

## БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

## Естественный отбор как перколяционная система

А. Э. Сидорова,<sup>1,а</sup> Н. Т. Левашова,<sup>2,б</sup> В. А. Твердислов,<sup>1</sup> А. Я. Гараева<sup>1</sup>

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, физический факультет,  
<sup>1</sup> кафедра биофизики; <sup>2</sup> кафедра математики.  
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.

Поступила в редакцию 04.04.2019, после доработки 02.05.2019, принята к публикации 07.05.2019.

Системно изложена роль естественного отбора в биологической эволюции, отражающая современные биологические концепции. Предложен и разработан новый подход к теоретическому обобщению и математическому описанию этой ключевой проблемы биологии, основанный на представлениях о физическом явлении «протекания». Естественный отбор оптимальных вариантов в эволюционном потоке мутаций рассмотрен в качестве перколяционного фильтра — физического инструмента, составляющего механизм отбора. Модель основана на представлениях о самоорганизации в иерархических структурах видообразования, где триггерные свойства ячейки (узла) как вентиля определяют детерминированную компоненту закрепления новых мутаций, а дрейф определяет коллективное поведение узлов и связей (мутаций) перколяционной решетки, вносящее элемент случайности в процесс закрепления новых мутаций в потоках мутаций. В результате рассмотрения различных значений коэффициентов отбора и дрейфа, а также соотношения запрещающих и разрешающих мутаций получены режимы закрепления мутаций в поколениях на популяционном уровне.

**Ключевые слова:** естественный отбор, самоорганизация, флуктуации, бифуркации, перколяции, запрещающие и разрешающие мутации.

УДК: 577.3. PACS: 87.15.-v.

## ВВЕДЕНИЕ

Одна из ключевых проблем теории естественного отбора, развиваемая в настоящей работе, — адекватное сопряжение качественных представлений о путях естественного отбора и их количественных характеристик в представлениях физических явлений перколяции и активных сред.

Естественный отбор в процессе эволюции жизни на Земле — особая форма когерентного поведения элементов сложной системы, а критерием отбора служит развитие системы при изменении состава или добавлении новых элементов. В ходе отбора, как правило, усиливается роль генетических и снижается значимость внешних регуляторов онтогенеза. Это определяет способность популяции как сложной системы к самоорганизации под воздействием внешних возмущений и внутренних флуктуаций [1]. Комбинаторный источник изменчивости практически неисчерпаем, но ограничен надежными структурными элементами генетической системы и совокупностью взаимодействующих мутаций [2]. Поэтому организмы способны реализовать лишь небольшую часть теоретически допустимых траекторий развития, что делает эволюцию достаточно прогнозируемым процессом (вне критических условий). Согласно расчетам [3] в большинстве случаев (99%) эволюционно «успешный» выбор осуществляется из 10 возможных вариантов, тогда как выбор всего из 2 вариантов реализуется в 50% случаев. Большинство возможных вариантов нефункциональны, но практически все функциональные варианты включены в общую сеть

прямых и обратных связей. Кроме того, эффект мутаций имеет «память» — зависит от спектра ранее закрепившихся мутаций, а ранее закрепившиеся мутации могут блокироваться более поздними мутациями [4]. Эта закономерность подтверждается многочисленными примерами в эволюции биосферы (например, в эволюции стероидных рецепторов позвоночных [5] или глюкокортикоидного рецептора [6]).

Для понимания механизмов эволюции необходима информация о скорости закрепления новых мутаций и их эффектов на молекулярном и фенотипическом уровнях [7]. Если процессы на генетическом и морфогенетическом уровнях проявляются как в микро-, так и в макроэволюции, то на морфофизиологическом уровне — только в масштабах макроэволюции (обусловлены необходимостью качественного «переформатирования» организменных систем в целом). С точки зрения флуктуационно-бифуркационной модели эволюции микромутации способны вызывать небольшой фенотипический эффект, но посредством ряда микромутаций в разных локусах (малых флуктуаций) возможно накопление количественных эффектов в ходе адаптации, которые способны привести к качественным преобразованиям на организменном уровне — гигантской флуктуации. Каждая мутация — это флуктуация в установившемся на некоторое время равновесии. Если по мере накопления мутаций (малых флуктуаций) система оказывается неустойчивой, она постепенно переходит в новое качественное состояние (малые флуктуации формируются в гигантскую) — новую структурно-функциональную целостность на более высоком уровне эволюции.

<sup>а</sup> E-mail: sky314bone@mail.ru

<sup>б</sup> E-mail: natasha@wanaku.net

Темпы накопления мутаций связаны с темпами развития адаптаций. Полезная (на данном этапе развития популяции) мутация может распространиться в популяции, но может и потеряться (если ее носители не успели размножиться до некоторого порогового уровня численности или если она не будет поддержана другими мутациями). Последовательность мутаций и их закрепление ведут либо к обратимости, либо к необратимости эволюционных процессов [3]. Поскольку эволюция систем есть последовательная череда событий, сцепленных причинно-следственными связями, где хорошо интегрированная система корреляций способна противостоять изменениям [8], по отношению к отдельным признакам организма обратный ход к состоянию, утраченному в ходе эволюции, в некоторых случаях возможен. Таковыми могут быть обратные мутации отдельных генов на уровне микроэволюции при условии, если в генотипе еще не закрепились другие мутации, участвующие в каскадной интеграции (до точки бифуркации) или если в новых условиях произошла реализация ранее нейтральных мутаций.

Макромутации способны приводить к значительным изменениям фенотипа, поэтому сложные фенотипические структуры образуются в результате многоплановых взаимодействий разных морфогенетических систем, контролируемых многими генами [9]. Макроэволюционные процессы неаддитивно интегрируют микроэволюционные изменения на уровне популяций, которые различаются характером дифференциации, специализации, интеграции структурных элементов и спектром элементов. То есть именно благодаря мутациям (микро- и макро-) эволюция представляет собой спираль с возрастающим уровнем сложности по мере образования новых качественных состояний в иерархической системе видообразования. В результате система обретает свойства самоорганизации, важнейшие из которых для популяции — дискретность (инвариантность), интеграция, конкуренция, отбор [10, 11].

Эффект закрепления мутаций в ходе отбора зависит от распределения и взаимодействия мутаций. Так, фиксация «выгодных» генотипов может замедляться за счет «храповика Мюллера» [12–15] (устойчивого вентильного, односторонне направленного, накопления вредных мутаций посредством генетического дрейфа). Эффективными факторами, регулирующими вентильную систему «храповика Мюллера», являются взаимодействие между локусами генома (эпистаз) [16, 17] и обратные мутации в мутировавших локусах [18–20].

## 1. МОДЕЛИ МУТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

Математические модели мутационных процессов условно (как правило, все модели основываются на 2–3 подходах) подразделяются на модели: адаптивного ландшафта; оценки накопления положительных или отрицательных мутаций в зависимости от коэффициента отбора, размера популяции и общей частоты мутаций в популяции; клональных помех; эпистаза; конкурентного отбора; модели ветвления; волновые модели. Согласно гипотезе Райта [21, 22] адаптивность организма (функция,

определенная в пространстве генетического кода) образует изрезанный ландшафт — различные комбинации генетического кода по мере закрепления мутаций в процессе эволюции организмов: пики — комбинации генов особей с высокой адаптивностью, долины — комбинации генов особей со слабой адаптивностью.

Самые простые модели адаптивного ландшафта основываются на анализе однотипных мутаций — «положительных» или «отрицательных». В соответствии с теоремой Фишера популяция, эволюция которой идет только за счет отбора, никогда не будет двигаться вниз по адаптивному ландшафту, т.к. в этом случае полезные мутации не закрепляются (остальные мутации устраняются без какого-либо вреда для популяции) [22, 23], но с помощью генетического дрейфа популяция может совершать как подъем по адаптивному ландшафту, так и спуск. Первая попытка создания адаптивного ландшафта принадлежит С. Райту. В его модели частоты аллеля в двух локусах считаются независимыми, средняя приспособленность популяции определяется комбинацией этих частот, а отбор рассматривался как процесс восхождения на пик [21, 24, 25]. Однако, очевидно, что адаптивный ландшафт для реальных видов является многомерным, поскольку должен включать более двух локусов. Эффект «генетической тяги» способен реализовываться даже в популяции бесконечно большого эффективного размера за счет закрепления нейтральных и вредных мутаций при условии поддержки со стороны полезных мутаций [26, 27]. По сути, это реализация блочного типа эволюции, поскольку на разных этапах эволюции уже закрепившиеся мутации могут блокировать или поддерживать более поздние мутации, а более поздние мутации могут блокировать ранее закрепившиеся. Этот механизм неаддитивного взаимодействия позволяет отбору эффективнее отфильтровывать негативные аллели из популяции.

Первые попытки анализа скорости адаптации в ходе мутационных процессов относятся к работам [13, 28]. В последние годы эта сфера была расширена за счет ряда общетеоретических и узкопрофильных работ [29–36]. Изучение распределения мутаций, в первую очередь положительных, необходимо для прогнозирования процесса адаптации [32, 37] и понимания закономерностей молекулярной эволюции в ходе отбора и дрейфа [38–46], где «полезность» мутации определяется ее способностью увеличивать вероятность закрепления новых полезных мутаций. А скорость адаптации (определяемая количеством полезных мутаций) бесполой популяции растет с увеличением численности популяции и частоты мутаций [47, 48].

Распределяются мутации исходя из некоторого базового распределения вероятностей, с учетом исходного генотипа [38, 39]. В результате «работы» дрейфа и отбора полезные аллели способны создавать ассоциации с вредными и нейтральными аллелями в других локусах, что способствует генетической дисперсии и увеличению частоты рекомбинации [13, 49–51], и часто полезные аллели обнаруживаются в области генетического спектра

с низкой приспособленностью [29, 52]. При этом эффект новых мутаций (вне зависимости от направленности) зависит от спектра закрепившихся ранее мутаций, т. е. срабатывает эффект неаддитивности нелинейных процессов. Так, скорость ранних мутаций у предкового штамма *E. coli* была низкой, поэтому в первых 20 тыс. поколений нейтральных мутаций фиксировалось очень мало, а большинство более поздних мутаций оказались нейтральными, но именно их неаддитивное взаимодействие способствовало адаптации [53].

