

# Положительный отбор генов-модификаторов – путь фиксации наследственных изменений в популяциях

Ю. В. Вагин

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины  
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

---

*Обосновано наличие пути закрепления наследственных изменений в популяциях, достигающееся за счет селекции генов-модификаторов. При этом роль указанных генов, с одной стороны, связана с «обезвреживанием» возникающих de novo мутаций, а с другой, – с их ассимиляцией.*

*Ключевые слова: положительный отбор, гены-модификаторы, норка, бластоциста, гомеостаз.*

---

Ранее [1] установлено, что в потомстве серебристо-голубых, гетерозиготных по гену *aleutian* (*ppAa*), самок и сапфировых самцов американских норок на протяжении пяти сезонов размножения при рождении молодняка регулярно отмечается достоверный дефицит сапфировых щенков. В процессе изучения причин, приведших к указанному нарушению, выяснилось, что оно явилось результатом избирательной элиминации *ppaa* эмбрионов [2]. Кроме того, у успешно имплантировавшегося и завершившего свое пренатальное развитие сапфирового потомства в постнатальном периоде наблюдалось повышение всех основных компонентов дарвиновской приспособленности [1].

Закономерен вопрос, почему в процессе имплантации одна часть *ppaa* эмбрионов подвергалась избирательной элиминации, а другая – успешно имплантировалась, выдержав при этом конкуренцию с *ppAa* эмбрионами за места имплантации?

Повышение дарвиновской приспособленности успешно имплантировавшегося и появившегося на свет сапфирового потомства, а также ряд других не-

обходимых доказательств [1, 2] с определенностью указывают на то, что данное потомство прошло в утробах *ppAa* самок через «сито» положительного отбора [2]. Очевидно, что данный селективный процесс, как и всякий другой, мог протекать лишь при наличии генетических различий [3] между имплантировавшимися и элиминированными *ppaa* эмбрионами. Если удастся понять, в чем состоит сущность этих различий, то тем самым можно будет ответить на поставленный выше вопрос.

Известно достаточно большое количество фактов, демонстрирующих угнетающее воздействие рецессивной гомозиготы гена *aleutian* на репродуктивную функцию американских норок. В частности, у сапфировых самок при сравнении с серебристо-голубыми *ppAA* и *ppAa* отмечено снижение плодовитости [4]. При этом у них наблюдается высокий процент пропусков (доля покрытых самок, не имевших приплода), смещение дат первого покрытия и более поздние сроки имплантации, растянутые сроки гона и родов, а также удлинение сроков беременности в сравнении не только с се-

ребристо-голубыми, но и со стандартными самками [4–6].

Кроме того, у сапфировых самок на фоне серебристо-голубых зафиксирован высокий уровень раннего постнатального отхода молодняка [4]. Установлено также, что скорость роста сапфировых норок значительно ниже таковой серебристо-голубых [7].

Таким образом, норки *ppaa* уступали *ppAA* и *ppAa* норкам по всем основным компонентам дарвиновской приспособленности – плодовитости, жизнеспособности и скорости роста [4–7].

Итак, приведенные выше факты определенно указывают на то, что наличие у норок рецессивной гомозиготы гена *aleutian* – «*aa*» – приводит к снижению их дарвиновской приспособленности. Как считал Фишер, постепенному устранению подобных дефектов способствует селекция генов-модификаторов [8]. В соответствии со сложившимся на сегодня мнением [8–10], низкая пенетрантность и экспрессивность рецессивных мутаций у особей, выделенных из природных популяций, свидетельствует об отборе по указанным генам.

У подвергшихся положительному отбору сапфировых норок – потомков *ppAa* самок и *ppaa* самцов, наблюдается повышение всех основных компонентов дарвиновской приспособленности [1]. Именно подобные последствия прогнозируются при действии положительного отбора, направленного на селекцию генов-модификаторов [8–10].

Исходя из изложенного выше, наиболее вероятным ответом на вопрос, касающийся сущности генетических различий между отселектированным и элиминированным сапфировым потомством, представляется следующее. Часть сапфирового потомства, прошедшая сквозь «сито» положительного отбора, и другая его часть, подвергшаяся элиминации, различались между собой лишь одним – наличием или отсутствием в своих генотипах генов-модификаторов.

