

ЗАВИСИТ ЛИ ЭВОЛЮЦИЯ ОТ СЛУЧАЙНОГО ПОИСКА?

к. Х. Уоддингтон
(Эдинбургский университет)

Большинство исследователей, занимающихся в настоящее время разработкой теоретической биологии, по-видимому, твердо убеждены в том, что процесс эволюции по существу зависит от случайного поиска. Возьмем хотя бы такой пример: один из разделов статьи Патти [1] «Физические теории, автоматы и происхождение жизни» озаглавлен: «Является ли эволюционная теория удовлетворительной моделью?» Он пишет: «Эволюционная теория базируется на универсальной фразе: «Случайный поиск и естественный отбор в мутирующих самовоспроизводящихся популяциях; эту фразу используют для объяснения развития почти любых молекулярных сложностей без непосредственного привлечения физических законов, которым подчиняются связанные с этим элементарные явления. Следует иметь в виду, что единственное прямое экспериментальное доказательство существования такого эволюционного процесса целиком относится к высшим организмам, возникшим сравнительно недавно и обитающим примерно там же, где жили их предки».

Как следует из подзаголовка к статье Патти, многим физикам бывает трудно признать случайный поиск адекватным механизмом эволюции. Об этих трудностях во весь голос говорили на симпозиуме, состоявшемся в апреле 1966 г. [2]. Например, Иден (см. [2]) ссылаясь на ничтожную вероятность того, что ребенок, случайно переставляющий буквы, расположит их так, что получатся первые 20 строк «Энеиды» Вергилия. Он привел даже некоторые количественные оценки чисел и вероятностей, которые, как он считает, имеют отношение к проблеме эволюции: «Рассмотрим сначала, какое пространство займут полипептидные цепи, составленные из 250 или менее единиц. Мы можем представить себе слова длиной в 250 букв, написанные с помощью алфавита из 20 различных букв. Существует около 20^{250} , или 10^{325} , таких слов». Иден высчитал затем, что общее количество когда-либо существовавших белковых молекул составляет около 10^{52} . Этого достаточно, чтобы уловить основное направление его рассуждений. Шютценбергер (см. [2]) также пишет: «Согласно данным молекулярной биологии, мы имеем пространство объектов (генотипов), характеризующееся лишь типографической топологией. Эти объекты соответствуют (по индивидуальному

развитию) элементам второго пространства, обладающего иной топологией (топологией конкретных физико-химических систем в реальном мире). В соответствии с концепцией неodarвинизма можно представить себе без каких-либо иных допущений, что отбор, основанный на структуре второго пространства, приводит к статистически адаптированному дрейфу, когда в первом пространстве происходят случайные изменения в соответствии с его собственной структурой. Мы полагаем, что этого представить себе нельзя».

Прежде чем обсуждать доводы за и против приемлемости случайного поиска в качестве механизма эволюции, следует выяснить, действительно ли современная биология неизбежно приходит к выводу о том, что направления эволюционных изменений определяются случайным поиском, контролируемым естественным отбором.

Один из доводов, приводимых в пользу такого заключения, носит теоретический характер. Изменения, улавливаемые естественным отбором, обусловлены в конечном счете изменениями генетического материала. Эти последние могут состоять в изменениях последовательности нуклеотидов в ДНК, в добавлении или исключении нуклеотидов и т. п. Для целей, преследуемых в настоящей статье, нам достаточно общепринятого представления об этих первичных генетических изменениях как о случайных мутациях. Следует ли из этого, что изменения, на которые действует естественный отбор, также случайны? Форма гравия на дне реки определяется случайными процессами, т. е. возникает в результате случайного поиска. Однако из этого не следует, что случайный поиск играет сколько-нибудь существенную роль в строительстве моста из бетона, для приготовления которого был использован этот гравий. Факторы, учитываемые при сооружении моста, относятся, так сказать, к иному порядку сложности, чем те, которые определяют образование компонентов бетона. Надо спросить, не обусловлена ли приписываемая эволюции зависимость от случайного поиска сходным смешением различных порядков сложности — ошибкой, в логическом отношении очень близкой к хорошо известной «ошибке смещенной конкретности» Уайтхеда. Этот вопрос лучше всего рассмотреть на двух уровнях: во-первых, эволюции высших организмов, скажем, на примере родословного древа лошадей и близких им видов, столь хорошо изученного для четвертичного периода, а во-вторых, эволюции на молекулярном уровне, изученной на примере гемоглобина, инсулина и др. и, невидимому, имевшей место в ходе возникновения жизни.

