах, поэтому добыть оленя нужного возраста не составляет большого труда. Содержание белков и жиров в мышцах молодых и старых оленей различается (у молодых больше белка и меньше жира), что может влиять на продолжительность жизни тех, кто ими питается. Поэтому ученым пришлось сбалансировать “молодую” и “старую” диету по белку, жиру и калорийности путем смешивания стандартного мышиного корма с оленьим мясом в разных пропорциях.

Диета не повлияла на продолжительность жизни самцов мышей, зато по самкам результаты получились такие же, как по дрожжам и дрозофилам: на “старой” диете самки прожили меньше (на 13 %), чем на “молодой”.

Таким образом, на всех трех объектах было показано, что “старая” диета сокращает жизнь по сравнению с “молодой”. Этот результат согласуется с предположением, согласно которому молекулярные изменения, происходящие с возрастом, негативно сказываются на жизнеспособности, а “плохая биохимия”, характерная для старых организмов, может негативно влиять на продолжительность жизни тех, кто ими питается.

Данное исследование отличается от большинства научных статей, публикуемых сегодня в высокорейтинговых журналах, своей удивительной простотой и дерзостью. Использованные методы уязвимы для критики. Например, молодые дрозофилы для приготовления экстракта замораживались живьем, а старые – посмертно, так что отличались они не только возрастом. Симбиотические микроорганизмы – бактерии и дрожжи, живущие в кишечнике и на поверхности тела дрозофил, – могли пережить замораживание и затем размножиться на мушином корме, влияя на продолжительность жизни тестируемых мух (причем известно, что состав мушиной микробиоты с возрастом меняется). У тестируемых дрожжей измеряли репликативный возраст, однако для приготовления питательной среды клетки сортировали по хронологическому (потому что так проще). Самцов дрозофил, как упоминалось выше, не тестировали вообще. Первые два вида кормили экстрактами конспецифичных организмов, а мышей – не мышатиной, а олениной (поскольку трудно запасти столько мышатины).

Проведенные опыты должны быть многократно повторены другими исследователями, прежде чем мы получим право делать на их основе далеко идущие выводы. Но все же совпадение результатов, полученных на трех модельных объектах, впечатляет. Будем надеяться, что дальнейшие исследования скоро покажут, насколько общий характер имеет обнаруженная закономерность и какие именно “старческие вещества” негативно сказываются на продолжительности жизни.

Исследование № 24
Что общего у голых землекопов и “голых обезьян”?

Голые землекопы и люди отличаются от своих родственников (грызунов и приматов соответственно) двумя редкими особенностями: высоко развитой социальностью и долголетием. Российские и германские биологи проанализировали факты, свидетельствующие о том, что у этих двух видов млекопитающих есть еще одна важная общая черта – ювенилизация (неотения), то есть задержка развития, ведущая к сохранению у взрослых особей ряда детских и даже эмбриональных признаков. Не исключено, что все три необычные особенности голых землекопов и “голых обезьян” – социальность, долголетие и неотения – эволюционно связаны между собой.

Голые землекопы (рис. 24.1) – удивительные эусоциальные млекопитающие, существование которых было предсказано биологом Ричардом Александером, специалистом по эволюции социальности, еще

до того, как образ жизни этих грызунов стал известен науке (*Alexander,* 1974).

Голые землекопы обладают целым рядом уникальных особенностей. По словам того же Александера (который всерьез занялся изучением голых землекопов, когда выяснилось, что предсказанные им эусоциальные роющие грызуны реально существуют), эти животные так же резко выделяются среди грызунов, как люди – среди приматов.

Одним из самых удивительных свойств голых землекопов является их долголетие. В лаборатории они могут жить до 30 лет и более. Предел до сих пор не установлен, поскольку голых землекопов не так давно начали содержать в неволе. Другие грызуны такого же размера (голый землекоп – зверек чуть крупнее мыши) живут раз в десять меньше. Неудивительно, что геронтологи, ищущие способы продления человеческой жизни, возлагают большие надежды на изучение голых землекопов.

Как долго живут голые землекопы в природных условиях, точно не известно, но это, судя по всему, сильно зависит от их социального статуса. Размножающиеся особи (царица и ее мужья, которых обычно бывает от одного до трех) защищены от хищников (змей) и прочих невзгод стараниями неразмножающихся рабочих особей и могут жить очень долго. Чем дольше они проживут, тем больше потомков оставят. Что касается рабочих, то они часто становятся добычей тех же змей или погибают в кровавых схватках с рабочими из соседних колоний. Поэтому средняя продолжительность их жизни, по-видимому, невелика. Однако необходимо помнить, что у голых землекопов, в отличие от многих эусоциальных насекомых, рабочие особи сохраняют реальный шанс на участие в размножении. Например, рабочая самка может занять место умершей царицы (самки в таких случаях отчаянно дерутся за “право на престол”, который в итоге достается сильнейшей). Таким образом, чтобы оставить потомство, нужно не только дождаться своего шанса, но и сохранить хорошую физическую форму к тому моменту, когда этот шанс появится. Поэтому не исключено, что голому землекопу “выгодно” (с точки зрения распространения своих генов) подольше

не стареть, даже если он не царь или царица, а простой рабочий. Выразимся более корректно: социальный образ жизни голых землекопов мог способствовать отбору на замедленное старение.

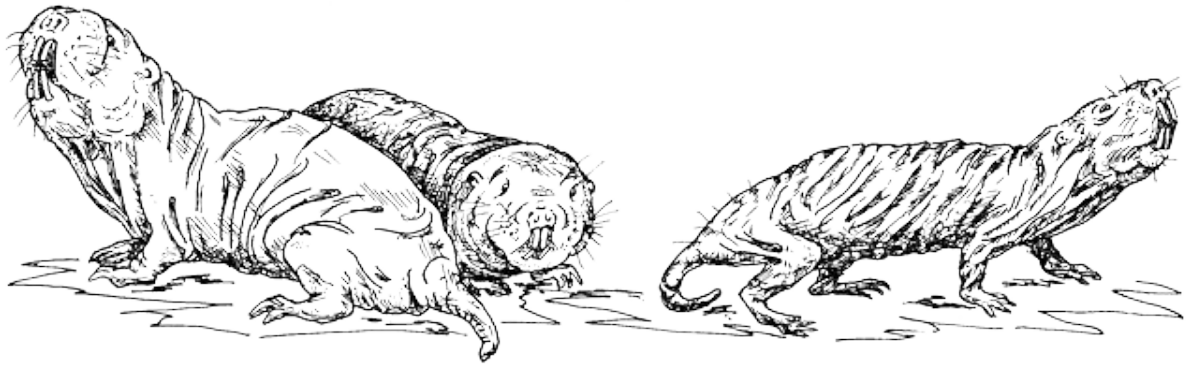


рис. 24.1. Молодые голые землекопы (*слева*) и тридцатилетний патриарх – размножающийся самец (муж царицы). Хотя и видно, что он несколько усох с возрастом (саркопения и утрата подкожного жира – “старческие” признаки), он по-прежнему бодр, исправно исполняет свои супружеские обязанности и умирать вовсе не собирается.

Судя по всему, процесс старения у голых землекопов действительно замедлен. Они не просто долго живут: многие “старческие” болезни, частота которых резко растет с возрастом у мышей и других млекопитающих (включая онкологические заболевания, диабет, многие сердечно-сосудистые и неврологические патологии), редко встречаются у голых землекопов и еще реже становятся причиной смерти. В лабораторных условиях у них не только наблюдается низкая смертность, но и совершенно не выражен рост смертности с возрастом (часто приравниваемый к самому понятию “старение”). В лаборатории (возможно, как и в природе) землекопы погибают чаще всего в драках с сородичами.

Вопрос о том, что общего у голых землекопов и людей, на первый взгляд напоминает аналогичный вопрос из “Алисы в Стране чудес” (чем

ворон похож на письменный стол?). Но это только на первый взгляд. Люди выделяются среди приматов не только высоко развитой социальностью, как голые землекопы – среди грызунов, но и долголетием. Рекордная продолжительность жизни шимпанзе – 59,4 года, для горилл и орангутанов числа очень близкие (60,1 и 59,0), а человеческий рекорд – 122,5 года, то есть вдвое больше. Кроме того, у шимпанзе даже в идеальных условиях наблюдается быстрый рост смертности с возрастом, тогда как у современных людей в развитых обществах смертность лет до 60-70 остается низкой и растет с возрастом очень медленно (правда, потом ее рост ускоряется).

В обзорной статье, опубликованной недавно в журнале *Physiological reviews*, группа российских и германских биологов под руководством академика Владимира Скулачева проанализировала факты, свидетельствующие о том, что у голых землекопов и “голых обезьян” есть еще одна важная общая особенность. Она состоит в том, что у обоих видов во взрослом состоянии сохраняется множество черт, характерных для детенышей или даже эмбрионов близких видов (*Skulachev et al.,* 2017).

Отдельные признаки *неотении* в широком смысле, или *ювенилизации* (то есть замедления развития отдельных органов и систем организма), у голых землекопов уже отмечались некоторыми учеными, начиная с Ричарда Александера. Новизна обсуждаемой работы состоит в том, что ее авторы попытались, во-первых, составить наиболее полный перечень неотенических признаков у голых землекопов, во-вторых – обсудить возможные причинно-следственные связи между неотенией, социальностью и долголетием.

Признаки неотении у голых землекопов. Некоторые ювенильные черты голых землекопов заметны сразу – например мелкие (по сравнению с ближайшей родней) размеры и почти полное отсутствие волосяного покрова. Мышата тоже рождаются безволосыми, но голые землекопы остаются такими всю жизнь. Еще у голых землекопов полностью отсутствуют ушные раковины (у их родни они развиваются

вскоре после рождения) и мошонка, которая у самцов крыс и мышей развивается к трехнедельному возрасту.

Другие “детские” черты обнаруживаются на молекулярном и клеточном уровнях. Например, нейроны головного мозга у голых землекопов весьма устойчивы к аноксии (кислородному голоданию). Такая устойчивость типична для новорожденных млекопитающих (она помогает не задохнуться во время родов), но с возрастом теряется. Голые землекопы сохраняют ее на всю жизнь. В развитии и работе мозга голых землекопов обнаружено множество других эмбриональных и детских признаков (включая активное формирование новых нейронов – нейрогенез – и сохранение высокого уровня пластичности), что свидетельствует об общей ювенилизации мозга и во многом объясняет устойчивость голых землекопов к “старческим” нейродегенеративным процессам (*Penz et al.,* 2015).

О замедлении развития свидетельствуют и такие признаки, как долгая беременность (66–84 дня против 20 у мыши) и позднее наступление полового созревания. Самки мышей начинают плодиться в полуторамесячном возрасте, а самки голых землекопов – самое раннее в 7,5 месяца, а обычно позже (вплоть до 16 лет), в зависимости от того, когда им удастся занять место царицы. Плодовитость у большинства млекопитающих максимальна в начале взрослой жизни и с возрастом снижается, а у голых землекопов – растет.

Уровень важнейшего антиоксидантного фермента митохондрий, супероксиддисмутазы 2, у мышей снижается с возрастом, а у голых землекопов – нет. Это справедливо и для других ферментов с подобными функциями. Более того, у голых землекопов, в отличие от других млекопитающих, с возрастом не растет уровень свободных радикалов в митохондриях. Клетки голых землекопов устойчивее к оксидантам, таким как H_2O_2. Все это может быть напрямую связано с задержкой старения.

Еще одна ювенильная черта голых землекопов – слабая способность к поддержанию постоянной температуры тела, что характерно для новорожденных млекопитающих. Признаки ювенилизации

и замедленного развития (включая замедленное старение) отмечены также в строении легких, костей, кровеносных сосудов, митохондрий скелетных мышц и т. д. Приведенный в статье список неотенических черт голых землекопов насчитывает в общей сложности 43 пункта. Эти данные хорошо согласуются с предположением о том, что голые землекопы – неотенические животные, у которых, по сравнению с другими грызунами, замедлены многие онтогенетические процессы, включая старение.

Признаки неотении у человека. Давно замечено, что по целому ряду признаков люди больше похожи на детенышей обезьян, чем на взрослых. По-видимому, в ходе антропогенеза у наших предков произошла ювенилизация, затронувшая не только многие морфологические признаки (рис. 24.2), но и особенности мозга и поведения. В частности, предполагается, что отбор на пониженную внутригрупповую агрессию (детский признак у многих млекопитающих), происходивший на ранних этапах антропогенеза, мог попутно привести к ювенилизации ряда других признаков, подобно тому как это произошло с одомашненными лисицами в знаменитом опыте академика Дмитрия Беляева (*Труп,* 2007).

Давно известные факты о замедленном развитии ряда признаков у людей по сравнению с другими обезьянами недавно дополнились важнейшим массивом информации по экспрессии генов в мозге. Сравнение возрастных изменений экспрессии многих ключевых генов, связанных с развитием неокортекса и синаптической пластичностью, у человека и других обезьян привело исследователей к выводу о “транскрипционной неотении” человеческого мозга (*Somel et al.,* 2009). Как и у голого землекопа по сравнению с другими грызунами, на молекулярном и клеточном уровнях развитие человеческого мозга оказалось сильно растянутым во времени по сравнению с шимпанзе и макаками. Например, в префронтальной коре максимальная экспрессия генов, связанных с формированием синапсов, у шимпанзе и макаков наблюдается в возрасте одного года, а у человека – в пять

лет.

рис. 24.2. *Череп взрослого мужчины (слева) по ряду признаков больше похож на череп детеныша шимпанзе (в центре), чем взрослого самца (справа).*

С одной стороны, очевидно, что растянутое во времени развитие человеческого мозга связано с его большим объемом и с трудностью прохождения большеголовых детенышей через родовые пути. С другой стороны, это не отменяет того факта, что налицо замедление онтогенетических процессов (в том числе – отсрочка момента прекращения роста мозга), то есть неотения в широком смысле. К тому же не будем забывать, что аналогичное замедление характерно и для голого землекопа, хотя итоговый объем его мозга примерно такой же, как у мыши.

Таким образом, старая идея о том, что в ходе антропогенеза произошло замедление ряда онтогенетических процессов, подтверждается новыми данными.

Социальность, неотения и долголетие: есть ли между ними связь? Итак, голых землекопов и людей объединяют, помимо долголетия и исключительно высоко развитой социальности, также и многочисленные неотенические черты. Что это – случайное

совпадение? Или между этими тремя особенностями действительно существует связь?

Корреляция между неотенией и долгожительством представляется довольно естественной. Хотя мы пока еще мало знаем о механизмах регуляции темпов развития (в частности, неясно, существуют ли некие единые “онтогенетические часы”, или скорость развития на разных этапах контролируется разными молекулярными системами), очевидно, что тайминг развития разных подсистем организма и этапов онтогенеза – если не всех, то хотя бы некоторых – может быть взаимосвязан. Поэтому замедление одних процессов способно автоматически повлечь за собой замедление других. Например, отбор на замедленное старение может привести, в качестве побочного эффекта, к задержке развития неокортекса и волосяного покрова. Или наоборот: отбор на замедленное развитие какого-то органа может привести к общему замедлению онтогенеза и продлению жизни. Ведь старение – закономерный этап жизненного цикла, зависящий от генов и “запрограммированный” в геноме точно так же, как и другие онтогенетические процессы (это утверждение верно вне зависимости от того, является ли старение адаптацией, поддерживаемой отбором, или побочным эффектом ослабления отбора с возрастом; см. ниже). Кроме того, можно предположить, что если отбор одновременно поддерживает замедление сразу нескольких онтогенетических процессов (например, развития мозга – чтобы дети не рождались со слишком большими головами и лучше обучались в детстве, а старения – из-за возросшей роли бабушек и дедушек в заботе о потомстве и в передаче знаний), то в такой ситуации вероятность формирования целого комплекса неотенических изменений повышается. Следовательно, не исключено, что неотения и долголетие были приобретены голыми землекопами и людьми в едином комплексе, как два взаимосвязанных признака.

Какая связь может быть между неотенией/долголетием и высоко развитой социальностью? Рассмотрим две альтернативные гипотезы. Первая из них упоминается в обсуждаемой статье и основана на представлении о том, что старение – это адаптация на благо группы

(или популяции), повышающая приспособляемость организмов. Эту идею высказывал еще Август Вейсман в XIX веке, и, хотя большинство современных геронтологов ее отвергают, Владимир Скулачев – убежденный и последовательный ее сторонник. По мнению Скулачева, старение повышает эффективность естественного отбора и поэтому идет на пользу популяции в долгосрочной перспективе. Старение как признак, вредный для индивида, но полезный для группы, может поддерживаться такими формами отбора, как групповой, родственный или “отбор второго порядка на эволюционную перспективность”, реальность которого была продемонстрирована в долгосрочном эволюционном эксперименте Ричарда Ленски (об этом мы рассказывали в книге “Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий”).

В рамках идеи адаптивного старения связь долголетия с социальностью объясняется тем, что социальность у людей и голых землекопов резко ослабляет действие естественного отбора – и поэтому стареть ради повышения его эффективности становится бессмысленно. У землекопов ослабление отбора связано с тем, что многочисленные рабочие особи, которые сами не размножаются, а потому как бы не участвуют в эволюционном процессе, надежно оберегают царицу и ее мужей от всех невзгод. У людей к защищенности добавляется еще и то, что адаптация к переменчивой среде у нас теперь идет за счет культурно-социального и научно-технического развития, а не за счет биологической эволюции. Естественный отбор становится неактуален, старение как способ повысить его эффективность теряет смысл – и “генетическая программа старения” деградирует.

Альтернативное объяснение можно дать в рамках так называемой классической эволюционной теории старения, которая основана на идее об ослаблении естественного отбора с возрастом. Даже нестареющий организм, жизнеспособность которого не зависит от возраста, не бессмертен: рано или поздно он все равно погибнет из-за хищника, болезни или стихийного бедствия. Вероятность дожить до возраста *X* у нестареющего организма экспоненциально убывает по мере роста *X*. Чем ниже вероятность дожить до данного возраста, тем слабее

действие отбора на мутации, фенотипический эффект которых проявляется в таком возрасте или позже. Из этого следует неизбежность накопления вредных мутаций с поздними эффектами, которые и становятся причиной старения. Кроме того, существуют аллели, повышающие жизнеспособность или плодовитость в раннем возрасте ценой ускоренного снижения жизнеспособности с возрастом. Такие аллели распространяются, потому что их ранние фенотипические эффекты “важнее” для отбора (сильнее влияют на итоговую приспособленность), чем поздние.

Классическая эволюционная теория старения предсказывает, что повышенная смертность, вызываемая внешними причинами (например, хищниками или наводнениями), особенно неизбирательная (не зависящая от состояния организма), должна способствовать эволюции ускоренного старения и сдвигу репродукции на ранний возраст (стратегия “живи быстро, умри молодым”). При этом поздние стадии жизненного цикла, до которых почти никто не доживает из-за высокой “внешней” смертности, “атрофируются” под грузом мутаций, подобно неиспользуемому органу. И наоборот, снижение “внешней” безвыборочной (не зависящей от возраста) смертности должно способствовать эволюции отсроченного старения и продлению жизни, то есть снижению “внутренней” смертности. Ведь теперь у особей есть шанс дожить до почтенного возраста, а значит, мутации, снижающие позднюю приспособленность, перестают быть невидимыми для отбора и начинают выбраковываться. Эти идеи подробно изложил и обосновал выдающийся эволюционист Джордж Уильямс в знаменитой статье 1957 года “Плейотропия, естественный отбор и эволюция старения” – одной из самых цитируемых работ в эволюционной биологии (*Williams,* 1957).

С этой точки зрения социальность и у голых землекопов, и у людей может способствовать долголетию просто потому, что она делает жизнь более защищенной и снижает безвыборочную “внешнюю” смертность, тем самым содействуя отбору на долголетие. Например, мышь с мутацией, замедляющей старение, вряд ли оставит больше потомков,

чем обычная мышь. Ведь их обеих, скорее всего, кто-нибудь съест задолго до того возраста, когда мыши начинают слабеть от старости. Совсем другое дело, если вы – царица голых землекопов, сидящая в надежном подземном убежище в окружении армии верных защитников. Тогда у вас есть хороший шанс прожить долгую и плодотворную жизнь, и чем дольше вы сможете сопротивляться старости, тем больше потомков оставите. Таким образом, в рамках данной модели мы предполагаем, что социальность не ослабляет, а, наоборот, усиливает действие отбора – по крайней мере на признаки, проявляющиеся в позднем возрасте.

Какое из этих объяснений ближе к реальности, покажут будущие исследования.

Исследование № 25
Промышленный меланизм бабочек получил генетическое объяснение

Промышленный меланизм березовой пяденицы давно вошел в учебники как яркий пример эволюции в действии. Напомним его суть: в индустриальных районах в связи с потемнением стволов деревьев распространилась черная (меланистическая) форма березовой пяденицы, которая стала быстро вытеснять преобладавшую ранее светлую форму, менее заметную на светлых стволах. Хотя все, кто хоть немного интересуется эволюционной биологией, слышали про эту историю, до недавних пор не было известно, что за мутация породила меланистическую форму. Лишь в 2016 году британские генетики выяснили, что появление темных бабочек было связано со встраиванием транспозона в ген cortex*, регулирующий деление клеток. Одновременно другая группа исследователей обнаружила, что варианты (аллели) этого гена связаны с различными элементами орнамента у самых разных бабочек. Судя по всему, ген* cortex *был привлечен к раскрашиванию крыльев еще на заре эволюции бабочек. Каким образом регулятор клеточных делений управляет окраской крыльев, пока неясно.*

Черная форма *carbonaria* березовой пяденицы (*Biston betularia*) впервые была зарегистрирована в Манчестере в 1848 году. В дальнейшем она стала быстро распространяться. Во время промышленной революции в Англии из-за загрязнения воздуха резко сократилось количество лишайников на стволах деревьев. Поэтому бабочки исходной, светлой формы (*typica*), незаметные на фоне светлых лишайников, стали бросаться в глаза на темной голой коре. Избирательное выедание птицами светлых бабочек привело к тому, что частота встречаемости формы *carbonaria* в промышленных районах Англии выросла с 0 до 99 %. Но триумф черных бабочек был недолгим: в 1960–1970-е годы борьба с загрязнением воздуха стала приносить ощутимые плоды – и лишайники постепенно вернулись на стволы деревьев. Частота встречаемости формы *carbonaria* начала снижаться и к настоящему времени упала до 5 %. Аналогичные процессы на фоне индустриализации происходили с несколькими десятками видов бабочек в разных странах.

Промышленный меланизм березовой пяденицы давно вошел в учебники как типичный пример эволюционных изменений под действием отбора в изменившихся условиях среды. Пожалуй, это вообще самый известный широкой публике пример наблюдаемой эволюции. При этом, как ни странно, до сих пор не была идентифицирована конкретная мутация, от которой у бабочек почернели крылья. Лишь недавно удалось, комбинируя классические методы генетики (то есть скрещивание и анализ расщепления признаков у потомства) и современные методы секвенирования и анализа нуклеотидных последовательностей, выявить участок генома длиной 400 кб (килобаз, тысяч пар оснований), в котором находится искомая мутация. Этот участок включает тринадцать белок-кодирующих генов и два гена микроРНК. Удалось также показать, что распространившаяся в популяциях березовой пяденицы доминантная мутация *carbonaria* возникла единожды и совсем недавно. Разумеется, это не значит, что

другие мутации, приводящие к меланизму, никогда не возникали. Это значит лишь, что данный случай промышленного меланизма у данного вида бабочек был связан с распространением только одной такой мутации, возникшей недавно.

Британские генетики, получившие этот результат, не остановились на достигнутом. В статье, опубликованной в журнале *Nature* в 2016 году, они сообщили об успешной расшифровке молекулярной природы мутации *carbonaria*. Для этого пришлось тщательно отсеквенировать упомянутый участок генома у 110 черных и 283 светлых особей березовой пяденицы (*van't Hof et al.,* 2016).

Оказалось, что полиморфизмы (различия нуклеотидной последовательности), коррелирующие с окраской крыльев, концентрируются только в одном из тринадцати белок-кодирующих генов, а именно в гене *cortex*. В пределах этого гена таких полиморфизмов оказалось довольно много, но только один из них встречается исключительно у черных бабочек и не был встречен ни у одной светлой особи. Очевидно, именно этот полиморфизм и является искомой мутацией *carbonaria,* а все остальные полиморфизмы, чаще встречающиеся у черных бабочек, чем у светлых, распространились вместе с ним за счет сцепленного наследования (генетического автостопа; см. Исследования № 1, 3 и 7).

Природа мутации *carbonaria* оказалась весьма интересной: это не что иное, как крупный (21 925 пар оснований) мобильный элемент (транспозон), встроившийся в первый интрон гена *cortex*. Таким образом, получено еще одно наглядное подтверждение способности транспозонов производить полезные наследственные изменения. Разумеется, следует помнить, что полезность и вредность мутаций зависят от условий, а мутация *carbonaria* была полезна лишь в условиях сильного промышленного загрязнения.

Как выяснилось, встраивание транспозона привело к усилению экспрессии гена *cortex* на той стадии развития личинки, когда происходит быстрый рост зачатков крыльев. Анализ распределения полиморфизмов в окрестностях ключевой мутации подтвердил, что мутация *carbonaria* возникла недавно (скорее всего, в первой половине XIX века) и быстро распространилась под действием отбора. Хотя эпоха грязного воздуха, давшая преимущество черным бабочкам, длилась недолго, их короткий триумф оставил в их геномах характерные следы. Сильный отбор “выметает” нейтральные вариации из окрестностей полезной мутации (это явление называется *selective sweep* – “выметание полиморфизма отбором”). Чем ближе к месту вставки транспозона, тем меньше в пределах гена *cortex* у черных бабочек дополнительных точечных мутаций, то есть последовательность все ближе и ближе к той самой, которую имела счастливая первая обладательница мутации *carbonaria*.

В том же самом выпуске журнала *Nature* была опубликована статья другого, более многочисленного международного исследовательского коллектива. В ней показана ведущая роль гена *cortex* в эволюции окраски крыльев у ряда других бабочек, в первую очередь у тропических видов рода *Heliconius*, у которых широко распространена мимикрия (подражание несъедобным видам), а окраска крыльев крайне разнообразна (*Nadeau et al.,* 2016).

Оказалось, что у разных видов *Heliconius* самые разнообразные элементы орнамента крыльев – черные, желтые, оранжевые пятна и полосы – связаны с вариациями в гене *cortex*. Как правило, ключевые полиморфизмы находятся в некодирующих областях гена, в том числе в интронах. Это значит, что эволюционные изменения орнамента крыльев были вызваны изменениями регуляции гена *cortex*, а не структуры кодируемого им белка.

Ген *cortex* не относится к числу генов, которые можно было заподозрить в причастности к раскраске крыльев. Он входит в семейство генов, регулирующих деление клеток. Гены этого семейства помогают

хромосомам разделяться во время клеточного деления. У дрозофилы ген *cortex* задействован в формировании яйцеклеток в яичниках самки и не имеет никакого отношения к окраске крыльев. Исследователи проверили, что будет, если ген *cortex* бабочки *Heliconius melpomene* заставить работать в зачатках крыльев дрозофилы, – и это не привело ни к какому видимому эффекту.

Судя по всему, ген *cortex,* изначально не связанный с окраской, был привлечен к работе над орнаментом крыльев около 100 млн лет назад, на заре эволюции бабочек, и с тех пор неоднократно подвергался интенсивному отбору в разных эволюционных линиях.

Таким образом, генетические основы эволюции узоров на крыльях бабочек постепенно проясняются. Мы уже знаем, что в формировании орнаментов задействованы сигнальные белки и регуляторы транскрипции, которые обычно (у других животных, да и у тех же бабочек) выполняют совершенно другие функции. Увлекательный рассказ об этих исследованиях читатель найдет в главе 8 книги Шона Кэрролла “Бесконечное число самых прекрасных форм”. Например, за красные пятна на крыльях *Heliconius* отвечает ген *optix*, важнейший регулятор развития глаз. В центре будущих ярких круглых пятен (глазков) у бабочек *Bicyclus* экспрессируется ген *distal-less* (*dll*), участвующий в закладке конечностей – да и вообще любых отростков тела – у самых разных животных. Что общего между глазом насекомого и красным пятном на крыле? Разве что красный пигмент, но эта связь, скорее всего, случайна. Что общего между глазком на крыле и ногой? Здесь связь может оказаться более интересной: и то и другое в ходе развития возникает сначала как некий кружочек, “нарисованный” в определенном месте развивающегося организма сигнальным белком, который производится в центре кружка.

Ген *cortex* отличается от найденных ранее генов орнаментации крыльев тем, что он кодирует не транскрипционный фактор и не сигнальный белок, выделяемый клетками наружу для межклеточного общения. Транскрипционные факторы и сигнальные белки легко приобретают новые функции: это профессиональные

переключатели и регуляторы работы генов, которым все равно, какие гены регулировать. Но *cortex* – специфический регулятор клеточных делений, у дрозофилы обслуживающий процесс созревания яйцеклеток. Его вовлеченность в раскрашивание крыльев бабочек приоткрывает какие-то новые грани в эволюционной биологии развития. Каким образом *cortex* влияет на окраску крыльев, неясно. Однако нужно иметь в виду, что узор на крыльях бабочек сложен из чешуек, каждая из которых формируется из единственной клетки (илл. V, см. цветную вклейку). Процессы деления и миграции клеток, которым суждено стать чешуйками того или иного цвета, на стадии поздней личинки и куколки, очевидно, влияют на итоговый орнамент, однако конкретные механизмы этого влияния еще предстоит выяснить.

Исследование № 26
Геномы африканских рыб проясняют механизмы быстрого видообразования

Расширим масштаб рассмотрения эволюции с одного вида на многовидовые комплексы. Принцип остается тем же: появление и отбор генетических вариантов в зависимости от природного контекста – что именно выгодно иметь здесь и сейчас. От березовой пяденицы – классического примера внутривидовой адаптации на основе мутаций и отбора – мы перейдем к не менее знаменитому примеру появления целого букета разнообразных видов. Речь пойдет о цихлидах больших африканских озер Танганьика, Малави и Виктория. В каждом из них на основе небольшого числа видов-первопоселенцев в ходе быстрой эволюции появились сотни новых видов. Как происходит такое быстрое, по геологическим масштабам взрывное, видообразование? Сравнение полных геномов пяти видов цихлид позволило частично понять его механизмы. Стремительное видообразование оказалось сложным и многогранным процессом, в котором важную роль сыграли дупликация генов, появление новых регуляторных микроРНК, разнонаправленный отбор по многим генам одновременно, сортировка старых и закрепление новых генетических вариаций в кодирующих и регуляторных областях, а также быстрое накопление генетического разнообразия в начальный период заселения озера, когда из-за низкой конкуренции действие стабилизирующего отбора временно ослабло.

Сверхбыстрое видообразование (*адаптивную радиацию*) рыб цихлид в африканских озерах по праву называют “великим эволюционным экспериментом природы”. Мы уже немного рассказывали о нем в книге “Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий”. Особенно далеко этот эксперимент зашел в трех больших озерах – Танганьике, Малави и Виктории. В каждом из них из небольшого числа случайных первопоселенцев образовались огромные комплексы эндемичных видов, занимающих разные экологические ниши и контрастно различающихся по форме тела, окраске, поведению, строению мозга и особенностям зрительного восприятия. При этом в разных озерах параллельно и независимо возникли похожие формы, в том числе такие экзотические, как толстогубые энтомофаги (поедатели насекомых) и виды с асимметричными челюстями, специализирующиеся на обкусывании чешуи других рыб (см. Исследование № 20 и илл. VI на цветной вклейке).

В озере Танганьика 250 видов цихлид образовалось за 12–15 млн лет, в Малави – 500 видов менее чем за 5 млн лет. Рекордная скорость адаптивной радиации зафиксирована в самом молодом озере – Виктории, где на формирование 500 эндемичных видов ушло, по разным оценкам, от 15 до 100 тысяч лет. Впрочем, не исключено, что

в Танганьике и Малави адаптивная радиация тоже шла особенно быстро на ранних этапах, а потом замедлилась.

Многочисленные случаи параллельной эволюции в трех озерах – результат освоения цихлидами всех доступных ниш под действием естественного отбора. Буйство красок, развитый половой диморфизм и сложное брачное поведение многих видов – недвусмысленные свидетельства работы полового отбора. Межвидовая гибридизация и эпизодическое вселение новых мигрантов из соседних водоемов тоже могли сыграть свою роль (см. Исследование № 28).

Разобраться в генетических механизмах быстрой адаптивной радиации цихлид – давняя мечта биологов. Важный шаг в этом направлении сделала команда ученых из США, Великобритании, Франции, Швейцарии, Швеции, Японии, Тайваня, Германии, Сингапура и Израиля, опубликовавшая в журнале *Nature* результаты анализа геномов пяти видов цихлид: *Oreochromis niloticus* из рек Северной Африки (представитель линии, предковой по отношению к трем озерным комплексам), *Neolamprologus brichardi* из Танганьики, *Astatotilapia burtoni* из рек в окрестностях озера Танганьика, *Metriaclima zebra* из Малави и *Pundamilia nyererei* из Виктории (*Brawand et al.,* 2014).

Анализ геномов подтвердил высокий темп эволюции у африканских цихлид, а также ускоренную эволюцию озерных цихлид по сравнению с *O. niloticus* – представителем предковой линии, не проходившей этапа быстрой адаптивной радиации. Скорость эволюции в данном случае оценивали по соотношению значимых и незначимых (синонимичных) нуклеотидных замен в белок-кодирующих генах. Как и следовало ожидать, значимые замены зафиксировались у озерных видов во многих генах, связанных с морфогенезом (в том числе с развитием челюстей), окраской и зрением.

Выяснилось также, что адаптивная радиация в озерах сопровождалась массовой дупликацией генов. Или, точнее, повышением вероятности того, что обе копии случайно удвоившегося гена сохранятся в ходе дальнейшей эволюции. Известно, что дупликация генов с последующим разделением функций между копиями – один из магистральных путей

появления эволюционных новшеств (см. Исследования № 16–18). Однако в большинстве случаев возникающие в результате дупликаций “лишние” копии генов действительно оказываются лишними и быстро деградируют под грузом мутаций или вовсе теряются. Чтобы этого не случилось, в одной или обеих копиях должны произойти мутации, которые сделают обе копии незаменимыми, причем это должно произойти раньше, чем одна из копий выйдет из строя. Повышенное число дуплицированных генов у цихлид больших озер говорит о том, что в ходе адаптивной радиации для “лишних” копий удвоившихся генов чаще, чем обычно, находилась новая важная работа.

Чтобы проверить это предположение, ученые сравнили для 888 пар дуплицированных генов экспрессионные профили (то есть списки органов и тканей, в которых работает каждая из двух копий). Оказалось, что в 20 % случаев одна из копий удвоившегося гена стала работать совсем в других тканях, чем исходный ген. Это согласуется с предположением о неофункционализации – приобретении дубликатами генов новых функций (см. Исследование № 16).

Некоторые факты – в частности, перемещения мобильных генетических элементов и многочисленные изменения, затронувшие регуляторные участки генома, – указывают на то, что на ранних этапах адаптивной радиации озерных цихлид был период, когда действие очищающего отбора резко ослабло. Это позволило закрепиться множеству мутаций, которые в иных условиях заметно снижали бы приспособленность и отбраковывались отбором. Может быть, временное ослабление отбора было связано с заселением новообразовавшихся озер, где поначалу было множество свободных ниш и никакой конкуренции.

У исследованных озерных цихлид выявлено 625 сильно изменившихся регуляторных участков, которые у других костистых рыб в ходе эволюции менялись мало. В 370 из этих участков многочисленные уникальные изменения выявлены только в одной из эволюционных линий озерных цихлид, а в остальных участках разнообразные мутации накапливались параллельно в нескольких линиях. Многие изменившиеся

регуляторные участки находятся по соседству с генами, опосредующими межклеточные взаимодействия и передачу химических сигналов между клетками. Такие гены могут влиять на ход индивидуального развития и, следовательно, на морфологию рыб.

Важную роль в регуляции активности генов в ходе индивидуального развития животных играют микроРНК. Как выяснилось, в ходе адаптивной радиации цихлид набор регуляторных микроРНК подвергся существенным изменениям. В частности, появилось 40 новых микроРНК. Для нескольких из них удалось получить экспериментальные подтверждения их вовлеченности в регуляцию работы ключевых генов – регуляторов развития, таких как *neurod*2 (контролирует развитие мозга и дифференциацию нейронов) и *bmpr*1*b* (участвует в развитии чуть ли не всех систем органов).

Исследователи также дополнительно проанализировали фрагментарные генетические данные по шести близкородственным видам цихлид – эндемикам озера Виктория (как мы помним, в этом озере адаптивная радиация началась позже всего, от 100 до 15 тысяч лет назад). Выяснилось, что за столь недолгое по геологическим меркам время шесть видов из Виктории успели накопить значительные генетические различия. Правда, в основном эти различия не качественные, а количественные: они затрагивают частоты встречаемости аллелей. Фиксированные различия (позиции, в которых у всех представителей вида *А* стоит один нуклеотид, а у всех представителей вида *Б* – другой) тоже есть, но их немного. Эти данные показывают, что в ходе освоения различных ниш отбор действует одновременно на множество участков генома. Еще один вывод состоит в том, что генетической основой для видообразования в данном случае послужило в первую очередь то генетическое разнообразие, которое уже имелось у предковой популяции до начала расхождения, и лишь во вторую – вновь возникающие мутации (см. Исследование № 25).

Среди шести родственных видов из озера Виктория одни отличаются друг от друга лишь брачной окраской, другие – анатомически (например, строением челюстей). Ученые обнаружили интересную закономерность

в распределении генетических различий в этих двух случаях. Оказалось, что в парах видов, различающихся только по окраске, значительная часть генетических различий приурочена к белок-кодирующим участкам генов, тогда как у видов со сходной окраской, но различающихся по морфологии – в основном к некодирующим участкам. Это согласуется с выводами эволюционной биологии развития, согласно которым изменения таких “поверхностных” признаков, как окраска, с большей вероятностью связаны с изменениями белков, а изменения “фундаментальных” морфологических признаков, таких как форма плавников или челюстей, скорее всего, вызваны изменениями некодирующих (регуляторных) участков многофункциональных генов – регуляторов развития.

Таким образом, исследование показало, что быстрая адаптивная радиация – процесс сложный и многогранный. Важную роль в нем играют нейтральные эволюционные процессы (накопление генетического полиморфизма, в том числе в периоды временного ослабления отбора), разнонаправленный отбор сразу по множеству локусов, дупликация генов, появление новых регуляторных микроРНК, адаптивные изменения кодирующих и регуляторных участков генома.

Вероятно, не за горами тот день, когда будут отсеквенированы геномы многих или даже всех видов цихлид африканских озер. И тогда можно будет во всех деталях разобрать генетические результаты “великого эволюционного эксперимента природы”.

