Р. ЛЕВОНТИН

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭВОЛЮЦИИ

ИЗДАТЕЛЬСТВО "МИР"

COLUMBIA BIOLOGICAL SERIES. NUMBER XXV

R. C. LEWONTIN

THE GENETIC BASIS OF EVOLUTIONARY CHANGE

COLUMBIA UNIVERSITY PRESS
NEW YORK AND LONDON
1974

Р. ЛЕВОНТИН

575

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭВОЛЮЦИИ

Перевод с английского
канд. биол. наук В. Г. МИТРОФАНОВА

Под редакцией
проф. А. В. ЯБЛОКОВА

2620

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»
МОСКВА 1978

УДК 575.3/.7

Труд, принадлежащий видному специалисту в области генетико-эволюционных исследований, представляет собой значительный вклад в развитие дарвиновской теории эволюции. В нем на основе новейших данных по биохимической эволюции рассмотрены причины генетического разнообразия животных организмов с точки зрения гипотезы о том, что отбор действует на генотип как целое. Отдельные главы посвящены задачам эволюционной генетики, единицам измерения изменчивости, генетическому полиморфизму природных популяций, генетической основе видообразования и т. д. Критически разобраны теории генетического разнообразия. Книга написана живым и образным языком.

Предназначена для биологов всех специальностей, в первую очередь генетиков, эволюционистов, биохимиков, экологов, зоологов, а также для преподавателей, аспирантов и студентов биологических факультетов университетов, педагогических и медицинских институтов.

Редакция биологической литературы

Л $\frac{21001\text{-}392}{041(01)\text{-}78}$ 124-77

© 1974, Columbia University Press
© Перевод на русский язык, «Мир», 1978

Предисловие редактора русского издания

Нередко можно услышать, что процесс эволюции познан до конца, так как гением Ч. Дарвина был вскрыт механизм этого процесса — естественный отбор, действующий на материале множества существующих в природе наследственных различий. Такое мнение неверно, поскольку Дарвин выяснил лишь принципиальную картину эволюционного процесса.

Как это обычно бывает в науке, с каждым крупным открытием в области эволюционной теории открываются и все большие глубины нашего незнания. Так было после того, как в 20-х годах XX в. было показано, что элементарной эволюирующей единицей является популяция; так было в конце 30-х годов после формулировки основных положений современного учения о микроэволюции. Очередная ступень незнания открывается и в результате предлагаемого вниманию читателей критического анализа достижений современной популяционной генетики, сделанного в книге Р. Левонтина.

Значение популяционной генетики в познании эволюции огромно. В конечном итоге эволюция живого сводится к динамике генетического состава популяций в пространстве и времени. Генетические закономерности процесса эволюции, несомненно, служат фундаментом для исследования всех других его механизмов (морфо-физиологического, экологического, этологического и др.). Иными словами, степень изученности генетических закономерностей оказывается в некоторых отношениях решающей при общем изучении эволюции, потому что эволюционный процесс действительно имеет генетическую основу.

Популяционная генетика, развиваясь, вынуждена была ставить и решать много специальных частных проблем, из которых слагается кропотливая, но неизбежная «черновая» работа исследователя, поглощающая львиную долю его времени и труда. Решая эти проблемы, генетики-популяционисты мало-помалу забрались в такие дебри сложных экспериментов с популяциями всего нескольких видов, особенно удобных для исследования, и в такие тонкости математического моделирования, что биологи, имеющие дело с реальными популяциями в природе,

порой с трудом воспринимают результаты их работы. Так на наших глазах в 50—60-е годы возник определенный разрыв между генетическим и другими направлениями в популяционной биологии, который существует до сих пор. Одно из важных достоинств книги Р. Левонтина заключается в том, что автор делает попытку преодолеть этот разрыв. В силу этого книга сразу становится интересной для широкого круга биологов, а не только для специалистов в области генетики популяций.

Большая заслуга автора прежде всего в том, что он дал объективный анализ современного состояния популяционной генетики, которая подошла вплотную к решению проблемы взаимодействия эволюционных факторов. В этом взаимодействии главным оказывается вопрос о сочетании естественного отбора с факторами, действие которых не обладает направленностью. Автор книги часто объединяет эти последние факторы под названием «генетического дрейфа», как и принято в современной англоязычной литературе.

По существу Р. Левонтин с позиций популяционно-генетического анализа приходит к проблеме, поставленной в свое время И. И. Шмальгаузеном и сформулированной в самом названии его знаменитой работы «Организм как целое в индивидуальном и историческом развитии» (1942). Напомним, что и сравнительные анатомы, и эмбриологи в свое время рассматривали отдельные органы и структуры как независимые единицы в онто- и филогенезе. Та путаница, которая в большей или меньшей степени была характерна для большинства эволюционно-морфологических работ, в значительной мере связана именно с этим обстоятельством. Выход был только в правильной оценке уровня, на котором протекает эволюция: единицей отбора являются не отдельные органы или функции, а особь (фенотип в целом), представляющая собой продукт реализации наследственной программы в определенной среде. По существу такой же путь проделали и генетики-популяционисты, которые, начав с рассуждений об эволюции отдельных аллелей (генов) и убедившись в недостаточности этого подхода, пришли к необходимости рассматривать эволюцию целых генных систем.

Заслуга Р. Левонтина в том, что за сложностью и противоречивостью, с которыми приходится сталкиваться при решении отдельных генетико-популяционных проблем, он увидел общие причины такой сложности и противоречивости. Эти причины заключаются по сути в том, что сторонники разных точек зрения пытались построить схему эволюции, исходя из предположения об эволюции отдельных локусов. Действительность оказалась сложнее — и вместе с тем проще, — поскольку приспособленность отдельных локусов всегда интегрирована в общей приспособленности особи, и именно по этой общей приспособленности

особи (а не локуса) идет естественный отбор. Отдельные локусы (точнее, признаки фенотипа — неважно, проявляются ли они в поведении в морфологической либо в функциональной характеристике каких-либо структур) могут быть, образно говоря, только точкой приложения отбора, реально же всегда отбирается особь. Отсюда тот огромный «шлейф» автоматически «соотбираемых» генов, который затрудняет любой формальный анализ отбора по одному-единственному локусу, делая его практически невозможным даже для современных ЭВМ. Вывод о тесной связи в хромосоме между разными локусами, отбор по которым изолированно идти не может, является одним из основных выводов книги. Приспособленность по одному локусу в отрыве от его взаимодействия с другими локусами не имеет прямого отношения к решению проблем популяционной генетики, недвусмысленно заявляет автор. Он прямо пишет: «Расщепление аллелей по тому или иному локусу происходит в неком «контексте», в который входит множество корреляций с расщеплением других генов в близлежащих локусах» (стр. 322). Р. Левонтин приходит к выводу, что при популяционном анализе необходимо учитывать блок локусов. Совершенно ясно, что определенные связи существуют и между этими генными блоками в пределах одной хромосомы, и между разными хромосомами, и все эти связи рано или поздно приходится учитывать. Да и генотип в целом — это некая интегрированная единица. Автор все это, конечно, понимает, и даже название одной из глав его книги — «Генотип как единица отбора» — воспринимается как выход популяционной генетики на новые рубежи.

Из представления о генотипе как единице, на которую действует отбор, вытекает и другой, более общий вывод. Если объектом отбора является особь (фенотип и соответственно генотип), а отдельный признак (в упрощенном варианте — локус) может быть лишь точкой приложения отбора, то важным для познания эволюции может быть лишь такое исследование отбора (и других факторов эволюции), которое позволит учесть значение генотипа особи в природной популяции. Это в свою очередь означает, что проблемы микроэволюции должны решаться генетиками в тесном содружестве с экологами (соотношение данного генотипа — фенотипа с другими в популяции и биогеоценозе), морфо-физиологами (связь отдельных признаков с другими в пределах особи) и эмбриологами (морфогенетические связи признаков в онтогенезе). Автор книги по существу подводит нас к выводу о недостаточности одних популяционно-генетических исследований для решения проблем микроэволюции; эта недостаточность стала особенно явной после того, как была показана невозможность отбора и анализа приспособленности по одному-единственному локусу (признаку).

Необходимо обратить внимание еще на один аспект анализа популяционно-генетических проблем, связанный с эволюционно-генетическим анализом популяций. Известно, что в современной биологии есть одна область, теоретически наименее понятная, — область «наследственного осуществления» (термин Б. Л. Астаурова), путь «от гена к фену», область биологии развития в широком смысле слова. Р. Левонтин делает шаг вперед в понимании того, что происходит на этом загадочном уровне, говоря об особенностях строения генома, о его функции и развитии в процессе эволюции. Это само по себе резко расширяет «сферу действия» книги, делая ее важной и для прогресса теоретической биологии развития. Во многих ее разделах генетика развития (феногенетика) смыкается с популяционной генетикой. Уверен, что популяционные подходы к проблемам генетики развития этим не исчерпываются: уже явно наметившаяся область фенетических исследований (посредством выделения и анализа дискретных признаков фенотипа — фенов, которые служат признаками-маркерами генотипического состава популяции) расширяет сегодня это наступление на уровень «наследственного осуществления» со стороны популяционной биологии. Можно констатировать, что направление исследований достаточно ясно и — как показал автор книги — работы тут непочатый край.

Одним из важных выводов, к которому мне хотелось бы привлечь внимание читателей, является вывод автора о недостаточности данных, получаемых при анализе лабораторных популяций и при построении математических моделей, для понимания процесса эволюции в природных условиях Биологу, имеющему дело с изучением природных популяций, несомненно, покажется знаменательным вывод генетика-экспериментатора о том, что данных о природных популяциях необходимо гораздо больше, чем их имеется в настоящее время. На многих примерах популяционно-генетических работ 60—70-х годов автор вскрывает недостаточность собранного фактического материала для однозначной его интерпретации и — что важно на будущее — указывает, какие параметры не были учтены при исследовании.

К числу достоинств книги относится то, что она знакомит читателя с применением моделей в популяционной генетике и их возможностями. Автор делает это искусно, не обращаясь к сложным математическим выкладкам.

Следует особо отметить легкость и живость изложения материала Р. Левонтин постоянно противопоставляет различия не только точек зрения разных авторов, но самого существа их подходов.

Большая заслуга автора состоит также в том, что он привлекает внимание к сравнительно новым работам (1966—1973) по изучению биохимического полиморфизма природных попу-

ляций. В этой связи интересны размышления автора о возможностях и недостатках использования электрофоретической подвижности различных фракций белков в популяционных выборках как метода анализа популяций; к ним следует отнестись особенно внимательно еще и потому, что Р. Левонтин одним из первых применил электрофоретический метод в популяционной генетике и его работы в этой быстро развивающейся области сейчас уже можно назвать классическими.

Интересная черта предлагаемой книги — ее заметно выраженный методологический характер. Автор пытается сформулировать ряд общих принципов, которым должна удовлетворять любая теория популяционной генетики (часть этих принципов приложима, видимо, и к теориям в любой области биологии и естествознании вообще). Такой четкий методологический подход совершенно естественно приводит автора к попытке понять причины некоторых крупных просчетов в «теоретической структуре» популяционной генетики.

Автору удалось показать развитие популяционной и эволюционной генетики в 60—70-е годы нашего века как напряженную борьбу идей, столкновение мнений. Заслуга его состоит в том, что он сумел обнаружить — может быть, чуть-чуть драматизируя — это реальное развитие науки. С этой позиции его книга окажется интересной и для науковедения.

Необходимо сделать несколько замечаний относительно терминологии. Одно из них касается термина «филада», используемого автором для обозначения сравнительно небольших ветвей общего древа жизни. В отечественной литературе широко распространен термин «филум», относящийся как к крупным, так и к мелким ветвям древа жизни. Поэтому представлялось целесообразным сохранить термин Р. Левонтина, введя его тем самым в русскую научную литературу для обозначения мелких филогенетических ветвей — не выше родового ранга.

Другое замечание касается применяемой автором генетической терминологии. Я надеюсь, что эта книга привлечет внимание не только генетиков-эволюционистов, но и широкого круга биологов, связанных с самыми разными подходами к изучению популяций, а также всех тех, кто интересуется общими проблемами эволюции. Поэтому уместно сказать здесь несколько слов о таком фундаментальном понятии, как «приспособленность». Генетики и «негенетики» вкладывают в этот термин существенно различный смысл. Испокон веков в общей биологии под «приспособленностью» понимали состояние некоего соответствия между строением организмов и требованиями действующих на них внешних или внутренних факторов (синонимом термина «приспособленность» в русской общебиологической литературе середины XX в. является термин «адаптивность»). Однако в

популяционной генетике под «приспособленностью» (или, точнее, «средней приспособленностью») понимают определенные популяционные изменения, выражающиеся в большем успехе размножения одних генотипов сравнительно с другими (дарвиновская «fithess»). Главными компонентами такой «приспособленности» оказываются плодовитость, вероятность достижения репродуктивного возраста и т. п. Именно в этом узком популяционно-генетическом смысле используется термин «приспособленность» в настоящей книге.

В заключение хочется сказать несколько слов об авторе. Р. Левонтин — почетный профессор зоологии Гарвардского университета, яркий представитель американской школы генетиков-эволюционистов. В области собственно эволюционной генетики он является непосредственным учеником выдающегося современного генетика Ф. Добржанского (которому и посвящено английское издание книги), в области генетики развития — учеником известного генетика Л. Денна, а в области математической генетики и статистики — учеником видного математика Х. Вивайна. Такое удачное сочетание трех направлений в формировании научных интересов автора книги и создало возможность для появления предлагаемой вниманию читателей обобщающей сводки.

Итак, можно сказать, что настоящая книга Р. Левонтина подводит итог определенного периода в развитии популяционной генетики, вскрывает причины, ведущие к неоднозначной трактовке разными исследователями одних и тех же фактов, а также намечает перспективы дальнейших исследований в главном направлении — познании эволюционного процесса и овладении им. Я уверен, что книга в русском переводе окажется полезной широкому кругу биологов, связанных с изучением эволюционного процесса, — генетикам, экологам, морфологам, биологам развития и молекулярным биологам, а также биоматематикам.

А. В. Яблоков

Предисловие автора к русскому изданию

Я очень счастлив, что мои коллеги в Советском Союзе сочли мою книгу «Генетические основы эволюции» достойной перевода на русский язык. В развитии эволюционной и популяционной генетики огромную роль сыграли советские ученые, которые были среди тех, кто заложил основы экспериментальной и теоретической популяционной генетики. Но, несмотря на это, некоторые из важнейших ранних вкладов, внесенных в генетику советскими учеными, в частности основополагающая работа С. С. Четверикова, опубликованная в 1926 г., не были достаточно широко известны биологам других стран вплоть до недавнего времени из-за языкового барьера. Существование такого барьера означает, что труд переводчика представляет собой один из важнейших разделов научной работы.

В этой книге я попытался показать взаимопроникновение идей в гуманитарных и естественных науках и проиллюстрировать влияние общественных и экономических факторов на общее направление развития науки и на ее теоретические основы. Это обстоятельство, по-видимому, озадачило и даже встревожило некоторых моих рецензентов в Америке, которые считают, что такие вопросы не имеют никакого отношения к научной работе. Я надеюсь, что моим коллегам в Советском Союзе эти идеи покажутся более приемлемыми и они согласятся со мной, что наука — это форма общественной деятельности, неразрывно связанная с общим процессом исторического развития, частью которого она и является.

Ричард Левонтин

Кембридж,
Массачусетс,
май 1976 г.

Земную жизнь пройдя до половины,
Я очутился в сумрачном лесу,
Утратив правый путь во тьме долины.
Каков он был, о, как произнесу,
Тот дикий лес, дремучий и грозящий,
Чей давний ужас в памяти несу!

Данте

Посвящается
Феодосию
Добржанскому

Предисловие автора к английскому изданию

Эта книга родилась, или скорее выплеснулась, из Джесуповских лекций, которые я читал в Колумбийском университете в 1969 г. Предыдущие лекторы как в своих лекциях, так и в написанных на их основе книгах заложили фундамент современных исследований по теории эволюции и систематике и создали вокруг Джесуповских лекций некий мистический ореол, подавлявший своим величием, особенно меня, бывшего студента Колумбийского университета. Сознание того, что я последователь определенной школы, проникло и в мои лекции и существенно задержало их превращение в книгу. В конечном счете эта задержка пошла на пользу, потому что за истекшие три года теоретические и практические знания по обсуждаемым проблемам значительно увеличились; мои собственные представления также продвинулись вперед по сравнению с теми наивными и разрозненными идеями, которые у меня были прежде.

Предмет лекций и этой книги — природа генетического разнообразия организмов, т. е. то, что, как всегда казалось, составляет основную проблему эволюционной генетики. Вследствие огромных методических трудностей и неясностей нам никак не удавалось дать характеристику этой генотипической изменчивости. Наконец, после того как молекулярная биология открыла связь между генами и белками, появилась возможность однозначной характеристики генотипической изменчивости особей. В первых же опытах обнаружилось необычайное богатство генетического разнообразия, и вполне естественно, что те, кто включился в эту работу, испытали безмерное ликование, получив наконец возможность дать прямой ответ на главный мучивший нас вопрос. Некоторое представление об этой напряженности и ее разрешении позволит получить вторая часть книги.

По мере того как мы старались объяснить огромную изменчивость, наблюдаемую в природе, наши первоначальные восторги постепенно уступили место разочарованиям, ибо ни одно объяснение, в сущности, нельзя считать удовлетворительным и та неопределенность, которая прежде пронизывала наблюдения, теперь проникла в теоретические построения.

Проблема может оказаться даже еще более серьезной. У меня растет подозрение, что, вскрыв огромную изменчивость генетических форм, расщепляющихся в популяциях, мы дали правильный ответ на неверно поставленный вопрос. Иными словами, вопрос на самом деле состоит не в том, сколь велика генотипическая изменчивость среди особей, а в том, какова природа генотипической изменчивости по приспособленности в данной популяции. Если, как считают некоторые ученые, генетическое разнообразие не связано с естественным отбором или, как следует из теоретических соображений, изложенных в третьей части книги, отдельный локус не может служить достаточной единицей для наблюдений, то мы действительно дали правильный ответ на неверно поставленный вопрос.

На самом деле методологическая проблема, которая описана во второй части книги и которую, как казалось, удалось решить с помощью новых методов и концепций, гораздо глубже, чем я предполагал. Теперь я представляю себе, что вопрос заключается не просто в том, какова величина существующей генотипической изменчивости, и даже не в том, какова величина генотипической изменчивости по приспособленности, а в том, какая часть существующей генотипической изменчивости может служить основой для адаптивной эволюции. Чтобы ответить на этот вопрос, недостаточно измерять генотипическую изменчивость, что мы теперь умеем делать, или измерять существующую изменчивость по приспособленности, связанную с этой генотипической изменчивостью, которую мы не измеряли, но которую, вероятно, можно будет измерить при условии соответствующей реориентации теории. Нам необходимо, далее, уметь оценивать потенциальные возможности той генотипической изменчивости, которая в настоящее время может быть неадаптивной. Однако для такой оценки необходимо такое понимание соотношения между генами и организмом, которое выходит далеко за пределы всех современных знаний о развитии, физиологии и поведении Фактически для этого нужно ответить на все те вопросы биологии, которые пока остаются открытыми.

В последние годы эволюционная генетика, как экспериментальная, так и теоретическая, быстро развивалась. В результате за три года, прошедшие между Джесуповскими лекциями и окончанием работы над книгой, было сделано много новых открытий. Одни из этих данных опубликованы, а другие нет, и я весьма признателен моим друзьям и коллегам, которые рассказали мне о своей работе или показали ее результаты в рукописной форме. Среди них Франциско Айала, Авигдор Бейлис, Джордж Кармоди, Брайан Чарлсворт, Ян Франклин, Ове Фриденберг, Мото Кимура, Кен-ичи Койима, Теруми Мукаи, Сатья Пракаш, Дик Ричардсон, Роллин Ричмонд, Том

Шопф, Роберт Силандер, Монти Слаткин, Цунеюки Ямадзаки и Элейтериос Зорос. Многие свои концепции я обсуждал с ними и своими коллегами в Чикаго, особенно с Брайаном Чарлсвортом, Яном Франклином и Диком Левинсом, которые помогли мне понять многое, остававшееся неясным. Значительно улучшили книгу исправления, внесенные в рукопись Джеймсом Кроу и Тимом Праутом, каждый из которых прочитал ее со свойственными им тщательностью и вдумчивостью.

И самое главное, следует указать, что экспериментальная работа, на которой основана большая часть книги, выполнена совместно с Джеком Хэбби. Было бы нелепым выражать ему свою «признательность». Хотя его имени и нет на титульном листе, он такой же автор этой книги, как и я.

Благодаря тщательной редакторской работе Марии Калиандро книга гораздо легче читается и многие неясные места стали понятными. Скучную и неблагодарную работу, связанную с многократной перепечаткой рукописи, выполнила со своей обычной скрупулезностью Фрэнсис Ла Дюк. Мери Джейн Левонтин взяла на себя тяжкий труд выписать тысячи карточек, необходимых для составления указателя, и я бесконечно признателен ей за это. Как это обычно случается, я, несомненно, забыл выразить благодарность ряду людей, которые внесли действительно важный вклад в эту работу. Я прошу их о снисхождении.

Р. К. Левонтин

Чикаго,
сентябрь 1972 г.

Часть первая

ПРОБЛЕМА

Глава 1

СТРУКТУРА ЭВОЛЮЦИОННОЙ ГЕНЕТИКИ

Оценивая научное наследие такого ученого, как Дарвин, совершившего коренной переворот в науке, разные люди выделяли разные аспекты его учения в качестве того «истинного» или «основополагающего» элемента, который отделяет его от предшествующего конформизма мысли. Для многих дарвинизм означает «эволюция» и переход к эволюционному мировоззрению, но, как показывает история, Дарвин лишь последовательно приложил к органическому миру то, что уже было признано характерной чертой неорганической вселенной и человеческой культуры (Левонтин, 1968). Другие, особенно те, кто изучает эволюционный процесс, считают выдающимся вкладом Дарвина в науку идею естественного отбора. Для них дарвинизм — это теория, согласно которой эволюция происходит потому, что в мире ограниченных ресурсов одни организмы более эффективно используют эти ресурсы для производства потомства, чем другие, и, таким образом, оставляют больше потомков, чем их менее продуктивные сородичи.

Даже и сейчас еще нельзя твердо сказать, какая доля всех эволюционных изменений обусловлена естественным отбором. В разные времена представители разных школ по-разному оценивали роль в эволюции случайных событий и событий, в которых участвует естественный отбор. В сборнике «Генетика, палеонтология и систематика» (Джепсен, Майр и Симпсон, 1949), который опубликован знаменитым «Комитетом по общим проблемам генетики, палеонтологии и систематики», высказываются весьма различные мнения по этому вопросу. Майр в статье «Видообразование и систематика» (loc. cit., стр. 291) ясно дал понять, что с его точки зрения дивергенция между изолированными популяциями представляет собой результат приспособления к различным условиям среды и что «географические расы — это всегда в большей или меньшей степени также и экологические расы». Однако в обзоре Мёллера (loc. cit., стр. 425) особое значение придается «скрытым генетическим изменениям», которые, не проявляясь в фенотипической дифференциации, могут привести к достаточной генотипической дивергенции

между группами и в конечном счете к видообразованию Для Майра главная роль естественного отбора состоит в том, чтобы обеспечить дивергенцию между изолированными популяциями, тогда как Мёллер считает, что отбор — это главным образом очищающий агент, отбрасывающий «негармоничные» генные комбинации, а не обязательно причинный фактор, обусловливающий первоначальную дивергенцию между зарождающимися видами. Эти разногласия сохраняются до сих пор. За последние несколько лет возрос интерес к случайным процессам в эволюции, в которых естественный отбор не участвует вообще Кимура и Ота (1971а), например, полагают, что *бо́льшая часть* генетической дивергенции между видами, наблюдаемой на молекулярном уровне, имеет неселективную, или (если следовать терминологии сторонников этой точки зрения) недарвиновскую, природу, хотя они не отрицают роли естественного отбора в эволюции таких явно приспособительных признаков, как хобот слона или горб верблюда. Если бы эмпирически было установлено, что большинство генетических изменений, связанных с видообразованием, действительно относится к типу недарвиновских, то в чем же тогда заключается совершенная Дарвином революция?

На этот вопрос можно ответить следующим образом. Главная заслуга Дарвина не в том, что он ввел эволюционизм как мировоззрение (поскольку исторически это не так), и не в том, что он подчеркнул особое значение отбора как основной движущей силы эволюции (поскольку эмпирически это может оказаться не так). Сущность совершенного Дарвином переворота — в замене метафизического взгляда на изменчивость организмов материалистическим (Левонтин, 1973). Эволюция по Дарвину — это превращение изменчивости среди особей в пределах свободно скрещивающейся группы в изменчивость групп в пространстве и времени. Подобная теория эволюции непременно расценивает изменчивость особей как самое существенное. Эрнст Майр неоднократно указывал, особенно в книге «Зоологический вид и эволюция» (1963), что именно выделение индивидуальной изменчивости как главной сущности живого мира отличает современную эволюционную мысль от типологической доктрины прошлых времен.

В сознании предшественников Дарвина центральное место занимала платоновская и аристотелевская концепция «идеала», или «типа», а реально существующие объекты оставались лишь несовершенными приближениями к этому идеалу. Природа, и не только живая, воспринималась до Дарвина исключительно в понятиях идеального, и несоответствие конкретных воплощений идеалу было показателем несовершенства природы. Такой метафизический взгляд сыграл определенную роль в науке, как

это хорошо доказала ньютоновская механика. Первый закон в «De Motu Corporum» гласит:

«Каждое тело сохраняет состояние покоя или равномерного прямолинейного движения до тех пор, пока силы, приложенные извне, не выведут его из этого состояния».

Однако Ньютон тут же добавляет, что даже на «огромные тела планет и комет» действуют возмущающие силы и ни одно тело не сохраняет неограниченно долго своего движения. Эти-то метафизические понятия об идеальных телах, движущихся по идеальным путям, столь необходимые для правильного развития физики и столь созвучные образу мышления XVII в., и следовало разрушить при создании эволюционной биологии. Дарвин отверг метафизический объект и ввел вместо него объект материальный. Он привлек внимание к *реальной* изменчивости реальных организмов как наиболее существенному и яркому явлению природы. Вместо того чтобы рассматривать изменчивость среди членов данного вида как некую досадную помеху, как колебание воздуха, которое искажает истинную форму интересующего нас предмета, он положил эту изменчивость в основу своей теории. Вспомним, что «Происхождение видов» начинается с обсуждения изменчивости при одомашнивании.

Не менее важную роль противоречие между реальным и идеальным играет и в другой области, имеющей отношение к эволюции. Предмет науки, которую мы называем генетикой, состоит в том, чтобы объяснить два, казалось бы, противоречивых наблюдения: организмы похожи на своих родителей и вместе с тем отличаются от них. Иными словами, генетика имеет дело как с проблемой наследственности, так и с проблемой изменчивости. Триумф генетики в том и состоит, что она создала теорию, которая объясняет на единой основе и постоянство наследственности, и ее изменчивость на всех уровнях, вплоть до молекулярного. О такой теории мечтали гегельянцы. Однако подобный синтез оставался невозможным до тех пор, пока изменчивость не получила должной оценки. Фрэнсис Гальтон пытался построить теорию наследственности, основанную на степени сходства потомков с их родителями. Закон Гальтона о семейной регрессии подчеркивает тот факт, что потомки от крайних родительских типов обычно регрессируют к средней для родительского поколения. Этот закон был выведен на основании наблюдений за средним ростом всех потомков, родители которых принадлежали к определенному классу по росту. Однако Гальтон не придавал никакого значения изменчивости среди родительских пар, потомки которых были одного роста, а также среди сибсов и потомков, родители которых принадлежали по росту к одному и тому же классу. Гальтоновская

схема всецело определялась регрессией от *средних* значений к *средним*.

Мендель, наоборот, перенес центр тяжести на *вариации* среди потомков, а не на какое-либо среднее их описание, *и вывел свои законы из самого характера этих вариаций*. Таким образом, для менделизма, как и для дарвинизма наличие изменчивости и ее характер являются центральным и основным. Конечно, на следующем этапе Мендель идеализировал свои законы, как это сделал Ньютон, и каждый студент знает, что в опытах Менделя расщепление в F_2 подозрительно близко к идеальному 3 : 1. Однако это нисколько не умаляет роли изменчивости в рассуждениях Менделя. Таким образом, современная эволюционная генетика объединяет в себе две системы знания и обе они расценивают изменчивость как основное явление природы. Не удивительно поэтому, что изучение определяемой генетически внутривидовой и межвидовой изменчивости должно быть отправной точкой эволюционного исследования.

ФОРМАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ

Динамическая достаточность. Говоря об эволюционном развитии какой-либо системы или эволюционной динамике какого-либо явления мы подразумеваем, что нас интересует изменение состояния некоторой генеральной совокупности во времени. Независимо от того, изучаем ли мы эволюцию обществ, языков, видов, геологических формаций или звезд, можно выработать некое формальное представление, общее для всех этих совокупностей. Пусть в некоторый момент времени t система находится в состоянии E и нас интересует ее состояние E' в будущем или прошлом, отстоящем от этого момента на τ единиц времени. Затем мы должны построить законы преобразования T, которые дадут нам возможность предсказать E', исходя из E. Формально это можно представить как

$$E(t) \xrightarrow{T} E'(t + \tau).$$

Законы преобразования не могут быть произвольными. Во-первых, они содержат некоторые параметры П, значения которых сами по себе не зависят от времени или состояния системы. Во-вторых, в общем случае они будут содержать истекшее время τ, но в частном случае равновесных систем, в которых никаких изменений не происходит, зависимость от τ отсутствует. Конкретно эти параметры могут иметь или не иметь отношения к абсолютному времени t в зависимости от того, содержит ли данная система в своем нынешнем состоянии какие-либо сведения о своем прошлом. Например, если нужно определить, какая

часть популяции останется в живых через год, необходимо знать возраст особей, так как вероятность выживания с возрастом меняется. Однако для того, чтобы оценить, сколько чайных чашек из сервиза сохранится до конца года, вовсе не нужно знать, когда они были изготовлены, потому что в первом приближении среднее число разбитых за год чашек не зависит от этого фактора. Наконец, и это главное, законы преобразования должны учитывать состояние системы E в данный момент времени и соответственно определять ее новое состояние E'. Эти законы представляют собой некие механизмы, необходимые для обработки текущей информации о текущем состоянии системы E, и, очевидно, одним из результатов их деятельности будет новое состояние E'. Это означает, что описание системы E нужно составить таким образом, чтобы на его основании можно было действительно создать законы преобразования.

Например, нельзя предсказать будущее положение космического корабля, исходя только из его положения в настоящий момент. В частности, нельзя описать преобразование $E(t)$ в $E'(t+\tau)$, зная только положение E корабля в трехмерном пространстве. Необходимо, кроме того, знать скорость корабля в данное время и его ускорение в виде трех проекций на ортогональные оси. Если описать состояние системы этими девятью переменными, то можно создать законы преобразования, позволяющие описать полет корабля до Луны и обратно. Можно сказать, что описание состояния системы с учетом всех девяти переменных будут *динамически достаточным описанием*, так как на его основании можно найти законы $T(E, \Pi, \tau, t)$:

$$E(t) \xrightarrow{T(E,\ \Pi,\ \tau,\ t)} E'(t+\tau).$$

Преобразование состояния во времени имеет геометрическую интерпретацию. Возьмем каждую переменную определенного состояния системы как координату в декартовом пространстве. В этом случае состояние системы в любой момент времени можно представить точкой в этом пространстве, положение которой определяется ее координатами. Эволюция системы — это движение точки в пространстве состояния, а законы преобразования соответствуют траектории этой точки. Координаты точки, определяющей состояние данной системы, называются *переменными состояния*, а введенное выше декартово пространство — *пространством состояния*.

С этой точки зрения проблема создания эволюционной теории сводится к построению пространства состояния, которое будет динамически достаточным, и созданию ряда законов преобразования для всех переменных состояния в этом пространстве. Иногда не принимается во внимание, что проблема создания той или иной теории связана с непрерывным взаимодей-

ствием между построением законов и поисками соответствующего ряда переменных состояния, на основе которых можно вывести некие законы. Мы не можем облюбовать себе какой-нибудь старый способ описания мира, а затем усесться, сложа руки, и требовать, чтобы на основе этого описания была построена теория, пригодная для объяснения наблюдаемых явлений и для их предсказания. Такое описание может оказаться динамически недостаточным. Именно в этом беда экологии сообществ. Мы, в сущности, не знаем, каким должно быть достаточно полное описание сообщества, потому что нам неизвестны соответствующие законы преобразования, и мы не можем создать эти законы, пока не выберем ряд переменных состояния. Нельзя сказать, что это противоречие неразрешимо. В области экологии сообществ продолжается накопление фактов и синтез, в процессе которого описания состояний и законы их преобразования приводятся в соответствие друг с другом.

Пределы толерантности. При создании подлинной науки о реальном и практическом мире невозможно, да и не нужно стремиться к совершенно полному его описанию. Природа физической вселенной такова, что изменение состояния любой ее части влияет на состояние других независимо от их удаленности. Хотя для любых практических целей можно считать, что движение космического корабля описывается траекторией в 9-мерном пространстве, однако при абсолютно точном расчете его траектории пришлось бы учитывать его влияние, пусть ничтожное, на движение Луны, Земли и других небесных тел. Однако никому не придет в голову учитывать импульс, который получает Земля в момент запуска космического корабля. В любой практической области мы представляем себе необходимую точность предсказания и считаем теорию удовлетворительной, если точность ее предсказаний приближается к желаемой. Точнее, в соответствии с каждым состоянием системы E мы устанавливаем некое *толерантное множество* ε состояний, которые настолько близки, что их можно считать неразличимыми. Это не значит, что они *действительно* неразличимы, а лишь означает, что мы пренебрегаем различиями внутри отдельного толерантного множества. Таким образом, на практике мы выбираем достаточное число параметров, с помощью которых мы можем описать эволюцию во времени толерантных множеств, а не отдельных состояний системы.

В популяционной экологии и эволюционной генетике пределы толерантности устанавливаются весьма произвольно и остаются предметом дискуссий. Должны ли мы удовлетвориться теорией, предсказывающей только то, что в одном сообществе будет больше видов, чем в другом, или что одна популяция более полиморфна, чем другая? Если это так, то и очень

небольшое число параметров может оказаться достаточным. Так ли нам необходимо предсказывать число скрещивающихся особей для каждого вида, а если необходимо, то с какой точностью? Иногда в одной и той же области науки для разных целей требуются совершенно разные степени точности в зависимости от конкретных исследований, и в таких случаях приходится прибегать к модели с разным числом параметров. Например, те, кто изучает экологию популяций, обычно удовлетворяются определениями увеличения или уменьшения размера популяции исследуемых организмов с точностью до одного порядка величины, и для этой цели обычно достаточно учесть суммарную плодовитость и смертность. Однако охотоведам и рыбоводам бывает необходимо предсказывать популяционные изменения с точностью до 10—20%, а для этого необходим детальный анализ возрастной смертности и плодовитости. Наконец, демографу нужно предсказывать размеры популяции человека с точностью до 1%. В этом случае необходимы данные о рождаемости и смертности с учетом возраста, пола, социального и экономического положения, образования, географического места и т. п. В действительности для создания динамически удовлетворительной теории эволюционных процессов необходимо параллельное развитие теорий, учитывающих разное число параметров и имеющих каждая свою сферу объяснения.

Эмпирическая достаточность. Другую проблему возникающую при построении эволюционных теорий, можно назвать проблемой *эмпирической достаточности.* Законы преобразования содержат два элемента, требующие измерения: переменные состояния, которые составляют множество E, и параметры, которые составляют множество Π. Даже если заданы динамически достаточное пространство состояний и множество законов преобразования, некоторые переменные состояния или параметры могут оказаться практически неизмеримыми. Подобная неизмеримость часто не абсолютна; просто точность измерения ниже, чем чувствительность предсказаний к небольшим нарушениям значений переменных. Вернемся к нашему примеру с космическим кораблем. Когда корабль покидает околоземную орбиту, малейшая ошибка в расчете угла выхода (меньшая, чем можно проконтролировать) приведет к отклонению траектории полета в сторону от Луны на много километров. Вот почему необходима коррекция курса уже во время полета.

Но проблема эмпирической достаточности не всегда связана с точностью измерений. Она может лежать гораздо глубже. Примером, к которому я еще вернусь, служит измерение приспособленности генотипов. Одним из компонентов приспособленности является вероятность выживания от момента оплодотворения до достижения репродуктивного возраста. Но по

определению вероятность выживания — это свойство группы, а не отдельной особи, которая либо выживает, либо гибнет. Чтобы измерить эту вероятность, нам нужно создать группу особей с одинаковым генотипом. Но если мы имеем дело с альтернативными по одному локусу генотипами, нам нужно рандомизировать весь остальной генотип. Для организмов с половым размножением неизвестен способ получения группы особей, которые были бы идентичны по какому-либо одному локусу, но рандомизированы по всем другим. Таким образом, эволюционная теория, которая полагается на оценку приспособленности генотипа по отдельным локусам, встречается с серьезным затруднением, причем это затруднение не может быть снято повышением точности измерения. В результате теория страдает от гносеологического парадокса.

Биологи-эволюционисты упорно игнорируют проблему эмпирической достаточности. Литературу по генетике популяций наводняют расчеты, в которых не учитывались стандартные ошибки, и решения задач с помощью методов, которые не обладают достаточной чувствительностью для анализа и проверки гипотез. Никто, включая меня самого, не сумел преодолеть эту методологическую наивность, так что любое специальное обсуждение этой проблемы должно задевать почти каждого исследователя. Есть, однако, и несколько положительных примеров среди попыток преодолеть эти методологические трудности, и о них следует упомянуть, чтобы воздать должное их авторам.

После того как Мёллер в 1928 г. разработал метод *ClB*, были проведены многочисленные анализы распределения жизнеспособности и плодовитости гомозигот по отдельным хромосомам у разных видов дрозофилы. Однако лишь спустя 25 лет Уоллес и Мадден (1953) и Добржанский и Спасский (1953) сумели показать, что дисперсия между хромосомными гомо- и гетерозиготами действительно представляла собой генотипическую дисперсию, а не ошибку эксперимента. Так как дисперсия ошибки составляла 59—99% всей дисперсии в разных выборках гетерозигот и 24—68% — в выборках гомозигот (табл. 6), то разобраться в исследованиях, проведенных без оценки ошибок, довольно трудно.

Важным параметром, который нужно учитывать для понимания различий между популяциями, является эффективная величина размножающейся группы N. Разработаны теории для оценки этой величины исходя из аллелизма летальных генов. Процедура определения состоит в вычислении величины, обратной разности между двумя малыми числами, — факт, который заставляет усомниться в возможности использования данного метода. Экспериментальная проверка метода, предпринятая

Праутом (1954), показала, что с его помощью практически нельзя определить различия между популяцией, состоящей из 5000 особей, и бесконечно большой популяцией.

Со времени первых экспериментов Леритье и Тесье (1933) и Райта и Добржанского (1964) адаптивная ценность генотипов дрозофилы в популяционных ящиках оценивалась по изменениям частот генотипов, но, несмотря на применение ряда изощренных статистических методов учета, стандартные ошибки величины приспособленности ящичных популяций обычно не вычислялись, пока Андерсон, Ошима, Ватанабе, Добржанский и Павловская не сделали этого в 1968 г., получив довольно странные результаты. Различия между такими далекими значениями приспособленности, как 0,72 и 0,19, оказались статистически недостоверными, а для величин 0,54, 0,47 и 0,59 стандартные ошибки составляли 0,78; 1,15 и 1,23 соответственно. Предположительно в этих экспериментах производилась оценка 9 значений приспособленности, но это лишь показывает всю сложность проблемы оценки даже для небольшого числа генотипов в строго контролируемых лабораторных условиях. Возможность оценить приспособленность в природных популяциях с меньшей стандартной ошибкой представляется весьма маловероятной.

В то время как динамическая достаточность является основным требованием для создания эволюционной теории, эмпирическая достаточность добавляет еще одно ограничение, которое может сделать формально совершенную теорию бесполезной. Если переменные состояний или параметры, на которых построена теория, измерить невозможно или если их измерение сопряжено с такими ошибками, что невозможно сделать выбор между альтернативными гипотезами, теория становится пустым упражнением в формальной логике, никак не связанным с реальным миром. Теория не объясняет ничего, потому что она объясняет все. Мне кажется, что многие построения эволюционной генетики опасно приближаются к теориям такого рода.

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА

Популяционная генетика ставит перед собой гораздо более скромную задачу, чем общая теория эволюции. Если мы примем дарвиновский взгляд на эволюцию как на переход индивидуальной изменчивости в популяционную и видовую в пространстве и во времени, то основной частью исследования эволюции должно стать изучение происхождения и динамики генотипической изменчивости в популяциях. Но хотя это направление — популяционная генетика — и является *одним* из основных компонентов «супа», это далеко не весь «суп». Популяционная

генетика, безусловно, позволила объяснить многое об изменениях или постоянстве генных частот в популяциях и о темпах дивергенции генных частот в полностью или частично изолированных популяциях, однако ее вклад в наши представления о видообразовании очень невелик, а для объяснения вымирания она вообще ничего не дала. А между тем видообразование и вымирание — это такие же важные аспекты эволюции, как и филетическая эволюция, которая составляет, строго говоря, предмет эволюционной генетики. Это не означает, что видообразование и вымирание не являются естественным продолжением изменений внутри популяций, но существующие теории отражают эти процессы лишь в самом общем и расплывчатом виде.

Даже эта частная задача, поставленная перед популяционной генетикой, представляет собой чрезвычайно обширную программу. Если бы нам удалось дать описание генетического состояния популяций и законов преобразования состояния, которые были бы динамически и эмпирически достаточными, мы бы создали законченную теорию, относящуюся к гораздо более сложной области, чем все то, с чем приходилось до сих пор иметь дело физике или молекулярной биологии.

Современную структуру теории популяционной генетики можно представить в виде

$$G_1 \xrightarrow{T_1} P_1 \xrightarrow{T_2} P_2 \xrightarrow{T_3} G_2 \xrightarrow{T_4} G_1' \xrightarrow{T_1},$$

где G_1 и G_1' — генотипическое описание популяции в моменты времени t и $t + \Delta t$, а P_1, P_2 и G_2 — фенотипическое и генотипическое описания состояний во время преобразования, происходящего по следующим законам:

T_1 — ряд эпигенетических законов, которым подчиняется распределение фенотипов, создающихся в результате развития генотипов в разных условиях;

T_2 — законы спаривания, миграции и естественного отбора, по которым происходит преобразование совокупности фенотипов какой-либо популяции *в пределах* жизненного цикла одного поколения;

T_3 — необъятное множество эпигенетических зависимостей, которые позволяют делать выводы о распределении генотипов в соответствии с распределением фенотипов, P_2;

T_4 — правила Менделя и Моргана, позволяющие предсказывать, исходя из совокупности родительских генотипов, совокупность генотипов в следующем поколении, полученном в результате гаметогенеза и оплодотворения.

Может показаться, что генотипы и фенотипы — это переменные состояния, а теория популяционной генетики дает возмож-

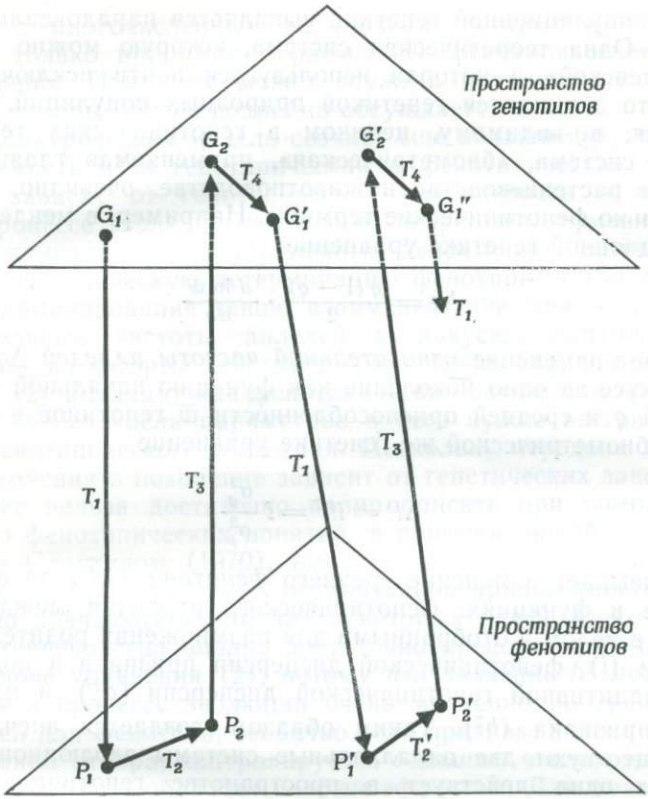


Рис. 1. Схема путей преобразования генотипа популяции от поколения к поколению.

G и P — пространства генотипического и фенотипического описания G_1, G_1', G_2 и G_2' — описания генотипов в разных точках времени в последовательных поколениях; P_1, P_1', P_2 и P_2' — описания фенотипов; T_1, T_2, T_3 и T_4 — законы преобразования. Подробности — в тексте.

ность отобразить множество генотипов в множество фенотипов, произвести преобразование в пространстве фенотипов, затем вновь отобразить эти новые фенотипы в генотипы и после конечного преобразования получить совокупность генотипов следующего поколения. Эти преобразования схематически изображены на рис. 1. На основании этой схемы может показаться, что генотипические и фенотипические переменные достаточно соизмеримы для описания эволюции популяций и что законы популяционной генетики следует формулировать и в генотипических, и в фенотипических терминах. Однако при исследовании

теории популяционной генетики выявляется парадоксальная ситуация. Одна теоретическая система, которую можно назвать «менделевской» и которая используется почти исключительно теми, кто занимается генетикой природных популяций, формулируется, по-видимому, целиком в генотипических терминах. Другая система, «биометрическая», применяемая главным образом в растениеводстве и животноводстве, очевидно, использует только фенотипические термины. Например, в менделевской популяционной генетике уравнение

$$\Delta q = \frac{q\,(1-q)}{2} \cdot \frac{d \ln \bar{w}}{dq} \qquad (1)$$

выражает изменение *относительной частоты аллелей* Δq в данном локусе за одно поколение как функцию начальной частоты аллелей q и средней приспособленности $\bar{w}$ генотипов в популяции. В биометрической же генетике уравнение

$$\Delta P = ih^2 = i\,\frac{\sigma_g^2}{\sigma_p^2} \qquad (2)$$

предсказывает изменение среднего *фенотипа* (ΔP) за одно поколение в функциях: фенотипического различия между популяцией в целом и отобранными для размножения родительскими особями (i), фенотипической дисперсии признака в популяции (σ_p^2), аддитивной генотипической дисперсии (σ_g^2) и наследуемости признака (h^2). Таким образом, создается впечатление, что существуют две параллельные системы эволюционной динамики: одна действует в пространстве генотипов, обходя пространство фенотипов, а другая целиком связана с фенотипической сферой. Но это чисто иллюзорное впечатление, и возникает оно в результате небольшой манипуляции, после чего переменные предстают просто в виде параметров, которые нужно определить экспериментально, постоянных, которые сами не преобразуются в процессе эволюции. В уравнении (1) такими псевдопараметрами являются приспособленности, связанные с индивидуальными генотипами при расчете функции $\bar{w}$. Однако приспособленность — это функция фенотипа, а не генотипа, хотя в особых условиях может оказаться, что между генотипом и приспособленностью существует постоянное взаимно однозначное соответствие. Гораздо чаще относительная приспособленность фенотипов зависит от фенотипического состава популяции в целом. Таким образом, приспособленности, приписанные генотипам, в каждом поколении будут подчиняться некоему закону преобразования, зависящему от соотношений генотип — фенотип. Хотя удобства ради генетики обычно используют модель «постоянной генотипической приспособленности», это при-

водит к многочисленным парадоксам, которые можно разрешить, только принимая в расчет все фенотипические взаимоотношения. Примером может служить парадокс *генетического груза*, который более подробно обсуждается в гл. 5.

Биометрическая модель создает еще большие трудности. Наследуемость h^2 и генотипическая и фенотипическая дисперсии сами зависят от генотипической изменчивости в популяции и в процессе эволюции популяции непрерывно изменяются. Законы изменения этих переменных непременно должны учитывать генотипическую детерминацию фенотипа, в том числе степень доминирования генов, взаимодействие между ними и относительные частоты аллелей в локусах, контролирующих признак, на который действует отбор. Таким образом, хотя уравнение (2) выглядит как фенотипический закон, для обеспечения достаточного числа параметров в него нужно ввести переменные генотипического состояния. Поскольку передача признаков из поколения в поколение зависит от генетических законов, этот процесс нельзя достаточно полно описать при помощи одних только фенотипических понятий, и попытки, подобные предпринятым Слаткиным (1970), имели успех только в крайне упрощенных условиях с очень ограниченной приложимостью. Необходимо подчеркнуть, что для некоторых целей животноводства и растениеводства вполне достаточно предсказаний, сделанных на основе уравнения (2), потому что значение h^2 может изменяться в процессе эволюции очень медленно по сравнению со средней для фенотипа, особенно если признак, находящийся под действием отбора, контролируется большим числом генов, каждый из которых обладает слабым эффектом. Для долгосрочного предсказания успеха при отборе или для установления предела селекционного процесса уравнения (2) недостаточно. *Достаточное множество переменных состояния для описания эволюционного процесса в популяциях должно включать информацию о статистическом распределении генотипов. Именно поэтому эмпирическое изучение популяционной генетики всегда начиналось с характеристики генотипической изменчивости в популяциях и сосредоточивало на ней основное внимание.*

Часть вторая

ФАКТЫ

Глава 2

ПОПЫТКИ ИЗМЕРЕНИЯ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Ясно, что описания генотипической изменчивости в популяциях составляют ту основу, на которой базируется эволюционная генетика. Для того чтобы на таких описаниях можно было строить эволюционные объяснения и предсказания, они должны быть динамически и эмпирически достаточными. Из схемы, представленной на рис. 1, мы видим, что достаточное описание изменчивости непременно содержит описание распределения генотипов в популяции, а также фенотипическое проявление этих генотипов по всему диапазону внешних условий, в которых обитает популяция. Это описание должно быть генотипическим, потому что лежащая в его основе динамическая теория эволюции построена на менделевской генетике. Но оно должно также учитывать отношения между генотипом и фенотипом, отчасти потому, что именно фенотип определяет систему размножения и действие естественного отбора, но также и потому, что нас интересует именно эволюция фенотипа. Генетики-популяционисты с энтузиазмом берутся за описание генотипических частот, лежащих в основе эволюционных изменений, но нередко забывают, что явления, которые в конечном счете требуется объяснить, — это бесчисленные и тончайшие изменения формы, размеров, поведения и взаимодействий с другими видами, составляющие истинный материал эволюции. Таким образом, утверждение Добржанского (1951, стр. 16) о том, что «эволюция есть изменение генотипической структуры популяции», следует понимать не как законченное определение эволюционного процесса, а лишь как описание его динамической основы. Описания и объяснения генетических изменений в популяциях можно считать описанием и объяснением эволюционного процесса только до тех пор, пока мы не можем связать эти генетические изменения с выраженным многообразием живых организмов во времени и пространстве. Если мы сосредоточим внимание только на генетических изменениях, не пытаясь связать их с физиологической, морфогенетической и поведенческой эволюцией, которая выявляется при анализе палеонтологиче-

ской летописи и в многообразии ныне существующих организмов и сообществ, то это приведет к полному забвению именно того, что нас больше всего интересует.

ГНОСЕОЛОГИЧЕСКИЙ ПАРАДОКС

Если иметь в виду, что эволюционная генетика должна изучать важные для эволюции генетические изменения и что ее первоочередная задача — дать достаточно полное описание генотипической структуры популяций, то мы сталкиваемся с парадоксальным противоречием между тем, что́ мы хотим измерить, и тем, что́ мы можем измерить. Для описания статистического распределения генотипов, которое бы было динамически достаточным и соответствовало теории генетических изменений, необходимо *подсчитать* генотипы. Иными словами, мы должны знать, какую долю популяции составляет каждый генотип в каждый момент времени. Для любого локуса нужно иметь возможность установить, что в некий момент времени t, например, 30% популяции составляют гомозиготы A_1A_1, 12% — гетерозиготы A_1A_2, 14% — гетерозиготы A_1A_3 и так далее по каталогу генотипов. Более того, для предсказания изменений в этом локусе могут понадобиться сведения о частотах генотипов во многих других локусах, продукты которых взаимодействуют с продуктами локуса A при детерминации фенотипа особи. Следует также иметь в виду, что знания частот генотипов по каждому локусу в отдельности может оказаться недостаточно для точного предсказания частот генотипов, определяемых ими совместно, поскольку распределения частот локусов могут коррелировать друг с другом. Так, может оказаться, что частота особей $A_1A_1B_2B_2$ — это не просто сумма частот генотипов A_1A_1 и B_2B_2, взятых по отдельности.

Последствия такого отсутствия зависимости в распределении генотипов отдельных локусов рассматриваются в гл. 6 и не имеют прямого отношения к обсуждаемой здесь проблеме. Независимо от корреляции локусов рассмотрение генотипической структуры популяции в основном заключается в составлении перечня генотипов. Необходимость «нумеративного» описания возникает из менделевской природы наследственности, ее дискретного характера, в силу которого законы эволюционного преобразования неизбежно должны представлять собой законы изменения соотношений неких дискретных классов.

Возможность перечислить дискретные генотипические классы зависит, как показал Мендель, от того, приведет ли замещение в данном локусе одного аллеля другим к достаточно значительному изменению фенотипа. Мендель достиг успеха благодаря тщательному выбору таких признаков, которые позволяли без

колебаний разбить всех особей на небольшое число классов. Но даже его работа не была совершенной в этом отношении, так как он не мог различать доминантные гомозиготы и гетерозиготы; к счастью Менделю удалось обойти это затруднение. Он не смог бы, однако, разобраться в путанице фактически непрерывного распределения фенотипических классов, если бы он выбрал для изучения наследуемость высоты нормального растения, а не контрастный ген карликовости, резко выраженный морфогенетический эффект которого полностью перекрывает мелкие генетические и обусловленные средой различия между отдельными растениями. Не только Мендель, но и все представители классической и молекулярной генетики XX в. использовали для своих исследований изменения генов, обладающих значительными и четко выраженными морфогенетическими и физиологическими эффектами. В каком бы положении оказалась молекулярная генетика, если бы единственное различие между разными генотипами бактериофага заключалось в том, что зараженная бактерия продуцирует в среднем 247,3 или 246,1 дочерних фаговых частиц!

В отличие от дискретности генотипических классов, необходимой для менделевского анализа, фенотипические различия, которые являются материалом эволюционных изменений, имеют квазинепрерывную природу. Эволюция вида состоит в постепенном накоплении очень небольших изменений физиологии, морфогенеза и поведения. Близкородственные виды могут различаться по средней температурной устойчивости или предпочтениям, по своим размерам и форме, но отличить особь одного вида от особи другого по одному из этих признаков или по их сочетанию часто бывает невозможно из-за широкого фенотипического перекрывания между группами. Даже в отсутствие перекрывания с каким-либо близким видом у любого вида наблюдается довольно широкая изменчивость по большинству признаков, причем эта изменчивость обусловлена как генотипом, так и внешней средой. По существу для большинства признаков, изменение которых эволюционист пытается изучить, изменчивость между генетически идентичными особями может оказаться не меньше, если не больше, чем изменчивость, обусловленная замещением одного аллеля в локусе, который определяет данный признак. Даже если наследуемость КИ (коэффициент интеллектуальности) у представителей кавказской расы составляет 80%, как установлено в некоторых исследованиях (Эрленмейер-Кимлинг и Ярвик, 1963), то влияние, оказываемое на КИ замещением одного гена, будет невелико (если не считать серьезных аномалий, сопровождающихся умственной отсталостью) по сравнению с влияниями среды. Если бы не это обстоятельство, менделевское наследование КИ было бы давно

установлено. Эволюционно важную генетическую изменчивость в таком случае можно определить как изменчивость, которая проявляется в мелких различиях между особями, часто настолько незначительных, что они совершенно затемняются действием других генов или факторов внешней среды.

Положение проясняется, когда мы рассматриваем собственно естественный отбор. Предположим, что различия между особями *Drosophila pseudoobscura*, имеющими генотип A_1A_1 и генотип A_1A_2, состоит в том, что самки A_1A_1 откладывают в среднем 27,3 яйца в день при оптимальной температуре 25 °С, тогда как самки A_1A_2 откладывают только 26,4 яйца. Это 3%-ное различие в плодовитости в эволюционном плане очень велико и может привести при прочих равных условиях к быстрой элиминации аллеля A_2 из популяции. Но различить самок этих двух генотипов практически абсолютно невозможно даже при тщательно контролируемых условиях в пробирках. Плодовитость отдельных самок чрезвычайно чувствительна как к случайным воздействиям внешних факторов, так и к случайным событиям в процессе морфогенеза. Самки как того, так и другого генотипа могут быть совершенно стерильными или откладывать по 50 яиц в день (в период максимальной продукции яиц). Особей нельзя классифицировать по этому признаку, потому что различие между средними, принимая во внимание огромную дисперсию, просто слишком мало. Таким образом, выявление таких генотипов в популяции становится невозможным. Мы не можем сказать: «Это — самка A_1A_1, а то — A_1A_2».

Еще хуже обстоит дело с анализом жизнеспособности. Можем ли мы отличить отдельную муху, у которой генетически обусловленная вероятность выживания от яйца до вылета равна 95%, от мухи с вероятностью выживания, скажем, 45%? В данном случае речь в самом деле идет о резком генетическом различии. Однако отдельная *особь* либо доживает, либо не доживает до некоторого возраста. Если судить по взрослым особям, то придется считать, что выжили все; что же касается яиц, то по ним никаких предсказаний делать нельзя. Вероятность выживания — это свойство *группы*, а не отдельной особи. Таким образом, выявление и учет особей по их фенотипу невозможно по определению. Выживание и воспроизводство — две составляющие приспособленности, и генотипические различия по этим признакам эволюционируют непосредственно под влиянием естественного отбора. И тем не менее выделить и перечислить различные генотипы в популяции по этим наиболее важным из всех признаков невозможно.

Здесь мы встречаемся с основным противоречием, присущим исследованию генетических основ эволюции. С одной стороны, менделевская генетическая система заставляет рассматривать

частоты генотипов как непременную часть генетического описания популяции. Для четкого выявления и учета генотипов эффект замещения одного аллеля должен быть настолько значительным, чтобы принадлежность особи к тому или иному генотипу не вызывала сомнений. Между тем эволюционные изменения на фенотипическом уровне связаны как раз с теми признаками, которые в результате замещения отдельных генов изменяются очень незначительно по сравнению с изменчивостью, обусловленной генотипической и внешней средой. То, что мы можем измерить, неинтересно по определению, а то, что нас интересует по определению, не поддается измерению. Этот парадокс в той или иной форме преследует популяционную генетику с тех пор, как С. С. Четвериков в 1926 г. высказал предположение, что измерение скрытой генетической изменчивости и механизм ее поддержания составляют центральную проблему эволюционной генетики. Разрешить этот парадокс еще не удалось, но недавние успехи молекулярной биологии и теоретической популяционной генетики, которым посвящена эта книга, вселяют некоторую надежду на успех.

«КЛАССИЧЕСКАЯ» И «БАЛАНСОВАЯ» ГИПОТЕЗЫ

Проблему, возникающую при попытке охарактеризовать изменчивость, легче понять, сформулировав ее следующим образом: если бы мы могли исследовать диплоидный генотип типичной особи, выбранной из популяции с половым размножением, то по какой доле локусов она оказалась бы гетерозиготной? Хотя совершенно очевидно, что эта задача более ограничена, чем «попытка охарактеризовать изменчивость», правильный ответ на этот вопрос продвинул бы нас вперед по пути к общему решению проблемы изменчивости. Чтобы убедиться в этом, рассмотрим два прямо противоположных предсказания относительно такого *мысленного эксперимента*. Добржанский (1955) назвал эти предсказания «классической» и «балансовой» гипотезами популяционной структуры. Ни один генетик с абсолютной последовательностью не придерживается либо классической, либо балансовой гипотезы в тех крайних формах, в которых я их здесь сопоставляю, но большинство исследователей, занимавшихся этим вопросом в тот или иной период своей деятельности, четко присоединялись к одному из этих направлений.

Согласно классической гипотезе, каждая особь почти в каждом локусе гомозиготна по какому-либо гену «дикого типа». Кроме того, каждая особь несет в гетерозиготном состоянии редкие вредные аллели в горстке локусов — порядка сотни на десятки тысяч генов. Некоторая очень небольшая доля популяции имеет несчастье быть гомозиготной по какому-либо редкому

вредному гену и, таким образом, поставлена в невыгодное положение, причем у потомков от скрещивания между близкими родичами эта доля сильно возрастает. Гипотеза эта подробно описана и обоснована Мёллером в его статье с красноречивым заглавием «Наш груз мутаций». По данным Мёллера, типичный индивидуум в 8—80 локусов несет в гетерозиготном состоянии гены, обладающие резко выраженным вредным действием; точное число таких локусов зависит от принятых допущений относительно общего числа локусов в геноме человека, частоты возникновения мутаций и степени доминирования. В любом случае это составит приблизительно 0,1% гетерозиготных локусов на одного человека.

Согласно классической гипотезе, генетическое описание двух случайно взятых из популяции особей имеет следующий вид:

$$\frac{++++m+\ \ldots\ +++}{+++++\ +\ \ldots\ +++} \qquad \frac{++++++\ \ldots\ +m+}{++++++\ \ldots +++}$$

Знаками + обозначены аллели дикого типа, а буквой m — вредная мутация. Каждая особь гетерозиготна по какому-либо локусу, поскольку конкретные гены в каждом случае различны. Такая картина хорошо соответствует априорному предположению биохимической генетики о том, что существует одна функциональная, или наиболее активная, форма фермента, а другие, определяемые альтернативными аллелями в локусе данного структурного гена, дефектны, т. е. обладают пониженной ферментативной активностью. Генетики-биохимики не всегда отдавали себе отчет в том, что в своих экспериментах они, как и классические генетики, вынуждены иметь дело с резкими, обычно летальными, замещениями генов и что они не смогли бы распознать слабых мутантов, если бы и увидели их. Генетики-биохимики даже объединяют все таких мутантов в особый класс leaky-мутантов, желая подчеркнуть, что в отличие от полной утраты функции мутанты с низкой ферментативной активностью представляют собой редкое и в известном смысле досадное явление.

Балансовая гипотеза в своей экстремальной форме в противоположность классической постулирует, что особи из свободно скрещивающихся размножающихся половым путем популяций гетерозиготны почти по всем своим локусам, а гомозиготные локусы встречаются лишь у потомков от близкородственных скрещиваний. Эту крайнюю точку зрения Уоллес (1958b) сформулировал следующим образом: «С учетом ограничений, налагаемых случайной элиминацией аллелей, близкородственным скрещиванием и конечным числом аллелей в локусе, мы предполагаем, что доля гетерозиготности по генным локусам у типичных представителей популяции приближается к 100%». Отсюда вытекают

два следствия. Во-первых, ни один аллель нельзя отнести к дикому типу, так как нормальные особи в популяции гетерозиготны.

Во-вторых, в каждом локусе число альтернативных аллелей, расщепляющихся в популяции, должно быть велико. В противном случае в силу законов Менделя случайное расщепление и скрещивание привели бы к гомозиготности, поскольку максимальная доля гетерозиготности в локусе с n аллелями будет $(n-1)/n$. Согласно балансовой гипотезе, генотипы двух случайно взятых из популяции с половым размножением особей можно представить следующим образом:

$$\frac{A_3B_2C_2DE_5 \ \ldots \ Z_2}{A_1B_7C_2DE_2 \ \ldots \ Z_3} \quad \frac{A_2B_4C_1DE_2 \ \ldots \ Z_1}{A_3B_5C_2DE_3 \ \ldots \ Z_1}.$$

Большинство локусов, как мы видим, находится в гетерозиготном состоянии; более того, разные особи гомозиготны по разным аллелям в разных локусах, когда они в самом деле гомозиготны. Встречающийся иногда локус только с одним аллелем дикого типа, подобный D, не выпадает из поля зрения балансовой гипотезы, а какой-либо случайный аллель, например B_7, может быть очень редким и крайне вредным в гомозиготном состоянии; таким образом, балансовая гипотеза, как и классическая, предсказывает вредные последствия тесного инбридинга.

Принятие классической или балансовой гипотезы ведет к совершенно разным следствиям. Если верна классическая гипотеза, то различия между популяциями должны иметь гораздо более глубокий смысл, чем по балансовой гипотезе. Поскольку при этом генотипическая изменчивость особей внутри популяции была бы очень незначительна, генетическое разнообразие в пределах полиморфного вида носило бы в основном межпопуляционный характер. У человека четко выраженные генетические различия между географическими расами составляли бы большую долю общей изменчивости, чем различия внутри отдельных рас, и это придало бы расе важное биологическое значение. Основания для расизма могут также вытекать из концепции дикого типа, так как если для каждого данного вида существует некий генетический тип, то все не соответствующие ему типы могут считаться несовершенными. Проникновение представлений Платона о типе из одной сферы знания в другую весьма вероятно, и Добржанский (1955) ясно понимал эту проблему, когда критиковал концепцию дикого типа. «Таким образом, «норма»— это не единственный генотип и не единственный фенотип... Это не какая-то постоянная, стоящая выше многообразной действительности или за ее пределами. «Норма» для *Drosophila melanogaster* столь же далека от реальной действительности, как и «тип» *Homo sapiens*.» Балансовая гипотеза,

напротив, допускает, что *в пределах* любой популяции существует огромное количество скрытой генетической изменчивости, так что межпопуляционные различия не столь существенны.

Второе различие между двумя гипотезами заключается в форме естественного отбора, которую подразумевает каждая из них. Классическая гипотеза с ее картиной по существу полной гомозиготности предполагает, что основная роль естественного отбора заключается в удалении из популяции вредных мутаций и что наиболее приспособленными генотипами являются гомозиготы по аллелям дикого типа во всех локусах. Это не исключает возможности появления случайных благоприятных мутаций, но такие мутации быстро закрепляются в популяции как новый дикий тип. Более того, допускается существование мутаций, не имеющих селективного значения, но преобладающая в популяции гомозиготность требует, чтобы частота возникновения нейтральных мутаций за поколение была на несколько порядков меньше частоты возникновения вредных мутаций. Точнее, средняя гетерозиготность H на локус для нейтральных генов в популяции размером N при частоте возникновения нейтральных мутаций μ составит

$$H \sim 1 - \frac{1}{4N\mu + 1}$$

(Кимура и Кроу, 1964); таким образом, гетерозиготности на один локус, равной 0,001, которая по классической схеме гораздо выше (Мёллер, 1950), соответствует

$$\mu = 2{,}5 \cdot 10^{-4}\left(\frac{1}{N}\right).$$

Для популяции даже умеренного размера, например в 1000 особей, частота возникновения мутаций при этом составит $2{,}5 \cdot 10^{-7}$, тогда как частота летальных мутаций у дрозофилы равна 10^{-5} (Добржанский и Райт, 1941; Айвс, 1945), а видимых мутаций, например у кукурузы, — от $5 \cdot 10^{-4}$ до $2 \cdot 10^{-6}$ (Стадлер, 1942). Среди видов, имеющих радикально различную популяционную структуру, неизбежны значительные различия по гетерозиготности, если только частота возникновения нейтральных мутаций не ниже 10^{-7}. Таким образом, в общем и целом классическая гипотеза требует признать главенствующую роль того, что можно назвать «очищающим отбором».

В отличие от этого балансовая гипотеза должна объяснить огромную постоянную изменчивость, наличие которой в популяциях она допускает, предполагая, что отбор не направлен против альтернативных аллелей. Балансовая гипотеза обязана своим названием точке зрения Добржанского (1955) о том, что сохранению в популяции альтернативных аллелей активно

способствует какая-то форма уравновешивающего (балансирующего) отбора, связанная с селективным преимуществом гетерозигот, а быть может, и с действием каких-то иных стабилизирующих сил. Однако гипотеза о высокой гетерозиготности вовсе не исключает возможности того, что большинство аллелей селективно нейтрально и что наблюдаемая генотипическая изменчивость — это просто результат накопления в больших популяциях нейтральных мутаций. Вновь прибегнув к формуле Кимуры и Кроу, нам достаточно допустить, что у большинства видов размеры популяции равны N, что приблизительно соответствует величине, обратной частоте возникновения мутаций, и это позволит нам предсказать 80—100%-ную гетерозиготность. Балансовая гипотеза не исключает также и появления вредных мутаций, поскольку естественный отбор будет поддерживать их частоту на низком уровне и они будут оказывать очень незначительное влияние на наблюдаемую гетерозиготность. В самом деле *абсолютное* значение очищающего отбора одинаково с точки зрения как балансовой, так и классической гипотезы, поскольку оно целиком зависит от частоты вредных мутаций. Главное, что нас должно интересовать, — это доля участия таких форм отбора в его общем процессе. В третьей части книги соотношение естественного отбора и случайных процессов будет рассмотрено гораздо глубже. Сейчас важно показать, как разные предположения относительно направления и интенсивности естественного отбора ведут к различным предсказаниям о гетерозиготности в популяциях.

Наконец, эти две гипотезы приводят к различным объяснениям видообразования. Если считать, что популяции почти полностью гомозиготны, то видообразование не может происходить до тех пор, пока не возникнут новые мутации, благоприятные в какой-либо новой среде, в которой обитает какая-либо изолированная популяция. При этом следует учитывать, что даже благоприятные мутации в нескольких первых поколениях обычно утрачиваются вследствие генетического расщепления и случайных изменений при воспроизводстве потомства. Таким образом, вероятность закрепления мутации с приспособленностью $1+s$ по сравнению с приспособленностью исходного дикого типа 1 составляет всего лишь $2s$ (Холдейн, 1927). Так как для видообразования требуется более чем один ген, то этот процесс становится маловероятным событием. Классическая гипотеза практически вновь воскрешает парадокс видообразования, который, как полагал Дарвин, он разрешил. Проблему перехода от одного типа или моды к другой, который, очевидно, имеет место при видообразовании, Дарвин решил, сконцентрировав внимание на изменчивости внутри вида и постулировав превращение внутригрупповой изменчивости в межгрупповую в результате

изоляции и естественного отбора. Дарвин подметил, что у домашних животных квазинепрерывный ряд индивидуальной изменчивости распадается на несколько отдельных мод, и принял это в качестве модели того, что происходит при видообразовании. Но если организмы действительно крайне гомозиготны и поэтому генетически идентичны в пределах вида, то где же та изменчивость, на которую, как считал Дарвин, действует отбор?

В отличие от гипотезы гомозиготности балансовая гипотеза предполагает, что в популяциях всегда имеется необходимая для видообразования генотипическая изменчивость, так что видообразование просто «поджидает» подходящих биогеографических и экологических событий. Изолированные популяции почти всегда оказываются в иных биотических условиях, чем их родительский вид, так как состав сообществ значительно варьирует в зависимости от места. Поэтому действующие на них селективные силы неизбежно будут также иными, и в результате любая изолированная популяция, как правило, находится на пути к видообразованию. Если классическая гипотеза выглядит слишком консервативной в своих предположениях о видообразовании, то балансовая гипотеза предполагает видообразование везде. Однако, поскольку ни та, ни другая гипотеза не дает возможности предсказывать скорости видообразования (у нас вообще нет количественной теории видообразования), то нам практически не из чего выбирать.

Я умышленно начал характеристику балансовой и классической гипотез генотипической изменчивости не с обзора фактов и последующего сопоставления этих гипотез как взаимоисключающих объяснений наблюдений, допускающих разное толкование, а сразу представил их в качестве априорных предсказаний того, что бы мы наблюдали, если бы действительно нашли метод описания распределения генотипов в популяции. Согласно широко распространенному мифу, ученые сначала собирают данные о том или ином явлении, а затем с помощью логики и «интуиции» создают то, что им кажется наиболее приемлемой интерпретацией фактов. По мере накопления новых фактов логическое и «интуитивное» значения различных интерпретаций меняются и наконец достигается единое мнение относительно истинной природы явления. Однако этот рожденный учебниками миф не соответствует действительности. Еще задолго до появления прямых доказательств научные работники выносят на обсуждение свои глубоко укоренившиеся предубеждения, и чем важнее предмет спора, чем сомнительнее доказательства, тем глубже предубеждения и тем больше вероятность появления двух диаметрально противоположных и непримиримых школ. Нередко даже после появления, казалось бы, неоспоримых доказательств, позволяющих решить вопрос, разногласия не

прекращаются, так как незначительные изменения в постановке проблемы приводят к продолжению борьбы. Диалектика науки в том и состоит, что кажущийся правильным ответ обычно лишь показывает, что мы с самого начала неверно поставили вопрос или что под той проблемой, которая была решена с таким триумфом, лежит еще более трудная и неразрешимая проблема. И в процессе выработки новых постановок проблемы старые группировки сохраняются, иногда под новыми названиями, но всегда со старыми позициями. Так, по-видимому, обстоит дело, ибо возникновение разных точек зрения по нерешенным проблемам обусловлено не идиосинкразическими предчувствиями, а глубокими идеологическими пристрастиями, отражающими взгляды людей по социальным и научным проблемам. Априорные предположения относительно истинных ответов на отдельные нерешенные вопросы являются просто частными проявлениями общих предубеждений.

Позиции ученых относительно характера и количества генотипической изменчивости в популяциях, подобно их позициям по любой другой нерешенной научной проблеме, отражают всю историю развития их взглядов и соответствуют ей. Новые проблемы предстают перед человеком, отражаясь в том зеркале, которое создалось в результате решения других задач в прошлом. Взгляды ученого на трудные вопросы формируются в основном под влиянием его интеллектуального и идеологического развития вплоть до настоящего момента, а решение текущих проблем в свою очередь предопределяет его взгляд на будущие проблемы.

Классическая школа берет начало от Г. Дж. Мёллера и состоит главным образом из его учеников и учеников его учеников. Экспериментальные работы Мёллера, как известно, сосредоточены на индукции вредных мутаций у дрозофилы и их анализе. Он видел биологический мир сквозь призму классической генетики и цитогенетики мутаций, которые наследуются по строгим правилам, обладают четко выраженным эффектом и которые можно точно локализовать на генетических и цитологических картах. Эти мутации почти всегда рецессивны, всегда имеют низкую приспособленность и никогда не проявляют того, что можно было бы принять за сверхдоминирование. В сущности, в классической школе формальной генетики две мутации считаются неаллельными по определению, если гетерозиготный компаунд между ними ближе к дикому типу, чем к любой из этих мутаций. Комплементационный тест на аллелизм a priori исключает вероятность того, что гетерозиготы между двумя аллелями в данном локусе могут выйти за физиологические пределы, поставленные гомозиготами. В то время как разработанные Мёллером методы изучения индуцированных и спонтанных мутаций

были перенесены на исследование природных популяций, его собственные взгляды оставались целиком под властью четкого различия между мутантным и диким типами, составляющего неотъемлемую черту морганов ской школы генетики, из которой он вышел.

Балансовая школа (к которой принадлежат в основном Добржанский и его ученики в Америке и британская школа эволюционистов в Англии) развивалась независимо в этих двух странах на почве изучения естественной истории и природных популяций организмов. Добржанский начал свою деятельность со сбора жуков в Центральной Азии. Британская школа, созданная в значительной степени Е. Фордом, основывается на благородных аристократических традициях увлечения сбором ракушек и бабочек. Эти ученые видели мир таким, каким его видел Дарвин, во всем его богатом многообразии, и, как последовательные дарвинисты, они полагали, что *должна существовать* колоссальная генетическая изменчивость, обеспечивающая адаптацию посредством естественного отбора.

Балансовая школа находилась под сильным влиянием оптимистического взгляда XIX в. на эволюцию как в основном прогрессивный и поступательный процесс (см., например, «Прогресс. Его закон и причина» Герберта Спенсера). По Добржанскому (1955, стр. 12), естественный отбор обычно «ведет к усилению гармонии между живыми системами и условиями их существования». Мёллер придерживался совершенно противоположного и глубоко пессимистичного взгляда на отбор. Для классической школы эволюция уже достигла вершины, конечно в «тех больших группах, которые давно уже не претерпевают значительных эволюционных изменений» (Мёллер, 1949, стр. 465). Кимура и Ота (1971а, стр. 166), разделяя взгляды Мёллера, полагают, что «ген, пройдя длинный путь эволюции, наконец очутился у человека». При таком мировоззрении генетические изменения могут быть лишь изменениями к худшему и функция естественного отбора должна состоять в том, чтобы, поддерживая тип, предотвращать вырождение.

Подобная точка зрения на генотипическую изменчивость отражается также в социально-биологических теориях. Мёллер верил в генетическую элиту и пропагандировал искусственное осеменение из банков человеческой спермы, где хранились бы только совершенные генотипы, отобранные на основе преимуществ, проявляющихся в их фенотипе. Балансовая школа плюралистична и считает, что человеческому обществу для того, чтобы успешно функционировать, необходимы разнообразные генотипы, ни один из которых не обладает абсолютным превосходством над любым другим. Обе школы можно считать в равной степени «биологичными», поскольку они признают влияние

распределения генотипов в пределах вида на природу человеческого общества. Для Мёллера человеческий прогресс означает обогащение вида *Homo sapiens* несколькими совершенными генотипами, тогда как для Добржанского — увеличение или по крайней мере поддержание его генетического многообразия. Как одна, так и другая точка зрения не допускают возможности того, чтобы генотипическая изменчивость не оказывала влияния на структуру человеческих институтов в настоящем и в будущем; ни те, ни другие не считают, что уникальность человека как биологического вида заключается в том, что его развитие не ограничено этой изменчивостью.

В задачи этой книги не входит исчерпывающий обзор экспериментальных данных, которые получили обе школы и которые они использовали для доказательства своих взглядов вплоть до решающих экспериментов последних нескольких лет. Необходимо, однако, рассмотреть более подробно, какого рода данными, относящимися к проблеме генотипической изменчивости, ученые оперировали до того, как удалось получить эти окончательные ответы. Во-первых, такое рассмотрение вскроет особые парадоксальные черты, присущие проблеме измерения изменчивости. Во-вторых, ясно понять, какими должны быть решающие эксперименты, можно лишь в результате попыток преодолеть недостатки других подходов. Наконец, «решающие» эксперименты позволяют решить проблему только в ограниченном смысле и должны быть как-то согласованы с разнообразием информации, полученной в более ранних исследованиях. Иными словами, эксперименты, которые действительно характеризуют генотипическую изменчивость в популяциях, оказываются в некотором смысле верным ответом на неправильно поставленный вопрос и не могут быть использованы сами по себе для того, чтобы нетривиальным путем решить проблему, сколь велика генетическая основа для эволюционного изменения, существующая в популяциях.

ВИДИМЫЕ МУТАЦИИ

Прямые доказательства существования генотипической изменчивости, определяющей важные морфогенетические процессы, можно получить при обследовании популяции на присутствие морфогенетических мутантов классического менделевского типа. При непосредственном изучении организмов, собранных в природе, обычно не удается обнаружить множество моногенных изменений. В одном из ранних исследований изменчивости в естественных популяциях Дубинин и сотр. (1937) изучили 129 582 особи *Drosophila melanogaster*, собранных за 3 последовательных года в 11 разных местах. Во всех сборах был обнару-

жен высокий процент особей с так называемым «трезубцем» — темным узором на спинке; этот признак непрерывно варьировал в своем выражении, был довольно чувствителен к температуре и имел сложное наследование, определяемое одним главным геном и множеством генов-модификаторов. Если отбросить этот не поддающийся анализу и широко распространенный признак, то останется 2700 видимых вариаций на 129 582 мух, или 2,08%. В сборах разных лет доля вариаций составляла от 0,49 до 6,84%. Анализ трех крупных сборов из Геленджика за 1933—1935 гг. приведен в табл. 1.

Таблица 1

Морфологические вариации, найденные у *Drosophila melanogaster*, пойманных в Геленджике, СССР (по данным Дубинина и сотр., 1937)

Вариация	Доля измененных особей, %		
	1933 г., $n=10\,000$	1934 г., $n=14\,765$	1935 г., $n=6\,960$
Добавочные щетинки	2,52	0,64	0,21
Маленькие щетинки	1,02	0,09	—
Полумаленькие щетинки	1,01	0,22	0,06
Гребень щетинок на груди	0,19	—	—
Волнистые щетинки	0,55	—	—
Укороченные щетинки	0,11	—	—
Малые глаза	0,37	—	0,07
Грубые глаза	0,41	0,01	—
Темные глаза	0,16	—	0,07
Пятнистые глаза	0,05	0,01	—
Глаза цвета сепии	0,02	—	—
Гранатовые глаза	0,01	—	—
Темное тело	0,03	0,05	0,01
Желтое тело	0,01	—	—
Таксовидные ноги	0,01	—	—
Добавочное жилкование	0,05	0,07	—
Неполная анальная жилка	0,16	—	—
Отсутствие поперечных жилок	0,02	—	0,02
Изогнутые крылья	0,14	0,08	—
Расставленные крылья	—	0,01	—
Добавочные поперечные жилки	—	—	0,01
Добавочные жилки около анальной	—	0,05	—
Добавочные жилки около медиальной	—	—	0,01
Светлые глаза	—	0,01	—
Вырезки на крыльях	—	0,01	—
Обрезанные крылья	—	0,01	—
«Запятые» на груди	—	0,01	—
Пятно на брюшке	—	0,04	—
Всего	6,84	2,07	0,49

Колебания изменчивости за эти годы как по всем вариациям в целом, так и по некоторым наиболее распространенным типам

оказались слишком значительными, чтобы их можно было отнести за счет ошибки выборки, но причины их неизвестны. Изменения затрагивали окраску глаз, крылья, щетинки и ряд других признаков, которые перечисляются в классическом списке мутантов дрозофилы. Несомненно, знакомство ученых с мутациями дрозофилы оказало влияние на их восприятие и направило их внимание на определенные признаки. Однако большинство обнаруженных ими вариаций оказались *не* генетическими или, во всяком случае, не были результатом одноаллельного замещения. Из 28 аберрантных фенотипов, приведенных в табл. 1, 17 были размножены для дальнейшего генетического анализа. Всего было исследовано 43 мухи с «маленькими щетинками», 29 с «маленькими глазами», 11 с «расставленными крыльями» и т. п. с целью выяснить, не являются ли их аберрантные фенотипы простыми менделевскими признаками. Из 289 изученных мух только 84 (29,4%) оказались гомозиготными по рецессивным (50 мух) или гетерозиготными по доминантным (34 мухи) мутациям. Статус наиболее частого изменения — «дополнительные щетинки» — сомнителен. Его определили как «полудоминантный», но использованные при этом методы генетического анализа не позволяют отличить признак, контролируемый многими генами, от моногенного, так что это изменение не следует принимать в расчет. А в таком случае частота измененных мух с фенотипами, возникшими вследствие моногенных замещений, колебалась между 0,08% в 1935 г. и 1,27% в 1933 г.

Частота выявленной генотипической изменчивости, конечно, невелика, но так как больше половины простых генетических вариаций, обнаруженных в Геленджике, было гомозиготно по рецессивным генам, мы можем учесть только часть генотипической изменчивости по таким признакам, пока не обнаружим и гетерозиготных носителей этих мутаций. Одной из самых значительных попыток выявить скрытую генотипическую изменчивость по рецессивным видимым мутациям было исследование *Drosophila mulleri*, предпринятое Спенсером (1957). Линии были получены от 736 самок, собранных в природе. В 224 из них было обнаружено 263 морфологические мутации. Среди этих мутаций, как и следовало ожидать, можно было найти все морфологические отклонения, знакомые генетикам-дрозофилистам. Спенсеру не удалось в полной мере использовать наиболее эффективный метод обнаружения рецессивных генов, так как *D. mulleri* плохо разводится при индивидуальном скрещивании. На основании экспериментов с другими видами он вычислил, что метод, использованный для изучения *D. mulleri*, позволяет обнаружить только $^1/_6$ видимых рецессивных мутаций. Поэтому, если ввести эту поправку, число мутаций на одну линию составит приблизительно $6 \cdot (263/736) = 1{,}92$. Поскольку каждая линия в свою оче-

редь представлена 4 гаплоидными геномами (по 2 от каждого родителя дикого типа), то на один геном или на одну особь в природной популяции приходится примерно половина мутантного гена. Эта картина хорошо согласуется с результатами исследования изменчивости у других видов дрозофилы, проведенных Александер (1949, 1952), хотя и в меньших масштабах, но с использованием более эффективного метода учета мутаций. В этих опытах число мутаций на один геном варьировало от 0,28% (*D. novamexicana*) до 1,19% (*D. hydei*).

Как и следовало ожидать, некоторые мутации встречались лишь один раз, другие — по нескольку раз, но не было ни одной мутации, которая встречалась бы с высокой частотой или отвечала за бóльшую часть изменчивости. Среди 263 изменений окраска глаз scarlet-like встретилась 35 раз. Из этих проявлений 21, как показал генетический анализ, контролируется пятью разными локусами, причем один из них представлен в выборке 9 раз. Если снова допустить, что мутаций на самом деле в 6 раз больше, чем обнаружено в выборке, то частоту наиболее распространенного мутантного аллеля можно принять равной $6 \cdot 9 \cdot (35/21)$ на 2944 генома, что составляет 3,4%. Однако ни у одного другого гена не было аллелей, частота которых была бы близка к этому значению. Из 117 разных вариаций 84 встретились только по одному разу, а 14 — по два раза.

Мы можем вычислить среднюю частоту видимых мутаций на один локус на основании того факта, что в результате изучения *D. melanogaster* на протяжении 50 лет генетическая карта ее Х-хромосомы насыщена мутациями типа обнаруженных у *D. mulleri*. Линдсли и Грелл (1967) составили перечень 362 таких локусов в Х-хромосоме, что эквивалентно 1800 локусам в пересчете на весь геном. Исходя из 0,5 мутации на геном, можно вычислить, что средняя частота измененных аллелей на локус в природной популяции *Drosophila* равна $0{,}5/1800 = 0{,}00028$. Эта оценка вполне соответствует классической гипотезе, хотя высокая расчетная частота одного из генов *scarlet* в нее не укладывается. В генетических исследованиях дрозофилы время от времени обнаруживаются высокоизменчивые локусы. Например, Спенсер (1946) обнаружил, что у *D. immigrans* частоты двух генов, один из которых контролирует изменение щетинок, а другой — изменение окраски глаз, равны 10 и 4% соответственно. Тем не менее средняя частота по всем локусам будет порядка 10^{-3}, и примерно лишь в 1 на 1000 локусов, контролирующих морфологические признаки определенного типа, мутации встречаются с частотой, поддающейся оценке.

Очевидное преимущество для исследования видимых мутаций состоит в том, что их можно выделить из популяции путем простого инбридинга потомков от отдельных самок, взятых из

природной популяции. В дальнейшем с помощью тестов на аллелизм явно идентичных изменений, подобно тому как это сделал Спенсер, можно составить полный перечень локусов в пределах разрешающей способности метода. Но возражений против использования видимых мутаций для оценки генетической изменчивости в целом очень много. Прежде всего, этот метод бесполезен, если изучаемый организм нельзя разводить в неволе. Как показала работа на популяциях Геленджика, даже непосредственные наблюдения в природе бесполезны, если нет критериев, позволяющих отличать генетические изменения от изменений, индуцированных средой. Это возражение относится к большинству (если не ко всем!) методам оценки генотипической изменчивости, хотя в конце концов репрезентативную выборку организмов можно было бы и одомашнить, если бы это действительно понадобилось.

Значительно более серьезное возражение против того, чтобы делать какие-либо общие заключения на основании изучения видимых изменений, состоит в том, что a priori они вряд ли могут служить репрезентативной выборкой генных эффектов. Число локусов, в которых генетическое изменение вызовет наблюдаемые и несомненные морфогенетические эффекты, вероятно, составляет ничтожную долю всех локусов. Число цистронов у дрозофилы должно быть, конечно, не меньше, чем число дисков в хромосомах слюнных желез, равное примерно 15 162. В небольшом участке Х-хромосомы, содержащем 16 дисков, Джадд, Шен и Кауфман (1972) нашли 16 летальных генов. Если взять данные Човника (1966) по локусу *rosy* у *D. melanogaster*, то окажется, что один цистрон соответствует 0,0086 сантиморганиды, а это означает, что геном в целом состоит приблизительно из 33 000 генов. В любом случае 1800 локусов с четким видимым эффектом — это менее 10% всех генов.

Кроме того, бóльшая часть мутаций в каком-либо локусе обычно не обладает резко выраженным эффектом; это относится даже к тем генам, *некоторые* мутации которых вызывают такие эффекты. Мы должны предполагать, что белки, определяемые локусами, для которых известны морфологические мутации, допускают, подобно другим ферментам и белкам вообще, большое число аминокислотных замещений, не затрагивающих существенным образом их функцию. В настоящее время невозможно оценить долю аминокислотных замещений, дающих «резкие» мутации, особенно если учесть, что мы не знаем, какова зависимость между степенью морфологического нарушения и степенью нарушения активности соответствующего фермента. Единственным хорошо документированным случаем (возможно, необычным по некоторым причинам) является цитохром *c*, у которого 35 из 104 аминокислот, по-видимому, совершено не изме-

нились в процессе эволюции. Замены в сайтах, соответствующих остальным 69 аминокислотам, оказывают очень слабое действие на кинетику реакции, по крайней мере in vitro. Неизменившиеся аминокислоты распределены вдоль полипептидной цепи не случайно, а группами, функционально связаны с трехмерной структурой молекулы и местом прикрепления гема к полипептиду (Диккерсон, 1971). Итак, мы можем предварительно считать, что в белке, способном оказывать сильное влияние на физиологию и морфогенез, замещение $^1/_3$ аминокислот является потенциально вредным.

Имеются также данные, которые можно расценивать как указание на то, что ревертанты от морфологических мутаций к дикому типу встречаются нечасто по сравнению с реверсиями к псевдодикому типу в результате замещения одной аминокислоты в известных ферментных белках. Количественного сравнения частоты мутирования в прямом и обратном направлениях для мутаций этих двух классов не производилось, и попытки провести такое сравнение столкнулись бы с серьезными экспериментальными трудностями, в виду огромных различий этих частот для разных локусов одной особи. Например, в табл. 2 приведены результаты учета прямых и обратных видимых мутаций в 5 локусах, контролирующих окраску шерсти у мышей (Шлагер и Дикки, 1971). Таблица иллюстрирует проблему, возникающую при попытке охарактеризовать частоту мутирования генов, молекулярная основа которых не известна. В одном случае возникали обратные мутации ($d \rightarrow +$), но частоты прямого и обратного мутирования сильно различались, а для других 4 локусов ревертантов не было получено вовсе. Этот результат, возможно, просто означает, что у этих линий отдельные мутации в локусах *a*, *b*, *c* и *ln* являются делециями основания или более крупными делециями, тогда как ревертирующий мутантный аллель в локусе *d*, вероятно, возник в результате замены основания. Известны также случаи, когда частота обратных мутаций превышала частоту прямых; например, по данным Паттерсона и Мёллера (1930), в локусе *forked* у *D. melanogaster* 4 на 59 000 мутаций, возникших под действием рентгеновских лучей, были мутациями от дикого типа к *forked*, тогда как частота реверсий от *forked* к дикому типу, возникших под действием той же дозы, составила 8 на 32 588.

Можно было бы думать, что морфологические мутации, поскольку они обладают сильным действием, должны ipso facto встречаться в популяциях редко и соответственно не могут служить источником информации о масштабах изменчивости. Однако это, конечно, не так. Правда, гомозиготные носители большинства классических мутаций *Drosophila* менее жизнеспособны или плодовиты (см., например, Поливанов, 1964), и многие из

них подвергаются дискриминации при скрещивании (Меррелл, 1949). Однако пониженная приспособленность гомозигот по одному из альтернативных аллелей сама по себе не предсказывает их частоту в популяции, так как решающее значение имеет приспособленность гетерозигот.

Таблица 2

Частота возникновения рецессивных видимых мутаций и обратных мутаций в пяти локусах, контролирующих окраску шерсти у домовой мыши (по данным Шлагера и Дикки, 1971)

Локус	Частота видимых рецессивных мутаций			Частота обратных мутаций		
	число исследованных гамет	число мутаций	частота, $\times 10^6$	число исследованных гамет	число мутаций	частота, $\times 10^6$
a	67 395	3	44,5	8 167 854	0	0
b	919 699	3	3,3	3 092 806	0	0
c	150 391	5	33,2	3 423 724	0	0
d	839 447	10	11,9	2 286 472	9	3,9
ln	243 444	4	16,4	266 122	0	0
Всего	2 220 376	25	11,2	17 236 978	9	0,52

Основной механизм поддержания генотипической изменчивости, постулированный балансовой школой, — это гетерозис, так как слабая приспособленность гомозигот по аллелю с резко выраженным действием еще не означает, что он редок. И балансовая, и классическая гипотезы вполне совместимы с резким снижением приспособленности одной из гомозигот. Отсюда вытекает приспособленность гетерозигот по отношению к лучшей из гомозигот. Единственным достоверным примером моногенного сбалансированного полиморфизма служит серповидноклеточность у человека. Гомозиготы Hb^s/Hb^s практически летальны, но гетерозиготы Hb^s/Hb^A более приспособлены, чем гомозиготы по нормальному гену Hb^A/Hb^A, очевидно потому, то гетерозиготность создает защиту от тропической малярии (Эллисон, 1955). В обзоре Спенсера (1957) об изменчивости у *D. mulleri* частота мутантного аллеля *scarlet* равна 3,4%; существенно, что в двух других локусах мутантные аллели *scarlet-like* встречаются с частотой 1,6% каждый.

Таким образом, нельзя пренебрегать данными по морфогенетически вредным вариациям, считая их не имеющими отношения к нашей проблеме только потому, что они вредные. Нельзя также отбрасывать такие вариации a priori, поскольку они принадлежат к иному классу мутационных событий, нежели мелкие

изменения. Гемоглобин S отличается от гемоглобина A только заменой глутаминовой кислоты в 6-м положении валином. Замена эта происходит на наружной поверхности молекулы, не имеет отношения к третичной структуре или прикреплению остатка гема (Ингрэм, 1963). Иногда замещение приводит к кристаллизации гемоглобина при низких давлениях кислорода — результат, который никогда нельзя было бы предсказать на основании изучения одной лишь структуры молекулы.

Мы вынуждены сделать вывод, что видимые вариации, как группа, на первый взгляд могут быть более или менее полиморфными в отличие от более тонких вариаций; поэтому, хотя видимые признаки сами по себе не служат «материалом для эволюции», их частоты могут быть типичными для изменчивости вообще. Крайне низкая степень изменчивости, действительно наблюдаемая у этого класса аллелей, требует, чтобы сторонники балансовой гипотезы объяснили отсутствие уравновешивающего отбора для таких мутаций, поскольку этот факт противоречит постулированной общей сбалансированности большинства тонких изменений. Более того, это объяснение должно учитывать, что видимые мутации не всегда редки.

ЛЕТАЛЬНЫЕ ГЕНЫ

Как я уже говорил, видимые изменения должны составлять меньшинство (хотя не обязательно *атипичное*) генетических изменений, возможно менее 1%. Конечно, если бы какой-нибудь совсем иной класс вариаций можно было также связать с определенными локусами, то мы получили бы гораздо более прочную основу для выводов относительно изменчивости. Такую возможность создают летальные аллели.

Гены, которые летальны в гомозиготном состоянии, составляют, конечно, в известном смысле более ограниченный класс, чем гены с видимыми проявлениями, но они не ограничены морфогенетическими событиями, и их обнаружение производится совершенно механически и вполне объективно. Общая схема выявления таких генов показана на рис. 2; ее идея принадлежит Мёллеру (1928). Так как эта схема иллюстрирует важные характеристики, возникающие вследствие методологического парадокса, лежащего в основе интересующей нас проблемы, и так как она будет использоваться для обнаружения и других форм изменчивости, мы рассмотрим ее довольно подробно.

Одну особь из исследуемой популяции скрещивают с линией, несущей два разных доминантных видимых гена-маркера M_1 и M_2 в гомологичных хромосомах. Обычно выбирают такие маркеры, которые летальны в гомозиготном состоянии, но если гомозиготы отличаются от гетерозигот, то в этом нет необходимости.

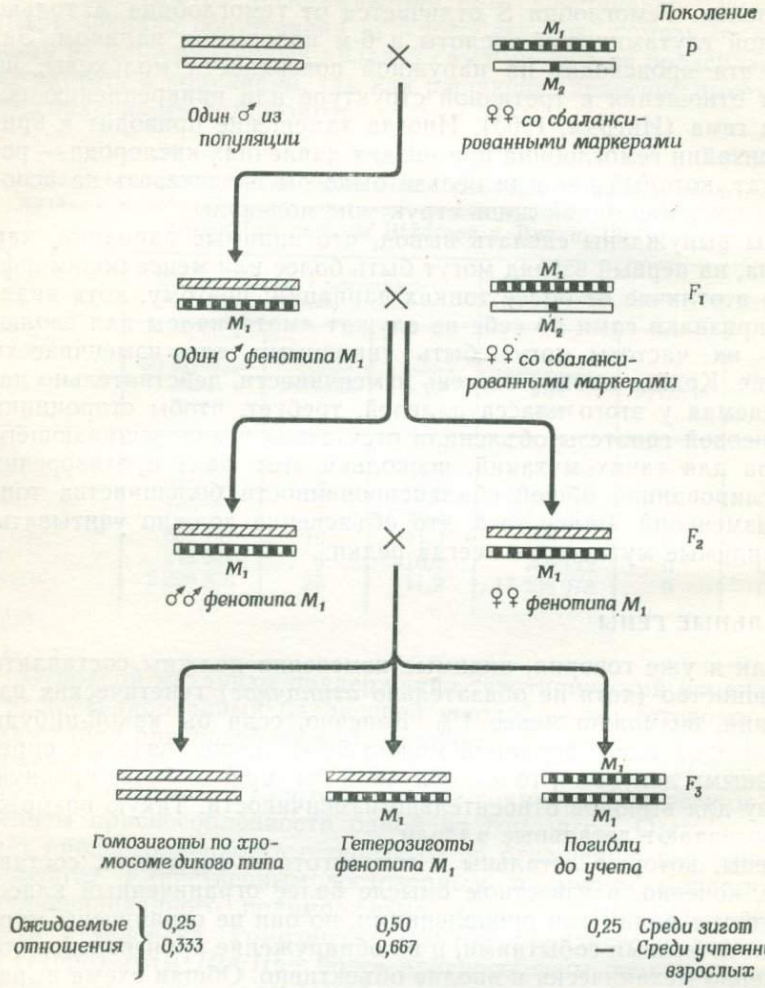


Рис. 2. Схема скрещиваний, позволяющая выделить из популяции определенную хромосому и получить большое число особей, гомозиготных по этой хромосоме.

В данном случае мы предполагаем, что маркеры летальны в гомозиготном состоянии. Кроме того, M_1, или M_2, или оба эти гена должны быть ассоциированы со сложной инверсией, которая снижает кроссинговер до минимума (в идеале — до нуля). Из первого поколения выбирают особь фенотипа M_1, т. е. гетерозиготную по хромосоме, несущей маркер M_1, и случайно выбранному гомологу из набора гамет ее родителя дикого типа, на-

пример $+_1$. Так как M_1 связан с супрессором кроссинговера, гаметы этой особи будут нести хромосомы, содержащие либо M_1, либо $+_1$, без всяких рекомбинаций между ними. При возвратном скрещивании этой гетерозиготы с линией M_1/M_2 бóльшая часть самцов и самок в F_2 будут иметь фенотип M_1 и все они будут гетерозиготны по хромосоме $+_1$. И снова гаметы будут только типа M_1 или $+_1$, без рекомбинантов. В результате скрещивания между ними получается три класса зигот, которые представлены в последней строке рис. 2. Гомозиготы M_1/M_1 гибнут до учета, гетерозиготы $M_1/+_1$ обнаруживаются по фенотипу M_1, а особи $+_1/+_1$ полностью гомозиготны по всем локусам исследуемой хромосомы и имеют фенотип, характерный для гомозигот по этим генам. Если, например, хромосома $+_1$ несет рецессивную видимую мутацию, все потомки, не содержащие маркера M_1, будут иметь мутантный фенотип. Таким образом, этот метод можно использовать для изучения видимых вариаций, хотя он излишне сложен для этой цели.

Предположим, что хромосома $+_1$ несет в каком-то локусе рецессивный летальный аллель, который действует в период развития, до того, как производится учет. В таком случае все гомозиготы $+_1/+_1$ погибнут и в F_3 можно будет обнаружить только особей с фенотипом M_1. Это дает нам простой и надежный способ улавливания рецессивных леталей. Проанализировав по схеме, представленной на рис. 2, большое число отдельных особей, отловленных в природе, можно непосредственно оценивать частоты хромосом, несущих рецессивные летали в диких популяциях. Схема дает возможность проанализировать каждый элемент гаплоидного набора, так что при наличии подходящих маркеров и супрессоров кроссинговера для каждой хромосомы можно составить общую картину частоты леталей на весь геном.

Схема имеет ряд других преимуществ. Даже если гомозиготы $+_1/+_1$ оказываются нежизнеспособными, летали сохраняются у гетерозигот $M_1/+_1$ и доступны для дальнейшего изучения. Скрещивая между собой разные гетерозиготы по леталям, можно определить, сколько летальных локусов имеется во всей выборке и сколько раз представлен каждый локус. Если скрещивание $M_1/+_1 \times M_1/+_2$ не дает потомков дикого типа, значит, хромосомы $+_1$ и $+_2$ несут летали в одном и том же локусе. С помощью всех возможных $n(n-1)/2$ скрещиваний между n летальными хромосомами можно выявить все летальные мутации. Однако этим методом нельзя определить, сколько различных леталей может нести каждая отдельная хромосома, взятая из природной популяции, так как поведение хромосомы, несущей летали, не зависит от их числа. Обычно предполагается, что летали распределяются независимо по разным локусам. Таким образом, частота хромосом, несущих 0, 1, 2, 3... летальных генов,

определяется последовательными членами распределения Пуассона со средним q, соответствующим среднему числу летальных генов на хромосому. Если Q — доля летальных хромосом в выборке, то $1 - Q$ соответствует доле хромосом без леталей и

$$1 - Q = e^{-q},$$

а

$$q = -\ln(1 - Q).$$

Схема на рис. 2 построена так, чтобы обойти основную проблему методологии. Я уже достаточно долго обсуждал проблему различения генотипа и фенотипа в тех случаях, когда изменения во внешней среде затемняют генотипические границы. Проблема становится особенно острой, когда признак проявляется как свойство, присущее группе особей, например вероятность выживания. Если личинка гибнет до достижения взрослой стадии, то это еще не означает, что она гомозиготна по летальному гену. Для решения проблемы нужно получить большое число особей одинакового генотипа и охарактеризовать группу с помощью ее среднего значения. Фенотип, соответствующий данному генотипу, можно без труда измерить с произвольной точностью просто путем продуцирования многочисленной и достаточно однородной группы. Именно такую возможность предоставляет данная схема скрещиваний. Она позволяет размножить данную хромосому и получить сколь угодно большую группу, одинаково гомозиготную или гетерозиготную по одним и тем же генам. Если все гомозиготы $+_1/+_1$ погибнут, не достигнув взрослой стадии, а гетерозиготы $M_1/+_1$ выживут, то летальность, очевидно, имеет генотипическую основу. Схема скрещивания, изображенная на рис. 2, это, по существу, форма инбридинга, потому что она дает возможность получить идентичные гомозиготы из одного исходного генотипа. У видов, которые можно размножать клонально, посредством вегетативного размножения получают сколь угодно большие группы особей с идентичным генотипом, не прибегая к инбридингу. Однако у видов с половым воспроизведением размножить генотип для характеристики его средней можно только с помощью инбридинга.

