

21. Heribert-Nilsson N. Populationsanalysen und Erblchkeitsversuche uber die Selbststerilitat, Selbstfertilitat, und Sterilitat bei dem Roggen. — Z. Pflanzenz., 1916, Bd 4, N 1, S. 1—44.
22. Klekowski E. J. Genetic load in *Osmunda regalis* populations. — Amer. J. Bot., 1973, v. 60, p. 146—154.
23. Klekowski E. J. Mutational load in a fern populations growing in a polluted environment. — Amer. J. Bot., 1976, v. 63, N 7, p. 1024—1030.
24. Lundqvist A. Self-incompatibility in rye. II. Genetic control in the tetraploid. — Hereditas, 1957, v. 43, N 3—4, p. 467—511.
25. Lundqvist A. Self-incompatibility in rye. IV. Factors related to self-seeding. — Hereditas, 1958, v. 44, N 2—3, p. 193—256.
26. Lundqvist A. The origin of self-compatibility in rye. — Hereditas, 1960, v. 46, N 1—2, p. 1—19.
27. Lundqvist A. The nature of two-loci incompatibility system in grasses. I. The hypothesis of a duplicative origin. — Hereditas, 1962, v. 48, N 1—2, p. 153—168.
28. Peterson R. F. Improvement of rye through inbreeding. — Sci. Agric., 1934, v. 14, N 12, p. 651—669.

МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НЕОДНОЗНАЧНОСТИ МАТРИЧНЫХ ПРОЦЕССОВ КАК ФАКТОРА АДАПТАЦИИ

А. Г. БАЧИНСКИЙ

Популяция, находящаяся в постоянно изменяющихся условиях (а других условий не существует, если иметь в виду не только косное, но и биологическое ее окружение [13]), для надежного поддержания жизнеспособности своих генотипов должна иметь адаптационные механизмы, которые позволяли бы ей адекватно реагировать на изменения среды. В зависимости от вида особей, характера изменения условий можно представить два таких механизма. Если условия среды изменяются медленно (для периодических изменений период значительно превышает продолжительность поколения) и глубоко, так что каждая особь за свою жизнь «пробегаёт» лишь относительно небольшой спектр условий, то наиболее адекватным адаптационным откликом, видимо, должен быть полиморфизм особей популяции, позволяющий ей постоянно сохранять хотя бы часть своих генотипов за счет перестройки генетической структуры. Заметим, что генетические механизмы поддержания полиморфизма эффективны только у диплоидных и полиплоидных форм. Откликом на быстро, но не очень глубоко изменяющиеся условия среды, когда в течение одного поколения реализуется весь или почти весь спектр условий, может быть расширение адаптивного диапазона отдельных генотипов без необходимого существенного их разнообразия в популяции.

Есть определенные основания предполагать, что важным фактором адаптации организмов и популяций может быть неоднозначность действия центрального генетического аппарата клеток. Неоднозначность редупликации нуклеиновых кислот (неоднозначность I рода) выражается в появлении наследуемых изменений — точковых мутаций. Неоднозначность транскрипции и трансляции (неоднозначность II рода) вызывает ненаследуемые изменения структуры РНК и белков. Роль мутаций в адаптации более или менее общепризнана и не служит предметом специального обсуждения в данной статье. Менее очевидно значение неоднозначности II рода. Известно достаточно много случаев, когда неоднозначность II рода приводит к супрессии мутаций [10, 11, 14], которые в определенных условиях среды можно рассматривать как летальные (ауксотрофность), и в этих случаях ее адаптивное значение не вызывает сомнений. Однако это лишь исправление дефектов, т. е. в каком-то смысле возвращение к «нормальному фенотипу».

Целью данной работы является анализ условий, которые могли бы дать преимущество полноценным генотипам с неоднозначностью в системе транскрипции и трансляции (с фактическим материалом и идейным обоснованием излагаемых здесь представлений можно ознакомиться по работам С. Г. Инге-Вечтомова [4, 5]).

ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕОДНОЗНАЧНОСТИ

Под неоднозначностью матричных процессов будем понимать явление, при котором «одному символу кодирующего полимера может соответствовать больше одного символа дочернего полимера» [4]. Независимо от источника возникновения неоднозначности, будь то ошибки работы центрального аппарата генетических систем [7] или поливариантность работы этого аппарата [3], а также от типа неоднозначности, она должна иметь два следствия: а) расширение адаптивного диапазона популяции, под которым понимается область условий среды, обеспечивающих надежное существование хотя бы части ее генотипов; б) снижение приспособленности отдельных генотипов в оптимальных условиях за счет груза ошибок.

Расшифруем эти положения. Неоднозначность редупликации выражается в появлении точковых мутаций, вследствие чего увеличивается генетическое разнообразие особей в популяции. Поскольку для разных генотипов оптимальными могут быть несколько различающиеся условия среды, то популяция в целом оказывается приспособленной к более широкому спектру условий, чем каждый генотип в отдельности. Таким образом, неоднозначность I рода должна приводить к расширению адаптивного диапазона популяции, практически не изменяя при этом ширину адаптивных диапазонов отдельных генотипов.

Напротив, неоднозначность II рода не изменяет генетического разнообразия особей, но приводит к внутриклеточной гетерогенности продуктов генов. Среди этих продуктов могут существовать такие, которые обладают максимумами активности в условиях, несколько отличающихся от условий, обеспечивающих наибольшую активность основной фракции. Это в принципе допускает протекание ферментативных реакций, когда нормальная фракция полностью неактивна. Многочисленные исследования явления супрессии показывают, что очень часто малой фракции активного продукта на фоне большой неактивной фракции оказывается достаточно, чтобы обеспечить рост и развитие клеток (см., например, [9, 10, 12]). Значит, генотипы с неоднозначностью II рода могут иметь адаптивный диапазон более широкий, чем без таковой, и уже как следствие будет происходить расширение адаптивного диапазона популяции.

Однако можно ожидать, что за расширение адаптивного диапазона популяции придется расплачиваться снижением средней приспособленности в оптимальных условиях, по крайней мере за счет мутационного груза из-за появления летальных мутаций в случае неоднозначности I рода и перерасхода материальных и энергетических ресурсов клетки на синтез неактивных ошибочных фракций продуктов генов при неоднозначности II рода.

Заметим, что в обоих случаях расширение адаптивного диапазона популяций можно интерпретировать как результат гетерогенности генных продуктов на уровне популяции. Тем не менее различные механизмы реализации этой гетерогенности приводят к разным эволюционным последствиям.

Рассмотрим гипотетический пример поведения двух идеальных популяций, одна из которых обладает потенциально неограниченным

разнообразием генотипов с узким адаптивным диапазоном каждого из них; другая популяция состоит из генетически однородных особей, имеющих широкий адаптивный диапазон, так что адаптивные диапазоны обеих популяций совпадают. В случае изменения условий существования в пределах адаптивного диапазона популяций первая популяция откликнется изменением генетической структуры, избавлением от генотипов, нежизнеспособных в новых условиях, формированием генетически более однородной «популяции-основателя», все генотипы которой достаточно хорошо приспособлены к изменившимся условиям. Способность такой популяции адаптивно реагировать на дальнейшие изменения условий зависит от возможности вновь обеспечить генетическое разнообразие на базе популяции-основателя, так чтобы в надлежущий момент в ней вновь оказались генотипы, обладающие необходимыми характеристиками приспособленности. Мутабельность должна быть ограниченной в силу мутационного груза, который может оказаться чрезмерным при высоком уровне мутаций [1]. Не существует также надежных механизмов устойчивого поддержания достаточной степени полиморфизма по дефектным локусам. Поэтому эволюционный отклик такой популяции зависит от предыстории ее развития, от того, насколько глубоко зашла перестройка генетической структуры.

Совершенно другая картина должна быть характерна для популяции особей, каждая из которых способна существовать в любых заданных условиях. Такая популяция мало изменяет свою генетическую структуру (в силу генетической однородности), ее способность к адаптации не зависит от предыстории. Приведенный пример можно рассматривать как иллюстрацию крайних вариантов популяционного проявления неоднозначности первого и второго рода.

