

Лекция четвертая "Молекулярная эволюция регуляции генетических систем".

Спецкурс "Информационная Биология"

Лектор – [профессор Колчанов Николай Александрович](#)

В первой части четвертой лекции я продолжу рассмотрение закономерностей молекулярной эволюции генетических систем, сформировавшихся в этой области теоретических концепциям и наиболее актуальных задач. Вторая часть этой лекции будет посвящена проблемам компьютерного анализа и моделирования регуляторных генетических систем: (Рис. 1).

НУКЛЕОТИДНЫЕ ЗАМЕНЫ, КАК МЕХАНИЗМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ЭВОЛЮЦИИ ГЕНОМОВ

Нуклеотидные замены являются наиболее частым видом молекулярно-генетических событий в ходе молекулярной эволюции геномов (рис. 2). В ходе независимой эволюции двух последовательностей, дивергировавших от общей предковой формы, в них накапливаются нуклеотидные различия. Чем больше времени прошло с момента дивергенции двух последовательностей от общей предковой формы, тем больше нуклеотидных различий они содержат.

Это обстоятельство используется для построения филогенетических деревьев и датировки событий молекулярной эволюции (рис. 3). Прежде всего, возникает проблема оценки скоростей молекулярной эволюции. Для этого необходимо определить количество нуклеотидных различий N_{12} между сравниваемыми последовательностями генов двух видов организмов, а также иметь внешние палеонтологические (или биогеографические) оценки времени T дивергенции двух изучаемых видов. В этом случае можно оценить скорость эволюции маркерного гена, измеряемую количеством замен на позицию в год: $V = N_{12}/2T_{12}$.

В свою очередь, зная измеренную таким образом скорость молекулярной эволюции по данному гену, можно оценивать время дивергенции произвольных видов организмов, если для них определены нуклеотидные последовательности маркерного гена: $T = N/2V$.

С учетом огромного количество данных по последовательностям геномной ДНК (ядерные, митохондриальные и хлоропластные геномы), молекулярные часы широко используются для датировки эволюционных событий, например, времени дивергенции таксонов. Рассмотрим несколько примеров использования этого подхода.

На рисунке 4 приведены результаты реконструкции основных этапов эволюционной дивергенции млекопитающих с помощью методов молекулярного филогенетического анализа, суммированные по результатам большого количества исследований. Серыми квадратами обозначены границы оценок времени дивергенции различных таксонов млекопитающих. Обращает на себя внимание, что эти границы весьма широки, что указывает на не очень высокую точность современных методов молекулярной филогении. Одновременно с этим следует отметить, что порядок дивергенции таксонов млекопитающих, реконструированный методами молекулярной филогении, соответствует тем представлениям, которые сформированы на основе палеонтологических данных. Полученные данные свидетельствуют о том, что дивергенция многих крупных таксонов млекопитающих происходила в меловом периоде (Cretaceous) и началась задолго до исчезновения динозавров, имевшего место в конце мелового периода (как известно, датировка границ мелового и третичного периода составляет около 65 миллионов лет). Эти

данные противоречат высказывавшимся ранее представлениям о том, что иррадиация современных млекопитающих началась в ранние этапы третичного периода как следствие исчезновения в конце мелового периода динозавров и освобождения занятых ими ранее ниш, которые в раннем третичном периоде были заняты млекопитающими, что и обусловило вспышку их видообразования.

Существенно при этом, что полученные оценки будут справедливы только в предположении справедливости гипотезы молекулярных часов, подразумевающей равномерность скоростей фиксации нуклеотидных замен в ходе молекулярной эволюции данного семейства генов (рис. 5).

Согласно математической теории эволюции, разработанной М. Кимурой, нейтральные мутации замечательны тем, что скорость их фиксации равна скорости мутационного возникновения в популяции (Рис. 6):

$$V_n = M_n = F_0 \times M;$$

Где V_n — скорость фиксации нейтральных замен;

M_n — скорость возникновения нейтральных замен в популяции;

F_0 — доля разрешенных замен в полном мутационном спектре белка;

M — полная скорость возникновения мутаций.

Указанное обстоятельство позволяет использовать оценки скоростей фиксации нейтральных мутаций в качестве так называемых молекулярных часов.

Для того, чтобы соответствовать гипотезе молекулярных часов, при оценках времени дивергенции используются, как правило, третьи позиции кодонов, которые, в основном, не подвержены действию отбора и эволюционируют в нейтральном режиме эволюции. Типичный пример нейтральных мутаций, синонимичные замены в 3-х позициях кодонов, которые изменяют нуклеотидные последовательности генов, однако, не меняют смысла кодируемых аминокислот (рис. 7), то есть не подвержены действию отбора на уровне белков.

КОМПЬЮТЕРНАЯ МОЛЕКУЛЯРНАЯ ФИЛОГЕНИЯ является одним из актуальных направлений информационной биологии (рис. 8). Это обусловлено не только необходимостью решения широкого круга фундаментальных задач, направленных на исследование закономерностей молекулярной эволюции, но также и потребностями решения практических задач молекулярной систематики организмов.

Как известно, в исследованиях Кимуры сформулирована концепция нейтральности, которая утверждает, что подавляющее большинство мутаций, фиксирующихся в ходе эволюции любых семейств макромолекул, является нейтральным, то есть не изменяет приспособленности макромолекул (рис. 9). Эта концепция подтверждается более чем 20-летним периодом исследования закономерностей эволюции с использованием молекулярных методов, представленным в тысячах публикаций.

Однако, методы молекулярной эволюции показали также реальность адаптивного режима молекулярной эволюции.

Согласно математической теории молекулярной эволюции адаптивные мутации замечательны тем, скорость их фиксации V_a выше скорости фиксации мутаций нейтральных V_n (рис. 9): $V_a/V_n > 1$. Типичный класс нейтральных мутаций — синонимичные замены нуклеотидов в кодонах, то есть замены, не меняющие смысла кодируемых аминокислот. Если V_{syn} — скорость фиксации несинонимичных замен в ходе эволюции определенного

семейства нуклеотидных последовательностей, достоверно превышает скорость фиксации синонимичных аминокислот V_{non} , это является доказательством адаптивного режима молекулярной эволюции: $V_{\text{non}}/V_{\text{syn}} > 1$. Таким образом, имеется простой практический критерий, позволяющий выявлять адаптивный режим молекулярной эволюции.

