

## В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ СМЫСЛ АНТАГОНИСТИЧЕСКОЙ ПЛЕЙОТРОПИИ?

### Обзор

© 2019 Дж. Миттельдорф<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA; E-mail: aging.advice@gmail.com

<sup>2</sup> National Institute for Biological Sciences, Beijing, China

Поступила в редакцию 05.07.2019

После доработки 19.09.2019

Принята к публикации 19.09.2019

Биологическое старение рассматривается как явление, генетически ассоциированное с повышением плодовитости или выживаемости живых организмов в раннем возрасте. Это интерпретировано как подтверждение для преобладающей теории эволюции старения, называемой как антагонистическая плейотропия (AP). В настоящем обзоре представлено альтернативное объяснение наблюдаемой плейотропии, согласно которому плейотропия является скорее адаптацией в своем собственном смысле, а не физическим предварительным условием для биологической эволюции. Эволюционная теория антагонистической плейотропии впервые была предложена 60 лет назад Джорджем Уильямсом. Содержание ее заключается в том, что те гены, которые выгодны для индивида в раннем возрасте, обладают неизбежными плейотропными эффектами, которые вызывают клеточное старение в дальнейшей жизни. Основным сильным аргументом в пользу теории антагонистической плейотропии является то, что она объясняет отбор признака, который является вредным для приспособляемости индивида (старение) без учета его влияния на коллективную выгоду (групповой отбор). Слабой стороной теории является то, что компромиссы не кажутся неизбежными. Известны примеры мутаций, которые вызывают повышение продолжительности жизни без очевидного взимания за это платы. Факт, заключающийся в том, что дикие типы этих генов вызывают клеточное старение без предоставления сопутствующих индивидуальных выгод, по-видимому, представляет собой доказательство существования другого механизма отбора, зависящего от выгоды для приспособляемости в результате старения, которое может быть только коллективным, но не индивидуальным. В связи с тем, что теория антагонистической плейотропии была выдвинута относительно давно, были предложены различные правдоподобные механизмы многоуровневого отбора, согласно которым старение возникает как общая адаптация. В контексте адаптивных теорий старения возникает вопрос: почему антагонистическая плейотропия продолжает существовать в природе, если ее можно избежать? В настоящей статье предположено, что естественный отбор может действительно благоприятствовать плейотропии как развившейся адаптации. Это происходит потому, что комбинация высокой плодовитости и долгой продолжительности жизни является искушением для индивидов и в то же время опасностью для стабильности популяций. Популяции хищников, которые растут быстрее, чем их жертвы, могут подвергаться риску воздействия хаотической динамики численности популяции, приводящей к ее вымиранию. Как только устойчивая смесь плодовитости и продолжительности жизни устанавливается в результате действия многоуровневого естественного отбора, плейотропия может помочь убедиться, что она не потеряна. Популяция свободно может сдвигаться от одного состояния (высокая плодовитость/короткая продолжительность жизни) к другому состоянию (более низкая плодовитость/более высокая продолжительность жизни), как того требуют изменяющиеся условия окружающей среды, без риска превышения предельной численности популяции и ее коллапса. В данном обзоре описаны эксперименты с проведением ориентированного на индивида компьютерного моделирования, в которых плейотропия развивается как адаптация на основе группового отбора в соответствии с рядом предположений и в широком диапазоне пространства параметров.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** старение, запрограммированное старение, антагонистическая плейотропия, групповой отбор, многоуровневый отбор.

DOI: 10.1134/S0320972519120054

Антагонистическая плейотропия (AP) является в настоящее время наиболее широко принятым объяснением эволюции процесса старения [1, 2]. Основную конкуренцию ей составляет «теория накопления мутаций», которая подвергнута сомнению в 1990-е гг. в результате про-

веденных демографических исследований процесса старения в дикой природе [3–5]. Теория гласит, что есть гены (или выработанные паттерны генной экспрессии), ассоциированные с фертильностью и другими элементами приспособленности индивида, которые в дальнейшей

жизни тесным образом связаны с потерей гомеостаза и саморазрушением, чтобы естественный отбор смог принять последнее как неизбежную плату за первое.