Разница в описанных адаптационных механизмах резко ограничивает область условий, в которых неоднозначность транскрипции и трансляции может быть адаптивна. Полностью исключаются относительно постоянные условия существования, поскольку в этом случае действует стабилизирующая форма отбора, и за счет подбора возникающих мутаций обеспечивается максимальная адаптация к данным конкретным условиям среды [8]. В медленно и направленно изменяющихся условиях среды (действует движущая форма отбора) выгодной должна быть генетическая перестройка популяции с устойчивым генетическим закреплением достигнутого уровня приспособленности. То же справедливо и для дизруптивной формы отбора. Особый случай представляют условия среды, резко изменяющиеся вокруг некоторых средних значений. Возникающий при этом отбор должен дестабилизировать структуру популяции, на что популяция вынуждена будет откликаться либо генетическим полиморфизмом с изменяющимися частотами аллелей, либо расширением адаптивного диапазона отдельных генотипов. Таким образом, именно этот вариант, когда условия среды вновь и вновь возвращаются к некоторому набору значений, будет анализироваться в дальнейшем.

ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

Исходя из целей исследования, приспособленность особи в некоторый момент времени определим как функцию генотипа, зависящую от следующих параметров:

а) уровня неоднозначности I рода μ (вероятность неправильной перекодировки одного символа в одном акте редупликации), который

определяет мутационный груз и вероятности мутационных переходов между генотипами:

б) уровня неоднозначности II рода γ (вероятность появления неправильного символа в данной позиции конечного продукта гена), который определяет внутриклеточную гетерогенность продуктов генов на основе заданного генотипа и снижение суммарной ферментативной активности в оптимальных для генотипа условиях за счет синтеза неактивных и малоактивных «ошибочных» фракций;

в) значения некоторого обобщенного параметра среды S .

Таким образом, приспособленность i -го генотипа определяется, как

$$\omega_i = \omega_i(\gamma, s, p), \quad (1)$$

где $p = \{p_1, p_2, \dots, p_k\}$ — вектор частот генотипов в популяции, характеризующий вероятность мутационного появления данного генотипа за счет других генотипов.

В общем смысле задачу можно сформулировать следующим образом: найти уровни неоднозначности μ и γ , максимизирующие среднюю приспособленность генотипов популяции $\omega = \sum p_i \omega_i$ в зависимости от характера изменения параметра среды $S(t)$.

К сожалению, получить какие-либо результаты кроме тривиальных при аналитическом решении задачи не удалось в силу нестационарности условий среды и отсутствия равновесных состояний популяций. Поэтому исследование пошло по пути создания имитационных моделей для реализации на ЭВМ. Были построены модели, описывающие динамику популяций одноклеточных гаплоидных организмов (микроорганизмов), размножающихся простым делением без рекомбинационного процесса, и популяций диплоидных организмов, размножающихся панмиктически.

Рассмотрим вначале простейший случай гаплоидных организмов, когда приспособленности генотипов прямо определяются скоростями их роста. Предполагается, что скорость размножения генотипа в свою очередь определяется скоростью протекания реакций в некоторой ферментативной системе, являющейся «узким местом» (лимитирующим звеном) в онтогенезе [6]. Удельная активность ферментов в зависимости от значения модифицирующего фактора среды S может быть описана некоторой унимодальной функцией [2], обращаемой в нуль при значениях среды, заметно отличающихся от оптимальных для данной фракции фермента. Например,

$$V_i(S) = V_0 \cdot R_i \cdot D_i(S), \quad (2)$$

где $V_i(S)$ — удельная активность i -й фракции фермента в условиях S ; V_0 — удельная активность наиболее активной фракции в оптимальных для нее условиях S_0 ;

$$R_i = \exp\left(-\frac{I_i}{S_i}\right) \quad (3)$$

— максимальная удельная активность i -й фракции фермента в оптимальных для нее условиях S_i ;

$$D_i(S) = \exp\left(-\frac{S - S_i^2}{R_i}\right) \quad (4)$$

— падение удельной активности i -й фракции при отклонении условий от оптимальных S_i .

