

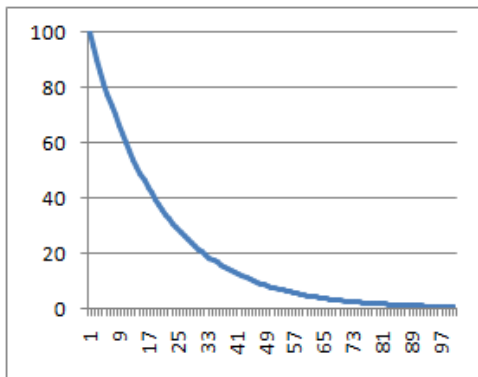
Теория эволюции
(введение в эволюционную
биологию)
Лекция №3

Эволюция старения

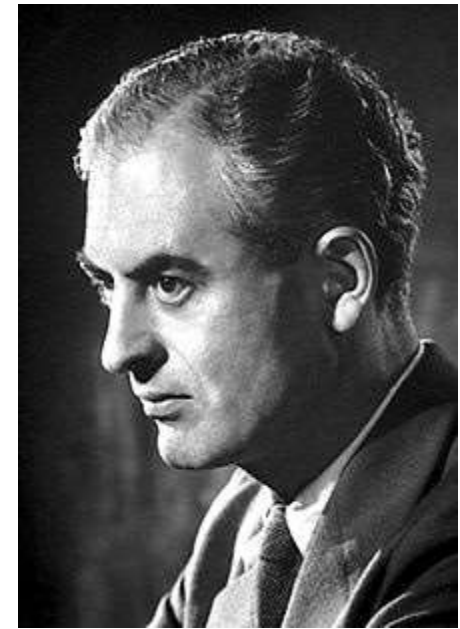
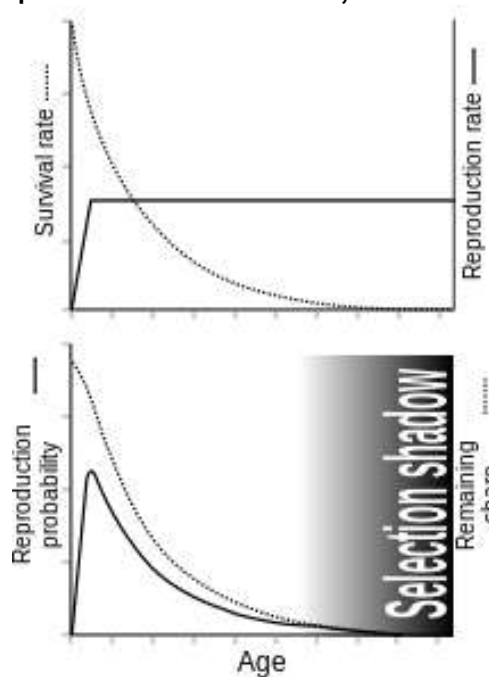
«Классическая эволюционная теория старения»

Идея №1. Накопление поздно проявляющихся вредных мутаций из-за ослабления отбора.

Даже у нестареющих организмов доля доживших до возраста X снижается с ростом X . Чем меньше особей доживает до X , тем менее «вредны» мутации, снижающие жизнеспособность или плодовитость в этом возрасте или позже (начиная с достижения половой зрелости). Чем больше X , тем свободнее накапливаются такие мутации. P. Medawar, 1952.



Кривая выживания «нестареющего» вида (смертность не меняется с возрастом)



Peter Medawar (1915-1987)

Нобелевка за открытие приобретенной иммунотолерантности. Докинз и Гулд называли его «умнейшим человеком из всех»

«Классическая эволюционная теория старения»

Идея №2. Антагонистическая плейотропия аллелей, повышающих раннюю жизнеспособность/ плодовитость ценой снижения поздней.

У многих видов жизнеспособность начинает снижаться в возрасте, до которого доживают многие особи, и задолго до потери способности к размножению. Это трудно объяснить одним лишь пассивным (за счет дрейфа) накоплением мутаций, поскольку сила отбора против вредных мутаций, проявляющихся в репродуктивном возрасте, не нулевая.

Уильямс предположил, что существуют аллели, повышающие плодовитость или иные компоненты приспособленности в молодости ценой снижения приспособленности в позднем возрасте. Такие аллели будут поддержаны отбором несмотря на свои вредные эффекты, потому что отбор сильнее действует на признаки, проявляющиеся в начале взрослой жизни. G.C.Williams, 1957.



George Williams (1926-2010)

*Его книга *Adaptation and natural selection* (1966) с критикой группового отбора заложила основы геноцентрического взгляда на эволюцию.*

Гипотеза Уильямса о влиянии экзогенной смертности на эволюцию старения

- Рост экзогенной смертности, снижая шансы особи на долгую жизнь, должен вести к эволюции ускоренного старения.
- Тот пол, чья экзогенная смертность выше, должен стареть быстрее.
- Сопряженность эволюции ПЖ и возрастной динамики плодовитости. Напр., отбор на долголетие должен вести к снижению жизненной активности в молодости.
- Аналогично, наследуемое сокращение ПЖ в рез-те роста экзогенной смертности должно сопровождаться сдвигом репродукции на ранний возраст («живи быстро, умри молодым»).



George Williams (1926-2010)

PLEIOTROPY, NATURAL SELECTION, AND THE
EVOLUTION OF SENESCENCE¹

GEORGE C. WILLIAMS
Michigan State University

Received February 26, 1957

Senescence is a widespread phenomenon, but it has been largely neglected by non-medical biologists. This neglect may be attributed to a number of causes. One is that the process seldom presents itself to students of natural populations, since recognizably senile individuals are not often found in the wild. Another, perhaps,

form the much simpler task of merely maintaining what is already formed.

It is true, of course, that some parts of organisms do literally wear out. Human teeth, for instance, show wear similar to that of any tool subjected to friction, but this wear is no more a part of senescence than is the wearing away of replaceable

В нескольких экспериментах по искусственному отбору были получены результаты, согласующиеся с гипотезой Уильямса.

Так, Майкл Роуз в 1984 году показал, что в линиях дрозофил, отбиравшихся на позднее размножение, старение замедлилось, ПЖ увеличилась, а пик репродукции сдвинулся на более поздний возраст (по сравнению с линиями, отбиравшимися на раннее размножение).

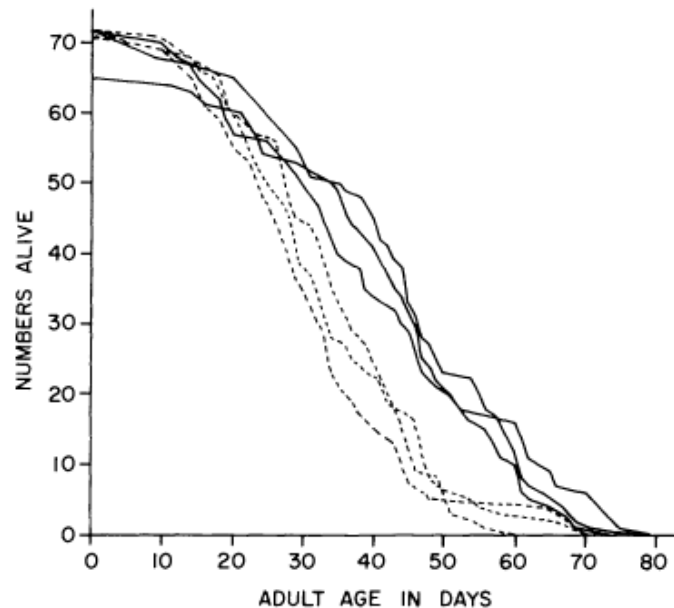


FIG. 1. Surviving numbers of females from the start of the adult life-history assay period. B population samples are shown as dashed lines, O samples as solid lines.

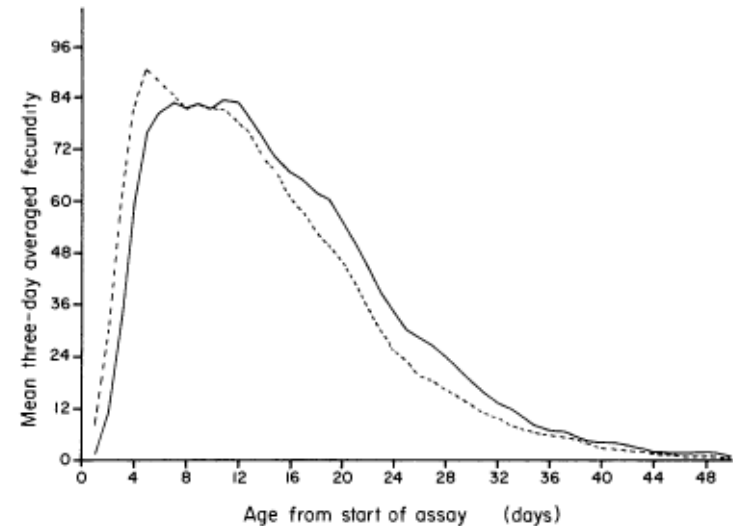


FIG. 4. Treatment means of three-day averaged daily fecundity, irrespective of survival, plotted against days of age from the start of the adult life-history assay. The B treatment means are shown as a dashed line, the O means as a solid line.

Rose, M.R. (1984) Laboratory evolution of postponed senescence in *Drosophila melanogaster*, *Evolution*, **38**, 1004–1010.

Отбор на раннее размножение (или повышенную частоту спариваний в раннем возрасте) ведет к сокращению ПЖ и смещению репродуктивного усилия на более молодой возраст (стратегия «живи быстро, умри молодым»).

Показано в нескольких экспериментах на дрозофиле:

- **Mueller, 1987.** Evolution of accelerated senescence in laboratory populations of *Drosophila*.
- **Partridge & Fowler, 1992.** Direct and correlated responses to selection on age at reproduction in *D. melanogaster*.
- **Partridge et al., 1999.** Another set of responses and correlated responses to selection on age at reproduction in *D. melanogaster*.
- **Travers et al., 2015.** Live fast die young life history in females: evolutionary trade-off between early life mating and lifespan in female *D. melanogaster*.



Прямое подтверждение гипотезы Уильямса: высокая экзогенная смертность (неизбирательная элиминация экспериментатором части особей) привела к сокращению ПЖ и сдвигу репродукции на ранний возраст.

Stearns, S.C., Ackermann, M., Doebeli, M., and Kaiser, M. (2000) Experimental evolution of aging, growth, and reproduction in fruitflies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 3309–3313.

*We report in this paper an evolutionary experiment on *Drosophila* that tested life-history theory and the evolutionary theory of aging. As theory predicts, **higher extrinsic mortality rates did lead to the evolution of higher intrinsic mortality rates, to shorter lifespans, and to decreased age and size at eclosion; peak fecundity also shifted earlier in life.** These results confirm the key role of extrinsic mortality rates in the evolution of growth, maturation, reproduction, and aging, and they do so with a selection regime that maintained selection on fertility throughout life*



Почему высокая «внешняя» смертность и отбор на раннее размножение ведут к одинаковому результату?

Смещение репродукции на ранний возраст в первом случае, очевидно, объясняется тем, что высокая *неизбирательная* смертность автоматически ведет к отбору на раннее размножение. Когда шансы на долгую жизнь малы, селективное преимущество получают особи, эффективно размножающиеся в раннем возрасте.

Сокращение ПЖ во втором случае объясняется: 1) тем, что особи лишаются шанса на позднее размножение — это аналогично тотальной гибели всех особей в молодости; 2) антагонистической плейотропией

Обратное соотношение ПЖ и ранней плодовитости согласуется с идеей об «эволюционном компромиссе» (trade-off), т.е. перераспределении ограниченных физиологических ресурсов между функциями репродукции и поддержания жизнеспособности.

Результатом такого компромисса как раз и должна быть постулированная Уильямсом антагонистическая плейотропия: аллели, повышающие раннюю плодовитость, с большой вероятностью будут снижать жизнеспособность в позднем возрасте, и наоборот.



Впрочем, в ряде исследований предсказания гипотезы Уильямса не подтвердились или подтвердились лишь **частично**.

1) В популяциях гуппи, где высок пресс хищников, размножение смещается на более ранние сроки, что согласуется с гипотезой Уильямса, однако генетически обусловленная ПЖ при этом не только не уменьшается, но даже увеличивается (Reznick et al., 2004)



2) В эксперименте на нематодах *Caenorhabditis remanei* показано, что **неизбирательная** элиминация, в соответствии с гипотезой Уильямса, ведет к сокращению ПЖ. Однако столь же интенсивная элиминация, вызываемая направленным действием фактора среды (повышением температуры), приводит, напротив, к росту ПЖ (Chen & Maklakov, 2012. Longer Life Span Evolves under High Rates of Condition-Dependent Mortality)

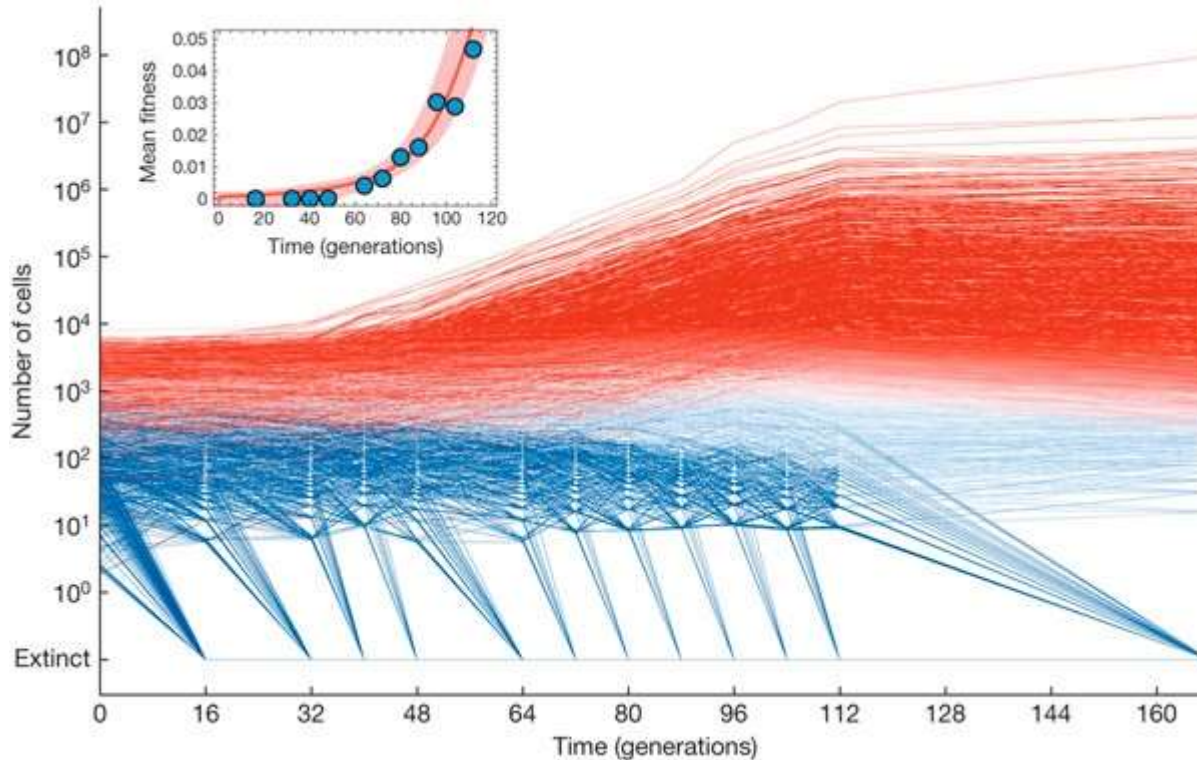


- Если смертность, вызываемая внешним фактором, избирательна (зависит от состояния организма),
- а различия между особями по способности противостоять этому фактору хотя бы отчасти наследственны,
- то эволюционным ответом на высокую смертность будет рост устойчивости к данному фактору, что может в итоге привести к росту ПЖ, а не к ее уменьшению.