Соответственно сапфировые бластоцисты с благополучной «онтогенетической судьбой» содержат гены-модификаторы, существенно нивелирующие негативное действие рецессивной гомозиготы *aleutian* на процесс имплантации. Биологический эффект от действия указанных генов в данной ситу-

ации связан с выравниванием возможностей успеха имплантации *ppaa* и *ppAa* бластоцист.

Помимо этого, действие модификаторов отражается, по всей вероятности, и на развитии сапфирового потомства в постнатальном периоде. На это указывают оценки основных компонентов дарвиновской приспособленности (скорости развития, жизнеспособности и плодовитости) *ppaa* норок, рожденных *ppAa* матерями; по данным компонентам зафиксировано их превосходство над *ppaa* норками, рожденными *ppaa* матерями [1].

Таким образом, при совместной имплантации *ppAa* и *ppaa* бластоцист положительный отбор, по-видимому, направлен на *ppaa* бластоцисты, в генотипе которых содержатся гены-модификаторы.

Положительный отбор, играющий «творческую роль» в морфологической эволюции организмов, включает в себя стабилизирующий и направляющий типы [11]. В целом положительный отбор обеспечивает поддержание и реконструкцию видовой морфогенетической программы развития. Однако в зависимости от экологической ситуации [12] на первую роль в формообразовательном процессе выходит один из двух его типов. Так, в условиях длительного одновекторного изменения среды обитания вида преобладает действие положительного отбора направляющего типа [11]. Оно связано с реконструкцией морфогенетической программы особей, нацеленной на формирование новой адаптивной биологической нормы [11, 12]. В ходе данной селекции осуществляется качественное изменение указанной программы, в основе которого лежит реорганизация генофонда популяции, соответствующая новым экологическим требованиям [9, 12].

В противоположной экологической ситуации, когда на организм оказывают давление флуктуирующие факторы среды, на передовые позиции выходит действие положительного отбора стабилизирующего типа [11]. Оно направлено на поддержание и укрепление существующей адаптивной нормы, сформировавшейся в процессе эволюции вида [9, 11]. При этом имеющаяся программа индивидуального развития организма в целом сохраняется, а отбор, в основном, закрепляет гены, корректирующие возмущающее влияние среды на морфогенетичес-

кий процесс [12]. Таким образом удается существенно снизить упомянутое влияние среды на ход онтогенеза.

Как считают неodarвинисты и сторонники нового эволюционного синтеза, в ходе исторического развития организмов естественный отбор постепенно повышает устойчивость процесса реализации их морфогенетических программ [13–15]. В результате индивидуальное развитие организма становится все более защищенным от возмущающего действия разнообразных факторов окружающей среды. Среди подобных факторов одним из важнейших является давление мутационного пресса [9, 10]. В связи с этим особый интерес представляет ответ на вопрос, каким образом может достигаться необходимая защита морфогенетической программы от мутаций?

По мнению автора, главными кандидатами на роль ее защитника являются гены-модификаторы. В пользу этого наряду с аргументами, приведенными в сообщениях [8–10], свидетельствуют также результаты собственных исследований и сделанные на их основании выводы [1, 2].

В соответствии с современными эволюционными воззрениями, данный механизм защиты морфогенетической программы с помощью генов-модификаторов формируется и закрепляется положительным отбором [8–10]. Его эффективность прогнозируется как более высокая при действии отбора на ранних стадиях онтогенеза [11, 12], что обусловлено четко установленной зависимостью – чем раньше происходят генетические нарушения, тем сильнее (по нарастающей) выражены определяемые ими отдаленные морфологические изменения у развивающегося организма [13].

Однако мутационное давление содержит в себе и положительное начало, поскольку мутации являются одним из основных источников пополнения разнообразия генофонда популяции. Высокая степень разнообразия является решающим фактором при использовании генофонда естественным отбором для решения задач, связанных с адаптацией организмов к изменяющимся экологическим требованиям [9, 10]. Считается, что обеднение генетического разнообразия популяции существенно ослабляет ее эволюционные перспективы [3, 9–11].

В таких условиях действие положительного отбора должно быть направлено на достижение определенного баланса, при котором отбору, с одной стороны, необходимо поддерживать набор генов, обеспечивающих стабильное развитие нормального фенотипа, а с другой, – фиксировать новые гены, пополняя тем самым «мобилизационный резерв» изменчивости [16], необходимый для сохранения адаптивной пластичности популяции.