Модели клональных помех [32, 33, 35, 54] основаны на условии, что мутации со значительными полезными эффектами имеют тенденцию вытеснять мутации с менее полезными эффектами. А модели с одинаковым мутационным эффектом носят более общий характер [18, 30, 31, 34, 36, 55], что справедливо для больших популяций, где множественные полезные мутации происходят с высокой частотой [47]. Авторы [48] делают выводы: клональная интерференция более вероятна при увеличении размера популяции и частоты мутаций и именно узкоспециализированные мутации способствуют адаптации [56, 57]. Но узкоспециализированные положительные мутации с большим эффектом можно считать «удачными» только на небольшом временном интервале, а для эволюционных процессов более важны широкие адаптации — результат взаимодействия спектра мутаций.

Анализ накопления полезных мутаций в бесполой популяции [48] показал, что множественные положительные мутации с небольшим эффектом (группы мутаций с небольшим положительным эффектом встречаются чаще, чем единичная мутация с большим эффектом) подавляют фиксацию мутаций с большим эффектом. Согласно палеонтологическим данным [58] развитие сбалансированных взаимосвязанных разноплановых адаптаций в долгосрочной перспективе более выигрышно, т. к. полезность мутации зависит от генетического контекста. Так, «нейтральные» мутации могут вызывать избирательное выживание клеток и организмов — «эпистатическую буферизацию» [59–61]. Преимущество мутациям придает клональное доминирование, особенно если оно сохраняется в течение длительного времени [62, 63].

Распределение полезных мутаций, зафиксированных в процессе адаптации (как правило, экспоненциальное в зависимости от численности популяции [51, 64], особенно для аллелей с высокой степенью приспособленности [32, 38–40, 46, 57, 65–67]), часто связывают с наличием плейотропной мутации (множественного воздействия одного гена) в ходе адаптации [68, 69]. При этом «неоднородность» плейотропии может существенно увеличить вероятность повторной фиксации полезных мутаций в одном и том же гене.

В отсутствие полезных мутаций естественный отбор содействует снижению частоты мутаций [36, 70–76]. И поскольку дрейф способен вызывать накопление отрицательных мутаций, это накладывает ограничение на эффективность естественного отбора [29, 52] а эффект Хилла–Робертсона (HRE)

приводит к снижению вероятности фиксации полезных аллелей по мере уменьшения размера популяции [52, 77–81], но рекомбинации позволяют увеличить эффективность естественного отбора [78]. Кроме того, взаимодействие (блоки) отрицательных мутаций снижают скорость распространения благоприятных аллелей [51]. Если бы отбор действовал не на блок мутаций, а на каждую отдельно взятую вредную мутацию, то около 80% людей не смогли бы оставлять жизнеспособное потомство [82].

Интерференция между конкурирующими мутациями проявляется в двух основных вариантах [82]: между мутациями с различными эффектами (относится к теории клональных помех [32, 35]) и с различными генотипами и фенотипами. Модель эволюции популяции как пространства фенотипов построена на последовательном замещении конкурентных мутаций в ходе отбора (для популяций фиксированных размеров) [83]. В ходе отбора начинают расширяться ландшафт приспособленности и среднее значение максимума функции приспособленности возрастает. Значительное улучшение адаптивности популяции Эбелинг связывает с одновременным действием нескольких благоприятных мутаций — «большой прыжок», а незначительные улучшения адаптивности относит к «вялотекущим процессам». Причем «вялотекущие процессы» обусловлены постоянным действием мутаций, а усредненная по спектру мутаций приспособленность изменяется дискретно и бифуркационно в пространстве фенотипов [83]. Этот эффект происходит за счет нелинейного эффекта взаимодействия полезных мутаций в связанных локусах [50, 84, 85], и поначалу доминировавшие мутанты (при условии приобретения ими новых полезных мутаций раньше, чем их вытеснят конкуренты) в итоге могут оказаться в эволюционном проигрыше [65, 86, 87].

Конкуренция между полезными мутациями может приводить к замедлению процесса адаптации, в результате чего усредненный эффект новых полезных мутаций может уменьшаться по сравнению с усредненным эффектом новых вредных мутаций [32], поскольку соотношение вредных мутаций к полезным составляет 1000/1 [88–90]. Однако очевидно, что «двигателями» биологической эволюции в «биологическом представлении» или «инструментами» в нашем представлении на всех этапах развития является сочетание конкуренции и симбиоза, а также формирование гигантских флуктуаций, в результате которых появляется новая структура с новыми функциями.

Развитие эпистаза (механизма неаддитивного взаимодействия мутаций) в значительной степени зависит от баланса между эффективностью отбора и интенсивностью дрейфа, а также генетического фона популяции [82]. Для изучения эпистаза в основном используются два основных подхода: Фишера (адаптивный ландшафт с одним пиком [23, 91]) и Райта (неоднородный ландшафт [92, 93]). Полезные мутации достаточно редки, поэтому новые мутации возникают, по существу, на клональном фоне, а адаптация характеризуется серией отдельных избирательных «зачисток». Этот процесс также об-

наруживается в популяциях с половым отбором, где эпистаз может способствовать или не способствовать рекомбинации [49, 52, 79, 87]. Анализ процессов фиксации мутаций возможен на основе сравнения параметров генотипического индивида и эталонного генотипа (мультилинейная модель эпистаза) [93]. С помощью модели регуляторных сетей было показано, что эпистаз может развиваться и даже менять знак при наличии мутаций разной направленности [94]. Многочисленные эксперименты продемонстрировали, что эпистатические взаимодействия мутаций имеют большую вариабельность [96–98], поэтому лишь немногие сообщения о статистически определенном эпистазе воспроизводимы. Но, помимо статистической проблемы, моделированию эпистаза препятствует отсутствие меры эпистаза [98, 99].

Эффект закрепления единичной мутации возможен, если она затрагивает ключевую функцию и поддержана ранее закрепившимися мутациями — принцип усиления [100, 101] (например, адаптации бактерий к определенным токсинам, обусловленные мутацией по одному гену [102]). Согласно расчетам [23] вероятность нивелирования единичной мутации определяется селективным преимуществом мутации и числом поколений. Так, при наличии нейтрального в селективном отношении мутантного аллеля вероятность его сохранения к 127-му поколению составляет 1.5%. Модели фиксации новой мутации в популяции основаны, как правило, на расчете вероятности независимой фиксации мутаций [24, 56, 103] либо на рассмотрении последовательных фиксаций в одном локусе [38, 40, 105].

Очевидно, что «самообновление» [106] (самоорганизация) способно нивелировать накопление критического количества мутаций. Несмотря на закономерность эволюционного процесса, в развитии мутационных процессов существенную роль играет случайность. На базе модели Морана [107] случайные мутации представлены процессом стохастического скачка в «пространстве пригодности» [108], а воспроизведение — процессом ветвления (так, в отсутствие ограничений, одномерное ветвящееся случайное блуждание порождает экспоненциальное увеличение численности потомков во времени [109]). В рамках модели Морана [107] исследуются стационарные распределения мутаций как ответ на медленные и быстрые изменения параметров среды во времени [110], длительное накопление мутаций в популяции клеток [111] и рассматриваются разные типы ветвления [112–115]. Ветвящиеся случайные блуждания позволяют моделировать рост популяции и мутации как динамику смещения приспособленности на поколение [115]. При этом в некоторых работах ядро диффузии (смещения приспособленности) предполагает, что приспособленность контролируется многими мутациями с достаточно слабым эффектом [108].

Многие модели динамики множественных мутаций построены на допущении, что все мутации имеют одинаковый эффект [18, 34, 36, 55, 108, 115, 116]. В этом случае в моделях популяция формирует бегущую волну приспособленности, которая движется в направлении увеличения приспособленности с постоянными значениями скорости и профиля

волны [18, 34, 36, 108, 115, 116] и удовлетворяет уравнению Фишера–Колмогорова–Петровского–Пискунова [108, 116, 117]. Модель бегущей волны адекватно подходит как для изучения двух противоположных параметрических пределов — храповика Мюллера (полезные мутации не важны) и адаптивной эволюции (вредные мутации не важны), так и для общего случая (полезные и вредные мутации одинаково важны) [115]. Возможно также рассмотрение важных эффектов обратных и компенсирующих мутаций [18]. Так, компенсаторная мутация может восстановить правильное сворачивание белка или РНК [117, 118], а обратные мутации в мутировавших локусах способны противодействовать храповику Мюллера в том случае, когда локусы не являются редкими в геноме [119, 120] (интересным частным случаем этой модели является баланс мутаций, когда скорости прямой и обратной мутаций равны [121]).

В области действия отбора применимы детерминистические законы, а в области генетического дрейфа — законы случайных чисел [122], но между этими двумя областями существует промежуточная область, для которой критически важны оба эффекта [18, 34, 123–125]. Если динамику популяций, в которых большей частью особей присущи полезные мутации, позволяет достаточно адекватно описать детерминированное уравнение в частных производных, то для мутаций, подверженных существенному генетическому дрейфу, уравнение должно содержать детерминированную и стохастическую части, и «стохастический порог» [29, 126]. Если стохастический член в волновых уравнениях учитывает все случайные факторы, которые влияют на процесс воспроизводства, функция скорости фиксации мутаций представляет собой стандартный белый шум, тогда как скорость адаптации контролируется усредненным в логарифмической шкале размером популяции [108]. В [115] было показано, что клон, размер которого намного превышает стохастический порог, существенно растет детерминистически, а клон, размер которого значительно ниже этого порога, подвержен генетическому дрейфу. Часто мутационные процессы регламентируются небольшой частью популяции, в результате чего со временем генетический фонд большей части популяции коррелируется фиксацией более приспособленных генотипов [108]. В этом случае в волновых моделях скорость волны является мерой адаптации популяции и в каждый момент времени наиболее адаптивные особи расположены на пике волны [108, 127]. В целом распределение последовательных мутаций развивается как бегущая волна, скорость и ширина которой зависят от размера популяции и других параметров (при наличии обратных или компенсирующих мутаций волна может двигаться либо вправо — храповик, либо влево — реверсия), постепенно замедляясь по мере приближения к точке устойчивого состояния [18].