Согласно модели, суммарная активность белков клетки определяется усреднением по концентрациям удельных активностей различных

фракций. Концентрации фракции i -го генотипа от основной фракции (генотипа) и уровня неоднозначности II рода: чем ближе по характеристикам удельной активности некоторая фракция к основной, тем выше ее концентрация. Это не относится к концентрации фракции, неактивной во всех условиях. Она одна и та же для всех генотипов, различающихся оптимумами условий, и определяется только уровнем ошибок II рода. Таким образом, скорость роста i -го генотипа в условиях S :

$$M_i(v, S) = L(v) \sum a_{ii}(v) V_i(S), \quad (5)$$

где

$$a_{ii}(v) = \frac{1}{2} \left(1 + e^{-d^2} \right) \quad (6)$$

— доля молекул i -й фракции, образующейся на основе i -го генотипа при уровне неоднозначности II рода v ; $L(v)$ — доля продуктов гена, не

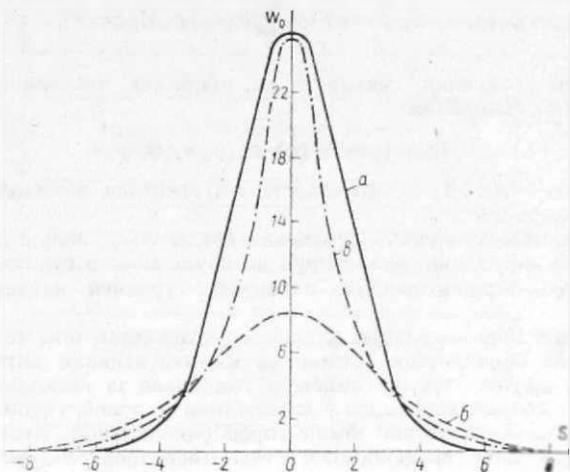


Рис. 1. Зависимость скорости роста гаплоидных организмов от значений обобщенного параметра среды при разных уровнях неоднозначности II рода.

$a - v = 0, b - v = 10^{-5}, a - v = 10^{-8} | S |$
при зависимости уровня неоднозначности II рода от условий существования.

имеющих ошибок, приводящих к полной потере активности во всех рассматриваемых условиях; $d = |l - i|$ — модуль разности между номерами фракции белка и генотипа.

Клетки без неоднозначности II рода вырабатывают одну фракцию продукта каждого гена и имеют узкий адаптивный диапазон, но высокую скорость ферментативных реакций (и, следовательно, скорость размножения) в оптимальных для них условиях (рис. 1, а). Клетки с ошибками транскрипции и трансляции вырабатывают спектр молекул каждого белка. Отдельные фракции активны в узком диапазоне условий, но суммарная ферментативная активность клетки оказывается ненулевой в более широком диапазоне. Клеткам с неоднозначностью II рода за расширение адаптивного диапазона приходится расплачиваться существенным снижением скорости роста вблизи оптимальных условий (рис. 1, б). Заметим, что площадь под первой кривой (а) больше, чем

под второй (6), из-за потери суммарной активности при синтезе неактивных фракций ($L(v > 0) < 1$).

Неоднозначность редупликации, согласно модели, приводит к появлению части генотипов, нежизнеспособных во всех условиях среды S . Кроме того, возникают генотипы, отличающиеся от исходного оптимумом среды для основной фракции фермента, причем, как и в случае образования измененных продуктов гена при неоднозначности II рода, чем ближе друг к другу оптимальные среды для генотипов, тем больше вероятность их мутационного перехода друг в друга. Таким образом,

$$b_{ik}(\mu) = \frac{e^{-\mu}}{\mu^k} e^{-\mu}, \quad (7)$$

где $b_{ik}(\mu)$ — вероятность мутационного перехода k -го генотипа в i -й в зависимости от уровня неоднозначности I рода μ . $T(\mu)$ — доля генотипов, не получивших летальной мутации. Тогда

$$w_i(u, v, S, p) = T(\mu) \sum b_{ik}(\mu) p_k M_k(u, v, S). \quad (8)$$

Занишем уравнения, связывающие, например, численности генотипов в смежных поколениях:

$$N_i(n+1) = N_i(n) \cdot w_i(u, v, S, \bar{p}), \quad (9)$$

здесь $N_i(n)$ и $N_i(n+1)$ — численность i -го генотипа в поколениях n и $n+1$ соответственно.

