

Теория эволюции (введение в эволюционную биологию)

Александр Владимирович Марков
кафедра Биологической эволюции

контакт: markov_a@inbox.ru

Полторы пары ($45 \cdot 3 = 2 \text{ ч } 15 \text{ мин}$)

Начало 9:50

Окончание 12:30 (всего 2 ч 40 мин)

На перерывы – 25 мин.

У нас будет так:

Перерыв 11:00 – 11:10, окончание лекции 12:15

Перед перерывом, в 10:50, будет даваться письменный контрольный вопрос на понимание материала лекций.

Оценивание:

хороший ответ +2

плохой ответ +1

нет ответа или полный бред 0

жульничество (напр., написание за отсутствующего) -2 (обоим)

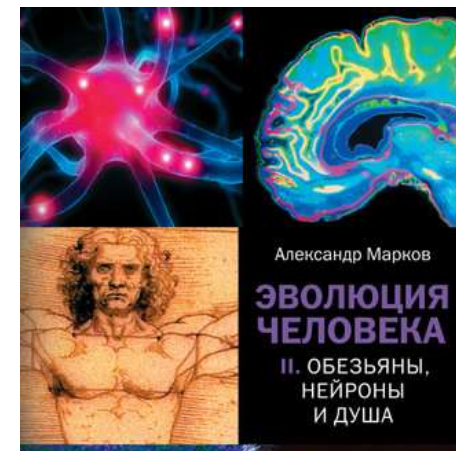
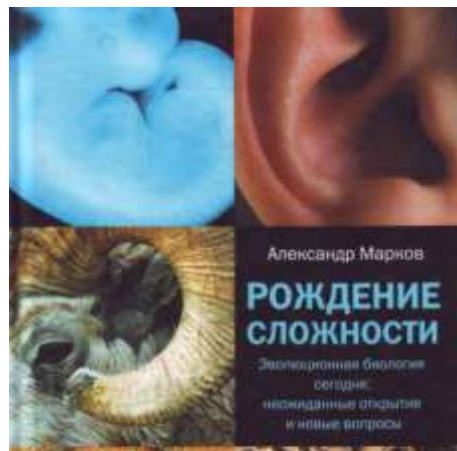
Три составные части курса

- Лекции
- Семинары (+ источники, которые будут рекомендованы ведущими семинаров)
- Учебник А.С.Северцова →



- дополняют, но не заменяют друг друга
- разные взгляды, интерпретации, расстановка акцентов, способы изложения – более объемная картинка, меньше догматизма.

То понимание эволюции, которое лежит в основе лекционного курса, в общем соответствует тому, что изложено в этих пяти книгах. Рекомендуется к прочтению.



← официальное учебное пособие по курсу

Хорошие научно-популярные книги по теме курса:

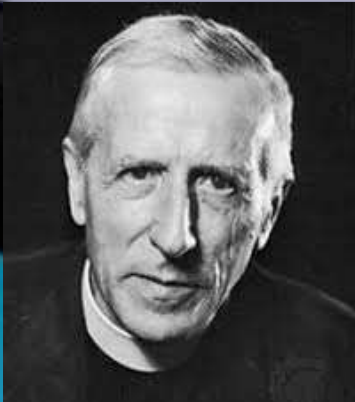
- Ричард Докинз: «Эгоистичный ген», «Слепой часовщик», «Расширенный фенотип», «Рассказ предка»
- Шон Кэрролл: «Приспособиться и выжить», «Бесконечное число самых прекрасных форм»

*"Nothing in biology makes sense except
in the light of evolution"*
- Theodosius Dobzhansky



(Evolution) is a general postulate to which all theories, all hypotheses, all systems must hence forward bow and which they must satisfy in order to be thinkable and true. Evolution is a light which illuminates all facts, a trajectory which all lines of thought must follow — this is what evolution is.

- Pierre Teilhard de Chardin



Why study evolution?

A curious aspect of the theory of evolution is that everybody thinks he understands it.



Jacques Monod

1910 - 1976

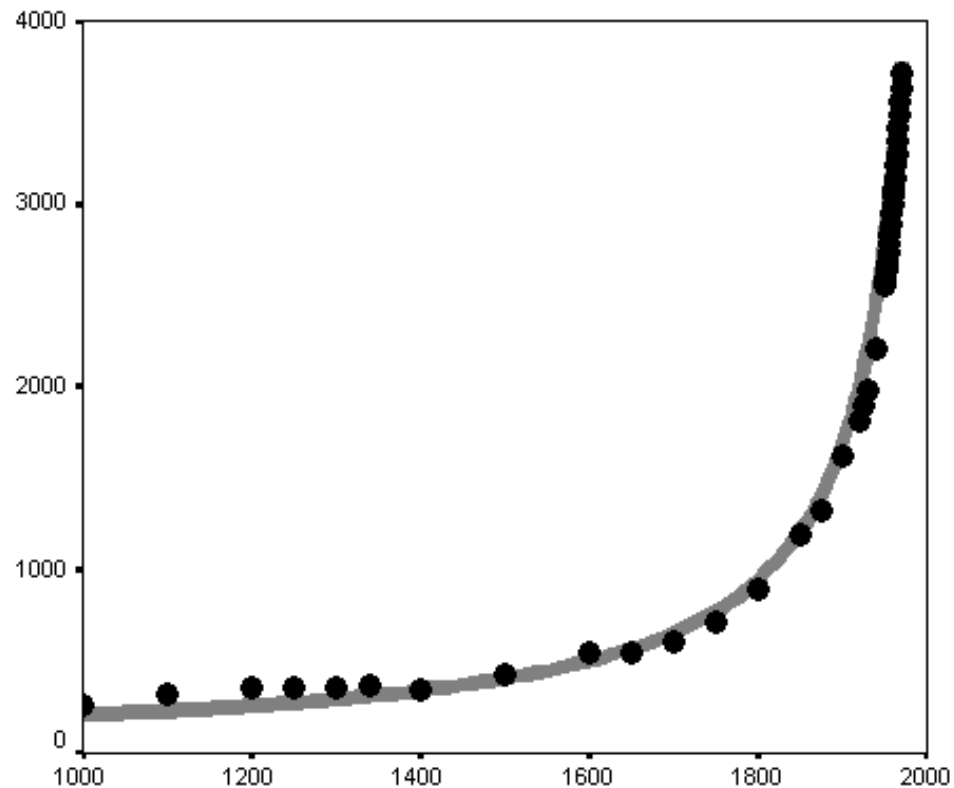
Кратко о практической значимости эволюционной биологии

«Эволюция – невероятно медленный процесс, существенный (заметный) лишь на интервалах в миллионы лет» – распространенное заблуждение.

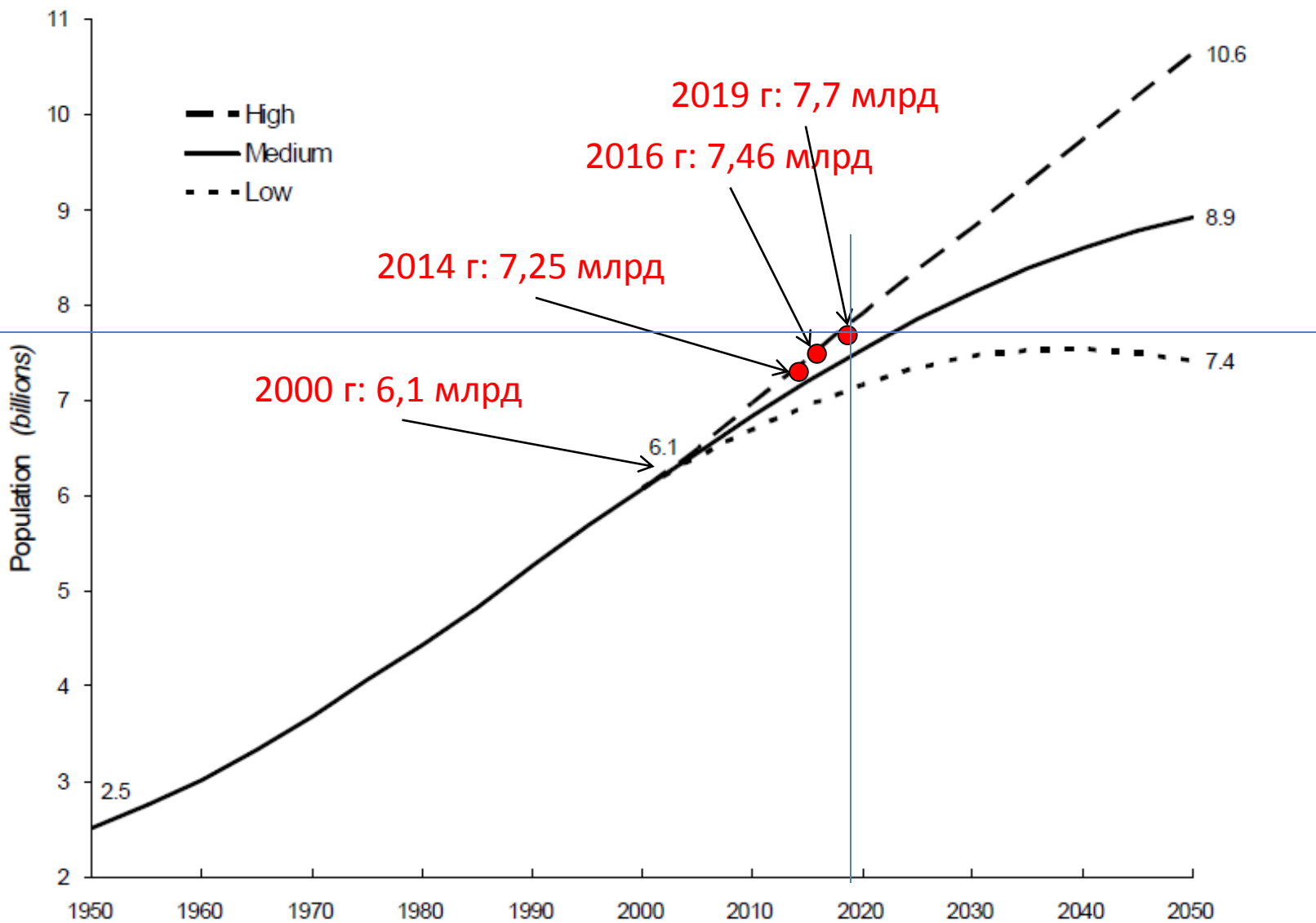
Эволюция – повседневный биологический процесс, актуальный здесь и сейчас. Это важно и для теории (возможность эволюции механизмов эволюции – «отбор на способность лучше эволюционировать»), и для практики.

- Медицина, фармакология. Эволюционная гонка вооружений с паразитами. Если мы перестанем развивать медицину, нас съедят. Эффект Черной королевы (The Red Queen Principle).
- В сельском хозяйстве – такая же ситуация.
- «Прикладная эволюционная биология»

Эволюция, управляемая человеком (обычная селекция, генная инженерия).



Рост населения мира (млн.) 1000 – 1970 гг



United Nations Department of Economic and Social Affairs/Population Division. 2004

Всю эту ораву нужно чем-то кормить

Пример, показывающий, почему знание эволюционной биологии важно для продовольственной безопасности



Пшеница, пораженная грибом *Pyricularia oryzae*. Эпидемия пирикуляриоза пшеницы началась в Южной Америке в 1980-х (верхний снимок), а в 2016 году перекинулась в Бангладеш, погубив посевы на площади 15 000 га (нижний снимок).

продовольственной безопасности

Паразитический гриб *Pyricularia oryzae* вызывает опасное заболевание у риса и др. злаков. Пирикуляриоз пшеницы впервые – в 1985 в Бразилии. Болезнь широко распространилась по Южной Америке. 2016 – проникла в Азию.

Ключевое генетическое изменение, позволившее паразиту перейти на нового хозяина: выход из строя белка PWT3, по которому защитный белок пшеницы Rwt3 распознает паразита.

Ключевую роль сыграло то, что с 1980 года в Бразилии стали выращивать высокопродуктивный сорт пшеницы «Анауак», у которого, как оказалось, нет белка Rwt3.

Освоившись в этом незащищенном сорте, паразитический гриб затем легко перешел на другие, защищенные сорта, для чего ему оказалось достаточно избавиться от одного из своих белков.

Yoshihiro Inoue, Trinh T. P. Vy, Kentaro Yoshida, Hokuto Asano, Chikako Mitsuoka, Soichiro Asuke, Vu L. Anh, Christian J. R. Cumagun, Izumi Chuma, Ryohei Terauchi, Kenji Kato, Thomas Mitchell, Barbara Valent, Mark Farman, Yukio Tosa. Evolution of the wheat blast fungus through functional losses in a host specificity determinant // Science. 2017. V. 357. P. 80–83.

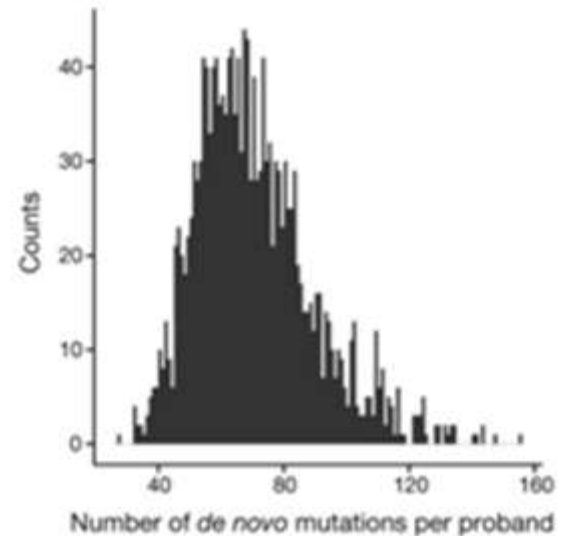
Угроза вырождения

Темп мутагенеза у современных людей: в среднем 70 новых мутаций у каждого новорожденного (*очень много!*) 56 от отца, 14 от матери.

Из них примерно 5% (3 – 4) – вредные (не в эволюционном смысле, а в бытовом: снижают эффективность работы тех или иных систем организма, иммунитет, интеллект и т.д.)

Раньше они были «вредными» также и в эволюционном смысле (снижали приспособленность = репродуктивный успех, вклад в генофонд следующего поколения). Иными словами, отбор их отбраковывал.

Сейчас «очищающий» отбор ослабел, многие мутации перестали снижать приспособленность (все выживают и даже оставляют потомство), но они по-прежнему вредны для нас субъективно (снижают качество жизни). Их бесконтрольное накопление ведет к упадку человечества.



Число людей с разным количеством новых мутаций.

Гены, способствующие получению хорошего образования, отсеиваются отбором



Фильм «Идиократия» изображает мир будущего, в котором из-за отрицательного отбора по интеллекту остались одни дураки. Исследование исландских генетиков показало, что у этой мрачной фантазии есть научные основания.

A. Kong, M.L. Frigge, G. Thorleifsson, H. Stefansson, A.I. Young, F. Zink, G.A. Jonsdottir, A. Okbay, P. Sulem, G. Masson, D.F. Gudbjartsson, A. Helgason, G. Bjornsdottir, U. Thorsteinsdottir, K. Stefansson. Selection against variants in the genome associated with educational attainment // PNAS. Published online before print January 17, 2017.

1. В совр. человеческих популяциях уровень полученного образования обладает **высокой наследуемостью**, то есть сильно зависит от генов. Выявлены десятки аллелей, влияющих на этот признак.
2. Образование, как правило, отрицательно коррелирует с дарвиновской приспособленностью: **образованные люди хуже размножаются**. Это указывает на возможный отбор против «генов образования».
3. Новое исследование, основанное на данных по 110 000 исландцев, родившихся между 1910 и 1975 годами, показало, что **«гены образования» действительно подвергаются отрицательному отбору**.

4. Эти аллели, многие из которых коррелируют также с повышенным интеллектом, крепким здоровьем и долгой жизнью, снижают приспособленность независимо от того, реализовал ли человек обусловленную ими склонность к получению хорошего образования.
5. Исследование подтвердило опасения о том, что эволюция совр. человечества направлена в сторону ухудшения генетического базиса признаков, связанных с интеллектом. Социально-культурное развитие пока компенсирует генетическую деградацию («эффект Флинна»), но со временем ее последствия могут стать существенными.