Исследование № 27
Расшифрованы генетические основы быстрой эволюции размера клюва у дарвиновых вьюрков

Дарвиновы вьюрки вместе с березовыми пяденицами и африканскими цихлидами считаются классикой эволюционных исследований. Однако, как и в предыдущих двух случаях, это вовсе не означает доскональное понимание и изученность, а подразумевает скорее неизбывный интерес к данному объекту. Перед вами – во всех отношениях показательные исследования эволюции в действии. Чтобы "увидеть" ее, потребовались терпение, наблюдательность и изрядные планомерные усилия. Речь идет об эволюции дарвиновых вьюрков на острове Дафне Галапагосского архипелага. Здесь удалось наблюдать, как происходит дивергентная эволюция. Согласно теории, конкуренция за ресурсы между близкими видами способствует дивергенции, или расхождению признаков. В результате в тех районах, где представители двух видов живут вместе, они начинают сильнее отличаться друг от друга, чем в непересекающихся частях их ареалов. Процесс расхождения признаков у вьюрков удалось пронаблюдать во всех подробностях. На фоне засухи 2004–2005 годов увеличилась конкуренция за пищу между популяциями среднего земляного вьюрка и недавно обосновавшегося на острове большого земляного вьюрка. В результате у первых под действием отбора быстро уменьшился (в среднем) размер клюва, так что два вида стали сильнее различаться по этому признаку. Как выяснилось, ключевую роль в этом сыграл ген HMGA2. *У него есть два аллельных варианта,* L *(*large*) и* S *(*small*), которые влияют на размер клюва не только у земляных, но и у прочих галапагосских вьюрков. Во время засухи у среднего земляного вьюрка происходил интенсивный отбор по* HMGA2*: погибло 70 % птиц с генотипом* LL *и 47 % особей с генотипом* LS*, тогда*

как из птиц с генотипом SS не пережили засуху только 24 %. Исследование показало, что быстрое расхождение признаков у конкурирующих видов может происходить за счет сильного отбора по единственному локусу.

Супруги Розмари и Питер Грант сорок лет подряд, с 1973 по 2012 год, наблюдали за эволюцией дарвиновых вьюрков на крохотном (0,34 км^2) островке Дафне Галапагосского архипелага, проводя там по шесть месяцев в году. Результатом стали беспрецедентно точные и детальные данные о работе естественного отбора в природе.

В частности, выяснилось, что быстрые изменения размера клюва у среднего земляного вьюрка, *Geospiza fortis*, следуют за изменениями набора семян, которыми питаются эти птицы. В засушливые годы возрастает доля крупных семян – и преимущество получают особи с большими клювами. Так, во время сильной засухи 1977 года мелких семян на острове было мало и основной пищей для *G. fortis* стали крупные, трудно разгрызаемые плоды якорца *Tribulus cistoides* (рис. 27.1). Справиться с ними могут только особи с большими клювами. Мелкоклювые птицы не в состоянии раскусить такой плод и обычно даже не пытаются это сделать. Большинство вьюрков с маленькими клювами погибло от голода, и в результате средний размер клюва в популяции

увеличился (а признак этот обладает высокой *наследуемостью*).

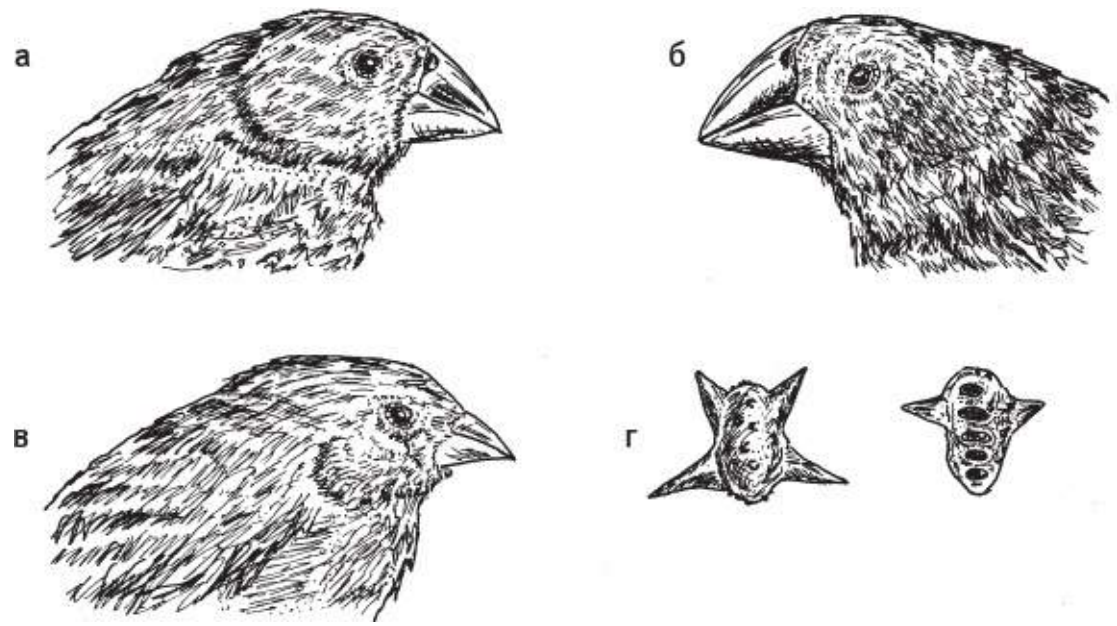


рис. 27.1. У среднего земляного вьюрка, *Geospiza fortis* (*а, в*), способность справляться с плодами *Tribulus cistoides* (якорца ладанникового) зависит от размера клюва. Особи с большими клювами (*а*) могут питаться этими плодами, хотя у них уходит втрое больше времени на разгрызание, чем у большого земляного вьюрка, *G. magnirostris* (*б*), который своим мощным клювом легко раскусывает твердые плоды этого растения, чтобы извлечь съедобные семена (*г: слева* – целый плод, *справа* – разгрызенный вьюрком, с пятью полостями, где были семена). Особи *G. fortis* с маленькими клювами (*в*) не в силах разгрызть такой плод и даже не пытаются. Размер плодов 8 мм, они показаны при вдвое большем увеличении, чем вьюрки.

В дождливые периоды направленность отбора меняется на противоположную, что ведет к быстрому уменьшению клюва в ряду поколений (это похоже на баланс между формами березовой пяденицы в Исследовании № 25).

Ситуация принципиально изменилась в 1982 году, в начале дождливого периода, вызванного сильным Эль-Ниньо, когда на острове обосновались две самки и три самца вида-конкурента – большого земляного вьюрка, *G. magnirostris*. Эта птица специализируется на крупных семенах и разгрызает плод якорца втрое быстрее, чем большеклювые особи *G. fortis*. Пришельцы быстро размножились, но, пока дождей выпадало достаточно, еды хватало всем – и конкуренция с чужаками не влияла на эволюцию *G. fortis*.

Однако в 2004–2005 годах случилась очередная засуха, в результате которой в дефиците оказались как мелкие, так и крупные семена. Конкуренция за плоды якорца между большеклювыми *G. fortis* и “поналетевшими” *G. magnirostris* резко обострилась. Победить в этой конкуренции у аборигенного вида шансов не было, поскольку клювы пришельцев больше и мощнее. Ну а мелкие семена эффективнее эксплуатировались особями *G. fortis* с маленькими клювами. Это привело к массовой гибели большеклювых *G. fortis* и к уменьшению среднего размера клюва в популяции. В итоге через 22 года после появления вида-конкурента средние земляные вьюрки по размеру клюва (а заодно и по размеру тела, который положительно коррелирует с размером клюва) стали сильнее отличаться от больших земляных вьюрков, чем в период раздельного проживания (*Grant, Grant,* 2006).

Этот случай является одним из наиболее детально документированных примеров так называемого *расхождения признаков*. Данный эволюционный механизм был предсказан еще Дарвином: конкуренция за ресурсы с близкородственными формами должна способствовать морфологической дивергенции, разделению ниш и видообразованию, потому что селективное преимущество получают особи, ориентированные на те ресурсы, конкуренция за которые слабее. Заслуга супругов Грант состоит в том, что им удалось в деталях проследить работу этого механизма в природе.

Впрочем, для полного понимания процесса необходимо разобраться в его генетических основах. В 2016 году, спустя 10 лет после публикации знаменитой статьи Грантов с описанием расхождения признаков

у вьюрков, в журнале *Science* была опубликована новая статья, в которой супруги Грант с коллегами из Уппсальского университета (Швеция) сообщили, что и эту задачу им удалось решить, по крайней мере в общих чертах (*Lamichhaney et al.,* 2016).

Прежде всего, нужно было найти в геноме вьюрков гены, влияющие на размер клюва (а также на размер тела – как мы уже упоминали, эти признаки взаимосвязаны, хотя во время засухи 2004–2005 годов шансы на выживание у средних земляных вьюрков сильнее зависели от размера клюва, чем тела). Ученые отсеквенировали полные геномы 60 птиц: по 10 представителей малого (*G. fuliginosa*), среднего и большого земляных вьюрков, а также трех видов древесных вьюрков (*Camarhynchus parvulus, C. pauper* и *C. psittacula*). Земляные и древесные вьюрки разделились 400 000 лет назад, и между ними еще сохраняется эпизодическая гибридизация (как и между видами внутри каждой из двух групп). Исследователи исходили из предположения (впоследствии подтвердившегося), что различия по размерам клюва и тела в обеих группах вьюрков должны быть связаны с одними и теми же генами и с похожими наборами их вариантов (аллелей). Ранее были получены геномные последовательности еще 120 птиц, среди которых были представители всех четырнадцати видов галапагосских вьюрков. Все эти данные учитывались при анализе.

Сравнение геномов позволило выявить шесть участков, по которым большие, средние и малые вьюрки (как земляные, так и древесные) сильнее всего отличаются друг от друга. Для дальнейшего анализа был выбран участок с самыми контрастными различиями. В него входят четыре гена. Ключевые мутации, связанные с массой тела и размером клюва, скорее всего, находятся в регуляторных областях гена *HMGA*2. Он кодирует ядерный белок, функция которого, предположительно, состоит в регуляции работы транскрипционных факторов (хотя сам он транскрипционным фактором не является). Известно, что у мышей поломка этого гена приводит к карликовости (мышата плохо растут – и получаются мыши-пигмеи). У людей аллели *HMGA*2 коррелируют с различиями по росту, времени прорезывания зубов и другим

параметрам развития скелета. Все это делает ген *HMGA2* хорошим кандидатом на роль регулятора размеров тела и клюва у вьюрков.

Важные результаты дало сравнение эволюционных деревьев, построенных по полным геномам и отдельно – по *HMGA*2. На первом дереве каждая веточка соответствует тому или иному виду, что логично и ожидаемо. Само дерево при этом отражает порядок формирования видов в ходе эволюции. Однако на втором дереве все вьюрки разделились на две большие ветви, одна из которых состоит из крупных птиц (масса тела больше 17 г), а вторая – из мелких (масса меньше 16 г). При этом у некоторых видов с вариабельными размерами тела и клюва разные особи оказались на разных ветвях.

Это говорит о том, что аллельные варианты гена *HMGA*2, связанные с размерами тела и клюва, сформировались еще на заре дивергенции дарвиновых вьюрков (около миллиона лет назад) и были унаследованы многими видами. К тому же у вьюрков, как уже говорилось, случается и эпизодическая межвидовая гибридизация, так что аллели данного гена и по сей день могут кочевать между видовыми генофондами.

Исследователи выявили ключевые *однонуклеотидные полиморфизмы*, по которым безошибочно различаются два основных варианта *HMGA*2: аллель *L* (*large*), соответствующий крупному размеру, и аллель *S* (*small*), соответствующий мелкому. Затем ученые генотипировали еще 133 особи среднего земляного вьюрка (на этом этапе полногеномное секвенирование уже не требовалось – достаточно было определить один нуклеотид, стоящий в определенной позиции), чтобы выяснить поточнее, как влияют аллели *L* и *S* на размеры тела и клюва. Оказалось, что сильнее всего эти аллели коррелируют с размером клюва: у обладателей генотипа *LL* клюв самый большой, у гетерозигот *LS* – поменьше, а генотип *SS* обеспечивает наименьший размер клюва. Корреляция с размером тела тоже есть, но выражена слабее. С формой клюва аллели *HMGA*2 не коррелируют.

Поскольку супруги Грант систематически ловили вьюрков, метили их и брали пробы крови, а также собирали погибших птиц, в распоряжении исследователей оказались пробы ДНК 71 особи *G. fortis,* о которых было точно известно, кто из них пережил засуху 2004–

2005 годов, а кто погиб. В засушливые годы вьюрки на острове Дафне не выводили птенцов, поэтому отбор шел только на уровне взрослых особей. Оказалось, что засуху сумели пережить 14 из 19 обладателей генотипа *SS* (73,7 %), 17 из 32 птиц с генотипом *LS* (53,1 %) и лишь 6 из 20 особей с генотипом *LL* (30,0 %). Частота аллеля *S* среди выживших составляла 61 %, среди погибших – 37 %. Это говорит о чрезвычайно сильном отборе по данному локусу (возможно, это самая высокая интенсивность естественного отбора, корректно задокументированная в природе).

Сравнение с геномами “внешних групп” (родственных птиц из Южной и Центральной Америки) показало, что у предков галапагосских вьюрков был только аллель *L*, но потом в результате мутации появился аллель *S*, который периодически оказывался полезным и поддерживался отбором, хотя в других популяциях и в другие периоды он был вреден и отбраковывался.

В маленьких островных популяциях аллели должны часто теряться. Например, если несколько лет подряд крупные семена в дефиците, а мелкие в избытке, то аллель *S* будет давать сильное селективное преимущество, а *L* может за это время вовсе исчезнуть из генофонда. Однако эпизодическая межвидовая гибридизация делает такую потерю восполнимой: утраченный аллель может вернуться в видовой генофонд благодаря скрещиванию с чужаками. Так, средние земляные вьюрки иногда гибридизуются с залетающими на Дафне малыми земляными вьюрками. У малых земляных вьюрков аллель *S*, похоже, фиксирован (все 14 генотипированных особей имели генотип *SS*). Поэтому средним земляным вьюркам не грозит необратимая утрата аллеля *S* во время какого-нибудь особо долгого периода изобилия крупных семян и дефицита мелких. А если малым земляным вьюркам вдруг станет выгодно иметь клюв побольше, у них будет шанс получить аллель *L* от средних земляных вьюрков.

Получается, что в долгосрочной перспективе вьюркам выгодно, чтобы репродуктивная изоляция между видами оставалась неполной: межвидовой генетический обмен помогает им сохранять высокий

уровень приспособляемости к переменчивым условиям среды. Возможно, подобные явления широко распространены, что объясняет длительное стабильное существование комплексов не до конца разошедшихся видов и устойчивых гибридных зон (см. Исследование № 31).

Формально основным результатом работы является демонстрация того, что расхождение признаков в результате конкуренции между родственными видами может быть связано с интенсивным отбором по одному-единственному гену. На самом же деле значение исследования шире: оно проливает неожиданно яркий свет на микроэволюционные процессы, до сих пор изучавшиеся на основе косвенных и неполных данных. История с клювами средних земляных вьюрков на острове Дафне и так уже была хрестоматийным примером действия естественного отбора в природе, а теперь, дополненная генетическими данными, она просто обречена войти во все учебники.

Исследование № 28
Новый вид вьюрков возник на глазах у ученых

Следующее исследование, проведенное Питером и Розмари Грант на острове Дафне Галапагосского архипелага, детально документирует процесс появления нового вида вьюрков. Его родоначальниками стали две самки из местной популяции среднего земляного вьюрка и залетный самец большого кактусового земляного вьюрка с острова Эспаньола, расположенного в 100 км к юго-востоку. Гибридные потомки этих родителей скрещиваются только друг с другом. У них сформировались специфические пропорции клюва, что говорит об успешном разделении ниш с местными видами вьюрков, а также своеобразная видовая песня, что объясняет быстрое формирование репродуктивной изоляции. Новый вид процветает, несмотря на инбридинг: в 2010 году, через 30 лет после исходной гибридизации, на островке жило уже 36 особей.

В 2017 году супруги Грант совместно с биологами из Уппсальского университета (Швеция) рассказали еще об одном поразительном

наблюдении. Им удалось во всех деталях проследить за становлением новой гибридной популяции вьюрков, которая по важнейшим критериям (репродуктивному, морфологическому, поведенческому, экологическому) заслуживает выделения в отдельный вид (*Lamichhaney et al.,* 2018). Судя по всему, это наиболее подробно изученный случай быстрого гибридного видообразования у животных.

Новый вид пока не имеет официального латинского названия (рис. 28.1). Исследователи именуют его “большой птицей”. Его история началась с того, что в 1981 году на Дафне прилетел молодой самец, похожий на местных средних земляных вьюрков, *Geospiza fortis*, но более крупный и поющий другую песню (тут нужно отметить, что Гранты знают “в лицо” практически каждого вьюрка на своем острове, поэтому незнакомец сразу привлек их внимание: за его перемещениями и потомством следили особенно тщательно). Полногеномное секвенирование показало, что пришелец принадлежит к виду *G. conirostris* (большой кактусовый земляной вьюрок), который водится только на Эспаньоле – самом южном острове архипелага, расположенном более чем в 100 км от Дафне.

рис. 28.1. *Слева* – средний земляной вьюрок (*Geospiza fortis*), издавна проживающий на острове Дафне; *в центре* – большой кактусовый земляной вьюрок (*G. conirostris*) с острова Эспаньола; *справа* – “большая птица”, представитель нового гибридного вида, возникшего на Дафне

в результате скрещивания залетного самца *G. conirostris* с самкой *G. fortis*.

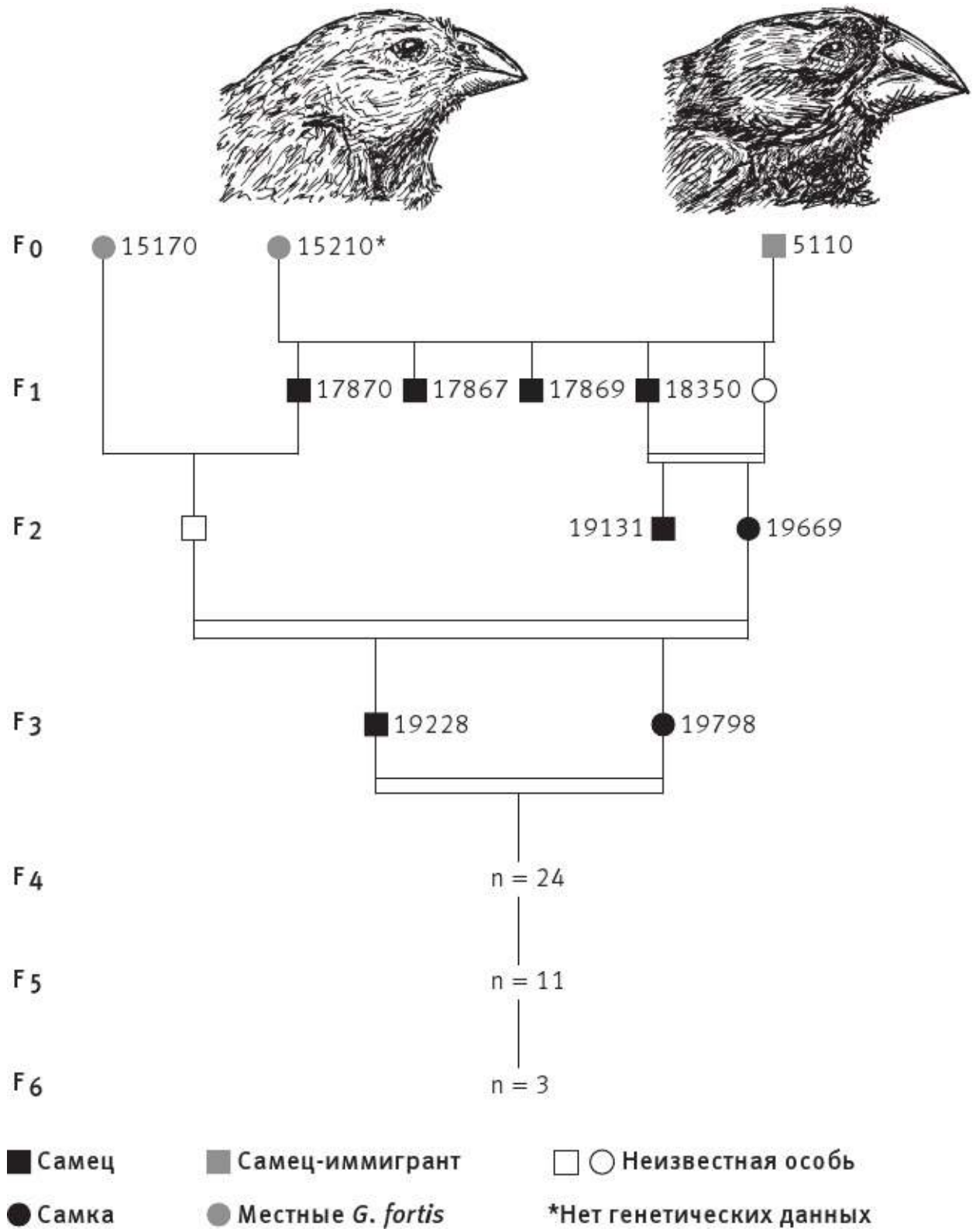


рис. 28.2. *Генеалогия "больших птиц" от отца-основателя и его супруги до потомков в шестом поколении (F_6). Квадратиками обозначены самцы, кружками – самки, n – число особей. По рисунку*

из Lamichhaney et al., 2018.

В течение тридцати последующих лет супруги Грант следили за судьбой пришельца и шести поколений его потомков. Почти у всех этих птиц удалось отсеквенировать полные геномы, что позволило построить точное генеалогическое дерево (рис. 28.2).

Залетный самец спарился с самкой *G. fortis*, затем один из их сыновей – с другой самкой *G. fortis*. Генофонд “больших птиц” состоит из генов только этих трех особей, потому что все их потомки в дальнейшем спаривались исключительно друг с другом. У всех особей, начиная с поколения F_3, генетический вклад *G. fortis* составляет примерно 5/8, *G. conirostris* – 3/8.

Таким образом, потомство пришлого самца *G. conirostris* и двух самок *G. fortis* практически мгновенно стало репродуктивно изолированным от местных вьюрков. Обычно считается, что на формирование репродуктивной изоляции нужно гораздо больше времени. По мнению ученых, эндогамия (скрещивание только с себе подобными) возникла благодаря тому, что пришелец был самцом и принес с Эспаньолы свою песню, отличающуюся от местных напевов. Параметры песни у дарвиновых вьюрков передаются от отца к сыну не столько через гены, сколько путем культурного наследования (запечатления, или *импринтинга*). Что касается самок, то они, по-видимому, предпочитают спариваться с самцами, поющими так же, как их собственные отцы. Потомки пришельца выучили его песню – вот вам и готовый механизм репродуктивной изоляции. Правда, несовершенный: это следует хотя бы из того, что двух самок-основательниц не отпугнула незнакомая песня. Дополнительным изолирующим фактором, похоже, стала форма клюва (см. ниже).

Несмотря на высокий уровень инбридинга (как показывает рис. 28.2, все особи поколений F_4–F_6 являются потомками одной пары птиц, приходившихся друг другу братом и сестрой), новый вид неплохо прижился на острове. В 2010 году численность “больших птиц” достигла

максимума – 36 особей, в том числе 8 размножающихся пар. В 2012 году, во время своего последнего визита, 76-летние супруги Грант насчитали на Дафне 23 особи “больших птиц” из четырех поколений (F_3–F_6), а размножающихся пар тоже 8.

Успех нового вида, скорее всего, связан с изменением пропорций клюва, от которых зависит способность вьюрков питаться различными семенами (см. Исследование № 27). Размер и форма клюва также влияют на выбор брачных партнеров: вьюрки предпочитают супругов с такими же клювами, как у родителей. Так что этот признак, по-видимому, внес вклад не только в адаптацию нового вида к определенной пище (трофической нише), но и в репродуктивную изоляцию.

По размеру тела “большие птицы” занимают промежуточное положение между *G. fortis* и *G. conirostris*, но относительный размер клюва у них больше, чем у обоих родительских видов. Естественный отбор способствовал увеличению вертикального размера (высоты основания) клюва у “больших птиц”: этот показатель рос из поколения в поколение, чего нельзя сказать о размере тела. Длина клюва при этом почти не увеличилась, так что в итоге клюв приобрел притупленную форму. Самое интересное, что по форме клюва “большие птицы” аккуратно вписались в свободный участок “морфологического пространства”, не занятый другими живущими на Дафне вьюрками. Скорее всего, это означает, что им удалось занять какую-то свою экологическую нишу, минимизировав конкуренцию с другими видами.

Ученые отчасти разобрались в генетических основах изменений клюва у “больших птиц”. Как выяснилось, в поколениях F_4–F_6 преобладает аллель *L* гена *HMGA*2, ассоциированный с крупным клювом: его частота составляет 61 % (см. Исследование № 27). Ген *ALX*1, влияющий на форму клюва, представлен у “больших птиц” двумя аллелями, *B*1 и *B*2, причем оба ассоциированы с притупленным клювом. При этом аллель *B*1 был унаследован от *G. conirostris*, а *B*2 – от *G. fortis*. У отца-основателя был генотип *P/B*1 (аллель *P* ассоциирован с заостренным клювом).

Итак, “большие птицы” не скрещиваются с родительским видом *G. fortis* – это наблюдаемый факт. Захотят ли они скрещиваться с другим родительским видом, *G. conirostris* с Эспаньолы, если встретятся с ним, – неизвестно, но исследователи думают, что вряд ли. Во-первых, у них разные клювы, а этот признак влияет на выбор половых партнеров. Во-вторых, песня, которую поют самцы “больших птиц”, отличается от типичной песни *G. conirostris*. Предположительно, это связано с тем, что отец-основатель прибыл на Дафне в юном возрасте, когда его песня сформировалась еще не окончательно, и доучивал отдельные нюансы, прислушиваясь к местным самцам.

Исследование продемонстрировало важную роль редких случайных событий в видообразовании на островах. Одним из таких редких событий стал прилет самца *G. conirostris* с далекой Эспаньолы. Между прочим, если бы залетная особь оказалась самкой, новый вид не смог бы зародиться, потому что гибридное потомство выучило бы песню *G. fortis* – и гены чужестранки растворились бы в генофонде местного вида.

Важную роль в обособлении нового вида, вероятно, сыграл отбор на увеличение высоты клюва. Он привел к тому, что “большие птицы” заняли по морфологии клюва (и, предположительно, по пищевым возможностям и предпочтениям) промежуточное положение между *G. fortis* и *G. magnirostris*. Однако это промежуточное положение, скорее всего, не оказалось бы выигрышным, не защитило бы “больших птиц” от конкуренции с *G. fortis* и не позволило бы им нарастить свою численность в конце 2000-х, если бы не засуха 2004–2005 годов. Она истребила большеклювых представителей *G. fortis* и таким образом освободила кусочек экологического пространства, в котором оперативно размножились “большие птицы”. Ну а засуха, в свою очередь, не истребила бы большеклювых *G. fortis*, если бы в 1982 году судьба не занесла на Дафне двух самок и трех самцов *G. magnirostris,* потомство которых в засушливое время лишило большеклювых *G. fortis* шансов выжить за счет крупных семян растения *Tribulus cistoides* (обо всех этих перипетиях рассказано выше; см. Исследование № 27). Похоже, ход

эволюции зависит от множества случайностей – по крайней мере, если речь идет о маленьких популяциях на изолированных островах.

Исследование № 29
Межвидовая гибридизация ведет к сокращению разнообразия

Итак, при удачном стечении обстоятельств гибридизация может порождать новые виды. Однако она способна приводить и к уменьшению разнообразия, когда один из видов полностью сливается с другим. И тут тоже важен контекст – те природные изменения, к которым вынуждены адаптироваться местные популяции. Подобную ситуацию удалось детально разобрать на примере дарвиновых вьюрков с острова Флореана Галапагосского архипелага. В конце XIX – начале XX века на этом острове обитало три вида древесных вьюрков: малый, большой и попугайный (самый крупный). Как выяснилось, к настоящему времени попугайный древесный вьюрок полностью вымер на острове, а большой интенсивно гибридизуется с малым, что в итоге может привести к полному слиянию двух видов. Вызвала этот процесс занесенная на остров в 1960-е годы паразитическая муха Philornis downsi, *личинки которой поселяются в гнездах вьюрков и убивают птенцов. Крупные птицы страдают от паразита сильнее, чем мелкие, а межвидовые гибриды отличаются повышенной устойчивостью. В настоящее время крупные самки стараются выбирать себе мелких мужей (что и приводит к межвидовой гибридизации), а крупные самцы часто остаются бездетными. Гибридизация слабеет в засушливые годы и усиливается в дождливые, что совпадает с колебаниями численности паразитической мухи.*

Межвидовая гибридизация может приводить к видообразованию, но может давать и обратный эффект, способствуя слиянию разделившихся форм обратно в единый вид.

Во второй половине XIX века ученые зарегистрировали на острове Флореана Галапагосского архипелага три вида древесных вьюрков: малого (*Camarhynchus parvulus*), большого (*C. pauper*) и попугайного (*C. psittacula*). Большой древесный вьюрок – эндемик Флореаны (встречается только на этом острове), малый и попугайный живут также на других островах. В 1947 году орнитолог Дэвид Лэк, изучив собранные в 1852–1906 годах музейные коллекции, пришел к выводу, что вид *C. pauper* (большой древесный вьюрок) произошел от попугайных древесных вьюрков, *C. psittacula*, прилетевших на Флореану с острова Исабела и впоследствии измельчавших (илл. VII, см. цветную вклейку). Попугайные вьюрки с Флореаны – это мало изменившиеся потомки другой группы *C. psittacula*, попавшей сюда позднее с острова Санта-Крус (*Lack,* 1947). Самым многочисленным видом на Флореане был (и остается) малый древесный вьюрок, *C. parvulus*, большой ему уступал, а самым редким был попугайный.

С тех пор сведения о видовом составе древесных вьюрков Флореаны не пересматривались. Орнитологи продолжали считать, что на острове

живет три вида. И действительно, ученым, изредка туда приезжавшим, обычно без труда удавалось разделить пойманных в сети птиц на три группы: мелких, средних и покрупнее. По умолчанию считалось, что это и есть те самые три вида, описанные больше сотни лет назад. Так было и в 2005 году, когда Соня Кляйндорфер из Университета Флиндерса в Аделаиде (Австралия) и ее коллеги работали на Флореане.

Но постепенно стали появляться сомнения. Питер и Розмари Грант (см. Исследования № 27 и 28) пять раз посещали Флореану и ни разу не видели, а главное, не слышали попугайного древесного вьюрка. Галапагосские вьюрки различаются песнями. Песню попугайного вьюрка зарегистрировали на Флореане в 1962 году, но с тех пор таких данных больше не было. Поэтому Кляйндорфер и ее коллеги, вторично проводившие мониторинг древесных вьюрков на Флореане в 2010 году, решили получше разобраться в ситуации. Их результаты были опубликованы в 2014 году в журнале *The American Naturalist* (*Kleindorfer et al.,* 2014; см. также *Grant, Grant,* 2014).

Ученые сопоставили морфологические и генетические данные, полученные в 2005 и 2010 годах, с “историческими” данными – теми самыми музейными коллекциями, которые собирались с 1852 по 1906 год и были изучены Лэком в 1947 году. Выяснилось, что музейные коллекции действительно позволяют подразделить флореанских вьюрков на три четко обособленных кластера, соответствующие трем видам: малому, большому и попугайному древесным вьюркам.

Морфологические данные по птицам, пойманным и окольцованным в 2005 и 2010 годах, тоже делятся на три кластера, хотя и менее четко. Но это уже другие кластеры! Птиц, сопоставимых по массе тела, размеру клюва и другим признакам с настоящими попугайными древесными вьюрками (*C. psittacula*), в материалах 2005 и 2010 годов не оказалось. Например, у “исторических” попугайных вьюрков с Флореаны среднее расстояние от ноздри до кончика клюва (один из главных признаков, по которым различаются виды дарвиновых вьюрков) составляло 9,9 мм, у больших – 9,0 мм, у малых – 7,4 мм. У птиц, пойманных в 2000-е годы,

которых Кляйндорфер с соавторами поначалу приняла за попугайных вьюрков, средняя длина клюва равняется лишь 9,0 мм, у определенных как “большие” – 8,3 мм, у малых – 7,3 мм. Аналогичная картина получилась и по другим признакам.

У всех вьюрков, окольцованных в 2005 и 2010 годах, были взяты пробы крови для анализа ДНК. Генетические данные подтвердили вывод, который уже напрашивался на основе результатов морфологического анализа. Те птицы, которых исследователи сначала определили как попугайных древесных вьюрков (*C. psittacula*), на самом деле оказались большими (*C. pauper*). Попугайных вьюрков в выборках 2000-х годов вообще нет. Птицы, поначалу принятые за больших древесных вьюрков (*C. pauper*), оказались гибридами больших и малых. И только малые древесные вьюрки (*C. parvulus*) действительно оказались теми, за кого себя выдавали.

Таким образом, за столетие, прошедшее со времен “исторических” изысканий, один из трех видов вымер, а два оставшихся начали активно гибридизоваться. Судьба попугайного вьюрка, который был самым малочисленным из трех видов, неясна: либо он исчез, вовсе не оставив потомков, либо слился с большим. Зато удалось обнаружить факты, проливающие свет на причины и характер гибридизации больших и малых древесных вьюрков.

Недавно на Флореану была занесена отвратительная тварь – паразитическая муха *Philornis downsi*, вскоре ставшая смертельной угрозой для вьюрков и других местных птиц. Впервые эту муху заметили на Галапагосах в 1964 году, а начиная с 1997 года ее личинок стали обнаруживать в гнездах вьюрков. Днем личинки прячутся, а по ночам питаются кровью и плотью птенцов, буквально пожирая их заживо. В 2000-е годы на Флореане ежегодная смертность птенцов вьюрков, вызванная этим паразитом, колебалась от 27 до 98 %. Численность *P. downsi* зависит от количества осадков, которое, в свою очередь, определяется чередованием коротких дождливых периодов Эль-Ниньо (когда мух очень много) с более длительными засушливыми периодами Ла-Нинья (когда мух мало).

Птенцы крупных вьюрков страдают от паразита сильнее, чем птенцы мелких, – скорее всего, просто потому, что мухи предпочитают откладывать яйца в большие гнезда. В гнездах малых и гибридных древесных вьюрков меньше личинок паразитической мухи, чем в гнездах больших древесных вьюрков. В дождливые 2010 и 2012 годы число личинок по сравнению с засушливым 2005 годом выросло немного в гнездах малых вьюрков, резко (более чем вдвое) – в гнездах больших вьюрков и только для гибридов не изменилось, оставшись сравнительно низким (рис. 29.1). Возможно, это означает, что гибриды обладают повышенной устойчивостью к паразиту. В таком случае межвидовая гибридизация должна быть очень выгодна, особенно большим древесным вьюркам.

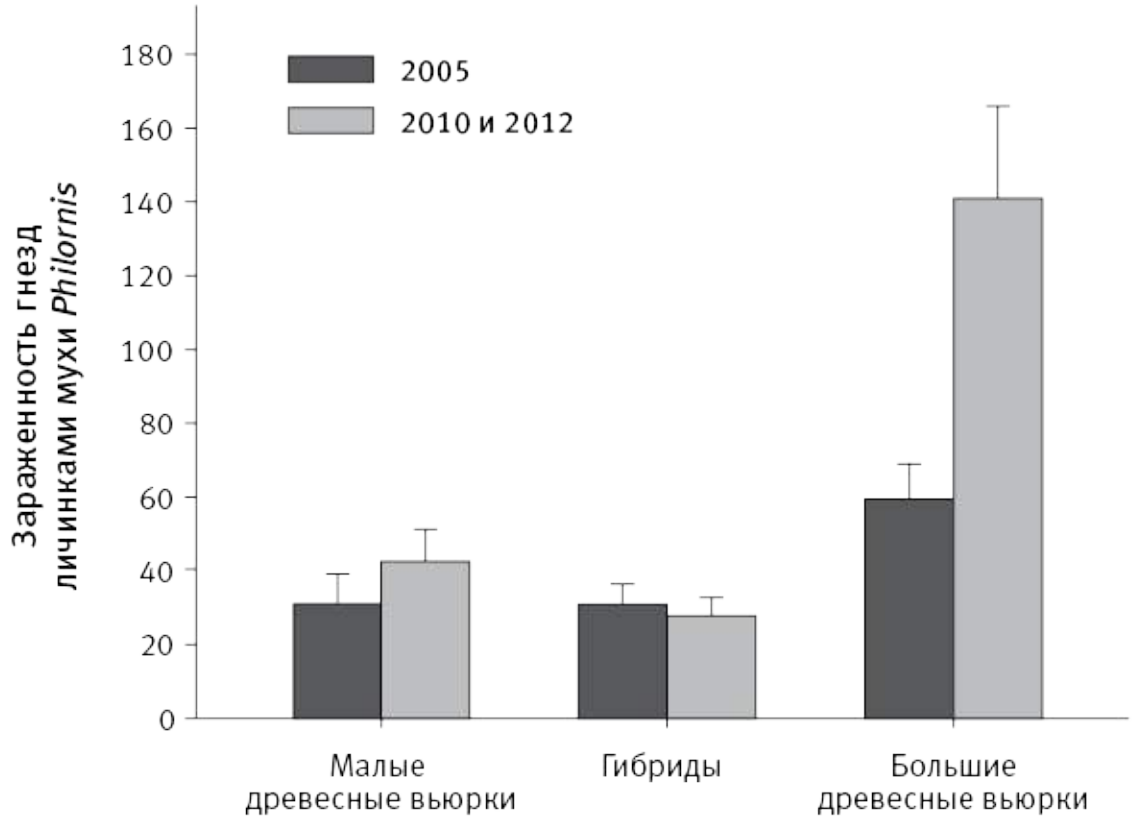


рис. 29.1. *Степень зараженности гнезд вьюрков личинками мухи Philornis downsi. По вертикальной оси – среднее число личинок на гнездо. Черные столбики – засушливый 2005 год, серые –*

дождливые 2010 и 2012 годы. По рисунку из Kleindorfer et al., 2014.

Судя по возрастному составу гибридных вьюрков, гибридизация усиливается в дождливые годы и слабеет в засушливые. Этот факт сам по себе еще не означает, что птицы меняют свои брачные предпочтения в зависимости от погоды, то есть в дождливые годы предпочитают партнеров чужого вида, а в засушливые женятся на “своих”. Теоретически данный результат можно объяснить тем, что в дождливые годы повышается относительная приспособленность гибридных птенцов, обусловленная их устойчивостью к паразитам. Поэтому в дождливые годы среди выживших птенцов доля гибридов возрастает, а в засушливые – снижается.

Правда, брачные предпочтения самок все-таки зависят от количества осадков. Наблюдения за помеченными птицами показали, что в засушливом 2005 году самки большого древесного вьюрка образовывали пары с самцами, которые были чуть крупнее их самих. Однако в дождливом 2010 году они явно предпочитали более мелких самцов. Кроме того, среди самцов, не сумевших создать семью и оставшихся холостяками, преобладали крупные особи. Такая избирательность самок большого древесного вьюрка, несомненно, имеет адаптивный характер. В дождливые годы самкам выгодно выбирать себе мужа помельче, поскольку потомство крупных родителей с большей вероятностью будет съедено паразитами. Самцам, конечно, тоже выгодно найти себе жену помельче, но у вьюрков решение о создании семьи больше зависит от самки, чем от самца.

Что касается самок малого древесного вьюрка, то их избирательность в 2005 и 2010 годах была одинакова: они неизменно предпочитали чуть более мелких самцов. В семьях гибридов наблюдалось полное равенство: гибридные самки выбирали себе мужей такого же размера, как они сами.

Скорее всего, гибридизация малых и больших древесных вьюрков (а также, возможно, больших и попугайных) происходила и раньше,

но до появления паразитической мухи потомство от смешанных браков имело пониженную приспособленность. Благодаря этому виды сохраняли дискретность, хорошо заметную на “историческом” материале. Появление смертельно опасного паразита изменило ситуацию. В наихудшем положении оказались самые крупные птицы. Не исключено, что это и стало причиной вымирания местной популяции попугайного древесного вьюрка. Что касается больших древесных вьюрков, то с появлением смертоносной мухи им стало выгодно скрещиваться с малыми вьюрками, поскольку гибридное потомство лучше защищено от паразита. Возможно, брачные предпочтения самок большого вьюрка успели измениться под действием отбора, что привело к усиленной гибридизации.