В достоинствах схемы с использованием инбридинга заключены также и ее недостатки, так как в процессе репликации генотипа реплицируется и становится гомозиготной хромосома в целом. Схемы инбридинга, построенные только на основе скрещивания между близкими родичами и исключающие манипуляции с отдельными хромосомами, даже хуже, потому что гомозиготизации подвергается весь геном. Нельзя сказать, чтобы клональное размножение было чем-то лучше, поскольку и в этом случае реплицируется весь геном. В сущности, у нас *просто нет способа, позволяющего получать большое число особей, одина-*

ково гомозиготных или гетерозиготных по какому-либо одному локусу и в то же время сохраняющих способность к случайному расщеплению для остального генома. Таким образом, говоря о гомозиготных хромосомах, мы должны иметь в виду гомозиготные гены. Эта проблема несущественна для летальных генов, четкое проявление которых позволяет картировать их в случае необходимости, и мы можем рассматривать летальные хромосомы как проявление действия летальных генов, допустив пуассоновское распределение леталей. Однако это затруднение вновь возникнет, если мы попытаемся использовать метод инбридинга для анализа генов со слабым действием.

Оценка частоты леталей проводилась для многих популяций многих видов *Drosophila*, и полученные данные слишком многочисленны, чтобы можно было дать исчерпывающий их обзор. В табл. 3 представлены выборочные данные из работы Добржанского и Спасского (1954). Так как «летальные» хромосомы в повторных опытах иногда продуцируют несколько гомозигот дикого типа, приведенные данные относятся к леталям и так называемым полулеталям в целом; последние составляют относительно небольшой класс хромосом, который имеет низкую, но не нулевую вероятность выживания в гомозиготном состоянии.

В табл. 3 дана также оценка числа летальных генов на геном для каждой популяции с использованием поправки Пуассона и с учетом доли всего генома, определяемой каждой хромосомой. Оценка числа леталей в популяции дает разноречивые результаты, потому что число летальных генов в каждой хромосоме не пропорционально ее длине. Так, для второй и третьей хромосом *D. prosaltans* частоты леталей равны 32,6 и 9,5% соответственно, однако соотношение их длин составляет только 2 : 1. Число леталей на геном сильно варьирует, однако на геном приходится в среднем один летальный ген, и ни в одном случае их не бывает больше чем 2,5 на геном. Летали встречаются приблизительно вдвое чаще, чем видимые мутации, но все же довольно редки. Еще труднее определить общее число локусов, которые могут мутировать к рецессивным леталям, хотя существуют минимальные и максимальные оценки. На основании частоты аллелизма неродственных леталей во второй хромосоме *D. melanogaster* по данным Уоллеса (1950) Левонтин и Праут (1956) вычислили, что 340 локусов этой хромосомы способны мутировать к леталям, а следовательно, геном в целом содержит минимум 850 таких локусов. С другой стороны, Хочмен (1971) вычислил, что четвертая хромосома *D. melanogaster*, которая составляет только 2,6% общей длины эухроматина в геноме, содержит 36 отдельных летальных локусов. Это дает нам цифру 1300 как вероятную верхнюю границу числа таких локусов; при этом средняя частота возникновения летальных аллелей на

потенциально опасный локус равна приблизительно 0,001, или в 3 раза выше частоты видимых мутаций. На самом деле, если принять во внимание неопределенность оценки, эти два значения, в сущности, не различаются. Так же как и в отношении видимых мутаций, нет никаких причин к тому, чтобы частота рецессивных летальных генов была крайне низкой, поскольку их распространенность в популяции зависит главным образом от их приспособленности в гетерозиготном состоянии. Этот момент ясен всем, и поэтому оценке приспособленности леталей в гетерозиготном состоянии уделялось довольно много внимания, хотя редкость этих аллелей вообще доказывает, что гетерозис по леталям, возможно, не является правилом.

Таблица 3

Частота летальных и полулетальных хромосом и расчетное число гетерозиготных леталей и полулеталей на геном для некоторых видов дрозофилы (по данным Добржанского и Спасского, 1954)

Вид	Хромосома	Популяция	Число изученных хромосом	Летали и полулетали, %	Среднее число леталей на геном
D. prosaltans	II	Бразилия	304	32,6	0,99
	III	»	284	9,5	0,50
D. willistoni	II	»	2004	41,2	1,33
	III	»	1166	32,1	1,94
	II	Флорида	109	31,1	0,93
	III	»	122	32,8	1,99
	II	Куба	25	36,0	1,12
	III	»	39	25,6	1,48
D. melanogaster	II	Сев. Кавказ	795	12,3	0 33
		Закавказье	2738	18,7	0,52
		Украина	2700	24,3	0,61
		Кеннонсбург (Пенсильвания)	117	28,2	0,83
		Амхерст (Массачусетс)	3549	36,3	1,13
		Вустер (Огайо)	343	43,1	1,41
		Винтер-Парк (Флорида)	468	61,3	2,37
D. pseudoobscura	III	Йосемите (Калифорния)	109	33,0	2,00
		Сан-Джасинто (Калифорния)	326	21,3	1,20
D. persimilis	III	Йосемите (Калифорния)	106	25,5	1,47

Согласно большинству расчетов, среднее доминирование леталей лежит между 2,5 и 5% (см., например, Кордейро, 1952; Праут, 1952; Штерн и др., 1952; Хираицуми и Кроу, 1960; Темин, 1966), но это значение, вероятно, очень сильно зависит от дан-

ной летальной хромосомы, хромосомы, против которой ее испытывали в гетерозиготном состоянии, и от генотипического фона, на котором проводили сравнение. Так, некоторые летали проявили слабый гетерозис (Кордейро, 1952), а летали, испытанные на генотипическом фоне популяции, из которой они были взяты, не обладали вредным эффектом в гетерозиготном состоянии, в то время как при испытании на генотипическом фоне популяций из отдаленных местностей их жизнеспособность снизилась почти на 2% по сравнению с нормальной (Добржанский и Спасский, 1968). В исследованиях, проведенных на *D. pseudoobscura*, не было получено доказательств доминирования леталей у гетерозигот или хотя бы данных о том, что гетерозиготы по одной или двум леталям отличаются по жизнеспособности от любых других гетерозигот (Добржанский, Кримбас и Кримбас, 1960; Добржанский и Спасский, 1960, 1963). Вся совокупность данных по этому вопросу может быть истолкована по-разному по причине разнообразия переменных. Тем не менее, оглядываясь назад, несколько трудно понять, почему так много внимания уделялось оценке приспособленности гетерозигот по леталям. Их чрезвычайная редкость *вообще* совершенно несовместима с обычно наблюдаемым гетерозисом, хотя на примере серповидноклеточной анемии видно, что летали могут проявлять гетерозис.

Пойдем дальше. Частота, с которой летали, в среднем гетерозисные в любых условиях внешней и генотипической среды, могут возникать в природе, должна быть крайне низкой. Как показали Добржанский и Спасский (1968), — и это, вероятно, справедливо, если исходить из самых простых теоретических соображений, — летали, обладающие в гетерозиготном состоянии очень незначительным вредным действием, могут длительно сохраняться в популяции и накапливаться в ней. Если какая-либо из них в среднем проявляет гетерозис, то она будет сохраняться в популяции в устойчивом равновесии. С течением времени гетерозисных леталей будет накапливаться все больше и больше, до тех пор пока популяция не заполнится летальными аллелями с частотами, например, 1%. Поскольку этого не обнаружено ни в одной из исследованных популяций, частота, с которой возникают такие гетерозисные аллели, очевидно, очень низкая. Единственным свидетельством в пользу накопления таких леталей была бы высокая частота аллелизма леталей в отдельных сборах из разных популяций. Добржанский и Райт (1941) проверили эту возможность на 123 несущих летали третьих хромосомах *D. pseudoobscura*, собранных в разных местах в районе Долины Смерти. Они испытывали летали на аллелизм в выборках как из одной, так и из разных местностей. Большинство леталей встречалось только по одному разу, но две были найдены 4 раза. Добржанский и Спасский пришли к следующему заключению:

«Летали, найденные в данной популяции повторно [т. е. дважды], не более характерны для вида в целом, чем летали, которые, по-видимому, встречаются редко, тогда как, наоборот летали, обнаруженные в выборках из двух или трех местностей, не проявляют тенденции к накоплению в какой-либо отдельной выборке».

Следовательно, общая картина изменчивости по летальным генам не отличается от таковой для видимых мутаций. Один или два локуса на особь находятся в гетерозиготном состоянии, но в отдельной популяции количество случайных изменений может достигнуть нескольких процентов. Появление генов с резко выраженным эффектом, по-видимому, подтверждает классическую картину.

Я обсуждал летальные хромосомы так, как если бы их летальность в гомозиготном состоянии была обусловлена замещением одного или более генов летальными. Иными словами, за исключением множественных леталей (скорректированных методом Пуассона), я приравнивал летальные *хромосомы* к летальным *генам*. Но какие существуют доказательства в пользу этого широко распространенного предположения? Не равно ли вероятно, что хромосомы становятся летальными в гомозиготном состоянии, потому что они несут большое число генных мутаций, каждая из которых в гомозиготном состоянии оказывает небольшое вредное действие на развитие? Это различие в интерпретации леталей тесно связано с противоречием между классической и балансовой гипотезами. Первая явно считает, что летальные хромосомы обязательно несут летальные гены — редкие мутации с частотой порядка 1—2 на геном. Балансовая гипотеза, с другой стороны, допуская наличие летальных генов, в то же время предсказывает наличие значительного числа хромосом, которые являются «синтетическими леталями», т. е. летальными хромосомами, которые представляют собой сумму многих генных замещений с небольшим повреждающим действием. К сожалению, нельзя точно указать, сколько синтетических леталей составят «значительное число». Более того, классическая гипотеза также допускает существование синтетических леталей, составленных, например, из двух полулетальных мутаций. Таким образом, нельзя провести четкую грань между предсказаниями двух гипотез.

Как и следовало ожидать, вопрос о синтетических леталях горячо обсуждался, поскольку фактические данные допускают различное истолкование. Как показывают результаты проверки на аллелизм, некоторые летальные хромосомы явно несут одну или две точковые летали. Однако частота хромосом с аллельными летальными мутациями так мала (несколько процентов), что эти данные не распространяются на огромное большинство

летальных хромосом. Вместе с тем Добржанский (1946) показал, что летали могут возникать путем рекомбинаций. Из 100 хромосом, возникших в результате рекомбинации нелетальной хромосомы с температурочувствительной летальной (летальна при 25 °С и нелетальна при 16 °С), 3 хромосомы оказались летальными как при той, так и при другой температуре. В более обширных опытах, проведенных на *D. pseudoobscura*, 19 из 450 рекомбинантов между нелетальными хромосомами оказались гомозиготными леталями (Добржанский, 1955), а в аналогичных опытах на *D. melanogaster* (Уоллес и др., 1953) летальными оказались 95 из 4830 рекомбинантов. Однако в обширных исследованиях, проведенных Хилдретом (1956), а также Списсом и Алленом (1961), синтетических леталей найдено не было. В любом случае одна лишь *возможность* получения «синтетических» леталей или даже определение их частоты не позволяет решить этот спорный вопрос, так как нам не известна скорость их разрушения при рекомбинации. Вопрос состоит в следующем: какая доля спонтанно возникающих летальных хромосом несет точковые летали или два полулетальных гена, а не огромное число генов со слабым вредным действием, которые при переходе хромосомы в гомозиготное состояние в сумме дают летальный эффект? На этот вопрос можно получить четкий ответ только при картировании леталей в летальных хромосомах из природной популяции — трудоемкая и нелегкая задача, которая еще не предпринималась в больших масштабах. Если полагаться на данные о взаимодействии между разными хромосомами генома, то синтетические летали, по всей вероятности, окажутся редким классом (Спасский, Добржанский, Андерсон, 1965; Темин и др., 1969). Одна группа данных, хотя и косвенных, опровергает утверждение о том, что синтетические летали составляют значительную долю спонтанно возникающих летальных хромосом: у *D. melanogaster* обнаружено явное соответствие между числом локусов, способных мутировать к леталям, вычисленным на основе результатов опытов Хочмена по насыщению хромосомной карты леталями, и аллелизмом независимо возникших леталей во второй хромосоме (Уоллес, 1950). Синтетические летали из независимых источников никогда не взаимодействуют как аллели, так что если бы большинство леталей относилось к классу синтетических, то частота аллелизма независимых леталей должна была бы снизиться, а абсолютное число летальных локусов оказалось бы чересчур высоким. Точнее, если p — доля всех синтетических летальных хромосом, то число локусов, которое вычисляется как величина, обратная частоте аллелизма, увеличится в $1/(1-p)^2$ раз. Если бы 50% всех леталей оказались синтетическими, то сделанная на этой основе оценка аллелизма была бы превышена в 4 раза. Оценка Уоллеса, сделанная на основе величины,

обратной частоте аллелизма, равна 1070, т. е. на самом деле *ниже*, чем полученная Хочменом цифра 1300; таким образом, в выборке Уоллеса только очень небольшая доля леталей может быть синтетической. Для других видов дрозофилы, геном которых близок к *D. melanogaster*, при оценке числа летальных локусов по частоте аллелизма получены еще более низкие цифры (см., например, Добржанский и Райт, 1941, которые работали с природными популяциями *D. pseudoobscura*).

Проблема отличия летальных локусов от летальных хромосом заслоняет более значительную проблему того же рода, когда мы имеем дело с модификаторами приспособленности.

МОДИФИКАТОРЫ ПРИСПОСОБЛЕННОСТИ

Видимые вариации и летальные аллели изучаются интенсивно, потому что они соответствуют одному из двух противоречивых требований, удовлетворение которых необходимо для оценки генотипической изменчивости в популяции. Они позволяют четко различать фенотипы, и благодаря этому особей из природных популяций можно классифицировать как гомозиготные или гетерозиготные по аллельному замещению после проведения с их потомками соответствующих генетических тестов. Но именно потому, что видимые и летальные мутации можно использовать в менделевской генетике, они и вызывают подозрение. Вследствие своих редко выраженных эффектов эти гены могут оказаться совершенно непредставительными для характеристики изменчивости, которой подвержены гораздо более умеренные и тонкие аллельные варианты. Как же мы может изучить эти более тонкие генетические вариации? Метод репликации хромосомы из природной популяции, обсуждавшийся в предыдущем разделе, ставит своей целью получение огромной совокупности особей, идентичных по какому-либо определенному хромосомному элементу. Несмотря на значительную средовую и неконтролируемую генотипическую изменчивость, которой подвержен любой физиологический признак, например продолжительность развития, среднее время развития такой совокупности сведет на нет неконтролируемую изменчивость и позволит проявиться действию данного хромосомного элемента. Таким путем можно определить разницу во времени развития между гомозиготами по двум разным гомологам, выбранным из природной популяции, и в сущности охарактеризовать с любой заданной степенью точности распространение хромосомных эффектов в популяции. Таким образом, этот метод служит мощным инструментом для исследования генотипической изменчивости любого типа и широко используется для этой цели, давая замечательно однородные результаты.

При использовании схемы, представленной на рис. 2, для изучения дрозофилы в F_3 получается три класса оплодотворенных яиц в отношении $1M_1/M_1 : 2M_1/+ : 1+/+$, т. е. в соответствии с правилами Менделя. Класс M_1/M_1 гибнет на стадии яйца. Если вероятность выживания гомозигот дикого типа и маркированных гетерозигот от оплодотворения до времени учета (обычно проводят учет особей, только что вылетевших из куколок) одинакова, то мы обнаружим $^2/_3$ меченых мух и $^1/_3$ мух дикого типа. Если же хромосома дикого типа несет ген, который в гомозиготном состоянии уменьшает (или увеличивает) вероятность выживания по сравнению с гетерозиготами $M_1/+$, то доля особей дикого типа среди учтенных взрослых особей будет меньше (или больше). Выявление летальных генов — очевидно частный случай применения этого метода.

Жизнеспособность гомозигот дикого типа по сравнению с маркированными гетерозиготами не представляет особого интереса, так как ген-маркер может оказывать существенное влияние на жизнеспособность своего носителя. Для устранения эффекта маркера гетерозиготы из двух независимо полученных линий скрещивают, с тем чтобы получить *гетерозиготы* дикого типа, а не *гомозиготы*. Так, скрещивание $M_1/+_1 \times M_1/+_2$ даст два потенциально жизнеспособных класса потомков: $M_1/+$ (смесь $M_1/+_1$ и $M_1/+_2$) и $+_1/+_2$ с ожидаемым отношением $^2/_3 : {}^1/_3$. Если ген-маркер оказывает какое-либо действие на своих носителей, то это можно будет заметить по среднему отклонению от ожидаемого отношения, получив большое число потомков различных гетерозиготных комбинаций. Таким образом, среднюю для гетерозигот $+_i/+_j$ принимают за стандарт жизнеспособности, по которому калибруют каждую гомозиготу $+_i/+_i$.

Если взять большую выборку хромосом из популяции, а гомозиготы калибровать по результатам гетерозиготных контрольных скрещиваний, то распределение гомозигот по жизнеспособности будет отражать распределение геномов в природной популяции.

Пользуясь этим методом, Добржанский и др. (1963) выделили 208 вторых хромосом из популяции *D. pseudoobscura* (Богота, Колумбия). Распределение доли особей дикого типа, появляющихся в гомозиготных $M/+_i \times M/+_i$ и гетерозиготных $M/+_i \times M/+_j$ скрещиваниях, показано в табл. 4 и на рис. 3; там же дана шкала жизнеспособности, которая вычислена делением процента особей дикого типа на средний процент гетерозигот 32,83%. Очевидно, маркер в гетерозиготном состоянии не обладает вредным действием.

Полученные результаты типичны для таких экспериментов со всеми изученными видами дрозофилы, по всем популяциям и по всем хромосомным элементам. Распределение жизнеспособности

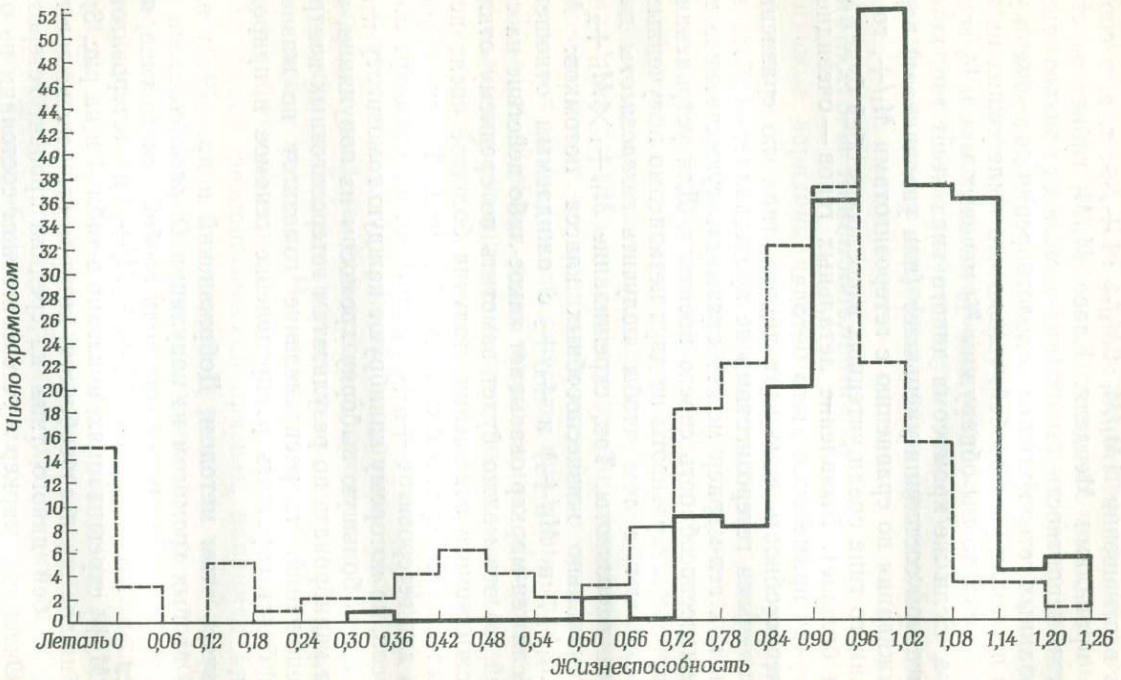


Рис. 3. Гистограмма относительной жизнеспособности 208 гомозигот (прерывистая линия) и 209 гетерозигот (сплошная линия) по второй хромосоме у *D. pseudoobscura* (по данным Добржанского и др., 1963).

бимодально — с одной модой в области летальности и другой где-то ниже средней жизнеспособности гетерозигот; относительно небольшое число хромосом попадает в класс так называемых полулеталей с жизнеспособностью 10—50%. Средняя жизнеспособность гомозигот по всем хромосомам в этом исследовании составила 76,06%, хотя средняя «квазинормальных хромосом», т. е. обладающих жизнеспособностью выше 50% и соответственно принадлежащих ко второму модальному классу, составила 89,91%. Нужно помнить, что жизнеспособность оценивается по отношению к жизнеспособности средней гетерозиготы $+_i/+_j$, принятой за 100%.

Таблица 4

Распределение жизнеспособностей гомозигот и гетерозигот по второй хромосоме у *D. pseudoobscura* из Боготы (Колумбия) (по данным Добржанского и др., 1963)

Особи дикого типа, %	Жизнеспособность, %	Число хромосомных комбинаций	
		гомозиготных	гетерозиготных [1])
0	0	15	0
0—2	0—6	3	0
2—4	6—12	0	0
4—6	12—18	5	0
6—8	18—24	1	0
8—10	24—30	2	0
10—12	30—36	2	0
12—14	36—42	4	0
14—16	42—48	6	0
16—18	48—54	4	0
18—20	54—60	2	0
20—22	60—66	3	2
22—24	66—72	8	0
24—26	72—78	18	9
26—28	78—84	22	8
28—30	84—90	32	20
30—32	90—96	37	36
32—34	96—102	22	52
34—36	102—108	15	37
36—38	108—114	3	36
38—40	114—120	3	4
40—42	120—126	1	5
		208	209

[1]) Одна полулетальная гетерозигота в таблицу не включена.

Изменчивость по жизнеспособности — это не только результат истинных различий между хромосомными гомозиготами. Некоторая дисперсия возникает вследствие ошибки выборки (из каждой культуры отбирается для учета лишь примерно 200 мух),

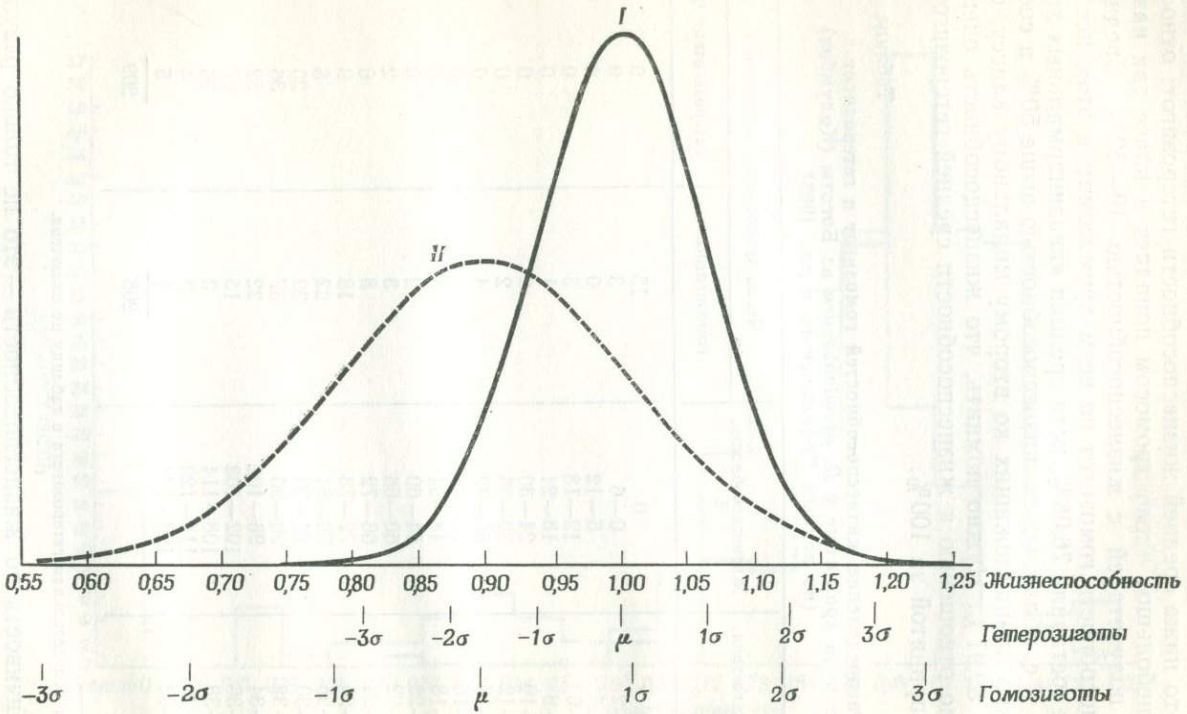


Рис. 4. Графики нормальных законов, описывающие истинные распределения жизнеспособности гомозигот (*II*) и гетерозигот (*I*) по второй хромосоме у *D. pseudoobscura* из Боготы (по данным Добржанского и др., 1963).

вследствие мелких различий в содержании культур и расщепления генотипического фона. В табл. 5 показано расчленение общей дисперсии жизнеспособности (σ^2_T) гомозигот и гетерозигот на дисперсию выборки и вызванную окружающими условиями (σ^2_{es}) и генотипическую дисперсию, обусловленную собственно гомозиготностью или гетерозиготностью хромосомы (σ^2_G). На рис. 4 представлены две нормальные кривые, соответствующие предполагаемым действительным распределениям по жизнеспособности хромосомных гетерозигот и квазинормальных гомозигот, после вычитания дисперсии, вызванной окружающими условиями. Действительной дисперсией гетерозигот нельзя пренебречь при сравнении с гомозиготами, а это означает, что, по-видимому, модификаторы жизнеспособности на самом деле не рецессивны.

Таблица 5

Компоненты дисперсии [1]) жизнеспособности гомозигот и гетерозигот по второй хромосоме у *D. pseudoobscura* из Боготы (Колумбия) (по данным Добржанского и Спасского, 1963)

	σ^2_T	σ^2_{es}	σ^2_G	σ_G
Гомозиготы	318,95	194,88	124,07	11.12
Гетерозиготы	237,72	197,20	40,52	6,37

[1]) Общая дисперсия σ^2_T; дисперсия, зависящая от внешней среды, выборки и остаточной дисперсии генотипа σ^2_{es}; суммарная генотипическая дисперсия и стандартное отклонение для третьей хромосомы σ^2_G и σ_G.

Какое же отношение к нашей проблеме имеют распределения жизнеспособности гомозигот и гетерозигот, показанные на рис. 4? Необходимо помнить, что здесь мы наблюдали жизнеспособность *хромосомных*, а не *генных* гомозигот. Схема репликации дает возможность получать хромосомы, гомозиготные в целом, и ни один из существующих методов не позволяет переводить в гомозиготное состояние отдельные локусы, предоставляя остальному геному расщепляться независимо. Таким образом, гомозиготы по хромосомам с жизнеспособностями 50 и 90% могут отличаться по 2 или по 2000 локусам. Может ли дальнейший анализ наблюдений внести ясность в изучаемую проблему?

Значительная дисперсия жизнеспособности гетерозигот, которые предположительно представляют типичные генотипы особей в природных популяциях, согласуется с обеими гипотезами генотипической изменчивости. Балансовая гипотеза не может не

предсказывать дисперсию гетерозигот, потому что в каждом локусе гетерозиготы превосходят по приспособленности гомозиготы; классическая гипотеза не требует полной рецессивности вредных генов, но допускает, что гетерозиготы могут быть промежуточными по приспособленности между гомозиготами дикого типа и мутантными гомозиготами. Невозможно также создать детально разработанную количественную гипотезу об относительной дисперсии гомозигот и гетерозигот, потому что, как это обычно бывает в популяционной генетике, реальные данные бесконечно разнообразны и их можно толковать очень по-разному. В табл. 6 даны отношения между стандартными отклонениями для гомозигот и гетерозигот по ряду опытов, проведенных одновременно и поэтому хорошо сравнимых. Эти отношения для популяции из Боготы довольно типичны, но разброс так велик, что почти любое значение представляется «разумным».

Таблица 6

Генотипические дисперсии σ^2_G и стандартные отклонения σ_G для хромосомных гомозигот и гетерозигот у *D. pseudoobscura* и *D. persimilis* по сравнению с соответствующими параметрами для *D. pseudoobscura* из Боготы (по данным Добржанского и Спасского, 1953)

Вид	Хромосома	Гомозиготы		Гетерозиготы		$\frac{\sigma \text{ гомозигот}}{\sigma \text{ гетерозигот}}$
		σ^2_G	σ_G	σ^2_G	σ_G	
D. pseudoobscura	II	118,14	10,87	18,41	4,29	2,53
	III	115,30	10,74	52,85	7,27	1,48
	IV	54,74	7,40	27,69	5,26	1,41
D. persimilis	II	61,32	7,83	18,69	4,32	1,81
	III	143,63	11,99	10,85	3,29	3,64
	IV	85,29	9,24	1,25	1,12	8,25
D. pseudoobscura (Богота)	II	124,07	11,12	40,52	6,37	1,76

Если распределение жизнеспособности гетерозигот, показанное на рис. 4, принять за стандарт, то средняя жизнеспособность гомозигот лежит приблизительно на 1,6σ ниже стандартной жизнеспособности, а жизнеспособность примерно 42% квазинормальных гомозигот более чем на 2σ ниже средней для гетерозигот. Последние обычно называют «субвитальными» комбинациями, но это название совершенно произвольно. Кроме того, существуют хромосомы, которые, возможно, являются «супервитальными», т. е. значительно превосходят по жизнеспособности гетерозиготы. Такие гомозиготы встречаются редко. В богот-

ской выборке только у 4 гомозигот жизнеспособность была, по-видимому, более чем на 2σ выше средней для гетерозигот. Кривые нормального распределения на рис. 4 предсказывают, что примерно 2% гомозигот относятся к этому классу. Несмотря на редкость таких гомозигот, само их присутствие можно рассматривать как некую аномалию, особенно с точки зрения балансовой гипотезы, так как гены, имеющие преимущества, должны распространяться в популяции и закрепляться в ней. Было показано, однако, что такие супервитальные хромосомы обязательно утрачивают свою супервитальность при испытаниях в других условиях среды (Добржанский и др., 1955).

В природе при постоянно меняющихся условиях среды супервитальность, возможно, представляет собой чрезвычайно редкое событие, и ее появление в контролируемых лабораторных условиях еще ни о чем не говорит. Классическая гипотеза предсказывает такую супервитальность, так как соответствующие хромосомы, очевидно, свободны от вредных мутаций и поэтому оказываются лучшим генотипом дикого типа. Редкость супервиталей также в известной мере предусматривается классической гипотезой, поскольку частота гомозиготных хромосом с жизнеспособностью на 2σ выше, чем средняя для гетерозигот, должна быть очень низкой, если на хромосому в среднем приходится хотя бы несколько вредных генов.

Бимодальность кривой распределения жизнеспособности в опытах с гомозиготными хромосомами может быть обусловлена любой из двух рассмотренных причин, связанных с проблемой генетической природы изменчивости. Возникновение летального и квазинормального модальных классов может быть вызвано совершенно разными причинами. Летальность хромосомы обусловлена в основном моногенными эффектами, однако мы не можем сказать ничего определенного о полулеталях, которые появляются в опытах с синтетическими леталями в гораздо большем числе, чем летали. Квазинормальная мода, однако, может быть результатом большого числа генов с малыми эффектами, суммируемыми в каждой хромосоме, в результате чего получается примерно нормальное распределение по жизнеспособности гомозигот. С этой точки зрения две моды возникают по двум совершенно разным причинам: летальная мода отражает редкие вредные «классические мутации», квазинормальная — фоновое распределение обычной аллельной изменчивости основной массы локусов. Это соответствует балансовой гипотезе.

В соответствии с классической гипотезой следовало бы предполагать, что распределение в целом — результат редких моногенных замещений с диапазоном эффектов от слабого до чрезвычайно сильного и что появление бимодальности — артефакт, связанный с тем, что используется для обнаружения действия

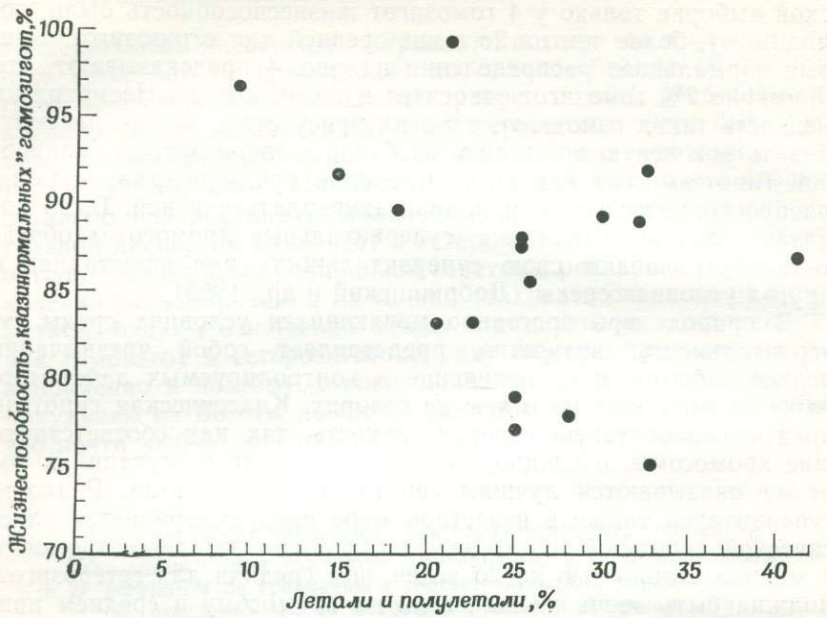


Рис. 5. График, показывающий разброс зависимостей между частотой гомозигот по летальным и полулетальным хромосомам и средней жизнеспособностью «квазинормальных» гомозигот в ряде изученных популяций *Drosophila* (по данным табл. 7).

генов, т. е. с жизнеспособностью. Если предположить, например, что существует одно асимметричное распределение вредных эффектов рецессивных генов с очень длинным «хвостом» слева, измеряемое в процентах от нормальной ферментативной активности, то при этом любая активность ниже определенного значения оказалась бы летальной; вследствие такого порогового эффекта хромосомы должны накапливаться ближе к летальной точке. Если летали и полулетали — это просто некое скопление вблизи порога, то между средней жизнеспособностью квазинормальных хромосом и долей леталей и полулеталей должна существовать отрицательная корреляция, поскольку накопление вблизи летального порога будет возрастать по мере того, как кривая генных эффектов на рис. 3 будет сдвигаться влево по оси абсцисс. Доля леталей и полулеталей и средняя жизнеспособность квазинормальных хромосом из нескольких популяций разных видов дрозофилы показана в табл. 7, а диаграмма разброса — на рис. 5. Корреляция между жизнеспособностью квазинормальных особей и долей леталей действительно отрицательна ($r = -0{,}2$), но слишком слаба и далека от статистически

Таблица 7

Доля летальных и полулетальных хромосом и средняя жизнеспособность «квазинормальных» гомозигот у разных видов *Drosophila*

Вид	Хромосома	Местность	Летали и полулетали, %	Средняя жизнеспособность «квазинормальных» особей	Источник данных
D. pseudoobscura	II	Колумбия	18,3	89,9	Добржанский и др. (1963)
	II	Йосемите (Калифорния)	33,0	75,0	Добржанский и Спасский (1953)
	II	Сан-Джасинто (Калифорния)	21,3	99,2	Добржанский, Хольц и Спасский (1942)
	III	Йосемите (Калифорния)	25,0	77,1	Добржанский и Спасский (1953)
	III	Долина Смерти	15,0	91,7	Добржанский и Куэл (1938)
	III	Центральная Америка	30,0	89,2	Добржанский (1939)
	IV	Йосемите (Калифорния)	25,9	85,6	Добржанский и Спасский (1953)
	IV	Сан-Джасинто (Калифорния)	25,5	87,6	Добржанский, Хольц и Спасский (1942)
D. persimilis	II	Йосемите (Калифорния)	25,5	87,9	Добржанский и Спасский (1953)
	III	То же	22,7	83,4	
	IV	»	28,1	77,9	
D. prosaltans	II	Баия (Бразилия)	32,6	91,7	Добржанский и Спасский (1954)
	III	»	9,5	96,6	
D. willistoni	II	Бразилия	41,2	86,7	
	III	»	32,1	88,8	
D. melanogaster	II	Висконсин	25,1	79,0	Гринберг и Кроу (1960)
	II	Лонг-Айленд	20,5	83,1	

значимой. Следует отметить, что, хотя во второй хромосоме *D. prosaltans* самая низкая частота леталей (9,5%) связана с очень высокой средней жизнеспособностью квазинормальных особей (96,6%), для другой хромосомы этого вида характерна высокая частота леталей и высокая жизнеспособность квазинормальных особей. Итак, данные о связи между леталями и квазинормальными особями неоднозначны.

Приведенные в табл. 7 данные довольно хорошо отражают результаты экспериментов по хромосомному инбридингу большинства аутосом у дрозофилы. Жизнеспособность гомозигот по Х-хромосоме гораздо выше, и летали встречаются реже, как и следовало ожидать на основании того, что Х-хромосома подвержена отбору в гемизиготном состоянии у самцов в каждом поколении. Таким образом, «рецессивные» гены в среднем полудоминантны у особей обоих полов. Обширные данные, полученные при изучении 27 популяций *D. melanogaster* из разных мест земного шара, показали, что частоты летальных Х-хромосом колеблются между 0,035 и 1,18%, но сосредоточены главным образом в пределах от 0,1 до 0,3% и с медианой 0,19% (Добржанский, 1951). Большинство из них — это, конечно, вновь полученные летали.

Для данных табл. 7 характерно слабое соответствие между размером хромосомы и распределением жизнеспособности. Все включенные в таблицу виды имеют 5 длинных эухроматических хромосомных плеч, каждое из которых составляет около $^1/_5$ всего генома. У *D. willistoni*, *D. prosaltans* и *D. melanogaster* хромосома II метацентрична и содержит два таких плеча, так что она представляет 40% генома у каждого из этих видов. Частоты леталей по хромосоме II у *D. prosaltans* и *D. willistoni* и в самом деле самые высокие из приведенных в таблице, но жизнеспособность квазинормальных особей у этих видов близка к средней. Соответствующие величины для *D. melanogaster*, однако, не являются исключительными.

Более резкий и информативный эффект размеров хромосомы можно обнаружить при анализе микрохромосомы, составляющей только 2—3% всего генома дрозофилы. Предсказания двух гипотез хромосомной изменчивости относительно микрохромосомы совершенно различны. Обе гипотезы предсказывают низкую частоту летальных генов, поскольку обе они исходят из того, что в любом локусе летали обычно редки. Если классическая гипотеза справедлива и модификаторы жизнеспособности — это в общем редкость для любого локуса, то типичная гомозигота по длинной аутосоме будет содержать длинные участки, гомозиготные по генам дикого типа, прерываемые случайными гомозиготными мутациями, которые сами по себе значительно снижают жизнеспособность. В самом деле, снижение жизнеспособ-

ности в квазинормальном распределении на рис. 3 обусловлено по этой гипотезе главным образом 1—3 мутациями, случайно разбросанными в хромосоме. Если бы можно было анализировать небольшие участки хромосомы, они в большинстве случаев оказались бы гомозиготными по генам дикого типа и поэтому не снижали бы жизнеспособности. Распределение по жизнеспособности этих небольших участков, выбранных на длинной аутосоме, должно быть бимодальным, причем одна мода должна быть неотличима от средней приспособленности гетерозигот, а другая мода должна соответствовать более низкой средней жизнеспособности [1]. Иными словами, небольшие случайные участки длинной аутосомы должны быть гетерогенными по своей жизнеспособности. Однако, если балансовая гипотеза верна, все небольшие участки будут нести модификаторы жизнеспособности примерно в одном и том же количестве, так как эта гипотеза предполагает изменчивость почти по всем локусам. В результате распределение жизнеспособности должно быть одномодальным со средней, лежащей чуть ниже, чем средняя для гетерозиготы.

Использование микрохромосомы в качестве модели случайно взятого короткого участка аутосомного генома требует очень тщательной работы, если мы хотим выявить подлинную генотипическую дисперсию среди таких коротких хромосомных участков. Подобные тщательные высоковоспроизводимые эксперименты провел Кеньон (1967), сравнивший вторую и четвертую (микро)хромосомы в популяции *D. melanogaster*. Соответствующие данные в масштабе, использованном в табл. 5 и 6, приведены в табл. 8. Популяция вторых хромосом, взятая в качестве основы для сравнения, имела только 12,7% леталей, и приспособленность квазинормальных особей была всего на 8,4% ниже, чем у гетерозигот. Так как длина четвертой хромосомы составляет около 7% длины второй хромосомы, отсутствие леталей вполне понятно. Более того, наблюдаемое легкое увеличение приспособленности гомозигот по четвертой хромосоме статистически недостоверно и не отличается значимо от ожидаемого снижения на 0,6%. На гистограмме жизнеспособности гомозигот по четвертой хромосоме (рис. 6) нет и следов второй моды при жизнеспособности ниже 100% или даже длинного «хвоста» распределения жизнеспособностей в направлении к самым низким значениям. Напротив, распределение имеет скос вправо. Очевидно, квазинормальные четвертые хромосомы имеют однородное распределение, но не все они одинаковы, так как

[1] Соотношение участков в двух модах зависело бы от размеров изученных участков и числа вредных мутаций на хромосому. Если участки составляют $1/n$ длины хромосомы и число мутаций на хромосому равно m, то доля менее жизнеспособного модального класса составит $1 - e^{-m/n}$.

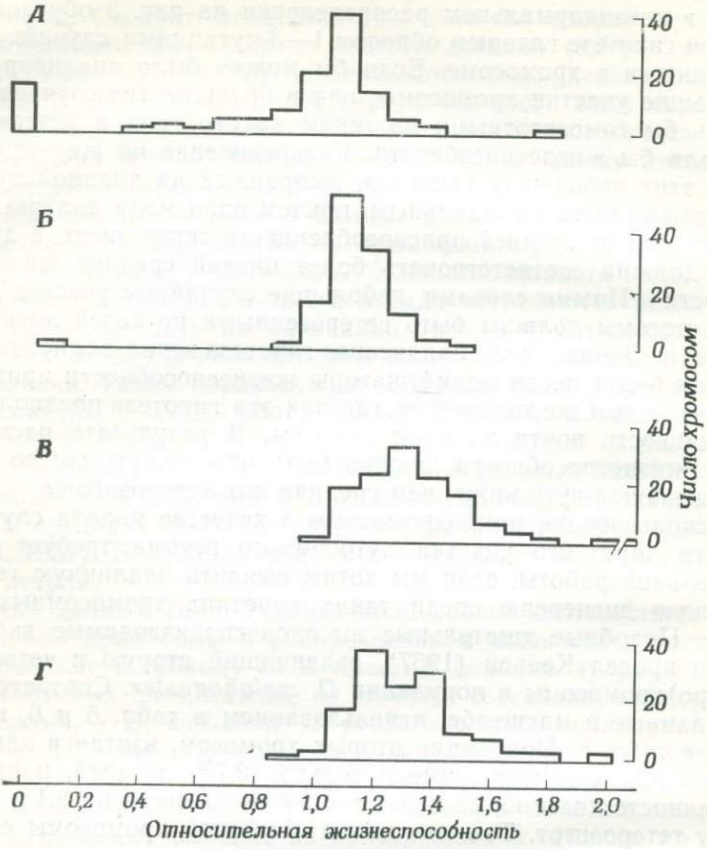


Рис. 6. Наблюдаемое распределение жизнеспособности гомозигот и гетерозигот по второй и четвертой хромосомам в популяции *Drosophila melanogaster* (Кеньон, 1967; перепечатано с разрешения журнала Genetics).

А. Гомозиготы по второй хромосоме. *Б.* Гетерозиготы по второй хромосоме. *В.* Гомозиготы по четвертой хромосоме. *Г.* Гетерозиготы по четвертой хромосоме.

генотипическая дисперсия среди четвертых хромосом значимо отличается от нуля (табл. 8).

Хотя, судя по этим результатам, маловероятно, что изменчивость квазинормальных хромосом нормальной длины в отношении жизнеспособности обусловлена одной или двумя субвитальными мутациями в каждой из них, этот критерий не исключает наличия, скажем, 10 таких замещений на хромосому, потому что, если бы дело обстояло таким образом, участки размером с хромосому IV либо не содержали бы ни одного замещения и в таком случае могли бы образовать моду при 100%, либо несли

бы одну мутацию, и в таком случае они попали бы в моду при 99,2%, так как потеря жизнеспособности, связанная с гомозиготностью по такому маленькому участку, составила бы 0,1 средней жизнеспособности для второй хромосомы. Но эти две моды были бы совершенно неразделимы, особенно принимая во внимание генотипическую дисперсию жизнеспособности. Таким образом, мы исключили модель, в которой изменчивость жизнеспособности возникает в результате одной или двух точковых мутаций на хромосому, но мы не можем обнаружить разницы между гипотезами, допускающими 10 или 1000 замещений на хромосому. Существующие экспериментальные методы снова оказываются бессильными провести различие между классической и балансовой гипотезами.

Таблица 8

Средние (σ_G) и дисперсии (σ^2_G) жизнеспособности гомозигот и гетерозигот по второй (126 особей) и четвертой (125 особей) хромосомам в популяции *D. melanogaster* (по данным Кеньона, 1967)

Особи	Летали, %	Жизнеспособность квазинормальных особей, %	σ^2_G	σ_G
Гомозиготы по II	12,7	91,6	201,67	14,2
Гетерозиготы по II	—	100,0	7,64	2,76
Гомозиготы по IV	0	102,7	60,95	7,81
Гетерозиготы по IV	—	100,0	36,09	6,01

Жизнеспособность составляет только один компонент приспособленности. У дрозофилы другим обязательным компонентом является плодовитость, но охарактеризовать ее гораздо труднее. Существует огромная, обусловленная средой и развитием дисперсия по плодовитости между самками, несущими одну и ту же хромосому в гомозиготном состоянии. Поскольку каждая самка должна быть охарактеризована по продукции яиц за несколько недель, оценка генетической изменчивости плодовитости среди особей квазинормального класса трудная, но выполнимая задача. В табл. 9 показаны результаты изучения плодовитости 211 хромосомных гомозигот и гетерозигот *D. pseudoobscura* (Маринкович, 1967).

Размах изменчивости по плодовитости гораздо шире, чем по жизнеспособности, и по крайней мере часть этой ширины обусловлена большей дисперсией плодовитости, связанной с внешней средой. Как и для жизнеспособности, средняя плодовитость гомозигот заметно ниже и составляет только 81% средней плодовитости гетерозигот. Любопытно, что полностью стерильных

Таблица 9

Плодовитость самок *D. pseudoobscura*, гомозиготных и гетерозиготных по второй хромосоме (Маринкович, 1967)

Число яиц, откладываемых самкой за день	Число гомозиготных самок	Число гетерозиготных самок
0—49	4	0
50—99	8	0
100—149	13	5
150—199	37	3
200—249	36	22
250—299	38	19
300—349	36	19
350—399	24	30
400—449	10	14
450—499	5	4
500—549	0	0
550—600	0	2
Средняя плодовитость	260,4	322,2
Относительная плодовитость	0,807	1,000

гомозигот найдено не было, хотя четыре гомозиготы имели очень низкую плодовитость. Отсутствие полной стерильности может быть связано с тем, что исследуемых самок разводили в оптимальных условиях. Обычно самок разводят в условиях повышенной плотности, и при этом около 10% гомозигот бывают совершенно стерильными. В табл. 10 приведены частоты стерильности по данным Добржанского и Спасского (1953). Так как стерильность самок и самцов не зависит друг от друга, общая стерильность почти равна летальности (табл. 7). Во всяком случае, потеря приспособленности в результате изменения фертильности, по-видимому, почти не отличается от потери, связанной с изменением жизнеспособности.

Таблица 10

Гомозиготность по хромосомам и стерильность у *D. pseudoobscura* и *D. persimilis* из Йосемите (Калифорния) (Добржанский и Спасский, 1953)

Вид	Хромосома	Стерильные самки, %	Стерильные самцы, %
D. pseudoobscura	II	10,6	8,3
	III	10,6	10,5
	IV	4,3	11,8
D. persimilis	II	18,3	13,2
	III	14,3	15,7
	IV	18,3	8,4

Третий физиологический признак, связь которого с приспособленностью носит сложный характер, — это скорость развития. У видов с определенным небольшим числом поколений в год и синхронизацией поколений вследствие диапаузы или других перерывов в размножении продолжительность развития, повидимому, не является решающей переменной. Но у видов, которые размножаются непрерывно, у видов, у которых все стадии жизненного цикла представлены круглый год, а также у тех, у которых развитие должно быть завершено до наступления критической температуры или сезона дождей, скорость развития положительно коррелирует с приспособленностью. Маринкович (1967) изучал также скорости развития гомозигот и гетерозигот от яйца до взрослого организма; результаты его исследования представлены в табл. 11. Продолжительность развития взята относительно класса $M/+$, выщепляющегося в F_3; данные размещены в порядке уменьшения этой продолжительности и соответствующего увеличения приспособленности. По сравнению со средней дисперсия довольно мала, что характерно для генетической изменчивости скоростей развития (Левонтин, 1965), тогда как у гомозигот средняя скорость развития только на 20% ниже, чем у гетерозигот.

Таблица 11

Продолжительность развития от яйца до взрослой стадии хромосомных гомозигот и гетерозигот *D. pseudoobscura* (по данным Маринковича, 1967)

Продолжительность развития [1]), %	Число гомозигот	Число гетерозигот
112,0—114	2	0
110,0—111,9	5	0
108,0—109,9	4	1
106,0—107,9	9	0
104,0—105,9	9	3
102,0—103,9	25	11
100,0—101,9	30	20
98,0—99,9	18	18
96,0—97,9	8	6
94,0—95,9	8	3
92,0—93,9	1	0
Средняя продолжительность развития	102,3	100,4

[1]) Продолжительность развития выражена в процентах от средней продолжительности развития маркированных гетерозигот.

Для изучения распределения суммарной приспособленности в целом среди гомозигот по хромосомам Свед и Айала (1970)

использовали остроумную и в то же время простую схему. Если особям $M/+_i$ из F_2 предоставить возможность образовать непрерывно размножающуюся в течение ряда поколений популяцию, то это может привести к двум результатам. Если гомозиготы $+_i/+_i$ окажутся менее приспособленными по сравнению с гетерозиготами $M/+_i$, то частоты маркерной хромосомы и хромосомы дикого типа достигнут устойчивого равновесия, так как гомозиготы M/M будут гибнуть. Кроме того, равновесная частота $\hat{q}$ дикого типа позволит вычислить суммарную приспособленность гомозиготы относительно маркированной гетерозиготы, хотя при этом возникают некоторые неясности, связанные с невозможностью оценить частоты генотипов среди оплодотворенных яиц. Если же окажется, что гомозигота $+_i/+_i$ более приспособлена, чем гетерозигота $M/+_i$, маркер должен элиминироваться и скорость элиминации можно использовать для вычисления приспособленности с помощью несколько более сложной процедуры. В качестве стандарта для сравнения можно, использовав мух F_2 из многих линий, создать такую популяцию, в которой почти все особи дикого типа будут иметь генотип $+_i/+_j$. Тогда среднюю приспособленность особей $+_i/+_j$ по сравнению с гетерозиготами $M/+_i$ можно будет вычислить на основании скорости исчезновения маркера и она будет служить стандартом для сравнения приспособленности гомозигот по хромосомам.

Этот метод был использован Сведом (1971) для изучения 24 вторых хромосом из популяции *D. melanogaster*. Относительная приспособленность особей $M/+$ в популяциях, состоящих в основном из гетерозигот $+_i/+_j$, была равна 0,5, т. е. оказалась значительно ниже оценок жизнеспособности для таких маркеров (которые обычно близки к 1,00). В табл. 12 приведены оценки суммарной приспособленности гомозигот по каждой хромосоме по сравнению со значениями жизнеспособности для данной хромосомы. Они расположены в порядке увеличения жизнеспособности, чтобы подчеркнуть отсутствие корреляции между жизнеспособностью и общей приспособленностью. Отрицательные значения приспособленности появились за счет грубости методов вычисления, и средняя суммарная приспособленность, включая эти значения, была равна 0,28 или 0,34, если положить отрицательные значения равными 0. Так как суммарные приспособленности отнесены к маркерной гетерозиготе, их следует умножить на 0,5, чтобы можно было сравнивать с гетерозиготами дикого типа. Хотя средняя жизнеспособность хромосомных гетерозигот равна 0,73, их средняя суммарная приспособленность составляет только 0,14 (или 0,17, если отрицательные значения приравнять к 0). Таким образом, потеря приспособленности за счет изменения жизнеспособности составляет только около

одной трети общего эффекта гомозиготности и изменчивость фертильности оказывается более важным компонентом общей приспособленности. Эту изменчивость «фертильности» нужно понимать в широком смысле, включая в нее различия в брачной активности самцов и плодовитость самок по возрастам. Данные, приводимые Маринковичем, относятся только к общей плодовитости самок; в них не учитываются продолжительность жизни самок и изменение плодовитости в течение жизни самки. В непрерывно скрещивающихся популяциях, подобных тем, которые использовали Свед и Айала, сдвиг начала откладки яиц на более ранние сроки имеет большее значение для приспособленности, чем общая продукция яиц. Для оценки общей плодовитости, проведенной Маринковичем, показано, что сдвиг начала откладки яиц на один день вперед оказывает такое же влияние на приспособленность, как и увеличение общей продукции яиц на $^2/_3$ (Левонтин, 1965).

Таблица 12

Жизнеспособности и суммарные приспособленности гомозигот по отношению к таковым маркерных гетерозигот в популяционных ящиках (по данным Сведа, 1971)

Жизнеспособность	Суммарная приспособленность	Жизнеспособность	Суммарная приспособленность
0,14	(—0,92)	0,79	0,59
0,40	0,34	0,80	(—0,25)
0,41	(—0,16)	0,81	0,73
0,52	0,32	0,87	0,56
0,53	(—0,03)	0,87	0,49
0,53	0,32	0,88	0,49
0,55	0,47	0,91	0,56
0,67	0,08	0,92	0,42
0,70	0,65	0,93	0,61
0,73	0,54	0,96	(—0,02)
0,75	0,10	1,03	0,15
0,79	0,23	1,03	0,47
		Средняя 0,73	0,28 (0,34)

Судя по данным относительно плодовитости и суммарной приспособленности, истинные «супервитальные» гомозиготы должны представлять собой крайнюю редкость, во всяком случае у дрозофилы.

Открытие того факта, что бóльшая часть изменений приспособленности у дрозофилы связана с изменениями плодовитости самок и фертильности самцов, по-видимому, исключает всякую надежду картировать и учитывать модификаторы приспособленности как простые менделевские факторы. С помощью

рекомбинантов между хромосомами дикого типа и маркированными хромосомами можно грубо картировать распределение генов жизнеспособности в хромосоме, как это сделали Бриз и Мазер (1960). Для этого нужно получить ряд рекомбинантных хромосом от каждой хромосомы дикого типа и определить их жизнеспособность в гомозиготном состоянии. Хромосому с помощью рекомбинаций нужно разделить не менее чем на дюжину участков, иначе картирование будет слишком грубым. В исследовании Бриза и Мазера одна родительская хромосома имела жизнеспособность 55%, а другие — около 80% (эта последняя цифра непосредственно не определялась). И все же эти эксперименты не позволяли сделать выбор между гипотезой о том, что одна родительская хромосома несла два вредных гена, а другая — единичную мутацию, и гипотезой о более или менее непрерывном распределении модификаторов приспособленности в хромосоме. Бриз и Мазер склонялись ко второй гипотезе. Предпринятые ими попытки разделить хромосому еще на 6 участков привели к результатам, которые было невозможно истолковать вследствие противоречивости данных и слишком слабых для надежного анализа различий. Для того чтобы провести методом Сведа и Айалы подобный анализ суммарной приспособленности для многих родительских хромосом, и притом в таких масштабах, чтобы получить однозначные данные по распределению модификаторов приспособленности в хромосоме, понадобилось бы затратить во много раз больше усилий, чем это сделали Бриз и Мазер. Но даже и в этом случае ввиду чувствительности приспособленности к изменениям среды, статистических сложностей вычисления суммарной приспособленности при невозможности оценки фенотипов только что образовавшихся зигот (Праут, 1965) и огромных стандартных ошибок в оценках приспособленности по сравнению со средними различиями между генотипами (Уилсон, 1970; Праут, 1971а) эти колоссальные усилия скорее всего позволят получить лишь довольно неопределенные результаты.

ВОЗНИКНОВЕНИЕ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Одна из замечательных особенностей изменчивости признаков, связанных с приспособленностью, как и других квазинепрерывных признаков, — высокая частота появления новых вариаций в результате мутирования и рекомбинации. Мукаи (1964) изучал жизнеспособность хромосомных гомозигот, полученных из одной линии *D. melanogaster*, которая с самого начала сама была гомозиготна по хромосомам, на протяжении ряда поколений после создания линии. В табл. 13 даны средние жизнеспособности гомозигот по вновь полученным хромосомам и вычис-

лена генотипическая дисперсия для гомозигот после накопления спонтанных мутаций в течение ряда поколений.

Таблица 13

Средняя жизнеспособность хромосомных гомозигот и расчетная генотипическая дисперсия жизнеспособности после накопления мутаций на протяжении разного числа поколений (Мукаи, 1964)

Поколение	Жизнеспособность, % от контроля	Генотипическая дисперсия гомозигот
0	100,0	0
10	95,9	6,55
20	95,9	17,34
25	86,1	39,82

Снижение средней жизнеспособности, хотя довольно нечеткое, оказалось достаточным, чтобы средняя жизнеспособность квазинормальных особей приблизилась к наблюдаемой в природных популяциях *D. melanogaster* (см. табл. 7) всего лишь после 25 поколений. Дисперсия, однако, накапливается более медленно. Генотипические дисперсии в табл. 13 даны в тех же единицах, что и в табл. 5, 6 и 8 для природных популяций. Несмотря на широкий разброс, изменения в природных популяциях имеют значения порядка 100 единиц по сравнению с 40 единицами, накопленными за 25 поколений в экспериментах Мукаи. При такой скорости накопления потребуется всего лишь 60 поколений, чтобы приблизиться к дисперсии равновесной популяции. Расхождение между скоростью снижения средней приспособленности и скоростью накопления изменчивости трудно объяснить, хотя, несомненно, оно отчасти обусловлено ускоренной элиминацией наиболее вредных мутаций под действием естественного отбора.

Поразительно сходная оценка вновь возникающей изменчивости получена при анализе двух морфологических признаков *D. melanogaster*: числа абдоминальных и числа стерно-плевральных щетинок. Из предварительно опубликованных данных об ответе первоначально инбредных линий на искусственный отбор Клайтон и Робертсон (1955) вычислили, что в популяции, находящейся в равновесии по числу щетинок, благодаря спонтанным мутациям в каждом поколении возникает от 0,1 до 0,2% изменений; таким образом, для того чтобы гомозиготная популяция достигла состояния равновесия, достаточно 500—1000 поколений.

Возникновение генотипической изменчивости за счет рекомбинаций происходит почти вдвое быстрее, чем за счет одного

лишь мутационного процесса, как показывают координированные эксперименты на 4 видах дрозофилы (табл. 14).

Таблица 14

Средняя жизнеспособность гомозигот по рекомбинантным хромосомам у некоторых видов *Drosophila* (выраженная в процентах от жизнеспособности родительских хромосом в гомозиготном состоянии) и доля генотипической дисперсии у гомозигот, полученных из природных популяций, которые возникли в результате рекомбинации между «нормальными» хромосомами в одном поколении

Вид	Жизнеспособность по отношению к родителям, %		Дисперсия рекомбинантов по отношению к дисперсии природной линии, %		Источник данных
	рекомбинанты	природная линия	всех хромосом	квазинормальных	
D. pseudoobscura	81	70	43	75	Спасский и др. (1958)
D. persimilis	89	72	24	27	Списс (1959)
D. prosaltans	88	67	25	28	Добржанский и др. (1959)
D. willistoni	97	52	35	(100)	Кримбас (1961)

Из хромосом, обладающих в гомозиготном состоянии «нормальной» жизнеспособностью, получены рекомбинанты, выборку из которых изучали на жизнеспособность в гомозиготном состоянии. При этом обнаружилось два взаимосвязанных эффекта, показанных в табл. 14. Во-первых, жизнеспособность рекомбинантных хромосом в среднем была ниже, чем у родительских геномов, из которых они возникли. Эти родительские геномы состояли из специально выбранных гомозигот с высокой жизнеспособностью. Сравнение первых двух столбцов табл. 14 показывает, что жизнеспособность особей, несущих рекомбинантные хромосомы, значительно регрессирует к средней жизнеспособности случайной выборки гомозигот из природной популяции. Рекомбинанты всех видов, за исключением *D. willistoni*, теряют более $^1/_3$ избыточной жизнеспособности родительских гомозигот. Такая потеря означает, что существенная доля депрессии жизнеспособности гомозигот обусловлена эпистатическими взаимодействиями между локусами. Во-вторых, бóльшую часть дисперсии гомозигот из природных популяций можно получить за одно поколение рекомбинации между двумя хромосомами, которые обе обладают «нормальной» жизнеспособностью. Более того, дисперсия, полученная в результате рекомбинации между отдельными хромосомами, не дает значимой корреляции с разли-

чиями по жизнеспособности между этими хромосомами при испытании их в гомозиготном состоянии.

К сожалению, тот факт, что примерно $^1/_3$ общей генотипической дисперсии между гомозиготными хромосомами может быть создана в результате рекомбинации в одном поколении, почти ничего не говорит нам о среднем уровне гетерозиготности в популяции. В то время как на основании этих результатов можно почти с полной уверенностью сказать, что хромосомы различаются не только по одной или двум мутациям, экспериментальные данные вполне совместимы с допущением о наличии, например, дюжины или множества мутаций в каждой хромосоме. Расщепление десятка локусов даст такой широкий спектр генетической изменчивости по *хромосомам*, который невозможно отличить от спектра, создаваемого расщеплением тысяч локусов. К несчастью для генетиков, это обстоятельство возникает всякий раз при любой попытке интерпретировать результаты экспериментов.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ С НОГ НА ГОЛОВУ

В предыдущих разделах я старался подчеркнуть, что между гипотезами о количестве генотипической изменчивости в природных популяциях и гипотезами о путях действия естественного отбора существует тесная связь. Ввиду тесной связи между действием естественного отбора и количеством аллельной изменчивости как классическая, так и балансовая гипотезы — это гипотезы и об изменчивости, и об отборе, о двух аспектах одного вопроса. Если действие отбора направлено целиком на «очищение» генома, если для локуса существует некое состояние «дикого типа» и любая мутация вредна в гомозиготном состоянии и почти безвредна или даже нейтральна в гетерозиготном состоянии, то генотипическая изменчивость должна встречаться редко в любом локусе. Вся существующая генотипическая изменчивость будет при этом состоять из недавно возникших вредных мутаций, которые еще не успели элиминироваться. Даже при самых благоприятных условиях для изменчивости (полной рецессивности мутантных генов) гетерозиготность в локусе составит всего лишь

$$H = 2\sqrt{\frac{u}{1-w}},$$

где u — общая частота мутирования к вредным аллелям, а w — приспособленность гомозиготных мутантов. При частоте мутирования порядка 10^{-5} и приспособленности гомозигот 90—95% дикого типа, гетерозиготность на один локус составит 1—3%. Хотя это значение далеко от почти 100%-ной гетерозиготности,

предсказываемой балансовой гипотезой, оно все же достаточно велико по сравнению с тем, которое предсказывает классическая гипотеза. Если, однако, допустить, что в *гетерозиготном* состоянии вредные мутанты оказывают незначительное влияние на организм, т. е. слабо доминируют, картина коренным образом изменится. Если приспособленность трех генотипов

$$\begin{array}{ccc} +/+ & +/m & m/m \\ 1 & 1-hs & 1-s \end{array}$$

то гетерозиготность в равновесном состоянии очень близка к

$$H = \frac{2u}{hs}.$$

Допустим, например, что приспособленность вредной мутации в гомозиготном состоянии равна 90% ($s = 0{,}1$); в таком случае даже при столь незначительном доминировании вредного гена, как 10%, при котором приспособленность гетерозигот составит 99% нормальной, средняя гетерозиготность будет равна всего лишь 0,2%; это на порядок ниже, чем для полностью рецессивного гена, и больше соответствует расчетам Мёллера. Таким образом, если даже нет возможности выявить и учесть гетерозиготы непосредственно в популяции, то отсюда неизбежно следует, что они встречаются редко и что большинство особей гомозиготны по аллелям дикого типа почти во всех локусах, если можно показать, что гены, вредные в гомозиготном состоянии, либо рецессивны, либо, что еще лучше, слабодоминантны в гетерозиготном состоянии.

Прямо противоположное допущение, что гетерозигота по двум аллелям *более приспособлена*, чем любая гомозигота, равносильно допущению, что h имеет отрицательное значение. В таком случае в состоянии равновесия частота обоих аллелей поддерживается на промежуточном уровне и гетерозиготность будет

$$H = \frac{2h(h-1)}{(2h-1)^2}.$$

Например, если $s = 0{,}1$ и $H = -0{,}1$, так что приспособленность гетерозигот на 1% *выше*, чем у гомозигот +/+, а не понижена на 1%, как это было в предыдущем примере, то гетерозиготность составит 16,3% на локус и балансовая гипотеза оказывается справедливой. При этом будет неверно продолжать считать один из аллелей «диким типом» и, поскольку гетерозигота обладает наибольшей приспособленностью, гораздо удобнее будет следующая параметризация приспособленностей:

$$\begin{array}{ccc} A_1A_1 & A_1A_2 & A_2A_2 \\ 1-t & 1 & 1-s \end{array}$$

В состоянии равновесия частота аллеля A_1 будет равна

$$p(A_1) = \frac{s}{s+t},$$

а гетерозиготность

$$H = \frac{2st}{(s+t)^2}.$$

При $t = 0{,}01$ и $s = 0{,}11$

$$p(A_1) = 0{,}875$$

а $H = 0{,}163$, как и прежде.

Важное следствие высокой приспособленности гетерозигот — устойчивое равновесие частот промежуточных аллелей, сопровождающееся высокой степенью гетерозиготности. Если бы возникали мутации, обладающие *сверхдоминированием или моногенным гетерозисом*, то они накапливались бы в популяции с промежуточными частотами, тогда как «классические» мутации должны элиминироваться отбором. Даже если бы лишь незначительное меньшинство мутаций относилось к этому сверхдоминантному классу, генотип популяции неизбежно стал бы доминантным вследствие предпочтительного накопления этих мутаций и популяция стала бы высокогетерозиготной по каждому локусу. Даже низкая частота сверхдоминантных мутаций несовместима с классической гипотезой, потому что низкая a priori частота сверхдоминантных мутаций в состоянии равновесия превращается в высокую a posteriori частоту сверхдоминантных расщепляющихся аллелей. Если бы удалось показать, что сверхдоминантные мутации возникают с любой частотой, то даже при невозможности выявить и учесть гетерозиготность в какой-либо популяции непременно окажется, что гетерозиготность высока, а частоты аллелей — промежуточные.

В итоге, если фактически все гетерозиготы по своей приспособленности занимают промежуточное положение между двумя гомозиготами и даже если многие из них равны в этом отношении лучшим гомозиготам, гетерозиготность в популяции будет редкой и буквально все особи будут генетически однородными. Однако, если сверхдоминантные комбинации аллелей образуются неоднократно, хотя и не часто, эти сверхдоминантные аллели в состоянии устойчивого равновесия будут накапливаться с промежуточными частотами и гетерозиготность будет высокой. Я умышленно оставляю пока без объяснения выражения «буквально все» и «неоднократно, хотя и не часто». Совершенно ясно, что существуют определенные диапазоны значений параметров, в пределах которых обе гипотезы отбора предсказывают одинаковые уровни гетерозиготности.

Возможность провести различие между классической гипотезой популяционной структуры и балансовой не путем подсчета генов, а на основании оценки приспособленности гетерозигот открыла несколько остроумных подходов к анализу экспериментов по репликации хромосом.

Корреляция между гомозиготами и гетерозиготами. Пусть степень доминирования h вредного гена одинакова для всех генов или варьирует независимо от интенсивности отбора против гомозигот; тогда по шкале приспособленностей

$+/+$	$+/m$	m/m
1	$1-hs$	$1-s$

можно предсказать положительную корреляцию между приспособленностью гомозигот и гетерозигот. Так как h постоянно или не зависит по своему значению от s, то чем больше снижается приспособленность гомозигот, тем больше снижается и приспособленность гетерозигот. Однако если перенести эти рассуждения на случаи сверхдоминирования, то следует ожидать отрицательной корреляции между приспособленностями гомозигот и гетерозигот: поскольку h по этой гипотезе имеет отрицательное значение, то чем больше снижается приспособленность гомозигот m/m, тем больше возрастает приспособленность $+/m$ относительно $+/+$. По этой схеме наклон кривой, описывающей отношение приспособленностей гомозигот и гетерозигот, фактически и будет непосредственной оценкой h — величины среднего доминирования вредных генов, взятой с обратным знаком.

Подобного рода рассуждения заставили некоторых исследователей провести тщательный анализ отношений между приспособленностью (обычно оцениваемой по жизнеспособности) гомозигот и гетерозигот по одной паре хромосом. Полученные при этом результаты оказались совершенно неопределенными. Я уже вкратце обсуждал вопрос о средней степени доминирования леталей (стр. 54). Неопределенность данных по доминированию леталей возникает отчасти из-за класса «нормальных» гетерозигот, с которыми их сравнивают. Представление о доминировании леталей предполагает их сравнение с гомозиготами по лучшему дикому типу, но на самом деле приходится использовать и некоторые гетерозиготы, а поскольку у гетерозигот действительно имеется изменчивость по жизнеспособности, состав хромосом, взятых в качестве стандарта, приобретает очень важное значение. Когда мы обращаемся к общим оценкам приспособленности гетерозигот по разным классам хромосом, обнаруживаются значительные вариации от опыта к опыту. Например, при изучении почти 600 хромосом *D. pseudoobscura*, проводившемся на двух разных хромосомных элементах, при двух разных

температурах и на двух разных популяциях, во всех случаях была обнаружена небольшая положительная корреляция между приспособленностью данной хромосомы в гомозиготном состоянии и ее приспособленностью при сочетании в гетерозиготе с маркерной хромосомой (Добржанский, Кримбас и Кримбас, 1960). Связь между гомозиготой и гетерозиготой нелинейна, с минимальными значениями жизнеспособности для гетерозигот по хромосомам, которые в гомозиготном состоянии создают промежуточную жизнеспособность. Авторы полагают, что вся эта явная регрессия происходит благодаря супервитальным хромосомам, которые при сочетании в гетерозиготах с маркером создают гораздо более высокую жизнеспособность, чем обычная хромосома. Более сложная обработка этих данных, а также результатов, полученных Уоллесом и Добржанским (1962), подтвердила этот вывод. Следует отметить, однако, что эти результаты касаются поведения хромосом, гетерозиготных по доминантному маркеру, а не случайных гетерозигот по хромосомам дикого типа.

В тех случаях, когда ни одна из хромосом не несла маркера, или при сравнении гетерозигот со средней для двух гомозигот достоверной регрессии гомозигот или гетерозигот обнаружено не было (Добржанский и Спасский, 1963). Однако при исследовании четвертой хромосомы у *D. melanogaster* найдена высокая положительная корреляция (Кеньон, 1967). У *D. pseudoobscura* Уиллс (1966) обнаружил полностью рецессивные летали, но субвитали оказались частично доминантными, а Маринкович (1967) установил, что между гомозиготами и гетерозиготами существует положительная корреляция по плодовитости. В довершение путаницы Тобари (1966) показал, что жизнеспособность при 25 °С у *D. melanogaster* не доминирует, но при стрессовой температуре 29 °С корреляция между жизнеспособностью гомозигот и гетерозигот оказалась отрицательной, что свидетельствует о сверхдоминировании.

Неудовлетворительное состояние экспериментальных данных объясняется тем, что искомый эффект, даже если он существует, очевидно, слишком слабо выражен, чтобы его можно было наблюдать постоянно. Допустим, что доминирование леталей действительно равно 2,5% и что такая степень доминирования обычна. В таком случае жизнеспособность гетерозигот по леталям составит в среднем 97,5% относительно наилучшей «гетерозиготы» (которая фактически окажется гомозиготой дикого типа), так что весь ряд средних жизнеспособностей гетерозигот — от летали до нормы — составит только 2,5%. Но мы уже видели, что генетическое стандартное отклонение для жизнеспособности гетерозигот в среднем равно примерно 5% (табл. 6). Даже если бы удалось совершенно исключить дисперсию,

создаваемую окружающей средой, регрессия могла бы объяснить только 10% дисперсии жизнеспособности гетерозигот, что соответствует значению корреляции, равному примерно 0,3. Такая корреляция слишком мала, чтобы считать ее достоверной, имея в виду небольшое число классов жизнеспособности (максимум 10), по которым можно точно рассортировать гомозиготы.

Отвлекаясь от статистических проблем, укажем, что теоретическое отношение между регрессией и доминированием очень слабое. Это предполагает, что значение h в среднем одинаково для всех классов жизнеспособности гомозигот. Если это допущение отпадает, то и весь анализ становится ненужным. Предположим, подобно Мёллеру (1950), что средняя степень доминирования растет с приспособленностью гетерозигот, так что гены с небольшим вредным действием гораздо более доминантны, чем летали. Если h обратно пропорционально s, то приспособленность гетерозигот удовлетворяет равенству

$$1 - hs = 1 - \left(\frac{k}{s}\right) s = 1 - k,$$

т. е. является постоянной, и регрессии не будет вообще. Если доминирование убывает быстрее чем $1/s$, скажем как $1/s^2$, то приспособленность гетерозигот будет удовлетворять уравнению

$$1 - hs = 1 - \left(\frac{k}{s^2}\right) s = 1 - \frac{k}{s}$$

и *отрицательно* коррелировать с гомозиготой при неполном доминировании ($h > 0$) и *положительно* при сверхдоминировании. Этот анализ показывает, что корреляция между жизнеспособностями гомозигот и гетерозигот не только маловероятна, но и не находит никакого объяснения.

Отношение *B/A*. Мортон, Кроу и Мёллер (1956) предложили интересный метод выявления гетерозиса, основанный на сильном различии в инбредной депрессии между локусом с несколькими аллелями, встречающимися в популяции с промежуточной частотой, и локусом с редкими мутантными аллелями. Чтобы оценить этот метод, необходимо прибегнуть к концепции *генетического груза*, под которым понимают снижение приспособленности популяции в результате выщепления неблагоприятных генотипов. В частности, мы определяем генетический груз как различие в приспособленности между исследуемой популяцией и некой гипотетической популяцией, состоящей исключительно из особей наиболее приспособленного генотипа.

Допустим, что мы рассматриваем вредный аллель, обладающий в гетерозиготном состоянии незначительным вредным дей-

ствием. Приспособленности соответствующих генотипов можно оценить как

$$\begin{array}{ccc} +/+ & +/m & m/m \\ 1 & 1-hs & 1-s \end{array}$$

и при случайном скрещивании в популяции соотношение генотипов у образовавшихся зигот будет следующим:

$$\begin{array}{ccc} +/+ & +/m & m/m \\ p^2 & 2pq & q^2, \end{array}$$

где $p = 1 - q$ соответствует частоте «+»-аллеля. Генетический груз популяции, создаваемый этим локусом,

$$L = hs\,(2pq) + q^2 s.$$

Но значение p очень близко к 1, а значение q — к 0, так как вредная, полудоминантная мутация должна иметь очень низкую частоту. С достаточно большой точностью генетический груз в случайно скрещивающейся популяции L_R целиком возникает за счет гетерозигот и очень невелик:

$$L_R = 2hsq.$$

Если подвергнуть эту популяцию тесному инбридингу, не изменяя частоты q, то в результате получим гомозиготы $+/+$ и m/m в отношении $p : q$. Генетический груз L_I в такой инбредной популяции создается только гомозиготами m/m и будет равен

$$L_I = sq.$$

Величина L_I также невелика, но все же гораздо больше, чем L_R, и отношение

$$\frac{L_I}{L_R} = \frac{sq}{2hsq} = \frac{1}{2h}.$$

Если степень доминирования вредного рецессивного гена будет равна, например, 2,5%, как это вычислено в некоторых опытах с леталями, соотношение грузов составит $1/0{,}05 = 20$. Отношение это было бы еще больше, если бы вредные гены были полностью рецессивны. В соответствии с нашими предварительными рассуждениями для полностью рецессивных генов

$$\frac{L_I}{L_R} = \frac{sq}{sq^2} = \frac{1}{q}.$$

Для большой популяции частота вредного рецессивного гена вряд ли превысит 1%, так что это отношение будет порядка 100 или выше. Теоретически вредный рецессивный ген в состоянии равновесия имеет частоту $\sqrt{(u/s)}$, где u — частота возникновения

вредных мутаций. Таким образом, отношение грузов будет равно $\sqrt{(u/s)}$, что при $u \sim 10^{-5}$ и $s = 0{,}1$ составит 100.

Совершенно иная ситуация складывается для гетерозисного гена. Если вновь предположить случайное скрещивание, то частоты и приспособленности генотипов можно представить как

A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2
$1-t$	1	$1-s$
p^2	$2pq$	q^2

Теперь генетический груз возникает за счет обеих гомозигот, которые достаточно часто встречаются в популяции, если только s и t отличаются по величине не столь сильно, что одна из гомозигот становится вредной, а другая имеет почти такую же приспособленность, как и гетерозигота. В общем случае

$$L_R = p^2t + q^2s$$

— достаточно большая величина порядка s и t.

Если размножать эту популяцию с помощью инбридинга до полной гомозиготности, то две гомозиготы будут встречаться с частотами p и q, а инбредный груз будет

$$L_I = pt + qs;$$

это тоже большая величина, но лишь немногим большая, чем L_R. Генетический груз в случайно скрещивающейся популяции велик уже за счет расщепления обычных аллелей, и он не становится намного больше, если освободить популяцию от гетерозигот. Точнее, если аллели находятся в равновесии при отборе, то

$$p = \frac{s}{s+t}$$

и

$$q = \frac{t}{s+t}.$$

Подставив эти значения в уравнения для L_R и L_I, мы получим неожиданный результат:

$$\frac{L_I}{L_R} = \frac{(st+ts)/(s+t)}{(s^2t+t^2s)/(s+t)^2} = 2.$$

Отношение грузов для гетерозисного гена при равновесии составляет ровно 2 независимо от значений параметров.

Мортон, Кроу и Мёллер (1965) высказали предположение, что если оценить генетический груз в случайно скрещивающейся популяции и в ряде полностью инбредных потомств от этой популяции, а затем исследовать отношения между ними, то на

основании величины этого отношения можно сделать заключение о том, что вредные гены не только не дают гетерозиса, но и частично доминируют. Они использовали этот метод при сравнении на достаточно больших выборках показателей смертности в молодом возрасте в популяции в целом и у потомков от близкородственных браков (двоюродных сибсов). Посредством линейной экстраполяции от неродственных браков ($F = 0$) и браков между двоюродными сибсами ($F = 1/16$) можно вычислить ожидаемую смертность в полностью инбредной группе ($F = 1$). Если B — смертность в полностью инбредной группе, а A — смертность в аутбредной группе[1], то

$$\frac{B}{A} = \frac{L_I + E}{L_0 + E},$$

где E — смертность, обусловленная «внешней средой» и не связанная с генотипом. Отношение B/A — это заниженная оценка отношения грузов L_I/L_R, потому что дополнительная постоянная смертность и в числителе, и в знаменателе приводит к отношению, очень близкому к 1. Если E слишком велико по сравнению с генетическими грузами, отношение B/A было бы почти 1 при любых значениях L_I и L_0. По данным Мортона, Кроу и Мёллера, отношения B/A лежат в пределах от 7,9 до 24,4, и они делают заключение, что, поскольку эти оценки занижены по сравнению с истинным отношением грузов, имеющиеся доводы заставляют склониться к мнению о частичном доминировании вредных генов, порядка 10%, и противоречат гипотезе о сверхдоминировании, которая предсказывает отношение, равное 2. Ниль и Шелл (1962), включавшие в оценку генетического груза как смертность, так и несмертельные болезни, получили для Нагасаки и Хиросимы значения B/A, равные 4,48 и 4,63 соответственно. Для оценки A и B Добржанский и др. (1963) проводили неродственные ($F = 0$) скрещивания и скрещивания полусибсов ($F = 0{,}125$) и сибсов ($F = 0{,}250$) в четырех популяциях *D. pseudoobscura* с последующей обработкой методом наименьших квадратов жизнеспособностей этих трех классов. По их расчетам B/A для четырех популяций были равны 3,57; 3,63; 4,60 и 5,82.

Вышеуказанные значения B/A вызывают недоумение, потому что, подобно многим другим оценкам в популяционной генетике, они не укладываются строго в пределы одного или другого предсказания. Они слишком высоки, чтобы соответствовать гипотезе

---

[1] У Мортона, Кроу и Мёллера B обозначает дополнительную смертность в аутбредных группах, но эти символы используются в литературе довольно беспорядочно, поэтому я принял форму, позволяющую упростить представление.

о простом гетерозисе, и слишком низки для простого доминирования, попадая как раз в ту область, где неопределенность достигает высшей степени. Для того чтобы объяснить это положение, следует более внимательно рассмотреть предположения относительно B/A.

Во-первых, предсказанное отношение 2 для случая гетерозиса ограничено локусом с двумя аллелями. Если в гетерозисном равновесии находится k аллелей, предсказанное отношение $L_I/L_R = k$. Наблюдаемое отношение 4 соответствует средней степени доминирования 12,5%, но оно совместимо также и с поддержанием гетерозиса по четырем аллелям. Насколько разумной покажется последняя возможность, зависит от нашего отношения к балансовой и классической гипотезам.

Во-вторых, при существующей путанице между единичными локусами и целыми геномами отношение B/A может смещаться в любую сторону вследствие взаимодействия генов. Применение метода линейной экстраполяции от низких уровней инбридинга вполне допустимо для одного локуса, так как груз пропорционален коэффициенту инбридинга. Допущение, что геномы в целом несут груз, пропорциональный степени инбридинга, зависит от аддитивности грузов в разных локусах. Если грузы более чем аддитивны, экстраполированный груз при $F = 1$ даст завышенную оценку вредного действия гомозиготы по одному локусу, тогда как, если бы эпистатические взаимодействия между генами сводили на нет вредные эффекты, экстраполированный груз давал бы заниженную оценку влияния гомозиготности по каждому отдельному локусу. Как обычно, данные по этому вопросу противоречивы.

Специальные опыты по взаимодействиям генов жизнеспособности, проведенные независимо Спасским, Добржанским и Андерсоном (1965) и Темином и др. (1969), дали различные результаты. При анализе гомозигот по хромосомам II и III у *D. pseudoobscura* группа Спасского показала, что в среднем взаимодействие двух хромосом оказывает на снижение жизнеспособности почти такое же влияние, как и каждая хромосома в отдельности. Допустим, жизнеспособность двойной гомозиготной линии равна $(1-s)(1-t)(1-i)$, где $1-s$ и $1-t$ соответствуют жизнеспособности второй и третьей хромосомы по отдельности. В этом случае средние значения для *D. pseudoobscura* будут следующими:

$$\bar{s} = 0{,}103$$

$$\bar{t} = 0{,}146$$

$$\bar{i} = 0{,}094$$

Группа Темина, проводившая те же опыты на *D. melanogaster*, не обнаружила значительного взаимодействия и получила значения

$$\bar{s} = 0{,}09$$

$$\bar{t} = 0{,}11$$

$$\bar{i} = 0{,}03.$$

В обоих случаях наблюдался значительный разброс вблизи средней в зависимости от сочетания хромосом, но дисперсия ошибок этих значений слишком велика, и поэтому судить об истинном распределении взаимодействий трудно.

В-третьих, существует проблема средних. На первый взгляд в отношении B/A и числитель, и знаменатель есть сумма большого числа разных эффектов. Каждый гетерозисный локус будет вносить значительный вклад и в числитель, и в знаменатель, тогда как каждый полудоминантный аллель вносит небольшой вклад; таким образом, это отношение будет подвержено влиянию относительно небольшого числа гетерозисных генов. Например, если 90% локусов представлены вредными рецессивными аллелями со степенью доминирования 2,5%, поддерживаемой частотой обратных мутаций 10^{-5}, тогда как остальные 10% локусов остаются гетерозисными и приспособленность их гомозигот составляет 95% по сравнению с гетерозиготами, то отношение грузов будет равно всего лишь 2,15, т. е. по существу неотличимо от полностью сбалансированного груза.

В-четвертых, отношение B/A, основанное на жизнеспособностях, представляет собой завышение, а не занижение отношения L_I/L_R. Теория соотношения грузов зависит от общей приспособленности, а жизнеспособность — это всего лишь часть приспособленности. У дрозофилы эта часть, по-видимому, совсем невелика, если принять результаты Сведа (1971), согласно которым, как мы уже говорили, суммарная приспособленность гомозигот равна 0,14, а их жизнеспособность — 0,73. Если основываться только на этих данных, то следует считать, что общий генетический груз в 3,2 раза больше груза жизнеспособности. Однако проблема эта гораздо глубже. Генетический груз определяется как отклонение приспособленности по сравнению с приспособленностью оптимального генотипа в популяции. Если абсолютную жизнеспособность, равную 100%, можно принять в качестве очевидного максимума для оптимального генотипа, то плодовитость оптимального генотипа нельзя ограничить таким же образом. Плодовитость случайно скрещивающихся популяций и полученных от них инбредных линий ниже, чем у «наилучшего» генотипа, но насколько она ниже, установить невозможно. То, что оценивал Свед, — это *относительные* приспособленности, а

теория отношения грузов требует измерения *абсолютной* приспособленности, потому что ей необходимо определить отклонение случайного груза популяции от этого абсолютного параметра. Таким образом, отношения B/A, вычисленные на основе оценок жизнеспособности, фактически имеют вид

$$\frac{B}{A} = \frac{L_I + E - L_{IF}}{L_R + E - L_{RF}},$$

где L_{IF} и L_{RF} — истинные абсолютные потери плодовитости в случайно скрещивающейся и инбредной группах относительно «оптимального генотипа». Как велики L_{IF} и L_{RF}? Мы не знаем их величины ни для человека, ни для мыши или дрозофилы, а можем только сказать, что у дрозофилы и человека они больше, чем компонент жизнеспособности. По всей вероятности, более реальное отношение грузов можно вычислить для птиц, которые обычно откладывают определенное число яиц и имеют более или менее ограниченную продолжительность периода размножения, так что у них дисперсия плодовитости должна быть крайне низкой. В таких случаях для оценки генетического груза было бы достаточно знания вероятности достижения зрелости и вероятности образования устойчивых гнездящихся пар.

Это последнее соображение затрагивает самую сущность методов, связанных с использованием «генетических грузов». Сопоставим полностью рецессивный вредный ген с приспособленностью $1 - S = 0{,}8$ и частотой мутирования $5 \cdot 10^{-5}$ со слабогетерозисным геном, у которого одна гомозигота имеет приспособленность 0,8, а другая — 0,99. Равновесная частота вредного рецессивного гена

$$q = \sqrt{u/s} = 0{,}016,$$

а более редких аллелей в случае гетерозиса

$$q = \frac{s}{s+t} = 0{,}048,$$

что не очень отличается от первой. Однако отношение грузов для рецессивного гена составляет 66, а для гетерозисного — ровно 2. Здесь мы сталкиваемся с характерной особенностью отношения генетических грузов, которая заключается в том, что его значение резко возрастает от 2 до 66 при очень малом изменении приспособленности гетерозиготы от полной рецессивности до слабого сверхдоминирования. Это кажущееся нелепым поведение соотношения грузов всецело обусловлено тем, что генетический груз определяется как утрата приспособленности относительно оптимального генотипа. При изменении гена от полной рецессивности до слабой доминантности ничего биологически значительного не произошло. Частота гена слегка увеличилась,

а средняя скорость воспроизводства популяции изменилась очень мало; однако оптимальный генотип изменился *по определению* от многочисленной прежде гомозиготы к редкой в данной ситуации гетерозиготе. В результате отношение грузов *по определению* резко изменилось, но *все то, что поддается измерению, осталось без изменений.* В популяционной генетике следует особенно остерегаться идеализированных величин, обязанных своим существованием определениям или выбранным масштабам, но которые либо не поддаются измерению, либо не имеют биологического значения для популяции.

Отношение *D/L*. Другое допущение, принимаемое при использовании генетических грузов для различения гетерозисных и частично доминантных генов, вытекает из различных математических ожиданий распределения приспособленностей гомозигот у вновь возникших мутаций и у мутаций, которые уже испытали действие естественного отбора. Распределение жизнеспособностей гомозигот по хромосомам, полученных обычным способом (рис. 2), можно разделить, как мы уже видели, на два модальных класса. Обозначим через L общую потерю приспособленности (в сравнении с некоторым оптимальным генотипом), которая происходит в результате получения летальной или полулетальной гомозиготы, а через D потерю жизнеспособности у «квазинормальных» или «вредных» гомозигот. Тогда отношение D/L будет иметь различные математические ожидания в зависимости от степени доминирования генов, если хромосомы взяты из равновесной популяции, так как равновесные частоты генов с различной степенью вредности будут различаться. Более того, у гомозигот по вновь возникшим мутациям отношение D/L будет опять-таки иным, поскольку отбор еще не изменил их частоты, и отношение это должно быть независимым от доминирования и сверхдоминирования, отражая лишь общую частоту мутаций разных типов. В табл. 15 показаны ожидаемые отношения D/L для разных случаев доминирования и для новых мутаций. Согласно этим результатам, можно отличить постоянное частичное доминирование от частичного доминирования, которое возрастает по мере снижения интенсивности отбора, как предполагал Мёллер. В первом случае отношение D/L для «равновесных» мутаций должно быть во много раз выше, чем для новых мутаций, причем оно тем выше, чем меньше вредность в среднем квазинормального генотипа, тогда как в последнем случае отношение D/L одинаково как у новых, так и у «равновесных» мутаций. К сожалению, невозможно отличить ни последний случай от гетерозиса по k аллелям, ни случай постоянного доминирования от таких ситуаций, когда имеется два гетерозисных аллеля, один из которых встречается гораздо чаще, чем другой, и лишь очень слабый гетерозис.

Гринберг и Кроу (1960) вычислили отношение D/L для целого ряда экспериментальных данных по дрозофиле и получили также собственные результаты. D/L в равновесной популяции колеблется от 0,587 до 3,204 с медианой 1,54, тогда как для вновь возникших мутаций D/L варьировало от 0,103 до 1,053 с медианой около 0,30. Отношение этих отношений равно приблизительно 5, что говорит в пользу либо постоянного, но высокого уровня доминирования, либо двух гетерозисных аллелей с более слабыми гомозиготами, имеющими приспособленность около 0,8.

Таблица 15

Ожидаемые отношения D/L у гомозигот по вновь возникшим мутациям и для генов в равновесном состоянии (Гринберг и Кроу, 1960)

	Отношение D/L	$\frac{D/L \text{ равновесных мутаций}}{D/L \text{ новых мутаций}}$
Новые мутации	$n\bar{s}/N\bar{S}$	
Равновесные популяции	$n\tilde{h}/N\tilde{H}$	
I. $h>0$		
h постоянная	n/N	$\bar{S}/\bar{s}$
hs постоянное	$n\bar{s}/N\bar{S}$	1
h/s постоянное	$n\bar{S}/N\bar{s}$	$(\bar{S}/\bar{s})^2$
II. $h=0$	$n\sqrt{\bar{s}}/N\sqrt{\bar{S}}$	$(\bar{S}/\bar{s})^{1/2}$
III. $h<0$	$\tilde{n}\tilde{s}/N\tilde{S}$	1
k аллелей		
2 аллеля с $S_1 \gg S_2$	n/N	$\bar{S}/\bar{s}$

s — потеря приспособленности вредной гомозиготой;
S — потеря приспособленности у гомозиготной летали или полулетали ≈ 1;
n — число вредных мутаций на геном;
N — число летальных и полулетальных мутаций на геном;
$\bar{s}$ — средняя гармоническая;
h — доминирование вредных признаков;
H — доминирование леталей.

Гринберг и Кроу объясняют причины, по которым они предпочли одно из высоких отношений D/L для вновь возникших мутаций и одно из низких для «равновесных» мутаций, так что отношение отношений приближается к 1, соответствуя альтернативным гипотезам при постоянном значении hs. Это объяснение не связано с вероятностью того, что h отрицательно для вредных генов (гетерозис), но слабо положительно для леталей, возможно порядка 2—3%. В случае k гетерозисных аллелей величина отношения лежала бы где-то между двумя альтернативами.

Этот метод страдает всеми недостатками, присущими методам с использованием отношения генетических грузов, обсуж-

давшимся в предыдущем разделе. Поскольку оптимальный генотип неизвестен, генетический груз нельзя оценивать по общей приспособленности. Кроме того, отношения D/L очень разнородны, так что отношение этих отношений, диагностическая статистика, может варьировать от 30 до 0,5 в зависимости от выбора данных. Маловероятно, чтобы отношение D/L позволило получить какие-либо определенные данные по интересующей нас проблеме.

Гетерозиготный эффект новых мутаций. Уоллес (1957) предложил самое смелое и оригинальное решение нашей проблемы — путем характеристики интенсивности и уровня естественного отбора в типичном локусе. Как я уже указывал, трудность состоит в том, чтобы уловить влияние замещения в одном локусе, поскольку не существует метода, дающего возможность проследить за расщеплением по одному локусу при незначительных эффектах аллелей. Уоллес предложил изменить порядок экспериментального анализа, начав с создания полностью гомозиготной линии и индуцировав несколько случайных мутаций в одном из двух гомозиготных геномов. Затем можно сравнить между собой исходную гомозиготу, геном, гомозиготный по новым мутациям, и гетерозиготу между ними. Смелость этого предложения заключается в следующем. Во-первых, число индуцированных мутаций должно быть очень невелико, чтобы взаимодействие между локусами не играло существенной роли. Поэтому ожидаемый эффект должен быть небольшим. Во-вторых, этот метод служит односторонним тестом для гетерозиса, и отрицательные результаты не будут иметь смысла. Если бы гетерозигота по новой мутации в среднем превосходила и мутантную, и немутантную гомозиготы, то гетерозис был бы самым обычным явлением в природных равновесных популяциях. Следует помнить, что естественный отбор будет действовать как сито и насыщать популяцию гетерозисными мутациями, если они возникают. При отсутствии гетерозиса у гетерозигот по новым мутациям ничего доказать не удастся, так как может оказаться, что гетерозисные мутации составляют меньшинство новых мутаций и, таким образом, их эффекты затеряются в среднем. Но в *равновесной* природной популяции гетерозиготы могут преобладать вследствие насыщения, создаваемого естественным отбором. Уоллес надеялся в своих начальных предпосылках, что, даже если в среднем новые мутации не будут иметь преимущества в гетерозиготном состоянии, он сможет с помощью соответствующего статистического анализа вычислить долю индуцированных гетерозисных мутаций. Принимая во внимание множество допущений, необходимых при подобных анализах, и явную ограниченность их возможностей, при такой оценке вряд ли удастся получить достаточно определенные результаты.

Принцип данного экспериментального метода довольно прост. В F_2, полученном по стандартной схеме (рис. 2), некоторых самцов из какой-либо данной линии облучают рентгеновскими лучами в такой дозе, чтобы индуцировать несколько мутаций на хромосому. Облученных самцов скрещивают с их необлученными сестрами и получают обычное для F_3 расщепление, с той разницей, что потомки дикого типа не полностью гомозиготны по исследуемой хромосоме, а гетерозиготны по нескольким случайно мутировавшим локусам. В то же время необлученных самцов F_2 спаривают с их сестрами, чтобы получить в F_3 обычное выщепление гомозигот дикого типа. Эти особи дикого типа служат контролем и *полностью* гомозиготны, так как их отцы не подвергались облучению. Сравнение облученных «гомозигот» с контрольными позволяет выявить действие новых мутаций в гетерозиготном состоянии.

В действительности Уоллес разработал гораздо более сложную схему экспериментов. В его скрещиваниях маркерная хромосома не подвергалась облучению, а хромосома дикого типа до облучения была квазинормальной. Испытываемую хромосому он перевел на генотипический фон, который имела маркерная линия. Кроме того, он использовал два маркера, расщепляющихся в F_3. Последнее поколение, в котором проводился учет, расщеплялось на 4 генотипа:

Контроль: M_1M_2: $M_1/+_i$: $M_2/+_i$: $+_i/+_i$

Опыт: M_1/M_2: $M_1/+_i^*$: $M_2/+_i$: $+$: $+_i/+_i^*$,

где $+_i$ — определенная хромосома дикого типа, а $+_i^*$ — та же хромосома с несколькими индуцированными в ней мутациями. Результаты первых обширных экспериментов с применением рентгеновских лучей в дозе 500 Р дали следующие взвешенные средние жизнеспособностей в классах с двумя маркерами:

Контроль:	M_1/M_2	$M_1/+$	$M_2/+$	$+/+$
	1,000	1,094	1,146	1,008
Облученные:	M_1/M_2	$M_1/+^*$	$M_2/+$	$+/+^*$
	1,000	1,115	1,137	1,033

Примечательно *повышение* жизнеспособности $+/+^*$ на 2,5% по сравнению с $+/+$. Доза облучения (500 Р) была достаточна, чтобы вызвать заметные изменения жизнеспособности гомозигот только у 20% облученных хромосом. Таким образом, создается впечатление, что одна мутация вызывает очень сильный гетерозис.

Хотя эти результаты были впечатляющими и статистически значимыми, результаты дальнейших опытов оказались менее

удовлетворительными. В опытах, которые отличались от опытов Уоллеса некоторыми техническими деталями и в которых использовались гораздо более высокие дозы рентгеновских лучей, не было обнаружено никакого повышения средней приспособленности частично гетерозиготных особей, но не наблюдалось и заметного ее снижения (Мёллер и Фальк, 1961; Фальк, 1961). Полученные результаты не отличались значимо от данных Уоллеса, но вместе с тем они в среднем не подтвердили наличия гетерозиса. В дальнейшем Уоллес (1963) сам показал, что жизнеспособность заметно повышается при воздействии дозой 750 Р, но при дозе 2250 Р дальнейшего повышения не наблюдается. Однако неудавшаяся попытка Мёллера и Фалька обнаружить достоверное *снижение* приспособленности после очень высоких доз облучения противоречит обычному утверждению классической школы о полудоминантности большинства мутаций, а также о том, что большинство гетерозигот по хромосомам в природе гомозиготны лишь по нескольким мутациям, а все остальные их локусы гомозиготны по генам дикого типа.

В 1963 г. Уоллес подвел итоги очень большой серии экспериментов, включавших анализ 8189 культур и 2,5 млн. мух. Результатом этих экспериментов было небольшое (0,9%) статистически не значимое повышение жизнеспособности частично гетерозиготных особей по сравнению с необлученным контролем. Ясно, что первоначальное сообщение о 2%-ном преимуществе было сильно завышено и в настоящее время вызывает сомнение. Отсутствие какого-либо статистически достоверного подавления жизнеспособности у частично гетерозиготных особей имело бы такое же значение, как действительно положительный результат, если бы нам было известно, что число мутаций, индуцированных в экспериментах Уоллеса, было статистически значимым, но мы этого не знаем.

Сходные эксперименты провели Мукаи, Чигуза и Йошикава (1964, 1965), но в отличие от Уоллеса они использовали спонтанные мутации. Эти авторы сравнивали гомозиготы по хромосомам, накапливавшим спонтанные мутации на протяжении 32 поколений, с гетерозиготами по этим хромосомам и хромосоме, у которой жизнеспособность в гомозиготном состоянии не менялась в течение 32 поколений. При проведении сравнений на однородном генотипическом фоне относительная жизнеспособность гетерозигот составила 103,02 по сравнению с 99,92 для гетерозигот по 5 хромосомам, каждая из которых имела наилучшую жизнеспособность в гомозиготном состоянии: в среднем 84,12 для мутировавших гомозигот и 98,12 для «немутировавших» гомозигот. Спонтанные мутации, вредные в гомозиготном состоянии, очевидно становились благоприятными в гетерозиготном.

Когда такое же сравнение провели на гетерозиготном генотипическом фоне, этот кажущийся гетерозис исчез. Гетерозисный эффект новых мутаций на гомозиготном, но не на гетерозиготном генотипическом фоне вновь проявился в опытах с радиационными мутациями (Мукаи, Йошикава и Сано, 1966). Гетерозис после воздействия дозой 500 Р был равен 3%, и его эффект проявлялся гораздо сильнее, чем в опытах Уоллеса, при условии, что генотипический фон был гомозиготен по хромосомам, полученным из природных популяций. Гетерозис исчезал, и в сущности никакого значимого эффекта не было, если генотипический фон был гетерозиготным или если он был гомозиготным по какой-либо произвольно выбранной инбредной лабораторной линии.

На основании этих данных Мукаи утверждал, что существует некий «оптимальный» уровень гетерозиготности; такую же гипотезу высказал Уоллес (1958b) для объяснения своих результатов. Если обобщить данные Мукаи, то следует допустить значительные эпистатические взаимодействия уже иного типа, так как сверхдоминирование новых мутаций определяется не только *уровнем* гомозиготности, но и *идентичностью* гомозиготных геномов.

Какие же выводы можно сделать из всех этих опытов с новыми мутациями? Данные Фалька, Уоллеса и Мукаи по существу, если не статистически, отличаются друг от друга, а самые обширные и наиболее тщательно проанализированные эксперименты Уоллеса оставляют проблему открытой. Если существует оптимальный уровень гетерозиготности, то какой? Действительно ли несколько мутаций, индуцированных Уоллесом и Мукаи, приблизили геном к этому уровню? Если это так, то классическая школа реабилитирована, потому что даже в опытах Мукаи со спонтанными мутациями среднее число накапливающихся мутаций составляет 4—5 на хромосому, если использовать оценку 0,1411, данную Мукаи, как примерную частоту возникновения мутаций на хромосому за поколение для модификаторов жизнеспособности. Если между отдельными гомозиготами, образующими генотипический фон, и сверхдоминированием новых мутаций существуют особые эпистатические взаимодействия, то есть ли возможность оценить оптимальный уровень гетерозиготности? Принимая во внимание огромные усилия, которых потребовали эти эксперименты, и неопределенность полученных результатов, вряд ли можно надеяться, что подобная работа будет повторена, так что ее значение для проблемы гетерозиготности навсегда останется хотя и важным, но довольно двусмысленным.