Полезные мутации –
не такая уж большая редкость

Бесполоя популяция дрожжей 10^8 особей, происходящих от одной клетки.
168 поколений на «голодной» среде.
20-нуклеотидные «штрихкоды». 500 000 клонов с индивидуальными метками.
Следили за численностью каждого клона.
Полезная мутация → экспоненциальный рост численности клона

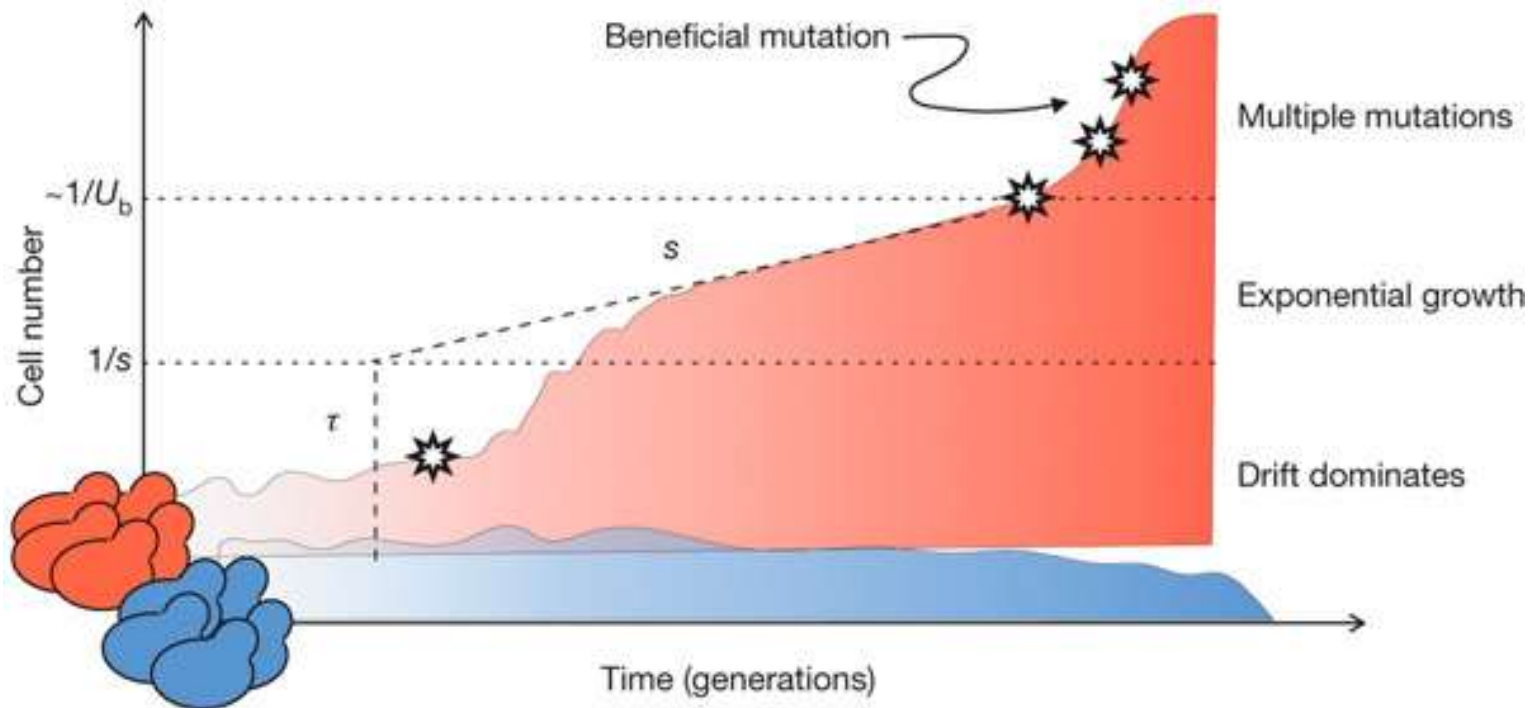


Базовая частота мутирования:
 $4 \cdot 10^{-10}$ на нуклеотид за поколение (0.005 на клетку за поколение = 1 мутация на 200 делений) (т.к. размер генома $1,2 \cdot 10^7$).

Частота мутаций с $s > 0,05$: 10^{-6} на клетку за поколение (1 мутация на млн делений).

Т.е. в среднем **из каждых 5000 мутаций одна – очень полезная**. Менее полезных (s от 0,02 до 0,05) возникало на порядок больше (1 из 500, т.е. 0,2%). Это очень много!

Levy S.F., Blundell J.R., Venkataram S., Petrov D.A., Fisher D.S. & Sherlock G.
Quantitative evolutionary dynamics using high-resolution lineage tracking // Nature.
2015. V. 519. P. 181–186.



Судьба клонов бесполой орг-мов в ходе адаптации.

Синий - клон, в котором не возникло полезных мутаций (будет вытеснен конкурентами).

Красный - клон, в котором возникла полезная мутация (звездочка). Он тоже может вымереть из-за дрейфа, пока его численность мала. **Отбор начинает поддерживать носителей полезной мутации начиная с численности $\approx 1/s$** Напр., мутация с полезным эффектом $s=0.01$ (приспособленности мутанта и не-мутанта соотносятся как 100/99) начнет поддерживаться отбором при численности мутантов $N_0 \approx 100$ особей). Говорят, что мутация **«установилась» (established)**

После этого клон вступает в фазу экспоненциального роста ($N = N_0 \cdot (1 + s)^t$), по параметрам которого можно оценить s . Когда численность клона (N) приблизится к $1/U_b$, в нем начнут появляться дополнительные полезные мутации.

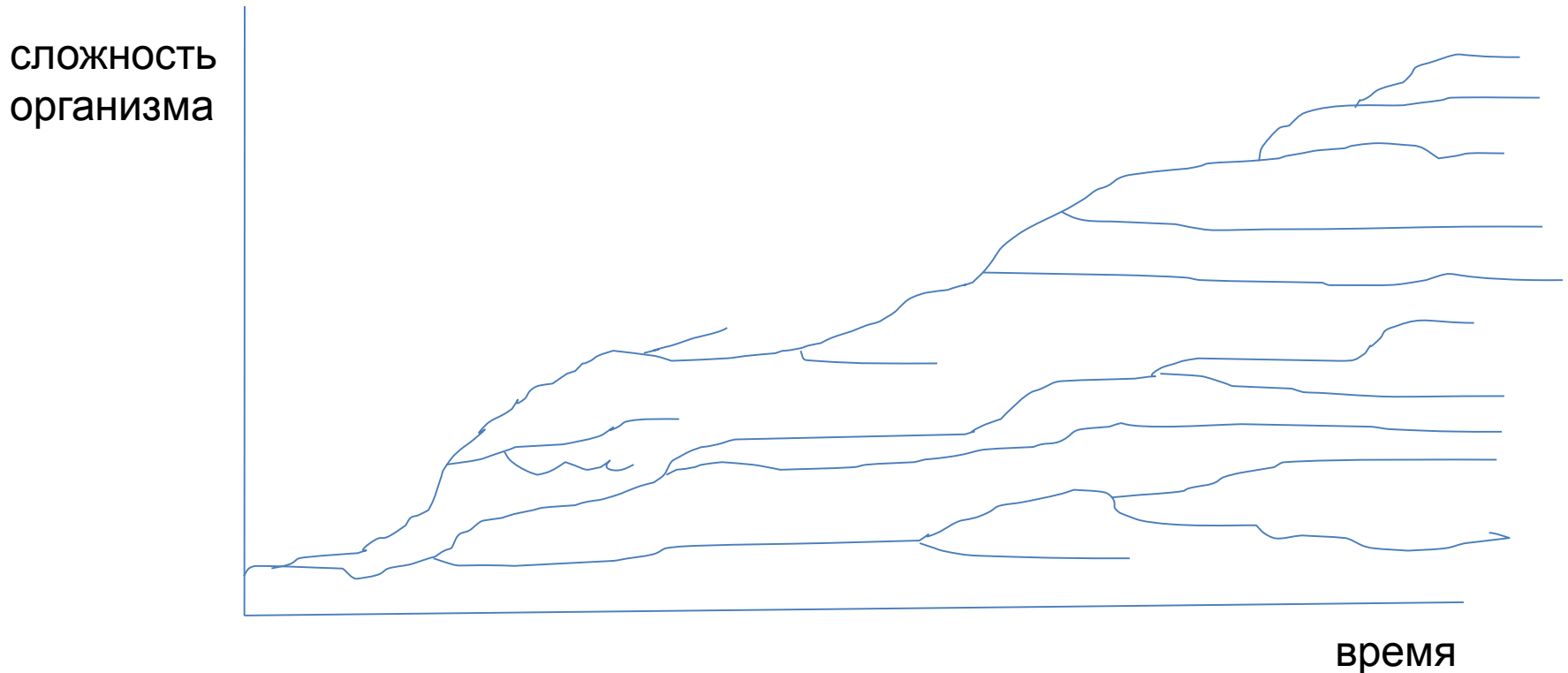
Большинство появляющихся полезных мутаций теряется из-за дрейфа

Отбор начинает поддерживать носителей полезной мутации начиная с численности $\approx 1/s$.

Пока отбор не начал поддерживать полезную мутацию, она во власти дрейфа и **может быть потеряна**. По-видимому, такова судьба большинства вновь возникающих полезных мутаций. В первом приближении (т.н. Haldane's approximation) вероятность фиксации только что возникшей полезной мутации $\approx 2s$.

То есть, например, для мутации с $s=0.05$ вероятность быть потерянной – порядка $1 - 2s = 1 - 0.1 = 0.9$. Такая мутация должна появиться раз 10, пока ей наконец «повезет» и она зафиксируется.

Тенденция к усложнению организмов в ходе эволюции



«Нулевая гипотеза». Сложность сама по себе – нейтральная характеристика. Первые живые организмы были очень простыми. Случайные блуждания эволюционирующих линий в пространстве сложности автоматически ведут к: 1) росту сложности самого сложного организма и 2) к росту средней сложности всех живущих организмов

«БЕССМЫСЛЕННОЕ» УСЛОЖНЕНИЕ

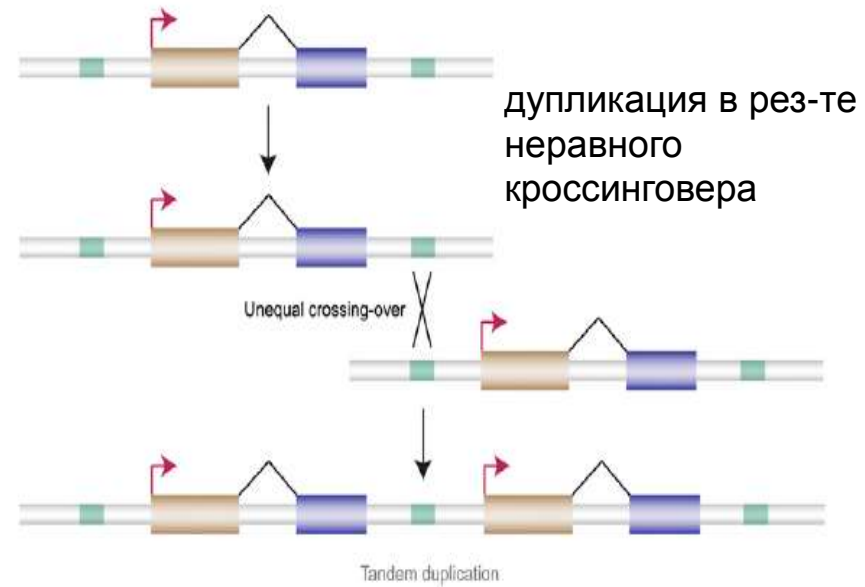
Допустим, произошла случайная дупликация гена, и допустим, что никакой немедленной пользы от этого нет. В таком случае это очень слабо вредная мутация.

Затем в одной копии мутация может испортить один аспект функциональности (не вредно), а в другой – другой (тоже не вредно).

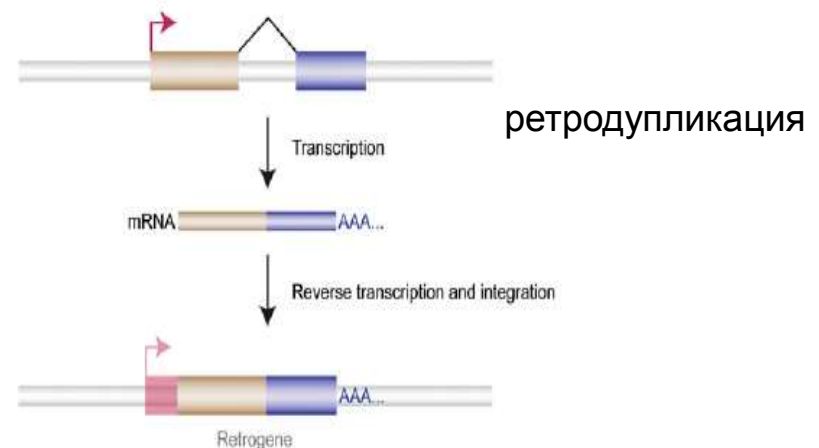
Получим два специализированных гена вместо одного «универсального» (неразборчивого). Это – усложнение.