Гибридные птицы в дальнейшем скрещиваются преимущественно с малыми древесными вьюрками. Таким образом, гены более редкого большого вьюрка постепенно вливаются в генофонд малого. Редкий вид “растворяется” в многочисленном. По мнению Грантов, это может привести к полному слиянию двух видов уже через несколько десятилетий. И тогда на Флореане останется только один вид древесных вьюрков – малый, с генофондом, обогащенным примесью генов исчезнувшего большого вьюрка.

Исследование в очередной раз показало частичную обратимость ранних этапов видообразования. Стремительные изменения экосистем, вызванные деятельностью человека, в том числе привнесение новых паразитов, представляют серьезную опасность для молодых видов, которые еще не успели приобрести полную репродуктивную несовместимость (для этого требуются, как правило, миллионы лет). Если не будут предприняты специальные меры, вскоре могут исчезнуть, слившись в однообразную массу, самые удивительные многовидовые сообщества планеты – от дарвиновых вьюрков до усачей озера Тана и цихлид больших африканских озер.

Исследование № 30
Зеленая пеночка – “несовершенный” кольцевой вид со сложной историей

Маленькие уединенные острова – удобные полигоны для изучения эволюции, но на больших территориях эволюционные процессы могут протекать по-другому. В том числе – из-за пространственной неоднородности среды и из-за больших расстояний, затрудняющих генетический обмен между удаленными популяциями, но все же не пресекающих его полностью. Один из интересных результатов эволюции на больших пространствах – так называемые кольцевые виды. Это комплексы близкородственных форм, постепенно расселявшихся вокруг какой-либо географической преграды. Причем бывает так, что крайние, наиболее сильно разошедшиеся формы, встретившись по другую сторону преграды, уже не могут скрещиваться, хотя между ними имеется непрерывный ряд взаимно совместимых разновидностей. Зеленая пеночка считается хорошим примером кольцевого вида. Ее ареал описывает кольцо вокруг Тибетского нагорья, с близкими по фенотипу и генотипу соседними подвидами и единственным резким переходом в северной части кольца, где встречаются два наиболее сильно разошедшихся подвида. Однако история формирования этого кольцевого ареала, выведенная на основе генетического анализа 95 птиц из 22 районов, оказалась более сложной, чем предполагала классическая схема. Поток генов вдоль кольца прерывался как минимум однажды в его юго-западной части, а “крайние” подвиды все-таки иногда скрещиваются, несмотря на мощные поведенческие изолирующие механизмы и пониженную приспособленность гибридов. Редкость “идеальных” кольцевых видов в природе, скорее всего, связана с тем, что колебания климата, приводящие к резким изменениям границ ареалов животных, происходят относительно часто, а на формирование полной репродуктивной несовместимости между разделившимися популяциями

требуется очень много времени. Например, ледники в Северном полушарии наступают и отступают с периодичностью около 100 тысяч лет, а на развитие полной нескрещиваемости у птиц требуется, как правило, несколько миллионов лет.

Кольцевые виды интересуют биологов как наглядные примеры незавершенного видообразования. Согласно теории, кольцевой вид формируется в результате постепенного расселения потомков исходной популяции вокруг какого-нибудь географического барьера, то есть района с неблагоприятными для данного вида условиями (например, вокруг Северного Ледовитого океана, как в случае с серебристыми чайками, или вокруг Калифорнийской долины, как в случае с саламандрами рода *Ensatina*). По мере расселения, адаптируясь к местным условиям, организмы накапливают все больше отличий от предковой популяции. Поэтому, когда “передовые отряды” мигрантов наконец встречаются по другую сторону барьера, оказывается, что они уже не могут скрещиваться друг с другом, то есть ведут себя как два самостоятельных вида, хотя их все еще соединяет непрерывный ряд промежуточных, взаимно совместимых разновидностей.

Хотя сценарий выглядит логичным и правдоподобным, в природе пока удалось найти совсем немного (меньше десятка) кольцевых видов.

Да и те, что найдены, при ближайшем рассмотрении оказываются лишь отчасти соответствующими идеальной схеме. Что ж, такова общая и неизбежная участь почти всех простых и красивых схем в биологии. В природе всегда все сложнее и неоднозначнее, чем в самых лучших теориях (что, впрочем, вовсе не делает эти теории ошибочными или бесполезными: без них мы бы вообще ничего не поняли в переменчивом многообразии живой природы).

В 2014 году орнитологи и генетики из Канады, США и Испании показали, что зеленые пеночки (*Phylloscopus trochiloides*), считающиеся одним из лучших примеров кольцевого вида, тоже далеки от “идеала” (*Alcaide et al.,* 2014). Впрочем, не настолько, чтобы вовсе исключить их из числа кольцевых видов, как это пытаются сделать некоторые авторы с серебристыми чайками (*Liebers et al.,* 2004) и саламандрами *Ensatina* (*Highton,* 1998).

Ареал зеленых пеночек почти непрерывным кольцом огибает негостеприимное Тибетское нагорье (илл. VIII, см. цветную вклейку). Орнитологи подразделяют вид *P. trochiloides* на несколько подвидов, один из которых – *P. t. nitidus* – занимает обособленный ареал на Кавказе, выбивающийся из кольца.

В самой южной части кольца, на южных склонах Гималаев, гнездится подвид *trochiloides*. Судя по результатам анализа митохондриальной ДНК, именно здесь находится “историческая родина” зеленых пеночек. Отсюда они расселялись вокруг Тибета двумя путями: восточным и западным. Это подтверждается тем, что на генеалогическом дереве вариантов мтДНК отчетливо выделяются две большие ветви, восточная и западная, разошедшиеся 1-2 млн лет назад.

Восточное промежуточное звено представлено подвидом *obscuratus*, который способен скрещиваться и со своим южным соседом *trochiloides*, и с северным – *plumbeitarsus*. Западная ветвь представлена подвидом *ludlowi,* который гнездится по соседству с *trochiloides*, в Западных Гималаях. Севернее его сменяет подвид *viridanus*, населяющий обширные пространства Западной и Центральной Сибири и Восточной Европы.

Ранее было показано, что репродуктивная изоляция на всей длине кольца наблюдается только в одном месте – между двумя наиболее удаленными от центра происхождения формами, образующими зону вторичного контакта в Центральной Сибири: *plumbeitarsus* и *viridanus*. У этих подвидов сильно различаются песни, а самки каждого подвида, конечно же, предпочитают пение “своих” самцов. Подвиды *plumbeitarsus* и *viridanus* четко различаются и по морфологии, и по мтДНК, причем эти различия коррелируют с типом песни самца. Бесспорные гибриды *plumbeitarsus* и *viridanus* в природе вроде бы не наблюдались, хотя были сообщения о птицах с промежуточным типом песни, а также о том, что представители двух подвидов иногда вступают друг с другом в территориальные отношения, то есть делят участки, что характерно для птиц, относящихся к одному виду, но не к разным.

Исследователи воспользовались мощными новыми методами секвенирования, чтобы сравнить геномы 95 пеночек, пойманных в 22 точках. Самая подробная информация была получена по Центральной Сибири, где пересекаются ареалы *plumbeitarsus* и *viridanus*, и по Западным Гималаям, где живет подвид *ludlowi*.

В генетическом разнообразии зеленых пеночек выявилось пять кластеров, то есть популяций с характерными наборами аллелей. Один из кластеров соответствует обособленному кавказскому подвиду *nitidus*, остальные четыре – подвидам, образующим кольцо вокруг Тибета: *trochiloides, viridanus, obscuratus* и *plumbeitarsus*. Что касается подвида *ludlowi*, то при ближайшем рассмотрении выяснилось, что он представляет собой не самостоятельную популяцию, а широкую гибридную зону, в которой с юга на север постепенно растет доля аллелей, характерных для северного подвида *viridanus*, и убывает доля аллелей южного подвида *trochiloides*. Своих собственных, характерных только для данного подвида, генетических особенностей у *ludlowi* не нашлось.

Скорее всего, это означает, что в районе Западных Гималаев, где сегодня обитает *ludlowi*, кольцо некогда было разорвано. Подвиды *trochiloides* и *viridanus* какое-то время накапливали различия, живя

порознь. Впрочем, накопленных различий оказалось недостаточно для формирования хотя бы частичной репродуктивной несовместимости. Впоследствии *trochiloides* и *viridanus* расширили свои ареалы навстречу друг другу и стали беспрепятственно скрещиваться, образовав широкую гибридную зону, население которой интерпретировалось орнитологами как особый подвид *ludlowi*.

Несмотря на это отклонение от классической схемы формирования кольцевого вида, в остальном геномные данные отлично с ней согласуются. Если не считать еще одного отклонения, которое состоит в том, что гибридизация между “крайними” подвидами *viridanus* и *plumbeitarsus* все-таки иногда происходит. Об этом свидетельствуют обнаруженные у многих восточносибирских *plumbeitarsus* крупные фрагменты хромосом с наборами аллелей, характерными для *viridanus*. При этом у *viridanus* восточных примесей от *plumbeitarsus* нет. Стало быть, внедрение чужих генов происходит асимметрично: от западного подвида к восточному, но не в обратную сторону.

По-видимому, это значит, что из генофонда *viridanus* чужеродные примеси выбраковываются отбором интенсивнее, чем из генофонда *plumbeitarsus*. Еще можно предположить, что гибридам удается скрещиваться лишь с представителями восточного подвида, тогда как западные птицы их всегда отвергают. То, что чужеродные фрагменты в геномах *plumbeitarsus* довольно крупные, указывает на то, что они проникли сюда недавно и еще не успели искрошиться на мелкие кусочки в результате кроссинговера. Это, в свою очередь, означает, что посторонние генетические вкрапления отбраковываются отбором быстрее, чем успевают искрошиться.

Один из возможных механизмов отбраковки гибридов – искажение миграционных маршрутов. Представители восточной ветви пеночек, летя на зимовку на юг Азии, огибают Тибет с востока, а западные пеночки – с запада. Маршруты миграций являются отчасти наследственным признаком, то есть “записаны в генах”. Имеющиеся данные по генетике миграций (у других птиц) позволяют предположить, что гибриды *viridanus* и *plumbeitarsus* могут пытаться лететь на юг “промежуточным”

маршрутом, то есть напрямик через Тибетское нагорье, а это плохая идея для маленькой птички.

Несмотря на гибридизацию, подвидам *viridanus* и *plumbeitarsus* не грозит слияние в единую популяцию. Между ними действительно существуют мощные репродуктивные барьеры: презиготические (различие песен и брачных предпочтений) и постзиготические (отбор против гибридов).

Таким образом, зеленые пеночки – неплохой пример кольцевого вида, но все же далекий от “идеала” из учебников. Кольцо в прошлом рвалось как минимум в одном месте. Это значит, что дивергенция представителей восточной и западной ветвей, *plumbeitarsus* и *viridanus,* не всегда шла в условиях непрекращающегося потока генов вокруг Тибета. Так что это не чистый случай “видообразования за счет расстояния”, предполагаемого в идеальной модели кольцевого вида. Кроме того, расхождение крайних подвидов все-таки чуть-чуть не дошло до стадии полной репродуктивной несовместимости.

Не исключено, что абсолютно безупречных кольцевых видов – таких, в которых поток генов вдоль кольца никогда не прерывался, а концевые формы разделены непроницаемым репродуктивным барьером, – вовсе не существует в природе. Дело в том, что сегодня нам уже довольно точно известно время, требующееся для формирования полной репродуктивной изоляции. У птиц, как правило, на это нужно не менее 2-3 млн лет (а восточная и западная ветви зеленых пеночек разошлись лишь 1-2 млн лет назад). Между тем в течение последних 2 млн лет климат на планете претерпел множество резких изменений, связанных с наступлением и отступлением ледников в Северном полушарии. Колебания климата, в свою очередь, приводили к быстрым изменениям видовых ареалов. В холодные времена ареалы многих животных и растений сокращались и дробились, при потеплениях – вновь расширялись, разобщенные популяции встречались и начинали скрещиваться. За время, которое требуется для формирования полной несовместимости, ареалы большинства видов успевали много раз сжаться и расшириться, разделиться и вновь сойтись. В такой ситуации

трудно рассчитывать, что мы обнаружим в природе множество аккуратных кольцевых видов, в точности соответствующих классической схеме, которая была разработана в те времена, когда оценки временных масштабов эволюционных процессов были еще очень приблизительными.

Исследование № 31
Хромосомные инверсии помогают недавно разделившимся видам не сливаться обратно

Дарвиновы вьюрки дают нам примеры того, как могут выглядеть начальные этапы зарождения новых видов (см. Исследование № 28) и как проживание на одной территории с близкими формами может способствовать расхождению признаков, помогая ослабить конкуренцию (см. Исследование № 27). Мы также увидели, что недавно разошедшиеся формы, оказавшись на одной территории, могут и слиться обратно, например, если гибридизация по какой-то причине оказывается выгодной (см. Исследование № 29). Но так бывает далеко не всегда. Факторы, препятствующие слиянию, имеют разную природу. Обычно их делят на презиготические (например, разные брачные песни) и постзиготические (пониженная приспособленность гибридов). Генетические основы изолирующих механизмов, препятствующих слиянию проживающих на одной территории близких видов, остаются слабо изученными. Вероятно, важную роль здесь играют инверсии – хромосомные перестройки, при которых участок хромосомы поворачивается на 180°. Эволюционное значение инверсий связано в первую очередь с тем, что они затрудняют рекомбинацию – обмен участками хромосом при мейозе. Для совместно проживающих близких видов это может оказаться полезным, как выявил проведенный американскими биологами анализ генетических данных по 411 видам воробьинообразных птиц. Выяснилось, что у близкородственных видов с перекрывающимися ареалами число крупных инверсий повышено по сравнению с видами, ареалы которых не пересекаются. Это означает, что отбор, по-видимому, способствует закреплению инверсий у симпатрических видов, когда существует высокая вероятность

гибридизации. Инверсии помогают сохранять коадаптированные (приспособленные друг к другу) генные комплексы, сложившиеся у каждого из видов, и не дают этим комплексам перемешиваться и рассыпаться в ходе гибридизации. Кроме того, многочисленные инверсии могут препятствовать обратному слиянию недавно разделившихся видов, помогая им сохранять свою самобытность даже в условиях частой гибридизации, поскольку у гибридного потомства спаривание хромосом во время мейоза оказывается затруднено, что может привести к пониженной плодовитости и даже полному бесплодию гибридов.

Полезны или вредны хромосомные инверсии? Эволюционная роль хромосомных инверсий активно изучается в последние годы, однако в этом вопросе еще много неясного. В частности, не вполне понятны причины высоких темпов накопления инверсий, которые наблюдаются у некоторых организмов.

Вновь возникающие инверсии, по идее, должны снижать приспособленность – а значит, отсеиваться отбором. Есть совсем очевидные случаи: например, если граница повернувшегося на 180° участка хромосомы разрежет пополам какой-то важный ген, тот выйдет из строя. Такая инверсия, конечно, будет быстро отбракована и не сможет закрепиться в популяции. Но даже если границы

инвертированного участка попадут в нефункциональные районы хромосомы, инверсия все равно создаст определенные проблемы у особей, гетерозиготных по инверсии (то есть таких, у которых в двух гомологичных хромосомах данный участок повернут в разные стороны). Если при мейозе у такой особи рекомбинация (кроссинговер) произойдет внутри инвертированного участка, то могут получиться гаметы с неправильным набором генов. Например, если инвертированный участок содержит гены *А* и *Б*, то одни гаметы могут получить две копии гена *А* и ни одной копии *Б*, а другие – наоборот. Это, скорее всего, плохо скажется на приспособленности потомства.

Впрочем, сам механизм кроссинговера устроен так, что вероятность рекомбинации непохожих (например, повернутых в разные стороны) участков резко снижается. В том-то и состоит главная идея кроссинговера: обмен участками должен происходить только между очень похожими последовательностями (см. Исследование № 5). Иными словами, инверсия блокирует рекомбинацию инвертированного участка. Благодаря этому многие инверсии оказываются безвредными или почти безвредными. Аллели, расположенные на инвертированном участке, начинают наследоваться все вместе, единым блоком.

Две гипотезы о пользе инверсий. Геномные исследования показали, что в эволюции птиц крупные инверсии фиксируются (то есть не просто возникают у какой-то одной особи, но достигают стопроцентной частоты в генофонде вида) довольно часто – в отличие от других крупных хромосомных перестроек, таких как транслокации (переносы участков с одной хромосомы на другую), слияние или разделение хромосом. Это наводит на мысль, что инверсии чаще, чем принято считать, оказываются полезными, или, что то же самое, поддерживаются отбором.

Вопрос о том, в чем же состоит эта предполагаемая польза, далек от разрешения. С одной стороны, она может быть никак не связана с блокировкой рекомбинации. Например, инверсия может привести к тому, что какие-то гены, оказавшись в ином окружении, будут регулироваться более выгодным для организма образом.

С другой стороны, совместное наследование комплекса аллелей, обеспечиваемое низкой частотой рекомбинации, тоже может оказаться полезным, если аллели хорошо “притерты” друг к другу и слаженно выполняют свои функции именно в такой комбинации. Допустим, на хромосоме по соседству расположены два гена *А* и *Б* и у каждого есть по два аллельных варианта. При этом аллель $А_1$ хорошо работает в компании с $Б_1$, а $А_2$ – в сочетании с $Б_2$. Другие комбинации ($А_1Б_2$ и $А_2Б_1$) работают хуже или вовсе не работают. В подобных случаях говорят о генетической несовместимости, или конфликте, аллеля $А_1$ с аллелем $Б_2$ (а $А_2$ – с $Б_1$). Такая ситуация часто складывается при скрещивании особей близкородственных видов, уже успевших накопить взаимно несовместимые аллели, но еще способных к гибридизации.

В этом случае инверсия может оказаться полезной как раз потому, что она блокирует рекомбинацию. Если у представителя одного из гибридизующихся видов (например, вида с генотипом $А_1Б_1$) данный участок хромосомы подвергнется инверсии, то он не будет рекомбинировать с альтернативным генотипом $А_2Б_2$, характерным для второго вида. Следовательно, если особь с инверсией скрестится с чужаком, то гаметы гибридного потомства будут содержать только “правильные” комбинации аллелей. Если же с чужаком скрестится особь, не имеющая инверсии, то у гибридных потомков часть гамет будет нести конфликтующие наборы аллелей. Соответственно, приспособленность гибридного потомства у особи с инверсией окажется выше – а значит, отбор будет способствовать распространению инверсии (конечно, при условии, что межвидовая гибридизация действительно имеет место).

Проверяемые следствия. Из разных гипотез о механизмах распространения инверсий вытекают разные проверяемые следствия. Если основным механизмом служит генетический дрейф (случайные колебания частот генетических вариантов), а польза инверсий не играет существенной роли, то скорость фиксации инверсий не должна коррелировать ни с численностью популяции, ни с перекрыванием видовых ареалов. Если же инверсии распространяются под действием

отбора (благодаря своей полезности), то возможны два варианта. Здесь все будет зависеть от того, какова природа приносимой пользы.

Если эта польза не связана с блокировкой рекомбинации, а связана с выгодным изменением регуляции генов, то полезные инверсии должны вести себя так же, как и все прочие редкие полезные мутации. А именно: скорость их накопления должна положительно коррелировать с численностью популяции (поскольку чем больше выборка, тем чаще в ней, при прочих равных условиях, будут происходить маловероятные события, такие как возникновение полезной мутации). Перекрывание ареалов близкородственных видов в этом случае не должно ускорять фиксацию инверсий. Более того, если польза инверсий не зависит от генетического контекста, то они должны легко пересекать межвидовые границы в зонах гибридизации, то есть легко проникать из одного видового генофонда в другой и свободно распространяться там. В этом случае логично ожидать, что у *симпатрических* близкородственных видов будет не больше, а скорее даже меньше различий по инверсиям, чем у *аллопатрических* (проживающих на разных территориях).

Если же польза инверсий – в защите коадаптированных (“притертых” друг к другу) генных комплексов от распада и перемешивания, то следует ожидать, что инверсии будут быстрее всего накапливаться не в самых больших популяциях, а в тех, которые реально подвергаются угрозе такого распада и перемешивания. В первую очередь – в симпатрических популяциях близкородственных видов.

Инверсии у воробьинообразных. Биологи из Чикагского университета (США) Дэниел Хупер и Тревор Прайс проверили эти предсказания, проанализировав данные об инверсиях у воробьинообразных (отряд Passeriformes). Ранее они пытались провести такую проверку на 32 видах вьюрковых ткачиков, представляющих лишь одно из семейств воробьинообразных. Оказалось, что в этом семействе частота фиксации инверсий положительно коррелирует и с численностью вида, и с перекрыванием видовых ареалов. Это позволило отвергнуть гипотезу о дрейфе как об основном механизме распространения инверсий

(если бы все дело было в дрейфе, то, как говорилось выше, частота фиксации инверсий не коррелировала бы ни с численностью, ни с перекрыванием ареалов). Значит, инверсии полезны и поддерживаются отбором. Однако вопрос о природе этой пользы остался открытым. Проблема в том, что численность видов оценивалась по площади ареалов, которая у вьюрковых ткачиков положительно коррелирует со степенью их перекрывания. Малый размер выборки не позволил понять, какой из факторов – площадь или перекрывание ареалов – в конечном счете важнее (*Hooper, Price,* 2015).

В 2017 году Хупер и Прайс изучили более представительную выборку, включающую 411 видов воробьинообразных из 59 семейств (*Hooper, Price,* 2017). Анализировались только крупные инверсии, которые можно обнаружить, просто разглядывая хромосомы под микроскопом. Полных геномных данных, позволяющих выявить все инверсии, по большинству рассмотренных видов пока нет.

Наложив данные по инверсиям на эволюционное дерево (которое для воробьинообразных надежно реконструировано по молекулярным и палеонтологическим данным), исследователи оценили скорость фиксации инверсий в разных ветвях дерева (для этого число инверсий делили на длину ветви). Оказалось, что эта скорость сильно варьирует: в одних ветвях ни одной инверсии не закрепилось за все время существования линии (вплоть до 20-30 млн лет), тогда как в других ветвях инверсии фиксировались в среднем каждые 0,5 или даже 0,2 млн лет.

Число инверсий зависит от перекрывания ареалов. Для дальнейшего анализа была отобрана 81 клада (независимая веточка эволюционного дерева), куда попало 284 вида из 411. Клады отбирались по определенным критериям: в частности, каждая клада должна включать не менее трех видов, эти виды должны быть близкородственными (разошедшимися не более 15 млн лет назад), вся дивергенция клады должна быть приурочена к одному континенту, все виды должны иметь один и тот же тип питания (зерноядные, насекомоядные, всеядные и т. д.). Для каждой клады вычислили ее

общую длину (сумму длин всех вторичных веточек, которая отражает суммарное время существования видов), среднюю площадь видовых ареалов, среднюю величину их перекрывания, а также учитывали ряд экологических показателей.

Анализ этих данных показал, что скорость накопления инверсий в кладе определяется в первую очередь степенью перекрывания видовых ареалов. Все остальные корреляции вторичны.

Типичная ситуация показана на илл. IX (см. цветную вклейку), где представлена история фиксации инверсий в одной из клад – у зеленушек (род *Chloris*). Один из трех видов клады, *C. chloris*, имеет обширный ареал, не пересекающийся с ареалами близких видов. Число инверсий у него равно нулю. Два других вида, *C. ambigua* и *C. sinica*, имеют частично перекрывающиеся ареалы. При этом известно, что в зоне симпатрии (совместного проживания) между ними происходит гибридизация. Эти два вида разделились 2,2 млн лет назад – за такое время между видами птиц полная несовместимость, как правило, развиться не успевает. У *C. ambigua* зафиксировалось три инверсии, у *C. sinica* – одна, так что общее число различий по инверсиям между ними равно четырем. Аналогичная картина наблюдается и в других кладах: инверсии чаще фиксируются у симпатрических родственных видов, которые либо гибридизуются сейчас, либо могли гибридизоваться в недавнем прошлом.

Инверсии защищают молодые виды от вредных последствий гибридизации. Таким образом, полученные Хупером и Прайсом результаты согласуются с гипотезой о том, что отбор поддерживает инверсии у близких видов, способных к гибридизации, если их ареалы перекрываются. То есть в том случае, когда существует реальная опасность смешивания и разрушения коадаптированных генных комплексов. Следовательно, польза, приносимая инверсиями, связана с блокировкой рекомбинации.

Дополнительным аргументом в пользу этой гипотезы служит повышенная частота фиксации инверсий на половой хромосоме *Z*. Эта хромосома имеется в двух экземплярах у самцов птиц и в одном –

у самок. Давно известно, что конфликты между генами двух гибридизующихся видов наиболее опасны для гибридного потомства в том случае, если несовместимые гены находятся на рекомбинирующей половой хромосоме (у млекопитающих это хромосома *X*, у птиц – *Z*). При этом страдает в первую очередь приспособленность *гетерогаметного* пола. У млекопитающих это самцы, у которых только одна *X*-хромосома, у птиц – самки, с одной *Z*-хромосомой. У гетерогаметного пола конфликтующие гены, сидящие на хромосоме *X* или *Z*, присутствуют в единственном экземпляре, и поэтому конфликт сразу проявляется в фенотипе. У *гомогаметного* пола есть еще вторые копии этих генов, расположенные на второй половой хромосоме. Они могут сгладить конфликт или вовсе не дать ему проявиться (в этом случае говорят о рецессивной несовместимости). Следовательно, если идеи авторов верны, следует ожидать, что отбор будет сильнее всего поддерживать инверсии именно на хромосоме *Z* птиц, что и подтверждается.

Что касается непарной половой хромосомы *W*, которая есть только у самок птиц и всегда в одном экземпляре, то на ней у воробьинообразных инверсии тоже фиксируются с повышенной частотой. Это уже нельзя объяснить пользой от блокировки рекомбинации, поскольку хромосома *W*, подобно *Y*-хромосоме млекопитающих, и так ни с чем не рекомбинирует (за исключением маленького участка, гомологичного кусочку хромосомы *Z*). Но непарные половые хромосомы вообще эволюционируют не так, как остальные хромосомы. Ведь фактически они размножаются клонально, как геномы каких-нибудь бактерий, и поэтому в них повышена частота фиксации слабовредных мутаций (см. Исследование № 7). К тому же в *W*-хромосоме очень много повторов, что способствует возникновению инверсий.

Впрочем, данные о связи между симпатрией и фиксацией инверсий можно истолковать и по-другому. Дело в том, что, препятствуя рекомбинации, инверсии мешают генофондам двух гибридизующихся видов слиться обратно в единый генофонд. Иными словами, инверсии защищают молодые виды от коллапса – обратного слияния в один вид.

Следовательно, можно предположить, что повышенное число инверсий у симпатрических видов объясняется не тем, что симпатрия делает инверсии выгодными, а тем, что инверсии повышают шансы симпатрических видов не коллапсировать. Поэтому те симпатрические виды, у которых было мало различий по инверсиям, слились, а те, у кого инверсий много, – сохранились как отдельные виды.

Исследователи считают это альтернативное объяснение менее правдоподобным, чем их основная гипотеза о положительном влиянии симпатрии на распространение инверсий. Впрочем, оба варианта могут быть верны одновременно: инверсии, с одной стороны, распространяются в условиях симпатрии под действием отбора, потому что сглаживают вредные последствия гибридизации, а с другой – не дают двум генофондам полностью смешаться, помогая видам сохранять свою видовую специфику.

Могут ли “зарождающиеся виды” так и остаться “зарождающимися”? Если инверсии действительно являются одновременно и фактором, делающим гибридизацию менее вредоносной, и одной из причин сохранения симпатрическими видами своей идентичности, то вырисовывается крайне интересная картина. Возможно, инверсии – один из механизмов, обеспечивающих стабильное сосуществование гибридизующихся видов, которые не могут ни окончательно разойтись, ни окончательно слиться. Похоже, некоторые виды способны оставаться в таком подвешенном состоянии чуть ли не миллионы лет, и не только из-за инверсий. Один из примеров мы упоминали выше (см. Исследование № 27): периодическая гибридизация помогает дарвиновым вьюркам не терять безвозвратно аллели, полезные в одни годы, но вредные в другие. Можно предположить, что в такой ситуации потеря способности к гибридизации повысит вероятность вымирания вида при смене условий. Еще один удивительный пример устойчивого сосуществования “недоразделившихся” видов (тоже, по-видимому, не связанный с инверсиями) недавно обнаружили финские энтомологи, изучающие лесных муравьев. Как выяснилось, гибридизующиеся виды *Formica aquilonia* и *F. polyctena* (это самые обычные, широко

распространенные лесные муравьи, строящие большие муравейники) не могут ни до конца разделиться, ни слиться в единый вид, потому что отбор благоприятствует гибридным самкам, но при этом беспощадно отбраковывает гибридных самцов (*Kulmuni, Pamilo,* 2014). Следует пояснить, что самцы у муравьев даже не гетерогаметные, а вообще гаплоидные, поэтому у них сразу проявляются все генетические конфликты, на какой бы хромосоме те ни находились.

Исследование № 32
Новые виды можно создавать при помощи переноса целых геномов

*Межвидовая гибридизация иногда может, как мы видели, давать начало новым видам. Основная трудность здесь в том, что половое размножение предусматривает спаривание гомологичных хромосом, а у представителей разных видов хромосомы уже не очень похожи. Поэтому их спаривание может быть затруднено, а это ведет к пониженной плодовитости или бесплодию гибридов. Растениям эту проблему обойти несколько проще, чем животным, поскольку растения легче переносят полиплоидизацию – умножение числа хромосомных наборов в клетке. Немецкие и польские биологи экспериментально продемонстрировали оригинальный способ гибридного видообразования, основанный на том, что между клетками привоя и подвоя может происходить горизонтальный перенос ядерных геномов. Прививая друг на друга обыкновенный табак (*Nicotiana tabacum*) и табачное дерево (*N. glauca*), удалось получить клетки, содержащие в одном ядре оба диплоидных хромосомных набора родительских видов. Из этих клеток были выращены полноценные растения, сочетающие признаки обоих родителей и производящие жизнеспособные семена. По формальным критериям эти растения заслуживают выделения в особый вид, получивший название* Nicotiana tabauca.

Аллополиплоидизация (объединение геномов двух родительских видов) – один из самых простых и быстрых способов видообразования. Так возникли многие виды и сорта растений – как диких, так и культурных. Впрочем, простота относительна. Сначала должно произойти межвидовое скрещивание: половые клетки (гаметы) двух родительских видов должны слиться, образовав зиготу с двумя гаплоидными родительскими наборами хромосом (такую клетку называют *аллодиплоидной*). Первая трудность состоит в том, что скрещивание, как правило, возможно только между близкородственными видами. Вторая проблема в том, что аллодиплоидное растение обычно бесплодно. Все его хромосомы существуют в единственном числе и не могут найти себе пару при мейозе, поэтому такое растение не производит жизнеспособных гамет и не способно к половому размножению. Чтобы из гибридного растения получился настоящий новый вид, оно должно размножаться бесполым (вегетативным) путем до тех пор, пока случайно не произойдет полногеномная дупликация, то есть удвоение всего химерного генома. Тогда получится *аллотетраплоид*, у которого каждая хромосома сможет найти себе пару при мейозе, и способность к половому размножению с большой вероятностью восстановится. Так может появиться

полноценный новый вид, репродуктивно изолированный от обоих родительских.

Альтернативным способом видообразования могло бы стать объединение ядерных геномов двух вегетативных (то есть обычных, не половых) диплоидных клеток. Тогда аллотетраплоид, способный к половому размножению, получился бы сразу, минуя сложные промежуточные этапы. Но возможно ли такое в природе или хотя бы в лаборатории?

Гипотетически объединение геномов могло бы происходить при срастании (естественном или искусственном) растений двух видов. Однако в ходе многолетних исследований ничего подобного не обнаружилось, и поэтому идея “вегетативной гибридизации” (сторонником которой был, в частности, Т. Д. Лысенко) стала считаться безнадежно скомпрометированной.

Однако в биологии очень четко действует правило “никогда ни говори «никогда»”. В 2009 году Сандра Штегеманн и Ральф Бок из Института молекулярной физиологии растений общества Макса Планка (Германия) показали, что в зоне контакта между привоем и подвоем может происходить обмен пластидными геномами. Это значит, что вегетативная гибридизация технически возможна, пусть и в крайне ограниченном и урезанном виде. Заметим, что речь здесь не идет о реабилитации лысенковских идей, хотя бы потому, что Лысенко и его соратники считали вегетативную гибридизацию фактом, опровергающим генетику и хромосомную теорию наследственности, что не имеет ничего общего с реальностью.

В 2014 году Штегеманн и Бок совместно с немецкими и польскими коллегами продемонстрировали, что между клетками сросшихся растений изредка происходит горизонтальный перенос не только пластидных, но и ядерных геномов. Это открывает удивительную возможность выводить новые гибридные тетраплоидные сорта и даже новые виды растений, выращивая их из отдельных клеток, появившихся в зоне срастания привоя и подвоя (*Fuentes et al.,* 2014).

Сначала ученые провели эксперименты с двумя генно-модифицированными линиями табака *Nicotiana tabacum*. Одна линия несет ген устойчивости к антибиотику канамицину, другая – к гигромицину. Оба гена находятся в ядерном геноме. Верхушку одного растения прививали на основание другого. Затем из зоны срастания брали делящиеся клетки и выращивали их на среде, содержащей оба антибиотика. В таких условиях могли выжить только клетки, содержащие оба гена устойчивости. Опыт удался: из 13 привитых растений было получено 29 колоний устойчивых клеток. Из этих колоний были выращены полноценные растения, в геноме которых содержались оба гена устойчивости. Значит, горизонтальный перенос ядерных генов действительно произошел.

Теперь нужно было выяснить, имела ли место передача отдельных генов или целых геномов. Гибридные растения оказались фертильными (способными дать потомство): от них были получены жизнеспособные семена, из которых выросло следующее поколение гибридов. Число хромосом в их клетках слегка варьировало, что указывает на нестабильный характер расхождения хромосом во время клеточных делений (такое часто бывает при полиплоидизации). Однако у многих гибридных растений оказалось ровно 96 хромосом. У табака 48 хромосом в диплоидном наборе. Стало быть, полученные гибриды являются тетраплоидами, возникшими в результате переноса полного ядерного генома из клетки в клетку. Этот вывод был подтвержден несколькими независимыми методами.

Исследователи не остановились на достигнутом и перешли к экспериментам по межвидовой гибридизации. Они сращивали обыкновенный табак *(N. tabacum*), снабженный геном устойчивости к гигромицину, с табачным деревом (*N. glauca*), в геном которого был внедрен ген устойчивости к канамицину. Эти два вида могут скрещиваться обычным путем, но гибриды получаются бесплодные.

Действуя по той же методике, ученые получили из 12 пар сросшихся растений 45 линий клеток, устойчивых к обоим антибиотикам. Из них удалось вырастить полноценные растения – аллотетраплоиды, несущие в ядре каждой клетки полные диплоидные геномы обоих родителей (у табака 48 хромосом, у табачного дерева – 24, у гибридов – 72). По большинству признаков гибриды оказались промежуточными между *N. tabacum* и *N. glauca* (илл. X, см. цветную вклейку). В лаборатории они росли быстрее обоих родительских видов. Это значит, что в определенных условиях они способны конкурировать с предковыми растениями.

Гибриды оказались фертильными, их потомство – тоже. Способны ли они скрещиваться с родительскими видами, в статье не сказано. По идее, если такие скрещивания возможны, они должны приводить к появлению бесплодных триплоидов. Так или иначе, исследователи решили, что

гибридные растения удовлетворяют всем критериям нового вида. И даже присвоили ему латинское название: *Nicotiana tabauca*.

Этот результат важен как для теории, так и для практики. С одной стороны, открыт перспективный метод получения новых культурных растений. С другой – продемонстрирован возможный способ естественного видообразования. Растения разных видов в природе нередко срастаются. Из зоны срастания, если очень повезет, может вырасти побег с почками, состоящий из аллотетраплоидных клеток. Правда, обычно в подобной ситуации получаются в лучшем случае химеры, то есть растения, составленные из смеси клеток с разными геномами. Потомство таких химер немедленно распадается обратно на два родительских вида. Но раз в сто тысяч лет, наверное, может получиться и аллотетраплоидное потомство (к слову, в опытах лысенковцев это едва ли произошло хоть однажды). Важно, что срастаться могут в том числе и виды, дивергировавшие слишком сильно, чтобы скрещиваться обычным путем.

Таким образом, вегетативная гибридизация все-таки возможна – но происходит она не вопреки законам генетики и хромосомной теории наследственности, как утверждали лысенковцы, а в полном соответствии с ними.

Исследование № 33
Разнообразие тропических насекомых поддерживается благодаря узкой специализации их паразитов

Разнообразие видов и взаимная согласованность их существования поражают воображение. Рост разнообразия создает новые вакансии для жизни, тем самым наращивая разнообразие еще больше, а конкуренция между близкими формами подстегивает расхождение признаков. Один из механизмов видообразования, когда отбор срабатывает наиболее мощно, связан с антагонистической коэволюцией (эволюционной гонкой вооружений), в частности – паразитов и их хозяев. Паразиты под действием отбора вырабатывают все более надежные и бесперебойные способы доступа к хозяевам, а хозяева изо всех сил пытаются обезопасить себя от паразитов. И те и другие непрестанно меняют и совершенствуют свои средства заражения и защиты, подстегивая тем самым эволюцию соперников. Очень яркий и отчасти даже гротескный пример далеко зашедшей гонки вооружений описали американские биологи, изучив всего один небольшой участок амазонского леса. На этом участке встречаются два вида растений рода Gurania, *а в их цветках обитает сверхразнообразное сообщество насекомых. Оно включает 14 видов мух* Blepharoneura, *личинки которых развиваются в чашелистиках гураний, и 18 видов паразитических наездников, чьи личинки развиваются в личинках мух. Столь высокое разнообразие поддерживается благодаря сложным взаимоотношениям между паразитами и хозяевами. Личинки большинства наездников успешно развиваются только в одном виде мух, а попытка заразить другие виды обычно заканчивается гибелью паразита. Большинство видов мух, со своей стороны, уязвимы только для одного вида наездников и защищены от остальных. По-видимому, постоянные попытки спастись*

от паразитов стимулируют видообразование у мух, что, в свою очередь, подстегивает видообразование у наездников.

Колоссальное разнообразие жизни в тропических лесах – одна из интригующих научных загадок. Однако уровень видового разнообразия в сообществе, обнаруженном американскими биологами в перуанской Амазонии, не лезет ни в какие ворота даже по меркам тропических лесов (*Condon et al.,* 2014).

На одном небольшом участке (вдоль края взлетно-посадочной полосы длиной в 1 км) исследователи собрали 3636 цветков двух видов вьющихся растений семейства тыквенных: *Gurania acuminata* и *G. spinulosa*. Цветки гураний делятся на мужские и женские. Всего, таким образом, в коллекцию попали цветки четырех сортов – четыре пищевые ниши с точки зрения растительноядных насекомых. В сросшихся мясистых чашелистиках гураний развиваются личинки мух рода *Blepharoneura*, а на них паразитируют наездники, бóльшая часть которых относится к роду *Bellopius*. Наездник откладывает яйцо в личинку или яйцо мухи. Зараженная личинка мухи погибает не сразу: она питается, растет и, наконец, окукливается. Только после этого личинка наездника убивает ее, выедает изнутри и сама окукливается внутри мушиного кокона. Но личинка мухи не беззащитна: иногда ее иммунной системе

удается убить паразита. Так что в итоге из кокона вылетает либо муха, либо наездник.