У высших организмов представляется довольно ясным, что изменения, оказавшиеся выгодными в эволюционном плане, зависят вообще не от случайных мутаций единичных генов. Преобладающее большинство случайных генных мутаций, имеющих достаточно выраженный эффект, чтобы их можно было заметить по отдельности, оказываются вредными и элиминиру-

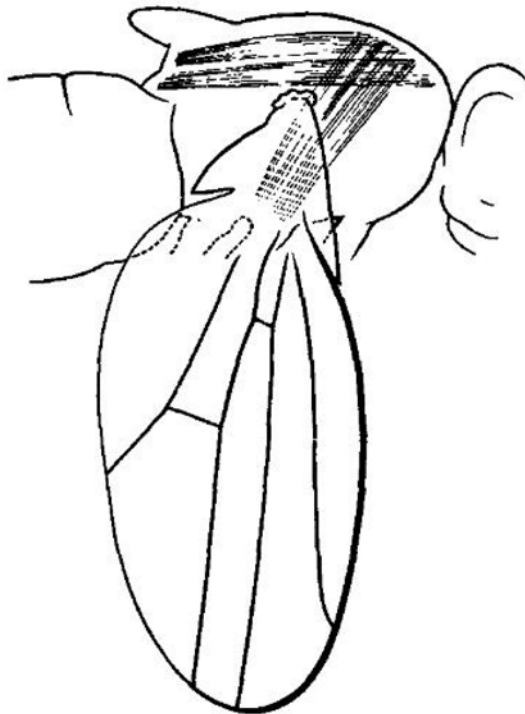
ются естественным отбором. Существуют, разумеется, и некоторые исключения, например меланизм у бабочек в промышленных районах; но даже в этих случаях включение мутантной формы какого-либо из главных генов в эволюционную последовательность влечет за собой одновременный отбор большой связанной с ним группы «генов-модификаторов». Однако в общем эволюция высших организмов зависит от отбора признаков, на которые более или менее одинаково интенсивно влияет большое число генов. Такие признаки можно сравнить скорее с бетонными блоками, а не с отдельными камешками гравия в бетоне. Подлинная задача развивающейся популяции состоит в том, чтобы тем или иным путем создать себе некий фенотип, успешно конкурирующий с другими фенотипами в гетерогенных условиях окружающей среды, т. е. оставляющий по сравнению с ними больше потомства. Для эволюционного успеха такой популяции не играет роли, принимали или нет факторы окружающей среды, действовавшие на ранних стадиях онтогенеза, существенное участие в формировании фенотипа.

На практике почти все высшие организмы выработали довольно эффективные механизмы для успешного приспособления их фенотипов к условиям окружающей среды («обучение» в широком смысле слова). Таким образом, физиологические адаптации и адаптации в ходе развития обычно играют существенную роль в формировании фенотипа.

В образовании фенотипического признака, эффективно выполняющего какую-либо важную для естественного отбора задачу, например для лошадей — быстро бегать, чтобы убежать от врагов, или питаться жесткой или низкорослой травой, — принимает участие очень много генов. Возвращаясь к аналогии с бетонным блоком, можно сказать, что роль случайных процессов заключается в том, чтобы «создать» гравий; затем мы можем из этого гравия приготовить бетон, а этому бетону придать форму какого-либо объекта, приспособленного к окружающей среде. Эта форма не будет воспроизводить объект во всех деталях, если гравий был слишком крупный; если же гравий, напротив, был слишком мелкий, то форма будет недостаточно прочной. Самое главное — это чтобы смесь имела оптимальный состав. В образовании гравия участвуют лишь случайные процессы, но от этого еще очень далеко до вывода, что формы, образующиеся в соответствии с тем или иным объектом, т. е. фенотипы в разных условиях среды, также возникают путем случайного поиска.

Быть может, стоит пояснить это положение на каком-нибудь конкретном примере, я приведу пример из своей собственной экспериментальной работы, где я имел дело по крайней мере с несколькими генами, которые могли бы участвовать в эволюционных изменениях. Предположим, что какое-то изменение во внешней среде оказывает посредством естественного отбора на популяцию дрозофилы давление, направленное на увеличение скорости

полета. В сильно упрощенном виде полет мухи обеспечивается быстрыми периодическими сокращениями ряда мышц, расположенных между верхней и нижней поверхностями грудного отдела (фиг. 1).



Фиг. 1. Упрощенная схема летательного аппарата дрозофилы.