## 2. МОДЕЛЬ ЕСТЕСТВЕННОГО ОТБОРА КАК ПЕРКОЛЯЦИОННОЙ СИСТЕМЫ

Биологическая эволюция есть хорошо интегрированная система с последовательной чередой событий, сцепленных причинно-следственными связями [8].

Изменчивость имеет комбинаторную природу и затрагивает все уровни структуры и по вертикали и по горизонтали [2]. По сути, в процессе закрепления мутаций работает блочный принцип эволюции: эффект новых мутаций зависит от спектра предыдущих и настоящих мутаций (геномы не способны адаптивно эволюционировать сразу по многим генам, поскольку это приводит к большим селективным потерям (дилемма Холдейна) [3]), а последовательность мутаций определяют «вектор отбора», которому может соответствовать обратимость либо необратимость процессов эволюции.

Построенная на представлениях о бифуркациях идея прогрессивной эволюции предполагает движение биологических систем каждый раз по «удачной» ветви после очередной бифуркации. С физической точки зрения мы имеем дело с кинетической необратимостью, свойственной перколяционным системам.

В физике перколяции — это явление протекания жидкостей через пористые материалы, при котором существует хотя бы один непрерывный путь через соседние проводящие узлы. Перколяции могут наблюдаться в системах, в том числе непрерывных, состоящих из большого числа подобных элементов или непрерывных областей, если такие распределенные системы находятся, подобно триггеру, в одном из двух устойчивых состояний [2]. Явление перколяции определяется механизмами протекания: параметрами структуры, через которую протекает поток (количеством узлов и связей в решетке), протекающей подвижной среды и порога перколяции (критической концентрации протекающей среды) [128]. Простейшим примером является модель протекания в двумерной дискретной решетке, состоящей из подобных элементов — узлов (проводящих или непроводящих). Теория перколяции находит применение в описании разнообразных систем и берет начало в работе [129]. Различают случайные и скоррелированные перколяции [130]. Порог перколяции определяется долей занятых узлов, при которой возникает перколяционный кластер — связанная совокупность элементов, по которому происходит протекание.

В нашем представлении естественный отбор можно сопоставить явлению перколяции [2]. В различных системах перколяции могут стать разрастающимися и разветвляющимися устойчивыми «путепроводами», в других случаях — неустойчивыми. Сеть неустойчивых перколяций стохастична и непрерывно меняется, а потому система, состоящая исключительно из неустойчивых перколяций не может служить каналом для передачи информации и основой устойчивого развития системы. Коррелированные (устойчивые) перколяции составляют траекторию эволюции вида или сообщества. Выход популяции/вида на устойчивую траекторию эволюции — пример динамического единства генетического и популяционного уровней, связанных обратными связями в эволюции популяции. Неустойчивые траектории отфильтровываются отбором. Однако в ходе адаптации имеют место как детерминированные, так и случайные процессы.

*Мы предлагаем рассматривать перколяционный фильтр как физический инструмент, составляю-*

*щий механизм естественного отбора оптимальных вариантов в эволюционном потоке мутаций. Система перколяций (как в своей основе и в целом — естественный отбор) — распределенная пассивная среда, тогда как эволюционирующая биосфера — распределенная иерархически организованная активная среда. Ограниченность числа допустимых «мутационных траекторий» делает эволюцию в достаточной степени детерминированным процессом, однако непосредственные траектории эволюции в значительной степени определяются случайными процессами. По существу, естественный отбор не активизирует адаптивную приспособленность популяции, а лишь является закономерностью, определяющей прохождение новых мутаций в зависимости от наличия ранее фиксированных в популяции, определяющих фильтрационные свойства перколяционной решетки. Процесс переноса мутаций носит как детерминированный (определяется генотипом и фенотипом в ходе отбора), так и случайный характер (генетический дрейф).*

Как показал Тейлор, выбор траектории развития на популяционном уровне зависит от спектра «разрешающих» и «запрещающих» мутаций [131]. Фишер предположил, что постоянный приток новых полезных мутаций предопределяет неограниченное повышение пригодности любой популяции (восходящий эффект отбора, который пропорционален генетической дисперсии в приспособленности) [23]. Тогда как в реальности соотношение вредных мутаций к полезным составляет 1000/1 [132, 133]. В результате приспособляемость популяции может понижаться в связи с тем, что давление мутаций, снижающих приспособленность, превышает восходящее давление отбора [134]. Вследствие этого в нашей модели на популяционном уровне мутации (положительные, отрицательные и нейтральные) рассматриваются вне зависимости от их направленности, т. к. вектор их направленности определяется их адаптивной пользой на кратком временном интервале и в дальнейшем, в зависимости от условий среды, может изменить знак.

В ходе естественного отбора мутации (флуктуации) являются источником, обеспечивающим образование нового вида — качественный переход на новую ступень иерархической структуры видообразования. Самоорганизация в иерархических структурах поддерживается системой взаимодействий на горизонтальных уровнях — в популяциях. Узлы в перколяционной решетке (особи в популяции) работают как триггерная вентильная система в потоках мутаций, где особи — носители и преобразователи мутаций (рис. 1, а). Триггерные свойства ячейки (узла) как вентиля определяют детерминированную компоненту закрепления новых мутаций (пропустить/не пропустить). Взаимодействие мутаций в череде поколений и случайные процессы дрейфа определяют коллективное поведение узлов и связей (мутаций) в пространстве перколяционной решетки. По мере накопления малых флуктуаций (мутаций) и формирования связей между мутациями, малые флуктуации преобразуются в гигантские

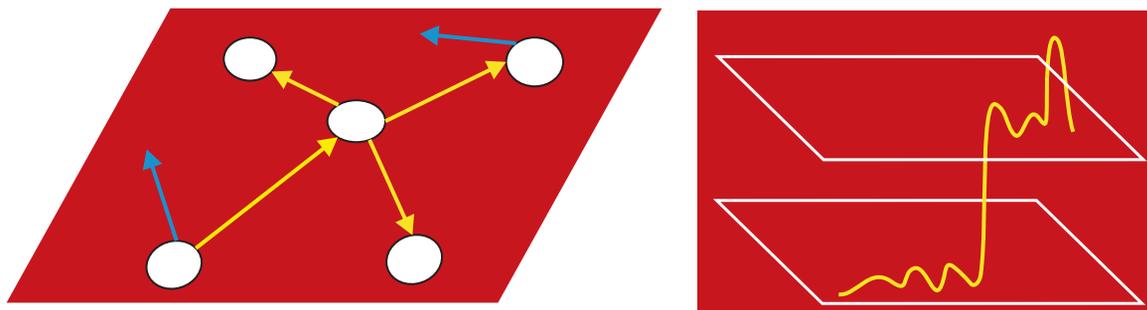


Рис. 1. Схематическая иллюстрация этапа популяционного отбора на элементе перколяционной решетки с выходом на формирование иерархической структуры: *a* — перколяционная решетка отбора на популяционном уровне: узлы — носители и преобразователи мутации в популяции, стрелки — взаимодействия мутаций: желтые стрелки — целая связь (мутация сохраняется в популяции), синие стрелки — разорванная связь (мутация не сохраняется в популяции); *б* — флуктуационное поведение эволюционирующей системы в процессе видообразования с переходом через гигантскую флуктуацию мутационного процесса

и система переходит на новый уровень — обретает новую структуру с новыми функциями: новый вид (рис. 1, б).

В нашей модели естественного отбора для  $n$  поколений приняты следующие исходные характеристики:

1. Популяция рассматривается как неоднородная среда, обладающая набором запрещающих и разрешающих мутаций.
2. Процесс закрепления мутаций рассматривается под управлением отбора и дрейфа.
3. В качестве параметров системы рассматриваются эффективный размер популяции и наличие закрепившихся ранее мутаций — запрещающих и разрешающих, т.е. вне зависимости от их направленности. Каждая связь — взаимодействие мутаций может находиться в двух состояниях: разорванной (новая мутация не поддержана и не сохранится в популяции) или целой (новая мутация поддержана).
4. Процесс переноса мутаций носит как детерминированный (определяется генотипом и фенотипом в ходе отбора), так и случайный характер (генетический дрейф). В среднем для *Homo sapiens* величина эффективного размера популяции ( $N_e$ ) составляет 30% от общей численности популяции [135], а для разных видов, варьирует в диапазоне (60–85)% от общего числа особей в популяции [136] (что создает вариабельность генетического разнообразия [137]). Принимаем  $0.3 < N_e < 0.85$ .
5. Оптимальное значение коэффициента отбора (относительной репродуктивной способности организмов, определяющей их приспособленность) для природных популяций принимаем  $0.1 < s < 0.2$  [138].
6. Исходная мутация может быть передана конечному числу особей в популяции.
7. Минимальное количество поколений ( $n$ ), необходимое для закрепления мутации, принимаем равным 10 (вероятность фиксации мутаций в поколениях ( $n$ ) сначала возрастает до  $n = 10$ , а затем мутации, лежащие в полосе  $\pm 10\%$  от ценности мутации, ведут себя почти нейтрально [83, с. 211].

8. Скорость фиксации новых мутаций ( $M$ ) в популяции определяется соотношением поддерживающих ( $M_+$ ) и запрещающих мутаций ( $M_-$ ).

