

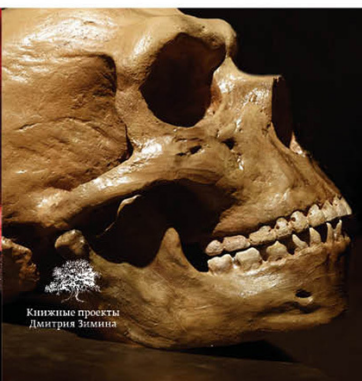
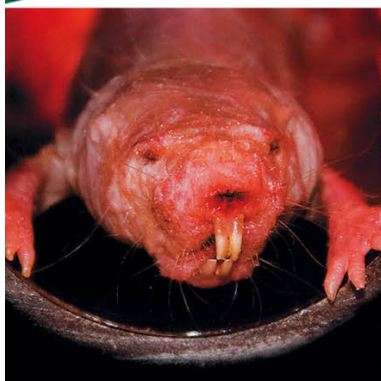


Александр Марков

Елена Наймарк

# **ПЕРСПЕКТИВЫ ОТБОРА**

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



Книжные проекты  
Дмитрия Землина

**Елена Наймарк**  
**Александр Владимирович Марков**  
**Перспективы отбора**  
**Серия «Династия (Corpus)»**

*Текст предоставлен правообладателем*

*[http://www.litres.ru/pages/biblio\\_book/?art=43468493](http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=43468493)*

*Перспективы отбора. От зеленых пеночек и бессмысленного усложнения до голых землекопов и мутирующего человечества: АСТ:*

*CORPUS; Москва; 2019*

*ISBN 978-5-17-114115-8*

### **Аннотация**

“Главный герой” этой книги – естественный отбор. Способен ли он еще удивлять биологов? Какие эволюционные процессы идут в современных человеческих популяциях? Угроза интеллектуальной деградации человечества – это страшилка или научный факт? Об интереснейших открытиях в эволюционной биологии продолжают рассказывать известные ученые и популяризаторы науки Александр Марков и Елена Наймарк (их предыдущая книга – “Эволюция. Классические идеи в свете новых открытий”).

# Содержание

Благодарности	7
Предисловие	9
Исследование № 1	18
Исследование № 2	33
Исследование № 3	45
Исследование № 4	53
Конец ознакомительного фрагмента.	59

**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 “Вым-

пелком” (*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](http://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 теорети-

ческих 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 за-

предельно 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 геной 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 книги сделали словарь. 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 сооб-

щаем основные выводы. Какие-то исследования вас, возможно, совсем не интересуют, а другие интересуют лишь настолько, чтобы прочесть краткую выжимку. Захотите – вернетесь к пропущенной главке (Исследованию № X) позже.

Ну а те герои, которые осият 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 необходи-

мое 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 практично-

сти, 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  $-80^{\circ}\text{C}$  и сохраняют для последующего изучения. Бактерии хорошо переносят заморозку, так что в распоряжении исследователей имеется живая “ис-

копаемая 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 абстрагиро-

ваться 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 бесполое: 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).

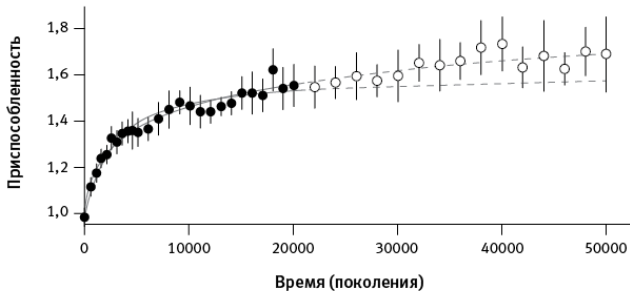
Ранее было показано, что на протяжении первых 20 000 поколений приспособленность росла с замедлением. Что будет дальше? Следует ли ожидать выхода на плато, то есть достижения постоянного уровня приспособленности, или же плато не получится и приспособленность будет продолжать понемногу расти? Этот вопрос – достигим 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 поколе-

ний 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 слабopозлезна мутация в конце концов все-таки закрепилась, она должна многократно появиться у разных бактерий независимо. Ленски и его коллеги рассчитали, что мутация, по-

вышающая 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*.