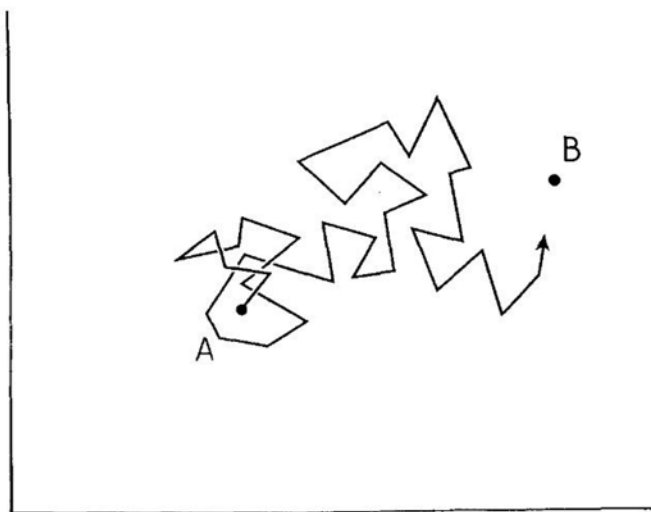
Они вызывают упругую деформацию стенки тела, к которой крыло прикреплено посредством сложной трехчленной структуры, построенной таким образом, что при изменении конфигурации грудного отдела крыло движется вверх и вниз. Поступательное перемещение насекомого в воздухе зависит как от траектории вершины крыла при взмахе, обычно имеющей форму, близкую к восьмерке, так и от точных аэродинамических свойств плоскости крыла. Ускорения полета можно достигнуть путем изменения различных частей этого механизма. Существуют мутантные гены, которые обладают достаточно сильным морфогенетическим эффектом, чтобы их можно было использовать в лаборатории, и действуют на некоторые из этих частей. Наши современные знания в области популяционной генетики позволяют предполагать, что другие более слабо действующие аллели этих генов почти наверняка присутствуют в любой дикой популяции и поэтому могут быть использованы естественным отбором.

Например, изменение амплитуды взмаха крыла или траектории движения вершины крыла может быть достигнуто путем изменения механических или геометрических свойств поверхности груди. В этом могут прини-

мать участие такие гены, как *dumpy*, *humpy*, *thick*, *thickoid*, *dachs*, *dachsous* и др. Могут также измениться свойства мышц или запасы ферментов или субстратов, обеспечивающих энергетические ресурсы. О генах, воздействующих на эти компоненты системы, известно немного, но такие гены, несомненно, должны существовать. Мало известно нам и о генах, определяющих структуру сочленения крыла. Зато мы знаем большое число генов, воздействующих на размеры, форму и аэродинамические свойства крыла. Общие размеры крыла, например, могут изменяться под влиянием генетических систем, определяющих число клеток в крыле, или же других генетических систем, воздействующих на конечные размеры этих клеток. Нам известны как единичные гены, обладающие сильным эффектом (например, *miniature* и *dusky*, уменьшающие размеры клеток крыла), так и сложные полигенные системы, воздействующие на размеры и число клеток, как, например, системы, изучавшиеся Ф. Робертсоном. Есть также гены, изменяющие контуры крыла, причем они делают это по меньшей мере двумя различными путями: одни, например гены *broad* и *narrow*, воздействуют на скорость клеточных делений, ориентированных по длинной или короткой оси крыла; другие, такие, как *dumpy* и *lanceolate*, влияют на характер развития крыла, закладывающегося в виде мешка. Такие изменения формы крыла, несомненно, оказывают влияние на его аэродинамические свойства. На эти свойства может повлиять также изменение гибкости отдельных участков крыла. Костальный край крыла укреплен толстой жилкой; кроме того, четыре другие жилки идут от основания крыла к его кончику, причем их пересекают две поперечные жилки, однако задний край крыла остается очень гибким. Нам известна целая группа генов, различным образом воздействующих на характер жилкования и, таким образом, на общую гибкость крыловой пластинки. Например, геи *veinlet* вызывает исчезновение дистальных участков всех продольных жилок, а *radius incompletus* — одной лишь второй продольной жилки; *cupitus interruptis* вызывает разрывы в четвертой и пятой жилках; *cross-veinless* — исчезновение задней поперечной жилки и т. д. Существует, наконец, еще одна группа генов, в которую входят гены *curly*, *curved* и многие другие, вызывающие развитие блюдцевидных крыльев, выгнутых вверх или вниз. Все эти гены могут воздействовать на аэродинамические свойства крыла и, таким образом, на эффективность летательного аппарата.