Скорость закрепления новой мутации предлагается вычислять при значении коэффициента отбора  $s = 0.1$  — минимальном значении коэффициента отбора в области оптимальных значений [138]. Скорость закрепления новой мутации определяется как

$$\frac{dM}{dt} = (p_+ M_+ - p_- M_-) N_e + \left( \frac{|\ln(N_e)|}{1 - p_+} (p_+ M_+ - p_- M_-) N_e + kW \right) M, \quad (1)$$

где  $M$  — доля новых зафиксированных мутаций от общего количества мутаций (нормированных на 1);  $M_+$  — доля поддерживающих мутаций, ранее закрепившихся в популяции (нормированных на 1);  $M_-$  — доля запрещающих мутаций, ранее закрепившихся в популяции (нормированных на 1);  $N_e$  — количество особей в популяции, способных к размножению и являющихся носителями мутаций (эффективный размер популяции);  $kW$  — слагаемое, описывающее дрейф,  $W$  — гауссова случайная величина с нулевым средним и единичной дисперсией,  $k$  — коэффициент хаотропности определяет соотношение случайных и детерминированных факторов в ходе закрепления мутаций и варьируется в зависимости от условий моделирования.

Считаем, что на начальном этапе доли запрещающих и поддерживающих мутаций в популяции равны, т.е. если  $M_+ = M_- = 0.5$ . Исходя из формулы максимального количества носителей новой мутации  $v = \frac{|\ln Q_{\min}|}{1 - q}$  [83, с. 201], принимаем:

$Q_{\min} = N_e$  — нижняя граница способности популяции к воспроизведению,

$q = p_+$  — вероятность наличия в популяции поддерживающих мутаций.

Вероятность закрепления поддерживающих мутаций определяется как

$$p_+ = \frac{(N_e - p)}{N_e},$$

где  $p$  — количество особей в популяции, которые не являются носителями новой мутации.

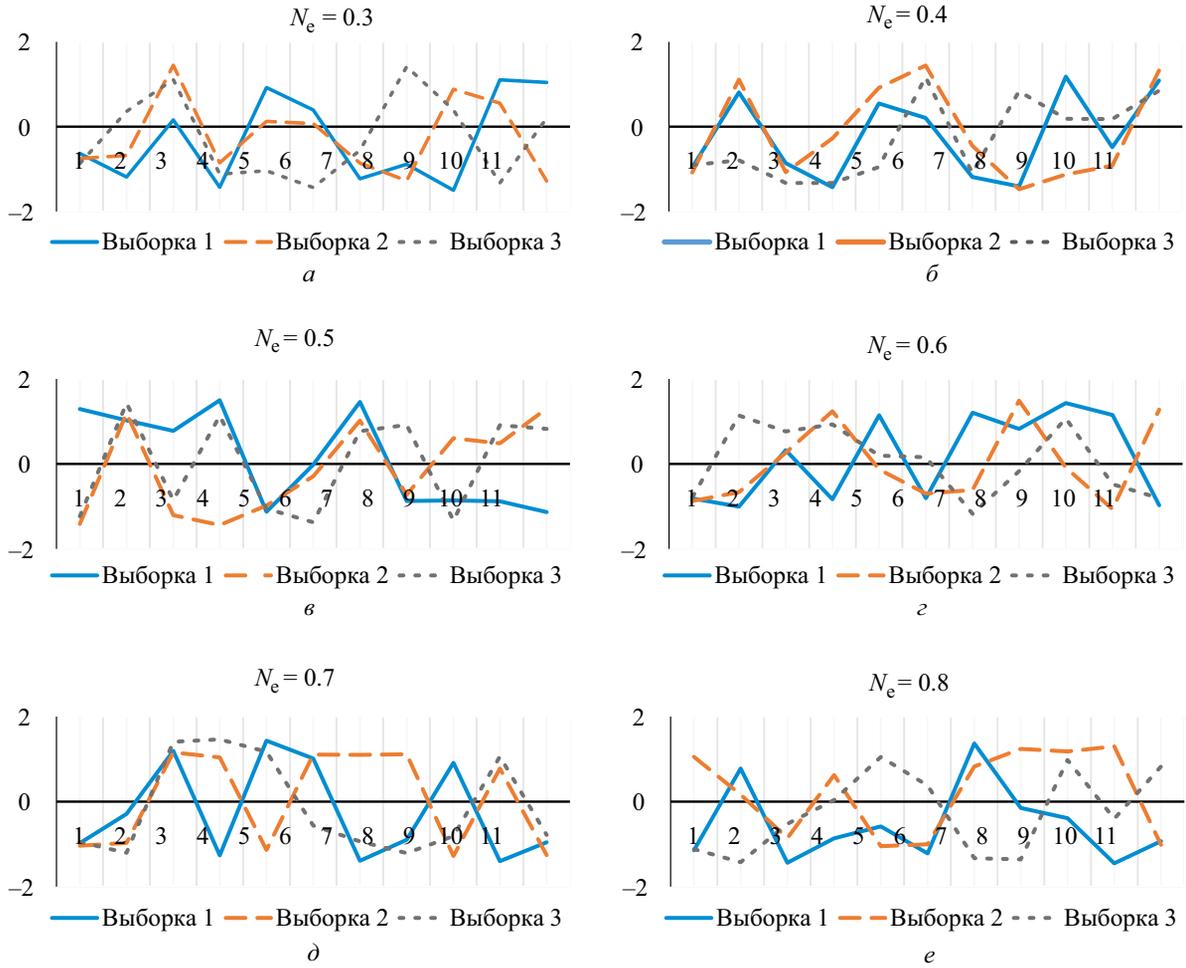


Рис. 2. Выборки из 11 случайных чисел для поколений от 0 до 10, использованные для различных реализаций решения уравнения (1): а –  $N_e = 0.3$ ; б –  $N_e = 0.4$ ; в –  $N_e = 0.5$ ; г –  $N_e = 0.6$ ; д –  $N_e = 0.7$ ; е –  $N_e = 0.8$

Так как коэффициент отбора определяется как  $s = 1 - \frac{p}{N_e - p}$  [138], отношение  $\frac{p}{N_e}$  можно определить как  $\frac{N_e}{p} = \frac{2 - s}{1 - s}$ , а вероятность закрепления поддерживающих мутаций определяется как

$$p_+ = \frac{1}{2 - s}.$$

Тогда вероятность закрепления запрещающих мутаций можно определить как  $p_- = 1 - p_+$ . При  $s = 0.1$  получаем

$$p_+ M_+ - p_- M_- = 0.53 \cdot 0.5 - 0.47 \cdot 0.5 = 0.3.$$

**Схема расчета**

Для численного решения задачи вероятности закрепления новых мутаций разделим интервал  $t \in [0, T]$  (где  $T = 10$  поколений) на  $N = 100$  равных частей. Для решения уравнения применим одностадийную схему Розенброка с комплексным коэффициентом [139].

$$M[n + 1] = M[n] + \tau \operatorname{Re} \omega, n = \overline{0, 99}.$$

Здесь  $M[n]$  – решение на текущем шаге по времени,  $M[n + 1]$  – решение на следующем шаге,  $\tau$  – шаг

по времени ( $\tau = 0.1$ ),  $\operatorname{Re} \omega$  – вещественная часть  $\omega$ , величина  $\omega$  определяется из уравнения

$$\left(1 - \frac{1 + i}{2} \tau \frac{dF}{dM}(M[n], \delta W)\right) \omega = F(M[n], kW),$$

где  $i$  – мнимая единица,

$$F(M, kW) := (p_+ M_+ - p_- M_-) N_e + \left(\frac{|\ln(N_e)|}{1 - p_+} (p_+ M_+ - p_- M_-) N_e + kW\right) M$$

– правая часть уравнения (1),  $kW$  – винеровский шум, который рассчитывается по формуле  $kW = k\sqrt{\Delta t} \varepsilon$ , где  $k = 0.01$ ,  $\Delta t = 10\tau$  – одно поколение,  $\varepsilon$  – гауссова случайная величина с нулевым средним и единичной дисперсией, которая изменяется каждые 10 шагов по времени (раз в поколение). На рис. 2 показаны наборы случайных чисел, не зависящие от  $N_e$  и используемые при расчетах согласно уравнению (1).

На основании полученных расчетов нами построены графики вероятности закрепления мутаций для 10 поколений в условной популяции для разных значений коэффициентов отбора и хаотропности.

В случае отсутствия дрейфа ( $k = 0$ ) для  $s_1 = 0.1$  максимальная скорость фиксации новых мутаций составляет 0.23, а для  $s_2 = 0.2$  максимальная скорость

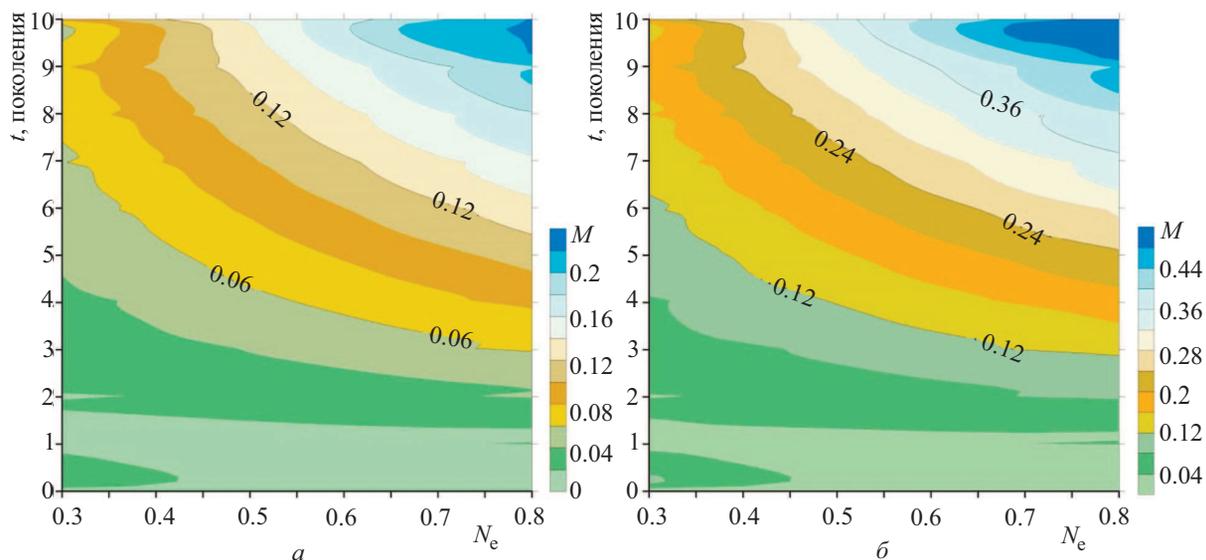


Рис. 3. Графики скорости закрепления мутаций при отсутствии дрейфа ( $k = 0$ ):  $a - s_1 = 0.1$ ,  $b - s_2 = 0.2$ . По оси  $x$  — количество особей в популяции, способных к размножению и являющихся носителями мутаций, по оси  $y$  — количество поколений

фиксации новых мутаций составляет 0.5 (рис. 3). Полученный результат можно считать проявлением того, что чем меньше адаптивная ценность генотипа, характеризующая интенсивность процесса снижения воспроизводства мутантного аллеля по сравнению с исходной формой, тем больше коэффициент отбора. Аналогичные значения при  $k = 0$  получаются для всех вариантов случайных чисел, поскольку в слагаемом, описывающем дрейф ( $kW$ ), гауссова случайная величина умножается на  $k = 0$ . Данный вариант возможен для изолированной популяции. Графики показывают, что в пределах 10 поколений фиксация мутаций определяется закономерностями взаимодействия новых и ранее сохранившихся мутаций. Но, учитывая изоляцию, без притока нового генетического материала, эволюция данной популяции — тупиковый процесс, поскольку, несмотря на то, что стохастические процессы — это «шум» проб и ошибок, именно «шум» лежит в основе механизма биологической эволюции.