Клеточное старение представляет дилемму для теории эволюции, так как оно имеет определенную генетическую основу [6], несмотря на его полностью отрицательное воздействие на приспособляемость индивида. Преимущество теории антагонистической плейотропии заключается в том, что она решает эту дилемму внутри контекста бесспорных механизмов отбора, которые укоренились в соперничестве индивидов. Эта теория не подразумевает групповой отбор. Недостатком ее является то, что эмпирические доказательства существования плейотропных связей неравномерны [7]. Были обнаружены многочисленные примеры плейотропии, но нет доказательств того, что они неминуемы или они каким-либо значительным образом препятствуют естественному отбору [8]. Хуже того, было обнаружено множество генов, которые ускоряют процесс старения, для которого не было выявлено сопутствующей выгоды. В классической работе по эволюции процесса старения в 1992 г. Stearns [9] составил таблицу таких генов многих видов, и в течение 26 прошедших лет их число вышло за пределы таблицы. Kenyon et al. [10] описали случаи червей и других видов, у которых нарушение активности гена, который преобладает в диком типе, приводит к появлению здорового, долгоживущего мутантного потомка.

Неравномерные («пятнистые») доказательства были интерпретированы как частичная поддержка [11], хотя, по мнению автора настоящего обзора, это несовместимо с предсказаниями теории антагонистической плейотропии [7]. Непоследовательность плейотропии подрывает основную логику этой теории, так как она зависит от положения, заключающегося в том, что издержки и выгоды плейотропии неразделимы друг от друга.

Противоположные доказательства включают в себя как генетические, так и демографические примеры.

Есть (генетические) примеры, когда клеточное старение было развито, несмотря на факт существования определенной, бесплатной альтернативы. Наиболее известным таким примером является приспособленность популяции тринидадских гуппи, которая описана в работе [12], но также имеются и многие другие примеры [13–16]. В частности, Reznick [13] обнаружил, что у этих пресноводных рыбок, находящихся в условиях низкой опасности со стороны хищников, развивается более низкая фертильность, более короткая продолжительность жизни

и более медленная скорость плавания в сравнении с сестринской популяцией, находящейся даже на расстоянии в несколько сот метров от места, кишящего хищниками. Предполагается, что более низкая плодовитость и более короткая продолжительность жизни были необходимы для поддержания численности популяции в условиях отсутствия давления со стороны хищников, но регуляция численности популяции является групповой выгодой, несовместимой с рамками теории антагонистической плейотропии [17].

Демографические исследования, в целом, также не выявили «плат за размножение». Просматривая царство животных, Finch [18] пришел к заключению, что размножение часто сталкивается с риском немедленной гибели. Однако нет доказательств того, что фертильность связана с ускоренным старением в дальнейшей жизни. Исследования в области демографии человека также не выявили отрицательную корреляцию между женской фертильностью и продолжительностью жизни женщины [19], иногда говорится о небольшом положительном эффекте [20, 21]. Некоторые теоретики считают, что отсутствие свидетельств существования платы за размножение не может рассматриваться как свидетельство против рассматриваемой теории, так как естественный отбор подделал компромисс между плодовитостью и продолжительностью жизни на генетическом уровне, а не в продолжительности жизни какого-либо индивида. Демографические доказательства были бы проклятием для теории одноразовой сомы, так как она основывается на метаболических компромиссах, но не для других версий теории антагонистической плейотропии. Но в любом случае многие примеры бесплатных генетических модификаций, которые увеличивают продолжительность жизни, являются проблемой для теории антагонистической плейотропии.