ДАННЫЕ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОТБОРА

Необходимость оценки генотипической изменчивости организмов связана как с прошлым, так и с будущим. Чтобы восстановить исторические процессы, которые привели к современной дифференциации видов и популяций, мы должны знать, сколь они различны генетически и насколько велика индивидуальная изменчивость в популяциях. Эти же сведения понадобятся нам для разумного предсказания биологического будущего популяций и видов, особенно если нас интересует контролируемое разведение и улучшение сортов растений и пород животных. Прежде чем предпринимать утомительную и дорогостоящую программу селекции, необходимо как-то оценить генотипическую изменчивость — первое и, пожалуй, единственное правило растениеводства и животноводства. Если наследуемость признака в популяции, в которой собираются производить отбор, слишком низка, например 5% и ниже, то следует прибегнуть к особым формам отбора, например к посемейному отбору, или создать определенный режим содержания, при котором наследуемость повышается. В конечном счете аддитивная генотипическая изменчивость — это ключ к успеху в селекции, по крайней мере при индивидуальном отборе, и, по существу, при любой схеме селекции необходимо наличие определенной генотипической изменчивости. Если все локусы, контролирующие данный признак, генетически инвариантны или близки к этому, ни одна форма отбора, как бы остроумна она ни была, не приведет к успеху.

Эти рассуждения об отборе и изменчивости можно начать с прямо противоположного конца. Предположим, что в некой популяции проводится искусственный отбор и что этот отбор привел к изменению распределения фенотипов в популяции, которое передается по наследству. Из этого следует, что в данной популяции с самого начала имелось нетривиальное количество генотипической изменчивости по данному признаку. Можно даже утверждать, что в любом случае нас интересует только успех селекции и что оценка генотипической изменчивости несущественна, сколь скоро мы убедились в возможности селекции по данному признаку. При таком рассуждении упускается из виду то обстоятельство, что мы не можем предсказать, до каких пределов удастся вести отбор и характер изменения наследственности в процессе отбора, а поэтому для любой длительной программы улучшения животных и растений непременно потребуется информация о частотах аллелей и числе генов.

Если селекция оказалась успешной, то это доказывает наличие в популяции генотипической изменчивости, благодаря которой и мог быть достигнут успех, однако при этом нам не удается

узнать о генотипической изменчивости всего того, что нам нужно. История экспериментов и сельскохозяйственной практики свидетельствует о замечательно высокой частоте успеха при искусственном отборе. Хорошо известно (в сущности, это составляет одну из основ генетических знаний), что применение селекции обусловило сильнейшее изменение качественных и количественных признаков у культурных растений и домашних животных. Гораздо меньше говорят о том, что такое значительное увеличение продуктивности сельскохозяйственных культур и животных произошло в результате резких изменений в методах растениеводства и животноводства, в том числе применения удобрений, механизации и индустриализации сельского хозяйства. Но даже без учета этих огромных изменений внешней среды организмы можно отобрать по множеству разнообразных признаков. В табл. 16, составленной по двум сводкам, перечислены различные признаки домашних животных и кукурузы, которые обладают достаточной наследуемостью и изменчивостью для успешной селекции. Эти данные представлены только для примера и не претендуют на исчерпывающую полноту.

Таблица 16

Наследуемость ряда признаков у животных и растений (по данным Фальконера, 1964, и Брюбейкера, 1964)

Вид	Исходное значение h^2
Крупный рогатый скот	
Белая пятнистость у фризских коров	0,95
Процент жирности молока	0.6
Удойность	0,3
Частота зачатия в первую лактацию	0,01
Свиньи	
Толщина жира на спине	0,55
Длина тела	0,5
Вес на 180-й день	0,3
Величина помета	0,15
Овцы-мериносы	
Длина шерсти	0,55
Вес настриженной шерсти	0,4
Вес тела	0,35
Куры (белый леггорн)	
Вес яйца	0,6
Возраст начала яйценоскости	0,5
Яйценоскость в течение жизни	0,3
Вес тела	0,2
Жизнеспособность	0,1
Кукуруза	
Высота растения	0,70
Урожайность	0,25
Длина початка	0,17

Что доказывает эта таблица? Где те признаки, отбор по которым не принес успеха? Как указывает Диккерсон (1955), «Сообщения о слабом ответе на отбор у животных и в самом деле публикуются редко, возможно вследствие отсутствия энтузиазма со стороны редакторов или нежелания авторов публиковать отрицательные результаты!» Диккерсон оказался более объективным, чем большинство авторов, а его редактор не хмурил брови, когда он опубликовал сообщение об отсутствии результатов при селекции на жизнеспособность и продукцию яиц, о сомнительном успехе при попытке ускорить половое созревание и весьма слабых достижениях отбора на увеличение веса яиц, проводившегося на протяжении 20 лет в близкородственных линиях кур. Эти неудачи не были, однако, результатом потери аддитивной генотипической дисперсии для признаков, по которым велся отбор, так как оценки наследуемости для разных признаков, основанные на корреляции между родичами, колебались от 8 до 59%. Возможно, что причиной такого полного отсутствия успехов селекции были естественный отбор и отрицательные корреляции между признаками, а также значительные изменения внешней среды (некоторые годы были неблагоприятными для всех признаков). Число случаев, в которых отбор потерпел неудачу из-за недостатка генотипической изменчивости и сообщения о которых не публиковались, навсегда останется неизвестным. Из статьи Диккерсона ясно, что он не стал бы публиковать свои результаты, если бы причиной неудачи было всего лишь отсутствие генотипической изменчивости.

Мы стоим на более твердой почве, когда обращаемся к контролируемым модельным экспериментам отбора у дрозофилы. В популяционной генетике дрозофилы бытует мнение, что в гетерогенной популяции можно «отбирать все, что угодно». В самом деле, обыденность этой работы, ограниченность группы людей, работающих с дрозофилой, и существование эффективных каналов распространения информации (Drosophila Information Service и Конференции по дрозофиле) делают маловероятным, что неудача отбора по какому-либо признаку останется неизвестной. Конечно, о некоторых случаях, вероятно, не сообщается, однако самое главное в результатах изучения дрозофилы — не частота случаев успешного отбора по каждому отдельному признаку, а огромное *разнообразие* признаков, по которым можно проводить отбор. Следующий перечень, далеко не полный, приводится для того, чтобы продемонстрировать чрезвычайное разнообразие физиологических, поведенческих и морфогенетических процессов, которые в аутбредных популяциях имеют достаточно большую генотипическую дисперсию.

Размеры. Размеры крыльев и тела можно увеличить или уменьшить путем отбора с расхождением по линиям, отличаю-

щимся на 25% от первоначальных размеров после отбора в 15 поколениях (Робертсон и Рив, 1952). Кроме того, расхождение по длине крыльев может зависеть или от размеров клеток, или от их числа (Робертсон, 1959).

Число щетинок. Число как абдоминальных (Мазер и Харрисон, 1949), так и стерноплевральных (Тудей и Боэм, 1961) щетинок можно увеличить или уменьшить. Расхождение между линиями с высокими и низкими значениями после отбора в 25 поколениях достигает для абдоминальных щетинок $^2/_3$ первоначального, а в конечном счете расхождение линии доходит до 100% первоначального значения.

Скорость развития. После отбора в 11 поколениях получена разница в 1,2 дня между быстро и медленно развивающимися линиями (от яйца до имаго) при контрольном периоде развития 17,4 дня (Кларк, Смит и Сондхи, 1961).

Плодовитость и размеры яйца. Белл, Моор и Уоррен (1955) получили после 11 поколений отбора линии с повышенной и пониженной плодовитостью, расхождение между которыми составило 26 яиц на самку в день вместо 88 в исходной линии. Они получили также 13%-ное различие по размерам яйца.

Поведение. В норме у *D. pseudoobscura* наблюдается слабый отрицательный геотаксис и фототаксис при низких уровнях нервной активности, но путем отбора можно создать линии с резко выраженным положительным и отрицательным гео- и фототаксисом (Добржанский и Спасский, 1967). Отбор на предпочтительное спаривание можно провести, допустив свободное скрещивание в смешанной популяции из двух мутантных линий с последующим уничтожением всего гибридного потомства в каждом поколении. Таким путем, например, Найт, Робертсон и Уоддингтон (1956) изменили характер спаривания у мутантов *ebony* и *vestigial* от случайного 1 : 1 к такому, в котором отношение гомогаметного и гетерогаметного спаривания составило 1,6 : 1.

Некоторые внешние признаки. В норме у дрозофилы на голове имеется один передний и два задних глазка̀, а также две передние и четыре задние оцеллярные щетинки; однако путем отбора можно получить мух только с двумя задними глазка̀ми и четырьмя задними щетинками (Мэйнард Смит и Сондхи, 1960). Жилкование крыльев можно изменить путем отбора; например, после 22 поколений отбора была удалена задняя поперечная жилка (Милкмен, 1964) у 96% особей.

Некоторые «инвариантные» признаки. Многие признаки не проявляют фенотипической изменчивости в обычной генотипической и внешней среде. Если нарушить нормальный морфогенез шоковыми воздействиями (Уоддингтон, 1953) или в результате мутации (Рендел, 1959), то возникает фенотипическая изменчи-

вость, после чего можно начать отбор. Таким путем Уоддингтон получил популяции, в которых 80% особей имели жужжальца, трансформированные в рудиментарные крылья, а Рендел отобрал линии с 6 и больше скутеллярными щетинками вместо нормальных четырех.

Дисперсия. Признак можно отбирать не только по средней, но и по дисперсии без существенного изменения средней. В замечательной серии селекционных экспериментов Рендел (1967) показал, что распределение фенотипических классов в целом можно привести к любому произвольному виду с помощью отбора. Например, Рендел и Шелдон (1960) канализировали развитие таким образом, чтобы число скутеллярных щетинок было равно в среднем 2, удваивая пробит расстояния, охватываемого этим фенотипом. Более того, можно изменить как генотипическую изменчивость, так и изменчивость, обусловленную средой. Шарло (1964) проводил отбор на крайние классы (дизруптивный отбор) или на средние (стабилизирующий отбор) длины четвертой крыловой жилки, которая была укорочена в результате введения мутантного гена. Результаты отбора на протяжении 6 поколений представлены в табл. 17.

Таблица 17

Влияние отбора на изменчивость по длине четвертой крыловой жилки у *D. melanogaster* (по Шарло, 1964)

	Дисперсия			
	общая	аддитивная генотипическая	у одной мухи [1])	остаточная
Контроль	157,4	91,3	28,2	37,9
Стабилизирующий отбор	91,2	45,6	29,7	15,9
Дизруптивный отбор	510,9	449,6	26,8	34,5

[1]) Или независимая дисперсия. — *Прим. ред.*

В дальнейшем после отбора на протяжении еще 7 поколений общая дисперсия дизруптивной линии была 1100, а стабилизирующей — только 57.

Экспрессивность мутации. Эксперименты Мэйнарда Смита и Сондхи, Рендела и Шарло, описанные как отбор на выражение признака и на его изменчивость, показывают, что под влиянием отбора модификаторов можно изменить как средний эффект, так и доминирование главной морфогенетической мутации. Общеизвестно, что морфогенетические мутации у дрозофилы при длительном культивировании в лаборатории постепенно приближаются к дикому типу, но полное выражение можно

восстановить, если скрещивать мутантную линию с какой-либо неродственной линией и затем вновь выделить мутантную форму.

Чувствительность развития к внешней среде. Число глазных фасеток у дрозофилы зависит от температуры. Это особенно заметно в мутантной линии Bar. Уоддингтон (1960) отобрал линии, в которых различие по числу фасеток при высокой и низкой температуре было значительно меньше (11,0), чем в контроле (100,8).

Устойчивость. У дрозофилы неоднократно выделяли линии, устойчивые к ДДТ. В опытах с двумя повторностями Беннет (1960) после 15 поколений отбора получил устойчивые линии, для которых средняя летальная доза была в 30 раз выше, чем для контрольной линии, а также линии, в 5 раз более чувствительные, чем контрольная.

Генетическая система. У дрозофилы при помощи отбора можно коренным образом изменить даже способ размножения или характер рекомбинации. Хотя род *Drosophila* обычно размножается половым путем, Карсон (1967) удалось вывести партеногенетическую линию *D. mercatorum*, в которой 6,4% яиц успешно развивались без оплодотворения и давали фертильных самок. Частота партеногенеза в линиях, не подвергавшихся отбору, была порядка 10^{-3}.

Возможно, более существенны результаты, полученные при отборе на увеличение и уменьшение общего количества рекомбинации в произвольно выбранных участках третьей хромосомы дрозофилы (Чинничи, 1971a, b). В то время как нормальная длина участка на карте равна 15,4 единицы, отбор увеличивает ее до 22,1 или уменьшает до 8,5, совершенно не затрагивая рекомбинацию в участках, лежащих за пределами отбираемого. Более того, генетический контроль рекомбинации, по-видимому, распространяется по всему геному. Еще более поразительное увеличение в тех же хромосомах получил Кидуэлл (1972), который удвоил частоту рекомбинации в центромерном участке после отбора на протяжении всего лишь 12 поколений.

В сущности, у дрозофилы нет ни одного признака — морфогенетического, физиологического, поведенческого или цитологического, — на который нельзя было бы вести отбор. Известна только одна неудача — при попытке Мэйнарда Смита и Сондхи отобрать признак по его левостороннему проявлению. Однако этим ученым удалось все же усилить асимметрию, хотя это была флуктуирующая асимметрия, без тенденции к смещению влево или вправо.

Принимая во внимание необычайное разнообразие возможных ответов на отбор, можно с большой долей уверенности считать, что в природных популяциях существует генотипическая

изменчивость, связанная со всеми аспектами физиологии и развития организмов. Хотя нельзя считать доказанным, что в каждой отдельной популяции генотипической изменчивости подвержены все признаки, однако следует отметить, что никто не предпринимал специальных поисков подходящих популяций для проведения каждого селекционного эксперимента. Наоборот, исследователи брали любой имевшийся под руками материал. Таким образом, мы имеем основания считать, что любая аутбредная популяция или группа от скрещивания между неродственными линиями обладает достаточной изменчивостью почти по любому признаку, чтобы сделать возможным эффективный отбор.

Кроме того, генетическая изменчивость в отношении разных признаков связана, по-видимому, с разными группами локусов. Об этом свидетельствуют результаты экспериментов, в которых велся отбор по двум разным группам щетинок в одной и той же популяции (Сен и Робертсон, 1964). Отбор по числу абдоминальных и стерноплевральных щетинок проводили тандемно (в чередующихся поколениях), независимо (одновременно в каждом поколении) и по индексу (значения двух признаков складывались, образуя один индекс). Полученные результаты сравнивали с действием раздельного отбора по этим двум признакам в отдельных линиях. В табл. 18 показана реализованная наследуемость для каждого признака при разных схемах отбора. Очевидно, для признаков не имеет значения, отбирают ли их вместе или отдельно. Следовало бы провести дополнительные эксперименты такого рода, а также выяснить влияние длительного отбора по одному признаку на поведение при отборе какого-либо другого признака.

Таблица 18

Реализованная наследуемость в четырех схемах отбора по абдоминальным и стерноплевральным щетинкам у *D. melanogaster* (Сен и Робертсон, 1964)

Схема отбора	Абдоминальные щетинки	Стерноплевральные щетинки
Тандемная	0,37	0,45
По индексу		
повторность *A*	0,25	0,32
повторность *B*	0,32	0,30
Независимая		
повторность *A*	0,34	0,40
повторность *B*	0,26	0,29
Раздельная	0,21	0,32

Вообще результаты экспериментов по искусственному отбору остаются наиболее убедительными доказательствами широкого

распространения генотипической изменчивости среди генов, связанных с признаками, имеющими адаптивное значение. Однако эти результаты не доказывают существования большого числа расщепляющихся генов, влияющих на определенный признак. Иногда ошибочно считают, что медленная и постоянная реакция на отбор какого-либо количественного признака служит доказательством расщепления по многим генам с небольшими эффектами. Но дело, конечно, не в этом. Нельзя составить себе представления о числе расщепляющихся локусов по скорости ответа на отбор. Даже один локус может давать медленную и постоянную реакцию, если наследуемость низкая или альтернативные аллели близки к закреплению в популяции. Тем не менее если можно сравнительно легко отобрать почти любой признак в любой популяции, то, несомненно, в природных популяциях расщепляется огромное число генов с разными функциями, даже если в сумме эти гены и не составляют значительной части всего генома. Конечно, классическая гипотеза в наиболее крайнем выражении, согласно которому в гетерозиготном состоянии находится только небольшая группа редких мутаций, не соответствует результатам отбора. По всей вероятности, некоторое довольно большое число локусов, влияющих на адаптивные морфологические и физиологические признаки, расщепляется по аллелям, встречающимся в популяции с промежуточными частотами.

Глава 3

ГЕННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ В ПРИРОДНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

МЕТОДОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА

Охарактеризовав попытки измерить изменчивость как борьбу между двумя противоположными взглядами — классической и балансовой гипотезами популяционной генетики, — я несколько затуманил лежащую в ее основе проблему: создание функционального целого из теории и наблюдения. Допустим, что опыты Уоллеса и Мукаи бесспорно доказывали бы, что новые мутации в среднем проявляют гетерозис или же что мы нашли данные разнообразных селекционных экспериментов абсолютно неотразимыми. В таком случае мы приняли бы балансовую гипотезу и признали бы существование огромной гетерозиготности по большинству локусов. Однако даже и в этом случае мы не приблизились бы к динамически и эмпирически достаточному генетическому описанию популяций.

Знание того, что популяция в целом высокогетерозиготна, ничего не скажет нам о том, с какой скоростью происходит естественный отбор или как далеко он может зайти в смысле изменения данного признака, и не позволит сделать никаких выводов ни о прошлом популяций и географических рас, ни о генетических процессах при видообразовании. Ответы на эти последние вопросы, которые заключают в себе цель, стоящую перед генетиками-эволюционистами, требуют оценки величин, которые возникли в теории популяционной генетики; они требуют характеристики *генных частот*. Если нельзя определить частоту альтернативных аллелей в разных локусах, в разных популяциях и в разные периоды истории данной популяции, то вся теория популяционной генетики остается абстрактным упражнением. Мы не можем пройти мимо того факта, что теория эволюционной генетики — это теория исторических изменений частот генотипов. А в таком случае частоты генотипов и их изменения в пространстве и времени также должны входить в сферу интересов эволюционной генетики.

Я уже подробно обсуждал (стр. 32) глубокие конструктивные трудности, с которыми мы сталкиваемся при любой попытке вычислить частоты аллелей для эволюционно существенной

изменчивости. Для фенотипов, важных в эволюционном отношении (таких, как размер, форма, уровень обмена, вероятность выжить и оставить потомство), средние эффекты генных замещений невелики по сравнению с изменчивостью, обусловленной изменениями во внешней среде. Однако для того, чтобы можно было проводить подсчет генотипов в популяции, фенотипические различия, вызванные аллельными замещениями, должны быть достаточно велики, создавая возможность четкого разделения особей на генотипические классы. Любой метод учета генотипов в популяции должен удовлетворять следующим требованиям.

1. Фенотипические различия, вызванные замещением в каком-либо локусе одного аллеля другим, должны быть распознаваемы как несомненное различие между *особями.*

2. Аллельные замещения в одних локусах должны быть отличимы по своему действию от замещений в других локусах.

3. Все или подавляющее большинство аллельных замещений в данном локусе должны быть распознаваемы и отличимы друг от друга независимо от интенсивности или диапазона их физиологического действия.

4. Изучаемые локусы должны представлять собой случайную выборку генов в отношении их физиологического действия и величины генотипической изменчивости, существующей в данном локусе.

Требования *1* и *2*, в сущности, сводятся к требованию взаимнооднозначного соответствия между фенотипом и генотипом, с тем чтобы обычный менделевский анализ можно было проводить по фенотипам, а частоты аллелей в популяциях оценивать путем простого подсчета особей. Важно иметь возможность выявлять генные замещения даже в гетерозиготном состоянии, т. е. чтобы не было полного доминирования. Хотя менделевский анализ, очевидно, можно проводить и при полном доминировании аллелей (как это делал Мендель), доминирование затрудняет взятие выборки из популяции и вводит ошибку выборки. Если, например, какой-либо доминантный аллель встречается в популяции с частотой 0,8, а 10 разных рецессивных аллелей — с частотой 0,02 каждый, то доминантный фенотип достигнет 96% в популяции и ни одна из рецессивных гомозигот или их комбинаций не достигнет частоты 0,1%. В любой достаточной выборке изменчивость по данному локусу значительно недооценивалась бы, и, например, в выборке из 100 особей вероятность того, что все они будут иметь доминантный фенотип, составила бы 30%.

Для того чтобы можно было удовлетворить требование *3*, обнаруживаемая изменчивость должна служить «материалом

для эволюции», генетической основой тонких изменений в развитии и физиологии, которые составляют самое существо эволюционного процесса. Это требование на первый взгляд противоречит требованиям *1* и *2* и заложено в основу нашей методологической проблемы.

Требование *4* связано с отсутствием надежды на то, что мы когда-либо получим возможность охарактеризовать десятки или сотни тысяч генов в геноме того или иного высокоорганизованного существа. Поэтому мы должны уметь выбрать относительно небольшое число локусов, по которым можно составить себе представление о характере и величине генотипической изменчивости в геноме в целом. На первый взгляд это требование парадоксально, поскольку для того, чтобы его выполнить, выбор локусов следует производить безотносительно к их изменчивости в популяции. Точная оценка степени гетерозиготности в популяции должна включать пропорциональную выборку инвариантных локусов. Однако генетика построена на *различиях*. Если бы все организмы были идентичны и не проявляли наследственной изменчивости, генетика перестала бы существовать как наука; генетических проблем просто не было бы. В то время как первое и второе требования противоречат третьему, четвертое требование противоречит менделевской генетике в целом. Не удивительно, что попытки измерить изменчивость оказались такими безуспешными.

Типы изменчивости, обсуждавшиеся в гл. 2, по тем или иным причинам не могут удовлетворить всем требованиям необходимого нам метода. Видимые мутации и летали хорошо согласуются с требованиями *1* и *2*, хотя проблемы доминирования и необходимость проверять летали (и даже видимые мутации) на аллелизм делают учет генов утомительным занятием. Однако летали и видимые мутации не представляют собой ни случайных выборок аллельных замещений, ни случайных выборок локусов, так как они обладают слишком резко выраженным эффектом. Это возражение относится также к классическим примерам полиморфизма по видимым признакам, таким, как полосатость раковины у моллюсков (Ламотт, 1951), полиморфизм узоров окраски у бабочек (Форд, 1953) и божьих коровок (Тимофеев-Ресовский, 1940), а также биохимический полиморфизм по серповидноклеточной анемии или талассемии у человека, находящийся под сильным давлением естественного отбора (Эллисон, 1955). Вопрос о возможности экстраполяции от видимых и летальных мутаций к замещениям со слабым действием и о разумности такой экстраполяции лежит в основе разногласий между классической и балансовой школами. Вместе с тем распределения по жизнеспособности и плодовитости,

связанные с хромосомами, безусловно, включают широкий диапазон как резко выраженных, так и незначительных эффектов, но метод хромосомной репликации не дает возможности выявлять замещение одного аллеля в одном локусе (требование *1*) и был специально разработан с учетом того факта, что генотип каждой отдельной особи не может быть полностью охарактеризован (требование *2*).

Некоторое представление о том, какими должны быть данные, которые соответствовали бы нашей методологической программе, можно получить при изучении полиморфизма по группам крови у человека. Метод выявления этого полиморфизма — реакция со специфической антисывороткой — разрешает методологическое противоречие между требованием четкого менделирования локусов и требованием случайной выборки аллельных эффектов. Разделение особей по генотипам на основании определения группы крови бесспорно, если не считать некоторых проблем доминирования, и локусы групп крови невозможно спутать. Физиологическое и морфогенетическое значение групп крови у человека неизвестно, но метод определения группы крови зависит не от ее физиологического действия, а только от молекулярной конфигурации гликолипидов, входящих в состав мембран эритроцитов. По-видимому, различия между гликолипидами — прямой результат мелких различий по гликозилтрансферазам, кодируемым генами групп крови, и, таким образом, первичные генные эффекты выявляются безотносительно к последующим биологическим эффектам веществ группы крови. Хотя иммунная реакция, несомненно, позволяет обнаруживать даже небольшие изменения в молекулярной конфигурации, мы не уверены, что она выявляет все изменения. На каждой отдельной стадии развития метода те или иные генетические изменения оставались незамеченными. Так, например, различия между подгруппами A_1 и A_2 были установлены лишь по прошествии 30 лет после открытия групп крови АВО.

К сожалению, метод определения групп крови с помощью реакции антиген — антитело исключает возможность выполнения требования *4* методологической программы, потому что обнаружение локуса, определяющего данное вещество группы крови, целиком зависит от существования у него какого-то отличия от других таких веществ. Всего обнаружено 33 гена, кодирующих группы крови, потому что был известен по крайней мере один вариант для каждого гена. А сколько существует генов, для которых не обнаружено вариантов? Поскольку выявление той или иной группы крови зависит от изменчивости антигенов в пределах данной группы, мы этого знать не можем. И вновь мы убеждаемся, что методологическая программа предъявляет слишком строгие требования.

МЕТОД

Решению стоящей перед нами дилеммы может помочь молекулярная генетика. Совершенно ясно, что нуклеотидная последовательность структурного гена с высокой степенью точности транслируется в последовательность аминокислот, составляющих полипептидную цепь [1]. Поэтому, если оставить в стороне избыточные нуклеотидные замещения, любое изменение в последовательности оснований в молекуле ДНК будет отражено в виде замещения, делеции или добавления аминокислоты в полипептидной цепи, кодируемой геном, в котором произошло изменение. Поскольку фермент или структурный белок формируется из полипептидных цепей, кодируемых одним или иногда двумя генами, любое изменение последовательности аминокислот фермента или структурного белка непосредственно отражает замещение аллеля в локусе, кодирующем измененный полипептид. Более того, если особь гетерозиготна, то появятся обе формы фермента или другого белка, так как обе формы гена будут транскрибироваться и транслироваться в белок. Исключениями из этого правила недоминирования служат мутации, терминирующие цепь, или другие изменения ДНК, которые прерывают или подавляют транскрипцию или трансляцию (они составляют только 3% всех одноступенчатых замещений оснований), и редкие крупные делеции.

Аминокислотная последовательность белков — это фенотип, который удовлетворяет всем требованиям методологической программы. Любое единичное замещение аллеля четко выявляется, так как оно приводит к дискретному изменению фенотипа (замещению, делеции или добавлению аминокислоты). За исключением изменений, приводящих к избыточности кода, которые не имеют отношения к нашей проблеме, каждое замещение заметно отличается от других, и генные эффекты разных локусов нельзя спутать друг с другом, так как они кодируют разные белки. Что же касается физиологического или морфологического эффекта замещения аллеля, то он может оказаться сколь угодно малым и факторы внешней среды могут очень поразному взаимодействовать с продуктами генов при определении общего фенотипа организма; это взаимодействие, однако, не имеет отношения к определению генетических различий. Противоречие между дискретными фенотипическими эффектами, необходимыми для менделевской генетики, и тонкими фенотипическими различиями, имеющими значение для эволюции,

[1] Но не обязательно с *абсолютной* точностью. Так, например, гены-супрессоры, как известно, через кодируемые ими необычные транспортные РНК вносят много помех в трансляцию всех других генов.

разрешается благодаря прямому исследованию генных продуктов, а не их физиологических и морфологических проявлений.

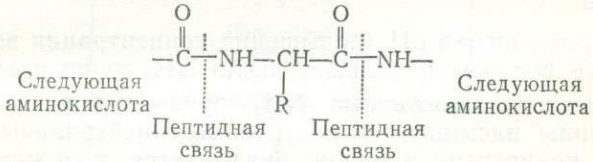
Наконец, кажущийся парадокс, связанный с попыткой обнаружить инвариантные гены, также удается разрешить. Большинство ферментов и белков — продукты отдельных генов, хотя некоторые, например гемоглобин и лактатдегидрогеназа у позвоночных, могут состоять из полипептидных цепей, контролируемых разными генами и соединенных ковалентными или более слабыми связями. Если какой-либо белок имеет в данной популяции неизменную структуру, его можно рассматривать в первом приближении как фенотипическое проявление некоего инвариантного гена, хотя на самом деле это может указывать на присутствие двух инвариантных генов. Молекулярная генетика, исходя из того, что один ген соответствует одному полипептиду и, таким образом, в большинстве случаев одному белку, создает возможность обнаружения инвариантных генов. Генетика, которая начинала с анализа передачи по наследству различий между организмами, достигла стадии, в которой она больше не зависит в своих выводах от этих различий. Условия, которые были необходимы для развития генетики в прошлом, устранены теми самыми успехами, которые были достигнуты благодаря этим условиям.

Как можно превратить эти теоретические знания об аминокислотной последовательности белков в практическую программу измерения изменчивости? В настоящее время еще нет возможности использовать первичную последовательность аминокислот в белках непосредственно как фенотип. Для установления фенотипа данной особи по отдельному локусу потребовалось бы сначала получить данный белок в высокоочищенном виде, а затем определить его аминокислотную последовательность или хотя бы изучить его методом «отпечатков пальцев». Современные методы еще не достигли такого совершенства, чтобы эту процедуру можно было проводить на сотнях особей для всех содержащихся в них белков без чрезмерной затраты труда. Мы вынуждены ограничиваться рассмотрением только тех характеристик белков, которые чувствительны к замещениям отдельных аминокислот и вместе с тем дают возможность достаточно быстро обследовать большое число особей и многие белки.

Один из возможных подходов достигается иммунологическими методами, которые дают возможность с помощью стандартной антисыворотки, специфичной к определенному высокоочищенному и гомогенному белку, выявлять наличие этого белка в неочищенных образцах. При этом мы сталкиваемся с двумя трудностями. Во-первых, хотя выявить отличия от стан-

дарта, возможно, и удастся, однако охарактеризовать различия между вариантами гораздо труднее, а отличить гомозиготы от гетерозигот просто невозможно. Во-вторых, реакции антиген — антитело, выявляющие замещения отдельных аминокислот, отличаются количественно, а не качественно, так что четкое и простое различие в последовательности аминокислот превращается в непрерывно варьирующий признак. Например, Солти (1961) попытался использовать микровариант методики связывания комплемента для характеристики генетической изменчивости лактатдегидрогеназы у лягушек. И хотя ему удалось четко продемонстрировать гетерогенность в пределах одной популяции и между разными популяциями, разрешающая способность метода была недостаточной для разделения генотипов.

Альтернатива этой биологической схемы определения заключается в использовании физико-химических свойств белков, и именно к ней обратились генетики. Полипептидную цепь из аминокислот в общей форме можно представить в виде



где R-группа специфична для каждой аминокислоты. 20 обычных аминокислот по свойствам R-групп делятся на три класса; 16 из них имеют незаряженные (неполярные) R-группы и электростатически нейтральны. У двух аминокислот, аргинина и лизина, поддерживается динамическое равновесие между двумя формами аминогруппы — нейтральной и положительно заряженной — в зависимости в концентрации водородных ионов в среде:

$$H^+ + —C—NH_2 \rightleftarrows C—NH_3^+.$$

В третий класс входят аспарагиновая и глутаминовая кислоты, у которых поддерживается динамическое равновесие между двумя формами карбоксильной группы — нейтральной и отрицательно заряженной:

$$H^+ + —C(=O)—C—C^- \rightleftarrows —C—C(=O)—OH.$$

Полипептид, построенный из смеси аминокислот этих трех типов, будет иметь суммарный положительный или отрицатель-

ный заряд в зависимости от баланса зарядов и упаковки молекулы.

Классификация аминокислот на основе природы их R-групп (в скобках приведены принятые сокращения)

Нейтральные
Аланин (Ала)
Аспарагин (Асн)
Цистеин (Цис)
Глутамин (Глн)
Глицин (Гли)
Гистидин (Гис)
Изолейцин (Иле)
Лейцин (Лей)
Метионин (Мет)
Фенилаланин (Фен)
Пролин (Про)
Серин (Сер)
Треонин (Тре)
Триптофан (Три)
Тирозин (Тир)
Валин (Вал)

Основные (положительные)
Аргинин (Арг)
Лизин (Лиз)

Кислые (отрицательные)
Глутаминовая кислота (Глу)
Аспарагиновая кислота (Асп)

По мере уменьшения pH (повышения концентрации водородных ионов) все большее и большее число NH_2-групп превращается в положительно заряженные NH_3^+-группы, тогда как кислые COO^--группы насыщаются и становятся нейтральными. В результате полипептид в целом оказывается положительно заряженным. Обратная картина наблюдается при увеличении pH (понижении концентрации водородных ионов). Точка, в которой положительный и отрицательный заряды точно уравновешены, так что полипептид оказывается нейтральным, называется изоэлектрической точкой; для большинства животных белков она лежит в слабощелочной области, вблизи pH 8.

Если изменение аллеля в локусе приводит к замене аминокислоты, принадлежащей к одному классу, на аминокислоту другого класса, то изменяется и изоэлектрическая точка белка, и его суммарный заряд при любом данном значении pH. Например, замена в молекуле ДНК кодона ААЦ на кодон ААА приведет к замещению нейтрального аспарагина положительно заряженным лизином. К еще более резкому изменению — замещению положительно заряженного лизина отрицательно заряженной глутаминовой кислотой — приведет замена ААГ на ГАГ. Подобные изменения суммарного заряда можно использовать для разделения белков, а следовательно, и для идентификации аллельных форм одного гена. Такое разделение достигается методом *гель-электрофореза.*

На рис. 7 показана схема типичного прибора для гель-электрофореза. Он состоит из пластины, на которую нанесен гель (крахмал, агар или какой-либо синтетический полимер); на

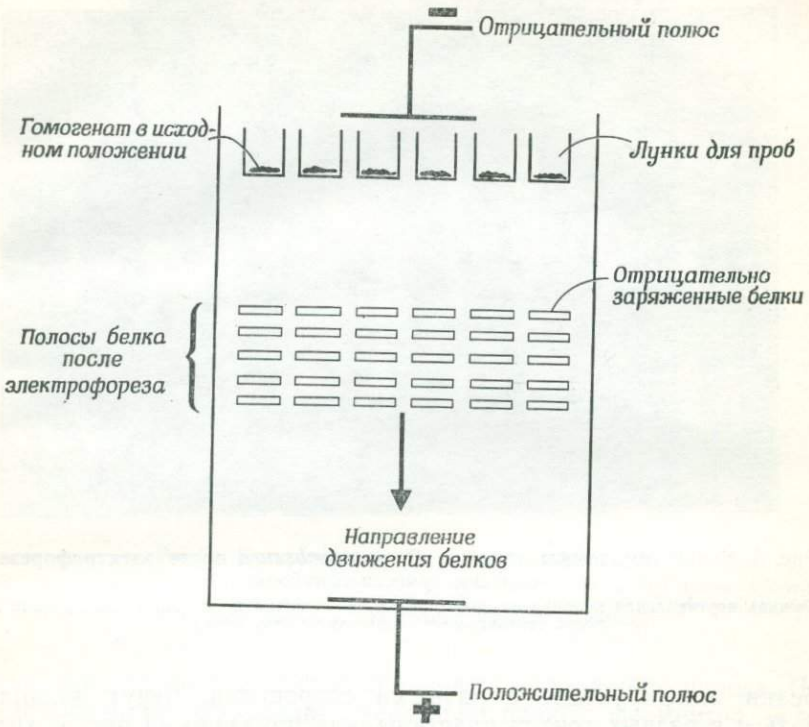


Рис. 7. Схема аппарата для вертикального гель-электрофореза.

концы пластины подведен электрический ток противоположных знаков. Исследуемую пробу наносят на один конец геля, и заряженные молекулы под влиянием электрического поля начинают перемещаться по гелю. Пластина с гелем окружена охлаждающей рубашкой, чтобы предотвратить перегрев, который привел бы к денатурации белка. Обычно кусочек ткани или, если речь идет о дрозофиле, целую особь гомогенизируют, чтобы разрушить клетки, удаляют твердые части центрифугированием или каким-либо другим способом, а жидкую фазу, содержащую смесь растворимых белков, помещают в лунки на одном из концов геля. Значения pH геля и гомогената подбирают таким образом, чтобы он был слабощелочным по отношению к изоэлектрической точке белка; в результате белок будет заряжен отрицательно и будет мигрировать к положительному полюсу прибора. Скорость миграции любого белка зависит от размеров и суммарного заряда молекулы. Если через гель в течение 1—2 ч пропускают ток высокого напряжения, то

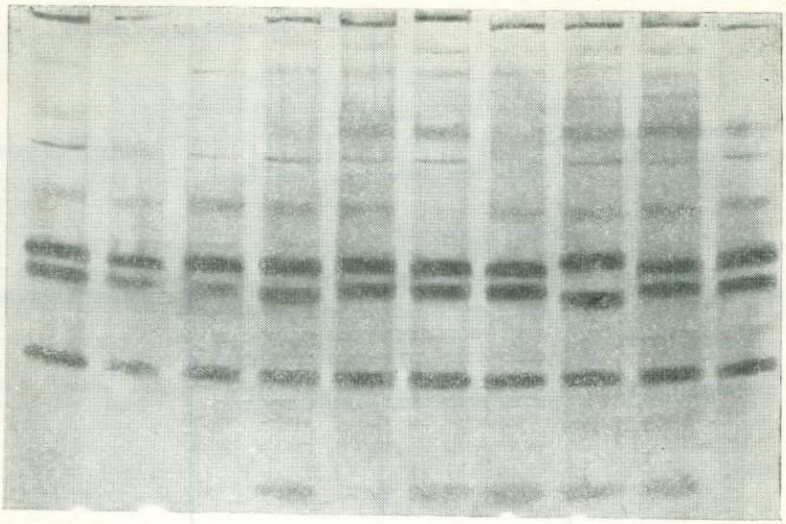


Рис. 8. Белки гемолимфы личинки *D. pseudoobscura* после электрофореза и окраски кумасси голубым.

Каждая вертикальная колонка содержит белки одной личинки, а каждая поперечная полоска соответствует индивидуальному белку.

белки, мигрирующие с разными скоростями, будут накапливаться в разных точках пластины, как показано на рис. 7, хотя, конечно, они остаются невидимыми. Затем возникает проблема их выявления.

Высокие концентрации белков можно выявить, окрашивая гель любым красителем для белка. На рис. 8 показаны результаты электрофореза образцов, приготовленных из личинок *D. pseudoobscura*. Полосы весьма многочисленны, а их идентичность для образцов, полученных из разных личинок, свидетельствует о высокой воспроизводимости метода.

Однако ферменты обычно присутствуют в таких низких концентрациях, что их не удается выявить в одной мухе или кусочке ткани с помощью стандартных методов окраски белков. Для того чтобы выявить тот или иной фермент, пластину с гелем погружают в ванну, содержащую субстрат этого фермента и краситель, который связывается или окрашивается в месте расщепления субстрата. Например, бесцветная окисленная форма красителя может переходить в окрашенную восстановленную в результате присоединения электронов, которые отщепляются при диссоциации дегидрогеназы и ее кофактора. Есть и более сложные реакции, содержащие различные промежуточные звенья, однако принцип всегда одинаков: в месте кон-

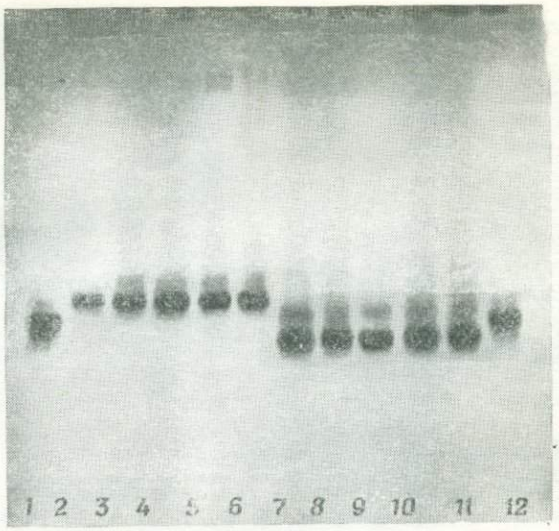


Рис. 9. Эстеразы взрослых *D. pseudoobscura*.

Образец *1* — стандартная линия; образцы *2—6* — пять особей из другой линии; образцы *7—11* — пять особей из третьей линии; образец *12* — стандартная линия (Хэбби и Левонтин, 1966; перепечатано с разрешения журнала Genetics).

центрации фермента на геле появляется окрашенная полоса. На одном геле можно выявить несколько разных ферментов, если условия реакций взаимно не исключают или не подавляют друг друга. На рис. 9 представлены колонки гелей, окрашенных на присутствие эстераз у взрослых *D. pseudoobscura*. Каждый образец соответствует отдельной мухе. Образцы *1* и *12* получены от стандартной линии, а образцы *2—6* и *7—11* — от двух разных гомозиготных линий. Мы снова убеждаемся в высокой воспроизводимости результатов в пределах одной линии и в наличии четких межлинейных различий, которые появляются, как показал дальнейший анализ, в результате аллельных различий по одному локусу. Таким образом, электрофоретическая подвижность ферментов представляет собой воспроизводимый фенотипический признак, отражающий дискретные, ясно выраженные различия между генотипами.

Этот метод позволяет не только различать разные гомозиготы, но и отделять их от гетерозигот. На рис. 10 даны результаты сравнения особей из линии *D. pseudoobscura*, расщепляющейся по локусу *эстераза-5*. Образец *1* представляет собой гомозиготную стандартную линию, которая несет аллель $est\text{-}5^{1,00}$, где *1,00* выражает относительную электрофоретическую подвижность белка, контролируемого данным аллелем.

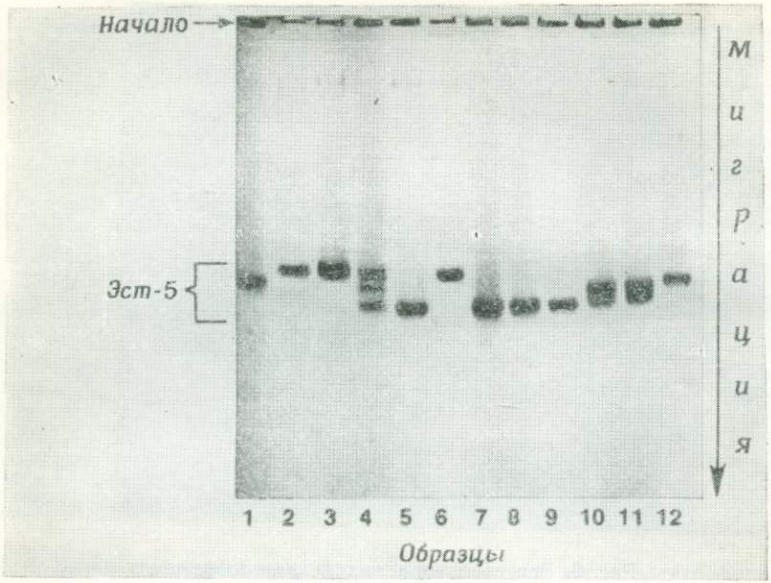


Рис. 10. Эстеразы взрослых *D. pseudoobscura* (Хэбби и Левонтин, 1966; перепечатано с разрешения журнала Genetics).

Образец *1* — стандартная линия $est\text{-}5^{1,00}/est\text{-}5^{1,00}$. Образцы *2* и *3* — $est\text{-}5^{0,95}/est\text{-}5^{0,95}$; образец *4* — $est\text{-}5^{0,95}/est\text{-}5^{1,12}$; образец *5* — $est\text{-}5^{1,12}/est\text{-}5^{1,12}$; образец *6* — $est\text{-}5^{0,95}/est\text{-}5^{0,95}$.

Образцы *2*, *3* и *6* содержат более медленные белки, однако образец *5* движется быстрее, чем стандарт. Образец *4* дает три полосы: две идентичные, соответствующие быстрой и медленной формам, и одну промежуточную. Дальнейший генетический анализ особей из линии, от которой получен последний образец, показал, что здесь происходит расщепление по двум аллелям, $est\text{-}5^{0,95}$ и $est\text{-}5^{1,12}$ и что образец *4* — гетерозигота $est\text{-}5^{0,95}/est\text{-}5^{1,12}$. Наличие промежуточной полосы у этого гибрида указывает на димерность эстеразы-5, так что гетерозиготы синтезируют три типа димеров: гомодимер *0,95—0,95* с такой же подвижностью, что и димер гомозиготы $est\text{-}5^{0,95}/est\text{-}5^{0,95}$; гомодимер *1,12—1,12* с такой же подвижностью, что и димер гомозиготы $est\text{-}5^{1,12}/est\text{-}5^{1,12}$, и гетеродимер *0,95—1,12* с промежуточной подвижностью. Даже если рассматриваемый фермент представляет собой мономер, так что «гибридные» молекулы не образуются, гетерозигота тем не менее будет продуцировать две различные формы фермента, каждая из которых соответствует одной из гомозигот. Доминирования на уровне синтеза полипептидов не существует, и каждый аллель гетерозиготы функцио-

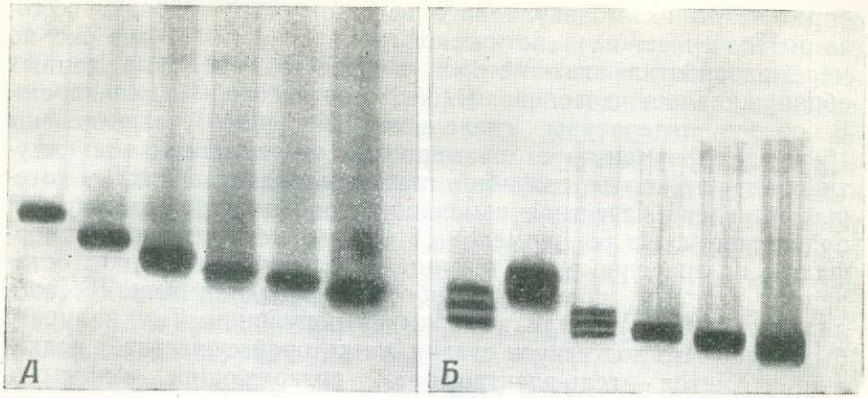


Рис. 11. Фенотипы аллоферментов (Хэбби и Левонтин, 1966).
А. Гомозиготы по 6 различным аллелям локуса *эстераза-5* у *D. pseudoobscura*. *Б*. Несколько различных гетерозигот по аллелям.

нирует независимо, синтезируя свой продукт. Формы ферментов, продуцируемые разными аллелями одного локуса, Пракаш, Левонтин и Хэбби (1969) назвали *аллоферментами* или *аллозимами*, чтобы отличать их от более общего класса изоферментов, или изозимов, которые представляют собой различные молекулярные формы одного фермента, возникающие по самым разным причинам (Маркерт и Меллер, 1959). На рис. 11, *А* показаны аллоферменты гомозигот по шести разным аллелям из популяции *D. pseudoobscura*, а на рис. 11, *Б* — гетерозиготные комбинации между ними. Если подвижность двух аллоферментов почти одинакова, то три гетерозиготные полосы сливаются в одну толстую, и их невозможно различить. Тем не менее гетерозиготы отличаются от гомозигот.

ПЕРВЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА

Четвертый пункт нашей методологической программы требует, чтобы учет локусов был случайным по отношению ко всей изменчивости, присутствующей в популяции. Единственное условие для приложения метода электрофореза структурных белков и ферментов к проблеме величины гетерозиготности в природных популяциях — это достаточно большой набор цветных реакций «фермент — субстрат», которые были разработаны для других целей, не связанных с исследованием полиморфизма. К 1964 г. уже существовал довольно большой набор таких реакций, разработанных для исследования ферментов в онтогенезе, их тканевой локализации, чувствительности к ингибиторам,

определения их молекулярного веса, очистки — словом, всего, за исключением их генетической изменчивости. И все же по мере разработки этих методов в качестве побочных данных обнаруживалось довольно много генетической изменчивости. В обзоре литературы, сделанном Шоу (1965), перечислены 16 разных ферментов от примерно 20 видов организмов (жгутиковых, насекомых, амфибий, птиц и млекопитающих), у которых выявлена известная изменчивость по электрофоретической подвижности. Из 58 примеров 35 были описаны как «полиморфизм», но значение этого термина в большинстве случаев оставалось неясным, поскольку либо не проводили генетического анализа, либо не брали выборки из популяции. Тем не менее было ясно, что достигнута стадия, на которой существует подходящий метод — гель-электрофорез, позволяющий выполнить точную методологическую программу, необходимую для ответа на основной вопрос эволюционной генетики.

Две группы исследователей одновременно и совершенно независимо решили провести оценку гетерозиготности и распределения аллелей в популяциях с помощью обширных обследований электрофоретической изменчивости по случайно выбранным белкам и ферментам. Одна группа, в Лондоне, изучила 10 случайно выбранных ферментов человека у населения Англии (Харрис, 1966); 3 из них оказались полиморфными. Для кислой фосфатазы эритроцитов было обнаружено 3 аллеля с частотами 0,35; 0,60 и 0,04; для фосфоглюкомутазы — 2 аллеля с частотами 0,74 и 0,26; для аденилаткиназы (еще не до конца проанализированной к 1966 г.) — 2 аллеля с частотами 0,05 и 0,95. Доли особей, гетерозиготных по этим локусам, составляли 0,509; 0,385 и 0,095 соответственно. После усреднения этих данных с данными по 7 мономорфным локусам оценка гетерозиготности у населения Англии была равна 0,099.

Вторая группа, в Чикаго, провела более обширные исследования на *D. pseudoobscura*, изучив 8 ферментов и 10 белков личиночной гемолимфы (Хэбби и Левонтин, 1966; Левонтин и Хэбби, 1966). Работа была начата не с непосредственного обследования природных популяций, а с предварительного изучения 43 линий, полученных от отдельных оплодотворенных самок из 5 природных популяций. Из этих линий 22 содержались в лаборатории примерно 5 лет (75 поколений), а остальные 10 представляли собой F_2 и F_3 от вновь отловленных диких самок.

В табл. 19 приведены подробные результаты этого исследования. Прежде всего бросается в глаза огромная генотипическая изменчивость в этих линиях. Из 18 локусов 7 имеют электрофоретические варианты, из которых 5 представлены тремя и большим числом аллелей. Эта изменчивость тем более пора-

зительна, что число обследованных линий было невелико и что все изменчивые локусы, кроме локуса *щелочная фосфатаза-1* имели по нескольку вариантов из нескольких популяций. Несомненно, изменчивость широко распространена в природных популяциях. Интересная особенность этой изменчивости — сохранение расщепления по некоторым локусам в линиях, которые поддерживались в лабораторных условиях на протяжении 75 поколений, с периодическими пересадками, при которых в качестве родителей использовалось только небольшое число особей. В только что отловленной выборке из популяции Строберри-Кеньон (Калифорния) расщепление наблюдалось у 43% линий, хотя среди линий, длительно разводимых в лаборатории, расщепление сохранилось только у 9%. При этом сохранение расщепления характерно не для всех локусов, а главным образом для локусов *pt-7* и *pt-8*.

Крайне важный аспект, выявленный при генетическом анализе данных, представленных в табл. 19, заключается в том, что изменчивость линий во всех случаях оказалась генотипической и монофакториальной. Иными словами, *изменчивость каждого белка и фермента была обусловлена расщеплением аллелей в одном локусе. Этот факт — краеугольный камень метода.* Он позволяет нам вычислить частоты аллелей в каждом локусе, а отсюда — гетерозиготность популяции и, что еще более важно, приравнять в первом приближении каждый неизменяющийся белок к какому-либо неизменяющемуся локусу. Если мы не сможем установить такую связь, то вся процедура становится бесполезной для оценки доли полиморфных локусов и величины существующей в популяции гетерозиготности на один локус, так как число мономорфных локусов останется неизвестным. Поэтому необходимо проводить генетический анализ, особенно принимая во внимание тот факт, что в экспериментальных условиях незначительные вариации в некоторых случаях могут вызвать изменение электрофоретической подвижности и таким образом скрыть или имитировать генотипическую изменчивость (Джонсон, 1971).

По данным табл. 19 можно оценить частоты аллелей в каждой популяции, предположив, что линии в какой-то мере служат репрезентативной выборкой для популяций, из которых они выделены. Оценка частот и в самом деле оказывается уж слишком приблизительной, поскольку из каждой местности было взято так мало линий и поскольку все они, за исключением линий из Строберри-Кеньон, длительно культивировались в лаборатории. Эти оценки частот, которые сами по себе не заслуживают серьезного внимания, в свою очередь можно использовать для вычисления доли гетерозиготности генома в каждой

Таблица 19

Число линий из каждой популяции *D. pseudoobscura*, которые либо гомозиготны, либо расщепляются по разным аллелям в различных локусах (Левонтин и Хэбби, 1966)

Локус	Аллели	Стробер-ри-Кеньон (Калифорния)	Уайлд-Роз (Калифорния)	Симаррон (Колорадо)	Матер (Калифорния)	Флагстафф (Аризона)	Богота (Колумбия)
Эстераза-5	*0,85*	0	0	0	1	0	0
	0,95	0	1	0	1	1	0
	1,00	0	3	3	0	4	1
	1,03	0	1	0	2	0	0
	1,07	0	0	2	1	4	0
	1,12	0	1	0	2	0	0
	0,95/1,00	1	0	0	0	0	0
	0,95/1,107	1	0	0	0	0	0
	0,95/1,12	0	0	1	0	0	0
	1,00/1,07	4	1	0	0	0	0
	1,00/1,12	3	1	0	0	0	0
	1,03/1,07	1	1	0	0	0	0
	1,03/1,12	0	1	0	0	0	0
	1,07/1,12	1	0	0	0	0	0
Малатдегидрогеназа	*0,90*	0	0	0	1	0	0
	1,00	6	10	6	4	8	1
	1,11	2	0	0	0	0	0
	1,22	0	0	0	0	1	0
	0,90/1,00	0	0	0	2	0	0
	1,00/1,11	2	0	0	0	0	0
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	*1,00*	9	10	4	6	9	1
Щелочная фосфатаза-4	*0,93*	0	0	0	0	1	—
	1,00	9	11	6	7	8	—
Щелочная фосфатаза-6	+	9	10	5	7	9	—
	−/+	0	0	1 [1])	0	0	
Щелочная фосфатаза-7	+	9	9	5	7	9	—
	−/+	0	1	1	0	0	—

α-*Глицерофосфатдегидрогеназа*	*1,00*	10	10	6	6	8	1
Лейцинаминопептидаза	*0,95* *0,97* *1,00* *1,02*	2 [2]) аллеля	3 [3]) аллеля	2 аллеля	2 [4]) аллеля	3 аллеля	1 аллель
pt-4	*0,45*	10	10	6	6	8	1
pt-5	*0,55*	1	4	4	6	2	1
pt-6	*0,62*	10	10	6	6	8	1
pt-7	*0,73*	0	0	0	0	1	0
	0,75	9	10	5	5	6	1
	0,77	0	0	0	0	0	0
	0,73/0,75	0	0	0	0	1	0
	0,75/0,77	1	0	1	1	0	0
pt-8	*0,80*	0	0	0	0	0	1
	0,81	2	2	3	2	1	0
	0,83	1	4	1	1	5	0
	0,81/0,83	7	4	2	3	2	0
pt-9	*0,90*	3	8	4	1	0	0
pt-10	*1,02*	0	0	0	0	0	0
	1,04	4	9	6	4	8	0
	1,06	0	0	0	0	0	1
	1,02/1,04	0	1	0	0	0	0
	1,04/1,06	6	0	0	2	0	0
pt-11	*1,12*	4	10	6	6	8	—
pt-12	*1,18*	5	10	6	6	8	1
pt-13	*1,30*	7	10	6	6	8	1

[1]) Оба расщепляющихся локуса в одной линии.
[2]) Три расщепляющиеся линии.
[3]) Одна расщепляющаяся линия.
[4]) Две расщепляющиеся линии.

популяции — критерий, гораздо более надежный, чем частоты отдельных аллелей.

В табл. 20 даны как доля полиморфных локусов, так и средняя гетерозиготность на особь. Локус учитывался как полиморфный только в том случае, если измененный аллель появлялся в более чем одной линии из 43 исследованных. Изменчивость эта оказалась весьма значительной. Треть всех локусов полиморфна, и каждая особь в среднем гетерозиготна по одному из 8 своих локусов. Эти данные очень хорошо соответствуют предварительным результатам, которые получил Харрис для человека. Даже по тем локусам, по которым данный человек гомозиготен, он, по всей вероятности, будет отличаться от другого человека, случайно выбранного из популяции, так как расщепление происходит примерно по одной трети всех локусов.

Таблица 20

Доля полиморфных локусов из 18 изученных и доля гетерозиготности генома, рассчитанная в среднем на особь, в 5 популяциях *D. pseudoobscura* (Левонтин и Хэбби, 1966)

Популяция	Доля полиморфных локусов	Доля гетерозиготности генома на особь
Строберри-Кеньон (Калифорния)	0,33	0,148
Уайлд-Роз (Калифорния)	0,28	0,106
Симаррон (Колорадо)	0,28	0,099
Матер (Калифорния)	0,33	0,143
Флагстафф (Аризона)	0,28	0,081
В среднем	0,30	0,115

Оценки изменчивости кажутся еще более удивительными и даже поразительными, если представить, что большинство замещений аминокислот не связано с изменением заряда. На основании приведенной классификации аминокислот нетрудно показать, что из 380 возможных замещений 130 (или 36%) изменяют суммарный заряд белковой молекулы. Если учитывать только замещения одного основания в ДНК, то из 399 возможных одноступенчатых «миссенс»-мутаций, не приводящих к избыточности кода, 128 (или 32%) сопровождаются изменением заряда. Эти значения, однако, взяты без учета различий белков по аминокислотному составу. Хотя эмпирические формулы различных белков существенно отличаются друг от друга, после коррекции на аминокислотный состав доля замещений, которые приводят к изменениям заряда, будет равна 26—28%. Но эти расчеты имеют сомнительную ценность, потому что на прак-

тике многие замещения нейтральных аминокислот могут привести к существенным конформационным или резонансным изменениям, в результате которых замещение не обнаруживается электрофоретически. Например, ни одно из замещений в цитохроме *c* у самых разнообразных организмов от дрожжей до человека, связанных с множественными заменами в 70% всех аминокислотных сайтов, не приводит к изменению суммарного заряда, потому что все цитохромы имеют компенсаторные замещения. Однако, если приложить достаточно усилий, можно различить эти «нейтральные» замещения с помощью электрофореза. Поскольку Хэбби и Левонтин не прибегали к обширным исследованиям при помощи различных буферных систем и других приемов, которые могли бы повысить разрешающую способность метода, приходится допустить, что они обнаружили примерно только одну треть изменчивости, присутствующей в популяциях на самом деле. На этом основании средняя гетерозиготность на локус в природных популяциях *D. pseudoobscura* составляет около 35%, т. е. по существу полиморфным оказывается каждый ген. Таким образом, по крайней мере на первый взгляд классическая гипотеза структуры популяций раз и навсегда опровергается, а балансовая гипотеза представляется правильной.

Даже если мы непосредственно примем оценки Левонтина и Хэбби и Харриса, не пытаясь внести поправки на необнаруженную изменчивость, природные популяции мух и человека оказываются генетически бесконечно разнообразными, члены одной и той же популяции и даже одной семьи отличаются друг от друга по тысячам локусов. Первые прямые измерения генотипической изменчивости в природных популяциях доказали, по словам Добржанского (1955), что норма — «это не абстрактная постоянная, стоящая над многообразной действительностью или за ее пределами». Как мы увидим в дальнейшем, они, быть может, доказывают чересчур многое.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Вслед за первыми оценками гетерозиготности в природных популяциях начали проводиться гораздо более обширные и точные исследования популяций как человека и *D. pseudoobscura*, так и многочисленных других организмов. Данные, полученные из разных источников, довольно сильно различались по характеру и зависели от использованных экспериментальных методов и способов взятия выборки. В одном из самых первых обзоров, представляющем собой предварительное сообщение о результатах обширного исследования *D. ananassae*, был показан полиморфизм по 9 из 20 локусов, представляющих 6 разных

ферментных функций (Джонсон и др., 1966), однако частоты генов указаны не были.

При изучении 10 различных полипептидов, входящих в состав яичного белка у кур из разных стад и пород, Бейкер (1966) обнаружил полиморфизм по четырем локусам по крайней мере у одной породы, а у 24 из 37 пород наблюдалось расщепление не менее чем по одному локусу из четырех. Для большинства пород было обследовано всего по нескольку особей, обычно по 2 или 3, и поэтому дать количественную оценку гетерозиготности невозможно. Однако в некоторых стадах были проанализированы более обширные выборки (табл. 21). Хотя иногда частоты аллелей в двух стадах одной породы или у двух близкородственных пород различаются очень сильно, средняя гетерозиготность на особь представляет собой признак, присущий породе, а не отдельным стадам. Совершенно неясно, что имеется в виду под термином «популяция» применительно к домашним курам, а поэтому трудно сказать, какую совокупность особей представляет та или иная выборка.

Таблица 21

Частота одного из двух аллелей, расщепляющихся по четырем полиморфным локусам, контролирующим полипептиды, содержащиеся в белке куриного яйца, среди 10 изученных локусов у нескольких стад домашних кур (Бейкер, 1968)

Стадо		n	Овальбумин S	G_1^A	G_2^D	Tf^S	Гетерозиготность на особь
Australorp	*A*	19	1,00	0,63	1,00	1,00	0,047
	B	18	1,00	0,17	0,94	1,00	0,040
Lt. Sussex	*A*	51	1,00	0,49	0,61	0,71	0,139
	B [1])	24	1,00	0,52	0,79	0,98	0,087
Maran	*A* [1])	24	0,81	0,83	0,65	1,00	0,105
	B	30	0,77	0,87	0,42	0,95	0,116
N. Holland Blue [1])		25	0,86	0.24	0,62	1,00	0,108
Barnevelder [1])		22	1.00	0,86	0,52	1,00	0,074
Welsummer [1])		15	1,00	0,63	0,93	1,00	0,060
Среднее							0,086

[1]) Стаи содержатся одним птицеводом. Фигурные скобки объединяют породы, выведенные недавно от общих предков

Одно из затруднений, возникающих при интерпретации всех этих результатов, можно проиллюстрировать на примере весьма обширных исследований, проведенных Рэдлом и др. (1969) и Родериком и др. (1972) на инбредных и природных популяциях мышей. Всего было исследовано 16 ферментных локусов в 35 инбредных линиях, собранных из разных лабораторий, и 17 локусов в 6 партиях мышей, собранных в природе. Среди

инбредных линий ни один локус не оставался постоянным во всех линиях, 4 локуса варьировали в одной линии, а остальные 12 варьировали во многих линиях. Но эти локусы потому и были выбраны для изучения, что об их генотипической изменчивости уже было известно. Поэтому оценить значение этой изменчивости для нашей проблемы оказалось невозможным. В выборках из природных популяций 5 из 17 локусов были изменчивыми, и средняя гетерозиготность на популяцию варьировала от 7,6 до 14,7%. Но это опять-таки были локусы, уже известные по лабораторным линиям как генотипически изменчивые.

Ни одно исследование изменчивости белков нельзя считать совершенно свободным от искажений и ошибок, но достаточно надежные оценки генотипической изменчивости в природных популяциях можно получить при наличии следующих условий:

1. Адекватных выборок, достаточно больших, чтобы обеспечить около 50 геномов дикого типа на каждый локус.

2. Проведения анализа геномов либо сразу после взятия из природных популяций, либо спустя лишь несколько поколений после этого.

3. *Большой* выборки локусов. Это даже важнее, чем большое число особей, так как разные локусы значительно различаются по гетерозиготности. Например, первоначальная оценка гетерозиготности 0,099 у человека, данная Харрисом по первым 10 изученным локусам, оказалась завышенной на 50% (Харрис и Хопкинсон, 1972).

4. *Разнообразия* выборки локусов. Нельзя, чтобы в выборке был слишком высок удельный вес всего одного или двух ферментов. Если, например, в выборке из 14 локусов 6 кодируют неспецифичные эстеразы, расщепляющие примерно одни и те же небиологические субстраты (Айала и др., 1970), или 10 из 18 генов контролируют интенсивный синтез глобулярных белков с неизвестной функцией (Левонтин и Хэбби, 1966), это может сильно повлиять на правильность выводов. Конечно, в некоторых случаях это несущественно, однако, учитывая неполноту наших представлений о распределении изменчивости по разным локусам, желательно проводить обследование, охватывающее как можно более широкий круг ферментативных реакций.

5. *Несмещенной* выборки локусов, которые не были отобраны, сознательно или бессознательно, потому что их изменчивость была известна. В самых первых обследованиях это не вызывало затруднений, однако с течением времени в литературе начали накапливаться сообщения о полиморфизме ферментов и становилось все труднее найти у нового организма или популяции локусы, с которыми прежде никогда не работали и

о которых ничего не известно. Генетики любят изменчивость и находят генетическое однообразие довольно скучным. Они испытывают подлинную радость и возбуждение, наблюдая новое генетическое расщепление у нового организма. Конечно, не случайно, что буквально у каждого организма, исследованного за последние 6 лет, даже при выборе лишь нескольких ферментов среди них обнаруживаются неспецифические эстеразы, которые почти всегда полиморфны. Нередко такая предвзятость бывает неосознанной и воспринимается как некое отклонение данных. Если, например, оценка гетерозиготности снижается по мере исследования у данного организма все большего и большего числа локусов или же если при анализе многих популяций (хотя бы по нескольким локусам каждая) обнаруживается отрицательная корреляция между гетерозиготностью и числом исследованных локусов, то в таком случае мы имеем все основания подозревать подбор, хотя и неосознанный, вариабельных локусов. Говорят, что А. Хёрши описывал райское блаженство как возможность поставить эксперимент, который дает нужные результаты, и повторять его снова, и снова, и снова. В этом смысле популяционные генетики действительно обрели рай.

В табл. 22 суммированы результаты известных мне исследований по аллоферментам, которые, как мне кажется, наиболее полно удовлетворяют требованиям об адекватности и непредвзятости. Ни одно из этих исследований нельзя считать безупречным, и существует много других данных, не включенных в таблицу, которые почти так же хороши. Я произвольно включил только исследования, охватывающие по крайней мере 18 локусов. В таблице дана доля полиморфных локусов, определенная как доля локусов, в которых частота наиболее обычного аллеля не превышает 0,99, и расчетная гетерозиготность на локус на особь в данной популяции. Так как доля «полиморфных» локусов определялась несколько произвольно и имеет высокую дисперсию (из-за небольшого числа изученных локусов), гетерозиготность на особь — величина более информативная, и те обследования, которые не дают возможности вычислить эту величину, в таблицу включены не были.

Первоначальные данные, полученные Левонтином и Хэбби и Харрисом, полностью подтвердились. У десяти с лишним видов, перечисленных в табл. 22, в отдельных популяциях расщепляется от 20 до 86% локусов и гетерозиготность на особь колеблется в относительно узких пределах, между 5,6 и 18,4%. Усредненная доля полиморфных локусов составляет 30%, а усредненная гетерозиготность на особь — 10,6%. Эти значения для человека лежат несколько ниже, а для *D. pseudoobscura* — несколько выше усредненной изменчивости. Таким образом, мы не слишком далеко уйдем от истины, если охарактеризуем виды

Таблица 22

Обзорные данные по генной гетерозиготности у ряда организмов

Вид	Число изученных популяций	Число локусов	Доля полиморфных локусов на популяцию	Гетерозиготность на локус	Стандартная ошибка гетерозиготности	Источник данных
Homo sapiens	1	71	0,28	0,067	0,018	Харрис и Хопкинсон (1972)
Mus musculus musculus	4	41	0,29	0,091	0,023	Силандер, Хант и Янг (1969)
M. m. brevirostris	1	40	0,30	0,110		Силандер и Янг (1969)
M. m. domesticus	2	41	0,20	0,056	0,022	Силандер, Хант и Янг (1969)
Peromyscus polionotus	7 (областей)	32	0,23	0,057	0,014	Силандер и др. (1971)
Drosophila pseudoobscura	10	24	0.43	0,128	0,041	Пракаш, Левонтин и Хэбби (1969), Пракаш, Левонтин и Крумпейкер (1973)
D. persimilis	1	24	0,25	0,106	0,040	Пракаш (1969)
D. obscura	3 (области)	30	0,53	0,108	0,030	Лаковаара и Саура (1971а)
D. subobscura	6	31	0,47	0,076	0,024	Те же (1971в)
D. willistoni	2—21	28	0,86	0,184	0,032	Айала и др. (1972)
	10	20	0,81	0,175	0,039	Айала, Пауэлл и Добржанский (1971)
D. melanogaster	1	19	0,42	0,119	0,037	Койима, Джиллеспи и Тобари (1970)
D. simulans	1	18	0,61	0,160	0,052	Те же
Limulus polyphemus	4	25	0.25	0,061	0,024	Силандер и др. (1970)

животных, размножающихся половым путем, как полиморфные по трети своих генов и особи этих видов — как гетерозиготные примерно по 10% своих локусов. Мы снова должны помнить, что для генов, вошедших в выборку, эти оценки минимальные, так как они основаны только на тех генных замещениях, которые обнаруживаются электрофоретически.

Стандартные ошибки средней гетерозиготности приведены в табл. 22, с тем чтобы подчеркнуть важность исследования большого числа локусов. Эти ошибки вычисляли по дисперсии локусов после усреднения значений гетерозиготности для всех популяций внутри вида, и они составляют 0,2—0,4 средних значений гетерозиготности. Такие большие стандартные ошибки получаются потому, что разные локусы заметно различаются по генотипической изменчивости: большинство их мономорфно, а полиморфное меньшинство часто встречается в гетерозиготном состоянии.

В табл. 23 приведены средние значения гетерозиготности для разных локусов человека и *D. pseudoobscura*, расположенные в порядке возрастания. Хотя диапазон этих значений у дрозофилы шире, в распределении 20 полиморфных локусов у человека наблюдаются явные указания на бимодальность. Ввиду такой неоднородности различия по гетерозиготности между видами невозможно объяснить, не изучив у них большое число локусов. Например, в двух ранних исследованиях *D. melanogaster* и *D. simulans*, проведенных одно на 10 локусах (О'Брайен и Мак-Интайр, 1969), а другое — на 6 (Берджер, 1970), гетерозиготность у *D. melanogaster* в обоих случаях была равна 0,23, а у *D. simulans* — только 0,07 и 0,00. Кажущееся отсутствие гетерозиготности у *D. simulans* можно остроумно объяснить различиями в популяционной структуре и организации этих двух видов. Появляется даже искушение порассуждать о генетической неоднородности как адаптивной стратегии, которая оптимальна для *D. melanogaster*, тогда как *D. simulans* больше подходит гомозиготность. Но все же спекуляции излишни, поскольку при более тщательном исследовании этих видов (Койима, Джиллеспи и Тобари, 1970; данные включены в таблицу 22) все эти факты были опровергнуты и было показано, что гетерозиготность у *D. simulans* выше, чем у *D. melanogaster*, причем это различие по гетерозиготности между двумя видами недостоверно (0,160 против 0,119), так как оно меньше одного стандартного отклонения.

Изучение полиморфизма еще не достигло той стадии, на которой сравнение гетерозиготности у разных видов может иметь значение; если возникнет необходимость в таком сопоставлении для сравнительного изучения эволюции разных видов, то придется исследовать примерно 100 случайно выбранных

локусов. Достаточное число генов исследовано лишь у *Homo sapiens*, но, к сожалению, интенсивные обследования проводились только на европейцах.

Таблица 23

Средняя гетерозиготность в популяциях *D. pseudoobscura* и человека по разным локусам (по данным Пракаша, Левонтина и Крумпейкера, 1972, и Харриса и Хопкинсона, 1972)

D. pseudoobscura		Человек	
Локус	Гетерозиготность	Локус	Гетерозиготность
12 мономорфных локусов	0,000	51 мономорфный локус	0,00
Ацетальдегидоксидаза	0,012	*Пептидаза С*	0,02
pt-7	0,063	*Пептидаза D*	0,02
pt-13	0,070	*Глутаматоксалоацетаттрансаминаза*	0,03
Малатдегидрогеназа	0,102	*Гексокиназа лейкоцитов*	0,05
Октанолдегидрогеназа	0,109	*6-фосфоглюконатдегидрогеназа*	0,05
Лейцинаминопептидаза	0,155	*Алкогольдегидрогеназа-2*	0,07
pt-10	0,229	*Аденилаткиназа*	0,09
pt-12	0,234	*Панкреатическая амилаза*	0,09
α-Амилаза-1	0,353	*Аденозиндезаминаза*	0,11
Ксантиндегидрогеназа	0,492	*Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза*	0,11
pt-8	0,513	*Ацетилхолинэстераза*	0,23
Эстераза-5	0,741	*Митохондриальная малатдегидрогеназа*	0,30
		Фосфоглюкомутаза-1	0,36
		Пептидаза А	0,37
		Фосфоглюкомутаза-3	0,38
		Пепсиноген	0,47
		Алкогольдегидрогеназа-3	0,48
		Глутаматпируваттрансаминаза	0,50
		Кислая фосфатаза эритроцитов	0,52
		Щелочная фосфатаза плаценты	0,53

Разнообразие организмов в табл. 22 (человек, мышь, дрозофила и мечехвост) дает нам некоторую уверенность во всеобщности этого явления, а ряд других, менее обширных обследований еще более расширяет круг изученных форм и при этом не противоречит общей картине: *Drosophila athabasca и D. affinis* (Койима, Джиллеспи и Тобари, 1970); *D. ananassae* и *D. nasuta* (Джонсон и др., 1966, Джиллеспи и Койима, 1968; Стоун и др., 1968); *D. mimica* (Роквуд, 1969); муравей-жнец *Pogonomyrmex barbatus* (Джонсон и др., 1969); моллюски

Cepaea nemoralis и *C. hortensis* (Мэнуэлл и Бейкер, 1967); амблистома *Ambistoma maculatum* (Уззелл, неопубликованные данные); курица (Бейкер, 1968); фазан *Phasianus calchicus* (Бейкер и др., 1966) и перепел *Coturnix coturnix* (Бейкер и Мэнуэлл, 1967). У всех этих видов в природных популяциях обнаружен полиморфизм по ряду генов, кодирующих синтез белков, хотя имеющиеся данные не позволяют получить точные количественные оценки (сравнимые с данными, представленными в табл. 22), обычно потому, что изучалось слишком малое число локусов.

Среди растений таких обширных обследований изменчивости аллоферментов не проводилось, хотя, судя по нескольким имеющимся работам, растения, несомненно, также высокополиморфны. У двух видов дикого овса, *Avena barbata* и *A. fatua*, обнаружен четкий полиморфизм по нескольким генам, несмотря на сильный инбридинг у этих видов (Маршалл и Аллард, 1970; Клегг и Аллард, 1972). При обследовании популяции *Oenotera biennis* 5 из 19 ферментов оказались полиморфными, однако каждое растение в популяции было гетерозиготным по этим 5 генам; по-видимому, это объясняется постоянной гетерозиготностью *O. biennis* по множественным транслокациям и тем, что полиморфные гены оказываются маркерами транслоцированных участков (Левин, Хауленд и Стейнер, 1972). *Taraxacum officinale*, полностью апомиктический одуванчик, также проявляет значительную изменчивость по аллоферментам между клонами, выращенными в разных местообитаниях (Сольбриг, 1971), но генетический анализ у него провести невозможно.

Растения с их бесконечным разнообразием типов размножения крайне важны для сравнительных исследований и выделения факторов, влияющих на изменчивость аллоферментов. На них гораздо легче также проводить популяционные эксперименты, как в природе, так и в искусственных условиях, чем на неуловимых и своенравных животных. Учитывая потенциальные возможности растений, следует указать, что им уделяли очень мало внимания как материалу для изучения генетической изменчивости.

Сама согласованность данных табл. 22 и подтверждение их результатами других, менее обширных исследований вызывают некоторое беспокойство. Если полиморфизм, так широко наблюдаемый, действительно связан с эволюционным процессом, который формировал и будет формировать историю разных видов, то разные виды должны различаться по степени своей генетической изменчивости. В частности, должны существовать виды, которые вследствие какой-то особой структуры популяций или недавнего возникновения в эволюции менее изменчивы, чем большинство других. Это должны быть виды, возникшие не-

давно на базе относительно небольшого генофонда, или виды, претерпевающие отбор по определенным специализированным генотипам, или, наконец, виды, система размножения которых постоянно приводит к высокому локальному инбридингу, так что значительная часть их генома должна быть мономорфной.

Имеется несколько сообщений об аномально низкой гетерозиготности, выявленной методом электрофореза. Большинство этих работ, к сожалению, недостаточно детальны или проведены на небольшом материале, так что нельзя исключить влияния на их результаты маленькой выборки генов или каких-то методических погрешностей. Наиболее резко выраженный пример — работа Серова (1972), в которой показано, что 138 особей *Rattus rattus* из природной популяции Новосибирска полностью гомогенны по 21 локусу. Выборки локусов и особей кажутся достаточно большими, чтобы считать эти данные надежными, но отсутствие подробного описания метода и поразительное отличие от домовой мыши, несмотря на сильное сходство в образе жизни этих двух видов грызунов, делают это сообщение обнадеживающим, но неопределенным.

Из 7 локусов, изученных в 3 популяциях макак *Macacus fascicularis* в юго-восточной Азии, 5 проявляли заметную генотипическую изменчивость в одной или нескольких популяциях, но в большинстве случаев преобладал один аллель (Вейс и Гудмен, 1972). В двух местах, в Таиланде и на Филиппинах, только 2 из 7 локусов были полиморфными и гетерозиготность на одну особь составляла 0,019 и 0,034 соответственно. В Малайзии, однако, было обнаружено 3 полиморфных локуса и гетерозиготность составляла 0,077; эти значения вполне укладываются в обычные пределы.

Наконец, кета (*Oncorhynchus keta*) имеет от 11 до 14% полиморфных локусов со значениями гетерозиготности между 0,0195 и 0,032 (Алтухов и др., 1972). Однако даже эти границы неопределенны, потому что сюда включены полосы многочисленных мономорфных гемоглобинов, белков линзы и мышечных белков.

Наиболее убедительны три сообщения о низкой гетерозиготности. Выборка по всему географическому ареалу лягушки-сверчка (*Acris crepitans*) в США показала, что это политипичный вид, не обладающий, однако, значительной гетерозиготностью (Дессауэр и Нево, 1969). Так, из 20 изученных белков и ферментов 12 были изменчивы у вида в целом, хотя в большинстве из 27 популяций закрепился или почти закрепился какой-либо один аллель. Доля полиморфных локусов на популяцию составляла в среднем только 12%, а 4 локуса были полностью гомозиготны в отдельных популяциях, но различались у разных популяций. На основании распространения

преобладающих электрофоретических аллелей можно четко выделить три географические расы: Аппалачскую, Заливную и Средневосточную. Принимая во внимание многочисленность обследованных популяций и достаточное число локусов, эти группы можно считать реальными. *Acris crepitans*, вероятно, представляет собой истинный политипичный вид с низкой гетерозиготностью в пределах отдельных популяций.

Второй случай относится к сумчатой крысе *Diplodomys*. При анализе 17 локусов у нескольких форм этого обитающего в пустыне грызуна были изучены большие выборки в ряде популяций двух видов, *D. merriami* и *D. ordii* (Джонсон и Силандер, 1971). У *D. meriami* доля полиморфных локусов варьировала в разных популяциях от 12 до 29%, а гетерозиготность — от 0,020 до 0,071 со средним значением 0,051. *D. ordii* оказался генетически даже менее изменчивым: полиморфными были от 6 до 24% всех локусов, а гетерозиготность составляла от 0,004 до 0,017 на особь со средней 0,0081.

Исследование генотипической изменчивости по 17 локусам у роющего грызуна — слепыша *Spalax ehrenbergi* дало сходные результаты (Нево и Шоу, 1972). В разных географических расах полиморфизм варьировал от 6 до 29% со средней 19%, а гетерозиготность — от 0,018 до 0,056 со средней 0,037.

Ни по одному из рассмотренных видов, за возможным исключением *Acris crepitans*, имеющиеся данные не достаточны для того, чтобы можно было достоверно считать его более гомозиготным, чем виды, перечисленные в табл. 22. Вспомним, что *D. simulans* на основании ранних менее обширных исследований можно было бы считать мономорфным видом. Я снова должен подчеркнуть, что мы еще не можем сравнивать уровни гетерозиготности у разных видов, будучи вполне уверены в реальности наблюдаемых различий. Столь разные в физиологическом, эволюционном и экологическом отношениях виды как человек, мышь и филогенетический «реликт» — мечехвост (*Limulus*), действительно идентичны как по доле полиморфных локусов, так и по средней гетерозиготности на особь.

НАСКОЛЬКО РЕПРЕЗЕНТАТИВНЫ АНАЛИЗИРУЕМЫЕ ГЕНЫ?

Согласно методологической программе, изложенной в начале этой главы, удовлетворительный метод измерения генной изменчивости должен давать возможность обнаруживать большинство или все замещения аллелей в локусе и локусы должны выбираться «случайно» в отношении их физиологической функции и степени изменчивости. Конечно, методом электрофоретического разделения белков нельзя обнаружить все или хотя бы боль-

шинство аллельных замещений в данном локусе. Быть может, этот метод вскрывает всего лишь четвертую часть всех замещений. Поэтому наши оценки гетерозиготности, по всей вероятности, сильно занижены, возможно в 4 раза, так что наш вывод о том, что треть всех локусов полиморфна, а 10% всех генов каждой особи гетерозиготны, производит еще большее впечатление. Не может ли оказаться, что наши оценки изменчивости в геноме в целом, напротив, завышены? В связи с этим следует разобрать, насколько «случаен» выбор генов из генома.

Структура генома у высших организмов — в смысле функционального разнообразия генных продуктов — до сих пор остается загадкой. Несомненно, многие гены кодируют ферменты, и одним из побочных результатов исследования природных популяций дрозофилы было нанесение на генетическую карту разных видов многих новых генов, кодирующих специфические ферменты. Но количество ДНК в сперматозоиде *D. melanogaster* соответствует 10^8 парам оснований. Если считать, что на каждый кодон приходится три пары оснований, а каждый полипептид состоит в среднем из 150 аминокислот, то этой ДНК окажется достаточно для кодирования примерно $2 \cdot 10^5$ полипептидов. У человека ДНК в 16 раз больше, и ее хватит для кодирования $3 \cdot 10^6$ полипептидов. Едва ли мы сможем поверить, что высшие организмы способны синтезировать от 250 тысяч до 3 миллионов разных ферментов! Даже если допустить, что у дрозофилы 10% всей ДНК кодирует ферменты (20 000 ферментов), то в свете современных биохимических знаний наша доверчивость покажется чрезмерной. Из оставшихся 90% ДНК некоторая часть, возможно, не несет никакой генетической информации, и эта негенная фракция не должна нас заботить. Однако еще одну фракцию, вероятно порядка 50% всей ДНК, составляет «умеренно» и «быстро» реассоциирующую ДНК, и в нее входит относительно небольшое число различных генов, повторяющихся десятки, сотни или тысячи раз. Функция этой ДНК неизвестна. Можно предположить, что она кодирует белки, которые требуются в очень больших количествах, например гемоглобин или другие дыхательные пигменты. Конечно, в основном гаплоидном геноме позвоночных гемоглобиновые гены не представлены в виде множественных копий, поскольку варианты гемоглобинов ведут себя как простые признаки, наследующиеся по закону «все или ничего». Какая-то неизвестная часть генома кодирует так называемые структурные белки — белки мембран, клеточных органелл, мышц и глазного хрусталика. Не исключено, что большинство генов кодирует такие молекулы. Наконец, у нас нет никакой информации о тех генах высших организмов, которые, возможно, участвуют в регуляции синтеза белка, подобно тому как это делает оперон у бактерий. Быть может одна

из больших фракций ДНК высших организмов относится к этому типу.

До сих пор «случайная выборка» генов, исследуемых на электрофоретическую изменчивость, включала только гены, кодирующие ферменты и несколько белков, не обладающих ферментативной активностью, таких, как белок яйца, сывороточные альбумины и белки личиночной гемолимфы дрозофилы. Мы ничего не знаем о структурных белках и о контролирующих их генах. Кроме того, большинство (хотя и не все) исследованных ферментов представляют собой растворимые белки, легко экстрагируемые из жидкой клеточной фазы. Среди ферментов, связанных с микросомами, изучено всего несколько, но они, по-видимому, не отличаются по степени полиморфизма от растворимых белков. Так, у человека два из трех митохондриальных ферментов оказались полиморфными (средняя гетерозиготность 0,11), у *Limulus* — два из двух (средняя гетерозиготность 0,14), а у *Peromyscus polionotus* ни один из трех изученных ферментов не был полиморфным. Вполне вероятно поэтому, что растворимые ферменты можно считать репрезентативными для ферментов вообще.

Даже функционально связанные между собой группы ферментов могут различаться по степени гетерозиготности. Джиллеспи и Койима (1968) постулировали, что ферменты, непосредственно участвующие в энергетическом метаболизме, должны быть менее изменчивы, потому что их функции «важнее», и должны быть более координированы, чем функции других, второстепенных ферментов. Это предположение было проверено обширными исследованиями на нескольких видах *Drosophila* (Койима, Джиллеспи и Тобари, 1970) и на домовой мыши (Силандер и Янг, 1969). Я провел такое же сравнение на человеке, используя данные Харриса и Хопкинсона. Результаты этих сравнений приведены в табл. 24. В группу I включены все ферменты, которые катализируют все стадии гликолиза (вплоть до начала цикла лимонной кислоты), в том числе «пентозный шунт». Все другие ферменты отнесены к группе II. Действительно, создается впечатление, что ферменты гликолиза менее изменчивы, чем другие, но следует также отметить, что их доля в выборках по сравнению со всеми известными ферментами метаболизма гораздо больше. На этом основании средняя генетическая гетерогенность всего набора генов, контролирующих синтез ферментов, недооценивалась. Таким образом, ни различие между растворимыми и связанными ферментами, ни различия между функциональными группами ферментов не заставили нас пересмотреть наши оценки гетерозиготности в сторону снижения. Пожалуй, они и так слишком умеренны.

А как обстоит дело с неферментными белками? Существует очень большая группа данных по генетическому полиморфизму

неферментных белков человека, которые на первый взгляд для нас бесполезны. Это данные по группам крови. Первое условие нашего метода состоит в том, чтобы выбирать изучаемые локусы безотносительно к степени их изменчивости. К сожалению, группы крови обнаруживаются на основе реакции антиген — антитело и, таким образом, локус группы крови остается необнаруженным, если только в популяции нет хотя бы еще одного варианта. Более того, поскольку группы крови определяются при помощи реакции перекрестной агглютинации, то чем сильнее изменчивость, тем выше вероятность обнаружения локуса.

Таблица 24

Полиморфизм и гетерозиготность по ферментам энергетического метаболизма (группа I) и другим ферментам (группа II) у дрозофилы, мыши и человека

Вид	Число локусов	Доля полиморфных локусов	Гетерозиготность	Источник данных
Drosophila melanogaster				
группа I	11	0,36	0,094	Койима и др.,
группа II	8	0,50	0,156	1970
D. simulans				
группа I	11	0,36	0,030	Те же
группа II	7	1,00	0,364	
D. willistoni				
группа I	10	—	0,112	Айала и др.,
группа II	18	—	0,223	1972
Mus musculus				
группа I	17	0,24	0,089	Силандер
группа II	11	0,45	0,106	и Янг, 1969
Homo sapiens				
группа I	24	0,21	0,048	Харрис и Хопкинсон, 1972
группа II	47	0,32	0,077	

Это смещение исчезло бы, однако, если бы можно было обследовать достаточное число лиц, потому что любой локус, контролирующий группу крови, предположительно может мутировать и в конце концов будет обнаружен как редкий вариант. Сначала, когда реакции перекрестной агглютинации проводились только у небольшого числа людей, выявлялись лишь наиболее полиморфные локусы, но по мере увеличения числа тестов и выявления все большего числа относительно инвариантных локусов кумулятивная оценка генотипической изменчивости должна понижаться.

Результаты использования этого метода для оценки гетерогенности английской популяции приведены в табл. 25 и на рис. 12 (Левонтин, 1967а). Как и ожидалось, группы крови,

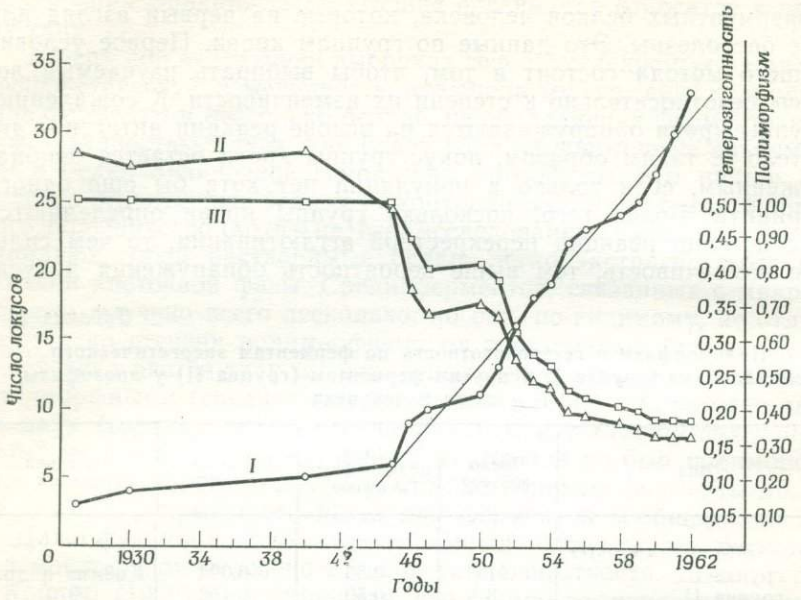


Рис. 12. Зависимость между годом открытия группы крови и полиморфизмом по этой группе (Левонтин, 1967а).

I — число известных локусов; *II* — доля гетерозиготности; *III* — доля полиморфных локусов.

открытые первыми, были высокополиморфны и оценки доли полиморфных локусов и гетерозиготности на особь были очень высокими. По мере увеличения числа обследованных людей и совершенствования методов анализа обнаруживалось все больше и больше почти мономорфных локусов, так что оценки полиморфизма и гетерозиготности достигли асимптоты, несмотря на резкое увеличение числа различимых локусов. Асимптотические значения составляют приблизительно 36% для доли полиморфных локусов и 16% для доли гетерозиготности индивидуального генома. При сравнении этих значений гетерозиготности с теми, которые были вычислены на основе электрофоретической изменчивости, следует принять во внимание, что антигены — это не первичные продукты генов как таковые, а отражают изменения гликозилтрансфераз и не ограничены изменениями заряда. Если предположить, что изменения, выявляемые методом электрофореза, составляют только около одной трети всех замещений аминокислот, мы получим, исходя из данных Харриса и Хопкинсона, оценку общей гетерозиготности для ферментов $3 \cdot 0{,}067 = 0{,}201$, которая хорошо согласуется со значением 0,162 для групп крови. Конечно, множитель 3 выбран несколько произвольно, и его

нельзя принимать слишком серьезно. Но главное состоит в том, что оценка гетерозиготности по электрофоретической изменчивости ферментов вновь оказалась умеренной.

Таблица 25

Данные по группам крови человека для населения Англии (Левонтин, 1967а)

Группа крови	Год открытия	Частота наиболее распространенного аллеля	Гетерозиготность в локусе	Кумулятивная гетерозиготность	Доля полиморфных локусов
1. ABO	1900	0,437	0,512	0,512	1,00
2. MNS	1927	0,389	0,700	0,606	1,00
3. P	1927	0,540	0,497	0,569	1,00
4. Se	1930	0,523	0,499	0,552	1,00
5. Rh	1940	0,407	0,662	0,574	1,00
6. Lu	1945	0,961	0,075	0,491	1,00
7. K	1946	0,936	0,122	0,438	1,00
8. Le	1946	0,815	0,301	0,421	1,00
9. Levay	1946	~ 1,00	~ 0	0,374	0,889
10. Jobbins	1947	~ 1,00	~ 0	0,337	0,800
11. Fy	1950	0,549	0,520	0,353	0,818
12. Jk	1951	0,514	0,500	0,366	0,833
13. Becker	1951	~ 1,00	~ 0	0,337	0,769
14. Ven	1952	~ 1,00	~ 0	0,313	0,714
15. Vel	1952	~ 1,00	~ 0	0,292	0,667
16. H	1952	~ 1,00	~ 0	0,274	0,625
17. Wr	1953	0,999	0,002	0,258	0,588
18. Be	1953	~ 1,00	~ 0	0,244	0,556
19. Rm	1954	~ 1,00	~ 0	0,231	0,526
20. By	1955	~ 1,00	~ 0	0,219	0,500
21. Chr	1955	0,999	0,002	0,209	0,476
22. Di	1955	~ 1,00	~ 0	0,199	0,454
23. Yt	1956	0,995	0,010	0,191	0,434
24. Js	1958	~ 1,00	~ 0	0,183	0,417
25. Sw	1959	0,999	0,002	0,176	0,400
26. Ge	1960	~ 1,00	~ 0	0,169	0,384
27. Good	1960	~ 1,00	~ 0	0,163	0,370
28. Au	1961	0,576	0,489	0,175	0,393
29. Lan	1961	~ 1,00	~ 0	0,168	0,380
30. Bi	1961	~ 1,00	~ 0	7,163	0,366
31. Xg	1962	0,644	0,458	0,173	0,387
32. Sm	1962	~ 1,00	~ 0	0,167	0,375
33. Tr	1962	~ 1,00	~ 0	0,162	0,364

Все имеющиеся данные подтверждают вывод о том, что большинство организмов с половым размножением полиморфно по очень большой доле генов и что каждая особь в популяции гетерозиготна по большой доле своих локусов, однако, когда мы сопоставляем несколько десятков исследованных у человека

генов с 3 миллионами, которые могут быть закодированы $3 \cdot 10^9$ нуклеотидами, содержащимися в ДНК каждого сперматозоида, у нас всегда возникают сомнения.

ПОДРОБНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *DROSOPHILA PSEUDOOBSCURA*

После первоначального и не вполне удовлетворительного исследования линии *D. pseudoobscura* чикагская группа приступила к систематическому изучению очень большого числа популяций, чтобы точно определить характер аллельной изменчивости по всему ареалу этого вида. *D. pseudoobscura* распространена в западных частях Северной и Центральной Америки от юга Британской Колумбии до Гватемалы и от Тихоокеанского побережья до Скалистых гор и центральных плато Техаса и Мексики (рис. 13). Кроме того, большая отдельная популяция обитает в горах Колумбии вокруг Боготы. Вид обычно живет в прохладных лесах, поднимаясь выше в горы в более южных или засушливых частях ареала. В северной Калифорнии он встречается главным образом на уровне моря, в Гватемале — не ниже 1700 м, а в Колумбии — не ниже 2100 м. Вид занимает полуизолированные горные районы Большого бассейна и Береговых хребтов на западе США, но весной его можно найти в небольших оазисах даже в Долине Смерти и пустыне Мохаве. Сохраняются ли такие популяции, хотя бы в состоянии летней спячки, в период летней жары — неясно. В целом создается впечатление, что это широко распространенный вид с почти непрерывным ареалом в благоприятные осенний и весенний сезоны, но что в сухие и жаркие периоды его ареал, по крайней мере в умеренном поясе, заметно сокращается, ограничиваясь изолированными прохладными и влажными местами. Мух легко отлавливать при помощи ловушек с приманкой, но очень трудно наблюдать в природе, поэтому мы ничего не знаем ни об их действительном распространении в зимние месяцы, ни об источниках пищи или местах размножения, хотя они, наверное, питаются грибами и бактериями (Добржанский и Эплинг, 1944).

Сборы, предназначенные для установления географического и экологического ареалов вида, проводили в разных популяциях (рис. 13). Одна популяция, SC, расположена в центре обилия вида и высокополиморфна по инверсиям в третьей хромосоме. Пять популяций, WR, CH, SH, CE и MV, обитают на изолированных горных хребтах и плато в более засушливой части ареала, располагаясь по трансекте с востока на запад. Группа популяций, в которую входят популяции SR, HR и NR, и популяция AU располагаются на крайней восточной экологической границе ареала, а популяция GU — на крайней южной границе,

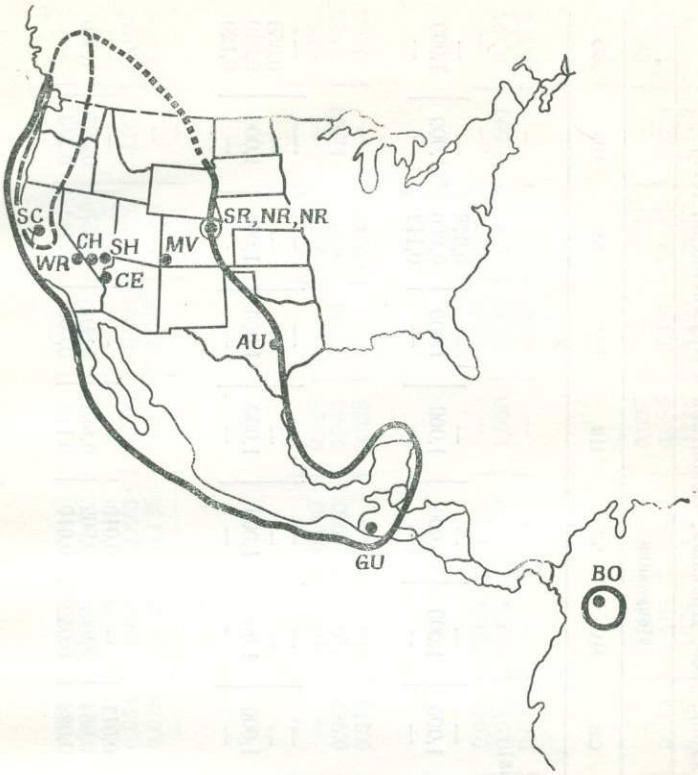


Рис. 13. Распространение *D. pseudoobscura* и *D. persimilis* и места, откуда брали выборки обследованных популяций.

Сокращения расшифровываются в тексте. Сплошной линией очерчен примерный ареал *D. pseudoobscura*, а прерывистой — ареал *D. persimilis*.

в нагорье Гватемалы. Последняя популяция, BO, отделена от основного ареала вида расстоянием в 2400 км.

Из 24 изученных локусов (Пракаш, Левонтин и Хэбби, 1969) 11 мономорфны и гомогенны по всему ареалу. Частоты аллелей 13 полиморфных локусов даны в табл. 26 и 27. Представленные в табл. 26 десять локусов имеют три общих особенности. Первая и наиболее существенная из них состоит в том, что гетерозиготность в этих локусах встречается по всему ареалу вида. За исключением двух случаев местного полиморфизма по локусам *кислая фосфатаза-4* и *альдегидоксидаза*, полиморфизм по остальным локусам широко распространен. Вторая особенность заключается в том, что частоты аллелей в этих локусах удивительно однородны на протяжении основной непрерывной части ареала вида. Никакими данными о политипичности

Таблица 26

Частота альтернативных аллелей десяти полиморфных локусов в разных популяциях *Drosophila pseudoobscura* (по данным Прэкаша, Левонтина и Хэбби, 1969; Пракаша, Левонтина и Крумпейкера, 1973)

Аллель	Популяции											
	SC	WR	CH	SH	CE	MV	SR	HR	NR	AU	GU	BO
А. Личиночная кислая фосфатаза-4 (Х-хромосома)												
0,93	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,028	—	—
1,00	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,860	1,000	1,000
1,05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,112	—	—
Б. Ацетальдегидоксидаза-2 (хромосома II)												
0,90	0,010	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,93	0,030	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,050
1,00	0,940	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,830
1,02	0,020	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,120
В. Малатдегидрогеназа (хромосома IV)												
0,80	—	—	—	—	0,011	—	0,019	—	—	—	—	—
1,00	0,969	1,000	0,936	0,929	0,954	0,948	0,962	0,882	0,904	0,957	0,727	1,000
1,20	0,031	—	0,064	0,071	0,034	0,052	0,019	0,118	0,096	0,043	0,273	—
Г. Октанолдегидрогеназа-1 (хромосома II)												
Нулевой	—	—	0,014	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,75	—	0,026	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,86	—	—	—	0,056	0,020	0,013	—	—	—	—	—	—

1,00	0,977	0,871	0,951	0,902	0,939	0,961	0,965	0,972	0,885	1,000	1,000	1,000
1,05	—	0,077	0,014	0,028	0,010	—	0,035	—	0,115	—	—	—
1,22	0,023	0,026	0,021	0,014	0,031	0,026	—	0,028	—	—	—	—

Д. Лейцинаминопептидаза (аутосома)

0,83	—	0,012	—	0,012	0,009	—	—	—	—	—	—	—
0,90	0,008	—	0,016	—	—	0,025	—	—	0,019	0,043	0,036	—
0,95	0,050	0,024	0,039	0,024	0,018	0,008	—	—	—	0,022	—	—
1,00	0,892	0,916	0,897	0,893	0,954	0,940	0,875	1,000	0,923	0,870	0,964	0,947
1,10	0,050	0,048	0,048	0,071	0,018	0,025	0,125	—	0,058	0,054	—	0,054
1,12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,011	—	—

Е. pt-7 (хромосома II)

0,68	0,005	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,73	0,005	—	0,021	0,014	—	0,009	0,040	0,025	—	0,012	—	0,050
0,75	0,954	0,950	0,979	0,971	0,987	0,955	0,960	0,950	1,000	0,966	1,000	0,925
0,77	0,036	0,050	—	0,014	0,013	0,036	—	0,025	—	0,023	—	0,025

Ж. pt-13 (аутосома)

1,23	0,057	—	0,082	—	0,045	0,025	0,058	—	0,022	0,022	—	—
1,30	0,943	1,000	0,918	1,00	0,940	0,975	0,942	1,000	0,935	0,978	1,000	0,725
1,37	—	—	—	—	0,015	—	—	—	0,043	—	—	0,275

З. pt-8 (хромосома II)

0,80	0,014	0,025	0,008	—	—	0,009	0,019	0,027	—	0,011	—	0,870
0,81	0,472	0,450	0·600	0,514	0,473	0,410	0,539	0,595	0,480	0,441	0,625	0,093
0,83	0,514	0,525	0,392	0,472	0,527	0,576	0,442	0,378	0,480	0,512	0,375	0,037
0,85	—	—	—	0,014	—	—	—	—	0,040	0,035	—	—

Продолжение

Аллель	Популяции											
	SC	WR	CH	SH	CE	MV	SR	HR	NR	AU	GU	BO
И. Эстераза-5 (Х-хромосома)												
Нулевой	—	—	—	—	0,016	—	—	—	—	—	—	—
0,85	—	0,013	0,007	0,047	—	0,035	—	—	—	—	—	—
0,90	—	0,027	0,030	—	—	—	—	—	—	0,015	—	—
0,95	0,123	0,149	0,096	0,140	0,114	0,113	0,237	0,216	0,114	0,031	0,158	0,026
0,97	—	0,027	0,015	—	—	—	—	—	—	0,031	—	—
1,00	0,424	0,460	0,356	0,419	0,317	0,365	0,474	0,486	0,341	0,292	0,579	0,974
1,02	0,014	0,013	0,022	—	—	0,048	—	0,108	0,182	0,108	0,053	—
1,03	0,080	—	—	—	—	0,039	—	—	—	—	—	—
1,04	0,004	0,041	0,193	0,198	0,211	0,104	0,017	0,135	0,045	0,154	—	—
1,07	0,193	0,243	0,200	0,174	0,260	0,196	0,271	0,054	0,273	0,262	0,210	—
1,09	0,009	—	0,007	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,12	0,132	0,027	—	0,023	0,081	0,100	—	—	0,045	0,046	—	—
1,16	0,019	—	0,073	—	—	—	—	—	—	0,062	—	—
К. Ксантиндегидрогеназа (хромосома II)												
0,90	0,053	—	0,007	—	—	0,016	0,035	—	—	0,018	—	—
0,92	0,074	—	0,030	0,040	—	0,073	0,089	0,026	0,020	0,036	—	—
0,97	—	0,133	0,098	0,077	0,012	—	—	—	—	—	—	—
0,99	0,263	0,200	0,188	0,173	0,131	0,300	0,286	0,289	0,220	0,232	0,278	—
1,00	0,600	0,667	0,647	0,710	0,857	0,581	0,555	0,633	0,720	0,661	0,722	1,000
1,02	0,010	—	0,030	—	—	0,030	0,035	0,052	0,040	0,053	—	—

SC — Строберри-Кеньон (Калифорния); WR — Уайлд-Роз (Калифорния); CH — Чарлстон (Невада); SH — Шип-Рендж (Невада); CE — Сербат (Аризона); MV — Меса-Верд (Колорадо); SR — Стейт-Рекриэйши (Колорадо); HR — Хардин-Ренч (Колорадо); NR — Нельсон-Ренч (Колорадо); AU — Остин (Техас); GU — Гватемала; BO — Богота (Колумбия).