Table 1. Estimated effects of POLY_{EDU} on fertility traits

Trait	Female			Male		
	<i>n</i>	Effect	<i>P</i>	<i>n</i>	Effect	<i>P</i>
NC	58,560	-0.084	1.0×10^{-43}	50,560	-0.054	2.2×10^{-15}
AGFC	55,208	0.59	5.3×10^{-155}	45,669	0.44	6.2×10^{-57}
AACB	55,208	0.46	1.0×10^{-117}	45,669	0.37	6.5×10^{-50}

POLY_{EDU} is in standard units (SU). NC denotes number of children, AGFC denotes age at first child, and AACB denotes average age at child birth.

число детей

в каком возрасте
рожден первый
ребенок

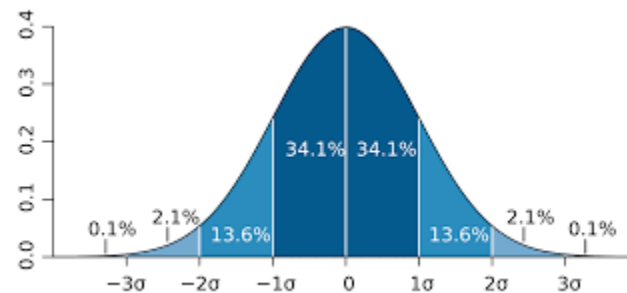
сред. возраст
деторождения

POLY_{EDU} – генетическая предрасположенность к получению образования, основана на анализе всего генома.

Effect – рост POLY_{EDU} на единицу (1 станд. откл.) сопровождается изменением признака на указанную величину.

Т.о., у женщин увеличение POLY_{EDU} на 1 соответствует уменьшению числа детей на 0,084, увеличению возраста рождения первого ребенка на 0,59 лет, а среднего возраста деторождения — на 0,46 лет. Для мужчин: -0,054, 0,44 и 0,37.

2% женщин с самым низким POLY_{EDU} начинают рожать на 2,5 - 3 года раньше и в итоге оставляют на 0,5 ребенка больше, чем 2% женщин с самым высоким POLY_{EDU}.



«Гены образования» резко снижают плодовитость в молодости (до 30 лет). После 30 люди с высоким $POLY_{EDU}$ выходят вперед по плодовитости, но догнать уже не могут. Поэтому суммарный эффект $POLY_{EDU}$ – сильно отрицательный.

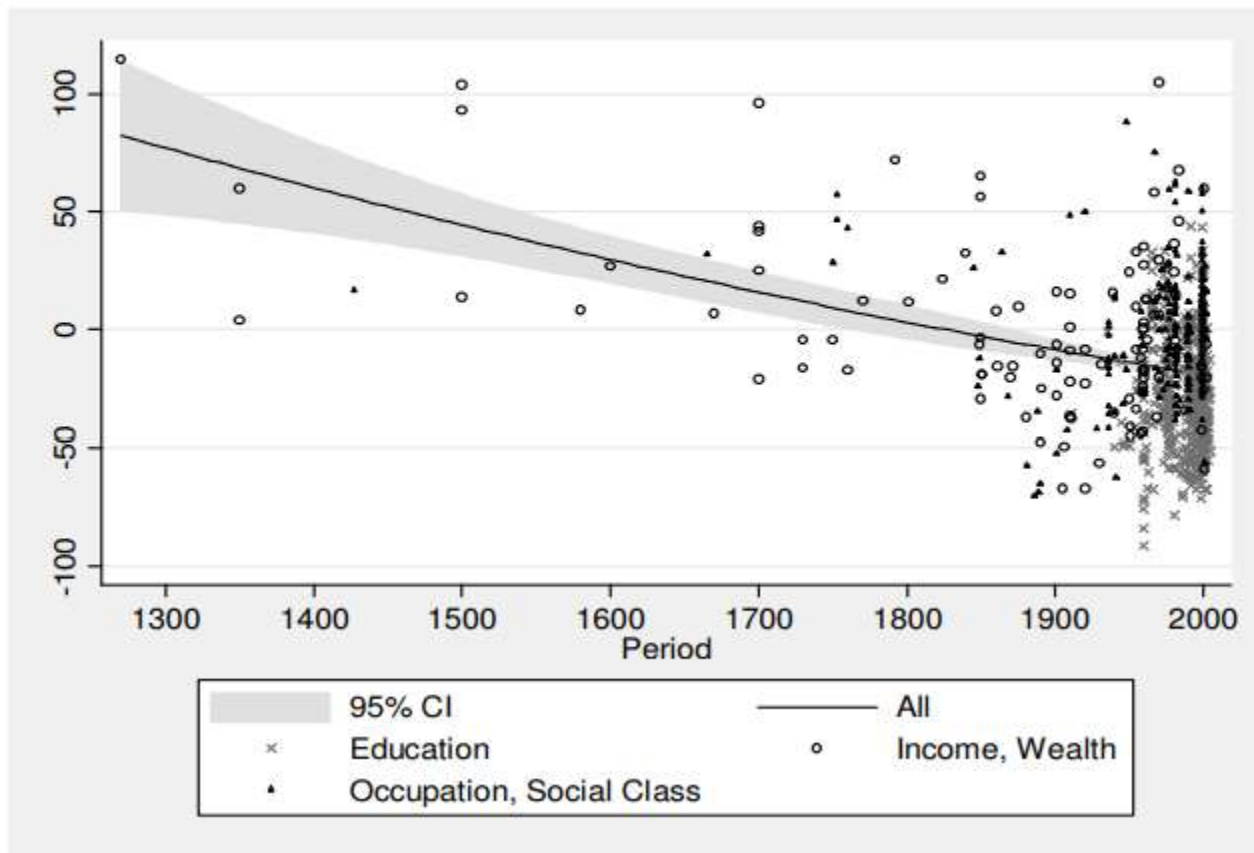
Индивидуальные вклады большинства генов в вариабельность по уровню образования (ЕА) очень малы, поэтому для их изучения размер выборки должен быть больше.

Но некоторые аллели авторы всё же отметили. Напр., один вариант полиморфного локуса rs192818565 негативно влияет на ЕА. При этом он подвергается положительному отбору, то есть повышает дарвиновскую приспособленность (существуют эффективные методы поиска следов отбора в геномах). Известно также, что присутствие этого аллеля коррелирует с невротизмом и уменьшенным объемом черепной коробки.

Как выяснилось, этот явно «плохой» аллель достоверно коррелирует с большим числом детей и ранним началом деторождения.

«это поразительный пример генетического варианта, который ассоциирован с фенотипом, обычно рассматриваемым как неблагоприятный, и одновременно — с повышенной приспособленностью в эволюционном смысле».

Figure 1: Percentage fertility difference, high relative to low status individuals by period. All countries. All Measures. R^2 (adj.) for the fitted curve=0.09

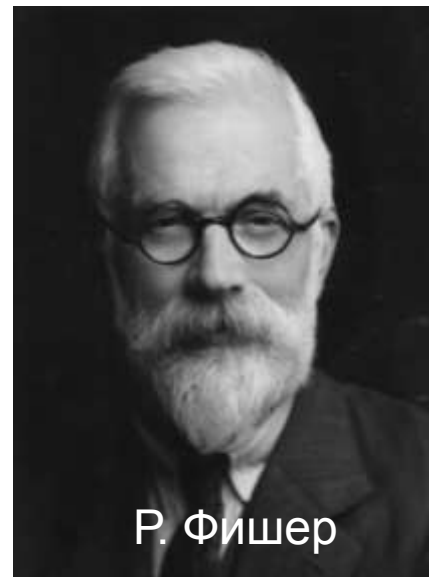
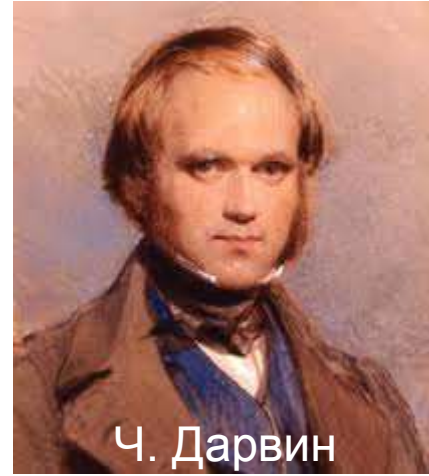


Краткая историческая справка.
«Происхождение видов» и его роль в
умственном развитии человечества.

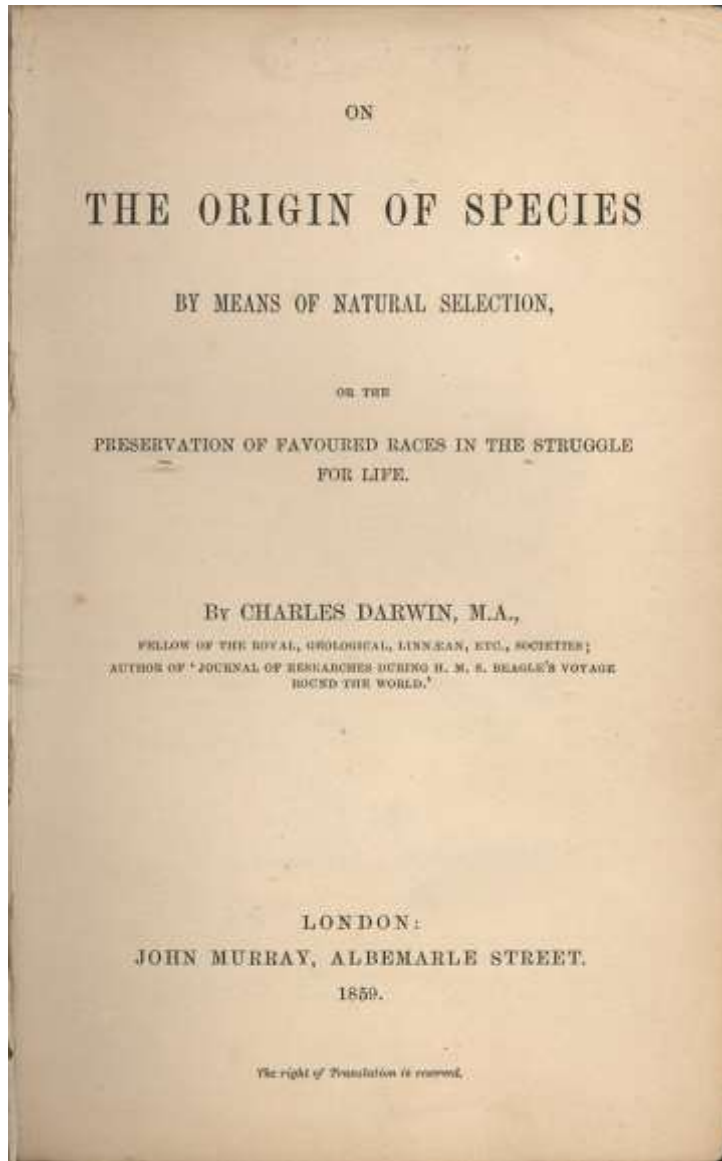
Историческая справка:

Четыре ключевых события в развитии биологии

1. 1859 – Теория эволюции путем естественного отбора.
2. 1900-е – 1910-е годы – Классическая генетика, хромосомная теория наследственности.
3. 1930-е годы – Удалось понять, как первое согласуется со вторым. Генетическая теория эволюции.
4. 1950-е – 1960-е годы – Открытие материальной природы наследственности и изменчивости (структура ДНК, репликация, транскрипция, трансляция, генетический код, мутации).



Настоятельно рекомендуется:



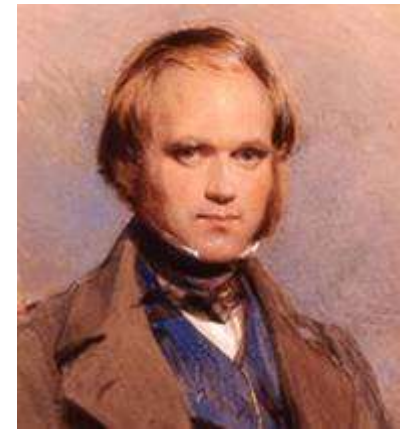
Текст книги: <http://charles-darwin.narod.ru/origin-content.html>



- 1) Верные, до сих пор почти (или вовсе) не устаревшие, хорошо обоснованные.
- 2) Гениальные догадки, верные, хотя и основанные на недостаточных исходных данных.
- 3) Заблуждения, порожденные отсутствием необходимых фактов (не было генетики, молекулярной биологии и т.д.).
- 4) «Уступки», сделанные (напрасно) под давлением критики.

Про последние прижизненные издания: «*Origin of species by means of Natural Selection and all sorts of other things*»

- В чем значение «Происхождения видов» для умственного развития человечества?
- До Дарвина нам был известен только один способ возникновения сложных объектов, «предназначенных» для выполнения какой-то функции – разумный дизайн.



Чарльз Дарвин (1809-1882)



Уильям Пейли (1743-1805)
“Natural theology”



Пьер-Симон Лаплас (1749-1827)

После Дарвина биологи получили возможность согласиться с Лапласом

Попробуем сформулировать суть
дарвиновского эволюционного
механизма

Репликаторы – объекты, эволюционирующие «по Дарвину»

Репликатор должен обладать четырьмя свойствами:

- 1) Способность к размножению** (объект должен тем или иным способом обеспечивать производство собственных копий)
- 2) Изменчивость** (копии не должны быть абсолютно идентичны)

3) Наследственность

Репликатор должен передавать своим копиям (потомкам) не только «общеродовые», но и свои индивидуальные, уникальные черты. Именно это называют «наследственностью».

Иными словами, **изменчивость** должна быть хотя бы отчасти **наследственной**.



Горение: размножение есть (от одного горящего объекта могут загореться другие). *Есть ли изменчивость? Наследственность?*

Условия, необходимые для эволюции:

1. **размножение**
 2. **изменчивость**
 3. **наследственность** (должны наследоваться индивидуальные различия, а не только «общеродовые характеристики»)
 4. **некоторые из наследственных различий должны влиять на приспособленность** (= эффективность размножения)
- Для жизни, искусственно созданной каким-нибудь разумным существом, хватило бы первого пункта. Для жизни, способной к саморазвитию, нужны все 4.
 - Объекты, обладающие этими св-вами, называются **репликаторами**.



Другие формулировки того же самого:

- 1) *«Наследственная изменчивость + дифференциальное размножение»*
- 2) *«Изменчивость, наследственность, отбор»*

Если объект тем или иным способом (напр., путем химического катализа) содействует производству собственных копий (**«размножение»**); если копирование не является абсолютно точным (**«изменчивость»**), но всё же достаточно точным, чтобы в череде поколений происходило устойчивое воспроизведение свойств объекта, причем не только «общеродовых», но и индивидуальных (**«наследственность»**), и если, наконец, какие-то из наследственных различий влияют на эффективность размножения (**«отбор»**), то такой объект является полноценным репликатором, который не может не эволюционировать «по Дарвину».