Чтобы понять плейотропные связи между плодовитостью и биологическим старением, которые не соответствуют друг другу, можно предложить другое объяснение. В контексте теорий адаптивного старения [7, 22–24] антагонистическая плейотропия рассматривается как возможный адаптивный признак, который сохраняет долгосрочные выгоды для сообщества, которые приносят процесс старения от потери до кратковременной власти силы индивидуального отбора. Эта перспектива предполагает, что механизм клеточного старения был выработан в результате долгосрочного действия многоуровневого отбора как некий компромисс между выгодой для индивида в связи с высокой продолжительностью жизни и риском для сообщества

из-за хаотичной популяционной динамики. Сочетание высокой продолжительности жизни и повышенной рождаемости приводит к повышению скорости роста численности популяций, которая настолько быстра по сравнению со скоростью восстановления видов, служащих в качестве источника пищи. Превышение численности популяции становится явно выраженным, тяжелым, приводящим к хаотичной популяционной динамике и ее вымиранию [7, 25]. Плейотропия может являться развившимся механизмом, чтобы избежать эту *Трагедию общественного достояния (Tragedy of the commons)* [26]. Быстро протекающий эффективный индивидуальный отбор всегда способствует повышению плодовитости и продолжительности жизни, но эти факторы всегда находятся в обратной зависимости друг от друга и поэтому удается избежать опасности для популяции. В популяции могут сохраниться различные стратегии с комбинациями (долгая продолжительность жизни/низкая плодовитость) или (короткая продолжительность жизни/высокая плодовитость), но популяция при этом защищена от «мошеников», которые могут взять на себя управление популяцией с неустойчивой комбинацией из долгой продолжительности жизни и высокой плодовитости, подталкивающей популяцию к перенаселенности и исчезновению. Поддержание продукта продолжительности жизни и плодовитости под контролем важно для демографической стабильности популяций и экосистем [7, 27, 28], и антагонистическая плейотропия как приобретенный в результате эволюции признак обеспечивает выгоду от подавления появления мошеников.

Могут возникнуть возражения, что плейотропия присутствует повсюду в геноме и нет необходимости в существовании какого-то эволюционного механизма, чтобы объяснить происхождение плейотропии в этом особом случае. Однако универсальная плейотропия берет начало от экономики природы, повторного использования старых инструментов для решения новых задач. Плейотропия возникает, когда эволюция продвигается по пути наименьшего сопротивления. *Антагонистическая* плейотропия требует эволюционного объяснения, так как она не является примером двойного использования одного признака, а скорее представляет собой вынужденное принятие связи, которая является дорогостоящей для приспособляемости индивида.

С точки зрения обычной популяционной генетики, возникает другое возражение, заключающееся в том, что «естественный отбор не имеет предвидения». Это выглядит как телеологи-

ческое мышление, чтобы представить себе, что естественный отбор мог быть таким мудрым, как защищать клеточное старение от действия краткосрочного отбора, так как он несет риск вымирания в результате превышения численности популяции. До настоящего времени автор отвечал на это с приведением: 1) бесспорного примера параллельного случая, в котором естественный отбор привел к созданию такого способа защиты от краткосрочного преимущества, и 2) простой компьютерной модели, рассматривающей групповой отбор и индивидуальный отбор в их естественном балансе, при котором можно видеть, что плейотропия активно развивается как адаптация.

## ПРЕЦЕДЕНТЫ

Бесспорным примером выступает эволюция связи между полом и размножением, которое возникло примерно во время Кембрийского взрыва. Если бы обмен генами был необязательным, тогда был бы сильным индивидуальный отбор, чтобы избежать обмена генами. Половое размножение требует затрат времени и энергии. Половое размножение разбивает комбинации генов, которые были ранее проверены и известно, что они эффективно работают вместе. В случае наиболее приспособившихся организмов с наиболее адаптированными комбинациями генов есть плата за обмен генов с конкурентами. Пол стал связанным с размножением определенно для того, чтобы сделать его обязательным. В случае большинства многоклеточных видов животных и растений имеются мощные генетические и анатомические барьеры, предотвращающие эволюционный возврат к бесполому размножению. Даже у организмов-гермафродитов существует физические препятствия для самооплодотворения. Связь между размножением и полом настолько для нас привычна, что мы можем забыть о том, что сама связь должна иметь адаптивное значение, иначе она не могла бы развиваться.