этого вида или существовании у него географических рас мы не располагаем. Если наблюдается преобладание частоты какого-либо аллеля, то это преобладание повсеместно. Кроме того, когда два аллеля встречаются с высокой частотой, как, например, в локусе *ксантиндегидрогеназа* (табл. 26, *К*) с отношением двух основных аллелей приблизительно 3 : 1 или в локусе *pt* = 8 (табл. 26, *3*) с полиморфизмом 1 : 1 по двум основным аллелям, то эти отношения характерны для всей популяции. Даже в локусе *эстераза-5* (табл. 26, *И*), для которого известно 10 разных аллелей, характер их распределения в общих чертах одинаков: аллель *1,00* — самый распространенный во всех популяциях, аллель *1,07* — второй по частоте почти во всех случаях и аллель *0,95* занимает третье или четвертое место во всех случаях, кроме одного.

Единообразие порядка и относительной частоты аллелей в выборках из таких удаленных одна от другой популяций, как популяции Техаса, Калифорнии и Колорадо, среди которых есть центральные и периферические, процветающие и экологически краевые, — это факт, который необходимо учитывать при любом объяснении громадной гетерозиготности у видов. Как мы увидим в гл. 5, различные гипотезы о происхождении и судьбе генотипической изменчивости по-разному объясняют сходство между популяциями, различающимися экологически и географически.

Наконец, третья особенность состоит в том, что изолированная популяция Богота (BO), обитающая в Андах, представляет собой исключение, поскольку в ней не наблюдается широкого распространения полиморфизма и единообразия генных частот, характерных для других популяций. Гетерозиготность наиболее полиморфных локусов в популяции BO заметно ниже, чем в средней популяции из основной части ареала (табл. 26, *Г* — *К*); особенно выделяются в этом отношении три самых полиморфных локуса (табл. 26, *З* — *К*). В локусе *pt-8* в популяции Богота преобладает довольно редкий в других местах аллель, но в остальных локусах здесь широко распространены те же самые аллели, которые обычны для вида в целом. Наибольшее удивление вызывает локус *эстераза-5*, необычайно полиморфный везде, кроме Боготы, где он представлен фактически мономорфным аллелем *1,00*. Доведенная до минимума генотипическая изменчивость в огромной, процветающей, но изолированной андской популяции должна быть также непременно отражена в любой теории изменчивости. Именно изолированностью популяции Богота, а не тропическими условиями среды обусловлена необычность ее показателей, в чем можно убедиться при сравнении их с данными, полученными для выборки из Гватемалы (GU). Крайне малая выборка, отловленная из этой популяции, подготовила к тому, что локусы с низкой степенью изменчивости

совсем утратят наблюдаемый полиморфизм. Однако по наиболее изменчивым локусам популяция GU так же гетерозиготна, как и популяции из основной части ареала (табл. 26, *Д — И*), в отличие от гомогенности этих же локусов в популяции из Боготы.

Совершенно иная картина открывается перед нами, когда мы анализируем три локуса, представленные в табл. 27. Вместо единообразия полиморфизма и частоты генов по всему основному континентальному ареалу вида и гомозиготности популяции BO по наиболее обычному видоспецифичному аллелю мы видим существенную изменчивость по частоте аллелей от популяции к популяции. В двух из трех локусов популяция BO гомозиготна по аллелю, который во всех других местах составляет меньшинство, причем по всем трем локусам популяции GU и BO идентичны. Существует, очевидно, пять географических рас: Калифорнийская, Долины Смерти, восточноколорадская, техасская и тропическая. Три локуса, представленные в табл. 27, лежат в третьей хромосоме *D. pseudoobscura*. Этот хромосомный элемент обладает высоким полиморфизмом по серии перекрывающихся инверсий, которые в гомозиготном состоянии снижают рекомбинацию в третьей хромосоме до менее чем 1% ее нормальной величины (Добржанский и Эплинг, 1948). Частоты инверсий имеют отчетливую географическую дифференцировку (Добржанский и Эплинг, 1944), так что если бы разные аллели локусов *pt-10*, *pt-12* и *α-амилаза* были тесно связаны с разными инверсиями, то можно было бы объяснить и географическую изменчивость частот аллелей.

Пракаш и Левонтин (1968, 1971) определили аллельный состав в ряде перестроек из нескольких популяций (табл. 28). В локусе *pt-10* обнаружена прочная ассоциация между аллелем *1,04* и инверсиями типа Стандарт, Эрроухед и Пайкс-Пик, тогда как аллель *1,06* характеризует другие перестройки. В локусе *α-амилаза* один из аллелей, 1,00, ассоциирован с тремя перестройками — Стандарт, Эрроухед и Пайкс-Пик, но аллель 0,84 ассоциирован преимущественно с другими перестройками, хотя и не так прочно, как в локусе *pt-10*. Ассоциация локуса *pt-12* гораздо проще. Перестройка Стандарт в 80% случаев включает аллель $pt\text{-}12^{1,20}$, хотя в других инверсиях он практически отсутствует. Эти особенности становятся еще более поразительными, если обратиться к эволюционным отношениям между хромосомами разного типа. Поскольку перестройки отличаются друг от друга единичными перекрывающимися инверсиями, это дает возможность установить их филетические отношения. Как показано на рис. 14, перестройки Стандарт, Эрроухед и Пайкс-Пик относятся к группе родственных инверсий — к филаде Стандарт; они связаны едиными участками инверсий, но отделены от филады Санта-Крус некой гипотетической перестройкой, которая никогда не

Таблица 27

Частоты аллелей трех полиморфных локусов в третьей хромосоме *D. pseudoobscura* в тех же популяциях, что и в табл. 26

Аллели	Популяции											
	SC	WR	CH	SH	CE	MV	SR	HR	NR	AU	GU	BO
А. *pt-10*												
1,02	0,005		0,007	0,014	0,015	0,022	—	—	—	0,010	—	—
1,04	0,615	0,898	0,945	0,943	0,985	0,970	0,770	0,694	0,308	0,935	—	—
1,06	0,380	0,102	0,048	0,043	—	0,008	0,230	0,306	0,692	0,054	1,000	1,000
Б. *α-Амилаза*												
0,74	0,030	—	—									
0,84	0,290	0,206	0,090	0,172	0,194	0,211	0,380	0,391	0,548	0,125	1,000	1,000
1,000	0,680	0,794	0,910	0,828	0,806	0,789	0,620	0,609	0,452	0,875	—	—
В. *pt-12*												
1,18	0,550	0,736	0,750	0,792	0,733	0,940	1,000	1,000	0,972	0,900	1,000	1,000
1,20	0,450	0,264	0,250	0,208	0,267	0,060	—	—	0,028	0,100	0	0

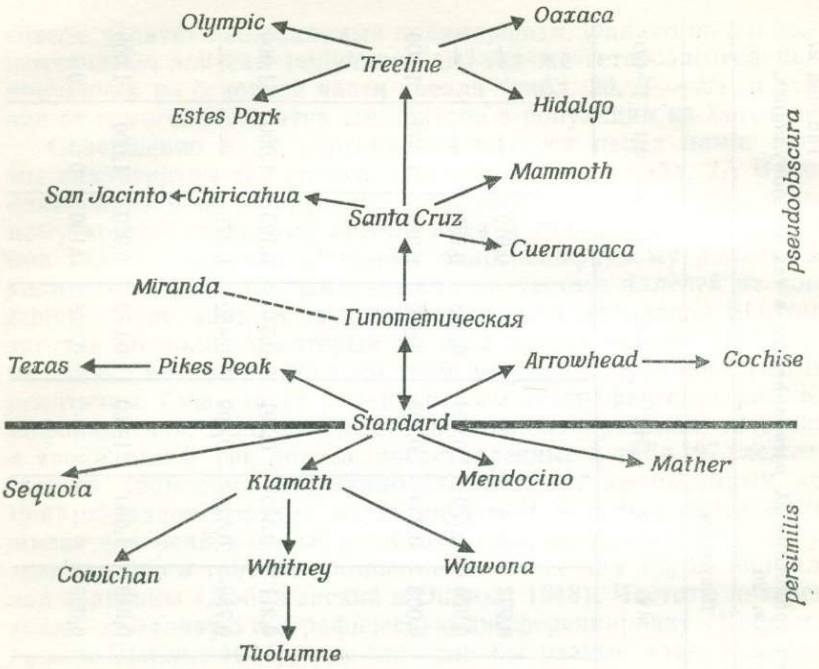


Рис. 14. Филогенетические взаимоотношения между перестройками в третьей хромосоме *D. pseudoobscura* и *D. persimilis* (по Добржанскому и Эплингу 1944, с изменениями).

встречается в природе. Более того, перестройка Стандарт отделяет *D. pseudoobscura* от его вида-близнеца *D. persimilis*, который имеет собственную группу инверсий, также входящих в состав филады Стандарт. Таким образом, по-видимому, аллели *pt-10*^{1,04} и *α-амилаза*^{1,00} характеризуют филаду Стандарт, тогда как их альтернативные аллели ассоциированы с филадой Санта-Крус. Эти связи убедительно подтверждаются тем фактом, что *D. persimilis* гомозиготна по локусу *pt-10*^{1,04} и расщепляется по локусу *α-амилаза* ^{1,00} и ряду его аллелей, встречающихся только у *D. persimilis*, но фактически не имеет аллеля *α-амилаза*^{0,84}, как следовало бы ожидать для вида, инверсии которого целиком относятся к филаде Стандарт (Пракаш, 1969). Таким образом, ассоциации между специфическими инверсиями, очевидно, существовали еще в период первоначального расхождения между двумя филадами и сложились до того, как *D. persimilis* дивергировали от *D. pseudoobscura* и установилось современное географическое распространение этих видов, что по самым умеренным оценкам произошло в третичную эру, около миллиона лет назад.

Таблица 28

Частоты аллелей при различных перестройках в третьей хромосоме у *D. pseudoobseura*[1]) (по данным Пракаша и Левонтина, 1968, 1971; Пракаша, Левонтина и Крумпейкера, 1973)

Хромосомная перестройка	Аллель	Популяции					
		MA	SC	MV	AU	CE	BO
А. *pt-10*							
Стандарт	*1,04*	1,00	1,00	×	1,00	1,00	—
Эрроухед	*1,06*	—	—	—	—	—	—
	0,94	0,10	—	0,02	—	—	—
	1,02	—	—	0,01	—	0,02	—
	1,04	0,90	1,00	0,97	1,00	0,98	—
	1,06	—	—	—	—	—	—
Пайкс-Пик	*1,02*	—	—	—	0,01	—	—
	1,04	1,00	—	1,00	0,99	1,00	—
Санта-Крус	*1,06*	—	1,00	—	—	—	1,00
Чирикауа	*1,04*	0,50	—	—	—	—	—
	1,06	0,50	1,00	—	×	×	—
Трилайн	*1,04*	—	—	—	0,33	—	—
	1,06	1,00	1,00	—	0,66	—	1,00
Олимпик	*1,06*	—	—	—	×	—	—
Истс-Парк	*1,06*	—	—	—	—	1,00	—
Б. *α-Амилаза*							
Стандарт	*0,84*	0,05	0,12	—	0,80	—	—
	0,92	0.10	—	—	—	—	—
	1,00	0,85	0,88	—	0,20	×	—
Эрроухед	*0,84*	0,05	0,30	0,21	0,29	0,22	—
	1,00	0,95	0,70	0,79	0,71	0,78	—
Пайкс-Пик	*0,84*	—	—	—	—	0,04	—
	1,00	1,00	—	—	1,00	0,96	—
Санта-Крус	*0,84*	—	1,00	—	—	—	1,00
Чирикауа	*0,84*	0,36	0,36	—	×	—	—
	1,00	0,64	0,64	—	—	—	—
Трилайн	*0,74*	—	0,14	—	—	—	—
	0,84	0,90	0,79	—	1,00	1,00	1,00
	1,00	0 10	0,07	—	—	—	—
Олимпик	*0,84*	—	—	—	—	—	×
Истс-Парк	*0,84*	—	—	—	—	1,00	—
В. *pt-12*							
Стандарт	*1,18*	0,20					
	1,20	0,80					
Эрроухед	*1,18*	0,95					
	1,20	0,05					
Пайкс-Пик	*1,18*	1,00					
	1,20	—					
Чирикауа	*1,18*	1,00					
	1,20	—					
Трилайн	*1,18*	0,95					
	1,20	0,05					

MA — Матер (Калифорния); SC — Строберри-Кеньон (Калифорния); MV — Меса-Верд (Колорадо); AU — Остин (Техас); CE — Сербат (Аризона); BO — Богота (Колумбия).

[1]) Если исследовалась только одна хромосома, то знак × указывает на присутствие аллеля.

Таблица 29

Частоты разных перестроек хромосомы III в популяциях[1]) *D. pseudoobscura* (по данным Мейю и др., 1966; Стрикберджера и Уиллса, 1966; Пракаша, Левонтина и Крумпейкера, 1973)

Перестройки	Частота перестроек в разных популяциях											
	SC	WR	CH	SH	CE	MV	SR	HR	NR	AU	GU	BO
Стандарт	0,47	0,34	0,28	0,35	0,38	0,01	0,03	—	0,09	0,06	—	—
Эрроухед	0,09	0,44	0,67	0,60	0,52	0,98	0,42	0,40	0,28	0,08	—	—
Пайкс-Пик	0,03	0,06	0,02	—	0,05	0,01	0,27	0,21	0,18	0,78	—	—
В целом по филаде Стандарт	0,59	0,84	0,97	0,95	0,95	1,00	0,75	0,61	0,55	0,92	—	—
Чирикауа	0,19	0,11	0,03	0,05	0,04	—	—	0,02	—	0,01	—	—
Трилайн	0,14	0,04	—	—	0,01	—	—	0,04	0,17	0,06	0,65	0,37
Истс-Парк	0,06	0,01	—	—	—	—	0,25	0,33	0,24	—	—	—
Санта-Крус	0,01	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,30	0,63
Олимпик	0,01	—	—	—	—	—	—	—	0,04	0,01	—	—
Оаксака	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,05	—
В целом по филаде Санта-Крус	0,41	0,16	0,03	0,05	0,05	—	0,25	0,39	0,45	0,08	1,00	1,00
Доля гетерокариотипов	0,71	0,67	0,47	0,52	0,58	0,04	0,69	0,69	0,79	0,38	0,49	0,47

[1]) Сокращения те же, что и в табл. 26.

Ассоциации аллелей *pt-10*, *pt-12* и *α-амилаза* действительно объясняют частотные различия между популяциями, наблюдаемые в табл. 27. Например, популяции Гватемалы и Боготы расщепляются только по инверсиям филады Санта-Крус, и поэтому следует ожидать, что они будут, в сущности, гомозиготны по аллелям $pt\text{-}10^{1,06}$, $pt\text{-}12^{1,06}$, $pt\text{-}12^{1,18}$ и $\alpha\text{-амилаза}^{0,84}$ в противоположность низкой частоте $pt\text{-}10^{1,06}$ и $\alpha\text{-амилаза}^{0,84}$ в остальных популяциях, в которых филада Стандарт встречается гораздо чаще. В целом наблюдается замечательное и детальное соответствие между наблюдаемыми частотами аллелей этих трех локусов в разных популяциях и частотами, предсказанными по соотношениям в табл. 28 и по известным частотам инверсий, данным в табл. 29 (Пракаш и Левонтин, 1968, 1971; Пракаш, Левонтин и Крумпейкер, 1973). Обращает на себя внимание сходство между общей частотой филады Стандарт в табл. 29 и частотой аллеля $pt\text{-}10^{1,04}$ в табл. 27, *А*.

Есть некоторые указания, хотя они и не проверялись, на то, что межпопуляционная изменчивость по частоте аллелей сцепленного с полом локуса *эстераза-5* (табл. 26, *И*) может быть результатом аналогичной ассоциации между аллелями и инверсиями Х-хромосомы, контролирующими соотношение полов (Пракаш, Левонтин и Крумпейкер, 1973).

Кроме того, в результате ассоциации специфических аллелей с инверсиями аллели двух разных локусов распределяются по отношению друг к другу не случайно. Например, частота гамет генотипа $pt\text{-}10^{1,06}$, $\alpha\text{-амилаза}^{1,00}$ в популяции Строберри-Кеньон, согласно частотам аллелей, приведенным в табл. 27, должна составлять $(0{,}320) \cdot (0{,}680) = 0{,}258$. Однако в результате полной ассоциации аллеля $\alpha\text{-амилаза}^{1,06}$ с филадой Санта-Крус и прочной ассоциации аллеля $\alpha\text{-амилаза}^{1,00}$ с филадой Стандарт частота этих гамет составляет только 0,131. Если мы рассмотрим сочетание трех аллелей $pt\text{-}10^{1,06}$, $\alpha\text{-амилаза}^{1,00}$ и $pt\text{-}12^{1,20}$, то частота их при случайном распределении должна быть равна $(0{,}380) \times \times (0{,}680) \cdot (0{,}450) = 0{,}116$; в действительности же она равна только 0,005, т. е. это сочетание практически отсутствует.

В гл. 6 я буду обсуждать значение ассоциаций между аллелями разных локусов как индикаторов сил, контролирующих генотипическую изменчивость, и как элементов динамической теории генетических изменений. Конечно, если такие ассоциации встречаются часто, то достаточное число измерений, используемых для описания эволюционного процесса, должно быть связано с типами гамет, а не с частотами аллелей в отдельных локусах.

Все данные по *D. pseudoobscura* суммированы в табл. 30. При анализе этих данных снова бросается в глаза отсутствие каких-либо различий между популяциями основной континентальной

Таблица 30

Доля полиморфных локусов (из 24 исследованных), среднее число аллелей на локус с частотой выше 1% и доля генома, являющаяся, согласно расчетам, гетерозиготной, в 12 популяциях *D. pseudoobscura* (по данным Пракаша, Левонтина и Хэбби, 1969, и Пракаша, Левонтина и Крумпейкера, 1973)

Популяции	Число полиморфных локусов	Доля полиморфных локусов	Среднее число аллелей на локус	Гетерозиготная доля генома	
				включая хромосому III	без хромосомы III
Строберри-Кеньон (Калифорния)	12	0,50	2,29	0,161	0,116
Уайлд-Роз (Калифорния)	9	0,38	1,92	0,129	0,105
Чарлстон (Невада)	11	0,46	2,21	0,126	0,113
Шип-Рендж (Невада)	10	0,42	1,96	0,125	0,108
Сербат (Аризона)	11	0,46	1,92	0,112	0,093
Меса-Верд (Колорадо)	11	0,46	2,12	0,117	0,109
Стейт-Рекриэйшн (Колорадо)	10	0,42	1,71	0,131	0,110
Хардин-Ренч (Колорадо)	8	0,33	1,62	0,123	0,098
Нелсон-Ренч (Колорадо)	10	0,42	1,79	0,140	0,113
Остин (Техас)	11	0,46	2,21	0,126	0,119
Гватемала	(5) [1]	(0,21) [1]	(1,29) [1]	0,081	0,092
Богота (Колумбия)	6	0,25	1,37	0,051	0,058
Средняя (исключая Боготу и Гватемалу)	10,3	0,43	1,97	0,129±0,0058	0,108±0,0034
Общая средняя	9,5	0,40	1,86	0,119±0,0081	0,103±0,0048

[1]) Величина выборки настолько мала, что дает заниженные значения.

части ареала. Какие бы различия ни существовали по средней гетерозиготности на один локус, все они совершенно исчезают, если отбросить гетерозиготность по инверсиям. Две наиболее резко различающиеся популяции — Строберри-Кеньон с 16% гетерозиготности и Гватемала с 8% — фактически уравниваются, если при вычислениях отбросить гены 3-й хромосомы. Только изолированная популяция Богота четко отличается от остальных, так как ее гетерозиготность отличается от средней гетерозиготности континентальных популяций более чем на 10 стандартных отклонений. А между тем эти континентальные популяции представляют всю биогеографическую зону вида — от многочисленной в любое время года популяции Строберри-Кеньон через популяции, обитающие на восточной экологической границе вида и обнаруживаемые только в благоприятные сезоны, до весьма немногочисленной популяции в горах Гватемалы, где сбор за неделю составлял только 8 особей *D. pseudoobscura* среди множества особей других видов, среди которых было большое число особей близкородственного вида *D. azteca*. Кроме того, сходство между континентальными популяциями проявляется не только на уровне гетерозиготности на локус, но и на более тонком уровне тесного сходства аллельных частот.

Единообразие генетической структуры резко контрастирует с существенной межпопуляционной изменчивостью частот перестроек в третьей хромосоме (табл. 29). Как показали обширные исследования Добржанского и его сотрудников, эти перестройки отвечают на отбор (обзор см. Добржанский, 1970, гл. 5); поэтому следует предполагать, что физические и биотические условия обитания обследуемых популяций различаются настолько, что это становится существенным для физиологии вида. При интерпретации генотипической изменчивости, которую мы наблюдаем, необходимо объяснить это расхождение в действии естественного отбора на хромосомные перестройки и на замещения аллелей в отдельных локусах, не связанных с инверсиями.

ОСОБЕННОСТИ ГЕОГРАФИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ У ДРУГИХ ВИДОВ

Характер географической изменчивости у *D. pseudoobscura* имеет четыре особенности: 1) мономорфные локусы одинаково мономорфны во всех популяциях; 2) у большинства полиморфных локусов не наблюдается отчетливой географической дифференциации; 3) географическая дифференциация локусов, связанных с инверсиями, сходна с географическим размещением инверсий; 4) полностью изолированные популяции более гомозиготны, чем популяции в непрерывной части ареала вида. У

некоторых других видов также проявляются эти характерные для *D. pseudoobscura* особенности, но вместе с тем наблюдается и ряд интересных различий.

Вид *D. willistoni* широко распространен на островах Карибского моря, в тропических областях Центральной и Южной Америки, доходя на юге до северных районов Аргентины, а на севере — до южной части Флориды. При сравнении по 20 локусам четырех континентальных популяций из Колумбии с шестью островными популяциями выявилось такое же общее сходство, как и у *D. pseudoobscura* (Айала, Пауэлл и Добржанский, 1971). Из 16 полиморфных локусов в 14 частоты аллелей во всех популяциях были почти одинаковы, но по двум локусам между островными и материковыми популяциями наблюдались заметные и существенные различия в частотах аллелей. Средняя гетерозиготность на островах была равна 0,162 по сравнению с 0,184 на материке. Однако этому различию, хотя оно и заставляет задуматься, нельзя придавать значения, так как число обследованных участков было невелико.

Одна из самых интересных особенностей генетики *D. willistoni* — значительный инверсионный полиморфизм во всех плечах ее хромосом. В отличие от крупных перекрывающихся инверсий в третьей хромосоме *D. pseudoobscura* у *D. willistoni* обнаружены многочисленные мелкие, обычно не перекрывающиеся инверсии (да Кунья, Бурла и Добржанский, 1950). К сожалению, из-за этого оказалось невозможным оценить частоты отдельных инверсий в разных популяциях, поскольку гомозиготы фактически неотличимы друг от друга по политенным хромосомам, однако гетерозиготы учесть можно. Средняя гетерозиготность по инверсиям широко варьирует по всему ареалу вида. Центральные популяции гетерозиготны по многим инверсиям (9,36 на самку в Можолиньу, Гойас, Бразилия), но краевые и островные популяции почти гомозиготны (0,27 гомозиготных инверсий на самку на острове Сент-Винсент). Хотя Айала, Пауэлл и Добржанский (1971) не исследовали континентальные популяции по инверсиям, на основании положения этих популяций в ареале можно считать, что они гетерозиготны примерно по 7 инверсиям на самку в отличие от островных популяций, у которых число инверсий на одну самку варьирует от 0,23 на маленьком острове Сент-Киттс до 3,18 на соседнем огромном острове Тринидад (Добржанский, 1957).

Отсутствие значительных различий по генной гетерозиготности между материковыми и островными популяциями на первый взгляд противоречит характеру инверсионной изменчивости, особенно если учесть, что инверсии равномерно распределены по всем хромосомам и, таким образом, по-видимому, включают все или большинство генных локусов. Однако связь между инвер-

сионной и генной гетерозиготностью приобретает важное значение только при наличии тесной ассоциации между генами и инверсиями. Допустим, например, что аллели *A* и *a* в хромосоме обычного типа встречаются с частотами 0,8 и 0,2 соответственно, тогда как в инвертированной хромосоме соотношение частот обратное (0,2 и 0,8). В таком случае в популяциях, полностью гомозиготных по той или другой из хромосомных перестроек, генная гетерозиготность должна составлять $2 \cdot (0{,}8) \cdot (0{,}2) = 0{,}32$, тогда как при равных частотах этих двух хромосомных перестроек генная гетерозиготность была бы равна 0,50. Кроме того, эффект хромосомной гетерозиготности не является кумулятивным. Это означает, что при наличии 18 инверсий, захватывающих 18 разных частей генома, каждая из которых ассоциируется с каким-либо геном в том же отношении 0,8 : 0,2, средняя гетерозиготность популяции, в которой происходит расщепление по всем 18 инверсиям, все равно составит только $(18) \cdot (0{,}50)/18 = 0{,}50$, хотя среднее число гетерозиготных инверсий на особь будет равно 9. Полностью мономорфная по структуре популяция с нулевой гетерозиготностью по инверсиям на особь тем не менее была бы генетически гетерозиготна по 0,32 своего генома. Поскольку мы не располагаем точными данными о сочетании аллелей с инверсиями у *D. willistoni*, нельзя сказать, существуют ли у нее ассоциации, подобные обнаруженным у *D. pseudoobscura*. На основании заметных и стойких различий по двум локусам между островными и континентальными популяциями можно предположить, что эти два локуса прочно коррелированы с определенными инверсиями, и некоторые из этих инверсий необычно часто встречаются в островных популяциях. Например, инверсия *IIL-a* на континенте отсутствует, на 40% мух на Тринидаде содержат ее в гетерозиготном состоянии.

Обширное исследование *D. obscura* из Финляндии дало такие результаты, какие были получены на *D. pseudoobscura*. Популяции в южной и центральной Финляндии и краевые популяции Лапландии были обследованы по 30 локусам, из которых 16 оказались полиморфными (Лаковаара и Саура, 1971а); 14 мономорфных локусов оказались идентичными во всех популяциях. Изменчивость по частоте аллелей среди полиморфных локусов была незначительной. В одном из эстеразных локусов самый обычный в центральной Финляндии аллель в Лапландии отсутствовал, будучи замещен в северной ее части аллелем, встречающимся исключительно на севере, а в другом эстеразном локусе наиболее распространенный в центральной Финляндии аллель на юге был редким. Локальной дифференциации по средней гетерозиготности обнаружено не было, и краевые популяции Лапландии совершенно не отличались по гетерозиготности от всех остальных.

Изучение *D. subobscura* дало сходные результаты (Лаковаара и Саура, 1971b). У *D. subobscura* по 9 из 15 полиморфных локусов не было обнаружено межпопуляционных различий, по 2 наблюдались резко выраженные различия, а 3 были гомозиготны в островной популяции. В последних трех случаях аллель, который во всех остальных местах встречается редко, закрепился на островах — довольно любопытная особенность, прямо противоположная тому, что наблюдается в популяции *D. pseudoobscura* из Боготы, в которой обычный для основного ареала вида аллель так же распространен или закреплен в изолированной популяции. Три фиксированных локуса у *D. subobscura* вне островов не проявляют никакой географической изменчивости и относятся к наиболее гетерозиготным локусам из числа исследованных.

D. subobscura распространена от Ирана до Финляндии. Лаковаара и Саура изучали только самую северную часть ареала, поэтому возможно, что по ареалу в целом и существует более значительная дифференциация. Самые южные и самые северные популяции мономорфны по разным инверсиям, тогда как центральноевропейские популяции высокополиморфны. Таким образом, весьма вероятно, что вид в целом более дифференцирован по аллельному составу (Шперлих и Фейербах, 1969).

Исследование 5 локусов у домовой мыши *Mus musculus* из 16 районов Северной Америки, включая островную популяцию Ямайки, вновь показало, что островные популяции фактически мономорфны по сравнению с материковыми (Силандер, Янг и Хант, 1969). Несмотря на то что все континентальные популяции довольно единообразны, среди них можно выявить некоторые особенности, характерные для определенных крупных областей. Так, хотя основной аллель локуса *est-2* везде встречается примерно с одинаковой частотой, минорный компонент представлен на северо-востоке ареала одним аллелем, а на юго-западе — тремя. Другой пример: полиморфизм по локусу β-цепи гемоглобина в Калифорнии и Аризоне составляет 1 : 1, а в остальных частях континента — приблизительно 4 : 1. Таким образом, существует некоторая корреляция между соседними областями и известная дифференциация между отдаленными друг от друга частями ареала, однако ни значительной изменчивости, ни четкой картины распределения не наблюдается.

Известны два случая более широкой и постоянной дифференциации генных частот. Первый касается белоногого хомячка *Peromyscus polionotus*, обитающего в США по побережью Мексиканского залива (Силандер и др., 1971). Результаты обследования 32 локусов показаны в табл. 31 и на рис. 15. Каждый кружок представляет одну популяцию, а величина черного сектора соответствует доле гетерозиготности на особь; целиком черный

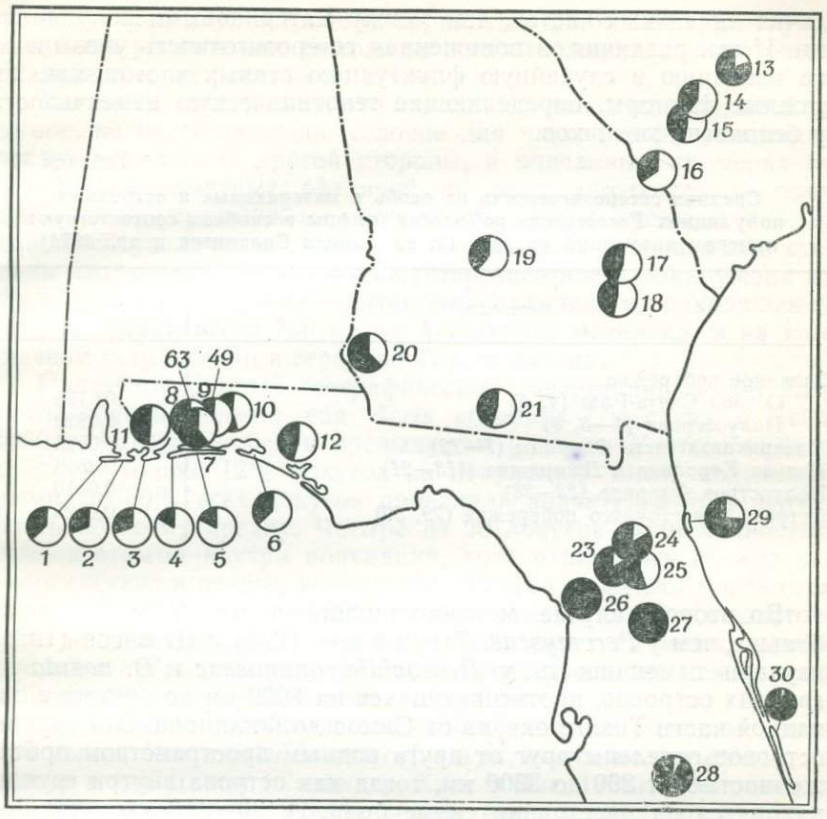


Рис. 15. Средняя гетерозиготность на популяцию *Peromyscus polionotus* (по Силандеру и др., 1971, с изменениями).

Черные секторы в белых кружках — относительная гетерозиготность на одну особь, умноженная на 10; целиком черные кружки — гетерозиготность 0,10.

кружок означает гетерозиготность 0,10. Трудно объяснить, почему гетерозиготность популяции полуострова Флорида на 75% выше, чем гетерозиготность на основной континентальной части ареала. Однако популяции западного побережья географически изолированы от остального вида и обитают в нетипичном местообитании — на поросших травой прибрежных дюнах, а не на заброшенных полях, как это характерно для *P. polionotus*. Но обе эти особенности присущи также двум популяциям, населяющим острова вблизи берегов Флориды, хотя эти популяции, вероятно, не так строго изолированы от материковых, а размеры их больше, чем у последних. Вторая особенность западных островных и полуостровных популяций — значительно бóльшие раз-

личия аллельных частот, чем между материковыми популяциями. И эти различия, и пониженная гетерозиготность указывают на изоляцию и случайную флуктуацию генных частот как на важные факторы, определяющие генотипическую изменчивость у белоногих хомячков.

Таблица 31

Средняя гетерозиготность на особь в материковых и островных популяциях *Peromyscus polionotus* (цифры в скобках соответствуют номерам популяций на рис. 15; по данным Силандера и др., 1971)

Местность	Гетерозиготность
Западное побережье	
Остров Санта-Роза (*4, 5*)	0,0195
Полуострова (*1—3, 6*)	0,0323
Материковая часть Флориды (*7—12*)	0,0523
Южная Каролина и Джорджия ((*13—21*)	0,0506
Полуостров Флорида (*23—28*)	0,0810
Острова у восточного побережья (*29, 30*)	0,0825

Во втором случае межпопуляционная изменчивость даже больше, чем у *Peromyscus*. Стоун и др. (1968) и Джонсон (1971) изучали изменчивость у *Drosophila ananassae* и *D. nasuta* на группах островов, протягивающихся на 8000 км по широте в западной части Тихого океана от Самоа до Филиппин. Эти группы островов отделены друг от друга водным пространством протяженностью от 360 до 3600 км, тогда как острова внутри группы находятся на расстоянии самое большее 90—110 км друг от друга или, как в случае двух филиппинских популяций, между ними лежит почти непрерывный участок суши протяженностью 1500 км.

Как обычно, у популяций разных островных групп не было ни одного локуса, фиксированного по разным аллелям, но было обнаружено много полиморфных локусов, существенно отличающихся по частотам аллелей на разных группах островов. Самые значительные различия наблюдались по локусу *кислая фосфатаза у D. ananassae*, где один из пяти аллелей имел частоту 0,81—0,93 на Самоа, но только 0,05—0,08 на Палау и 0,025 на Понапе. Менее резкие различия наблюдались по локусу *эстераза-F* у *D. nasuta*. Один из ее аллелей на Самоа имел частоту 0,48—0,55, а на Фиджи — 0,07—0,16, хотя острова находятся на расстоянии всего лишь 900 км. Однако не все полиморфные локусы изменчивы. Частота основного аллеля в локусе *лейцинаминопептидаза* колебалась в пределах 0,79—0,96 по всем группам островов, причем бóльшая часть изменчивости приходилась

на популяции двух островных групп. Две филиппинские популяции были удивительно сходны во всех отношениях, несмотря на разделявшее их расстояние в 1500 км.

Мы снова убеждаемся, что изоляция — это, очевидно, необходимое, но не достаточное условие для четкой дифференциации частот аллелей. С другой стороны, в описанных примерах не отмечается заметных различий по гетерозиготности на одну особь, если усреднить ее значения по всем локусам, а наблюдавшиеся различия не зависели от величины островов или степени изоляции. Самая высокая гетерозиготность обнаружена на Филиппинских островах — огромном архипелаге, находящемся на расстоянии всего 750 км от Азиатского материка, и на крошечном островке Яп в середине Тихого океана.

Примером крайней географической дивергенции может служить политипический вид *Acris crepitans* (Дессауэр и Нево, 1969), обсуждавшийся в предыдущем разделе. У этого вида в среднем только 12% локусов на популяцию были полиморфными, но 60% всех локусов проявляли значительную изменчивость по всему ареалу. Четыре из 20 локусов были полностью гомозиготными внутри популяций, хотя отличались по аллельному составу в разных популяциях. Можно выделить три четких географических расы — Аппалачскую, Заливную и Средневосточную, и остается только неясным, происходит ли между этими расами в природных условиях обмен генами или же между ними существует некоторая половая изоляция.

Аналогичное положение сложилось для двух подвидов домовой мыши, *Mus musculus musculus* и *M. musculus domesticus*, на севере и юге Дании (Силандер, Хант и Янг, 1969). Оба подвида гетерозиготны (табл. 22), но между ними есть глубокие различия по генным частотам. Оба подвида мономорфны по 20 идентичным локусам, но все изменчивые локусы четко дифференцированы по группам. Ясно, что между этими соседними подвидами существует хорошо выраженная, возможно полная, репродуктивная изоляция, так как здесь, как и у *Acris*, мы имеем дело с самостоятельно эволюционирующими единицами, а не с одним видом.

КРАЕВЫЕ ПОПУЛЯЦИИ

Часто наблюдали, что популяции, обитающие на периферии ареала вида, фенотипически менее изменчивы, чем популяции, занимающие центральные его области. Как отмечает Майр (1963), изучение фенотипически полиморфных видов показало, что «степень полиморфизма почти всегда убывает по мере приближения к границе видового ареала и что периферические популяции нередко мономорфны».

Точность этого обобщения повышается, если проводить различие между популяциями, периферическими в географическом отношении, и популяциями, пограничными в отношении экологии. Ареал, занимаемый данным видом, представляет собой пространственно-временную мозаику из благоприятных и неблагоприятных условий. Поскольку подходящие для обитания «пятна» встречаются все реже и реже в пространстве и во времени вдоль некоторого географического градиента, то наконец наступает момент, когда данный вид не способен сохранить популяцию. Это и есть граница вида; она всегда будет нечеткой и неустойчивой в результате колебаний условий внешней среды и числа иммигрантов, которые доходят до нее из центра расселения вида. Популяции на этой границе являются не только географически, но и экологически краевыми. Однако не всегда границы вида должны быть краевыми в экологическом отношении. Для наземных видов морское побережье — это всегда периферия, хотя обитающие здесь популяции не обязательно живут на экологической границе в нашем понимании. Так, Тихий океан образует западную границу распространения *D. pseudoobscura*, но популяция, обитающая в районе бухты Сан-Франциско, — одна из самых процветающих и полиморфных на всем видовом ареале.

И наоборот, вид может иметь «внутреннюю границу» — зону, в которой благоприятные местообитания встречаются редко, но которая окружена весьма благоприятными районами. Примером может служить изолированная низина, окруженная пологими склонами возвышенности. Для *D. pseudoobscura* такой внутренней границей служит перешеек Техуантепек на юге Мексики, где вид редок или отсутствует, хотя по обе стороны от перешейка его численность довольно значительна. Конечно, существует опасность, что это объяснение приведет нас к замкнутому кругу, так как экологические потребности большинства видов мало известны и данную границу можно считать экологической, если вид мономорфен в ее пределах, но можно считать ее и просто резкой границей, если у популяций наблюдается локальный полиморфизм. Для того чтобы избежать этого порочного круга, нужно исходить из средней величины популяции и ее изменчивости во времени, сравнивая эти показатели с таковыми для центральных популяций.

Большая степень мономорфизма краевых популяций охватывает как хромосомную, так и морфологическую изменчивость. Я уже указывал, что гетерозиготность по инверсиям у *D. willistoni* очень высока в центральной части Бразилии, где на одну самку приходится более 9 гетерозиготных инверсий, тогда как на Малых Антильских островах этот вид фактически мономорфен. Несколько инверсий обнаружено в самом северном конце аре-

ала — во Флориде (2,06 на самку) и в южном конце — на крайнем юге Бразилии и в северной части Аргентины, а также в юго-восточной части атлантического побережья Бразилии и на западном тихоокеанском побережье Эквадора. Степень хромосомного полиморфизма хорошо коррелировала с индексом многообразия окружающей среды, вычисленным с учетом климата, растительности и близкородственных конкурентов (да Кунья и Добржанский, 1954; да Кунья и др., 1959). Однако мы уже видели, что генный полиморфизм у *D. willistoni* на островах Карибского моря лишь немного ниже, чем на материке Южной Америки. Таким образом, нахождение популяций на границах ареала оказывает на генную изменчивость очень слабое влияние или не влияет на нее вовсе.

D. robusta обитает в восточной половине США и на юге Канады, и ее распространение тесно связано с распространением американского вяза (*Ulmus americanus*). Значительный инверсионный полиморфизм характерен для всех крупных плеч хромосом. Популяции в центре ареала, в штатах Миссури и Теннесси, гетерозиготны по 8—9 инверсиям на самку, тогда как в самой южной части ареала — центральная Флорида — на одну самку приходится лишь около 1 гетерозиготной инверсии, а популяция самой восточной части ареала — в штате Небраска — мономорфна (Карсон, 1958). При обследовании 20 ферментов и белков из популяций штатов Небраска, Миссури и Флорида найдена гетерозиготность, равная 0,13; 0,14 и 0,15 на особь соответственно. Таким образом, у этого вида, как и у *D. willistoni*, не обнаружено зависимости ни между генным полиморфизмом и краевым местоположением популяций, ни между средней генной и инверсионной гетерозиготностью. Однако это не исключает ассоциации между специфическими аллелями и определенными инверсиями (за исключением почти полных ассоциаций). В сущности, имеются данные о существовании таких ассоциаций у *D. robusta* (Пракаш, 1973).

Связь гетерозиготности по инверсиям с географическим распределением у *D. pseudoobscura* непроста и не подчиняется какому-либо определенному правилу о краевых и центральных популяциях. Большинство популяций, у которых обнаружен хромосомный полиморфизм, обитает в Калифорнии (как и следовало ожидать, исходя из обилия там особей этого вида) и на восточной границе ареала в Колорадо. Популяции Аризоны, Юты и западной части Колорадо почти мономорфны. Все другие популяции, включая восточную границу в Техасе, центральное плато Мексики, южную границу в Гватемале, имеют равную и промежуточную степень гетерозиготности по инверсиям. Нижняя строчка в табл. 29 хорошо иллюстрирует их общность. Популяция Строберри-Кеньон (Калифорния) имеет 71%

гетерокариотипов, популяция Меса-Верд (Колорадо) — только 4%, а популяции Остин (Техас) и Гватемала — 38 и 49% соответственно. Объяснить эти данные тем, что популяции обитают на экологической границе ареала, мы не можем, так как плотность популяции *D. pseudoobscura* в Меса-Верд гораздо выше, чем в Гватемале. Эти сильные колебания степени гетерокариотипии в разных популяциях резко контрастируют с относительным единообразием генной гетерозиготности (табл. 28). Конечно, у этого вида полиморфизм связан только с одним плечом хромосомы. Тем не менее можно утверждать, что средняя *генная* гетерозиготность *D. pseudoobscura* не зависит от краевого или центрального положения популяции, особенно если не принимать в расчет третью хромосому.

Увеличению инверсионного полиморфизма в центральных популяциях таких видов, как *D. willistoni* и *D. robusta*, дают разные объяснения. Добржанский (1951) считает, что инверсии дифференциально адаптированы к разным внешним условиям и что поэтому центральные популяции, обитающие в более разнообразных условиях, должны содержать много инверсий в состоянии устойчивого равновесия, достигнутого благодаря естественному отбору, тогда как для краевых частей ареала, где диапазон условий среды у́же, какая-либо одна перестройка окажется наиболее приспособленной. Карсон (1959) считает, однако, что в сравнительно однообразных условиях на периферии ареала должны отбираться особые сочетания аллелей, не похожие на те, которые встречаются в центре с высокой частотой. Поэтому в краевых популяциях необходима рекомбинация, обеспечивающая образование новых сочетаний, которые затем под действием отбора становятся гомозиготными («гомоселекция»). И Добржанский, и Карсон согласны с тем, что условия на периферии ареала требуют большей специализации, чем в его центре. Разногласия между ними возникают лишь по вопросу о том, существуют ли в природе заранее эти специализированные генотипы, связанные с той или иной инверсией (Добржанский), или они должны образовываться вновь с помощью рекомбинаций (Карсон).

Сам я придерживаюсь совершенно иной точки зрения (Левонтин, 1957). Во-первых, в отличие от Добржанского и от Карсона я подчеркиваю временну́ю неустойчивость условий на периферии ареала. Таким образом, изменение давления отбора на периферии по крайней мере так же велико, как и в центре. Во-вторых, я отношусь скептически (хотя без всяких к тому доказательств) к правомерности сравнения гетеро- и гомозиготности по хромосомам с гетеро- или гомозиготностью по генам. В свете данных электрофоретических исследований такой скептицизм, по-видимому, оправдан. Краевые популяции так же гетерози-

готны, как и центральные, несмотря на резкие различия по хромосомному полиморфизму и ассоциации аллелей с определенными инверсиями. Это не означает, что хромосомный полиморфизм ни с чем не связан. Как раз обратное. Добржанский, как мне кажется, прав, говоря о том, что в центральных популяциях, обитающих в предсказуемых пространственно различающихся условиях среды, должен отбираться небольшой ряд четко выраженных и разнообразных физиологических признаков и типов развития. Эти типы развития и признаки определяются коадаптированными генотипами, сцепленными в инверсиях, что предотвращает рекомбинацию. В свою очередь Карсон, по-моему, прав, подчеркивая необходимость рекомбинации в краевых популяциях для получения сочетаний аллелей, которые при нормальном типе развития отсутствуют. Однако генотип, который отбирается в краевых условиях, это не какой-то особенный специализированный гомозиготный генотип. В чрезвычайно неустойчивых и непредсказуемых условиях на периферии видового ареала в разное время отбираются совершенно разные генотипы. Не удивительно, что генная гетерозиготность здесь высокая и остается высокой, потому что одному отдельному генотипу эти условия не могут благоприятствовать в течение длительного времени. Краевые популяции иногда сравнивают с лабораторией. В них как бы проводятся генетические «эксперименты». Но в таком случае это обескураживающие эксперименты, совершенно противоположные «райскому блаженству» Хёрши.

РАСОВАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ У ЧЕЛОВЕКА

Общеизвестно, что вид *Homo sapiens* делится на более или менее различимые расовые группы. Любой человек может отличить представителя негроидной расы от китайца или европейца, хотя африканцу все европейцы с их прямыми волосами и бледной кожей кажутся на одно лицо. Однако не будем спешить. Кажущаяся гомогенность каждой расы по сравнению с «явными» различиями между разными расами частично проистекает от того, что наше восприятие расовых различий постоянно подстегивается в разного рода экономических и политических целях, а частично — от того, что признаки, которые мы используем для различения рас — цвет и текстура кожи, структура волос, разрез глаз, форма носа и губ, — это те самые признаки, которым мы привыкли уделять особое внимание, так как по ним мы обычно узнаем отдельных людей. Если же мы обратимся к частоте аллелей в случайно выбранных локусах, то возникает несколько иная картина.

Харрис (1970) изучал 27 ферментных локусов у европейцев и представителей негроидной расы. Из них 20 оказались

одинаково мономорфными в обеих группах, а 7 — полиморфными (табл. 32). За исключением локуса *фосфоглюкомутаза-3*, в котором альтернативные аллели составляли большинство либо у тех, либо у других, для этих полиморфных локусов не было обнаружено резкой дифференциации по группам.

Таблица 32

Частоты аллелей в семи полиморфных локусах у европейцев и у представителей негроидной расы (по Харрису, 1970; с добавлением новых данных)

Локус	Европейцы			Негроиды		
	аллель *1*	аллель *2*	аллель *3*	аллель *1*	аллель *2*	аллель *3*
Кислая фосфатаза эритроцитов	0,36	0,60	0,04	0,17	0,83	—
Фосфоглюкомутаза-1	0,77	0,23	—	0,79	0,21	—
Фосфоглюкомутаза-3	0,74	0,26	—	0,37	0,63	—
Аденилаткиназа	0,95	0,05	—	1,00	—	—
Пептидаза A	0,76	—	0,24	0,90	0,10	—
Пептидаза D	0,99	0,01	—	0,95	0,03	0,02
Аденозиндезаминаза	0,94	0,06	—	0,97	0,03	—
Средняя гетерозиготность на особь	0,068±0,028			0,052±0,023		

Среди 34 известных локусов групп крови также нет ни одного, по которому имела бы место фиксация разных аллелей у разных рас, но некоторые полиморфные гены обладают заметной географической изменчивостью. Кавалли-Сфорца и Бодмер (1971) составили сводку данных по изменчивости 15 полиморфных локусов у представителей кавказской, негроидной и монголоидной рас; оказалось, что 6 из них четко связаны с определенной расой. В табл. 33 приведены три самых крайних примера дифференциации и три случая почти полной гомогенности. В пределах системы АВ0, для которой известно несколько случаев сильной дивергенции, особенно в таких популяциях, как американские индейцы (некоторые из них почти поголовно принадлежат к группе 0), тем не менее можно выявить устойчивую группировку частот (Брюс, 1954). На рис. 16 данные, полученные на репрезентативной выборке из разных групп, представлены в виде треугольной диаграммы, которая ясно показывает, что частоты аллелей АВ0 четко группируются: I^A — вблизи 20%, I^B — вблизи 15% и i — вблизи 65%.

Общую генетическую изменчивость можно расчленить на компоненты, относящиеся к разным уровням агрегации популяций.

Таблица 33

Примеры крайних расхождений и близких совпадений в частотах аллелей, определяющих группу крови, у трех рас человека (Кавалли-Сфорца и Бодмер, 1971)

Гены	Аллели	Кавказская	Негроидная	Монголоидная
Duffy	Fy	0,0300	0,9393	0,0985
	Fy^a	0,4208	0,0607	0,9015
	Fy^b	0,5492	—	—
Rhesus	R_0	0,0186	0,7395	0,0409
	R_1	0,4036	0,0256	0,7591
	R_2	0,1670	0,0427	0,1951
	r	0,3820	0,1184	0,0049
	r'	0,0049	0,0707	0
	Прочие	0,0239	0,0021	0
P	P_1	0,5161	0,8911	0,1677
	P_2	0,4839	0,1089	0,8323
Auberger	Au^a	0,6213	0,6419	
	Au	0,3787	0,3581	
Xg	Xg^a	0,6700	0,5500	0,5400
	Xg	0,3300	0,4500	0,4600
Secretor	Se	0,5233	0,5727	
	se	0,4767	0,4273	

На основании аллельных частот можно вычислить гетерозиготность в пределах национальных групп. Обозначим среднюю гетерозиготность внутри национальных групп через H_0. Рассмотрим теперь гипотетическую популяцию, составленную из популяций всех племен или наций, принадлежащих к данной расе (например, эве, кикуйю, пигмеи и другие объединяются в одну огромную африканскую «расу»), и вычислим гетерозиготность H_1 в этом комплексе. Если все национальные группы идентичны по частотам аллелей, то такое смешение не окажет влияния и H_1 будет равно H_0. Но при некоторой дифференциации в распределении частот аллелей по национальностям и племенам смешанная группа окажется более гетерозиготной. Точно так же можно (на бумаге) смешать все расы, населяющие земной шар, в одну большую видовую группу и вычислить H_2 — общее генетическое разнообразие всего вида *Homo sapiens*. Отношение $(H_1 - H_0)/H_2$ служит мерой доли общего генетического разнообразия, создаваемого за счет различий между национальными и племенными группами, а $(H_2 - H_1)/H_2$ — доля общего разнообразия, обусловленная расовой дифференциацией.

В настоящее время в ряде популяций человека довольно хорошо изучены 17 полиморфных генов, что дает возможность делать достаточно точные вычисления. В табл. 34 приведены

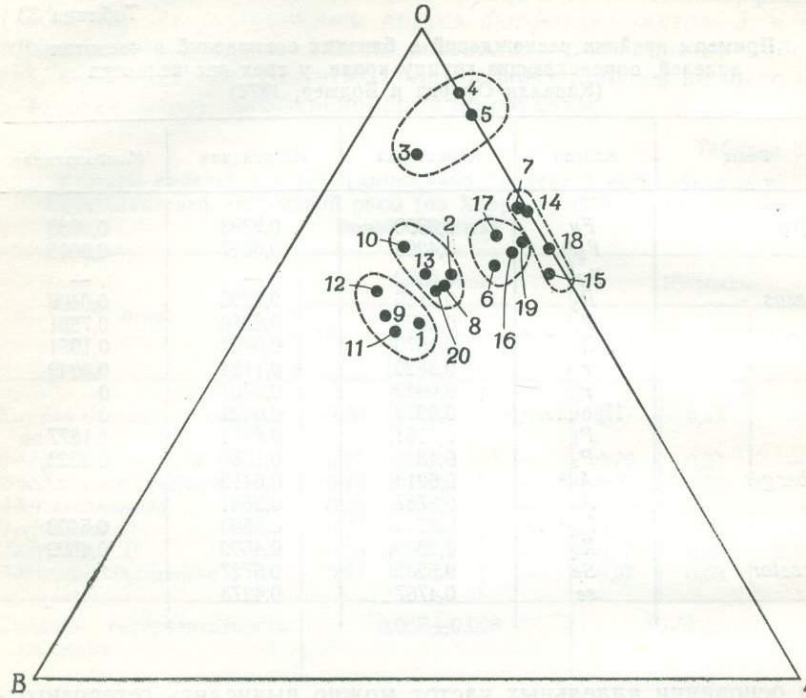


Рис. 16. Треугольная схема частот аллелей, определяющих группы крови АВ0 в популяциях человека (Жаккар, 1970).

Каждая ось представляет один из аллелей (A_1 и A_2 объединены). Каждая точка — отдельная популяция человека: *1—3* — негроиды; *4—7* — американские индейцы; *8—13* — азиатская; *14—15* — австралоиды; *16—20* — европеоиды. Прерывистыми линиями обведены классы, произвольно созданные на основе сходства частот генов, безотносительно к «расе».

значения H_0, H_1 и H_2 для этих генов, а также средние значения гетерозиготности. На самом деле в таблице приведены не гетерозиготности, а почти идентичная им мера, информация Шеннона $H = -\Sigma\, p \ln p$ (Левонтин, 1972а). Хотя локусы различаются по тому вкладу, который они вносят в изменчивость, средние значения показывают, что 85% генетического разнообразия у человека наблюдается в пределах национальных популяций, а различия между разными нациями в пределах одной расы и между разными расами составляют всего по 7,5%. Проценты, приходящиеся на последние две категории, частично зависят от того, на основании каких критериев национальные группы относят к той или иной расе, и от числа выделяемых «рас». Относятся ли народы Индии, говорящие на хинди, к кавказской группе или составляют отдельную группу? А может быть, они относятся к

той же группе, что и говорящие на языке вед? К какой группе принадлежат турки или лапландцы? Разделение на группы можно проводить разными способами, полагаясь на языковые, морфологические или генетические критерии. Но эти заключения никоим образом не влияют на 85%-ную внутригрупповую изменчивость и лишь незначительно изменяют относительные размеры межрасового и межнационального компонентов.

Таблица 34

Разнообразие гетерозиготности по 17 локусам в пределах отдельных популяций человека (H_0), в пределах отдельных рас (H_1) и для вида *Homo sapiens* в целом (H_2) (Левонтин, 1972а)

Локус	H_0	H_1	H_2	$\frac{H_0}{H_2}$	$\frac{H_1-H_0}{H_2}$	$\frac{H_2-H_1}{H_2}$
Гаптоглобин	0,888	0,938	0,994	0,893	0,050	0,057
Липопротеин Ag	0,829	—	0,994	0,834	—	—
Липопротеин Lp	0,600	—	0,639	0,939	—	—
Xm	0,866	—	0,869	0,997	—	—
Кислая фосфатаза эритроцитов	0,917	0,977	0,989	0,927	0,061	0,012
6-фосфоглюконатдегидрогеназа	0,286	0,305	0,327	0,875	0,058	0,067
Фосфоглюкомутаза	0,714	0,739	0,758	0,942	0,033	0,025
Аденилаткиназа	0,156	0,160	0,184	0,848	0,022	0,130
Kidd	0,724	0,930	0,977	0,741	0,211	0,048
Duffy	0,597	0,695	0,938	0,636	0,105	0,259
Lewis	0,960	0,993	0,994	0,966	0,033	0,001
Kell	0,170	0,184	0,189	0,899	0,074	0,027
Lutheran	0,106	0,139	0,153	0,693	0,215	0,092
P	0,949	0,978	1,000	0,949	0,029	0,022
MNS	1,591	1,663	1,746	0,911	0,041	0,048
Rh	1,281	1,420	1,900	0,674	0,073	0,253
ABO	1,126	1,204	1,241	0,907	0,063	0,030
В среднем				0,849	0,075	0,075
				В пределах популяций	Между популяциями в пределах расы	Между расами

В любом случае 85%-ный внутрипопуляционный компонент будет недооценкой изменчивости, так как все группы брались в вычислениях с равными весами. Однако небольшие изолированные группы, такие, как американские индейцы, баски, эскимосы и коренное население Австралии, обычно наиболее сильно отклоняются от средней по аллельным частотам для всего земного шара. Таким образом, эти очень маленькие популяции вносят

несоразмерно большой вклад в межгрупповые различия. Поскольку основную массу населения земного шара составляют китайцы, индийцы, европейцы и недавно возникшие гибридные популяции Южной Америки, которые отличаются друг от друга меньше, чем мелкие изолированные группы, истинная доля внутринациональной или внутриплеменной изменчивости у человека ближе к 95, чем к 85%.

При таксономическом разделении вида *Homo sapiens* на расы придается непропорционально большое значение очень небольшой части изменчивости человека. То обстоятельство, что некоторые ученые и неученые продолжают подчеркивать эти генетически несущественные различия и находят для этого новые «научные» оправдания, свидетельствует о том, что идеология, построенная на социальной и экономической основе, иногда берет верх над предполагаемой объективностью знания.

В сущности, вся история проблемы генетической изменчивости — яркая иллюстрация той роли, которую глубоко укоренившиеся идеологические предрассудки играют в определении научной «истины» и направлении научного поиска. Те, кто, подобно Моно (1971), считает, что факты говорят сами за себя, могут допустить, что борьба между классической и балансовой гипотезами завершена благодаря решающим данным, полученным новой молекулярной генетикой популяций. Но они заблуждаются. Классическая гипотеза развилась в обширную дисциплину, питаясь, усваивая, ассимилируя и нагуливая жир за счет тех самых фактов, с помощью которых ее надеялись разрушить. Дело не в фактах, а в мировоззрении, расхождении во взглядах между теми, кто считает динамические процессы в популяциях по существу консервативными, очищающими и защищающими адаптированное и рациональное status quo от неадаптивных искажающих и иррациональных сил случайного мутирования, и теми, для кого природа — это процесс, и всякий существующий порядок вещей становится неустойчивым со временем, кто, как Дени Дидро, видит, что «все изменяется, все проходит, сохраняется лишь целое».

Глава 4

ГЕНЕТИКА ВИДООБРАЗОВАНИЯ

Хотя эволюционная генетика представляет собой результат слияния менделизма и дарвинизма, она, как это ни странно, не внесла непосредственного вклада в решение той проблемы, которую Дарвин считал основной, — проблемы происхождения видов. Я не хочу сказать, что теоретические построения и фактические результаты популяционной генетики не оказали влияния на теорию видообразования и не проникли в нее. Достаточно прочитать «Генетика и происхождение видов» Добржанского (1951) или «Зоологический вид и его эволюция» Майра (1963), чтобы убедиться, как велика роль популяционной генетики в формировании современных представлений о видообразовании. Весь тезис Майра о том, что видообразование — это разделение на части группы взаимосвязанных популяций, обычно удерживаемых вместе прочными объединяющими силами миграции и естественного отбора, исходит прямо из положений балансовой школы популяционной генетики, которую он ассимилировал в своей теории географического видообразования. Но от описания видообразования в общих генетических понятиях еще далеко до построения количественной теории видообразования на основе генотипических частот. Хотя элементарная популяционная генетика позволяет установить, сколько потребуется поколений для изменения частоты аллеля от q_1 до q_2, мы не знаем, как включить такую формулировку в теорию видообразования, и притом в значительной мере потому, что *мы буквально ничего не знаем о тех генетических изменениях, которые происходят при формировании видов.*

Какая часть генома затрагивается на первых этапах дивергенции двух популяций, обусловливая их репродуктивную изоляцию? Этого мы не знаем. Майр пишет о «генетической революции» в видообразовании, но мы не можем установить количественные границы этой революции (которая, быть может, в конечном счете окажется лишь незначительным преобразованием) до тех пор, пока не научимся характеризовать *генотипические* различия между популяциями на разных этапах *фенотипической* дивергенции. Вся концепция генетической революции возникает

из несомненной истины, что каждый ген оказывает влияние на все признаки и «невозможно ни изменить частоту какого-либо гена, ни добавить какой-либо ген в генофонд, не повлияв на генотип в целом, а тем самым косвенно — на селективное значение любых других генов» (Майр, 1963,стр. 269).

Но отсюда следует, что каждое генное замещение действительно имеет значение. Быть может, и правда, что «нельзя пошевелить цветка, звезды не потревожив», но на самом деле при составлении программы для автоматического управления космическим кораблем не нужно учитывать все то, что я делаю в своем саду. Общие принципы и строгие количественные зависимости — это не одно и то же.

Трудность выражения увеличения числа видов в количественной форме состоит в том, что мы не можем связать фенотипическую дифференциацию популяций, рас, полувидов и видов с определенными генотипическими изменениями. Это наша старая проблема в новом контексте. «Материал для эволюции» — тонкие изменения физиологии клетки, характера развития, поведения и морфологии, ведущие к репродуктивной изоляции и экологической дифференциации, — это то, что поддается наблюдению, но единственные объекты, применительно к которым можно создать динамическую теорию, — это генотипы. До тех пор пока мы не сумеем точно определить генотипические различия между популяциями на разных уровнях фенотипической дивергенции, мы не сможем приступить к созданию количественной генетической теории видообразования. Однако, когда мы научимся измерять генотипическую дифференциацию, это будет только началом, так как в конечном итоге нам необходимо выяснить, каким образом определенные генетические различия связаны с определенными репродуктивными и экологическими признаками, которые разделяют два вида.

Общая теория географического видообразования постулирует многостадийный процесс, следующий за первоначальной географической изоляцией. Популяции должны стать географически изолированными, поскольку миграция даже в небольших масштабах будет препятствовать генетической дифференциации популяций, если только в результате необычайно сильного отбора не произойдет закрепления разных аллелей в разных популяциях. Дизруптивный отбор теоретически может привести к репродуктивной изоляции без географической изоляции, однако Майр приводит веские и убедительные доводы в пользу того, что в природе такое явление должно быть редким.

Тудей и Боэм (1959) и Тудей и Джибсон (1969) в лабораторных условиях сумели создать устойчивую половую изоляцию при помощи дизруптивного отбора без территориальной изоляции, но, по всей вероятности, эти результаты объясняются какими-то

необычными генетическими условиями, так как несколько попыток воспроизвести это явление окончились неудачей (Шарло, 1971). Попытки создать половую изоляцию между популяциями в пределах одного вида с помощью отбора против гибридов между ними оказались успешными, но изоляция, возникающая в процессе такого отбора, исчезает, если популяциям вновь предоставляется возможность свободно скрещиваться (Уоллес, 1954; Найт, Робертсон и Уоддингтон, 1956). Если в теории видообразования и существует какой-то элемент, который может оказаться правильным во всех случаях, так это тезис о том, что географическая изоляция и строгое ограничение обмена генами между популяциями — первый обязательный шаг при видообразовании.

Первая стадия видообразования состоит в том, что между популяциями, находившимися в течение некоторого времени в изоляции, появляются генетические различия, затрудняющие обмен генами, если они снова вступят в контакт. Кроме того, между ними начинается некоторая дивергенция по экологическим нишам, которая, возможно, и составляет непосредственную причину репродуктивной изоляции. Изменения пищевых предпочтений, характера суточной активности, сезона размножения и тому подобное могут привести к микропространственному и микровременному перекрыванию. Вопрос о соотношении экологической дивергенции и репродуктивной изоляции остается открытым. Как часто репродуктивная изоляция возникает «случайно», даже в отсутствие какой-либо иной дифференциации? Как часто она просто указывает на общую генетическую дивергенцию по основным чертам развития? А как часто это прямое следствие экологической дивергенции? Мы этого не знаем, потому что на множестве популяций, находящихся на ранних стадиях процесса видообразования, ни генетического анализа, ни экологических исследований, необходимых для ответа на эти вопросы, не проводилось, а в большинстве случаев их и невозможно провести.

Вторая стадия видообразования наступает лишь в том случае, если изолированные популяции снова вступят в контакт, и ее течение зависит от того, когда это произойдет. Если в то время, когда популяции были аллопатрическими, между ними возникла достаточно полная репродуктивная изоляция, естественный отбор может усилить репродуктивные преграды. Если в период изоляции возникли физиологические различия, вызывающие снижение жизнеспособности и плодовитости гибридного потомства, то особи, которые спариваются гетероспецифически, передадут последующим поколениям меньше генов и будет происходить отбор по признакам, снижающим количество гетероспецифичных контактов. Здесь возникает интересная количественная проблема: сколь велика должна быть прочность репродуктивной преграды между двумя новыми симпатрическими

популяциями, для того чтобы накопленные ими в изоляции различия не стерлись путем их скрещивания друг с другом? В основе теории географического видообразования лежит допущение, что достаточно даже незначительной миграции между популяциями, чтобы предотвратить начало видообразования. Отсюда и вытекает необходимость географической изоляции. Означает ли это, что даже небольшой обмен генами между вновь вступившими в контакт популяциями нарушит их дифференциацию, т. е. что для успешного видообразования требуется действительно *полное* прекращение такого обмена?

В течение второй стадии будет также происходить отбор на экологическую дивергенцию между формирующимися видами, по крайней мере до тех пор, пока не возникнет минимальное перекрывание ниш, необходимое для устойчивого их сосуществования друг с другом и с остальными видами данного сообщества. Хотя принцип о том, что вновь образовавшиеся виды должны дивергировать экологически, уже давно высказан и ясно сформулирован в виде концепции Брауна и Уилсона (1956) о смещении признаков (character displacement), основы количественной и предсказующей теории ограничивающего сходства между сосуществующими видами были изложены Мак-Артуром и Левинсом (1967) сравнительно недавно. Важно представить себе, что отбор на дивергенцию по нишам и отбор на вторичную половую изоляцию не обязательно должны быть независимыми явлениями; напротив, дивергенция по образу жизни, быть может, сама обычно приводит к половой изоляции, так как при этом снижается временна́я и пространственная вероятность соединения гамет двух вновь сформировавшихся видов.

Существует еще и третья стадия в эволюции вида, которая вообще не считается частью процесса видообразования. Вновь образовавшиеся виды продолжают эволюционировать, но не взаимодействуют друг с другом. Просто каждый из них становится частью отдельных сообществ видов, которые претерпевают филетическую эволюцию, расходятся и вымирают совершенно независимо друг от друга, как если бы они не были потомками единого предка. В таком случае степень генетического сходства между современными друг другу представителями двух новых филетических линий отражает только общую продолжительность времени от начала расхождения видов и среднюю скорость эволюции более или менее длинного ряда эволюционных эпизодов.

Разграничение этих трех стадий дивергенции видов важно для нас, потому что генетические проблемы, связанные с каждой стадией, совершенно различны и мы бы совершенно запутались, если бы ограничились вопросами: «Что такое генетика видообразования?» или «Что такое генетическое различие между двумя

видами?» В отношении первой стадии видообразования нам нужно знать степень и характер генетической дифференциации, необходимой для возникновения первичных механизмов репродуктивной изоляции. Справедливо ли в общем, как считает Майр, что генетическая революция происходит в результате сокращения размеров популяции, сопровождающегося отбором совершенно новых генотипов, и что репродуктивная изоляция просто сопутствует этой революции? Или в ней участвует лишь очень малая часть генома, так что к концу первой стадии бóльшая его часть остается неизмененной? Даже если бóльшая часть генома подвергается существенным изменениям, является ли репродуктивная изоляция результатом дифференциации только нескольких локусов?

В отношении второй стадии мы хотим знать, насколько должна увеличиваться генетическая дивергенция, чтобы возникли экологически дифференцированные, устойчивые члены видового сообщества. Если в период географической изоляции происходит только незначительная дифференциация, то основная часть генетических различий при видообразовании может возникать на второй, симпатрической, стадии, когда под действием естественного отбора вновь образовавшиеся самостоятельные единицы начинают обособляться. Однако возможно, что вторая стадия — это всего лишь процесс «тонкой настройки», наносящий последние штрихи на уже свершившееся видообразование.

Наконец, проблемы, касающиеся третьей стадии видообразования, на самом деле относятся к генетической систематике. Иными словами, если мы рассматриваем виды, которые, согласно критериям эволюционной систематики, связаны более тесным родством, а следовательно, отделились от предковой популяции совсем недавно, и виды, которые связаны менее тесным родством, а следовательно, отделились от общей предковой популяции более давно, то насколько велико генетическое сходство между ними? Какова скорость независимой генетической дивергенции в абсолютном и «таксономическом» времени?

По историческим и дидактическим соображениям эти вопросы лучше рассматривать в обратном порядке, т. е. начать с генетических различий между видами, о которых мы кое-что знаем, а затем заняться первыми этапами видообразования, которые почти совершенно неясны.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ВИДАМИ

Мы вновь сталкиваемся с методологическим противоречием. Виды по определению репродуктивно изолированы друг от друга, но генетические исследования проводятся с помощью скрещиваний. Это противоречие не абсолютно, потому что

существуют группы видов, которые, несмотря на полную репродуктивную изоляцию в природе, в лаборатории или на опытном участке удается не только скрещивать друг с другом, но и получать второе поколение и беккроссов. Но тем не менее, до тех пор пока основной задачей генетики остается постановка успешных скрещиваний, при исследовании генетических основ видовых различий мы вынуждены ограничиваться близкородственными, частично совместимыми видами. У растений эта проблема менее серьезна, чем у животных, потому что изолирующие механизмы у них чаще связаны с мейозом, чем с процессом развития; поэтому если провести достаточное число скрещиваний, то завяжется несколько семян, из которых можно вырастить растения и подвергнуть их дальнейшему анализу.

Анализ генетических различий между видами (см. Майр, 1963, стр. 543; Добржанский, 1970, стр. 261—263) в большинстве случаев бывает сосредоточен на морфологических признаках, по которым эти виды обычно определяют. Есть несколько случаев, когда в основе четко выраженного различия между видами лежит замещение одного гена с несколькими модификаторами. Гораздо чаще виды различаются по многим генам, но число их неизвестно. Во всяком случае, невозможно оценить, по какой доле генома один вид отличается от другого.

Второе крупное направление — исследование природы стерильности межвидовых гибридов (см. Добржанский, 1951, гл. 8). Почти все эти исследования проводились на хромосомном уровне; они показали, что либо гаплоидные наборы двух родительских видов неспособны нормально конъюгировать в мейозе, либо хромосомы одного вида несовместимы с цитоплазмой другого, либо определение пола нарушено в результате взаимодействия половых хромосом или аутосом разных видов.

Вероятно, наиболее хорошо изученным примером такого рода, учитывая возможности имеющихся методов, служит проведенный Добржанским (1936) анализ стерильности самцов у гибридов *D. pseudoobscura* и *D. persimilis*. Эти два вида-близнеца легко скрещиваются и в F_1 дают большое число полностью фертильных самок и совершенно стерильных самцов. При скрещивании ♀*D. persimilis* × ♂*D. pseudoobscura* у стерильных самцов F_1 семенники в 5 раз меньше нормальных, тогда как у самцов, полученных от реципрокных скрещиваний, семенники нормальные, хотя они тоже стерильны. Можно провести возвратные скрещивания самок F_1 с любым из родительских видов; у полученных при этом самцов размеры семенников варьируют и они частично фертильны (размеры семенников коррелируют с фертильностью). При помощи маркерных хромосом Добржанскому удалось показать, что в каждой большой хромосоме имеется по крайней мере два гена, оказывающих влияние на раз-

меры семенников, и что преобладающим эффектом было взаимодействие половых хромосом одного вида с аутосомами другого.

Независимо от того, анализируются ли в таких исследованиях морфологические различия или стерильность, они по существу представляют собой попытку разработать генетику сложных количественных признаков. Даже при самых благоприятных обстоятельствах и при работе с видом, имеющим превосходный набор маркерных генов и подходящих хромосомных перестроек, генетический анализ количественного признака — трудное и неблагодарное дело, и результаты, хотя и формулируемые в терминах «генов», на самом деле будут получены на уровне хромосомных участков.

При скрещивании видов, от которых трудно получить какое-либо поколение, кроме F_1, у которых мало мутантных маркеров и большинство необходимых для анализа генотипов едва выживает, если они вообще жизнеспособны, обычно удается всего лишь определить влияние разных хромосом. Более того, независимо от тонкости анализа выделение отдельного морфологического различия между видами или даже преграды, создаваемой стерильностью, не дает, в сущности, ответа на вопрос о степени генетического различия между двумя видами и об относительной генетической дивергенции между таксонами разного эволюционного ранга.

Неопределенность, создаваемую непрерывной изменчивостью фенотипов, можно преодолеть, обратившись к исследованию простых менделирующих признаков. По аналогии с той же проблемой, возникающей при изучении внутривидовой генотипической изменчивости, сразу вспоминаются различия по антигенам. При проведении реакций на неспецифические антигены, например приготовив антисыворотку к тканевым экстрактам одного вида и измеряя интенсивность ее реакции с экстрактами тканей другого вида, ничего нельзя добиться, потому что мы снова имеем дело с количественным признаком, недоступным для генетического анализа. Необходимо получить антитела к отдельным антигенам, контролируемым отдельными генами, а затем обследовать виды на присутствие гомологичных антигенов. Ирвин (1953) использовал этот метод для изучения нескольких родов голубей (Columbidae). Сначала он обнаружил различия по 9 антигенам в клетках крови *Streptopelia chinensis* и *S. resoria* и установил с помощью межвидовых скрещиваний, что они обусловлены различиями по 9 генам. Затем он использовал 9 соответствующих специфических антисывороток в реакциях с клетками крови 23 других видов; результаты представлены в табл. 35.

Антиген *d*-1, например, оказался широко распространенным по всему семейству, тогда как антиген *d*-3 встречается почти

исключительно у рода *Streptopelia*. Виды, принадлежащие к роду *Streptopelia*, несколько больше сходны с *S. chinensis*, чем виды рода *Columba*, а оба рода больше сходны между собой, чем с другими родами семейства Columbidae. Вид *S. senegalensis* гомологичен *S. chinensis* по всем девяти антигенам.

Таблица 35

Число видов у разных родов Columbidae, антигены эритроцитов которых гомологичны девяти антигенам *Streptopelia chinensis* (Ирвин, 1953)

Антигены	Род *Streptopelia*		Род *Columba*		Другие роды	
	имеется	отсутствует	имеется	отсутствует	имеется	отсутствует
d-1	6	2	5	6	5	1
d-2	3	5	4	7	0	6
d-3	4	4	2	9	0	6
d-4	5	3	3	8	3	3
d-5	2	6	5	6	0	6
d-6	2	6	4	7	0	6
d-7	2	6	9	2	0	6
d-11	6	2	8	3	0	6
d-12	4	4	4	7	0	6
Всего	34	38	44	55	8	46

В дальнейшем Ирвину удалось проверить, полностью ли идентичны эти гомологи. Для этого нужно насытить какую-либо антисыворотку клетками одного вида и затем посмотреть, сохраняет ли после этого данная антисыворотка способность реагировать с клетками собственного вида. Если реакция отсутствует, то можно считать, что клетки двух видов имеют идентичные антигены. За исключением *S. senegalensis*, четыре антигена которого идентичны антигенам *S. chinensis*, идентичность почти всех остальных гомологичных антигенов установить не удалось. Неудача этого подхода к определению генетического сходства между видами, как указывает Ирвин, обусловлена тем, что мы не знаем, по скольким антигенам эритроцитов идентичны эти виды, потому что для проведения реакций необходимо было прежде всего обнаружить какое-либо различие по антигенам между *S. chinensis* и *S. risoria*. Как я указывал в гл. 3, эта проблема возникает всякий раз, когда прибегают к использованию антигенов для оценки генетических различий. Для того чтобы вообще можно было обнаружить какой-либо ген, прежде всего должно существовать какое-то различие.

Методологические проблемы, возникающие при оценке различий геномов у разных видов, не отличаются от тех, которые

возникают при сравнении особей в пределах одного вида; к ним добавляется только проблема нескрещиваемости большинства видов. Тем больше оснований к тому, чтобы найти метод, который не зависел бы полностью от классического генетического анализа и с помощью которого можно было бы обнаружить как инвариантные, так и полиморфные гены. Мы снова пришли к изучению случайной выборки специфических ферментов и структурных белков путем сравнения их электрофоретической подвижности. Используя белки, в частности ферменты, генетика которых была изучена путем исследований в пределах вида, можно сравнивать виды, даже если они не скрещиваются, хотя в тех случаях, когда это возможно, следует проводить скрещивания для установления гомологичности генов.

Первой работой в этом направлении было исследование *Drosophila virilis* и родственных видов (Хэбби и Трокмортон, 1965), в которой сравнивали электрофоретическую подвижность растворимых белков десяти видов группы *virilis*. Число полос на электрофореграмме варьировало от 29 у *D. lacicola* и *D. flavomontana* до 42 у *D. texana*. Поскольку генетического анализа не проводили, полосы белка нельзя было связать с определенными локусами, так что было установлено только наличие или отсутствие полосы на определенном участке геля. Если, например, у данного локуса имеется 10 электрофоретически различных аллелей, которые закреплены у разных видов, то в целом будет обнаружено 10 возможных полос, а для каждого отдельного вида будет выявлено «присутствие» одной и отсутствие остальных девяти полос. Если же у каждого вида имеется уникальный локус, контролирующий специфичный белок, которого нет у других видов, то на геле вновь выявится 10 вероятных положений и каждый вид будет давать полосу в одном положении, и не давать ее в девяти остальных. Таким образом, наличие разных аллелей у одного локуса можно спутать с присутствием или отсутствием продуктов разных генов.

Другая проблема состоит в том, что при таком множестве полос изменение электрофоретической подвижности белка, соответствующего одному локусу, может просто привести к наложению его полосы на полосу белка другого локуса. Кроме того, нельзя с уверенностью утверждать, что в пределах одного вида, каждая полоса соответствует отдельному гену. В самом деле, если бы какая-либо из исследуемых линий была полиморфна (обследовалось только по одной линии на вид), то случайное межлинейное различие можно было бы принять за различие между видами.

Наконец, если белки образуют комплексы с низкомолекулярными веществами, которые влияют на суммарный заряд комплекса, то вся группа полос, соответствующих одному виду,

может сдвинуться относительно полос для другого вида, хотя продукты генов останутся теми же.

Все эти затруднения снижают точность анализа, но не приводят к значительным ошибкам (за исключением последней проблемы, которая в больших масштабах может оказаться серьезной). В первом приближении каждая полоса — это продукт какого-либо гена, и различная подвижность означает наличие элементарного генетического различия. К сожалению, здесь, как и при любом другом электрофоретическом анализе, отсутствие различий ни о чем не говорит, так как многие изменения генов не отражаются на суммарном заряде белков. *Это значит, что все оценки генетических различий между видами, основанные на электрофоретических исследованиях белков, занижены*, вероятно, раза в три.

В табл. 36 суммированы результаты, полученные Хэбби и Трокмортоном. Как показывает эта таблица, у отдельных видов не менее 2,6 и не более 28% белков могут быть уникальными (в среднем 14,3%). Это не значит, однако, что 14% белков этих видов возникло со времени их дивергенции от общего предка или даже со времени дивергенции от общего предка двух близкородственных видов. У каждой пары видов, возникающих от общего предка, один из уникальных аллелей может быть предковым.

Таблица 36

Относительное количество личиночных белков для 10 видов группы *D. virilis*, уникальных для данного вида, встречающихся у других видов филады и обнаруженных у некоторых членов видовой группы в целом (Хэбби и Трокмортон, 1965)

Вид	Общее число полос на электрофореграмме	Уникальные полосы, %	Полосы, общие для филады, %	Полосы, общие для видовой группы, %
Филада *virilis*				
D. americana	38	5,3	23,7	71,1
D. texana	42	21,4	16,7	61,9
D. novamexicana	38	7,9	21,1	71,1
D. virilis	38	2,6	21,1	76,3
Филада *montana*				
D. littoralis	39	28,2	25,6	46,2
D. ezoana	35	8,6	25,7	65,7
D montana	37	18,9	37,8	43,2
D. lacicola	29	20,7	20,7	58,6
D. borealis	42	19,0	28,6	40,6
D. flavomontana	29	10,3	37,9	51,7
В среднем	36,6	14,3	25,9	59,8

Филогенетическое древо этих десяти видов группы *virilis*, построенное на основе изучения хромосомных перестроек и сходства белков, показывает, что ныне существующие виды скорее всего происходят от четырех непосредственных предковых форм, так что 40% их уникальных белков могут тем не менее быть предковыми. Приняв это максимальное допущение, мы приходим к выводу, что не менее 8,5% белков у ныне существующих видов возникло после того, как произошло видообразование. Сколько из них появилось в «3-й фазе» эволюции, а сколько возникло на первых этапах видообразования, мы сказать не можем. Еще 25,9% белков уникальны для одной из двух филад, образующих видовую группу, но являются общими для видов в пределах одной филады. На тех же основаниях можно считать, что половина из них могла присутствовать у предковой формы, так что с тех пор, как образовались эти две филады, возникло всего лишь 15% новых белков; если добавить это значение к минимальной оценке уникальных для вида белков, то минимальная оценка белков, изменившихся после отделения от предковой формы, составит 23,5%. Мы опять-таки должны помнить, что это минимум вдвойне, так как здесь учитывались только те изменения, которые можно выявить электрофоретически.

Недавно Хэбби, Трокмортон и Р. Сингх показали, что некоторые «аллели», идентифицированные электрофоретически, на самом деле представляют собой гетерогенные классы. При определении тепловой устойчивости аллелей локусов *ксантиндегидрогеназа* и *октанолдегидрогеназа* у *D. virilis* и близких ей видов они обнаружили замещения аминокислот в пределах электрофоретических классов; в результате число различных аллелей, расщепляющихся в пределах вида, увеличилось в 2,5 раза, а в пределах данной группы видов — в 3,8 раза. В свою очередь некоторые виды, считавшиеся идентичными в отношении аллельного состава локусов *октанолдегидрогеназа* и *ксантиндегидрогеназа*, как оказалось, несут разные аллели, выявляемые на основании их различной теплоустойчивости.

Второе исследование Хэбби и Трокмортона (1968) проведено с большей точностью, потому что вместо большого числа белков, генетическая регуляция которых неизвестна, они ограничились изучением ферментов и белков гемолимфы личинок, каждый из которых контролируется отдельным геном. В каждой из девяти выбранных ими триад видов два члена были видами-близнецами, а третий, не будучи близнецовым, принадлежал к той же группе видов. Изученные виды перечислены в первой колонке табл. 37, причем в каждой триаде первые два вида — виды-близнецы.

В табл. 37 приведены доли локусов с идентичными аллелями: у видов-близнецов (*I*), у одного из видов-близнецов и

неблизнецового вида (*II*) и у всех трех видов триады (*III*). Поскольку изучалось только по одной линии каждого вида, вопрос о внутривидовом полиморфизме не возникает (за исключением одного случая), хотя он встает, как будет показано далее, при обсуждении результатов.

Таблица 37

Доля локусов (%) с идентичными аллелями у видов-близнецов (*I*), у одного из видов-близнецов и третьего вида из той же видовой группы (*II*) и у всех трех видов триады (*III*) для девяти триад видов рода *Drosophila* (по данным Хэбби и Трокмортона, 1968)

Триады	*I*	*II*	*III*	*I* + *III*	*II* + *III*
arizonensis *mojavensis*	42,1	6,3	6,3	48 4	12,6
mulleri *mercatorum*					
paranaensis *peninsularis*	55,0	11,8	11,8	66,8	23,6
hydei *neohydei*	43,8	3,2	6,3	50,4	9,5
eohydei *fulvimaculata*					
fulvimaculoides *lemensis*	50,0	13,2	15,8	65,8	29,0
melanica *paramelanica*	26,3	10,0	5,3	31,6	15,3
nigromelanica *melanogaster*					
simulans *tacahashii*	52,9	7,9	0,0	52,9	7,9
saltans *prosaltans*	36,8	7,7	10,5	47,3	18,2
emarginata *willistoni*					
paulistorum *nebulosa*	7,1	11,6	15,4	22,5	27,0
victoria *lebanonensis*	64,3	0,0	21,4	85,7	21,4
pattersoni В среднем	42,0	7,9	10,4	52,2	18,3

Доля идентичных локусов у видов-близнецов (*I* + *III*) значительно варьирует по группам. Например, *D. victoria* и *D. lebanonensis* — почти идентичные виды-близнецы с одинаковыми аллелями в 85,7% локусов, тогда как *D. willistoni* и *D. paulistorum* идентичны только по 22,5% локусов. При сравнении неблизнецовых видов (*II* + *III*) изменчивость оказалась меньше, чем ожидалось. В среднем виды-близнецы отличаются по 47,6% ло-

кусов, а неблизнецовые — по 81,7%. Таким образом, это исследование выявило более высокую степень генетической дивергенции, чем предполагалось на основании данных по *D. virilis*. Однако изменчивость между триадами настолько значительна, что результаты, полученные на *D. virilis*, никак не выходят за наблюдаемые ее пределы.

Иногда считают, что виды-близнецы — это виды in statu nascendi, группы, находящиеся в процессе видообразования, но, как поясняет Майр (1963), этот процесс имеет место не во всех случаях. Виды-близнецы — это такие виды, между которыми систематики не могут или не смогли в свое время найти никаких надежных морфологических различий, за исключением четкой репродуктивной изоляции. Но степень сходства определяется наблюдательностью исследователя (сами мухи, по-видимому, отлично разбираются в собственной таксономии!), и последующее более тщательное изучение иногда приводит к обнаружению различий. Тем не менее близкое морфологическое сходство имеет определенное значение, так как иначе вся практика морфологической систематики приводила бы к бессмысленной путанице. Полное морфологическое сходство дает если не безошибочное, то по крайней мере надежное указание на генетическое сходство, и данные Хэбби и Трокмортона служат изящным подтверждением этого положения. Степень генетического сходства между видами-близнецами втрое выше, чем между неблизнецовыми видами, и лишь в одном случае из девяти (*willistoni — paulistorum — nebulosa*) неблизнецовые виды генетически более сходны, чем близнецовые.

При интерпретации значительных генетических различий между близкородственными видами, обнаруженных Хэбби и Трокмортоном, следует проявлять некоторую осторожность. Для каждого вида было исследовано только по одной линии, и эти линии буквально во всех случаях оказались гомозиготными. Допустим, что два вида отличаются только по частотам аллелей в полиморфном локусе: у одного частоты аллелей *A* и *a* равны 0,8 и 0,2 соответственно, а у другого соотношение частот обратное. Таким образом, отдельные линии каждого вида были бы фиксированы по противоположным аллелям в $^2/_3$ с небольшим случаев, и эти два вида считались бы различными. Но сколь велико в биологическом смысле различие между полиморфизмом 0,8 : 0,2 и 0,2 : 0,8? Оно, конечно, не может служить основой для репродуктивной или экологической изоляции. Возможно ли, что бóльшая часть различий между видами обусловлена изменчивостью частот полиморфных локусов? Из всех видов, перечисленных в табл. 37, только четыре, *D. melanogaster*, *D. simulans*, *D. willistoni* и *D. paulistorum*, были впоследствии изучены с использованием метода электрофореза; оказалось, что от 42 до

86% их локусов полиморфны. Ясно, что нам потребуется более исчерпывающая информация о наборе аллелей, имеющихся в природных популяциях любой пары видов, прежде чем мы сможем составить себе полное представление о видоспецифичных различиях между ними.

Первое подробное исследование частот аллелей у двух близкородственных видов было проведено Пракашем (1969), который сравнивал природные популяции видов-близнецов *D. pseudoobscura* и *D. persimilis*. Ареал *D. persimilis*, как известно, целиком включается в ареал *D. pseudoobscura*, но приурочен к более возвышенным, и влажным местам в штатах Калифорния, Орегон, Вашингтон и в Британской Колумбии. Распространение обоих видов широко перекрывается в пространстве и во времени. Эти виды можно скрещивать между собой, и их хромосомы полностью гомологичны, различаясь лишь по нескольким крупным инверсиям. Оба вида обладают значительной гетерозиготностью по инверсии в хромосоме III и содержат одинаковую перестройку Стандарт (рис. 14). Вопрос о гомологии локусов у этих видов даже не возникает; показано, например, что из мономеров эстеразы, продуцируемых этими двумя видами, образуется путем димеризации гибридный фермент как у межвидовых гибридов, так и in vitro (Хэбби и Нарайс, 1967).

Пракаш изучил 24 локуса у *D. persimilis* из Матера (Калифорния). У *D. pseudoobscura* 11 из этих локусов мономорфны; у *D. persimilis* был обнаружен *идентичный* мономорфизм по этим же локусам. Остальные 13 локусов (табл. 38) сравнивали по частотам аллелей с популяцией *D. pseudoobscura* из Строберри-Кеньон. В табл. 38 приведены также частоты генов, связанных с перестройкой Стандарт третьей хромосомы *D. pseudoobscura*, поскольку *D. persimilis* относится к инверсионной филаде Стандарт.

Полученные результаты крайне интересны; за исключением локуса *эстераза-5*, в котором имеется небольшое перекрывание частот, генные частоты почти не отличаются. Фактически в 10 случаях из 13 основной аллель у обоих видов один и тот же. Если добавить к этому 13 случаев, в которых оба вида идентично мономорфны, то получится, что в 21 локусе из 24, т. е. в 88% локусов, различие по частоте генов очень невелико или отсутствует вовсе; для двух локусов, *pt-8* и *ксантиндегидрогеназа*, были обнаружены четкие количественные различия по частоте генов, и для одного локуса, *эстераза-5*, обнаружено что-то похожее на качественное различие. То тут, то там находили аллели, уникальные для того или другого вида, но, за исключением аллелей в локусе *эстераза-5*, ни один из них не встречался с частотой выше 25%. Самое же главное состоит в том, что у этих двух видов не было обнаружено ни одного

Таблица 38

Сравнение частот аллелей в 13 полиморфных локусах у *D. pseudoobscura* и *D. persimilis* (по данным Пракаша, 1969; Пракаша, Левонтина и Крумпейкера, 1973)

Локус	Аллели	*D. persimilis*	*D. pseudo-obscura*
pt-7	*0,75*	1,00	0,95
	Другие	—	0,05
pt-12	*1,18*	1,00	0,55 (0,20) [1]
	1,20	—	0,45 (0,80)
pt-13	*1,23*	—	0,06
	1,30	1,00	0,94
Малатдегидрогеназа	*1,00*	1,00	0,97
	1,20	—	0,03
Октанолдегидрогеназа	*1,00*	1,00	0,97
	1,22	—	0,03
Ацетальдегидоксидаза-2	*1,00*	1,00	0,94
	Другие	—	0,06
pt-8	*0,80*	0,02	0,02
	0,81	0,88	0,47
	0,83	0.10	0,51
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	*1,00*	0,79	1,00
	1,10	0,21	—
Лейцинаминопептидаза	*1,00*	0,71	0,89
	1,10	0,18	0,05
	1,12	0,11	—
	Другие	—	0,06
pt-10	*1,02*	—	0,005
	1,04	1,00	0,615 (1,00) [1]
	1,06	—	0,380
Ксантиндегидрогеназа	*0,99*	—	0,26
	1,00	0,22	0,60
	1,02	0,68	0,01
	1,04	0,10	—
	Другие	—	0,13
Амилаза	*0,74*	—	0,03
	0,84	0,02	0,29
	0,92	0,08	—
	1,00	0,54	0,68 (1,00) [1]
	1,05	0,06	—
	1,09	0,03	—
Эстераза-5	*0,95*	—	0,12
	1,00	—	0,43
	1,02	—	0,02
	1,03	—	0,08
	1,07	0,02	0,19
	1,09	—	0,01
	1,12	0,04	0,13
	1,16	0,06	0,02
	1,20	0,74	—
	1,29	0,02	—
	1,33	0,12	—

[1] Частоты в перестройке Стандарт третьей хромосомы. Перестройки *D. persimilis* относятся к инверсионной филаде Стандарт.

случая фиксации (или хотя бы чего-то похожего на фиксацию) альтернативных аллелей.

Если «видоспецифичные» гены и существуют, как мы это предполагаем, поскольку рассматриваемые виды экологически и репродуктивно изолированы, то эти гены не попали в случайную выборку из 24 локусов. Таким образом, даже если абсолютное число таких видоспецифичных генов велико, все равно они, вероятно, составляют небольшую долю всего генома, почти наверное меньше 10%. Можно предложить и другое объяснение: видоспецифичных генов не существует, а различие между видами обусловлено накоплением количественных различий по частоте аллелей, как в случае локуса *эстераза-5*. Последняя гипотеза не очень привлекательна, так как при этом предполагается, что видовые различия просто представляют собой очень низкие вероятности полной генетической идентичности особей. Однако с учетом степени обнаруженного внутривидового полиморфизма вероятность идентичности особей в пределах вида уже по существу равна нулю. Например, если взять только 20 наиболее полиморфных генов, известных в настоящее время у человека, вероятность генетической идентичности двух англичан уже сейчас ниже 10^{-6}. Скорее всего следует предположить, что *D. persimilis* и *D. pseudoobscura* действительно полностью отличаются друг от друга по определенным локусам, подобным тем, которые обнаружил Добржанский при исследовании стерильности у гибридов между этими видами, но что различия затрагивают только особую часть генома, тогда как бóльшая его часть остается недифференцированной. Открытие значительной генетической гетерогенности внутри электрофоретических классов при изучении тепловой денатурации (см. стр. 177) могло бы существенно изменить это заключение.

Айала и Пауэлл (1972) заинтересовались этими данными в несколько ином аспекте. Если мы смотрим на вид глазами систематика, то уместно спросить: может ли локус *эстераза-5* служить хорошим диагностическим признаком вида? Это можно выяснить, вычислив частоту диплоидных генотипов по данному локусу у каждого вида с учетом перекрывания их распределений. Если бы неизвестных особей отнесли к тому виду, в котором их генотип встречается с большей частотой, то ошибка определения составила бы половину перекрывания. Мы имеем право называть локус «диагностическим» только в том случае, если вероятность ошибки мала, 0,01 или меньше. По этому критерию в выборке Пракаша диагностическим можно считать только локус *эстераза-5* и затем локус *ксантиндегидрогеназа* с 5%-ным перекрыванием у диплоидных генотипов.

Ценность подхода Айалы и Пауэлла заключается в том, что они привлекают внимание к распределениям диплоидных гено-

типов и в конечном счете к распределениям организмов, а не к распределениям генных частот, которые более абстрактны. Айала и Пауэлл обнаружили у *D. pseudoobscura* и *D. persimilis* еще три диагностических локуса, не исследованных Пракашем, хотя они не так дифференцированы, как локус *эстереза-5*, и еще 12 локусов, по которым нельзя дифференцировать виды. Таким образом, из 39 локусов 4 имеют диагностическое значение.

Койима, Джиллеспи и Тобари (1970) изучили другую пару видов-близнецов, *D. melanogaster* и *D. simulans*. Изучение у них 17 ферментных локусов дало в общем такие же результаты, как и в случае *D. pseudoobscura* и *D. persimilis*. У этих двух видов не было обнаружено ни одного локуса, фиксированного по альтернативным аллелям, хотя один локус, *альдегидоксидаза*, оказался высокополиморфным у *D. simulans*, но мономорфным у *D. melanogaster* по аллелю, частота которого составляла у него менее 0,01 по сравнению с первым видом. В нескольких полиморфных локусах основные аллели у этих двух видов были разными, но только 2 из них (11%) были диагностическими на уровне 0,01. В целом у этих видов частоты аллелей в высокополиморфных локусах различаются сильнее, чем в случае *D. pseudoobscura* и *D. persimilis*, и уникальные аллели встречаются у них чаще. Однако общая картина в обоих случаях довольно сходная.

Самое обширное и во многих отношениях самое интересное и подробное сравнение генных частот проведено Айалой и Пауэллом (1972) на четырех видах-близнецах группы *D. willistoni*: *D. willistoni*, *D. paulistorum*, *D. equinoxialis* и *D. tropicalis*. Эти тропические виды, обитающие в Южной и Центральной Америке, сильно различаются по географическому распространению и весьма разнообразны экологически. Самый обширный ареал имеет *D. willistoni*, распространенный от южных районов Флориды и Мексики до северных районов Аргентины; *D. paulistorum* отсутствует в северной части этого ареала, но обыкновенна в Южной Америке, преобладая в сухих и умеренно влажных зонах, тогда как *D. willistoni* — основной вид влажных тропиков. *D. tropicalis* и *D. equinoxialis* не встречаются ни в южных районах Бразилии, ни во Флориде и Мексике, но составляют обычно основную часть видовой группы на Больших Антильских островах и Карибском побережье Колумбии и Панамы (Бурла и др., 1949). Судя по хромосомам, *D. paulistorum* и *D. equinoxialis* стоят ближе друг к другу, чем к остальным двум видам группы, и это, как мы увидим, подтверждается генетическими данными.

Данные Айалы и Пауэлла представляют интерес как в настоящем контексте, так и для дальнейшего обсуждения значения полиморфизма (гл. 5). В табл. 39 приведены частоты аллелей по 12 локусам из 28 исследованных. Все это «диагностические»

Таблица 39

Частоты аллелей в 12 «диагностических» локусах у четырех видов *Drosophila* [1]) (по данным Айала и Пауэлла, 1972)

Гены	Аллели	*D. willistoni*	*D. tropicalis*	*D. equinoxialis*	*D. paulistorum*
Lap-5	*0,98*	0,09	0,02	—	—
	1,00	0,29	0,19	—	—
	1,03	0,50	0,63	0,004	0,004
	1,05	0,09	0,15	0,21	0,08
	1,07	0,007	0,01	0,71	0,86
	1,09	—	—	0,07	0,04
Est-5	*0,95*	0,03	—	0,03	0,03
	1,00	0,96	—	0,94	0,84
	1,05	0,01	—	0,02	0,13
Est-7	*0,96*	0,02	0,02	—	—
	0,98	0,16	0,11	—	—
	1,00	0,54	0,62	—	0,002
	1,02	0,23	0,23	—	0,08
	1,05	0,05	0,03	—	0,78
	1,07	0,003	0,001	—	0,09
Aph-1	*0,98*	0,02	—	—	—
	1,00	0,84	0,05	0,02	0,01
	1,02	0,08	0,90	0,92	0,93
	1,04	0,06	0,04	0,06	0,03
Acph-1	*0,94*	0,05	0,95	0,01	—
	1,00	0,92	0,03	0,17	—
	1,04	0,02	0,006	0,81	0,16
	1,06	—	—	—	0,21
	1,08	—	—	0,004	0,62
Mdh-2	*0,86*	0,001	0,994	0,003	0,001
	0,94	0,02	0,005	0,994	0,993
	1,00	0,97	—	0,004	0,006
Me-1	*0,90*	—	0,03	—	—
	0,94	—	0,91	—	0,004
	0,98	0,02	0,06	—	0,99
	1,00	0,95	—	0,005	0,005
	1,04	0,02	—	0,99	—
Tpi-2	*0,94*	0,003	0,01	—	0,02
	1,00	0,98	0,98	0,02	0,98
	1,06	0,01	0,01	0,98	—
Pgm-1	*0,96*	0,04	—	0,01	0,02
	1,00	0,87	0,01	0,35	0,94
	1,04	0,08	0,98	0,62	0,04
Adk-2	*0,96*	0,01	0,05	—	—
	0,98	0,05	—	—	—
	1,00	0,88	0,92	0,04	0,98
	1,02	0,05	—	—	—
	1,04	0,004	0,03	0,94	0,02

[1]) Некоторые аллели, встречающиеся с низкой частотой, не включены в таблицу. Прочерк показывает, что данный аллель у данного вида не обнаружен.

Lap — лейцинаминопептидаза, *Est* — эстераза, *Aph* — щелочная фосфатаза, *Acph* — кислая фосфатаза, *Mdh* — малатдегидрогеназа, *Me* — «яблочный» фермент, *Tpi* — триозофосфатизомераза, *Pgm* — фосфоглюкомутаза, *Adk* — аденилаткиназа, *Hk* — гексокиназа.

Продолжение

Гены	Аллели	*D. willistoni*	*D. tropicalis*	*D. equinoxialis*	*D. paulistorum*
Hk-1	*0,96*	0,04	0,02	0,08	—
	1,00	0,95	0,96	0,91	0,01
	1,04	0,006	0,02	0,005	0,97
	1,08	—	0,001	0,002	0,02
Hk-3	*1,00*	0,98	0,97	0,95	0,07
	1,04	0,006	0,01	0,04	0,92

локусы (по крайней мере для одного вида в каждом случае), и, таким образом, они представляют локусы, в которых отмечена значительная дифференциация аллелей по видам. Даже среди этих диагностических локусов иногда обнаруживается удивительное сходство, как, например, локус *эстераза-5*, который отнесен к диагностическим, вероятно, потому, что у *D. tropicalis* он не активен, но у остальных трех видов распределение частот аллелей в этом локусе идентично. Хотя полное отсутствие перекрывания в распределении частот аллелей наблюдали только в одном случае (локус *me-1* у *D. tropicalis* и *D. equinoxialis*), среди последних 7 локусов в таблице можно найти много примеров почти полной фиксации альтернативных аллелей у разных видов: *mdh-2* у *D. tropicalis* и *D. equinoxialis*, *me-1* у *D. paulistorum* и *D. equinoxialis*, а по локусу *me-1* все четыре вида почти полностью различаются.

