

МОИ ПРОГУЛКИ В ЭВОЛЮЦИЮ С ВАДИМОМ АЛЕКСАНДРОВИЧЕМ РАТНЕРОМ

Alma Mater

Все произошло неожиданно. Заканчивались мои школьные годы. Планы не были связаны ни с математикой, ни с биологией. Я увлекался живописью, вокалом, поэзией ... и, конечно, самостоятельной песней – атрибутом конца 1960-х. И вдруг, – объявление в «Вечернем Новосибирске»: в университете открывается новая специализация ... математическая биология. Задумался. Математику любил. Сочетание математики и биологии заинтериговало. А может быть, это была просто реакция на споры: физики – лирики. Так или иначе, записался на подготовительные курсы и, как оказалось потом, «увяз» в этом надолго.

Влияние Вадима Александровича ощутил не сразу. Первый глоток – два совершенно разных фундаментальных курса в один присест: теория множеств и зоология беспозвоночных. Семинары по теории множеств вел Александр Колотов. Помню его реакцию на мой порыв сходу дать ответ на задачку: «А голову даёшь на отсечение, если ответ неверный?». Эти «отсечения» я надолго запомнил. Второй курс читал, точнее сказать, извергал Игорь Васильевич Стебаев. Оставленную им «татуировку эволюцией» ношу по сей день. После этой гремучей смеси курс популяционной генетики был как освежающий глоток чистой воды. Казалось, вот оно – одно целое – квинтэссенция наук. Да и апологет соответствует – высокий лоб, ясный взгляд честного человека, спокойный доверительный разговор. Таким я увидел Вадима Александровича впервые и таким он был для меня всегда. Практически все наши контакты были порождены нашей общей любовью к теоретическим вопросам эволюции.

Две школы моделирования эволюции

В 1970 г. два молодых студента «матгенетика» пришли к Вадиму Александровичу Ратнеру и высказали желание начать свою научную деятельность под его крылом. Оба студента, круглый отличник нашего потока Миша Штабной и я, были благосклонно приняты Вадимом Александровичем. «Ну что ж, вот мы тут занимаемся моделями эволюции, используя язык дифференциальных уравнений, а в отделе Алексея Андреевича Ляпунова предпочитают стохастические модели. И что-то у нас не стыкуется. Займитесь этим», – сказал Вадим Александрович. Эта фраза открыла стартовую научную точку, и так мы с Мишей приобрели второго руководителя – Алексея Андреевича Ляпунова. И жизнь закипела: семинары, обсуждения, споры. Вадим Александрович редко уступал, поняв свой промах, предпочитал отложить обсуждение и обдумать все еще раз. И если оказывался не прав, просто закрывал тему. Так мы и рвались вперед не оглядываясь.

Проблема нестыковки стала ясна достаточно быстро: детерминистические модели не учитывают ограниченность возможных состояний системы, случайный её «дрейф» и, следовательно, вполне могут приводить в ряде случаев к некорректным заключениям.

Пример первый. В детерминистической модели частота аллелей в популяции определяется уравнением Харди–Вайнберга и неизменна в отсутствие мутаций, а в стохастической модели, учитывающей генетический дрейф, в процессе эволюции сохраняется один единственный аллель. В самом лучшем случае детерминистическая теория описывает средние значения частот аллелей в бесконечной популяции. Эти средние частоты тем дальше от истинных, чем меньше эффективный размер популяции.

Пример второй. В детерминистической модели эволюция – это «прогулка» к равновесному состоянию, а в стохастической модели, учитывающей возможность вырождения, не любому объекту эта прогулка гарантирована. Допустим на минуту, что вероятность вырождения популяции за одно поколение равна некоторой константе ϵ . Тогда вероятность существования популяции после n поколений равна $(1 - \epsilon)^n$. В большом масштабе, когда $t = n \cdot \epsilon > 1$, это быстро сходящийся экспоненциальный ряд e^{-t} . Таким образом, если вероятность выживания популяции за поколение («приспособленность» популяции), $1 - \epsilon$, постоянна или не увеличивается достаточно быстро в процессе эволюции, то такая эволюция ведёт к вырождению.

Эти два принципиальных примера естественным образом выделили две темы наших исследований: стохастические модели микро- и макроэволюции.