Половое размножение под видом конъюгации впервые развилось у одноклеточных простейших, и на протяжении сотен миллионов лет оно представляло собой вид активности, независимый от размножения [29]. Размножение происходит в виде клонирования клеток, и половое размножение здесь приобретает форму конъюгации. Половое размножение не несет адаптивной ценности для индивида, и первым механизмом, который был выработан для усиления процесса обмена генами, был механизм клеточного старения – раннего способа прог-

раммированного старения. У жгутиковых линии клонов клеток со временем теряют свою жизнеспособность и для их восстановления необходима конъюгация. Обязательная связь механизмов восстановления с процессом конъюгации является примером развившейся плейотропии [30].

С появлением многоклеточных форм жизни данный способ делать половое размножение обязательным перестал быть доступным. Весьма примечательно [31], что половое размножение стало анатомически привязано к репродукции, усиливая тем самым императив делиться генами при каждом жизненном цикле. Среди теоретиков процесса эволюции в течение десятилетий обсуждалась цель полового размножения. Но для обеспечения связи между полом и размножением может быть только одна мыслимая цель, и это обеспечение совместного использования генов путем эффективного блокирования сползания к бесполому способу размножения. Причина, по которой половое размножение стало предпосылкой для репродукции, заключается в том, что избирательное преимущество полового размножения достается только демону, а расходы несут только индивиды. Без существования такой тесной связи между полом и размножением половое размножение легко могло быть утрачено в результате эффективного действия механизма индивидуального отбора, а сообщество утратило бы свое разнообразие и способность адаптироваться к постоянно меняющимся условиям окружающей среды.

Таким образом, эволюция облигатного полового размножения обеспечивает предшественника для механизма, который, как полагает автор, несет ответственность за эволюцию плейотропии. Как половое размножение, так и старение приносят групповую выгоду и индивидуальные издержки. Оба процесса подвергаются опасности исчезновения до тех пор, пока они не защищены от быстрого и эффективного воздействия индивидуального отбора. Половое размножение защищено от действия индивидуального отбора путем разделения средств размножения между двумя индивидами таким образом, что для того чтобы произошло размножение, каждый индивид должен поделиться генами. Процесс старения защищен от влияния индивидуального отбора с помощью многочисленных и различных по характеру своего действия способов генетической плейотропии, связывающей продолжительность жизни с существенными затратами на приспособляемость.

Подобно половому размножению антагонистическая плейотропия представляет собой признак способности к эволюционированию, о

котором необходимо сказать, что он не обладает немедленным воздействием на приспособляемость организма, но который модулирует динамику естественного отбора в ходе эволюции. Эволюция способности к эволюционированию не соответствует стандартным моделям популяционной генетики [32], но тем не менее мы знаем, что она имеет место [33, 34]. В дополнение к половому размножению, к широко распространенным признакам способности к эволюционированию относятся различия в скоростях мутации, иерархическая структура генома, сохранение биоразнообразия, старение и собственно генетический код [33, 35, 36]. Принимаем мы или не приемлем предполагаемые механизмы отбора адаптации способности к эволюционированию, мы все равно должны принять сам факт, что способность к эволюционированию каким-то образом развилась.

### ЛОГИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПОПУЛЯЦИИ

Компьютерная модель эволюционного происхождения антагонистической плейотропии основывается на метапопуляции локальных субпопуляций, каждая из которых находится под управлением отложенной логистической динамики [25, 27, 37]. Логическое уравнение является наиболее предпочтительной моделью для описания поведения популяций при условии фиксированной несущей емкости (*carrying capacity*):

$$dx/dt = ax(x_{ss}-x).$$

Решения логистического дифференциального уравнения всегда устойчивы для популяции  $x$ , восстанавливающейся плавно и эффективно до стационарного уровня  $x_{ss}$ . Но в реальной действительности, обратная связь, касающаяся устойчивого стационарного уровня популяции, возникает не сразу. Для животных, в окружающей их среде всегда имеется источник пищи. В течение длительного периода времени источник пищи обновляется, однако на коротком промежутке времени источники пищи могут быть значительно истощены в результате неконтролируемого потребления. Пока еще можно найти пищу, размножение может происходить беспрепятственно, не обращая внимания на надвигающуюся нехватку. Популяция может продолжать превышать свой устойчивый уровень численности до тех пор, пока острая нехватка продовольствия не приведет к массовому вымиранию. Таким образом, доступность пищи

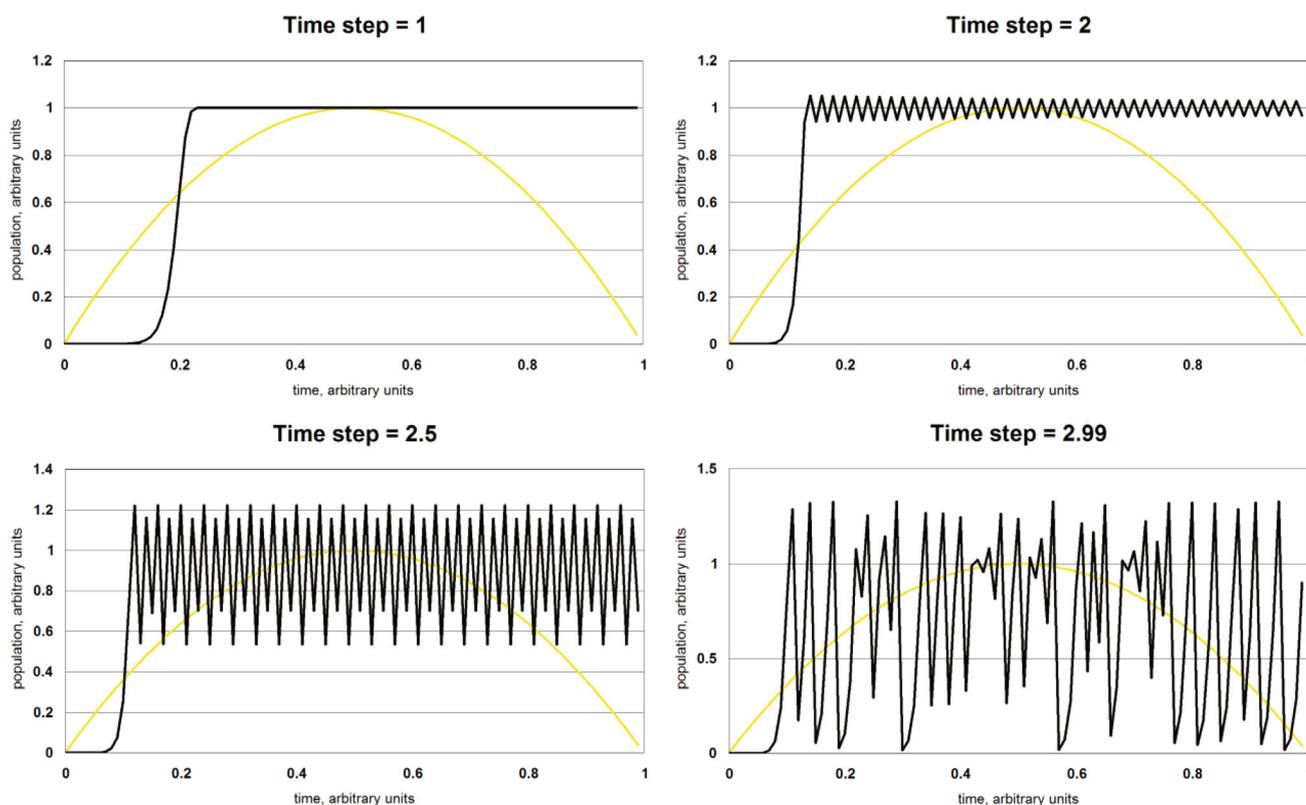
обеспечивает основу для логистической динамики популяции, при которой восстановительный член в уравнении обычно задерживается во времени. В отличие от дифференциальной формы логистического уравнения, решения логистического уравнения с временной задержкой могут быть либо стабильными, либо флуктуирующими, либо хаотичными.