Указанный баланс может быть достигнут, в первую очередь, за счет фиксации и накопления положительным отбором генов-модификаторов. По мере накопления гены-модификаторы постепенно нивелируют отрицательные эффекты возникающих *de novo* мутаций, что способствует сохранению нормального течения процесса индивидуального развития. Тем самым в ряду поколений положительный отбор консолидирует определенный набор генов, составляющий наследственную программу развития, и повышает помехоустойчивость данной программы; формируется система генетического гомеостаза [17], обеспечивающая каналирование индивидуального развития организма [15].

Таким образом, в процессе эволюции реализуется «идея» защиты морфогенетической программы, обеспечивающей формирование видового фенотипа особей.

Одновременно с этим идет селективная работа, связанная с ассимиляцией мутантных генов, «обезвреженных» с помощью генов-модификаторов. В результате удается поддерживать определенный уровень разнообразия генофонда, что позволяет популяции сохранить необходимую адаптивную пластичность и, как следствие, эволюционную перспективу [9–11].

По представлениям Дарвина, нашедшим свое развитие в трудах неodarвинистов, естественный отбор аккумулирует в популяциях положительные мутации, повышающие приспособленность особей, обеспечивая тем самым эволюционный успех последних [9, 10]. Однако мутации, повышающие дарвиновскую приспособленность индивидуумов, встречаются крайне редко [3, 8–10]. В то же время большинство из возникающих *de novo* мутаций резко снижают приспособленность своих носителей и те, как правило, элиминируют [9–11].

Теоретически обоснован еще один путь накопления мутаций. Он предполагает, что решающая роль в этих событиях принадлежит стохастическим процессам, обуславливающим закрепление в популяциях нейтральных или слабо отрицательных мутаций [18].

Возможно существование и третьего пути фиксации наследственных изменений, поддерживающего генетическое разнообразие и адаптивную гибкость популяций. Этот путь так же, как и два других, обеспечивает формирование «мобилизационного резерва» [16] генетической изменчивости популяции. Однако при этом он не связан с действием естественного отбора, направленного на прямую фиксацию положительных мутаций, наделяющих их обладателей большей приспособленностью. Движение по данному пути подразумевает нейтрализацию негативного действия умеренно вредных (снижающих приспособленность особей, но не полупатальных и летальных) мутаций и их последующее селективное закрепление. Этот результат достигается за счет положительного отбора генов-модификаторов.

Первоначальная фиксация генов-модификаторов в составе генофонда популяции позволяет в дальнейшем с их помощью «обезвреживать» умеренно вредные мутации. В результате повышается помехоустойчивость процесса реализации морфогенетической программы и, как следствие, усиливается гомеостаз развития особей.

В свою очередь, селективное закрепление «обезвреженных» мутаций обогащает генетическое разнообразие популяции и соответственно увеличивает ее адаптивную пластичность.

Историческое развитие организмов, как показали результаты палеонтологических исследований, характеризуется довольно длительными (в геологических масштабах измерения) промежутками времени, в течение которых скорость эволюционного процесса приблизительно равномерна и невелика [13, 14]. Однако такая равномерность периодически прерывается относительно непродолжительными временными промежутками, характеризующимися резким ускорением формообразовательного процесса – взрывами видообразования [10, 13, 14].

По мнению Рэффа и Кофмена [13], ускорение эволюционного процесса обусловлено действием положительного отбора направляющего типа, обеспечивающего селекцию генов, ответственных за регуляцию морфогенеза. Таким образом, за относительно непродолжительное время осуществляется перестройка морфогенетических программ, цель которой состоит в формировании модернизированных фенотипов, в большей мере отвечающих изменившимся экологическим требованиям.

В свою очередь, для низких скоростей эволюции организмов характерно длительное состояние стабильности их морфы. Морфологическая стабильность обусловлена относительно постоянными экологическими условиями существования организмов и обеспечивается действием положительно отбора стабилизирующего типа [11]. Однако при этом сохранение исторически сложившегося фенотипа не является результатом консервации морфогенетической программы развития организма [11, 12]. Как представляется, ее длительная стабилизация в существенной мере достигается за счет селекции генов-модификаторов. При этом роль указанных генов, с одной стороны, связана с «обезвреживанием» возникающих *de novo* мутаций и, с другой, – с их ассимиляцией. Так же обеспечивается и процесс нормального индивидуального развития организмов, и обогащение генофонда популяции.