Примерно в трети собранных цветков обнаружились коконы (всего 1478 штук). Таким образом, мухам удается заразить не каждый цветок. Ведь растения – тоже не беспомощные жертвы, они защищаются от насекомых при помощи разнообразных химических веществ. Но ученых больше интересовали взаимоотношения мух и наездников. Они вывели из 1085 коконов взрослых насекомых – муху или наездника. Видовую принадлежность насекомых определяли по ДНК (это относилось и к мухам, убитым наездниками: в этом случае вид мухи определяли по мушиной ДНК, оставшейся в опустевшем коконе, из которого вылупился наездник). Остальные 393 кокона были заспиртованы и использованы для анализа ДНК, чтобы выявить спектр видов мух, заражаемых каждым видом наездников, независимо от того, кто в итоге победит – паразит или жертва.

Виды мух рода *Blepharoneura,* развивающиеся в цветках гураний, – это в основном “близнецовые” виды, практически неразличимые по своему строению, но достаточно четко различающиеся по ДНК. Классификация этих видов на основе митохондриальной и ядерной ДНК была разработана ранее.

К удивлению ученых, в выборке обнаружилось целых 14 видов мух *Blepharoneura*. На каждом из четырех типов цветков встречается по несколько видов мух: на мужских цветках *G. acuminata* – 11 видов, на женских – 3, на мужских цветках *G. spinulosa* – 9, на женских – 4. На первый взгляд кажется необъяснимым, как такое количество близкородственных видов насекомых может сосуществовать в одной и той же нише (то есть на одном типе цветков), не вытесняя друг друга.

Наездники, паразитирующие на личинках мух, оказались еще разнообразнее: целых 18 видов! Большинство из них (14) принадлежат к роду *Bellopius*.

Ученые проанализировали распределение 14 видов мух по четырем типам цветков, а наездников – по тем же четырем типам цветков и по 14 видам мух. Тут-то и выявилось самое интересное – высочайшая степень экологической специализации. Так, 11 из 14 видов мух развиваются преимущественно (более чем в 90 % случаев) лишь на одном из четырех типов цветков. Наездники *Bellopius* оказались еще более узкими специалистами: все виды, кроме одного, оказались строго приверженными к единственному типу цветков. Более того, почти все виды *Bellopius* вылетали из коконов лишь какого-то одного вида мух!

Причем анализ ДНК из заспиртованных коконов показал, что многие наездники, способные развиваться в личинках только одного вида мух, иногда пытаются заразить и 1-2 других вида, живущих в цветках того же типа. Однако эти попытки неизменно заканчиваются гибелью личинки паразита.

Представители других родов наездников (*Thiemanastrepha* и *Tropideucoila*), напротив, оказались специалистами широкого профиля: они успешно развиваются во многих видах мух на всех четырех типах цветков. Правда, уровень зараженности мух личинками этих наездников невысок (это называют “платой за генерализацию”: трудно быть хорошим мастером сразу многих ремесел).

Причины такого разнообразия насекомых на цветках всего двух видов растений заслуживают детального изучения, но это дело будущего. Пока приходится ограничиваться общими соображениями.

Ясно, что аномально высокое видовое разнообразие связано с узкой экологической специализацией и мух, и наездников. Исследование показало, что разные виды мух, как и разные виды наездников, в действительности не сосуществуют в одной и той же нише, а необычайно тонко и дробно делят экологическое пространство, тем самым минимизируя конкуренцию. Каждый вид наездников может

развиваться, как правило, лишь в одном виде мух. Скорее всего, это связано с особенностями иммунной защиты у мух и средств преодоления этой защиты у наездников. Известно, что у наездников и их жертв в ходе эволюционной гонки вооружений развиваются крайне изощренные средства нападения и защиты, связанные, например, с использованием “одомашненных” вирусов (мы рассказывали об этом в книгах “Рождение сложности” и “Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий”). Мы пока не знаем, как устроены средства защиты и нападения в данном случае, но можно предположить, что первые весьма эффективны и разнообразны – и поэтому каждому наезднику удается выработать средства для преодоления защиты только одного вида жертв. В такой ситуации наезднику становится выгодно очень тщательно выбирать жертву и не откладывать яйца в другие виды мух – ведь такие “ошибки” будут приводить к гибели потомства.

По-видимому, наездники научились безошибочно различать типы цветков и атаковать только тех личинок мух, которые живут в “правильном” цветке. Но вот различать виды мух на одном и том же цветке им удается не всегда, и поэтому они иногда ошибаются и откладывают яйца в “неправильную” жертву. С одной стороны, это приводит к гибели потомства паразита и содействует развитию у наездников способности еще точнее выбирать жертв. С другой стороны, такие ошибки не позволяют жертвам “расслабиться” и утратить защиту от наездников, не являющихся специализированными паразитами именно этого вида жертв. Если же ошибочное заражение вдруг окажется успешным, то есть паразит обнаружит брешь в защите “не своей” жертвы, это может дать начало формированию нового вида наездников.

Таким образом, высокое разнообразие наездников обеспечивается высоким разнообразием мух. Но есть и обратная связь: высокое разнообразие мух, скорее всего, является результатом эволюционной гонки вооружений с разнообразными наездниками.

Между эволюционными деревьями мух и наездников и распределением видов по типам цветков нет четких соответствий.

Например, степень родства мух с одного и того же цветка не обязательно выше, чем с мухами с других цветков. Это значит, что мухи в ходе эволюции многократно переходили с цветка на цветок и обратно, спасаясь от паразитов, которые научились преодолевать их защиту. Ведь наездники ищут своих жертв, ориентируясь в первую очередь на тип цветка, а значит, переход на другой цветок временно спасает мух от специализированного паразита. Но появление нового, никем пока не эксплуатируемого вида жертв создает новую нишу для паразитов, которая вскоре кем-то из них осваивается, что приводит к возникновению очередного вида наездников, и так далее.

Существование у каждого вида мух своего специализированного паразита – важный фактор, способствующий поддержанию высокого мушиного разнообразия. В отсутствие специализированных паразитов мухи, вместе живущие на одном и том же типе цветков, скорее всего, быстро вытесняли бы друг друга в соответствии с принципом конкурентного исключения (это один из фундаментальных законов экологии, согласно которому два вида не могут занимать одну и ту же нишу). Но паразиты мешают им это делать, потому что рост численности одного из видов жертв ведет к росту численности соответствующего паразита (но не других паразитов, контролирующих численность других видов мух). Получается, что паразиты “узкого профиля” не дают мухам вытеснять друг друга. Паразиты “широкого профиля” такой роли играть не могут, поскольку рост их численности, вызванный избыточным размножением одного из видов жертв, негативно скажется как на этой жертве, так и на других. Специализированные паразиты, напротив, представляют собой как бы эффективный способ, посредством которого разнообразные жертвы могут уживаться на одном и том же растении. Это не противоречит принципу конкурентного исключения, ведь паразиты входят в понятие экологической ниши, составляя одно из ее измерений: мухи с разными наборами специализированных паразитов фактически занимают разные ниши, даже если живут на одном и том же цветке.

Исследование наглядно показало, что взаимоотношения “паразит – хозяин” могут служить мощным стимулом симпатрического

видообразования, дробления ниш и роста разнообразия тропических насекомых. О степени распространенности такого механизма судить пока трудно, ясно лишь, что это не всеобщее правило. Например, у позвоночных с их сверхмощной иммунной системой данный механизм “усиленного видообразования” вряд ли будет эффективно работать, потому что защита от новых паразитов может развиваться у них прижизненно, не требуя смены множества поколений и репродуктивной изоляции от особей с другими “настройками” иммунной системы. Поэтому адаптация к новому паразиту у позвоночных будет приводить к видообразованию с гораздо меньшей вероятностью, чем у насекомых, у которых иммунитет в основном врожденный.

Исследование № 34
Генетики выяснили происхождение новой болезни пшеницы

На примере появляющихся на наших глазах новых болезней можно наблюдать механизм эволюционной гонки вооружений в действии. Японские и американские генетики расшифровали один из этапов этого бесконечного процесса, изучая паразитический гриб Pyricularia oryzae, *который вызывает опасное заболевание (пирикуляриоз) у риса и многих других злаков. Для пшеницы этот паразит был неопасен вплоть до 1985 года, когда пирикуляриоз пшеницы впервые был зарегистрирован на юге Бразилии. В дальнейшем болезнь широко распространилась по Южной Америке, а в 2016 году проникла в Азию. Ключевую роль в появлении новой болезни сыграло то обстоятельство, что с 1980 года в Бразилии стали выращивать высокопродуктивный сорт пшеницы "анауак", у которого, как оказалось, нет защитного белка RWT3, с помощью которого пшеница распознает белок PWT3 паразита. Паразит не упустил счастливого случая: сразу же заразил незащищенный сорт (перейдя на него с других злаков) и быстро приспособился к жизни в новом хозяине. Освоившись и став эффективным паразитом пшеницы сорта "анауак", паразитический гриб вскоре перешел на другие, защищенные сорта, для чего ему достаточно было избавиться от белка PWT3.*

Между растениями и их паразитами – фитопатогенными грибами – идет нескончаемая эволюционная гонка вооружений. Паразиты постоянно модифицируют свой арсенал белков, помогающих преодолевать иммунную защиту хозяев (такие белки называют эффекторными). Растения, со своей стороны, совершенствуют средства защиты, среди которых почетное место занимают белки NLR (*Nucleotide-binding and Leucine-rich Repeat resistance proteins*), специализирующиеся на распознавании вражеских эффекторов.

От набора эффекторов и защитных белков зависит, сумеет ли данный паразит заразить данное растение. Гонка вооружений наглядно проявляется в том, что все эти белки очень быстро эволюционируют (например, NLR – самое быстро эволюционирующее семейство белков у растений), а также в том, что каждый паразит в каждый момент эволюционного времени способен пробить защиту лишь ограниченного круга хозяев (нельзя ведь угнаться за множеством зайцев, бегущих в разные стороны). Если эффектор *А* распознается защитным белком *Б*, то паразит, у которого есть *А*, не может заразить растение, у которого есть *Б*. В такой ситуации ген *А* называют геном авирулентности. Это, конечно, не значит, что паразит специально обзавелся геном *А*, чтобы не иметь возможности заразить данное растение. Однако это значит, что

у паразита действительно есть ген, препятствующий заражению. Очевидно, ген *A* нужен паразиту для чего-то иного – например, чтобы заражать какое-то другое растение.

Переходы паразитов на новых хозяев происходят не так уж часто, а когда происходят – могут приводить к видообразованию (см. Исследование № 33). Впрочем, с практической точки зрения куда важнее, что такие переходы могут приводить и к внезапному появлению новых опасных заболеваний.

Именно это и произошло, когда фитопатогенный гриб *Pyricularia oryzae* освоил пшеницу в качестве нового хозяина. Этот гриб известен как возбудитель пирикуляриоза риса, но разные его штаммы (или виды – *P. oryzae* иногда рассматривается как комплекс из множества близких видов) поражают и многие другие злаки, как культурные, так и дикие. Для пшеницы этот паразит был неопасен до самого недавнего времени.

В 1985 году на юге Бразилии, в штате Парана, были зарегистрированы первые случаи пирикуляриоза пшеницы. В последующие годы новое заболевание распространилось на другие районы Бразилии и соседние страны. Поначалу болезнь не вызывала серьезных потерь урожая, но в 1996 году случилась эпидемия в Боливии, в 2002-м – в Парагвае, в 2007-м – в Аргентине. Эти эпидемии уничтожили до 70-80 % урожая в районах распространения болезни. Поэтому кое-где в Южной Америке фермеры даже стали отказываться от выращивания пшеницы. Наконец, в 2016 году пирикуляриоз пшеницы вышел за пределы Южной Америки, поразив посевы в Бангладеш на площади 15 000 га. Зараженные поля были спешно сожжены, но специалисты опасаются, что дело идет к пандемии.

Генетический анализ подтвердил, что штамм, вызвавший вспышку заболевания в Бангладеш, был занесен из Южной Америки. Для него даже предложили собственное видовое название – *Pyricularia graminis-tritici*, хотя пока неясно, станет ли оно общепринятым. Может быть, специалисты продолжат рассматривать этого паразита как одну из линий *P. oryzae,* что по большому счету дело вкуса. Мы далее будем называть его пшеничной разновидностью *P. oryzae*.

Ближайшими родственниками пшеничной разновидности являются штаммы, паразитирующие на овсе и плевеле. Генетический анализ выявил у этих штаммов два гена авирулентности, присутствие которых не позволяет им заражать пшеницу: *pwt*3 и *pwt*4. У пшеницы нашлись соответствующие защитные гены, *rwt*3 и *rwt*4, которые отвечают за распознавание эффекторов PWT3 и PWT4. Большая часть выращиваемой на планете пшеницы имеет эти гены в рабочем состоянии, однако есть и сорта, у которых один или оба гена отсутствуют или выведены из строя мутациями.

В 2017 году японские и американские генетики выяснили, какие генетические изменения позволили грибу *P. oryzae* приспособиться к новому хозяину – пшенице (*Inoue et al.,* 2017).

Логично было предположить, что у пшеничной разновидности *P. oryzae* оба гена авирулентности утрачены или испорчены. Это предположение подтвердилось. Секвенирование показало, что ген *pwt*4, ранее обнаруженный у штаммов из овса, у других разновидностей *P. oryzae*, включая пшеничную, либо отсутствует, либо выведен из строя мутациями. Второй ген, *pwt*3, у большинства штаммов находится в рабочем состоянии, но у разных представителей пшеничной разновидности он тем или иным способом поврежден: у кого-то в этот ген встроился один или несколько мобильных элементов, у кого-то заменилось несколько нуклеотидов в кодирующей части, у кого-то потерялся кусок регуляторной части.

Чтобы убедиться, что наличие или отсутствие работающих версий генов *pwt*3 и *pwt*4 действительно определяет способность или неспособность гриба паразитировать на пшенице, исследователи заражали разными штаммами *P. oryzae* (пшеничными, овсяными и плевельными) с разными наборами эффекторов четыре сорта пшеницы с разными наборами защитных генов. Эти опыты четко показали, что защищенность пшеницы от паразитического гриба обеспечивается попарными взаимодействиями эффекторов паразита и защитных белков растения. Так, пшеничные штаммы гриба, у которых нет ни белка PWT3, ни PWT4, заражают все сорта пшеницы. Овсяный штамм, имеющий оба эффектора, способен заразить только пшеницу, лишенную обоих защитных генов (*rwt*3 и *rwt*4). Плевельный штамм, у которого есть PWT3, но нет PWT4, заражает те сорта пшеницы, у которых нет *rwt*3.

Также выяснилось, что искусственное добавление в геном пшеничного штамма генов *pwt*3 или *pwt*4, позаимствованных у овсяного штамма, лишает гриб способности заражать пшеницу, имеющую гены *rwt*3 или *rwt*4 соответственно. А искусственное отключение генов

*pwt*3 и *pwt*4 у овсяных и плевельных штаммов делает эти штаммы опасными для соответствующих сортов пшеницы.

Таким образом, для того чтобы обрести способность заражать любые сорта пшеницы, грибу нужно избавиться от генов *pwt*3 и *pwt*4. Причем у непосредственного предка пшеничной разновидности (почти наверняка это был штамм, паразитирующий на плевеле) ген *pwt*4 уже выведен из строя, как и у всех прочих исследованных штаммов *P. oryzae*, кроме овсяного. Стало быть, оставался только один ген, требующий отключения, – *pwt*3. Разумеется, если речь идет о сорте пшеницы, лишенном гена *rwt*3, то гриб мог заразить его и так, без предварительной подготовки.

Проанализировав коллекции штаммов *P. oryzae*, собранные в разные годы в разных районах, а также проверив наличие защитных генов *rwt*3 и *rwt*4 у разных сортов пшеницы по всему миру, ученые в общих чертах восстановили последовательность событий, которые привели к появлению новой болезни пшеницы.

Все началось с того, что в 1980 году в Бразилии стали активно выращивать новый высокопродуктивный полукарликовый сорт пшеницы “анауак”, который был рекомендован фермерам как исключительно хорошо подходящий для местных почв. Этот сорт не имеет защитного гена *rwt*3, но тогда никто не знал даже о существовании такого гена, а уж тем более о его функции и возможных эволюционных последствиях его отсутствия.

Широкое распространение незащищенной пшеницы на бразильских полях позволило каким-то штаммам *P. oryzae* перейти на эту пшеницу с плевела. После краткого (занявшего всего несколько лет) периода адаптации паразита к новому хозяину отбор начал поддерживать у пшеничных штаммов мутации, нарушающие работу гена *pwt*3. Для гриба, уже освоившегося в пшенице, такие мутации были полезны, поскольку позволяли заражать не только сорт “анауак”, но и другие, защищенные сорта, растущие поблизости.

В результате к концу 1980-х – началу 1990-х годов в Южной Америке на пшенице паразитировали грибы *P. oryzae* с несколькими вариантами

поломок в гене *pwt*3. Кроме того, сохранялся исходный вариант с исправным геном, который по-прежнему мог паразитировать только на “анауаке”. В дальнейшем особенно широко распространился один из вариантов испорченного гена – видимо, принадлежащий самому вирулентному (то есть заразному для пшеницы) штамму паразита. Именно он в 2016 году проник в Бангладеш.

Таким образом, массовое выращивание пшеницы, лишенной защитного гена *rwt*3, стало своеобразным трамплином, позволившим паразитическому грибу перепрыгнуть на нового хозяина. Ученые рекомендуют в будущем избегать выращивания сортов пшеницы с обедненным репертуаром защитных генов, чтобы снизить вероятность появления новых патогенов и не дать другим штаммам *P. oryzae* перейти на пшеницу.

Заметим, что сорт “анауак” был выведен обычной селекцией, без всякой генной инженерии и уж конечно с самыми лучшими намерениями, в ходе так называемой Зеленой революции, позволившей накормить миллионы людей. Хочется верить, что из этого случая никто не сделает вывод, будто надо запретить селекцию и перейти всем на питание “натуральными” дикими растениями. Лучше бы из этого сделали вывод, что надо быстрее развивать генетику и генную инженерию – и сделать процесс создания новых сортов более аккуратным и безопасным.

Исследование № 35
Неандертальские гены влияют на наше здоровье

В заключительных главах мы обсудим исследования, проливающие свет на нашу собственную эволюцию, в том числе и на те эволюционные процессы, которые идут в человеческих популяциях прямо сейчас. Как известно сегодня каждому школьнику (хотя установлено это было лишь в 2009 году), генофонд современного внеафриканского человечества содержит примесь неандертальских генов, приобретенных в результате гибридизации 50-60 тысяч лет назад. О влиянии этих примесей на фенотип современных людей до сих пор известно немного. Появление больших баз данных по медицинской генетике позволило американским ученым в 2016 году оценить связь между наличием тех или иных неандертальских аллелей и различными заболеваниями. Оказалось, что неандертальские гены достоверно, хотя и слабо, влияют на риск развития некоторых заболеваний, таких как депрессия, актинический кератоз (патологическое изменение кожи под действием солнечного излучения), тромбоз и никотиновая зависимость. Многие из этих генов могли быть полезны нашим палеолитическим предкам, но потом стали вредными в связи с изменением условий жизни. Это еще раз демонстрирует, что вредность и полезность признаков (или мутаций) относительны и целиком и полностью зависят от контекста внешних условий и генетического окружения.

Благодаря поразительным успехам новой науки палеогенетики мы узнали, что между видами древних людей, населявшими разные области Старого Света в среднем и верхнем палеолите (сапиенсами, денисовцами, неандертальцами, гейдельбергскими людьми), неоднократно происходила межвидовая гибридизация. Наиболее убедительно обоснованы примерно семь эпизодов такой гибридизации (рис. 35.1).

Наверняка были и другие эпизоды гибридизации. Например, кроманьонец из румынской пещеры Оасе, живший 37-42 тысячи лет назад, имел предка-неандертальца в четвертом-шестом колене. Интересно, что в геномах поздних европейских неандертальцев не удалось обнаружить сапиенсных примесей. Получается, архаичные сапиенсы, денисовцы и неандертальцы гибридизовались довольно часто, но при этом, как мы знаем, все же не слились в один вид, а сохранили свою специфику вплоть до самого конца, то есть до вымирания неандертальцев (и, наверное, денисовцев). Есть основания полагать, что между тремя видами людей до того, как они начали встречаться и скрещиваться, успела сформироваться частичная генетическая несовместимость. Возможно, гибриды, особеннно гибриды мужского пола, имели пониженную плодовитость.

Самые важные последствия имел один из эпизодов гибридизации, произошедший в Западной Азии 50-60 тысяч лет назад между предками современного внеафриканского человечества, незадолго до этого покинувшими свою африканскую прародину, и местными неандертальцами. В результате в геномах всех современных сапиенсов, за исключением коренного населения Африки к югу от Сахары, присутствует небольшая неандертальская примесь.

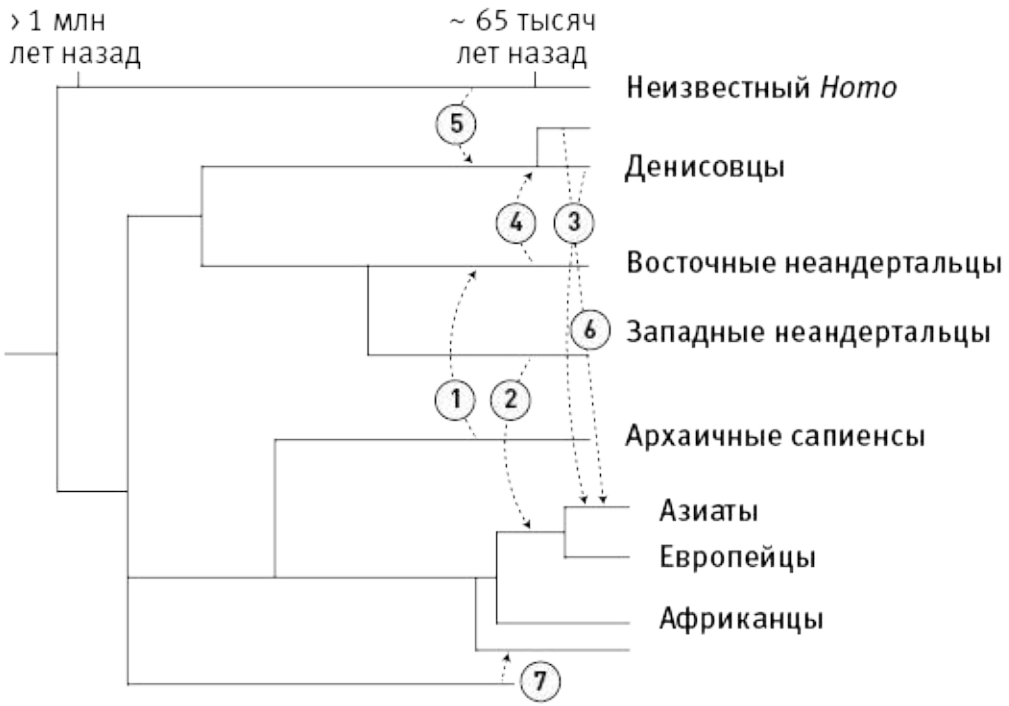


рис. 35.1. Семь эпизодов гибридизации сапиенсов, неандертальцев, денисовцев и неизвестных архаичных *Homo* согласно данным палеогенетики и сравнительной геномики. Стрелками показан приток генов:

1 – от архаичной популяции сапиенсов (скорее всего, ранних выходцев из Африки на Ближний Восток, не оставивших потомков среди современных людей) в геном восточных (алтайских) неандертальцев,

2 – от западных неандертальцев к предкам современного внеафриканского человечества (эпизод гибридизации, произошедший

50-60 тысяч лет назад, вскоре после начала “главной” волны миграции сапиенсов из Африки),

3, 6 – от двух разных популяций денисовцев к предкам папуасов, австралийцев и жителей Восточной Азии (причем в геномах китайцев и японцев сохранились следы скрещивания с обеими популяциями),

4 – от восточных неандертальцев к денисовцам (по последним данным, эпизодов гибридизации денисовцев с неандертальцами было как минимум два; одна особь женского пола, жившая в Денисовой пещере 90 тысяч лет назад, оказалась неандертальско-денисовским гибридом первого поколения),

5 – от неизвестных архаичных *Homo* (*H. heidelbergensis* или реликтовых поздних *H. erectus*) к денисовцам,

7 – от неведомой архаичной популяции, отделившейся от предков сапиенсов примерно полмиллиона лет назад, к предкам пигмеев и некоторых других африканских народностей.

Как повлияла эта примесь на дальнейшую судьбу внеафриканских сапиенсов? Помогали неандертальские гены нашим предкам в ходе их расселения по Старому Свету или, наоборот, мешали? На какие признаки современных людей влияют неандертальские аллели? Благодаря быстрому развитию палеогенетики и накоплению данных по генетическому разнообразию современных людей ответы на эти вопросы, поначалу крайне расплывчатые, становятся все четче и детальнее.

Выяснилось, что примерно за полмиллиона лет раздельного существования – от момента расхождения предков сапиенсов и неандертальцев до их гибридизации – эти две линии успели накопить достаточно генетических различий, чтобы между ними возникла частичная постзиготическая репродуктивная изоляция. Иными словами, в их генофондах закрепились взаимно несовместимые аллели, что привело к пониженной приспособленности гибридов. Это, между прочим, сильный довод в пользу того, что сапиенсов и неандертальцев

правильнее считать разными видами, а не подвидами или разновидностями.

Неандертальские аллели, оказавшиеся вредными (снижающими приспособленность) в сапиенсном генетическом контексте, постепенно вычищались отбором. В результате неандертальская примесь в геномах европейцев сократилась от исходного уровня в 3 % до нынешних 2 % (примерно). У азиатов неандертальских генов осталось чуть больше (*Sankararaman et al.,* 2014). Из некоторых участков генома отбор вычистил неандертальское наследие полностью. Очевидно, в этих участках неандертальские аллели были для наших предков абсолютно непригодными (резко снижали приспособленность). Один из таких участков включает знаменитый “ген речи” *FOXP*2. Белок-кодирующие последовательности этого крайне консервативного гена у сапиенсов, неандертальцев и денисовцев одинаковые (и при этом не такие, как у других приматов), а вот регуляторные – разные. Что из всего этого следует? Может, неандертальцы обладали речью, но то, как (или что) они говорили, было неприемлемо в обществе палеолитических сапиенсов?

Как бы то ни было, из того, что бóльшая часть неандертальских генов не пошла на пользу нашим предкам, вовсе не следует, что коренное неандертальское население Западной Евразии не могло передать выходцам из Африки и какие-то полезные гены. В конце концов, неандертальцы сотни тысячелетий жили в этом регионе, который и по климату, и по спектру доступных пищевых ресурсов, и по набору патогенных вирусов, бактерий и прочих паразитов сильно отличался от африканской родины сапиенсов. Поэтому было бы логично, если бы среди неандертальских генов, пошедших сапиенсам на пользу, нашлись гены, связанные с иммунной системой, строением кожи (ее пигментацией, чувствительностью к ультрафиолету и т. п.), а также с усвоением различных питательных веществ.

Эти ожидания в целом подтверждаются. Например, в 2016 году два исследования независимо друг от друга показали роль неандертальских аллелей в усилении врожденной иммунной защиты от патогенных бактерий, грибов и других паразитов (*Dannemann et al.,* 2016; *Deschamps*

et al., 2016). Любопытно, что даже в случае иммунитета, когда речь идет, казалось бы, о признаках безусловно полезных, они могут оказаться вредными для современного человека. Усиленный врожденный иммунитет мог быть спасительным для дикарей, недавно вышедших из Африки и начавших расселяться по неведомым территориям, но у современного горожанина, контактирующего с меньшим разнообразием паразитов, основным фенотипическим проявлением той же самой врожденной особенности стал повышенный риск аутоиммунных заболеваний и аллергий. То же касается и других признаков, полезных нашим предкам, но ставших вредными сегодня. Например, аллели, повышающие эффективность усвоения питательных веществ или усиливающие пищевую мотивацию, были крайне полезны пращурам, жившим в условиях постоянной угрозы голода, но в современном цивилизованном обществе эти же самые аллели стали “генами ожирения”.

В том же 2016 году американские биологи провели крупномасштабный поиск неандертальских аллелей, влияющих на здоровье современных европейцев (*Simonti et al.,* 2016). Эта работа стала возможной, с одной стороны, благодаря высококачественному прочтению неандертальских геномов (что позволило выявить в геномах современных людей тысячи конкретных генетических вариантов, унаследованных от неандертальцев). С другой стороны, к настоящему времени уже подсобрались большие базы данных по медицинской генетике, в которых к сведениям о генотипе привязаны сведения о различных болезнях.

Ученые использовали данные, которые были собраны в рамках проекта eMERGE (*electronic MEdical Records and GEnomics*), запущенного в 2007 году Национальными институтами здравоохранения США. Из этой базы данных были взяты сведения о генотипах 28 416 взрослых американцев европейского происхождения. Для каждого из них в базе имеется электронная медицинская карта, то есть информация о наличии или отсутствии различных заболеваний и прочих “медицинских характеристик”, таких, например, как вредные привычки. Для всех этих

людей известно аллельное состояние большинства полиморфных локусов (то есть участков генома, которые не у всех людей одинаковы), что, по сути, почти идентично наличию целых прочтенных геномов.

Данные электронных медицинских карт были сопоставлены с наличием или отсутствием у людей аллелей неандертальского происхождения. Чтобы получить статистически достоверные результаты, ученые рассматривали только те фенотипы (“медицинские признаки”) и те неандертальские аллели, которые встречаются в изученной выборке достаточно часто.

Для начала проанализировали связь 1495 часто встречающихся (с частотой > 1 %) неандертальских однонуклеотидных полиморфизмов с риском развития 46 распространенных патологий. Для этого смотрели, насколько сходство между людьми по набору неандертальских аллелей коррелирует со сходством по наличию или отсутствию этих патологий. Такой подход позволяет оценить комплексное влияние множества аллелей на мультигенные признаки. Выяснилось, что неандертальские аллели действительно влияют на ряд медицинских характеристик. Наиболее значимые результаты получились по депрессии, другим аффективным расстройствам, а также актиническому кератозу. С несколько меньшей достоверностью неандертальские гены влияют на риск других кератозов, мозолей, ожирения, атеросклероза, инфаркта миокарда. Все эти эффекты слабые: для депрессии, иных аффективных расстройств и актинического кератоза неандертальские аллели обуславливают 1-2 % изменчивости по риску, для остальных расстройств – менее 1 %. Среди неандертальских аллелей, связанных с перечисленными недугами, одни повышают вероятность развития патологии, другие снижают, причем число тех и других примерно одинаково. Если речь идет об одном проценте, то мы вправе задать вопрос: изменение вероятности заработать депрессию на один процент – это много или мало? С точки зрения медицинской статистики и реального риска заполучить то или иное заболевание это совсем немного. Но нас здесь интересует не столько медицинский аспект, сколько эволюционный. Для нас важно, что корреляции оказались

значимыми, то есть по соответствующим неандертальским аллелям вполне может идти отбор – если только данная медицинская характеристика хоть немного влияет на количество и “качество” оставляемых потомков.

Интересно, что несколько неандертальских вариантов, повышающих вероятность депрессии, расположены в окрестностях генов, связанных с регуляцией циркадных (суточных) ритмов. В этом есть логика: известно, что на риск депрессии влияет режим освещенности, а сапиенсы и неандертальцы жили на разных широтах. Поэтому их биологические часы должны были быть настроены по-разному.

Разумеется, это не значит, что неандертальцы страдали от жестоких депрессий, а мы унаследовали от них это свойство. Скорее это означает, что заимствованные у неандертальцев аллели, влияющие на адаптацию к смене дня и ночи, сначала были полезны сапиенсам, переселявшимся из своей тропической прародины в более высокие широты, но потом, с развитием цивилизации и искусственного освещения, что-то из неандертальского наследия могло потерять полезные свойства и стать, наоборот, вредным.

Важно понимать, что поскольку изучались только те неандертальские аллели, которые встречаются у современных европейцев достаточно часто, то в выборку не могли попасть аллели, которые с самого начала были очень вредны нашим предкам. Такие аллели либо давно вычищены отбором, либо сохранились как редкие варианты и потому остались за рамками исследования.

Вот еще четыре примера неандертальских полиморфизмов, влияющих на здоровье современных европейцев.

Полиморфизм *rs*3917862 встречается у европейцев с частотой 6,5 %. Столь высокая частота указывает на то, что данный генетический вариант поддерживался отбором у наших предков. Этот полиморфизм маркирует неандертальский участок ДНК, который включает несколько генов, участвующих в свертывании крови. Его наличие коррелирует с повышенной свертываемостью. По-видимому, это было полезно в каменном веке, когда не было других способов остановить

кровотечение после ранения или родов, а до старости все равно мало кто доживал. Для современного горожанина, однако, это вредный признак.

Полиморфизм *rs*12049593 встречается у европейцев с частотой 5 % (а значит, тоже был полезен предкам) и приурочен к гену, отвечающему за транспорт тиамина (витамина B_1). Наличие у людей этого неандертальского варианта коррелирует с симптомами белково-энергетической недостаточности. Тиамин – обязательный участник метаболизма углеводов, а неандертальский аллель, по-видимому, снижает его поступление в клетки. Возможно, это выгодно, если в пище мало углеводов и много тиамина. Не исключено, что сапиенсам пригодился неандертальский ген, когда они расселялись по Европе, где им приходилось питаться совсем другой пищей, чем в Африке, и нужно было подстроить обмен веществ под новую, низкоуглеводную диету (попутно заметим, что сапиенсам, по-видимому, пригодились и многие неандертальские аллели, связанные с метаболизмом липидов). Но с развитием земледелия количество тиамина в пище снизилось, а доля простых углеводов возросла. Теоретически это могло привести к тому, что полезный в прошлом неандертальский ген стал вредным.

Полиморфизм *rs*11030043 встречается у европейцев с частотой 9 % (то есть однозначно был полезен). Соответствующий аллель – это неандертальский вариант гена *STIM*1, участвующего во внутриклеточной передаче сигналов при помощи ионов кальция. У людей с этим неандертальским геном понижена экспрессия *STIM*1 в хвостатом ядре – отделе мозга, отвечающем, помимо прочего, за работу мочевого пузыря. Наличие данного аллеля немного повышает риск недержания мочи и других нарушений работы мочевыводящих путей. Исследователи воздержались от предположений, зачем это могло быть нужно палеолитическим сапиенсам. Но какая-то польза должна была быть, иначе ген не достиг бы столь высокой частоты в европейском генофонде. Возможно, эта польза была связана с другими функциями хвостатого ядра – например, с теми, что имеют отношение к мотивации наших поступков.

Полиморфизм *rs*901033 встречается у европейцев с частотой 0,5 % (следовательно, мог быть вреден уже с давних пор). Соответствующий неандертальский ген повышает риск никотиновой зависимости. Этот полиморфизм расположен в интроне гена *SLC*6*A*11, отвечающего за обратный транспорт тормозного нейромедиатора ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) в синапсах мозга. Тут можно усмотреть некую логику, если учесть, что никотиновая зависимость нарушает передачу сигналов при помощи ГАМК и снижает экспрессию *SLC*6*A*11. Вряд ли нужно пояснять, что неандертальцы, как и кроманьонцы, не курили табак. Хотя сидеть в пещере у дымного костра тоже не очень-то хорошо для легких.

Так или иначе, исследование показало, что примесь неандертальских генов заметно влияет на здоровье современных европейцев.

Ученые сосредоточились на медицинских показателях не потому, что все прочие их не интересовали, а потому, что по другим признакам пока собрано слишком мало генетических данных для такого анализа. Дальнейшее развитие науки должно дать ответ на вопрос, какую роль играет неандертальское наследие в вариабельности внеафриканских сапиенсов по всем прочим интересным признакам, не только медицинским.

Исследование № 36
Мутирующее человечество: что мы узнали о своих мутациях за 15 лет геномной эры

Нередко приходится слышать, что биологическая эволюция человека прекратилась и ее место заняла эволюция культурная. Это неправда: оба процесса идут рука об руку. Биологическая эволюция человека остановиться не может хотя бы потому, что нельзя остановить мутагенез, а ведь мутации – основа эволюционных изменений. Отбор тоже не может перестать действовать, поскольку никакая культура и никакая цивилизация не в силах отменить влияние генотипа на приспособленность (которая в современных развитых обществах благодаря очень низкой детской смертности почти целиком сводится к репродуктивному успеху – числу оставляемых потомков). Скорее наоборот: по мере развития цивилизации вклад случайных внешних факторов в изменчивость по репродуктивному успеху сглаживается, а относительный вклад генов растет. Чтобы понять современные эволюционные тенденции, для начала необходимо выяснить, с какой частотой возникают мутации у современных людей. В последние годы появилась возможность весьма точно оценить масштаб и специфику мутагенеза в современных человеческих популяциях. Этой возможностью мы обязаны в первую очередь прорыву в прочтении генома человека. В 2000 году был получен первый черновой вариант человеческого генома – положено своего рода символическое начало "геномной эре" в биологии. С того момента знания о мутациях, то и дело возникающих в наших генах, многократно увеличились, а методы изучения мутаций стали намного эффективнее и разнообразнее. В 2015 году журнал Science *опубликовал обзорную статью американских генетиков, в которой подводятся итоги изучения мутационного процесса у* Homo sapiens *за первые полтора десятилетия геномной эры (*Shendure, Akey, 2015*).*

Мутагенез – одно из самых фундаментальных биологических явлений. Геномы всех без исключения живых существ подвержены мутациям. Случайные изменения в последовательности нуклеотидов ДНК возникают как во время репликации ДНК, так и в промежутках между актами репликации (например, под действием ультрафиолетового излучения и других мутагенов). Большинство мутаций сразу исправляется специальными системами починки (репарации) ДНК, но даже самые сложные и совершенные системы репарации не обеспечивают стопроцентную защиту.

Темп мутагенеза сильно различается у разных организмов, однако ни у одного существа – от вирусов до человека – он не равен нулю. Этот факт может показаться тривиальным, но на самом деле он требует объяснений, и вот почему.

Как правило, среди не нейтральных (влияющих на приспособленность) мутаций гораздо больше вредных, чем полезных. Так получается по чисто вероятностным причинам: случайно испортить сложный работающий механизм или осмысленный текст гораздо проще, чем случайно его подправить. Следовательно, чем ниже темп мутагенеза, тем выше, при прочих равных условиях, будет средняя приспособленность потомков данного организма. Поэтому отбор, казалось бы, всегда

должен благоприятствовать снижению темпов мутагенеза. Системы репликации и репарации под действием отбора должны становиться все точнее и эффективнее. Почему же они так и не стали абсолютно безошибочными?

Причин, скорее всего, две. Первую можно условно назвать экономической. Сверхточные системы репликации и репарации, по всей вероятности, были бы слишком дороги: громоздки, энергоемки, их работа замедляла бы репликацию или имела какие-то другие неприятные побочные эффекты. К тому же чем точнее работают эти системы, тем слабее давление отбора, направленного на их дальнейшее усовершенствование.

Вторая причина состоит, конечно же, в том, что полезные мутации тоже происходят, причем иногда – например, при резком изменении условий среды – вероятность того, что случайная мутация принесет пользу, оказывается не такой уж и низкой (это было очень наглядно показано в Исследовании № 4). Поэтому, хотя *средняя* приспособленность потомков у мутирующих организмов всегда ниже, чем у немутирующих, *разброс* приспособленности и *максимальная* приспособленность у первых выше. В результате в переменчивой среде преимущество будет на стороне мутирующих организмов не только в долгосрочной перспективе (тысячи и миллионы лет), но и в краткосрочной (в масштабе одного или нескольких поколений).