На первых этапах развития теории хаоса, дифференциальное логистическое уравнение с дискретным временем было первым уравнением, которое было использовано для демонстрации хаотической динамики [38, 39]. Выбор между гладким поведением и колеблющимся или хаотичным поведением предсказывается параметром хаоса, определяемым как продукт дискретного временного шага  $\Delta t$  и (логарифмической) скорости роста численности популяции. Если величина параметра хаоса является незначительной, то происходит плавное восстановление численности популяции до ее стационарного уровня. Если этот параметр превышает значение 2, то наблюдаются некоторые колебания. Как только параметр хаоса достигает значения 3, то кривая численности популяции начинает

вести себя хаотически. При значениях  $>3$  численность популяции зашкаливает и затем она вымирает за один цикл. (рис. 1).

**Эвристическое поведение популяций с отложенной логистической обратной связью.** Значение задержки является параметром окружающей среды, не поддающимся генетическому контролю. Но скорость роста численности популяции зависит от плодовитости и продолжительности жизни, признаков, которые оба были выработаны в ходе эволюции. Мы ожидаем, что индивидуальный отбор будет способствовать повышению плодовитости и продолжительности жизни, создавая все большие скорости роста численности на уровне популяции. По мере того, как растет скорость повышения численности популяции, значение параметра хаоса приближается к 3, и локальная популяция разрушает сама себя.

В случае метапопуляции любое локальное вымирание будет носить временный характер, поскольку популяция может повторно занять место обитания, переместившись в него из другой территории, на которой не произошло вымирания. Территория, с которой переселяются



**Рис. 1.** Временной график дискретного логистического уравнения. По мере того, как приращение времени  $\Delta t$  превысит значение, равное примерно 2,5, поведение решения изменяется от периодического на хаотичный. С цветным вариантом рис. 1 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biohsm/>

основатели новой популяции вместо вымершей для повторного посева вымершего сайта, вероятно, будет иметь более низкую плодовитость и продолжительность жизни просто потому, что они не уничтожили сами себя. По мере того, как этот процесс вымирания и повторного зарождения повторяется, метапопуляция эволюционирует в сторону скорости роста вблизи порога хаоса. Динамика вымираний и повторных зарождений держит темпы роста под контролем, поэтому случаи вымирания стали нечастыми.