В случае выполнения указанного выше неравенства, исследователь может делать вывод об адаптивном режиме эволюции исследуемого семейства нуклеотидных последовательностей. С использованием этого подхода к настоящему времени накоплено большое количество доказательств адаптивного режима молекулярной эволюции генов, кодирующих белки. Рассмотрим некоторые примеры.

Например, построение филогенетических деревьев для генов лизоцимов обезьян показало, что в двух линиях, ведущих от предковой формы, в далеком прошлом лизоцимы эволюционировали адаптивно (в режиме положительного отбора) (рис. 10). Это установлено на основе отношения количества фиксировавшихся несинонимических замен к синонимическим. Согласно теории молекулярной эволюции Кимуры, критерием адаптивности эволюции является превышение скорости фиксации несинонимических замен (N_n) над синонимическими (N_s). На ветвях, ведущих к предкам гоминид и коломбусов это отношение равно 5.1 и 4.7, соответственно, что указывает на выраженные адаптивные преобразования структуры лизоцимов в указанные периоды. Вместе с тем, адаптивная фиксация любых типов мутаций, хотя именно она обеспечивает приобретение в ходе эволюции принципиально новых свойств организмов, не может быть слишком интенсивным и частым событием в ходе эволюции популяций. В целом, адаптивный режим редко реализуется в ходе эволюции генетических макромолекул.

Существует несколько принципиальных факторов, обеспечивающих это явление. Один из них связан с ограничением, сформулированным Холдейном, который показал, что невозможна адаптивная эволюция популяции по многим локусам одновременно в силу большой величины генетического груза, ставящей популяцию на грань вырождения. Качественно суть этого ограничения заключается в том (Рис. 11) что при достаточно большом количестве локусов, по которым ведется отбор, наступает ситуация, когда каждая из особей, имеющих в популяции, попадет под негативный отбор хотя бы по одному параметру. Именно в этой ситуации наступает вырождение (гибель) популяции. Оценки показывают, что для популяций животных количество локусов, по которым возможен одновременный отбор, не может превышать 10 — 15.

Существует еще ряд принципиальных причин того, почему адаптивная эволюция генетических систем является весьма редким событием. Эти причины связаны, в основном, с организацией регуляторных контуров генетических систем и будут рассмотрены нами ниже.

Современные методы молекулярной филогении обладают достаточно высокой точностью. Об этом свидетельствует филогенетический анализ структуры белков, обеспечивающих жвачное переваривание у парнокопытных. Известно, что жвачное переваривание пищи создает высокую концентрацию РНК, требующую высокого уровня активности специфических рибонуклеаз для ее переваривания. Была проведена эволюционная реконструкция предковых форм последовательностей белков рибонуклеаз для группы видов жвачных животных (artiodactyls — парнокопытных) (Рис. 12) Десять реконструированных методом молекулярной филогении предковых последовательностей были затем синтезированы в лаборатории. Оказалось, что эти предковые белки действительно имеют высокий уровень каталитической активности при переваривании одонитевой РНК. Замечательно, однако, что предковые последовательности обладали более высокой термальной стабильностью чем современные рибонуклеазы. Наконец, замечательно то, что в нескольких наиболее ранних предковых формах белка была

обнаружена повышенная в пять раз каталитическая активность переваривания двухнитевых РНК по сравнению с современными белками. Впоследствии эта способность была потеряна в линии, ведущей к современным жвачным. Эти результаты наглядно демонстрируют, что молекулярно-филогенетические подходы имеют огромный практический потенциал для планирования исследований по экспериментальному изучению закономерностей молекулярной эволюции.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ АДАПТИВНЫХ РЕЖИМОВ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ЭВОЛЮЦИИ и выявление факторов, обуславливающих реализацию этого режима, относится к числу актуальных задач информационной биологии (Рис. 13, 14, 15). К числу практических применений результатов подобного теоретического анализа можно отнести выявление лимитирующих звеньев в молекулярно-генетических системах.

Одиночные нуклеотидные замены, возникающие в регуляторных районах генов, могут приводить к драматическому изменению их функции. Взаимодействие регуляторных белков с ДНК требует тонкого стереохимического соответствия между ними и сайтами их связывания. Пример ДНК-белкового комплекса между транскрипционным фактором USF и сайтом его связывания показан на рисунке 16. Мутационные изменения конформации ДНК, нарушающие стереохимическое соответствие между сайтами и регуляторными белками, могут приводить к возникновению качественно новых функций генов, а также являться одной из причин возникновения молекулярных патологий.

В настоящее время в геномах людей выявлено не менее 1.5 миллиона мутаций, по которым они отличаются друг от друга. При этом огромное количество мутаций локализовано в регуляторных районах генов. Такие мутации сопровождаются как выраженными патологическими проявлениями, так и адаптивными признаками.

Исследование геномов растений позволило накопить большое количество примеров адаптивных мутаций, приводящих к приобретению качественно новых признаков. В качестве примера эволюции морфологии органов цветения растения следует отметить огромную морфологическую разницу в строении соцветия между одомашнированной кукурузой и ее диким предком — теосинтом. Показано (Рис. 17), что одной из основных мишеней селекции кукурузы из предковой формы — теосинта был регуляторный район гена *tb1* (*teosinte-branched1*). Молекулярно-популяционный анализ показал, что эволюция уникального строения соцветия, характерного для кукурузы, была связана с положительным отбором и фиксацией в промоторе гена *tb1* уникального комплекса адаптивных мутаций, что и обусловило возникновение характерных особенностей строения початка кукурузы. Этот результат свидетельствует о том, насколько велик потенциал комбинирования существующих полиморфизмов для возникновения качественно новых свойств организмов.

На рисунке 18 представлены примеры мутаций в ряде регуляторных генов человека, сопровождающиеся тяжелыми клиническими симптомами. Подобные мутации очевидным образом снижают приспособленность организмов.

С другой стороны, известны мутации в регуляторных районах генов, имеющие явно адаптивный характер. Например (Рис. 19), ген *Duffy* кодирует поверхностный рецептор, взаимодействие с которым необходимо для проникновения малярийного плазмодия в клетку. Белые европейцы восприимчивы к малярии, потому что у них нормально работает этот ген. В то же время, в черных популяциях Африки в регуляторном районе этого гена фиксировалась мутация, повреждающая сайт связывания фактора GATA, необходимый для транскрипции гена *Duffy*. В результате этого африканцы не имеют антигена *Duffy*, что обеспечивает устойчивость аборигенов Африки к малярийному плазмодию.