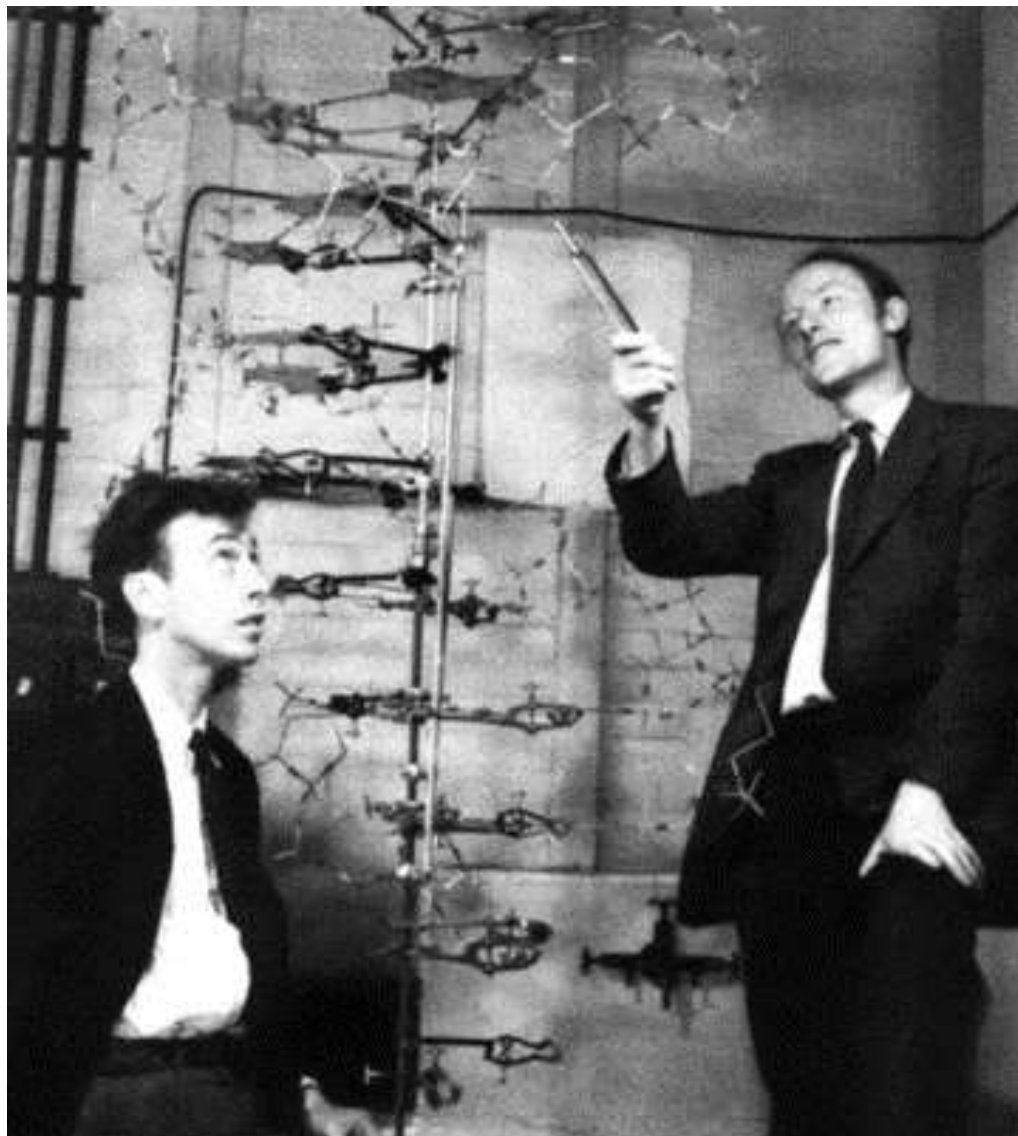
Рабочее определение жизни (NASA):

Будем считать живой любую химическую систему, обладающую свойствами репликатора.



«Главная тайна жизни».
Расшифровка структуры ДНК и ее
значение.

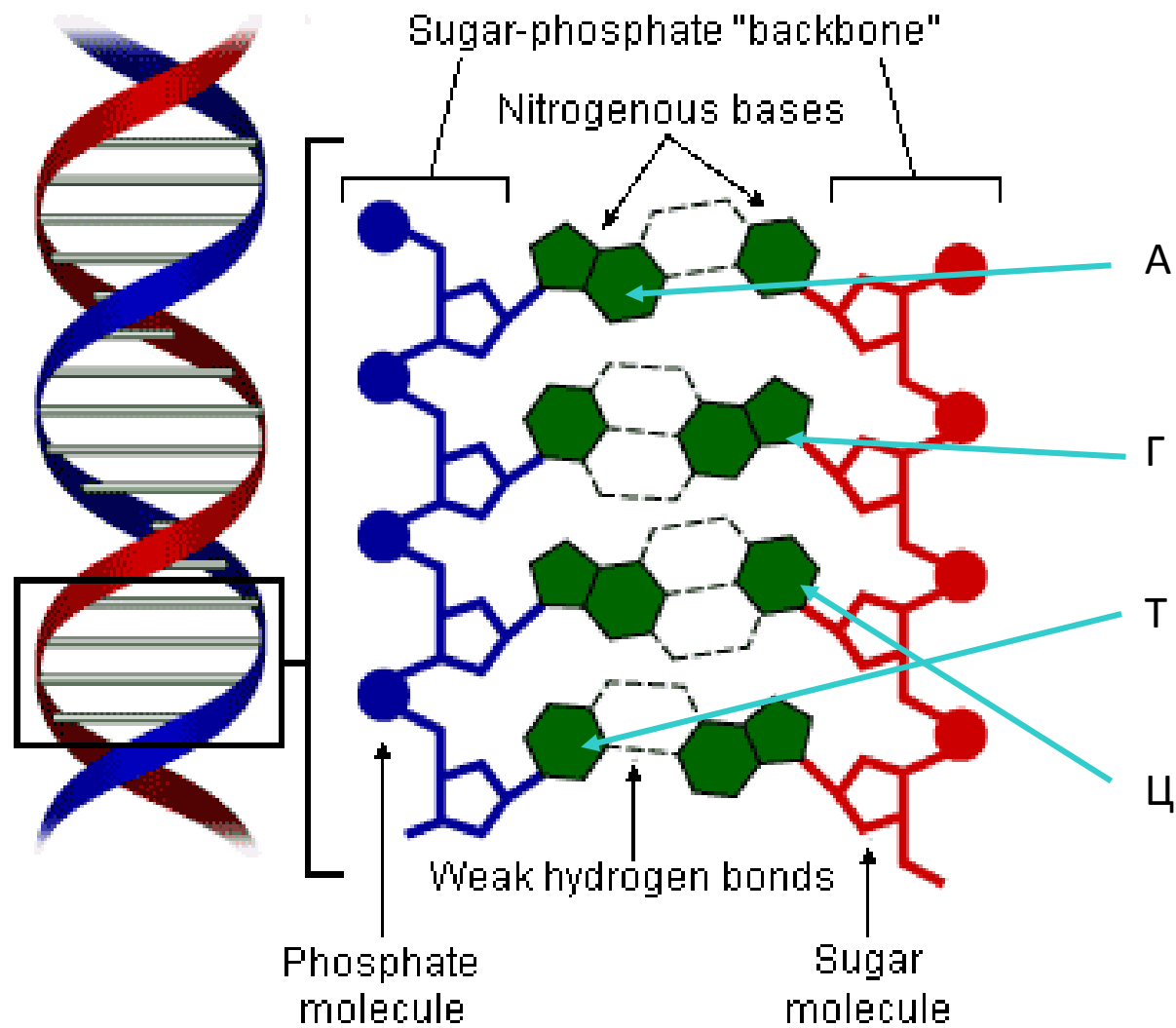
1953



«Мы открыли главную тайну жизни» (Ф. Крик)

Главные вопросы, остававшиеся нерешенными к моменту расшифровки структуры ДНК

- Уже было известно, что ДНК – «вещество наследственности».
- Однако было неясно: 1) каким образом наследственная информация, содержащаяся в ДНК, копируется перед каждым клеточным делением; 2) каким образом ДНК обеспечивает выполнение всех условий, необходимых для эволюции.



Структура ДНК.

Принцип комплементарности (специфического спаривания нуклеотидов).

«The Great Understatement»

"It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests...

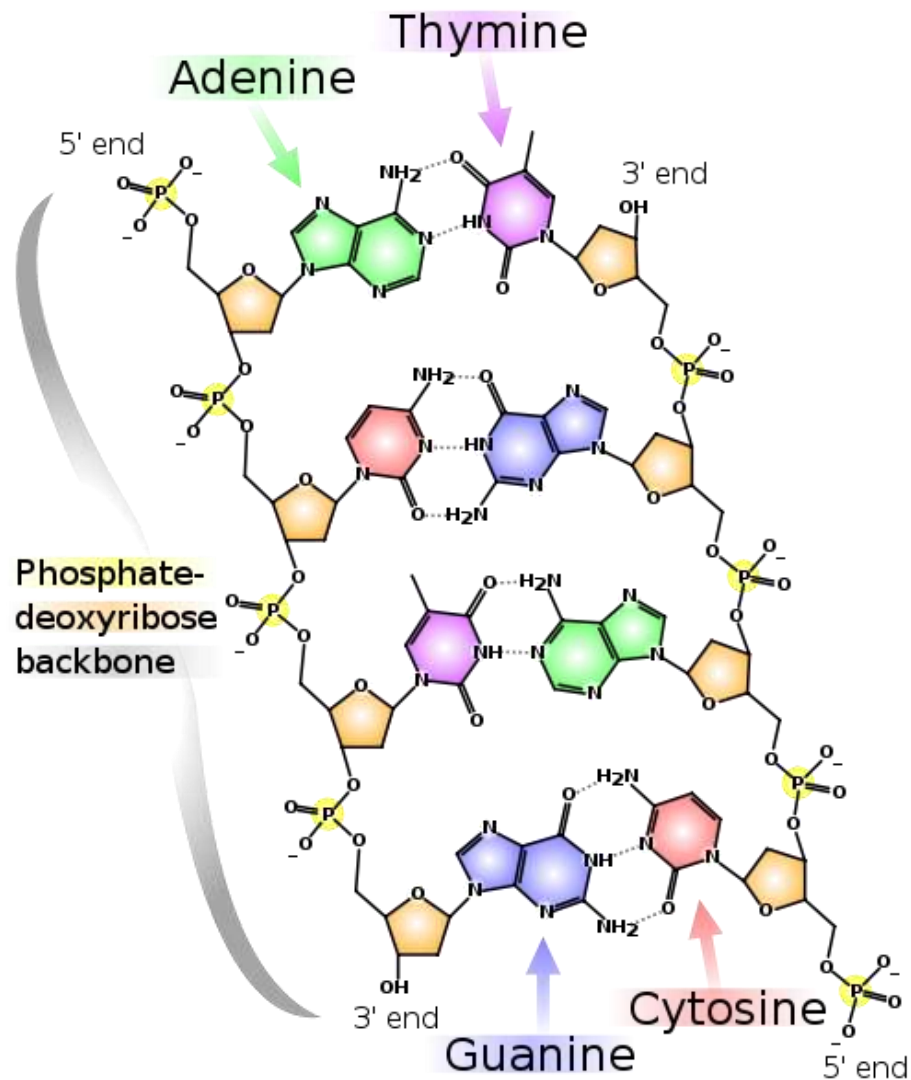
.....
..... "

James D. Watson and Francis Crick. 1953. "Molecular structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid" // Nature. V. 171. P. 737-738.

«The Great Understatement»

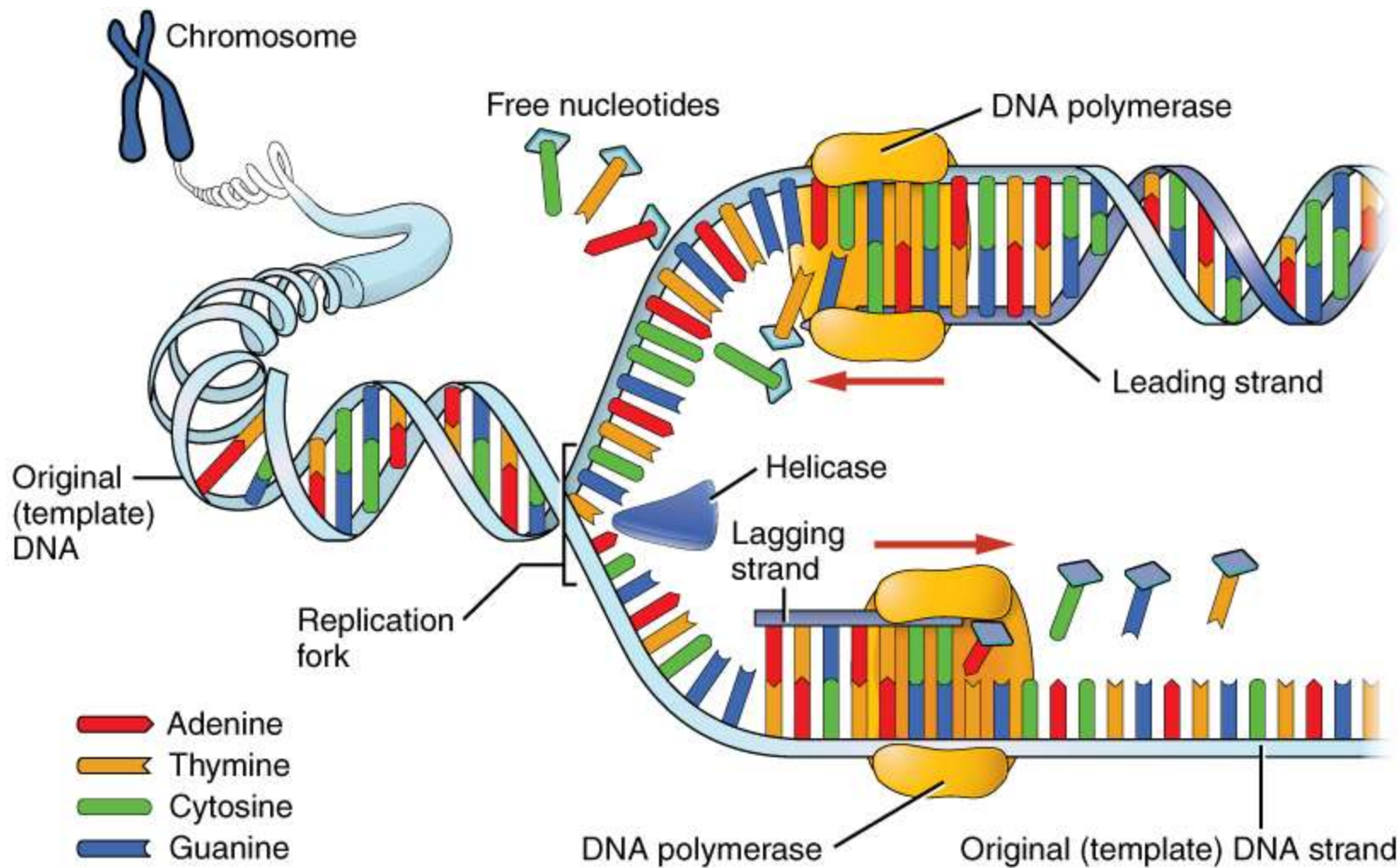
"It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material."

James D. Watson and Francis Crick. 1953. "Molecular structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid" // Nature. V. 171. P. 737-738.



«Главная тайна жизни» состояла в том, что молекула ДНК, благодаря принципу комплементарности, обладает свойствами полноценного репликатора. Жизнь, основанная на такой молекуле, не может не эволюционировать «по Дарвину».

Репликация ДНК



Не всякий репликатор способен обеспечить долгую и «интересную» эволюцию!

Прионы: «дарвиновская» эволюция без участия генов

Прионы — инфекционные агенты белковой природы, вызывающие смертельные заболевания у животных, включая человека. Представляют собой неправильно свернутые молекулы прионного белка PrP, способные **«размножаться»**, превращая нормальные молекулы PrP в подобие самих себя.



жертвы канибализма

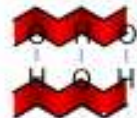
- the sequence of a chain of amino acids
- amino acids joined by peptide bonds



- occurs when the amino acid sequence becomes linked by hydrogen bonds between peptides



alpha helix



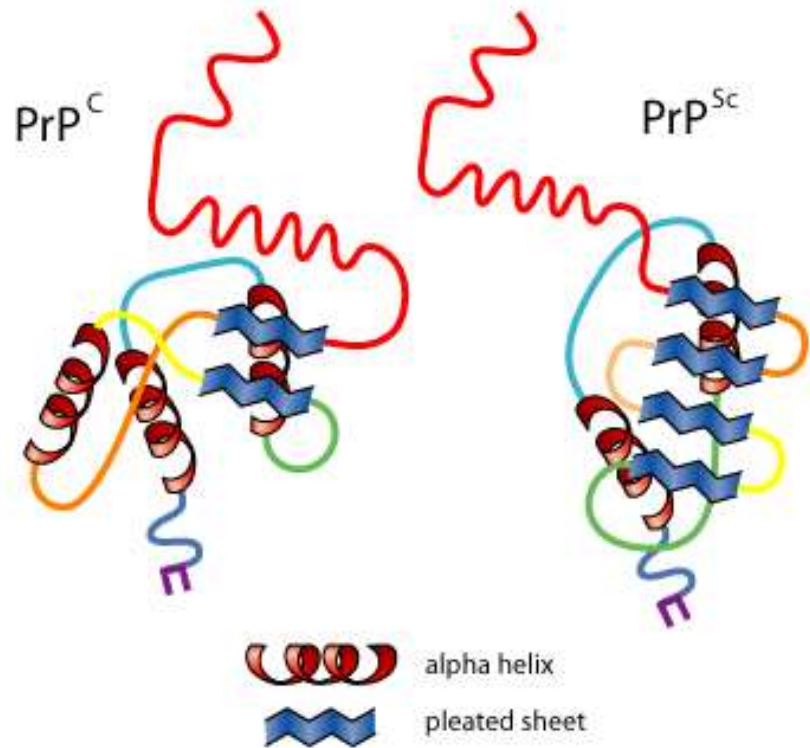
pleated sheet

tertiary structure

- the folding of the amino acid chain
- occurs when disulphide bonds form between the R groups of the alpha helices and pleated sheets

quaternary structure

- a protein consisting of more than one amino acid chain
- does not occur in all proteins



Два варианта пространственной конфигурации прионного белка: нормальная (преобладают альфа-спирали) и патологическая (преобладают бета-листы).