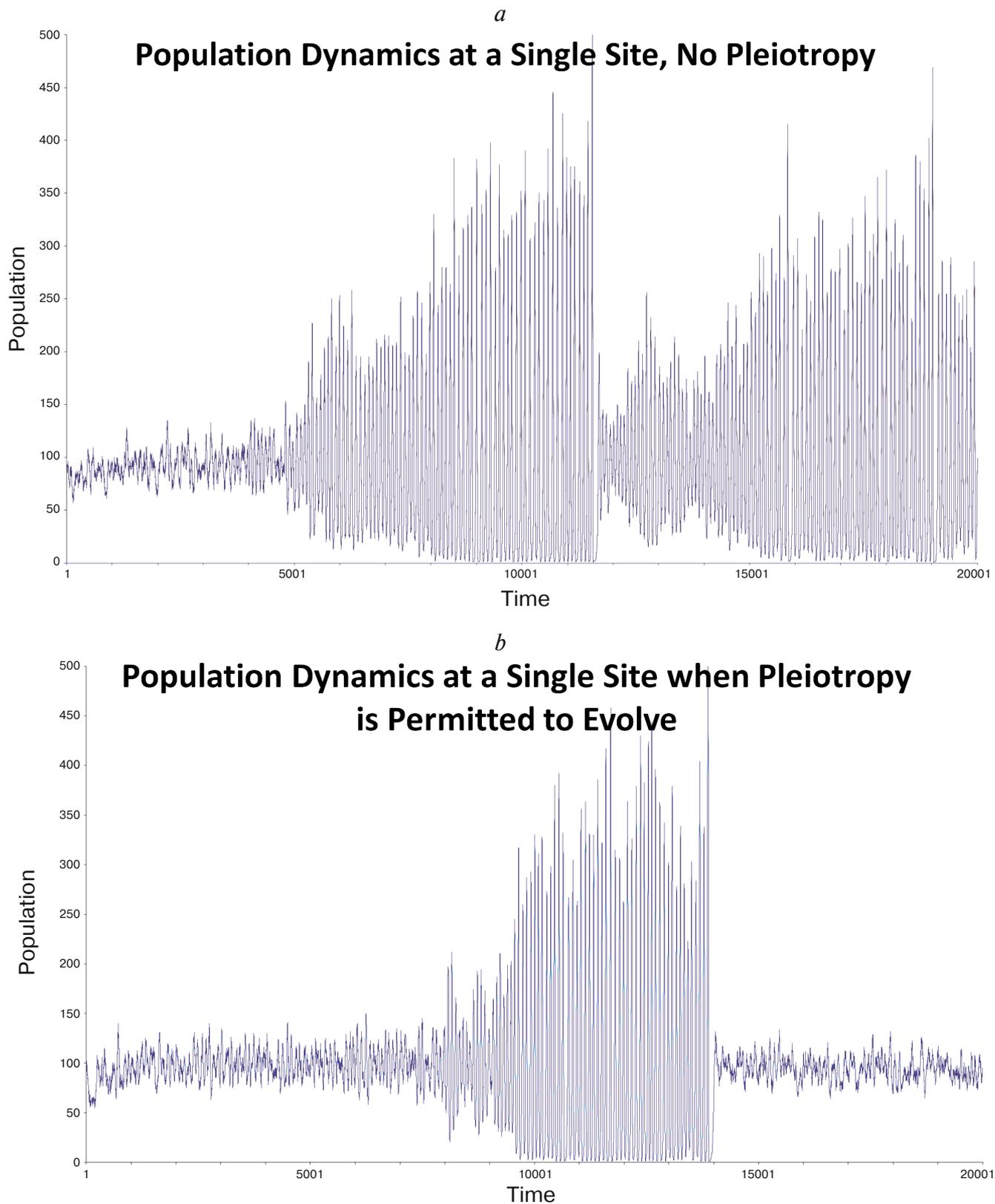
Конечно, индивидуальный отбор способствует как более долгой продолжительности жизни, так и более высокой рождаемости. Устойчивая чистая скорость роста, достаточно высокая для того, чтобы оправиться от падения численности популяции, и достаточно низкая чтобы избежать порога хаоса, может быть достигнута как в случае низкой плодовитости или короткой продолжительности жизни или при любом сочетании этих двух признаков. Поэтому, с точки зрения перспективы группового отбора, эти две стратегии конкурентно способны. Однако быстрее размножаться и быстрее умирать имеет преимущество на уровне индивидуально-группового отбора. В случае стабильной популяции хорошо известно, что стратегией победы здесь является тот, у кого более высокий параметр Мальтуса  $r$  [40], и это соответствует сочетанию высокой плодовитости и короткой продолжительности жизни.

В действительности, многие факторы оказывают влияние на оптимальное сочетание фактора продолжительности жизни и плодовитости, включая случайную смертность, родительскую заботу, стабильность факторов окружающей среды и физические ограничения. Не надо ожидать, что более короткая продолжительность жизни при более высокой плодовитости всегда может быть оптимальным сочетанием.