Транскрипционная активность генов определяется двумя типами молекулярных структур: (1)

сайтами связывания транскрипционных факторов и (2) взаимодействующими с ними белками транскрипционной машины. Для белков транскрипционной машины клетки характерны высокие темпы эволюции. Об этом свидетельствуют результаты работы, в которой гены арабидопсиса были расклассифицированы по их функциональной значимости, после чего была проведена оценка их консервативности путем сравнения с гомологичными последовательностями *E.coli*, *Synechocystis*, *S. Cerevisia*, *C. Elegans*, *Drosophila*, Human. Оказалось (Рис. 20), что среди всех изученных групп генов наиболее быстро эволюционировали гены, кодирующие транскрипционные факторы. В то же время, белки трансляционной машины характеризуются существенно более высокой консервативностью, так же как, например, гены, кодирующие белки клеточного цикла, роста клеток, синтеза ДНК. Это свидетельствует об особо быстрой эволюции транскрипционных факторов и, как следствие, всей транскрипционной машины эукариотической клетки.

Дупликация считается одним из наиболее значимых эволюционных преобразований геномов, связанных с приобретением новых функций. Впервые роль геномных дупликаций, как важнейшего фактора геномной эволюции, была отмечена более 30 лет назад Сузуми Оно. Одна из копий дублированного гена имеет возможность под «прикрытием» другого, работоспособного гена в ходе последующей эволюции приобретать новую функцию. При этом изменения могут затрагивать как кодирующую часть гена, вызывая изменение белкового продукта (в том числе — весьма существенные), вплоть до утраты старой и приобретения новой функции, так и регуляторных районов, контролирующих экспрессию гена, с приобретением качественно новых регуляторных особенностей. Наличие дупликаций — характерная особенность геномов, они выявлены во всех секвенированных в настоящее время геномах эукариот и бактерий.

Представляется, однако, что дупликации протяженных районов геномной ДНК, содержащих большое количество генов (мегадупликации) могут играть в эволюционных преобразованиях геномов совершенно особую роль. В этом случае на основе одной из дублированных копий возможно возникновение качественно новых свойств уже не у одного, а у целого ансамбля генов, формирующих сложную генную сеть. Для генома дрожжей *Saccharomyces* характерно наличие подобной мегадупликации, произошедшей примерно 100 миллионов лет назад. Проведенные исследования (рис. 21) связывают эту дупликацию с появлением такого важного для дрожжей *Saccharomyces* свойства как анаэробность. На рисунке 21 представлено упрощенное филогенетическое дерево, содержащее как анаэроба *Saccharomyces* так и их ближайших родственников — аэробных *Ashbya gossypii* и *Kluyveromyces lactis*. Стрелка показывает возможный момент дупликации и перехода на анаэробный энергетический обмен.

Дупликации генов часто сопровождаются адаптивной эволюцией одной из копий, как это, например, имело место после многочисленных дупликаций гена *morpheus* в геномах человека и других приматов (Рис. 22). В фрагменте генома человека длиной 15 млн пар оснований на коротком плече 16-й хромосомы выявлены 15 дублированных фрагментов ДНК длиной 20 тысяч пар оснований, каждый из которых содержит ген семейства *morpheus*. У орангутанга, гориллы, и шимпанзе выявлено 9, 17 и 25-30 копий этого гена, соответственно. Сравнение белок-кодирующих районов этого гена в пределах геномов и между геномами различных видов приматов позволило выявить исключительно высокий уровень положительного отбора по второму и 4-му экзонам этого гена. В качестве критерия положительной селекции использовалось отношение K_s/K_n (количество синонимических замен, отнесенное к количеству несинонимических замен). Как указывалось, при положительном отборе величина N_s/N_n (отношение количества синонимических замен к количеству несинонимических замен в паре сравниваемых генов) должна быть больше единицы. При нейтральном режиме эволюции — меньше 1. В ряде случаев эти величины

достигали значений до 10–13, например, для экзона 2 (указывая на исключительно высокий уровень положительного отбора по нуклеотидным последовательностям дублированного гена) и были равны 1.5 — 2.15 для экзона 4.

О том, насколько в ряде случаев бывает высока степень консервативности порядка генов в дублированных фрагментах ДНК, свидетельствуют результаты сравнения геномов арабидопсиса и томата (рис. 23), которые дивергировали примерно 150 миллионов лет назад. Несмотря на многочисленные перестройки, которые претерпел за время эволюции каждый из этих геномов, они по некоторым районам проявляют весьма высокий уровень консервативности. На рисунке 23 приведен пример консервативности фрагментов генома арабидопсиса, расположенных на II-й III-й IV-й и V-й хромосомах, с фрагментом генома томата. Этап картина свидетельствует о том, что геном арабидопсиса претерпел два раунда дубликации со структурой предковой хромосомы, напоминающей хромосому II томата. Согласно молекулярным данным, первый раунд полдиплоидизации имел место примерно 180 млн. лет назад. Вторая дубликация генома произошла 112 млн. лет назад. Отражением этих событий, имевших место в далеком прошлом, и является наличие 4-х дублированных фрагментов, расположенных на разных хромосомах арабидопсиса.

Наличие синтенных групп генов, сохраняющихся в ходе эволюции, является характерной особенностью геномов эукариот. При этом изменение хромосомной локализации может никак не сказываться на функции подобной группы генов. Интересный пример подобного рода выявлен при сравнении геномных карт человека и мыши. На 16 хромосоме мыши найден район, гомологичный тому, который у человека отвечает за синдром Ди-Джорджа, сопровождающийся врожденными сердечно-сосудистыми патологиями (Рис. 24). Он вызывается делецией длиной 3 мегабазы в 22 хромосоме, содержащей 30 известных генов. С использованием хромосомно-инженерных технологий в хромосоме 16 мыши были промоделированы как делеция, так и дубликация. Гетерозиготные по этой делеции животные характеризовались комплексом признаков, характерных для синдрома Ди-Джорджа человека. Итак, несмотря на различную локализацию, функция синтенных групп, расположенных у человека и мыши на разных хромосомах, одна и та же и даже мутации, локализованные в этих областях генома у человека и мыши, вызывают одинаковые патологии развития сердца.