Исследованы два типа закрепления в популяции новых мутаций: для разных коэффициентов отбора при постоянном значении коэффициента хаотропности (рис. 4, 5) и для различных значений коэффициента хаотропности при постоянном значении коэффициента отбора (рис. 6, 7). Для условий нашей модели определяем  $k = 0.01$  как пороговый коэффициент состояния системы, при превышении которого система переходит в хаотическое состояние (по аналогии с определением хаотропного вещества, вызывающего нарушение упорядоченной структуры молекул [140]).

Графики (рис. 4, 5) показывают, что при постоянном значении коэффициента хаотропности наблюдаются следующие закономерности:

- при разном наборе случайных чисел скорость фиксации мутаций, в соответствии с формулой (1), определяется количеством особей в популяции, способных к размножению и являющихся носителями мутаций, и количеством поколений. По мере увеличения численности клона скорость фиксации

новых мутаций в популяции, определяемая наличием поддерживающих и запрещающих мутаций, возрастает;

- при увеличении коэффициента отбора в 2 раза —  $s_2 = 0.2$  (по сравнению с  $s_1 = 0.1$ ) к 10-му поколению при  $N_e > 0.6$  скорость фиксации новой мутации увеличивается примерно в два раза: при  $s_1 = 0.1$  — до 0.22 (в среднем), при  $s_2 = 0.2$  — до 0.5 (в среднем) (рис. 4);
- при уменьшении коэффициента отбора в 10 раз —  $s_3 = 0.01$  (по сравнению с  $s_1 = 0.1$ ) скорость фиксации новых мутаций тоже уменьшается примерно в десять раз: при  $s_1 = 0.1$  — до 0.22 (в среднем), при  $s_3 = 0.01$  — до 0.02 (в среднем) (рис. 5).

Последние два результата демонстрируют доминирующую роль детерминированного компонента отбора по сравнению с случайным компонентом (см. уравнение (1)) в ходе закрепления мутаций.

При постоянном значении коэффициента отбора и изменении коэффициента хаотропности наблюдаются иные закономерности (рис. 6, 7). В нашей модели значение коэффициента хаотропности  $k = 0.01$  является стохастическим порогом закрепления мутаций, ниже которого в ходе закрепления мутаций доминирует детерминированный составляющая отбора, а выше — процессы определяются дрейфом. При уменьшении коэффициента хаотропности в 10 раз —  $k_2 = 0.001$  (рис. 6) относительно стохастического порога скорость фиксации новой мутации остается в том же диапазоне (0.22 в среднем), но наблюдаются более «мягкие» переходы от поколения к поколению. При увеличении коэффициента хаотропности в 10 раз  $k_3 = 0.1$  (рис. 7) по сравнению с  $k_1 = 0.01$  скорость фиксации новой мутации возрастает примерно в 2 раза (до 0.44, в среднем). Но главное, при столь значительном значении коэффициента хаотропности процессы фиксации новых мутаций существенным образом определяются выборкой случайных чисел для поколений. Так, в одном случае при  $k_3 = 0.1$  (рис. 7, в) мы наблюдаем в достаточной степени характерную картину фиксации

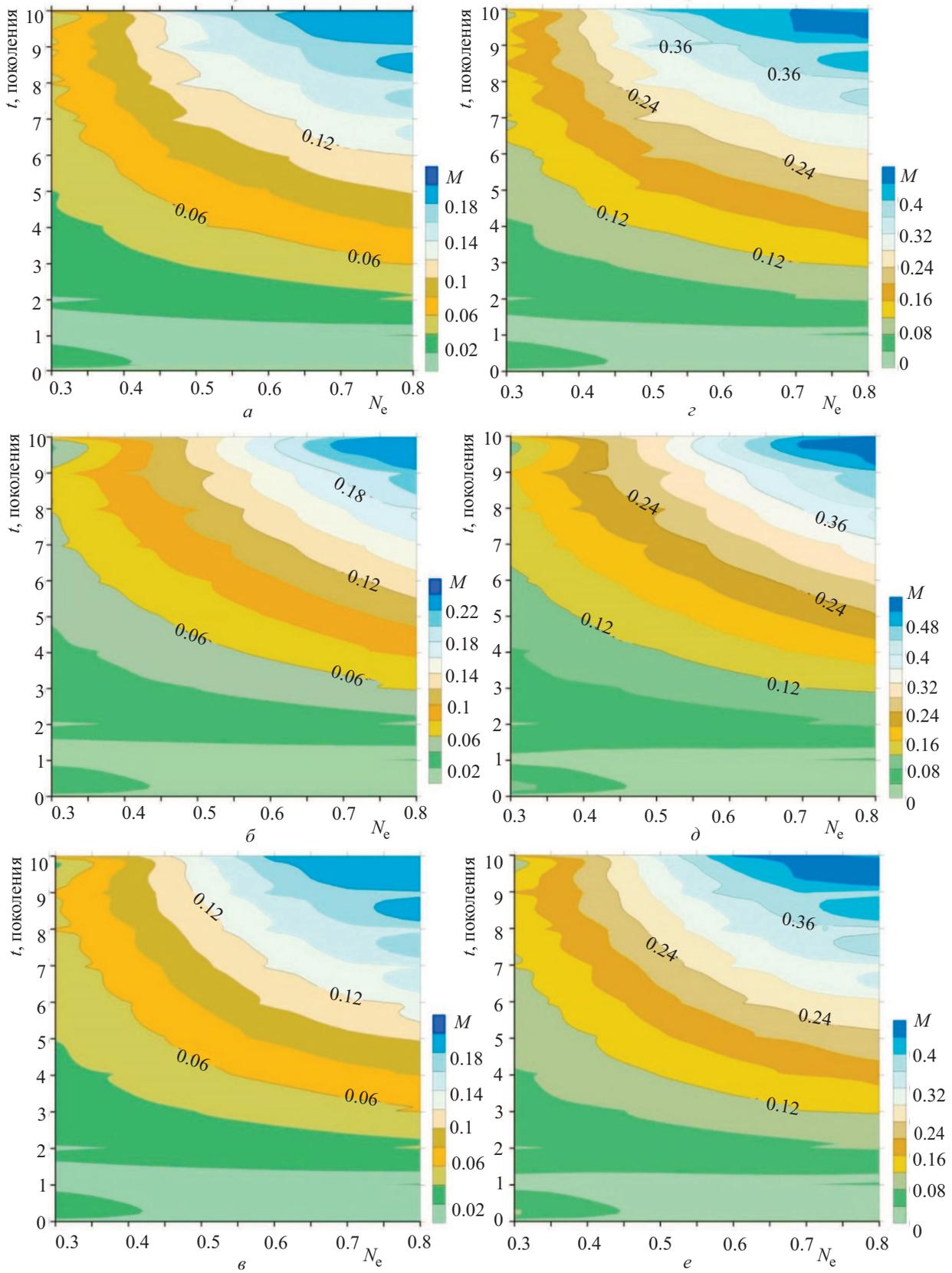


Рис. 4. Графики скорости фиксации новых мутаций при постоянном пороговом значении коэффициента хаотропности ( $k = 0.01$ ) и разных значениях коэффициента отбора. Левая колонка:  $a, б, в$  —  $s_1 = 0.1$ , правая колонка:  $г, д, е$  —  $s_2 = 0.2$ ;  $a, г$  — соответствует набору случайных чисел из выборки 1 на рис. 2;  $б, в$  — набору случайных чисел из выборки 2 на рис. 2;  $в, г$  — набору случайных чисел из выборки 3 на рис. 2. По оси  $x$  — количество особей в популяции, способных к размножению