Задавая закономерность изменения среды $S(t)$, получаем динамику генотипов популяции, анализируя которую, можно судить о степени адаптивности — неадаптивности различных уровней неоднозначности II рода.

Моделирование популяции диплоидов отличается тем, что для каждого генотипа оценивается суммарная ферментативная активность на основе двух гаплоидных генотипов, в том числе за несколько временных циклов, сопровождающихся изменением условий существования. Гаметопродукция генотипа была пропорциональной этой суммарной ферментативной активности. Частоты генотипов следующего поколения определялись по формуле Харди-Вайнберга для полиаллельного случая.

Алгоритм был построен таким образом, что в ЭВМ анализировалось поведение нескольких изолированных популяций, различающихся уровнями неоднозначности (рис. 2). Суммарная численность N^* при превышении величины 10^8 искусственно сокращалась до этой величины с соответствующей перенормировкой численностей генотипов.

Результаты и обсуждение. Многократное проведение машинных экспериментов показало, что для популяций гаплоидных организмов, развивающихся в условиях случайного блуждания среды в области заданных значений или при периодических ее колебаниях в заданных пределах, широких по сравнению с адаптивными диапазонами отдельных генотипов, неоднозначность II рода повышает вероятность невырождения популяций. Эффект был особенно заметен, если условия среды менялись таким образом, что периоды постоянства условий, во время которых происходила стабилизация генетического структур популяции, чередовались с резкими скачками обобщенного параметра среды. В таких популяциях в отсутствие неоднозначности II рода в конце концов не оказывалось генотипов, приспособленных к новым условиям, что подтверждалось предположение относительно разного поведения популяций с различного рода неоднозначностью (см. с. 152).