Как показывает сравнительный анализ секвенированных геномов растений, горизонтальный перенос генетической информации играл важнейшую роль в в ранней эволюции геномов (Рис. 25). Замечательные доказательства интенсивного горизонтального переноса из генома органелл в ядерный геном были получены при изучении генома арабидопсиса (Рис. 26). Известно, что пластиды произошли от цианобактерий, которые являясь перманентным резидентом своих хозяев, создали возможность для переноса своих генов в ядро клетки хозяина. Для оценки вопроса об эффективности горизонтального переноса генетической информации было проведено сравнение белок-кодирующих генов арабидопсиса, 17 геномов бактерий и дрожжей. Особое внимание было уделено геному фотосинтезирующей бактерии *Synechocystes*, имеющей 3000 генов. Согласно распространенной точке зрения, именно цианобактерии являлись первым фотосинтезирующим организмом. Предполагается также, что фотосинтезирующие механизмы древних цианобактерий, устанавливая симбиотические отношения с предками эукариот, давших начало современным растениям, обеспечили формирование современного аппарата фотосинтеза. Поэтому цианобактерии рассматриваются как предок фотосинтезирующих пластид. Поэтому представлялось интересным оценить степень горизонтального обмена генетической информацией именно с этим организмом. В рассмотрение был взят 3961 ген, кодирующий белки арабидопсиса. Все бактериальные гены были объединены в единый файл. Осуществлялось сравнение этих генов с генами арабидопсиса. Затем осуществлялось построение филогенетических деревьев. При этом искали такие случаи, когда изучаемый ген цианобактерии находился

в построенном дереве на одной ветви с гомологичным геном арабидопсиса. Полученные оценки показывают, что из 3961 рассмотренных генов арабидопсиса статистическим критериям близости на филогенетическом дереве отвечало от 64 (1.6%) генов (согласно жесткому критерию) и 299 (9.2%) согласно мягкому критерию. С учетом того, что в геноме арабидопсиса имеется 25000 генов, верхние и нижние оценки для горизонтально перенесенных от цианобактерии к арабидопсису генов составляют от 400 до 2200. Это указывает на интенсивный горизонтальный транспорт генов от цианобактерии к арабидопсису, имевший место на ранних этапах эволюции их предковых форм, находившихся в симбиотических отношениях.

Предполагается, что горизонтальный перенос генетической информации мог играть важную роль в процессах видообразования. Обязательным условием возникновения нового вида является одновременное возникновение группы особей, качественно отличающихся от своих предков, способных произвести потомство. Предполагается, что одновременное возникновение таких групп организмов могло быть обусловлено, в первую очередь, процессами горизонтального переноса, в ходе массовых вирусных молекулярных пандемий, при которых происходит одновременно заражение множества геномов в популяции одним и тем же вирусом, и как следствие, перенос содержащейся в них генетической информации в множество геномов одновременно. О возможности качественного изменения морфологических характеристик организма в результате горизонтального переноса дают представление результаты экспериментов по переносу в ооцит дрозофилы трансгенной конструкции, содержащей мышинный ген, контролирующей начальные стадии развития глаза, а также дрозофилинный ген-энхансер, активный только в определенных клетках. Трансгенез привел к формированию глаза в тех клетках, в которых энхансер активен, т.е. на ногах, на крыльях и в различных участках головы у дрозофилы (Рис. 27). В природе такие монстры могли возникать, например, в результате горизонтального переноса генетической информации на природных вирусных векторах в ходе массовых пандемий.

Вторая часть этой лекции посвящена РАССМОТРЕНИЮ ОРГАНИЗАЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМОВ И ПОДХОДОВ К ИХ КОМПЬЮТЕРНОМУ АНАЛИЗУ И МОДЕЛИРОВАНИЮ (Рис. 28). Поговорим о ЗАКОНОМЕРНОСТЯХ ЭВОЛЮЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ КОНТУРОВ САМОВОСПРОИЗВОДЯЩИХСЯ СИСТЕМ.

Особенно важную роль в эволюции геномов играют нуклеотидные замены в регуляторных и кодирующих частях генов. По влиянию на приспособленность организмов мутации делятся на три класса: нейтральные, повреждающие и адаптивные. Естественно, что повреждающие мутации, разрушая молекулярно-генетические механизмы функционирования организмов, не могут фиксироваться в ходе эволюции. Что же касается мутаций нейтральных, то они весьма распространены и фиксируются в популяциях в силу стохастических причин (так называемый генетический дрейф, обуславливающий фиксацию мутантного аллеля в популяции в силу ее конечной численности).

В СВ системах имеются два типа регуляторных контуров: с положительной и отрицательной обратной связями.

Функция контура с положительной обратной связью (Рис. 29) состоит в максимально эффективном отклонении контролируемого признака X от его исходного значения X_0 . Положительные обратные связи обеспечивают быстрое самовозбуждение элементов эндокринной и нервной системы (что важно, в частности, для осуществления стрессовых ответов), а также играют ключевую роль в регуляции процессов морфогенеза, роста и развития организмов, по своему смыслу представляющих быстрый уход от имеющегося начального состояния.

Во второй лекции были описаны механизмы функционирования контуров

с положительными связями (на примере генной сети, контролирующей рост и дифференцировку эритроцитов). Рассмотрим на качественном уровне еще один пример. Центральным элементом в генной сети роста и дифференцировки миобластов, функция которой контролируется по механизму положительной обратной связи, является транскрипционный фактор Myo D (рис. 30). Получив исходный стимул для активации транскрипции, этот ген нарабатывает начальные концентрации транскрипционного фактора MyoD, который, взаимодействуя с промотором собственного гена, обеспечивает его дополнительную активацию. В результате происходит быстрый рост концентрации фактора MyoD, который при достижении порогового уровня запускает процесс роста и дифференцировки миобластов.

Контур с отрицательной обратной связью (рис. 31) предназначен для поддержания величины контролируемого признака X вблизи оптимального для данных средовых условий уровня X_0 . Значение признака X измеряется системой рецепции и по информационному каналу передается в блок регуляции. В организмах в качестве информационных каналов используются потоки метаболитов, гормонов, медиаторов, нервных импульсов и т.д. Блок регуляции сравнивает текущее значение X с X_0 и продуцирует управляющий сигнал $d(X-X_0)$. Если X значительно отклоняется от X_0 , то управляющий сигнал корректирует процесс формирования признака и приближает X к оптимальной величине X_0 .