Так или иначе, мутации неизбежны, вредных среди них гораздо больше, чем полезных, и всему живому приходится с этим мириться (и, более того, к этому приспосабливаться). Мы, люди, не только не являемся исключением, но даже, вместе с остальными млекопитающими, сильно опережаем большинство живых существ по темпам мутагенеза в расчете на особь за поколение (рис. 36.1).

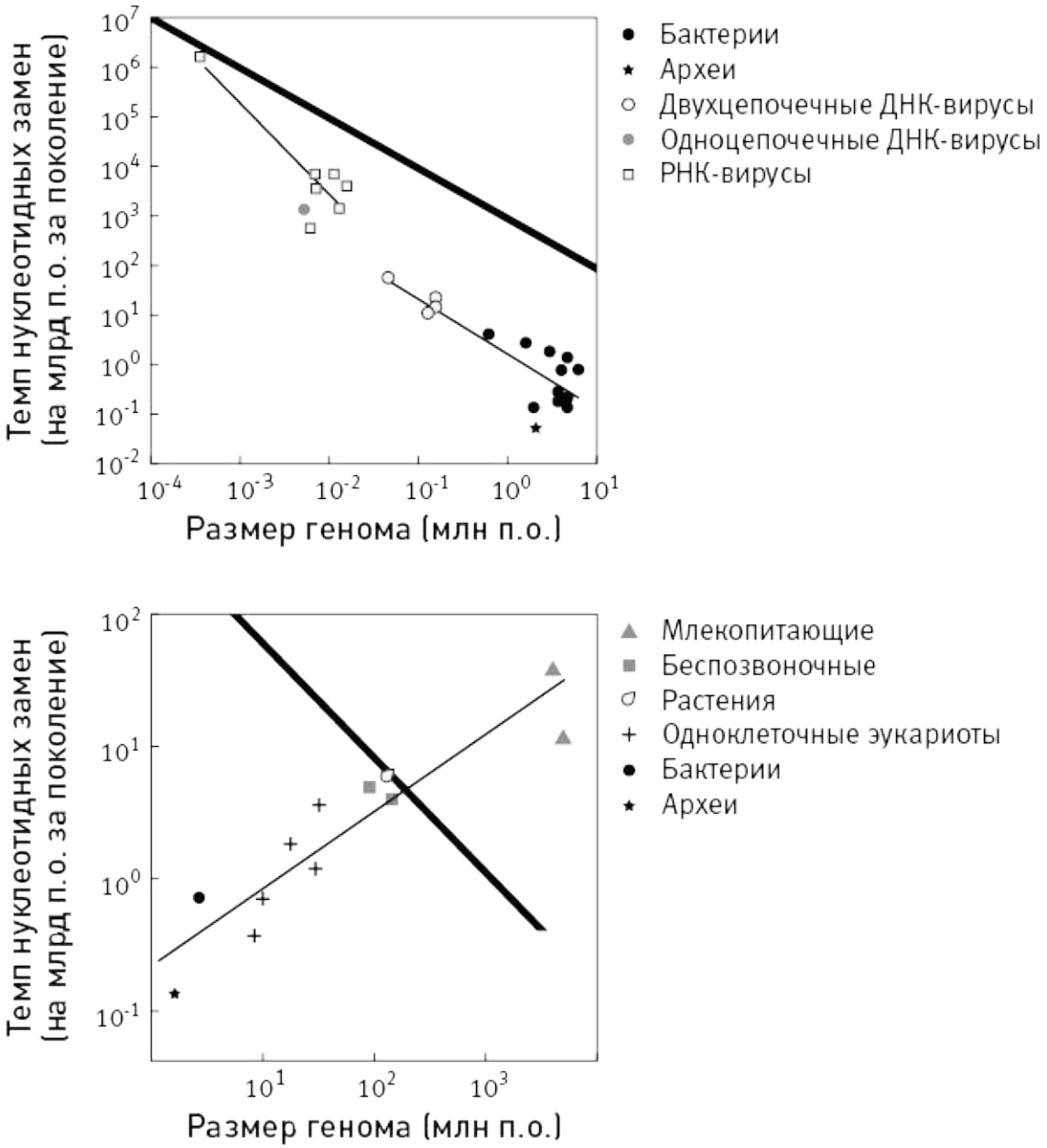


рис. 36.1. Скорость мутагенеза у разных организмов. *По вертикальной оси* – темп нуклеотидных замен (на миллиард пар оснований за поколение), *по горизонтальной* – размер генома (в миллионах пар оснований). *Вверху* – вирусы и прокариоты, *внизу* – эукариоты (на втором графике также показаны усредненные значения для бактерий и архей). *Толстая черная линия* соответствует уровню мутагенеза, равному одной мутации на геном за поколение. Видно, что у вирусов и прокариот чем больше геном, тем ниже темп мутагенеза, тогда как

у эукариот наблюдается обратная зависимость. Видно также, что млекопитающие характеризуются экстремально высоким темпом нуклеотидных замен. По рисунку из *Lynch, 2010a*.

Геном *Homo sapiens* впервые был вчерне прочтен в 2000 году. С того момента началась новая эра в изучении мутационного процесса у нашего вида. Благодаря стремительному развитию технологий секвенирования и анализа геномных последовательностей сегодня мы знаем неизмеримо больше, чем в начале XXI века, о темпе мутаций, о закономерностях их распределения по геному, об их роли в развитии различных патологий и о других особенностях нашего мутагенеза, имеющих как теоретическое, так и практическое значение.

Темп мутаций зародышевой линии. Все мутации подразделяются на соматические (происходящие в соматических, то есть неполовых, клетках организма) и мутации *зародышевой линии*, меняющие геном половых клеток и передающиеся по наследству потомкам. С медицинской точки зрения важны оба типа мутаций, с эволюционной – вторые, конечно, важнее.

Первые оценки скорости, с которой возникают мутации в зародышевой линии у человека, были сделаны задолго до геномной эры, однако их точность была невелика. Сегодня для этого используют несколько подходов. Один из них – изучение родословных с целью подсчитать вновь возникающие мутации с четким фенотипическим эффектом и высокой пенетрантностью (то есть такие, которые меняют фенотип, во-первых, строго определенным образом, во-вторых – наверняка). Как правило, изучают мутации, вызывающие врожденные патологии – менделевские (передающиеся потомкам в соответствии с законами Менделя) наследственные болезни. Они наследуются по Менделю, потому что вызываются единичными мутациями, а не хитрыми комбинациями десятков и сотен “аллелей риска” в сочетании с факторами среды. В одном из исследований, основанных на этом подходе, темп однонуклеотидных замен у людей был оценен

в 1,28 мутации на 100 млн пар оснований за поколение, или $1{,}28 \times 10^{-8}$ на нуклеотид за поколение (*Lynch,* 2010*b*). Поскольку в диплоидном геноме человека примерно 6 млрд пар оснований, это соответствует 77 новым мутациям на геном за поколение.

Другой подход к оценке скорости мутирования основан на сравнении геномов человека и других приматов. Подсчитав различия в нейтральных (не находящихся под действием отбора) участках генома, нужно сопоставить результат со временем существования последнего общего предка сравниваемых видов (насколько это время можно оценить по палеонтологическим данным). Согласно нейтральной теории молекулярной эволюции, скорость накопления нейтральных генетических различий между видами в идеале определяется просто-напросто скоростью нейтрального мутагенеза (за одно поколение между двумя видами накапливается столько же различий, сколько новых мутаций возникает суммарно у среднестатистической особи первого вида и среднестатистической особи второго). Поэтому, зная время дивергенции, темп мутагенеза можно рассчитать по формуле $m = D/2t$, где D – число нейтральных различий между видами, t – время жизни последнего общего предка, измеряемое в “поколениях назад”. Двойка в формуле появляется из-за того, что оба вида после расхождения накапливали мутации независимо друг от друга (обо всем этом подробно рассказано в нашей книге “Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий”).

Впрочем, существует куча факторов, нарушающих правильный ход “молекулярных часов”, да и палеонтологические датировки для последних общих предков, мягко говоря, не всегда точны. Поэтому надежность данного метода невысока. Неудивительно, что результаты он дал несколько иные. Например, после прочтения генома шимпанзе темп человеческого мутагенеза был оценен в $2{,}2 \times 10^{-8}$ замен на нуклеотид за поколение, или 132 новых мутации на каждого новорожденного. Это почти вдвое больше, чем показал анализ наследственных болезней (и другие, еще более надежные методы, о которых речь пойдет ниже). Расчеты основывались на предположении, что предки человека

и шимпанзе разделились около 7 млн лет назад. Сегодня на основе новых данных (и прежде всего на основе более точных независимых оценок темпа мутагенеза) это событие относят к более далекому прошлому – порядка 13 млн лет назад.

Появились и другие “палеонтологические” подходы, основанные на палеогенетических данных. Например, прочтение геномов неандертальцев и других древних людей позволило оценивать темп мутагенеза по числу “недостающих мутаций” в этих геномах, то есть по тому, насколько меньше генетических отличий от общего предка успела накопить линия, вымершая десятки тысяч лет назад, по сравнению с нами сегодняшними. Этот и другие новые методы дают оценки в диапазоне от $1{,}0 \times 10^{-8}$ до $1{,}2 \times 10^{-8}$ замен на нуклеотид за поколение, то есть 60–72 новых мутации на каждого новорожденного, что, по-видимому, близко к истине (см. Исследование № 37).

Конечно, это средние значения: у отдельных индивидов число новых мутаций бывает как меньше, так и больше. В любом случае сомневаться не приходится: мы все – закоренелые мутанты. Далеко до нас всякой мелочи вроде бактерий или дрожжей, у которых одна-единственная новая мутация может приходиться на сотни, а то и тысячи “новорожденных” (рис. 36.1).

У млекопитающих влияет на приспособленность (“находится под отбором”, как говорят молекулярные генетики) лишь 5–10 % генома. Все остальное – в основном генетический мусор. Если выразиться политкорректно, то это области, в которых все или почти все мутации оказываются нейтральными, то есть не влияют на приспособленность и не подвергаются действию отбора. Следовательно, из 60-70 новых мутаций в геноме среднестатистического новорожденного примерно 3-7 не нейтральны, а если еще точнее – вредны[5], поскольку, хотя темп возникновения полезных мутаций точно не известен, обычно предполагается, что он пренебрежимо мал по сравнению со скоростью появления мутаций вредных.

От трех до семи новых вредных мутаций у каждого человека в каждом поколении – это угрожающе много. Нужен сильный очищающий отбор, чтобы избежать вырождения, то есть неуклонного накопления генетического груза[6]. Если же на отбор надежда плохая, то остается рассчитывать только на высокие биотехнологии: генную инженерию, генную терапию, экстракорпоральное оплодотворение с искусственным отбором эмбрионов и т. п. Впрочем, об угрозе вырождения мы поговорим чуть позже (см. Исследование № 40).

Кроме однонуклеотидных замен бывают еще вставки и выпадения (*делеции*), инверсии (повороты на 180°) и дупликации фрагментов ДНК разной длины. Такие мутации происходят реже, чем однонуклеотидные замены, зато затрагивают большее число нуклеотидов, тоже, конечно, влияя на вероятность развития всевозможных болезней. По имеющимся оценкам, пока еще не очень точным, каждый человек несет в среднем около 3 новых мелких (⩽ 20 пар оснований) вставок и делеций и 0,16 более крупных (> 20 пар оснований).

Зная темп мутагенеза, численность населения и рождаемость, можно примерно оценить общий масштаб генетического разнообразия современного человечества. И он впечатляет: только за время жизни одного последнего поколения в человеческой популяции должно было появиться более 10^{11} новых точечных мутаций – много больше, чем нуклеотидов в геноме! По-видимому, каждая возможная точечная мутация (кроме несовместимых с жизнью) имеется в данный момент хотя бы у сотни-другой живущих на планете людей. Зарегистрированных полиморфизмов, разумеется, гораздо меньше, ведь до поголовного прочтения геномов дело еще не дошло.

Закономерности распределения мутаций по геному. Как известно, мутации случайны. По крайней мере, в первом приближении. Это не значит, что вероятность возникновения всех мутаций абсолютно одинакова или что процесс мутагенеза совершенно хаотичен во всех своих аспектах. Под “случайностью” мутаций подразумевается вполне конкретная вещь, а именно отсутствие связи между полезностью или вредностью мутации и вероятностью ее возникновения. У живых существ

нет механизма, позволяющего заранее рассчитать, какая именно мутация будет им полезна в данных условиях, и внести именно эту мутацию в свой геном. Правда, есть механизмы, позволяющие несколько повысить вероятность появления полезных мутаций (например, при формировании приобретенного иммунитета случайные мутации вносятся специальными ферментами в определенные участки генов антител; подробнее см. в нашей книге “Рождение сложности”) и снизить вероятность появления вредных. В частности, оказалось, что частота мутирования у людей связана с последовательностью репликации хромосом. В участках, реплицирующихся раньше других, возникает меньше мутаций, чем в участках, реплицирующихся в последнюю очередь. Это выгодно, поскольку первыми, как правило, реплицируются участки, в которых много генов. Соответственно, мутации в этих областях часто оказываются вредными. Последними же реплицируются участки ДНК, где преобладает “мусор” и в которых поэтому большинство мутаций оказываются нейтральными.

Самый сильный перекос в распределении мутаций по человеческому геному касается частоты мутирования четырех нуклеотидов: чаще всего мутируют нуклеотиды *Ц* (цитозины), а за ними *Г* (гуанины). Цитозин вообще – “слабое звено” ДНК, поскольку склонен превращаться в урацил (*У*) в результате спонтанного дезаминирования (отщепления аминогруппы). Однако системы репарации бдительно следят за тем, чтобы никаких урацилов в ДНК не было, и быстро исправляют большинство таких мутаций.

Динуклеотиды *ЦГ* отличаются тем, что входящие в их состав цитозины часто подвергаются метилированию. Метилированный цитозин в результате дезаминирования превращается уже не в урацил, а в тимин (*Т*) – законное основание, в норме входящее в состав ДНК. Обнаружить такую мутацию системам репарации гораздо труднее.

В результате частота мутирования цитозинов в динуклеотидах *ЦГ* примерно в десять раз выше нормы. Это, в свою очередь, приводит к неравной встречаемости аминокислотных замен. Из всех двадцати аминокислот в человеческих белках самым уязвимым является аргинин.

Свыше 16 % всех аминокислотных замен, приводящих к наследственным болезням, – это замены аргинина. Этот факт, на первый взгляд загадочный, объясняется очень просто. Если посмотреть в таблицу генетического кода, легко убедиться, что все четыре кодона, начинающиеся со склонного к мутациям динуклеотида *ЦГ*, кодируют именно аргинин.

Характер мутагенеза (или, как говорят генетики, “паттерн мутирования”) сам может эволюционировать под действием мутаций, отбора и дрейфа. Он немного различается не только у человека и шимпанзе, но даже у разных человеческих популяций. Например, сравнительно недавно, от 80 до 40 тысяч лет назад, изменился паттерн мутирования у предков нынешних европейцев, которые тогда как раз отделились от предков азиатов. А именно: у европейцев повысился темп возникновения мутаций в тринуклеотидах *ТЦЦ*. Эти тринуклеотиды стали чаще превращаться в *ТТЦ* (*Harris,* 2015).

Известно, что именно такие мутации чаще всего возникают в клетках кожи под действием ультрафиолета. Особенно характерны они для клеток меланомы. У европейцев кожа в ходе эволюции стала прозрачнее для ультрафиолета, чем у других человеческих популяций, поэтому учащение подобных мутаций в клетках кожи легко объяснимо. Но вот как эти мутации проникают в зародышевую линию, точно не известно. Одна из гипотез состоит в том, что ультрафиолет повышает частоту мутаций данного типа и в коже, и в половых клетках одним и тем же косвенным путем, способствуя деградации фолиевой кислоты. Дефицит этого витамина может приводить к сбоям в синтезе ДНК. Так или иначе, данный факт наглядно показывает, что характер мутагенеза в человеческих популяциях действительно подвержен эволюционным изменениям.

Соматические мутации и их медицинское значение. За жизнь человека клетки его тела делятся в общей сложности триллионы раз. Каждое деление сопряжено с риском соматических мутаций, да и в промежутках между репликациями молекулы ДНК могут повреждаться. В тканях, клетки которых делятся особенно интенсивно (например, в кишечном

эпителии), к 60 годам должна присутствовать, хотя бы в одной клетке, едва ли не каждая из всех возможных точечных мутаций. Разнообразие соматических мутаций выше, чем наследственных, потому что первым, чтобы не оказаться немедленно отбракованными отбором, достаточно быть совместимыми с жизнью всего-навсего одной клетки, тогда как вторые требуют совместимости с жизнью целого организма.

Хотя соматические мутации не передаются по наследству, их медицинское значение очень велико. Давно известно, что они играют ключевую роль в развитии различных видов онкологических заболеваний. В последние годы стало ясно, что соматические мутации вызывают и многие другие болезни. Например, выяснилось, что соматические мутации в генах *PIK3CA, AKT3* и *mTOR* вызывают гемимегалэнцефалию – одностороннее увеличение и нарушение функций одного из полушарий мозга, что к тому же повышает риск развития эпилепсии. Сравнительно небольшая доля мутантных клеток способна нарушить работу обширных областей коры: у пациентов с дисфункцией целого полушария мутацию могут нести лишь 8–35 % клеток мозга. По-видимому, соматические мутации лежат в основе и многих других патологий центральной нервной системы (*Poduri et al.,* 2013).

На пути к пониманию фенотипических эффектов мутаций. Конечной – и едва ли достижимой в обозримом будущем – целью изучения человеческих мутаций является создание их полного каталога с указанием влияния каждой мутации на фенотип. В идеале хорошо бы еще разобраться во взаимном влиянии разных мутаций друг на друга, но до полного каталога таких взаимодействий пока еще слишком далеко.

Эффекты мутаций изучают на трех уровнях, которые можно условно назвать молекулярным, медицинским и эволюционным. В первом случае речь идет о том, как та или иная мутация влияет на экспрессию гена или функцию белка. Во втором – о том, как она влияет на вероятность развития тех или иных заболеваний. В третьем – как она влияет на приспособленность (репродуктивный успех). Конечно, это взаимосвязанные вещи, но корреляции между ними нестрогие. Скажем,

мутации, вызывающие “старческие” болезни, вряд ли будут вредными с эволюционной точки зрения – они не скажутся на репродуктивном успехе. Хотя в определенных социально-экономических условиях могут и сказаться: например, если дети тратят свои ресурсы на уход за немощными родителями вместо того, чтобы растить собственных детей, или если забота бабушек и дедушек заметно повышает выживаемость внуков. Ослабление функции какого-нибудь фермента может отразиться на здоровье человека в одних условиях среды, но никак не проявиться в других, и так далее. Все три типа исследований сталкиваются с большими методологическими трудностями, поэтому пока мы имеем более или менее детальную информацию лишь по небольшому числу мутаций.

Например, выяснение молекулярных эффектов мутаций – это чрезвычайно кропотливая работа, которую, однако, можно проводить в пробирке. В итоге, потратив неимоверное количество сил и средств, можно получить более или менее полный мутационно-функциональный спектр для какого-нибудь белка. На илл. XI (см. цветную вклейку) показаны результаты исследования того, как разные аминокислотные замены отражаются на функции регуляторного белка BRCA1 (*Starita et al.,* 2015). BRCA1, пришивая убиквитин (особый маленький белок) к другим белкам, регулирует репарацию ДНК и играет важную роль в защите от онкологических заболеваний.

Это исследование, с одной стороны, впечатляет своей грандиозностью, с другой – наводит на грустные мысли о том, сколько же сил нужно потратить, чтобы получить хотя бы такие простенькие, одношаговые “адаптивные ландшафты” для всех человеческих белков и всех единичных мутаций, не говоря уж об их комбинациях (см. Исследование № 2). Но эта работа необходима, если мы хотим приблизиться к ответу на ключевой вопрос о соотношении генотипа и фенотипа. Без такого знания мы не сумеем разработать технологии, которые позволят в будущем заменить естественный отбор (на него в современных человеческих популяциях надежда плохая; см. Исследование № 40) целенаправленным редактированием генома, чтобы остановить

накопление генетического груза и даже, возможно, улучшить человеческую природу.

Исследование № 37
Число мутаций у детей зависит от возраста обоих родителей

Для понимания наших эволюционных перспектив важно не только иметь максимально точные оценки скорости мутирования, но и знать, от каких факторов зависит число новых мутаций в геномах разных людей и нельзя ли на него как-то повлиять. В последние годы наконец появилась возможность оценивать темп мутагенеза не косвенными методами (о которых говорилось в Исследовании № 36), а напрямую, сравнивая геномы детей и родителей. В 2017 году исландские генетики выполнили беспрецедентное по масштабу исследование, изучив полные геномы 1548 троек, каждая из которых включала пару родителей и их ребенка. Оказалось, что среднестатистический новорожденный получает 70 новых мутаций, которых не было у родителей, причем 80 % мутаций приносит сперматозоид и только 20 % – яйцеклетка. Подтвердился быстрый рост числа новых мутаций с возрастом отца: каждый год жизни отца прибавляет его потомству в среднем 1,5 мутации. Возраст матери тоже влияет на число мутаций у потомства, но не так сильно: каждый год жизни матери обходится потомству примерно в 0,4 дополнительных мутации. Распределение "материнских" мутаций по геному оказалось неравномерным: в нескольких участках частота их возникновения резко повышена. По-видимому, это связано с тем, что в этих участках чаще всего рвутся хромосомы в стареющих ооцитах. Похожий рисунок распределения "материнских" мутаций характерен для шимпанзе и горилл, но не для орангутанов.

Здоровье и эволюционное будущее человечества во многом зависят от вновь возникающих мутаций, которые в большом количестве присутствуют в геноме каждого новорожденного. Неудивительно, что закономерности мутагенеза у людей привлекают самое пристальное внимание ученых (см. Исследование № 36).

Ранее было показано, что число новых (отсутствующих у родителей) мутаций в геномах новорожденных быстро растет с возрастом отца. Первые оценки, основанные на небольших выборках, показали, что каждый год жизни отца прибавляет его потомству примерно две новые мутации. Причина в том, что клетки-предшественники сперматозоидов (сперматогонии) делятся в течение всей взрослой жизни. Перед каждым делением геном реплицируется, а при репликации всегда с какой-то вероятностью возникают ошибки – мутации.

Напротив, предшественники яйцеклеток (ооциты первого порядка) формируются еще в период внутриутробного развития и затем хранятся, не претерпевая митотических делений. Поэтому с возрастом матери число новых мутаций у детей вроде бы расти не должно.

Связь между возрастом отца и количеством новых мутаций у детей, по-видимому, имеет прямое отношение к выявленной в 2009 году отрицательной корреляции между возрастом отца и нейрокогнитивными

показателями детей (*Saha et al.,* 2009). Дети немолодых отцов *в среднем* имеют более низкие нейрокогнитивные показатели (рис. 37.1). С возрастом матери эти показатели обычно не только не снижаются, но даже растут. Здесь, конечно, нужно иметь в виду, что графики, подобные показанным на рис. 37.1, хотя и строятся с поправками на разные “осложняющие факторы” вроде социоэкономического статуса, не могут учесть их все. Рост нейрокогнитивных показателей детей с возрастом матери, заметный на рис. 37.1, связан не с тем, что у женщин с возрастом становится меньше мутаций в яйцеклетках (это не так), а скорее с тем, что в современных *цивилизованных* (особо подчеркнем это слово) обществах у женщин, начинающих рожать рано, понижена частота встречаемости аллелей, положительно влияющих на когнитивные показатели, по сравнению с женщинами, начинающими рожать позже[7]. У мужчин такая зависимость тоже есть, но выражена слабее (см. Исследование № 40). Кроме того, можно предположить, что женщины, начинающие рожать рано, в среднем находятся в менее благоприятных социально-экономических условиях. Иными словами, рост когнитивных показателей детей с возрастом матери объясняется не мутагенезом в ооцитах, а скорее обычной наследственностью, а также тем, что слишком юные матери, возможно, не всегда способны обеспечить своим детям полноценное воспитание.

Однако в последнее время стали появляться данные, показывающие, что число новых мутаций у новорожденных все-таки растет с возрастом матери, хотя и не так быстро, как с возрастом отца. Это важное уточнение, как и ряд других, стало возможным благодаря удешевлению полногеномного секвенирования, позволившему многократно увеличить объем исследуемых выборок.

В статье, опубликованной в журнале *Nature* в 2017 году, исландские генетики сообщили о результатах изучения рекордного числа троек, включающих полные геномы обоих родителей и их потомка (*Jónsson et al.,* 2017). Ученые проанализировали 1548 таких троек, причем все геномы были отсеквенированы довольно качественно (с 35-кратным покрытием). Сравнение полных геномов потомка и обоих его

родителей – трудоемкий, зато самый надежный способ определить число новых мутаций. В 225 случаях из 1548 в распоряжении исследователей, помимо геномов двух родителей и потомка, имелся также геном представителя следующего (третьего) поколения, то есть потомка потомка. Такие данные позволяют надежнее устанавливать происхождение (отцовское или материнское) новых мутаций представителя второго поколения, потому что эти мутации наследуются внуком или внучкой в составе фрагмента хромосомы, совпадающего с участком одной из хромосом либо деда, либо бабки.

Исследователи обнаружили в общей сложности 108 778 новых мутаций (из них 101 377 – однонуклеотидные полиморфизмы, остальное – вставки и делеции). Таким образом, получилось в среднем по 108 778/1548 ≈ 70,3 новых мутации на человека (рис. 37.2). Это примерно совпадает с прежними оценками (см. Исследование № 36), но теперь можно уже не сомневаться в точности результата.

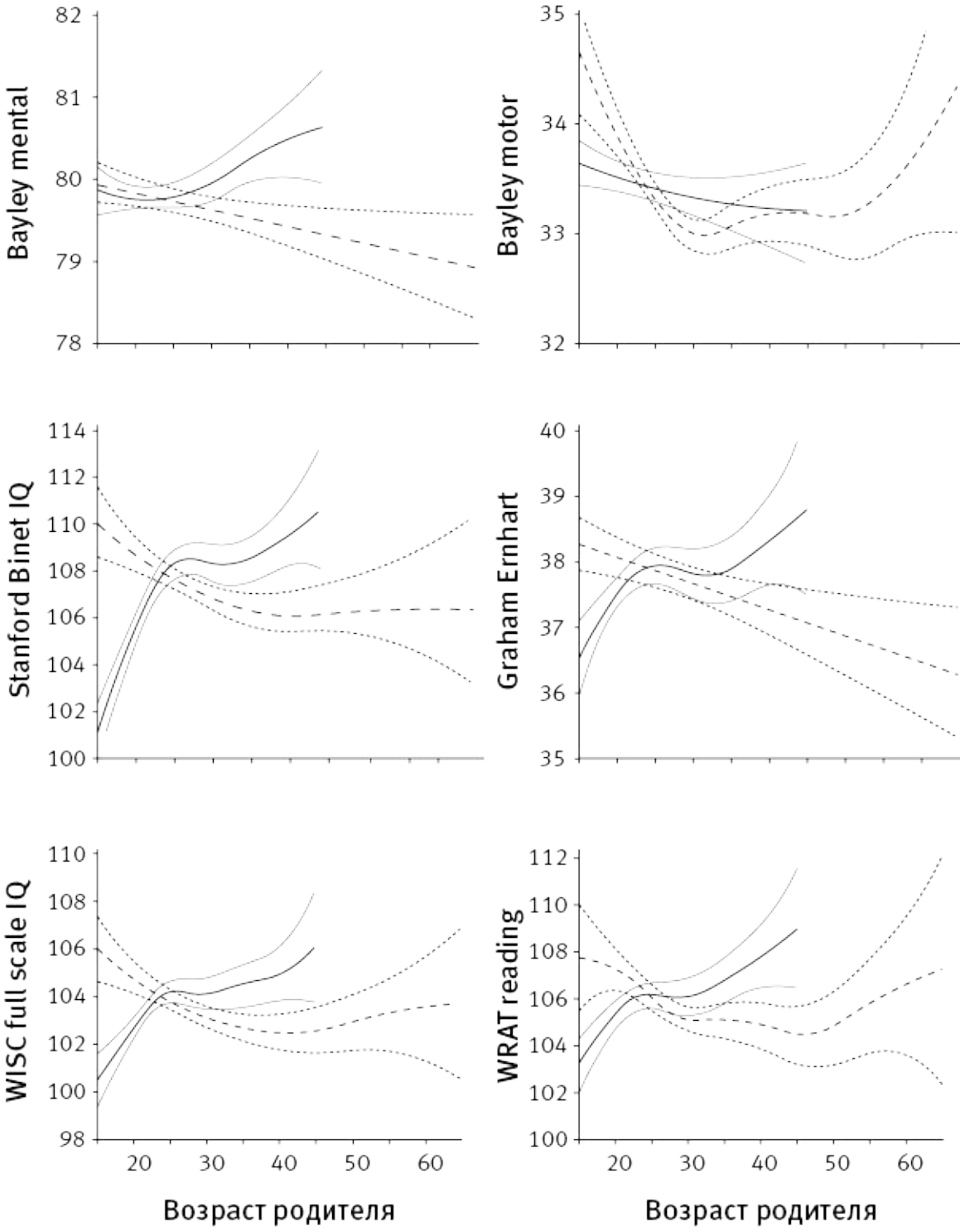

Bayley mental
82
81
80
79
78
Bayley motor
35
34
33
32
Stanford Binet IQ
114
112
110
108
106
104
102
100
Graham Ernhart
40
39
38
37
36
35
WISC full scale IQ
110
108
106
104
102
100
98
WRAT reading
112
110
108
106
104
102
100
20
30
40
50
60
Возраст родителя
Возраст родителя

рис. 37.1. Зависимость различных нейрокогнитивных показателей у детей (в возрасте от 8 месяцев до 7 лет) от возраста отца (*пунктирные линии*) и матери (*сплошные линии*). *По вертикальной оси* – нейрокогнитивные показатели, *по горизонтальной* – возраст родителя в момент рождения ребенка. Графики основаны на данных по 33 437 американским семьям. Внесены поправки на возраст и пол ребенка, возраст второго родителя, расовую принадлежность, социоэкономический статус и другие параметры, которые могли бы исказить искомую зависимость. Видно, что большинство показателей снижается с возрастом отца, но не матери. *Bayley mental* и *Bayley motor* – показатели умственного и физического развития детей, оцененные по шкале Бейли. *Stanford Binet IQ* – коэффициент интеллекта по шкале Стэнфорда – Бине. *Graham Ernhart* – показатели по тесту на блочную сортировку Грейама – Эрнхарта. *WISC full scale IQ* – коэффициент интеллекта по шкале Векслера. *WRAT reading* – показатели по тесту WRAT (*Wide Range Achievement Test*) на понимание прочитанного. По рисунку из *Saha et al., 2009*.

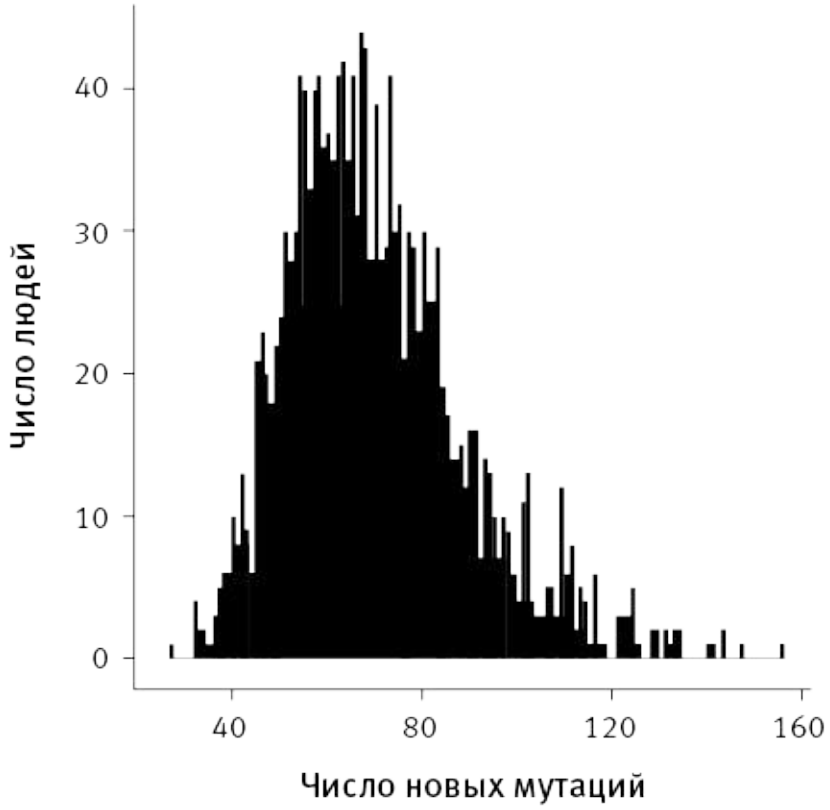


рис. 37.2. *Распределение, показывающее, сколько людей имеют то или иное количество новых мутаций. По рисунку из Jónsson et al., 2017.*

У 91 “потомка” имелись однояйцевые (монозиготные) близнецы. Их геномы тоже были отсеквенированы, чтобы оценить качество проделанной работы (в идеале все новые мутации, найденные у одного близнеца, должны быть обнаружены и у второго). Проверка показала, что в ходе секвенирования было пропущено или ошибочно идентифицировано не более 3 % от общего числа мутаций.

Отцовское или материнское происхождение удалось с максимальной точностью установить для 15 746 мутаций, зарегистрированных в тех тройках, где были данные по “потомкам потомков”. Оказалось, что 80,4 % новых мутаций имеют отцовское происхождение, то есть люди получают их с геномом сперматозоида. Число таких мутаций быстро растет с возрастом отца (верхняя прямая на рис. 37.3). Каждый год жизни отца прибавляет в среднем по 1,47 новых мутации его потомкам. Это

меньше прежних оценок. Число мутаций материнского происхождения тоже увеличивается с возрастом матери, но вчетверо медленнее (нижняя прямая на рис. 37.3) – на 0,37 за год жизни матери.

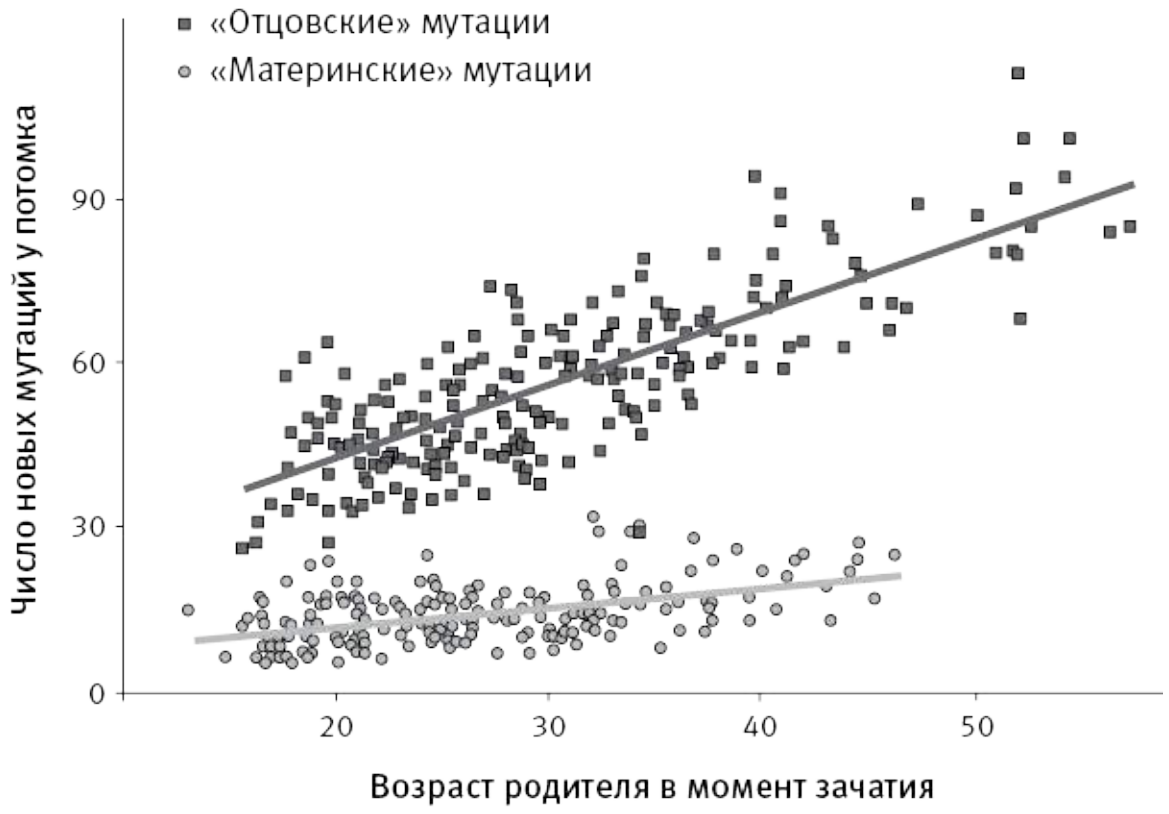


рис. 37.3. *Связь числа новых мутаций, полученных от отца или матери, с возрастом родителя. По рисунку из Jónsson et al., 2017.*

Ранее уже было замечено, что “отцовские” и “материнские” мутации различаются по своему характеру и распределению по геному. Новое исследование это подтвердило. Так, замены цитозина тимином (*Ц→Т*) в 1,3 раза чаще встречаются среди “материнских” мутаций, чем среди “отцовских”. А замещения тимина гуанином и цитозина аденином (*Т→Г* и *Ц→А*) примерно во столько же раз чаще встречаются, наоборот, среди “отцовских” мутаций, чем среди “материнских”. Некоторые различия

обнаружились также в скоростях, с которыми частоты разных типов мутаций меняются с возрастом родителя.

Один из самых неожиданных результатов состоит в том, что распределение “материнских” мутаций по геному оказалось крайне неравномерным (для “отцовских” это характерно в меньшей степени). В некоторых участках генома частота встречаемости “материнских” мутаций резко повышена. Особенно выделяется участок восьмой хромосомы длиной в 20 млн пар оснований, на котором “материнские” мутации возникают в 4,5 раза чаще, чем в среднем по геному. Особенно сильно (в 12,8 раза) повышена на этом участке частота “материнских” мутаций типа *Ц→Г*. В некоторых других областях генома частота таких мутаций тоже заметно повышена. И количество замен *Ц→Г*, и число кластеров (“сгущений”) таких мутаций быстро растут с возрастом матери.

Если эти особенности возникновения “материнских” мутаций появились не вчера, а существуют в течение длительного времени, то это должно было отразиться на накопленном генетическом полиморфизме. А именно: в этих участках генома должна быть повышена частота вариабельных нуклеотидных позиций, где у одних людей стоит нуклеотид *Ц*, а у других – *Г*. Исследователи проверили это предположение по имеющимся геномным данным (не только исландским), и оно подтвердилось. Это значит, что повышенная частота мутаций *Ц→Г* в этих областях генома свойственна нашему виду уже давно. Но насколько давно? Чтобы это выяснить, ученые обратились к геномам обезьян. Оказалось, что шимпанзе и гориллы схожи с человеком по распределению полиморфизмов *Ц→Г*, а орангутаны и другие обезьяны – нет. По-видимому, это означает, что выявленная особенность – повышенная частота мутаций *Ц→Г* в нескольких строго определенных участках генома – возникла у наших предков после их отделения от предков орангутанов, но до отделения от предков горилл. Иными словами, она возникла у ранних представителей африканских больших человекообразных обезьян.