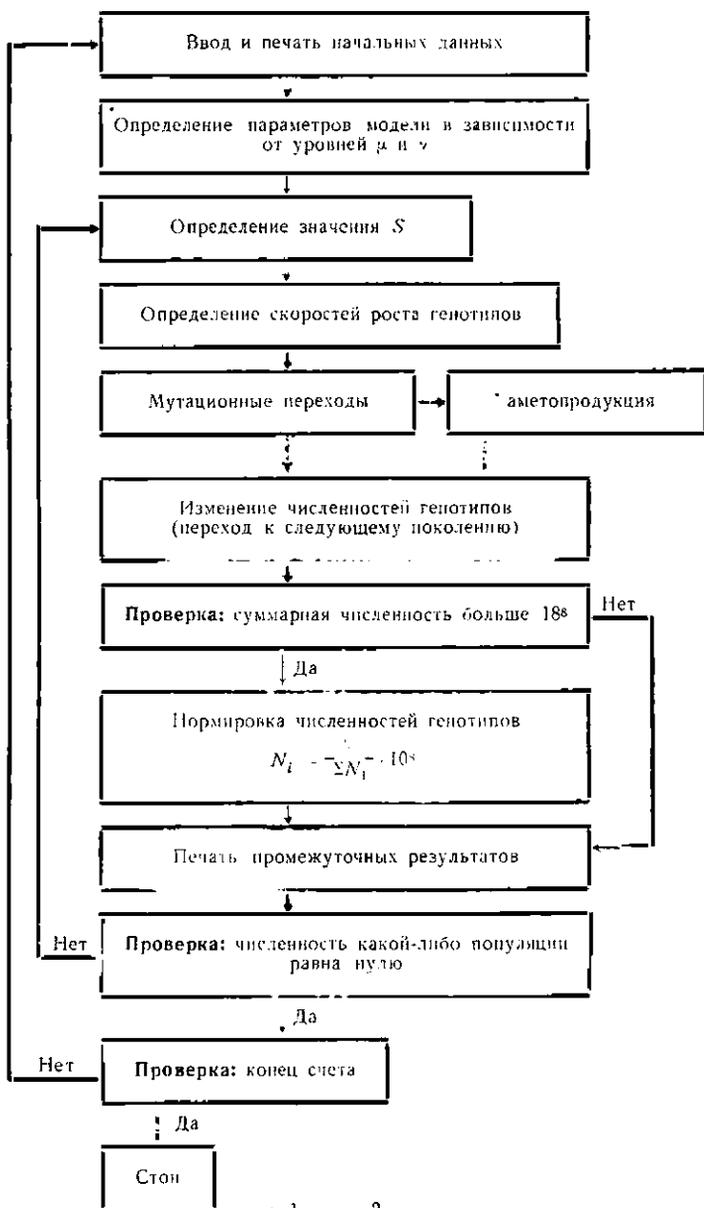


Рис. 2. Блок-схема алгоритма.

1 — только для модели популяций гаплоидов; 2 — только для модели популяций диплоидов.

Оказалось, что отсутствие неоднозначности II рода в моделируемых условиях не может быть скомпенсировано никаким уровнем неоднозначности I рода, хотя конечный эффект любой неоднозначности —

расширение адаптивного диапазона популяций за счет гетерогенности продуктов генов. Это, казалось бы странное, утверждение имеет следующее объяснение. Мутационные изменения значительной части генов могут приводить хотя бы к рецессивному летальному эффекту в силу утраты необходимых функций. Существует значение $\mu_{кр}$, при превышении которого среднее число жизнеспособных потомков, возникающих при делении клетки, становится меньше единицы и популяция неизбежно вырождается [1]. Снижение концентрации активной фракции большинства ферментов не сказывается непосредственно на скорости размножения, т. е. в нашем случае на приспособленности, ввиду наличия относительно небольшого числа узких мест в онтогенезе клетки и избыточной регулируемой активности большинства продуктов генов. При неоднозначности II рода скорость наработки активной фракции всех продуктов генов должна снижаться приблизительно одинаково, следовательно, переключения лимитов она вызывать не должна (или это будет происходить достаточно редко). Кроме того, при любых μ будет существовать фракция активного белка, пусть малая, способная поддерживать ненулевую жизнеспособность организма.

Нужно отметить, что в описанный первоначальный вариант модели сознательно не были введены факторы, которые а priori давали бы заметное преимущество генотипам с неоднозначностью II рода. Не вводился также такой важный фактор, как управление уровнем неоднозначности под прямым влиянием условий среды [3]. В модели уровень неоднозначности I и II рода определялся только генотипом. Введение в модель зависимости уровня неоднозначности II рода от условий существования, например, как

$$v_i = v_{i0} \left(1 + \frac{(S - S_i)}{a} \right), \quad (10)$$

где v_i — минимальный уровень неоднозначности II рода, определяемый i -м генотипом в оптимальных для него условиях S_i , выразилось в том, что в оптимальных условиях генотипы обладали ростовыми характеристиками, сравнимыми с характеристиками генотипов без неоднозначности. В критических же ситуациях, проявляя неоднозначность, могли существовать за счет гетерогенности продуктов генов (рис. 1, в). Не рассматривалась возможность «канализации ошибок», заключающаяся в таких изменениях нуклеотидного состава ДНК и набора кодонов в мРНК, которые сокращают уровень ошибок в «опасных» и увеличивают его в «благоприятных» местах. И, наконец, не вводилась обратная связь между уровнем неоднозначности II рода и ошибками репликации. Эта связь может быть основана на том, что в спектре компонентов ДНК-полимеразного или репаративного комплексов могут оказаться такие, которые повышают мутабельность, а значит, и способность к адаптации в критических условиях. Введение этих факторов в модель усиливает эластичность неоднозначности I рода, не изменяя общей картины динамики популяций галлондов.