Из этого-то широкого ряда возможностей естественный отбор должен выбрать ту, которая приведет к увеличению скорости полета насекомого. Эта задача весьма отличается от той, которую называют «случайным поиском», обычно подразумевая при этом, что популяция должна ждать, пока не появится новый ген, обладающий более или менее специфическим действием, нужным естественному отбору. Наверное, такой вывод неизбежен, если рас-

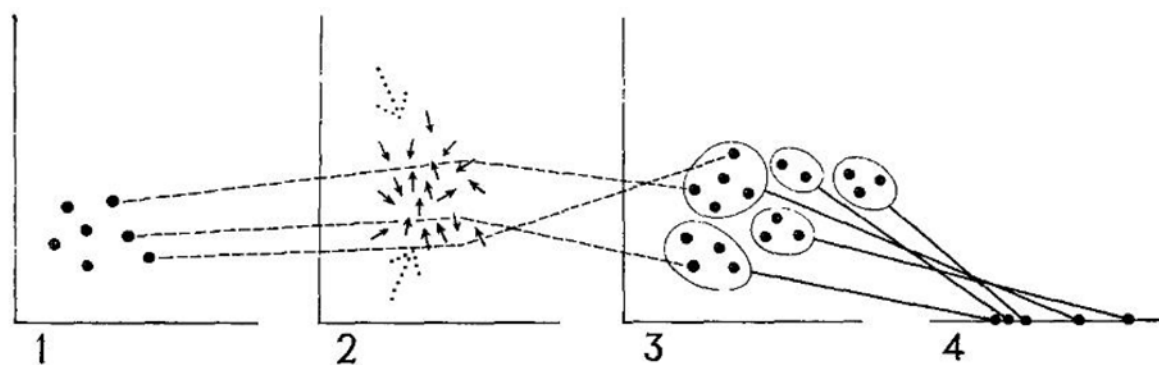
смагивать математические построения Фишера и Холдейна как существенный вклад в понимание основ эволюции, а не как схематически упрощенные первые шаги на пути математического выражения наших теорий, которые на самом деле значительно более сложны и изящны. Знакомство с работами другого великого пионера математического обоснования эволюционной теории, С. Райта, заставило бы неискушенного физика быть немного более осторожным в выводах.



Фиг. 2. Схема процесса случайного поиска, в котором система должна перемещаться из пункта *A* в пункт *B* в результате случайных изменений в отдельных субъединицах.

Двумерная схема модели случайного поиска, обсуждаемой Иденом, может быть представлена так, как это изображено на фиг. 2 (в действительности эти случайные блуждания происходят, конечно, в многомерном пространстве). Система, которая действует на самом деле, гораздо больше похожа на систему, изображенную на фиг. 3 в виде многомерного пространства генотипов, которое отображается через многомерное пространство эпигенетических операторов в другое многомерное пространство фенотипов, а это последнее переходит в свою очередь в «пространство приспособленности». Пространство приспособленности представляет собой по существу одномерное пространство, будучи образовано лишь количественными колебаниями одного только коэффициента приспособленности или параметра Мальтуса. Однако отображение пространства фенотипов в пространство приспособленности представляет собой «толерантное отображение» в том смысле, как его понимает Зиман. Иными словами, естественный отбор не делает различий между фенотипами, очень близкими по своей приспособленности (более детальное обсуждение этого вопроса см. [2]).

Если мы обратимся к эволюции на молекулярном уровне, то доводы против случайного поиска будут более слабыми, однако ими никак нельзя пренебречь. Разумеется, это будет совсем иной случай. Мы столкнемся здесь с ситуацией «один ген — один белок», и здесь уже никак нельзя заявить, что в результате случайных мутаций образуется лишь сообщество генов, связанное с продуктом эволюции, подобно тому как галька в бетоне связана с мостом. Нам предстоит выяснить, посредством каких процессов эволюция приходит к образованию белка, обладающего ферментативной активностью. Вообще говоря, биохимическая эффективность белка не зависит непосредственно от его первичной структуры, т. е. от последовательности аминокислотных остатков. Она зависит от конфигурации и свойств третичной структуры или даже структуры более высокого порядка, которую может образовать спиральная аминокислотная цепь. Эта конфигурация в значительной мере определяется первичной структурой, однако все более распространяющееся представление о том, что белки могут проявлять аллостерические свойства по отношению к другим молекулам из своего окружения, показывает, что одна лишь первичная структура еще не определяет полностью биохимические свойства белка. Таким образом, даже одиночная молекула обладает «фенотипом», который частично определяется средой.



Фиг.3. Схема естественного отбора у высших организмов.