Некоторые косвенные признаки указывают на то, что повышенная вероятность “материнских” мутаций *Ц→Г* характерна для тех участков,

где в стареющих ооцитах часто происходят разрывы ДНК. Эти участки по каким-то причинам рвутся чаще других, а мутации *Ц→Г* появляются в ходе починки (репарации) двойных разрывов. Напомним, что клетки-предшественники сперматозоидов постоянно делятся и большинство мутаций в них – это ошибки репликации ДНК. Напротив, предшественники яйцеклеток не делятся, а на годы и десятилетия “застывают” на определенной стадии (профазе первого деления) мейоза. Поэтому большинство мутаций в них – это результаты повреждений ДНК, не связанных с репликацией. Возможно, дело тут в особенностях конфигурации хромосом в профазе I мейоза, в прочности их разных участков и в “структурном стрессе”, которому подвергаются хромосомы ооцитов в области перекрестов, где происходит кроссинговер.

Итак, данное исследование уточнило наши представления о мутагенезе у людей. При этом оно еще больше запутало и без того сложный вопрос о датировках давних эволюционных событий при помощи “молекулярных часов”. Для надежной работы молекулярных часов желательно, чтобы скорость накопления генетических различий между разошедшимися видами была постоянной. А она, как выясняется, зависит (помимо всего прочего) еще и от того, в каком возрасте отцы и матери заводят детей. Исследователи рассчитали, что увеличение среднего возраста отцовства на 10 лет ускорило бы ход молекулярных часов (то есть накопление генетических различий между популяциями) на 4,7 %. А если на те же 10 лет повысится средний возраст материнства, то молекулярные часы, наоборот, замедлятся на 9,6 %, поскольку небольшое увеличение числа мутаций в старых ооцитах будет с лихвой перекрыто замедлением смены поколений. Таким образом, в уравнение молекулярных часов добавились новые неизвестные.

Исследование № 38
У шимпанзе, как и у людей, число мутаций у потомства зависит от возраста отца

Сравнение темпов мутагенеза человека и шимпанзе необходимо для надежной калибровки “молекулярных часов”, используемых для датировки ключевых эволюционных событий (таких, например, как разделение предков человека и шимпанзе). Проведенный в 2014 году анализ геномов девяти шимпанзе, представляющих три поколения одной семьи, показал, что средний темп мутирования у ближайших родичей человека примерно такой же, как у нас: около 70 новых мутаций на каждого детеныша. Как и у людей, количество новых мутаций у потомства сильно зависит от возраста отца в момент зачатия: каждый дополнительный год, прожитый отцом, прибавляет его потомкам в среднем по три мутации. У человека, как мы помним, эта величина существенно меньше (1,47; см. Исследование № 37). Различие, скорее всего, связано с более интенсивным производством сперматозоидов у шимпанзе: самки у них спариваются со многими самцами подряд, что означает интенсивные спермовые войны. Получается, что при калибровке молекулярных часов нужно учитывать не только средний возраст отцовства и материнства, но еще и характер семейных отношений и направленность полового отбора.

Прямая оценка скорости мутагенеза у современных людей, основанная на сравнении геномов родителей и их потомков, показала, что каждый новорожденный имеет в среднем 70 новых мутаций, которых не было у родителей, причем из этих мутаций около 80 % приходит от отца (с геномом сперматозоида) и только 20 % – от матери. Выяснилось также, что число новых мутаций у ребенка слабо зависит от возраста матери, но быстро растет с возрастом отца. Каждый дополнительный год жизни отца прибавляет его потенциальному потомку примерно полторы новых мутации (см. Исследование № 37).

Причины этих закономерностей более или менее понятны. У женщин от зачатия до формирования зрелой яйцеклетки проходит всего 24 клеточных деления и, соответственно, 23 акта репликации хромосом (перед вторым делением мейоза хромосомы не удваиваются). Репликация хромосом женской зародышевой линии заканчивается еще во время внутриутробного развития, а в течение жизни женщины хромосомы ее половых клеток больше не удваиваются. Следовательно, и число мутаций в них растет очень медленно, ведь бóльшая часть мутаций в клетках зародышевой линии – это ошибки репликации.

У мужчин ситуация иная. Клетки-предшественники сперматозоидов делятся в течение всей взрослой жизни, претерпевая по одному делению

каждые 16 дней (23 деления в год) начиная с достижения половой зрелости. Считается, что сперматозоиды 15-летнего юноши прошли примерно 35 клеточных делений, 20-летнего мужчины – 150, 30-летнего – 380, 40-летнего – 610, 50-летнего – 840. Каждый акт репликации сопряжен с риском возникновения дополнительных мутаций, поэтому чем старше мужчина, тем больше мутаций в его сперматозоидах.

Проведенные количественные оценки мутагенеза у человека становятся еще информативнее, если сравнить их с соответствующими показателями наших ближайших родичей – шимпанзе. Такая возможность представилась благодаря работе генетиков из Великобритании и Нидерландов: удалось отсеквенировать полные геномы девяти шимпанзе из трех поколений одной семьи (*Venn et al.,* 2014). Несмотря на маленькую выборку (все же общество куда охотнее выделяет деньги на секвенирование человеческих геномов, чем обезьяньих), полученные данные весьма любопытны.

Ученые подсчитали новые мутации у шести особей шимпанзе, для которых были известны родительские геномы. В общей сложности у них нашли 204 новые мутации в *аутосомах* и три – в *Х*-хромосоме. Причем значительную долю (24 %) составляли замены *Ц* на *Т* в динуклеотидах *ЦГ*. У человека такие замены составляют 17 % вновь возникающих мутаций.

Для большинства мутаций по набору полиморфизмов в ее окрестностях удалось определить, получена ли она от отца или от матери. Оказалось, что у шимпанзе, как и у людей, отцы передают своим детям гены, гораздо сильнее подпорченные мутациями. “Отцовских” мутаций обнаружилось в 5,5 раз больше, чем “материнских” (у человека – в 4 раза).

Между числом новых мутаций и возрастом матери связи не обнаружилось (у людей, как мы помним, эта связь тоже не прослеживалась, пока выборки были маленькими; см. Исследование № 37). Мать-шимпанзе в любом возрасте передает детенышу в среднем 6,7 новых мутации. А вот с возрастом отца число новых мутаций

у шимпанзе растет на удивление быстро. Эта зависимость даже в такой маленькой выборке оказалась статистически достоверной. Если у людей каждый год жизни отца – с полового созревания – прибавляет потомку в среднем 1,47 новых мутации, то у шимпанзе – целых 3,02. То есть вдвое больше! Это различие, скорее всего, связано со структурой брачных отношений. В сообществах шимпанзе у самок не заведено хранить верность одному самцу. Самки, находящиеся в фертильной фазе эстрального цикла, нередко спариваются со многими самцами подряд. Это приводит к спермовым войнам (см. Исследования № 12–15) и отбору на более интенсивный сперматогенез (рис. 38.1).

Если это предположение верно, следует ожидать, что у горилл (с их гаремной системой, женской верностью, отсутствием спермовых войн, маленькими семенниками и генетическими особенностями, указывающими на крайне низкий уровень конкуренции на уровне спермы) темп увеличения числа мутаций в сперматозоидах с возрастом самца должен быть ниже, чем у шимпанзе. И может быть, даже ниже, чем у людей. Когда это выяснится, мы сможем точнее оценить степень половой раскрепощенности наших далеких прародительниц. Впрочем, уже сейчас можно утверждать, что они были намного менее склонны к промискуитету, чем самки шимпанзе и бонобо, хотя степень их супружеской верности и не достигала заоблачного уровня, характерного для горилл и строго моногамных гиббонов.

Чтобы оценить средний темп мутагенеза у шимпанзе, исследователям пришлось учесть важное отличие изученной группы особей, живущей в неволе, от диких сородичей. В неволе шимпанзе обычно начинают размножаться в более раннем возрасте, чем в природе. Это связано с иерархическими, конкурентными отношениями в естественных сообществах шимпанзе, где подростки редко допускаются до участия в размножении. Так или иначе, в исследованном семействе шимпанзе средний возраст отцовства (то есть средний возраст самцов в момент рождения детенышей) составил 18,9 года, а материнства – 15,0. Для диких популяций шимпанзе, по имеющимся оценкам, эти числа значительно выше: 24,3 года для самцов и 26,3 для самок.

У современных людей средний возраст отцовства еще выше: около 31,5 года.

рис. 38.1. У ближайших родственников человека – шимпанзе и бонобо (на рисунке) – самки часто спариваются с несколькими самцами подряд. Это приводит к конкуренции между самцами на уровне спермы (спермовым войнам), что, в свою очередь, способствует отбору на увеличение семенников и интенсификацию сперматогенеза. Возможно, именно поэтому число мутаций в сперматозоидах у шимпанзе растет с возрастом самца вдвое быстрее, чем у людей.

Таким образом, у диких шимпанзе самцы в момент зачатия детенышей в среднем старше, чем в исследованной популяции, а значит, мутаций у их потомства должно быть больше. С учетом этой и ряда других поправок исследователи рассчитали, что среднее число новых аутосомных мутаций у диких шимпанзе должно быть около 69 на детеныша, а темп мутагенеза – $1{,}2 \times 10^{-8}$ мутаций на нуклеотид за поколение. Эти показатели очень близки к тем, что были получены для современных человеческих популяций. Однако совпадение, можно сказать, случайно: различные факторы, ведущие к увеличению или уменьшению темпов мутагенеза у человека по сравнению с шимпанзе, взаимно компенсировались. Например, у людей мутации в сперматозоидах накапливаются медленнее, но зато и средний возраст отцовства выше.

Если полученные оценки верны (напомним, что они основаны на очень маленькой выборке и могут быть существенно уточнены в будущем) и если темп мутагенеза не подвергался существенным колебаниям со времен расхождения предков шимпанзе и людей, то при помощи метода молекулярных часов можно в очередной раз попытаться оценить время жизни последнего общего предка человека и шимпанзе. Ученые проделали это и получили результат: 13 миллионов лет назад. К похожим оценкам недавно пришел и знаменитый палеогенетик Сванте Пэабо с коллегами (*Langergraber et al.,* 2012). Правда, тут есть много тонкостей, одна из которых состоит в том, что время дивергенции геномов, определяемое по молекулярным часам, в силу ряда объективных причин может находиться глубже в прошлом, чем время реального видообразования, разделения популяций (*Scally, Durbin,* 2012).

Но все же самый значимый результат исследования – это указание на возможную зависимость скорости молекулярной эволюции от структуры социума и брачных отношений. Влияние может быть двояким. Во-первых, число мутаций у потомства зависит от возраста, в котором самцы начинают участвовать в размножении и который, в свою очередь, определяется не только физиологией, но и общественным устройством и культурными традициями. Во-вторых,

спермовые войны, характерные для промискуитетных сообществ, способствуют отбору на интенсификацию сперматогенеза, что приводит к ускоренному росту числа мутаций в сперматозоидах с возрастом самца. Для предков человека спермовые войны были не очень характерны, поэтому число новых мутаций у потомства растет с возрастом отца не так быстро. Что же касается среднего возраста отцовства у австралопитеков и палеолитических людей, то о нем мы можем пока лишь гадать.

Исследование № 39
Уровень образования зависит от генов

Для понимания того, куда идет эволюция человека в наши дни (и идет ли она вообще куда-то), важно иметь в виду, что практически все наши поведенческие и психологические особенности сильно зависят от генов, а значит, могут эволюционировать под действием отбора здесь и сейчас. Как ни удивительно, сказанное справедливо не только для особенностей темперамента и для предрасположенности к психическим заболеваниям, но и для таких "высокоуровневых" признаков, как число лет, потраченных человеком на учебу. Анализ ДНК сотен тысяч людей европейского происхождения, проведенный в 2016 году, позволил выявить 74 участка генома, вариации в которых достоверно коррелируют с уровнем полученного человеком образования. Значительная часть идентифицированных генов работает в мозге, в том числе во время внутриутробного развития, а мутации многих из них влияют на когнитивные способности. Называть их "генами образования", возможно, не вполне корректно, поскольку их связь с уровнем образования слабая и непрямая – однако она реально существует. Исследование подтвердило, что применение современных методов сравнительной геномики к очень большим выборкам людей позволяет выявить генетический базис даже таких признаков, которые обычно считаются не врожденными.

На первый взгляд может показаться, что уровень образования (традиционно измеряемый числом лет, потраченных человеком на учебу) – типичный пример ненаследственного признака. На него, казалось бы, должны влиять только “факторы среды” в широком смысле: материальная обеспеченность семьи, развитость системы образования в стране, доступность образования для разных социальных групп и т. д. Но это впечатление обманчиво. Если немного подумать, становится ясно, что на уровень образования вполне могут влиять также и признаки, сильно зависящие от генов, – такие, например, как когнитивные способности, целеустремленность или открытость новому опыту.

Еще в 1980-е годы анализ больших выборок близнецов и их родителей показал, что уровень образования имеет высокую наследуемость (напомним, что *наследуемость*, которую не следует путать с *наследственностью*, – это доля изменчивости признака, объясняемая генами, а не средой; подробнее о наследуемости психологических и поведенческих признаков рассказано в нашей книге “Эволюция человека”). Изменчивость по уровню образования как минимум на 20 % определяется генетическими различиями между людьми, а для некоторых выборок были получены значения наследуемости порядка 70 % (в среднем по всем выборкам – примерно 30-40 %; см. рис. 39.1).

Заметим, к слову, что высокие показатели наследуемости таких признаков, как уровень образования или IQ, чаще наблюдаются в выборках людей с высоким социально-экономическим статусом. У людей с низким статусом наследуемость подобных признаков нередко оказывается ниже (*Turkheimer et al.,* 2003; *Hart et al.* 2013). Этот пример “взаимодействия генов и среды”, скорее всего, связан с тем, что высокий социально-экономический статус позволяет минимизировать роль случайных факторов в жизни человека. Та фенотипическая изменчивость, которая остается в выборке после устранения роли случайности, при ближайшем рассмотрении оказывается связана в основном с генетическими различиями между людьми. Мы уже использовали подобную логику выше, когда пытались объяснить, почему у видов, заботящихся о потомстве, отбор, возможно, работает эффективнее, чем у видов, бросающих многочисленное потомство на произвол судьбы (см. Исследование № 19). Как забота о потомстве, так и высокий социально-экономический статус сводит к минимуму элемент случайности в наблюдаемой изменчивости по тем или иным признакам (будь то выживаемость, репродуктивный успех или уровень образования), тем самым выставляя на первый план генетические различия между индивидами.

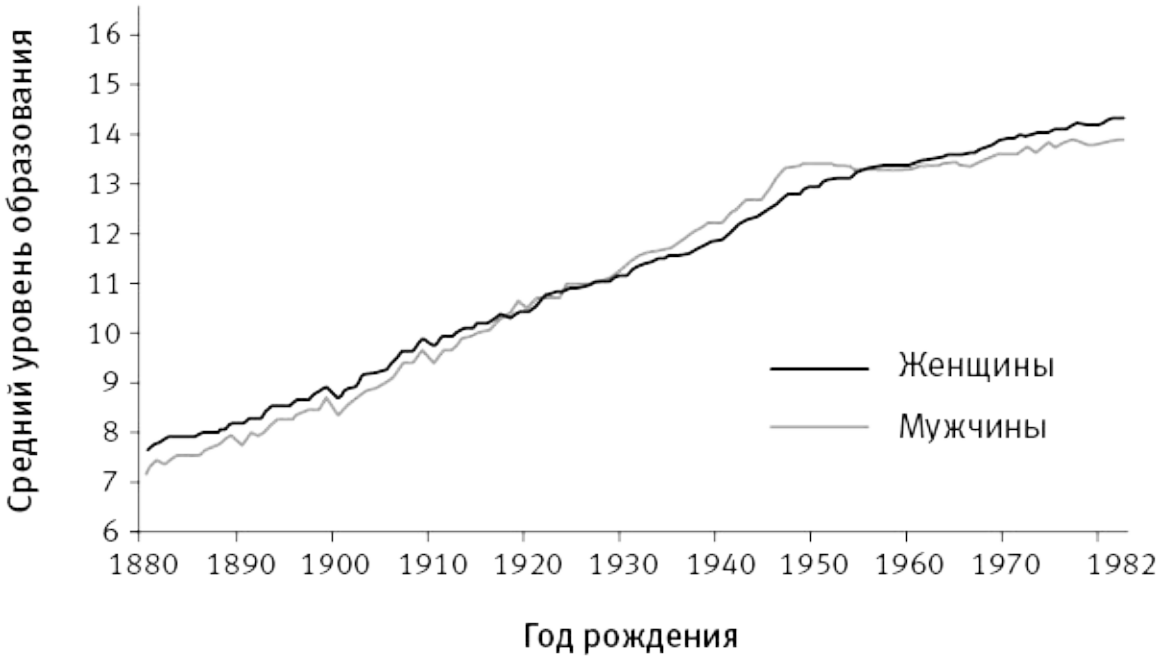


рис. 39.1. Средний уровень образования жителей США (измеряемый по числу лет, затраченных на обучение) в зависимости от года рождения. Видно, что данный показатель неуклонно рос все последнее столетие. Этот рост, очевидно, связан с социальными, культурными и экономическими изменениями, а вовсе не с генетикой. Тем не менее внутри каждой когорты (совокупности людей одного возраста) существует вариабельность по уровню образования, которая на 30-40 % определяется генами. По рисунку с сайта *whitehouse.gov*.

Но вернемся к образованию. Приведенные значения наследуемости (от 20 до 70 %) отражают общий масштаб генетического вклада в изменчивость по признаку “уровень образования”. Гораздо труднее найти конкретные гены, влияющие на этот признак. Дело в том, что число лет обучения – признак “высокоуровневый” в том смысле, что гены влияют на него лишь опосредованно, через множество промежуточных этапов (в отличие, например, от способности воспринимать определенный запах или отличать зеленый цвет от красного – здесь путь от гена к признаку простой и короткий).

На подобные высокоуровневые поведенческие и психологические признаки могут влиять одновременно сотни, если не тысячи разных генов (полиморфных локусов), причем вклад каждого отдельного гена может быть исчезающе мал. В таком случае близнецовый анализ и сравнение родителей с детьми покажут высокую наследуемость признака, но все попытки обнаружить связь между признаком и конкретными аллелями окажутся безуспешными. То есть мы будем знать, что признак сильно зависит от генов, но не сумеем выяснить, от каких именно.

Чтобы преодолеть это затруднение, необходим анализ громадных выборок из десятков и сотен тысяч людей. Чем больше выборка, тем более слабые генетические влияния могут быть с ее помощью обнаружены. Такие исследования стали возможны лишь в последние годы – благодаря прочтению генома человека, развитию и удешевлению молекулярных технологий, а также накоплению генотипических и фенотипических данных по разным человеческим популяциям, собранных по стандартизированным методикам.

В 2013 году были опубликованы результаты первой успешной попытки найти в человеческом геноме конкретные гены, связанные с уровнем образования. Выборка из 126 559 индивидов позволила выявить три гена, каждый из которых достоверно, хотя и очень слабо, ассоциирован с продолжительностью обучения. Объем усилий, понадобившихся для получения этого результата, можно примерно оценить по числу авторов статьи – их около двухсот человек (*Rietveld et al.,* 2013).

В 2016 году в журнале *Nature* вышла новая статья, в которой еще более внушительный коллектив ученых со всего мира (один только список институтов и университетов, чьи сотрудники приняли участие в исследовании, насчитывает 186 пунктов) сообщил о результатах изучения выборки из 293 723 человек европейского происхождения (*Okbay et al.,* 2016). Фактически был проведен метаанализ, то есть обобщены данные, полученные по единой методике множеством научных коллективов в разных странах. Средняя продолжительность обучения вошедших в выборку людей составляет 14,3 года.

У всех людей, данные по которым были использованы, уровень образования регистрировался в возрасте не менее 30 лет, а генотипирование проводилось по 9,3 млн однонуклеотидных полиморфизмов (“снипов”), в совокупности отражающих значительную часть всей генетической вариабельности человечества. Поскольку подавляющее большинство из 3 млрд нуклеотидов в человеческом геноме консервативны, то есть одинаковы у всех (или почти всех) людей, нет необходимости анализировать каждый нуклеотид – достаточно ограничиться только самыми вариабельными.

Исследование представляло собой так называемый полногеномный поиск ассоциаций (GWAS, *Genome-Wide Association Study*). У этой методики много тонкостей и подводных камней. Одна из главных проблем связана с популяционной стратификацией. Это значит, что исследуемая популяция, возможно, подразделена на части (субпопуляции), различающиеся по частотам встречаемости каких-то генов и признаков. Из-за этого возникает опасность обнаружить ложные ассоциации. Иными словами, мы можем подумать, что данный аллель тесно связан с данным признаком, хотя на самом деле просто случайно так совпало, что в одной из субпопуляций и данный аллель, и данный признак встречаются с повышенной частотой. Это называют “проблемой гена китайских палочек”. Название происходит от следующей притчи. Якобы один генетик решил выяснить, какие гены влияют на склонность есть палочками. Он попросил своих студентов (среди которых были индивиды европейского и азиатского происхождения) сообщить ему, как часто они пользуются палочками во время еды. Затем он генотипировал ответивших и провел поиск ассоциаций. Обнаружился локус, строго коррелирующий с использованием палочек. Генетик тут же опубликовал статью, в которой сообщил об открытии гена *SUSHI* (*Successful Use of Selected Hand Instruments*). Спустя пару лет выяснилось, что *SUSHI* на самом деле представляет собой один из генов комплекса гистосовместимости (они очень вариабельны и играют важную роль в работе иммунной системы) и один из аллелей этого гена намного чаще встречается у азиатов, чем у европейцев. Разумеется, этот ген не имеет

ни малейшего отношения к использованию палочек. Однако, поскольку в азиатской культуре данное действие распространено шире, чем в европейской, GWAS выявил сильную и достоверную ассоциацию, не имеющую биологического смысла (*Hamer, Sirota,* 2000).

Чтобы справиться с проблемой “гена китайских палочек”, разработаны две группы методов. Первая основана на анализе данных по отдельным семьям: сравнивают родителей и детей или родных братьев и сестер, чтобы проверить, сохраняется ли ассоциация внутри отдельно взятой семьи. “Гены китайских палочек” не выдерживают такой проверки. Вторая группа методов связана с анализом *неравновесного сцепления генов*: если интересующий нас аллель чаще, чем ожидается при независимом наследовании, встречается в комбинации с определенными аллелями других, произвольно выбранных генов, то есть основания заподозрить, что мы имеем дело с “геном китайских палочек”.

Ученые использовали эти и целый ряд других методов, чтобы очистить полученные результаты от ложноположительных сигналов. В итоге удалось выявить 74 полиморфных локуса, каждый из которых с большой вероятностью действительно влияет, тем или иным образом, на продолжительность обучения. Три локуса, найденные в предыдущем исследовании, были повторно выявлены в новом.

Как и следовало ожидать, все эти гены влияют на уровень образования слабо. Эффект каждого по отдельности соответствует 3–9 неделям учебы и объясняет от 0,01 до 0,035 % изменчивости по признаку “продолжительность обучения”. Причем суммарный эффект всех 74 генов меньше суммы их индивидуальных эффектов.

В распоряжении исследователей имелись сведения не только о продолжительности обучения протестированных индивидов, но и о других фенотипических признаках, в том числе связанных с работой мозга. Это позволило оценить *генетические корреляции*, то есть то, в какой мере гены, влияющие на уровень образования, влияют также и на другие признаки.

Получилось, что генетические варианты, способствующие долгой учебе, коррелируют также с хорошими умственными способностями, большим объемом мозга и почему-то с повышенным риском биполярного расстройства. Обнаружены также крайне слабые, но все же достоверные положительные корреляции с риском шизофрении и ростом. Для этих же полиморфизмов выявлены и достоверные отрицательные корреляции: с невротизмом, риском болезни Альцгеймера, а также с массой тела.

Функциональный спектр этих 74 генов оказался весьма показательным. Среди них резко повышена доля генов, участвующих в развитии и работе мозга. Мутации в них часто ведут к умственной отсталости, уменьшению объема мозга, повышают риск болезни Альцгеймера и других нарушений когнитивных функций. Одни экспрессируются в развивающемся мозге у эмбрионов, регулируя деление клеток-предшественников нейронов, миграцию молодых нейронов и рост неокортекса, другие играют роль в синаптической пластичности (в том числе – в образовании *дендритных шипиков* и новых синапсов) в течение всей жизни. Синаптическая пластичность, как известно, лежит в основе долговременной памяти, без которой невозможно чему-то научиться.

Тесная связь “генов образования” с работой мозга представляется вполне логичной. Вряд ли кого-то удивит, что индивиды с хорошо развитым мозгом, при прочих равных условиях, проявляют больше склонности к учебе. И это, кстати, говорит о том, что влияние данных генов на учебу не такое уж и косвенное. Ведь могло оказаться и так, что какой-нибудь ген повышает уровень образования, поскольку влияет на свойства таза и позвоночника, помогающие спокойно сидеть за партой. Но нет: “гены образования” влияют на мозг, а не на то, на чем мы сидим.

Исследователи, впрочем, считают, что называть выявленные ими гены “генами образования” некорректно. Во-первых, уровень образования определяется средовыми факторами в несколько большей степени, чем генетическими. Но это справедливо для большинства психологических

и поведенческих признаков человека. Во-вторых, влияние отдельных генов на рассматриваемый признак невелико. Это, правда, тоже общее место в генетике поведения. В-третьих, аллельные варианты генов могут влиять на признак “продолжительность обучения” не непосредственно, а через ряд промежуточных фенотипов. Конечно, это тоже справедливо для большинства связей между генами и поведенческими признаками у приматов. Чтобы проиллюстрировать последнее соображение, исследователи рассчитали, что выявленная связь между генами и продолжительностью учебы на 23–42 % объясняется влиянием этих генов на умственные способности, а еще 7 % корреляции можно списать на влияние этих же генов на личностную характеристику “открытость новому опыту”. Насколько приведенные аргументы нетривиальны и насколько из них действительно следует, что не надо называть эти гены “генами образования”, судить читателю. На наш взгляд, это просто дань политкорректности.

Авторы также отмечают, что из их результатов вовсе не следует, будто влияние 74 генов на длительность учебы является некой раз и навсегда заданной, неизменной величиной. Напротив, имеющиеся данные позволяют утверждать, что степень влияния этих и других генов на признак “длительность учебы” зависит от средовых условий. Она различна для разных стран и меняется со временем в одной и той же стране. Тут нет ничего удивительного: наследуемость признаков – величина непостоянная. Она может и должна меняться в зависимости от социально-экономических и других условий (мы подробно рассказали об этом в книге “Эволюция человека”).

Так или иначе, исследование показало, что если очень постараться и набрать побольше данных, то можно найти конкретные гены, влияющие на полигенный признак, даже в том случае, если вклад каждого отдельного гена ничтожно мал. Кроме того, работа в очередной раз продемонстрировала, что даже сложные поведенческие признаки, которые традиционно считаются ненаследственными (приобретенными), в действительности могут иметь значительную наследственную составляющую.

Исследование № 40
“Гены образования” отсеиваются отбором

Итак, мы знаем, что в современных человеческих популяциях уровень полученного образования сильно зависит от генов: выявлено 74 полиморфных гена, влияющих на этот признак. Причем, как выясняется, уровень образования отрицательно коррелирует с дарвиновской приспособленностью: образованные люди хуже размножаются. Это указывает на возможный отбор против “генов образования”. Новое исследование, основанное на данных по 110 000 исландцев, показало, что “гены образования” действительно подвергаются отрицательному отбору. Эти аллели, многие из которых коррелируют также с высоким интеллектом, крепким здоровьем и долгой жизнью, снижают приспособленность (число оставляемых потомков) независимо от того, реализовал ли человек обусловленную ими склонность к получению хорошего образования. Исследование подтвердило опасения, что эволюция современного человечества направлена в сторону ухудшения генетического базиса признаков, связанных с интеллектом. Социально-культурное развитие пока с лихвой компенсирует генетическую деградацию, но со временем ее последствия могут стать существенными.

Генетическая деградация человечества и ее возможные механизмы. Идею о том, что в современном цивилизованном обществе (в отличие от общества “варварского”) эволюция направлена совсем не в ту сторону, в какую нам хотелось бы, впервые подробно изложил и обосновал величайший генетик-эволюционист XX века Рональд Фишер в заключительных главах книги “Генетическая теория естественного отбора” (1930 г.).

Исследования в этой области продвигались медленно, в том числе по причинам, не имеющим отношения к науке. Тем не менее к настоящему времени накопилось немало данных, косвенно подтверждающих, что генетический базис признаков, связанных с физическим и умственным здоровьем, размывается и деградирует, особенно у жителей развитых стран. Генетики обсуждают два основных механизма такой деградации (*Woodley of Menie,* 2015).

Первый механизм – ослабление очищающего отбора против мутаций, нарушающих работу тех или иных органов и систем организма, в том числе иммунной системы и мозга. Раньше такие мутации снижали приспособленность (их носители оставляли в среднем меньше здорового потомства) и потому вычищались отбором. Однако развитие медицины, социального обеспечения и других благ цивилизации сделало эти мутации менее вредными в эволюционном смысле, а то и вовсе безвредными (нейтральными). Поэтому они стали свободно накапливаться в генофонде. Развитие и работа коры головного мозга зависят от слаженной работы огромного количества генов, что делает наши когнитивные способности особенно уязвимыми перед мутационной деградацией (*Crabtree,* 2013).

Второй механизм – отрицательный отбор по признакам, помогающим добиваться успеха в жизни. Раньше такие признаки повышали дарвиновскую приспособленность, а в современном обществе они ее скорее снижают – например, в силу того, что талантливые, образованные

и экономически успешные люди стали откладывать рождение детей на потом. Так, есть данные, согласно которым в США и других богатых странах люди с высокими показателями интеллекта оставляют меньше потомства (*Lynn,* 1999). Есть также основания полагать, что в развитых странах после промышленной революции направленность отбора по признакам, связанным с социальным и экономическим успехом, стала меняться на противоположную. Скажем, если раньше умелый сапожник и сметливый торговец оставляли больше потомства, чем их криворукие и бестолковые конкуренты, то начиная примерно с середины XIX века все стало наоборот (*Skirbekk,* 2008). Возможные причины – развитие медицины и социального обеспечения (дети бедных и неудачливых родителей перестали массово погибать в младенчестве), а также средств планирования семьи (индивиды, ориентированные на жизненный успех, получили возможность откладывать рождение детей).

Впрочем, до сих пор в распоряжении ученых были в основном лишь косвенные свидетельства генетической деградации человечества. Не хватало прямых доказательств того, что гены, способствующие развитию ценимых нами психологических и когнитивных признаков, действительно подвержены отрицательному отбору и что этот отбор эффективен (то есть ведет к снижению частоты встречаемости соответствующих аллелей). И вот, благодаря развитию методов сравнительной геномики и созданию больших баз данных по медицинской генетике, такие доказательства наконец появились, с чем нас всех можно поздравить.

Комплексный показатель генетической предрасположенности к получению образования. Исландские генетики изучили связь между генами, влияющими на уровень образования, и дарвиновской приспособленностью на примере выборки, включающей значительную часть (примерно половину) всех исландцев, родившихся с 1910 по 1975 год (*Kong et al.,* 2017).

Уровень полученного образования, измеряемый числом лет, потраченных на учебу, – удобный для изучения фенотипический признак, тесно связанный с когнитивными способностями и такими

особенностями психики, которые мы обычно считаем достоинствами (целеустремленность, тяга к знаниям, способность планировать свою жизнь, открытость новому опыту). Установлено, что уровень образования в современных человеческих популяциях имеет высокую наследуемость. Различия между людьми по этому признаку в среднем на 30-40 % объясняются генами. Остальные 60-70 % – результат различающихся условий среды и *онтогенетического шума* (см. Исследование № 39).

В 2016 году на выборке из 20 000 американцев впервые удалось показать, что генетический базис образования подвергается отрицательному отбору (*Beauchamp,* 2016). Работа исландских генетиков, опубликованная в начале 2017 года, не только подтвердила этот вывод на более представительной выборке, но и продемонстрировала реальное снижение частоты встречаемости аллелей, способствующих получению образования, в течение XX века.

Обсуждаемая работа во многом основывается на исследовании, описанном выше (см. Исследование № 39), в котором анализировалась выборка, включающая 293 724 лица европейского происхождения. Анализ этой выборки позволил выявить 74 локуса (участка генома), достоверно влияющих на уровень образования. Исландские генетики использовали полученные ранее данные, чтобы вывести формулу для вычисления “комплексного показателя генетической предрасположенности к получению образования” – $POLY_{EDU}$ (*educational attainment polygenic score*). Этот показатель с точностью, зависящей от размера изучаемой выборки, отражает совместный вклад множества генов (в идеале – всех в геноме) в предрасположенность данного человека к получению образования. Показатель $POLY_{EDU}$ складывается из индивидуальных весов, которые были рассчитаны для каждого из 620 000 генетических маркеров (полиморфных локусов) в зависимости от того, как аллельные варианты этих локусов соотносятся с уровнем образования. Если наличие аллеля ассоциировано с немного повышенным уровнем образования, то такому аллелю придается небольшой положительный вес, и т. д. Ученые перепробовали несколько

способов вычисления $POLY_{EDU}$ и убедились, что методические тонкости мало влияют на итоговые результаты.

Чтобы избежать лишних трудностей с интерпретацией результатов, при выведении формулы для $POLY_{EDU}$ из исходной выборки в 293 724 индивида были исключены все исландцы, которые туда входили (49 970), а вместо них добавлены 111 349 человек из британской базы данных *UK Biobank*. Увеличение выборки привело к тому, что индивидуальных локусов, достоверно коррелирующих с уровнем образования, стало уже не 74, а 120.

$POLY_{EDU}$, вычисляемый по полученной формуле, позволяет объяснить 3,74 % изменчивости по уровню образования. Иными словами, этот показатель характеризует примерно одну десятую часть всего генетического базиса данного признака (поскольку весь генетический базис объясняет 30-40 % изменчивости). Если же формулу для $POLY_{EDU}$ вывести на основе меньшей выборки – без учета данных из *UK Biobank*, – то получившийся показатель будет объяснять лишь 2,52 % изменчивости. По-видимому, для того чтобы рассчитать вес каждого аллеля еще точнее – так, чтобы итоговый показатель объяснял бóльшую долю генетически обусловленной вариабельности по уровню образования, – нужны данные не по сотням тысяч, а по миллионам людей. Показатель $POLY_{EDU}$ нормировали таким образом, чтобы его среднее значение равнялось нулю, а стандартное отклонение – единице, и затем измеряли его в условных единицах.

“Гены образования” снижают приспособленность. По полученной формуле ученые вычислили $POLY_{EDU}$ для 109 120 исландцев, родившихся с 1910 по 1975 год. Индивидуальные значения $POLY_{EDU}$ были сопоставлены с тремя репродуктивными показателями:

1) Общее количество потомков, оставленных человеком за всю жизнь, не считая умерших в младенчестве. Этот показатель близок по смыслу к дарвиновской приспособленности. Здесь нужно пояснить, что в современных развитых обществах смертность и в детском, и в репродуктивном возрасте настолько низка, а системы социального

обеспечения настолько хорошо развиты, что приспособленность зависит лишь от количества детей, но не от их “качества”. Практически все дети доживают до зрелости и получают возможность поучаствовать в размножении – независимо от того, крепкое ли у них здоровье и хорошо ли о них заботились родители.

2) Возраст родителя в момент рождения первого ребенка.

3) Средний возраст родителя при рождении потомства.

Результаты анализа приведены в таблице:

Признак	Женщины			Мужчины		
	n	Эффект	*p*	*n*	Эффект	*p*
Число детей	58 560	– 0,084	$1{,}0 \times 10^{-43}$	50 560	–0,054	$2{,}2 \times 10^{-15}$
Возраст родителя в момент рождения первого ребенка	55 208	0,59	$5{,}3 \times 10^{-155}$	45 669	0,44	$6{,}2 \times 10^{-57}$
Средний возраст родителя при рождении потомства	55 208	0,46	$1{,}0 \times 10^{-117}$	45 669	0,37	$6{,}5 \times 10^{-50}$

Таблица показывает корреляцию между $POLY_{EDU}$ и тремя репродуктивными показателями. Числа в столбце “Эффект” означают, что увеличение $POLY_{EDU}$ на единицу сопровождается изменением данного признака на указанную величину. Возраст измеряется в годах, *n* – число людей в выборке, *p* – мера достоверности обнаруженной взаимосвязи (проще говоря, это вероятность того, что эффект такой силы обнаружился бы в выборке чисто случайно, если бы никакой связи на самом деле не было). Из таблицы следует, что у женщин увеличение $POLY_{EDU}$ на единицу соответствует уменьшению количества детей на 0,084 и увеличению возраста рождения первого ребенка на 0,59 года, а среднего возраста деторождения – на 0,46. Соответствующие значения для мужчин: 0,054, 0,44 и 0,37.

Возможно, результаты покажутся более наглядными, если мы посмотрим на различия между людьми с самой слабой и самой сильной врожденной склонностью к получению образования. Исследование показало, что 2 % женщин с самым низким $POLY_{EDU}$ начинают рожать почти на 3 года раньше и в итоге оставляют на 0,5 ребенка больше, чем 2 % женщин с самым высоким $POLY_{EDU}$.

Итак, гены, способствующие образованию, достоверно снижают репродуктивный успех у обоих полов. Кроме того, они содействуют сдвигу начала репродукции на более поздний возраст. Эти эффекты у женщин выражены сильнее, чем у мужчин. Показатель “возраст рождения первого ребенка” увеличивается с ростом $POLY_{EDU}$ быстрее, чем “средний возраст деторождения”. Это позволяет предположить (а дополнительные расчеты подтвердили это предположение), что “гены образования” снижают плодовитость в основном за счет того, что рождение первого ребенка сдвигается на более поздний возраст.

Более детальный анализ показал, что “гены образования” резко снижают раннюю плодовитость, тогда как на деторождение в позднем возрасте они влияют положительно. Ранний отрицательный эффект сильно перевешивает поздний положительный, так что итоговое число детей оказывается существенно ниже у людей с высоким $POLY_{EDU}$. Перелом происходит в возрасте около 30 лет. Вплоть до этого возраста лучше размножаются люди с низким $POLY_{EDU}$. После 30 лет обладатели высокого $POLY_{EDU}$ немного сокращают разрыв по числу детей, но догнать “соперников” уже не могут.

Данное исследование посвящено совокупному влиянию множества генов, а не роли отдельных аллелей. Индивидуальные вклады большинства генов в вариабельность по уровню образования очень малы, поэтому для их изучения размер выборки должен быть больше. Но некоторые аллели ученые все же отметили. Например, один вариант полиморфного локуса *rs*192818565 негативно влияет на уровень образования. При этом он подвергается положительному отбору, то есть повышает дарвиновскую приспособленность. Известно также, что

присутствие этого аллеля коррелирует с невротизмом и уменьшенным объемом черепной коробки. Как выяснилось, этот явно “плохой” аллель (кому же хочется быть невротиком с маленьким мозгом?) достоверно коррелирует с бóльшим числом детей и ранним началом деторождения. Как справедливо отмечают авторы, “это поразительный пример генетического варианта, который ассоциирован с фенотипом, обычно рассматриваемым как неблагоприятный, и одновременно – с повышенной приспособленностью в эволюционном смысле”.