Вместе с тем между парами видов существует поразительное сходство по высокополиморфным локусам. Особенно интересен случай почти полной идентичности *D. willistoni* и *D. tropicalis* по 6 аллелям локуса *эстераза-7*, учитывая их значительное отличие от *D. paulistorum*. Сходным образом три вида идентично полиморфны по локусу *aph-1*, а четвертый отличается от них, хотя также полиморфен. В целом складывается впечатление, что *D. willistoni* и *D. tropicalis* образуют одну родственную пару, а *D. equinoxialis* и *D. paulistorum* — другую.

При обсуждении данных табл. 39 не следует упускать из виду остальные, не вошедшие в нее 16 локусов, по которым все 4 вида были сходны или идентичны в отношении частот аллелей. С учетом этих локусов доля диагностических локусов, по которым можно различать разные пары видов, будет варьировать от 14 до 35% (табл. 40).

В целом дифференциация среди 4 видов группы *D. willistoni* выше, чем в парах *melanogaster* — *simulans* или *pseudoobscura* — *persimilis*. Общая для всех этих видов черта — отсутствие аллелей, закрепленных у одного вида и не встречающихся у другого.

Даже в группе *willistoni* только в 5 случаях из 112 преобладающий у одного вида аллель не найден по крайней мере у одного другого с частотой 0,01 или выше. В самом деле только в 45 случаях из 336 преобладающий у одного вида аллель не обнаружен у всех трех остальных видов с частотой 0,01 или выше. Ни в одном случае не обнаружено какого-либо уникального доминантного аллеля.

Таблица 40

Процент локусов, «диагностических» на уровне 1%, для пар видов в группе *Drosophila willistoni*

	D. tropicalis	*D. equinoxialis*	*D. paulistorum*
D. willistoni	17,9	21,4	25,0
D. tropicalis		21,4	35,7
D. equinoxialis			14,3

Из всех этих наблюдений следует, что в трех случаях, когда виды высокодифференцированы по определенным аллелям, по крайней мере у одного из них наблюдается низкий уровень полиморфизма по генам, которые характеризуют другой вид. Следовательно, существует потенциальная возможность обмена генами между видами, не зависящая от случайного возникновения новой изменчивости за счет мутаций. Иными словами, *подавляющее большинство генетических различий между близкородственными видами заложено в существующем внутривидовом полиморфизме.* Конечно, это обобщение теряет силу по мере того, как виды дивергируют все больше и больше в процессе филетической эволюции. Мы, например, не находим общих аллелей у видов дрозофилы, принадлежащих к разным видовым группам, таким, как *D. melanogaster* и *D. pseudoobscura.* Однако наши данные говорят о том, что для этой большей дифференциации необходим лишь эпизодический ввод мутационных новшеств и что на ранних стадиях филетической дивергенции используется уже существующий спектр генотипической изменчивости.

ВИДЫ IN STATU NASCENDI (ЗАРОЖДАЮЩИЕСЯ ВИДЫ)

Все рассмотренные до сих пор данные относились к видам, которые уже давно закончили процесс видообразования и вступили в третью стадию эволюционной дифференциации. Собрать данные по видам, находящимся на второй стадии, когда первоначально аллопатрические популяции встречаются вновь, гораздо труднее. Основная трудность связана с идентификацией.

Как распознать симпатрические элементы на второй стадии видообразования? Если между группами нет хоть какой-то морфологической и цитологической дифференциации, их нельзя отличить друг от друга. А если они достаточно различаются, чтобы их можно было распознать, то необходимо получить доказательства гибридизации между ними, гибридизации, которая не приводит к стиранию различий.

В настоящий момент мне известно только два случая, когда был исследован характер аллельной изменчивости. Один из них — это пара подвидов *Mus musculus* в Дании (Силандер, Хант и Янг, 1969), а другой — это комплекс «полувидов» *D. paulistorum* в Южной Америке (Ричмонд, 1972).

В Дании обитает светлобрюхая северная раса *Mus musculus musculus*, которая встречается с темнобрюхой южной расой *M. m. domesticus* в узкой зоне перекрывания и гибридизации. Промежуточные популяции занимают полосу шириной в несколько километров, тянущуюся с запада на восток. Результаты обследования 41 ферментного локуса в 4 популяциях *M. m. musculus* и 2 популяциях *M. m. domesticus* даны в табл. 41, в которой представлено только 16 локусов, поскольку остальные 25 идентично мономорфны у обоих подвидов. Первые три выборки *M. m. musculus* собраны в северной части Ютландского полуострова, а четвертая, хотя морфологически она относится к *musculus*, — на трех островах, причем половина выборки взята с острова, расположенного очень близко к материку и гораздо южнее материковой границы между полувидами. В некоторых случаях частоты аллелей в этой популяции свидетельствуют об интрогрессии генов из подвида *domesticus*; наиболее ярким примером служат локус *эстераза-1*, в котором аллель, обычно отсутствующий у *musculus*, встречается в 5% случаев, и локус *гексозо-6-фосфатдегидрогеназа*, в котором два аллеля, интродуцированных от *domesticus*, встречаются с равной и низкой частотой. Таким образом, генетические данные подтверждают, что *domesticus* и *musculus* — генетически дифференцированные единицы с некоторой гибридизацией и небольшой интрогрессией в зоне перекрывания их ареалов, но поток генов слишком слаб, чтобы сгладить различия между ними. Это именно те черты, которые характеризуют популяции, находящиеся на второй стадии видообразования.

Табл. 41 дает представление о существенной дифференциации. Даже если отбросить смешанную популяцию *musculus*, в ней имеется два случая фиксации альтернативных аллелей в локусах *эстераза-1* и *гексозо-6-фосфатдегидрогеназа* и еще шесть случаев, в которых четко выявляется преобладание альтернативных аллелей у разных подвидов. Таким образом, формирующиеся виды различаются по 8 локусам из 41, или 20%,

Таблица 41

Частоты аллелей 16 локусов в выборках *Mus musculus musculus* и M. m. domesticus [282]

Локусы	Аллель	Частоты разных аллелей в выборках					
		M. m. musculus				M. m. domesticus	
		1	*2*	*3*	*4*	*1*	*2*
Эстераза-1	*a*	1,00	1,00	1,00	0,95	—	—
	b	—	—	—	0,05	1,00	1,00
Эстераза-2	*a*	—	0,17	0,07	0,05	1,00	1,00
	b	1,00	0,83	0,93	0,95	—	—
Эстераза-3	*a*	0,30	0,67	0,47	0,32	0,40	0,30
	b	0,70	0,33	0,53	0 68	0,60	0,40
Эстераза-5	*a*	1,00	0,86	1,00	1,00	0,78	0,69
	b	—	0,14	—	—	0,12	0,31
Алкогольдегидрогеназа	*a*	0,83	0,70	0,90	0,60	0,97	0,97
	b	0,17	0,30	0,10	0,40	0,03	0,03
Регулятор лактатдегидрогеназы	*a*	0,95	0,64	0,69	—	0,38	0,29
	b	0,05	0,36	0,31	—	0,62	0,71
Супернатантная малатдегидрогеназа	*a*	0,37	0,37	0,37	0,47	1,00	1,00
	b	0,63	0,63	0,63	0,53	—	—
Митохондриальная малатдегидрогеназа	*a*	0,95	0,93	0,80	0,71	1,00	1,00
	b	0,05	0,07	0,20	0,29	—	—
Гексозо-6-фосфатдегидрогеназа	*a*	—	—	—	0,03	0,50	0,53
	b	—	—	—	0,03	0,50	0,47
	c	1,00	1,00	1,00	0,94	—	—
6-фосфоглюконатдегидрогеназа	*a*	0,33	0,83	0,93	0,76	1,00	1,00
	b	0,67	0,17	0,07	0,24	—	—
Изоцитратдегидрогеназа	*a*	0,17	0,23	—	0,08	0,93	0,98
	b	0,83	0,77	1,00	0,92	0,07	0,02
Индофенолоксидаза	*a*	0,02	0,13	—	0,42	1,00	1,00
	b	0,98	0,87	1,00	0,58	—	—
Фосфоглюкомутаза-1	*a*	0,75	0,43	0,40	0,37	1,00	1,00
	b	0,25	0,57	0,60	0,63	—	—
Фосфоглюкомутаза-2	*a*	0,03	—	0,23	0,13	1,00	1,00
	b	0,97	1,00	0,77	0,87	—	—
Глюкозофосфатизомераза	*a*	1,00	1,00	1,00	1,00	0,93	0,93
	b	—	—	—	—	0,07	0,07
Гемоглобин	*a*	0,10	0,10	0,63	0,50	—	0,23
	b	0,90	0,90	0,37	0,50	1,00	0,77

причем 5 из них, или 12%, — диагностические на уровне 0,01. Вследствие крайне малых размеров выборок впечатление об отсутствии перекрывания может быть преувеличенным, так что у двух локусов, фиксированных по альтернативным аллелям, разрыва в распределении частот может и не быть. Тем не менее степень дивергенции у этих подвидов не отличается от таковой у полностью сформированных видов комплекса *willistoni* у *Drosophila* и, во всяком случае, выше, чем у видов-близнецов *melanogaster — simulans* и *pseudoobscura — persimilis*, хотя, конечно, сравнение темпов эволюции у таких далеких форм, как двукрылые и млекопитающие, слишком ненадежно.

Drosophila paulistorum распространена в Центральной и Южной Америке от Коста-Рики и Больших Антильских островов до южной Бразилии. На протяжении этого ареала вид делится на 6 полувидов, распространение которых более или менее перекрывается в зависимости от географических условий. Таким образом, самый северный, «центральноамериканский» (С), и самый южный, «андо-бразильский» (АВ), полувиды занимают огромные ареалы, где другие полувиды отсутствуют, но на периферии перекрываются с четырьмя центральными полувидами, ареалы которых в свою очередь перекрываются еще шире. Например, «внутренний» (I) полувид обитает в зоне перекрывания «амазонского» (А) и «андо-бразильского» (АВ) полувидов.

Эти полувиды морфологически неразличимы, хотя они дифференцированы цитологически и изолированы репродуктивно. В лабораторных условиях самки одного полувида обычно не спариваются с самцами другого, даже если им не предоставляется другого выбора, а если скрещивание и происходит, то гибридные самцы F_1 стерильны. Однако передача генов от одного полувида другому происходит через расу «промежуточная» (Т), которая скрещивается с остальными расами и дает фертильных самцов (обзор данных и литературу по этой чрезвычайно интересной группе см. Добржанский, 1970, стр. 369—372).

Ричмонд (1972) изучил 17 ферментных локусов у этих шести полувидов из многих разных мест. Вид в целом обладает такой же степенью полиморфизма, как и его близнец *D. willistoni*; в любой его популяции имеется приблизительно $^1/_3$ полиморфных локусов и гетерозиготность на особь составляет приблизительно 20%. Из 17 локусов только 4 в какой-то степени дифференцированы между полувидами, но даже и в этих случаях дифференциация очень незначительна. У трех полувидов (С, Т и АВ) отмечено расщепление по двум аллелям одного локуса в отношении приблизительно 0,9 : 0,1, а у трех остальных (О[1],

[1] Полувид «оринокский». — *Прим. ред.*

I и A) — в отношении 0,3 : 0,7. В другом случае у полувидов C, T и AB наблюдается расщепление в варьирующих отношениях по четырем аллелям, тогда как O, I и A почти мономорфны по одному из них.

В третьем локусе с расщеплением по 7 аллелям наиболее обычный аллель у расы A иной, чем у других рас, но в этом случае распределения частот широко перекрываются.

Наконец, один локус, почти мономорфный у всех остальных полувидов, оказывается полиморфным у расы AB, имеющей уникальный аллель, частота которого составляет почти 25%. Более того, раса O, представленная, к сожалению, только лабораторными линиями, мономорфна по аллелю, который расщепляется только у расы C. Таким образом, за возможным исключением последнего случая, при сравнении этих полувидов не обнаружено ни одного диагностического локуса. Не удивительно, что в двух случаях «центральноамериканская», «андобразильская» и «промежуточная» расы оказались сходными друг с другом, но отличающимися от остальных групп. Именно «центральноамериканский» и «андо-бразильский» полувиды дают плодовитое потомство при скрещивании с «промежуточным».

Отсутствие генетической дифференциации среди полувидов *D. paulistorum*, между которыми существует четкая этологическая изоляция и преграда, создаваемая стерильностью при скрещивании, резко контрастирует со значительной дифференциацией в группе из четырех видов-близнецов, в которую входит и *D. paulistorum*. Если эти полувиды можно рассматривать как модель второй стадии видообразования, которое в прошлом привело к формированию современных видов-близнецов, то мы видим, что дифференциация видов-близнецов произошла в основном после того, как закончилось видообразование. Различия, наблюдаемые у видов-близнецов группы *willistoni*, лучше всего объяснить как результат филетической эволюции, протекавшей после успешного видообразования, тогда как процесс видообразования как таковой привел лишь к очень незначительной дифференциации.

Хотя мы не можем доказать, что события, происходящие в настоящее время у *D. paulistorum*, повторяют историю видообразования, происходившего в комплексе *D. willistoni* в прошлом, лучшего сравнения для второй стадии видообразования нам не найти. Все реконструкции таких эволюционных процессов, для которых не сохранилось палеонтологической летописи, основаны на допущении, что последовательные стадии эволюции какой-либо системы во времени можно наблюдать в настоящее время у разных других систем, находящихся на разных этапах

своей собственной эволюции. Этот принцип эргодичности[1] лежит в основе не только биологической систематики, но и исторической реконструкции вообще.

IN FLAGRANTE DELICTO (НА МЕСТЕ ПРЕСТУПЛЕНИЯ)

Если на второй стадии видообразования степень дивергенции так незначительна, то чего можно ожидать на первой стадии, когда репродуктивные барьеры между изолированными друг от друга популяциями только что возникли? К настоящему времени изучен только один случай, причем очень яркий. Благодаря редкому сочетанию удачи и интуиции Пракаш (1972) обнаружил, что боготская популяция *D. pseudoobscura* находится на первой стадии превращения в новый вид!

Если самок из Боготы скрещивать с самцами из любого другого места, то в F_1 получаются совершенно стерильные самцы. Реципрокное скрещивание дает совершенно нормальных самцов. В соответствии с правилом Холдейна (1922) мы вновь и вновь убеждаемся, что стерильность самцов — один из главных механизмов репродуктивной изоляции у дрозофилы. Кроме того, как показано на стр. 172, скрещивание *D. pseudoobscura* с *D. persimilis* в одном направлении дает самцов с очень маленькими семенниками, а при реципрокном скрещивании семенники имеют нормальные размеры. Таким образом, стерильность самцов, получаемых при скрещивании самок из Боготы с «материковыми» самцами в качестве первого шага в видообразовании, вполне соответствует сходным событиям в прошлом. Поскольку боготская популяция находится только на первой ступени видообразования, мы не ожидаем — и Пракаш не обнаружил — существования этологической изоляции между этой популяцией и остальным видом. Избирательное спаривание, по-видимому, развивается на второй стадии видообразования, после того как зарождающиеся виды снова вступят в контакт.

Судя по данным, обсуждавшимся в гл. 3, боготская популяция обладает всеми признаками популяции, происшедшей от небольшого числа особей в результате недавней колонизации. Степень гетерозиготности в этой популяции ниже, чем в других популяциях вида; она мономорфна или почти мономорфна по самому обычному для остальных популяций аллелю во всех локусах, за исключением одного, в котором один из аллелей имеет гораздо большую частоту, чем обычно; расщепление в этой популяции происходит по двум наиболее часто встречающимся

[1] В отечественной литературе принят термин «принцип актуализма». — *Прим. ред.*

перестройкам, найденным в ближайшей гватемальской популяции.

Обширные сборы дрозофилы проведены в Колумбии в 1955 и 1956 гг. научной группой из Техасского университета. Всего было найдено 114 видов, но ни одной особи *D. pseudoobscura*. Однако эти сборы проводились главным образом в тропических районах, где *D. pseudoobscura* обычно отсутствует. В 1960 г. она появилась в ловушках, расставленных в городе Богота, и к 1962 г. особи этого вида составляли от 1 до 50% общего числа особей всех видов, отловленных в разных местах. Полностью исключить возможность того, что *D. pseudoobscura* долгое время обитала в Колумбии, сохраняя очень низкий уровень численности, нельзя; имеются веские данные в пользу того, что этот вид был интродуцирован в Колумбию незадолго до 1960 г. и нашел здесь среду, к которой он был преадаптирован, но которая оставалась для него недоступной, поскольку ему не удавалось преодолеть расстояние в 2400 км от Гватемалы. Выборка мух, с которой работал Пракаш, была собрана в Боготе в конце 1967 г.; поэтому можно допустить, что со времени колонизации и до взятия выборки прошло 10 лет. За эти 10 лет был сделан первый шаг в видообразовании, возможно как результат первоначальной колонизации.

Первый этап видообразования — репродуктивная изоляция — в боготской популяции уже пройден, однако никакой генетической дифференциации в 24 локусах, исследованных Пракашем, Левонтином и Хэбби (1969), не произошло. Эта популяция, во всяком случае, сверхтипична для *D. pseudoobscura*, так как она часто гомозиготна или почти гомозиготна по самым обычным для вида аллелям (табл. 26), за исключением локуса *pt-8*, для которого в Боготе характерна высокая (87%) частота аллеля, встречающегося в других местах с частотой всего 1 или 2%. Первый шаг в видообразовании сделан не за счет коренной перестройки генома, а благодаря случайному приобретению изолирующего механизма, имеющего, вероятно, весьма ограниченную генетическую основу. Одна лишь полная стерильность самцов в одном из двух реципрокных межпопуляционных скрещиваний, быть может, окажется недостаточным изолирующим механизмом для завершения процесса видообразования, если боготская популяция снова вступит в контакт с остальным видом. Но для такого короткого времени это огромный шаг к видообразованию. В какой мере такая «квантовая» утрата репродуктивной совместимости без генетической дивергенции может считаться правилом для процесса видообразования, мы не узнаем до тех пор, пока не накопим достаточно много примеров ранних стадий видообразования. Во всяком случае, методически это вполне доступно.

ГЕНЕТИКА ВИДООБРАЗОВАНИЯ

Данных по этой проблеме очень немного, и чем ближе мы подходим к началу видообразования, тем их меньше. Наиболее основательные и последовательные данные получены при сравнении видов-близнецов группы *willistoni* с полувидами *D. paulistorum*. Результаты исследования других близкородственных видов, подвидов и замечательный пример *D. pseudoobscura* из Боготы придают правдоподобность нашей аргументации, в остальном голословной и неубедительной.

Первая стадия видообразования — возникновение изоляции при географической разобщенности — не требует существенной перестройки генотипа и может произойти в результате случайных изменений нескольких локусов. На второй стадии, когда изолированные популяции снова вступают в контакт, происходит некоторая генетическая дифференциация, приводящая к заметным различиям в распределении аллельных частот, возможно не более чем по 10% генома. Полная дивергенция с фиксацией альтернативных аллелей происходит редко, а утрата старых или возникновение новых функций — еще реже. Если принять во внимание, что аллельные классы, выявляемые методом электрофореза, сами по себе гетерогенны и между видами существуют аллельные различия, которые можно обнаружить такими методами, как тепловая денатурация, то можно сделать вывод, что полная дивергенция, несомненно, имеет место чаще, возможно втрое чаще, чем считалось до сих пор.

Только на третьей стадии эволюции вида — на стадии филетического изменения, протекающего более или менее независимо от эволюции сестринских видов, — происходит основная дивергенция. Скорость этой дивергенции сильно варьирует по отношению к морфологическим изменениям, по крайней мере на ранних стадиях, так что заметные различия между видами-близнецами могут затрагивать от 10 до 50% генома; однако даже в последнем случае дивергенция носит преимущественно количественный характер. Лишь в редких случаях виды различаются по аллелям, которые не полиморфны у их близких родичей, так что при дивергенции видов на ранних стадиях филетической эволюции используется по большей части уже имеющийся набор генетических вариантов, и процесс не ограничен частотой появления эволюционных новшеств в результате мутационного процесса. Это последнее положение — возможность значительного эволюционного изменения (включая видообразование и дивергенцию полных новых видов), не ограниченного частотой появления новых генов, — основное следствие (для процесса видообразования) бесконечного ряда генотипической изменчивости, существующей в популяциях организмов с половым размножением.

Часть третья

Теория

Глава 5

ПАРАДОКС ИЗМЕНЧИВОСТИ

В течение многих лет популяционная генетика была необычайно обширной и мощной теорией, лишенной в буквальном смысле слова фактов, которыми она могла бы оперировать. Ее можно сравнить со сложной и превосходной машиной, предназначенной для переработки сырья, которое никому не удается добыть. Время от времени какой-нибудь необыкновенно удачливый или опытный изыскатель наталкивается на природную жилу богатой руды, и тогда часть механизмов пускают в ход, чтобы убедить тех, кто финансирует машину, что она и в самом деле может действовать. Но бóльшую часть времени машина остается в руках изобретателей, которые вечно ее ремонтируют и совершенствуют в ожидании того дня, когда ее можно будет запустить на полную мощь и начать получать продукцию.

Совершенно неожиданно ситуация изменилась. Было обнаружено крупное месторождение, и в бункеры теории-машины в изобилии посыпались факты. Но на выходе не появилось... ничего! И не потому, что машина не работает; слышен отчетливый (чуть ли не оглушительный) шум шестерней, но огромная масса загруженного в машину сырья почему-то не превращается в готовый продукт. Очевидно, необходимо тщательно пересмотреть соотношение между теорией и фактами.

МОДУЛЯТОРЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Распределение генотипов в популяции подвержено влиянию комплекса сил, которые действуют по отдельности и совместно, повышая, понижая или стабилизируя уровень изменчивости. В дальнейшем нам понадобится поближе познакомиться с этими силами и некоторыми взаимодействиями между ними, но сначала следует дать более общий обзор.

Изменчивость возникает в популяции в результате либо мутаций, либо миграции генов из других популяций, несущих иные аллели. В некоторых случаях значительная изменчивость может быть обусловлена интрогрессией аллелей от других подвидов или видов при нарушении репродуктивной изоляции в зоне

контакта. Например, данные о частоте генов, представленные в табл. 41, непосредственно свидетельствуют о том, что гены *Mus musculus domesticus* с довольно высокой частотой переходят к *M. m. musculus* в зоне перекрывания ареалов этих видов в Дании. Локусы, которые у *M. m. musculus* обычно мономорфны, в краевой популяции проявляют заметный полиморфизм, и средняя гетерозиготность этой популяции равна 0,108 по сравнению с 0,083 в популяциях, удаленных от зоны перекрывания. Такое же увеличение генотипической изменчивости при гибридизации часто предполагалось на основе изучения морфологических и физиологических признаков (обзор см. Майр, 1963, гл. 6), и возможно даже, что оно служит важным источником новой изменчивости для адаптации (Левонтин и Берч, 1966). Прямые данные, вытекающие из частот аллелей, как для рода *Mus*, встречаются довольно редко, но их, вероятно, легко получить, используя метод электрофореза.

После возникновения аллельной изменчивости в результате мутационного процесса или иммиграции общее разнообразие генотипов может значительно увеличиться за счет рекомбинации, но, разумеется, этот источник генотипической изменчивости всецело ограничен изменчивостью аллелей, участвующих в рекомбинации. Если все локусы почти мономорфны, то, хотя рекомбинация и даст несколько новых уникальных сочетаний аллелей разных локусов и хотя такие уникальные комбинации могут служить основой для новых адаптаций, частота их возникновения будет слишком мала. Например, при наличии двух почти мономорфных локусов, каждый с частотой аллельных вариантов 0,001, легко может случиться так, что гамета с двойной мутацией *ab* будет совершенно отсутствовать. Однако частота образования такой гаметы путем рекомбинации равна частоте рекомбинации, умноженной на частоту двойных гетерозигот, или максимум $(0{,}5) \cdot (0{,}002) \cdot (0{,}002) = 2 \cdot 10^{-6}$. Таким образом, рекомбинация, которая может продуцировать новые варианты из двух локусов с частотой, не превышающей произведение их гетерозиготностей, становится эффективной только в том случае, если величины гетерозиготности по обоим аллелям уже высокие.

Третья сила, которая может увеличить или по крайней мере сохранить изменчивость, — это естественный отбор. Если первоначально редкий аллель имеет преимущество при отборе либо в результате изменения внешних условий, либо потому, что этот аллель сравнительно недавно интродуцирован в популяцию, то увеличение частоты аллеля до 0,5 означает и увеличение генетической изменчивости. Однако если этот аллель безотносительно более приспособлен и в конце концов закрепляется в популяции или по крайней мере достигает очень высокой частоты,

то по мере того, как частота аллеля меняется от 0,5 до почти 1, изменчивость снова уменьшается. Таким образом, отбор на замещение старого «дикого типа» новым создает временную гетерозиготность. Как мы увидим дальше, эта преходящая гетерозиготность не может объяснить всей генотипической изменчивости в популяции.

Существует, однако, форма отбора, которая усиленно сохраняет генотипическую изменчивость, — уравновешивающий отбор. В своей простейшей форме уравновешивающий отбор возникает при безусловном превосходстве гетерозиготы над обеими гомозиготами, — так называемое сверхдоминирование[1] или однолокусный гетерозис. Если гетерозигота *Aa* превосходит по приспособленности обе гомозиготы *AA* и *aa*, то это приведет к устойчивому промежуточному равновесию аллельных частот и постоянной гетерозиготности.

Например, если при наличии только двух аллелей мы примем значения для приспособленностей равными

$$\begin{matrix} AA & Aa & aa \\ 1-s & 1 & 1-t, \end{matrix}$$

то равновесная частота аллеля *a* будет равна

$$q_a = \frac{s}{s+t} \tag{1}$$

и гетерозиготность в состоянии равновесия будет

$$H = \frac{2st}{(s+t)^2}. \tag{2}$$

Чем сильнее гомозиготы отличаются по приспособленности, тем равновесная частота аллелей ближе к 0 или 1 и тем меньше гетерозиготность. Это станет нагляднее, если переписать формулу гетерозиготности в виде

$$H = \frac{1}{1+\left(\frac{s/t+t/s}{2}\right)}. \tag{3}$$

Таким образом, если две гомозиготы равны по приспособленности, то $s = t$ и $H = 0{,}5$; если же одна из гомозигот станет в 10 раз менее приспособленной, чем другая, то

$$H = \frac{1}{1+\frac{10{,}1}{2}} = 0{,}165.$$

---

[1] Сверхдоминирование по приспособленности часто рассматривают просто как «гетерозис». Это приводит к крайней путанице, так как в таком случае нельзя четко разграничить *наблюдение*, что межлинейные скрещивания дают более приспособленных потомков, и *объяснение*, что эта более высокая приспособленность возникает в результате преимущества гетерозигот по отдельным локусам. Этому, в сущности, посвящена гл. 2 настоящей книги.

Безусловное сверхдоминирование — не единственная форма уравновешивающего отбора, которая приводит к сохранению постоянной гетерозиготности. Отбор, действующий в противоположных направлениях у разных полов или на стадиях гаметы или зиготы, и ряд случаев, в которых приспособленность генотипов является функцией их относительных частот в популяции, также могут привести к устойчивому равновесию (Райт, 1969). Целый ряд ситуаций, в которых приспособленность меняется в пространстве и во времени, также приводит к устойчивому равновесию, даже если гетерозигота не имеет преимущества над гомозиготами ни по одной из пространственных или временны́х форм приспособленности. До сих пор еще не выработано никакого общего критерия для различения тех типов варьирующего отбора, которые сохраняют изменчивость, и тех, которые ее уменьшают, однако результаты экспериментов, проведенных на ряде разнообразных моделей, предсказывают сохранение изменчивости (Левен, 1953; Демпстер, 1955; Кимура, 1955; Холдейн и Джайакар, 1963).

Генотипическая изменчивость исчезает из популяции под влиянием как случайных, так и детерминистических факторов. Любая популяция в конце концов теряет изменчивость, поскольку она имеет конечные размеры и, следовательно, подвержена случайным флуктуациям частот аллелей. Такие случайные флуктуации, если они не уравновешиваются новой изменчивостью, неизбежно приведут к закреплению одного из аллелей в популяции, хотя при очень больших размерах популяции снижение уровня гетерозиготности может происходить крайне медленно. Но для популяций большинства организмов, особенно свободноживущих наземных видов, характерны периодические резкие колебания численности, наступающие либо регулярно, в определенное время года или в связи с расселением, либо нерегулярно, когда особое стечение внешних обстоятельств приводит к демографической катастрофе. В такие периоды снижение гетерозиготности может быть очень значительным, так как в размножении участвуют только немногие выжившие особи.

Независимо от величины популяции вновь возникшие аллели могут в любой момент исчезнуть просто в силу менделевского механизма расщепления. Даже если бы каждая особь в двуполой популяции оставляла ровно двух потомков, так что величина популяции была бы постоянна и возможность дифференциального воспроизведения генотипов была бы исключена, гетерозигота по новой мутации с вероятностью 25% не была бы способна передать эту мутацию любому из потомков. Если к этому добавить постоянную изменчивость величины семьи, вероятность утраты мутации окажется еще выше. Например, при

пуассоновском распределении величины семьи вероятность потери новой мутации за одно поколение $1/e \simeq 0{,}37$.

Случайные колебания интенсивности отбора также могут понизить генетическую изменчивость. Правда, некоторые из них будут действовать как уравновешивающий отбор даже при отсутствии сверхдоминирования, однако колебания, вызванные другими причинами, будут ускорять гомозиготизацию, сдвигая частоты аллелей к значениям, достаточно близким к 0 или 1, чтобы случайная потеря могла играть важную роль, хотя в среднем отбор, направленный на сохранение или элиминацию данного аллеля, может быть очень слабым или даже отсутствовать вовсе (Райт, 1948; Кимура, 1955).

Самым мощным фактором, снижающим генотипическую изменчивость, является, конечно, отбор, направленный против рецессивных или частично доминантных вредных генов. Действие такого отбора на вид в целом зависит от того, имеет ли данный аллель преимущество во всех популяциях. Если на всем протяжении ареала данного вида существует только один дикий тип, то результатом отбора будет единообразие всех популяций. Если, однако, существует локальная адаптация и в разных местах отбираются разные аллели, вид станет политипичным, хотя отдельные популяции будут гомозиготными, как у *Acris crepitans*. В этом случае накопление изменчивости происходит у вида в целом, а не выражается в гетерозиготности отдельных популяций, хотя миграция между такими популяциями также приведет к их гетерозиготности.

Другая, довольно обычная форма отбора, снижающая гетерозиготность, — это отбор, направленный против гетерозигот. При меньшей приспособленности гетерозигот по сравнению с гомозиготами возникает неустойчивое равновесие и частота аллеля стремится к нулю или к единице в зависимости от того, по какую сторону точки неустойчивости она находилась ко времени начала процесса отбора. В действительности это означает, что интродукция новых мутаций встречает сопротивление. Как и при отборе локально адаптированных генотипов, отбор, направленный против гетерозигот, может привести к политипии. Фактически отбор в пользу локально адаптированных аллелей и отбор против гетерозигот — это две формы естественного отбора, постулированные для процесса превращения локально дифференцированных популяций в экологически и репродуктивно изолированные единицы, которые мы называем видами. В качестве примера отбора против гетерозигот можно привести несовместимость матери и плода, поэтому поддержание очевидно устойчивого полиморфизма по группам крови у человека довольно парадоксально.

Полный перечень сил, которые сохраняют или уничтожают генотипическую изменчивость, с соответствующими ссылками на литературу приводят Карлин и Мак-Грегор (1972).

КЛАССИЧЕСКАЯ И БАЛАНСОВАЯ ГИПОТЕЗЫ

Тот факт, что отбор может как сохранять, так и уничтожать внутрипопуляционную изменчивость, крайне удивил бы Дарвина. Для него естественный отбор всегда был преобразователем внутрипопуляционной изменчивости во временну́ю и пространственную дифференциацию. Не располагая правильной генетической теорией, которая, в частности, учитывала бы расщепление аллелей у гибридов, Дарвин не мог представить себе такие формы отбора, которые действительно стабилизировали бы наследуемую изменчивость. Без менделизма теория естественного отбора предсказывает только то, что наиболее приспособленный тип полностью вытесняет менее приспособленный, если признак наследуется хоть в какой-то мере[1]. Классический дарвинизм рассматривал эволюцию как переход от одного более или менее однородного состояния к другому, и в этом смысле не отличался от додарвиновских представлений об эволюции. Дарвин лишь добавил к ним представление о том, что наличие изменчивости в популяции служит источником возникающего в конечном счете различия между видами, но онтогенез самой изменчивости был загадкой, которую Дарвин в разные периоды решал по-разному. Отсутствие удовлетворительного объяснения происхождения и пополнения изменчивости, которая постоянно снижалась при «выживании наиболее приспособленных», было серьезным изъяном эволюционной теории, изъяном, который не был восполнен до вторичного открытия законов Менделя. Согласно классической теории Дарвина, наследуемые изменения возникают из разных источников, и естественный отбор сортирует эти изменения, отбрасывая все, кроме наиболее приспособленного типа. Естественный отбор представлялся как *антитеза* изменчивости. Как говорится, «много званых, да мало избранных».

Сторонники классической гипотезы структуры популяций — прямые наследники этой доменделевской традиции. По их мнению, изменчивость, возникающая в результате мутационного процесса, постоянно удаляется очищающей силой направлен-

[1] Интересно отметить, что биометрическая генетика сохранила буквальную справедливость этой формулировки наравне с менделизмом благодаря одному семантическому правилу. Наследуемость в современном понимании этого термина представляет собой именно ту часть общей генотипической дисперсии в популяции, которая должна привести к генетическому изменению при отборе. При равновесии генных частот наследуемость по этому определению равна 0!

ного отбора и до некоторой степени — случайным генетическим дрейфом. Хотя это покажется странным, но классическая гипотеза фактически ничем не обязана менделизму. Почти весь теоретический аппарат случайного генетического дрейфа и направленного отбора можно создать на основе *гаплоидной* модели генома, и введение диплоидности и половой рекомбинации вносит только тривиальные количественные, но отнюдь не качественные изменения в предсказания относительно эволюции под влиянием этих сил. При случайном дрейфе введение диплоидности просто изменяет скорость утраты генотипической изменчивости в популяции вдвое, если отбросить совершенно нереальный случай, когда величина семьи не меняется. При отборе, до тех пор пока приспособленность гетерозиготы не выходит за пределы, установленные приспособленностями гомозигот, процесс изменения частоты аллелей можно адекватно представить с помощью модели «генного» отбора, а генетический груз (или дисперсия по приспособленности) в популяции при равновесии между мутационным процессом и отбором фактически одинаков для обеих моделей. В самом деле, если мы примем положение Мёллера о том, что крайне вредные мутации составляют только небольшую часть общего генетического груза у человека, то из этого можно вывести весь ход его рассуждений в статье «Наш груз мутаций» (1950), как если бы полового процесса вообще не существовало. Изучение учебников и специальной литературы по теории случайного дрейфа и направленному отбору показывает, что для упрощения выкладок обычно используют гаплоидную модель, а затем уже вводят диплоидность в качестве некоего усовершенствования [1].

Балансовая гипотеза, как и предполагает ее название, подчеркивает ту сторону естественного отбора, которая была бы чужда Дарвину, и составляет уникальный вклад менделизма в эволюционную теорию — возможность того, что естественный отбор сохраняет и даже увеличивает наследственную изменчивость в популяциях. Если между генотипами нет особых симбиотических отношений, естественный отбор может стабилизировать изменчивость только при наличии гетерозигот и расщепления генов. Только в этом случае возможен гетерозис, но, кроме того, стабилизация изменчивости при неравномерном отборе решающим образом зависит от диплоидной половой модели (Демпстер, 1955). Сторонники балансовой гипотезы рассматривают поддержание изменчивости внутри популяций и адантивную эво-

[1] В книге Морана «Статистические процессы эволюционной теории» (1962) одна из глав имеет многозначительное название «Стремление к гомозиготности в конечных популяциях», хотя в ней рассматривается исключительно гаплоидная модель, но несоответствие исчезает, если читать «гомогенность» вместо «гомозиготность».

люцию как проявление одних и тех же селективных сил, и поэтому они считают адаптивную эволюцию постоянным свойством популяционной изменчивости во все времена. Так как аллели, расщепляющиеся в популяции, поддерживаются естественным отбором в состоянии равновесия, именно эти аллели создают основу приспособительного филетического изменения или видообразования.

Согласно классической гипотезе, напротив, изменчивость присутствует за неимением лучшего и генетическая основа для дальнейшей эволюции либо отсутствует, либо генетические изменения на протяжении большей части истории популяции чрезвычайно редки, поскольку естественный отбор эффективно выметает любую изменчивость, которая в противном случае могла бы накапливаться.

Наиболее четко противоположность во взглядах на диплоидность классической и балансовой гипотез проявляется при оценке роли полового размножения в эволюции. Если постоянно существующая в популяциях изменчивость действительно подвержена естественному отбору и служит источником дальнейшей эволюции, то особи с половым размножением могут образовывать посредством рекомбинации в каждом поколении бесконечный ряд новых генотипов, увеличивая тем самым приспособительные возможности своих потомков. С другой стороны, Мёллер, который одним из первых обратил внимание на преимущество полового размножения (Мёллер, 1932), а сравнительно недавно Кроу и Кимура (1965) утверждают, что основное преимущество полового размножения состоит в соединении в одном организме редких адаптивных мутаций, которые составляют истинную основу эволюционных изменений. Это допущение о том, что те аллели, которые в конечном счете закрепляются естественным отбором, в начале селекционного процесса встречаются редко, играет решающую роль в аргументации Мёллера, Кроу и Кимуры (Мэйнард Смит, 1968; Эшел и Фельдман, 1970).

Чем вызвано, однако, это бесконечное противопоставление классической и балансовой гипотез? Разве очевидные факты широкого распространения полиморфизма и гетерозиготности не подтверждают балансовую гипотезу? И как могут сторонники классической гипотезы устоять под натиском данных, приведенных в гл. 3 и 4? На это можно ответить: без труда.

НЕОКЛАССИЧЕСКАЯ ГИПОТЕЗА

Если принять как должное, что уравновешивающий отбор случается редко и естественный отбор почти всегда бывает направленным и «очищающим», то чем можно объяснить

полиморфизм по электрофоретическим вариантам, наблюдаемый в таком множестве локусов? Это можно сделать, объявив эту изменчивость кажущейся, а не действительной, то есть можно предположить, что замещение одной аминокислоты, хотя оно и обнаруживается при помощи электрофореза, в большинстве случаев безразлично для организма. Если для физиологической функции фермента не играет роли, какая аминокислота (например, глутамин или остаток глутаминовой кислоты) находится на поверхности его сложенной молекулы, вдали от активного центра, то изменения, обнаруженные с помощью электрофореза или любого другого метода, чувствительного к замещениям аминокислот, могут не подвергаться действию естественного отбора. Это «генетический хлам», который выявляется совершенными лабораторными методами, но не имеет физиологического значения. С точки зрения естественного отбора это *нейтральные мутации.*

Предположение о том, что бóльшая часть (если не вся) молекулярной изменчивости в природных популяциях селективно нейтральна, к сожалению, привело к широкому употреблению терминов «нейтральная мутационная теория» и «нейтралисты» для описания теории и ее защитников (см. почти любую дискуссию по проблеме генетической гетерозиготности начиная с 1968 г.). Но эти термины лишь подчеркивают совсем не то, что надо, и затемняют как логику позиции, так и историческую связь этой теории с позицией классической гипотезы. Никто не настаивает на том, что почти все мутации нейтральны или что эволюция протекает без естественного отбора, главным образом путем случайного закрепления нейтральных мутаций. Оба эти утверждения явно неверны и совершенно чужды духу предлагаемых объяснений. Напротив, мы настаиваем, что многие мутации испытывают действие естественного отбора, но почти все эти мутации вредны и элиминируются из популяции. Второй распространенный класс представлен группой нейтральных мутаций, и именно по этим мутациям будет обнаружено расщепление, если использовать тонкие физико-химические методы. Кроме того, рассматриваемая теория допускает существование редких благоприятных мутаций, которые закрепляются естественным отбором, поскольку адаптивная эволюция все же происходит. Но предполагается, что это событие случается редко. Наконец, эта теория допускает также возникновение время от времени гетерозисных мутаций, но они составляют незначительную часть всех локусов генома.

Таким образом, так называемая гипотеза нейтральных мутаций — это на самом деле модернизированная классическая гипотеза Дарвина — Мёллера о структуре популяции и эволюции. Она утверждает, что в тех случаях, когда естественный отбор

происходит, он почти всегда очищает популяцию, но что наряду с этим существует особый класс мутаций, не имеющих отношения к адаптации и естественному отбору. Именно эти мутации, которые молекулярная генетика и энзимология позволяют предсказывать, и обнаруживаются, как они утверждают, если для выявления индивидуальных и видовых различий использовать методы электрофореза и иммунологии.

Неоклассическую гипотезу нельзя опровергнуть, низвергая нейтралистское пугало, которое мы сами воздвигли. Так, например, демонстрация того, что замещения отдельных аминокислот приводят в некоторых случаях к резким физиологическим различиям, ни о чем еще не говорит. Диапазон влияний таких замещений можно проиллюстрировать на примере гемоглобина человека. Из 59 вариантов α- и β-цепей, перечисленных Харрисом (1970), для 43 не обнаружено никакого физиологического действия на организм, по крайней мере в гетерозиготном состоянии; 5 вызывают метгемоглобинемии, так как замещения происходят вблизи участка, где находится железо гема, и 11 вызывают нестабильность гемоглобина, в результате которой возникает гемолитическая анемия различной степени тяжести. Хотя бóльшая часть вариантов последней группы образуется в результате замещения незаряженных аминокислот внутри трехмерной структуры также незаряженными, два из них вызваны изменением заряда в положении 6 на поверхности молекулы. В одном случае замещение глутаминовой кислоты (—) лизином (+) приводит к появлению гемоглобина С, а в другом — замещение ее валином (0) приводит к образованию знаменитого гемоглобина S, обусловливающего серповидноклеточную анемию (Перутц и Леман, 1968).

Мы не можем сделать никаких выводов на основании соотношения патологических (16) и бессимптомных (43) замещений, поскольку первые выявлены по патологии, а последние — обычным методом электрофореза. Мы, например, не знаем, сколько нейтральных замещений на поверхности или внутри молекулы остались необнаруженными, поскольку они не сопровождаются заметными физиологическими изменениями. И наоборот, вряд ли можно считать, что все 43 случая изменения заряда на поверхности совершенно нейтральны. Большинство из них ни разу не наблюдали в гомозиготном состоянии. Главное состоит в том, что замещения отдельных аминокислот, заряженных или незаряженных, на поверхности или внутри молекулы вызывают целый диапазон эффектов — от, по-видимому, нейтральных до явно патологических, — и ширина этого диапазона никак не противоречит неоклассической гипотезе.

Кроме того, наблюдаемые изредка случаи сверхдоминирования по приспособленности не опровергают неоклассическую

гипотезу, потому что она не отрицает возможности существования таких случаев, а только возражает против того, чтобы считать их обычными и объясняющими значительную долю природной изменчивости. Так что бесполезно выставлять и без того заезженного старого Буцефала — серповидноклеточную анемию — в качестве доказательства существования однолокусного гетерозиса. Всем, кто много лет занимается генетикой, уже надоела серповидноклеточная анемия, и они несколько озадачены тем, что это единственный достоверный случай сверхдоминирования. «Если уравновешивающий отбор так обычен, — говорят неоклассики, — то почему вы в конечном счете всегда приходите к серповидноклеточной анемии?»

Наконец, неоклассическую гипотезу нельзя опровергнуть, указав на горб верблюда или хобот слона. Ведь эта гипотеза отрицает не адаптивную эволюцию, а только то, что огромная изменчивость на молекулярном уровне в популяциях и, следовательно, молекулярная эволюция видов должны быть обязательно связаны с этим адаптивным процессом.

Неоклассическая гипотеза использует в своей аргументации разнообразные теоретические данные по генетическому грузу при замещении генов (Холдейн, 1957) и при сбалансированном полиморфизме (Кроу, 1958), величине гетерозиготности, которая поддерживается благодаря мутационному процессу в конечной популяции (Кимура и Кроу, 1964), вероятности закрепления благоприятных (Холдейн, 1927) и нейтральных мутаций (Кимура, 1962), равновесной частоте, при которой новые мутации закрепляются в популяциях (Кимура, 1968), внося в эти теоретические результаты современные оценки средней частоты возникновения мутаций, средней величины генома, гетерозиготности на локус и величины популяции наряду с расчетами частоты замещения аминокислот у ряда хорошо изученных полипептидов в процессе эволюции (Кинг и Джукс, 1969). Кимура и Ота собрали эти разнообразные данные в ряде публикаций, две из которых (1971b, c), а также их превосходная книга (1971a) содержат все вычисления и доказательства. Однако полного и последовательного изложения всей аргументации нигде опубликовано не было.

Аргументация сторонников неоклассической гипотезы состоит из двух взаимодополняющих частей. Во-первых, они пытаются показать несостоятельность балансовой гипотезы ввиду ее внутренних противоречий, а во-вторых, продемонстрировать соответствие неоклассической гипотезы фактам. Обе эти части имеют существенное значение. Мало показать соответствие неоклассической гипотезы фактам и ее достаточность, поскольку при этом у нас нет критерия, позволяющего сделать выбор между ними. Краеугольным камнем аргументации неоклассиков

служит утверждение о несовместимости балансовой гипотезы со всеми наиболее важными известными фактами.

Эта двусторонняя аргументация прикладывается к двум разным группам фактов — к величине гетерозиготности в популяции и частоте замещения аллелей в процессе эволюции. Неоклассики утверждают, что и величина изменчивости аллелей, и частота замещения аминокислот в белках в процессе эволюции слишком велики, чтобы их можно было объяснить отбором; однако оба явления можно удовлетворительно объяснить, допустив, что генотипическая изменчивость по замещениям аминокислот нейтральна и что различия в структуре большинства белков представляют собой результат случайного закрепления нейтральных аллелей в процессе эволюции.

Следует снова отметить, что эта теория не настаивает на нейтральности всех вариантов, возникающих при замещениях аминокислот, или на полной свободе изменения последовательности аминокислот в белках. Напротив, согласно этой теории, многие варианты могут оказывать губительное влияние на функцию, но такие варианты не выщепляются в популяциях с высокой частотой и ipso facto не наблюдаются как замещения в эволюции. Гипотеза нейтральности относится ко всей совокупности генотипической изменчивости, присутствующей в популяции в настоящий момент.

Вовсе не обязательно, чтобы гипотеза объясняла как постоянно существующую в популяции изменчивость, так и различия между видами. Вполне возможно, что почти вся внутрипопуляционная изменчивость по ферментам нейтральна, и тем не менее все различия между видами, накопленные в процессе эволюции, могут быть адаптивными. И наоборот, вполне возможно, что большая часть изменчивости в популяциях поддерживается уравновешивающим отбором, но что процесс видообразования, захватывающий первоначально небольшие изолированные популяции, может приводить к случайному закреплению значительной генетической изменчивости неадаптивного характера. В сущности, теория генетической революции Майра допускает, что именно случайная дивергенция может быть первым шагом на пути к видообразованию. Важно отделить применимость неоклассической гипотезы к популяционной изменчивости от ее применимости для объяснения замещения генов в процессе эволюции, потому что эти два явления совсем не так уж неразрывны.

ДАННЫЕ ПО ОБЩЕЙ ГЕТЕРОЗИГОТНОСТИ

Рассмотрим доводы, впервые детально изложенные Кимурой и Кроу (1964), согласно которым величина изменчивости слишком велика для уравновешивающего отбора. Если рассматривать

диаллельный локус с приспособленностями

$$\begin{matrix} AA & Aa & aa \\ 1-s & 1 & 1-t, \end{matrix}$$

то при равновесии генных частот гетерозиготность

$$H = \frac{2st}{(s+t)^2}, \tag{4}$$

а средняя приспособленность популяции

$$\bar{W} = 1 - \frac{st}{(s+t)}, \tag{5}$$

или, подставляя уравнение (4) в уравнение (5),

$$\bar{W} = 1 - H\left(\frac{s+t}{2}\right) = 1 - H\bar{s}, \tag{6}$$

где $(s+t)\,1/2 = \bar{s}$ — преимущество гетерозиготы по средней приспособленности.

По самой низкой оценке гетерозиготность на локус равна 10%, а доля полиморфных локусов — 30%. Если принять умеренную оценку величины генома у дрозофилы, которой придерживается балансовая гипотеза, то получится, что ферменты и белки дрозофилы кодируются 10 000 генов. Итак, имеется 3000 расщепляющихся локусов со средней гетерозиготностью на локус $0{,}10/0{,}30 = 33\%$ на каждый. Если разные локусы влияют на приспособленность независимо, то средняя приспособленность популяции будет произведением приспособленностей в отдельных локусах, и для генома в целом

$$\bar{W} = (1 - 0{,}33\bar{s})^{3000} \simeq e^{-1000\bar{s}},$$

если $\bar{s}$ мало. Допустим, что сверхдоминирование в каждом локусе равно только 10%. Тогда

$$\bar{W} = e^{-100} \simeq 10^{-43}.$$

Таким образом, средняя приспособленность популяции относительно приспособленности полностью гомозиготной особи равна 10^{-43}. В популяции, численность которой на протяжении длительных периодов не испытывает резких колебаний, средняя скорость репродукции на особь должна быть равна примерно 1, так что репродуктивная способность полностью гетерозиготной особи составила бы 10^{43} — совершенно нелепая величина. Едва ли можно представить себе самку дрозофилы, по скольким бы локусам она ни была гетерозиготной, откладывающую 10^{43} яиц!

Подойдя к этому с другого конца, можно спросить, насколько большое значение $\bar{s}$ можно постулировать, чтобы приспособленность гипотетического наиболее приспособленного ге-

нотипа оставалась приемлемой. Если проявить широту и приписать такому генотипу приспособленность 100 относительно средней, то $\bar{s} \simeq 0{,}005$. Но если гетерозис в среднем на локус имеет такую низкую величину, менее 0,5%, то обычные колебания внешней среды и случайный генетический дрейф становятся гораздо более важными факторами, чем средний коэффициент отбора. Локус со средним гетерозисом 0,005, вероятно, на протяжении многих поколений не будет проявлять вообще никакого гетерозиса. Балансовая гипотеза находится в крайне затруднительном положении, если ей приходится допускать отбор с такой средней интенсивностью.

Этот довод относительно генетического груза, использованный Левонтином и Хэбби (1966) в связи с наблюдениями гетерозиготности по аллоферментам, немедленно подвергся критике как наивный и ошибочный из трех независимых источников (Кинг, 1967; Милкман, 1967; Свед, Рид и Бодмер, 1967). Все они указывали, что чрезмерная приспособленность гипотетической гетерозиготы по многим локусам — артефакт мультипликативной модели приспособленности, и в равной мере разумно допустить, что приспособленность асимптотически стремится к плато, уровень которого немного выше средней гетерозиготности. Контраст между этими двумя моделями показан на рис. 17. Наложение верхнего порога не влияет на отбор внутри существующих популяций, потому что особей с очень высокими значениями гетерозиготности (по сравнению со средней) фактически не существует. Если мы возьмем 3000 локусов со средней гетерозиготностью 0,33 на локус, то среднее число гетерозиготных локусов на особь будет равно 1000 и стандартное отклонение (предположив биномиальное распределение) составит 25,7. Таким образом, 99,9% популяции будет гетерозиготной менее чем по 1080 локусов; в мультипликативных моделях при $\bar{s}=0{,}1$ и $H=0{,}33$ это соответствовало бы максимальной приспособленности, в 220 раз превышающей среднюю для популяции. На рис. 17 верхняя асимптота и расположена против значения 220.

Приемлемая модель отбора, порождающего такое плато, предложена Кингом (1967). Допустим, что вследствие ограниченности ресурсов из всех оплодотворенных зигот выживает и дает потомство только некоторая их доля W_0. Тогда W_0 аналогична средней приспособленности. Предположим далее, что выживание зависит от адаптивного признака, имеющего в популяции некоторую дисперсию как с генотипическим, так и со средовым компонентами. Допустим, наконец, что значение этого адаптивного признака линейно возрастает с числом гетерозиготных локусов. При отборе выживают те особи, у которых значение этого признака выше известного порога (порог

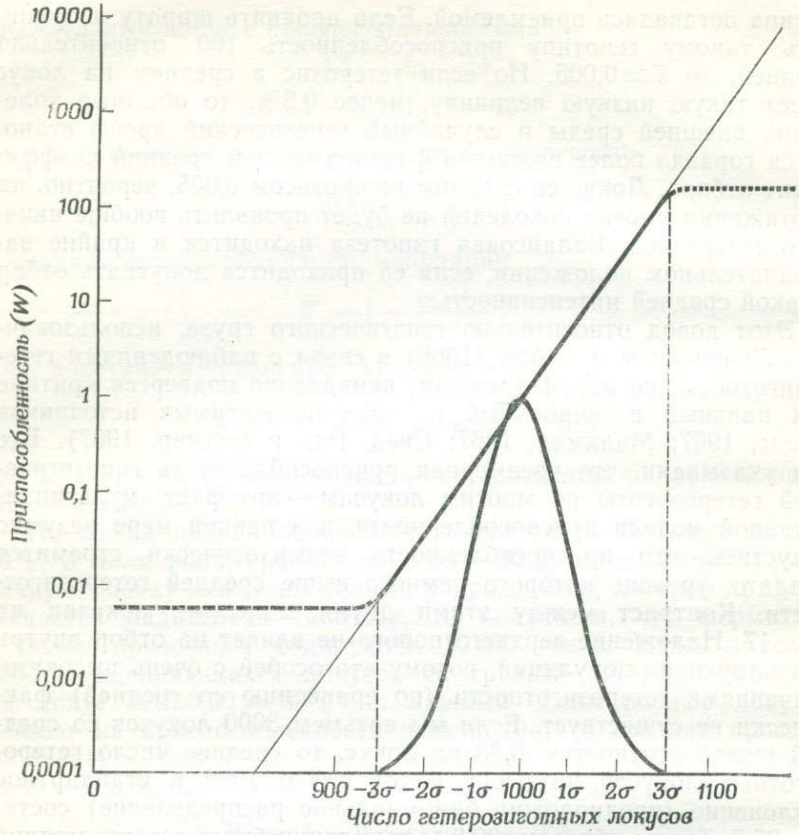


Рис. 17. Сопоставление разных моделей: мультипликативной модели приспособленности (сплошная кривая); модели с верхним порогом, учитывающей оптимальный генотип (точки), и модели с двумя порогами, учитывающей инбредную депрессию (прерывистая линия).

определяется долей W_0 всей популяции, которая должна сохраниться). Преимущество гетерозигот в этой модели обусловлено более высоким значением у них адаптивного признака, а следовательно, и большей вероятностью войти в группу выживших. В табл. 42 дана небольшая выборка значений $\bar{s}$; гетерозис в этой модели возникает на основе допущения разных долей выживших особей в популяции и разной степени генетической детерминированности адаптивного признака. 10%-ный гетерозис может быть достигнут в том случае, если адаптивный признак в значительной степени детерминирован генетически и выживает только 1% зигот, а вообще достаточно большие значения

гетерозиса являются результатом умеренных значений отбора и наследуемости.

Таблица 42

Гетерозис на локус ($\bar{s}$) исходя из предложенной Кингом модели отсекающего отбора при заданной доле дисперсии (r) генетически детерминированного приспособительного признака и заданной доле выживших (W_0); предполагается наличие 3000 локусов со средней гетерозиготностью 0,33

W_0	Гетерозис на локус ($\bar{s}$)		
	$r=1{,}00$	$r=0{,}1$	$r=0{,}01$
0,50	0,030	0,010	0,003
0,10	0,065	0,038	0,006
0,01	0,101	0,060	0,013

Хотя модели отбора, порождающего плато, вполне успешно справляются с проблемой средней приспособленности, они не решают парадокса, который заключается в том, что полиморфизм слишком велик, чтобы его можно было объяснить отбором. Другое следствие балансовой модели, инбредная депрессия, ставит серьезные количественные проблемы, как это предвидели Свед с коллегами и Кинг. Хотя мы можем заявить, что избыточная приспособленность гипотетических множественных гетерозигот — псевдопроблема, поскольку такие гетерозиготы не существуют ни при каких обстоятельствах, в отношении множественных гомозигот такая беспечность недопустима. Используя методы инбридинга, можно получить, и это уже было сделано, популяции с высокой степенью гомозиготности. Например, применив схему с маркером, описанную в гл. 2 для второй хромосомы *D. melanogaster*, можно получить геном, гомозиготный на 40%, а применив ее для второй и третьей хромосом одновременно (Темин и др., 1969), можно создать популяции, гомозиготные на 80% по геному в целом и на 98% по аутосомам. Иными словами, самцы по существу полностью гомозиготны. Придерживаясь нашей модели независимо действующих локусов с приспособленностями $1-s$, 1 и $1-t$ для генотипов AA, Aa и aa соответственно, мы находим, что приспособленность инбредной линии (W_i) *относительно приспособленности случайно скрещивающейся популяции* ($\overline{W}_r$), *из которой она получена*, при небольших значениях s и t приблизительно равна

$$\frac{W_i}{\overline{W}_r} = (1 - FH\bar{s})^n = e^{-FHn\bar{s}}, \qquad (7)$$

где F — коэффициент инбридинга и n — число расщепляющихся локусов. Для нашего численного примера $H=0{,}33$ и $n=3000$, так что

$$\frac{\bar{W}_i}{\bar{W}_r} = e^{-1000F\bar{s}},$$

которое будет очень маленьким числом при сколько-нибудь значительной величине $\bar{s}$. Например, если перевести вторую хромосому *D. melanogaster* в гомозиготное состояние, то $F=0{,}40$ (0,50, если не учитывать X-хромосому), так что

$$\frac{\bar{W}_i}{\bar{W}_r} = e^{-400\bar{s}} = \left\{ \begin{matrix} 10^{-17} & \text{при } \bar{s}=0{,}1 \\ 0{,}018 & \text{при } \bar{s}=0{,}01 \\ 0{,}14 & \text{при } \bar{s}=0{,}005 \end{matrix} \right\}.$$

Напомню, что суммарная приспособленность гомозигот по второй хромосоме *D. melanogaster* относительно гетерозигот равна 14% (Свед и Айала, 1970), что означает гетерозис порядка 0,5%. Мы еще раз попали в положение, которое вынуждает нас постулировать средний гетерозис, равный нескольким долям процента, на этот раз для того, чтобы получить соответствие с наблюдаемой инбредной депрессией. О гетерозисе порядка 10%, конечно, не может быть и речи.

Дилеммы инбредной депрессии можно было бы избежать, если бы мы захотели предположить для приспособленности наряду с верхним также и *нижний* порог, как показано на рис. 17. Однако мы не располагаем данными для установления такого порога, и действительно эксперименты Спасского, Добржанского и Андерсона (1965) и Темина с сотрудниками (1969) показали, что обратное утверждение, уж во всяком случае, справедливо и что множественные гомозиготы менее приспособленны, чем это предсказывалось на основе мультипликативной модели. Здесь не поможет даже пороговая модель Кинга, так как она предсказывает приблизительно такую же инбредную депрессию, как и мультипликативная модель.

Другая количественная проблема, связанная с балансовой гипотезой, — это генотипическая дисперсия по приспособленности, которой следует ожидать согласно балансовой модели. Естественный отбор подразумевает не только среднюю потерю оплодотворенных зигот, но также изменчивость по числу потомков от генотипа к генотипу. Если бы приспособленность не имела генотипической дисперсии, никакого отбора не могло бы быть. В той модели приспособленности, которую мы обсуждали, дисперсия приспособленности в равновесной популяции

$$\sigma^2 = \left[1 + \left(\frac{st}{s+t-st}\right)^2\right]^n - 1, \qquad (8)$$

что с очень высокой степенью точности аппроксимируется.

$$\sigma^2 \cong e^{nH\tilde{s}^2/2} - 1, \qquad (9)$$

где $\tilde{s}$ — геометрическая средняя приспособленностей гомозигот, которая в рассматриваемых нами асимметричных случаях будет несколько меньше, чем $\bar{s}$. При $nH = 100$, как обычно, и $s = 0{,}1$

$$\sigma^2 \cong e^{500\tilde{s}^2} - 1 \cong 24.$$

Поскольку это значение зависит от $\tilde{s}^2$ при положительном показателе степени, оно высокочувствительно к допущениям относительно интенсивности отбора. Если, например, $\tilde{s} = 0{,}05$, то $\sigma^2 = 1{,}2$. Но оно очень чувствительно также к допущению относительно числа локусов. Допустим, что вместо 10 000 специфичных ферментов у нас имеется 20 000 локусов. В этом случае $N = 6000$, а $\sigma^2 = 600$. Таким образом, генотипическая дисперсия приспособленности крайне чувствительна к разнообразным предположительным оценкам параметров в гораздо большей степени, чем другие предсказания нашей гипотезы.

Для того чтобы можно было сравнивать эти предсказанные значения с наблюдаемой дисперсией, отметим, что в популяции с половым размножением, которая только воспроизводит самое себя, при пуассоновском распределении числа потомков *общая* дисперсия числа потомков равна 2, так что генотипическая дисперсия приспособленности, вероятно, окажется меньше 1. В популяциях человека, численность которых возрастает и в которых дисперсия числа потомков больше, чем ожидается согласно пуассоновскому распределению, общая дисперсия колеблется от приблизительно 3 для Великобритании с ее устойчивой численностью населения до 21 для Бразилии, население которой быстро растет (Кавалли-Сфорца и Бодмер, 1971). Судя по имеющимся данным, генотипический компонент дисперсии, безусловно, не превышает 25% и скорее всего должен быть порядка 5%, так что нам снова следует ожидать, что генотипическая дисперсия приспособленности будет равна 1 или меньше. Из уравнения (9)такая величина генотипической дисперсии приспособленности означает, что если средняя гетерозиготность по всем локусам, включая мономорфные гены, равна 10%, то

$$n\tilde{s}^2 \sim 10.$$

Так, если бы геном состоял из 100 000 генов типа выявленных методом электрофореза, то величина $\tilde{s}$ не могла бы превышать 0,01.

В итоге самым убедительным доводом против применения балансовой гипотезы в качестве объяснения постоянно

наблюдаемой в популяциях изменчивости служит тот факт, что предсказанная на основе гетерозисной модели инбредная депрессия гораздо больше наблюдаемой, если только постулируемое сверхдоминирование не меньше 1%. Это противоречие оказалось бы еще больше, если бы мы приняли менее умеренную оценку величины генома. Кроме того, наблюдаемая генотипическая дисперсия приспособленности представляется слишком малой, чтобы соответствовать балансовой гипотезе, хотя полной уверенности в этом нет.

Вторая половина рассуждений неоклассиков основана на том, что все данные о внутрипопуляционной изменчивости вполне совместимы с классической картиной. В самом деле, классическая гипотеза предсказывает некоторые наблюдения, которые не предсказываются балансовой гипотезой (или не противоречат ей).

Во-первых, наблюдаемую долю гетерозиготности можно полностью объяснить аллельной изменчивостью, которая совершенно не влияет на приспособленность. Каждый локус способен мутировать и давать огромное число форм, около 10^{200} на цистрон обычной длины. Конечно, очень большое, но не известное нам число замещений, вероятно, приводит к таким изменениям фермента, в результате которых активность его снижается или теряется вовсе; эти мутации будут элиминироваться отбором. Однако многие замещения могут оказаться нейтральными, и большая их часть будет утрачена в течение нескольких поколений после их появления. Некоторые из этих мутаций, хотя они в конце концов и элиминируются, могут временно достигнуть промежуточных генных частот благодаря случайному дрейфу. Еще некоторые, примерно $\frac{1}{2}N$ новых нейтральных мутаций, в конечном счете закрепляются в популяции, и часть из них может встречаться с промежуточной или высокой частотой. В любой момент большинство локусов будет представлено только одним аллелем, но все уменьшающиеся доли локусов будут представлены 2, 3, 4, ..., n аллелями с варьирующими частотами. После того как процесс продолжался в течение некоторого времени, достигается устойчивое состояние своего рода динамического равновесия между введением новых мутаций, случайным увеличением числа этих мутаций с помощью дрейфа и случайной потерей изменчивости. Мы ожидаем, что чем выше частота возникновения мутаций и чем больше величина популяции, тем больше нейтральных изменений будет накапливаться, не теряясь в дальнейшем. Фактически в устойчивом состоянии гетерозиготность H будет

$$H = 1 - \frac{1}{4N\mu + 1}, \qquad (10)$$

где N — величина популяции, а μ — частота возникновения нейтральных мутаций на локус. Допустим, например, что $N = 3 \cdot 10^4$ и $\mu = 10^{-6}$; тогда H будет равно 11% — величина, достаточно близкая к той, которую мы фактически наблюдаем. На самом деле величина наблюдаемой гетерозиготности не имеет значения; ее можно объяснить, если выбрать подходящие значения N и μ. Форма уравнения (10) является как силой, так и слабостью нейтральной гипотезы. Уравнение содержит два параметра. Один из них, N, очень большой, но его величина неизвестна, а второй, μ, очень мал и также с неизвестным значением. Оба они входят в уравнение в виде произведения $N\mu$. В таком случае любое значение $N\mu$ будет «приемлемым», и поэтому любая наблюдаемая гетерозиготность совместима с классической гипотезой. Важно отметить, что в данном случае соответствие между наблюдениями и теорией выдвигается не в качестве доказательства неоклассической гипотезы, а лишь для того, чтобы показать, что наблюдаемые значения гетерозиготности не противоречат ей просто потому, что ни один уровень гетерозиготности не мог бы ей противоречить.

Несмотря на несомненное соответствие между наблюдаемой в каждом данном случае гетерозиготностью и прогнозами нейтральной гипотезы, приложение этой гипотезы к *каждому* случаю гетерозиготности, как оказалось, приводит к абсурдному результату. Абсурдность происходит от своеобразного поведения H как функции $N\mu$, что показано на рис. 18. Величина гетерозиготности крайне чувствительна к $N\mu$ в очень коротком интервале; если $N\mu$ меньше 0,01, она почти равна нулю независимо от того, насколько мало $N\mu$, а если $N\mu$ выше 10, то достигается фактически полная гетерозиготность независимо от того, насколько велико может быть $N\mu$.

Наблюдаемый диапазон значений гетерозиготности по всем видам, перечисленным в табл. 22, лежит в чувствительном интервале от 0,056 до 0,184. Этот интервал соответствует значениям $N\mu$ от 0,015 до 0,057. Поскольку нет оснований считать, что частота возникновения мутаций у высших организмов была специально установлена в процессе эволюции как величина, обратно пропорциональная величине популяции, мы вынуждены считать, что у высших организмов, в том числе у мыши, человека, дрозофилы и мечехвоста, величины популяций отличаются друг от друга не более чем в 4 раза [1]. Кроме того, для других менее хорошо изученных организмов, например угрей,

[1] Пусть читатель не пытается сопоставлять гетерозиготности отдельных видов в табл. 22 с величинами популяций. Стандартные ошибки индивидуальных оценок H делают эту процедуру бесполезной.

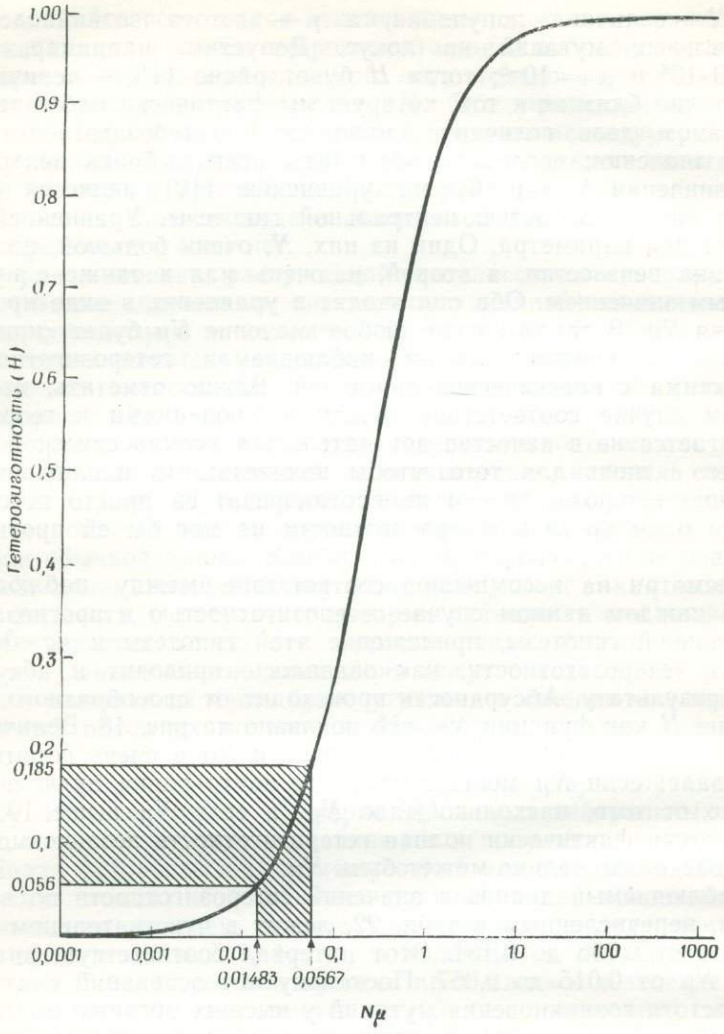


Рис. 18. Гетерозиготность H, предсказанная на основании гипотезы нейтральных мутаций, как функция произведения величины популяции N и частоты возникновения мутаций μ.

Штриховкой выделен диапазон наблюдаемых гетерозиготностей и выведенных значений $N\mu$ для разных видов.

дикорастущих злаков, кур и погонофор, значения гетерозиготности укладываются в те же пределы, так что эта удивительная инвариантность величины популяции должна быть характерной для всех многоклеточных организмов. Заведомая абсурдность

такого предположения — сильный довод против нейтралистского объяснения наблюдаемой гетерозиготности. Точно к такой же однородности величины популяции приводит вычисление $N\mu$ из наблюдаемого числа разных аллелей в локусе с использованием теоретических расчетов Ивенса (1972). Единственный выход — это показать каким-то образом, что в стохастической теории случайного дрейфа и отбора имеется ряд существенных пробелов и что при правильной теории предсказываемая гетерозиготность не должна зависеть от величины популяции.

Одно предсказание, основанное на нейтральности аллельных вариантов, которое нельзя сделать, исходя из балансовой гипотезы, касается отношения между средней гетерозиготностью в популяции и долей полиморфных локусов. Если q — минимальная частота альтернативного аллеля, причем такая, которая позволила бы нам классифицировать локус как полиморфный, то зависимость доли полиморфных локусов P от гетерозиготности на локус выражается формулой

$$P = 1 - q^{H(1-H)},$$

если изменчивость возникает за счет нейтральных аллелей. На рис. 19 это предсказание сравнивается с данными табл. 22, в которых $q = 0{,}01$. Если отбросить два чрезвычайно полиморфных вида, *D. willistoni* и *D. simulans*, то соответствие достаточно хорошее, хотя по данным в целом наблюдается тенденция к слишком высокому для средней гетерозиготности числу полиморфных локусов. Конечно, между гетерозиготностью и полиморфизмом существует чисто количественная зависимость. Независимо от причин изменчивости, чем выше полиморфизм, тем выше гетерозиготность. Но эта зависимость выражена слабо, поскольку все локусы могут быть полиморфными, а гетерозиготность на каждый локус может быть порядка 0,02 вследствие условия, которым мы пользуемся, или, наоборот, полиморфных локусов может быть много, но каждый с гетерозиготностью 0,5 (по 2 аллелям). Эти числовые пределы показаны на рис. 19 сплошными прямыми линиями, и самый факт отсутствия экспериментальных точек, особенно в верхней левой части графика, подтверждает наши соображения, хотя не дает убедительных доказательств того, что эта изменчивость не подвергается отбору.

Однако подобного же рода зависимость дает доводы против неоклассической гипотезы (Джонсон и Фельдман, 1972). Если бы в каком-либо локусе было k аллелей и их частоты были бы равны, то каждый аллель имел бы частоту $1/k$ и общая гомозиготность на локус составила бы

$$\sum p_i^2 = \left(\frac{1}{k}\right)^2 k = \frac{1}{k}$$

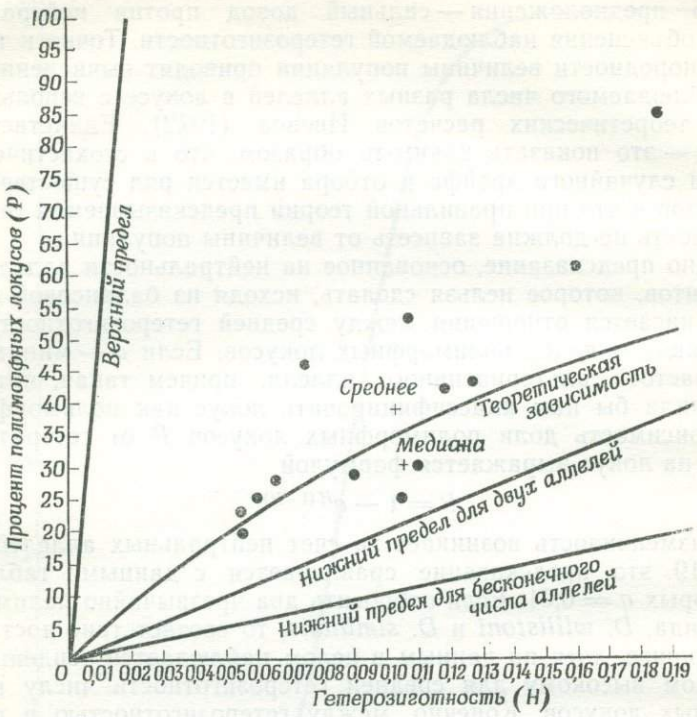


Рис. 19. Отношение между долей полиморфных локусов P и средней гетерозиготностью на локус H по данным табл. 22 по сравнению с кривой, выведенной на основании нейтральной гипотезы (если считать локус полиморфным на 1%-ном уровне).

и была бы минимальной для данного k. При наличии какой-либо изменчивости по частоте аллелей $\sum p_i^2$ была бы больше $1/k$ и в экстремальном случае, когда все p_i близки к 0, за исключением одного самого обычного аллеля, $\sum p_i^2$ было бы равно 1. В таком случае $k \sum p_i^2$ варьировало бы от 1 до k в зависимости от неравномерности распределения аллельных частот. Нейтральные аллели, подверженные случайному дрейфу, обладали бы такой изменчивостью по частотам, что $k \sum p_i^2$ была бы возрастающей функцией k. Однако график зависимости $k \sum p_i^2$ от k для *D. pseudoobscura*, *D. simulans* и *D. affinis* показывает убывающую зависимость. Частоты аллелей в локусах с множественными аллелями распределяются слишком равномерно для нейтральной гипотезы.

ДАННЫЕ ПО ГЕОГРАФИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ

Теория отбора может опираться как на общее сходство, так и на различия аллельных частот между популяциями. Так, если популяции существенно различаются по аллельным частотам, мы можем постулировать локальную адаптацию, если же они очень сходны, мы можем предполагать общую адаптацию. Основанные на субъективной оценке различий во внешней среде априорные доводы относительно того, сколь различными должны быть частоты аллелей, никогда не бывают очень убедительными. Подходящие условия среды в разных местах могут различаться гораздо меньше, чем это может показаться на основании общей картины климатических и биотических факторов, особенно если речь идет о животных, которые могут сами выбирать себе подходящую среду. Напротив, какой-либо жизненно важный, но трудно уловимый элемент внешней среды может варьировать без внешне заметных проявлений, например микроэлементы, необходимые для питания растений.

На первый взгляд кажется, что близкое сходство разных популяций по аллельному составу должно быть сильным доводом в пользу уравновешивающего отбора, потому что такое сходство не согласуется с тем, чего можно ожидать от случайного процесса. Если аллельные частоты — результат возникающих изредка мутаций, распространяющихся случайным дрейфом, то мы ожидаем, что две сравниваемые популяции будут иметь приблизительно одинаковую среднюю гетерозиготность, но полиморфные локусы в разных популяциях не будут одними и теми же и частоты отдельных аллелей в каждом данном локусе не будут связаны друг с другом. В том-то и состоит сущность процесса дрейфа, что отдельный аллель, встречающийся с высокой частотой в одной популяции, никак не связан с аллелем, преобладающим в другом месте. Однако наблюдения, изложенные в гл. 3, четко показывают, что одни и те же аллели имеют одинаковую частоту в разных популяциях. Если исключить боготскую популяцию и гены, ассоциированные с инверсиями в третьей хромосоме, частоты аллелей у *D. pseudoobscura* замечательно сходны во всех исследованных популяциях от Калифорнии до Техаса и Гватемалы. То же самое справедливо для *D. willistoni* и в разной степени для других обследованных организмов, в том числе для человека.

Гомогенность аллельных частот на протяжении обширных областей, казалось бы, прямо противоречит случайной дифференциации популяций, которую предсказывает гипотеза нейтральности. Но это не так, потому что мы не должны забывать о миграции между популяциями. Для того чтобы подавить дифференциацию, которая возникает в результате случайного

дрейфа неселектируемых генов, достаточно удивительно незначительной миграции. Если две популяции, каждая величиной N, обмениваются m долей своих генов в каждом поколении, абсолютное значение различия по частоте генов между ними в среднем составит

$$d = 2\sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{(1+4Nm)}}, \qquad (11)$$

которое мало даже для умеренного значения Nm. Допустим, например, что $N = 10^4$, $m = 0{,}001$ и средняя частота аллелей в обеих популяциях $\bar{p} = 0{,}5$. В таком случае

$$d = 2\sqrt{\frac{0{,}5 \cdot 0{,}5}{1+40}} = 0{,}156,$$

т. е. имеет величину, которая почти сравнима с различиями генных частот, наблюдаемыми между популяциями. Таким образом, даже такой незначительной интенсивности миграции, как одна особь на тысячу за поколение, достаточно для предотвращения дифференциации популяции умеренной величины.

Что касается гетерозиготности, возникающей за счет нейтральных мутаций, то параметры, критические для влияния миграции на случайную дифференциацию, появляются только в виде их произведения Nm. Но поскольку m (интенсивность миграции) измеряется числом «мигрирующих особей на единицу популяции», Nm представляет собой абсолютное число особей. Из уравнения (11) мы можем вычислить, что если популяции обмениваются десятью мигрирующими особями в каждом поколении, то *независимо от величины популяции* среднее значение d равно 0,15. При 100 мигрирующих особях, независимо от величины популяции ($Nm = 100$), $d = 0{,}05$. Таким образом, небольшого абсолютного числа мигрантов было бы достаточно для объяснения любой степени сходства, наблюдаемой между популяциями.

Такие же результаты получаются при анализе более реалистичных моделей, хотя формулы не столь просты. Дифференциацию популяций можно измерять с помощью отношения дисперсии аллельных частот между популяциями к дисперсии, которая наблюдалась бы при полной дифференциации, причем p популяций были бы фиксированы по одному аллелю и $1 - p$ — по альтернативному аллелю. Допустим, что популяции какого-то вида имеют величину N и постоянно обмениваются особями только с соседними популяциями с интенсивностью m, однако иногда в них поступают мигранты из какой-либо удаленной и случайной части видового ареала с интенсивностью b. В таком случае, если нет отбора, отношение наблюдаемой

дисперсии к максимальной будет

$$f = \frac{\sigma_p^2}{p(1-p)} \simeq \frac{1}{1 - 12mN\,[1/(\ln 2b)]}. \qquad (12)$$

Уравнение (12) практически нечувствительно к изменениям интенсивности миграции b (в диапазоне многих порядков величины) при условии, что она мала. Мы вольны предположить столь малую вероятность миграции на большое расстояние, какая нам заблагорассудится. Если b — порядка 10 особей на поколение или меньше, то уравнение (12) примет примерно следующий вид:

$$f = \frac{1}{1 + mN}.$$

Изменчивость генных частот в популяциях *D. pseudoobscura* в США (табл. 26) дает среднее f по всем локусам (за исключением третьей хромосомы), равное 0,03. Это соответствует приблизительно 30 особям, мигрирующим из соседних популяций в каждом поколении [1].

Если изменчивость аллельных частот в популяциях целиком обусловлена структурой размножения вида, включая сюда историю колебаний численности популяции и миграцию, то тогда уровень межпопуляционной изменчивости, измеряемый коэффициентом инбридинга f, должен быть одинаковым для всех локусов. Если вычислить $\hat{f} = \sigma_p^2/\bar{p}(1-\bar{p})$ отдельно для каждого локуса, то каждое значение $\hat{f}$ будет оценкой истинного значения f для вида, поскольку в определение f не входит ничего, кроме недавней истории структуры размножения, которая одинакова для всех локусов. Значения $\hat{f}$ должны быть гомогенными, варьируя только вследствие ошибки выборки.

Напротив, если нейтральны только некоторые локусы, другие отбираются во всех популяциях в направлении к одинаковому сбалансированному равновесию, а третьи отбираются по разным локально адаптированным типам, то значения $\hat{f}$ для разных локусов не будут однородными. Они будут низкими для локусов, отбираемых одинаково во всех популяциях, очень высокими для локусов, включенных в локальную адаптацию, и промежуточными для неселектируемых локусов.

В табл. 43 дан диапазон значений $\hat{f}$, вычисленных Кавалли-Сфорца (1966) для ряда генов человека. Значения $\hat{f}$ колеблются от 0,029 для локуса *Kell*, который фактически не дифференцирован по популяциям, до 0,382 для аллеля R_0 локуса *Rh*, сильно варьирующего у разных рас и популяций. Левонтин и Кракауэр (1973) показали, что теоретическая дисперсия

[1] При отсутствии отбора. — *Прим. ред.*

значений $\hat{f}$ в случае, если все локусы подвергаются влиянию некоторых сил, должна быть

$$\sigma_{\hat{f}}^2 = \frac{2\bar{f}^2}{n-1},$$

где n — число характеризуемых популяций. Для данных табл. 43 $\hat{\sigma}_{\hat{f}}^2 = 0{,}0007301$, т. е. в 10 раз меньше наблюдаемого значения $s_{\hat{f}}^2$, так что объяснить всю изменчивость аллельных частот одинаковым процессом случайной дифференциации при миграции невозможно. Непременно должен происходить отбор.

Таблица 43

Изменчивость частот некоторых генов в популяциях человека, выраженная через $\hat{f}$ — отношение дисперсии генной частоты δ^2 к максимально возможной дисперсии $\bar{p}(1-\bar{p})$ (Кавалли-Сфорца, 1966)

Локусы	Аллели	Число популяций	$\hat{f}=\sigma^2/\bar{p}(1-\bar{p})$ [1]
ABO	I^A	125	0,070
	I^B	125	0,055
	i	125	0,081
MNS	*MS*	45	0,071
	Ns	45	0,094
Rh	R_0	75	0,382
	R_1	75	0,297
	R_2	75	0,141
	r	75	0,172
Duffy	*Fy*	62	0,358
Diego	*Di*	64	0,093
Kell	*k*	64	0,029
Haptoglobin	Hp^1	60	0,096
Gm	Gm^a	25	0 226
Gc	Gc^1	42	0,051

[1] $\bar{f}=0{,}148$ и $s_{\hat{f}}^2=0{,}007410$.

Опираясь только на эти данные, мы не можем судить, появились ли высокие значения $\hat{f}$ для локусов *Rh*, *Gm* и *Duffy* в результате отбора на разнообразие типов, тогда как другие локусы связаны со структурой размножения вида, или же низкие значения $\hat{f}$ свидетельствуют об отборе, направленном на установление равновесия, одинакового во всех популяциях, а локусы с высокими значениями $\hat{f}$ характеризуют случайную дифференциацию групп. Однако косвенные данные заставляют склониться ко второй альтернативе, так как высокие значения $\hat{f}$ в значительной мере обусловлены отклонениями генных частот

в небольших изолированных популяциях человека, таких, как эскимосы, коренные жители Австралии и американские индейцы. Нет никаких причин к тому, чтобы отбор приводил к такой сильной дифференциации этих народов друг от друга и остального населения земного шара, но небольшие размеры и изолированность их популяций должны вызывать значительную случайную дивергенцию.

Значения $\hat{f}$ для *D. pseudoobscura*, если исключить гены третьей хромосомы и пренебречь редкими аллелями в каждом локусе, в три раза более изменчивы, чем они должны были быть, если бы все аллели были нейтральными. Избыток этот значимый ($P<0{,}01$), но основной вклад в дисперсию вносят два локуса: *ксантиндегидрогеназа* и *эстераза-5*. К сожалению, статистический критерий для гетерогенности значений $\hat{f}$ обладает достаточной мощностью лишь в том случае, если исследовано большое число локусов в популяции; поэтому его нельзя применить к данным по другим видам или к электрофоретической изменчивости у человека. Тем не менее гетерогенность значений $\hat{f}$ потенциально представляет собой весьма полезный общий критерий отбора.

ДАННЫЕ ПО БЛИЗКОРОДСТВЕННЫМ И ЗАРОЖДАЮЩИМСЯ ВИДАМ

Обычно небольшую миграцию между соседними популяциями или случайное расселение особей на большие расстояния исключить невозможно, особенно если речь идет о животных. Поскольку дифференциация популяций так чувствительна даже к незначительной миграции, на сходстве генных частот нельзя строить никаких убедительных доказательств. Однако *виды*, а также некоторые подвиды и зарождающиеся виды генетически полностью изолированы друг от друга, так что сравнение распределений генных частот между такими репродуктивно изолированными группами может быть весьма показательным.

Среди данных о сходстве и различиях аллелей у близкородственных групп, приведенных в гл. 4, можно найти примеры как близкого сходства, так и широкого расхождения. Мы ничего не достигнем, если выберем какой-то один локус у одной пары видов и с триумфом выставим его в качестве доказательства справедливости балансовой или классической гипотезы. Как та, так и другая гипотезы допускают, что у двух близкородственных форм некоторые локусы идентично мономорфны, другие фиксированы по разным аллелям, а третьи полиморфны с разной степенью сходства в распределении. Однако эти две альтернативные точки зрения предсказывают различия в соотношении этих различных типов локусов. Согласно неоклассиче-

ческой гипотезе, большинство локусов должно быть или фиксировано по разным аллелям в разных изолированных группах, или, если локусы полиморфны, между характером частотного распределения не должно быть никакой очевидной связи. Поскольку почти вся электрофоретическая изменчивость нейтральна, нет никакой силы, которая поддерживала бы мономорфизм вида по всему ареалу. Частотные распределения полиморфных локусов будут всецело зависеть от отдельных нейтральных мутаций, которым удалось достигнуть высокой частоты в каждой изолированной группе. Однако, согласно балансовой гипотезе, большинство локусов у этих групп должно быть идентично мономорфным, или, при полиморфизме, между видами или подвидами должно наблюдаться заметное сходство по характеру распределения аллельных частот.

Самым веским доказательством в пользу неоклассической — нейтралистской гипотезы служит пример с двумя подвидами *Mus musculus* (стр. 187). Из 41 локуса два фиксированы у этих подвидов по разным аллелям и в распределениях 8 полиморфных локусов преобладают разные аллели. Хотя по 25 локусам эти два подвида остаются идентично мономорфными, этот факт можно правдоподобно объяснить тем, что подвиды разделились слишком недавно, чтобы успел произойти случайный дрейф по большинству локусов.

Другие сравнительные данные, рассмотренные в главе 4, решительно свидетельствуют против гипотезы случайного дрейфа аллельных частот. *D. pseudoobscura* и *D. persimilis*, между которыми изоляция возникла более миллиона поколений назад, имеют только 4 «диагностических» локуса из 39 исследованных. Подавляющее большинство локусов или идентично мономорфны, или удивительно сходны по характеру распределения генных частот (табл. 38). В локусах с множественными аллелями, таких, как *амилаза* и *лейцинаминопептидаза*, преобладают одни и те же аллели. Особенный интерес представляет характер распределения в локусе *эстераза-5* с 6 расщепляющимися аллелями у *D. persimilis* и 8 аллелями у *D. pseudoobscura*. У каждого из этих видов наблюдается расщепление по сериям аллелей, которые входят в классы с близкой электрофоретической подвижностью, но в целом распределение у *D. persimilis* смещено в сторону более высокой подвижности. Связь между этими двумя распределениями, конечно, не случайна.

Обширные данные по четырем видам-близнецам группы *willistoni*, приведенные в табл. 39, служат неотразимым доводом в пользу отбора. Несмотря на то что включенные в табл. 39 локусы «диагностические» в том смысле, что по крайней мере одно сравнение видов оказывается окончательным, буквально во всех случаях обнаруживается заметное сходство в распреде-

лении аллелей по парам или тройкам видов. *D. equinoxialis* и *D. paulistorum*, например, фактически идентичны по распределению в многоаллельных локусах *lap-5*, *est-5*, *aph-1* и *mdh-2*; *D. willistoni* и *D. tropicalis* идентичны по распределению 6 аллелей локуса *est-7* и почти так же сходны в этом отношении по локусам *lap-5*, *adh-2* и *hk-1*, которые имеют больше двух аллелей.

Данные табл. 39 полностью опровергают одно альтернативное «нейтралистское» объяснение, которое лежит в основе любых сравнений сходных частотных распределений. То, что мы называем «аллелями», — это на самом деле классы электрофоретической подвижности. В любой данной последовательности аминокислот имеется немало единичных замещений, которые могут вызвать по существу одинаковый сдвиг изоэлектрической точки. Так, возможно — и в некоторых случаях неизбежно, — что некий класс электрофоретической подвижности на самом деле гетерогенен и состоит из набора аллельных форм. Если бы каждый класс подвижности состоял из огромного числа аллельных форм, то частота того или иного класса просто отражала бы число различных возможных мутаций в этом классе. Согласно закону больших чисел, следует ожидать, что независимо эволюционирующие популяции будут тем не менее иметь одинаковое частотное распределение классов. Данные по группе *willistoni* исключают это объяснение. Если *D. equinoxialis* и *D. paulistorum* идентичны по распределению частот, потому что мы наблюдаем частоты мутантных классов, то почему *D. willistoni* и *D. tropicalis* также не идентичны им? Тот факт, что пары и тройки видов очень сходны по аллельным частотам, но на все четыре вида это сходство не распространяется, означает, что мы должны искать иное объяснение их сходства. Трудно представить себе, каким образом гипотеза, настаивающая на нейтральности наблюдаемой электрофоретической изменчивости, может объяснить картины сходства и различия среди четырех видов дрозофил в табл. 39.

ДАННЫЕ ПО СРЕДНИМ ТЕМПАМ ЭВОЛЮЦИИ

Важным доводом в пользу неоклассической гипотезы служит тот факт, что скорость эволюции аминокислотных последовательностей слишком велика для того, чтобы ее можно было объяснить отбором. Утверждение о том, что эволюция протекает *слишком быстро* для естественного отбора, который в конце концов является одной из ее движущих сил, может показаться странным, но это утверждение вновь основывается на концепции генетического груза. Замещение аллелей в процессе эволюции под действием естественного отбора требует

дифференцированной выживаемости и воспроизводства, и, конечно, должен существовать предел скорости замещения генов, предел, налагаемый общей избыточной репродуктивностью вида. В логарифмическом масштабе общий генетический груз, накопленный при замещении одного аллеля другим, равен приблизительно

$$L = -2 \ln p_0, \tag{13}$$

где p_0 — первоначальная частота аллеля, который в конце концов закрепляется. Интересно, что общий груз не зависит от интенсивности отбора, поскольку чем сильнее отбор, тем больше груз на поколение, но для полного замещения гена требуется меньше поколений.

Если данная эволюционная линия находится в стационарном состоянии с K замещений на поколение и первоначальная частота p_0 нового аллеля — просто частота возникновения мутаций μ, то груз в результате замещения на поколение, измеренный в логарифмическом масштабе, будет

$$L = -2K \ln \mu.$$

Число аминокислотных замещений за поколение K можно вычислить из числа замещений за одно поколение для избранной группы белков и оценки числа генов в геноме. Кинг и Джукс (1969) исследовали замещения аминокислот в семи полипептидах, аминокислотные последовательности которых изучены у ряда позвоночных. Используя оценки времени, прошедшего после дивергенции от общего предка, они вычислили, сколько примерно замещений аминокислот происходит за год, что составило в среднем $1{,}6 \cdot 10^{-9}$. На основе изучения молекулярных весов Фогель (1964) вычислил, что у человека на геном приходится $4 \cdot 10^9$ нуклеотидов. Из расчета трех нуклеотидов на кодон это составляет $1{,}3 \cdot 10^9$ аминокислотных кодов на геном, что соответствует приблизительно 10^7 генам нормального размера. Тогда

$$K = (1{,}3 \cdot 10^9) \cdot (1{,}6 \cdot 10^{-9}) = 2 \text{ за год} = 6 \text{ за поколение},$$

допуская приблизительно одно поколение за 3 года для большей части истории млекопитающих. Наконец, если принять частоту возникновения мутаций порядка 10^{-5}, то получим

$$L = (-2)(6)(\ln 10^{-5}) = 68$$

с заведомо абсурдным результатом, что средняя приспособленность популяции равна e^{-68} по сравнению с наиболее приспособленной особью в популяции, т. е. с особью, гомозиготной по генам, находящимся в процессе замещения.

Однако это сравнение неправомерно, поскольку в популяции не существует подобного идеального генотипа. Фактический груз зависит, в частности, от того, какую роль играет конкуренция внутри популяции. Таким образом, приспособленности должны оцениваться в соответствии с реально существующими особями. Однако отбор — это не только конкуренция, а генетический груз имеет абсолютный компонент — производное относительной вероятности, с которой разные генотипы выживут в суровых условиях внешней среды (Фелзенстейн, 1971). Если весь отбор на замещение старых аллелей новыми проходил в постоянно ухудшающихся физических условиях среды, которые стали невыносимыми для старых генотипов, то вычисленная как e^{68} величина груза верна, но невозможна. Однако при «мягком» отборе (Уоллес, 1968), когда приспособленность определяется только борьбой за ограниченные ресурсы, мы должны рассматривать лишь генотипы, существующие в данный момент, и груз становится значительно меньшим. В последнем случае Ота и Кимура (1971а) при вычислении груза используют концепцию «наиболее вероятного значения». Если переменная x имеет нормальное распределение, то в выборке величиной n наиболее вероятное крайнее отклонение от средней будет

$$d = \sqrt{2\sigma_x^2 \ln(0{,}4n)}. \qquad (14)$$

В случае, который мы разбираем, x — логарифм приспособленности, и Ота и Кимура показали, что

$$\sigma^2 \ln(W) = K\bar{s},$$

где $\bar{s}$ — средний коэффициент отбора, благоприятствующего распространяющемуся аллелю. Даже если n умеренно велико, возможно 10^5, и $\bar{s}=0{,}1$, мы видим, что

$$L = \sqrt{2 \cdot 6 \cdot 0{,}1 \cdot \ln(4\,000)} = 3{,}15.$$

По отношению к среднему значению наиболее приспособленной особи нужно оставить только $e^{3{,}15}=23$ потомка.

Другая оговорка относительно вычисления цены генного замещения входит во все расчеты скорости эволюции: сколько существует генов? В своих рассуждениях я принял оценку $1{,}3 \cdot 10^9$ кодонов, основанную на общем весе ДНК сперматозоида человека. Однако действительно ли можно считать, что существует 10 млн. структурных генов, специфичных для ферментов и белков? Чтобы не слишком отклоняться от реальности, укажем, что в исчерпывающем перечне, составленном Диксоном и Уэббом (1964) для позвоночных, насчитывается только 432 фермента; однако в него включены только те ферменты, у которых измерена кинетика, так что ферменты

активность которых выявлена, но не охарактеризована количественно, в этот перечень не вошли. Тем не менее число ферментов позвоночных, существование которых точно установлено, всего лишь порядка 10^3. Если допустить, что число структурных генов равно, например, 100 000, а не 10 млн., частота замещения аминокислот в процессе эволюции составит только 0,06 и груз в результате замещений — только $e^{0,68}=1,97$ даже в самой неблагоприятной модели абсолютного отбора. Остается вечная проблема: как объяснить функцию остальных 99% ДНК, лишь небольшую часть которой составляет избыточная? Мы, во всяком случае, не можем согласиться с тем, что субституционный груз противоречит селективной гипотезе, так как 100 000 генов могут служить материалом для адаптивной эволюции, не создавая заметной платы за отбор.

Другой сходный довод касается частоты закрепления благоприятных аллелей в конечных популяциях. Если виды находятся в стационарном состоянии в отношении замещения генов, то частота замещения должна быть равна частоте возникновения новых мутаций, умноженной на вероятность того, что новая мутация в конце концов закрепится. Последняя вероятность для аллелей с небольшим селективным преимуществом равна только $2s$ — неожиданно низкий уровень. Тогда частота замещения мутаций будет

$$k=(2NV)(2s), \tag{15}$$

где N — величина размножающихся популяций, из которых состоит филетическая линия, V — общая частота возникновения благоприятных аллелей. В таком случае из уравнения (15) мы можем оценить частоту возникновения благоприятных аллелей как

$$V=k/4Ns. \tag{16}$$

Кимура и Ота считают значения $N=5\cdot10^4$ и $s=0,001$ приемлемыми. В этом случае при $k=6$ мы получаем $V=0,03$ на гамету; такую частоту они считают абсурдно высокой для благоприятных мутаций, так как ее величина примерно соответствует общей частоте возникновения летальных и полулетальных мутаций на гамету. Но опять, если имеется только 10^5 генов, $k=0,06$ и частота возникновения мутаций, обладающих очень незначительным преимуществом, составляет только 1% частоты возникновения леталей и полулеталей. Если читатель уже почувствовал, что в этих доводах нет ничего, кроме произвольного жонглирования числами, которые можно подобрать таким образом, что они будут служить подтверждением любой предвзятой точки зрения, то я достиг своей цели.

Хотя, если следовать адаптивной теории, частота замещения аминокислот в процессе эволюции подозрительно высока, особенно при очень большом общем числе генов; эта частота хорошо согласуется со случайным неадаптивным замещением. В состоянии устойчивого равновесия частота замещения аминокислот должна быть равна частоте возникновения новых мутаций, умноженной на вероятность, с которой новые мутации в конечном счете закрепляются в популяции. Независимо от типа мутаций их общая частота на локус должна быть равна частоте на гамету μ, умноженной на общее число гамет $2N$. Более того, для неотбираемых мутаций вероятность закрепления вновь возникшей мутации равна $1/2N$. Поэтому частота возникновения новых аллелей, которым суждено закрепиться, должна быть

$$k = \frac{1}{2N} \cdot 2N\mu = \mu$$

и также должна быть равна частоте замещения в состоянии равновесия.

Кинг и Джукс вычислили частоту замещения на кодон, равную $1{,}6 \cdot 10^{-9}$ за год; снова предположив, что поколения сменяются 1 раз в 3 года и типичный полипептид кодируется 130 кодонами, мы получим частоту замещения на локус за поколение (и поэтому частоту мутирования на локус для неотбираемых аллелей), равную $6{,}4 \cdot 10^{-7}$. Это, конечно, вероятное и даже приемлемое значение для частоты мутирования (в сущности, несколько заниженное). Таким образом, частоту замещения можно вполне адекватно объяснить случайным закреплением нейтральных мутаций.

Частоту возникновения электрофоретических вариантов трудно измерить непосредственно, потому что для них не существует никакого селективного сита. Однако у дрозофилы можно провести хромосому в уравновешенном состоянии через сотни поколений и наблюдать накопление сотен репликаций хромосом, когда в конце концов анализируется один геном. Таким путем Мукаи (1970) установил, что частота мутирования аллоферментов, вычисленная по трем локусам при общем числе генных репликаций 10^5, равна $4 \cdot 10^{-6}$. Для 669 904 генных репликаций частота, вычисленная по 10 локусам, составила $4{,}5 \cdot 10^{-6}$. В каждом случае мы имеем дело с небольшим числом мутаций (в опытах Тобари и Койима всего с тремя, затрагивающими 2 из 10 локусов), так что оценки могут быть верны только по порядку величины.

Если мы примем гипотезу, согласно которой подавляющее большинство аминокислотных замещений в эволюции появилось в результате случайного закрепления нейтральных

аллелей, мы должны быть готовы принять и некоторые ее крайние следствия в отношении возможных типов мутаций. Даже в самой умеренной форме гипотеза нейтральности замещений приведет нас к крайним заключениям относительно мутаций. Этот контраст возникает вследствие различия между предсказываемыми и наблюдаемыми в действительности распределениями аллельных изменений.

Одно из следствий теории стационарного состояния генного замещения состоит в том, что вероятность конечного закрепления вновь возникшей нейтральной мутации P_0 равна

$$P_0 = \frac{1}{2N},$$

тогда как вероятность конечного закрепления умеренно адаптивной мутации с преимуществом в приспособленности s очень близка к

$$P_s = 2s, \text{ если } Ns \gg 1.$$

P_s/P_0 выражает относительную вероятность закрепления благоприятной мутации по сравнению с нейтральной. Относительная частота адаптивных генных замещений, фактически наблюдаемая *в конце* процесса замещения, будет равна произведению этого отношения на относительную частоту новых мутаций двух типов *в начале* процесса, а именно

$$\frac{n_s}{n_0} = \left(\frac{P_s}{P_0}\right)\left(\frac{\mu_s}{\mu_0}\right) = 4Ns\left(\frac{\mu_s}{\mu_0}\right), \tag{17}$$

или

$$\frac{\mu_s}{\mu_0} = \left(\frac{n_s}{n_0}\right)\left(\frac{1}{4Ns}\right), \tag{18}$$

где n_s и n_0 — число селективных и нейтральных замещений, имевших место в процессе эволюции.

Неоклассическая гипотеза утверждает, что основную массу завершившихся замещений в эволюции составляют нейтральные замещения, потому что адаптивные мутации возникают редко. Но насколько они должны быть редкими? Рассмотрим мутации с очень небольшим селективным преимуществом, например $s = 0{,}001$, и допустим, что величина популяции умеренно велика, 10^5. Возьмем далее неоклассическую гипотезу в ее самой умеренной, основанной на опыте форме, согласно которой 10% всех замещений в эволюции имеют адаптивное значение. Допущение любой значительно большей доли адаптивных мутаций подтверждало бы адаптивную гипотезу, и к ней относились бы все возражения, предъявляемые к подобной теории. Ота и Кимура (1971 b), основываясь на наблюдаемой изменчивости частоты замещений, предложили величину 10% в качестве верх-

него предела для адаптивных замещений. Итак, если мы примем $n_s/n_0 = 0{,}1$, то из уравнения (18) найдем, что

$$\frac{\mu_s}{\mu_0} = \frac{1}{4\,000}.$$

Таким образом, даже если неоклассическая гипотеза допускает, что целых 10% замещений, возникающих в процессе эволюции, адаптивны, это означает, что нейтральные мутации возникают в 4000 раз чаще, чем мутации с очень слабым преимуществом. Если выдвинуть более жесткую форму нейтральной теории, ту, которая лучше соответствует общему направлению неоклассических доводов, то n_s/n_0 скорее всего равнялось бы 10^{-2} или 10^{-3}. Например, по оценке Холдейна стандартная частота адаптивных замещений генов не должна превышать приблизительно $^1/_{300}$ на поколение; сторонники неоклассической гипотезы неоднократно противопоставляли этой оценке частоту в 2—3 замещения на поколение, вычисленную ими для эволюции белков на основе своих наблюдений (см., например, Кимура и Ота, 1971а, стр. 25). Но если n_s/n_0 составляет всего $^1/_{100}$, то нейтральные мутации должны возникать в 40 000 раз чаще, чем мутации со средним преимуществом 0,1%! Если величина популяции больше 10^5, то соответственно и проблема становится более трудной. Мы должны помнить, что естественный отбор — это сито, которое удерживает адаптивные мутации и значительно увеличивает их частоту среди конечных продуктов эволюционного процесса. Для того чтобы доказать, что очень немногие из конечных результатов эволюции имеют адаптивное значение, нужно сначала доказать, что гораздо меньшее их число было адаптивными с самого начала.