Прионный белок в патологической конфигурации: 1) неуязвим для протеаз, 2) стимулирует такое же неправильное сворачивание других молекул прионного белка («размножается»).

У прионов обнаружено нечто похожее на **наследственную изменчивость**: у них есть не один, а несколько вариантов патологического сворачивания («изменчивость»), причем каждый вариант производит себе подобных («наследственность»), но изредка происходят ошибки и случайно возникает другой вариант («мутации»).

Это позволяет прионам эволюционировать под действием е.о.: приспосабливаться к разным типам клеток, вырабатывать устойчивость к лекарствам.

Но эвол. возможности прионов невелики, т.к. **изменчивость ограничена**: число возможных конфигураций PrP не может сравниться с громадным числом возможных последовательностей нуклеотидов в геноме. Поэтому е.о. у прионов, скорее всего, не может быть «накопительным», т. е. создавать новые свойства путем последовательного закрепления множества небольших изменений. Отбор у прионов «одноразовый», работающий с единичными мутациями, причем набор возможных мутаций невелик.

Соотношение генотипа и фенотипа




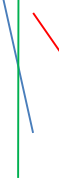
ГGAGCTACAACCTTGCTTGGATTCCCTACAAAGAAGCAGCAATTTTCAGTGTCAT
3CTCCTGTGGCAATTGAATGGGAGGCTTGAATACTGCCTCAAGCACAGGAT
ГTTGACATCCCTGAGGAGATTAAGCAGCTGCAGCAGTTCCAGAAGGAGGAC
CATTGACCATCTATGAGATGCTCCAGAACATCTTTGCTATTTTCAGACAAGAT
ATCTAGCACTGGCTGGAATGAGACTATTGTTGAGAACCTCCTGGCTAATGTC
CATCAGATAAACCATCTGAAGACAGTCCTGGAAGAAAACTGGAGAAAGAA
ГCACCAGGGGAAAACTCATGAGCAGTCTGCACCTGAAAAGATATTATGGGA
ГCTGCATTACCTGAAGGCCAAGGAGTACAGTCACTGTGCCTGGACCATAGTC
GTGGAAATCCTAAGGAACTTTTACTTCATTAACAGACTTACAGGTTACCTCCC

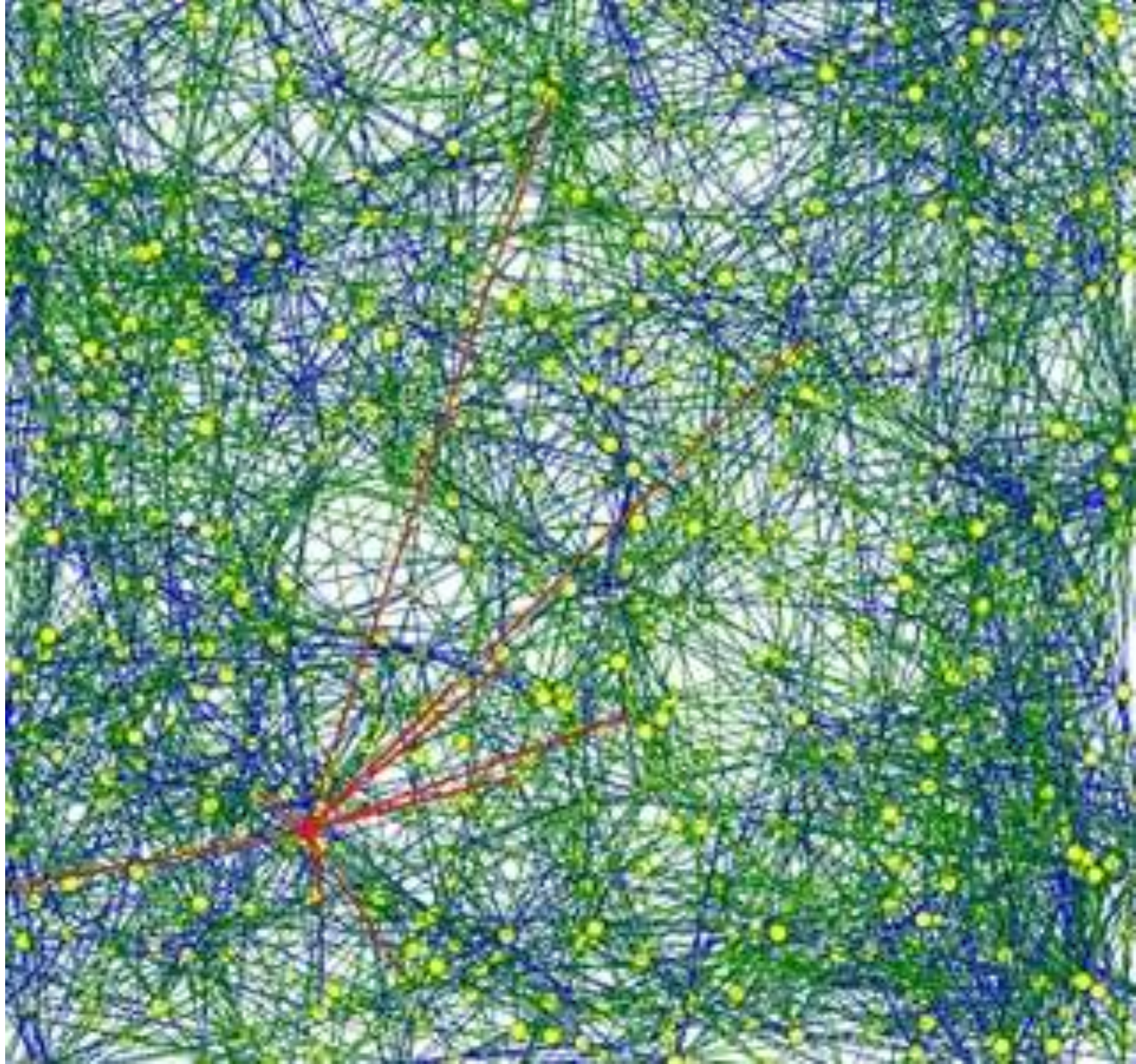
Соотношение генотипа и фенотипа

- сложное и неоднозначное, как всё в этом бренном мире

Устройство мира (фрагмент)

 объекты,
события,
явления

 причинно-
следствен-
ные связи



- У каждого следствия, как правило, очень много разных причин, а у каждой причины – куча следствий. «Всё влияет на всё» – кошмар современной генетики.
- Влияния причин на следствие не аддитивны, а взаимозависимы и переплетены: А влияет на то, как В влияет на С, а D влияет на то, как А влияет на влияние В на С. В генетике это называется...

- У каждого следствия, как правило, очень много разных причин, а у каждой причины – куча следствий. «Всё влияет на всё» – кошмар современной генетики.
- Влияния причин на следствие не аддитивны, а взаимозависимы и переплетены: А влияет на то, как В влияет на С, а D влияет на то, как А влияет на влияние В на С. В генетике это называется... эпистаз

В действительности всё сложнее. Всегда.

- Наука занимается тем, что выявляет эти стрелочки-взаимодействия, одну за другой, начиная с самых толстых.
- Про любое научное открытие или утверждение (типа «А влияет на Б») можно сказать с умным видом: *«все не так просто! в действительности всё гораздо сложнее!»* Ну да. И что? Упрощенные схемы – основа познания.
- В кратком учебном курсе степень упрощения (число игнорируемых стрелочек) особенно велика.

Соотношение генов и фенотипических признаков

Как правило, когда мы говорим о **влиянии генов и среды на фенотипический признак**, мы имеем в виду не «признак вообще», а **различия** (изменчивость) по этому признаку, существующую в природе или полученную искусственно.

Речь идет о том, в какой мере изменчивость признака зависит от 1) вариабельности генов и 2) вариабельности среды. Долю изменчивости, определяемую генами, называют «**наследуемостью признака**».

Часто забывают, что кроме влияния генов и среды существует еще неистребимый и вездесущий «случайный шум», что делает упомянутое влияние в общем случае не детерминистическим, а вероятностным.

Большинство свойств организма подвержено изменчивости. Практически все признаки определяются отчасти генами, отчасти средой (и отчасти случайностью), поэтому между «врожденными» и «приобретенными» нет четкой границы.

Например, вопрос «какими генами определяется двуглазость» не имеет глубокого смысла до тех пор, пока мы не обнаружим мутантов с иным количеством глаз.

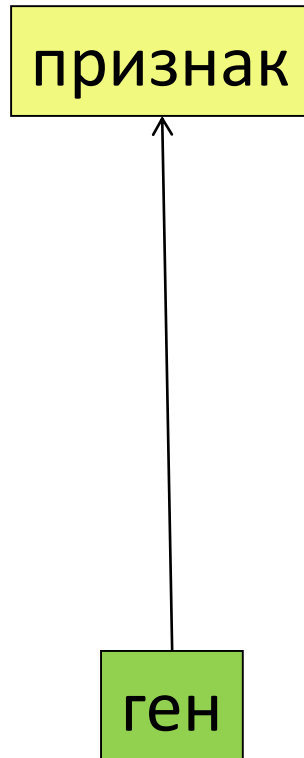
Найдя таких мутантов (циклопов), можно выяснить, какие гены у них изменены (какие генетические различия ответственны за различия в числе глаз). В итоге мы можем прийти к выводу, что «ген двуглазости» - это *sonic hedgehog*.

Важно правильно понимать, что это означает (и чего это не означает). **Верно:** «мутации *shh* могут приводить к одноглазости», «для двуглазости необходима нормальная работа *shh*». **Неверно:** «для двуглазости необходимо и достаточно иметь нормальный ген *shh*», «ген *shh* возник для того, чтобы обеспечить нас двумя глазами».

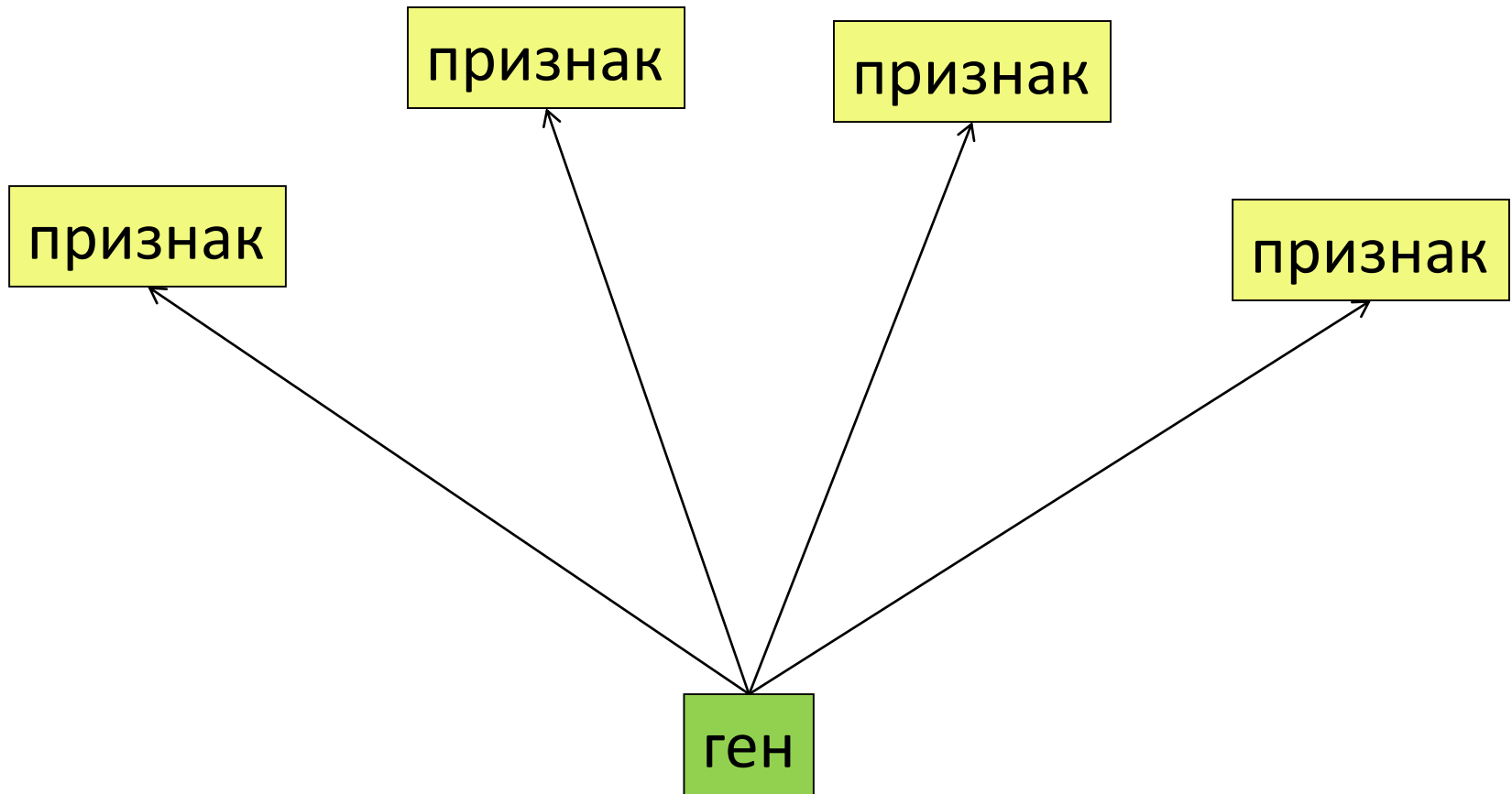


И даже не обязательно верно утверждение, что «ген *shh* играет важную роль в формировании глаз» (правда, этот многофункциональный ген действительно участвует в развитии глаз, но это не следует из того факта, что мутации в нем могут приводить к неразделению лица на две половинки. Он играет важную роль в разделении конечного мозга на два полушария, а если этот процесс нарушен, то нарушается и «раздвоение» лицевых структур)