Следует подчеркнуть, что величина отклонения контролируемого параметра X от оптимального значения X_0 может быть результатом не только функциональных изменений в системе, обусловленных влиянием факторов внутренней или внешней среды, но может также иметь мутационную природу, являясь следствием нарушений в генетическом аппарате клетки и проявляясь на определенных стадиях индивидуального развития особей. Однако, как отмечалось ранее, по специфике своего действия контуры с отрицательной обратной связью «безразлично», какова природа тех флуктуаций, которые он компенсирует, функциональная или наследственная.

С учетом этого обстоятельства на предыдущих лекциях нами была рассмотрена простейшая система, в которой концентрация белка X в организме определялась двумя процессами: его биосинтезом и деградацией (Рис. 32). Возмущающими воздействиями, отклоняющими концентрацию белка от оптимального уровня X_0 , являлись мутации, приводившие к понижению конформационной стабильности белка, и, как следствие — увеличению скорости его деградации.

Концентрация белка X описывается следующим уравнением:

$$dX/dt = K_s - K_d X \quad (1)$$

Здесь K_s и K_d — скорость синтеза белка и константа его деградации, соответственно.

Зависимость константы деградации белка от его конформационной стабильности E задается следующим образом:

$$K_d = \begin{cases} C_3/(E + C_4), & \text{если } E > 0, \\ C_3/C_4, & \text{если } E < 0 \end{cases} \quad (2)$$

Зависимость скорости синтеза белка от концентрации задавалась соотношением:

$$K_s = C_5 / (1 + (X/C_2)) \quad (3)$$

Было рассмотрено два варианта модели: с отрицательной обратной связью и без нее. В системе без обратной связи скорость синтеза белка постоянна, а в системе с обратной

связью она зависела от скорости синтеза белка, определяемой в соответствии с (3). Не останавливаясь на деталях, описанных в лекциях 1 и 2, рассмотрим основные качественные результаты, полученные в рамках этой модели.

На рисунке 33 приведены зависимости равновесной концентрации белка от мутационного изменения стабильности, рассчитанные в варианте с отрицательной обратной связью (а) и без нее (б). Как и следовало ожидать, отрицательная обратная связь уменьшает отклонения концентрации белка, возникающие при мутационных изменениях его стабильности.

так, наличие в системе отрицательной обратной связи приводит к компенсации повреждающего эффекта мутаций. В данном случае это происходит за счет увеличения скорости биосинтеза белка при мутациях, увеличивающих скорость его деградации, и уменьшении скорости его биосинтеза при мутациях, снижающих скорость его деградации. Суть эффекта состоит в том, что отрицательная обратная связь за счет компенсаторного изменения интенсивности регулируемых процессов минимизирует (маскирует) фенотипическое проявление мутаций. Таким образом, под влиянием отрицательных обратных связей происходит «обнейтраливание» мутационного спектра (Рис. 34). Использование этого термина подчеркивает, что значительная часть мутаций, являющихся в отсутствие регуляторного контура повреждающими или адаптивными, в присутствии регуляторного контура становятся нейтральными. Следует при этом подчеркнуть, что конкретный механизм отрицательной обратной связи для эффекта «обнейтраливания» несущественен.

Мутационный спектр любого локуса (гена) характеризует распределение возникающих в нем мутаций по влиянию на приспособленность организма (рис. 34). Качественно можно выделить три основных класса возникающих мутаций: 1) повреждающие; 2) нейтральные; 3) адаптивные. Повреждающие мутации в ходе эволюции, как правило, фиксироваться не могут. Нейтральные мутации не влияют на приспособленность и могут фиксироваться в популяциях за счет генетического дрейфа. Адаптивные мутации могут фиксироваться в популяциях с весьма большой скоростью за счет положительного отбора.

В результате обнейтраливания в мутационном спектре уменьшается доля адаптивных и повреждающих мутаций (рис. 34), так как наличие отрицательной обратной связи уменьшает (маскирует) их фенотипическое проявление. Соответственно, увеличивается доля нейтральных мутаций. Указанный вывод согласуется с представлениями Шмальгаузена о компенсаторном эффекте регуляторных систем организма, минимизирующем фенотипическое проявление мутаций.

Эффект обнейтраливания тем более выражен, чем более эффективным является контроль параметра по механизму отрицательной обратной связи (рис. 35). На рисунке 35 представлены результаты оценки наблюдаемого уровня фенотипической изменчивости в популяции при различной силе отрицательной обратной связи, контролирующей параметр X , от которого зависит приспособленность. Случай $k_f=1$ соответствует очень сильной отрицательной обратной связи. При $k_f=0.1$ отрицательная обратная связь имеет промежуточную силу. Наконец, $k_f=0.03$ соответствует очень слабой отрицательной обратной связи (практически — ее отсутствию). Можно видеть, что наблюдаемый уровень фенотипической изменчивости в популяции (по параметру X) тем меньше, чем больше сила отрицательной обратной связи. Фактически, и это очень важный вывод, любая отрицательная обратная связь за счет компенсаторного изменения интенсивности регулируемого процесса минимизирует (маскирует) фенотипическое проявление мутаций. Для популяции особей, не имеющих отрицательной обратной связи, характерна большая изменчивость концентрации белка. Однако, по мере усиления обратной связи происходит уменьшение наблюдаемой величины изменчивости, проявляющееся в сужении мутационного спектра.

Существует еще одно обстоятельство, обеспечивающее выраженность эффекта обнейтраливания — иерархическое положение подсистемы, определяющей величину выходного параметра системы X в составе самовоспроизводящейся системы. При низком иерархическом положении подсистемы, она контролируется большим количеством отрицательных обратных связей от вышележащих подсистем, что должно приводить к более выраженному эффекту обнейтраливания. Напротив, при более высоком иерархическом положении, когда подсистема контролируется меньшим количеством отрицательных обратных связей от вышележащих подсистем, эффект обнейтраливания должен быть выражен слабее.

Суммируя особенности компенсаторного эффекта отрицательной обратной связи, можно указать на следующее (рис. 36):

- Любая отрицательная обратная связь минимизирует (маскирует) фенотипическое проявление мутаций за счет компенсаторного изменения интенсивности регулируемых процессов;
- Под действием отрицательных обратных связей происходит нейтрализация мутационных спектров: значительная часть мутаций, которые в отсутствие отрицательных обратных связей носили адаптивный или повреждающий характер, становятся в присутствии регуляторных контуров нейтральными;
- Компенсаторный эффект отрицательных обратных связей является одним из главных факторов, обуславливающих нейтральный характер большинства мутаций, фиксирующихся в ходе эволюции.