Дарвиновская триада и необходимые условия эволюции

Озарение пришло во время ночного бдения над «Идиотом» Достоевского. Что-то там о вселенском... точно не припомню. А что, если попытаться формализовать дарвиновскую триаду факторов эволюции «наследственность, изменчивость и отбор» в рамках стохастической модели макроэволюции? Не окажутся ли они условиями неограниченной эволюции? Наутро я рассказал в качестве курьёза эту свою фантазию Вадиму Александровичу. «Да ведь это блестящая тема дипломной работы!» – воскликнул он. И чутьё его не подвело. Уже наши первые результаты прошли «на ура!» на семинаре лаборатории генетики популяций, возглавляемой тогда Зоей Софроньевной Никоро, в которой тогда работал Вадим Александрович. А это был исключительный случай! Там пальца в рот не клади, вспомнить хотя бы Эмиля Хаймовича Гинзбурга. Редко кому удавалось избежать его веских контраргументов. Через два года (невиданная по тем временам скорость) вышла наша статья на 29 печатных страницах в журнале теоретической биологии, издаваемом в Лондоне [1]. В ней мы доказали в качестве теоремы, что факторы эволюции, на-

званные Дарвином, являются необходимыми условиями неограниченной эволюции любой биологической системы. Дополнительно к этим факторам мы добавили фактор автономизации от изменений внешней среды – аналог свойства биосистем к адаптации. Важна была строгость доказательств на основе математической формулировки проблемы, а заключение кажется достаточно очевидным. Действительно, как обеспечить необходимый для выживания рост приспособленности без «изменчивости», поставляющей новые генотипические варианты; без «селекции», отбраковывающей худшие из них; без «наследственности», обеспечивающей сохранение отобранных вариантов; без «автономизации» в изменяющейся среде? Стоит убрать любой из этих факторов и экспоненциальное вырождение гарантировано. Одним из выводов работы было утверждение о неизбежности возникновения в процессе эволюции разумных существ, способных прогнозировать изменения внешней среды.

Перед самой защитой моей дипломной работы прошел слух, что представители антидарвинистского меньшинства ИЦиГ хотят сорвать защиту. Вадим Александрович не любил неожиданностей, поэтому, кроме А.А. Ляпунова и З.С. Никоро, позвал на защиту Владимира Павловича Эфроимсона. Желающих поспорить с этой компанией не нашлось.

Популяционные факторы генетического разнообразия

Работать после университета мечталось в ставшем уже родным ИЦиГ. Вадим Александрович подал письмо директору института академику Дмитрию Константиновичу Беляеву с просьбой взять нас с Мишей в качестве уже сложившегося дуэта. Но судьба распорядилась по-своему. В начале 1970-х многие уехали в Израиль. Дмитрий Константинович был нетороплив. Водил меня по своей лаборатории, присматривался. Спрашивал об отце: где родился, где воевал и за что получил награды. Потом неожиданно сказал: «Ну, я знаю, Ляпунов договорился о твоём распределении к Леониду Петровичу Казначееву в Медакадемию. Поработай у него, а там увидим». Нет ничего постоянного – там я проработал до 1990 г. А

Миша, не проработав у Беляева и года, умер от какой-то редкой формы лейкемии.

У Л.П. Казначеева я сначала попал в лабораторию матанализа, занятую статистической обработкой данных. Ознакомившись с данными и методами их обработки, я обнаружил определенные несоответствия. Узнав, что курирует эти данные академик Константин Рафаилович Седов, я просто зашел в его кабинет и объяснил проблему. Медленно краснея, он поднялся над столом, крича: «У нас все больные совершенно нормальны, а у Вас распределения почему-то ненормальные! Вон отсюда!». Я-то имел в виду проблему использования теста Стьюдента при отклонении данных от нормального распределения – распределения Гаусса. Я позвонил Вадиму Александровичу. Он долго хохотал, что с ним случалось редко (был сдержанным человеком). А потом объяснил мне, как надо заходить к академикам. Знаю, что он позвонил Ляпунову, тот – Казначееву. Всем троим история пришлось по вкусу. Дело замяли. Так я обучался субординации.