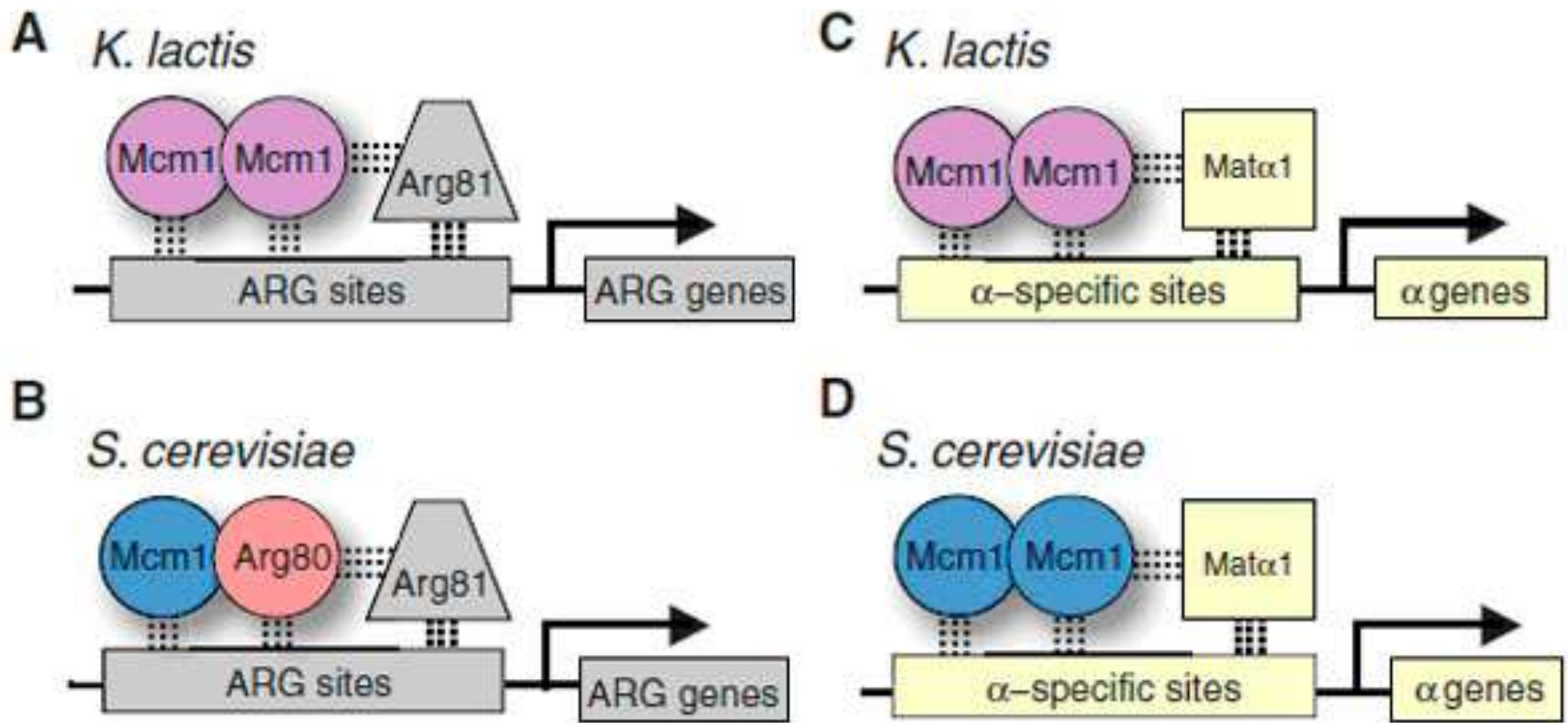
Такое должно происходить чаще у эукариот, потому что у прокариот (сильный отбор, слабый дрейф) лишняя копия с большей вероятностью будет быстро отбракована.

A

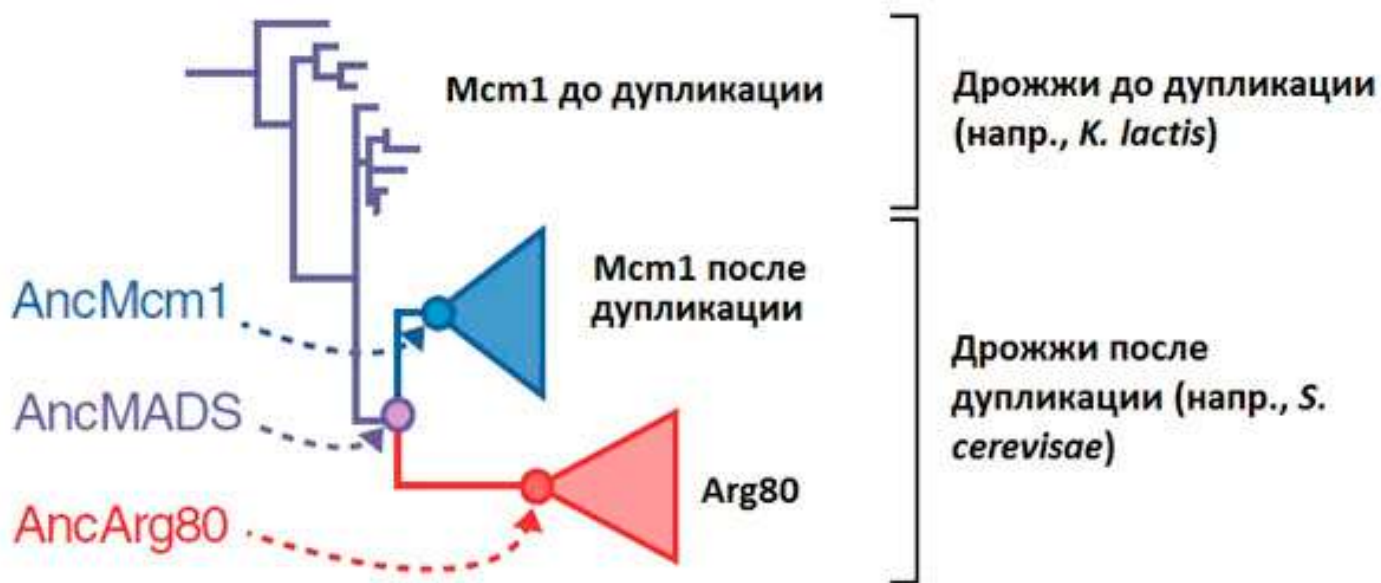


B





Регуляция генов метаболизма аргинина (*ARG genes*) и генов, связанных с половым размножением (*α genes*), у дрожжей *Kluyveromyces lactis* и *Saccharomyces cerevisiae*. У *K.lactis* обе группы генов (*ARG* и α) регулируются гомодимерами Mcm1. У *S.cerevisiae* гены α регулируются так же, а для регуляции генов *ARG* используется гетеродимер из Mcm1 и дополнительного белка Arg80, которого нет у *K. lactis*. Ген *Arg80* появился у предков *S. cerevisiae* в результате дубликации *Mcm1* и последующего разделения функций.



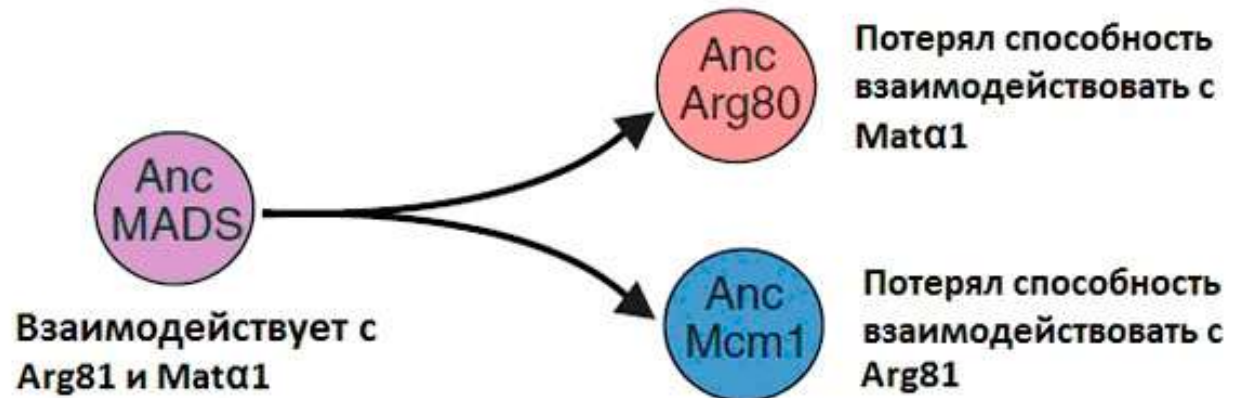
Синтезировали гены реконструированных предковых белков и внедрили их в клетки пекарских дрожжей, лишенных собственных Mcm1 и Arg80. Утрата Mcm1 смертельна, без Arg80 нарушается метаболизм аргинина.

AncMADS прекрасно справляется с работой обоих белков (Mcm1 и Arg80).

AncMcm1 успешно заменяет Mcm1, но не Arg80.

AncArg80 компенсирует потерю Arg80, но не Mcm1.

Что произошло:



Алгоритм усложнения организации:

Один неспециализированный белок → случайная дупликация → разные мутационные повреждения двух копий ведут к потере разных аспектов функциональности → обе копии становятся необходимыми → два специализированных белка

Итак, усложнение молекулярной организации вовсе не обязано быть «полезным», то есть повышать приспособленность.

Вполне возможно, что после дупликации и разделения функций организм будет чувствовать себя не лучше, чем до этих событий.

Например, в данном исследовании дрожжи, у которых Msm1 и Arg80 были заменены на предковый AncMADS, росли не хуже обычных.

В отдаленной перспективе дупликация и разделение функций открывают новые эволюционные возможности, ведь две копии исходного гена (и их функции) могут теперь эволюционировать независимо.

Но ход эволюции направляется не «отдаленными перспективами». Усложнение молекулярной организации в данном сценарии является не более чем побочным (хотя и закономерным) следствием случайного удвоения гена.

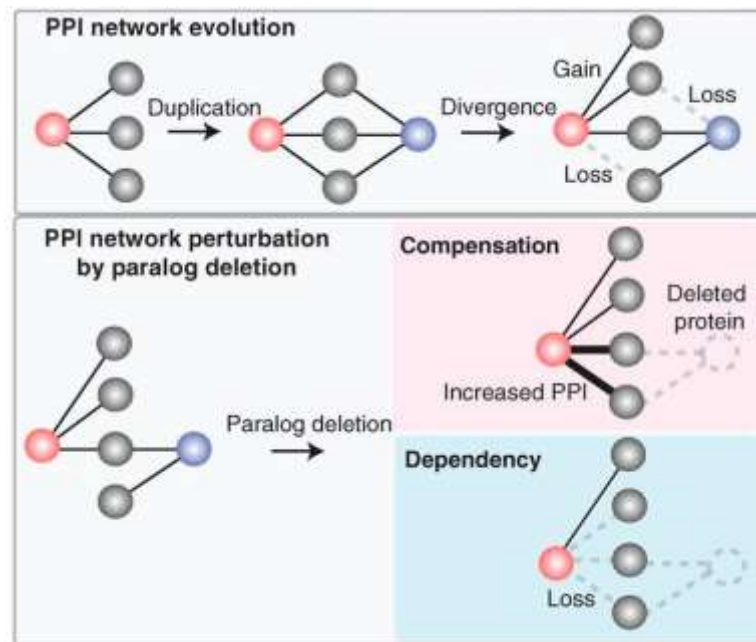
Количественная оценка последствий генных дупликаций.

Изучили влияние 56 дупликаций, произошедших у предков пекарских дрожжей, на систему взаимодействий между белками в клетке. Оказалось, что в 22 случаях дупликация повысила помехоустойчивость: при потере одного из паралогов его функции частично или полностью берет на себя сохранившийся паралог (**compensation**). В 19 других случаях утрата одного паралога не только не компенсируется, но и нарушает работу второго (**dependency**).

Т.о., копии удвоившегося гена часто становятся взаимозависимыми, после чего одна из них уже не может работать без второй. В результате система не только усложняется, но и становится более хрупкой. Подобные эволюционные процессы могут происходить даже в том случае, если организм не получает от них никакого выигрыша.

Частый механизм: паралоги начинают формировать гетеродимеры и «разучиваются» формировать гомодимеры, как это делал предковый белок до дупликации.

Diss et al., 2017. Gene duplication can impart fragility, not robustness, in the yeast protein interaction network // Science.



Аллельное замещение в очень
большой популяции

Аллельное замещение в очень большой популяции (такой большой, что дрейфом можно пренебречь)

- Как будет меняться q (частота аллеля 1) при заданной величине ω_1 (это отношение среднего числа потомков, оставляемых особью с аллелем 1, к среднему числу потомков, оставляемых особью с аллелем 2)?
- Пусть начальное значение $q_0=0.5$.

Аллельное замещение в большой популяции

- На каждого потомка с аллелем 2 будет приходиться ω_1 потомков с аллелем 1. Например, если $\omega_1 = 2$, то в первом поколении будет вдвое больше потомков с аллелем 1, чем с аллелем 2 (поскольку изначально их было поровну).

Аллельное замещение в большой популяции

- Пусть начальное соотношение частот аллелей было 1:1 ($q_0=0.5$). При $\omega_1 = 2$ в первом поколении оно стало 2:1. Во втором оно станет 4:1, в третьем 8:1 и т.д.

Аллельное замещение в большой популяции

Для поколения t получаем:

$$q/(1 - q) = \omega^t \cdot q_0/(1 - q_0)$$

(относительная частота аллеля в поколении t равна его начальной относительной частоте, умноженной на его относительную приспособленность в степени t).