Итак, под действием отрицательных обратных связей в ходе эволюции популяций накапливается скрытый генетический груз (скрытая генетическая изменчивость), которая хотя и присутствует в популяции, однако, маскируется действием отрицательных обратных связей. Следует, однако, отметить, что если в силу каких-то причин, например, при дестабилизирующем отборе, происходит разрушение (срыв) регуляторного контура, то одним из наиболее существенных следствий этого будет проявление ранее скрытой (замаскированной) генотипической изменчивости в силу прекращения эффекта обнейтраливания мутационного спектра под действием отрицательных обратных связей. В этом случае можно говорить об актуализации скрытой изменчивости при разрушении отрицательной обратной связи.

Необходимо заметить, что сам по себе эффект «обнейтраливания» мутационного спектра имеет двойственные эволюционные последствия. С одной стороны, обнейтраливание повреждающих мутаций, минимизируя их проявление, обеспечивает нормальное воспроизведение и функционирование СВ систем, то есть повышает их приспособленность на локальных временных интервалах. Оно может быть особенно сильным при большой эффективности регуляторных контуров, минимизирующих проявление повреждающих мутаций. Накопление груза непроявленных повреждающих мутаций должно вызывать постепенное ослабление механизмов «обнейтраливания» приводя ко все большему проявлению как фиксировавшихся ранее, так и вновь возникающих мутаций (и тем самым обуславливая постепенное снижение приспособленности СВ системы на глобальных временных интервалах). Существенно, что «обнейтраливание» минимизирует также проявление и адаптивных мутаций. На локальных временных интервалах оно снижает потенциал эволюционного совершенствования СВ системы. На протяженных временных интервалах — приводит к «замораживанию» структурно-функциональной организации СВ системы на определенном уровне. Таким образом, отрицательные обратные связи относятся к числу имманентных причин выражения самовоспроизводящихся систем.

Рассмотрим ЭВОЛЮЦИОННУЮ ДИНАМИКУ РЕГУЛЯТОРНЫХ КОНТУРОВ ПРИ СТАБИЛИЗИРУЮЩЕМ И ДВИЖУЩЕМ ОТБОРЕ.

«Обнейтраливание» мутационных спектров под действием отрицательных обратных связей имеет ряд фундаментальных эволюционных следствий. Одно из них заключается в том, что в условиях относительно постоянной среды особи, несущие регуляторные контуры с отрицательными обратными связями, имеют очевидные эволюционные преимущества перед теми особями, у которых регуляторные контуры этого типа отсутствуют (Рис. 37). Этот вывод следует из результатов имитационного моделирования эволюционной динамики популяции в условиях стабилизирующего отбора. В начальный момент времени 50% особей в популяции имели отрицательную обратную связь, стабилизирующую концентрацию белка при понижении его конформационной стабильности (Рис. 32), и 50% не имели ее.

Для каждой особи на каждом шаге моделирования учитывался процесс мутирования белка, приводивший к изменению его конформационной стабильности DE . Как и ранее, вероятность возникновения особи в популяции, несущей белок с изменением стабильности DE , определялась из соотношения

(4)

Численность популяции N_e поддерживалась при моделировании постоянной. Размножение особей осуществлялось в соответствии с их приспособленностью, которая зависела от концентрации белка в соответствии с соотношением

(5)

Здесь X_0 — оптимальная для данной среды концентрация белка,

σ_x — дисперсия допустимых изменений концентрации. Концентрация вычислялась из соотношения (1) в точке равновесия.

В условиях стабилизирующего отбора внешняя среда постоянна, что отражается в постоянстве на всех этапах моделирования оптимальной величины концентрации белка. Чем ближе концентрация белка у данной особи к оптимальной, тем выше ее приспособленность (4).

В начальный момент времени все особи как с отрицательной обратной связью, так и без нее характеризуются такими значениями величин E , при которых концентрация белка $X=X_0$, то есть приспособленности всех особей одинаковы и имеют максимально возможное значение в соответствии с (5).

Оказалось, что особи с отрицательной обратной связью в случае стабилизирующего отбора имеют явное эволюционное преимущество над особями без нее (Рис. 37). Это проявляется в полной элиминации особей без регуляторного контура из популяции. Стабилизирующий отбор действует в постоянных условиях среды. Он обеспечивает повышенную приспособленность тех особей, жизненно важные параметры которых имеют значения, оптимальные для данных условий среды. Мутационный процесс приводит к возникновению в популяции особей с отклоняющимися значениями этих жизненно важных параметров. В этом случае снижение приспособленности минимально у особей с контурами регуляции типа отрицательной обратной связи. Естественно также, что в этой ситуации отбором бракуются особи, не имеющие указанных контуров регуляции.

Эволюционное формирование регуляторных контуров требует фиксации некоторого набора мутаций в генах, кодирующих определенные регуляторные белки и соответствующих им функциональных сайтах геномной ДНК, с которыми эти белки взаимодействуют. Ясно, что исходный вариант регуляторного контура, который даже в минимальной степени обеспечивает нейтрализацию мутационного спектра, повышает приспособленность несущих его особей. Постепенно совершенствуясь за счет последовательной фиксации мутаций, этот контур обеспечивает несущим его особям все большее преимущество, тем самым обеспечивая их фиксацию в популяции.

На рисунке 38 представлена зависимость средней приспособленности популяции (S) от двух параметров: силы обратной связи (KF) и интенсивности мутационного процесса (SE). Можно видеть, что при фиксированной силе обратной связи (KF) увеличение интенсивности мутационного процесса (SE) приводит к постепенному снижению приспособленности. Существует граничная область значений SE , правее которой приспособленность резко стремится к 0 (то есть популяция гибнет). Эта критическая величина в соответствии с терминологией М. Эйгена, может быть названа границей мутационной катастрофы ошибок. Кроме того, из этого графика следует, что по мере увеличения силы отрицательной обратной связи наблюдаются два эффекта. Во-первых, растет приспособленность популяции. Во-вторых, отодвигается вправо граница катастрофы ошибок. В целом, можно сказать, что наличие отрицательной обратной связи в условиях стабилизирующего отбора является существенным фактором приспособленности популяций. Поэтому при стабилизирующем отборе эволюция популяции направлена в сторону совершенствования отрицательных обратных связей, т.е. популяция в ходе эволюции движется по изолинии интенсивности мутационного процесса SE в направлении повышения силы обратной связи.