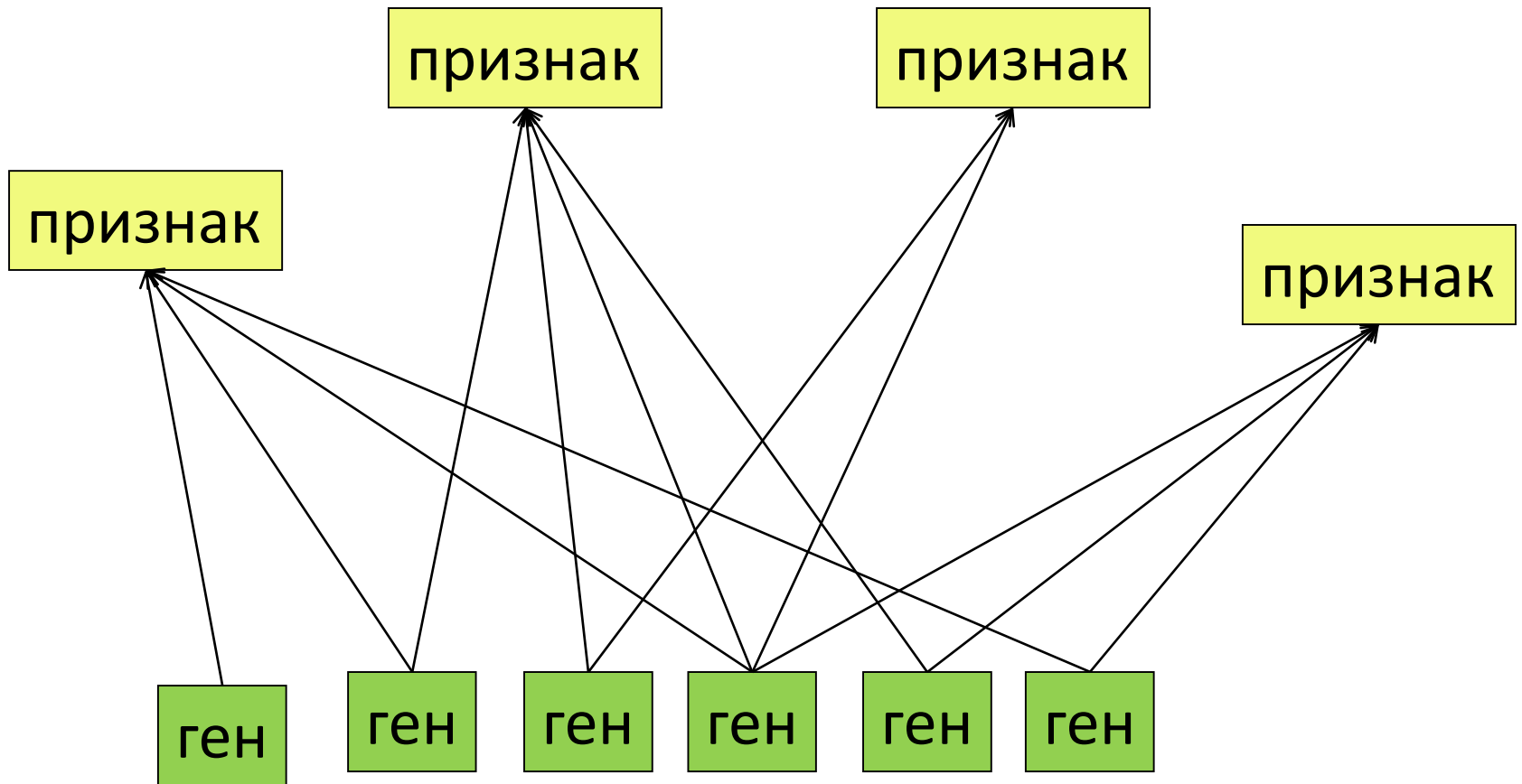
Мечта генетика-детерминиста (сферического, в вакууме)



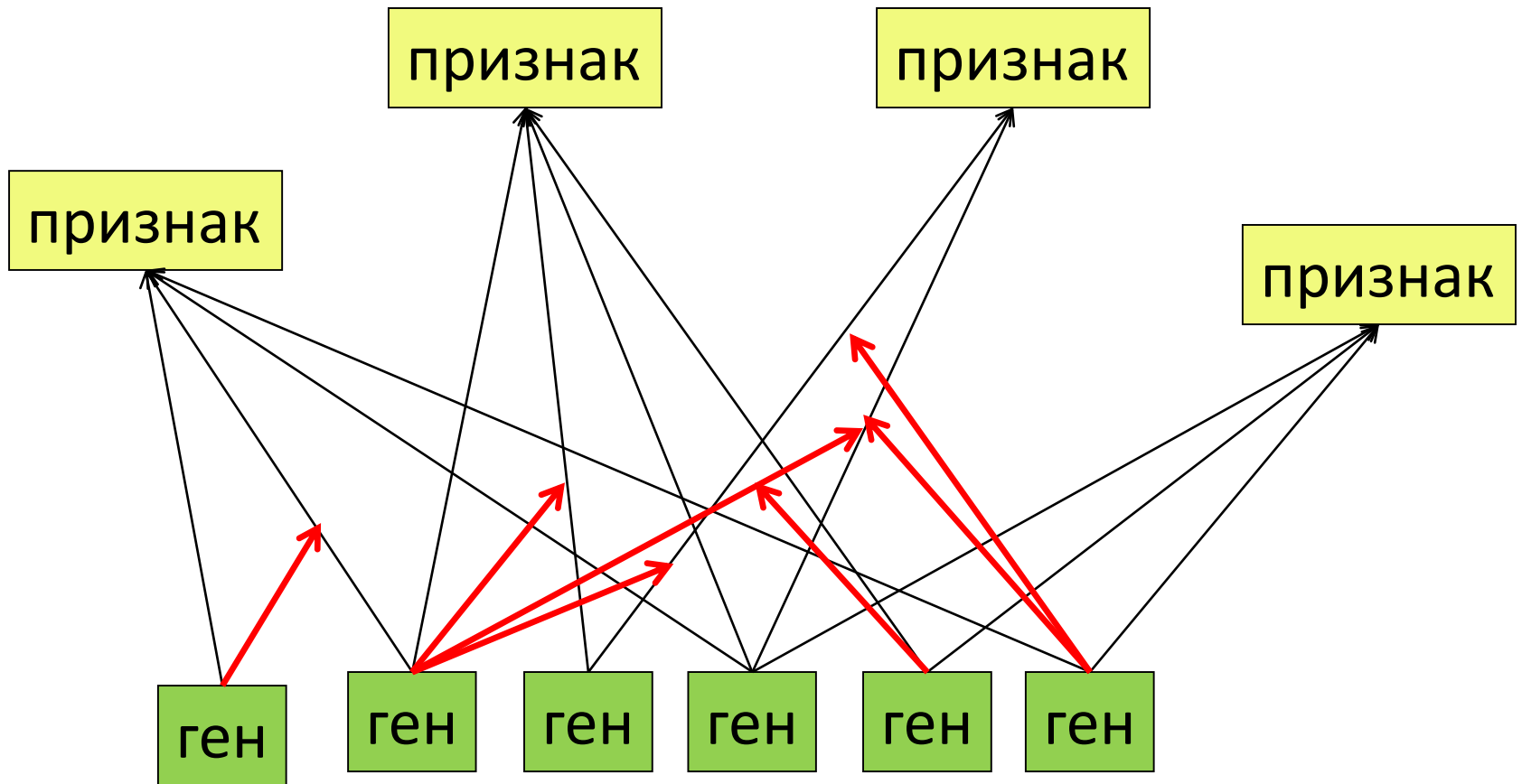
Проблема №1: плейотропность



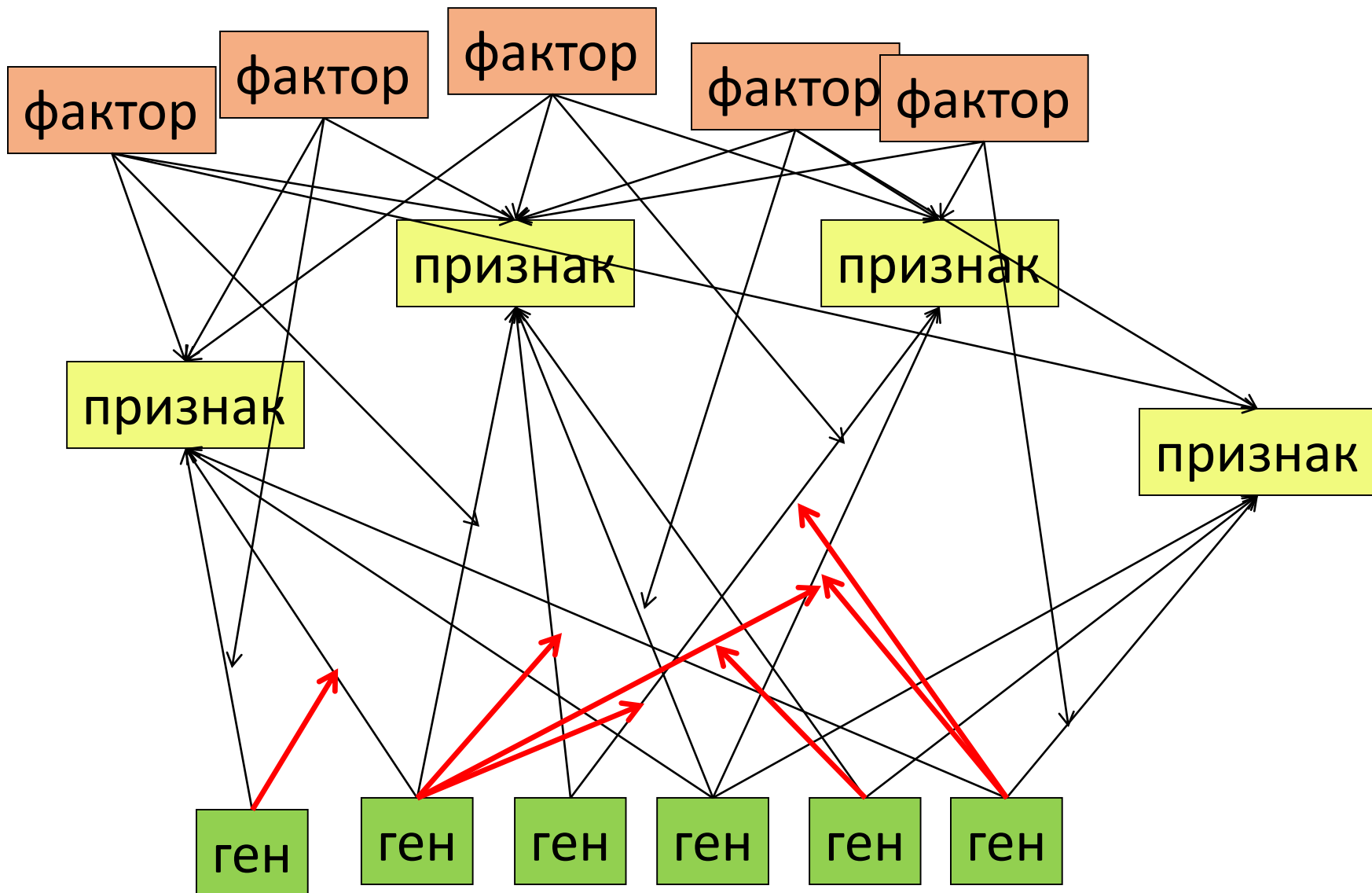
Проблема №2: мультигенность



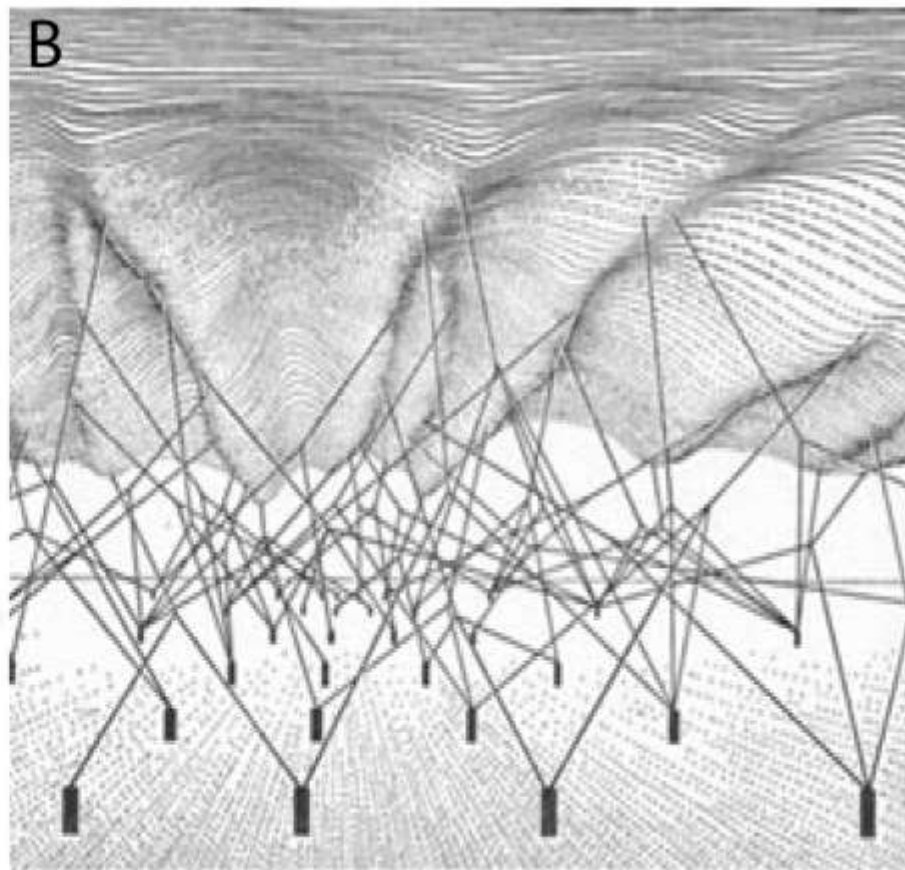
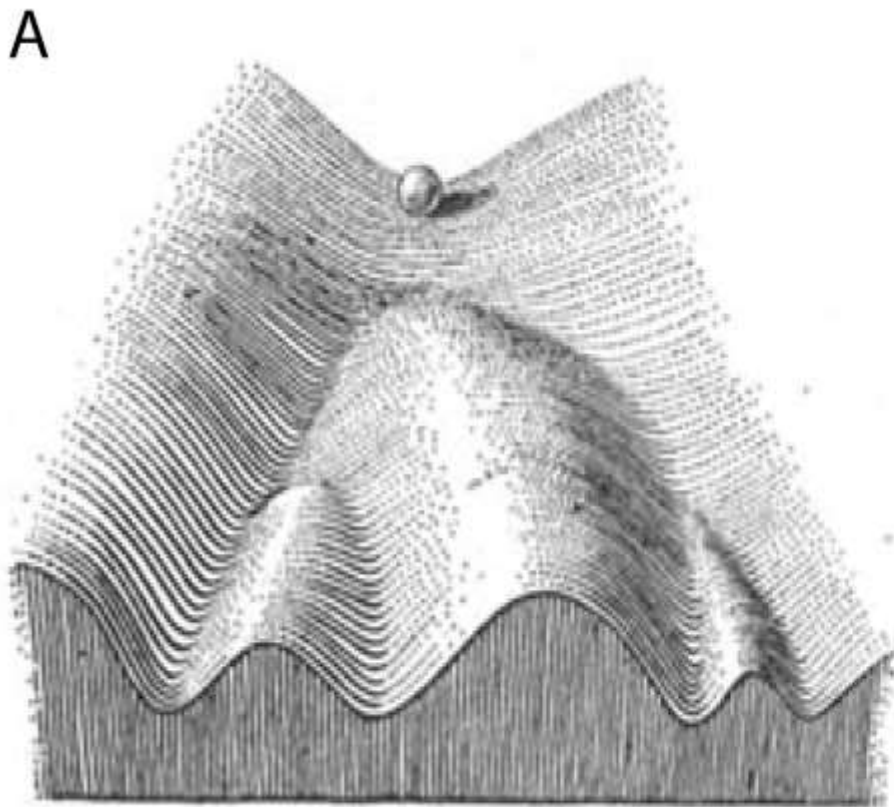
Проблема №3: эпистаз



Проблема №4: влияние факторов среды



Проблема №5: гены влияют не непосредственно на признак, а на его развитие в онтогенезе



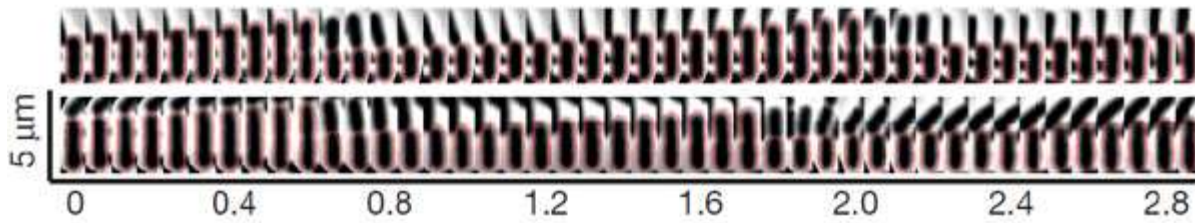
Waddington's epigenetic landscape. A: The ball represents a cell evolving in the epigenetic landscape. Its fate is determined by the canals in which the ball is rolling. B: A view of the landscape's behind the scene. The landscape relief is **dynamically** controlled by hidden wires that symbolize genes' expression and interactions.