Аллельное замещение в большой популяции

- Для поколения t получаем: $q/(1 - q) = \omega^t \cdot q_0/(1 - q_0)$
(относительная частота аллеля в поколении номер t равна его начальной относительной частоте, умноженной на его относительную приспособленность в степени t).
- Обозначим для краткости величину $q_0/(1 - q_0)$ буквой k .
- Выразим теперь собственно величину q :
- $q = (1 - q) \cdot \omega^t \cdot k$
- $q = \omega^t \cdot k - q \cdot \omega^t \cdot k$
- $q + q \cdot \omega^t \cdot k = \omega^t \cdot k$
- $q \cdot (1 + \omega^t \cdot k) = \omega^t \cdot k$

Аллельное замещение в большой популяции

- Для поколения t получаем: $q/(1 - q) = \omega^t \cdot q_0/(1 - q_0)$
(относительная частота аллеля в поколении номер t равна его начальной относительной частоте, умноженной на его относительную приспособленность в степени t).
- Обозначим для краткости величину $q_0/(1 - q_0)$ буквой k .
- Выразим теперь собственно величину q :
- $q = (1 - q) \cdot \omega^t \cdot k$
- $q = \omega^t \cdot k - q \cdot \omega^t \cdot k$
- $q + q \cdot \omega^t \cdot k = \omega^t \cdot k$
- $q \cdot (1 + \omega^t \cdot k) = \omega^t \cdot k$

итак:

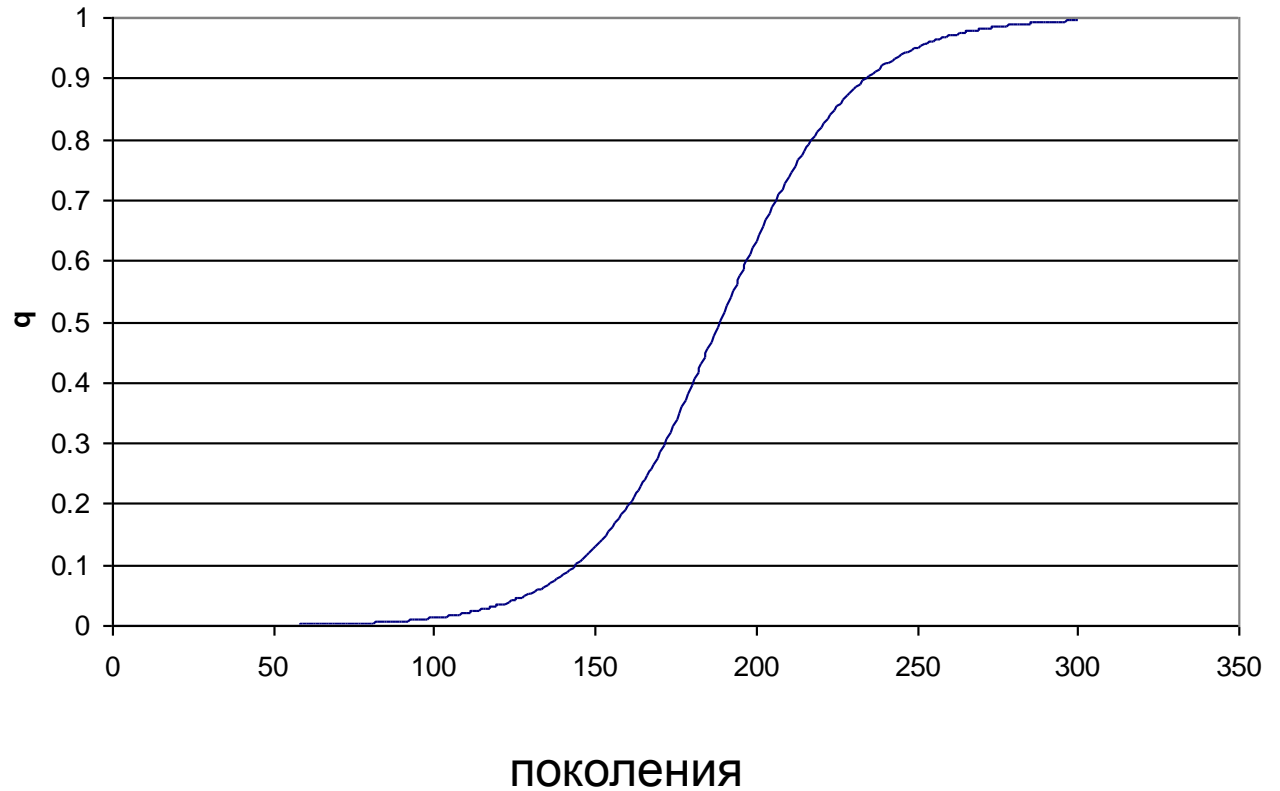
$$q = \frac{\omega^t \cdot k}{1 + \omega^t \cdot k}$$

Аллельное замещение в большой популяции

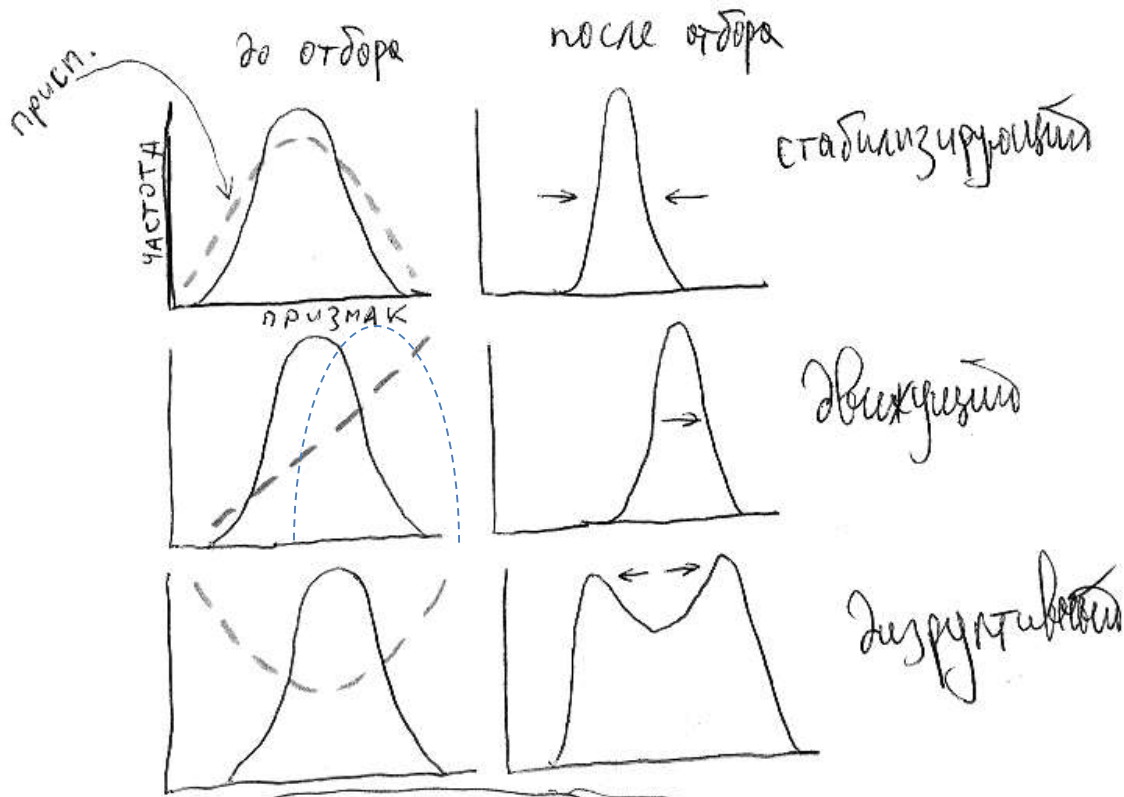
$$q = \frac{w^X \bullet k}{1 + w^X \bullet k}$$

где $k = q_0 / (1 - q_0)$

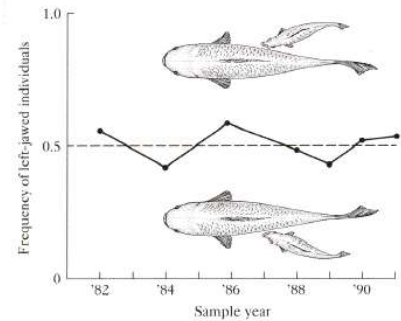
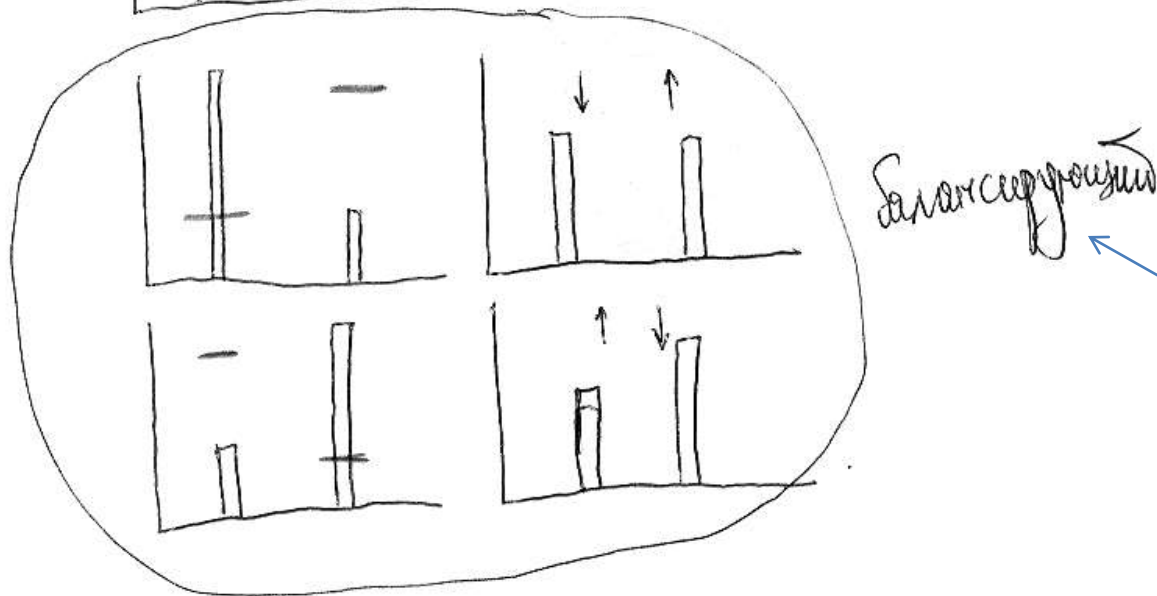
Изменение частоты аллеля при $q_0=0.0001$, $\omega = 1.05$



Стабилизирующий отбор,
помехоустойчивость и
эволюционная пластичность



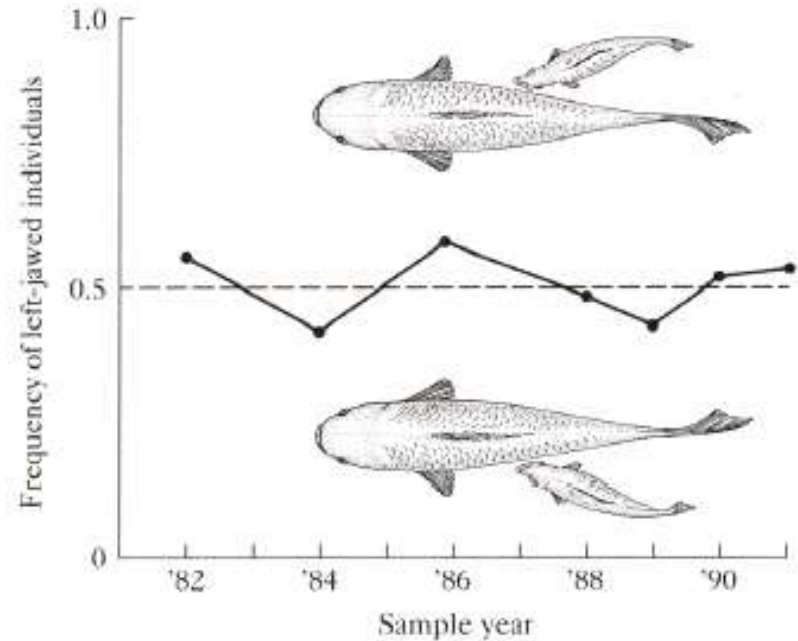
Стабилизирующий отбор – отбор против крайних значений признака, когда наибольшую приспособленность имеют особи со средними значениями признака. Отбраковываются отклонения.





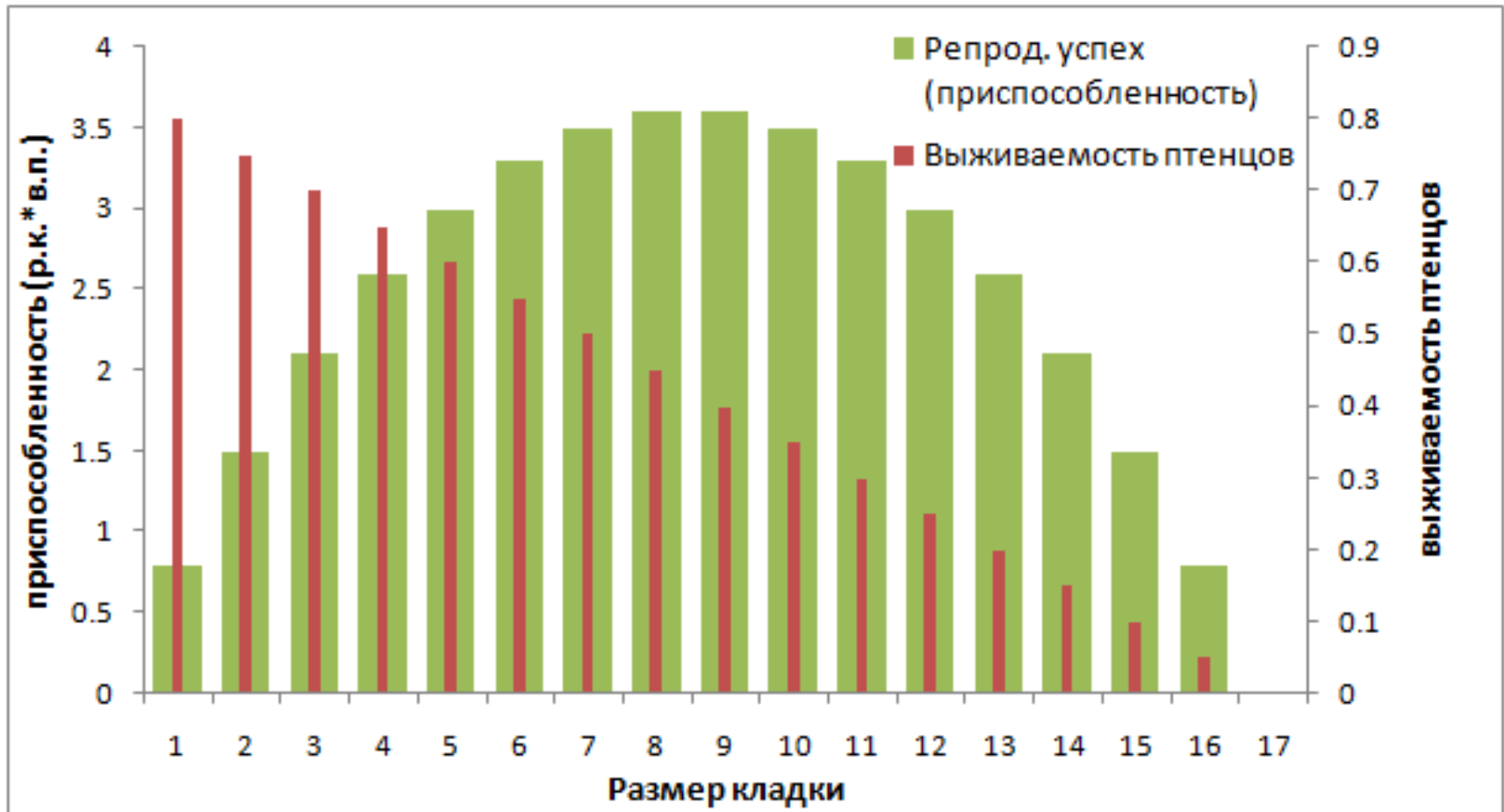
Dorsal view of right-bending (left) and left-bending (right) mouth morphs of the scale-eating cichlid fish, *Perissodus microlepis*, from Lake Tanganyika.