На рисунке 39 представлено рассчитанное по результатам моделирования изменение силы обратной связи в ходе стабилизирующего отбора при ее усреднении по популяции. Можно видеть, что в этих условиях происходит монотонное возрастание силы обратной связи с ее выходом на некоторый стационарный уровень. Таким образом, стабилизирующий отбор является фактором эволюционного возникновения, поддержания и совершенствования отрицательных обратных связей.

Совершенно иная ситуация характерна для эволюции отрицательных обратных связей в условиях движущего отбора, связанного с однонаправленным монотонным изменением внешней среды (рис. 40). В этом случае оптимальная концентрация белка X_0 , от которой

зависит приспособленность, на каждом этапе моделирования меняется на величину Δ

X_0 . Задаваемая таким образом величина ΔX_0 , фактически, определяет интенсивность изменения среды и, как следствие этого, — силу движущего отбора. Заметим, что при

стабилизирующем отборе $\Delta X_0=0$.

Проведенный анализ показал (рис. 41), что в условиях движущего отбора более высокой приспособленностью обладают особи, не имеющие отрицательной обратной связи, в то время как особи с обратной связью вытесняются из популяции. Содержательно механизм этого явления состоит в следующем (рис. 41). Отрицательная обратная связь поддерживает критический параметр организма X , от которого зависит его приспособленность, на постоянном уровне X_0 , который не изменяется при изменении состояния окружающей среды.

• Фактически, в этом случае отрицательная обратная связь препятствует адаптации особей к новым условиям за счет поддержания критически значимого параметра организма X на постоянном уровне X_0 , не соответствующем изменившимся условиям. Следовательно, приспособленность особей, имеющих отрицательную обратную связь, снижается тем больше, чем сильнее критический параметр внешней среды в ходе движущего отбора уходит от своего начального уровня. Это означает, что при движущем отборе особи без отрицательной обратной связи (или с ослабленной обратной связью) имеют преимущество перед особями с сильными обратными связями.

Становится ясно поэтому, что эволюционная адаптация к принципиально новым средовым условиям требует обязательного разрушения или радикальной перестройки некоторых

регуляторных контуров типа отрицательной обратной связи. Результаты моделирования показывают, что это действительно так (рис. 42). В условиях движущего отбора сила отрицательной обратной связи постепенно ослабевает, так что на заключительных этапах эволюции популяция представлена особями с незначительной силой этого регуляторного контура. Итак, можно констатировать, что в условиях движущего отбора происходит разрушение (срыв) регуляторного контура типа отрицательной обратной связи, что является необходимым условием для эволюционной адаптации особей к изменяющимся условиям среды. Как отмечалось ранее, одним из важнейших последствий разрушения отрицательных обратных связей является вскрытие ранее существовавшей (замаскированной) генотипической изменчивости, представляющей из себя резерв для адаптации популяций к новым условиям.

МУТАЦИОННЫЕ СПЕКТРЫ И ИЕРАРХИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ.

Характерной особенностью управления в биологических системах является его иерархичность. Для изучения особенностей эволюции биологических систем, связанных с иерархичностью управления, нами рассмотрена модель, представленная на рисунке 43. Верхнему уровню иерархии соответствует параметр X , регулируемый контуром с отрицательной обратной связью. В свою очередь, параметр X определяет величину параметра Y , принадлежащего более низкому уровню иерархии. Для наглядности предположим, что параметр X представляет из себя некоторый гормон или ростовой фактор, концентрация которого определяет интенсивность роста определенного органа в соответствии с уравнением $dY/dt = kXY$. Тогда величина Y , достигаемая к моменту t , равна $Y(t) = Y_0 \exp(ktX)$.

Воспользуемся этой зависимостью для исследования изменчивости параметра Y при мутационных изменениях параметра X . На рисунке 44 представлено сравнение спектра изменчивости параметра X со спектром изменчивости параметра Y в случае, когда отсутствует отрицательная обратная связь, контролирующая параметр X . Можно видеть что в этом случае изменчивость по параметру Y имеет существенно больший размах, чем по параметру X . Качественно эта ситуация объясняется тем, что любые мутационные отклонения по параметру X претерпевают экспоненциальное усиление, приводя к существенно большим отклонениям по параметру Y от его нормального значения. Этот эффект можно назвать гиперманифестацией спектра изменчивости признака Y по отношению к мутационному спектру иерархически более высокого параметра X .

Рассмотрим ситуацию, когда иерархически более высокий параметр X является управляющим, а приспособленность организма определяется по величине параметра Y . В случае, когда отрицательная обратная связь, контролирующая параметр X , отсутствует, приспособленность популяции по параметру Y минимальна. Причина этого — гиперманифестация изменчивости по параметру Y , возникающая при мутациях по иерархически более высокому параметру X . Однако, по мере усиления отрицательной обратной связи, контролирующей параметр X , приспособленность популяции по признаку Y повышается (Рис. 45)

Итак, негативный эффект гиперманифестации может быть подавлен в том случае, когда возникший регуляторный контур с отрицательной обратной связью обладает большой силой (рис. 45), то есть максимально снижает изменчивость по иерархически высокому параметру X . Качественно это означает, что по мере усложнения иерархической организации организмов, для поддержания их приспособленности на постоянном уровне требуется все большее ограничение на проявление мутационной изменчивости по иерархически высоким уровням управления.

В связи с этим представляется интересным оценить частоту возникновения мутаций

на различных иерархических уровнях управления организмов (рис. 46). Известно, что мутации, возникающие на основе повторов, обеспечивают наибольший вклад в мутационную изменчивость генома *E. Coli*. Их возникновение основано на сложном многоэтапном процессе, в основе которого лежит неправильное спаривание комплементарных участков повторов, с последующими событиями нуклеозного процессинга и репарации возникшей промежуточной структуры (Рис. 47). На основе разработанной нами ранее компьютерной модели возможно вычисление частоты возникновения коротких делеций и дупликаций, возникающих на основе повторов в геноме *E. Coli* (рис. 48).

Были проанализированы нуклеотидные последовательности различных районов генома *E. Coli*, относящиеся к двум иерархическим уровням: высшему, включающему такие регуляторные районы как промоторы, операторы и начала репликации); низшему, включающему кодирующие части генов. Можно видеть (Рис. 49), что частота возникновения мутаций в иерархически высоких регуляторных районах генома примерно на порядок выше, чем в подчиненных им кодирующих частях генов.