Проблема №6: неистребимая стохастика на каждом этапе пути от гена к признаку

Простой пример: невозможно отрегулировать экспрессию гена с абсолютной точностью (напр., чтобы в клетке всегда было ровно 32 молекулы данного белка. Будет получаться то 31, до 34).

Поэтому даже генетически идентичные организмы, выращенные в одинаковых условиях, будут разными (а тот факт, что на деле они часто получаются весьма похожими – это **нетривиальный** факт, требующий объяснений!)

Фенотип определяется не только генами и средой, но и «случайным шумом»



Покадровая съемка индивидуальных клеток *E. coli*

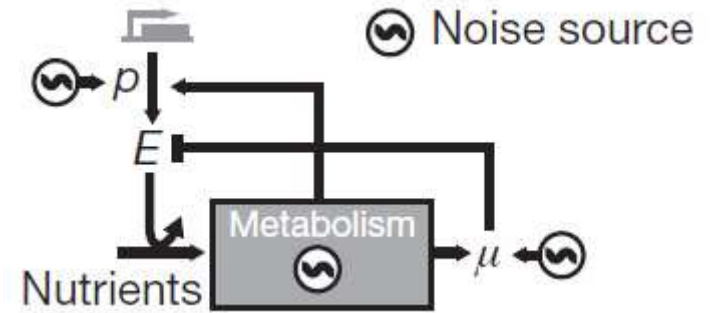
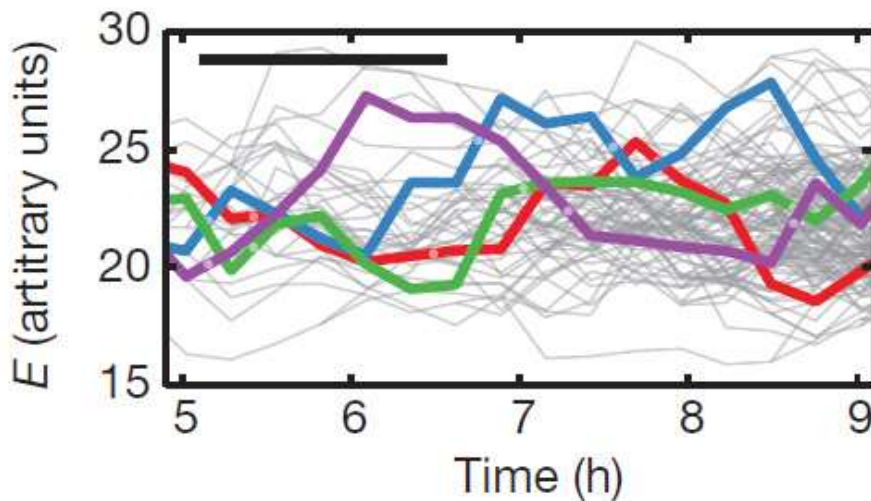
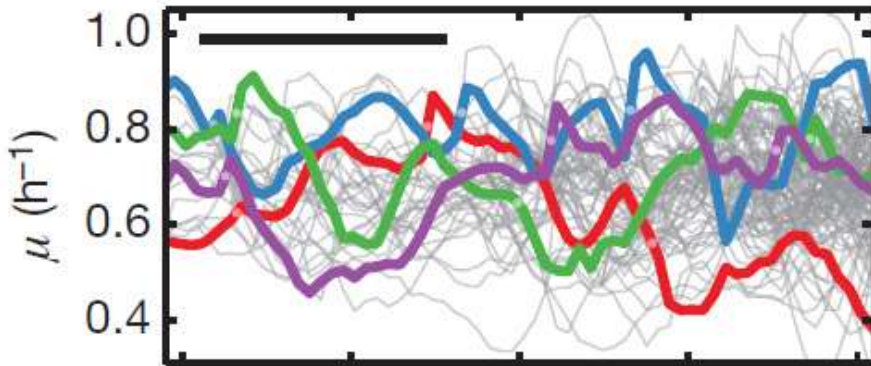
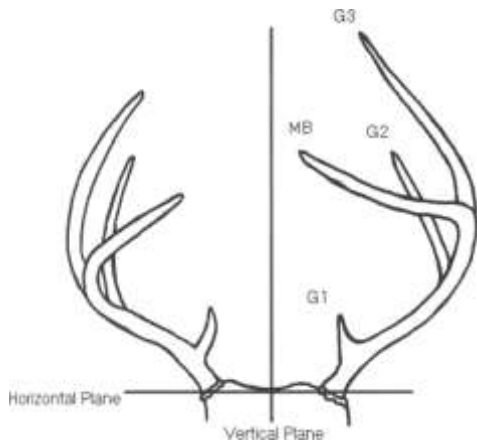


Схема генерации и передачи случайного шума в изученной системе. p — уровень экспрессии генов катаболических ферментов, E — концентрация ферментов, μ — скорость роста клетки. Положительные связи (и направления передачи шума) показаны *стрелками*, отрицательные — *тупичками*.

Хаотические колебания мгновенной скорости роста клеток (μ , сверху) и концентрации ферментов катаболизма лактозы (E , внизу).

Developmental noise («онтогенетический шум»)

- Броуновское движение молекул (в т.ч. ТФ)
- Случайные колебания концентраций ферментов, регуляторных молекул и т.п.
- Невозможность абсолютно строгой унификации и синхронизации клеточных делений, изменений формы клеток в онтогенезе.



Флуктуирующая асимметрия



Внутриорганизменная изменчивость
(within-individual variation)

Формы изменчивости

- **Наследственная (генетическая)**. Ее можно подразделить на мутационную и комбинативную
- **Ненаследственная (фенотипическая пластичность)**
 - **Средовая** (в т.ч. адаптивные модификации, способность к которым – эволюционно обусловленная адаптация, подверженная наследственной изменчивости)
 - **Стохастическая** («случайный шум и помехи», устойчивость к которым – эволюционно обусловленный признак, подверженный наследственной изменчивости)

- **Наследуемость признака** (доля изменчивости, определяемая генами) – не постоянная величина. Она зависит и от выборки (уровня генетической изменчивости в ней), и от среды (ее вариабельности).
- Например, в популяции клонов (генетически идентичных особей) наследуемость всех признаков = 0.
- Если создать для всех особей одинаковые условия, наследуемость признаков возрастет.
- Пример: наследуемость IQ. Некоторые исследования показали, что наследуемость IQ выше в богатых семьях, чем в бедных.
- Почему?

Мутации и отбор.

- Мутация в самом широком смысле – любое изменение последовательности нуклеотидов в ДНК.
- Основные причины мутаций: 1) ошибки репликации: точечные замены, пропуски (делеции), вставки (инсерции); 2) ошибки кроссинговера; 3) активность мобильных элементов; 4) повреждения ДНК (химические мутагены, радиация, ультрафиолетовое излучение, спонтанное превращение нуклеотидов, например, Ц → У в результате спонтанного деаминирования) + ошибки репарации.

Неизбежность мутаций

- Причины:
- 1) **«экономическая»**: абсолютно надежные системы репликации и репарации были бы чрезмерно *дороги*: громоздки, потребляли бы слишком много энергии, тормозили бы репликацию и т.д. К тому же чем ниже темп мутагенеза, тем меньше вреда он приносит и тем слабее отбор на дальнейшее его снижение.
- 2) **«эволюционная»**: даже если бы природе удалось создать *дешевые* системы безошибочной репликации и репарации, организмы, которые никогда не мутируют, не смогли бы приспособливаться к меняющимся условиям и проиграли бы в конкуренции организмам, которые иногда мутируют.

Естественный отбор и приспособленность

- **Ест. отбор** (=дифференциальное размножение) – зависимость эффективности размножения объекта от его индивидуальных свойств (не путать со *скоростью* размножения).
- «Е.о.» – метафора. Чтобы англ. джентльмены 19 века, любившие заниматься *селекцией* собак, голубей и лошадей, сразу поняли, о чем речь. Это не какой-то особый закон или фактор (в отл. от, например, гравитации).
- Это просто констатация того факта, что свойства организма, в т.ч. наследственные, влияют на эффективность размножения. Не только в голубятне, но и в природе. Из этого факта следует, что организмов с одними наследственными свойствами автоматически будет становиться больше, с другими – меньше.

Естественный отбор и приспособленность

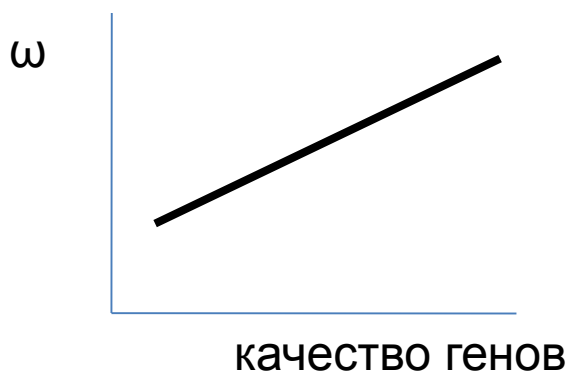
- Эффективность размножения = **«приспособленность»** (fitness). Когда приспособленность стали определять таким образом, формулировка «выживание наиболее приспособленных» стала тавтологичной (т.к. более приспособленные *по определению* лучше выживают и размножаются).

- **Эффективность \neq скорость (плодовитость)!** Э.р. – это успешность передачи репликатором своих копий в следующие поколения. Если производить очень много потомков, но таких маленьких и слабых, что (почти) никто из них не доживет до зрелости и не оставит потомства – это низкая эффективность размножения (при высокой скорости).
- **абсолютная приспособленность (рассматривается только один генотип):** ω_{abs} = число размножающихся особей с данным генотипом в данном поколении / число размножающихся особей с данным генотипом в предыдущем поколении. Или: плодовитость носителя данного генотипа \times вероятность потомка дожить до зрелости.
- **относительная (данный генотип сравнивается с другими генотипами):** ω_{rel} = среднее число выживших (доживших до зрелости) потомков носителя данного генотипа / среднее число выживших потомков носителя альтернативного генотипа

Полезные и вредные мутации

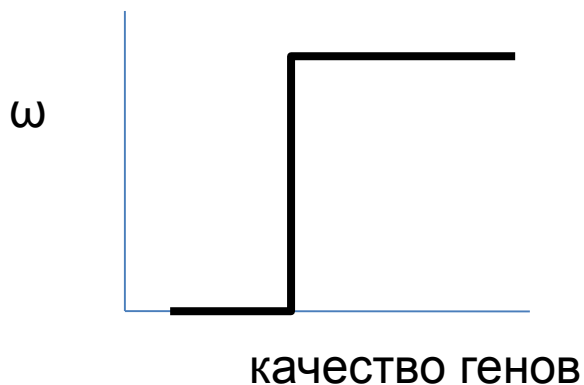
- Наследственные изменения (мутации), повышающие приспособленность, мы называем **полезными**, понижающие – **вредными**. Мутации, не влияющие на приспособленность – **нейтральные**.
- Слова «полезный» и «вредный» в эволюционной биологии по умолчанию используются в этом значении (определяются через приспособленность). Хотя не всегда, что приводит к путанице. Одна из проблем в том, что «качество генов» не всегда связано с приспособленностью простой монотонной зависимостью. Особенно при острой внутривидовой конкуренции (когда для выживания важно не то, насколько хорошие у вас гены, а то, насколько они лучше или хуже, чем гены других особей в популяции).

«качество генов» может транслироваться в приспособленность по-разному



Такая ситуация в эволюционных моделях обычно предполагается по умолчанию.

Пример: допустим, для зайца вероятность выжить (и оставить потомство) прямо пропорциональна скорости бега. Мутации, снижающие скорость бега, всегда вредны (снижают приспособленность).



Такая ситуация может быть при острой внутривидовой конкуренции, когда шансы выжить и размножиться определяются не абсолютным «качеством генов», а относительным, т.е. тем, насколько ваши гены лучше генов других особей в популяции.

Пример: хищники выедают 25% самых медленных зайцев, а все остальные зайцы выживают. Это называется **отсекающий отбор (truncation selection)**. В этом случае мутации, снижающие скорость бега, формально говоря, не будут вредными до тех пор, пока заяц остается в «верхних» 75%. Однако такие мутации все равно, как правило, называют «вредными».

Полезные и вредные мутации

- Вредные мутации, как правило, возникают гораздо чаще, чем полезные. *Почему?* «Принцип Анны Карениной».
- Само собой разумеется, что полезность/вредность мутации зависит от условий среды. Мутация, вредная в одних условиях, может оказаться в других нейтральной или полезной.
- Приспособленность и благоприятность условий – стороны одной медали. Ухудшение условий идентично снижению приспособленности.
- При ухудшении условий среды возрастает вероятность того, что случайная мутация окажется полезной. В наиболее благоприятных условиях эта вероятность минимальна.

Иллюзия разумного дизайна и целенаправленности – неизбежное следствие работы е.о.

- Е.о. всегда *направляет* эволюцию в сторону роста приспособленности.
- Поэтому е.о. автоматически и неизбежно придает организмам такой вид (строение, поведение), *как будто* у них есть «цель» или «корыстный интерес»: как можно эффективнее размножиться, растиражировать свои гены.
- Возникает также иллюзия, что у самого е.о. есть «цель»: сделать организмы более приспособленными.
- На самом деле просто те организмы, которые в силу своих наследственных свойств размножаются эффективнее, размножаются эффективнее, вот их и становится больше. Т.о., мутации, повышающие эффективность размножения, автоматически распространяются – просто по определению.

Причинность и телеология

- Естественные науки (и научная картина мира вообще) основаны на принципе причинности.
- У любого события есть причины, которые находятся в прошлом (с оговоркой о квантовой неопределенности).
- Причина не может находиться в будущем (то, чего еще нет, что еще не произошло, не может влиять на то, что происходит сейчас).
- Телеологией называют попытки объяснить природные явления стремлением к какой-то цели (то есть причиной, находящейся в будущем).
- В научной картине мира нет места телеологии (это принимается за аксиому).
- Однако некоторые природные процессы (в т.ч. эволюция жизни) обладают *направленностью*, и поэтому выглядят так, *как будто* их направляет стремление к цели. Нужно помнить, что это лишь иллюзия.

«Телеологический жаргон»



Говорим: «В ходе эволюции палочники стали похожи на палочки, **чтобы** их не замечали хищники» (это телеология)

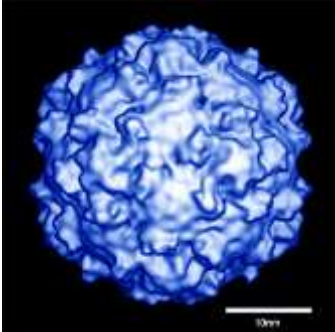
Подразумеваем: «Предки палочников, которые были больше похожи на палочки, реже поедались хищниками и оставляли больше потомства, поэтому случайные мутации, делающие их более похожими на палочки, постепенно накапливались в генофонде, а мутации, уменьшающие сходство, отсеивались» (это корректная формулировка)

Недальновидность отбора

- Е.о. (как и любой природный процесс, не управляемый разумом) принципиально не может заглядывать вперед. Если признак вреден сегодня, отбор будет его «отбраковывать».
- Вывод: если признак упорно сохраняется, значит, он, скорее всего, приносит какую-то сиюминутную пользу, прямую или косвенную (напр., его исчезновение приведет к вредным побочным эффектам).
- В т.ч. такой признак, как высокий темп мутирования.

Пример, показывающий, что слишком низкий темп мутирования может быть вреден

Полиовирус (возбудитель полиомиелита)



- В норме скорость мутирования вируса – 1,9 мутаций на каждый акт репликации.
- В ходе адаптации к лекарству рибавирину (ускоряющему мутагенез за пределы допустимого) появились вирусы-мутанты со сверхточной РНК-полимеразой (0,3 мутации на каждый акт репликации в отсутствие рибавирина)
- Оказалось, что в отсутствие рибавирина такие вирусы почти не жизнеспособны. Низкая скорость мутирования не позволяет им: а) быстро приспосабливаться к различным лекарствам, как это делают «обычные» вирусы, б) проникать в мозг.
- Если искусственно ускорить мутагенез у этих вирусов, они снова становятся жизнеспособными.
- Доказано существование кооперации (взаимопомощи) вирусов с разными мутациями.