Однако для популяций диплоидных организмов, размножающихся половым путем, перечисленные факторы имели решающее значение. Без них не было получено условий, когда диплоиды с неоднозначностью II рода имели бы повышенную приспособленность по сравнению с диплоидными популяциями без такой неоднозначности. Это объясняется тем, что под покровом аллелей, обеспечивающих высокую активность ферментативной системы в данных условиях, скрывались в гетерозиготе аллели, которые обеспечивали приспособленность к другим

условиям, вплоть до экстремальных. Несмотря на отсутствие доминирования, отбор против нефункциональных в данных условиях аллелей, находящихся в гетерозиготах с функциональными, был малоэффективным. Требовалось несколько генераций, чтобы заметно снизить их частоту в популяции даже в постоянных условиях. Падение суммарной активности ферментов у генотипа с неоднозначностью II рода в оптимальных условиях было большим, чем двукратное снижение активности у гетерозиготы по активному аллелю с неактивным (рис. 1, а, б). Поэтому понятны причины неудачи в поиске условий, дающих преимущество генотипам с ошибками транскрипции и трансляции в популяциях диплоидных организмов.

Введение в модель упомянутых факторов, часть из которых реально имеет место, а другие гипотетичны, изменило положение. Оказалось, что если среда совершает колебания с большим периодом (необходимое условие для глубокой генетической перестройки) и скачкообразно в пределах периода, неоднозначность II рода дает преимущество и популяциям диплоидов.

Summary

Ambiguity of template processes — replication, transcription, translation — is intrinsic feature of the central genetic system of cells. The ambiguity of replication (the first kind ambiguity) expresses in point mutations which are significant components of adaptation. Errors of transcription and translation (ambiguity of the second kind) are noninheritable and their role in adaptation is not so obvious. Both kinds of ambiguity are sources of heterogeneity of gene products in population. However, mutations result in genetic heterogeneity of organisms, while ambiguity of the second kind causes the heterogeneity of gene products inside the cells. This distinction results in different mechanisms of population adaptation to changeable environment. The analysis of dynamics of populations possessing the ambiguities of template processes shows that the ambiguity of the second kind can be adaptive. The effect is the strongest if the populations of haploid organisms are considered.

УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бачинский А. Г. Помехоустойчивость генетических сообщений. — В кн.: Математическая теория биологических процессов. Калининград, 1976, с. 441—443.
2. Дегерменджи А. Г., Печуркин Н. С., Шкидченко А. Н. Аутостабилизация факторов, контролирующих рост в биологических системах. Новосибирск, 1979, 141 с.
3. Инге-Вечтомов С. Г. Принцип поливариантности матричных процессов. — В кн.: Исследования по генетике. Л., 1976, вып. 7, с. 3—19.
4. Инге-Вечтомов С. Г. Неоднозначность матричных процессов как фактор адаптации. — В кн.: Системы надежности клетки. Киев, 1977, с. 75—80.
5. Инге-Вечтомов С. Г., Кожин С. А., Смаров Б. В., Сойдла Т. Р. Неоднозначность действия гена. — В кн.: Исследования по генетике. Л., 1971, вып. 4, с. 13—36.
6. Печуркин Н. С. Популяционная микробиология. Новосибирск, 1978, 278 с.
7. Ратнер В. А. Молекулярно-генетические системы управления. Новосибирск, 1975, 287 с.
8. Шмальгаузен И. И. Факторы эволюции. М., 1968, 451 с.
9. Bost R. G., Cribbs R. M. Suppression of a missense mutation in L-ribulokinase gene of *Escherichia coli*. — *Genetics*, 1969, v. 62, p. 1—8.
10. Garen A. Sense and nonsense in the genetic code. — *Science*, 1968, v. 160, p. 149—159.
11. Gorini L. Informational suppression. — *Annual Review of Genetics*, 1970, v. 4, p. 107—134.
12. Hill C. W. Informational suppression of missense mutations. — *Cell*, 1975, v. 6, p. 419—427.
13. Lewontin R. C. Adaptation. — *Scientific American*, 1978, v. 239, p. 156—178.
14. Steege D. A., Soll D. G. Suppression. I. — In: *Biological Regulation and Development*, v. 1, ed. R. F. Goldberger, 1979, p. 433—485.