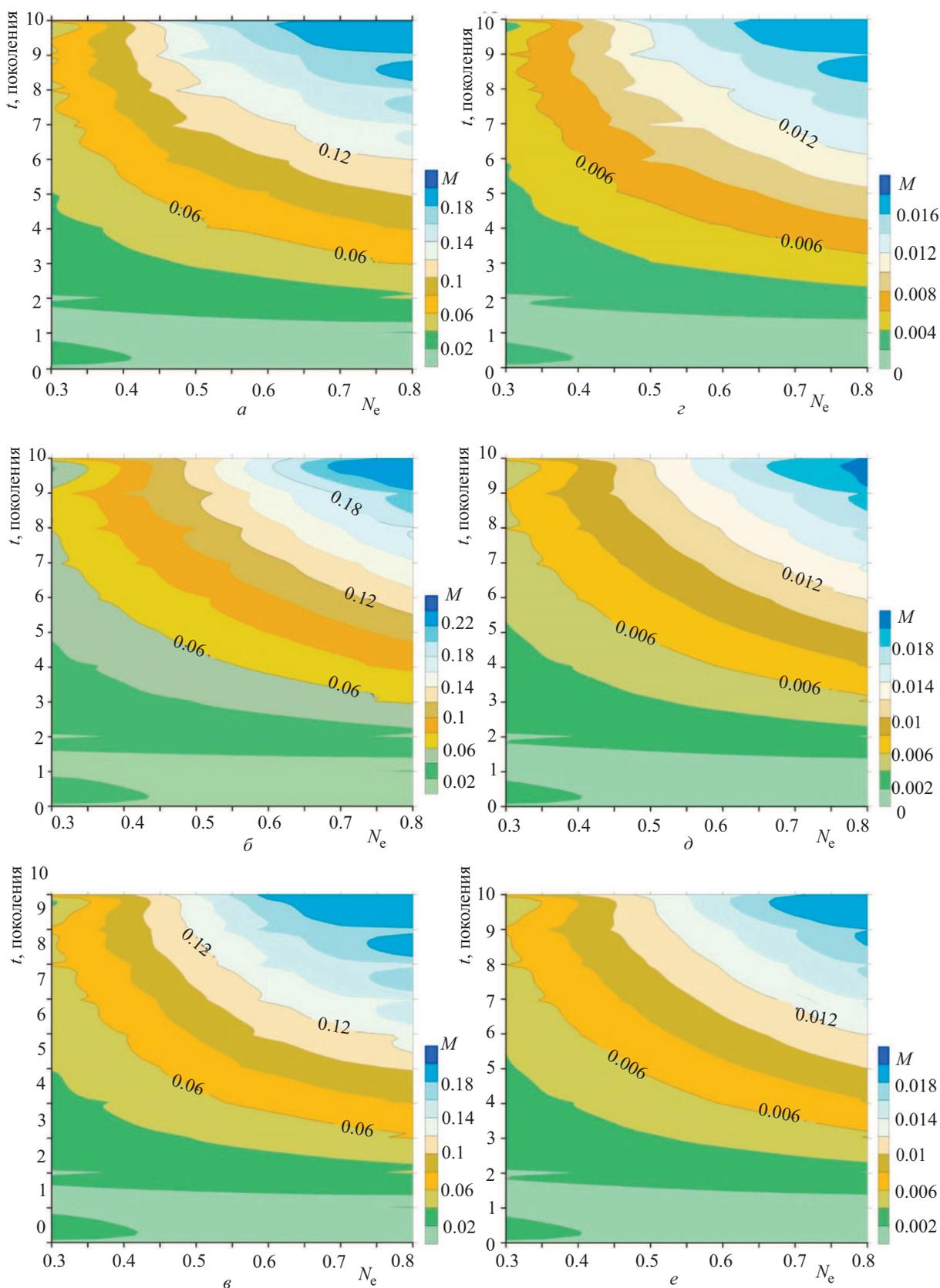


Рис. 5. Графики скорости фиксации новых мутаций при постоянном пороговом значении коэффициента хаотропности ( $k = 0.01$ ) и разных значениях коэффициента отбора. Левая колонка:  $a, b, v - s_1 = 0.1$ , правая колонка:  $z, d, e - s_3 = 0.01$ ;  $a, z$  — соответствует набору случайных чисел из выборки 1 на рис. 2;  $b, d$  — набору случайных чисел из выборки 2 на рис. 2;  $v, e$  — набору случайных чисел из выборки 3 на рис. 2. По оси  $x$  — количество особей в популяции, способных к размножению и являющихся носителями мутаций, по оси  $y$  — количество поколений

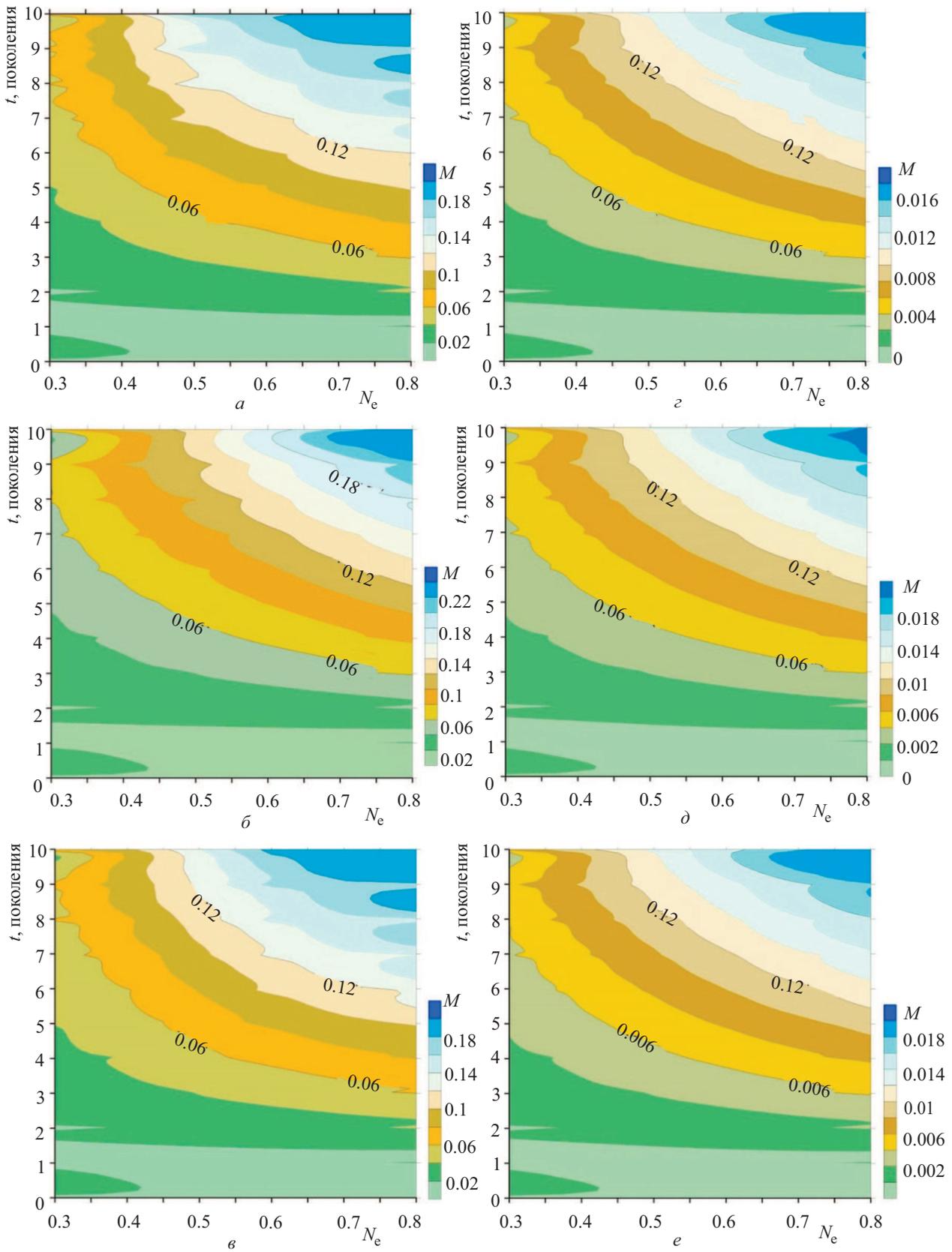


Рис. 6. Графики скорости фиксации новых мутаций при постоянном значении коэффициента отбора ( $s = 0.1$ ) и двух значениях коэффициента хаотропности (пороговое —  $k_1 = 0.01$  и низкое —  $k_2 = 0.001$ ). Левая колонка:  $a, б, в$  —  $k_1 = 0.01$ , правая колонка:  $z, d, e$  —  $k_2 = 0.001$ ;  $a, z$  — соответствует набору случайных чисел из выборки 1 на рис. 2;  $б, d$  — набору случайных чисел из выборки 2 на рис. 2;  $в, e$  — набору случайных чисел из выборки 3 на рис. 2. По оси  $x$  — количество особей в популяции, способных к размножению и являющихся носителями мутаций, по оси  $y$  — количество поколений