Отбор против “генов образования” не сводится к отбору против образованных людей. Следующий вопрос, который ученые попытались решить, касается механизма влияния $POLY_{EDU}$ на приспособленность. Поскольку известно, что $POLY_{EDU}$ отражается на образовании, а образование негативно сказывается на деторождении, то логично предположить, что отрицательное влияние $POLY_{EDU}$ на репродукцию целиком и полностью объясняется его положительным влиянием на образование. Чтобы проверить, так ли это, исследователи проанализировали совместное влияние двух факторов – $POLY_{EDU}$ и уровня образования – на репродуктивные показатели. Выяснилось, что уровень образования влияет на репродуктивный успех женщин примерно так же, как и $POLY_{EDU}$, снижая общее число детей (на 0,045 за год обучения) и сдвигая начало репродукции на более поздний возраст (на 4,2 месяца за год обучения). Однако эффекты этих двух факторов нельзя свести друг к другу: они действуют во многом независимо. Если рассчитать влияние $POLY_{EDU}$ на приспособленность с поправкой на уровень образования, то это влияние лишь слегка уменьшается, оставаясь высоко достоверным. Например, если взять только женщин, получивших десятилетнее образование (это обязательный минимум в Исландии), то мы увидим, что внутри этой выборки женщины с высоким $POLY_{EDU}$ родили меньше детей, чем женщины с низким, – несмотря на то, что уровень образования у всех одинаковый. Таким образом, гены, повышающие склонность к получению образования, снижают приспособленность независимо

от того, реализовал человек эту склонность или нет. То же самое получается, если рассчитать влияние уровня образования на приспособленность с поправкой на $POLY_{EDU}$: образование снижает приспособленность женщин независимо от того, насколько выражена у них генетическая предрасположенность к его получению.

У мужчин негативное влияние $POLY_{EDU}$ на приспособленность тоже не сводится к влиянию $POLY_{EDU}$ на образование. Более того, оказалось, что образование само по себе не снижает, а даже немного увеличивает репродуктивный успех мужчин! Каждый лишний год образования прибавляет исландскому мужчине в среднем по 0,011 ребенка. Таким образом, генетическая склонность к получению образования снижает приспособленность мужчин *вопреки* тому, что образование само по себе повышает репродуктивный успех.

Из этого напрямую следует, что “гены образования”, помимо своего влияния на уровень образования, имеют и другие фенотипические эффекты, негативно сказывающиеся на приспособленности. Что же это за эффекты?

Оказалось, что $POLY_{EDU}$ положительно коррелирует с продолжительностью жизни, а также с целым рядом параметров, связанных с физическим и умственным здоровьем. В частности, люди с высоким $POLY_{EDU}$ имеют пониженный уровень триглицеридов в крови, реже страдают ожирением и меньше курят. Кроме того, $POLY_{EDU}$ положительно коррелирует с показателями интеллекта, такими как способность решать задачки из тестов на IQ.

Отрицательное влияние физического здоровья на репродукцию представить себе трудно. Дело тут скорее в интеллекте. Например, логично предположить, что умные люди планируют свою жизнь и стараются не заводить детей слишком рано. Это самый простой и очевидный механизм, посредством которого интеллект может снижать приспособленность, а значит, содействовать естественному отбору на поглупение. Поскольку интеллект положительно коррелирует с физическим здоровьем, такой отбор может попутно делать нас более слабыми и болезненными.

Генетический базис образования действительно ухудшается. Итак, $POLY_{EDU}$ отрицательно коррелирует с дарвиновской приспособленностью. Это значит, что естественный отбор работает против “генов образования”. Следовательно, частота встречаемости этих генов в генофонде популяции должна со временем снижаться. Ученые проверили это, сравнив средние значения $POLY_{EDU}$ у исландцев, рожденных в разные годы. Оказалось, что частота встречаемости “генов образования” действительно снижалась в течение всего исследованного отрезка времени (с 1910 по 1975 год). Таким образом, отрицательный отбор по “генам образования” вполне эффективен: эти гены постепенно выбраковываются из генофонда. Наблюдаемая скорость снижения $POLY_{EDU}$ примерно совпадает с ожидаемой на основе данных по плодовитости, приведенных в таблице.

На пути к “идиократии”. Поскольку $POLY_{EDU}$ положительно коррелирует с когнитивными способностями, отрицательный отбор по “генам образования” должен вести к поглупению популяции. Чтобы оценить масштаб бедствия, ученые сделали правдоподобное допущение: они предположили, что те влияющие на образование гены, чьи эффекты не учитываются показателем $POLY_{EDU}$, влияют на приспособленность и IQ так же, как гены, чьи эффекты в $POLY_{EDU}$ отражены. В таком случае получается, что ухудшение генетического базиса интеллекта под действием отрицательного отбора по “генам образования” должно вести

к снижению среднего IQ популяции на 0,3 балла за десятилетие. Если такой отбор будет продолжаться много веков подряд, последствия окажутся весьма ощутимыми. Скажем, за 1000 лет среднее значение IQ снизится на 30 баллов, а это, скорее всего, будет означать крах цивилизации.

Правда, реальный уровень IQ людей в XX веке не снижался, а рос за счет социально-культурных факторов (эта тенденция известна под названием “эффект Флинна”). Средняя скорость роста с 1932 по 1978 год составила 3 балла за десятилетие, что с лихвой перекрывает предполагаемую генетическую деградацию. Но эффект Флинна не имеет отношения к “генам интеллекта” и к биологической эволюции: наблюдаемый рост идет слишком быстро, чтобы пытаться связать его с эволюционной генетикой. Он отражает социальные и культурные процессы, содействующие более полному раскрытию врожденных способностей к интеллектуальному росту. Сами же эти способности, к сожалению, деградируют. И у нас нет оснований надеяться, что все это касается только исландцев: на американцах были получены такие же результаты, а, судя по многим косвенным признакам, похожие процессы идут и в других странах.

Мы не знаем, как долго будет работать эффект Флинна, но вряд ли стоит на него рассчитывать в долгосрочной перспективе. Есть данные, указывающие на ослабление и даже полное исчезновение эффекта Флинна в некоторых популяциях начиная с 1990-х годов. Впрочем, мы не знаем и того, как долго будет продолжаться отрицательный отбор по образованию и интеллекту. Ведь в ходе антропогенеза те же самые гены, очевидно, подвергались положительному отбору, так что неизвестно, как будет меняться направленность отбора в будущем.

Так или иначе, исследование показало, что опасения Рональда Фишера не были беспочвенными. Может, как он и предполагал, любая цивилизация на определенном этапе своего развития действительно создает условия для отрицательного отбора по генам, сделавшим нас разумными существами, что в конечном счете приводит к коллапсу этой самой цивилизации и (в лучшем случае) впадению в варварство? Если

уж на то пошло, не этим ли объясняются парадокс Ферми и молчание космоса?

Мы не знаем. Но если тенденции, выявленные у исландцев, действуют и в других странах (а это почти наверняка так) и если все это будет продолжаться еще несколько веков, то генетическая деградация станет для человечества серьезной проблемой. Чтобы ей противостоять, необходимо побыстрее развивать науку вообще и эволюционную биологию в частности – пока еще есть кому. Разумеется (и к счастью), сегодня речь уже не может идти о варварских методах искусственного отбора, обсуждавшихся основоположниками евгеники. Но есть смысл думать о разработке высокотехнологичных и гуманных методов коррекции неблагоприятных эволюционных тенденций. В том числе – методов, связанных с отбором гамет или ранних эмбрионов, генной терапией и генной инженерией.

Список литературы

1 Марков А. В. и др. 2015. *Материнский эффект маскирует адаптацию к неблагоприятным условиям и затрудняет дивергенцию у Drosophila melanogaster* // Журнал общей биологии. Т. 76. С. 429–437.

2 Трут Л. Н. 2007. *Обретет ли человек нового друга?* // Природа. № 6. С. 11–17.

3 Abbot P. et al. 2011. *Inclusive fitness theory and eusociality* // Nature. V. 471. P. e1–e4.

4 Alcaide M. et al. 2014. *Genomic divergence in a ring species complex* // Nature. V. 511. P. 83–85.

5 Alexander R. 1974. *The evolution of social behavior* // Annu Rev Ecol Syst. V. 5. P. 325–383.

6 Baker C. R. et al. 2013. *Following gene duplication, paralog interference constrains transcriptional circuit evolution* // Science. V. 342. P. 104–108.

7 Beauchamp J. P. 2016. *Genetic evidence for natural selection in humans in the contemporary United States* // Proc Natl Acad Sci USA. V. 113. P. 7774–7779.

8 Brawand D. et al. 2014. *The genomic substrate for adaptive radiation in African cichlid fish* // Nature. V. 513. P. 375–381.

9 Buffington S. A. et al. 2016. *Microbial reconstitution reverses maternal diet-induced social and synaptic deficits in offspring* // Cell. V. 165. P. 1762–1775.

10 Camperio-Ciani A. et al. 2004. *Evidence for maternally inherited factors favouring male homosexuality and promoting female fecundity* // Proc Biol Sci. V. 271. P. 2217–2221.

11 Carazo P. et al. 2014. *Within-group male relatedness reduces harm to females in Drosophila* // Nature. V. 505. P. 672–675.

12 Coleman S. W. et al. 2009. *Reproductive isolation, reproductive mode, and sexual selection: empirical tests of the viviparity-driven conflict hypothesis* // Am Nat. V. 173. P. 291–303.

13 Condon M. A. et al. 2014. *Lethal interactions between parasites and prey increase niche diversity in a tropical community* // Science. V. 343. P. 1240–1244.

14 Corral-López A. et al. 2017. *Female brain size affects the assessment of male attractiveness during mate choice* // Sci Adv. V. 3. P. e1601990.

15 Crabtree G. R. 2013. *Our fragile intellect. Part II* // Trends Genet. V. 29. P. 3–5.

16 Daly M., Wilson V. 1988. *Evolutionary social psychology and family homicide* // Science. V. 242. P. 519–521.

17 Dannemann M. et al. 2016. *Introgression of Neandertal- and Denisovan-like haplotypes contributes to adaptive variation in human Toll-like receptors* // Am J Hum Genet. V. 98. P. 22–33.

18 Deschamps M. et al. 2016. *Genomic signatures of selective pressures and introgression from archaic hominins at human innate immunity genes* // Am J Hum Genet. V. 98. P. 5–21.

19 Diss G. et al. 2017. *Gene duplication can impart fragility, not robustness, in the yeast protein interaction network* // Science. V. 355. P. 630–634.

20 Endler J. A. 1980. *Natural selection on color patterns in Poecilia reticulata* // Evolution. V. 34. P. 76–91.

21 Fuentes I. et al. 2014. *Horizontal genome transfer as an asexual path to the formation of new species* // Nature. 2014. V. 511. P. 232–235.

22 Gasparini C. et al. 2012. *Cross-generational effects of sexual harassment on female fitness in the guppy* // Evolution. V. 66. P. 532–543.

23 Ghalambor C. K. et al. 2015. *Non-adaptive plasticity potentiates rapid adaptive evolution of gene expression in nature* // Nature. V. 525. P. 372–375.

24 Gibson A. K. et al. 2017. *The two-fold cost of sex: experimental evidence from a natural system* // Evol Lett. 2017. V. 1. P. 6–15.

25 Good B. H. et al. 2017. *The dynamics of molecular evolution over* 60,000 *generations* // Nature. V. 551. P. 45–50.

26 Grant P. R., Grant B. R. 2006. *Evolution of character displacement in Darwin's finches* // Science. V. 313. P. 224–226.

27 Grant P. R., Grant B. R. 2014. *Speciation undone* // Nature. V. 507. P. 178–179.

28 Gross J., Bhattacharya D. 2010. *Uniting sex and eukaryote origins in an emerging oxygenic world* // Biol Direct. V. 5. P. 53.

29 Hamer D., Sirota L. 2000. *Beware the chopsticks gene* // Mol Psychiatry. V. 5. P. 11–13.

30 Harris K. 2015. *Evidence for recent, population-specific evolution of the human mutation rate* // Proc Natl Acad Sci USA. V. 112. P. 3439–3444.

31 Hart S. A. et al. 2013. *Expanding the environment: gene × school-level SES interaction on reading comprehension* // J Child Psychol Psychiatry. V. 54. P. 1047–1055.

32 Highton R. 1998. *Is Ensatina eschscholtzii a ring-species?* // Herpetologica. V. 54. P. 254–278.

33 Hooper D. M., Price T. D. 2015. *Rates of karyotypic evolution in Estrildid finches differ between island and continental clades* // Evolution. V. 69. P. 890–903.

34 Hooper D. M., Price T. D. 2017. *Chromosomal inversion differences correlate with range overlap in passerine birds* // Nat Ecol Evol. V. 1. P. 1526–1534.

35 Hsiao E. Y. et al. 2013. *Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders* // Cell. V. 155. P. 1451–1463.

36 Inoue Y. et al. 2017. *Evolution of the wheat blast fungus through functional losses in a host specificity determinant* // Science. V. 357. P. 80–83.

37 Johnston S. E. et al. 2013. *Life history trade-offs at a single locus maintain sexually selected genetic variation* // Nature. V. 502. P. 93–95.

38 Jónsson H. et al. 2017. *Parental influence on human germline de novo mutations in* 1,548 *trios from Iceland* // Nature. V. 549. P. 519–522.

39 Keagy J. et al. 2009. *Male satin bowerbird problem-solving ability predicts mating success* // Anim Behav. V. 78. P. 809–817.

40 Kleindorfer S. et al. 2014. *Species collapse via hybridization in Darwin's tree finches* // Am Nat. V. 183. P. 325–341.

41 Kong A. et al. 2017. *Selection against variants in the genome associated with educational attainment* // Proc Natl Acad Sci USA. V. 114. P. e727–e732.

42 Kopelman P. 2000. *Obesity as a medical problem* // Nature. V. 404. P. 635–643.

43 Krakowiak P. et al. 2012. *Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders* // Pediatrics. V. 129. P. e1121–e1128.

44 Kulmuni J., Pamilo P. 2014. *Introgression in hybrid ants is favored in females but selected against in males* // Proc Natl Acad Sci USA. V. 111. P. 12805–12810.

45 Lack D. 1947. *Darwin's finches*. Cambridge University Press.

46 Lamichhaney S. et al. 2016. *A beak size locus in Darwin's finches facilitated character displacement during a drought* // Science. V. 352. P. 470–474.

47 Lamichhaney S. et al. 2018. *Rapid hybrid speciation in Darwin's finches* // Science. V. 359. P. 224–228.

48 Langergraber K. E. et al. 2012. *Generation times in wild chimpanzees and gorillas suggest earlier divergence times in great ape and human evolution* // Proc Natl Acad Sci USA. V. 109. P. 15716–15721.

49 Lee S.-G. et al. 2017. *Age-associated molecular changes are deleterious and may modulate life span through diet* // Sci Adv. V. 3. P. e1601833.

50 Levy S. F. et al. 2015. *Quantitative evolutionary dynamics using high-resolution lineage tracking* // Nature. V. 519. P. 181–186.

51 Liebers D. et al. 2004. *The herring gull complex is not a ring species* // Proc Biol Sci. V. 271. P. 893–901.

52 Lukas D., Huchard E. 2014. *The evolution of infanticide by males in mammalian societies* // Science. V. 346. P. 841–844.

53 Łukasiewicz A. et al. 2017. *Kin selection promotes female productivity and cooperation between the sexes* // Sci Adv. V. 3. P. e1602262.

54 Lumley A. J. et al. 2015. *Sexual selection protects against extinction* // Nature. V. 522. P. 470–473.

55 Lynch M. 2010a. *Evolution of the mutation rate* // Trends Genet. V. 26. P. 345–352.

56 Lynch M. 2010b. *Rate, molecular spectrum, and consequences of human mutation* // Proc Natl Acad Sci USA. V. 107. P. 961–968.

57 Lynn R. 1999. *New evidence for dysgenic fertility for intelligence in the United States* // Soc Biol. V. 46. P. 146–153.

58 Makarova K. S. et al. 2005. *Ancestral paralogs and pseudoparalogs and their role in the emergence of the eukaryotic cell* // Nucleic Acids Res. V. 33. P. 4626–4638.

59 Markov A. V., Kaznacheev I. S. 2016. *Evolutionary consequences of polyploidy in prokaryotes and the origin of mitosis and meiosis* // Biol Direct. V. 11. P. 28.

60 Martins M. J. F. et al. 2018. *High male sexual investment as a driver of extinction in fossil ostracods* // Nature. V. 556. P. 366–369.

61 McDonald M. J. et al. 2016. *Sex speeds adaptation by altering the dynamics of molecular evolution* // Nature. V. 531. P. 233–236.

62 Meirmans S. et al. 2012. *The costs of sex: facing real-world complexities* // Q Rev Biol. V. 87. P. 19–40.

63 Nadeau N. J. et al. 2016. *The gene cortex controls mimicry and crypsis in butterflies and moths* // Nature. V. 534. P. 106–110.

64 Nowak M. A. et al. 2010. *The evolution of eusociality* // Nature. V. 466. P. 1057–1062.

65 Okbay A. et al. 2016. *Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment* // Nature. V. 533. P. 539–542.

66 Ostrovsky A. N. et al. 2015. *Matrotrophy and placentation in invertebrates: a new paradigm* // Biol Rev Camb Philos Soc. V. 91. P. 673–711.

67 Ozawa H. 2013. *The history of sexual dimorphism in Ostracoda (Arthropoda, Crustacea) since the Palaeozoic* // Sexual Dimorphism. InTech open.

68 Panchin A. Y. et al. 2014. *Midichlorians – the biomeme hypothesis: is there a microbial component to religious rituals?* // Biol Direct. V. 9. P. 14.

69 Penz O. K. et al. 2015. *Protracted brain development in a rodent model of extreme longevity* // Sci Rep. V. 5. P. 11592.

70 Podgornaia A. I., Laub M. T. 2015. *Pervasive degeneracy and epistasis in a protein-protein interface* // Science. V. 347. P. 673–677.

71 Poduri A. et al. 2013. *Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease* // Science. V. 341. P. 1237758.

72 Pollux B. J. A. et al. 2014. *The evolution of the placenta drives a shift in sexual selection in livebearing fish* // Nature. V. 513. P. 233–236.

73 Poutahidis T. et al. 2013. *Microbial symbionts accelerate wound healing via the neuropeptide hormone oxytocin* // PLoS One. V. 8. P. e78898.

74 Reznick D. N. et al. 2002. *Independent origins and rapid evolution of the placenta in the fish genus Poeciliopsis* // Science. V. 298. P. 1018–1020.

75 Rietveld C. A. et al. 2013. *GWAS of* 126,559 *individuals identifies genetic variants associated with educational attainment* // Science. V. 340. P. 1467–1471.

76 Roberts E. K. et al. 2012. *A Bruce effect in wild geladas* // Science. V. 335. P. 1222–1225.

77 Romiguier J. et al. 2014. *Comparative population genomics in animals uncovers the determinants of genetic diversity* // Nature. V. 515. P. 261–263.

78 Saha S. et al. 2009. *Advanced paternal age is associated with impaired neurocognitive outcomes during infancy and childhood* // PLoS Med. V. 6. P. e40.

79 Sankararaman S. et al. 2014. *The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans* // Nature. V. 507. P. 354–357.

80 Scally A., Durbin R. 2012. *Revising the human mutation rate: implications for understanding human evolution* // Nat Rev Genet. V. 13. P. 745–753.

81 Shendure J., Akey J. M. 2015. *The origins, determinants, and consequences of human mutations* // Science. V. 349. P. 1478–1483.

82 Shohet A. J., Watt P. J. 2009. *Female guppies Poecilia reticulata prefer males that can learn fast* // J Fish Biol. V. 75. P. 1323–1330.

83 Simonti C. N. et al. 2016. *The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neanderthals* // Science. V. 351. P. 737–741.

84 Skirbekk V. 2008. *Fertility trends by social status* // Demogr Res. V. 18. P. 145–180.

85 Skulachev V. P. et al. 2017. *Neoteny, prolongation of youth: from naked mole rats to "naked apes" (humans)* // Physiol Rev. V. 97. P. 699–720.

86 Sohail M. et al. 2017. *Negative selection in humans and fruit flies involves synergistic epistasis* // Science. 2017. V. 356. P. 539–542.

87 Somel M. et al. 2009. *Transcriptional neoteny in the human brain* // Proc Natl Acad Sci USA. V. 106. P. 5743–5748.

88 Spaans S. K. et al. 2015. *The chromosome copy number of the hyperthermophilic archaeon Thermococcus kodakarensis KOD*1 // Extremophiles. V. 19. P. 741–750.

89 Starita L. M. et al. 2015. *Massively parallel functional analysis of BRCA*1 *RING domain variants* // Genetics. V. 200. P. 413–422.

90 Tan C. K. W. et al. 2013. *Sex-specific responses to sexual familiarity, and the role of olfaction in Drosophila* // Proc Biol Sci. V. 280. P. 20131691.

91 Tilszer M. et al. 2006. *Evolution under relaxed sexual conflict in the bulb mite Rhizoglyphus robini* // Evolution. V. 60. P. 1868–1873.

92 Turkheimer E. et al. 2003. *Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children* // Psychol Sci. V. 14. P. 623–628.

93 Van't Hof A. E. et al. 2016. *The industrial melanism mutation in British peppered moths is a transposable element* // Nature. V. 534. P. 102–105.

94 Venn O. et al. 2014. *Strong male bias drives germline mutation in chimpanzees* // Science. V. 344. P. 1272–1275.

95 Vlad D. et al. 2014. *Leaf shape evolution through duplication, regulatory diversification, and loss of a homeobox gene* // Science. V. 343. P. 780–783.

96 Watanabe S. et al. 2016. *Color polymorphism in an aphid is maintained by attending ants* // Sci Adv. V. 2. P. e1600606.

97 Weekes-Shackelford V. A., Shackelford T. K. 2004. *Methods of filicide: stepparents and genetic parents kill differently* // Violence Vict. V. 19. P. 75–81.

98 Wilkins A. S., Holliday R. 2009. *The evolution of meiosis from mitosis* // Genetics. V. 181. P. 3–12.

99 Williams G. C. 1957. *Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence* // Evolution. V. 11. P. 398–411.

100 Wiser M. J. et al. 2013. *Long-term dynamics of adaptation in asexual populations* // Science. V. 342. P. 1364–1367.

101 Woodley of Menie M. A. 2015. *How fragile is our intellect? Estimating losses in general intelligence due to both selection and mutation accumulation* // Pers Indiv Differ. V. 75. P. 80–84.

102 Zeh D. W., Zeh J. A. 2000. *Reproductive mode and speciation: the viviparity-driven conflict hypothesis* // Bioessays. V. 22. P. 938–946.

Словарь терминов

Этот словарик призван помочь читателю продраться через сложные разделы книги, не теряя душевного равновесия. Он совершенно не претендует на полноту и строгость определений. Это не энциклопедия, а подсказки, помогающие уловить смысл термина в общих чертах. Дополнительную информацию легко найти в интернете. В словарик не включены базовые понятия, которые, мы надеемся, известны сегодня любому старшекласснику, такие как "геном", "хромосома", "аминокислота", "нуклеотид", "фермент", "популяция" или "экологическая ниша".

Адаптация – процесс роста приспособленности под действием отбора или признак, повышающий приспособленность. Например, можно сказать "Густая шерсть – это адаптация к холодному климату" или "В ходе адаптации к холодному климату многие млекопитающие обзавелись густой шерстью".

Адаптивная радиация – быстрая дивергенция, сопряженная с заполнением разнообразных экологических ниш и с появлением многочисленных новых таксонов. Пример адаптивной радиации – происхождение множества новых видов рыб от немногочисленных особей, случайно попавших в новообразовавшееся озеро.

Аллели-мутаторы – аллели, повышающие темп мутагенеза. К появлению аллеля-мутатора может привести, например, мутация, нарушающая работу какого-нибудь белка, участвующего в репликации или репарации ДНК.

Аллель – вариант гена. Каждый ген в генофонде популяции может присутствовать в виде одного или нескольких аллелей.

Аллопатрия – проживание на разных территориях. Например, два вида называют аллопатрическими, если их ареалы не пересекаются. Если ареалы пересекаются частично, то их перекрывающиеся части называют симпатрическими, а неперекрывающиеся – аллопатрическими.

Археи (или **архебактерии**) – одна из двух групп прокариот (вторая – бактерии). Археи сильно отличаются от бактерий на молекулярном уровне, хотя внешне выглядят примерно так же. К чести архей нужно заметить, что среди них нет возбудителей инфекционных заболеваний. Возможно, это связано с тем, что археи – не большие мастера по утилизации сложной органики. Даже живя у нас в кишечнике, среди райского изобилия готовых питательных веществ, они синтезируют всю органику для себя сами, используя производимый бактериями молекулярный водород и выделяя в качестве побочного продукта метан. Одна из групп архей некогда дала начало эукариотам.

Аутосомы – все хромосомы, кроме половых. У млекопитающих, например, половыми являются хромосомы *X* и *Y*, все прочие – аутосомы.

Бутылочное горлышко – временное снижение численности популяции, после которого численность снова увеличивается.

Вред – на эволюционно-биологическом жаргоне это слово обычно означает снижение приспособленности. Мутации, снижающие приспособленность, называют вредными.

Гаплоидный – имеющий по одной копии генома в клетках. Когда речь идет о прокариотах, вместо “гаплоидный” принято говорить “моноплоидный”.

Генетический автостоп – распространение каких-либо аллелей под действием отбора, действующего не непосредственно на них, а на другой, сцепленный с ними аллель. Особенно сильно выражен генетический автостоп у одноклеточных, размножающихся клонально (делением, без полового процесса). В такой ситуации отбор может работать только с целыми геномами, но не с отдельными генами, и поэтому полезная мутация может распространиться в генофонде только вместе со всем своим “генетическим фоном”, то есть со всеми аллелями, которые имелись в том геноме, где эта мутация возникла. В этом случае только сама полезная мутация распространяется “по-честному”, поскольку повышает приспособленность и поддерживается отбором, а все остальные аллели, распространяющиеся вместе с ней, делают это за счет генетического автостопа.

Генетический груз (**мутационный груз**) – снижение приспособленности из-за имеющихся в геноме вредных аллелей (по сравнению с “идеальным” геномом, свободным от таких аллелей).

Генетический дрейф (дрейф генов) – случайные колебания частот встречаемости аллелей, не связанные с действием отбора, то есть с влиянием этих аллелей на приспособленность. В маленьких популяциях дрейф сильнее, чем в больших.

Генотип – совокупность всех наследственных свойств организма, определяемых его ДНК. Иногда термин используется в более узком смысле – в приложении только к одному или нескольким генам, аллельное состояние которых интересует исследователя в данный момент.

Гетерогаметный пол – пол, имеющий две разные половые хромосомы. Например, у млекопитающих и дрозофил гетерогаметный пол – мужской (хромосомы *XY*). У птиц и бабочек – женский (хромосомы *ZW*).

Гетеродимер – комплекс из двух разных белковых молекул.

Гетерозиготность – наличие разных аллелей данного гена в разных копиях генома, имеющихся у данного организма. Например, если человек получил от матери один, а от отца другой вариант (аллель) какого-либо гена, то этот человек гетерозиготен по данному гену.

Гистоны – белки, участвующие в упаковке геномной ДНК и в регуляции активности генов. Характерны для эукариот и некоторых архей, что традиционно рассматривалось как важный аргумент в пользу происхождения эукариот от архей.

Гомогаметный пол – пол, имеющий две одинаковые половые хромосомы. Например, у млекопитающих это женский пол (у самок имеются две *X*-хромосомы), а у птиц – мужской (у самцов две хромосомы *Z*).

Гомодимер – комплекс из двух одинаковых белковых молекул.

Гомозиготность – наличие одного и того же аллеля данного гена во всех копиях генома, имеющихся у данного организма. У диплоидных организмов, имеющих две копии генома в каждой клетке, гомозиготной по данному гену будет особь, у которой обе копии этого гена идентичны.

Гомологичные – имеющие общее происхождение (если речь идет, например, о гомологичных органах, таких как рука человека и грудной плавник карася, или белках, таких как человеческий и мышиный гемоглобин) или очень похожую нуклеотидную последовательность (если речь идет о гомологичных хромосомах, способных обмениваться участками при кроссинговере).

Движущий отбор – преимущественное выживание и размножение особей, у которых состояние какого-то фенотипического признака отличается от среднего по популяции. Под действием движущего отбора среднее значение признака в популяции меняется (если, конечно, наследуемость признака не равна нулю, но признаков с нулевой наследуемостью почти не бывает).

Делеция – мутация, состоящая в потере (выпадении) участка ДНК любой длины: от одного нуклеотида до крупного фрагмента хромосомы.

Дендритный шипик – маленький отросток нейрона, служащий для приема входящих сигналов от другого нейрона. Новые дендритные шипики образуются в ходе обучения, а исчезновение дендритных шипиков связано с забыванием.

Дивергенция – разделение, расхождение. Обычно говорят о дивергенции популяций или видов. Это означает, что некая предковая популяция разделилась и между ее частями ослабел или полностью прекратился обмен генами. После этого популяции начинают накапливать отличия друг от друга, что со временем приводит к появлению у них несовместимых аллелей и развитию постзиготической репродуктивной изоляции (пониженной приспособленности гибридов).

Диплоидный – имеющий две копии генома в каждой клетке.

Естественный отбор – избирательное выживание и размножение более приспособленных индивидов, ведущее к росту частоты встречаемости аллелей, повышающих приспособленность.

Зародышевая линия – половые клетки и их предшественники; потенциально бессмертное подмножество клеток, составляющих многоклеточный организм.

Инбредная депрессия – снижение приспособленности потомства при близкородственных скрещиваниях. Основная причина инбредной депрессии – в переходе рецессивных вредных аллелей в гомозиготное состояние.

Инвазивный вид – вид, занесенный в новый для него регион и успешно размножившийся там.

Индикатор приспособленности – признак, по которому можно оценить приспособленность особи. Например, для многих животных неплохими индикаторами приспособленности служат крупный размер, симметричность, яркая окраска, лоснящаяся густая шерсть и т. п. Под действием полового отбора у животных может развиться склонность выбирать себе половых партнеров с учетом индикаторов приспособленности.

Клада – группа, включающая общего предка и всех его потомков; отдельная целая веточка эволюционного дерева.

Клон – совокупность генетически идентичных особей или потомков одного организма, размножающегося бесполым путем, например почкованием или делением пополам.

Клональная интерференция – конкуренция между клонами в бесполой популяции. Например, если у двух бактерий возникнут две разные полезные мутации, то при отсутствии полового размножения (или хотя бы интенсивного горизонтального переноса генов) эти мутации не смогут объединиться в одном геноме. Вместо этого потомки двух удачливых мутантов будут конкурировать друг с другом, пока один из клонов не будет вытеснен другим. В результате из двух полезных мутаций зафиксируется в генофонде только одна, а вторая будет потеряна. При половом размножении зафиксируются, скорее всего, обе мутации.

Комбинативная изменчивость – разнообразие генотипов, возникающее из-за перемешивания частей геномов разных особей при половом процессе. Менее эффективным, но все же работающим способом создания комбинативной изменчивости является горизонтальный перенос генов.

Конфликт полов – метафорический термин, описывающий ситуацию, когда под действием полового отбора у одного из полов развиваются адаптации, выгодные этому полу, но вредные для другого. Склонность самок богомолов съедать своих партнеров во время спаривания или склонность самцов многих млекопитающих убивать детенышей, рожденных самками не от них, – яркие проявления конфликта полов.

Конъюгация (у прокариот) – один из способов горизонтального переноса генов, в ходе которого одна клетка (донор) передает другой (реципиенту) часть своего генетического материала.

Коэволюция – согласованная эволюция представителей двух или более видов. Например, паразиты и их хозяева постоянно адаптируются друг к другу, совершенствуя средства защиты и нападения.

Локус – намеренно расплывчатый генетический термин, обозначающий “какой-то участок генома”. При этом может иметься в виду как большой участок, включающий десятки генов и сотни тысяч нуклеотидов, так и одна конкретная нуклеотидная позиция.

Мейоз – особый вид клеточного деления, характерный для эукариот. В результате мейоза число хромосом в дочерних клетках уменьшается вдвое по сравнению с родительской клеткой. Мейоз также называют редукционным делением, потому что происходит редукция числа копий генома в клетке (плоидность уменьшается вдвое). В ходе мейоза, как правило, происходит кроссинговер – обмен участками между гомологичными хромосомами.

Метагеномный анализ – метод, состоящий в том, что из какой-то пробы (будь то почва, морская вода или содержимое чьего-то кишечника) выделяют ДНК, секвенируют, а потом по отсеквенированным фрагментам пытаются понять, какие виды организмов и в каком количестве присутствовали в пробе.

Митоз – вид клеточного деления, характерный для эукариот. Его особенностью является строго упорядоченное распределение хромосом по дочерним клеткам. При митозе обе дочерние клетки получают ровно по одной копии каждой хромосомы родительской клетки. Число копий генома в клетке (плоидность) при этом не меняется.

мРНК (матричная РНК) – молекулы РНК, синтезируемые на матрице ДНК в ходе транскрипции. Используются затем для синтеза белка.

мтДНК (митохондриальная ДНК) – маленькие кольцевые хромосомы, находящиеся в митохондриях. Наследуются, как правило, строго по женской линии.

Мутагенез – процесс появления новых мутаций.

Мутация (в самом широком смысле) – любое изменение последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. Простейшая мутация – замена одного нуклеотида другим. Принято отличать мутации от рекомбинации – перегруппировки фрагментов двух разных молекул ДНК.

Наследуемость признака – степень зависимости наблюдаемой изменчивости по данному признаку от генетических различий между особями. Один из простейших способов оценки наследуемости основан на сравнении значений признака у родителей и детей. Например, строят график, на котором по горизонтальной оси откладывают среднее значение признака у родителей, а по вертикальной – значение признака у их потомка. Каждой особи соответствует одна точка. Потом аппроксимируют данные прямой линией. Ее наклон отражает величину наследуемости, которая может принимать значения от 0 (горизонтальная прямая) до 1.

Неотения – задержка развития некоторых признаков, приводящая к тому, что у взрослых особей эти признаки остаются в детском или даже эмбриональном состоянии.

Несинонимичная (значимая) **мутация** – замена нуклеотида в белок-кодирующей части гена, приводящая к замене аминокислоты в белке.

Однонуклеотидный полиморфизм (он же “снип”) – вариация в нуклеотидной последовательности ДНК, представляющая собой замену одного нуклеотида другим.

Онтогенез – индивидуальное развитие организма; совокупность последовательных изменений, происходящих с организмом в течение всей его жизни.

Онтогенетический шум – элемент случайности, всегда присутствующий в онтогенезе и приводящий к тому, что даже генетически идентичные организмы, развивающиеся в одинаковых условиях, всегда будут хоть чуть-чуть, но разными.

Отрицательный отбор – отбор, ведущий к уменьшению частоты встречаемости какого-то аллеля. Если аллель подвергается отрицательному отбору, значит, он снижает приспособленность, то есть с эволюционной точки зрения вреден. Случаи генетического автостопа не в счет.

Очищающий отбор – отбраковка вредных аллелей; отрицательный отбор против аллелей, снижающих приспособленность. Ведет к уменьшению мутационного груза.

Паралоги – гены, возникшие в результате дупликации (удвоения) исходного (предкового) гена, а также кодируемые такими генами белки.

Партеногенез – “девственное размножение”, размножение самок без участия самцов.

Плазмида – маленькая кольцевая молекула ДНК. Плазмиды встречаются у многих прокариот, нередко передаются горизонтально. Широко используются генными инженерами для внедрения нужных генов в геном подопытных клеток.

Плоидность – число копий генома в клетке. Если копия всего одна, клетку называют гаплоидной или моноплоидной, если две – диплоидной, если много – полиплоидной.

Покрытие – в геномике так называют величину, отражающую качество секвенирования (“прочтения”) генома. Геном секвенируется не весь целиком: секвенируют множество (чем больше, тем лучше) небольших случайных его фрагментов. Если каждый конкретный локус (или каждая нуклеотидная позиция) в итоге оказывается отсеквенирована в среднем десять раз, то говорят, что геном прочтен с десятикратным покрытием.

Полиандрия – спаривание самки с несколькими самцами.

Полиморфизм – разнообразие особей в популяции (присутствие в ней особей с разными генотипами и/или фенотипами). В сравнительной геномике этот термин иногда используется в немного другом смысле,

обозначая вариабельный участок генома, в котором у разных особей могут быть разные нуклеотиды (см. *однонуклеотидный полиморфизм*).

Полиплоидный – имеющий много (более двух) копий генома в каждой клетке.

Положительный отбор – отбор, ведущий к росту частоты встречаемости аллеля. Если аллель подвергается действию положительного отбора, значит, он повышает приспособленность, то есть полезен в эволюционном смысле. Правда, рост частоты встречаемости аллеля может происходить и за счет генетического автостопа (сцепленности с другим, по-настоящему полезным аллелем), но тогда так и говорят, что это автостоп, а не положительный отбор.

Польза – на эволюционно-биологическом жаргоне это слово обычно означает повышение приспособленности.

Постзиготическая репродуктивная изоляция – ограничение генетического обмена между двумя группами особей, обусловленное тем, что потомство от “смешанных браков” имеет пониженную приспособленность (выживаемость, плодовитость).

Предиктор – величина, по которой можно с той или иной точностью предсказать другую величину. Например, фраза “Женская грамотность является хорошим предиктором рождаемости” означает, что, зная уровень женской грамотности в стране, можно приблизительно сказать, какой в этой стране уровень рождаемости, причем точность предсказания в среднем будет выше, чем при случайном угадывании.

Презиготическая репродуктивная изоляция – ограничение генетического обмена между двумя группами особей, обусловленное тем, что они по каким-то причинам не могут или не хотят скрещиваться друг с другом.

Приспособленность (она же дарвиновская приспособленность) – эффективность передачи индивидом своих генов последующим поколениям. У реальных живых организмов приспособленность складывается из множества составляющих (от умения добывать себе пропитание и спасаться от хищников до сексуальной привлекательности и плодовитости), но самое главное в конечном счете – это количество

оставленных потомков, которые сумеют дожить до репродуктивного возраста и в свою очередь дать жизнеспособное потомство. Понятие “приспособленность” неразрывно связано с понятием “естественный отбор”, которое по сути просто констатирует тот бесспорный факт, что организмы различаются по приспособленности. Мы часто говорим фразы типа “Признак повышает приспособленность и потому поддерживается отбором”, но на самом деле такие высказывания избыточны: последние четыре слова не добавляют нового смысла к первым трем (по крайней мере, если речь идет о больших популяциях, где можно пренебречь генетическим дрейфом).

Прокариоты – организмы, для которых характерны просто устроенные клетки без ядра, митохондрий и других сложных внутриклеточных структур. К прокариотам относятся бактерии и археи.

Репарация ДНК – починка повреждений, по тем или иным причинам возникающих в молекуле ДНК.

Репликация ДНК – размножение молекул ДНК.

Симпатрия – проживание на одной и той же территории. Например, два вида называют симпатрическими, если их ареалы пересекаются. При этом те части их ареалов, которые не пересекаются (то есть области раздельного проживания видов) называют аллопатрическими.

Синапс – контакт между двумя нейронами или между нейроном и другой клеткой, например мышечной, служащий для передачи нервного импульса.

Синонимичная мутация – замена нуклеотида в белок-кодирующей части гена, не приводящая к замене аминокислоты в белке. Синонимичные мутации возможны из-за избыточности генетического кода: большинство аминокислот кодируется несколькими разными триплетами нуклеотидов.