Этот довод, как и многие другие, в основном зависит от допущений, принятых относительно величины популяции N. В моделях замещения генов фигурирует величина популяции, но различие между величиной размножающейся популяции и величиной размножающегося вида весьма туманно. Эти модели созданы для анализа процесса закрепления генов в популяции, но получаемые результаты используются для оценки замещений генов в эволюции вида; отсюда следует, что во всех расчетах правильным значением N должна быть эффективная величина размножающегося потока наследственного материала, который образует непрерывную связь между одним существующим видом и другим через их общего предка. Это почти несомненно означает, что истинные величины N гораздо больше чем 10^4 или 10^5, которые так часто используют в качестве иллюстративных примеров.

Полное замещение генов может происходить двумя путями. Во-первых, может иметь место чисто филетическая эволюция

без видообразования, и в таком случае вид, первоначально гомозиготный по аллелю a, со временем станет целиком гомозиготным по аллелю a' либо благодаря случайному закреплению мутантного аллеля, либо в результате отбора. Если вид разбит на фактически изолированные популяции, то такой процесс замещения не может происходить во всех популяциях, иначе вымирали бы все популяции, кроме той, в которой происходит замещение (невероятное событие). Или же при наличии миграции, достаточной для того, чтобы обеспечить распространение мутации по всем популяциям, число эффективно размножающихся особей соответствует общей численности вида во время процесса распространения. Как показал Моран (1962), миграция в каждую популяцию из видового пула даже одной особи за поколение быстро превратит весь вид в единое эффективно размножающееся целое.

Во-вторых, замещение генов может происходить в период формирования нового вида, нередко начинающегося с небольшой популяции-основателя, изолированной от родительской группы. Численность группы-основателя после периода первоначальной колонизации, вероятно, быстро возрастает, и история закрепления гена отражает как небольшую исходную величину популяции, так и ее огромную численность впоследствии. Чтобы проследить влияние такой истории на относительные вероятности закрепления отбираемых и неотбираемых аллелей, мы должны вернуться к более общему определению вероятности закрепления. В популяции, которая через многие поколения достигла эффективной величины N, вероятность закрепления аллеля с селективным преимуществом s равна

$$p_s = \frac{1 - e^{-4Nsp}}{1 - e^{-4Ns}}, \tag{19}$$

где p — частота аллеля в начале процесса. Однако для нейтрального аллеля

$$P_0 = p \tag{20}$$

независимо от величины популяции. В обычной модели вновь возникший аллель имеет частоту $1/2N$, и, подставив это значение p в уравнения (19) и (20), мы получим прежние стандартные выражения $P_s = 2s$ и $P_0 = 1/2N$. Допустим, что популяция основана небольшим числом особей M, отделившихся от огромной видовой популяции. Большинство редких аллелей в такой небольшой выборке представлено не будет, но некоторые случайно попадут в нее как единичные гетерозиготы, и в этом случае их частота будет равна $1/2M$. Вследствие очень грубых методов взятия выборки между нейтральными генами и генами со слабым селективным преимуществом в этом смысле не будет

никаких различий. Новая колония быстро расселится, чтобы заполнить новую территорию, достигнув гораздо большей величины популяции N. В течение этого процесса она будет более или менее точно воспроизводить первоначальные генные частоты, характерные для первой маленькой колонии. Возможно, именно так протекала история боготской популяции *D. pseudoobscura*, величина которой значительно возросла за последние 10 лет, а генные частоты остались типичными для небольшой выборки из основного видового ареала, хотя в ней отмечаются аномально высокие частоты некоторых редких аллелей, например $pt = 8^{0,80}$, равная в Боготе 87%, а в других местах — около 1%. Вероятность закрепления аллелей в дальнейшем следует уравнениям (19) и (20) с $p = {}^1/_2M$. Если $N_s > 1$, то

$$P_s \simeq 2s\left(\frac{N}{M}\right)$$

и

$$P_0 = \frac{1}{2M}.$$

Отношение P_s/P_0 все еще равно $4Ns$, как это было, когда колонизация не принималась в расчет. В таком случае мы вынуждены прийти к выводу, что N, вероятно, должно быть очень велико по сравнению с закреплением генов у вида в целом, если только мы не готовы допустить, что у большинства видов в течение длительных периодов (порядка $2N$ поколений) размеры видовых популяций в целом были очень малы. Анализируя замещение генов в процессе эволюции, крайне важно не путать величины отдельных популяций с величиной всего видового пула.

ДАННЫЕ ПО СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭВОЛЮЦИИ

В качестве доводов в пользу неоклассической гипотезы часто выдвигают три наблюдения, касающиеся некоторых деталей эволюции белков. Первое из них заключается в том, что аминокислотный состав многих белков у многих видов довольно хорошо соответствует тому, который ожидается при случайном расположении пуриновых и пиримидиновых оснований в цепи ДНК, если не считать резкой нехватки аргинина (Кинг и Джукс, 1969). Но это совпадение на самом деле ничего не означает. В адаптивной гипотезе эволюции белков нет ничего, заставляющего полагать, что некоторым аминокислотам отбор *в среднем* должен больше благоприятствовать, чем другим, хотя в некоторых определенных местах некоторых определенных молекул замещение именно данной аминокислоты может иметь существенное значение. Поэтому общее соответствие аминокислотного состава случайному ожиданию не информативно.

Однако такой ход рассуждений весьма наглядно показывает логические и социальные основы дискуссии об отборе. Проведенный недавно анализ (Кларк, 1970) показал, что замещение аминокислот другими, имеющими сходные физико-химические характеристики, наблюдается чаще, чем можно было бы ожидать при случайном замещении. Более того, методом анализа ближайших соседей показано (Субак-Шарп, 1969), что у вирусов частоты дуплетов ДНК распределяются не случайно; Кинг и Джукс (1969) и Кимура и Ота (1972) пришли к тем же выводам на основе статистических оценок. Однако последние четыре автора рассматривают *эти* наблюдения как доказательство в пользу неоклассической гипотезы, потому что их нельзя интерпретировать в том смысле, что естественный отбор направлен против замещений некоторых типов и налагает ограничения на последовательность оснований.

Следует помнить, что селективные *ограничения* — важная часть неоклассической гипотезы и находятся в полном соответствии с очищающим и нормализующим отбором. Кимура и Ота (1972) писали: «На основании этих анализов мы пришли к выводу, что аминокислотный состав белков определяется главным образом существующим генетическим кодом и случайными заменами оснований в процессе эволюции. Небольшие, но существенные отклонения от такого ожидания можно удовлетворительно объяснить, допустив, что отбор накладывает ограничения на замещение аминокислот».

Каким образом эти ограничения включаются в неоклассическую гипотезу, можно видеть, проследив развитие аргументации о вероятностях замещения в различных участках молекулы белка. Первоначально Кинг и Джукс (1969) выдвигали в качестве доказательства «недарвиновской» эволюции тот факт, что число замещений в разных участках трех белков в процессе эволюции следует пуассоновскому распределению, если не принимать в расчет некоторое число инвариантных участков. Таким образом, оказалось, что, за исключением небольшого числа «законсервированных» участков, аминокислоты во всех положениях, по-видимому, замещаются с равной вероятностью.

Позже Фитч и Маркович (1970) коренным образом пересмотрели это заключение для цитохрома *c*, показав, что у него только 10% положений аминокислот свободно варьируют в любой филетической линии, но у разных линий в эти 10% входят разные положения. Более того, эти «совместно варьирующие кодоны» располагаются таким образом, чтобы изменчивые участки аминокислот оказались близко друг от друга на поверхности сложенной молекулы. Вероятно, при определении места, где должны происходить замещения между участками, возникает сильное взаимодействие. В то время как адаптивная

гипотеза настаивала бы на том, что первое замещение *предрасполагает* к замещению в соседних участках, неоклассическая гипотеза утверждала бы, что первое замещение *препятствует* появлению замещений во всех участках, кроме соседних.

Наконец, наблюдения Кларке (1970) и Эпстейна (1967), показавшие, что замещения аминокислот со сходными свойствами более вероятны, чем случайные замещения, легче всего объяснить, как теперь утверждают Кимура и Ота (1972), *нейтральностью* замещений.

Таким образом, сторонники неоклассической гипотезы берут все лучшее оттуда и отсюда: и случайность и неслучайность замещений рассматриваются как доказательства в пользу их теории. Они не говорят нам о том, какие наблюдения могли бы противоречить их теории.

Далее сторонники неоклассической гипотезы особенно подчеркивают постоянство частоты замещения в разных филетических линиях на всем протяжении геологического времени. Действительно, «замечательное постоянство частоты замещения аминокислот в каждом белке за огромный период геологического времени до сих пор служит самым сильным доводом в пользу гипотезы, согласно которой основная причина молекулярной эволюции — это случайное закрепление нейтральных или почти нейтральных мутаций» (Ота и Кимура, 1971а). Табл. 44 иллюстрирует это постоянство для трех разных белков, имеющих совершенно различные средние частоты замещения. Несмотря на некоторую изменчивость частоты, которая может быть статистически недостоверной, поскольку частоты вычислялись на основании грубых оценок числа лет, прошедших со времени дивергенции от общего предка, их однородность для каждого отдельного белка действительно поразительна.

Однако, взглянув на первую колонку цифр в табл. 44, в которой приведены оценки времени дивергенции, мы убедимся, что эта однородность не имеет никакого отношения к нашей проблеме. Гориллу и обезьян Нового Света разделяют по крайней мере 80 млн. лет эволюции, а некоторые другие сравниваемые виды — даже 750 млн. лет. В типичном случае мы имеем дело с периодами в 200 млн. лет, считая, что дивергенция от общего предка произошла 100 млн. лет назад, в середине мелового периода. Начиная с этого времени каждая филетическая линия эволюционирует то быстрее, то медленнее, а поэтому величины, приведенные в табл. 44, — это средние за огромные периоды времени и за многие циклы видообразования, вымирания и филетической эволюции. Утверждаемое «постоянство» — это просто путаница между средней и постоянной. С такими же успехом можно заявить, что температура в Чикаго никогда не изменяется, поскольку общее число градусо-дней за последние

50 лет XIX в. было таким же, как и за первые 50 лет XX в. Огромные изменения скорости эволюции, документированные в книге Симпсона «Темпы и формы эволюции» (1944), показывают, насколько ошибочно выводить средние скорости за 200 млн. лет.

Таблица 44

Приблизительная оценка продолжительности эволюции, разделяющей две формы, выраженная как удвоенное число лет, прошедших со времени отделения от общего предка ($2T$), и средняя частота замещения аминокислот на кодон (k) для ряда филетических линий (Ота и Кимура, 1971b)

Сравниваемые виды	$2T \cdot 10^{-8}$	$k \cdot 10^{9}$
β-Цепь гемоглобина		
Паукообразная обезьяна и мышь	1,6	1,225
Человек и кролик	1,6	0,631
Лошадь и эмбрион быка	1,0	2,319
Лама и бык	1,0	1,806
Человек (δ-цепь) и овца (A)	1,6	1,288
Макак-резус и коза	1,6	1,184
Свинья и овца (c)	1,0	2,231
В среднем		1,526
α-Цепь гемоглобина		
Человек и бык	1,6	0,769
Горилла и обезьяна	0,8	0,450
Кролик и мышь	1,6	1,326
Лошадь и овца	1,0	1,442
Свинья и карп	7,5	0,877
В среднем		0,973
Цитохром *c*		
Человек и собака	1,6	0,699
Кенгуру и лошадь	2,4	0,290
Цыпленок и кролик	6,0	0,136
Свинья и серый кит	1,6	0,121
Кайманова черепаха и голубь	6,0	0,136
Лягушка-бык и голубой тунец	7,5	0,207
Гремучая змея и акула	7,5	0,384
В среднем		0,281

Наконец, неоклассическая гипотеза предсказывает иные скорости для эволюции различных белков, нежели адаптивная. Она считает естественный отбор главным образом очищающим фактором, налагающим ограничения на эволюцию посредством выбраковки носителей вредных мутаций и объясняет бóльшую часть успешных замещений тем, что они нейтральны и поэтому

не испытывают ограничений. Отсюда следует, что полипептиды, испытывающие наименьшие ограничения, должны эволюционировать быстрее всех других. Таким образом, чем более «бесполезен» белок в физиологическом отношении, тем быстрее он должен эволюционировать. Напротив, гипотеза, согласно которой большинство происходящих в процессе эволюции замещений генов имеет адаптивное значение, должна предсказывать самую низкую скорость эволюции для «бесполезных» белков.

В табл. 45 приведены оценки скоростей эволюции 11 белков, прослеженные на всем протяжении их филогенеза. Из них самый первый и третий по скорости эволюции — подходящие кандидаты для класса «бесполезных» белков. Фибринопептид А (20 аминокислот) представляет собой остаток, отщепляющийся от фибриногена при переходе в активную форму — фибрин сгустка крови. Таким же образом полипептид С проинсулина (35 аминокислот) отделяется от проинсулина при его превращении в обычный активный инсулин. Активная часть эволюционировала в 10 раз медленнее, чем удаляемый «предохранитель». На основании изучения трехмерной конфигурации и функции Диккерсон (1971) утверждает, что цитохром *с* должен эволюционировать медленнее всех белков, перечисленных в табл. 45, потому что он имеет самое большое число ограничений, и что в целом порядок белков в этом перечне можно предсказать на основании таких ограничений. Исходя из тех же соображений, можно объяснить, почему некоторые участки молекулы цитохрома *с* не изменяются в процессе эволюции (например, положения 70—80) и почему гидрофобные остатки никогда не замещаются заряженными аминокислотами. Однако подобные рассуждения можно применить и к так называемым «бесполезным» белкам. Стеббинс (см. Стеббинс и Левонтин, 1972) привлек внимание к выраженной неслучайности в распределении замещений аминокислот у фибринопептидов. Большинство изменений концентрируется вблизи NH_2-конца; почти все это — коренные изменения аминокислотного состава, выражающиеся в замещении гидрофильных аминокислот на гидрофобные или отрицательно заряженных на положительно заряженные. Более того, у фибринопептида А участок с наибольшим числом изменений (вблизи положения 13), по-видимому, играет важную роль, регулируя скорость, с которой молекула отщепляется от фибриногена.

Все такие функциональные аргументы несколько теряют в силе в связи с тем, что они представляют собой рациональные объяснения post facto, а не истинные предсказания, но эта проблема функциональных объяснений в эволюции не ограничена событиями на молекулярном уровне. Если бы подобная функциональная аргументация была применена для ряда белков a priori, до того, как была установлена их аминокислотная

последовательность, она послужила бы очень мощной поддержкой для неоклассической гипотезы. Конечно, данные табл. 45 должны вызвать беспокойство у тех, кто верит в приспособительный характер большинства замещений аминокислот, происходящих в процессе эволюции.

Таблица 45

Средние скорости замещения аминокислот на участок за год у позвоночных (по данным Кинга и Джукса, 1969; Диккерсона, 1971)

Белки	Замещения на аминокислоту за год ($\times 10^{10}$)
Цитохром *c*	2,5
Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа	2,7
Инсулин А и В	3,6
Трипсиноген	4,6
Лизоцим	9,4
Гемоглобин, α-цепь	9,9
Гемоглобин, β-цепь	13
Рибонуклеаза	25
Полипептид С проинсулина	27
Легкая цепь иммуноглобулина	33
Фибринопептид А	45

Прямые доказательства приспособительного характера большинства генных замещений получить крайне трудно, но все же возможно. Для этого надо показать, что данная молекулярная форма в функциональном отношении наилучшим образом соответствует внутренней и внешней среде своего собственного вида и хуже — условиям других видов. У *D. pseudoobscura* и *D. persimilis* наблюдается перекрывание по многим полиморфным признакам. Табл. 38 показывает, что диапазон аллелей в локусе *эстераза-5* у *D. pseudoobscura* охватывает классы электрофоретической подвижности от *0,95* до *1,16*, а у *D. persimilis* — от *1,07* до *1,33*, с наиболее частым аллелем *1,20*, т. е. почти у границы диапазона *D. pseudoobscura*. Поскольку у *D. pseudoobscura* вполне могут возникать случайные мутации этого класса, встает вопрос, адаптивны или неадаптивны различные диапазоны набора аллелей у этих двух видов. Чтобы ответить на этот вопрос, нужно изучить физиологию мутанта *1,20* у *D. pseudoobscura*.

Виды-близнецы группы *D. willistoni* предоставляют много возможностей для такого рода сравнений, например локус *mdh*, по которому у разных видов уже существуют редкие варианты (см. табл. 39). Для обоснования этого сравнения нужно показать, что молекулярная форма, редкая у одного вида и обычная у другого, на самом деле имеет одинаковую последовательность у обоих организмов.

При проведении такого сравнения in vitro никаких функциональных различий между видами обнаружено не было. Если цитохром *c* от любого вида комбинировать с бычьей цитохромоксидазой, то гетерологичная комбинация в среднем не оказывает вредного влияния на кинетику реакций. Однако при таком сравнении in vitro выпадают почти все переменные внутренней и внешней среды, за исключением соответствия молекулы органелле, и, таким образом, отрицательный результат ни о чем не говорит.

ДАННЫЕ, КАСАЮЩИЕСЯ ОТБОРА

Попытки установить путем сопоставления немногочисленных статистических данных с теоретическими предсказаниями, поддерживает ли естественный отбор генетическую изменчивость в популяциях, заранее обречены на неудачу. Несмотря на то что теория популяционной генетики хорошо разработана, ее пока еще можно считать теорией лишь в первом приближении. Она все еще зависит от огромного числа упрощающих допущений и примитивных моделей, так что противоречие между наблюдениями и теоретическими предсказаниями может лишь вскрыть поверхностность предсказаний. Почему бы нам не отложить в сторону бесконечное жонглирование цифрами, эту генетическую казуистику, и не перейти прямо к сути дела? Давайте отправимся в природу и прямо измерим естественный отбор.

Любая программа, предназначенная для оценки значения естественного отбора путем определения его действия в природе, должна иметь определенную форму, сходную с нашей методологической программой для измерения собственно изменчивости. Точно так же как мы не могли бы узнать, собирая случаи полиморфизма, какая доля генома данного организма полиморфна, мы не сможем понять всю важность уравновешивающего отбора, просто показав, что он существует. Конечно, он существует. Вопрос в том, какая доля наблюдаемой изменчивости генов поддерживается отбором. Эту проблему нельзя решить, составив перечень десятка или даже сотни случаев, относящихся также к десятку или сотне видов, у которых отбор каким-то образом контролирует полиморфизм. Ее можно решить, только если взять произвольную совокупность генетических полиморфизмов и попытаться установить для каждого случая участвующие в нем селективные силы посредством исчерпывающего исследования естественной истории и демографии.

Именно такую стратегию исследований избрала школа «экологической генетики», главным основателем которой является Е. Форд (Крид, 1971; Форд, 1971). Последователи этой школы

надеются, что, изучая полиморфизм у таких организмов, как моллюски, ночные и дневные бабочки и человек, которые имеют достаточно крупные размеры, легко поддаются учету, ведут открытый образ жизни и удобны для генетического анализа, они смогут установить случаи адаптивного полиморфизма. Они откровенно пристрастны к своей вере в общую сбалансированность полиморфизма, но подобное пристрастие необходимо для успеха принятой ими стратегии исследований, поскольку это стратегия подтверждения, а не исключения (Левонтин, 1972b).

Допустим, 100 случаев полиморфизма обследуют на предмет выявления уравновешивающего отбора и в 98 случаях поиски увенчались успехом. При таких обстоятельствах ни один разумный исследователь не усомнится в том, что уравновешивающий отбор — это основная причина полиморфизма, если только эти случаи были выбраны без каких-либо предварительных данных или предвзятости относительно действующих сил отбора. Однако допустим, что такое влияние было обнаружено только в двух случаях. При этом можно считать, что уравновешивающий отбор не имеет существенного значения, но нельзя исключить и вероятность того, что исследователи недостаточно настойчиво старались найти селективные силы или проявили мало изобретательности. Вот почему им непременно хочется прежде всего обнаружить сам факт отбора.

Рассмотрим пример с моллюском *Cepaea nemoralis*. Это вид, высокополиморфный по ряду признаков раковины, особенно по характеру полосатости и цвету. Наличие или отсутствие полос контролируется парой альтернативных аллелей одного локуса, а другой локус определяет розовый или желтый цвет раковины. Частота альтернативных признаков полосатости или окраски широко варьирует по всему видовому ареалу в Северной и Центральной Европе.

В результате обширного исследования популяций *C. nemoralis* во Франции Ламотт (1951) пришел к выводу, что полиморфизм по наличию или отсутствию полос обусловлен главным образом случайным дрейфом. Он искал, но не нашел твердых доказательств тому, что дрозды, которые питаются этими моллюсками, делают различие между полосатыми и бесполосыми раковинами, и не смог обнаружить никакой корреляции между частотой аллелей и климатическими переменными. Но вместе с тем он обнаружил, что дисперсия частот аллелей в больших колониях была меньше, чем в маленьких, и это навело его на мысль о важной роли случайного дрейфа.

Допустив, что частоты аллелей в разных популяциях описываются одним из стационарных распределений Райта (1937) при совместном давлении мутационного процесса, миграции отбора и дрейфа, Ламотт сопоставил данные по одному географическо-

му району с теоретическим распределением и оценил по наиболее подходящей кривой параметры миграции, мутирования и отбора, которые все соединены с величиной популяции, так как они всегда появляются в форме Nm, $N\mu$ и так далее. Он пришел к выводу, что около 7% отбора направлено против бесполосых гомозигот, причем гетерозиготы почти столь же неприспособлены, и, несмотря на направленный отбор, полиморфизм поддерживается чрезвычайно высокой частотой мутирования к аллелю бесполосости. Наблюдаемые данные прекрасно соответствуют теоретической кривой, однако трудно представить себе кривую, которую нельзя было бы привести в соответствие с четырьмя параметрами!

Параллельно с работами Ламотта Кейн и Шеппард (1950, 1954) исследовали моллюсков Англии и обнаружили корреляцию между фоном, создаваемым растительностью, и частотами аллелей, определяющих полосатость и цвет раковины. Корреляция была особенно поразительной, когда оба признака рассматривались вместе. Эта находка иллюстрирует трудность стратегии исчерпывающего подтверждения: если не удается обнаружить действие отбора в случае однолокусного полиморфизма, то всегда можно выдвинуть возможность того, что отбор удастся обнаружить, рассматривая два локуса одновременно. Когда главные эффекты не оправдывают наших ожиданий, всегда можно предположить взаимодействие. Но подобная оговорка делает позицию селекционистов неуязвимой, так как число взаимодействий между полиморфными локусами фактически бесконечно, даже если рассматривать только парные взаимодействия, и мы никогда не сможем закончить исследование. В дальнейшем Ламотт (1959) также обнаружил корреляцию между полосатостью и цветом раковины и внешней средой: полосатость коррелирует со средней летней температурой, а цвет — со средней зимней. Объясняется ли полиморфизм изменениями именно этих факторов среды — вопрос другой, но в настоящее время, по-видимому, нет сомнений в том, что разнообразные морфы не безразличны к действию естественного отбора.

Пример *Cepaea* селекционисты рассматривают как показательный, однако настойчивые исследования других примеров полиморфизма до сих пор не дали подобных результатов. Особенно примечательна в этом смысле неспособность селекционистов объяснить разнообразие типов полиморфизма по группам крови у человека, ни один из которых пока еще не удалось объяснить естественным отбором, хотя по этому вопросу собраны более обильные и надежные данные, чем по любому другому, а естественная история и схемы репродукции человека изучены лучше, чем у любого вида. Было сделано несколько попыток привлечь для объяснения изменчивости групп крови,

в частности AB0- и Rh-несовместимости, взаимодействия между разными типами полиморфизма (Левин, 1958), но какова роль этого взаимодействия в поддержании полиморфизма, остается неясным.

Пример *Cepaea* поднимает другой вопрос, который в экологической генетике несколько замалчивается, но который составляет ядро нашей теоретической и экспериментальной проблемы. Для того чтобы балансовая гипотеза была доказана вполне удовлетворительно, необходим не только дифференцированный отбор генотипов, но и отбор такого типа, который сохранял бы генетическую изменчивость. Этому требованию отвечают только особые формы отбора. В частности, гетерозиготы должны быть более приспособленными, чем гомозиготы, или должна действовать особая форма отбора, зависящего от частоты и благоприятствующего редким генотипам, или должна существовать некая особая система временно́й и пространственной гетерогенности, чтобы стабилизировать изменчивость.

В конце концов недостаточно показать, что жаркое лето благоприятствует бесполосым раковинам, а улитки с желтой раковиной чаще встречаются там, где зима холоднее. Необходимо также показать превосходство гетерозигот в любых условиях внешней среды или наличие какой-то иной формы уравновешивающего отбора. Балансовая гипотеза — очень смелое утверждение, так как она настаивает не только на существовании отбора, но и на существовании его особых форм. В большинстве работ по полиморфизму групп крови у человека этот момент игнорируется. Даже если бы была установлена связь между системой групп крови AB0 и такими болезнями, как язвы, рак и анемия (Фогель, 1970), что сомнительно (Вейнер, 1970), то в этом нет ничего, что указывало бы на действие какой-либо формы уравновешивающего отбора. Для AB0- и Rh-несовместимости положение еще хуже, поскольку в обеих системах отбор направлен против гетерозигот и, таким образом, они совершенно неустойчивы.

ПРЯМОЕ ИЗМЕРЕНИЕ СУММАРНОЙ ПРИСПОСОБЛЕННОСТИ

Самый прямой подход к оценке отбора — это измерение репродуктивной способности разных генотипов по данному локусу и вычисление значений приспособленности. Для видов с синхронизированными популяциями, таких, как однолетние растения или насекомые, дающие одно поколение в год, простой подсчет для каждого генотипа числа оплодотворенных зигот в данном поколении на каждую оплодотворенную зиготу предыдущего поколения даст прямые оценки приспособленности этих генотипов. В популяциях с перекрывающимися поколениями для каж-

дого генотипа нужно измерить динамику возрастной смертности и плодовитости и скомбинировать их особым образом, чтобы получить оценки приспособленности (Бодмер, 1968; Чарлсворт, 1970; Чарлсворт и Гизел, 1972). Хотя в теории оценка приспособленности не вызывает никаких затруднений, трудности, возникающие на практике, фактически непреодолимы. *До сих пор никому не удавалось с достаточной точностью измерить суммарные приспособленности генотипов ни по одному локусу, ни у одного вида и ни при каких внешних условиях в природе.* Давайте посмотрим почему.

Для прямого измерения плодовитости данного генотипа у самок необходимо идентифицировать особей и учитывать все происходящие от них зиготы. Это можно сделать у растений, потому что высеянные семена можно подсчитать, но у большинства животных провести такой учет гораздо труднее, и практически это возможно только для тех видов, которые производят четко определимые кладки или выводки в доступных местах. Оценка вклада самцов разных генотипов возможна при формировании устойчивых моногамных пар или же в тех случаях, когда можно проанализировать потомство самок известного генотипа, с тем чтобы определить плодовитость самцов в популяции. Для этого последнего метода идеально подходят опять-таки растения, но он применим к любому виду, если только его зиготы можно довести без существенной гибели до возраста, в котором их можно классифицировать генетически, после чего, зная материнский генотип, оценивают относительный вклад самцов разных генотипов в пул зигот.

Оценив плодовитость самцов, нужно измерить вероятность, с которой вновь образовавшиеся зиготы каждого типа доживут до размножения и достигнут стадий, когда можно анализировать плодовитость. Не существует буквально ни одного такого организма, у которого можно непосредственно измерить плодовитость, потому что генотипы вновь образовавшихся зигот, как правило, нельзя идентифицировать, а генетически анализировать особей до тех пор, пока они не достигнут половой зрелости, также невозможно. Вместо прямого измерения вероятность выживания генотипов оценивается по соотношению разных генотипов среди взрослых особей в сравнении с их соотношением среди зигот, из которых развились эти особи; при этом допускается, что можно воссоздать соотношение зигот на основании плодовитостей и частот генотипов в предыдущем поколении. К сожалению, в реальной популяции частоты генотипов среди взрослых особей отражают не только выживаемость зигот, но также иммиграцию и эмиграцию как молодняка, так и взрослых особей.

Возьмем самый благоприятный пример — однолетнее растение, которое можно выращивать в теплице. В первый год мы классифицируем генотипы растений в поле, как только созреют семена. Мы регистрируем число семян на растение и проращиваем выборку семян, чтобы воссоздать эффективную фертильность пыльцы разных генотипов. Теперь мы имеем оценку действительной генотипической структуры урожая семян. На второй год мы снова обследуем созревшие растения и сравниваем частоты разных генотипов с оценкой по урожаю семян за первый год. Однако мы не можем оценить выживаемость генотипов, потому что не знаем, какая часть зрелых растений происходит от высеянных семян, а какая — от семян, занесенных ветром, водой или механически. Конечно, можно выбрать хорошо изолированную популяцию или вид, у которого семена малоподвижны или их можно точно подсчитать, но эти ограничения только подчеркивают положение о том, что вид должен удовлетворять ряду ограничительных требований, для того чтобы можно было измерять компоненты приспособленности.

Для видов с перекрывающимися поколениями решить проблему почти невозможно, поскольку для этого необходимо иметь полную картину возрастной смертности и плодовитости. Единственный вид, у которого можно хотя бы надеяться проследить когорты идентифицированных генотипов с помощью кривых репродуктивности, — это человек, однако затраты, необходимые для проведения полноценных исследований, расхолаживают.

Крисченсен и Фриденберг (1973) полностью проанализировали статистические проблемы оценки приспособленности в идеальной системе, сходной с нашими гипотетическими растениями. Им удалось разделить общую приспособленность на такие компоненты, как спаривание, фертильность и жизнеспособность, и показать, как можно оценить и проверить значимость каждого из них. Затем они использовали свои расчеты для анализа полиморфизма по эстеразе у живородящих рыб *Zoarces viviparus*, у которых можно подсчитать разные комбинации мать — плод. Всего в выборке было 782 фертильные самки, 69 стерильных самок и 431 самец. В табл. 46 показаны результаты проверки всех компонентов отбора, кроме плодовитости самок, которая, как было показано предварительно, не имеет существенного значения. В последней колонке таблицы указаны те отклонения (в процентах) от ожидаемого в предположении отсутствия отбора, которые нужно получить для того, чтобы иметь 50%-ную уверенность, что их удастся обнаружить в исследуемых выборках. Если для получения статистически значимых результатов даже на этом уровне вероятности необходимы такие объемы выборки, то совершенно очевидно, что обнаружить селективные различия порядка 1% (что, конечно, ближе к истинным значе-

ниям для огромного большинства полиморфных локусов) будет нелегко.

Таблица 46

Анализ компонентов приспособленности и различия в суммарной приспособленности между генотипами, а также наименьшие селективные различия, вероятность обнаружения которых равна 50%, для полиморфизма эстеразы у бельдюги *Zoarces viviparus* (Крисченсен и Фриденберг, 1972)

Компоненты приспособленности	Степени свободы	χ^2	P	Обнаруживаемые селективные различия, %
Отбор гамет у самок	1	0,34	$>0,50$	10
Случайное спаривание размножающихся рыб	2	1,37	$>0,50$	11
Успех самцов в дифференциальном спаривании	1	1,07	$>0,30$	14
Успех самок в дифференциальном спаривании	2	0,37	$>0,50$	33 7
Отбор зигот	3	0,33	$>0,95$	
Суммарная приспособленность (при равной плодовитости самок)	9	3,48	$>0,90$	7

Одно время предполагали, что суммарную приспособленность можно измерить непосредственно, сравнивая частоты генотипов в любой точке репродуктивного цикла с частотами Харди — Вайнберга, предсказанными на основании изучения частот генотипов в предыдущем поколении в той же точке цикла. Допустим, например, что популяция расщепляется по какой-то сбалансированной летали на стадии яйца. Единственными взрослыми особями в первом поколении будут при этом гетерозиготы, и оценка частоты генов по этим взрослым будет $p = q = 0,5$, а предсказываемое соотношение генотипов у взрослых в следующем поколении при отсутствии отбора будет $0,25AA : 0,50Aa : 0,25aa$. Но из-за сбалансированной летали во втором поколении удастся наблюдать только гетерозигот, и, таким образом, приспособленность гомозигот будет правильно оценена как равная нулю.

В фундаментальной работе Праута (1965), посвященной оценке приспособленности, показано, что только что описанный метод ошибочен и не учитывает должным образом дифференциальную фертильность. Предположим, например, что популяция расщепляется не по сбалансированной летали, действующей на стадии яйца, а по сбалансированной *стерильности*. В таком случае у взрослых особей в каждом поколении будут представлены все три генотипа в отношении 1 : 2 : 1 и никакого отбора мы

не обнаружим, хотя при этом будет наблюдаться очень сильный гетерозис по фертильности.

В работе Праута показано также, что компонент приспособленности, обусловленный дифференциальной фертильностью, создаст ошибочное впечатление о действии отбора, зависящего от частоты, причем будет казаться, что более редкие генотипы имеют наиболее высокую приспособленность и что в состоянии равновесия все различия в приспособленности стираются. К сожалению, многие генетики осознают смысл открытия Праута очень медленно, и, во всяком случае, одно сообщение об отборе, зависящем от частоты, основанное на этом ошибочном методе, уже опубликовано (Койима и Ярбро, 1967).

ЧАСТИЧНАЯ ПРИСПОСОБЛЕННОСТЬ

Несмотря на то что суммарную приспособленность нельзя измерить в природе (если не считать особых условий, до сих пор не осуществленных), можно оценивать отдельные компоненты приспособленности, хотя они и дают только частичную картину. Так, сравнительно легко оценить число семян у растений, или окончательный размер семьи у человека, или частоты генотипов в разных возрастных группах у рыб. Однако отступление к измерению частичной приспособленности означает резкое изменение цели исследования. Сначала мы хотели измерить приспособленность, чтобы объяснить полиморфизм, а для этого надо показать не только сам факт действия отбора, но также и то, что соотношения приспособленностей среди генотипов могут обеспечить устойчивое равновесие аллельных частот.

Если мы готовы согласиться с тем, чтобы измерять частичную приспособленность, то нам нужно расстаться с надеждой продемонстрировать устойчивость, так как непременной корреляции между любым компонентом приспособленности и общей приспособленностью не существует, если не считать того, что любые части вообще коррелируют с целым. Суммарный гетерозис может возникнуть в результате противоположных отношений компонентов приспособленности на разных стадиях жизненного цикла: одной гомозиготе благоприятствует отбор на выживаемость, другой — отбор на плодовитость. Для непрерывно размножающихся организмов соотношения между любым компонентом приспособленности и общей приспособленностью даже еще более неопределенны, чем для видов с синхронизированными циклами. Общая плодовитость за всю жизнь может, например, очень слабо коррелировать с суммарной приспособленностью, особенно когда плодовитость меняется в зависимости от возраста (Добржанский, Левонтин и Павловская, 1964). Измерение частичной приспособленности может служить только

для демонстрации того, что существует некоторая дифференциальная приспособленность, связанная с выщепляющимися аллелями. Однако этой демонстрации может быть и достаточно. Если аллели выщепляются с промежуточными частотами и вообще можно показать, что на них действует какой-либо отбор, то трудно удержаться от вывода, что они поддерживаются какой-то формой уравновешивающего отбора.

Иногда могут встречаться аллели, находящиеся в процессе замещения, но они должны быть очень редкими. Поскольку отрезок времени, в течение которого данный аллель находится в любом частотном интервале dq, примерно пропорционален $dq/q(1-q)$, «транзитные» аллели почти всегда близки к закреплению. Иногда неблагоприятный аллель может быть связан с механизмом мейоза, например t-аллели у мышей, и сохраняется благодаря равновесию между потерей данного аллеля у неприспособленных гомозигот и увеличением его частоты в нарушенном пуле гамет у гетерозигот (Дэнн, 1956; Левонтин и Дэнн, 1960). Но и это явление, очевидно, встречается редко. Конечно, если бы удалось показать, что на некоторые компоненты приспособленности оказывает влияние расщепление большинства аллоферментных вариантов в популяциях, то это позволило бы исключить любое объяснение гетерозиготности, предложенное неоклассиками — нейтралистами.

Измерение даже одного компонента приспособленности в природе — нелегкое дело. Для этого выборка должна быть гораздо больше, чем думают обычно, а кроме того, некоторые методы измерения приспособленности имеют скрытые подвохи. Для того чтобы иметь x-процентную уверенность в том, что наблюдаемое различие между двумя популяциями окажется значимым на y-процентном уровне (если истинное различие между популяциями составляет k процентов от их средней), нам необходима выборка размера n, заданная в виде

$$n = \frac{2(t_x + t_y)^2 V^2}{k^2},$$

где V — коэффициент изменчивости признака, а t_x и t_y (даже при умеренных выборках) — стандартизованные нормальные отклонения, соответствующие x- и y-процентным уровням вероятности. Если, например, мы хотим быть уверенными на 95% в том, что эксперимент обнаружит 1%-ное различие в плодовитости (если оно существует) с заданным уровнем значимости 0,05, то в таком случае $t_x = 1{,}65$, $t_y = 1{,}96$ и $k = 1$. Коэффициент изменчивости для плодовитости обычно велик (в среднем 70 по группе несопоставимых популяций человека; Кавалли-Сфорца и Бодмер, 1971), так что $V^2 = 5000$. В таком случае

число самок каждого типа, у которых нужно измерить фертильность, равно

$$n = \frac{2\,(1{,}65 + 1{,}96)^2\,(5\,000)}{1} = 130\,321.$$

Эту невероятно высокую цифру можно уменьшить до 38 000, если исследователь решит остановиться на 50%-ном уровне вероятности обнаружения истинного различия; в дальнейшем ее можно уменьшить до приемлемой для экспериментальной практики ($n = 380$ для каждого генотипа), но только в том случае, если исследователь откажется от обнаружения различий по плодовитости, меньших чем 10%. Однако селективные силы, действующие на однолокусный полиморфизм, обычно едва ли достигают 10%, хотя эта величина вполне возможна для какого-либо редкого локуса с резким эффектом. Однопроцентные селективные различия, несомненно, гораздо ближе к истине, если уравновешивающий отбор действует на тысячи локусов, и мы видим, что нужны невероятно большие выборки для их обнаружения.

В сходных вычислениях, проведенных Кавалли-Сфорца и Бодмером (1971) для выявления различий по жизнеспособности в потомстве от разных скрещиваний, были получены значения такого же порядка для величины выборки. Хайорнс и Харрисон (1970) также установили, что для определения уровня дифференциальной смертности на основании различий по частоте в двух возрастных классах необходимы огромные выборки. Маловероятно, чтобы требуемый объем данных можно было получить для какого-либо вида, кроме *Homo sapiens*, и до сих пор никто не считал целесообразным регистрировать окончательные размеры семей или проводить учет распределений генотипов в сотнях тысяч семей, разбитых на категории в зависимости от генотипа.

В дополнение к проблемам, связанным с недостаточной мощностью статистических критериев, оценки суммарной приспособленности могут оказаться совершенно ошибочными. Самый распространенный (из-за своей простоты) метод оценки частичной приспособленности в природных популяциях заключается в сравнении распределения генотипов у особей зрелого возраста с частотами Харди — Вайнберга, ожидаемыми на основании аллельных частот. Считается, что зиготы (при отсутствии ассортативного скрещивания у данных генотипов) будут формироваться с частотами, ожидаемыми по формуле Харди — Вайнберга, так что отклонения от этих теоретических соотношений среди взрослых особей будут мерой относительных вероятностей выживания. Привлекательность этого метода в том, что требуется только одно измерение, а именно измерение частот разных генотипов

среди взрослых особей. Однако простота этой процедуры обманчива и статистически недостоверна для реалистических значений отбора (Левонтин и Кокерхем, 1959).

Поскольку ожидаемые согласно закону Харди — Вайнберга частоты аллелей вычисляются по генотипам уже *после* отбора, с помощью этой процедуры нельзя проверить, обладают ли три генотипа W_{AA}, W_{Aa} и W_{aa} равной приспособленностью или же

$$(W_{AA})(W_{aa}) = W_{Aa}^2.$$

Метод допускает как равенство значений W, так и разнообразные отношения приспособленностей, например $W_{AA} = 1{,}00$, $W_{Aa} = 0{,}9$ и $W_{aa} = 0{,}81$, и, таким образом, его мощность недостаточна для большинства случаев промежуточного доминирования или слабого отбора. Кроме того, избыток гетерозигот по сравнению с ожидаемым их числом не обязательно означает гетерозис, а только то, что

$$(W_{AA})(W_{aa}) < W_{Aa}^2.$$

В результате простая промежуточность гетерозиготы будет выглядеть как избыток. Только при неизменности генных частот избыток гетерозигот действительно служит сильным доказательством гетерозиса по жизнеспособности. Эту неопределенность нужно учитывать при интерпретации многочисленных сообщений об избытке гетерозигот в природных популяциях (см., например, Добржанский и Левен, 1948; Левонтин и Уайт, 1960; Ричмонд и Пауэлл, 1970).

Проявление существенного избытка гетерозигот в самом деле свидетельствует о действии какой-то формы отбора, даже если гетерозис не доказан. Однако этот отбор должен быть довольно сильным, для того чтобы его можно было обнаружить, особенно если гетерозиготы имеют промежуточную приспособленность. Легче всего обнаружить этим методом различия в жизнеспособности, которые появляются в результате истинного гетерозиса, но для выявления 10%-ного гетерозиса необходима выборка в 4000 особей даже при 90%-ной вероятности определения, а для выявления 1%-ного гетерозиса понадобилась бы выборка порядка 400 000 особей. Не удивительно, что отбор по однолокусному полиморфизму редко можно обнаружить в природе с помощью прямых измерений. Только при очень больших различиях в жизнеспособности, порядка 10% или выше, как, например, для инверсий *D. pseudoobscura* (Добржанский и Левен, 1948) или у прямокрылого *Moraba scurra* (Левонтин и Уайт, 1960), мы рассчитываем найти существенные отклонения от значений, ожидаемых по формуле Харди — Вайнберга, при приемлемых величинах выборок.

КОРРЕЛЯЦИЯ С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ

Если нельзя непосредственно измерять приспособленность или ее компоненты в природных популяциях, то нужно по крайней мере показать, что отбор в них действует; это можно сделать, установив корреляции между частотами альтернативных аллелей, с одной стороны, и пространственно-временны́ми различиями в окружающей среде — с другой.

Данных о временно́й изменчивости гораздо больше, чем о пространственной. Если частоты аллелей подвержены повторяющимся циклическим колебаниям в течение ряда повторяющихся сезонных циклов, как, например, инверсии третьей хромосомы у *D. pseudoobscura* в Южной Калифорнии (Добржанский, 1943), то по уровню изменения частот можно оценить величину селективных различий. Сама цикличность изменений указывает на то, что коэффициенты отбора должны изменяться, и поэтому нет смысла пытаться оценить селективные различия с большей точностью; даже если бы коэффициенты отбора оставались постоянными на протяжении нескольких поколений, стандартные ошибки оценок приспособленности слишком велики. Тем не менее можно установить пределы интенсивности отбора, особенно если в какое-то время года наблюдается повторяющееся и быстрое изменение. Таким методом Добржанскому удалось определить, что коэффициенты отбора в некоторые периоды для инверсий у *D. pseudoobscura* лежат в пределах 0,1 — 0,4.

В принципе информацию такого же рода можно получить, если изменения частот не цикличны, но тем не менее *хорошо коррелируют* с каким-нибудь апериодическим фактором среды. Я подчеркиваю, «хорошо коррелируют», потому что здесь кроется существенная опасность. Допустим, что частота некоторого генотипа упорно изменяется на протяжении ряда поколений или лет, а затем стабилизируется на новом уровне. Если затем, post facto, ознакомиться с данными по изменениям физических и биотических факторов за этот период, то, по всей вероятности, удастся обнаружить какой-либо фактор, который либо резко изменился в то самое время, когда началось изменение частоты аллеля, либо изменялся постепенно и параллельно ее изменению на протяжении того же периода: это особенно вероятно для местообитаний умеренного пояса, для которых характерны резкие колебания условий и быстрые изменения среды в результате вмешательства человека. Было бы удивительно, если бы не нашлось ни одного фактора внешней среды, изменения которого не совпадали бы по фазе с генетическим изменением. Однако это ничего не доказывает.

Приведем в качестве примера увеличение частоты перестройки Пайкс-Пик в третьей хромосоме с 0,3% в 1946 г. до

8,7% в 1962 г., найденное Добржанским (1963) в популяции Матер (Калифорния) у *D. pseudoobscura*; за это же время частота перестройки Чирикауа снизилась с 17,1 до 2,2%. Частота других инверсий также изменилась, но не столь резко. Исходя из количества зимних осадков и интенсивности летней засухи, можно было бы построить удовлетворительную гипотезу для объяснения изменений, происходивших в течение первых пяти лет. Это объяснение казалось тем более убедительным, что те инверсии, частота которых обычно увеличивается в течение летних месяцев, следуя регулярному внутригодичному циклу, в общем встречались также чаще в те годы, когда средний уровень осадков был ниже. Но в последующие годы изменения частот инверсий не давали положительной корреляции с осадками, и даже, напротив, была обнаружена очень резкая обратная корреляция.

Добржанский показал, что, хотя такие многообразные факторы, как климат, плотность конкурирующего вида, инсектициды и смог, казалось бы, хорошо коррелировали с некоторыми циклами изменений, ни одна из этих корреляций не прослеживалась на протяжении всех 16 лет. Если бы исследование продолжалось не так долго, то были бы представлены убедительнейшие данные в пользу той или иной причины генетического изменения, особенно учитывая огромный диапазон колебаний переменных внешней среды, которые при этом рассматривались.

Пространственная изменчивость частот аллелей в отличие от временной не может дать никакой информации относительно интенсивности отбора, поскольку ввиду отсутствия исторических данных наблюдаемую картину пространственной изменчивости приходится считать равновесным состоянием, а равновесные частоты зависят только от отношения приспособленностей, но не от их абсолютных значений. Равновесная частота аллеля A в гетерозисном локусе равна

$$p = \frac{1}{1 + t/s}, \qquad (20)$$

где $1 - s$ — приспособленность гомозиготы AA, а $1 - t$ — приспособленность гомозиготы aa. Такое же равновесие (например, $p = 0{,}67$) достигается в том случае, если значения этих приспособленностей соответственно равны 0,9 и 0,8; 0,99 и 0,98 или 0,999 и 0,998. Таким образом, любое изменение равновесия в разных популяциях ничего не говорит о различиях в интенсивности действующего на них отбора.

Некоторые пространственные корреляции обнаружены для дискретных качественных переменных, например корреляции признаков раковины у *Cepaea* с типом растительности. Другие корреляции клинальны в том смысле, что частота аллелей

имеет тенденцию к более или менее регулярному увеличению или уменьшению в зависимости от градиента изменений таких условий, как температура, плотность или сочетания внешних факторов, используемые для составления индексов, характеризующих состояние внешней среды. Кроме того, существуют топографические клины, которые, очевидно, должны быть связаны с какой-либо другой переменной среды, даже если замешанные в этом факторы не удалось четко установить. Примерами служат высотные клины для наземных видов, глубинные клины у водных организмов или клины вдоль течения рек или направленные от береговой линии в открытое море. Все такие клины, если только они не установлены на основании ложных корреляций, свидетельствуют о действии отбора.

Географические клины опасны тем, что мы можем оказаться не в состоянии отличить равновесную картину, которая означает существование некоего градиента во внешней среде, от исторически сложившейся картины, обусловленной миграцией или даже распространением генов из очага, где первоначально возникла мутация. Положение становится еще более неопределенным, когда мы сталкиваемся с мозаичным распределением генных частот, а не с истинной клиной. Если близко расположенные популяции сходны по генным частотам, так что наблюдается «крупнозернистая» картина изменчивости генных частот, это, возможно, указывает на реликт исторических процессов, но даже если это равновесная система, она может возникнуть всецело за счет процессов случайного дрейфа и локальной миграции.

Как Малекот (1959), так и Кимура и Вейс (1964) показали, что частоты аллелей в отсутствие отбора распределяются пятнами, с корреляцией между колониями, расположенными на расстоянии x, равной приблизительно

$$r(x) = \frac{e^{-x\sqrt{4b/m}}}{\sqrt{x}},$$

где b — миграция на большие расстояния, а m — миграция между смежными колониями. Превосходным примером этого эффекта служит отчетливая пятнистость распределения генных частот при полиморфизме аллоферментов у домовой мыши в пределах отдельных амбаров, в которых обитает много полуизолированных семей (Силандер, 1970). На рис. 20 показано одно из таких внутриамбарных распределений. Хотя это во всех отношениях сходно с пятнистым распределением частот аллелей по ареалу вида, но ведь все это происходит на площади 64×16 м. Было бы нелепым воображать, что мы наблюдаем здесь градиенты отбора. По этой причине нельзя делать выво-

Рис. 20. «География» аллелей, определяющих полиморфизм эстеразы у домовой мыши в половине амбара в Техасе (Силандер, 1970).

MM, *MS* и *SS* — генотипы по локусу *эстераза-3* 379 выловленных мышей. Контуры соответствуют 50 и 80%-ным изочастотным линиям по аллелю *s*.

дов о действии отбора на основании пятнистых и мозаичных распределений генных частот. Например, пятнистость географического распределения аллелей нескольких локусов домовой мыши как для разных районов в пределах Техаса, так и для более крупных областей в центральной части США в целом может оказаться всего лишь увеличенным во много раз повторением картины, наблюдавшейся в амбаре (Силандер, Янг и Хант, 1969).

То же самое относится к дифференциации полиморфизма у *D. ananassae* между разными группами островов Тихого океана при сходстве в пределах каждой группы (Джонсон, 1971). Результаты исследования, проведенного на этих островах, особенно хорошо соответствуют тому, чего следует ожидать по теории случайного дрейфа нейтральных мутаций при некоторой миграции между соседними островами и происходящем иногда рассеянии на большие расстояния.

Имеющиеся в настоящее время данные по отбору аллоферментной и серологической изменчивости, полученные при исследовании корреляций с внешними условиями, отрывочны и противоречивы. Отрицательные данные редки, потому что ученые обычно не сообщают в печати о том, что они пытались найти какой-нибудь коррелят аллельной изменчивости среди факторов внешней среды, но потерпели неудачу. В очень немногих случаях такие отрицательные данные носят достаточно общий характер, чтобы показаться заслуживающими внимания.

Отсутствие сколько-нибудь заметного снижения гетерозиготности на границах экологического ареала *Drosophila robusta* (Пракаш, 1973) или *D. willistoni* (Айала, Пауэлл и Добржанский, 1971), несмотря на заметное снижение полиморфизма по инверсиям в краевых популяциях, можно рассматривать как довод против селективного значения генной изменчивости, хотя, как я уже говорил выше (стр. 160), в этом нет необходимости. В нашей собственной работе мы искали, но не нашли сезонную изменчивость по аллоферментным локусам в Х-хромосоме и хромосомах II и IV у *D. pseudoobscura* из Строберри-Кеньон, хотя в таких низинных популяциях наблюдается сезонная изменчивость по инверсиям, так что существенные изменения во внешней среде, несомненно, происходили.

Однако имеется несколько сообщений о четких корреляциях. Берджер (1971) обнаружил удвоение частоты «медленного» аллеля локуса *α-gdh* в четырех популяциях *D. melanogaster* за 20 недель — от середины июня до середины ноября. Поскольку это явление наблюдалось в двух удаленных друг от друга местностях, в два разных года для одного и того же аллеля с размахом частот от 10 до 25%, его значимость почти несомненна. Для изменения с такой скоростью потребовались

бы селективные различия порядка 10% — очень высокое значение для одного локуса.

У мшанки *Schizoporella unicornis* Шопф и Гух (1971) обнаружили заметную клину по частоте одного из аллелей в локусе *лейцинаминопептидаза*, тянущуюся всего на 35 км от береговой линии и связанную с изменением температуры воды в августе на 6 °С. Она проходит параллельно длинной клине, идущей с севера на юг вдоль восточного побережья США от Массачусетса до Северной Каролины.

У муравья-жнеца *Pogonomyrmex barbatus* установлены более сложные отношения между частотой гена и окружающей средой (Джонсон и др., 1969). Аллельные частоты в двух эстеразных локусах и одном малатдегидрогеназном локусе и ряд переменных среды подвергались анализу методом главных компонент, при этом была обнаружена достоверная зависимость между частотой аллелей и сочетанием таких факторов, как количество осадков, температура и высота над уровнем моря.

Весьма убедительный пример описал Джонсон (1971) для пурпурного петушка *Anoplorchus purpurescens*, который живет в скалистой приливно-отливной зоне. Частота аллеля A^1 в локусе *лактатдегидрогеназа* меняется от 0,021 до 0,305 в пределах только трех градусов широты около пролива Пьюджета, однако у входа в пролив, где имеется сильная турбулентность и перемешивание воды, обнаружено заметное отклонение от клины. Коэффициент корреляции между частотой этого аллеля и августовской температурой поверхности воды был равен 0,69; между частотой аллеля и концентрацией кислорода летом — 0,71; между частотой аллеля и относительной частотой другого вида *A. insignis* — 0,96 (почти полная). Зависимость от температуры подтвердилась лабораторными исследованиями смертности при разных температурах.

Иногда зависимость между частотой аллелей и средой может ввести в заблуждение, если не все генетические факты приняты во внимание. На первый взгляд кажется, что аллельный состав по многим локусам у овса бородатого (*Avena barbata*) коррелирует с климатом (Клегг и Аллард, 1972; Хамрик и Аллард, 1972); в той части его ареала в Калифорнии, для которой характерно сухое жаркое лето, *A. barbata* почти мономорфен по пяти изученным ферментным локусам, тогда как в более прохладных и влажных районах он высокополиморфен по тем же локусам. В популяции, занимающей переходную зону, изменение условий микросреды от умеренных к засушливым на расстоянии менее чем 200 м сопровождается резким изменением частот аллелей. На самом засушливом участке растения мономорфны по «засухоустойчивым» аллелям, но на

участке с более умеренными условиями они высокополиморфны. Сходство между характером географического распределения частот и особенностями распределения по разным условиям обитания в одной местности трудно объяснить чем-нибудь, кроме гипотезы о прямом действии отбора, до тех пор пока мы не вспомним, что для *A. barbata* характерно почти полное самоопыление. В результате в популяции очень мало гетерозигот и, таким образом, рекомбинация фактически отсутствует. Из-за отсутствия рекомбинации аллели разных локусов ассоциированы друг с другом не случайно (см. гл. 6), поэтому отбор по любому локусу захватит все другие локусы данной хромосомы. Маловероятно, чтобы все пять случайно выбранных локусов у *A. barbata* имели отношение к адаптации в засушливых или умеренных условиях. Географическое распределение аллелей у этого самоопыляющегося вида скорее всего объясняется их сцеплением с одним или несколькими неизвестными локусами, которые и подвергаются отбору.

Переходя от прямых корреляций с градиентами условий среды к географическим клинам, можно сослаться на несколько исследований, имеющих отношение к данному вопросу. Гроссман, Коренева и Улицкая (1969) обнаружили у *D. melanogaster*, обитающей на юге Средней Азии, на Кавказе и в Европейской части СССР, корреляцию между высотой местности над уровнем моря и частотой аллелей в локусе *алкогольдегидрогеназа*. Частота аллеля *A* в горных местностях была 0,15—0,42, в предгорьях — 0,07—0,14 и на низменностях — 0,00—0,08.

Коэн и Расмуссен (1967) наблюдали резко выраженную широтную клину по частоте эстеразного аллеля *est-1*^{a} у рыбы *Catastomus clarkii*, обитающей в бассейне реки Колорадо. Частота аллеля линейно возрастала от 0,18 до 1,00 на территории, соответствующей 7,6 градуса широты.

Лабораторные исследования показали, что в этом случае критической переменной служит температура. Поскольку сток реки направлен с востока на запад, более северные широты в системе стока расположены не слишком высоко, так что основной переменной представляется температура. Остается неясным, насколько тщательно в данном случае исследователи произвели проверку других факторов среды в лабораторных условиях. Широтная клина для аллеля гемоглобина обнаружена у морского двустворчатого моллюска *Anadara trapezia* вдоль восточного побережья Австралии (О'Гоуэр и Никол, 1968). В норвежских популяциях трески также найдена клина по гемоглобину (Фриденберг и др., 1965).

Хотя перечисленные мною в последних нескольких абзацах исследования не исчерпывают всей литературы по данному вопросу, они близки к этому. Единственный вывод, который

можно из них сделать, состоит в том, что полиморфизм по электрофоретическим вариантам в некоторых случаях действительно подвергается отбору и что подобные случаи не *слишком* трудно обнаружить, поскольку круг исследователей, работающих в этой области, невелик и в их распоряжении было не очень много времени (первые сообщения о высокой гетерозиготности аллоферментов в природных популяциях появились несколько лет назад). Тем не менее такая разнообразная коллекция фактов сама по себе не может ответить на вопрос, сколько времени происходит отбор в природе.

ОТБОР В ЛАБОРАТОРИИ

Если отбор нельзя измерить или хотя бы выявить в природе, защитник отбора может отступить еще на один шаг и представить еще более слабое доказательство. Если бы можно было показать, что в лабораторных условиях отбор действует на тот или иной аллель полиморфного локуса, то это позволило бы считать, что замещение такого аллеля действительно имеет существенное значение для физиологии организма.

Хотя лабораторные условия, несомненно, далеки от природных, это не имеет значения для интересующей нас проблемы. Мы должны помнить, что, по мнению неоклассиков, все аллоферментные варианты и изменения других белков на самом деле представляют собой дикий тип, потому что морфогенетический, физиологический и поведенческий аппараты организмов нечувствительны к различиям, которые мы выявляем электрофоретическими или серологическими методами. Если бы удалось показать, что эти замещения генов имеют значение для организма в любой среде, в какой он может оказаться, или даже в любых стрессовых условиях, с которыми вид, по-видимому, довольно часто сталкивается, то это опровергло бы основы любой нейтралистской теории. Преимущество лабораторной работы заключается в возможности применять гораздо более чувствительные методы анализа, манипулировать внешними условиями и создавать оптимальные схемы эксперимента.

В лабораторных экспериментах таится только одна серьезная опасность, которую, очевидно, не учитывают некоторые исследователи. Если две хромосомы, несущие электрофоретически различные аллели, скажем E^F и E^S, перевести в гомозиготное состояние и скрестить эти гомозиготные линии для получения расщепляющегося потомства, то любые измерения приспособленности гомозигот и гетерозигот на самом деле будут измерениями эффектов гомозиготности и гетерозиготности целой хромосомы, а не аллелей маркерного локуса. Любой эксперимент, проводимый только с аллеями E^F и E^S, — это

просто слегка измененная схема репликации хромосом, обсуждавшаяся в гл. 3, и его результаты можно предсказать. В 99 случаях из 100 обе гомозиготы E^F/E^F и E^S/E^S будут менее приспособленными, чем гетерозигота E^F/E^S, потому что проявится инбредная депрессия всей хромосомы, которая могла бы одинаково легко возникнуть как за счет одного частично вредного рецессивного гена в каком-либо ином локусе каждой хромосомы, так и в результате сверхдоминирования в аллоферментных локусах.

Эту путаницу между эффектами аллоферментного маркера и всей хромосомы не удается разрешить, используя две или три хромосомы каждого типа в качестве основного материала. Так же мало поможет получение рекомбинантов между двумя линиями или возвратные скрещивания их с любой из исходных линий в течение ряда поколений. Для того чтобы разрушить первоначальную ассоциацию локусов, требуется гораздо больше времени, чем это обычно кажется. Допустим, ген расположен на расстоянии r сантиморганид от маркерного локуса. Ассоциация ρ между двумя локусами будет ослабевать экспоненциально, и у дрозофилы при отсутствии кроссинговера у самцов

$$\rho_t = \rho_0 e^{-rt/200}. \qquad (22)$$

После 10 поколений случайного спаривания ген, расположенный на расстоянии 5 сантиморганид от маркера, сохранит 78% первоначальной ассоциации. Для потери 50% ассоциации потребуется 35 поколений. Для локуса, отстоящего от аллоферментного маркера на 1 сантиморганиду, после 10 поколений сохранится еще 95% ассоциации, а для снижения этой корреляции до 50% потребуется 140 поколений. Поскольку у дрозофилы на одну сантиморганиду приходится около 100 цистронов, рандомизация генотипического фона для данного маркерного локуса с помощью нескольких или даже нескольких десятков поколений рекомбинации между двумя хромосомами — дело безнадежное.

Опыты по измерению отбора нужно проводить самое меньшее с десятком (а лучше с двумя десятками или более) независимо выделенных из природных популяций аллелей E^F и E^S. Опасность начинать опыт даже с двумя или тремя линиями по каждому аллелю отчетливо показана на рис. 21. Каждая лабораторная популяция была основана двумя или тремя линиями с аллелями mdh^F и mdh^S из природной популяции. Опыты проводили в четырех повторностях. В трех повторностях изменения частот были неустойчивыми с тенденцией, которой можно было ожидать при отсутствии отбора или слабом направляющем отборе. Однако в четвертой повторности частота mdh^F рав-

номерно и быстро снижалась, как это ожидалось для аллеля с резким проявлением при значительном отборе против гетерозигот. Ясно, что аллель mdh^F случайно ассоциирован с очень неблагоприятной мутацией в хромосомах основателей и что эта ассоциация ответственна за быстрый и равномерный отбор.

Для непосредственного наблюдения различий по приспособленности в лаборатории эти популяции помещают в различные условия и в течение длительного времени регистрируют происходящие в них изменения частот аллелей. На основании скорости и направления этих изменений в повторных популяциях можно оценить приспособленности и попытаться выявить наличие какой-либо существенной тенденции. К сожалению, некоторые эксперименты такого рода начинались с единичных инбредных линий и поэтому оказались бесполезными для обнаружения действия отбора на исследуемый ферментный локус. Эксперименты Берджера (1971) в этом отношении, видимо, наиболее показательны, так что я затрудняюсь объяснить их значение. Три локуса *mdh*, *adh* и *α-gdh* в повторных популяциях пришли к промежуточному равновесию (за исключением одной повторности, показанной на рис. 21), однако некоторые кривые в статье автора подтверждают важность уникальных сцеплений.

Ярбро и Койима (1967) наблюдали в последовательных поколениях *D. melanogaster* в популяционных ящиках умеренно быстрые, значимые изменения частот аллелей локуса *эстераза* в сторону промежуточного равновесия; однако эти популяции были основаны линиями, полученными из лабораторной популяции, которая в свою очередь была основана двумя инбредными линиями, содержавшимися в лаборатории в течение приблизительно 50 поколений. Трудно сказать, был ли наблюдаемый отбор следствием остаточных ассоциаций локуса *эстераза* с блоками генов, длина которых, по расчетам Хуанга, Сингха и Койимы (1971), составляла около 5 сантиморганид.

Мне известен только один убедительный пример эволюции частот аллоферментов в лабораторных популяциях. Джибсон (1970) обнаружил изменение частоты быстрого аллеля в локусе *алкогольдегидрогеназа* у *D. pseudoobscura* от 0,5 до 0,73 и 0,82 в двух повторностях после 18 поколений отбора на среде с добавлением этанола. В контрольных повторностях изменений не происходило.

В двух других экспериментах, поставленных специально для обнаружения эволюции частот аллелей в лабораторных популяциях, никаких изменений найдено не было. Ямазаки (1971), изучая полиморфизм сцепленного с полом эстеразного локуса, создал лабораторные популяции *D. pseudoobscura*, расщепляющиеся по одному быстрому и одному медленному аллелям. Все популяции были основаны 22 независимо полученными линиями

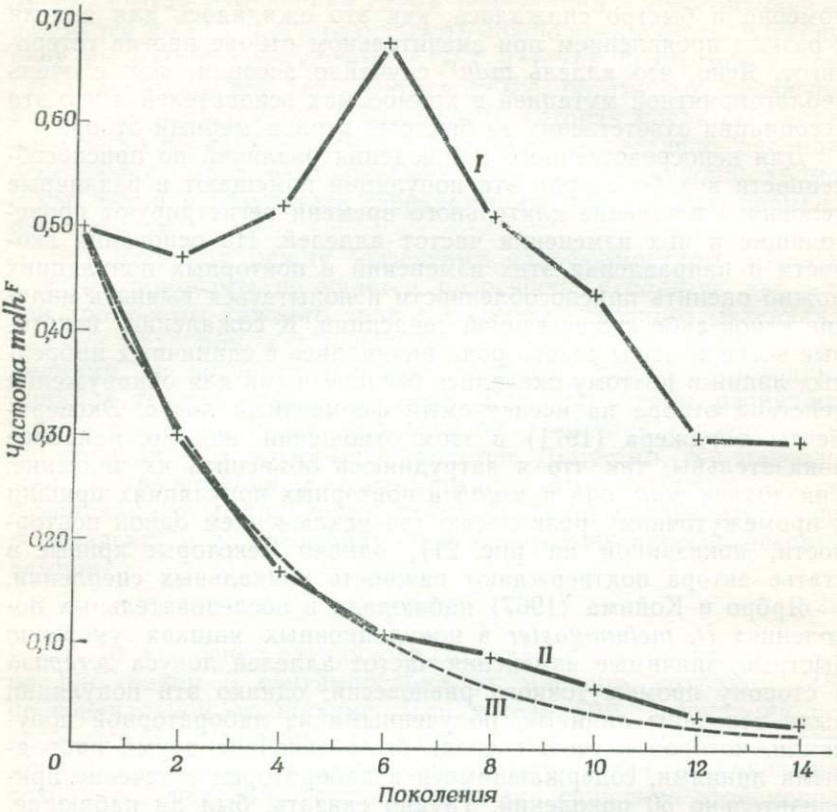


Рис. 21. Изменения частоты маркированных хромосом, полиморфных по локусу *mdh*, в двух идентичных модельных лабораторных популяциях *D. melanogaster* (по данным Берджера, 1971).

I и *II* — изменения частоты хромосом в двух популяциях; *III* — теоретически ожидаемое направление отбора при $W_{AA}=1$, $W_{Aa}=0{,}75$ и $W_{aa}=0{,}4$.

по каждому аллелю. Популяции с разными первоначальными частотами аллелей содержались при двух разных температурах и на двух разных питательных средах. За 3 года (25—30 поколений в зависимости от температуры) не было обнаружено ни одного случая сколько-нибудь существенного сдвига в частотах аллелей.

Параллельно с Ямазаки в Чикагской лаборатории на протяжении почти 5 лет наблюдали полиморфизм по локусу *pt-8* у *D. pseudoobscura*. Две повторные популяции с двумя разными первоначальными частотами при двух разных температурах выборочно обследовались в течение более чем 54 месяцев (40—

60 поколений); результаты приведены в табл. 47. За исключением ящика *V*, содержавшегося при 18 °С, в котором за последний год происходили заметные изменения, популяции спустя 5 лет имели фактически ту же частоту аллелей, что и в начале эксперимента. Сказать, что совсем ничего не произошло, нельзя. Частота аллеля $pt\text{-}8^{81}$ во всех четырех популяциях, содержавшихся при 25 °С, в середине опыта снизилась, но не синхронно с теми популяциями, в которых первоначально частота аллеля была высокая. В популяциях с низкой первоначальной частотой, *III* и *IV*, частота аллеля $pt\text{-}8^{81}$ снижалась одновременно, достигнув минимума после двух лет, но наступившее затем повышение частоты в популяции *III* было значительно больше, чем в популяции *IV*.

Таблица 47

Изменения частоты аллеля $pt\text{-}8^{81}$ у *D. pseudoobscura*

Время, мес	Частота аллеля в разных ящиках							
	25 °С				18 °С			
	II	*III*	*IV*	*V*	*VI*	*VII*	*VIII*
0	0,69	0,80	0,20	0,30	—	—	—	—
6	0,75	0,68	0,23	0,27	0,74	0,67	0,24	0,28
12	0,69	0,72	0,29	0,27	0,70	0,69	0,31	0,27
18	0,62	0,51	0,11	0,10	0,60	0,70	0,31	0,22
24	0,50	0,62	0,09	0,09	0,59	0,60	0,32	0,20
30	0,41	0,59	0,13	0,08	0,61	0,64	0,36	0,21
36	0,41	0,64	0,17	0,12	0,61	0,68	0,40	0,21
42	0,37	0,64	0,14	0,09	0,59	0,66	0,39	0,18
48	0,58	0,66	0,28	0,14	0,45	0,68	0,36	0,28
54	0,60	0,77	0,30	0,20	0,38	0,67	0,34	0,32

Некоторые флуктуации едва заметны, так как стандартная ошибка значений лежит между 0,02 и 0,04. Тем не менее различие между повторностями сохранялось после второго года наблюдений, и его, несомненно, можно считать реальным. Детально изучая эти изменения частоты во времени, можно было бы придумать множество интересных теорий, поскольку при оптимистическом подходе в любом длительном случайном ряде автокорреляций можно обнаружить сдвиги, циклы и другие закономерности. Эти данные нельзя использовать в качестве доказательств действия отбора.

Наблюдение за изменениями частоты аллелей в лабораторных популяциях — легкий, но отнюдь не самый чувствительный способ поисков доказательств отбора. Например, если приспособленность гомозигот равна 99% по сравнению с гетерози-

готами, то популяция с исходной частотой одного аллеля 0,8, а другого 0,2 будет приближаться к конечному равновесию с начальной скоростью 0,00097 за поколение, и по мере приближения к состоянию равновесия эта скорость будет снижаться. В чикагских популяциях такой отбор привел бы за 50 поколений к изменению частот генов всего лишь на 0,05 — изменение, которое прошло бы совершенно незамеченным.

Таблица 48

Относительная суммарная приспособленность, фертильность и жизнеспособность, вычисленные для девяти мутантных генотипов хромосомы IV *D. melanogaster* (Уилсон, 1972)

Генотип	Фертильность ±SE	Жизнеспособность ±SE	Суммарная приспособленность ±SE
$\frac{ss\ in}{ss\ in}$	0,49±0,13	0,64±0,05	0,31±0,04
$\frac{ss\ in}{ss\ ri}$	0,21±0,03	0,75±0,05	0,16±0,05
$\frac{ss\ ri}{ss\ ri}$	0,31±0,26	0,37±0,04	0,12±0,03
$\frac{ss^a\ in}{ss\ in}$	0,24±0,04	0,87±0,05	0,21±0,05
$\frac{ss^a\ in}{ss\ ri}$	1,00—	1,00—	1,00—
$\frac{ss^a\ ri}{ss\ ri}$	0,07±0,02	0,82±0,04	0,06±0,05
$\frac{ss^a\ in}{ss^a\ in}$	0,22±0,07	0,81±0,05	0,18±0,05
$\frac{ss^a\ in}{ss^a\ ri}$	1,32±0,15	0,94±0,05	1,23±0,05
$\frac{ss^a\ ri}{ss^a\ ri}$	0,14±0,06	0,91±0,06	0,13±0,05

Альтернативный путь состоит в попытках измерить один или несколько компонентов приспособленности при помощи анализа на жизнеспособность и плодовитость. В течение многих лет методологические подходы к оценке приспособленности не развивались. А это привело к тому, что исследователи, которые никогда не имели никаких шансов найти реальные различия при помощи своих экспериментов, сильно переоценивали возможности применявшихся ими методов оценки и при биологической интерпретации экспериментальных результатов допускались серьезные ошибки. Недавно в серии фундаментальных

работ, которые должны стать краеугольным камнем будущих экспериментальных исследований по оценке приспособленности, Праут (1965, 1969, 1971a) доказал, что́ можно, а чего нельзя выводить из разнообразных стандартных приемов, и разработал оптимальный метод оценки приспособленности. В частности, он показал, почему во многих экспериментах, в которых предположительно измеряли суммарную приспособленность, не учитывался такой компонент, как фертильность, и предложил оптимальные методы оценки жизнеспособности и фертильности по отдельности.

Эти методы были использованы в модельных экспериментах на дрозофиле (Уилсон, 1968, 1972; Праут, 1971a, b; Бундгаард и Крисченсен, 1972). Во всех этих работах показано, что в действительности компонент фертильности и у самцов и у самок имеет гораздо большее значение, чем жизнеспособность. Более того, стандартные ошибки оценок, вычисленные этими оптимальными методами, достаточно малы, чтобы можно было считать результаты надежными. В табл. 48 приведены оценки таких компонентов суммарной приспособленности, как фертильность и жизнеспособность, для девяти генотипов, расщепляющихся по двум мутантным маркерным локусам у *D. melanogaster* (Уилсон, 1972).

До сих пор методы Праута для измерения приспособленностей аллоферментов в лаборатории были использованы только Ямазаки (1971) при изучении локуса *эстераза-5* у *D. pseudoobscura*. Хотя Ямазаки затратил на эти исследования массу труда, оптимальные схемы не выявили значимых различий между генотипами ни по жизнеспособности, ни по фертильности у самцов или у самок, несмотря на то что наблюдаемые различия достигали 17% (табл. 49). При давлении отбора порядка 1% доказать его действие очень трудно.

Таблица 49

Оценки жизнеспособности, фертильности и суммарной приспособленности для аллоферментов эстеразы у *Drosophila pseudoobscura* (Ямазаки, 1971)

Компонент приспособленности	♀♀			♂♂	
	S/S	*S/F*	*F/F*	*S*	*F*
Жизнеспособность	1,0245±0,1682	1,00	1,0364±0,1371	1,00	1,0551±0,2565
Плодовитость	1,1048±0,2345	1,00	1,1308±0,2392	1,00	0,9655±0,1855
Суммарная приспособленность	1,1319±0,1520	1,00	1,1720±0,1932		

Уиллс и Никольс (1971, 1972) обнаружили довольно тонкие различия в локусе *октанолдегидрогеназа* у *D. pseudoobscura*, но самый интересный аспект их результатов состоял в том, что различия в жизнеспособности можно было наблюдать только при наличии в среде октанола, причем в физиологически неродственном локусе *эстераза-5* различий не обнаруживалось. Кроме того, эти различия нельзя было продемонстрировать на гетерозиготном генотипическом фоне.

Цакас и Кримбас (1970) показали, что особи *Dacus oleae*, несущие активный аллель в одном из эстеразных локусов, гораздо устойчивее к инсектицидам диметоатам, а особи, гетерозиготные по аллоферментам другого эстеразного локуса, обладают во взрослом состоянии большей подвижностью.

В общем и целом данные, касающиеся отбора по аллоферментным локусам в лабораторных условиях, не слишком обширны и малоубедительны. Ямазаки, которому принадлежит наиболее тщательно спланированное и контролируемое исследование, не сумел обнаружить действие отбора. Следует, однако, иметь в виду, что в таких исследованиях возникают труднопреодолимые статистические проблемы, не позволяющие заметить отбор на уровне нескольких процентов.

ОТБОР, ЗАВИСЯЩИЙ ОТ ЧАСТОТЫ

Классические модели отбора приписывают генотипу A_iA_j некоторую фиксированную приспособленность W_{ij} и на основании этого допущения переходят к построению теоретических ожиданий. Однако нет оснований предполагать, что приспособленность фиксирована, даже если физические факторы среды постоянны. В самом деле значение W_{ij} не фиксировано в модели отсекающего отбора, потому что по мере изменения состава популяции относительная вероятность того, что два генотипа пройдут точку отсечения, является функцией распределения популяции и положения точки отсечения. Таким образом, приспособленности *зависят от частоты* и должны быть записаны в виде $W_{ij}(g)$, где g — некоторое описание генотипического состава популяции.

Общая теория отбора, зависящего от частоты, создавалась С. Райтом (1949), Левонтином (1958), Фишером (1958) и рядом других ученых. Для нас самый важный ее теоретический вывод состоит в том, что устойчивое равновесие генных частот возможно без гетерозиса и даже при менее приспособленной гетерозиготе. Особенно интересен, с нашей точки зрения, случай, когда самый редкий генотип имеет наибольшую приспособленность. При этом частота редкого аллеля увеличивается, но он не закрепляется в популяции, потому что, как только он

станет обычным, приспособленность его носителей снижается и отбор начинает благоприятствовать другим аллелям. Ясно, что эта схема ведет к устойчивому равновесию.

Преимущество редкого генотипа — привлекательная гипотеза, поскольку она одним ударом решает дилемму генетического груза и инбредной депрессии. Если приспособленность гомозигот — убывающая функция частоты, то при равновесии различий по приспособленности может совсем не быть, а тем самым не будет и генетического груза, но останутся сильные различия по приспособленности вдали от точки равновесия, так что устойчивость сохраняется. Например, возьмем приспособленности

$$\begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ 2(1-p) & 1 & 2(1-q) \end{array}$$

Если популяция состоит только из особей AA, то $p=1$ и приспособленности равны 0, 1 и 2. Напротив, если популяция состоит из одних только генотипов aa, то приспособленности равны 2, 1 и 0. Но при равновесии $p=q=0{,}5$ и приспособленность всех генотипов равна 1.

В общем такая модель отбора допускает произвольно малую дисперсию приспособленности при равновесии, но произвольно большую селективную силу, сдвигающую популяцию к равновесию. Проблема инбредной депрессии разрешима, потому что в эксперименте с измерением инбредной депрессии в условиях конкуренции, подобном экспериментам Сведа и Айалы (1970), множественная гомозигота в смеси конкурентов имеет промежуточную частоту и, таким образом, промежуточную относительную приспособленность, тогда как в нормально расщепляющейся популяции случайная редкая множественная гомозигота будет иметь очень высокую приспособленность.

Может показаться, что такая специализированная модель приспособленности вряд ли приложима к огромному числу полиморфизмов, однако ее можно оправдать, исходя из простейших экологических соображений: если ресурсы ограничены и каждый генотип использует их несколько отличным от других образом, то особи данного генотипа сильнее конкурируют между собой, чем с особями других генотипов, экологически слегка смещенных (Густафссон, 1953). Но если данный генотип — злейший враг самому себе, то его приспособленность начнет уменьшаться, как только он станет более обычным в популяции. Трудность, связанная с этим объяснением, состоит в том, что оно предполагает необычайную сложность пространства ресурсов, так что каждый генотип, в сущности, использует несколько отличную от других нишу и конкуренция за это сложное пространство ресурсов становится критическим для

вида. Это довольно экстремальная гипотеза, хотя, возможно, не в большей мере, чем постулирование гетерозиса по большинству локусов.

Мы располагаем обширными данными по отбору, зависящему от частоты; такой отбор происходит, в частности, по жизнеспособности личинок, конкурирующих за ресурсы. Левен, Павловская и Добржанский (1954) показали, что относительные приспособленности инверсионных кариотипов в лабораторных популяциях *D. pseudoobscura* сильно зависят от структуры других конкурирующих с ними кариотипов и их соотношения; такое же явление Списс (1957) обнаружил у *D. persimilis*. Левонтин (1955), Левонтин и Мацуо (1963) показали, что жизнеспособность личинок *D. melanogaster* варьирует в зависимости от соотношения разных генотипов в смешанной популяции, и в некоторых случаях чем реже встречается генотип, тем выше его относительная жизнеспособность. Подобное облегчающее сохранение явление известно и у растений (де Вит, 1960; Харпер, 1968). Описано также много примеров у насекомых (обзор см. Добржанский, 1970).

Самое поразительное — это эффект спаривания меньшинства у дрозофилы (Пети, 1958; Эрман, 1967; Списс, 1968). При конкуренции самцов двух типов за самок в специальном испытательном приборе преимущество имеет редкий тип. Преимущество проявляется независимо от того, обладают ли самцы более редкого типа генетическими отличиями или же они просто были выращены в других условиях, чем их более обычный конкурент. Поскольку этот эффект зависит от каких-то обонятельных сигналов, он может играть особенно важную роль в усилении миграции или предотвращении инбридинга, так как благоприятствует самцам, которые были выращены в местах с иным составом пищи. Некоторого общего внутрипопуляционного преимущества для редких самцов почти любого генотипа существовать не может хотя бы по одному тому, что *каждый* самец в популяции с 10%-ной гетерозиготностью и 40%-ным полиморфизмом генотипически редок!

Недавно Койима и его сотрудники представили ряд данных, свидетельствующих о действии отбора, зависящего от частоты, на полиморфизм по аллоферментам, который поддерживается благодаря более высокой приспособленности генотипов, составляющих меньшинство. Первое сообщение касается относительной жизнеспособности гомозигот и гетерозигот по аллелям локуса *эстераза-6* у *D. melanogaster* (Койима и Ярбро, 1967). Однако оценка приспособленности методом сравнения частот взрослых особей с ожидаемыми на основании частот аллелей в предыдущем поколении была точно такой, против которой предостерегал Праут (1965), предсказывая появление именно

этой формы отбора, зависящего от частоты, как присущего методу артефакта. Во втором эксперименте с проверкой тех же гипотез, проведенном на локусе *алкогольдегидрогеназа* с учетом компонента фертильности (для чего использовали самок, плодовитость которых была оценена перед спариванием), также наблюдалось снижение жизнеспособности с увеличением частоты (Койима и Тобари, 1969).

Данные по локусу *эстераза-6* в дальнейшем получили свое развитие в опытах с «кондиционированной» средой (Хуанг, Сингх и Койима, 1971). Личинок одного из трех генотипов *FF*, *FS* и *SS* выращивали на свежей культуральной среде и затем убивали прямо в среде замораживанием. Затем на эту «кондиционированную» среду помещали определенное число личинок того же или иного генотипа и учитывали долю выживших. Результаты приведены в табл. 50. Жизнеспособности выражены относительно гетерозигот, выращенных на убитых гетерозиготах. Полученный эффект, который Койима (1971) объявил весьма общим, конечно, очевиден. Однако Ямазаки (1971) не смог обнаружить его у *D. pseudoobscura*, а Левонтин и Мацуо наблюдали его в своих экспериментах далеко не всякий раз.

Таблица 50

Жизнеспособность трех генотипов по локусу *эстераза-6* у *Drosophila melanogaster*, выращивавшихся на «кондиционированной» среде (по данным Хуанга, Сингха и Койимы, 1971)

Испытанные генотипы	Генотипы, использованные для кондиционирования		
	FF	FS	SS
FF	0,923±0,053	1,068±0,056	1,130±0,058
FS	1,090±0,057	1,000±0,057	1,087±0,057
SS	1,146±0,059	1,078±0,057	0,928±0,053

В настоящий момент значение этого потенциально мощного стабилизирующего явления находится под сомнением. Оно страдает от того же самого парадокса, что и преимущество меньшинства при спаривании. Хотя особи $est\text{-}6^F/est\text{-}6^F$ могут быть обычными по этому локусу, по другим локусам они остаются редкими, и нетрудно видеть, как среда, особенно пробирки с кормом у дрозофилы, может подразделяться настолько тонко и по столь многим параметрам, что в отношении большинства полиморфных локусов создается возможность экологического смещения. Проблема эта фактически зависит от количества имеющейся информации, и единственный вклад гипотезы

отбора, зависящего от частоты, в ее решение состоит в том, что она перенесла эту проблему с распределения генотипов (генетического груза) на распределение экологических ниш.

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ IN VITRO

Селекционист может отступить от непосредственного измерения приспособленности в природе еще на один шаг. Гипотеза неоклассиков — нейтралистов в конечном счете основывается на априорных доказательствах, связанных с физико-химическими свойствами белковых молекул. При реконструкции трехмерной структуры белка показано, что большинство заряженных аминокислот находится на поверхности, в то время как внутренняя часть молекулы состоит из плотноупакованных гидрофобных групп. Металлсодержащие коферменты связаны именно с внутренней частью молекулы; там же локализован и активный центр фермента, осуществляющий связь с субстратом. Кроме того, в процессе эволюции большинство замещений происходит на поверхности молекулы, где стереоспецифичность незначительна (Диккерсон, 1971). И наконец, разные молекулы, такие, как протеазы, α-химотрипсин, трипсин, эластон и тромбин, локусы которых, очевидно, произошли от общего предкового гена в результате дупликаций и которые могут отличаться друг от друга по 50—70% аминокислотных участков, устойчиво сохраняют свою трехмерную структуру и конформацию активного центра (Хартли, 1970).

Поэтому неоклассическая — нейтральная гипотеза предсказывает, что подавляющее большинство замещений, расщепление которых наблюдается в популяциях, будет происходить на поверхности молекулы, где они не оказывают влияния на физико-химические свойства ферментов. Отсюда следует, что по кинетике такие ферментные варианты не отличаются друг от друга; вот почему они селективно нейтральны. Следовательно, для обоснованного наступления на гипотезу нейтральности следовало бы показать, что кинетика у разных ферментных вариантов на самом деле различна. Если бы бóльшая часть аллоферментных вариантов заметно отличалась по своей кинетике in vitro, было бы трудно, хотя и возможно, утверждать, что тем не менее *организм* не может обнаружить различия между ними. Этот факт, конечно, поставил бы неоклассическую гипотезу в затруднительное положение. И наоборот, если мы не можем обнаружить кинетические различия, то это еще ни о чем не говорит, поскольку требования, предъявляемые к функции молекулы in vivo, безусловно, гораздо сложнее, чем in vitro.

Какими же данными мы располагаем? В ряде исследований активности аллоферментных аллелей выявлены существенные

отличия, иногда коррелирующие с клинами в природе. Например, Коэн (1969) при изучении клины полиморфизма эстеразы у *Catostomus clarkii* измерял общую активность фермента при низкой и высокой температуре; у гомозигот по «северному» аллелю I^b активность при низкой температуре была в 10 раз выше, чем у гомозиготы по «южному» аллелю I^a или у гетерозиготы. Однако при 37 °С у гомозигот наблюдалась обратная картина, а гетерозиготы имели промежуточную активность. Последний результат, если он правильный, поразителен, так как фермент не образует гибридных димеров и поэтому гетерозиготы представляют собой просто механическую смесь двух альтернативных молекулярных форм.

Таким же образом показано, что резко выраженная, проходящая с севера на юг клина полиморфизма по лактатдегидрогеназе у пимефалеса (*Pimephales promelas*) соответствует активности фермента in vitro (Меррит, 1972). Обе гомозиготы и гетерозигота имеют идентичные K_M, которые возрастают линейно с температурой до тех пор, пока при 25 °С значение K_M гомозиготы F/F не начнет возрастать гораздо быстрее, что означает утрату способности связываться с субстратом. Это соответствует частотной клине от $p_F = 1{,}00$ в Северной Дакоте к $p_F = 0$ в Оклахоме.

У человека для ряда ферментов выявлена дифференциальная активность по полиморфным аллоферментам. Например, активности трех вариантов кислой фосфатазы находятся в отношении 1 : 1,5 : 1. Две формы 6-фосфоглицератдегидрогеназы дают отношение 1 : 1,15, формы А и В глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — отношение 1 : 1,25, формы аденилаткиназы — 1 : 1,5 (см. обзор Модиано и др., 1970).

Кроме нормальных различий по кинетике, у некоторых электрофоретических вариантов изменяется стабильность или растворимость при нагревании или изменении концентрации ионов. Например, серповидноклеточная анемия связана с нерастворимостью окисленной формы молекулы гемоглобина S. Как гемоглобин S, так и умеренно вредный гемоглобин С представляют собой варианты, обусловленные замещениями в шестом положении на поверхности белка. Три аллеля кислой фосфатазы эритроцитов человека продуцируют белки, располагающиеся по устойчивости к нагреванию в следующем порядке: $p^A < p^B < p^C$, который сохраняется и для их активностей при нормальной температуре (Лаффман и Харрис, 1967). Аллоферменты щелочной фосфатазы плаценты также отличаются по теплоустойчивости: наиболее устойчивый фермент в 3—5 раз более устойчив, чем наименее устойчивый (Томас и Харрис, 1972).

У *D. melanogaster* быстрый и медленный аллели локуса *алкогольдегидрогеназа* отличаются не только по активности, но и по индуцибельности и устойчивости к нагреванию (Джибсон, 1970), что ведет к замечательным результатам, представленным в табл. 51. Гомозигота *F/F* отличается не только самой высокой ферментативной активностью, но ее относительная активность еще возрастает при содержании личинок на среде с добавлением этанола.

Таблица 51

Специфические активности алкогольдегидрогеназы в экстрактах из нормальных личинок, в экстрактах после содержания при +40 °С в течение 10 мин и в экстрактах из личинок, выращенных на среде с добавлением 6%-ного этанола (Джибсон, 1970)

Генотип	Экстракт из нормальных личинок	Экстракт после нагревания	Экстракт из личинок, выращенных на среде с этанолом
F/F	8,5±0,33	1,2±0,092	12,4±0,57
F/S	5,4±0,32	2,0±0,108	6,8±0,23
S/S	2,9±0,13	1,5±0,188	3,5±0,23

Гетерозигота более устойчива к изменениям температуры, чем любая из гомозигот. Такой гетерозис непосредственно на молекулярном уровне характерен для мультимерных ферментов. Однако маловероятно, что мономерные ферменты проявляют такой же гетерозис, поскольку их гетерозиготы — это простая смесь двух молекулярных форм. Следует, однако, воздержаться от предположений, что даже димерные ферменты будут часто проявлять гетерозис на молекулярном уровне. Латтер (1972) показал, что у *D. pseudoobscura* и человека средняя гетерозиготность по полиморфным ферментам почти идентична как для не образующих гибридного фермента (0,23), так и для образующих его (0,22).

Балмер (1971) сделал интересное наблюдение, что если у *D. pseudoobscura* в локусах с множественными аллелями имеются обычные и редкие аллели, то редкие аллели всегда обнаруживаются по краям электрофореграммы, а обычные — в середине. Неслучайность такого распределения статистически достоверна ($P<10^{-4}$). Хотя Балмер рассматривает такое расположение аллелей по подвижности как указание на действие отбора, его можно объяснить с помощью простейшей классической гипотезы. Допустим, что между близкими по подвижности классами происходят одноступенчатые мутационные замены и все наблюдаемые аллели селективно нейтральны; в таком случае стационарное распределение будет иметь моду,

соответствующую одному из промежуточных аллелей. Медленные, промежуточные и быстрые аллели при равной частоте мутирования между *S* и *M* и *M* и *F* придут в равновесие с частотами 0,29 : 0,42 : 0,29. Посредством подгонки относительной частоты мутирования в прямом и обратном направлениях можно получить любое наблюдаемое отношение.

Изучение кинетики ферментов и измерение стабильности все чаще и чаще показывает, что при полиморфизме замещения аминокислот вызывают функциональные различия. Табл. 52 отражает современное состояние изучения полиморфизма по электрофоретической подвижности у человека. Из 23 ферментов у 15 обнаружены аллоферменты с различной активностью, обусловленной либо изменениями кинетики, либо различной устойчивостью. Остальные 8 в основном еще не исследованы. Преобладающее число данных указывает на то, что замещения, обнаруживаемые в виде аллоферментных полиморфизмов, действительно приводят к функциональным различиям у ферментов. Даже те происходящие в процессе эволюции замещения, которые сначала рассматривались как нейтральные (например, замещения у цитохрома *c*), могут вызвать функциональное различие, поскольку они, как известно, изменяют способность молекулы связывать ионы (Барлоу и Марголиаш, 1966).

Таблица 52

Количественные эффекты полиморфных аллоферментов у человека (Харрис, 1971)

Количественные различия между обычными фенотипами обнаружены	Сообщения о количественных различиях отсутствуют
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	Аденозиндезаминаза
Кислая фосфатаза эритроцитов	Пептидаза D (пролидаза)
Фосфоглюконатдегидрогеназа	Панкреатическая амилаза
Аденилаткиназа	Пепсиноген
Щелочная фосфатаза плаценты	Глутаматоксалаттрансаминаза
Пептидаза A	Фосфоглюкомутаза
Пептидаза C	локус pgm_1
Галактозо-1-фосфатуридилтрансфераза	локус pgm_3
Глутатионредуктаза	
Ацетилтрансфераза печени	
НАД-нуклеозидаза эритроцитов	
Амилаза слюны	
Холинэстераза сыворотки	
локус E_1	
локус E_2	
Алкогольдегидрогеназа	
локус adh_2	
локус adh_3	

Конечно, можно возразить, что физиологический аппарат организма не способен выявлять различия в активности между аллоферментами, показанные in vitro, или что они настолько компенсированы, что изменчивость такого порядка не отражается на приспособленности. Возможно, что наши лабораторные методы гораздо чувствительнее, чем природа. Если в организме обычно имеется избыток фермента, так что реакции лимитируются только количеством субстрата, то изменения ферментативной активности не должны отражаться на цепях биохимических реакций. Это обычная модель доминирования, и если какой-либо аллель с резким проявлением (например, леталь или полулеталь) рецессивен, то это потому, что организм вполне может обходиться только половиной нормального количества фермента. Если рассуждать таким образом, то одна гомозигота по аллоферменту должна обладать приблизительно половиной активности другой, прежде чем разница в активности начнет сказываться на приспособленности даже у гомозигот.

Однако приверженцы неоклассической гипотезы могут использовать этот довод только с большой натяжкой, так как краеугольным камнем их теории вплоть до настоящего времени оставалось именно представление о том, что рецессивность вредных мутаций нельзя считать полной и аллели с небольшим вредным эффектом даже менее рецессивны, чем аллели с резко выраженным вредным эффектом. Они всячески стремились представить экспериментальные доказательства частичного доминирования вредных генов, и в некоторых случаях им это, по-видимому, удалось, хотя сторонники балансовой гипотезы пытались подвергнуть сомнению эти данные (стр. 82). Ирония сложившегося сейчас положения заключается в том, что обе партии хотели бы теперь занять в отношении этих экспериментов позиции, прямо противоположные их прежним взглядам.

Мы должны остерегаться бездумных предположений относительно зависимости между дозой гена, концентрацией фермента и физиологической чувствительностью. Неверно считать, что доминирование — это просто результат избытка фермента, продуцируемого диким типом для обеспечения защиты против функциональных нарушений, вызванных генотипической или внешней средой.

Примером сложной зависимости, существующей между стрессовыми условиями, доминированием и замещениями аллелей, служат эксперименты, проведенные Сангом и Мак-Дональдом (1954) на мутации, затрагивающей число глазных фасеток у дрозофилы. Мутация *ey* в обычных условиях полностью рецессивна и приводит к уменьшению числа фасеток; их число уменьшается также под влиянием возрастающих концентраций метабората натрия. Рис. 22 показывает зависи-

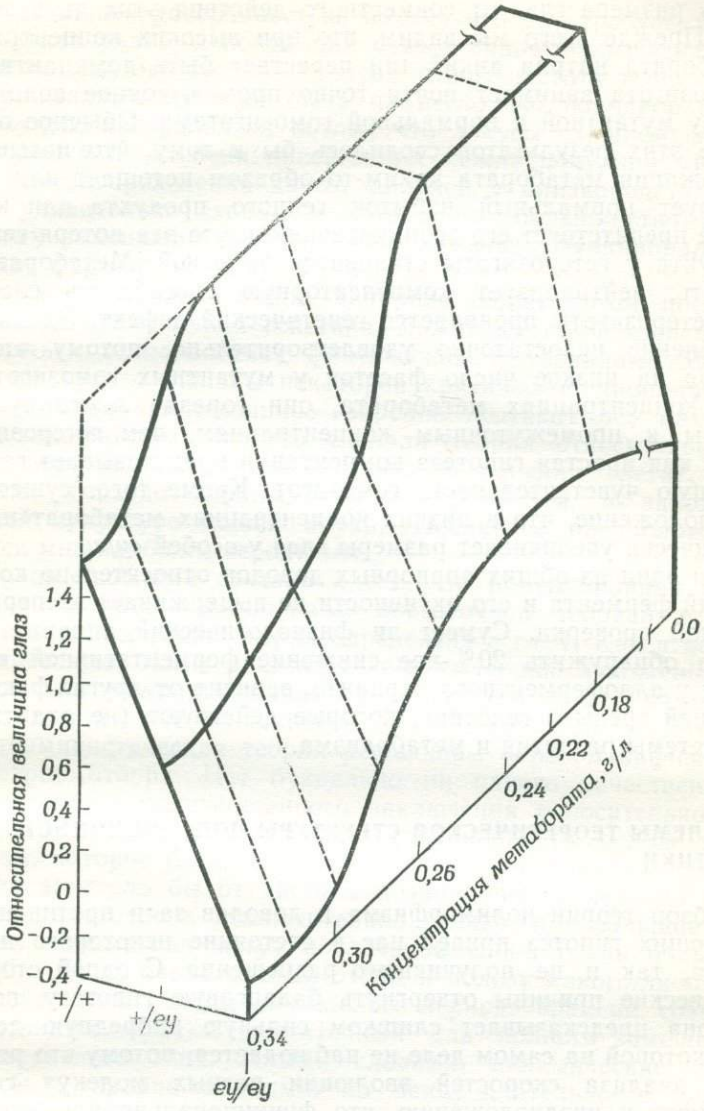


Рис. 22. Влияние различных концентраций метабората натрия на относительные размеры глаз у дрозофилы, принадлежащей к трем разным генотипам +/+, +/*ey*, *ey*/*ey* (Санг и Мак-Дональд, 1954).

мость размера глаз от совместного действия этих двух факторов. Прежде всего мы видим, что при высоких концентрациях метабората натрия дикий тип перестает быть доминантным и гетерозигота занимает почти точно промежуточное положение между мутантной и нормальной гомозиготами. Обычное объяснение этих результатов сводилось бы к тому, что повышение содержания метабората каким-то образом истощает или инактивирует нормальный избыток генного продукта или как-то иначе препятствует его возникновению и что эта потеря генного продукта у гетерозиготы становится заметной. Метаборат, так сказать, нейтрализует компенсаторную способность системы, и у гетерозиготы проявляется генетический дефект. Однако это объяснение недостаточно удовлетворительно, потому что, несмотря на низкое число фасеток у мутантных гомозигот при всех концентрациях метабората, они гораздо *менее* чувствительны к промежуточным концентрациям, чем гетерозиготы, тогда как простая гипотеза компенсации предсказывает гораздо бо́льшую чувствительность гомозигот. Кроме того, существует предположение, что в низких концентрациях метаборат натрия фактически увеличивает размеры глаз у особей *ey/ey*.

Ни один из общих априорных доводов относительно концентраций фермента и его активности не выдерживает экспериментальной проверки. Сумеет ли физиологический аппарат организма обнаружить 20%-ное снижение ферментативной активности у аллоферментного варианта, зависит от других факторов внешней среды и генотипа, которые действуют (не аддитивно) на системы развития и метаболизма.

ПРОБЛЕМЫ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕНЕТИКИ

Обзор теории полиморфизма и доводов за и против конкурирующих гипотез привел нас в состояние некоторого напряжения, так и не получившего разрешения. С одной стороны, есть веские причины отвергнуть балансовую гипотезу, потому что она предсказывает слишком сильную инбредную депрессию, которой на самом деле не наблюдается; потому что результаты анализа скоростей эволюции разных молекул сильно склоняют к предположению, что функционально наименее существенные молекулы эволюционируют гораздо быстрее; потому что гетерозиготность, по-видимому, нечувствительна к экологическим ограничениям и потому что обнаружить отбор в действии оказалось крайне трудно. С другой стороны, гипотеза, отстаивающая нейтральность установившейся изменчивости и большинства замещений аминокислот, также злоупо-

требляет нашей доверчивостью, потому что она требует, чтобы мы считали размеры популяций у всех видов фактически одинаковыми; потому что она требует, чтобы частота возникновения адаптивных мутаций была на несколько порядков ниже, чем частота нейтральных; потому что локусы слишком сильно различаются по степени дивергенции между популяциями; потому что распределения частот аллелей у близкородственных видов удивительно сходны и потому что большинство полиморфных замещений действительно изменяет функциональные свойства ферментов.

Каким же образом такое обширное теоретическое построение, как популяционная генетика, может до такой степени не справляться с имеющимся фактическим материалом? Может быть, мы просто лишены некоторой критической проницательности, которая как внезапное озарение поставит все на свои места, подобно тому как это сделала теория относительности с противоречивыми данными о распространении света? Или проблема гораздо глубже, чем мы полагаем, и заложена в самой структуре нашей науки? Последнее предположение кажется мне наиболее вероятным.

Первая проблема связана с тем, что популяционная генетика не является *эмпирически достаточной* теорией в том смысле, в каком такая теория определена в гл. 1. Как в детерминистическую, так и в стохастическую теорию заложены параметры и комбинации параметров, которые нельзя измерить с необходимой степенью точности.

Детерминистическая теория решающим образом зависит от параметров отбора. Нет буквально ни одного качественного или ощутимого количественного заключения относительно генетической структуры популяции, сделанного на основе этой гипотезы, которое было бы чувствительно к небольшой миграции или зависело бы от частоты возникновения мутаций. Однако влияние отбора исключительно велико, и небольшие нарушения параметров могут повлечь за собой очень большие различия. Даже очень слабый отбор в пользу какого-либо аллеля, действуя в течение длительного периода времени, создает кумулятивный эффект, достаточный для полного замещения первоначального гена. Иными словами, динамические силы могут быть крайне слабыми, но ввиду длительности сроков исходное и конечное состояния данного исторического процесса могут быть совершенно различными.

В то же время разрешающая способность наших статистических методов очень низкая, и это неизбежно, потому что мы считаем, а не измеряем. Никакой технический прогресс не может изменить того факта, что при идеальных условиях стандартная ошибка никогда не будет меньше $\sqrt{(pq/N)}$. Таким

образом, если мы хотим быть уверенными на 95% в том, что нам известна частота некоторого события с точностью до 2% ее истинного значения, выборка должна состоять из не менее чем 10 000 наблюдений. На самом деле с учетом экспериментальной ошибки число наблюдений должно быть еще больше. Теория, в которой параметрами и переменными служат частоты или их отношения, всегда связана с ошибкой в пределах дисперсии биномиального распределения. Для того чтобы точно измерить эти переменные и параметры, приходится затрачивать огромные усилия, а это, конечно, нельзя делать все время. Мы должны отказаться от идеи прямого измерения селективных различий порядка 1%, а для большинства локусов, если мы усредним по всем остальным генам, вероятно, и величина 1% слишком велика.