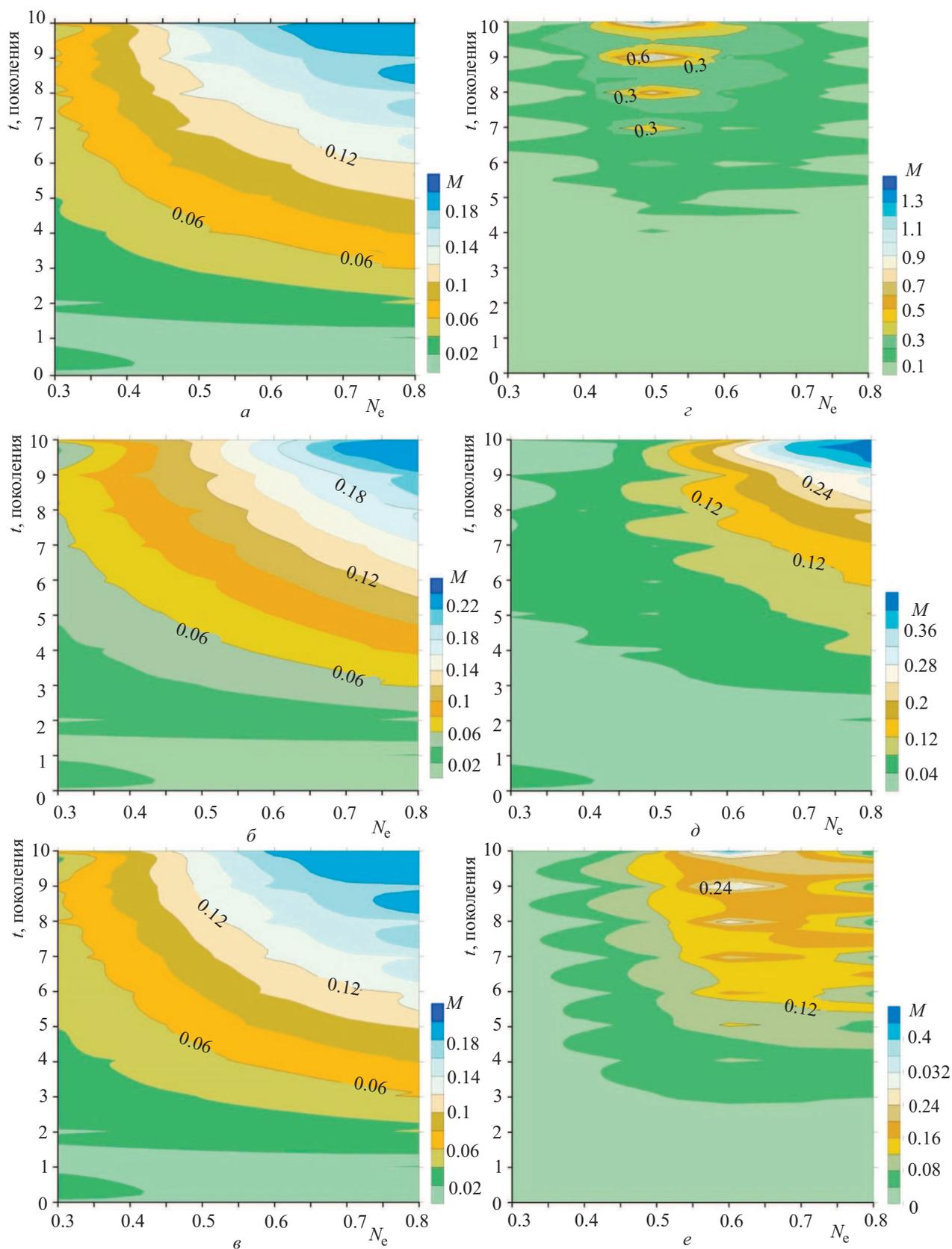


Рис. 7. Графики скорости закрепления мутаций при постоянном значении коэффициента отбора ( $s = 0.1$ ) и двух значениях коэффициента хаотропности (пороговом —  $k_1 = 0.01$  и высоком —  $k_2 = 0.1$ ). Левая колонка: а, б, в —  $k_1 = 0.01$ ; правая колонка: г, д, е —  $k_2 = 0.1$ ; а, г — соответствует набору случайных чисел из выборки 1 на рис. 2; б, д — набору случайных чисел из выборки 2 на рис. 2; в, е — набору случайных чисел из выборки 3 на рис. 2. По оси  $x$  — количество особей в популяции, способных к размножению и являющихся носителями мутаций, по оси  $y$  — количество поколений

мутаций (сравнимую с аналогичными процессами при  $s = 0.1$  и  $k_1 = 0.01$ ), а в остальных двух случаях (рис. 7, а и 7, б) наблюдаются хаотические и колебательные процессы.

Таким образом, модель демонстрирует увеличение скорости фиксации новой конкретной мутации по поколениям при отсутствии дрейфа ( $k = 0$ ) и при допороговом значении коэффициента хаотропности ( $k = 0.01$ ). Это объясняется увеличением количества носителей этой мутации в поколениях (при нормальных условиях размножения и выживания) и относительно малым влиянием дрейфа. При 10-кратном увеличении коэффициента хаотропности ( $k = 0.1$ ) доминирующим фактором в ходе закрепления новых мутаций становится дрейф, и в этом случае закрепление новых мутаций определяется случайными процессами. Поэтому скорость закрепления новых мутаций может значительно снижаться (рис. 7, правая колонка). Возможно формирование хаотических и колебательных процессов, определяющих закрепление мутаций.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная нами модель мутационного процесса в биологической эволюции показала, что скорость фиксации мутаций определяется количеством особей в популяции, способных к размножению и являющихся носителями мутаций, а также количеством поколений. По мере увеличения численности клона скорость фиксации новых мутаций в популяции, определяемая наличием поддерживающих и запрещающих мутаций, возрастает. При постоянном значении коэффициента хаотропности модель демонстрирует доминантную роль детерминированного компонента отбора по сравнению с случайным компонентом в ходе закрепления мутаций. А при постоянном значении коэффициента отбора процесс закрепления мутаций зависит от значений коэффициента хаотропности относительно его порогового значения: ниже порога доминирует детерминированная составляющая отбора, а выше процессы определяются случайными процессами дрейфа. При большом коэффициенте хаотропности процессы фиксации новых мутаций существенным образом определяются выборкой случайных чисел для поколений, и наблюдаются хаотические и колебательные процессы.

В целом же естественный отбор, обычно рассматриваемый как двигатель биологической эволюции, в действительности может быть представлен в качестве фильтра в потоке мутаций — распределенной пассивной среды. Тогда как эволюционирующая биосфера — распределенная иерархически организованная активная среда. Перколяционный фильтр рассмотрен в качестве физического инструмента, реализующего механизм естественного отбора оптимальных вариантов в эволюционном потоке взаимодействующих мутаций. Ограниченность числа допустимых «мутационных траекторий» делает в настоящей работе рассмотрение эволюции в достаточной степени детерминированным процессом, тогда как реализующиеся траектории эволюции в значительной степени определяются случайными процессами.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пригожин И., Стингерс И. // Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. Пер. с англ. М.: Прогресс. 1986.
2. Сидорова А. Э., Твердислов В. А. // Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон. 2012. № 2. С. 213. (Sidorova A. E., Tverdislov V. A. // Moscow Univ. Phys. Bull. 2013. 68, N 5. P. 405.)
3. Daniel M. et al. // Science. 2006. 312. P. 111.
4. Dollo L. // Bull. Soc. belg. geol., paleontol. et hydrol. 1893. 7. P. 164.
5. Tyler N. Starr, Lora K. // Nature. 2017. 549, N 7672. P. 409.
6. Bridgham J. T., Ortlund E. A., Thornton J. W. // Nature. 2009. 461. P. 515.
7. Lynch M. // Trend in Genetics. 2013. 26. N 8. P.345.
8. Майер Э. // Популяция, виды и эволюция. Пер. с англ. М., 1974. 460 с.
9. Иорданский Н. Н. // Эволюция жизни. М.: Академия, 2001. 425 с.
10. Эйген М. // Самоорганизация материи и эволюция биологических макромолекул. М.: Мир, 1973. 224 с.
11. Эйген М., Шустер П. // Гиперцикл. Принципы самоорганизации макромолекул. М.: Мир, 1982. 270 с.
12. Muller H. J. // Am Nat. 1932. 66. P.118.
13. Maynard Smith, J. // J. Theor. Biol. 1971. 30, N 2. P. 319.
14. Charlesworth B. // Genet. Res. 1990. 55. P. 199.
15. Barton N. H. // Genet. Res. 1995. 65. P. 123.
16. Charlesworth D., Morgan M. T. // Genet. Res. 1993. 61. P. 39.
17. Butcher D. // Genetics. 1965. 141. P. 431.
18. Rouzine I. M., Wakeley J. // PNAS. 2003. 100, N 2. P. 587.
19. Otto S. P., Barton N. H. // Genetics. 1997. 147. P. 879.
20. Hey J. // Genetics. 1998. 149. P. 2089.
21. Wright S. // Proc. 6th Int. Cong. Genet. 1973. 1. P. 356.
22. Gavrilets S. // Fitness Landscapes and the Origin of Species. Princeton, NJ: Princeton University Press. 2004.
23. Fisher R.A. // The Genetical Theory of Natural Selection. New York: Oxford University Press. 1930.
24. Wright S. // Genetics. 1931. 16. P. 97.
25. Wright S. // Evolution. 1982. 36. P. 427.
26. Gillespie J. H. // Gene. 2000. 261. P. 11.
27. Barton N. H. // Philos. Trans. R. Soc. Lond. 2000. 355. P. 1553.
28. Crow, J. F., M. Kimura. // Am. Nat. 1965. 99. P. 439.
29. Barton N. H. // Genetics. 1995. 140. P. 821.
30. Kessler D. A., Levine H., Ridgway D., Tsimring L. // J. Stat. Phys. 1997. 87. P. 519.
31. Prügel-Bennett A. // J. Theor. Biol. 1997. 185. P. 81.
32. Gerrish. P. J., Lenski R. E. // Genetics. 1998. 102/103. P. 127.
33. Orr H. A. // Genetics. 2000. 155. P. 961.
34. Rouzine I. M., Brunet E. Wilke C. O. // Theor. Popul. Biol. 2008. 73. P. 24.
35. Wilke C. O. // Genetics. 2004. 167. P. 2045.
36. Desai M. M., Fisher D. S. // Genetics. 2007. 176. P. 1759.
37. Orr H. A. // Evolution. 1998. 52. P. 935.
38. Gillespie J. H. // Theor. Popul. Biol. 1983. 23. P. 202.
39. Gillespie J. H. // Evolution. 1984. 38. P. 1116.
40. Orr H. A. // Evolution. 2002. 56. P. 1317.
41. Orr H. A. // Genetics. 2003. 163. P. 1519.
42. Orr H. A. // Nat. Rev. Genet. 2005. 6. P. 119.
43. Orr H. A. // Evolution. 2005. 59. P. 216.
44. Orr H. A. // J. Theor. Biol. 2006. 238. P. 279.