В соответствии с имеющимися палеонтологическими данными, историческое развитие организмов, в основном, протекает в условиях низких скоростей эволюции [13, 14]. Как считают авторы [13], «неспешный» процесс исторической изменчивости организмов находит удовлетворительное объяснение в рамках представлений СТЭ о микроэволюционном процессе, идущем путем селекции структурных генов.

Таким образом, имеются все основания считать, что большая часть естественной истории организмов происходит под влиянием положительного отбора стабилизирующего типа. Результатами его действия явились сохранение установившейся морфологической нормы и формирование «мобилизационного резерва» генетической изменчивости популяции, достигнутые за счет селекции генов-модификаторов.

Yu. V. Vagyn

Positive selection for gene-modifiers is the way for fixation of the hereditary changes in populations

Summary

*Presence of the way for fixation of the hereditary changes in populations has been substantiated. It can be realized due to gene-modifiers selection. Accordingly, the role of the above genes on the one hand may involve the de novo arising mutations rendering harmless, while on the other hand – their assimilation.*

*Keywords: positive selection, gene-modifiers, mink, blastocyst, homeostasis.*

Ю. В. Вагин

Позитивний відбір генів-модифікаторів – шлях фіксації спадкових змін у популяціях

Резюме

*Обґрунтовано наявність шляху закріплення спадкових змін у популяціях, що досягається за рахунок селекції генів-модифікаторів. При цьому роль згаданих генів, з одного боку, пов'язана із «знешкодженням» модифікацій, які виникають de novo, а з другого, – з їхньою асиміляцією.*

*Ключові слова: позитивний відбір, гени-модифікатори, норка, бластоциста, гомеостаз.*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вагин Ю. В. Дарвиновский отбор на пренатальной стадии онтогенеза у норок *Mustela vison*: факты // Доп. НАН України.–2004.–№ 4.–С. 154–158.
2. Вагин Ю. В. Дарвиновский отбор на пренатальной стадии онтогенеза у норок *Mustela vison*: генетико-физиологический механизм действия. // Доп. НАН України.–2004.–№ 5.–С. 164–168.

3. Мазер К., Джинкс Дж. Биометрическая генетика.–М.: Мир, 1985.–463 с.
4. Евсиков В. И. Генетические и феногенетические основы регулирования плодовитости млекопитающих: Автореф. дис. ... докт. биол. наук.–Новосибирск, 1974.–44 с.
5. Беляев Д. К., Железова А. И. Генетика плодовитости животных. Сообщ. 2. Некоторые физиологические особенности размножения мутантных норок // Генетика.–1968.–4, № 1.–С. 45–57.
6. Гулевич Р. Г., Клочков Д. В. Генетические особенности эндокринной функции половых желез у норок // Эндокринология размножения пушных зверей.–Новосибирск: Ин-т цитологии и генетики СО РАН, 1992.–С. 54–77.
7. Вагин Ю. В. Влияние гена *aleutian* на рост норок *Mustela vison* // Цитология и генетика.–2003.–37, № 4.–С. 16–19.
8. Fisher R. A. The genetical theory of natural selection.–Oxford: Clarendon Press, 1930.–435 p.
9. Тимофеев-Ресовский Н. В., Яблоков А. В., Глозов Н. В. Очерк учения о популяции.–М.: Наука, 1973.–277 с.
10. Dobzhansky Th. Genetics of the evolutionary process.–New York: Columbia Univ. Press, 1970.–505 p.
11. Шмальгаузен И. И. Факторы эволюции. Теория стабилизирующего отбора.–М.: Наука, 1968.–451 с.
12. Шмальгаузен И. И. Кибернетические вопросы биологии.–Новосибирск: Наука, 1968.–223 с.
13. Рэфф Р., Кофмен Т. Эмбрионы, гены и эволюция.–М.: Мир, 1986.–402 с.
14. Гилберт С. Биология развития.–М.: Мир, 1995.–352 с.
15. Уоддингтон К. Морфогенез и генетика.–М.: Мир, 1964.–259 с.
16. Гершензон С. М. «Мобилизационный резерв» внутривидовой изменчивости // Журн. общ. биологии.–1941.–2, № 1.–С. 85–107.
17. Lerner I. M. Genetic homeostasis.–Edinburgh: Oliver and Royd, 1954.–134 p.
18. Кимура М. Молекулярная эволюция: теория нейтральности.–М.: Мир, 1985.–394 с.

УДК 577.21+575.857  
Надійшла до редакції 15.05.07