Процесс начинается с популяции генотипов в многомерном *пространстве генотипов* (1). Они отображаются через многомерное пространство *эпигенетических операторов* (2) (операторы, возникающие в окружающей среде, обозначены пунктирными стрелками) в также многомерное *пространство фенотипов* (3). Затем это пространство отображается посредством сложной функции в одномерное *пространство приспособленности* (4), в котором единственная переменная представляет собой коэффициент приспособленности или параметр Мальтуса, т.е. число оставленных потомков. Естественный отбор действует именно в пространстве приспособленности, однако значения приспособленности, толерантные друг другу, практически неотличимы.

Эффективность белка (т. е. его селективная ценность) зависит главным образом от одного или нескольких активных центров на поверхности третичной структуры белка. Эти центры составляют лишь небольшую часть всей аминокислотной цепи. Остальную ее часть можно рассматривать как упаковку или подмости, и она имеет не большее отношение к активности белка, чем подмости, на которых лежал на спине Боттичелли, расписывая потолок Сикстинской капеллы, — к его росписи.

Последовательность аминокислот в белке можно изменить, не только заменяя пару нуклеотидов в ДНК, что происходит, по-видимому, чисто случайно. Существуют также возможности перестройки, дубликации или инверсии всей последовательности аминокислот, состоящей из значительного числа единиц, посредством таких процессов, как внутрицистронная рекомбинация (ср. представления Смитиза о детерминации антител). Эти процессы также можно считать «случайными», но в совершенно ином смысле, нежели тот, который мы подразумеваем, имея в виду только «случайное блуждание» в пространстве возможных последовательностей аминокислотной цепи данной длины. Более того, как показал Фрезер (см. [2]), как только организмы достигают такого эволюционного уровня, на котором у них имеются диплоидные геномы, возможности рекомбинации в огромной степени увеличивают эффективность случайных процессов в выборе возможных вариантов. Используя это явление, он составил программы для вычислительных машин и пришел к выводу, что «генетический механизм представляет собой великолепное обучающееся устройство», в отличие от менее сведущих в биологии вычислителей, например М. Идена (см. [2]), пришедшего к заключению, что «все попытки создать возможность для обучения «вычислительной машины» посредством введения в какой-либо аспект программы случайной изменчивости и отбора оказались явно безуспешными».

Мне кажется, что основные проблемы молекулярной эволюции состоят в следующем:

1. На первом этапе эволюции каким-то образом возник белок, который, скручиваясь, образовал третичную структуру с активным центром, в какой-то степени «приспособленным» к определенному субстрату и поэтому способным оказывать на него ферментативное действие. На свойства такого центра может влиять не только первичная последовательность аминокислот, но и другие молекулы, имеющиеся вокруг, среди которых сами молекулы субстрата могут играть важную роль.

2. На следующих этапах эволюции происходит совершенствование и стабилизация эффективных характеристик этих центров.

На этих следующих этапах эволюция могла пойти по одному из двух путей, открытых для эволюции высших и более сложно организованных существ: либо по пути улучшения приспособляемости молекул, т. е. увеличения легкости изменения свойств активного центра под действием самого субстрата, с тем чтобы сделать этот центр более эффективным; либо по пути канализации, т. е. такого усовершенствования остальной части аминокислотной цепи, которое бы обеспечивало стабилизацию какого-либо активного центра, не зависящего от наличия молекул субстрата. Эти задачи выполняются посредством процессов, случайных на двух уровнях: во-первых, случайные изменения одиночных нуклеотидов и, во-вторых, перестройки последовательности нуклеотидов.

Те же два типа мутационных процессов действуют и на первом этапе эволюции, в ходе которого образуется белковая молекула, обладающая некоторой полезной биохимической активностью; однако мне представляется, что первый из этих процессов должен иметь большее значение.

До тех пор пока мы не будем знать больше о природе активных центров ферментов — о том, насколько детально должна быть их спецификация и в какой мере они могут проявлять приспособление к молекулам субстрата, — по-видимому, нельзя будет сказать, могут ли эти случайные процессы привести, во-первых, к образованию эффективных белковых молекул, а во-вторых, к их стабилизации и совершенствованию до уровня современных белковых молекул. Однако адекватность случайного поиска как основного эволюционного механизма представляется проблематичной только в этой области. Как говорилось в первом разделе этих заметок, мы, разумеется, не должны считать, что глаз позвоночного животного, нога лошади или шея жирафа представляют собой в сколько-нибудь серьезном смысле результат случайного поиска.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Pattec H. H.*, in: *Natural automata and useful simulations*, Spartan books, Wash.; Macmillan, London, p. 76.
2. *Mathematical challenges to the neo-Darwinian interpretation of evolution*, Wistar Inst. Syrup. Monogr., No. 5 (1967).