45. Orr H. A. // Evolution. 2006. **60**. P. 1113.
46. Rokyta D. R., Beisel C. J., Joyce P. // J. Theor. Biol. 2006. **243**. P. 114.
47. Brunet E., Igor M. et al. // Genetics. 2008. **179**, N 1. P. 603.
48. Craig A. Fogle J., Nagle L., Desai M. M. // Genetics. 2008. **180**, N 4. P. 2163.
49. Barton N., Otto S. P. // Genetics. 2005. **169**. P. 2353.
50. Felsenstein J. // Genetics. 1974. **78**. P. 737.
51. Martin G., Otto S. P., Lenormand T. // Genetics. 2006. **172**, N 1. P. 593.
52. Hill W. G., Robertson A. // Genet. Res. 1966. **8**. P. 269.
53. Barrick J. E. et al. // Nature. 2009. **461**. P. 1243.
54. Park S. C., Krug J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. **104**. P. 18135.
55. Tsimring L. S., Levine H., Kessler D. A. // Phys. Rev. Lett. 1996. **76**. P. 4440.
56. Haldane J. B. S. // Proc. Camb. Philos. Soc. 1927. **23**. P. 838.
57. Rozen D. E., De Visser J., Gerrish P. J. // Curr. Biol. 2002. **12**. P. 1040.
58. Расницын А. П. // Палеонтологический журнал. 1986. № 1. С. 3.
59. Knudson A. G. // Proc Natl Acad Sci USA. 1971. **68**, N 4. P. 820.
60. Hartman J. L., Garvik, B., Hartwell L. // Science. 2001. **291**. P. 1001.
61. Martincorena I. et al. // Science. 2007. **348**. P. 880.
62. Komarova N. L. // Proc Natl Acad Sci USA. 2014. **111**. P. 10789.
63. Wagstaff L., Kolahgar G., Piddini E. // Trends Cell Biol. 2013. **23**. P. 160.
64. Craig J. et al. // Genetics. 2007. **176**, N 4. P. 2441.
65. Imhof, M., Schlotterer C. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. **98**. P. 1113.
66. Kassen, R., Bataillon T. // Nat. Genet. 2006. **38**. P. 484.
67. Otto S. P., Jones C. D. // Genetics. 2000. **156**. P. 2093.
68. Martin G., Lenormand T. // Genetics. 2008. **179**, N 2. P. 907.
69. Guillaume M. // Genetics. 2014. **197**, N 1. P. 237.
70. Kimura M. // Genet. Res. 1967. **9**. P. 23.
71. Liberman U., Feldman M. W. // Theor. Popul. Biol. 1986. **30**. P. 125.
72. Dawson K. J. // J. Theor. Biol. 1998. **194**. P. 147.
73. Dawson K. J. // Theor. Popul. Biol. 1999. **55**. P. 1.
74. Johnson T. // Proc. Biol. Sci. 1999. **266**. P. 2389.
75. Lynch M. // Genetics. 2008. **180**. P. 933.
76. Lynch M. // Genome Biol. Evol. 2011. **3**. P. 1107.
77. Barton, N. H. // Genetics. 1995. **140**. P. 821.
78. Muller H. J. // Am. Nat. 1932. **66**. P. 118.
79. Otto S. P., Barton N. // Evolution. 2001. **55**. P. 1921.
80. Otto, S. P., Lenormand T. // Nat. Genet. 2002. **3**. P. 252.
81. Eyre-Walker A., Keightley P. D. // Nature. 1999. **397**. P. 344.
82. Good B. H et al. // PNAS 2012. **109**, N 13. P. 4950.
83. Эбелинг В., Энгель А., Файстель Р. // Физика процессов эволюции. М.: Эдиториал УРСС, 2001. 328 с.
84. Haigh J. // Theor. Popul. Biol. 1978. **14**. P. 251.
85. Bollback J. P., Huelsenbeck J. P. // Mol. Biol. Evol. 2007. **24**. P. 1397.
86. Woods R. J. et al. // Science. 2011. **331**. P. 1433.
87. de Visser, J. A. et al. // Science. 1999. **283**. P. 404.
88. Gibson P. et al. // Biological Information—New Perspectives. 2013. P. 232.
89. Sanford J. C. et al. // SCPE. 2007. **8**, N 2. P.146.
90. Nelson C., Sanford J. // Biological Information—New Perspectives. 2013. P. 338.
91. Martin, G., Elena S. F., Lenormand T. // Nat. Genet. 2007. **39**. P. 555.
92. Goodnight C. J. // Evolution 1988. **42**. P. 441.
93. Hansen, T. F., Wagner G. P. // Genetics. 2001. **158**. P. 477.
94. Azevedo et al. // Nature. 2006. **440**. P. 87.
95. Elena S. F., Lenski R. E. // Nature. 1997. **390**. P.395.
96. Sanjuan R. et al. // Genetics. 2005. **170**. P. 1001.
97. Jasnos L., Korona R. // Nat. Genet. 2007. **39**. P. 550.
98. Cordell H. J. // Nature Reviews Genetics. 2009. **10**. P. 392.
99. Wei W., Hemani G., Haley C. S. // Nature Reviews Genetics. 2014. **15**. P. 722.
100. Тимофеев-Ресовский Н. В. // Избранные труды. М.: Наука, 2009. 511 с.
101. Ратнер В. А. // Молекулярная генетика принципы и механизмы. М.: Наука, 1983. 256 с.
102. Назаров В. И. // Учение о макроэволюции: На путях к новому синтезу. М.: Наука, 1991. 288 с.
103. Kimura M. // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1979. **76**. N 7. P. 3440.
104. Sawyer S. A., Hartl D. L. // Genetics. 1992. **132**, N 4. P. 1161.
105. Sella G., Hirsh A. E. // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005. **102**, N 27. P. 9541.
106. Weissman D. et al. // Theoretical population biology. 2009. **75**, N 4. P. 286.
107. Moran P. A. // Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society. 1958. **54**, N 1. P. 60.
108. Hallatschek O., Geyrhofer L. // Genetics. 2016. **202**, N 3. P. 1201.
109. Derrida B, Simon D. // Journal URL. 2007. **16**, N 14. P. 396.
110. Lieberman, E., Hauert, C., Nowak, M.A. // Nature. 2005. **433**. P. 312.
111. Bozic I. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. **107**. P. 18545.
112. Lambert A. // Theoretical population biology. 2006. **69**, N 4. P. 419.
113. Lev S. et al. // Physycal Review Letters. 1996. **76**, N 23. P. 4440.
114. Rouzine I. M., Wakeley J., Coffin J. M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. **100**. P. 587.
115. Brunet E., Rouzine I. M., Wilke C. O. // Genetics. 2008. **179**. P. 603.
116. Park S., Simon D., Krug J. // J. Stat. Phys. 2010. **138**. P. 381.
117. Hallatschek O. // PNAS. 2011. **108**, N 5. P. 1783.
118. Escarmis C., Davila M., Domingo E // J. Mol Biol. 1999. **285**. P. 495.
119. Arias A., Lazaro E., Escarmis C., Domingo E. // J. Gen. Virol. 2001. **82**. P. 1049.
120. Charlesworth D., Morgan M. T. // Genet. Res. 1993. **61**. P. 39.
121. Woodcock G., Higgs P. G. // J. Theor. Biol. 1996. **179**. P. 61.
122. Kimura M. // Nature. 1968. **217**. P. 624.
123. Rouzine I. M., Coffin J. M. // Theor. Pop. Bio. 2007. **71**. P. 239.
124. Rouzine I. M., Coffin J. M. // Genetics. 2005. **170**. P. 7.
125. Rouzine I. M., Mc Kenzie F. E. // Proc. Nat. Acad. Sci. 2003. **100**. P. 3473.
126. Rouzine I. M., Rodrigo A., Coffin J. M. // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2001. **65**. P. 151.
127. Wim van Saarloos. // Physics Reports. 2003. **386**. P. 29.

128. Эфрос А.Л. // Физика и геометрия беспорядка. М.: Наука, 1982. 176 с.
129. Zerr G.B. // The American Mathematical Monthly. 1894. **1**, N 3. P. 99
130. Balogh J., Pittel B.G. // Random Struct. Alg. 2007. N 1–2. P. 257.
131. Starr T.N., Picton L.K. // Nature. Published online 13 September 2017.
132. Gibson P. et al. // Biological Information — New Perspectives. 2013. P. 232.
133. Sanjford J.C. et al. // SCPE. 2007. **8**, N 2. P. 146.
134. Basener W.F., Sanjford J.C. // Journal of Mathematical Biology. 2018. **76**, N 7. P. 1589.
135. Nei M., Imaizumi Y. // Genetic structure of human populations. II. Differentiation of blood group gene frequencies among isolated populations. 1966. N 21. P. 183.
136. Crow J.F., Morton N.E. // Evolution. 1955. **9**. P. 202.
137. Nunney L.D. // Conservation Biology. 1994. **8**. P. 175.
138. Грант В. // Эволюция организмов. 1977. М.: Мир, 1980.
139. Rosenbrock H. // Computer J. 1963. **5**, N 4. P. 329.
140. Овчинников Ю.А. // Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987.

### Natural Selection as a Percolation System

A. E. Sidorova<sup>1,a</sup>, N. T. Levashova<sup>2,b</sup>, V. A. Tverdislov<sup>1</sup>, A. Ya. Garaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biophysics, <sup>2</sup>Department of Mathematics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia.  
E-mail: <sup>a</sup>sky314bone@mail.ru, <sup>b</sup>natasha@wanaku.net.

The role of natural selection in biological evolution, which reflects contemporary biological concepts, is described systematically. A new approach based on the ideas regarding the physical phenomenon of percolation is suggested and developed to generalize the theoretical and mathematical description of this key problem of biology. The natural selection of optimal variants in the evolutionary mutation flow is considered as a percolation filter, a physical tool constituting the selection mechanism. The model is based on the concept of self-organization in hierarchical speciation structures, where trigger properties of a cell (node) as a valve define the deterministic component of fixing new mutations, and the drift defines the collective behavior of the percolation lattice nodes and connections (mutations) that introduces an element of randomness to the process of fixing new mutations in mutation flows. As a result of considering various values of the selection and drift coefficients, as well as the ratio of prohibiting and permitting mutations, the modes of fixing mutations in generations were obtained at the population level.

*Keywords:* natural selection, self-organization, fluctuations, bifurcations, percolations, prohibiting and permitting mutations.

PACS: 87.15.-v.

Received 04 April 2019.

English version: *Moscow University Physics Bulletin*. 2019. **74**, No. 5. Pp. 438–452.

### Сведения об авторах

1. Сидорова Алла Эдуардовна — канд. тех. наук, ст. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: sky314bone@mail.ru.
2. Левашова Наталия Тимуровна — канд. физ.-мат. наук, доцент; тел.: (495) 939-10-33, e-mail: natasha@npanalitica.ru.
3. Твердислов Всеволод Александрович — профессор, зав. кафедрой биофизики; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: tverdislov@mail.ru.
4. Гараева Анастасия Ядыкеровна — аспирант; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: garaeva.anastasija@physics.msu.ru.