Со стохастической гипотезой дело обстоит гораздо хуже. По своей природе она предсказывает не отдельные события, а только распределения и средние. В популяционно-генетической теории, которая формально во многом сходна с теорией диффузионных процессов, распределения и их моменты оказываются в сильной зависимости от отношения средней тенденции к дисперсии, оценивающей разброс, вызванный случайными факторами. Поскольку дисперсия, которую обычно рассматривают, возникает из конечности величины популяции, она пропорциональна $1/N$. Таким образом, в стохастической гипотезе снова и снова появляются такие количественные показатели, как $N\mu$, Nm и Ns — произведения величины популяции и детерминистических сил мутационного процесса, миграции или отбора. Детерминистические параметры μ, m и s очень малы, но мы не знаем, насколько они малы. Мы даже не знаем порядка этих величин, хотя частота мутирования для определенных классов аллелей нам известна более точно, чем величина миграции или отбора. Частоту возникновения мутаций мы можем измерить в лаборатории при заданных условиях, тогда как миграция и отбор — параметры природных популяций, особенно миграция, которая вне природной обстановки не имеет смысла. Равным образом N очень велика, и ее можно измерить только «тавтологически», т. е. используя те самые генетические переменные, которые она должна предсказывать, и некоторые допущения относительно других количественных показателей. Даже такие тавтологические оценки N связаны с вычислением величины, обратной величине разности между очень малыми числами, которые сами имеют огромные экспериментальные ошибки (Добржанский и Райт, 1941; Райт, Добржанский и Хованиц, 1942). Кроме того, предсказания стохастической гипотезы сильно зависят от величины Nm, Ns и $N\mu$. Самое большее, на что способна такая гипотеза, — это предупредить нас, что мы

не должны ничему удивляться, и предостеречь от мысли, что наши наблюдения можно объяснить только каким-то единственным образом.

Вторая проблема заключается в том, что популяционная генетика — это теория, рассматривающая равновесное состояние. Хотя в детерминистической теории мы действительно имеем динамические законы, а для некоторых случаев стохастической теории можем описать динамику функций распределения, в практических приложениях мы пользуемся только равновесными положениями и стационарными распределениями. Равновесные положения сводят на нет историю. Природа равновесной точки состоит в том, что все пути в динамическом пространстве ведут к ней (по крайней мере локально), так что частная история изменения теряет значение, и раз уж система пришла к равновесию, от исторической информации не остается никакого следа.

Генетики-эволюционисты стараются освободиться от элементов истории в своих объяснениях. Это желание отчасти исходит из глубоко укоренившихся социально-политических убеждений относительно устойчивости, характерных для современной стадии социального и политического развития Запада. Это стремление к стабильности было совершенно чуждо умонастроениям середины XIX в., когда успешная буржуазная революция привела к развитию понятий о прогрессе и к направленному поиску в научных теориях. Однако, как только буржуазная революция укрепилась, понятия о прогрессе и секулярные изменения уступили место темам устойчивости и равновесия в ряде естественных и социальных наук.

Изгнание исторического подхода в популяционной генетике почти неизбежно, потому что у этой науки нет исторической летописи. Некоторые селекционисты пытаются объяснить полиморфизм групп крови у человека как реликт происходившего в прошлом отбора. «Группы крови в прошлом имели адаптивное значение, — говорят они, — но условия существования человека изменились настолько, что отбор прекратился». Возможно, такое объяснение и справедливо, но доказать его справедливость нельзя. Однако этого недостаточно для того, чтобы отвергнуть его. Многие явно парадоксальные черты нашей проблемы, вероятно, целиком обусловлены тем, что исторические явления объясняются на основе равновесного состояния.

В качестве примера рассмотрим частоты групп крови системы АВ0 в Англии и Ирландии. Свыше 50% жителей восточной части и юга Англии имеют группу А, а на севере и на западе ее частота понижается, достигая в западной части Ирландии 25%. Группы В и АВ имеют противоположную тенденцию, повышаясь от 8% на востоке и на юге до 18% в Шотландии, Уэльсе и Ир-

ландии. Если бы мы имели дело с дрозофилой, мы попытались бы объяснить все это с точки зрения равновесия генотипа с такими факторами среды, как температура, количество осадков и т. п. Но мы знаем, что на самом деле эти распределения — реликты четырех крупных вторжений и переселений, имевших место за последние 100 поколений, начиная с людей добронзового века и кончая викингами и их внуками.

Примером того, как историческое объяснение может оказаться альтернативой теории, исходящей из стационарного состояния популяции, служит исследование частот вариантов гемоглобина у человека, проведенное Хэйхом и Смитом (1972). Чтобы объяснить нехватку вариантов в интервале частот между 10^{-2} и 10^{-3} и наличие среди всех имеющихся в настоящее время аллелей 5% таких, существование которых предсказывает гипотеза нейтральности мутаций и дрейфа, они предложили две альтернативы. Согласно одной из них, эволюция гемоглобинов была адаптивной. Согласно другой, человечество прошло в недавнем прошлом через период резкого снижения численности, продолжавшийся $2N$ поколений. Например, если N равно 10 000, то период прохождения «бутылочного горлышка» должен был длиться 20 000 поколений, или 400 000 лет, и окончиться примерно 600 поколений, или 12 000 лет, назад.

Динамика изменения частот генов несет в себе историчность сложного характера. Если колебания внешней среды сопровождаются изменением селективных сил, то изменения частоты генов будут описываться сложной извилистой кривой. Однако эта кривая лишь в слабой степени отражает флуктуации селективных сил, потому что изменение частоты генов — функция не только коэффициента отбора, но и существующей генной частоты.

Даже для простейшего случая отсутствия доминирования изменение p за время t равно

$$\Delta p = pqs\,(t).$$

Таким образом, величина Δp будет крайне мала, если p или q близки к нулю, независимо от значения $s(t)$, а вообще $p(t)$ будет процессом с сильной корреляцией. Среднее значение p в течение некоторого короткого промежутка времени (возможно, 50 поколений) будет независимо не только от далекого прошлого, но, возможно, и от недавней истории процесса отбора, если pq близко к нулю. И, напротив, если pq близко к 0,5, то история отбора в недавнем прошлом становится самым важным фактором, определяющим среднюю частоту аллеля, потому что система находится в таком состоянии, когда она легко реагирует на отбор.

Одним из следствий внутренней корреляции $p(t)$ будет то,

что средняя частота аллелей за любой период — функция не только пространственного распределения внешних условий, но и их точной временно́й последовательности (Левонтин, 1967b). Таким образом, две популяции, которые в течение долгого времени подвергались воздействию многократных изменений внешних условий, могут иметь совершенно различные средние генные частоты на протяжении своей истории, хотя среднее, дисперсия и любой другой момент распределения внешних условий в обоих случаях одинаковы, *потому что внешние условия действовали в разной последовательности.* Напрасно генетики будут искать недостающий фактор среды, который бы позволил объяснить, почему в одной популяции средняя частота генов высокая, а в другой низкая. Ответ лежит в исторической последовательности воздействий.

Третья проблема теории заключается в том, что обычный взгляд на геном как на набор отдельных локусов игнорирует как физиологическое взаимодействие локусов, так и тот факт, что гены расположены в хромосоме в определенном порядке и поэтому не расщепляются независимо. Если между распределением аллелей в разных локусах существует корреляция, то размерность динамической системы гораздо больше, чем число локусов, и связана экспоненциальной зависимостью от числа локусов. Иными словами, обычная теория *динамически недостаточна.* Попытка построения динамически достаточной теории генома со многими генами — самая неотложная теоретическая задача, потому что только таким путем можно понять эволюцию огромного генетического разнообразия в популяциях.

Глава 6

ГЕНОМ КАК ЕДИНИЦА ОТБОРА

Один из лучших способов проверки адекватности гипотезы состоит в том, чтобы задать вопрос, как ее можно использовать для объяснения некоторых простых наблюдений, причины которых заранее известны. Сумели бы мы вывести эти причины из наблюдений или пришли бы к ошибочному заключению, или к противоречию, которое нельзя решить в рамках проверяемой гипотезы. В случае появления таких противоречий возникает необходимость в создании новых гипотез для их разрешения, а это служит предпосылкой движения вперед в нашем понимании реального мира.

Допустим, мы хотим изучить динамику инверсионного полиморфизма у какого-либо насекомого. В природе частота инверсии *IN* равна, например, 0,65, тогда как частота стандартной последовательности *ST* равна 0,35. Мы будем пользоваться обычным методом наблюдения отклонений от нормы, применяемым при лабораторном исследовании отбора. В природе отлавливают большое число оплодотворенных самок, от которых получают большое число лабораторных линий. Из этих линий можно создавать лабораторные популяции, в которых инверсия имеет любую произвольно заданную первоначальную частоту. Ставится один ряд повторностей с отношением 0,05 *IN* : 0,95 *ST* и другой ряд — с обратным соотношением 0,95 *IN* : 0,05 *ST*. Из каждого ряда через каждые 10 поколений берут по одной популяции и используют эту пару в качестве основателей, с тем чтобы усреднить возможные изменения, происходящие по поколениям в обеих повторностях в лабораторных условиях.

Результаты этого *мысленного эксперимента* показаны на рис. 23. Популяции с первоначально низкой частотой инверсии неуклонно стремятся к промежуточной равновесной частоте, близкой к наблюдаемой в природе, по S-образной траектории, которой следует ожидать в соответствии с простой теорией отбора для гена с первоначально низкой частотой. Популяции с первоначально высокой частотой инверсии сначала стремятся к той же равновесной частоте, но потом загадочным образом возвращаются к прежней частоте и к концу эксперимента

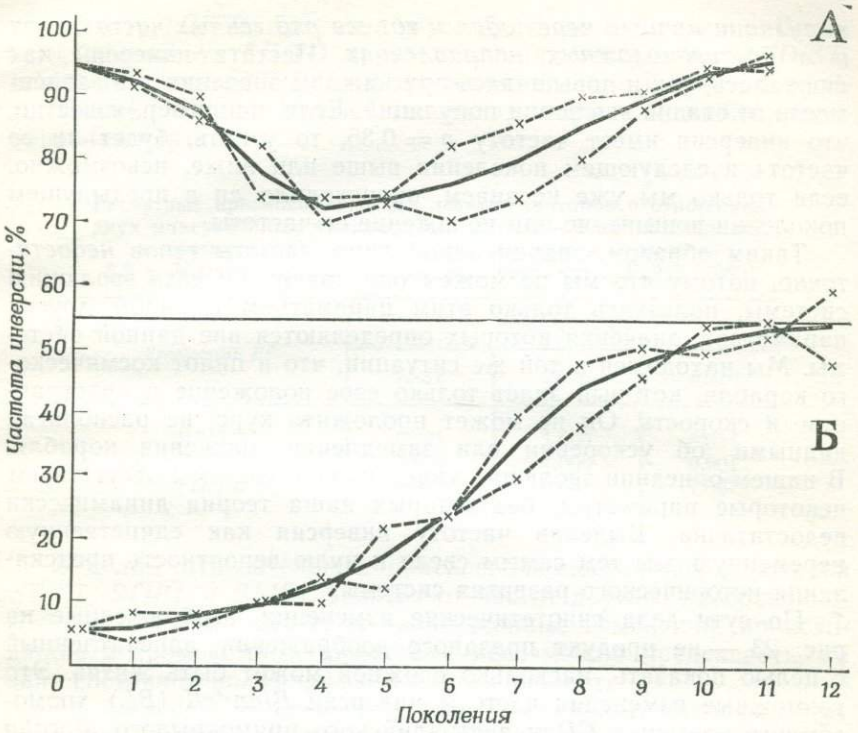


Рис. 23. Частота инверсии в гипотетических лабораторных популяциях. Сплошные линии — усредненные данные, крестики — результаты отдельных экспериментов

близки к закреплению инверсии. Как можно объяснить этот необычный результат? Ясно, что дело здесь не в изменении коэффициентов отбора в результате колебаний внешних условий, поскольку эксперимент ставился в двух повторностях, поведение которых было одинаковым, хотя и не вполне совпадало во времени.

Очевидным объяснением представляется отбор, зависящий от частоты. Даже при довольно простых формах частотной зависимости можно получить множество точек устойчивости и неустойчивости частоты генов. Например, возможна точка устойчивости при $p = 0{,}55$ и точка неустойчивости при $p = 0{,}65$, так что популяции с низкой исходной частотой инверсий эволюционировали бы к равновесию при $p = 0{,}55$, тогда как популяции с исходными частотами выше точки неустойчивости пришли бы к фиксации при $p = 1{,}0$. Однако поведение кривой на рис. 23, *А* нельзя объяснить отбором, зависящим от частоты, какой бы сложной ни была эта зависимость, *потому что эти*

популяции прошли через один и тот же ряд генных частот, хотя и в противоположных направлениях. Частота инверсий как снижалась, так и повышалась при каждом значении p в зависимости от стадии эволюции популяций. Если, например, известно, что инверсия имеет частоту $p = 0{,}85$, то узнать, будет ли ее частота в следующем поколении выше или ниже, невозможно, если только мы уже не знаем, происходило ли в предыдущем поколении повышение или понижение ее частоты.

Таким образом, знания одной лишь частоты генов *недостаточно,* потому что мы не можем однозначно описать эволюцию системы, пользуясь только этим параметром и рядом других параметров, значения которых определяются вне данной системы. Мы находимся в той же ситуации, что и пилот космического корабля, который знает только свое положение в пространстве и скорость. Он не может проложить курс, не располагая данными об ускорении или замедлении движения корабля. В нашем описании эволюции инверсионной системы отсутствуют некоторые параметры, без которых наша теория динамически недостаточна. Выделив частоту инверсии как единственную переменную, мы тем самым свели к нулю вероятность предсказания исторического развития системы.

По сути дела гипотетические изменения, изображенные на рис. 23, — не продукт праздного воображения, запечатленный с целью показать, насколько сложной может быть жизнь. Это возможные изменения частоты инверсии *Blundell* (*BL*) хромосомного элемента *CD* у австралийского прямокрылого *Moraba scurra,* основанные на оценках действительной приспособленности в природе (Левонтин и Уайт, 1960). В динамическое описание этого полиморфизма не вошел только один параметр: частота инверсии *Tidbinbilla* (*TD*) в другом хромосомном элементе *EF,* который также расщепляется в популяциях *M. scurra.*

Если принять в расчет полиморфизм по обеим инверсиям, то получится 9 генотипов; Левонтин и Уайт оценивали приспособленности этих генотипов в природе, сравнивая их частоты у взрослых особей в одном поколении с частотами, вычисленными по формуле Харди — Вайнберга на основании частот генов в предыдущем поколении [1]. Данные по популяции Ройалла вблизи Канберры, собранные в 1956 г., сведены в табл. 53. Из нее без всяких расчетов ясно, что обе инверсионные системы тесно взаимодействуют при детерминации приспособленности. Например, наблюдается гетерозис по *CD*-полиморфизму, если хромосомная пара *EF* представляет собой гомозиготу *ST*/*ST* или гетерозиготу *ST*/*TD*; однако, если пара *EF* представляет собой

[1] Недостатки этого метода, хотя и существенные (стр. 246), в данном контексте не играют роли.

гомозиготу *TD/TD*, гетерозис переходит в доминирование. Более того, гомозигота *TD/TD* превосходит или гетерозиготы *TD/ST*, или гомозиготы *ST/ST*, если хромосомная пара *CD* — гомозигота *BL/BL*, но при других генотипах пары *CD* наблюдается обратная картина.

Таблица 53

Расчетные приспособленности девяти генотипов в отношении двух инверсионных полиморфных систем — Blundell/Standard в хромосоме *CD* и Tidbinbilla/Standard в хромосоме *EF* у *Moraba scurra* (по данным Левонтина и Уайта, 1960)

Хромосома *EF*	Хромосома *CD*		
	ST/ST	*ST/BL*	*BL/BL*
ST/ST	0,791	1,000	0,834
ST/TD	0,670	1,006	0,901
TD/TD	0,657	0,657	1,067

В целом относительные приспособленности трех генотипов *ST/ST*, *ST/BL* и *BL/BL* зависят от частот другого инверсионного полиморфизма. Поэтому эволюционные изменения, происходящие в хромосомных парах *CD*, невозможно предсказать, не зная состояния полиморфизма *EF*, и наоборот.

Это явление не следует путать с «отбором, зависящим от частоты». Предполагается, что приспособленности девяти генотипов постоянны. Зависимость эволюционной истории одного полиморфизма от истории другого возникает исключительно в результате их эпистатического взаимодействия при детерминации приспособленности. Для того чтобы эти два полиморфизма не зависели друг от друга, приспособленности девяти генотипов должны быть точно равны произведениям отдельных приспособленностей по двум отдельным полиморфизмам. В табл. 54 дана общая схема приспособленностей двух локусов (или инверсий). Средние, или *маргинальные, приспособленности* $\bar{W}_{AA}$, $\bar{W}_{Aa}$, $\bar{W}_{aa}$, $\bar{W}_{BB}$ и так далее — это приспособленности генотипов, усредненные по всем сочетаниям, в которых они появляются.

Таким образом,

$$\begin{aligned}
\bar{W}_{AA} &= p^2 W_{AABB} + 2PQW_{AABb} + Q^2 W_{AAbb}, \\
\bar{W}_{Aa} &= P^2 W_{AaBB} + 2PQW_{AaBb} + Q^2 W_{Aabb}, \\
&\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \\
&\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \\
&\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots \\
\bar{W}_{bb} &= p^2 W_{AAbb} + 2pqW_{Aabb} + q^2 W_{aabb},
\end{aligned} \tag{23}$$

и средняя приспособленность всей популяции $\overline{W}$ равна

$$\overline{W} = p^2\overline{W}_{AA} + 2pq\overline{W}_{Aa} + q^2\overline{W}_{aa} = P^2\overline{W}_{BB} + 2PQ\overline{W}_{Bb} + Q^2\overline{W}_{bb}. \quad (24)$$

В любом случае отношение между частотами p гена A в двух последовательных поколениях зависит от маргинальной приспособленности генотипов в локусе A-a:

$$p' = \frac{p(p\overline{W}_{AA} - q\overline{W}_{Aa})}{\overline{W}}. \quad (25)$$

Если не принимать в расчет, что это — маргинальные приспособленности, так как мы исходим из допущения, что другие локусы на них не влияют, то уравнение (25) представляется зависимостью, в которой участвуют только частоты аллелей в локусе A-a и некий набор постоянных. Однако вообще маргинальные приспособленности — это функции частот аллелей в локусе B-b, как видно из уравнения (24), и при эволюции локуса B-b эти маргинальные приспособленности изменяются. В общем выражение (25) — функция частот в обоих локусах, и изменения в локусе B-b, также функция частот, описываются аналогичным выражением. При расщеплении по n локусам мы получим n уравнений для n независимых частот, которые надо оценивать одновременно.

Таблица 54

Приспособленности девяти генотипов для общей двухлокусной системы

Локус B	Локус A			Средняя приспособленность	Частота
	AA	Aa	aa		
BB	W_{AABB}	W_{AaBB}	W_{aaBB}	$\overline{W}_{BB}$	P^2
Bb	W_{AABb}	W_{AaBb}	W_{aaBb}	$\overline{W}_{Bb}$	$2PQ$
bb	W_{AAbb}	W_{Aabb}	W_{aabb}	$\overline{W}_{bb}$	Q^2
Средняя приспособленность	$\overline{W}_{AA}$	$\overline{W}_{Aa}$	$\overline{W}_{aa}$	$\overline{W}$	
Частота	p^2	$2pq$	q^2		

В частном случае, когда приспособленности комбинации генотипов представляют собой произведения постоянных значений приспособленности по каждому локусу отдельно, зависимость локусов друг от друга не проявляется. Это легко видеть. В табл. 55 приспособленности даны как произведения шести «основных» значений для отдельных локусов: W_{AA}, W_{Aa}, W_{aa},

W_{BB}, W_{Bb} и W_{bb}. Нетрудно убедиться, что в этом случае отношения (23) и (24) приобретают вид

$$\begin{aligned} \bar{W}_{AA} &= W_{AA}\bar{W}_B, \\ \bar{W}_{Aa} &= W_{Aa}\bar{W}_B, \\ \bar{W}_{aa} &= W_{aa}\bar{W}_B, \\ &\cdots\cdots\cdots \\ &\cdots\cdots\cdots \\ &\cdots\cdots\cdots \\ \bar{W}_{bb} &= W_{aa}\bar{W}_B \end{aligned} \tag{26}$$

и

$$\bar{W} = p^2W_{AA}\bar{W}_B + 2pqW_{Aa}\bar{W}_B + q^2W_{aa}\bar{W}_B = \bar{W}_A\bar{W}_B, \tag{27}$$

где

$$\bar{W}_A = p^2W_{AA} + 2pqW_{Aa} + q^2W_{aa},$$
$$\bar{W}_B = P^2W_{BB} + 2PQW_{Bb} + Q^2W_{bb}.$$

Подставив в уравнение (25) для генных частот в двух последовательных поколениях конкретные значения из уравнений (26) и (27) и сократив $\bar{W}_B$, получим

$$p' = \frac{p\,(pW_{AA} + qW_{Aa})}{\bar{W}_A}, \tag{28}$$

величину, которая на самом деле не зависит от локуса *B-b*, а зависит только от приспособленности аллелей в локусе *A-a*. *Только* в том случае, когда приспособленности этих двух локусов мультипликативны, их можно определять независимо.

Таблица 55

Отношения приспособленностей в случае мультипликативного действия двух локусов

Локус *B*	Локус *A*			Средняя приспособленность	Частота
	AA	*Aa*	*aa*		
BB	$W_{AA}\cdot W_{BB}$	$W_{Aa}\cdot W_{BB}$	$W_{aa}\cdot W_{BB}$	$\bar{W}_{BB}$	P^2
Bb	$W_{AA}\cdot W_{Bb}$	$W_{Aa}\cdot W_{Bb}$	$W_{aa}\cdot W_{Bb}$	$\bar{W}_{Bb}$	$2PQ$
bb	$W_{AA}\cdot W_{bb}$	$W_{Aa}\cdot W_{bb}$	$W_{aa}\cdot W_{bb}$	$\bar{W}_{bb}$	Q^2
Средняя приспособленность	$\bar{W}_{AA}$	$\bar{W}_{Aa}$	$\bar{W}_{aa}$	$\bar{W}$	
Частота	p^2	$2pq$	q^2		

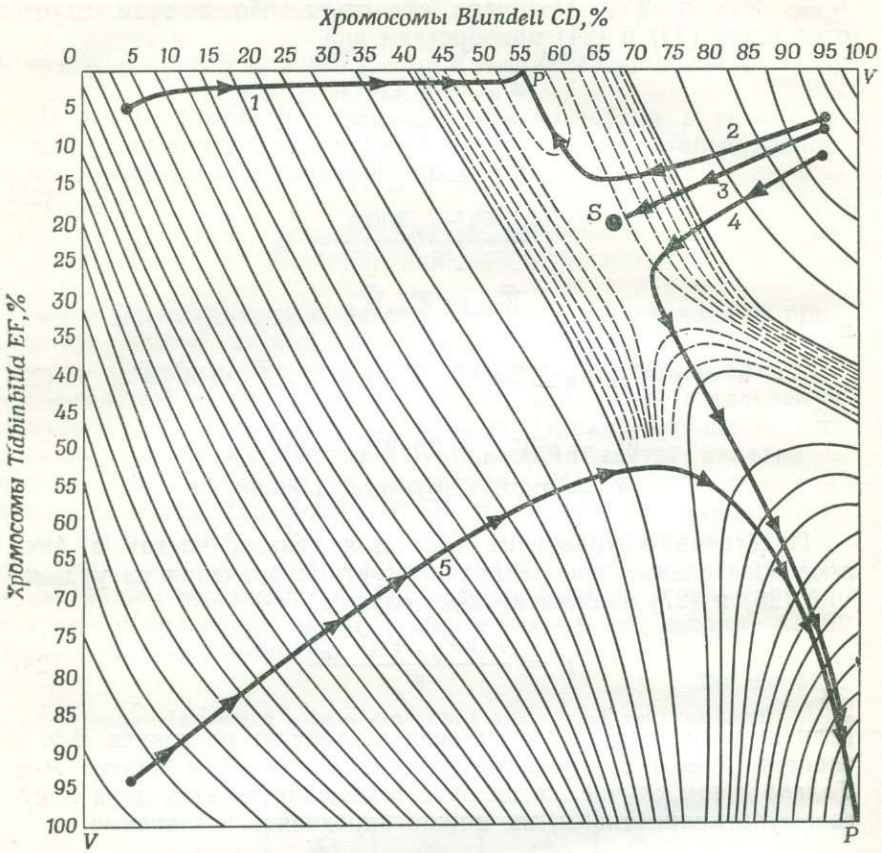


Рис. 24. Проекция динамики частот двух полиморфных инверсионных систем у *Moraba scurra* при разных начальных условиях по оценкам приспособленности, произведенным в природе.

Траектории (линии со стрелками) вычислены путем решения дифференциальных уравнений динамики частот генов. Линии, пересекающие эти траектории, представляют собой изолинии средней приспособленности популяции $\overline{W}$.

Совместная эволюция двух полиморфных систем *Moraba scurra* в двумерном пространстве показана на рис. 24. Исходя из разных начальных условий, мы вычислили, пользуясь уравнением, аналогичным уравнению (24), траектории для обоих локусов одновременно (Левонтин и Койима, 1960), и пути эволюции системы в целом сомнений не вызывают. Траектории нанесены на изолинии средней приспособленности $\overline{W}$. В первом приближении генные частоты перемещаются по поверхности $\overline{W}$ к более высоким значениям и достигают устойчивого равновесия

в максимумах поверхности *P*. На этой поверхности существует неустойчивое равновесие в седловой точке *S*, и направление эволюции системы зависит от расположения начальной точки по отношению к седловой точке и точкам максимума. Существует своего рода «разделяющая континентов», которая проходит через седловую точку от верхнего правого угла поля влево, приближаясь к центру. Начальные точки, лежащие над этой линией, эволюционируют к верхней точке устойчивости при 0%-ной частоте инверсии *Tidbinbilla* и 55%-ной частоте инверсии *Blundell*; если же начальные точки лежат ниже этой линии, то эволюция приводит к закреплению обеих инверсий.

Траектории *1* и *4* соответствуют результатам двух экспериментов, показанным на рис. 23, в которых учитывался только полиморфизм по хромосоме *CD*. На траектории *1* частота инверсии *Blundell* неуклонно возрастает от 0,05 до 0,55, где и достигается устойчивое равновесие. Одновременно с этим теряется инверсия *Tidbinbilla* в хромосомной паре *EF*. На траектории *4* инверсия *Tidbinbilla* закрепляется после равномерного повышения ее частоты от начального значения 0,10, но в течение этого процесса частота инверсии *Blundell* в хромосоме *CD* сначала падает от 0,95 до 0,72, а затем вновь возрастает вплоть до окончательного закрепления.

Если проследить за полиморфизмом по каждой инверсии в отдельности, то возникнет ряд дальнейших загадочных осложнений. Например, частота инверсии *Tidbinbilla,* прежде чем возрасти (траектория *5*) и в конечном итоге закрепиться, сначала снижается почти до 0,50. Кроме того, очень незначительные изменения начальной частоты инверсии *Tidbinbilla* в верхнем правом углу поля привели бы к совершенно противоположному результату для полиморфизма по инверсии *Blundell*. При исходной частоте *Tidbinbilla* 0,10 частота *Blundell* снизилась бы, а затем вновь стала бы возрастать вплоть до закрепления; однако если бы исходная частота *Tidbinbilla* была равна 0,05, то инверсия *Blundell* эволюционировала бы к той же равновесной частоте $p = 0{,}55$, что и траектория *1*. Если бы не было известно, что существует полиморфизм по хромосомному элементу *EF*, то эволюция системы *CD* представлялась бы неопределенной, иногда направленной к равновесию, а иногда — к закреплению даже при идентичности исходных частот ($p = 0{,}95$).

Неопределенность результатов, в том числе перемена направления изменений частот в процессе эволюции лабораторных популяций на обратное, наблюдалась при изучении селективных изменений инверсионного полиморфизма в третьей хромосоме у *Drosophila pseudoobscura* (Добржанский и Павловская, 1953, 1957) и *D. persimilis* (Списс, 1959). Добржанский и Павловская специально индуцировали неопределенность у

D. pseudoobscura, основывая повторные популяции только 20 особями, что способствовало изменчивости исходных частот генов, не входящих в инверсии.

Неопределенность и внутренняя противоречивость путей изменения частот инверсий в популяциях отражают недостаточность рассмотрения одного локуса. Даже если нас интересует расщепление только по одной структурной единице, скажем по инверсии в третьей хромосоме *D. persimilis,* для того чтобы судить об эволюции только по этому одному параметру, необходимо *сначала* создать некое общее представление о генотипе, а затем выделить интересующую нас простую систему из этой сложной структуры. Мы не можем действовать в обратном порядке, т. е. строить теорию сложной системы путем сложения или сборки простых систем.

ДОПУЩЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ЧИСЛА ПАРАМЕТРОВ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ОПИСАНИЯ ЭВОЛЮЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

Как было показано в предыдущем разделе, в число параметров, достаточное для описания изменений частоты аллелей в одном локусе, должны входить по крайней мере частоты аллелей в других локусах, которые взаимодействуют с интересующим нас локусом при определении приспособленности. Однако такое описание, требующее n параметров, не будет на самом деле полным. Полное генетическое описание популяций должно содержать перечень всех ее диплоидных генотипов. Если в каждом из n расщепляющихся локусов имеется a аллелей, то возможно a^n различных сочетаний гамет, а в результате слияния этих гамет при оплодотворении возникнет $a^n(a^n+1)/2$ различных зигот. Для полного описания популяции необходимо было бы иметь $a^n(a^n+1)/2-1$ независимых параметров.

На практике это число параметров последовательно снижают, принимая ряд допущений относительно способов, которыми связаны частоты аллелей, зигот и гамет. Например, если допустить, что гаметы соединяются при оплодотворении совершенно случайно, то частоты $a^n(a^n+1)/2$ различных типов зигот будут полностью определяться по a^n-1 независимым частотам гамет; при этом будет достигнуто огромное снижение числа параметров — в $(a^n+1)/2$ раз. Это снижение достигается за счет допущений случайного спаривания особей и отсутствия предпочтительного слияния гамет при оплодотворении. Если принять эти допущения, то все локусы в момент оплодотворения будут находиться в равновесии Харди — Вайнберга.

Распределение локусов, контролирующих привлечение особей противоположного пола, сроки наступления половой зрелости или морфологические факторы, которые обусловливают

подбор пар (например, по размерам), должно зависеть от ассортативного спаривания, определяемого генотипом. Кроме того, у видов с частичным самооплодотворением наблюдается избыток гомозигот в результате частичного инбридинга. Для однолетних растений, у которых сроки цветения и самоопыления играют существенную роль в определении системы оплодотворения, локусы в момент оплодотворения сильно отклоняются от равновесия Харди — Вайнберга.

Таблица 56

Число параметров, необходимое для предсказания эволюции одного локуса с a аллелями, если в системе происходит расщепление по n локусам

Число параметров	Уровень описания	Допущения	Пример с:	
			$n=2$ $a=2$	$n=3$ $a=3$
$a^n(a^n+1)/2-1$	Классы зигот	—	9	336
a^n-1	Классы гамет	Случайное соединение гамет	3	26
$n(a-1)$	Частоты аллелей	Случайное соединение гамет; случайная ассоциация генов разных локусов; равновесие сцепления	2	6
$a-1$	То же	Случайное соединение гамет; случайная ассоциация генов разных локусов; эпистатическое взаимодействие отсутствует	1	2

Другого значительного снижения числа параметров можно достигнуть, допустив, что аллели разных локусов распределяются по гаметам случайно относительно друг друга. В таком случае частоту каждого из a^n-1 независимых типов гамет полностью можно предсказать по $n(a-1)$ независимым частотам аллелей. Это значит, что полное описание всей популяции — просто собрание описаний отдельных локусов без какого-либо учета совместного распределения частот. Генотипические описания аллоферментного полиморфизма, подобно приведенным в табл. 26 и 32, представляют собой подлинные генетические описания дрозофилы и человека только в том случае, если

перечисление частот аллелей в каждом локусе в отдельности дает полную информацию о частотах всех генотипов.

У *D. pseudoobscura* аллели разных локусов в третьей хромосоме связаны не случайно (Пракаш и Левонтин, 1968, 1971), и в правильном описании генотипического состава популяций должны быть указаны частоты гамет.

Наконец, число параметров, необходимое для описания динамики отдельного локуса в процессе эволюции, можно свести к $a - 1$, если, как показано в предыдущем разделе, относительные приспособленности генотипов по данному локусу не зависят от всех других локусов. Почти все теоретические построения популяционной генетики и почти все опыты и наблюдения в природе основаны на этом самом низком числе параметров. Отдельный локус обычно исследуется изолированно, и его эволюция объясняется также изолированно. Более того, эта эволюция почти всегда описывается в терминах частот альтернативных аллелей в данном локусе. Презумпция того, что адекватная картина эволюционной динамики заключена в пространстве, единственными параметрами которого служат частоты альтернативных аллелей в отдельных локусах, оправданна только в том случае, если различные допущения относительно независимости соотношений приспособленностей и независимости сочетаний генов верны или почти верны. В табл. 56 показано уменьшение числа параметров по мере увеличения числа допущений относительно генетической структуры популяции.

ОСЛОЖНЕНИЯ, СОЗДАВАЕМЫЕ СЦЕПЛЕНИЕМ

Допущение, согласно которому частоты гамет можно предсказать по частоте отдельных аллелей, основывается на представлении о том, что рекомбинация независимо от ее частоты со временем рандомизирует гены по отношению друг к другу, даже если в какой-то момент истории данной популяции имеется избыток определенных сочетаний генов. В отсутствие естественного отбора или мутационного процесса динамику процесса рандомизации легко вывести (Гейрингер, 1944).

В дальнейшем для аллелей любого локуса я буду пользоваться двоичной системой обозначений, а не традиционными заглавными и строчными буквами. При этом особь, генотип которой обычно обозначают *Abc/aBC*, получит обозначение *100/011*. Допустим, что имеется два локуса с двумя аллелями каждый. При этом получится четыре типа гамет — *00, 01, 10* и *11*, — и при случайном спаривании структуру популяции можно охарактеризовать их частотами g_{00}, g_{01}, g_{10} и g_{11}. Поскольку сумма частот равна единице, достаточно взять любые три.

Если аллели двух локусов распределяются случайно, то

$$\begin{aligned} \tilde{g}_{00} &= qQ, \\ \tilde{g}_{01} &= qP, \\ \tilde{g}_{10} &= pQ, \\ \tilde{g}_{11} &= pP, \end{aligned} \tag{29}$$

где p и q $(= 1 - p)$ — частоты аллелей *1* и *0* в первом локусе, P и Q $(= 1 - P)$ — их частоты во втором, а $\tilde{g}_{ij}$ — частоты гамет при случайном распределении локусов относительно друг друга. Гейрингер показал, что в любой момент истории этих локусов фактические частоты гамет можно представить как

$$\begin{aligned} g_{00} &= qQ + D, \\ g_{01} &= qP - D, \\ g_{10} &= pQ - D, \\ g_{11} &= pP + D, \end{aligned} \tag{30}$$

где D — *коэффициент неравновесия сцепления* (Левонтин и Койима, 1960), равный

$$D = g_{11}g_{00} - g_{10}g_{01}. \tag{31}$$

Из уравнений (30) и (31) следует, что

$$\tilde{D} = \tilde{g}_{11}\tilde{g}_{00} - \tilde{g}_{10}\tilde{g}_{01} = pPqQ - pQqP = 0.$$

Таким образом, D — мера отклонения фактических частот гамет от их частот при случайном сочетании. Если D положительно, то возникает избыток гамет «притяжения» *11* и *00*, тогда как при отрицательном значении D слишком много гамет *10* и *01*.

Ряд соотношений, заданных уравнениями (29) и (30), ясно показывает, каким образом изменяется размерность задачи при наличии зависимости между локусами. Если локусы независимы, частоты гамет можно полностью охарактеризовать двумя независимыми переменными P и p. При отсутствии же независимости локусов друг от друга появляется три параметра, заданных любыми тремя частотами гамет g_{ij}. Их можно с равным успехом представить тремя переменными p, P и D; при этом отношения между двумя параметрическими представлениями динамического пространства заданы уравнениями (30).

По аналогии с дисперсионным анализом можно приписать три степени свободы, связанные с частотами гамет, двум *главным эффектам* (частоты аллелей в каждом локусе) и

взаимодействию (коэффициент неравновесия сцепления D). Такое же разделение проводится и при наличии более чем двух локусов. Три локуса дают 8 частот гамет: $g_{000}, g_{001}, \ldots, g_{111}$, но так как их сумма должна быть равна единице, то мы имеем только 7 независимых переменных. Параметрически их можно представить тремя главными эффектами (частота аллелей в каждом из трех локусов), тремя взаимодействиями первого порядка (значения D для трех попарных сочетаний локусов) и одним — второго порядка (измеряющее отклонение частот гамет от независимого без учета попарных значений D). Например, если

$$g_{000} = g_{011} = g_{101} = g_{110} = 0$$

и

$$g_{111} = g_{100} = g_{010} = g_{001} = 1/4,$$

то все попарные значения D равны 0, так что каждая пара локусов находится в равновесии сцепления, однако гаметы в целом, очевидно, не находятся в равновесии, поскольку их частоты при случайном распределении были бы

$$g_{000} = g_{001} = \ldots = g_{111} = 1/8.$$

Гейрингер показал, что в результате рекомбинаций значение D постепенно приближается к нулю. Точнее, если R — коэффициент рекомбинации между локусами, то после рекомбинации в течение t поколений

$$D_t = (1 - R)^t D_0 \qquad (32)$$

или при небольшом R

$$D_t = D_0 e^{-Rt}. \qquad (33)$$

D асимптотически стремится к нулю, но даже при тесном сцеплении генов, например при $R = 0{,}005$, после 1000 поколений корреляция между локусами составляла бы меньше 0,5% первоначальной.

Эволюцию популяции можно изобразить траекторией точки в единичном тетраэдре, три ребра которого — три независимые частоты гамет g_{00}, g_{01} и g_{10} (рис. 25, *А*). Гиперболический параболоид в пространстве тетраэдра представляет собой «поверхность независимости», на которой $D = g_{10}g_{00} - g_{01}g_{10} = 0$. Точки, расположенные выше этой поверхности, имеют положительную связь (избыток типов «сопряжения»), а точки, лежащие ниже ее, — отрицательную. Популяция, начиная свою эволюцию в некоторой произвольной точке внутри тетраэдра, эволюционирует по линии, определяемой ограничением, согласно которому частоты аллелей в двух локусах не меняются, и наконец достигает «поверхности независимости». Эти два ограничения определяют

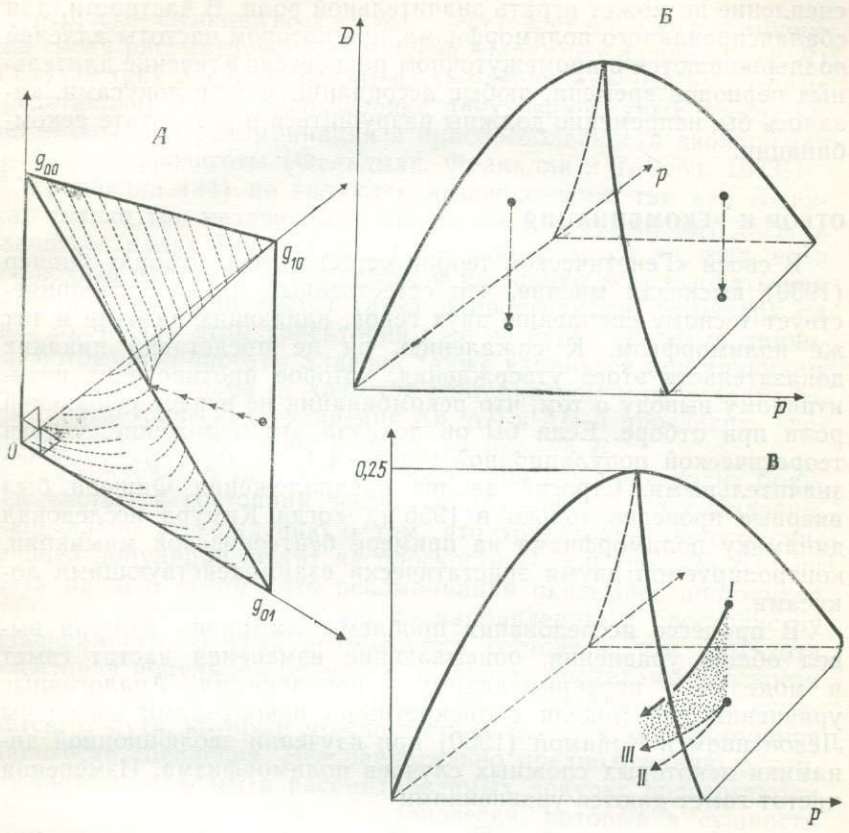


Рис. 25.

А. Единичный тетраэдр, представляющий динамическое пространство для системы с четырьмя типами гамет; три оси—частоты g_{00}, g_{01} и g_{10}; внутри тетраэдра находится поверхность $D=0$; прерывистая линия со стрелками показывает эволюцию популяции при наличии рекомбинации без отбора. *Б.* Эквивалентное пространство с параметрами p, P и D. Траектории без отбора снова представляют собой прямые линии, ведущие к поверхности $D=0$. *В.* Траектории генетической эволюции под влиянием естественного отбора в пространстве параметров p, P и D. Стрелка *I*—истинная траектория; стрелка *II*—траектория в плоскости с параметрами p и P, которые можно было бы вычислить, предположив наличие постоянного равновесия сцепления; стрелка *III*—проекция истинной траектории на плоскость с параметрами p и P.

плоскости $g_{00} + g_{01} = q$ и $g_{00} + g_{10} = Q$; в таком случае траектория будет прямой, по которой пересекаются эти плоскости.

Популяцию можно представить также эволюционирующей в пространстве p, P и D (рис. 25, *Б*). И в этом случае траектории будут прямыми линиями, ведущими к плоскости $D = 0$.

Поскольку для большинства селективных изменений требуются тысячи поколений, интуитивно представляется очевидным, что

сцепление не может играть значительной роли. В частности, для сбалансированного полиморфизма, при котором частоты аллелей поддерживаются в промежуточном равновесии в течение длительных периодов времени, любые ассоциации между локусами, казалось бы, непременно должны разрушиться в результате рекомбинации.

ОТБОР И РЕКОМБИНАЦИЯ

В своей «Генетической теории естественного отбора» Фишер (1930) высказал мнение, что естественный отбор благоприятствует тесному сцеплению двух генов, влияющих на один и тот же полиморфизм. К сожалению, он не представил никаких доказательств этого утверждения, которое противоречит интуитивному выводу о том, что рекомбинация не играет решающей роли при отборе. Если бы он доказал это положение, успехи теоретической популяционной генетики были бы гораздо более значительными. Строгий анализ предположения Фишера был впервые проведен только в 1956 г., когда Кимура исследовал динамику полиморфизма на примере бейтсоновской мимикрии, контролируемой двумя эпистатически взаимодействующими локусами.

В процессе исследования проблемы мимикрии Кимура вывел общие уравнения, описывающие изменения частот гамет в моделях с перекрывающимися поколениями. Аналогичные уравнения для модели с дискретными поколениями выведены Левонтином и Койимой (1960) при изучении эволюционной динамики некоторых сложных случаев полиморфизма. Изменения частот гамет даются уравнениями

$$\begin{aligned}
\Delta g_{11} &= [g_{11}(\bar{W}_{11} - \bar{W}) - W_H RD]/\bar{W}, \\
\Delta g_{10} &= [g_{10}(\bar{W}_{10} - \bar{W}) + W_H RD]/\bar{W}, \\
\Delta g_{01} &= [g_{01}(\bar{W}_{01} - \bar{W}) + W_H RD]/\bar{W}, \\
\Delta g_{00} &= [g_{00}(\bar{W}_{00} - \bar{W}) - W_H RD]/\bar{W},
\end{aligned} \tag{34}$$

где $\bar{W}_{ij}$ — маргинальная приспособленность гаметы ij; $\bar{W}$ — средняя приспособленность популяций в целом; W_H — приспособленность двойной гетерозиготы $AaBb$; R — величина рекомбинации между локусами; $D = g_{11}g_{00} - g_{10}g_{01}$, как и прежде.

Эти уравнения для двух локусов — частные случаи общего выражения (Левонтин, 1964а) для любого числа типов гамет

$$\Delta g_i = \frac{g_i(\bar{W}_i - \bar{W})}{\bar{W}} + \rho_i(g, R), \tag{35}$$

где $\rho(g, R)$ — функция всех частот гамет и всех величин рекомбинации среди рассматриваемых локусов. Например, функции $\rho(g, R)$ в случае трех локусов состоят из 18 членов, каждый из которых представляет собой произведение двух реципрокных частот гамет — фракции рекомбинации и приспособленности двойной или тройной гетерозиготы (Фельдман, Франклин и Томсон, 1973).

Уравнения (34) не являются независимыми, так как содержат только три независимые переменные, и сумма Δg_i должна равняться нулю. Число этих уравнений снизится до трех, если исключить одну из частот гамет, и их можно использовать для расчета траектории частот гамет в пространстве тетраэдра на рис. 25, *А*. При этом траектории уже не будут прямыми линиями, потому что частоты аллелей также изменятся под влиянием естественного отбора. В качестве альтернативы можно записать три параметрических уравнения Δp, ΔP и ΔD и проследить эволюцию популяций в пространстве на рис. 25, *Б*.

Утверждение о том, что эволюция локусов происходит большей частью в состоянии эффективного равновесия сцепления, равносильно утверждению о том, что траектория эволюционирующей популяции лежит на плоскости $D = 0$ (рис. 25, *Б*) или почти на ней, потому что рекомбинация оказывает постоянное давление, сдвигая популяцию по направлению к пространству независимости. Другая возможность состоит в том, что хотя траектория популяции проходит далеко за пределами плоскости $D = 0$, ее проекция на эту плоскость лишь тривиально отличается от пути, который можно вычислить, допустив постоянное равновесие сцепления. Это равносильно предположению о том, что частоты *аллелей* в рассматриваемых локусах подвергаются изменениям или приходят в равновесия, которые в сущности одинаковы независимо от распределения аллелей в гаметах. На рис. 25, *В* эти отношения представлены графически.

Если бы сцепление не оказывало влияния на частоты генов независимо от того, что бы ни случилось с частотами гамет, можно было бы допустить, что его можно не принимать в расчет, однако даже это допущение неверно. Распределение *зигот* в значительной мере определяется частотами гамет, а не аллелей, и, таким образом, сцепление может оказывать сильное влияние на распределение фенотипов и приспособленностей. Возьмем крайний случай и допустим, что два локуса расщепляются по сбалансированным леталям. В обоих локусах частоты аллелей поддерживались бы в устойчивом равновесии $p = q = 0{,}5$. Если бы гены находились в равновесии сцепления, все четыре типа гамет имели бы одинаковую частоту. Частота двойных гетерозигот — единственного жизнеспособного класса — была бы равна $^1/_4$, и в этом случае средняя приспособленность популяции $\overline{W} = 0{,}25$. Однако при наличии только гамет *00* и *11*

половина популяции образовавшихся зигот состояла бы из двойных гетерозигот и приспособленность была бы $\overline{W} = 0{,}5$. Хотя мы описали крайний случай, тот же принцип применим для отбора любой интенсивности. Если вредные аллели тесно сцеплены, то приспособленность популяции возрастает, потому что при гибели одной особи элиминируются аллели в обоих локусах одновременно — один из вредных генов как бы «едет бесплатно» при элиминации другого. Именно этот принцип привел Фишера к постулату о селективном преимуществе более тесного сцепления при сбалансированном полиморфизме.

Другой интересный эффект сцепления состоит в том, что оно увеличивает дисперсию приспособленности (от 0,1875 в равновесии сцепления до 0,2500 при полном сцеплении в случае сбалансированных леталей) и в то же время снижает генетический груз. Таким образом, возможна значительная генетическая дисперсия приспособленности, не обязательно сопровождающаяся чрезмерным снижением средней приспособленности, — это важый момент для понимания парадокса такого высокого уровня гетерозиготности. Эффект неслучайной ассоциации генов сходен с отсутствием независимости генных эффектов в определении приспособленности, как это постулируется пороговыми моделями отбора. В одном случае это отсутствие независимости физиологических эффектов генов, которая снижает расчетный генетический груз, в другом — отсутствие независимости в наборе передаваемых по наследству генов. В обоих случаях снижается средний генетический груз для данной дисперсии приспособленности. В дальнейшем мы увидим, что между этими двумя явлениями фактически существует каузальная связь.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ СЦЕПЛЕНИЕМ И ОТБОРОМ

Если уравнения динамики частот гамет (34) применить к разным моделям отбора, то в процессе отбора траектория популяции проходит не в плоскости $D = 0$, а более или менее отклоняется от нее, причем степень отклонения определяется уровнем рекомбинации и формой отбора. Кроме того, отклонение от равновесия сцепления в процессе отбора может возрастать или уменьшаться, причем оно *всегда* возрастает вначале, если исходные частоты гамет достаточно близки к $D = 0$.

Даже если гены вначале находятся в полном равновесии сцепления, отбор немедленно нарушит это равновесие. Единственное исключение из этого правила возникает в тех случаях, когда приспособленности двух локусов мультипликативны; при этом первоначальная величина $D = 0$ сохраняется, но она неустойчива, и в случае возникновения малейшего неравновесия

сцепления в результате случайных отклонений частот гамет D начнет возрастать под давлением отбора. Несколько численных примеров этого даны Левонтином и Койимой (1960) и общий случай доказан Фелзенстейном (1965).

На рис. 26 показаны изменения частот аллелей для простой симметричной модели приспособленности (табл. 57) и изменения, происходящие одновременно в случае неравновесия сцепления, измеряемые с помощью D' (отношение D к его максимально возможному значению при данных частотах аллелей). *Несмотря на первоначальное равновесие сцепления,* это равновесие в процессе отбора сильно нарушается, хотя частоты генов при этом меняются мало. При $R < 0{,}0625$ это неравновесие продолжает возрастать на протяжении всей эволюции системы, тогда как при $R > 0{,}0625$ значение D переходит через максимум. Эти результаты показывают, что перманентное нарушение равновесия сцепления может происходить даже при равновесии генных частот, если величина рекомбинации достаточно мала.

Таблица 57

Приспособленности для двухлокусной модели, эволюция которой показана на рис. 26

Локус *B*	Локус *A*		
	1/1	*1/0*	*0/0*
1/1	0,250	0,375	0,250
1/0	0,550	1,000	0,550
0/0	0,250	0,375	0,250

Общее выражение для равновесия, соответствующего уравнениям (34), не может быть получено в явном виде (хотя численные решения получить легко), однако несколько симметричных моделей приспособленности изучить удалось. Общая полностью симметричная модель, изучавшаяся Койимой и Левонтином, имеет приспособленности

	Локус A		
Локус B	*11*	*10*	*00*
11	*a*	*b*	*a*
10	*c*	*d*	*c*
00	*a*	*b*	*a*

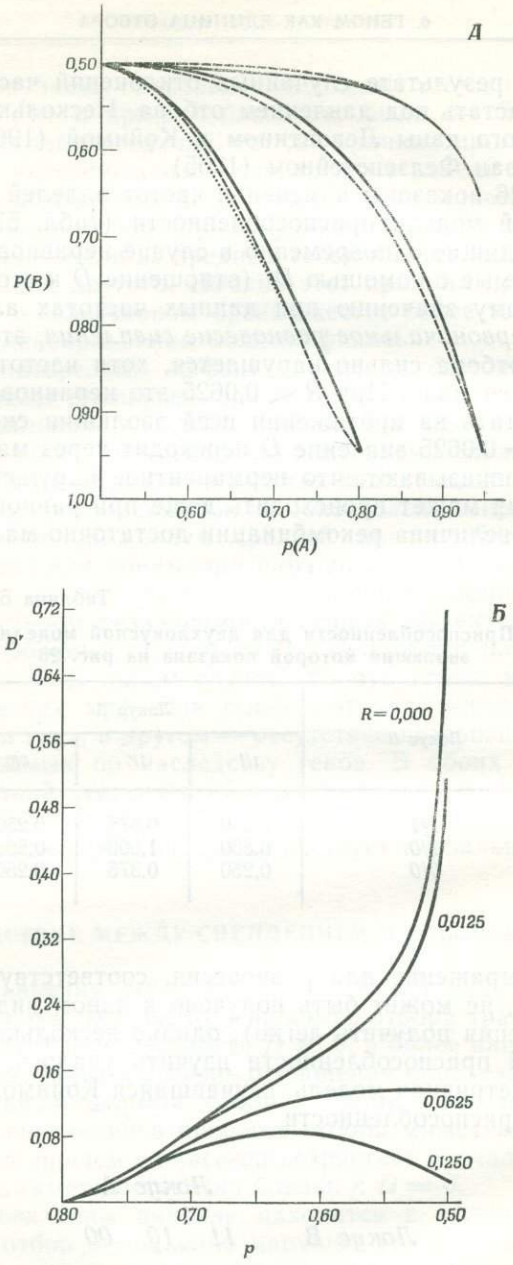


Рис. 26. Пути эволюции двухлокусной модели, значения приспособленности которой приведены в табл. 55.

А. Траектории изменения частоты генов при постоянстве равновесия сцепления (сплошные кривые), при $R=0{,}125$ (прерывистые кривые), при $R=0{,}000$ (пунктирные кривые). *Б.* Неравновесие сцепления относительно максимума D' по траекториям, показанным на *А*.

Равновесные значения для этой модели даются выражениями

$$\hat{g}_{00} = \hat{g}_{01} = \hat{g}_{10} = \hat{g}_{11} = {}^1/_4, \quad \hat{D} = 0, \tag{36}$$

$$\hat{g}_{00} = \hat{g}_{11} = {}^1/_4 \pm {}^1/_4 \sqrt{1 - \frac{4Rd}{a+d-b-c}},$$

$$\hat{g}_{01} = \hat{g}_{10} = {}^1/_2 - \hat{g}_{00},$$

$$\hat{D} = \pm {}^1/_4 \sqrt{1 - \frac{4Rd}{a+d-b-c}}. \tag{37}$$

При наличии некоторого сверхдоминирования $d > a$ и $|a-d| > |b-c|$ частоты генов приходят к промежуточному устойчивому равновесию при $p = P = 0{,}5$, и в этом случае применимо либо одно, либо другое из гаметических равновесий, т. е. (36) или (37). Иногда система будет приходить к фиксации по одному или обоим локусам. Рассматривая только случаи устойчивого гетерозисного равновесия по обоим локусам, мы видим, что решение (36) соответствует ожиданию, если пренебречь сцеплением и рассматривать локусы независимо друг от друга. Однако сопряженные решения (37), для которых по-прежнему $p = P = 0{,}5$, могут иметь значительное неравновесие сцепления.

Пара решений (37) устойчива при двух условиях. Во-первых, требуется, чтобы

$$\varepsilon = a + d - b - c > 0. \tag{38}$$

Величина ε измеряет отклонение данной схемы приспособленностей от аддитивности. Если приспособленности полностью аддитивны, то устойчивым будет только решение (36), соответствующее равновесию сцепления, но при любой неаддитивности приспособленностей не исключена возможность того, что устойчивым будет решение (37), соответствующее неравновесию сцепления. Это несколько иная форма независимости, чем для систем, в которых игнорируется сцепление, где отклонения от *мультипликативного* действия генов ведет к зависимости одного локуса от другого. Мультипликативное действие генов соответствует $\varepsilon \neq 0$ и может привести к перманентному неравновесию сцепления. Поскольку аддитивность действия генов на шкале приспособленности в высшей степени маловероятна, тогда как мультипликативность — простейший тип физиологической «независимости», условие, при котором $\varepsilon \neq 0$, почти всегда будет удовлетворяться.

Во-вторых, если имеется взаимодействие, то величина рекомбинации при перманентном неравновесии сцепления должна быть достаточно мала. Условие заключается в том, что

$$R < \frac{\varepsilon}{4d}. \tag{39}$$

Для приведенных в табл. 57 численных значений $R < 0{,}0625$, что согласуется с кривой на рис. 26. При $R > 0{,}0625$ неравновесие сцепления, возникшее в процессе эволюции, исчезнет при равновесии частот генов.

Условие (39) определяет критическое значение R, выше которого сцепление не оказывает влияния на конечное равновесие, потому что для более слабого сцепления устойчивое равновесие возможно только при $\hat{D} = 0$. Это проявление критического значения характерно для взаимодействия сцепления с отбором. В некоторых случаях может быть несколько критических значений, разделяющих интервалы R, которые ведут к совершенно разным условиям равновесия. Пример сложности, которая может возникнуть даже в простейшем симметричном случае, найден Левонтином (1964а) и полностью разработан Ивенсом (1968); в нем отмечено: 1) сильное неравновесие сцепления при $R < 0{,}10$; 2) отсутствие устойчивого промежуточного равновесия частот генов любого рода при $0{,}10 < R < 0{,}373$, так что гены приходят к фиксации; 3) слабое неравновесие сцепления при $0{,}373 < R < 0{,}375$; 4) устойчивое равновесие частот генов в случае $D = 0$ при $0{,}375 < R \leqslant 0{,}50$.

Два общих требования — неаддитивность приспособленности и рекомбинацию, которая достаточно мала, — можно суммировать в то, что мы можем назвать по аналогии с физическими системами *коэффициентом сопряжения*

$$C \infty \frac{\varepsilon}{R}.$$

Если C велико вследствие либо сильного взаимодействия, либо низкого уровня рекомбинации, два локуса составляют сильно сопряженные системы и значительные отклонения от независимости появляются даже при равновесии частот генов. Если коэффициент сопряжения невелик, то локусы представляют собой слабо сопряженные системы либо потому, что взаимодействие между их приспособленностями незначительно, либо потому, что рекомбинация между ними велика, и их конечные равновесные состояния будут слабозависимы. Более того, существует критическое значение C, ниже которого локусы при равновесии полностью независимы.

В явном виде решения для равновесия частот гамет до сих пор получали только в симметричных моделях (Карлин и Фельдман, 1970), частными случаями которых являются модели Левонтина и Койимы, а также Кимуры. Можно, однако, получить численные решения для любой модели, а в асимметричных случаях проявляется весь спектр эффектов сцепления и отбора. В табл. 58 даны численные результаты для асимметричной модели с обусловленным гетерозисом (Левонтин, 1964а). При

Таблица 58

Равновесные композиции популяций с разными величинами рекомбинации между двумя локусами, приспособленности которых связаны следующим образом (Левонтин, 1964а):

	Локус *A*		
Локус *B*	*11*	*10*	*00*
11	0,5000	0,5000	0,3750
10	0,5625	1,0000	0,3125
00	0,3750	0,4375	0,3750

R	g_{00}	g_{01}	g_{10}	$\hat{g}_{11}$	p	r	D	D'	$\overline{W}$
0,00	0,55556	0,00000	0,00000	0,44444	0,55556	0,55556	+0,24691	+1,00000	0,72223
	0,00000	0,50000	0,50000	0,00000	0,50000	0,50000	−0,25000	−1,00000	0,68750
0,01									
	0,01664	0,48928	0,48593	0,00815	0,50592	0,50257	−0,23762	−0,96684	0,67849
0,02	0,54063	0,02385	0,01668	0,41884	0,56448	0,55731	+0,22604	+0,93128	0,70255
	0,03563	0,47750	0,47063	0,01624	0,51313	0,50626	−0,22415	−0,90940	0,66738
0,03	0,53282	0,03652	0,02543	0,40523	0,56934	0,55825	+0,21499	+0,89423	0,68779
	0,05457	0,46552	0,45443	0,02548	0,52009	0,50900	−0,21016	−0,89190	0,65730
0,05	0,51637	0,06352	0,04396	0,37615	0,57989	0,56033	+0,19144	+0,81325	0,67350
	0,10201	0,43688	0,41605	0,04506	0,53889	0,51860	−0,17717	−0,79727	0,63669
0,07									
	0,16945	0,39738	0,36821	0,07036	0,56683	0,53226	−0,13225	−0,65273	0,61463
0,075									
	0,19509	0,38244	0,34280	0,07967	0,57753	0,53789	−0,11556	−0,59187	0,60815
0,10	0,46805	0,14242	0,09854	0,29099	0,61047	0,56659	+0,12216	+0,55351	0,62830
0,15	0,41262	0,21957	0,15828	0,20953	0,63219	0,57090	+0,05170	+0,24621	0,59970
0,20	0,38645	0,24803	0,18406	0,18146	0,63448	0,57051	+0,02447	+0,11734	0,59356
0,35	0,36977	0,26391	0,19969	0,16663	0,63368	0,56946	+0,00891	+0,04271	0,59138
0,50	0,36582	0,26743	0,20328	0,16347	0,63325	0,56910	+0,00544	+0,02606	0,59101

низкой частоте рекомбинации возможны два альтернативных устойчивых равновесия для каждой величины рекомбинации: «равновесие притяжения» и «равновесие отталкивания», которые при сцеплении имеют нарушения различной интенсивности, различные генные частоты и средние приспособленности. Критическая величина R выше 0,50, так что отношения приспособленностей всегда будут приводить к некоторому неравновесию сцепления независимо от уровня рекомбинации между данными генами. *Они могут располагаться даже в разных хромосомах.*

Иногда считают, что гены, локализованные в разных хромосомах ($R = 0{,}50$), всегда находятся в равновесии сцепления. Как показывает таблица, это неверно. «Независимый набор» — неудачное выражение, и для генов, подобранных „независимо", возможны гаметические корреляции. Табл. 58 показывает, что сцепление оказывает действие на любой аспект генетического состава равновесной популяции. Наличие очень тесного сцепления или его отсутствие приводит к резким различиям не только частоты гамет и величины $\hat{D}$, но и равновесных частот генов, особенно в локусе A, и усиление сцепления приводит к 22%-ному увеличению средней приспособленности.

ВЛИЯНИЕ СЦЕПЛЕНИЯ НА ПРИСПОСОБЛЕННОСТЬ

Каждый случай взаимодействия сцепления и отбора, исследованный на численных примерах, обнаруживает более высокую среднюю приспособленность в равновесии при тесном сцеплении. В частном симметричном случае, рассмотренном Левонтином и Койимой, аналитически показано, что приспособленность в точке равновесия увеличивается в $4\varepsilon\hat{D}^2$ раз. Были получены следующие наиболее общие результаты: 1) $R = 0$ всегда является локальным максимумом приспособленности, так что малейшее ослабление полного сцепления ($R = 0$) всегда приводит к снижению приспособленности; 2) $R = 0$ — всеобщий максимум, так что никакая другая величина рекомбинации не может привести к более высокой средней приспособленности при равновесии (Левонтин, 1971). Вместе эти два условия не означают, что при промежуточных значениях R слабое сцепление обязательно приведет к увеличению приспособленности при равновесии. Локальных максимумов приспособленности может быть несколько, и небольшое уменьшение величины рекомбинации по сравнению с одним из этих значений снизит приспособленность.

В конечном итоге самое тесное сцепление даст наивысшую возможную приспособленность; поэтому мы ожидаем, как предполагал Фишер, что величина рекомбинации будет эволюционировать к нулю, если существует какая-либо дисперсия рекомбинации. Эксперименты Чинничи (1971a, b) и Кидуэлла (1972)

показали, что дисперсии, на которую мог бы действовать отбор, вполне достаточно. А рекомбинация тем не менее не снижается до нуля. Мы оказываемся перед проблемой, которую так сжато сформулировал Тернер (1967): «Почему геном не застыл?»

Один из возможных ответов состоит в том, что в основе генетической пластичности, необходимой для приспособления к изменчивой внешней среде, лежат рекомбинации, создающие адаптивные сочетания, отличные от ранее отобранных. Эта проблема и объяснение инверсионной гомогенности в краевых популяциях тесно связаны друг с другом. Инверсии ограничивают рекомбинацию, в результате чего появляется несколько четких генетических модальных классов с высокой частотой. Свободная рекомбинация обеспечивает возникновение гораздо более широкого набора приспособительных возможностей. Мы должны быть очень осторожны в смысле эвристических и кажущихся разумными рассуждений по этому вопросу. Влияние сцепления на отбор в *флуктуирующих* условиях среды носит сложный характер и в значительной мере зависит от статистических свойств среды, особенно от автокорреляции отдельных серий. Анализ этой проблемы только начинается (Левинс, 1968). Некоторое представление о ее сложности можно получить при изучении отбора на промежуточной оптимум.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ОПТИМУМЫ

Изучение отбора на промежуточный оптимальный фенотип представляет интерес в двух отношениях. Во-первых, это, по всей вероятности, довольно обычная, возможно даже самая обычная, форма отбора. Для каждого элемента морфологического и поведенческого фенотипа существует некий диапазон величин, наиболее подходящий для данного диапазона внешних условий. Лишь в редких случаях наибольшее или наименьшее значение данного признака создает самую высокую приспособленность, хотя на ранних стадиях эволюционного процесса приспособленность существующих в популяции крайних форм все еще гораздо ниже необходимого оптимального уровня. Как и все другие правила, μεδεν αγαν приложимо только в подходящих условиях.

Во-вторых, отбор на промежуточный оптимум порождает крайнюю неаддитивность приспособленности, и если популяция близка к оптимуму, появляется значительная дисперсия, обусловленная взаимодействием генов. Влияние сцепления на отбор зависит от коэффициента сопряжения ε/R. При отборе по большинству схем значения ε оказываются довольно низкими, если только различия по приспособленности не слишком велики. Например, в двухлокусной симметричной модели, если

приспособленности двойных гомозигот равны 0,97, а одиночных — 0,99, то $\varepsilon = 0{,}01$ и сцепление не влияет на равновесие, если R не меньше 0,0025 (это действительно очень тесное сцепление). С другой стороны, поскольку в оптимальных моделях нет монотонной зависимости между действием гена и приспособленностью, при заданной интенсивности отбора появляется относительно значительный эпистаз.

Большинство моделей отбора на оптимальный фенотип не приводит к устойчивому промежуточному равновесию частоты генов, что противоречит интуитивным предположениям. Если признак определяется более чем одним локусом, то как множественная гомозигота +—/+—, так и множественная гетерозигота +—/—+ дают приблизительно одинаковые промежуточные фенотипы; поэтому, чтобы избежать закрепления гомозиготы смешанного типа, требуются особые условия (Койима, 1959). Даже в этом случае при равновесии может сохраняться строго ограниченная величина генотипической дисперсии, приблизительно равная квадрату аддитивного эффекта одного локуса (Левонтин, 1964b). При учете сцепления результаты отбора на промежуточный оптимум резко изменяются.

На рис. 27 показана эволюция популяции, в которой некий фенотипический признак определяется пятью локусами. Действие этих локусов вполне аддитивно, но сохраняются только те генотипы, фенотипы которых имеют промежуточные значения. Сплошными линиями на рис. 27, *А* показаны пути изменения частот генов при очень слабом сцеплении между локусами. Два локуса быстро фиксируются при $p = 1{,}0$, два других — при $p = 0{,}0$, а пятый долгое время расщепляется, но все же медленно подходит к нижней точке фиксации. В конечном счете популяция состоит из гомозигот ++———/++———, фенотипы которых не выходят за пределы приемлемого ряда, и ее средняя приспособленность равна 1,0. Остальные кривые на рис. 27, *А* — пути эволюции при понижении величины рекомбинации между смежными локусами до $R = 0{,}05$ и $R = 0{,}01$. Тесное сцепление значительно замедляет процесс фиксации. Существует нечто вроде квазиравновесия частот генов, особенно при $R = 0{,}01$, причем локусы *2* и *4* фактически конвергируют *по направлению* к $p = 0{,}50$, тогда как локусы *1* и *5* медленно движутся к фиксации. При достаточной длительности этого процесса во всех локусах в конце концов произошла бы фиксация, но он протекает с крайне низкой скоростью.

В отличие от этого кажущегося отсутствия эволюционного изменения, наблюдаемого для частот генов при тесном сцеплении, средняя приспособленность (рис. 27, *Б*) эволюционирует быстро, а не медленно, как при свободной рекомбинации. Это быстрое увеличение приспособленности, несмотря на квазинор-

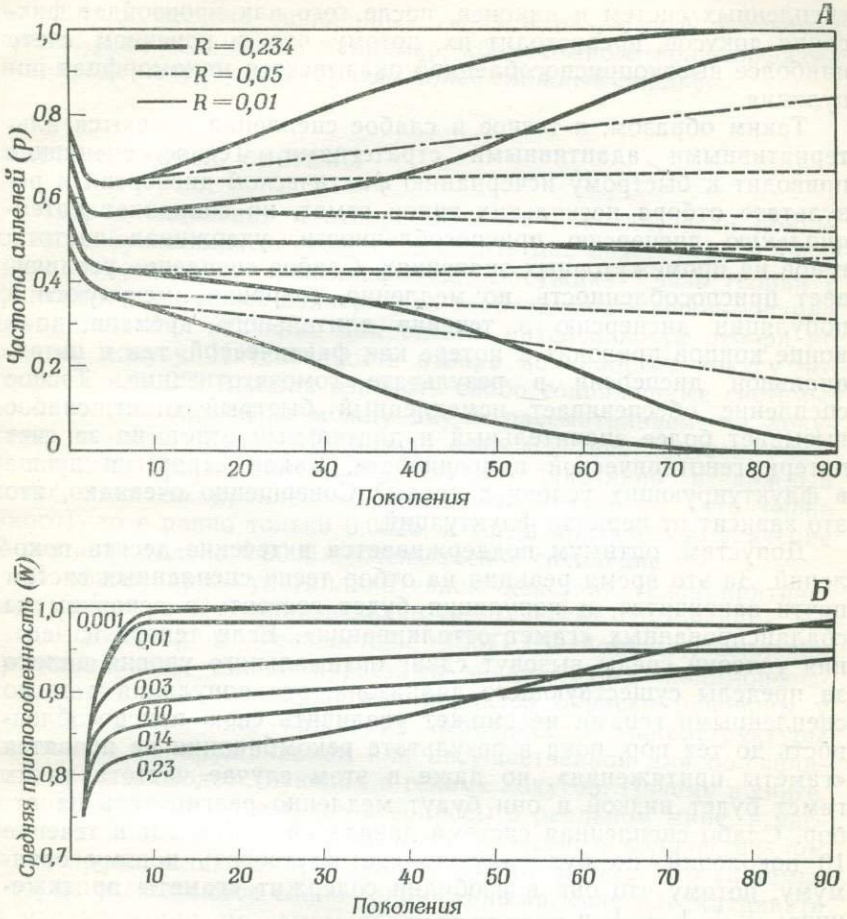


Рис. 27. Эволюционные изменения в пяти локусах под действием отбора на промежуточный оптимальный фенотип.

А. Частота генов в каждом локусе как функция поколений. *Б.* Средняя приспособленность популяции $\bar{W}$ как функция поколений при разных значениях R между смежными локусами.

мальное равновесие частот генов, представляет собой результат элиминации «гамет притяжения» и возникновения классов комплементарных «гамет отталкивания», таких, как +—+—+/ /—+—+—. Если все гаметы будут такого рода, то гетерозиготы +—+—+/—+—+— и гомозиготы +—+—+/ /+—+—+ имеют промежуточный фенотип, и приспособленность популяции становится высокой. Слабо сцепленная система постепенно достигает приспособленности тесно

сцепленных систем и наконец, после того как произойдет фиксация локусов, превосходит их, потому что в конечном счете наиболее высокоприспособленной оказывается мономорфная популяция.

Таким образом, и тесное и слабое сцепления являются альтернативными адаптивными стратегиями. Тесное сцепление приводит к быстрому исчерпанию *фактической* дисперсии в результате отбора нескольких типов гамет, но сохраняет *потенциальную* дисперсию приспособленности, удерживая частоты генов на промежуточных значениях. Слабое сцепление увеличивает приспособленность, но медленно, сохраняя имеющуюся в популяции дисперсию в течение длительного времени, но в конце концов приводит к потере как фактической, так и потенциальной дисперсии в результате гомозиготизации. Тесное сцепление обеспечивает немедленный быстрый ответ, слабое вызывает более значительный и длительный ответ, но за счет потери генотипической изменчивости. Какая стратегия лучше в флуктуирующих условиях среды? Совершенно очевидно, что это зависит от периода флуктуаций.

Допустим, оптимум поддерживается в течение десяти поколений. За это время реакция на отбор тесно сцепленных систем почти закончится, и популяция будет состоять в основном из сбалансированных «гамет отталкивания». Если теперь изменения условий среды вызовут сдвиг оптимального уровня далеко за пределы существующего диапазона, эта популяция с тесно сцепленными генами не сможет увеличить свою приспособленность до тех пор, пока в результате рекомбинации не появятся «гаметы притяжения», но даже в этом случае частота таких гамет будет низкой и они будут медленно реагировать на отбор. Слабо сцепленная система давала слабый ответ в течение 10 поколений, но будет лучше соответствовать новому оптимуму, потому что она в изобилии содержит «гаметы притяжения»: + + + + + и — — — — —.

В качестве альтернативы рассмотрим цикл из 100 поколений. После 100 поколений как тесно, так и слабо сцепленные системы будут иметь приблизительно одинаковую приспособленность, и обе почти целиком будут состоять из «гамет отталкивания». Но система с тесным сцеплением будет иметь комплементарные классы «гамет отталкивания» и с помощью рекомбинации сможет продуцировать крайние сочетания + + + + + или — — — — —, требуемые в новых условиях среды, тогда как в системе со слабым сцеплением разные локусы будут фиксированы по альтернативным аллелям и она не будет способна производить ни один из требуемых крайних типов «гамет притяжения». Все это дает лишь самое поверхностное представление о бесконечном разнообразии возможных ситуаций, возни-

кающих в системе сцепленных генов в результате изменений среды. Для понимания, например, хромосомного полиморфизма в природе потребуется гораздо более сложный анализ.

МНОГОЛОКУСНЫЕ СИСТЕМЫ

Теория сцепления и отбора по двум локусам, если принимать ее буквально, не может заставить нас пересмотреть наши идеи относительно полиморфизма. Обсуждая связь теории с фактами, я все время подчеркивал необходимость использования реалистических значений для оценки интенсивности отбора по одному локусу. Интенсивность отбора по каждому локусу порядка 1 или 2% должна означать слабо сопряженные системы, если только сцепление между двумя рассматриваемыми локусами не очень тесное. Например, если действие локусов, определяющих приспособленность, мультипликативно и каждый локус дает по крайней мере 5%-ный гетерозис (что очень много), то ε равно только 0,0025, и тогда критическое значение R составит только 0,0006 — очень тесное сцепление.

В общем при мультипликативном действии генов критическая величина R — произведение генетических грузов двух локусов (Бодмер и Фелзенстейн, 1967). Феномены сцепления представляются только курьезами значительных полиморфизмов, таких, как мимикрия или характер окраски раковины у моллюсков, или же одной из особенностей микроструктуры генома, не обнаруживаемой или несущественной для большинства пар взаимодействующих в геноме локусов. Почему в книге, которая призвана ответить на вопросы о реальном мире, я уделяю так много внимания эффектам, которые в количественном плане представляются тривиальными? Да потому, что системы, которые оказываются слабо сопряженными, если рассматривать их изолированно, на самом деле могут оказаться очень сильно сопряженными, если вставить их в целый агрегат подобных же систем.

Первое указание на кумулятивные эффекты получено при изучении пятилокусных гетерозисных моделей при сильном давлении отбора (Левонтин, 1964а). В табл. 59 представлены равновесный состав популяции гамет, относительные неравновесия сцепления D' между всеми парами генов и средняя приспособленность при разных величинах рекомбинации R между *смежными* генами в простой симметричной мультипликативной модели гетерозиса, в которой каждый добавленный гомозиготный локус снижает приспособленность генотипа вдвое. Иными словами, гетерозигота по 5 локусам имеет приспособленность 1,0, по четырем — 0,50, по трем — 0,25 и т. д.

Таблица 59

Равновесные частоты гамет, неравновесие сцепления и приспособленности для мультипликативной кумулятивной гетерозисной модели (Левонтин, 1964а)
Представлены только 16 типов гамет; комплементарные типы гамет имеют совершенно такие же частоты

Гаметы	*R* между смежными локусами									
	000	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,063	0,0645	0,065
00000	0,50000	0,46199	0,42053	0,37444	0,32183	0,25904	0,17488	0,13627	0,09817	0,03125
00001	0	0,01083	0,02193	0,03316	0,04418	0,05411	0,05997	0,05874	0,05413	0,03125
00010	0	0,00016	0,00074	0,00201	0,00438	0,00863	0,01675	0,02119	0,02567	0,03125
00011	0	0,00775	0,01572	0,02384	0,03192	0,03947	0,04495	0,04515	0,04336	0,03125
00100	0	0,00010	0,00048	0,00133	0,00299	0,00611	0,01254	0,01642	0,02087	0,03125
00101	0	0,00000	0,00003	0,00013	0,00044	0,00135	0,00458	0,00754	0,01213	0,03125
00110	0	0,00013	0,00061	0,00166	0,00363	0,00723	0,01443	0,01869	0,02344	0,03125
00111	0	0,00775	0,01572	0,02384	0,03192	0,03947	0,04497	0,04515	0,04336	0,03125
01000	0	0,00016	0,00074	0,00201	0,00438	0,00863	0,01675	0,02119	0,02567	0,03125
01001	0	0,00000	0,00003	0,00015	0,00050	0,00155	0,00524	0,00859	0,01370	0,03125
01010	0	0,00000	0,00000	0,00001	0,00006	0,00029	0,00164	0,00341	0,00700	0,03125
01011	0	0,00000	0,00003	0,00013	0,00044	0,00135	0,00458	0,00754	0,01213	0,03125
01100	0	0,00013	0,00061	0,00166	0,00363	0,00723	0,01443	0,01869	0,02344	0,03125
01101	0	0,00000	0,00003	0,00015	0,00050	0,00155	0,00524	0,00859	0,01370	0,03125
01110	0	0,00019	0,00088	0,00234	0,00504	0,00985	0,01905	0,02410	0,02912	0,03125
01111	0	0,01083	0,02193	0,03316	0,04418	0,05411	0,05997	0,05874	0,05413	0,03125
D'_{12}	1,00000	0,95476	0,90300	0,84164	0,76508	0,66172	0,49236	0,39660	0,28448	0
D'_{13}	1,00000	0,92352	0,83888	0,74296	0,63072	0,49236	0,29912	0,20836	0,11928	0
D'_{14}	1,00000	0,89284	0,77752	0,65208	0,51380	0,35836	0,17452	0,10408	0,04720	0
D'_{15}	1,00000	0,85140	0,69840	0,54184	0,38376	0,22808	0,08192	0,03984	0,01344	0
D'_{23}	1,00000	0,96744	0,92944	0,88300	0,82260	0,73604	0,58104	0,48584	0,036680	0
D'_{24}	1,00000	0,93572	0,86316	0,77876	0,67656	0,54488	0,34880	0,25104	0,15068	0
D'_{25}	1,00000	0,89284	0,77752	0,65208	0,51380	0,35836	0,17452	0,10408	0,04720	0
D'_{34}	1,00000	0,96744	0,92944	0,88300	0,82260	0,73604	0,58104	0,48584	0,36680	0
D'_{35}	1,00000	0,92352	0,83888	0,74296	0,63072	0,49236	0,29912	0,20836	0,11928	0
D'_{45}	1,00000	0,95476	0,90300	0,84164	0,76508	0,66172	0,49236	0,39660	0,28448	0
W	0,49500	0,45688	0,41927	0,38203	0,34491	0,30738	0,26720	0,25240	0,24021	0,22781

В этой таблице нужно отметить три важные особенности. Во-первых, равновесию сцепления между локусами, далеко отстоящими друг от друга, препятствуют локусы, лежащие между ними. Локусы *1* и *5* расположены на расстоянии 20 кроссоверных единиц, если R между смежными локусами равно 0,05. Если бы эти два локуса рассматривались изолированно, то никакого влияния сцепления вообще нельзя было бы обнаружить. Критическая велична сцепления для этой модели отбора равна $R=0{,}0625$, так что локусы *1* и *5* слишком далеко отстоят друг от друга Однако $D'_{15}=0{,}38$, когда они находятся на расстоянии 20 единиц, и ассоциация между ними обеспечивается кумулятивными корреляциями между смежными локусами по длине хромосомы.

Во-вторых, критическая величина сцепления даже между смежными локусами в случае пяти локусов несколько больше, чем предсказанная по двухлокусной теории (0,0650 против 0,0625).

В-третьих, локусы, лежащие в средней части хромосомы, ассоциируются друг с другом менее случайно, чем пары на концах хромосомы. Например, при $R=0{,}05$ $D'_{12}=0{,}66172$, но $D'_{23}=0{,}73604$, даже если величина рекомбинации и отношение приспособленностей одинаковы для обеих пар.

Последние два воздействия, хотя они и невелики, — первое указание на *эффект вставки*, совершенно отличный от кумулятивного эффекта, обсуждавшегося выше. Следует ожидать, что локусы, лежащие на противоположных концах хромосомы, могут не сохранять равновесия сцепления благодаря своего рода цепи корреляции, создаваемой связывающими их смежными локусами. Эффект вставки — нечто совершенно иное. Между парой смежных локусов существует неравновесие сцепления, усиливающееся благодаря окружающим локусам, которые взаимодействуют с ними. Влияние этого эффекта вставки гораздо сильнее, чем небольшой эффект местоположения, наблюдаемый в табл. 59. Если сравнить значение D', вычисленное для пары локусов, вставленных в систему, состоящую из 5 локусов, со значением, предсказанным для той же пары по двухлокусной гипотезе, то получится замечательный результат. Это сравнение показано в табл. 60 и на рис. 28. Если два локуса вставить среди 5 локусов со взаимно связанным расщеплением, то коэффициент неравновесия сцепления для этих двух локусов окажется выше, чем предсказывает двухлокусная модель, и при увеличении рекомбинации они теряют корреляцию между собой гораздо медленнее.

Наблюдение этих эффектов взаимодействия в сложных системах, состоящих всего из нескольких локусов, привело Франклина и Левонтина (1970) к исследованию систем с гораздо

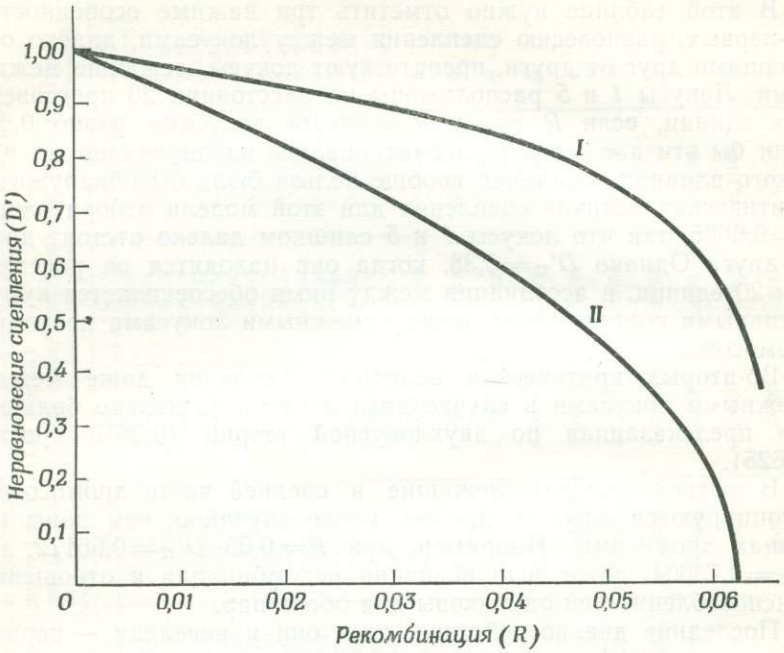


Рис. 28. Сравнение наблюдаемого неравновесия сцепления двух генов, находящихся на расстоянии R единиц друг от друга и вставленных в пятилокусную хромосому (кривая *I*), со значением, предсказанным на основе двухлокусной теории (кривая *II*).

бóльшим числом локусов и с гораздо более слабым действием отбора по каждому локусу в качестве приближения к реалистической модели генома. Они обнаружили, что при слабых эпистатических взаимодействиях и длинных участках хромосом между всеми локусами данного участка сохраняется очень тесная корреляция. Рассмотрим 36-локусную модель, в которой все локусы идентичны, каждый локус дает 10%-ный гетерозисный эффект и этот эффект мультиплицирует действие других локусов. Произведение генетических грузов пары таких локусов равно $(0{,}05)^2 = 0{,}0025$ — критическая величина R между смежными локусами, согласно двухлокусной модели, выше которой корреляции между этими локусами при равновесии быть не должно. На самом деле критическая величина R в случае 36 локусов оказывается равной 0,01, т. е. в четыре раза выше предсказанной. Это означает, что рекомбинация охватывает 35% всего участка. Для дрозофилы, у самцов которой рекомбинации не происходит, это соответствует отрезку генетической карты

длиной в 70 единиц, что превышает общую длину одного плеча хромосомы.

Таблица 60

Сравнение предсказанного двухлокусной моделью относительного неравновесия сцепления для двух смежных локусов, расположенных на расстоянии R единиц, с неравновесием, наблюдаемым в том случае, если они вставлены в пятилокусное расщепление (Франклин и Левонтин, 1970)

R	Пятилокусное расщепление	Предсказание двухлокусной модели	Отношение
0,00	0,967	0,916	1,06
0,01	0,929	0,825	1,13
0,02	0,883	0,721	1,22
0,03	0,823	0,600	1,37
0,04	0,736	0,447	1,64
0,05	0,581	0,200	2,91
0,063	0,481	0	∞
0,0645	0,367	0	∞

Если фактическая рекомбинация между смежными локусами гораздо меньше 0,01, весь участок хромосомы «запирается», в результате чего получается одна пара гамет комплементарного типа в равновесии. Например, если $R=0{,}003$, то длина всей карты составляет 10,5 единицы рекомбинации (21 сантиморганида у дрозофилы, около 20% длины хромосомы) и 85% популяции гамет состоит только из гамет двух комплементарных типов, например

001 100 100 011 ... 111

и

110 011 011 100 ... 000,

а остальные 15% происходят от этих двух типов за счет нескольких рекомбинаций. Среднее значение D' между смежными парами при этих условиях равно 0,96.

Наличие в геноме всего лишь нескольких типов гамет в равновесии проявляется в резком увеличении приспособленности по сравнению с предсказанием, основанным на независимом распределении генов. Если каждый из 36 локусов имеет 10%-ный гетерозис, то приспособленность равновесной популяции, в которой все локусы распределяются случайно, равна только $(0{,}95)^{36}=0{,}158$. Фактическая приспособленность популяции, в которой 85% гамет относятся к двум комплементарным классам, составляет около 0,40, так как одна треть зигот, образуясь в результате слияния двух комплементарных гамет, гетерозиготна по каждому локусу.

Полученный результат не зависит от выбранной модели отбора. Отсекающий отбор, как предполагают Свед, Рид и Бодмер (1967) и Кинг (1967), действует таким же образом. Например, согласно отсекающей модели Кинга, если доля выживших особей в популяции составляет 20%, а наследуемость фенотипического признака, определяющего приспособленность, равна только 0,1, то доля каждого из двух комплементарных генотипов в равновесии составит 40,5%. Если ослабить условие абсолютной симметричности двух гомозигот по каждому локусу, то разнообразие типов гамет при равновесии увеличится, хотя значительную их долю будут все еще составлять гаметы лишь немногих типов. В табл. 61 представлен состав гамет при равновесии в резко асимметричном случае с таким же генетическим грузом, как и в симметричной модели с 10%-ным гетерозисом.

Таблица 61

Набор гамет в равновесии, полученный при численном воспроизведении 36-локусной модели: $W_{11} = 0{,}9375$, $W_{01} = 1{,}0$, $W_{00} = 0{,}75$ в каждом локусе и при $R = 0{,}003$ между смежными локусами (Франклин и Левонтин, 1970)

Гаметы												Частоты
111	010	110	101	110	101	001	011	110	101	101	101	0,265
000	111	001	010	101	110	110	111	101	111	010	110	0,134
000	111	001	010	101	110	110	111	101	111	010	111	0,108
111	101	111	101	111	011	111	100	111	010	111	011	0,111
Все прочие												0,392

Асимметричная модель позволяет также выявить другой эффект сцепления, крайне важный для интерпретации частот генов, наблюдаемых в природе. Приспособленности аллелей в одном локусе $W_{11} = 0{,}9375$, $W_{10} = 1{,}0$, $W_{00} = 0{,}75$ предсказывают равновесную частоту аллеля *1* в каждом локусе, равную 0,80. Но наблюдаемая частота генов, усредненная по всем локусам, равна всего лишь 0,69. В многолокусных системах, как правило, равновесные частоты генов ближе к 0,5, чем предсказывается на основании однолокусных моделей. Причину этого легко понять. С увеличением прочности сцепления многолокусная хромосома превращается в единый «суперлокус» с «псевдоаллелями». При наличии двух комплементарных псевдоаллелей, у одного из которых аллели типа *1* имеют частоту k, а аллели типа *0* — частоту $1 - k$, тогда как у другого частоты обратные,

равновесие двух псевдоаллелей, согласно однолокусной концепции отбора,

$$\hat{q} = \frac{1 - W_1}{2 - (W_1 + W_0)} = \frac{1 - \left(W_{11}^{k} W_{00}^{1-k}\right)^{n}}{2 - \left(W_{11}^{k} W_{00}^{1-k} + W_{11}^{1-k} W_{00}^{k}\right)^{n}},$$

так что

$$\lim_{n \to \infty} \hat{q} = {}^{1}/_{2}, \text{ если } 0 \leqslant W_{11},\ W_{00} < 1.$$

Это означает, что тесное сцепление и значительное неравновесие сцепления увеличивают степень гетерозиготности в каждом локусе по сравнению с предсказанной на основании рассмотрения этих локусов по отдельности. Кроме того, об относительной селективной ценности замещения в данном локусе нельзя судить, исходя из частот аллелей в природе, потому что *отбор хромосомы как целого отвергает решающее значение отбора отдельных аллелей.*

ЧИСЛО РАВНОВЕСИЙ

Левонтин и Койима (1960) и Бодмер и Парсонс (1962) показали, что для простейшей полностью симметричной двухлокусной модели существуют три возможных положения равновесия при расщеплении обоих локусов: одно при $D=0$ и два комплементарных при $D \neq 0$. Какое из этих состояний окажется устойчивым, зависит от R. Если R больше некоторого критического значения, то устойчивым будет положение равновесия при $D=0$, если же R меньше критического значения, то устойчивой окажется пара при $D \neq 0$. Но равновесия при $D \neq 0$ и $D=0$ взаимно исключают друг друга и не могут быть оба устойчивыми при заданной величине R. В зависимости от величины рекомбинации каждая популяция приближается либо к состоянию зависимости от сцепления, либо к состоянию независимости от него. Здесь нет никакой неопределенности.

Позже Карлин и Фельдман (1970) показали, что для несколько более общей симметричной модели приспособленности, которая включает модель Левонтина и Коймы как частный случай, возможны четыре дополнительных устойчивых равновесия при расщеплении обоих локусов. Снова при фиксированном значении R устойчивы либо равновесие сцепления, либо неравновесие сцепления, но не оба вместе. Численные решения многолокусных задач показали, что при наличии более чем двух локусов взаимное исключение равновесия и неравновесия сцепления не обязательно (Франклин и Левонтин, 1970; А. Бейлис, личное сообщение, 1972). Для некоторого ряда значений рекомбинации между локусами популяция может эволю-

ционировать к равновесию либо при $D=0$, либо при $D\neq 0$ в зависимости от начальных условий. Когда R велико, устойчиво только $D = 0$; при очень малом R устойчиво только $D \neq 0$, а при промежуточном R устойчивы оба равновесия. Этот результат получен для трех локусов аналитически (Фельдман, Франклин и Томсон, 1973).

Общее число возможных равновесий с расщеплением по всем локусам удивительно велико, и если приспособленности асимметричны, эти альтернативные устойчивые положения соответствуют разным составам популяций с различными средними приспособленностями. Насколько заметно они отличаются, зависит от общей дисперсии приспособленности, но, во всяком случае, в том, что касается будущей эволюции, они представляют разные потенциально возможные направления. Франклин (личное сообщение, 1972) применил метод последовательных приближений для обнаружения общего числа равновесий при расщеплении всех локусов и получил необычные результаты. В то время как у двухлокусных систем существует 7 возможных положений равновесия, у трехлокусных их 193, у четырехлокусных — 63 775, а у пятилокусных — 4 294 321 153! К сожалению, мы пока не знаем условий устойчивости всех этих равновесий, но наш анализ численных примеров с пятью локусами и более предполагает, что большая их доля устойчива при достаточно малых значениях рекомбинации (Франклин и Левонтин, 1970; Бейлис, личное сообщение, 1972). Разобраться в этой невероятной сложности — основная задача будущих теоретических исследований.

ПЕРЕХОД К ПРЕДЕЛУ

Постулировать все большее и большее число локусов, определяющих приспособленность, считая в то же время действие каждого локуса постоянным, не имеет реального смысла. В хромосоме может быть 36 локусов, каждый с 10%-ным эффектом на приспособленность, но никак не 3600. Между тем довольно небольшие участки генома содержат сотни расщепляющихся локусов. Если считать, что у дрозофилы расщепляется 40% всех локусов (минимальная оценка) и что общее число локусов в геноме составляет 10 000 (умеренная оценка), то получится, что 4000 расщепляющихся локусов занимают на карте приблизительно 300 единиц рекомбинации, или около 13 таких локусов на сантиморганиду, т. е. смежные локусы расположены на расстоянии 0,0008 единицы друг от друга. Модель генома, содержащего так много расщепляющихся локусов, должна допускать, что влияние замещения одного гена на маргинальную приспособленность невелико; такое допущение необходимо хотя

бы для того, чтобы получить реалистические цифры для инбредной депрессии.

Один из приемлемых способов изучения результатов увеличения числа локусов состоит в том, чтобы установить общий эффект гомозиготности данной хромосомы, ее общую инбредную депрессию и попытаться выяснить, что будет происходить по мере того, как в эту хромосому с фиксированной гомозиготной приспособленностью и фиксированной частотой рекомбинации будут добавляться все новые и новые локусы. Этот процесс приводит одновременно к двум эффектам. По мере включения в хромосому все большего и большего числа локусов рекомбинация между смежными локусами R линейно уменьшается с увеличением числа локусов n. Кроме того, снижается влияние каждого локуса на маргинальную приспособленность. Если $1 - s$ — влияние на маргинальную приспособленность одного гомозиготного локуса, а K — приспособленность полностью гомозиготной хромосомы, то в модели с мультипликативным действием генов

$$K = (1 - s)^n,$$

так что при небольшом s

$$s \simeq -\frac{\ln K}{n},$$

т. е. интенсивность отбора уменьшается линейно по n. Эпистатическое отклонение ε равно s^2, так что ε снижается как n^2. Влияние сцепления и отбора в общем зависит от коэффициента сопряжения ε/R, который в этом случае пропорционален $(1/n^2)/(1/n) \sim 1/n$. На этом основании мы могли бы предсказать, что по мере введения в хромосому с определенной длиной и с фиксированной общей инбредной депрессией все большего числа локусов их взаимодействие друг с другом будет все слабее, и по мере возрастания n корреляция между ними становится все меньше и меньше. Однако мы показали также существование эффекта вставки, который обусловливает усиление сопряжения между двумя локусами в результате взаимодействия со всеми другими локусами. Число таких взаимодействий возрастает факториально по n, и этого может оказаться достаточным для уравновешивания предсказанного снижения коэффициента сопряжения. Что же происходит на самом деле?

Посредством сочетания алгебраических и численных методов и методов моделирования Франклин и Левонтин (1970) вычислили равновесные составы популяций, в которых от 2 до 360 локусов были помещены в хромосомные участки определенной длины и с определенной инбредной депрессией. В табл. 62 показано соответствие между K (приспособленность всего гомозиготного участка хромосомы) и $1 - s$ (маргинальная

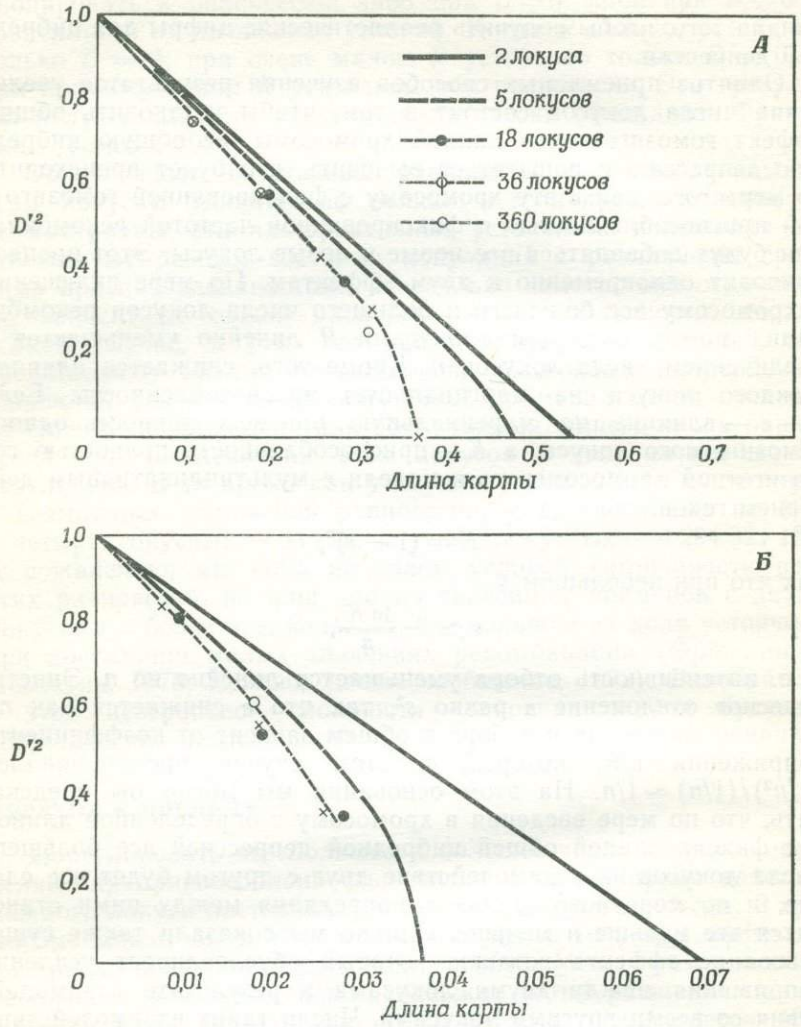


Рис. 29. Отношение среднего относительного неравновесия сцепления D' между всеми парами генов к общей длине карты для разного числа локусов (Франклин и Левонтин, 1970).

А. Сильный отбор, $K=0{,}0225$. *Б*. Слабый отбор, $K=0{,}4832$.

приспособленность гомозиготы по одному локусу). Для огромного числа локусов влияние замещения одного гена крайне мало, а эпистатический эффект, будучи пропорциональным s^2, исчезающе мал. Равновесные составы, соответствующие этим различным случаям и показанные на рис. 29, *А* и *Б*, изо-

бражены таким образом, что для двух локусов связь линейна. Неравновесие сцепления измеряется величной D' — средним относительным неравновесием по *всем* парам локусов, включая как тесно сцепленные локусы, так и отстоящие далеко друг от друга. Таким образом, это заниженная оценка корреляции между локусами, которые лежат в коротких смежных участках.

Таблица 62

Приспособленность гомозиготы по одному из n локусов при условии, что приспособленность гомозиготы по n локусам равна K (Франклин и Левонтин, 1970)

n	K	
	0,0225	*0,4832*
2	0,1501	0,6951
5	0,4683	0,8646
18	0,8100	0,9604
36	0,9000	0,9800
360	0,9895	0,9980

Как и следовало ожидать, по мере увеличения общей длины карты, на которой располагаются локусы, неравновесие между ними уменьшается. Увеличение числа локусов от 2 до 5 приводит к некоторому ослаблению корреляции между локусами на каждом участке всей карты. Разделение всей хромосомы между бóльшим числом локусов ослабляет взаимодействие. Дальнейшее разделение хромосомы на 18 локусов уменьшает его еще сильнее. Но когда число локусов удваивается и достигает 36, дальнейших изменений не наблюдается, и ситуация даже с 360 локусами неотличима от ситуации с 18 и 36 локусами. Как только число локусов превысит некий минимум, *средняя корреляционная структура генома в равновесии становится совершенно независимой от числа генов или их индивидуальных эффектов и зависит только от общей длины карты хромосомного участка и общей инбредной депрессии.*

Эта предельная неизменность равновесной структуры подтверждается приближенным аналитическим исследованием задачи (Слаткин, 1972), которая позволяет также выяснить относительное неравновесие сцепления $D'(x, y)$ между двумя локусами в точках x и y по длине хромосомы. Корреляция падает экспоненциально с увеличением расстояния между локусами

$$D'(x, y) = e^{-(y-x)/l_c(x, y)},$$

где $l_c(x, y)$ — *характерная длина*, используемая в качестве единицы при анализе сопряженных систем. Это то расстояние, на котором сопряжение эффективно и может быть вычислено из инбредной депрессии всего участка хромосомы и длины карты. Если это характерное расстояние равно общей длине рассматриваемого хромосомного участка или больше нее, то все локусы высококоррелированы друг с другом и в популяции присутствуют гаметы лишь нескольких типов. Если l_c — часть длины хромосомы, то каждый ген находится вне равновесия сцепления только по отношению к соседним локусам, но распределяется фактически независимо от других генов, находящихся на большем расстоянии. Характерная длина — это в некотором смысле единица эволюции, так как гены, расположенные в ее пределах, высококоррелированы. Однако данная концепция весьма коварна. Она не означает, что геном разбит на дискретные смежные отрезки длиной l_c. Каждый локус представляет собой центр такого скоррелированного участка и эволюционирует вместе с ближайшими сцепленными генами.

НЕЙТРАЛЬНЫЕ ГЕНЫ И СЦЕПЛЕНИЕ

Гены, которые в течение длительного времени не подвергаются отбору, в конечном счете эволюционируют независимо друг от друга и от селектируемых локусов; при этом не имеет значения, прочно они сцеплены или слабо. Однако «длительное время» может оказаться на самом деле слишком длительным, и вычислять равновесия для нейтральных генов в этом случае, возможно, не имеет смысла. В конечной популяции с определенным распределением по числу потомков возникающие мутации будут теряться или закрепляться в том или ином поколении. Вероятность потери или закрепления новой мутации и необходимое для этих процессов время зависят от динамики окружающих ее генов. Распределения гетерозиготности и частот аллелей в стационарном состоянии зависят в свою очередь от вероятности закрепления и потери мутаций, а также от скоростей этих процессов.

Если полиморфизм в большинстве случаев действительно нейтрален и только несколько разбросанных по геному локусов подвергаются отбору, то гетерозиготность генома в целом в стационарном состоянии, возможно, отражает довольно точно гетерозиготность по этим селектируемым локусам. Таким образом, отбор может определять эволюционную судьбу большинства локусов или оказывать на нее влияние даже если эти локусы сами по себе физиологически нейтральны по отношению к процессу отбора. Феномен сцепления заставляет нас гораздо

точнее определить, что́ мы имеем в виду, когда говорим, что данный локус «контролируется» отбором.