Полученный результат не противоречит эволюционной парадигме молекулярной биологии, согласно которой скорость эволюции (фиксации мутаций) тем ниже, чем больше функциональная нагруженность соответствующего района ДНК. Действительно, приведенные оценки относятся именно к частотам возникновения, а не фиксации мутаций. Как однако, согласовать это результат с показанным нами выше фактом, что высокая изменчивость высших уровней управления резко снижает приспособленность организмов? Вопрос решается, если предположить, что в условиях стабилизирующего отбора высокая частота мутационной изменчивости на высших уровнях управления нейтрализуется отрицательными обратными связями. В этом случае, как показано выше, большая частота мутаций на высших уровнях управления не будет снижать приспособленности. Однако, высокая частота мутирования регуляторных районов обеспечивает основательные эволюционные преимущества при изменяющихся условиях среды. В таких условиях следует ожидать срыва регуляторных контуров типа отрицательной обратной связи и проявления скрытой мутационной изменчивости высшего уровня управления (параметр X). В свою очередь, это должно вызывать гиперманифестацию изменчивости по параметру У (нижележащий уровень управления), повышающую приспособленность популяции в изменяющихся условиях среды и способствующую поиску новых вариантов генотипов, способных эволюционно адаптироваться к изменяющимся условиям.

Перейдем к рассмотрению следующей задачи: (Рис. 50).

В исследованиях академика Беляева осуществлялась селекция животных на дружественное поведение к человеку (Рис. 51, 52). Ее результатом являлся комплекс характеристик дестабилизации фенотипа: наличие системных фенотипических отклонений от нормы; резкое увеличение размаха фенотипической изменчивости, частые нарушения отдельных стадий онтогенеза, в том числе — приводящие к нарушениям симметрии организма (Рис. 53). Важно, что особенности фенотипической дестабилизации проявляют генетическую нестабильность — имеют высокую частоту реверсии в ряду поколений. Именно на основе этих признаков Д. К. Беляев установил существование особого типа отбора, который он назвал дестабилизирующим (Рис. 54).

С содержательной точки зрения дестабилизирующий отбор — не просто движущий отбор, характеризующийся высокой интенсивностью. Принципиально, что он ведется по поведению и связанным с ним комплексом нейрогуморальных регуляторных систем, занимающих высший ранг в иерархии управления функциями организмов.

Проведенное нами исследование позволяет на качественном уровне описать начальные эффекты дестабилизирующего отбора (рис. 55). В результате интенсивного движущего

отбора происходит «срыв» иерархически высоких контуров регуляции с отрицательными обратными связями. Происходит взрывообразное увеличение размаха фенотипической изменчивости, ранее маскировавшейся компенсаторными эффектами регуляторных контуров, затрагивающее иерархически высокие уровни организации. На более низких уровнях эта вскрытая изменчивость многократно усиливается в результате эффекта гиперманифестации. При этом гиперманифестация изменчивости оказывается тем больше, чем более высокие уровни управления разрушаются в ходе дестабилизирующего отбора.

В случае, если изменчивость затрагивает критические этапы индивидуального развития, следует ожидать потери динамической устойчивости при прохождении критических стадий онтогенеза (в частности — стохастического выбора траекторий развития при прохождении таких критических стадий) (Рис. 56).

В связи с этим следует подчеркнуть, что в нормальных условиях онтогенез сильно канализирован и обладает высокой устойчивостью по отношению к малым флуктуациям параметров внешней и внутренней среды. Однако, для отдельных стадий индивидуального развития (как и для других процессов, описываемых нелинейными системами уравнений) в принципе может быть характерен стохастический выбор одной из траекторий. При этом количество потенциально возможных состояний, в которое может перейти система, зависит от величины параметров, управляющих онтогенезом. Схематически это представлено на рисунке 57. В норме, когда значение управляющего параметра μ , определяющего выбор определенной стадии онтогенеза, лежит в строго определенных границах, при закладке, росте и формировании всегда будет происходить устойчивый выбор одного морфологического состояния, соответствующего норме (S_1).

В случае разрушения регуляторного контура может происходить скачкообразное изменение параметра μ (в качестве которого может выступать концентрация некоторого индуктора, гормона, нейромедиатора и т.д.). При переходе этого параметра в область критических значений, в системе помимо состояния S_1 может стохастически реализоваться выбор одного из альтернативных состояний S_2 и S_3 . На фенотипическом уровне это может приводить к неустойчивости процессов онтогенеза и поливариантности порождаемых им морфологических форм. Итак, существенным свойством динамически неустойчивых систем является возникновение существенных отклонений в процессе развития при малых воздействиях на организм со стороны окружающей среды. Мы предполагаем, что высокая частота возникновения морфологических изменений, наблюдающаяся при дестабилизирующем отборе и их крайняя неустойчивость в ряду последовательных поколений (высокая частота фенотипических реверсий) может объясняться именно этим обстоятельством.

При нарушении иерархически высоких уровней управления следует ожидать существенного изменения функционирования подчиненных им систем, в том числе — систем репарации и рекомбинации. В свою очередь, это может вызывать повышение темпов мутационного и рекомбинационного процесса. С учетом того, что при разрушении отрицательных обратных связей снижается эффективность механизмов обнейтраливания мутационных спектров, все это вместе взятое будет приводить не только к повышению темпов генерации генотипической изменчивости, но и облегчать ее фенотипическое проявление, способствуя, в свою очередь, поиску новых вариантов генотипов, приспособленных к изменениям окружающей среды.

Сам Д. К. Беляев подчеркивал, что существо концепции дестабилизирующего отбора состоит в том, что «в некоторых экологических ситуациях сам отбор приводит к ломке сложившихся в предшествующей эволюции систем онтогенеза, т.е. дестабилизации онтогенеза, к резкому повышению темпов и размаха наследственной изменчивости» (см. Беляев, 1987). Наблюдается это в условиях жесткого движущего отбора, когда затрагиваются регуляторные

системы высшего иерархического уровня (в частности, нейрогуморальная система).

Биологические системы являются открытыми неравновесными системами, которые функционируют и воспроизводятся на основе обмена с окружающей средой потоками вещества, энергии и информации. Наиболее общим следствием дестабилизирующего отбора является увеличение степени неравновесности организмов по отношению к окружающей среде. Известно, что одной из научных парадигм, под знаком которых осуществлялось развитие физики и химии во второй половине настоящего столетия, являлась теория неравновесных систем. В связи с этим представляется знаменательным, что в биологии имела место та же фундаментальная тенденция развития, отражением чего является теория дестабилизирующего отбора, созданная Д. К. Беляевым.