Hyuk Je Lee, Valentin Heim, Axel Meyer, 2015. Genetic and environmental effects on the morphological asymmetry in the scale-eating cichlid fish, *Perissodus microlepis*



**Частотно-зависимый
балансирующий отбор**

Простейший пример стабилизирующего отбора.



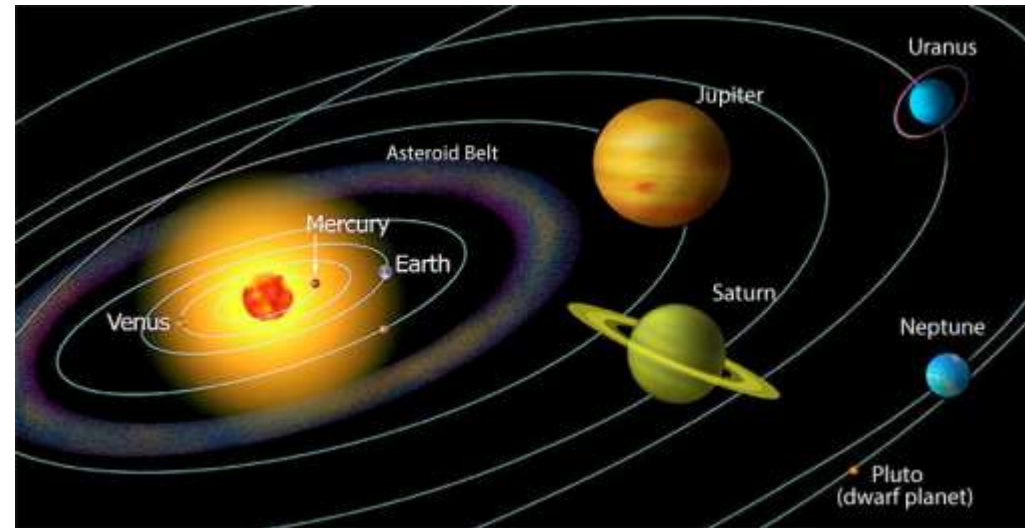
Если вспомнить, что фенотип зависит не только от генов, но и от переменчивой среды и «случайного шума» (да и гены склонны мутировать), то становится ясно,

что с.о. должен способствовать накоплению наследственных изменений (мутаций), **повышающих устойчивость развития** (надежность/точность реализации «нормального» фенотипа невзирая на все помехи).

Помехоустойчивость

- Важнейшее свойство биологических систем – способность противостоять всевозможным помехам.
- Помехи внутренние – мутации, внешние – изменения среды + в клетке всегда существует некоторый уровень хаотичности на молекулярном уровне, в организме – на клеточном уровне...
- Поскольку все эти виды помех – абсолютно неизбежны, неустойчивые организмы будут погибать или оставлять меньше потомства (отсеиваться стабилизирующим отбором).
- Поэтому рост помехоустойчивости – одно из неизбежных следствий отбора. Должны развиваться средства повышения устойчивости.

Отбор на устойчивость - не только в биологии



- «Гармония небесных сфер». Почему все большие планеты в Солнечной системе имеют устойчивые орбиты, не падают на Солнце и не сталкиваются друг с другом? Что это – чудо? случайность?
- Отбор на устойчивость нередко приводит к упорядочиванию
- Особенность биологических систем: «память» (наследственность), поэтому результаты отбора могут запоминаться и накапливаться. Это делает отбор на устойчивость не однократным (как в примере с планетами), а последовательным, «накопительным».

Защита от одного типа помех нередко защищает и от других типов помех

- Прочные покровы, оболочка: может развиваться, например, для защиты от высыхания, но будет автоматически защищать и от многого другого.
- Белки, устойчивые к перепадам температуры, автоматически оказываются также и устойчивыми к мутациям.

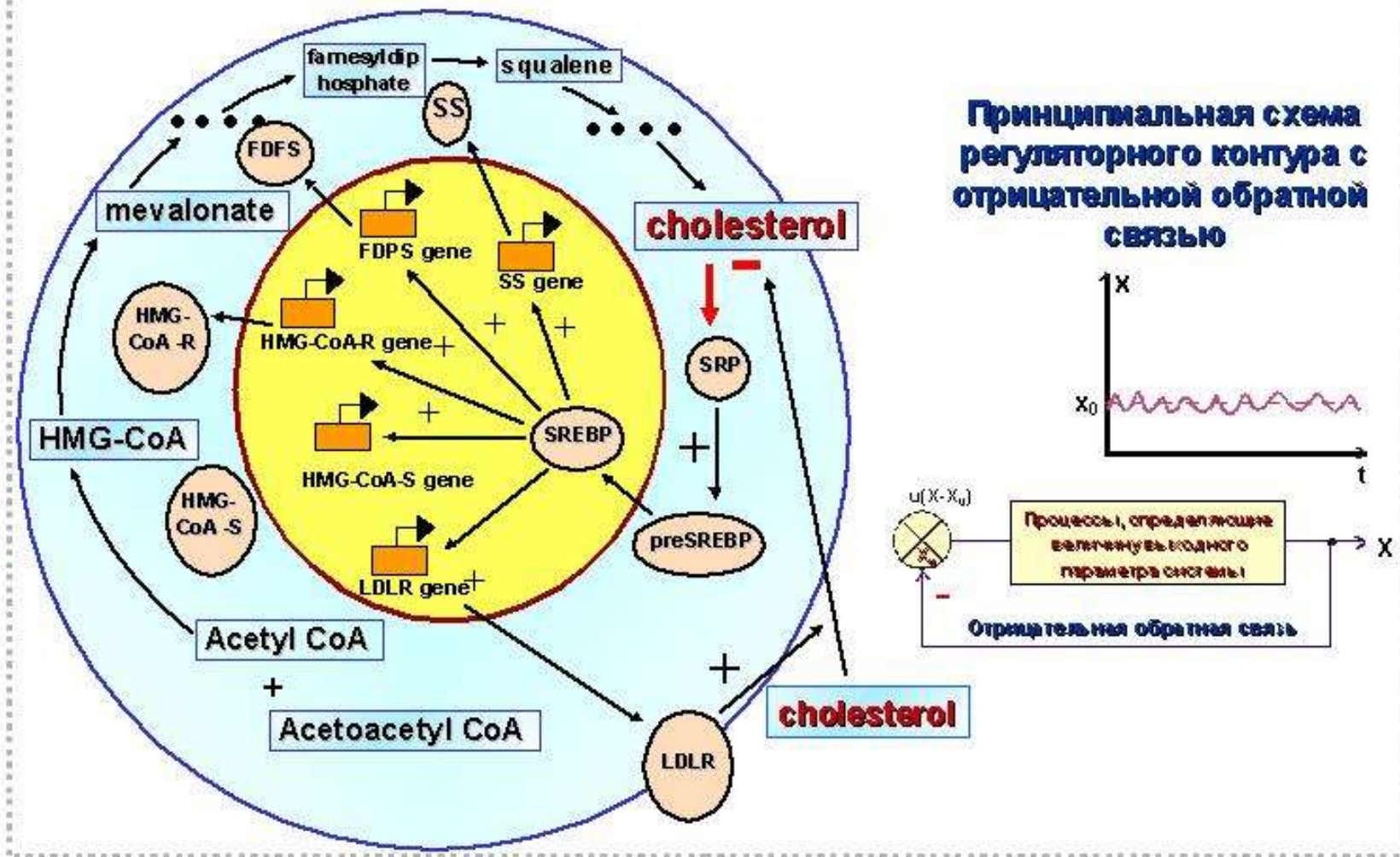
Связь изменчивости и помехоустойчивости

- Помехоустойчивость делает многие наследственные вариации безвредными или вовсе не проявляющимися в фенотипе. Поэтому она способствует накоплению наследственной изменчивости, в том числе так называемой «скрытой» изменчивости.
- Выход из строя механизмов поддержания помехоустойчивости может привести к взрывообразному росту видимой изменчивости.
- Накопленная изменчивость делает организмы «эволюционно пластичными», то есть способными быстро приспосабливаться к новым условиям.
- Получается, что стабилизирующий отбор, повышая стабильность онтогенеза (фенотипа), тем самым делает его более «эволюционно пластичным».

Примеры механизмов поддержания устойчивости

- 1) Регуляторные контуры с отрицательной обратной связью
- 2) «Избыточность», дублирование функций
- 3) Белки-шапероны

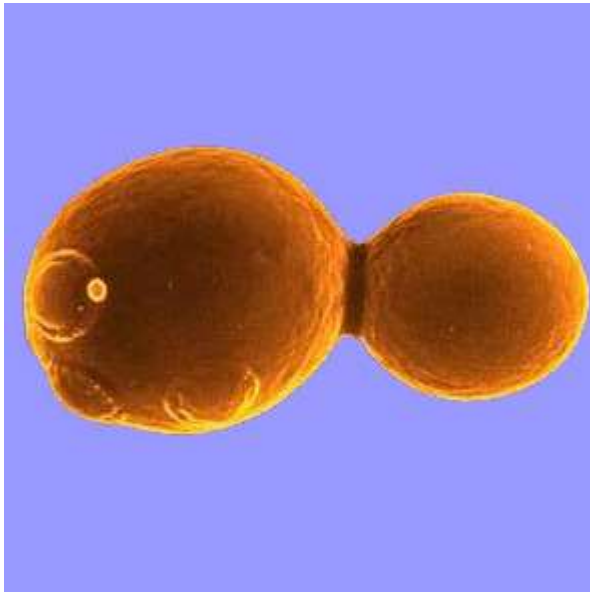
БАЗА ДАННЫХ GENENET: ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ ГЕННОЙ СЕТИ БИОСИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА В КЛЕТКЕ (РЕГУЛЯЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ)



SRP – sterol regulated protease
 (из работ группы Н.А.Колчанова, ИЦИГ РАН, Новосибирск)

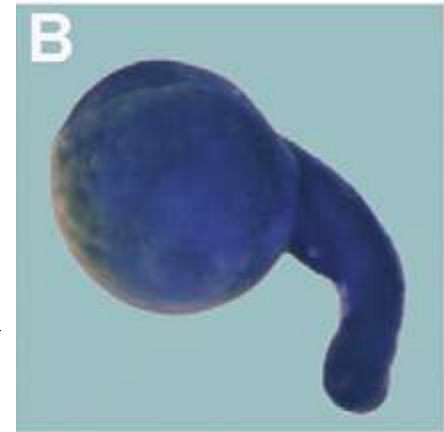
«ИЗБЫТОЧНОСТЬ»

Кажущаяся «избыточность» многих биосистем на самом деле является средством повышения помехоустойчивости



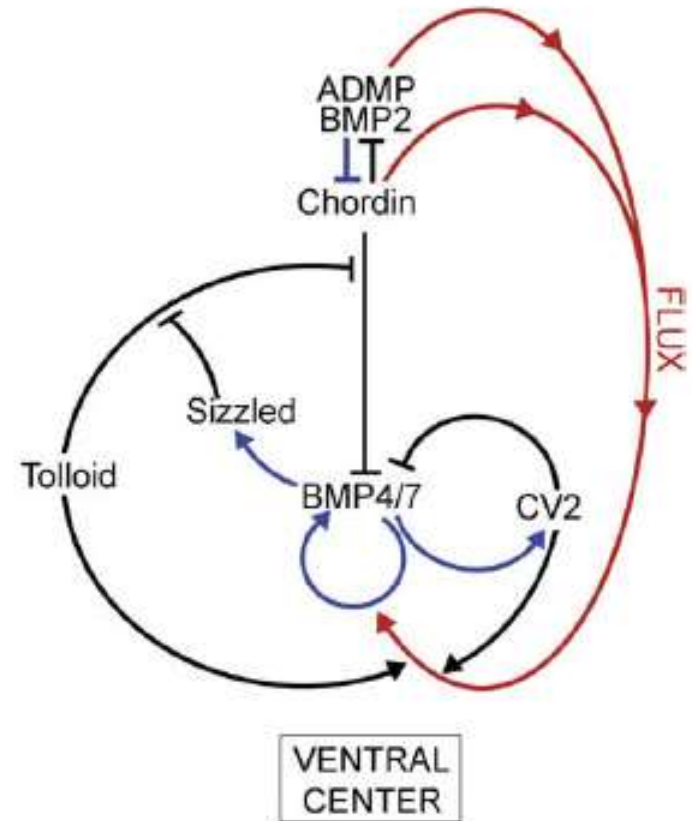
- Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*: около 6000 генов в геноме.
- Однако удаление 4000 из них не только не смертельно, но даже не сказывается на жизнеспособности дрожжей.
- Удаление еще 1000 генов снижает жизнеспособность, но не приводит к гибели.
- Только 1000 генов из 6000 - абсолютно необходимы для выживания.
- Экспериментально показано, что «ненужные гены» не нужны только при росте дрожжей в стандартных лабораторных условиях. Практически все эти гены оказались полезными при росте в тех или иных нестандартных условиях (защита от ядов, синтез недостающих питательных веществ)