Marco Vignuzzi, Jeffrey K. Stone, Jamie J. Arnold, Craig E. Cameron & Raul Andino.
Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population // Nature. 2006. V. 439. P. 344-348.

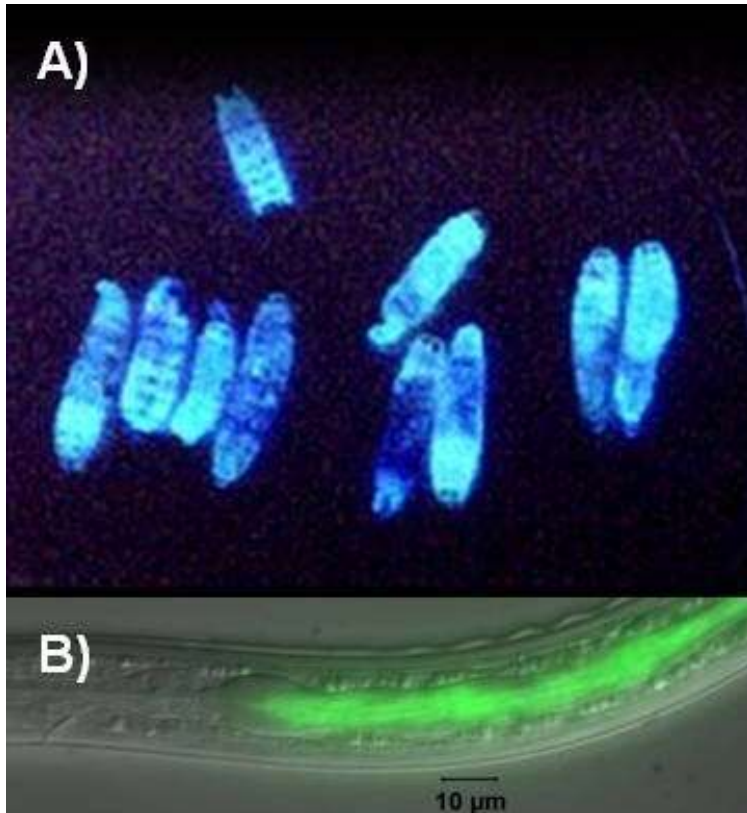
Главные выводы из этого исследования:

- Некоторые организмы потенциально вполне способны в ходе эволюции выработать более точную систему репликации и уменьшить темп мутагенеза,
- Однако они этого не делают (=отбор не поддерживает такие изменения), потому что низкий темп мутагенеза снижает *приспособляемость*.
- По-видимому, организмам для выживания недостаточно иметь высокую *приспособленность (fitness)* к данным условиям, нужно еще обладать *приспособляемостью (adaptability)*, потому что условия меняются. Т.е. нужно сохранять способность к быстрым адаптивным эволюционным изменениям. Потребность в этом можно уменьшить (адаптации широкого профиля, физиологическая «забуференность», развитие сп-ти к адаптивным модификациям), но нельзя полностью устранить.

Еще примеры, показывающие, что ненулевой темп мутагенеза м.б. полезен в краткосрочной перспективе (а не только в долгосрочной)

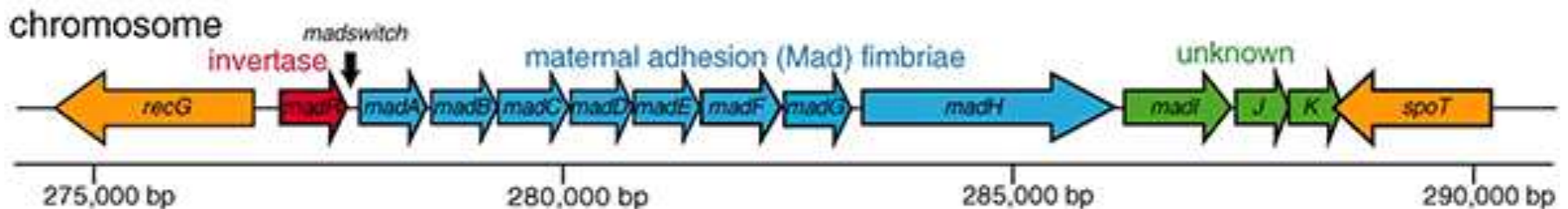
- **Stress-induced mutagenesis.** SOS-response у бактерий: включение генов склонных к ошибкам ДНК-полимераз при стрессе. DinB (Pol IV).
- В ряде случаев ускорение мутагенеза при стрессе выглядит просто как «неизбежная плата» за решение возникших проблем (если, напр., только неточная полимераза способна преодолеть поврежденный участок ДНК). Тогда ускорение мутагенеза – не самостоятельная адаптация, а побочный эффект. Но отбор в теоретически может поддерживать и непосредственно ускорение мутагенеза при стрессе.

Бактерия превращается из симбионта в паразита, обратимо меняя свой геном



Photorhabdus: живет то в нематодах, то в насекомых. Переход – за счет инверсии промотора *madswitch*. Если промотор в положении «включено», бактерии производят в-ва, необх. для мирной жизни в теле червя. Разворот промотора («выкл.») лишает способности проникать в клетки червя, зато позволяет производить токсины, антибиотики и др. вещества, необходимые для совместной жизни бактерий и червей в теле убитого насекомого. Инверсия промотора: двумя ферментами — ДНК-инвертазами, происходит это случайно. Преобладание Р-форм в теле насекомого и М-форм в клетках червя объясняется отбором (Somvanshi et al., 2012)

Вверху: гусеницы бабочки *Galleria mellonella*, убитые светящейся бактерией *Photorhabdus luminescens*. Внизу: те же бактерии, мирно живущие в кишечнике нематоды *Heterorhabditis bacteriophora*.

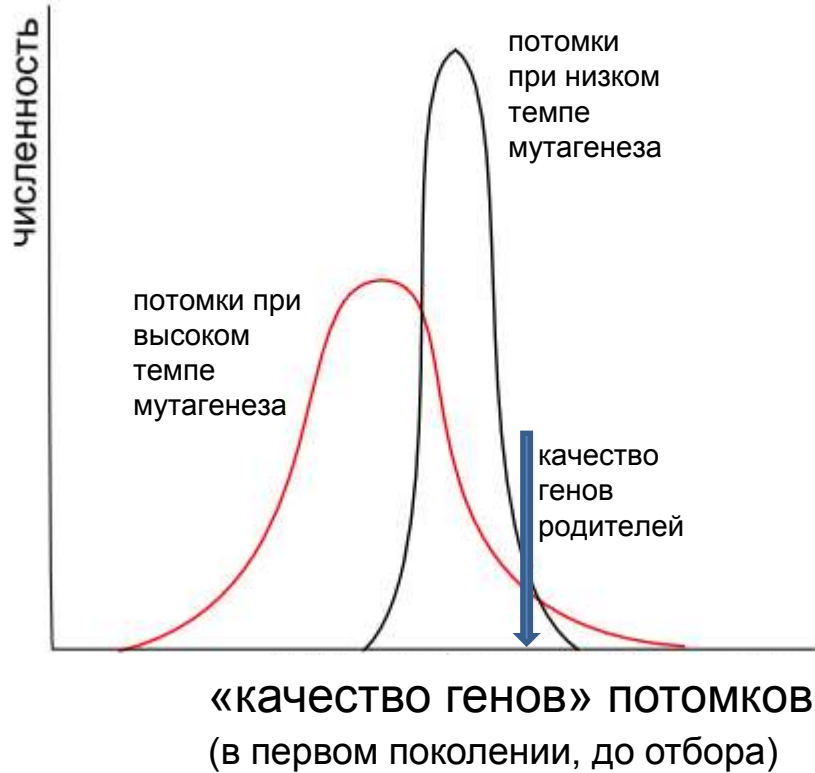


Ну а всё-таки,

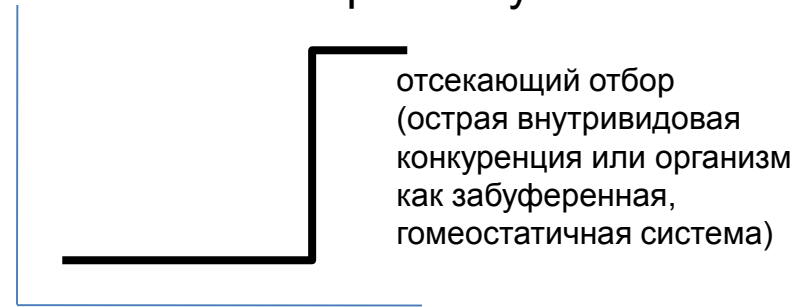
как близорукий отбор может поддержать такой признак, как повышенный темп мутирования, если большинство мутаций – вредные, и, следовательно, потомство особей с данным признаком будет иметь в среднем меньшую приспособленность, чем потомство особей без этого признака?

- хитрость в том, что при определенных условиях эффективность распространения генов родителей будет зависеть не столько от средней приспособленности потомства, сколько от ее разброса. А разброс выше при повышенным темпе мутирования.

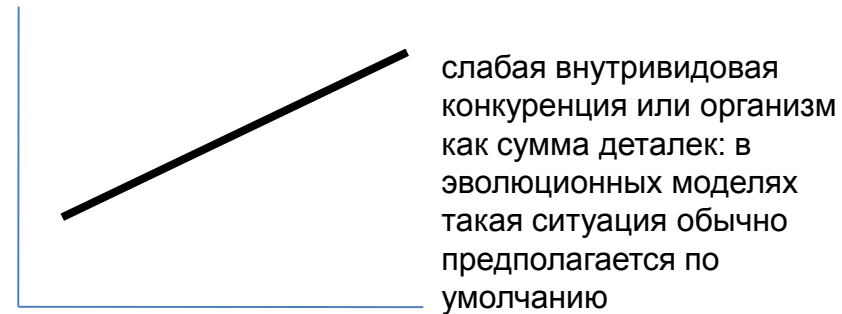
«качество генов» может транслироваться в приспособленность по-разному



ω



ω



качество генов

Общее объяснение, почему при определенных условиях может быть выгодно (т.е. поддержано отбором) повышение изменчивости потомства даже ценой снижения среднего «качества генов» потомков.

Рост дисперсии «качества генов», даже несмотря на снижение среднего значения этого показателя, порождает некоторое число особо удачных генотипов. При определенных условиях (например, при отсекающем отборе, когда выживают только лучшие) именно они унаследуют мир — и гены, повышающие дисперсию качества генов, закрепятся в генофонде.

Мутации и отбор

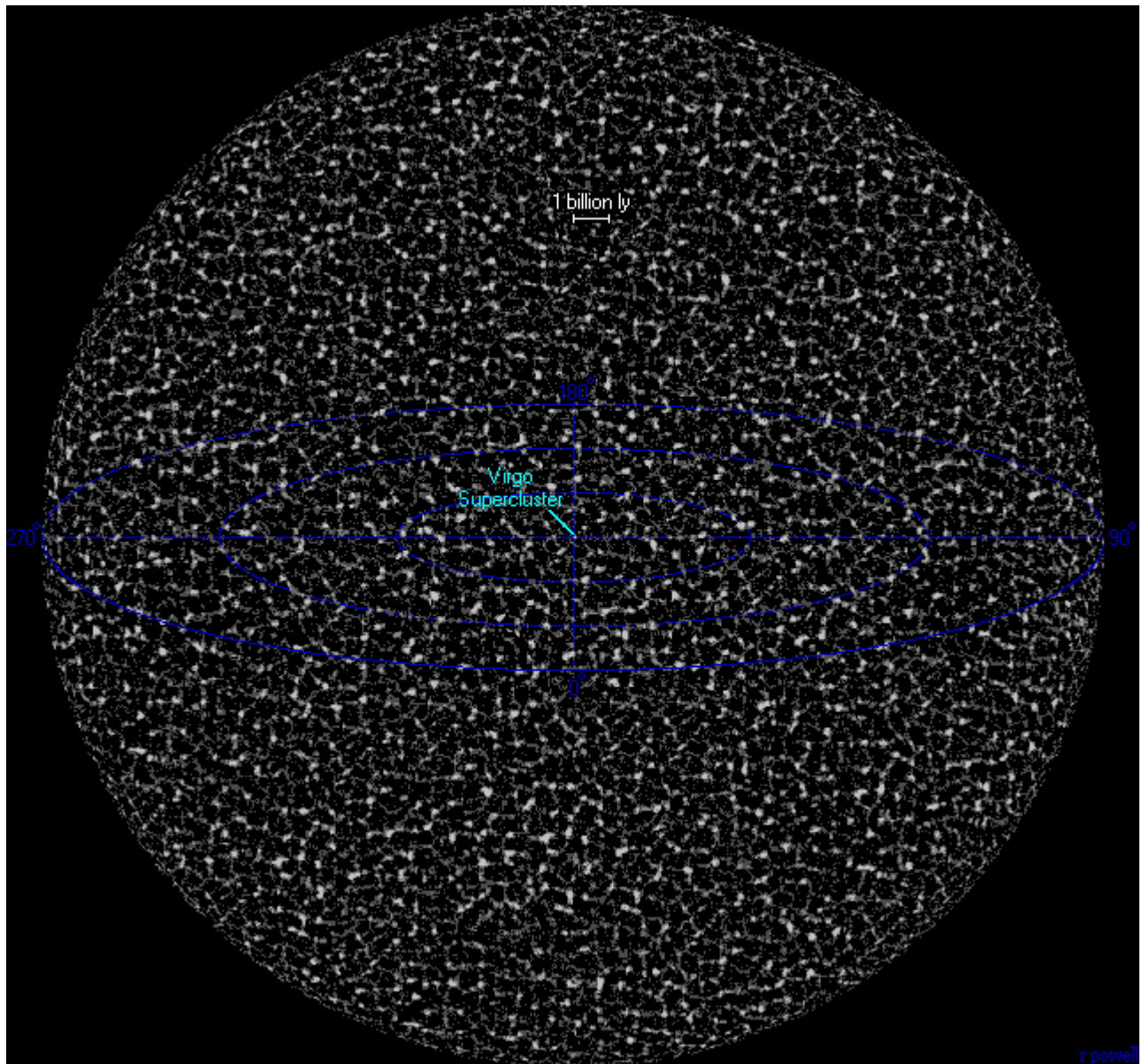
- Мутации неизбежны. Происходят постоянно. Приходится считаться (приспосабливаться).
- Вредные мутации, как правило, возникают намного чаще, чем полезные.
- Поэтому любая популяция находится под угрозой генетического вырождения.
- Главная защита от этой угрозы – естественный отбор.
- Отбор, отбраковывающий вредные мутации, называется **очищающим** или **отрицательным** (негативным).
- Отбор, поддерживающий полезные мутации, называется **положительным** (позитивным).

**Чем эволюция отличается от случайного
поиска?**

**Блуждания в пространстве последовательностей и
марш-броски по ландшафту приспособленности.**

«Белковая вселенная»

- Количество всех возможных белков невообразимо велико (20^n для белковых молекул длиной в n аминокислот; белок из 200 ак – считается небольшим). Множество всех возможных ак последовательностей можно представить как многомерное пространство.



«Белковая вселенная»

- Найти в этой громадной «белковой вселенной» одну-единственную нужную последовательность аминокислот методом случайного поиска – нереально.
- Креационисты делают из этого вывод о невозможности эволюции.



The chance that higher life forms might have emerged in this way is comparable with the chance that a tornado sweeping through a junk-yard might assemble a Boeing 747 from the materials therein.

(Fred Hoyle)

izquotes.com



Две ошибки

- 1) Не нужно искать конкретную последовательность, потому что одну и ту же функцию может выполнять огромное множество **разных** белковых молекул.
- 2) Эволюция - не случайный поиск. Случайны мутации, однако отбор – направленный процесс, прямая противоположность слепому случаю.

Компьютерная модель “Weasel program”

Type random phrase:

вапрокенр продв пролжк пролке вапрокендп продранеп

SELECTION WITH MEMORY: Make 1000 copies with mutations, select the best one, make 1000 copies of it, etc.

MutationRate (probability per letter per individual): 0.02

SELECTION WITHOUT MEMORY (random search): Make 1000 copies with mutations, select one of them randomly; make 1000 copies of it, etc.