Во-первых, может создаваться впечатление, что локус подвергается непосредственному действию отбора только потому, что он все время находится вне равновесия сцепления с одним из селектируемых локусов. Если селектируемый локус сверхдоминантный, то величина этого «ассоциативного сверхдоминирования» (Фриденберг, 1963) при частоте аллелей обоих локусов, близкой к 0,5, будет равна sD'^2, где s — интенсивность отбора по этому сверхдоминантному локусу (Ота и Кимура, 1970; Франклин и Левонтин, 1970). Вряд ли можно ожидать, что D'^2 будет большим для нейтрального локуса, расщепляющегося с промежуточной частотой в популяции, долгое время имевшей большие размеры, потому что такой нейтральный аллель в период случайного возрастания к промежуточной частоте должен был утратить корреляцию с селектируемым локусом. Но если популяция основана недавно маленькой колонией, значительное неравновесие сцепления может быть вызвано за счет случайности выборки основателей. Лабораторные эксперименты, в которых пытаются измерить отбор по какому-либо аллоферментному локусу, наблюдая за изменением частот генов во вновь созданных популяциях, приводят к совершенно ошибочным выводам, если только нет известной уверенности в том, что коэффициент неравновесия D' между данным локусом и каким-либо селектируемым геном (или блоком генов) мал. Вот почему в лабораторных опытах необходимо использовать большое число независимо полученных из природы линий, несущих исследуемый аллель.

Во-вторых, в популяции ограниченного размера для нейтральных локусов всегда будет характерно ассоциативное сверхдоминирование. Ота и Кимура показали, что если сверхдоминантные локусы достаточно удалены друг от друга, так что сопряжение между ними слишком слабо для образования «супергена», у лежащих между ними нейтральных генов тем не менее наблюдается ассоциативное сверхдоминирование. Интенсивность ассоциативного сверхдоминирования s' для локуса, вставленного в группу истинно сверхдоминантных генов, равна приблизительно

$$s' = \frac{s}{4NR}(1 + \ln n_1 n_2),$$

где s — сверхдоминирование в селектируемых локусах, R — расстояние между смежными генами, n_1 и n_2 — число сверхдоминантных генов справа и слева от нейтрального локуса, а N — эффективная величина популяции. Так, например, согласно классической гипотезе, хромосома длиной в 50 единиц может

иметь 20 сверхдоминантных локусов. В популяции из 1000 особей нейтральный ген в середине хромосомы подвергался бы отбору с интенсивностью $0{,}56s$. В популяции гораздо больших размеров эффект был бы незначительным.

В-третьих, существует эффект Хилла — Робертсона (Хилл и Робертсон, 1966). Скорость закрепления какого-либо нейтрального гена и вероятность конечного закрепления благоприятного гена зависят от эффективной величины популяции. Вероятность того, что селектируемый ген в конечном счете закрепится, равна $N_e s$, тогда как нейтральный ген распространяется в популяции благодаря дрейфу со скоростью $1/2N_e$. Но эффективная величина популяции сама чувствительна к дисперсии числа потомков. Большая дисперсия означает, что многие гены произошли от нескольких предковых генов, так что дрейф оказался более результативным. Но отбор приводит к увеличению дисперсии числа потомков, так как носители некоторых аллелей оставляют в среднем больше потомков, чем другие. Для любого локуса, находящегося вне равновесия сцепления с селектируемым локусом, также должно наблюдаться увеличение дисперсии числа потомков просто за счет корреляции с первым селектируемым локусом. В результате генетический дрейф приобретает для второго локуса большее значение, чем это имело бы место при его независимости. Если один из аллелей второго локуса имеет преимущество, то вероятность его окончательного закрепления *снижается*, потому что $N_e s$ будет меньше. При нейтральности второго локуса его дрейф будет более выраженным по той же причине.

НАБЛЮДЕНИЯ НЕРАВНОВЕСИЯ СЦЕПЛЕНИЯ

Количество прямых доказательств коррелированного положения локусов все время растет. Наиболее прямые данные получены при анализе трех локусов третьей хромосомы *D. pseudoobscura* (Пракаш и Левонтин, 1968, 1971). Отдельные аллели в этих локусах почти всегда ассоциированы лишь с определенными инверсиями, так что локусы постоянно находятся вне равновесия сцепления (стр. 144). Гетерозиготность по инверсиям сильно подавляет рекомбинации, а у *D. pseudoobscura* подавляет их даже за пределами инверсии (Добржанский и Эплинг, 1948). Характерный корреляционный участок третьей хромосомы, вероятно, включает весь элемент, если эти три локуса вообще подвержены хоть какому-то отбору.

Наблюдаемые ассоциации нельзя объяснить случайным отклонением от равновесия сцепления, потому что одни и те же инверсии несут одни и те же аллели независимо от того, из какой части видового ареала они получены. Более того, ассо-

циация гена с инверсией выходит за пределы вида и, таким образом, должна была предшествовать разделению *D. pseudoobscura* и *D. persimilis*. Эти наблюдения прямо подтверждают гипотезу коадаптации аллельного состава инверсий, выдвинутую Добржанским. Когда мы обнаружили, что три случайно выбранных полиморфных аллофермента явно находятся вне равновесия сцепления и что это неравновесие идентично во всех популяциях вида, то тем самым мы получили prima facie[1] доказательство действия отбора на эти локусы. Как я показал, нет необходимости, чтобы они находились под сильным действием отбора как отдельные локусы, потому что при низкой частоте рекомбинации коэффициент сопряжения между генами может быть очень большим без значительных различий в маргинальной приспособленности по отдельным локусам. *Наличие существенного и согласованного между популяциями неравновесия сцепления — весьма чувствительный детектор естественного отбора.*

D. pseudoobscura полиморфна по инверсии в Х-хромосоме — так называемый полиморфизм «соотношения полов». Пракаш и Меррит (1973) обнаружили прочную ассоциацию двух сцепленных с полом локусов, *эстераза-6* и *кислая фосфатаза-6*, с этим полиморфизмом. Как в Калифорнии, так и в Колорадо эта инверсия в 85—90% случаев содержит аллель $est\text{-}5^{1,04}$ и в 100% случаев — аллель *aph-6* (—), тогда как стандартная хромосома только в 1% случаев несет аллель $est\text{-}5^{1,04}$ и в 60—70% — аллель *aph-6* (—).

Согласованность среди популяций, к сожалению, необходима для однозначной интерпретации. Различная интенсивность и разные знаки D в разных популяциях легко могут быть вызваны отбором, поскольку существует слишком много возможных альтернативных равновесий. Однако они могут появиться и в результате дрейфа, который приводит к неравновесию сцепления за счет случайности выборки гамет. Для генных частот, близких к 0,5, Свед (1968) показал, что в среднем

$$D'^2 = \frac{1}{4NR+1}.$$

D' иногда будет положительным, а иногда отрицательным. Так, в популяции из 1000 особей для генов, имеющих 1% рекомбинации, $D'^2 = 0{,}024$ и $D' = \pm 0{,}156$. Если два локуса в одних популяциях находятся в «равновесии притяжения», а в других — в «равновесии отталкивания», нужно обязательно показать, что они взяты из популяции слишком большой эффективной величины, чтобы наблюдаемое неравновесие можно было объяснить дрейфом.

[1] На первый взгляд (*лат.*).

Неравновесие с одинаковым знаком во всех популяциях нельзя объяснить дрейфом, потому что при этом возникла бы необходимость допустить такую интенсивную миграцию между популяциями, в результате которой они превратились бы в одну огромную популяцию. Но даже в этом случае N оказалась бы слишком большой, чтобы неравновесие сцепления могло быть вызвано генетическим дрейфом. Популяции не могут быть одновременно и достаточно малы, чтобы вызвать неравновесие сцепления, и достаточно велики, чтобы при обмене мигрантами предотвратить дифференциацию по характеру связи между локусами.

Известно еще несколько примеров ассоциаций между аллоферментным полиморфизмом и инверсиями. Лоукас и Кримбас (личное сообщение, 1972) обнаружили ассоциацию между аллелями эстеразы и инверсиями в хромосоме E в двух греческих популяциях *Drosophila subobscura*. У *D. pavani* стандартная структура хромосомного плеча IV-L в 100% случаев связана с одним аллелем локуса щелочной фосфатазы, тогда как инвертированная структура расщепляется в отношении приблизительно 0,5 : 0,5 по двум другим аллелям этого локуса (Наир и Брнчич, 1971). Четыре гена во второй хромосоме *D. melanogaster*, смежные локусы которых расположены по карте на расстоянии 20 единиц друг от друга, в течение двух последовательных лет в природной популяции находились в равновесии сцепления, однако для аллелей двух локусов, *алкогольдегидрогеназа* и *амилаза*, была в эти же два года обнаружена достоверная связь с короткими инверсиями (Мукаи, Меттлер и Чигуза, 1971).

Достоверные данные о неравновесии сцепления между локусами в отсутствие инверсий, как оказалось, получить труднее. Чарлсворт и Чарлсворт (1973) предприняли обширное исследование *D. melanogaster* с целью получения такого рода данных и достигли некоторого успеха. Они изучили пять аллоферментных локусов, расположенных на генетической карте в средней части хромосомы III в следующем порядке:

$$est\text{-}6 - 6{,}6 - pgm - 2{,}9 - aph - 5{,}7 - xdh - 4{,}6 - ao.$$

У самцов дрозофилы рекомбинация отсутствует, и для оценки фактической рекомбинации в популяции эти расстояния следует уменьшить вдвое. Были взяты три популяционных выборки: две в последовательные годы из природной популяции и одна из лабораторной популяции, основанной несколькими сотнями линий из другой местности. Из 30 возможных сравнений в 4 было достоверно обнаружено неравновесие сцепления. Если для данной пары в одной выборке эффект был достоверен, то значение D для этой пары в других двух выборках было

больше, чем средняя по всем значениям D; таким образом, полученные данные вполне согласованы. Тем не менее эти результаты недостаточно убедительны, чтобы можно было сделать безоговорочные выводы. По всем пяти локусам просчитано свыше 400 гамет, что довольно много. Ясно, что такие попытки нужно повторять, потому что их результаты имеют прямое и решающее значение для оценки классической и балансовой гипотез структуры популяций.

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ТЕОРИИ И НАБЛЮДЕНИЙ

Многолокусная гипотеза завела нас в заколдованный круг. Мы начали с теории популяционной генетики, имеющей дело с альтернативными аллелями в одном локусе, а теперь располагаем значительными данными относительно частоты аллелей по разным локусам в природных популяциях. Чтобы свести вместе однолокусную гипотезу с наблюдениями по отдельным локусам, необходимо измерить параметры отдельных локусов, в частности приспособленности однолокусных генотипов. Однако эти параметры невозможно измерить с той степенью точности, которая необходима для теории.

Анализ двух или большего числа локусов даже без осложнений, связанных со сцеплением, еще больше запутывает проблему. За счет взаимодействий число параметров, которые нужно измерить, растет экспоненциально от числа локусов n. Более того, поскольку все относительные приспособленности нужно каким-то образом втиснуть в интервал 0 — 1, то чем больше измеряется приспособленностей, тем больше возникает трудностей при попытках отличить их друг от друга даже по их рангам. Быть может, нам удастся упорядочить 3 приспособленности трех генотипов по одному локусу с двумя аллелями, хотя проблемы оценки и при этих условиях достаточно затруднительны, но можем ли мы ручаться за то, что нам удастся в интервале 0—1 упорядочить 27 приспособленностей при расщеплении по трем локусам?

Если же мы захотим учитывать эффекты сцепления, то проблема размерности станет неразрешимой. Взаимодействия локусов увеличивают число параметров до 2^n, однако при учете сцепления хотя бы не увеличится число приспособленностей, которые нужно измерить. Как можно надеяться, что нам удастся когда-нибудь понять эволюцию целого генома, если всего лишь для пяти локусов существует 4 294 321 153 возможных равновесных положения в 32 измерениях? Введение сцепления, хотя с теоретической точки зрения это чрезвычайно интересно и увлекательно, превращает предсказующую теорию в абсурд. И вдруг в крайнем критическом положении число параметров переходит в новое пространство описания всего лишь с

несколькими переменными. *Более того, это именно те переменные, которые можно измерить с достаточно высокой точностью.*

Равновесная структура (мы еще ничего не можем сказать о динамической структуре) сложных генетических систем зависит только от гомозиготности хромосомных участков и длины их генетической карты. Это именно те параметры, которые мы можем оценить. Измерение длины карты — дело несложное. В отличие от ситуации для единичных локусов можно перевести все хромосомные участки разной длины в гомозиготное состояние и измерить их влияние на инбридинг, причем инбредная депрессия будет достаточно велика, чтобы ее можно было измерить. Переменную, которая должна стоять за этими параметрами (генетическую корреляцию между локусами в разных точках хромосомы), можно прямо измерять подсчетом сочетаний гамет для пар локусов, которые изучаются методом электрофореза. Переход от астрономического числа параметров, необходимого для описания набора гамет, к малому числу параметров для описания в терминах измеримых переменных аналогичен переходам, используемым в термодинамике. Попытки дать полное описание газа в фазовом пространстве совершенно безнадежны, потому что число параметров фазового пространства слишком велико, но макроскопический закон

$$PV = nRT$$

сводит их число до трех и оперирует лишь такими легко измеримыми параметрами, как давление, температура и объем.

Смысл такого преобразования микроописания в макроописание состоит в том, чтобы перейти не просто к тому, что мы можем измерить, но и к тому, что существует на самом деле. Даже если бы можно было рандомизировать аллели одного локуса по отношению к остальному геному и затем измерить маргинальные приспособленности альтернативных генотипов по этому локусу с заданным уровнем точности, это было бы бесполезным занятием. В популяциях не существует случайных комбинаций генов. Расщепление аллелей по тому или иному локусу происходит в неком «контексте», в который входит множество корреляций с расщеплением других генов в близлежащих локусах. Приспособленность по одному локусу, вырванная из всего этого контекста взаимодействий с другими локусами, имеет для изучения проблем эволюционной генетики примерно такое же значение, как изучение психологии отдельных лиц в отрыве от их социальной среды — для понимания социально-политической эволюции человека. В обоих случаях среда и взаимодействие — не просто второстепенные эффекты, наложенные на первичный монадный анализ. Контекст и взаимодействие — это самое важное.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Alexander M. L., 1949. Note on genetic variability in natural populations of Drosophila, Univ. Texas Publ., **4920**, 63—69.

Alexander M. L., 1952. Gene variability in the *americana-texana-novamexicana* complex of the *virilis* group of Drosophila, Univ. Texas Publ., **5204**, 73—105.

Allison A. C., 1955. Aspects of polymorphism in man, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **20**, 239—255.

Алтухов Ю. П., Салменкова Е. А., Омельченко В. Г., Сачко Г. Д., Слынько В. И., 1972. О числе мономорфных и полиморфных локусов в популяции кеты *Oncorhynchus keta Walb.* — одного из тетраплоидных видов лососевых, Генетика, т. 8, № 2, стр. 67—75.

Anderson W. W., Oshima C., Watanabe T., Dobzhansky Th., Pavlovsky O., 1968. Genetics of natural populations. XXXIX. A test of the possible influence of two insecticides on the chromosomal polymorphism in *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **57**, 423—434.

Ayala F. J., Powell J. R., 1972. Allozymes as diagnostic characters of sibling species of Drosophila, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **69**, 1094—1096.

Ayala F. J., Powell J. R., Dobzhansky Th., 1971. Polymorphisms in continental and island populations of *Drosophila willistoni*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **68**, 2480—2483.

Ayala F. J., Mourão C. A., Perez-Salas S., Richmond R., Dobzhansky Th., 1970. Enzyme variability in the *Drosophila willistoni* group. I. Genetic differentiation among sibling species, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **67**, 225—232.

Ayala F. J., Powell J. R., Tracey M. L., Mourão C. A., Perez-Salas S., 1972. Enzyme variability in the *D. willistoni* group. IV. Genic variation in natural populations of *D. willistoni*, Genetics, **71**, 113—139.

Baker C. M. A., 1968. Molecular genetics of avian proteins. IX. Interspecific and intraspecific variation of egg white proteins of the genus *Gallus*, Genetics, **58**, 211—226.

Baker C. M. A., Manwell C., 1967. Molecular genetics of avian proteins. VIII. Egg white proteins of the migratory quail *Coturnix coturnix* — new concepts of «hybrid vigour», Comp. Biochem. Physiol., **23**, 21—42.

Baker C. M. A., Manwell C., Labisky R. F., Harper J. A., 1966. Molecular genetics of avian proteins. V. Egg, blood and tissue proteins of the ring-neck pheasant, *Phasianus colchicus* L., Comp. Biochem. Physiol., **17**, 467—499.

Barlow G. H., Margoliash E., 1966. Electrophoretic behavior of mammalian-type cytochrome-c, J. Biol. Chem., **241**, 1473—1477.

Bell A. E., Moore C. H., Warren D. C., 1955. The evaluation of new methods for the improvement of quantitative characteristics, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **20**, 197—212.

Bennett J., 1960. A comparison of selective methods and a test of the preadaptation hypothesis, Heredity, **15**, 65—77.

Berger E. M., 1970. A comparison of gene-enzyme variation between *D. melanogaster* and *D. simulans*, Genetics, **66**, 672—683.

Berger E. M., 1971. A temporal survey of allelic variation in natural and laboratory populations of *D. melanogaster*, Genetics, **67**, 121—136.
Bodmer W. F., 1968. Demographic approaches to the measurement of differential selection in human populations, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **59**, 690—699.
Bodmer W. F., Felsenstein J., 1967. Linkage and selection: Theoretical analysis ot the deterministic two locus random mating model, Genetics, **57**, 237—265.
Bodmer W. F., Parsons P. A., 1962. Linkage and recombination in evolution, Advan. Genet., **11**, 1—100.
Breese E. L., Mather K., 1960. The organization of polygenic activity within a chromosome in Drosophila. II. Viability, Heredity, **14**, 375—399.
Brewbaker J., 1964. Agricultural Genetics, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J. (Дж. Л. Брюбейкер, 1966. Сельскохозяйственная генетика, изд-во «Колос», М.)
Brown W. L., Wilson E. O., 1956. Character displacement, Syst. Zool., **5**, 49—64.
Brues A. M., 1954. Selection and polymorphism in the ABO blood groups, Amer. J. Phys. Anthropol., **12**, 559—597.
Bulmer M. G., 1971. Protein polymorphism, Nature, **234**, 410—411.
Bundgaard J., Christiansen F. B., 1972. Dynamics of polymorphisms: I. Selection components in an experimental population of *Drosophila melanogaster*, Genetics, **71**, 439—460.
Burla H., da Cunha A. B., Cordeiro A. R., Dobzhansky Th., Malagolowkin C., Pavan C., 1949. The *willistoni* group of sibling species of Drosophila, Evolution, **3**, 300—314.
Cain A. J., Sheppard P. M., 1950. Selection in the polymorphic land snail *Cepaea nemoralis*, Heredity, **4**, 275—294.
Cain A. J., Sheppard P. M., 1954. Natural selection in *Cepaea*, Genetics, **39**, 89—116.
Carson H. L., 1958. The population genetics of *Drosophila robusta*, Advan. Genet., **9**, 1—40.
Carson H. L., 1959. Genetic conditions which promote or retard the formation of species, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **24**, 87—105.
Carson H. L., 1967. Select on for parthenogenesis in *D. mercatorum*, Genetics, **55**, 157—171.
Cavalli-Sforza L. L., 1966. Population structure in human evolution, Proc. Roy. Soc. Ser. B, **164**, 362—379.
Cavalli-Sforza L. L., Bodmer W. F., 1971. The Genetics of Human Populations, Freeman, San Francisco.
Charlesworth B., 1970. Selection in populations with overlapping generations. I. The use of Malthusian parameters in population genetics, Theor. Pop. Biol., **1**, 352—370.
Charlesworth B., Charlesworth D., 1973. A study of linkage desequilibrium in populations of *Drosophila melanogaster*, Genetics, **73**, 351—359.
Charlesworth B., Giesel J. T., 1972. Selection in populations with overlapping generations. II. Relations between gene frequency and demographic variables, Amer. Natur., **106**, 388—401.
Четвериков С. С., 1926. О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики, Журн. эксп. биол., сер. А, **2**, 1, стр. 1—54.
Chinnici J. P., 1971a. Modification of recombination frequency in Drosophila. I. Selection for increased and decreased crossing-over, Genetics, **69**, 71—83.
Chinnici J. P., 1971b. Modification of recombination frequency in Drosophila. II. The polygenic control of crossing-over, Genetics, **69**, 85—96.
Chovnick A., 1966. Genetic Organization in higher organisms, Proc. Roy. Soc. Ser. B, **164**, 198—208.
Christiansen F. B., Frydenberg O., 1973. Selection component analysis of natural polymorphisms using population samples including motherchild combinations, Theor. Pop. Biol., в печати.

Clarke B., 1970. Selective constraints on amino acid substitutions during the evolution of proteins, Nature, **228**, 159—160.
Clarke J. M., Smith J. M., Sondhi K., 1961. Asymmetrical responses to selection for rate of development in *D. subobscura*, Genet, Res., **2**, 70—81.
Clayton G., Robertson A., 1955. Mutation and quantitative variation, Amer. Natur., **89**, 151—158.
Clegg M. T., Allard R. W., 1972. Patterns of genetic differentiation in the slender wild oat species *Avena barbata*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **69**, 1820—1824.
Cordeiro A. R., 1952. Experiments on the effects in heterozygous condition of second chromosomes for natural populations of *Drosophila willistoni*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **38**, 471—478.
Creed R., ed., 1971. Ecological Genetics and Evolution, Blackwell, Oxford and Edinburgh.
Crow J. F., 1958, Some possibilities for measuring selection intensities in man, Hum. Biol., **30**, 1—13.
Crow J. F., Kimura M., 1965. Evolution in sexual and asexual population, Amer. Natur, **99**, 439—450.
da Cunha A. B., Burla H., Dobzhansky Th., 1950. Adaptive chromosomal polymorphism in *Drosophila willistoni*, Evolution, **4**, 12—35.
da Cunha A. B., Dobzhansky Th., 1954. A further study of chromosomal polymorphism in *Drosophila willistoni* in its relation to the environment, Evolution, **8**, 119—134.
da Cunha A. B., Dobzhansky Th., Pavlovsky O., Spassky B., 1959. Genetics of Natural Populations. XXVIII Supplementary data on the chromosomal polymorphism in *Drosophila willistoni* in its relation to the environment, Evolution, **13**, 389—404.
Dempster E., 1955. Maintenance of genetic heterogeneity, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **20**, 25—32.
Dessauer H. C., Neto E., 1969. Geographic variation of blood and liver proteins in cricket frogs, Biochem. Genet., **3**, 171—188.
de Wit C. T., 1960. On competition, Versl. Landb. Onderzoek, **66**, 8—82.
Dickerson G., 1955. Genetic slippage in response to selection for multiple objectvies, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **20**, 213—224.
Dickerson R. E., 1971. The structure of cytochrome C and the rates of molecular evolution, J. Mol. Evol., **1**, 26—45.
Dixon M., Webb E. C., 1964. Enzymes, 2d ed., Longmans, London. (М. Диксон, Э. Уэбб, Ферменты, 2-е изд., изд-во «Мир», М., 1966.)
Dobzhansky Th., 1936. Studies on hybrid sterility. II. Localization of sterility factors in *Drosophila pseudoobscura* hybrids, Genetics, **21**, 113—135.
Dobzhansky Th., 1939. Genetics of natural populations. IV. Mexican and Guatemalan populations of *D. pseudoobscura*, Genetics, **24**, 391—412.
Dobzhansky Th., 1943. Genetics of natural populations. IX. Temporal changes in the composition of populations of *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **28**, 162—186.
Dobzhansky Th., 1946. Genetics of natural populations. XIII. Recombination and variability in populations of *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **31**, 269—290.
Dobzhansky Th., 1951. Genetics and the Origin of Species, 3d ed., rev. Columbia, New York.
Dobzhansky Th., 1955. A review of some fundamental concepts and problems of population genetics, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **20**, 1—15.
Dobzhansky Th., 1957. Genetics of natural populations. XXVI. Chromosomal variability in island and continental populations of *Drosophila willistoni* from Central America and the West Indies, Evolution, **11**, 280—293.
Dobzhansky Th., 1963. Genetics of natural populations. XXXIII. A progress report on genetic changes in populations of *Drosophila pseudoobscura* and

Drosophila persimilis in a locality in California, Evolution, **17**, 333—339.

Dobzhansky Th., 1970. Genetics of the Evolutionary Process, Columbia, New York.

Dobzhansky Th., Epling C., 1944. Contributions to the genetics, taxonomy and ecology of *Drosophila pseudoobscura* and its relatives, Carnegie Inst. Wash. Publ., **554**, 1—183.

Dobrzhansky Th., Epling C., 1948. The supperession of crossing-over in inversion heterozygotes of *Drosophila pseudoobscura*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **34**, 137—141.

Dobzhansky Th., Holz A. M., Spassky B., 1942. Genetics of natural populations. VIII. Concealed variability in the second and the fourth chromosomes of *D. pseudoobscura* and its bearing on the problem of heterosis, Genetics, **27**, 463—490.

Dobzhansky Th., Krimbas C., Krimbas M. G., 1960. Genetics of natural populatoions. XXX. Is the genetic load in *D. pseudoobscura* a mutational or balanced load? Genetics, **45**, 741—753.

Dobzhansky Th., Levene H., 1948. Genetics of natural populations. XVIII. Proof of the operation of natural selection in wild populations of *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **33**, 537—547.

Dobzhansky Th., Lewontin R. C., Pavlovsky O., 1964. The capacity for increase in chromosomally polymorphic and monomorphic populations of *Drosophila pseudoobscura*, Heredity, **19**, 597—614.

Dobzhansky Th., Pavlovsky O., 1953. Indeterminate outcome of certain experiments on Drosophila populations, Evolution, **7**, 198—210.

Dobzhansky Th., Pavlovsky O., 1957. An experimental study of the interaction between genetic drift and natural selection, Evolution, **11**, 311—319.

Dobzhansky Th., Queal M. L., 1938. Genetics of natural populations. II. Genetic variation in polulations of *D. pseudoobscura* inhabiting isolated mountain ranges, Genetics, **23**, 463—484.

Dobzhansky Th., Spassky B., 1953. Genetics of natural populations. XXI. Concealed variability in two sympatric species of Drosophila, Genetics, **38**, 471—484.

Dobzhansky Th., Spassky B., 1954. Genetics of natural populations. XXII. A comparison of the concealed variability in *Drosophila prosaltans* with than in other species, Genetics, **39**, 472—487.

Dobzhansky Th., Spassky B., 1963. Genetics of natural populations. XXXIV. Adaptive norm, genetic load, and genetic elite in *D. pseudoobscura*, Genetics, **48**, 1467—1485.

Dobzhansky Th., Spassky B., 1967. Geotactic and phototactic behavior in Drosophila. I. Proc. Roy. Soc. Ser. B, **168**, 27—47.

Dobzhansky Th., Spassky B., 1968. Genetics of natural populations. XI. Heterotic and deleterious effects of recessive lethals in populations of *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **59**, 411—425.

Dobzhansky Th., Spassky B., Tidwell T., 1963. Genetics of natural populations. XXXII. Inbreeding and the mutational and balanced loads in natural populations of *D. pseudoobscura*, Genetics, **48**, 361—373.

Dobzhansky Th., Wright S., 1941. Genetics of natural populations. V. Relations between mutation rate and accumulation of lethals in populations of *Drosophila pseudobscura*, Genetics, **26**, 23—51.

Dobzhansky Th., Pavlovsky S., Spassky B., Spassky N., 1955. Genetics of natural populations. XXIII. Biological role of deleterious recessives in populations of *D. pseudoobscura*, Genetics, **40**, 781—808.

Dobzhansky Th., Levene H., Spassky B., Spassky N., 1959. Release of genetic variability through rcombination. III. *D. prosaltans*, Genetics, **44**, 75—92.

Dobzhansky Th., Hunter A. S., Pavlovsky O., Spassky B., Wallace B., 1963. Genetics of natural populations. XXXI. Genetics of an isolated marginal population of *D. pseudoobscura*, Genetics, **48**, 91—103.

Дубинин Н. П., Ромашев Д. Д., Гептнер М. А., Демидова З. А., 1937. Аберративный полиморфизм у *Drosophila fasciata* Meig. (syn. melanogaster Meig.), Биол. журн., т. 6, № 2, стр. 311—354.

Dunn L. C., 1956. Analysis of a complex gene in the house mouse, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **21**, 187—195.

Ehrman L., 1967. Further studies on genotype frequency and mating success in Drosophila, Amer. Natur., **101**, 415—424.

Epstein C. J., 1967. Nonrandomness of amino acid change in the evolution of homologous protein, Nature, **215**, 355—359.

Erlenmeyer-Kimling L., Jarvik L. F., 1963. Genetics and intelligence: A review, Science, **142**, 1477—1479.

Eshel I., Feldman M., 1970. On the evolutionaly effect of recombination, Theor. Pop. Biol., **1**, 88—100.

Ewens W. J., 1968. A genetic model having complex linkage behavior, Theor. Appl. Genet., **38**, 140—143.

Ewens W. J., 1972. The sampling theory of selectively neutral alleles, Theor. Pop. Biol., **3**, 87—112.

Falconer D. S., 1964. Introduction to Quantitative Genetics, Oliver and Boyd, Edinburgh and London.

Falk R., 1961. Are induced mutations in Drosophila overdominant? II. Experimental results, Genetics, **46**, 737—757.

Feldman M., Franklin I., Thomson G., 1973. Selection in complex genetic systems. I. The symmetric equilibria of the three locus symmetric viability model, Theor. Pop. Biol., в печати.

Felsenstein J., 1965. The effect of linkage on directional selection. Genetics, **52**, 349—363.

Felsenstein J., 1971. On the biological significance of the cost of gene substitution, Amer. Natur., **105**, 1—11.

Fischer R. A., 1930. The Genetical Theory of Natural Selection, Clarendon, Oxford.

Fischer R. A., 1958. Polymorphism and natural selection, J. Ecol., **46**, 289—293.

Fitch W. M., Markowitz E., 1970. An improved method for determining code variability in a gene and its application to the rate of fixation of mutations in evolution, Biochem. Genet., **4**, 579—593.

Ford E. B., 1953. The genetics of polymorphism in the Lepidoptera, Advan. Genet., **5**, 43—88.

Ford E. B., 1971. Ecological Genetics, 3d ed., Chapman and Hall, London.

Franklin I., Lewontin R. C., 1970. Is the gene the unit of selection? Genetics, **65**, 707—734.

Frydenberg O., 1963. Population studies of a lethal mutant in *D. melanogaster*. I. Behavior in populations with discrete generations, Heredity, **50**, 89—116.

Frydenberg O., Moller D., Naendal G., Sick K., 1965. Haemoglobin polymorphism in Norwegian cod population, Heredity, **53**, 257—271.

Geiringer H., 1944. On the probability theory of linkage in Mendelian heredity, Ann. Math. Statist., **15**, 25—27.

Gibson J., 1970. Enzyme flexibility in *D. melanogaster*, Nature, **227**, 959—960.

Gillespie J., Kojima K., 1968. The degree of polymorphism in enzymes involved in energy production compared to that in nonspecific enzymes in two *D. ananassae* populations, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **61**, 582—585.

Greenberg R., Crow J. F., 1960. Comparison of effects of lethal and detrimental chromosomes from Drosophila populations, Genetics, **45**, 1153—1168.

Гроссман А. И., Коренева Л. Г., Улицкая Л. Е., 1970. Изменчивость локуса алкогольдегидрогеназы в природных популяциях *Drosophila melanogaster*, Генетика, т. 6, № 2, стр. 91—96.

Gustafsson A., 1953. The cooperation of genotypes in barley, Hereditas, **39**, 1—18.
Haigh J., Smith J. M., 1972. Population size and protein variation in man, Genet. Res., **19**, 73—89.
Haldane J. B. S., 1922. Sex-ratio and unisexual sterility in hybrid animals, J. Genet., **12**, 101—109.
Haldane J. B. S., 1927. A mathematical theory of natural and artificial selection. Part V. Selection and mutation, Proc. Cambridge Phil. Soc., **23**, 838—844.
Haldane J. B. S., 1957. The cost of natural selection, J. Genet., **55**, 511—524.
Haldane J. B. S., Jayakar S. D., 1963. Polymorphism due to selection of varying direction, J. Genet., **58**, 237—242.
Hamrick J. L., Allard R. W., 1972. Microgeographical variation in allozyme frequencies in *Avena barbata*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **69**, 2100—2104.
Harper J. L., 1968. The regulation of numbers and mass in plant populations. In: Population Biology and Evolution, ed. R. C. Lewontin, pp. 131—158, Syracuse, Syracuse, N. Y.
Harris H., 1966. Enzyme polymorphisms in man, Proc. Roy. Soc. Ser. 8, **164**, 298—310.
Harris H., 1970. The Principles of Human Biochemical genetics, North Holland, Amsterdam and London. (Г. Харрис, Основы биохимической генетики человека, изд-во «Мир», М., 1973.)
Harris H., 1971. Annotation: Polymorphism and protein evolution: the neutral mutation-random drift hypothesis, J. Med. Genet., **8**, 444—452.
Harris H., Hopkinson D. A., 1972. Average heterozygosity in man, J. Hum. Genet., **36**, 9—20.
Hartley B. S., 1970. Homologies in serine proteinases, Phil. Trans. Roy. Soc. London Ser. B, **257**, 77—87.
Hildreth P. E., 1956. The problem of synthetic lethals in *Drosophila melanogaster*, Genetics, **41**, 729—742.
Hill W. G., Robertson A., 1966. The effect of linkage on limits to artificial selection, Genet. Res., **8**, 269—294.
Hiorns R. W., Harrison G. A., 1970. Sampling for the detection of natural selection by age group genetic differences, Hum. Biol., **42**, 53—64.
Hiraizumi Y., Crow J. F., 1960. Heterozygous effects on variability, fertility, rate of development and longevity of Drosophila chromosomes that are lethal when homozygous, Genetics, **45**, 1071—1083.
Hochman B., 1971. Analysis of chromosome 4 in *D. melanogaster*. II. Ethyl methanesulfonate induced lethals, Genetics, **67**, 235—252.
Huang S. L., Singh M., Kojima K., 1971. A study of frequency-dependent selection observed in the esterase-6 locus of *Drosophila melanogaster* using a conditioned medium method, Genetics, **68**, 97—104.
Hubby J. L., Lewontin R. C., 1966. A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. I. The number of alleles at different loci in *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **54**, 577—594.
Hubby J. L., Narise S., 1967. Protein differences in Drosophila. III. Allelic differences and species differences in in vitro hybrid enzyme formation, Genetics, **57**, 291—300.
Hubby J. L., Throckmorton L. H., 1965. Protein differences in Drosophila. II. Comparative species genetics and evolutionary problms, Genetics, **52**, 203—215.
Hubby J. L., Throckmorton L. H., 1968. Protein differences in Drosophila. IV. A study of sibling species, Amer. Natur., **102**, 193—205.
Ingram V. M., 1963. The Hemoglobins in Genetics and Evolution, Columbia, New York.
Irwin M. R., 1953. Evolutionary patterns of antigenic substances of the blood corpuscles in Columbidae, Evolution, **7**, 31—50.

Ives P. T., 1945. The genetic structure of American populations of *Drosophila melanogaster*, Genetics, **30**, 167—196.
Jacquard A., 1970. Structures Génétiques des Populations, Masson, Paris.
Jepsen G. L., Mayr E., Simpson G. G., eds., 1949. Genetics, Paleontology and Evolution, Princeton, Princeton, N. J.
Johnson F. M., 1971. Isozyme polymorphisms in *Drosophila ananassae*. Genetic diversity among island populations of the South Pacific, Genetics, **68**, 77—95.
Johnson F. M., Kanapi C. G., Richardson R. H., Wheeler M. R., Stone W. S., 1966. An analysis of polymorphisms among isozyme loci in dark and light *D. ananassae* strains from American and Western Samoa, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **56**, 119—125.
Johnson F. M., Schaffer H. E., Gillespy J. E., Rockwood E. S., 1969. Isozyme genotype-environment relationships in natural populations of the harvester ant. *Pogonomyrmex barbatus*, from Texas, Biochem. Genet., **3**, 429—450.
Johnson G. B., 1971. Analysis of enzyme variation in natural populations of the butterfly, *Colias eurytheme*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **68**, 997—1001.
Johnson G. B., Feldman M., 1973. On the hypothesis that polymorphic enzyme alleles are selectively neutral. I. The evenness of allele frequency distribution, Theoretical Population Biology, **4**, 209—221.
Johnson M. S., 1971. Adaptive lactate dehydrogenase variation in the crested blenny, *Anoplorchus*, Heredity, **27**, 205—226.
Johnson W. E., Selander R. K., 1971. Protein variation and systematics in kangaroo rats (genus *Dipodomys*), Syst. Zool., **20**, 377—405.
Judd B. H., Shen M. W., Kaufman T. C., 1972. The anatomy and function of a segment of the X-chromosome of *Drosophila melanogaster*, Genetics, **71**, 139—156.
Karlin S., Feldman M. W., 1970. Linkage and selection: Two locus symmetric viability models, Theor. Pop. Biol., **1**, 39—71.
Karlin S., McGregor J., 1972. Polymorphisms for genetic and ecological systems with weak coupling, Theor. Pop. Biol., **3**, 210—238.
Kenyon A., 1967. Comparison of frequency distribution of viability of second and fourth chromosomes from caged *Drosophila melanogaster*, Genetics, **55**, 123—130.
Kidwell M. G., 1972. Genetic change of recombination value in *Drosophila melanogaster*. I. Artificial selection for high and low recombination and some properties of recombination-modifying genes, Genetics, **70**, 419—432.
Kimura M., 1955. Stochastic processes and distribution of gene frequencies under natural selection, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **20**, 33—53.
Kimura M., 1956. A model of a genetic system which tends to closer linkage by natural selection, Evolution, **10**, 278—287.
Kimura M., 1962. On the probability of fixation of mutant genes in a population, Genetics, **47**, 713—719.
Kimura M., 1968. Evolutionary rate at the molecular level, Nature, **217**, 624—626.
Kimura M., Crow J. F., 1964. The number of alleles that can be maintained in a finite population, Genetics, **49**, 725—738.
Kimura M., Ohta T., 1971a. Theoretical Aspects of Population Genetics, Princeton, Princeton, N. J.
Kimura M., Ohta T., 1971b. Protein polymorphism as a phase of molecular evolution, Nature, **229**, 467—469.
Kimura M., Ohta T., 1971c. On the rate of molecular evolution, J. Mol. Evol., **1**, 1—17.
Kimura M., Ohta T., 1972. Population genetics, molecular biometry and evolution. In: VI Berkeley Symposium on Probability and Statistics, ed. L. Le Cam, J. Neyman and E. L. Scott, pp. 43—68, U. of California, Berkeley, Calif.

Kimura M., Weiss G. H., 1964. The stepping stone model of population structure and the decrease of genetic correlation with distance, Genetics, **49**, 561—576.
King J. L., 1967. Continuously distributed factors affecting fitness, Genetics, **55**, 483—492.
King J. L., Jukes T. H., 1969. Non-Darwinian evolution: Random fixation of selectively neutral mutations, Science, **164**, 788—798.
Knight G. R., Robertson A., Waddington C. H., 1956. Selection for sexual isolation within a species, Evolution, **10**, 14—22.
Koehn R. K., 1969. Esterase heterogeneity: Dynamics of a polymorphism, Science, **163**, 943—944.
Koehn R. K., Rasmussen D. J., 1967. Polymorphic and monomorphic serum esterase heterogeneity in catastomid fish populations, Biochem. Genet., **1**, 131—144.
Kojima K., 1959. Stable equilibria for the optimum model, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **45**, 989—993.
Kojima K., 1971. Is there a constant fitness for a given genotype? No! Evolution, **25**, 281—285.
Kojima K., Gillespie J., Tobari Y. N., 1970. A profile of *Drosophila* species enzymes assayed by electrophoresis. I. Number of alleles, heterozygosities and linkage disequilibrium in glucose-metabolizing systems and some other enzymes, Biochem. Genet., **4**, 627—637.
Kojima K., Tobari Y. N., 1969. The pattern of viability changes associated with genotype frequency at the alcohol dehydrogenase locus in a population of *D. melanogaster*, Genetics, **61**, 201—209.
Kojima K., Yarbrough K. M., 1967. Frequency dependent selection at the Esterase-6 locus in *D. melanogaster*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **57**, 645—649.
Krimbas C. B., 1961. Release of genetic variability through recombination. IV. *D. willistoni*, Genetics, **46**, 1323—1334.
Lakovaara S., Saura A., 1971a. Genetic variation in natural popolaions of *D. obscura*, Genetics, **69**, 377—384.
Lakovaara S., Saura A., 1971b. Genic variation in marginal populations of *D. subobscura*, Hereditas, **69**, 77—82.
Lamotte M., 1951. Recherches sur la structure génétique des populations naturelles de *Cepaea nemoralis* (L.), Bull. Biol. Fr. Belg., suppl., **35**, 1—238.
Lamote M., 1959. Polymorphism of natural populations of *Cepaea nemoralis*, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **24**, 65—86.
Latter B. D. H., 1972. Selection in finite populations with multiple alleles. III. Genetic divergence with centripetal selection and mutation, Genetics, **70**, 475—490.
Levene H., 1953. Genetic equilibrium when more than one ecological niche is available, Amer. Natur., **87**, 131—133.
Levene H., Pavlovsky O., Dobzhansky Th., 1954. Interaction of the adaptive values in polymorphic experimental populations of *Drosophila pseudoobscura*, Evolution, **8**, 335—349.
Levin D. A., Howland G. P., Steiner E., 1972. Protein polymorphism and genic heterozygosity in a population of the permanent translocation heterozygote *Oenothera biennis*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **69**, 1475—1477.
Levine P., 1958. The influence of the ABO system on Rh hemolytic disease, Hum. Biol., **20**, 14—28.
Levins R., 1968. Evolution in Changing Environments, Princeton, Princeton, N. J.
Lewontin R. C., 1955. The effects of population density and competition on viability in *Drosophila melanogaster*, Evolution, **9**, 27—41.
Lewontin R. C., 1957. The adaptations of populations to varying environments, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., **22**, 395—408.
Lewontin R. C., 1958. A general method for investigating the equilibrium of gene frequency in a population, Genetics, **43**, 419—434.

Lewontin R. C., 1964a. The interaction of selection and linkage. I. General considerations. Heterotic models, Genetics, **49**, 49—67.
Lewontin R. C., 1964b. The interaction of selection and linkage. II. Optimum models, Genetics, **50**, 757—782.
Lewontin R. C., 1965. Selection for colonizing ability. In: The Genetics of Colonizing Species, ed. H. Baker, pp. 77—94, Academic, New York.
Lewontin R. C., 1967a. An estimate of average heterozygosity in man, Amer. J. Hum. Genet., **19**, 681—685.
Lewontin R. C., 1967b. The principle of historicity in evolution. In: Mathematical Challenges to the Neo-Darwinian Interpretation of Evolution, Wistar Symp. Monogr. No. 5, pp. 81—94.
Lewontin R. C., 1968. The concept of evolution. In: International Encyclopedia of Social Science, ed. D. L. Sills, vol. 5, pp. 202—210, Macmillan, Free Press, New York.
Lewontin R. C., 1971. The effect of genetic linkage on the mean fitness of a population, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **68**, 984—986.
Lewontin R. C., 1972a. The apportionment of human diversity, Evol. Biol., **6**, 381—398.
Lewontin R. C., 1972b. Testing the theory of natural selection, Nature, **236**, 181—182.
Lewontin R. C., 1973. Darwin and Mendel: The triumph of materialism. In: The Copernican Revolution, ed. J. Neyman, в печати.
Lewontin R. C., *Birch L. C.*, 1966. Hybridization as a source of variation for adaptation to new environments, Evolution, **20**, 315—336.
Lewontin R. C., *Cocherham C. C.*, 1959. The goodness-of-fit test for detecting natural selection in random mating populations, Evolution, **13**, 561—564.
Lewontin R. C., *Dunn L. C.*, 1960. The evolutionary dynamics of a polymorphism in the house mouse, Genetics, **45**, 705—722.
Lewontin R. C., *Hubby J. L.*, 1966. A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. II. Amount variation and degree of heterozygosity in natural populations of *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **54**, 595—609.
Lewontin R. C., *Kojima K.*, 1960. The evolutionary dynamics of complex polymorphisms, Evolution, **14**, 458—472.
Lewontin R. C., *Krakauer J.*, 1973. Distribution of gene frequency as a test of the theory of the selective neutrality of polymorphisms, Genetics, **74**, 175—195.
Lewontin R. C., *Matsuo Y.*, 1963. Interaction of genotypes determining viability in *Drosophila busckii*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **49**, 270—278.
Lewontin R. C., *Prout T.*, 1956. Estimation of the number of different classes in a population, Biometrics, **12**, 211—223.
Lewontin R. C., *White M. J. D.*, 1960. Interaction between inversion polymorphisms of two chromosome pairs in the grasshopper, *Moraba scurra*, Evolution, **14**, 116—129.
L'Heritier Ph., *Teissier G.*, 1933. Étude d'une population de Drosophiles en equilibre, C. R. Acad. Sci., **198**, 770—772.
Lindsley D. L., *Grell E. H.*, 1967. Genetic variations of *Drosophila melanogaster*, Carnegie Inst. Wash. Publ., 627.
Luffman J. E., *Harris H.*, 1967. A comparison of some properties of human red cell acid phosphatases in different phenotypes, Ann. Hum. Genet., **30**, 387—401.
MacArthur R., *Levins R.*, 1967. The limiting similarity, convergence and divergence of coexisting species, Amer. Natur., **101**, 377—385.
Malécot G., 1959. Les modèles stochastiques en génétique de population, Publ. Inst. Statist. Univ. Paris, **8**, 173—210
Manwell C., *Baker C. M. A.*, 1968. Genetic variation of isocitrate, malate and 6-phosphogluconate dehydrogenases in snails of the genus *Cepaea*.

Introgressive hybridization, polymorphism and pollution? Comp. Biochem. Physiol., **26**, 195—209.
Marinkovic D., 1967. Genetic loads affecting fecundity in natural populations of *D. pseudoobscura*, Genetics, **56**, 61—71.
Markert C. L., Moller F., 1959. Multiple forms of enzymes: Tissue, ontogenetic and species specific patterns, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **45**, 753—763.
Marshall D. R., Allard R. W., 1970. Isozyme polymorphisms in natural populations of *Avena fatua* and *Avena barbata*, Heredity, **29**, 373—382.
Mather K., Harrison B. S., 1949. The manifold effect of selection, Heredity, **3**, 1—52.
Mayhew S. H., Kato S. K., Ball F. M., Epling C., 1966. Comparative studies of arrangements within and between populations of *Drosophila pseudoobscura*, Evolution, **28**, 646—662.
Maynard Smith J., 1968. Evolution in sexual and asexual populations, Amer. Natur., **102**, 469—473.
Maynard Smith J., Sondhi K. C., 1960. The genetics of a pattern, Genetics, **45**, 1039—1050.
Mayr E., 1963. Animal Species and Evolution, Harvard, Belknap Press, Cambridge, Mass. (Э. Майр, Зоологический вид и эволюция, изд-во «Мир», М., 1968.)
Merrell D. J., 1949. Selective mating in *Drosophila melanogaster*, Genetics, **34**, 370—389.
Merritt R. B., 1972. Geographic distribution and enzymatic properties of lactate dehydrogenase in the fathead minnow, *Pimephales promelas*, Amer. Natur., **106**, 173—184.
Milkman R. D., 1964. The genetic basis of natural variation. V. Selection for crossveinless polygenes in new wild strains of *Drosophila melanogaster*, Genetics, **50**, 625—632.
Milkman R. D., 1967. Heterosis as a major cause of heterozygosity in nature, Genetics, **55**, 493—495.
Modiano G., Scozzari R., Gigliani F., Santolamazza C., Spennati G., Saini P., 1970. Enzyme activity in two red cell adenylate kinse phenotypes, Amer. J. Hum. Genet., **22**, 292—298.
Monod J., 1971. Chance and Necessity, Knopf, New York.
Moran P. A. P., 1962. The Statistical Processes of Evolutionary Theory, Clarendon, Oxford. (P. Моран, Статистические процессы эволюционной теории, изд-во «Наука», М., 1973.)
Morton N., Crow J., Muller H. J., 1956. An estimate of the mutational damage in man from data on consanguinous marriages, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **42**, 855—863.
Mukai T., 1964. The genetic structure of natural populations of *Drosophila melanogaster*. I. Spontaneous mutation rates of polygenes controlling variation, Genetics, **50**, 1—19.
Mukai T., 1970. Spontaneous mutation rates of isozyme genes in *Drosophila melanogaster*, Drosophila Inform. Serv., **45**, 99.
Mukai T., Chigusa S., Yoshikawa I., 1964. The genetic structure of natural populations of *Drosophila melanogaster*. II. Overdominance of spontaneous mutant polygenes controlling viability in homozygous genetic background, Genetics, **50**, 711—715.
Mukai T., Chigusa S., Yoshikawa I., 1965. The genetic structure of natural populations of *Drosophila melanogaster*. III. Dominance effect of spontaneous mutant polygenes controlling viability in heterozygous genetic background, Genetics, **52**, 493—501.
Mukai T., Mettler L. E., Chigusa S., 1971. Linkage disequilibrium in a local population of *Drosophila melanogaster*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **68**, 1065—1069.

Mukai T., Yoshikawa I., Sano K., 1966. The genetic structure of natural populations of *Drosophila melanogaster*. IV. Heterozygous effects of randiation indduced mutations on viability in various genetic backgrounds, Genetics, **53**, 513—527.

Muller H. J., 1928. The problem of gene modification. Verhandlung des V Internationalen Kongresses für Vererbungswissenschaft, **1**, 234—260. (Suppl. I, Z. indukt. Abstamm. Vererbungsl.)

Muller H. J., 1932. Some genetic aspects of sex, Amer. Natur., **66**, 118—138.

Muller H. J., 1949. The Darwinian and modern conceptions of natural selection, Proc. Amer. Phil. Soc., **93**, 459—470.

Muller H. J., 1950. Our load of mutations, Amer. J. Hum. Genet., **2**, 111—176.

Muller H. J., Falk R., 1961. Are induced mutations in *Drosophila overdominant*? I. Experimental design, Genetics, **46**, 727—735.

Nair P. S., Brncic D., 1971. Allelic variations within indentical chromosomal environs, Amer. Natur., **105**, 291—294.

Neel J. V., Schull W. J., 1962. The effect of inbreeding on mortality and morbidity in two Japanese cities, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **48**, 573—582.

Nevo E., Shaw C. R., 1972. Genetic variation in the subterranean mammal, *Spalax ehrenbergi*, Biochem. Genet., **7**, 235—241.

O'Brien S. J., MacIntyre R. J., 1969. An analysis of gene-enzyme variability in natural populations of *Drosophila melanogaster* and *D. simulans*, Amer. Natur., **103**, 97—113.

O'Gower A. K., Nicol P. I., 1968. A latitudinal cline of hemoglobins in a bivalve mollusc, Heredity, **23**, 485—492.

Ohta T., Kimura M., 1970. Development of associative overdominance through linkage disequilibrium in finite populations, Genet. Res., **16**, 165—177.

Ohta T., Kimura M., 1971a. Behavior of neutral mutants influenced by associated overdominant loci in finite populations, Genetics, **69**, 247—260.

Ohta T., Kimura M., 1971b. On the constancy of the evolutionary rate of cistrons, J. Mol. Evol., **1**, 18—25.

Patterson J. T., Muller H., 1930. Are «progressive» mutations produced by X-rays? Genetics, **15**, 495—577.

Perutz M. F., Lehman H., 1968. Molecular pathology of human hemoglobin, Nature, **219**, 902—909.

Petit C., 1958. Le déterminisme génétique et psycho-physiologique de la compétition sexuelle chez *Drosophila melanogaster*, Bull. Biol. Fr. Belg., **92**, 248—329.

Polivanov S., 1964. Selection in experimental populations of *Drosophila melanogaster* with different genetic backgrounds, Genetics, **50**, 81—100.

Prakash S., 1969. Genic variation in a natural population ox *Drosophila persimilis*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **62**, 778—784.

Prakash S., 1972. Origin of reproductive isolation in the absence of apparent genic differentiation in a geographic isolate of *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **72**, 143—155.

Prakash S., 1973. Patterns of gene variation in central and marginal populations of *Drosophila robusta*, Genetics, в печати.

Prakash S., Lewontin R. C., 1968. A molecular approach to the study of genic heterozygosity III. Direct evidence of co-adaptation in gene arrangements of Drosophila, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **59**, 398—405.

Prakash S., Lewontin R. C., 1971. A molecular approach to the study of genic heterozygosity. V. Further direct evidence of co-adaptation in inversions of Drosophila, Genetics, **69**, 405—408.

Prakash S., Lewontin R. C., Crumpacker D. W., 1973. A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. VI. The remarkable genetic similarity of geographical populations of *D. pseudoobscura*, Genetics, в печати.

Prakash S., Lewontin R. C., Hubby J. L., 1969. A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. IV. Patterns of genic variation in central, marginal and isolated populations of *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **61**, 841—858.

Prakash S., Merritt R. B., 1972. Direct evidence of genic differentiation between sex ratio and standard arrangements of X chromosome in *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **72**, 169—175.

Prout T., 1952. Selection against heterozygotes for autosomal lethals in natural populations of *Drosophila willistoni*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **38**, 478—481.

Prout T., 1954. Genetic drift in irradiated experimental populations of *Drosophila melanogaster*, Genetics, **39**, 529—545.

Prout T., 1965. The estimation of fitness from genotypic frequencies, Evolution, **19**, 546—551.

Prout T., 1969. The estimation of fitness from population data, Genetics, **63**, 949—967.

Prout T., 1971a. The relation between fitness components and population prediction in Drosophila. I. The estimation of fitness components, Genetics, **68**, 127—149.

Prout T., 1971b. The relation between fitness components and population prediction in Drosophila. II. Population prediction, Genetics, **68**, 151—167.

Rendel J. M., 1959. Canalization of the scute phenotype of Drosophila, Evolution, **13**, 425—439.

Rendel J. M., 1967. Canalization and Gene Control, Academic, Logos Press, London.

Rendel J. M., Sheldon B. L., 1960. Selection for canalization of scute phenotype in *Drosophila melanogaster*, Aust. J. Biol. Sci., **13**, 36—47.

Richmond R. C., 1972. Enzyme variability in the *Drosophila willistoni* group. III. Amounts of variability in the superspecies *D. paulistorum*, Genetics, **71**, 87—112.

Richmond R. C., Powell J. R., 1970. Evidence of heterosis associated with an enzyme locus in a natural population of Drosophila, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **67**, 1264—1267.

Robertson F. W., 1959. Studies in quantitative inheritance. XII. Cell size and number in relation to genetic and environmental variation of body size in Drosophila, Genetics, **44**, 869—896.

Robertson F. W., Reeve E., 1952. Studies in quantitative inheritance. I. The effects of selection of wing and thorax length in *Drosophila melanogaster*, J. Genet., **50**, 414—448.

Rockwood E. S., 1969. Enzyme variation in natural populations of *Drosophila mimica*, Studies in Genetics V, Tex. Univ. Publ., **6918**, 111—125.

Roderick T. H., Ruddle F. H., Chapman V. M., Shows T. B., 1972. Biochemical polymorphism in field and inbred mice (*Mus musculus*), Biochem. Genet., **5**, 457—466.

Ruddle F. H., Roderick T. H., Shows T. B., Weigl P. G., Chipman R. K., Anderson P. K., 1969. Measurement of genetic heterogeneity by means of enzyme polymorphism, J. Hered., **60**, 321—322.

Salthe S. N., 1969. Geographic variation of the lactate dehydrogenase of *Rana pipiens* and *Rana palustris*, Biochem. Genet., **2**, 271—304.

Sang J. H., McDonald J. M., 1954. Production of phenocopies in Drosophila using salts, particularly sodium metaborate, J. Genet., **52**, 392—412.

Scharloo W., 1964. The effect of disruptive and satbilizing selection on the expression of cubitus interruptus in Drosophila, Genetics, **50**, 553—562.

Scharloo W., 1971. Reproductive isolation by disruptive selection: Did it occur? Amer. Natur., **105**, 83—86.

Schlager G., Dickie M. M., 1971. Natural mutation rates in the house mouse. Estimates for five specific loci and dominant mutations, Mutat. Res., **11**, 89—96.

Schopf T. J., Gooch J. L., 1971. Gene frequencies in a marine ectoproct. A cline in natural populations related to sea temperature, Evolution, **25**, 286—289.

Selander R. K., 1970. Behavior and genetic variations in natural populations, Amer. Zool., **10**, 53—66.

Selander R. K., Hunt W. G., Yang S. Y., 1969. Protein polymorphism and genetic heterozygosity in two European subspecies of the house mouse, Evolution, **23**, 379—390.

Selander R. K., Yang S. Y., 1969. Protein polymorphism and genic heterozygosity in a wild population of the house mouse (*Mus musculus*), Genetics, **63**, 653—667.

Selander R. K., Yang S. Y., Hunt W. G., 1969. Polymorphism in esterases and hemoglobin in wild populations of the house mouse (*Mus musculus*), Studies in Genetics V, Tex. Univ. Publ., **6918**, 271—338.

Selander R. K., Yang S. Y., Lewontin R. C., Johnson W. E., 1970. Genetic variation in the horseshoe crab (*Limulus polyphemus*), a phylogenetic «relic», Evolution, **24**, 402—414.

Selander R. K., Smith M. H., Yang S. Y., Johnson W. E., Gentry J. B., 1971. Biochemical polymorphisms and systematics in the genus *Peromyscus*. I. Variation in the old-field mouse. Studies in Genetics VI. Tex. Univ. Publ., **7103**, 49—90.

Sen B. K., Robertson A., 1964. An experimental examination of methods for the simultaneous selection of two characters using *Drosophila melanogaster*, Genetics, **50**, 199—209.

Serov O. L., 1972. Monomorphism of some structural genes in populations of wild and laboratory rats, Isozyme Bull., **5**, 38.

Shaw C. R., 1965. Electrophoretic variation in enzymes, Science, **149**, 936—943.

Simpson G. G., 1944. Tempo and Mode in Evolution, Columbia, New York. (Дж. Симпсон, Темпы и формы эволюции, ИЛ. М, 1948.)

Singh R., Hubby J. L., Throckmorton L., 1975. The study of genic variation by electrophoretic and heat denaturation technique at the Octanol dehydrogenase locus in membrans of the *Drosophilia virilis* group, Genetics, **80**, 637—650.

Statkin M., 1970. Selection and polygenic characters, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **66**, 87—93.

Slatkin M., 1972. On treating the chromosome as the unit of selection, Genetics, **72**, 157—168.

Solbrig O., 1971. The population biology of dandelions, Amer. Sci., **59**, 686—696.

Spassky B., Dobzhansky Th., Anderson W. W., 1965. Genetics of natural populations. XXXVI. Epistatic interaction of the components of the genetic load in *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **52**, 653—664.

Spassky B., Spassky N., Levene H., Dobzhansky Th., 1958 Release of genetic variability through recombination. I. *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **43**, 844—867.

Spencer W. P., 1946. High mutant gene frepuencies in a population of *Drosophila immigrans*, Ohio J. Sci., **46**, 143—151.

Spencer W P, 1947. Mutations in wild populations of Drosophila, Advan. Genet., **1**, 359—402.

Spencer W. P., 1957. Genetic studies on *Drosophila milleri*. I. Genetic analysis of a population. Tex. Univ. Publ., **5721**, 186—205.

Sperlich D., Feuerbach H., 1969. Austausch-Ungleichgewicht zwischen unabhängigen Inversionen in natürlichen Populationen von *Drosophila subobscura*, Theor. Appl. Genet., **39**, 104—112.

Spiess E. B., 1957. Relation between frequency and adaptive values of chromosomal arrangements in *Drosophila persimilis*, Evolution, **11**, 84—93.
Spiess E. B., 1959. Release of genetic variability through recombination. II. *Drosophila persimilis*, Genetics, **44**, 43—58.
Spiess E. B., 1968. Low frequency advantage in mating of *Drosophila pseudoobscura* karyotypes, Amer. Natur., **102**, 363—379.
Spiess E. B., Allen A. C., 1961. Release of genetic variability through recombination. VII. Second and third chromosomes of *Drosophila melanogaster*, Genetics, **46**, 1531—1553.
Stadler L. J., 1942. Some observations on gene variability and spontaneous mutation, Spragg Mem. Lect., **3**, 3—15.
Stebbins G. L., Lewontin R. C., 1972. Comparative evolution at the levels of molecules, organisms and populations. In: Proceedings of VI Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, vol. 5, pp. 23—42.
Stern C., Carson G., Kinst M., Novitski E., Uphoff D., 1952. The viability of heterozygotes for lethals, Genetics, **37**, 413—449.
Stone W. S., Wheeler M. R., Johnson F. M., Kojima K., 1968. Genetic variation in natural island populations of members of the *Drosophila nasuta* and *D. ananassae* subgroups, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **59**, 102—109.
Strickberger M. W., Wills C. J., 1966. Monthly frequency changes of *Drosophila pseudoobscura* third chromosome gene arrangements in a California locality, Evolution, **20**, 592—602.
Subak-Sharpe J. H., 1969. The doublet pattern of nucleic acid in relation to the origin of viruses. In: Handbook of Molecular Cytology, ed. A. Lima de Faria, pp. 68—87, North-Holland, Amsterdam.
Sved J. A., 1968. The stability of linked systems of loci with small population size, Genetics, **59**, 543—563.
Sved J. A., 1971. An estimate of heterosis in *Drosophila melanogaster*, Genet. Res., **18**, 97—105.
Sved J. A., Ayala F. J., 1970. A population cage test for heterosis in *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **66**, 97—113.
Sved J. A., Reed T. E., Bodemer W. F., 1967. The number of balanced polymorphisms that can be maintained in a natural population, Genetics, **55**, 469—481.
Temin R. G., 1966. Homozygous variability and fertility loads in *Drosophila melanogaster*, Genetics, **53**, 27—46.
Temin R. G., Meyer H. V., Dawson P. S., Crow J. F., 1969. The influence of epistasis on homozygous viability depression in *Drosophila melanogaster*, Genetics, **61**, 497—519.
Thoday J. M., Boam T. B., 1959. Effects of disruptive selection. II. Polymophism and divergence without isolation, Heredity, **13**, 205—218.
Thoday J. M., Boam T. B., 1961. Regular responses to selection. I. Description of responses, Genet. Res., **2**, 161—176.
Thoday J. M., Gibson J. B., 1962. Isolation by disruptive selection, Nature, **193**, 1164—1166.
Thomas D. M., Harris H., 1972. Comparison ox thermo-stabalities of different human placental alkaline phosphatase phenotypes, Ann. Hum. Genet., **35**, 221—224.
Timofeeff-Ressovsky N. W., 1940. Zur Analyse des Polymorphismus bei *Adalia bipunctata*, Biol. Zentralbl., **60**, 130—137.
Tobari I., 1966. Effects of temperature on the viability of homozygotes and heterozygotes for several chromosomes of *Drosophila melanogaster*, Genetics, **54**, 783—791.
Tobari Y. N., Kojima K., 1972. A Study of spontaneous mutation rates at ten loci detectable by starch gel electrophoresis in *Drosophila melanogaster*, Genetics, **70**, 397—403.

Tsakas S., Krimbas C. B., 1970. The genetics of *Dacus oleae*. IV. Relation between adult esterase genotypes and survival to organophosphate insecticides, Evolution, **24**, 807—815.
Turner J. R., 1967. Why does the genome not congeal? Evolution, **21**, 645—656.
Vogel F., 1964. A preliminary estimate of the number of human genes, Nature, **201**, 847.
Vogel F., 1970. ABO blood groups and disease, Amer. J. Hum. Genet., **22**, 464—475.
Waddington C. H., 1953. Genetic assimilation of an acquired character, Evolution, **7**, 118—126.
Waddington C. H., 1960. Experiments on canalizing selection, Genet, Res., **1**, 140—150.
Wallace B., 1950. Allelism of second chromosome lethals in *Drosophila melanogaster*, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **36**, 654—657.
Wallace B., 1954. Genetic divergence of isolated populations of *Drosophila melanogaster*, Proc. Int. Congr. Genet., 9th, 761—764.
Wallace B., 1957. The effect ox heterozygosity for new mutations on viability in *Drosophila melanogaster*: A preliminary report, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **43**, 404—407.
Wallace B., 1958a. The average effect of radiation-induced mutations on viability in *D. melanogaster*, Evolution, **12**, 532—552.
Wallace B., 1958b. The role of heterozygosity in Drosophila populations, Proc. Int. Cogr. Genet, 10th, **1**, 408—419.
Wallace B., 1963. Further data on the overdominance of induced mutations, Genetics, **48**, 633—651.
Wallace B., 1968. Polymorphism, population size and genetic load. In: Population Biology and Evolution, ed. R. C. Lewontin, pp. 87—108, Syracuse, Syracuse, N. Y.
Wallace B., Dobzhansky Th., 1962. Experimental proof of balanced genetic loads in *Drosophila*, Genetics, **47**, 1027—1042.
Wallace B., Madden C., 1953. The frequencies of sub- and supervitals in experimental populations of *Drosophila melanogaster*, Genetics, **38**, 456—470.
Wallace B., King J. C., Madden C. V., Kaufman B., McGunnigle E. C., 1953. An analysis of variability arising through recombination, Genetics, **38**, 272—307.
Weiner A. S., 1970. Blood groups and disease, Amer. J. Hum. Genet., **22**, 476—483.
Weiss M. L., Goodman M., 1972. Frequency and maintenance of genetic variability in natural populations of *Macaca fascicularis*, J. Hum. Evol., **1**, 41—48.
Wills C., 1966. The mutational load in two natural populations of *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **53**, 281—294.
Wills C., Nichols L., 1971. Single gene heterosis in Drosophila revealed by inbreeding, Nature, **233**, 123—125.
Wills C., Nichols L., 1972. How genetic background masks single gene heterosis in Drosophila, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **69**, 323—325.
Wilson J., 1968. Experimental determination of fitness interactions in *Drosophila melanogaster* by the method of marginal populations, Genetics, **59**, 501—511.
Wilson J., 1970. Experimental design in fitness estimation, Genetics, **66**, 555—567.
Wilson J., 1972. Experimentally determined two locus fitnesses of *Drosophila melanogaster* males, Genetics, **70**, 445—455.
Wright S., 1937. The distribution of gene frequencies in populations, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S., **23**, 307—320.
Wright S., 1948. On the roles of directed and random changes in gene frequency in the genetics of populations, Evolution, **2**, 279—294.
Wright S., 1949. Adaptation and selection, Genetics, Paleontology and Evolution, ed. G. L. Jepsen, pp. 365—389, Princeton, Princeton, N. J.

Wright S., 1969. Evolution and the Genetics of Populations, vol. 2, U. of Chicago, Chicago.

Wright S., Dobzhansky Th., 1946. Genetics of natural populations, XII. Experimental reproduction of some of the changes caused by natural selection in certain populations of *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **31**, 125—156.

Wright S., Dobzhansky Th., Hovanitz W., 1942. Genetics of natural populations, VII. The allelism of lethals in the third chromosome of *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **27**, 363—394.

Yarbrough K. M., Kojima K., 1967. The mode of selection at the polymorphic esterase-6 locus in cage populations of *Drosophila melanogaster*, Genetics, **47**, 677—689.

Yamazaki T., 1971. Measurement of fitness at the esterase-5 locus in *Drosophila pseudoobscura*, Genetics, **67**, 579—603.

Айала (Ayala) 73, 75, 76, 125, 127, 152, 182—184, 210, 252, 263
Айвс (Ives) 37
Александер (Alexander) 45
Аллард (Allard) 130, 253
Аллен (Allen) 57
Алтухов 131
Андерсон (Anderson) 25, 57, 88, 210

Балмер (Bulmer) 268
Барлоу (Barlow) 269
Бейкер (Baker) 124, 130
Бейлис (Beiles) 311, 312
Белл (Bell) 100
Беннет (Bennett) 102
Берджер (Berger) 128, 252, 257, 258
Берч (Birch) 195
Бодмер (Bodmer) 162, 163, 207, 211, 241, 245, 246, 305, 310, 311
Боэм (Boam) 100, 168
Браун (Brown) 170
Бриз (Breese) 76
Брнчич (Brncic) 320
Брюбейкер (Brewbaker) 98
Брюс (Brues) 162
Бундгаард (Bundgaard) 261
Бурла (Burla) 152, 183

Ватанабе (Watanabe) 25
Вейнер (Weiner) 240
Вейс (Weiss) 131, 250

Гейрингер (Geiringer) 288—290
Гизел (Giesel) 241
Грелл (Grell) 45
Гринберг (Greenberg) 92
Гросман 254
Гудмен (Goodman) 131
Густафссон (Gustafsson) 263
Гух (Gooch) 253

да Кунья (da Cunha) 152, 159
де Вит (de Wit) 264
Демпстер (Dempster) 197, 200
Дессауэр (Dessauer) 131, 157
Джадд (Judd) 46
Джайакар (Jayakar) 197
Джепсен (Jepsen) 17
Джибсон (Gibson) 168, 257, 268
Джиллеспи (Gillespie) 127—129, 134, 183
Джонсон (Johnson) 119, 124, 129, 132, 156, 215, 252, 253
Джукс (Jukes) 204, 224, 227, 231, 232, 236
Диккерсон (Dickerson) 47, 99, 235, 236, 266
Дикки (Dickie) 47, 48
Диксон (Dixon) 225
Добржанский (Dobzhansky) 24, 25, 30, 34, 36, 37, 41, 53—55, 57—65, 68, 72, 78, 83, 87, 88, 100, 123, 127, 138, 144, 146, 151, 152, 159—161, 167, 172, 189, 210, 244, 247—249, 252, 264, 274, 285, 318
Дубинин 42, 43
Дэнн (Dunn) 245

Жаккар (Jacquard) 164

Ивенс (Ewens) 215, 298
Ингрэм (Ingram) 49
Ирвин (Irwin) 173, 174

Йошикава (Yoshikawa) 95, 96

Кавалли-Сфорца (Cavalli-Sforza) 162, 163, 211, 219, 220, 245, 246
Карлин (Karlin) 199, 298, 311
Карсон (Carson) 102, 159, 160
Кауфман (Kaufman) 46
Кейн (Cain) 239
Кеньон (Kenyon) 68—71
Кидуэлл (Kidwell) 102, 300
Кимура (Kimura) 18, 37, 41, 197, 198, 201, 204, 205, 225, 228, 229, 232—234, 250, 292, 298, 317
Кинг (King) 204, 205, 209, 224, 227, 231, 232, 310
Клайтон (Clayton) 77
Кларк (Clarke) 100, 232, 233
Клегг (Clegg) 130, 253
Койима (Kojima) 127, 129, 134, 183, 227, 244, 257, 264, 265, 284, 289, 292, 295, 298, 300, 302, 311
Кокерхем (Cockerham) 247
Кордейро (Cordeiro) 54, 55
Коренева 254
Коэн (Koehn) 254, 267
Кракауэр (Krakauer) 219
Крид (Creed) 237
Кримбас (Krimbas) 55, 78, 83, 262, 320
Крисченсен (Christiansen) 242, 243, 261
Кроу (Crow) 37, 54, 84, 86, 87, 92, 201, 204, 205
Крумпейкер (Crumpacker) 127, 129, 140, 147—150, 181

Лаковаара (Lakovaara) 127, 153, 154
Ламотт (Lamotte) 107, 238, 239
Латтер (Latter) 268

Лаффман (Luffman) 267
Левен (Levene) 197, 247, 264
Левин (Levin) 130, 240
Левинс (Levins) 170, 301
Левонтин (Lewontin) 17, 18, 53, 73, 75, 116—118, 120, 122, 123, 125—127, 129, 135—137, 139, 140, 144, 147—150, 160, 164, 165, 181, 192, 195, 207, 219, 235, 238, 244, 245, 247, 262, 264, 265, 277, 280, 281, 284, 288, 289, 292, 295, 298, 299, 300, 302, 305—307, 309—315, 317, 318
Леман (Lehman) 203
Леритье (L'Heritier) 25
Линдсли (Lindsley) 45
Лоукас (Loukas) 320

Мадден (Madden) 24
Мазер (Mather) 76, 100
Майр (Mayr) 17, 18, 167, 168, 171, 172, 179, 195
Мак-Артур (MacArthur) 170
Мак-Грегор (McGregor) 199
Мак-Дональд (McDonald) 270, 271
Мак-Интайр (MecIntyre) 128
Малекот (Malèot) 250
Марголиаш (Margoliash) 269
Маринкович (Marinkovic) 71—73, 75
Маркерт (Markert) 117
Маркович (Markowitz) 232
Мацуо (Matsuo) 264, 265
Маршалл (Marshall) 130
Мейю (Mayhew) 118
Меллер (Møller) 117
Меррелл (Merrell) 48
Меррит (Merritt) 267, 319
Меттлер (Mettler) 320
Мёллер (Muller) 24, 35, 37, 40—42, 47, 49, 80, 84, 86, 87, 91, 95, 200, 201
Милкмен (Milkman) 100, 207
Модиано (Modiano) 267
Моно (Monod) 166
Моор (Moore) 100
Моран (Moran) 200, 230
Мортон (Morton) 84, 86, 87
Мукаи (Mukai) 76, 77, 95, 96, 105, 227, 320
Мэйнард Смит (Maynard Smith) 100—102, 201
Мэнуэлл (Manwell) 130

Наир (Nair) 320
Найт (Knight) 100, 169
Нарайс (Narise) 180
Нево (Nevo) 131, 132, 157
Никол (Nicol) 254
Никольс (Nickols) 262
Ниль (Neel) 87

О'Гоуэр (O'Gower) 254
Ота (Ohta) 18, 41, 204, 225, 228, 229, 232—234, 317
Ошима (Oshima) 25

Павловская (Pavlovsky) 25, 244, 264, 285
Парсонс (Parsons) 311
Паттерсон (Patterson) 47
Пауэлл (Powell) 127, 152, 182—184, 247, 252
Перутц (Perutz) 203
Пети (Petit) 264
Поливанов (Polivanov) 47
Пракаш (Prakash) 117, 127, 129, 139, 140, 147—150, 159, 180—182, 191, 192, 252, 288, 318, 319
Праут (Prout) 25, 53, 54, 76, 243, 244, 261, 264

Райт (Wright) 25, 37, 55, 58, 198, 238, 262, 274
Расмуссен (Rasmussen) 254
Рендел (Rendel) 100, 101
Рив (Reeve) 101
Рид (Reed) 207, 310
Ричмонд (Richmond) 187, 189, 247
Робертсон А. (Robertson A.) 103, 318
Робертсон Ф. (Robertson F.) 77, 100, 169
Родерик (Roderick) 124
Роквуд (Rockwood) 129
Рэдл (Ruddle) 124

Санг (Sang) 270, 271
Сано (Sano) 96
Саура (Saura) 127, 153, 154
Свед (Sved) 73, 74, 75, 76, 89, 207, 209, 210, 263, 310, 319
Сен (Sen) 103
Серов 131
Силандер (Selander) 127, 132, 134, 154, 155, 156, 157, 187, 250, 251, 252
Симпсон (Simpson) 17, 234
Сингх (Singh) 177, 257, 265
Слаткин (Slatkin) 29, 315
Смит (Smith) 100, 276
Солти (Salthe) 111
Сольбриг (Solbrig) 130
Сондхи (Sondhi) 100, 102
Спасский (Spassky) 24, 53—55, 63, 64, 72, 78, 83, 88, 100, 210
Спенсер (Spenser) 44, 45, 48
Списс (Spiess) 57, 78, 264, 285

Стадлер (Stadler) 37
Стеббинс (Stebbins) 235
Стейнер (Steiner) 130
Стоун (Stone) 129, 156
Стрикберджер (Strickberger) 148
Субак-Шарп (Subak-Sharpe) 232

Темин (Temin) 54, 57, 88, 89, 209, 210
Тернер (Turner) 301
Тесье (Teissier) 25
Тимофеев-Ресовский (Timofeeff-Ressovsky) 107
Тобари (Tobari) 83, 127, 128, 134, 183, 227, 265
Томас (Thomas) 267
Томсон (Thomson) 293, 312
Трокмортон (Throckmorton) 175—179
Тудей (Thoday) 100, 168

Уайт (White) 247, 280, 281
Уззелл (Uzzell) 130
Уиллс (Wills) 148, 262
Уилсон (Wilson) 76, 170, 260, 261
Улицкая 254
Уоддингтон (Waddington) 100, 102, 169
Уоллес (Wallace) 24, 35, 53, 57, 83, 93—96, 105, 169, 225
Уоррен (Warren) 100
Уэбб (Webb) 225

Фальк (Falk) 95, 96
Фальконер (Falconer) 98
Фейербах (Feuerbach) 154
Фелзенстейн (Felsenstein) 225, 295, 305
Фельдман (Feldman) 201, 215, 293, 298, 311, 312
Фитч (Fitch) 232
Фишер (Fischer) 262, 292, 300
Фогель (Vogel) 224, 240
Форд (Ford) 107, 237
Франклин (Franklin) 293, 307, 309—315, 317
Фриденберг (Frydenberg) 242, 243, 254, 317

Хайорнс (Hiorns) 246
Хамрик (Hamrick) 253
Хант (Hunt) 127, 154, 157, 187, 252
Харпер (Harper) 264
Харрис (Harris) 118, 123, 125—127, 129, 134, 161, 162, 203, 267, 269
Харрисон (Harrison) 100, 246
Хартли (Hartley) 266
Хауленд (Howland) 130
Хёрши (Hershey) 126, 161
Хилдрет (Hildreth) 57
Хилл (Hill) 318
Хираицуми (Hiraizumi) 54
Хованиц (Hovanitz) 274
Холдейн (Haldane) 38, 191, 197, 204
Хопкинсон (Hopkinson) 125, 127, 129, 134
Хочмен (Hochman) 53, 57, 58
Хуанг (Huang) 257, 265
Хэбби (Hubby) 116—118, 120, 122, 123, 125—127, 139, 140, 150, 175—180, 192, 207
Хэйх (Haigh) 276

Цакас (Tsakas) 262

Чарлсворт Б. (Charlesworth B.) 241, 320
Чарлсворт Д. (Charlesworth D.) 320
Четвериков 34
Чигуза (Chigusa) 95, 320
Чинничи (Chinnici) 102, 300
Човник (Chovnick) 46

Шарло (Scharloo) 101, 169
Шелдон (Sheldon) 101
Шелл (Schull) 87
Шен (Shen) 46
Шеппард (Sheppard) 239
Шлагер (Schlager) 47, 48
Шопф (Schopf) 253
Шоу (Shaw) 118, 132
Шперлих (Sperlich) 154
Штерн (Stern) 54

Эллисон (Allison) 48, 107
Эплинг (Epling) 138, 144, 146, 318
Эпстейн (Epstein) 233
Эрленмейер-Кимлинг (Erlenmeyer-Kimling) 32
Эрман (Ehrman) 264
Эшел (Eshel) 201

Ямазаки (Yamazaki) 257, 258, 261, 262, 265
Янг (Yang) 127, 134, 154, 157, 187, 252
Ярбро (Yarbrough) 244, 257, 264
Ярвик (Jarvik) 32

Acris crepitans 131, 132, 157
Ambistoma maculatum 130
Anadara trapezia 254
Anoplorchus insignis 253
— *purpurescens* 253
Avena barbata 130, 253, 254
— *fatua* 130

Catastomus clarkii 254, 267
Cepaea 239, 240, 249
— *hortensis* 130
— *nemoralis* 130
Columba 174
Columbidae 174
Coturnix coturnix 130

Dacus oleae 262
Diplodomys 132
— *merriami* 132
— *ordii* 132
Drosophila affinis 129, 216
— *americana* 176
— *ananassae* 123, 157, 252
— *arisonensis* 178
— *athabasca* 129
— *azteca* 157
— *borealis* 176
— *emarginata* 178
— *eohydei* 178
— *equinoxialis* 183—186, 223
— *ezoana* 176
— *flavomontana* 175, 176
— *fulvimaculata* 178
— *fulvimaculoides* 178
— *hydei* 45, 178
— *immigrans* 45
— *lacicola* 175, 176
— *lebanonensis* 178
— *lemensis* 178
— *littoralis* 176
— *melanica* 178
— *melanogaster* 42, 43, 45—47, 53, 54, 57, 58, 67—71, 74, 76, 77, 83, 101, 103, 127, 128, 133, 135, 178, 179, 183, 185, 186, 189, 209, 210, 252, 254, 257, 258, 260, 261, 264, 265, 268, 320
— *mercatorum* 102, 178
— *mimica* 129
— *mojavensis* 178
— *montana* 176
— *mulleri* 44, 45, 48, 178
— *nasuta* 129, 156
— *nebulosa* 178, 179
— *neohydei* 178
— *nigromelania* 178
Drosophila novamexicana 45, 176
— *obscura* 127, 158
— *paramelanica* 178
— *paranaensis* 178
— *pattersoni* 174
— *paulistorum* 178, 179, 183, 184, 185, 187, 189, 190, 223
— *pavani* 320
— *penninsularis* 178
— *persimilis* 54, 64, 67, 72, 78, 127, 139, 146, 172, 180—182, 185, 189, 191, 222, 236, 264, 285, 286, 319
— *prosultans* 53, 54, 67, 68, 78, 178
— *pseudoobscura* 33, 54, 55, 57—61, 63, 64, 67, 71—73, 78, 82, 83, 87, 88, 100, 114—118, 120, 122, 123, 126—129, 138—140, 144—154, 158, 160, 172, 180—183, 185, 186, 189, 191—193, 216, 217, 221, 222, 236, 247—249, 252, 257—259, 261, 262, 264, 265, 268, 285, 288, 318, 319
— *robusta* 159, 160, 252
— *saltans* 178
— *simulans* 127, 128, 132, 135, 178, 179, 183, 185, 189, 215, 216
— *subobscura* 127, 154, 320
— *tacahashii* 178
— *texana* 175, 176
— *tropicalis* 183, 184, 185, 186, 223
— *victoria* 178
— *virilis* 175, 176, 177, 179
— *willistoni* 54, 67, 68, 78, 127, 135, 152, 153, 159, 160, 178, 179, 183—186, 189, 190, 193, 215, 217, 222, 223, 236, 252

Homo sapiens 42, 127, 135, 161, 163, 165, 166, 246

Limulus 132, 134
— *polyphemus* 127

Macacus fascicularis 131
Moraba scurra 247, 280, 281, 284
Mus musculus 135, 154, 187, 222
— — *brevirostric* 127
— — *domesticus* 127, 157, 187, 188, 195
— — *musculus* 127, 157, 187, 188, 195

Oenotera biennis 130
Oncorhynchus keta 131

Peromyscus polionotus 127, 134, 154—156
Phasianus calchicus 130

Pimephales promelas 267
Pogonomyrmex barbatus 129, 253

Rattus rattus 131

Schizoporella unicornis 253
Spalax ehrenbergi 132

Streptopelia chinensis 174, 174
— *resoria* 173, 174
— *senegalensis* 174

Taraxacum officinale 130

Ulmus americanus 159

Zoarces viviparus 242, 243

Адаптация локальная 217
— общая 217
Адаптивная ценность 25
Аллели, активности 266, 267
— благоприятные, частота закрепления 226
— вероятность закрепления 230
— летальные 51
— расположение по подвижности 268
— распределение частот 273
— редкие вредные 34
— частота возникновения мутаций 224, 226
— — закрепления 226
— — замещения 205, 270
— частоты 216, 217, 248, 249, 253, 273, 276, 286—290, 293, 310, 311, 316, 317
— — различия между популяциями 217
— — циклические колебания 248
Аллозимы 117, см. также Аллоферменты
Аллоферментные варианты 245, 266
Аллоферменты, гетерозиготность 207
— изменчивость 130, 252
— — у растений 130
— инверсии 320
— in vitro 269
— полиморфизм 264, 287
— приспособленность 261
— эволюция частот 257
Аминокислоты 46, 109, 111
— замещения 46, 203, 204, 231, 232, 235, 236, 269, 272
— классификация 112
— частота замещения 204, 205, 227
— эволюция последовательности 223

Балансовая гипотеза 34, 35, 37, 63, 64, 199, 200, 204, 207, 209—211, 222, 240, 270, 272, 321
Белки 46
— последовательность аминокислот 109
— генетические различия между видами 175—178
— неферментные 134
— ферментативные 115
— физико-химические свойства 111
— эволюция 231
— электрофоретическая подвижность 115, 175
Биометрическая модель 29

Видообразование 17, 26, 38, 167, 169, 187, 190, 192, 193, 201, 205, 230
— географическое 168, 167
— и генотипическая изменчивость 39
— парадокс 38
Виды, предсказание биологического будущего 97
— различия по антигенам 173
— близкородственные 221
— близнецы 179
— величина размножающейся популяции 229
— внутренняя граница 158
— генетические различия 170—171
— граница 158
— дивергенция 167—170
— зарождающиеся 18, 186—192, 221
— преграды, создаваемые стерильностью 173
— с частичным самооплодотворением 287
— формирование новых 230
Выживание, вероятность 23, 33, 52
Вымирание 26

Гаплоидная модель генома 200
Гемоглобин 110, 203
— варианты у человека 276
— эволюция 276
Генетическая изменчивость в популяциях 237
— — снижение 198
— элита 41
Генетический груз 29, 84, 89, 207, 223—225, 263, 294, 310
— — как утрата приспособленности 90
— — в популяции при равновесии 200
— — при замещении генов 204
— — — сбалансированном полиморфизме 204
Генное замещение (замещение генов) 228, 229
Генные частоты 105, 220, 221, 250, 262, 280
— — мозаичное распределение 250
— — распределение 221
— — устойчивое равновесие 262
Геном, гаплоидная модель 200
— как единица отбора 273
Генотип, выживание 241
— идеальный 225
— изменение в пространстве и времени 105

— гипотетический, наиболее приспособленный 206, 207
— нумеративное описание 31
— плодовитость 241
— приспособленность по отдельным локусам 24
— распределение в популяции 39, 194
— связь с фенотипом 28, 30
— статистическое распределение 31
— частоты 105
Генотипическая дивергенция (генотипическая изменчивость) 17, 25, 29, 36, 39, 41, 42, 58, 96, 200
— дисперсия аддитивная 28
— — по приспособленности 210
— — среди коротких хромосомных участков 69
— изменчивость, исчезновение из популяции 197
— — описания 30
Гены «видоспецифичные» 182
— закрепление 230
— замещение в эволюции 205
— инвариантные, обнаружение 110
— летальные 24, 49—58
— кодирующие специфические ферменты 133
— мультипликативное действие 197, 305
— нейтральные 316
— эффект неслучайной ассоциации 294
Географические расы 17
Гетерозиготность 37, 128
— аллельная изменчивость 212
— величина в популяции 205
— — поддерживаемая благодаря мутационному процессу 204
— в различных локусах 126, 127
— — стационарном состоянии 316
— — устойчивом состоянии 212
— и нейтральные мутации 218
— — прогнозы нейтральной гипотезы 213
— общая 205
— оптимальный уровень 96
— по аллоферментам 207
— — группам крови 135—138
— — классической схеме 37
— связь с полиморфизмом 215
— у разных видов 126—187
Гетерозиготы, корреляция с гомозиготами 82—84
— множественные 209
— приспособленность 48, 81, 82
— хромосомные 24, 64
Гетерозис 48, 200, 208, 210, 244, 264, 268, 280
— выявление 34
— по жизнеспособности 247
— мультипликативная модель 305
Гибридизация 195
Гипотеза нейтральных(ой) мутаций (изменчивости) 202, 223
— популяционной структуры 34
Гносеологический парадокс 24
Гомозиготность, классическая гипотеза 37
Гомозиготы, депрессия жизнеспособности 78
— квазинормальные 64
— корреляция с гетерозиготами 82—84
— множественные 209
— приспособленность 48, 81, 82
— хромосомные 63
Группы крови у человека 135
— — — — полиморфизм 108, 239, 275
— — — — частоты 275

Дарвинизм 17, 18, 20, 167, 199, 202
Детерминистическая теория 273
Динамическая достаточность 20—22, 25
Дисперсия вследствие ошибки выборки 61
— генотипическая 24, 28, 29, 69, 79, 210
— обусловленная окружающей средой 63, 71
— обусловленная развитием 71
— по приспособленности 200, 210
— фенотипическая 28, 29
Дифференциация генетическая 97, 218
— случайная 220
Длина генетической карты 315, 316, 322
ДНК 109, 133, 225, 226, 231
Доминирование 29, 270, 281
— взятие выборки из популяции 106
— и регрессия 83, 84
Дрозофила 24, 25, 59, 68, 71, 89, 92, 99, 101, 102, 113, 206, 227, 309, 312
— изменение приспособленности 75
— классические мутации 47
— классический список мутантов 44
— контролируемые модельные эксперименты отбора 99
— микрохромосома 68, 69
— мутации 40
— частота леталей в популяции 53
— число глазных фасеток 270

Дрозофила, число цистронов 46
— эффект спаривания меньшинства 264

Естественный отбор 17, 18, 30, 33, 195, 199—201, 229, 232, 234, 237, 292, 293, 319
— — направление и интенсивность 38

Законы преобразования 20—22
Замещения, вероятность 232, 233
— нейтральность 233
— полиморфные 273
— расщепление в популяциях 266
— частота на протяжении геологического времени 233

Жизнеспособность 59, 64, 68, 88, 89, 260—262
— бимодальность кривой распределения 65, 69
— выявление различий 246
— гомозигот и гетерозигот 83, 84
— модификаторы 68, 69

Изменчивость внутри видов 38
— внутрипопуляционная 212
— в популяциях 37, 42, 194, 205
— в результате мутирования и рекомбинаций 76—78
— генотипическая 25, 29, 30, 44, 46, 197, 198
— географическая 217
— измерение 105, 110
— индивидуальная 18
— индуцированная средой 46, 252, 253
— материалистический взгляд 18
— межгрупповая 38
— нейтральная 272
— по аллоферментам 130, 252
— — жизнеспособности 61
— — приспособленности 71
— стабилизация 200
— характеристика 34
— электрофоретическая 118, 222
Изоферменты 117
Иммунологические методы 110
Инбредная депрессия 84, 209, 210, 212, 256, 263, 272, 313, 315, 316, 322
Инбридинг 52, 86, 88, 254
Инверсии 301, 320
— полиморфизм 159, 160, 278, 319
— у австралийского прямокрылого *Moraba scurra* 280, 285
— частота 278, 286
— эволюция 279

Классическая гипотеза 34, 35, 37, 45, 64, 199—201, 212, 213, 268, 317, 321
Клины географические 250
— топографические 250
Коадаптации гипотеза 319
Конкуренция 225, 263
Концепция дикого типа как основа расизма 36
— идеала аристотелевская 18
— — платоновская 18
Коэффициент инбридинга 219
— — гетерогенность значений 221
— — значения 220
— сопряжения 298, 301
Кумулятивные эффекты 273, 305

Летали, аллелизм 55, 56
— возникновение путем рекомбинации 57
— картирование 57
— приспособленность в гетерозиготном состоянии 54
— пуассоновское распределение 53
— рецессивные, метод определения 51
— синтетические 56, 57
— среднее доминирование 54
— частота у дрозофилы 53

Менделизм 20, 167, 199, 200
Метод наблюдения отклонений от нормы 278
— C/B 24
Миграции 219, 221, 230, 239, 250, 252, 273, 274
— между популяциями 217, 320
Многолокусная теория 321
Модель постоянной генотипической приспособленности 28
Моногенные замещения 65
— эффекты 65
Моногенный гетерозис 81
Мутации адаптивные 228, 229, 273
— благоприятные 202, 204
— вероятность закрепления 38, 228
— видимые 37, 44—47, 107
— вредные 38, 80, 200, 202, 270
— гетерозисный эффект новых 93
— индукция 40
— летальные 107
— нейтральные 37, 38, 202, 204
— определение классической школы формальной генетики 40
— прямые и обратные 47
— равновесные 91, 92
— сверхдоминантные 81
— случайные в гомозиготных геномах 93

Мутации частота возникновения 37, 227, 273, 274

Наследуемость КИ 32
— признака 28
«Независимый набор» 300
Неизмеримость параметров 23
Нейтральная гипотеза, объяснение наблюдаемой гетерозиготности 213
Неоклассическая гипотеза 201—205, 212—215, 221—223, 228—235, 255, 270
Неравновесие сцепления 295, 297, 305—307, 309, 315—320

Однолокусная гипотеза 321
Однолокусный гетерозис 196, 204
Окружающая среда 253, 255, 262
— — взаимоотношения с частотой гена 253
— — временная последовательность условий 277
— — изменчивость 252—254
— — краевые части ареала 160
— — переменные 249, 250, 254
— — пространственно-временные различия 248
— — распределение экологических ниш 266
— — статистические свойства 301
— — флуктуирующие условия 301, 304
Отбор 79, 207, 220, 239, 247, 250, 254, 255, 259, 262, 272—275, 273, 292, 294, 298, 301, 304, 305
— аддитивная генотипическая изменчивость 97
— взаимодействие со сцеплением 294
— в лаборатории 255
— — чередующихся поколениях 103
— дизруптивный 101
— зависящий от частоты 244, 262—265, 279, 281
— компоненты фертильности 261
— модели, порождающие плато 209
— направленный 200
— на промежуточный оптимальный фенотип 301
— однолокусная концепция 311
— отсекающий 310
— очищающий 37, 38
— по индексу 103
— против гетерозигот 198
— стабилизирующий 101
— у дрозофилы на изменение скорости развития 100
Отбор у дрозофилы на некоторые внешние признаки 100
— — — — — «инвариантные» признаки 100
— — — — определенную форму поведения 100
— — — — плодовитость и размеры яиц 100
— — — — размеры крыльев и тела 99
— — — — способ размножения или характер рекомбинации 102
— — — — устойчивость к инсектицидам 102
— — — — число щетинок 100
— — — — чувствительность развития к внешней среде 102
— — — — экспрессивность мутаций 101
— — — признаков по дисперсии 101
— уравновешивающий 38, 196, 205, 237, 238, 240, 245, 246
— эксперименты по измерению 255
Отношение B/A 84
— D/L 91—93
Отсекающая модель Кинга 310

Переменные 274
— генотипического состояния 29
— независимые 289, 290
— связь с дисперсией биномиального распределения 274
Переменные состояния 21, 22, 29
Плодовитость 24, 75
— как компонент приспособленности 71
Полиморфизм 237, 238, 244, 272, 305
— аллоферментов 320
— биохимический 107
— по видимым признакам 107
— динамика на примере бейтсоновской мимикрии 292
— замещение аминокислот 269
— инверсионный 160, 276, 319
— моногенный сбалансированный 48
— по группам крови у человека 108, 234
— — электрофоретической подвижности у человека 269
— сбалансированный 292
— «соотношения полов» 319
— у дикого овса 130, 253
— у кур 125, 130
— эволюционная динамика сложных случаев 292
— электрофоретические варианты 202, 255

Полиморфные замещения 273
Половое размножение, роль в эволюции 201
Популяции аутбредные 103
— генетическое описание 34, 286
— краевые 157
— различия 36
— размножающейся величина 229
— эволюция 290, 293
Популяционная генетика (генетика популяций) 24, 25, 272, 275, 292
Популяционные ящики 25
Построение эволюционных теорий 23
Предел толерантности 22
Предсказания 22, 39
— чувствительность 23
Преимущество редкого генотипа 263
Приспособленность 28, 225, 261, 263, 270, 281, 283, 293, 294, 297, 298—309, 312, 313, 321, 322
— аллелей по одному локусу 310
— аллоферментов 261
— генотипическая дисперсия 210
— генотипов 23
— гетерозигот 48, 82
— гомозигот 48, 82, 263
— измерение 23, 240, 248, 255, 266
— комбинации генотипов 282
— компоненты 243—245
— маргинальная 281—283
— модель 295
— модификаторы 58
— мультипликативная модель 207
— неаддитивность 298
— оценка 25, 241, 242, 260, 261, 264
— постоянные значения 282
— распределение 293
— соверхдоминирование 196, 203
— симметричная модель 295
— средняя 206, 294
— стандартные ошибки 25
— суммарная 75, 240, 241, 243, 246
— частичная 244, 246
— эффект сцепления 298
Пространство состояния 21

Равновесие (равновесные составы популяций) 263, 298, 309, 310, 313—321
Равновесие неустойчивое 285
— отталкивания 300, 303, 304, 319
— притяжения 300, 303, 304, 319
— сцепления 293, 295, 297, 318
— устойчивое 197, 284
— Харди-Вайнберга 286, 287
Равновесное состояние 275, 298, 275
Равновесные системы 20
— частоты 249
Рандомизация 24
— динамика
Расщепление аллоферментных вариантов 245
Расы, генетические различия между ними 36
— географические 17, 36
— экологические 17
Ревертанты от морфологических мутаций 47
Регрессия 19, 83
— теоретическое отношение с доминированием 84
Рекомбинации 195, 201, 254, 288, 292—295, 288—301, 302, 305, 307, 311, 312, 318
— возникновение генотипической изменчивости 77
— — изменчивости 76
— — леталей 57

Сверхдоминантные мутации 81
Сверхдоминирование 83, 84, 203, 204
— ассоциативное 317
— безусловное 197
— по приспособленности 196, 203
Селективные изменения 291
— ограничения 232
Серповидноклеточная анемия 48, 107, 203, 204
Скорость развития, связь с приспособленностью 73
Скрытая генетическая изменчивость 34
Случайный генетический дрейф 238, 250, 252, 318, 319
Случайные процессы (события) 17, 18
Смертность в аутбредной группе 87
— — молодом возрасте 87
— — полностью инбредной группе 87
— обусловленная внешней средой 87
Соотношение грузов 89
Сопутствующий иммунитет 171—174
Социально-биологические теории 41
Спаривание ассортативное, определение генотипа 287
— преимущество меньшинства 264
— случайное 256
— эффект меньшинства 264
Сравнение полувидов 190
Стандартная ошибка приспособленности 25
Стационарное распределение 275
Стохастическая теория 273—275

Сцепление 292, 294, 297, 300—316, 321
— взаимодействие с отбором 294
— влияние на среднюю приспособленность 300
Сцепления неравновесие 289, 294, 295, 297, 315, 317—320
— равновесие 293—295, 297, 318, 319
Субвитальные комбинации 64

Теория генетической эволюции 205
Толерантное множество 22

Фенотип, взаимосвязь с генотипом 28, 30
— изменение 28, 29, 31
— квазинепрерывная природа 32
— отбор по промежуточному оптимуму 301
— распределение по приспособленности 293
— учет особей 33
Ферменты, активность 35, 266, 267, 272
— гликолиза 134
— кодирующие гены 133
— концентрация 270
— нарушение активности 46, 47
— функциональные свойства 273
Фертильность дифференциальная 243

Характерная длина 316
Хромосомы, жизнеспособность 63—66
— летальные 53
— репликация 58, 82, 108
— слюнных желез 46

Цена генного замещения 205
Цитохром *с* 46, 269

Частоты аллелей, пространственная изменчивость 249
— аллоферментов 257
— генов, взаимоотношение с окружающей средой 253
Частоты гамет 286, 288—290, 292
— генов 180, 206, 218, 253, 276, 286, 293, 310 (см. также Генные частоты)
— зигот 286
— инверсий 249, 273, 279, 285, 286
— независимые 282
— отношения 274
— равновесные 249, 278
— Харди-Вайнберга 243, 246
Человек, гетерозиготность 128
— дифференциальная активность ферментов 267
— расовая изменчивость 161

Эволюция (эволюционное развитие) 17, 20, 21, 25
— адаптивная 201, 204, 226, 231
— белков 232
— замещение аллелей 205
— инверсионной системы 280
— молекул 272
— недарвиновская 18, 232
— прогрессивная 41
— скорости замещения аминокислот 204, 205
— скорость 225, 234, 235
— сравнительная 231
— филетическая 26, 229, 233
— частот аллоферментов 257
Электрофорез 112, 113, 203, 322
— исследование популяций 117, 118, 175—178
— обнаружение изменений 202
Электрофоретическая подвижность, классы 223
Электрофоретические варианты 202, 255
Эмпирическая достаточность 23—25
Эпистатическое взаимодействие 281
Эффект вставки 307, 313
— маркера 59
— сцепления 310
— Хилла — Робертсона 318
Эффективная величина размножающейся группы (популяции) 24, 317, 318

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие редактора русского издания 7

Предисловие автора к русскому изданию 9

Предисловие автора к английскому изданию 14

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ. ПРОБЛЕМА

Глава 1. Структура эволюционной генетики 17

Формализация проблемы 20
Популяционная генетика 25

ЧАСТЬ ВТОРАЯ. ФАКТЫ

Глава 2. Попытки измерения изменчивости 30

Гносеологический парадокс 31
«Классическая» и «балансовая» гипотезы 34
Видимые мутации 42
Летальные гены 49
Модификаторы приспособленности 58
Возникновение изменчивости 76
Постановка проблемы с ног на голову 79
Данные по результатам отбора 97

Глава 3. Генная изменчивость в природных популяциях 105

Методологическая программа 105
Метод 109
Первые применения метода 117
Результаты измерений изменчивости 123
Насколько репрезентативны анализируемые гены? 132
Подробное исследование *Drosophila pseudoobscura* 138
Особенности географической изменчивости у других видов . . . 151
Краевые популяции 157
Расовая изменчивость у человека 161

Глава 4. Генетика видообразования 167

Генетические различия между видами 171
Виды in statu nascendi (зарождающиеся виды) 186
In flagrante delicto (на месте преступления) 191
Генетика видообразования 193

ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ. ТЕОРИЯ

Глава 5. Парадокс изменчивости 194

Модуляторы изменчивости 194
Классическая и балансовая гипотезы 199
Неоклассическая гипотеза 201
Данные по общей гетерозиготности 205
Данные по географической изменчивости 217
Данные по близкородственным и зарождающимся видам . . . 221
Данные по средним темпам эволюции 223
Данные по сравнительной эволюции 231
Данные, касающиеся отбора 237
Прямое измерение суммарной приспособленности 240
Частичная приспособленность 244
Корреляции с окружающей средой 248
Отбор в лаборатории 255
Отбор, зависящий от частоты 262
Активность ферментов in vitro 266
Проблемы теоретической структуры популяционной генетики 272

Глава 6. Геном как единица отбора 278

Допущения относительно числа параметров, необходимых для описания эволюционных процессов 286
Осложнения, создаваемые сцеплением 288
Отбор и рекомбинация 292
Взаимодействие между сцеплением и отбором 294
Влияние сцепления на приспособленность 300
Промежуточные оптимумы 301
Многолокусные системы 305
Число равновесий 311
Переход к пределу 312
Нейтральные гены и сцепление 316
Наблюдения неравновесия сцепления 318
Взаимоотношение теории и наблюдений 321

Список литературы 322

Указатель авторов 339

Указатель латинских названий 342

Предметный указатель 344

ИБ № 700

Р. Левонтин

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
ЭВОЛЮЦИИ

Редактор Н. Фомина
Художник А. Шипов
Художественный редактор Л. Наумов
Технический редактор И. Кренделева
Корректор Н. Спичкина

Сдано в набор 29/IV 1977 г. Подписано к печати 17/XI 1977 г.
Бумага тип. № 1 $60 \times 90^{1}/_{16}$=11 бум. л., 22 печ. л., уч.-изд. л. 23,39. Изд. № 4/8718. Цена 2 руб. Зак. 660

Издательство «Мир»
Москва, 1-й Рижский пер., 2

Ордена Трудового Красного Знамени
Ленинградская типография № 2 имени Евгении Соколовой
Союзполиграфпрома при Государственном комитете
Совета Министров СССР по делам издательств, полиграфии
и книжной торговли. 198052, Ленинград, Л-52,
Измайловский проспект, 29.

2620