Отрицательные обратные связи поддерживают стабильность дорзовентрального градиента BMP, от которого зависит дорзовентральная «разметка» эмбриона. Нарушения этих связей могут приводить, например, к развитию эмбрионов, целиком покрытых нервной тканью (общая «дорзализация») или вообще без ЦНС (общая «вентрализация»)



Wnt → DORSAL ORGANIZER Организатор Шпемана

Fig. 9 – An extracellular biochemical network of interacting proteins explains self-regulation of the *Xenopus* embryonic field. The dorsal organizer and the ventral center communicate with each other through secreted proteins that bind to each other, inhibiting or activating the BMP gradient. The two centers self-adjust to signaling changes in one another because of this opposite transcriptional control by BMPs. For example, when BMP levels increase, this causes an increase in Sizzled expression, which is an inhibitor of the Tolloid metalloproteinase that degrades Chordin. Thus, when Sizzled increases, Chordin levels increase, inhibiting BMP signaling and restoring the gradient. Red arrows denote the flux of Chordin/ADMP/BMP2 complexes from dorsal to more ventral regions. Mathematical modeling suggests that this Chordin-mediated flow of BMP is essential for the resilience of the gradient. (De Robertis, 2009. *Spemann's organizer and the self-regulation of embryonic fields*)



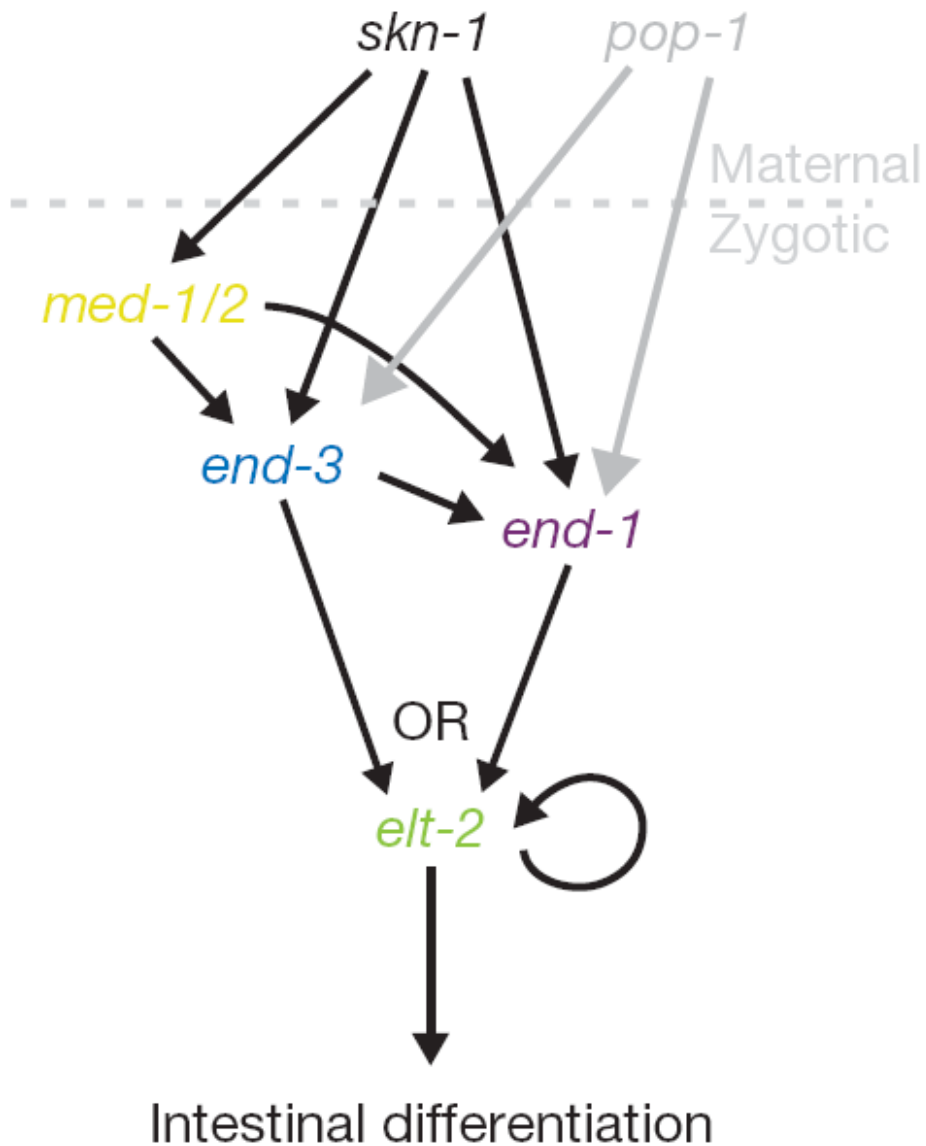


Схема регуляторного каскада, запускающего процесс дифференциации клеток кишечника у *C. elegans*.

Белковый продукт гена *skn-1* активирует гены *med-1/2*, *end-3* и *end-1*. Два последних гена активируют ген *elt-2*, который, в свою очередь, включает сотни генов, необходимых для превращения бластомеров в клетки кишечника.

Несмотря на простоту этого регуляторного каскада, в нём много «избыточности»: активация одного и того же гена осуществляется не одним, а несколькими параллельными путями.

Искусственное упрощение такой «избыточной» системы может привести к **хаотизации фенотипа** («мутации с неполной пенетрантностью»)

Помехоустойчивость



- Даже при самых грубых нарушениях онтогенез как будто «пытается выправиться» и всё равно прийти к чему-то гармоничному

Эквифинальность

- Если разрезать бластулу пополам, из каждой половинки развивается целый головастик (нужно только, чтобы в обеих половинках было по кусочку организатора Шпемана)

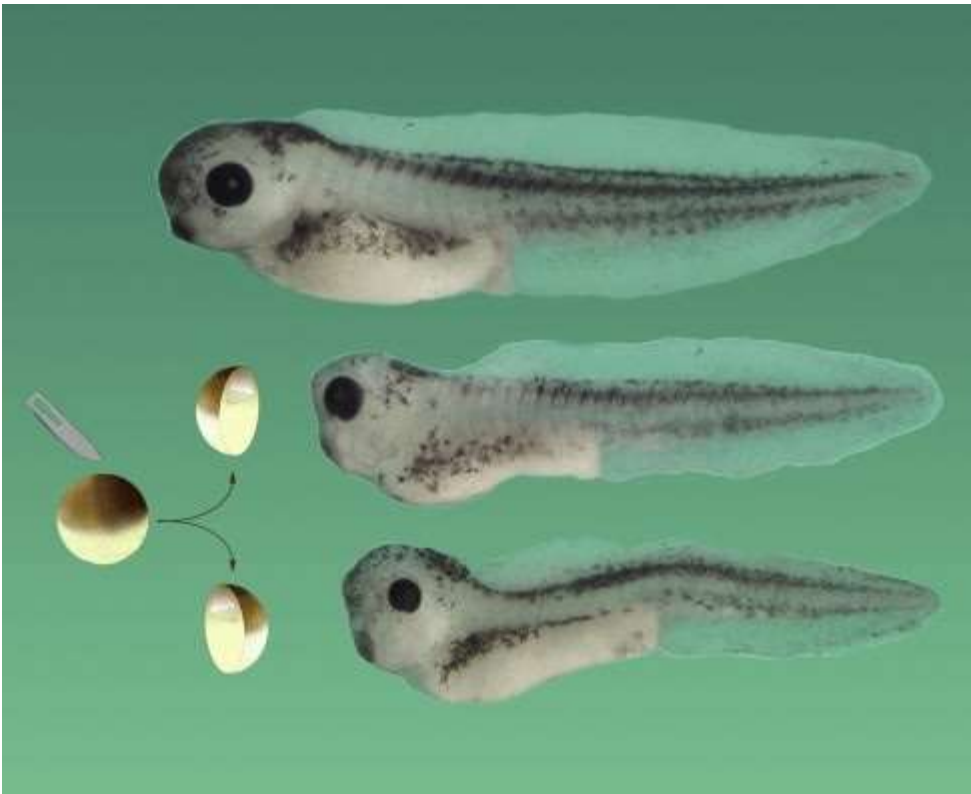
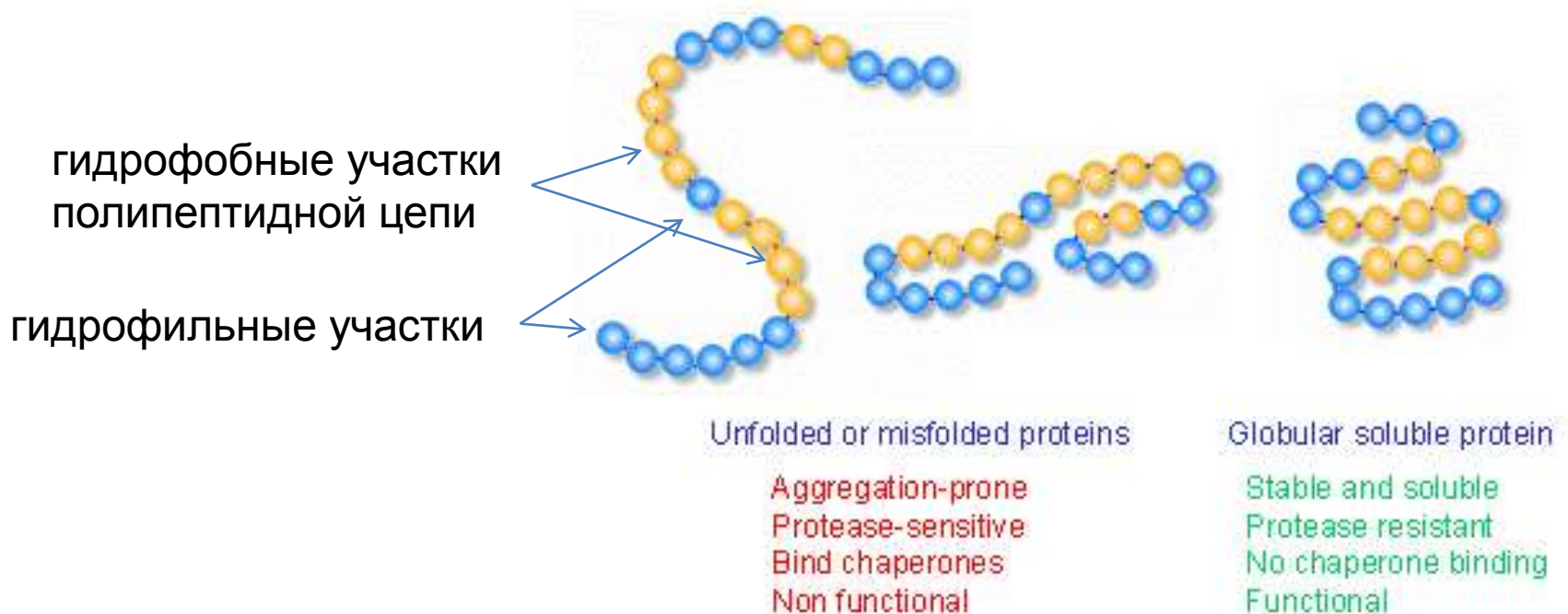


Fig. 2. In *Xenopus*, the blastula constitutes a self-differentiating morphogenetic field, in which cells are able to communicate over long distances. When the blastula is bisected with a scalpel blade, identical twins can be obtained, provided that both fragments retain Spemann's organizer tissue. Thus a half-embryo can regenerate the missing half. In humans, identical twins are found in three out of 1000 live births, and usually arise from the spontaneous separation of the inner cell mass of the blastocyst into two. A normal tadpole is shown on top, and two identical twins derived from the same blastula below, all at the same magnification. Reproduced from [De Robertis, 2006](#) (E.M. De Robertis, 2009)

- То, что отбор, как правило, создает адаптации не «по минимуму», а «с запасом» – нормально и ожидаемо.

Шапероны – одна из универсальных адаптаций для повышения помехоустойчивости.

- Шапероны - белки, помогающие другим белковым молекулам принять «правильную» трехмерную конфигурацию.
- Есть практически у всех организмов.
- Защищают одновременно и от внешних, и от внутренних помех.
- Не дают проявиться многим мутациям.



Выход из строя шаперона Hsp-90 приводит к массовому появлению (или проявлению) разнообразных уродств и аномалий развития. Развитие становится нестабильным, проявляется «внутренний хаос».



асимметричность – свидетельство того, что в данном случае имеет место не просто проявление скрытой наследственной изменчивости, а именно хаотизация онтогенеза.

Кроме того, есть данные, что Hsp-90 необходим для подавления активности транспозонов (синтез piRNA)

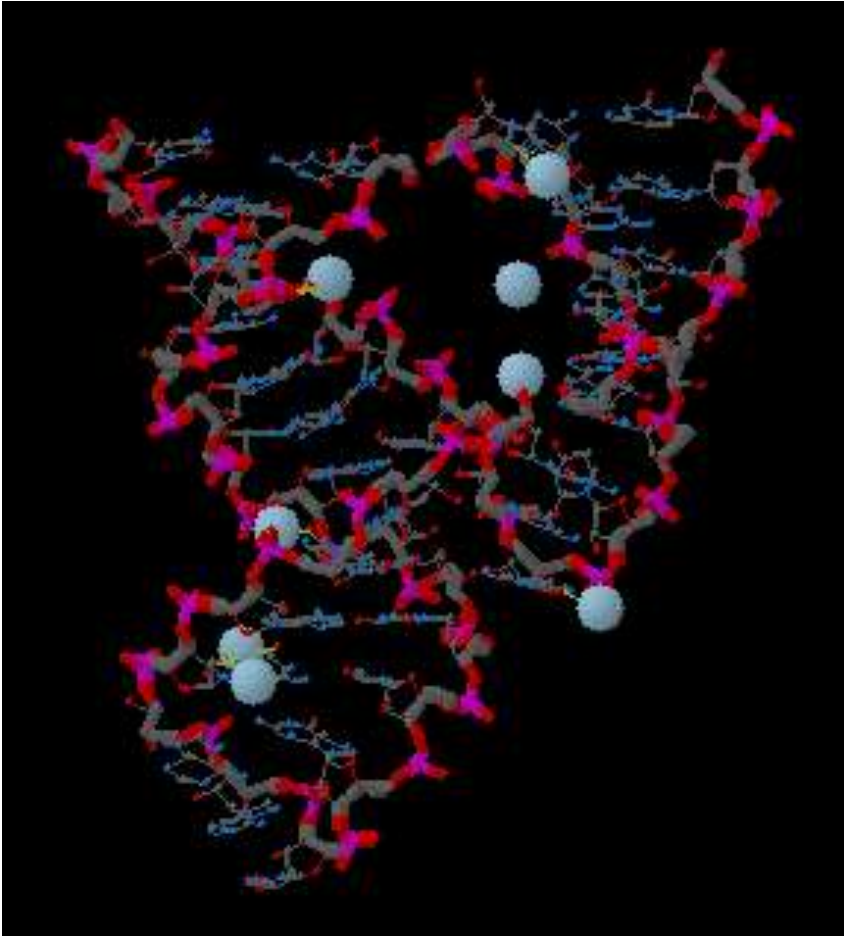
Повторение тезисов по устойчивости, изменчивости и эволюционной пластичности

- Живые существа в целом и отдельные их блоки (подсистемы) обладают высокой «помехоустойчивостью»
- Естественный отбор (стабилизирующий) поддерживает развитие адаптаций, повышающих устойчивость к «помехам», в частности, к потенциально вредным мутациям.
- Благодаря помехоустойчивости в генофонде свободно накапливаются мутации, которые до поры до времени не влияют на приспособленность (остаются нейтральными) или вовсе не проявляются (скрытая изменчивость)
- Некоторые мутации, бывшие нейтральными в прежних условиях, могут оказаться полезными при изменении среды. Чем больше таких мутаций накопилось в генофонде, тем больше шансов, что какие-то из них «пригодятся» в новых условиях.
- Таким образом, отбор, «пытаясь» сделать организмы устойчивыми, делает их пластичными.