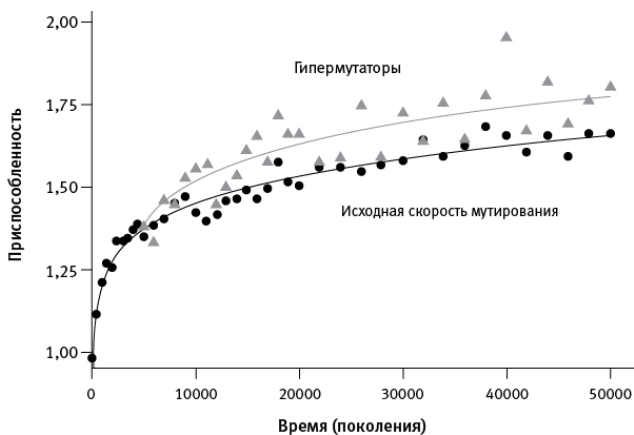
Еще один фактор, способствующий замедлению роста приспособленности и тесно связанный с предыдущим, – *клональная интерференция*, то есть конкуренция между клона-

ми бактерий с разными полезными мутациями. Напомним, что бактерии, участвующие в эксперименте, – бесполое, 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 труд-

нее, 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. Кажется 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 недостижимой 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 му-*

таций, 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. 1 (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 *Ala284*, *Val285*, *Ser288*, *Thr289* 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 ко-

торых 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 “магниево 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 выбороч-

но 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 пла-

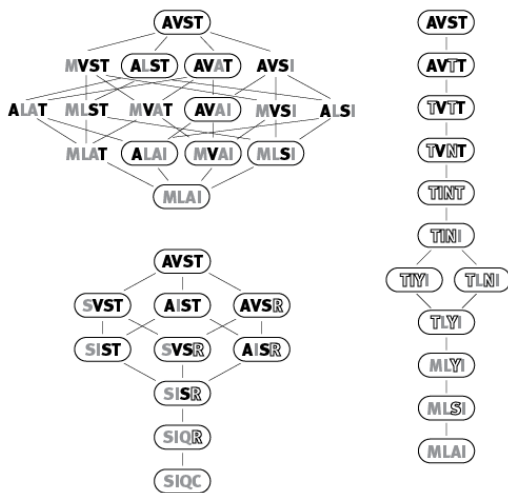
то и оценить его “эволюционную проходимость” (илл. 1 на цветной вклейке). Принципиальный вопрос, от ответа на который зависит ход эволюции, а конкретнее динамика перемещения эволюционирующей молекулы по ландшафту приспособленности, состоит в том, насколько сильно влияние четырех аминокислотных позиций 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 нук-

леотида 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 триплеттами UUU и UUC. Изменив в любом из этих триплеттов только одну букву, можно заменить в белковой молекуле фенилаланин на лейцин, изо-

лейцин, 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 труднопроходимым.

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 недостижимыми 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 недостижимыми для реального изучения. Больше всего впечатляет сам факт, что стало в принципе возможным прямое экспериментальное карти-

рование 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 приспособляются 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 приспособливаться. 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 бесполок 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 (сто процентной частоты встречаемости). А ведь именно таков должен быть естественный ход событий, если клон с данной мутацией имеет более высо-

кую 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, приспособившись 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 бесполоя 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 бесполой популяции 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”. Применяв 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 тех-

нике наблюдений за эволюцией многомиллионных популяций (*Levy et al.*, 2015). Ученые работали с двумя бесполоыми 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 % ге-

нома, 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 чис-

ленности мутантов, сопоставимой с  $1/s$

# Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.