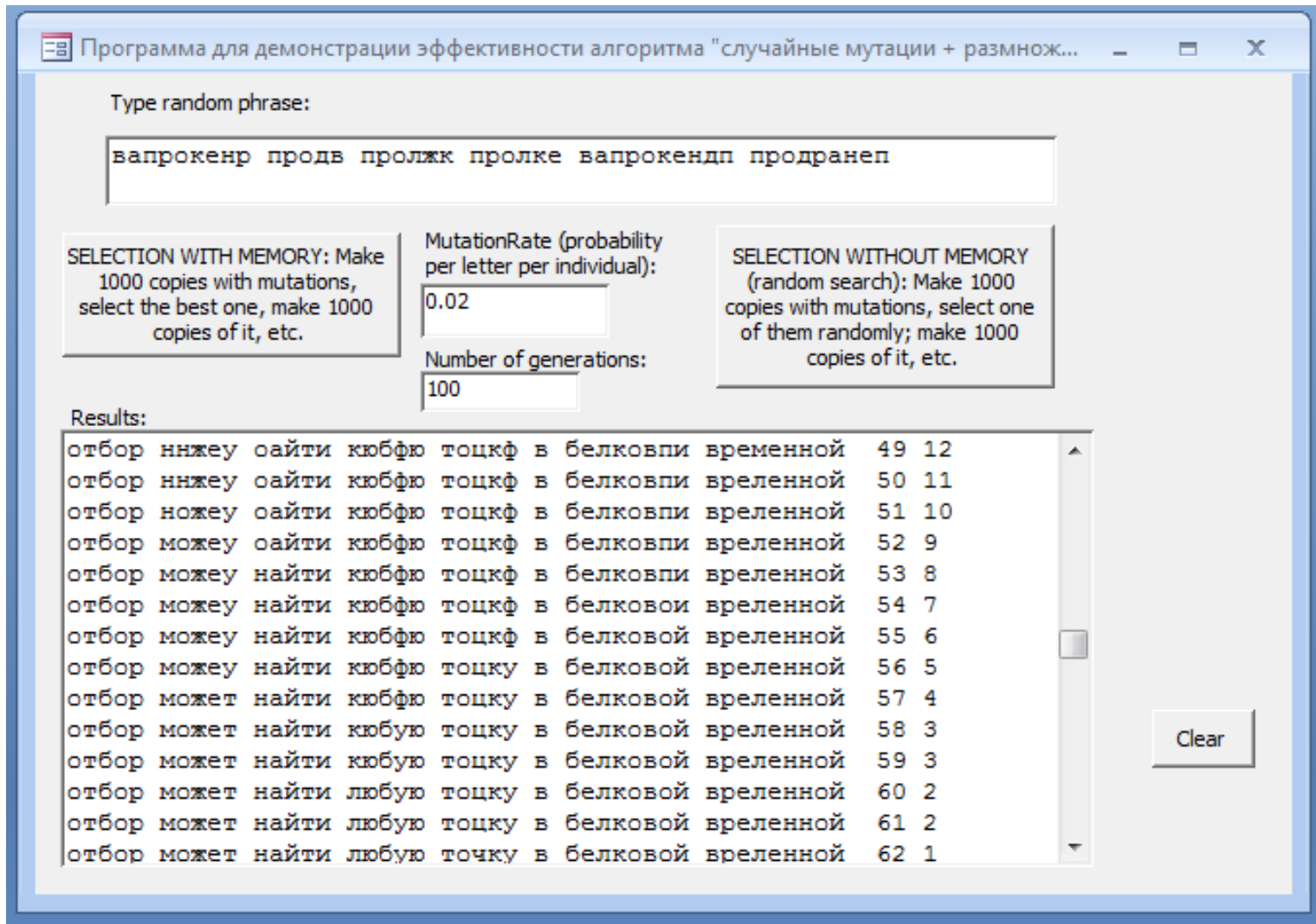
Number of generations: 100

Results:

ртдзсрднсчбр рбизфптцы чрчьеодагкокдуюэшущдасмк	87	2420
ртдзсрднсчбркрбизфптцы чрчьеодагкокдуюэшущдюсмк	88	2238
ртдзсрднсчбркрбизфптцы чрчьеодагкокдуюэшущдюсмк	89	2238
ртдзсрднсчбркрбизфптцы чрчьеодагкокдуюэшущдюсмк	90	2252
ртдзсрднсчбркрбизфптцы чрчьеодагкокдуюэшущдюсмк	91	2252
ртдзсрднсчбрлрбизфптцы чрчьеодагкокдуюэшущдюсмк	92	2251
ртдзсрднсчбрлрбизфптцы чрчьеодагкокдуюэшущдюсмк	93	2251
ртдзсрднсчбрлрбизфптцы чрчьеодагкокдуюэшущдюсмк	94	2251
ртдзсрднсчбрлрбизфптцы чрчьеодагкокдуюэшущдюсмк	95	2251
ртдзсрднсчбрлрбизфптцычрчьеодагкокдуюэшущдюсмк	96	2057
ртдзсрднсчбрлрбизфптцычрчьеодагкокдуюэшущдюсмк	97	2057
ртдзсрднсчбрлрбизфптцычрчьеодагкокдуюэшущдюсмк	98	2057
ртдзсрднсчбрлрбизфптцычрчьеодагкокдуюэшущдюсмк	99	2057
ртдзсрдысчбрлрбизфптцычрчьшьндагкокдуюэшущдюсмк	100	2057

Clear

1. случайный поиск – дело безнадежное (даже за всё время существования Вселенной, программа, перебирая миллион фраз в секунду, скорее всего, не найдет одну-единственную конкретную 50-буквенную фразу).

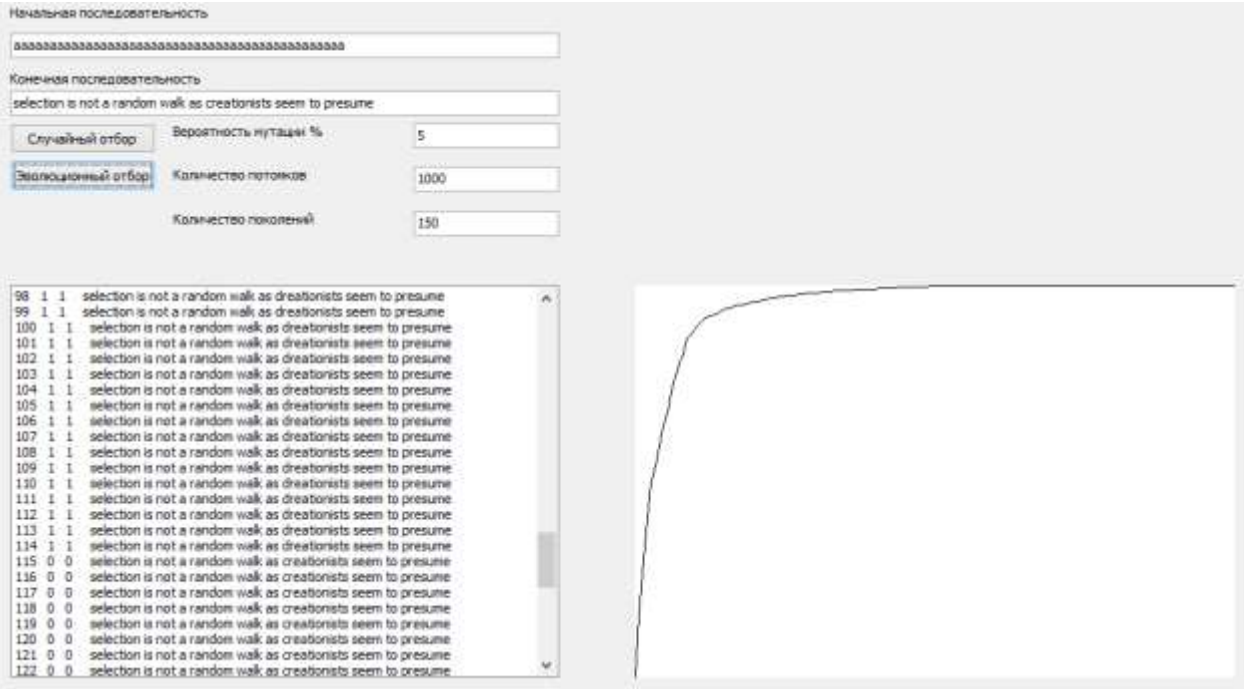


2. дарвиновский эволюционный механизм быстро приводит к оптимуму

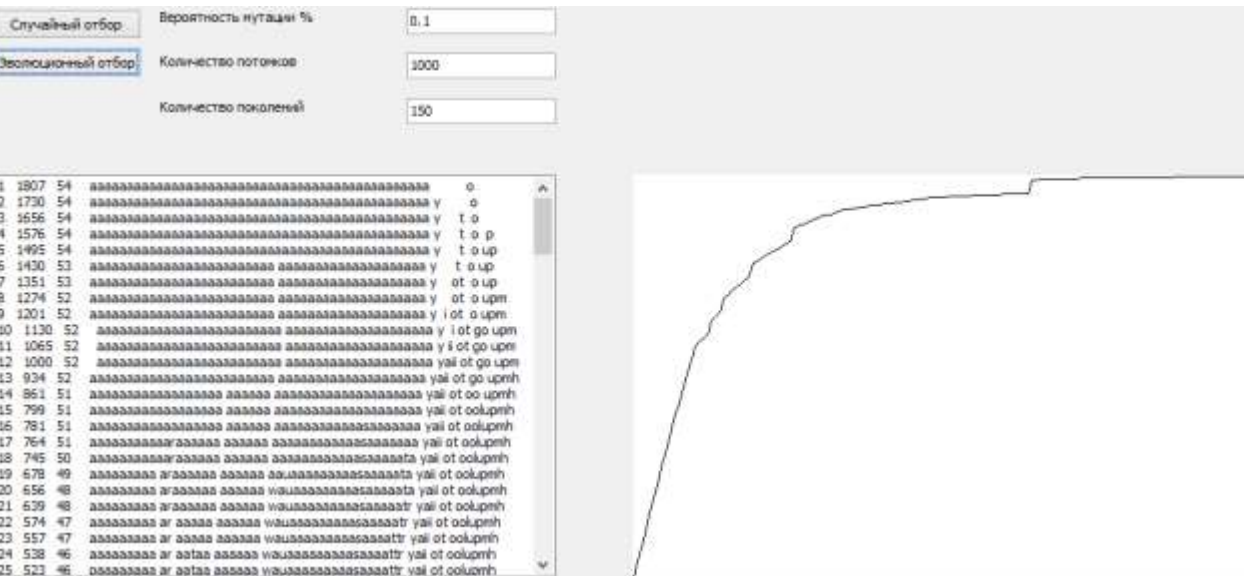
Что показывает модель «Weasel program»

- В отличие от алгоритма случайных блужданий, алгоритм «мутации + отбор» (избирательное размножение удачных вариаций) позволяет найти любую точку в белковой вселенной.

Что показывает модель «Weasel program»



- Существует оптимальная скорость мутирования, при которой «идеал» достигается быстрее всего.



- Если скорость мутирования ниже оптимума, эволюционирующая последовательность достигнет «идеала», но ей потребуется на это больше времени.

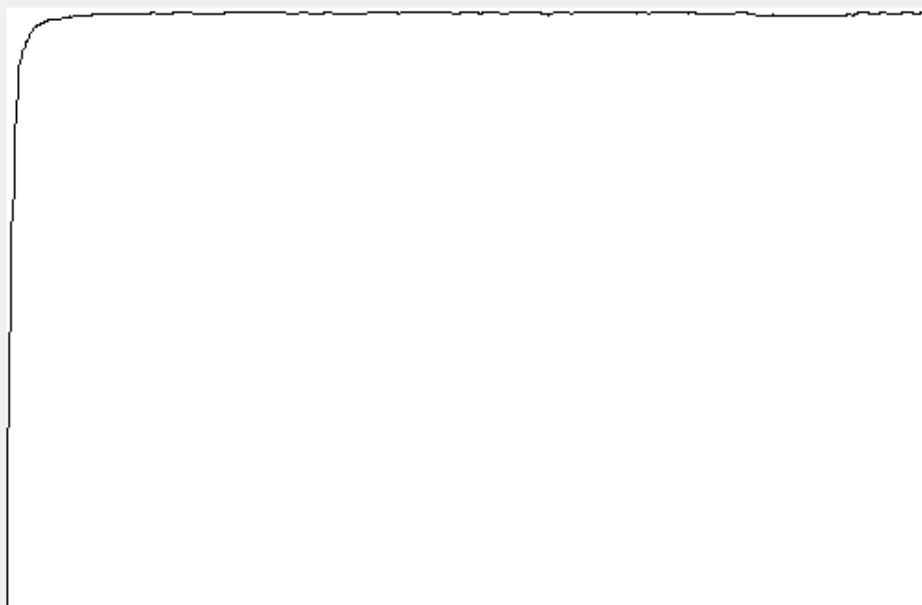
- Если скорость мутирования выше оптимума, эволюционирующая последовательность будет вечно блуждать на некотором б-м постоянном расстоянии от «идеала» (потому что отбор не успевает отбраковать все возникающие слабовредные мутации)

aa

Конечная последовательность
selection is not a raneom walk as crdctionkstv sdem to presume

Случайный отбор	Вероятность мутации %	10
Эволюционный отбор	Количество потомков	1000
	Количество поколений	1000

```
977 14 10 sfecthnn is not a raneom walk as crdctionkstv sdem to presume
978 14 10 sfecthnn is not a raneom walk as crdctionkstv sdem to presume
979 13 9 sfectinn is not a raneom walk as crdctionkstv sdem to presume
980 13 9 sfectinn is not a raneom walk as crdctionkstv sdem to presume
981 13 9 sfectinn is not a raneom walk as crdctionkstv sdem to presume
982 13 9 sfectinn is not a raneom walk as crdctionkstv sdem to presume
983 13 9 sfectinn is not a raneom walk as crdctionkstv sdem to presume
984 15 10 sfectinn is not a raneom walk as crdctionkstv sdem to pressme
985 15 10 sfectinn is not a raneom walk as crdctionkstv sdem to pressme
986 15 10 sfectipn is not a raneom walk as crdctionkstv sdem to pressme
987 16 11 sfectipn is not a raneom walk at crdctionkstv sdem to pressme
988 16 11 sfectipn is not a raneom walk at crdctionkstv sdem to pressme
989 16 11 sfectipn is not a raneom walk at crdctionkstv sdem to pressme
990 16 11 sfectipn is not a raneom walk at crdctionkstv sdem to pressme
991 16 11 sfectipn is not a raneom walk at crdctionkstv sdem to pressme
992 16 11 sfectipn is not a raneom walk at crdctionkstv sdem to pressme
993 14 10 sfectipn is not a raneom walk at crdationkstv sdem to pressme
994 10 8 sfectipn is not a raneom walk at crdationksts seem to pressme
995 10 8 sfectipn is not a raneom walk at crdationksts seem to pressme
996 10 8 sfectipn is not a raneom walk at crdationksts seem to pressme
997 10 8 sfectipn is not a raneom walk at crdationksts seem to pressme
998 10 8 sfectipn is not a raneom walk at crdationksts seem to pressme
999 10 8 sfectipn is not a raneom walk at crdationksts seem to pressme
1000 10 8 sfectipn is not a raneom walk at crdationksts seem to pressme
```



- Если скорость мутирования выше оптимума, эволюционирующая последовательность будет вечно блуждать на некотором б-м постоянном расстоянии от «идеала» (потому что отбор не успевает отбраковать все возникающие слабовредные мутации)
- Это расстояние соответствует понятию «*мутационный груз*» (*mutation load*) и определяется соотношением темпа мутагенеза (U в м. на г. за п.) и эффективности отбора (между ними устанавливается равновесие: *mutation-selection balance*).
- *мутационный груз* – то, насколько имеющиеся в геноме вредные аллели снижают приспособленность по сравнению с «идеальным» геномом, не имеющим вредных аллелей.
- *mutation-selection balance* – равновесная частота встречаемости вредных аллелей в генофонде популяции. При этой частоте вредный мутагенез в точности уравновешивается очищающим отбором.