Эксперимент, подтверждающий, что скрытая изменчивость действительно помогает приспособливаться к новым условиям

Eric J. Hayden, Evandro Ferrada, Andreas Wagner. Cryptic genetic variation promotes rapid evolutionary adaptation in an RNA enzyme // Nature. 2011. V. 474. P. 92–95.

Рибозимы – молекулы РНК, способные, подобно белкам-ферментам, выполнять «активную работу», то есть катализировать различные реакции.



Трехмерная структура простейшего рибозима «hammerhead». Этот рибозим опознает «субстрат» (молекулу РНК с определенной последовательностью нуклеотидов) и разрывает ее в определенном месте.

hammerhead ribozyme

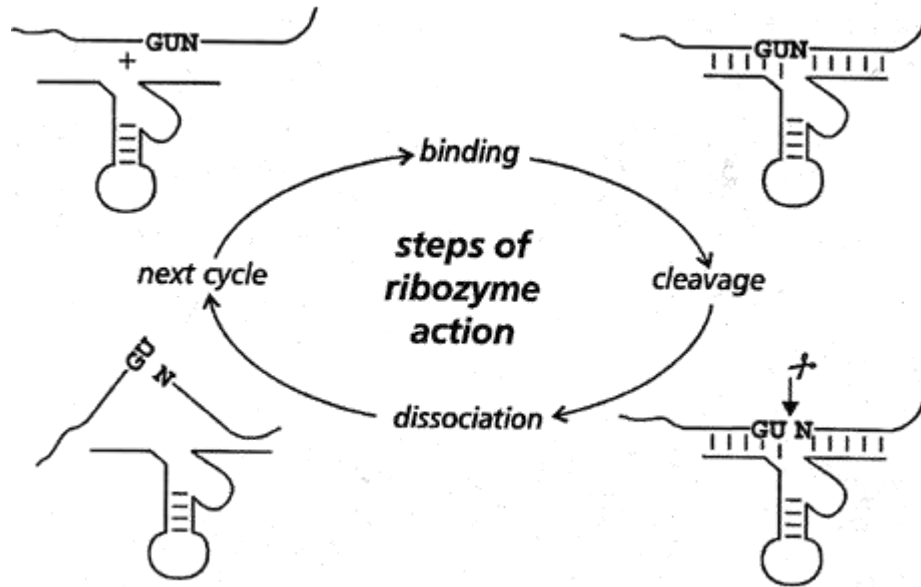
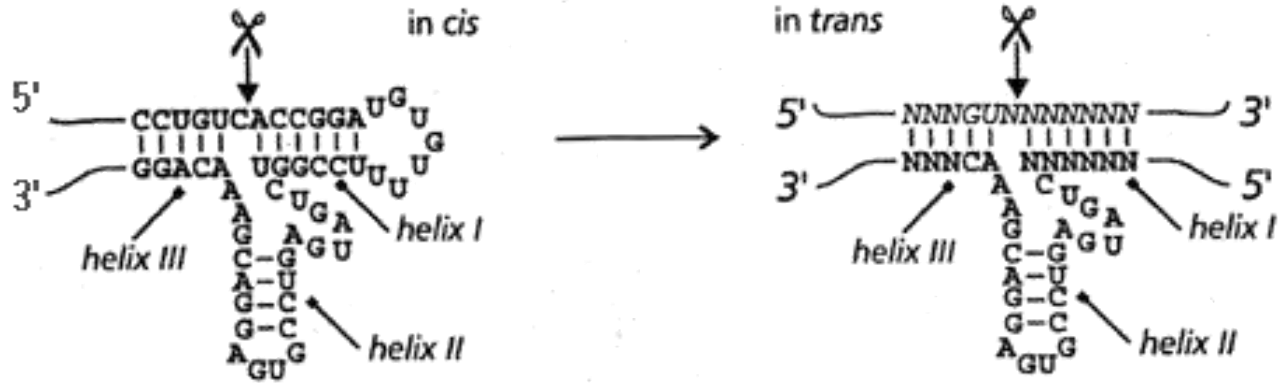
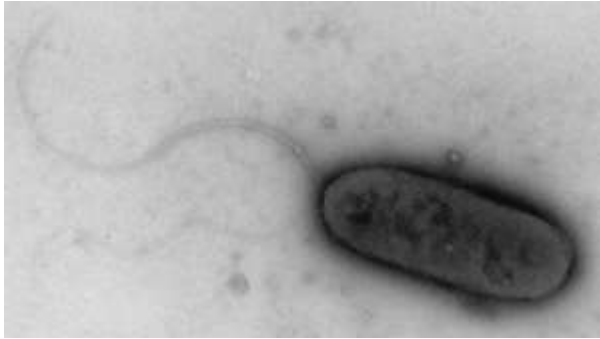
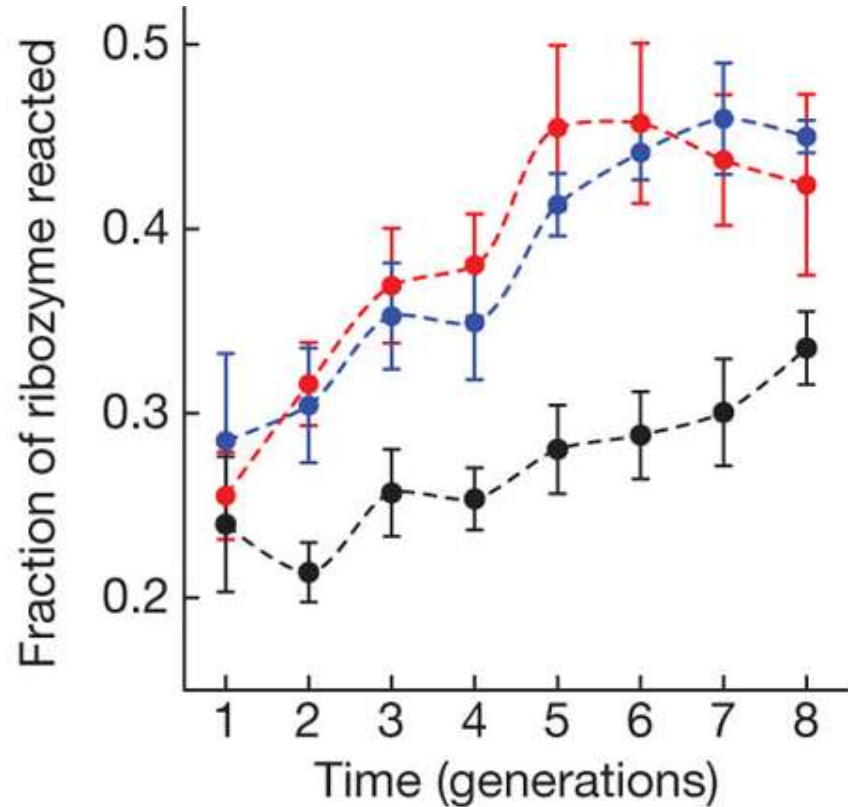


Схема действия рибозима hammerhead



Бактерия *Azoarcus*, у которой имеется рибозим Azo.

- Две подопытные популяции рибозимов А и В «жили» и размножались (при помощи белковых ферментов) 10 поколений.
- Проводился очищающий отбор, нейтральные мутации свободно накапливались.
- При смене условий популяции А и В приспособились быстрее и лучше, чем популяция, состоящая из одинаковых рибозимов дикого типа.



Приспособление популяций А (красные кружки), В (синие) и WT (черные) к новому субстрату. По горизонтальной оси — поколения, по вертикальной — приспособленность, измеряемая долей рибозимов, которым удалось разрезать субстрат.

О возможности формирования новых адаптаций путем дестабилизации онтогенеза с последующей фиксацией («генетической ассимиляцией») уклонений (морфозов), оказавшихся полезными

«эпигенетическая теория эволюции»

Две модели появления эволюционных новшеств

1. Простейшая «классическая» модель

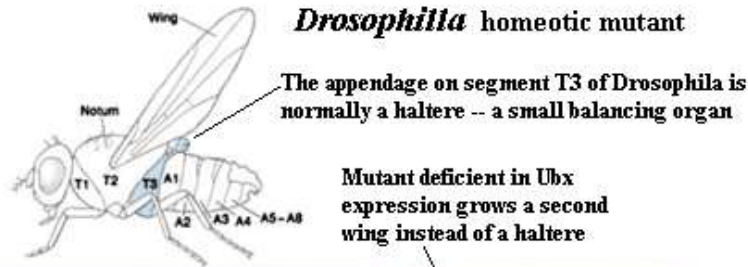
- Сначала происходит случайная мутация (изменение ДНК).
- Эта мутация неким вполне определенным образом проявляется в фенотипе.
- Если изменение фенотипа повысило приспособленность организма (эффективность передачи им своих генов следующим поколениям), то частота встречаемости изменившегося гена в популяции будет расти. Этот автоматический процесс известен под названием «естественного отбора».
- В итоге мутация может зафиксироваться, и новый фенотипический признак станет «нормой» для всех особей.

Впрочем, фенотипическое проявление мутации не всегда является «вполне определенным». Например, бывает **неполная пенетрантность**.

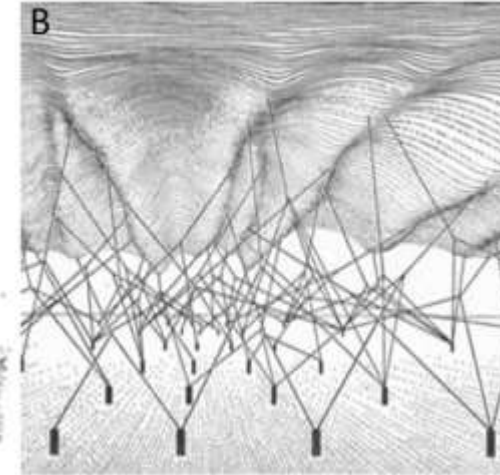
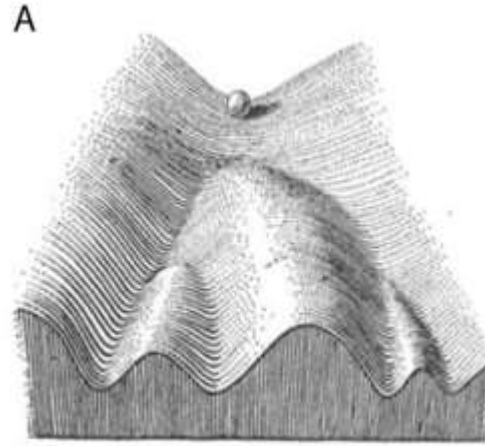
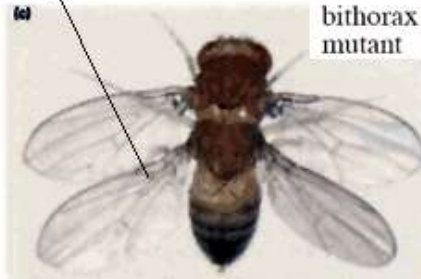
Гены влияют не непосредственно на признаки взрослого организма, а на их развитие в онтогенезе. Мутация может отклонить ход развития в ту или иную сторону. Однако онтогенез обладает высокой помехоустойчивостью. Низкая пенетрантность многих вредных мутаций — проявление помехоустойчивости онтогенеза.

Генетический контроль онтогенеза не является абсолютным. При одном и том же геноме фенотип может варьировать под действием факторов среды и даже просто случайно.

Влияние мутаций и изменений внешних условий может быть очень похожим. Одно и то же изменение фенотипа можно получить и в результате мутации, и в результате изменения среды (ubx и эфир)



Mutant deficient in Ubx expression grows a second wing instead of a haltere



Возникает впечатление, что у организма как бы уже имеется потенциально возможный альтернативный путь развития, который приводит к формированию нового признака (даже если в нормальных условиях этот путь никогда не реализуется). Нужно лишь подобрать условия — внешние (температуру, хим. состав среды...) или внутренние (набор мутаций) — в которых эта альтернативная программа сработает.

Более того, если вести отбор мух на «чувствительность» к эфиру, можно вывести линию, у которой фенотип bithorax формируется даже без эфира. Получается **генетическая ассимиляция морфоза** – «приобретенный» признак как бы вписывается в геном, становится «врожденным».

Потому что такой отбор – это по сути отбор на «разболтанность», ненадежность системы регуляции экспрессии *Ubx* в третьем сегменте груди. В итоге получаем мух, у которых эта экспрессия вообще отсутствует. И никакого ламаркизма, всё по Дарвину.

Gibson & Hogness, 1996. Effect of Polymorphism in the *Drosophila* Regulatory Gene *Ultrabithorax* on Homeotic Stability

Development is buffered against unpredictable environmental and genetic effects. Here, a molecular genetic analysis of one type of developmental homeostasis, the establishment of thoracic segmental identity under the control of the *Ultrabithorax* (*Ubx*) gene in *Drosophila melanogaster*, is presented. Flies were artificially selected for differential sensitivity to the induction of bithorax phenocopies by ether vapor. The experiments demonstrated that increased sensitivity to ether correlated with a loss of expression of *UBX* in the third thoracic imaginal discs and that a significant proportion of the genetic variation for transcriptional stability can be attributed to polymorphism in the *Ubx* gene.