Но эволюция тянула, как магнит. И случай не заставил себя ждать. Приехал с какой-то инспекцией академик Николай Павлович Бочков – директор Московского института медицинской генетики – и прочитал лекцию по генетике популяций. Вопросы задавал только я. После лекции, выяснив, откуда взялся сей герой, он подвел меня к Рэму Израилевичу Сукернику со словами: «Вот, у вас в группе нет ни единого генетика, а рядом с вами работает популяционный генетик, и я вынужден Вам его представить». Так я попал в формирующуюся лабораторию генетики популяций, изучающую аборигенные популяции Сибири. И начались многочисленные экспедиции в живую природу: к челканцам на Алтай, к нганасанам на Таймыр. Мои интересы быстро определились: роль популяционной структуры в поддержании генетического полиморфизма. Математические постановки обсуждались с Вадимом Александровичем и обкатывались на его семинаре. Он же предложил мне открыть по этой проблематике диссертационную тему. Работа была опубликована в «Ратнеровском сборнике» [2], где на основе математических моделей проанализировано, как брачные ограничения и подразделен-

ность на субпопуляции, характерные для различных этапов эволюции человека, влияли на его генофонд. Но путь к защите оказался не прямым. Мою тему Р.И. Сукерник закрыл. Я вернулся в лабораторию математического анализа и защитился только в 1982 г. Научным руководителем был, конечно, Вадим Александрович.

Достаточные условия эволюции

Работа в лаборатории матанализа оставляла достаточно свободного времени для прогулок в эволюцию. В голове постоянно крутилось: «Дарвиновские факторы необходимы для эволюции. А достаточно ли их для невырождения, хотя бы при условии постоянства внешней среды?». Вопрос был не тривиальный. Казалось, что теорема Фишера о возрастании приспособленности популяции [3] служит аргументом в пользу положительного ответа. Но эта теорема не учитывала стохастическую компоненту эволюции. Математическое условие для положительной вероятности невырождения в стохастической модели – это сходимости ряда $\varepsilon(n)$, где $1 - \varepsilon(n)$ – ожидаемая приспособленность популяции на n -шаге. Оказалось, что возрастание приспособленности популяции благодаря дарвиновским факторам слишком медленное и не может ни при каких условиях обеспечить сходимости ряда $\varepsilon(n)$. Причем скорость возрастания приспособленности за счет отбора замедляется в процессе эволюции. В чем же «ошибка» теории Дарвина? Или эволюция действительно обречена? Ответ пришел не сразу.

Семинары у Вадима Александровича зачахли. Компьютерные методы стали побеждать аналитические. Наступала эра информатики и молекулярной биологии. Наши прогулки в эволюцию стали реже. И тут проступила «татуировка», оставленная Игорем Васильевичем Стебаевым: «...ранний онтогенез отражает филогенез...». И осенило! Ошибка в упрощенном представлении об эволюции как о процессе, где вклад отдельной особи в следующее поколение определяется её относительной приспособленностью, которая случайно варьирует за счет мутаций. Более общее представление определяют в качестве элементов системы

не особи, а гены и эпигены, определяющие возможные пути индивидуального развития. Мутации изменяют не приспособленность организма, а функциональные характеристики потенциальных путей онтогенеза. Поврежденное звено может вовсе не использоваться, а мутировавший ген может быть включен в ходе эволюции в другое, уже существующее или новое звено. Увеличение числа потенциальных путей индивидуального развития и усложнение структуры функциональных связей между генами – это и есть суть эволюции.

Уже простейшая модель эволюционного процесса, учитывающая пути индивидуального развития, демонстрирует продуктивность этой идеи [4]. В этой модели каждая особь популяции характеризовалась набором альтернативных путей её индивидуального развития. Реализуется путь, дающий особи максимальную приспособленность. При переходе к следующему поколению допускается, что: 1) любой путь может быть продублирован с некоторой вероятностью d ; 2) приспособленность, определяемая данным путем, может измениться с некоторой вероятностью m .

Конечно, в результате случайной мутации превалирует шанс уменьшения приспособленности пути α (т. е. $\alpha > 0,5$). Анализ модели показывает, что без всякого отбора даже весьма незначительная скорость дублирования $d > m \cdot (1 - \sqrt{\alpha(1 - \alpha)})$ обеспечивает сходимость ряда $\epsilon(n)$ и, следовательно, допускает возможность неограниченной эволюции популяции. Например, при $m = 10^{-4}$ и $\alpha = 0,7$ вполне достаточно скорости дублирования, равной 10^{-5} . Роль же естественного отбора в эволюции, по видимому, ограничена лишь элиминацией из популяции мутантов с резко сниженной жизнеспособностью, в частности, с нарушениями системы выбора оптимального пути индивидуального развития.