Спермовые войны – конкуренция между самцами на уровне спермы. Характерны для тех видов, самки которых практикуют полиандрию. У человекообразных обезьян спермовые войны способствуют отбору на увеличение семенников, поскольку чем больше спермы производит

самец, тем выше (при прочих равных условиях) его репродуктивный успех.

Стабилизирующий отбор – преимущественное выживание или размножение особей, у которых значение тех или иных признаков близко к среднему в популяции; отбраковка крайностей.

Таксон – группа в биологической классификации, включающая родственные организмы. Считается, что “хороший”, “естественный” таксон должен представлять собой кладу, то есть включать какого-нибудь предка и всех – без исключения – его потомков. Таксоны бывают разных рангов: вид, род, семейство, отряд и т. д.

Транскриптом – совокупность всех мРНК (матричных РНК) в клетке или в организме. По транскриптому можно понять, например, какие участки генома транскрибируются (“считываются”) в тех или иных клетках и тканях.

Транскрипционный фактор – белок, регулирующий экспрессию тех или иных генов. Транскрипционные факторы обычно прикрепляются к регуляторным участкам гена и либо способствуют, либо препятствуют его транскрипции.

Транскрипция – синтез РНК с использованием ДНК в качестве матрицы; перенос генетической информации с ДНК на РНК. Результат транскрипции – мРНК (матричные РНК), которые затем используются для синтеза белка.

Фенотип – совокупность всех признаков организма. Термин используется и в более узком смысле – в приложении к одному или нескольким признакам, которые интересуют исследователя. Иногда говорят о “расширенном фенотипе”: в это понятие включаются признаки объектов за пределами организма, на которые тем не менее влияют гены этого организма. Например, если паразит меняет выгодным для себя образом поведение хозяина, то изменившееся поведение хозяина входит в понятие “расширенного фенотипа” паразита.

Частотно-зависимый балансирующий отбор – ситуация, когда приспособленность аллеля или генотипа связана обратной зависимостью с частотой его встречаемости. Иными словами, когда выгодно иметь

редкий вариант гена или принадлежать к редкой разновидности. Такой отбор способствует сохранению или даже росту генетического разнообразия (полиморфизма) популяции.

Штамм – так обычно микробиологи называют группу клеток, полученных от одной исходной клетки. Иногда термин употребляется в смыслах “чистая линия” или “разновидность”, что не совсем правильно.

Экспрессия гена – активность гена, которая оценивается по количеству мРНК (матричных РНК), “считываемых” с этого гена в единицу времени.

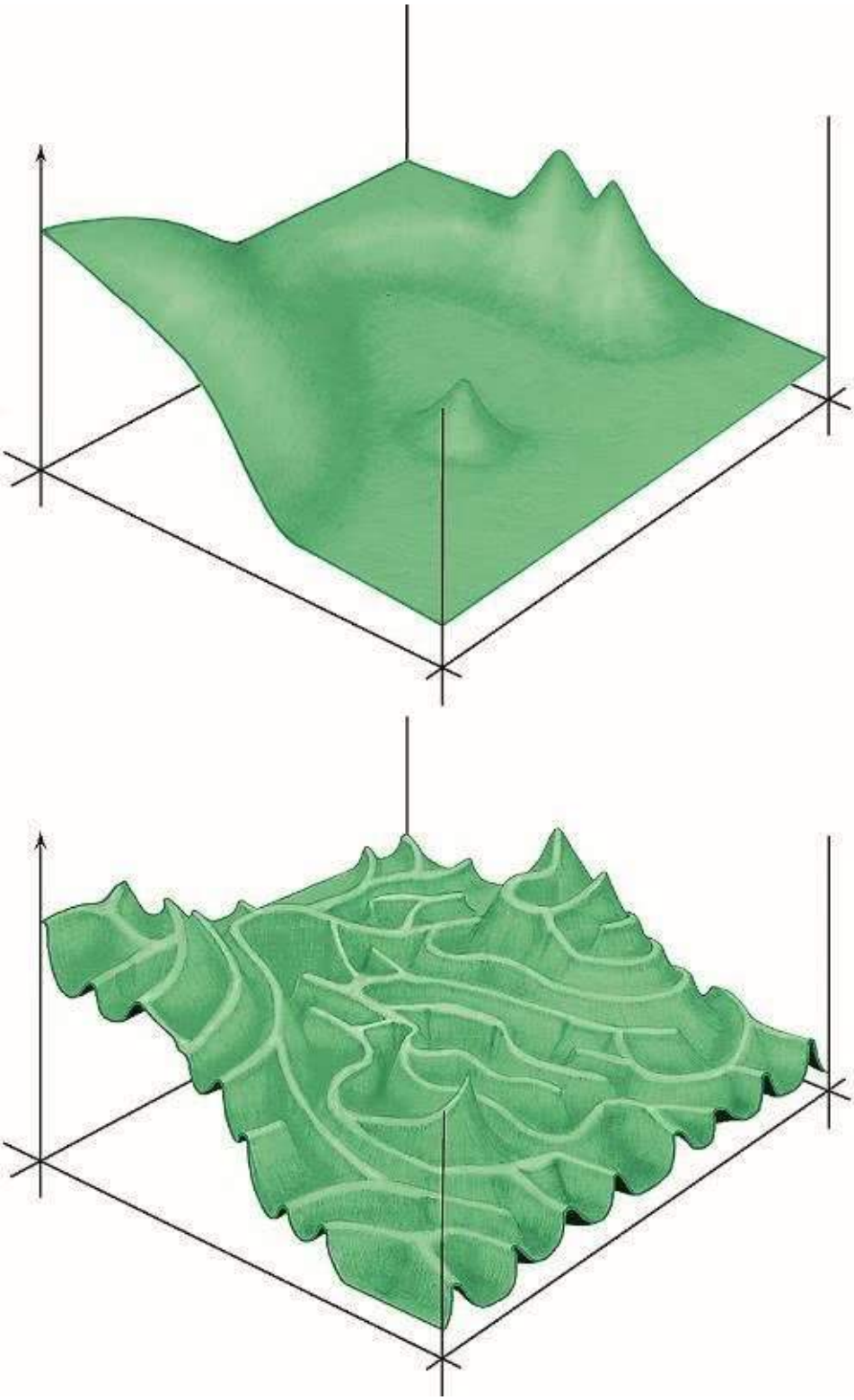
Эпистаз – влияние одних генов (мутаций, локусов) на фенотипические проявления других. Например, если какая-то мутация оказывается полезной только в каких-то определенных генетических контекстах, а в других пользы не приносит (не повышает приспособленность), то мы имеем дело с эпистазом.

Эукариоты – организмы, для которых характерны клетки с ядром, митохондриями и множеством других сложных внутренних структур. К эукариотам относятся животные, растения, грибы и разнообразнейшие одноклеточные организмы, такие как амебы, инфузории и жгутиконосцы.

Эусоциальность – “высшая” форма социальности, при которой в социуме выделяется репродуктивная (размножающаяся) каста, а остальные особи отказываются от собственного размножения, посвящая свою жизнь заботе о семье. Эусоциальны, например, пчелы, муравьи, термиты, голые землекопы. В последние годы стало набирать популярность более широкое определение эусоциальности, под которое подпадает даже человек (у которого нет неразмножающейся касты, хотя иногда предлагают рассматривать в качестве таковой женщин после менопаузы). Мы в этой книге используем традиционное, узкое определение.

Эффективная численность популяции – сложное понятие из популяционной генетики, которое в самом первом приближении можно представить себе как численность особей, участвующих в размножении.

Вкладка



Илл. I. *Примерно так можно изобразить ландшафт приспособленности.*

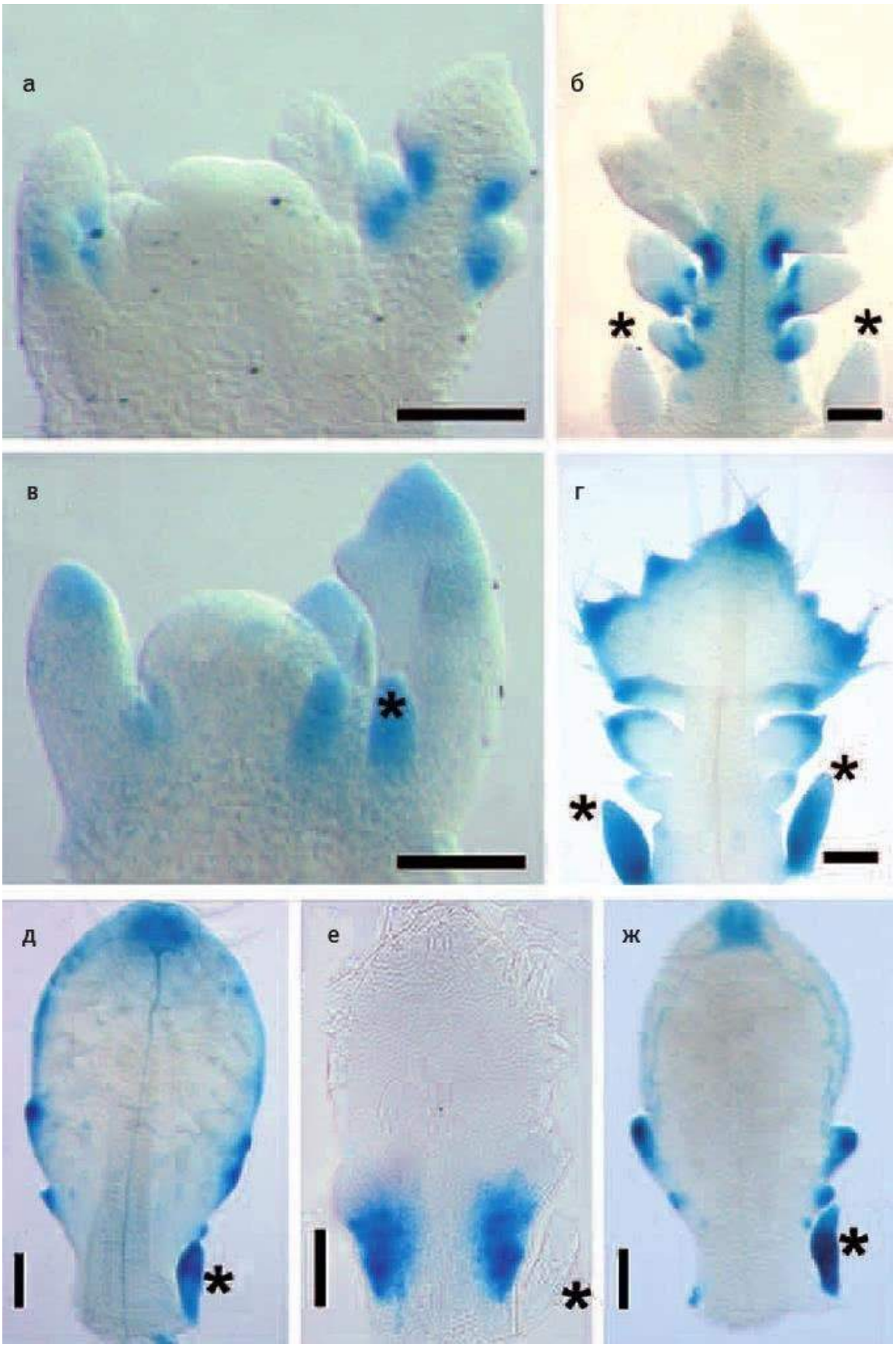
Два *горизонтальных измерения* символизируют “пространство последовательностей”, то есть все возможные варианты аминокислотной последовательности белка.

В действительности пространство последовательностей многомерно: в нем столько же измерений, сколько аминокислот в белке, и по каждому измерению белок может занимать одну из 20 позиций. Но такое пространство невозможно изобразить на бумаге, поэтому для простоты и наглядности его обычно схлопывают в два измерения.

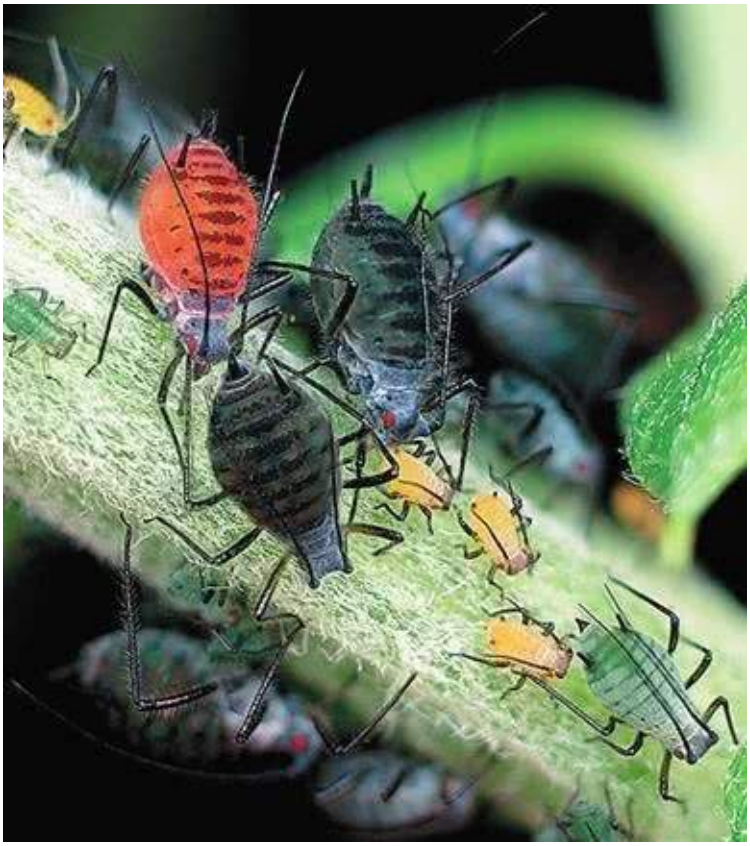
Вертикальное измерение – эффективность выполнения белком своей функции (здесь мы опять сильно упрощаем реальность, предполагая, что чем эффективнее белок выполняет свою функцию, тем выше приспособленность организма). Естественный отбор двигает эволюционирующий белок вверх по склонам и препятствует спускам. Если эффекты мутаций слабо зависят друг от друга, ландшафт оказывается легкопроходимым (*график вверху*), что позволяет эволюции быстро освоить все потенциально доступные области.

В случае сильного эпистаза ландшафт превращается в лабиринт тропинок, разделенных пропастями (*график внизу*). В такой ситуации многие области пространства последовательностей могут остаться не разведанными эволюцией – просто потому, что до них трудно добраться.

Рисунок Андрея Томиленко.

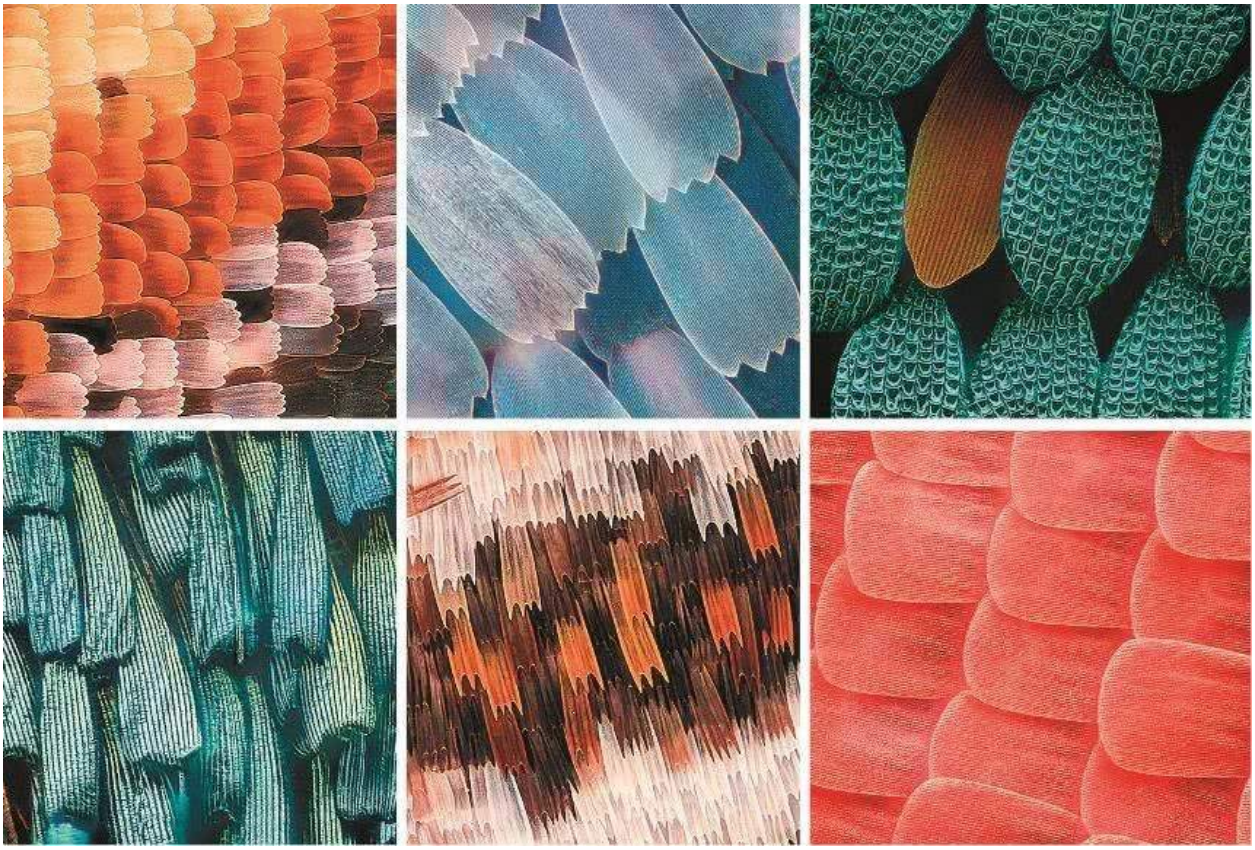

а
б
в
г
д
е
ж

Илл. II. Области экспрессии генов *RCO* и *LMI1*. *а – г*: в зачатках листьев сердечника регуляторная область *RCO* обеспечивает экспрессию в основаниях лопастей (будущих вторичных листочков; *а, б*), а регуляторная область *LMI1* срабатывает на концах лопастей (*в, г*). *д – ж*: в зачатках листьев резуховидки регуляторная область *LMI1* (*д* – своя, *ж* – сердечника) обеспечивает экспрессию на конце листа и на вершинах мелких выступов по краю листовой пластинки, а регуляторная область *RCO* сердечника (*е*) срабатывает во внутренних областях листовой пластинки у ее основания. *Звездочками* отмечены прилистники. Длина *масштабных линеек* – 100 мкм. Из *Vlad et al., 2014*.



Илл. III. *Полиморфизм окраски у тлей Macrosiphoniella yomogicola.*

Илл. IV. *Тринидадские гуппи – удобный объект для изучения быстрых эволюционных изменений. Из синопсиса к Ghalambor et al., 2015.*
С сайта blog.tamagaro.net.

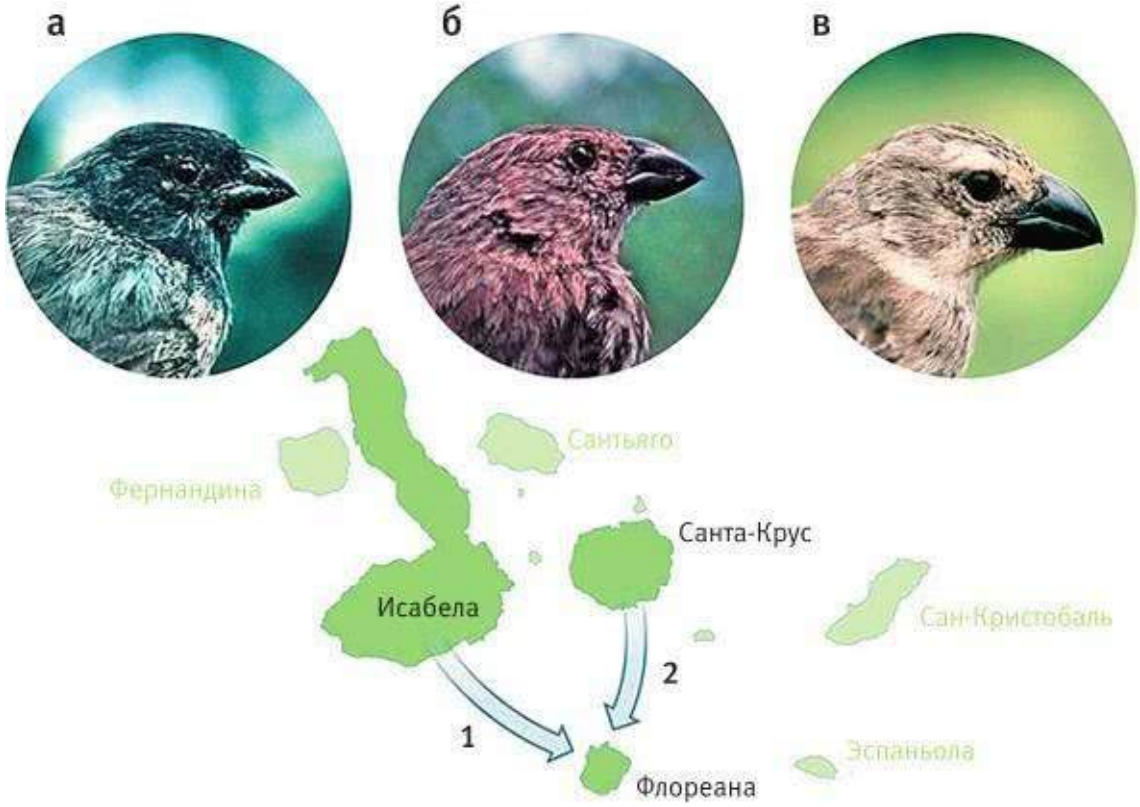


Илл. V. Восхитительные узоры на крыльях бабочек складываются из отдельных чешуек, различающихся по цвету, форме и строению. Окраска одних чешуек определяется пигментами, других – тонкослойной интерференцией. Каждая чешуйка одноцветна и образуется единственной клеткой.

Cornel Constantin / Используется по лицензии *Shutterstock.com*.

Илл. VI. *Примеры параллельной эволюции цихлид в трех больших африканских озерах. Звездочками отмечены виды, геномы которых были прочтены.*

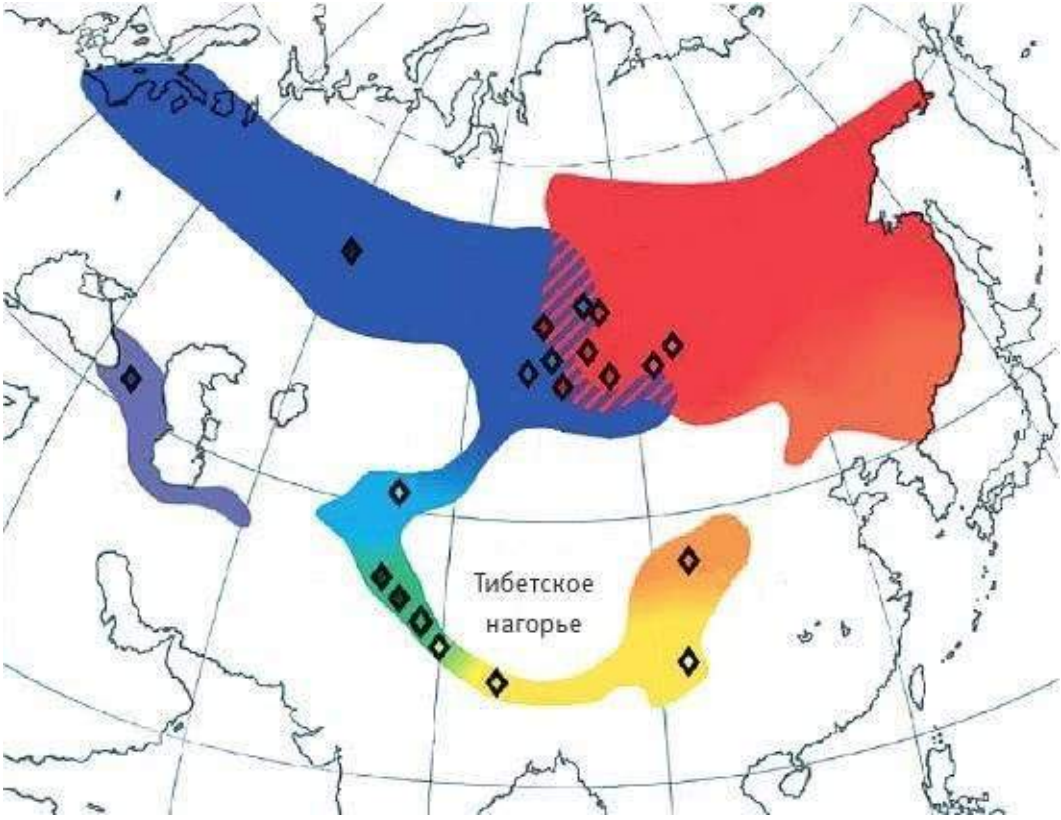
По рисунку из синопсиса к Brawand et al., 2014.



Илл. VII. *Три вида древесных вьюрков с острова Флореана: малый (а), большой (б) и попугайный (в).*

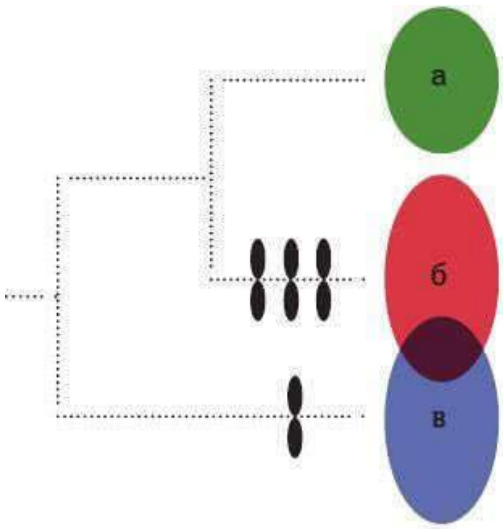
Большие древесные вьюрки встречаются только на Флореане. Они произошли от попугайных древесных вьюрков, прилетевших некогда с острова Исабела (*стрелка 1*) и впоследствии измельчавших и превратившихся в отдельный эндемичный вид. Другая группа попугайных вьюрков, попавшая на Флореану с острова Санта-Крус (*стрелка 2*), не претерпела существенных изменений, но к настоящему времени уже вымерла. Малые древесные вьюрки обитают на многих островах архипелага. Откуда они прилетели на Флореану, точно не известно.

По рисунку из *Grant, Grant, 2014.*



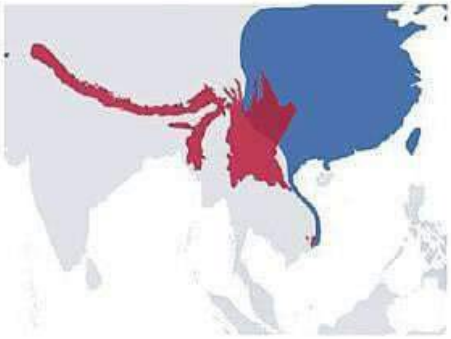
Илл. VIII. Ареал зеленой пеночки (*Phylloscopus trochiloides*). Разными цветами обозначены территории обитания разных подвидов: желтый – *P. t. trochiloides*, зеленый – *ludlowi*, сиреневый – *nitidus*, синий – *viridanus*, красный – *plumbeitarsus*, оранжевый – *obscuratus*. *Ромбиками* обозначены точки сбора материала.

По рисунку из *Alcaide et al., 2014*.



а

Зеленушка обыкновенная
Chloris chloris



б

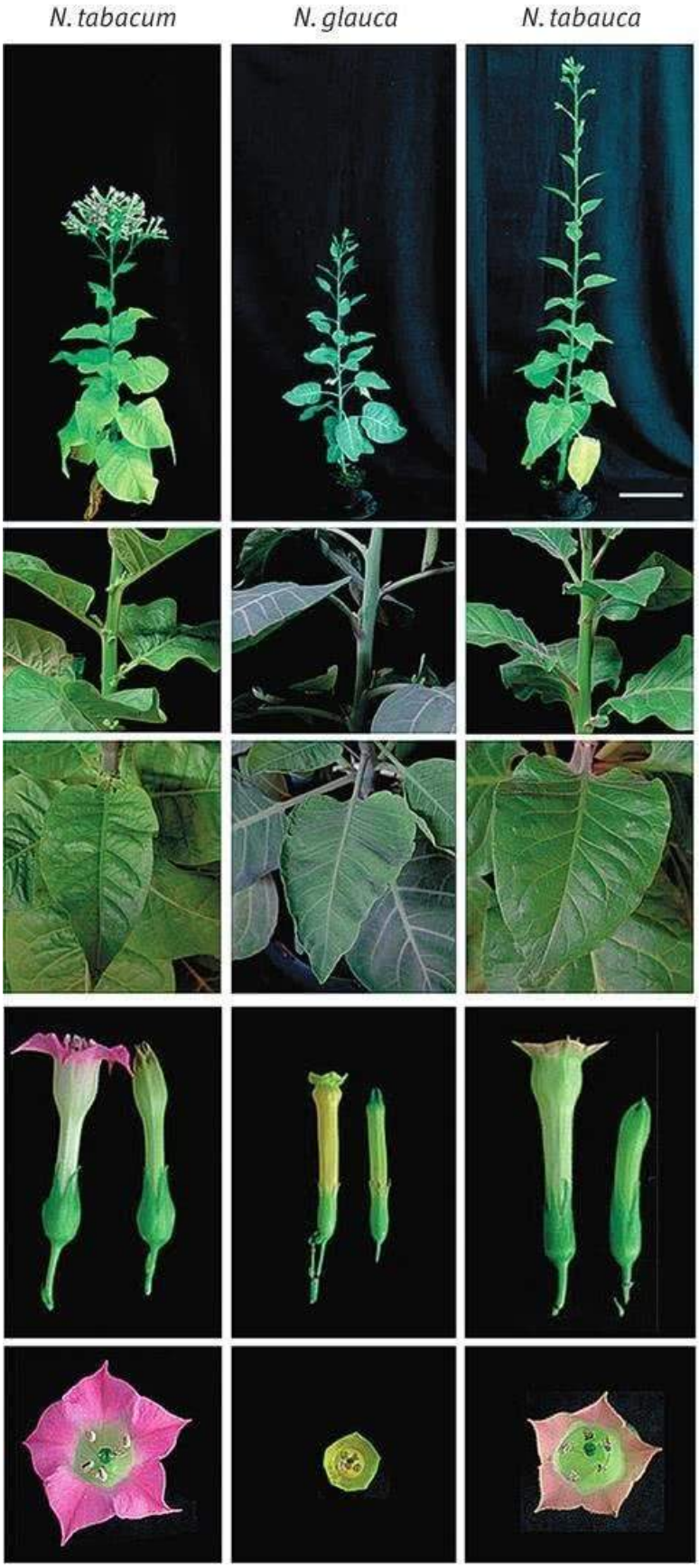
Зеленушка черноголовая
Chloris ambigua

в

Зеленушка китайская
Chloris sinica

Илл. IX. *Фиксация хромосомных инверсий у зеленушек (обыкновенной – Chloris chloris, черноголовой – C. ambigua и китайской – C. sinica).*

Время отделения *C. sinica* от общих предков двух других видов – 2,2 млн лет назад. Инверсии обозначены черными “восьмерками”. Всего зафиксировалось четыре инверсии, причем между симпатрическими видами *C. ambigua* и *C. sinica* число различий по инверсиям максимально (четыре), а у *C. chloris*, чей ареал не пересекается с ареалами близких видов, не зафиксировалось ни одной инверсии.

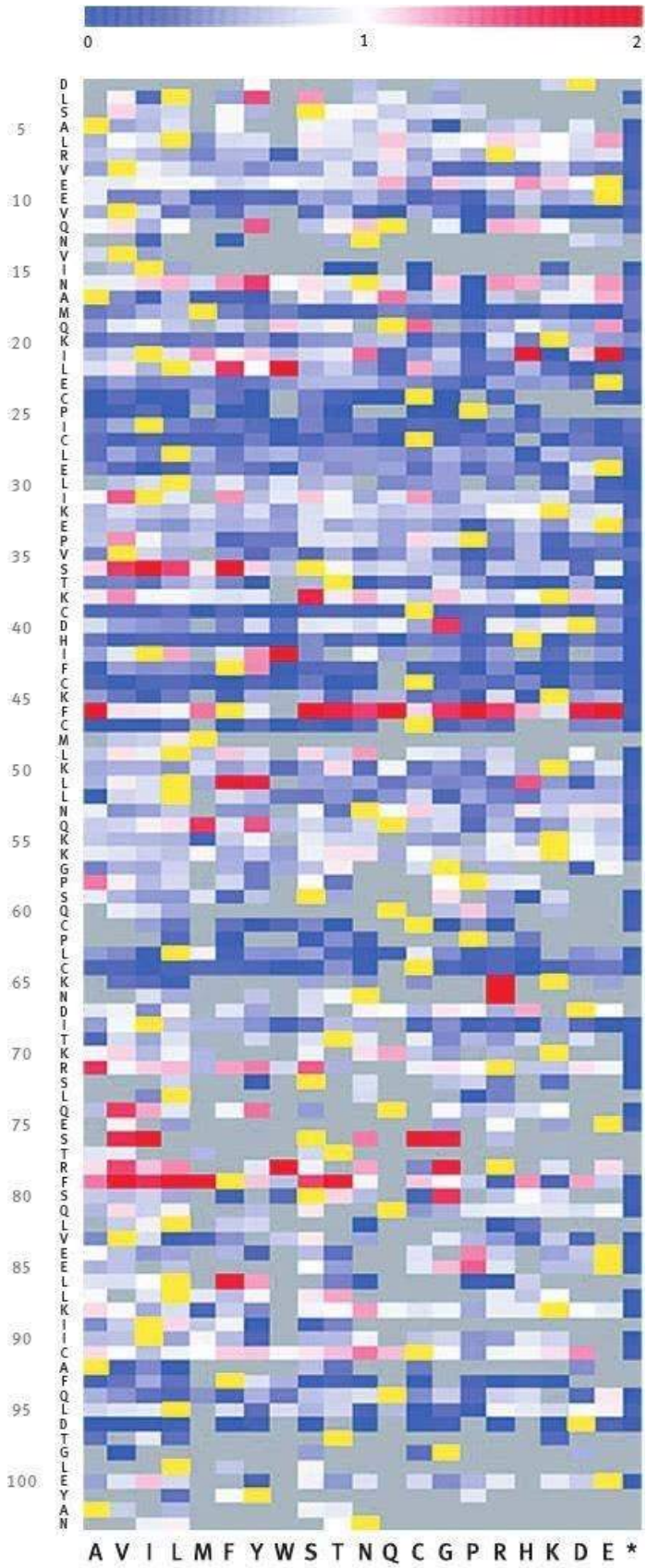

N. tabacum
N. glauca
N. tabauca

Илл. X. *Табак обыкновенный (Nicotiana tabacum), табачное дерево (N. glauca) и их аллополиплоидный потомок N. tabauca.*

Верхний ряд демонстрирует быстрый рост нового растения (показаны экземпляры одинакового, 44-дневного, возраста).

Второй и третий ряды – различия в форме и окраске листьев: у *N. glauca* пигменты антоцианы распределены по всему листу, у *N. tabacum* они отсутствуют, у гибридного *N. tabauca* – имеются только возле черешка.

Нижние ряды показывают различия в строении цветков. Длина *масштабной линейки* – 20 см. Из *Fuentes et al., 2014*.


0
1
2
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
A V I L M F Y W S T N Q C G P R H K D E *
Замещающие аминокислоты

Илл. XI. *Результаты проверки того, как влияют на убиквитин-лигазную функцию BRCA1 аминокислотные замены в каждой из 102 аминокислотных позиций исследованного фрагмента белка.*

Аминокислотные позиции расположены *вдоль вертикальной оси* и подписаны в левой части диаграммы.

Для каждой позиции разными цветами показаны эффекты от замен. *По горизонтальной оси* отложены 20 аминокислот, которыми исследователи поочередно заменяли исходную в каждой позиции (*звездочка* – выпадение аминокислоты).

Желтыми прямоугольничками отмечены аминокислоты “дикого типа”, то есть те, что стоят в данной позиции в нормальном, немутантном белке. *Синий* цвет обозначает ослабление функции, *красный* – ее усиление, *белый* – сохранение исходного уровня активности белка (см. *цветовую шкалу вверху*; единица соответствует исходному состоянию, то есть норме). Наконец, *серый* цвет обозначает, что для данной замены результаты получены не были.

По количеству белых и почти белых прямоугольничков можно судить о толерантности данного белка к мутациям, то есть о спектре несинонимичных (ведущих к замене аминокислоты) мутаций, которые не приводят к драматическим изменениям функциональности белка.

Из *Starita et al., 2015.*

Сноски

1

Выше говорилось, что когнитивные способности, как правило, положительно коррелируют с показателями физического здоровья. В природных популяциях, судя по всему, это действительно так. Однако крайне интенсивный отбор на когнитивные способности или на увеличение мозга, используемый в лабораторных экспериментах, может приводить к обратной ситуации, когда сверхбыстрый рост мозга в череде поколений покупается ценой ухудшения каких-то компонентов приспособленности. – *Здесь и далее прим. авторов.*

Вернуться

2

Напомним, что на общепринятом среди эволюционных биологов жаргоне “заинтересованность” в чем-то означает, что аллели, способствующие этому чему-то, повышают приспособленность (поддерживаются отбором). И не более того.

Вернуться

3

Статистика в отношении людей показывает, что жестокое обращение с детьми вплоть до убийства намного чаще встречается среди отчимов, чем среди отцов (*Daly, Wilson,* 1988; *Weekes-Shackelford, Shackelford,* 2004). Но все же у людей мужской инфантицид – исключительно редкое явление.

Вернуться

4

Ключевая роль родства в эволюции альтруизма оспаривалась (*Nowak et al.,* 2010), хотя большинство ведущих эволюционистов сочли возражения несостоятельными (*Abbot et al.,* 2011). Чтобы прояснить этот важный вопрос, необходима прямая проверка предсказаний теории родственного отбора в эволюционных экспериментах.

Вернуться

5

На самом деле доля плохих мутаций, скорее всего, заметно меньше, потому что самые зловредные мутации отбраковываются на внутриутробной стадии. Пренатальная смертность у нашего вида остается высокой. Поэтому те мутации, которые мы видим у живых новорожденных, – это уже частично отфильтрованная, очищенная выборка.

Вернуться

6

Недавно удалось показать, что вредные мутации в геноме человека (а также дрозофилы – другие виды пока не проверялись) имеют тенденцию усиливать вредные эффекты друг друга. Это значит, что по мере роста числа вредных мутаций в геноме приспособленность сначала снижается медленно, а потом все быстрее. Это обстоятельство очень сильно помогает отбору очищать генофонд от мутационного груза. Вероятно, именно поэтому мы до сих пор не вымерли при столь высоком темпе мутагенеза (*Sohail et al.,* 2017). Причины взаимного усиления эффектов вредных мутаций, возможно, связаны с тем, что каждая система организма обладает неким запасом прочности и может выдержать некоторое количество мутационных повреждений, сохраняя работоспособность. Но в какой-то момент очередная мутация становится “соломинкой, ломающей спину верблюду”. Острая внутривидовая конкуренция тоже может способствовать этому феномену. Например, если для того, чтобы оставить потомство, достаточно быть сильнее или здоровее 50 % конкурентов, то вредные мутации будут для вас не слишком вредны до тех пор, пока вы остаетесь в “верхней половине рейтинга”.

Вернуться

7

Эту фразу мы хотим номинировать на премию за самое политкорректное высказывание года.

Вернуться