На основе подобных фактов многие теоретики полагают, что именно онтогенез (как сложная помехоустойчивая система развития) является главным действующим лицом эволюционной драмы.

М. А. Шишкин: «Эпигенетическая теория эволюции». Согласно этой теории, основной механизм формирования эволюционных новшеств отличается от классической схемы и выглядит примерно так:

Две модели появления эволюционных новшеств

2. Модель ЭТЭ

- Внешнее воздействие (напр., резкое изменение среды) приводит к дестабилизации онтогенеза.
- Это приводит к появлению разнообразных «морфозов» – аномальных фенотипов (реализуются доселе скрытые альтернативные пути развития).
- Если какой-то из аномальных фенотипов окажется «удачным» (адаптивным в новых условиях), отбор в дальнейшем будет закреплять мутации, повышающие вероятность реализации именно этого альтернативного пути развития. В результате аномалия станет новой нормой. Это называют «генетической ассимиляцией морфозов».
- В ходе стабилизации новой нормы возникают новые скрытые альтернативные пути развития, которые смогут реализоваться при следующем «кризисе».

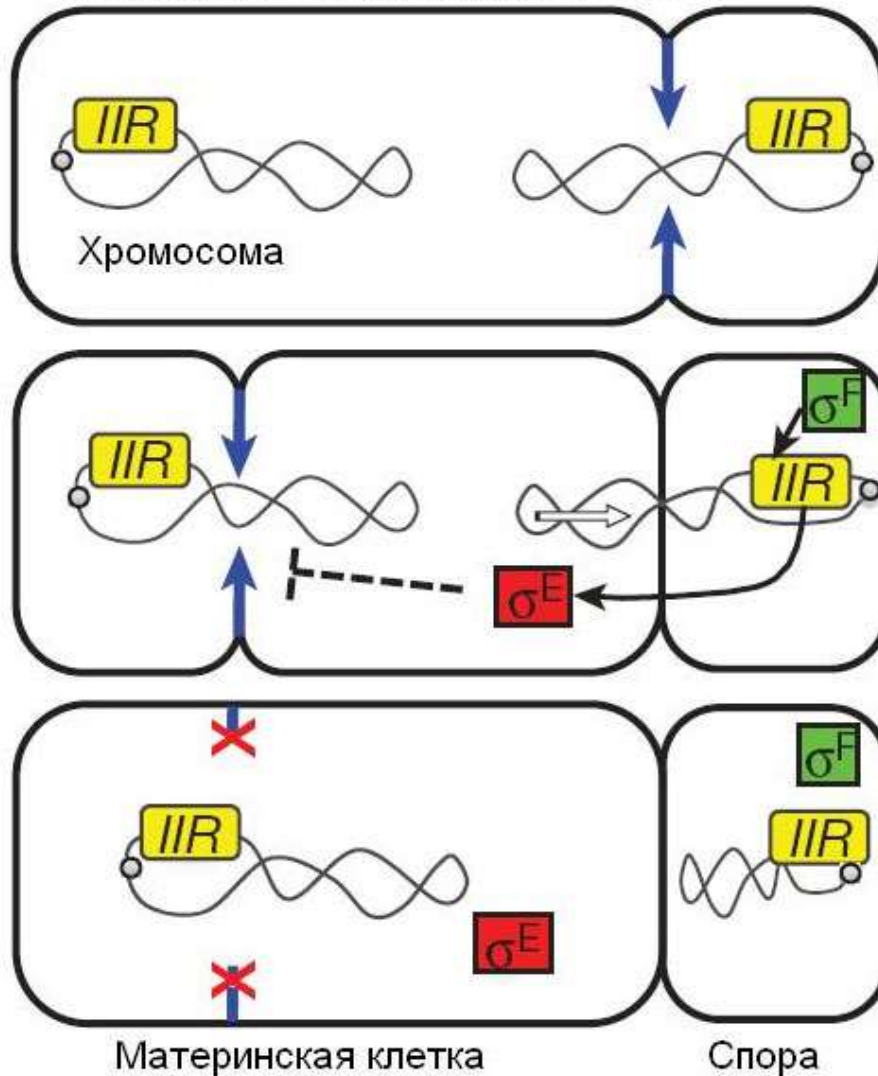
Особенность этой модели в том, что эволюционное преобразование не начинается с генетических изменений, а заканчивается ими.
«Эволюционные изменения начинаются с фенотипа и распространяются по мере их стабилизации в направлении генома, а не наоборот» (М.А.Шишкин)

...in the classical view, genetic mutations precede the corresponding phenotypes, while according to the second view, phenotypes precede the corresponding mutations, which could arise after a number of generations, and then be fixed... this model recalls... “the Baldwin effect,” simultaneously postulated in 1896 by Baldwin (1896), Lloyd Morgan (1896) and Osborn (1896), and always considered of low significance among evolutionary processes. (L. Fanti et al., 2017. Canalization by Selection of de Novo Induced Mutations)

Это не ламаркизм, т.к. «фиксация изменений в геноме» происходит на основе дарвиновского механизма, то есть путем закрепления отбором случайных мутаций.

Чего этой теории не хватает — так это хороших примеров и исследований, показывающих реальность такого механизма.

Нормальная споруляция у *B. subtilis*



Пример исследования, результаты которого похожи на демонстрацию работоспособности модели ЭТЭ.

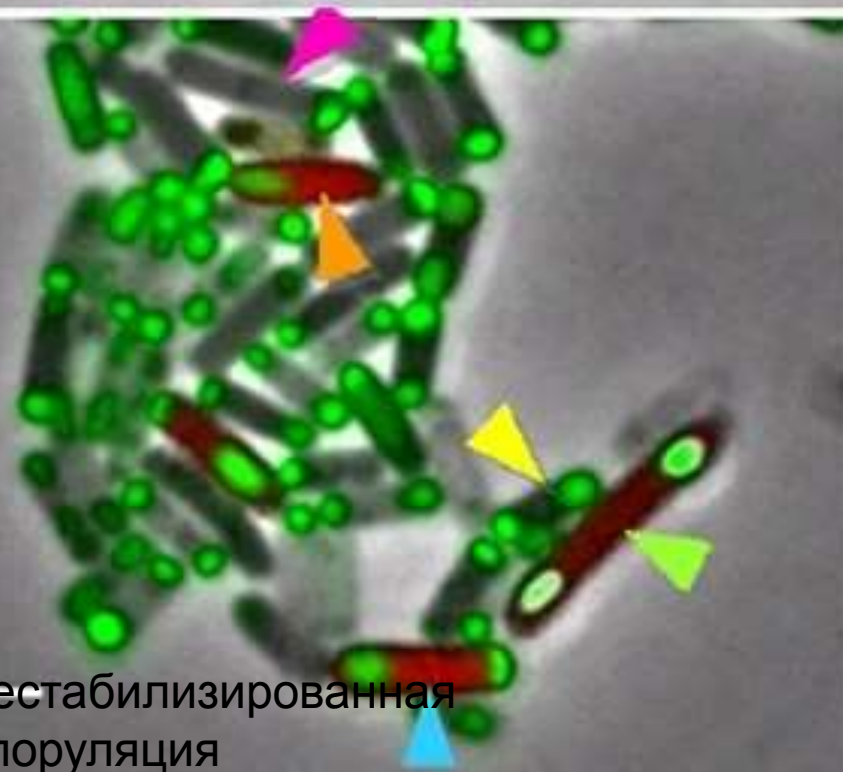
Bacillus subtilis. В плохих условиях эти бактерии производят споры; процесс споруляции хорошо изучен.

В норме регуляторный белок σ^F , образующийся в будущей споре, активирует ген *spoIIR*. Его продукт активирует другой сигнальный белок, σ^E , который блокирует формирование второй септы на противоположном конце материнской клетки.

Синими стрелками показан процесс образования септы, которая отделяет будущую спору от материнской клетки.



дикий тип:
нормальная
споруляция



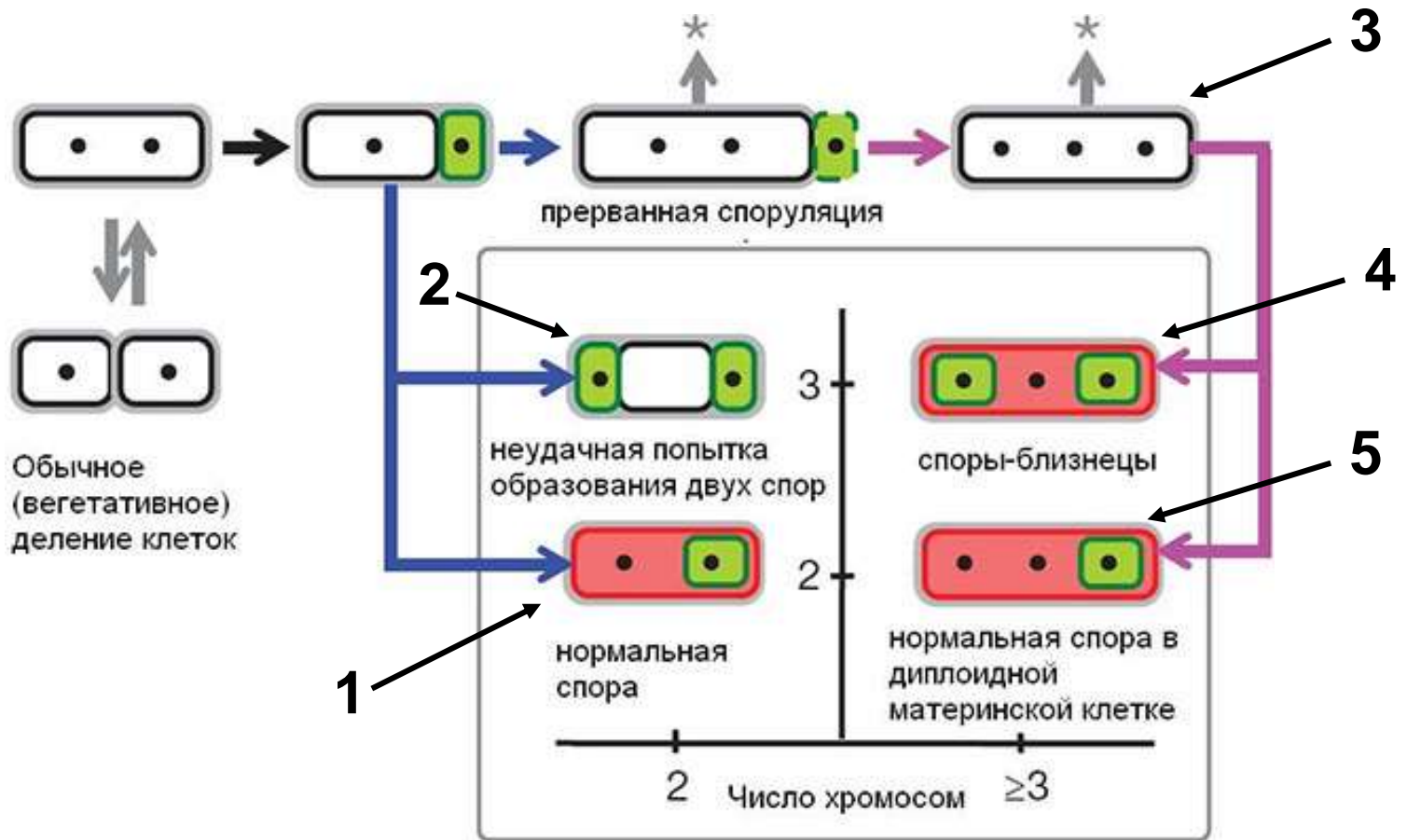
дестабилизированная
споруляция

Сконструировали 53 мутантных штамма. В геном вносились мутации, нарушающие экспрессию *spolIR*. Этот ген необходим, чтобы формирующаяся спора могла передать в материнскую клетку сигнал, блокирующий формирование второй септы.

Хотя мутации были разные, фенотипический эффект у них оказался похожим. Во всех случаях произошла **дестабилизация системы спорообразования.**

1) нормальная споруляция (*оранжевая стрелка*), 2) прекращение начавшейся споруляции (*сиреневая стрелка*), 3) неудачная (приводящая к гибели) попытка образования двух спор в одной материнской клетке (*желтая стрелка*), 4) успешное формирование двух спор-близнецов (*зеленая стрелка*)

Альтернативные пути развития у бактерий с дестабилизированной системой споруляции.

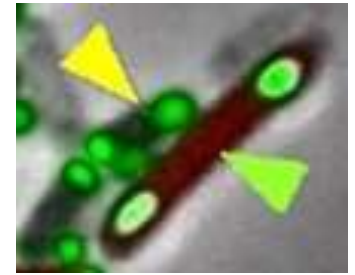


Черные точки - хромосомы. Зеленым цветом выделены формирующиеся споры, красным — материнские клетки. По горизонтальной оси — число хромосом, по вертикальной — число «отсеков», на которые разделилась исходная клетка. Стрелка со звездочкой символизирует возможность возвращения к обычному (вегетативному) размножению путем деления.

Вместо единственного пути развития, который характерен для «диких» бактерий, бактерии-мутанты демонстрируют 5 вариантов развития, причем выбор варианта случаен. Генотип влияет только на вероятность (частоту реализации) каждого из них.

Весь спектр морфозов проявляется в генетически однородных популяциях каждого из 53 мутантных штаммов.

Один из морфозов (образование спор-близнецов) может оказаться полезным — напр., если обычное размножение реализовать трудно и удобнее размножаться спорами.



Итак, дестабилизация онтогенеза «проявила» аномальный путь развития, потенциально полезный. Но он реализуется лишь у небольшой части особей. Может ли он в дальнейшем стабилизироваться (стать нормой)?

Да, может: для этого нужна еще одна мутация, ускоряющая репликацию ДНК. В результате доля клеток, производящих споры-близнецы, возрастает от долей процента до 30%.

Дестабилизация развития может облегчать формирование новых адаптаций. Она «перекидывает мостик» от одного стабильного состояния к другому, что ценно, когда переход нельзя осуществить за счет одной мутации («перепрыгнуть пропасть одним прыжком»).

Исследование показывает реалистичность сценария, предлагаемого ЭТЭ.

Но все же это пока больше похоже на экзотику, чем на магистральный путь эволюции.