Вадим Александрович предложил консолидировать эти идеи с его теорией молекулярно-генетических систем управления. Я начал обсуждение с Рустемом Нурувичем Чураевым возможности развития модели в рамках эпигенетических сетей (нового направления, развивавшегося в ИЦиГ [5]). Но этим планам осуществиться не удалось.

Вместо эпилога

В конце 1990 г. я переехал в Израиль. Помню прощальный вечер дома у Вадима Александровича. Все было по-деловому. Никаких лишних вопросов. Он достал заранее написанное письмо-рекомендацию на имя профессора Григория Лившица и высказал убежденность, что именно как матгенетик я буду полезен в Тель-Авивском университете. Простились.

Лившиц встретил меня широкой улыбкой. Покрутил в руках письмо, задал пару вопросов и сказал, что шансов найти работу в университете у меня нет. Но прав оказался Вадим Александрович. Уже на следующий день меня взяла к себе Батшева Бонне-Тамир – «зубр» популяционной генетики Израиля (заведующая Национальной лабораторией генетики израильских популяций, директор Института генома человека имени Шломо и Варды Иёран и пр. [6, 7]). Я погрузился в задачи картирования моногенных заболеваний и анализ родословных самаритян – древнейшей из доживших до нашего времени эндогенной популяции [8, 9]. Уже на следующий год я получил крохотный грант и приехал в ИЦиГ для совместной работы с Э.Х. Гинзбургом по алгоритмам анализа сложных родословных.

Вадим Александрович и Гинзбург в то время практически не общались. Характерами были перпендикулярны, не сходились, сталкивались. Примирить их так и не удалось. Вадим Александрович много расспрашивал об Израиле, рассказывал о своих исследованиях. Был молод, как и прежде. Я встретился с ним еще раз, приехав на конференцию, организованную Николаем Александровичем Колчановым в ИЦиГ в 2002 [10]. Эта была наша последняя, самая короткая прогулка. Мы шли вдоль Дома учёных. Он что-то рассказывал о прыгающих генах, я – о реконструкции эволюционных деревьев. Слушал внимательно. Неожиданно предложил вновь вернуться к математическим определениям факторов эволюции, справедливо отметив, что тема далеко не исчерпана. Я согласился. Так что за мной остался долг.

Литература

- Korostishevsky M.A., Schtabnoy V.R., Ratner V.A. On some principles of evolution viewed as a stochastic process // *J. Theor. Biol.* 1974. V. 48. P. 85–103.
- Коростышевский М.А.. Коэффициент инбридинга в популяциях ограниченной численности при различных формах образования родительских пар // Математические модели генетических систем / Под ред. В.А. Ратнера. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1976. С. 5–56.
- Ратнер В.А. Математическая популяционная генетика. Новосибирск: Наука, Сиб. отд-ние, 1977. С. 87–94.
- Альперин Л.Б., Коростышевский М.А., Эппель М.С.. Математическое моделирование при анализе проблемы поддержания устойчивой неравновесности биосистем // *Бюл. СО АМН СССР*. 1985. Т. 5. С. 85–92.
- Чураев Р.Н. Гипотеза об эпигене // *Исследования по генетике* / Под ред. В.А. Ратнера. Новосибирск: ИЦиГ СО АН СССР, 1975. С. 77–92.
- Bonne-Tamir B., Kenett R., Karlin S. Analysis of genetic data on Jewish populations. I. Historical background, demographic features, and genetic markers // *Amer. J. Hum. Genet.* 1979. V. 31. P. 324–340.
- Karlin S., Kenett R., Bonne-Tamir B. Analysis of genetic data on Jewish populations. II. Results and interpretations of heterogeneity indices and distance measures with respect to standards // *Amer. J. Hum. Genet.* 1979. V. 31. P. 341–365.
- Bonne-Tamir B., Korostishevsky M. *et al.* Genetic mapping of the gene for Usher syndrome: linkage analysis in a large Samaritan kindred // *Genomics*. 1994. V. 20. P. 36–42.
- Bonne-Tamir B., Korostishevsky M. *et al.* Maternal and paternal lineages of the Samaritan isolate: mutation rates and time to most recent common male ancestor // *Ann. Hum. Genet.* 2003. V. 67. P. 153–164.
- Korostishevsky M., Ginzburg E., Bonne-Tamir B. Mutation origin reconstruction based on adjacent haplotypes // *WITA'2001. IC&G SB RAS*, 2001. P. 219.

М.А. Коростышевский

Отделение медицины человека и молекулярной медицины,
Тель-Авивский университет, Израиль