В соответствии с представленной в настоящей работе компьютерной моделью, на рис. 2 представлены два примера динамики популяции на отдельных участках. На рис. 2, *a*, можно видеть типичную прогрессию развившейся плейотропии. Продолжительность жизни и плодовитость были инициализированы с низкими значениями, и поэтому сначала рост численности популяции населения был медленным по сравнению с временем задержки. По мере увеличения плодовитости и продолжительности жизни динамика численности становится нестабильной. Начиная примерно с  $t = 5000$ , колебания численности популяции становятся экстремальными и часто приводят к вымиранию. (Популяции, чья численность падает до нуля, быстро возобновляются за счет переселен-

цев, и они снова постоянно возникают на графике.) Резко, примерно при времени  $= 12\ 000$ , одно возобновление роста численности популяции осуществляется агентом, эволюционировавшим для поддержания стабильного темпа роста, и в течение некоторого времени популяция временно стабильна. Однако вскоре индивидуальный отбор снова способствует тому, что повышается рождаемость и продолжительность жизни индивидов, и снова наступает этап глубокой цикличности. В глобальном масштабе метапопуляция выживает только потому, что отдельные участки не исчезают сразу, но очаги стабильности остаются редкими и временными. Для сравнения, на рис. 2, *b* показана типичная картина прогрессии в случае, когда плейотропии позволено развиваться. Начальное движение в сторону хаоса выглядит подобным образом, но медленнее. Популяция вступает в стадию глубокой цикличности. Затем, при значении  $t$ , примерно равным 14 000, одно из повторных возобновлений популяции происходит при участии агента, эволюционировавшего для обеспечения стабильной скорости роста. В это время стабильность популяции еще не нарушена благодаря развитию плейотропии. Скорость роста численности популяции дальше не растет, так как каждое увеличение плодовитости уравновешивается соответствующим снижением продолжительности жизни и *наоборот*. Впоследствии динамика популяции остается стабильной на протяжении многих тысяч временных шагов (с правого края рисунка, не показано).

**Динамика численности метапопуляции в представленной модели.** Я предположил [7] и другие исследователи согласились со мной [28], что динамика численности локальной популяции может быть быстрой [41], и локальные вымирания могут быть сильной и быстродействующей силой отбора [42], по эффективности сравнимой с индивидуальным отбором, но двигающейся в обратном направлении. Это обеспечивает основу для наиболее правдоподобного сценария для эволюции клеточного старения. Даже в случае отсутствия плейотропии (выше, рис. 2) рост рождаемости и продолжительности жизни сдерживается за счет постоянных непрекращающихся вымираний. Каждый раз, когда популяция сама себя обрекает на вымирание, она снова заселяется переселенцами с участка, который находится не очень далеко от самоубийственного пути ускоренного роста численности. Агент, повторно заселяющий участок, вероятно, будет иметь более низкую плодовитость и продолжительность жизни, чем бывшие (вымершие) его обитатели. Эта динамика, в целом, способствует поддержанию продолжительности



**Рис. 2.** Кривые роста численности популяции на сайте одной субпопуляции показывают основную динамику отбора внутри метапопуляции. *a* – Без плеiotропии; *b* – с плеiotропией.

С цветным вариантом рис. 2 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>

жизни и рождаемости под постоянным контролем, хотя и на уровнях, которые находятся чуть выше линии неустойчивости. Сам по себе каждый участок (сайт) нестабилен, но в глобальном масштабе метапопуляция может поддерживать себя бесконечно.

Когда опция развивающейся плейотропии была добавлена в модель, у индивидуальных участков появился ресурс для сдерживания их самоубийственного марша к более высоким темпам роста. Сайты, которые развивают связь между более высокой рождаемостью и более короткой продолжительностью жизни, могут избежать повторных рисков и исчезновения и оставаться стабильными в течение длительного времени. Если индивиды, у которых мутации, затрагивающие продолжительность жизни и фертильность, находятся в обратной зависимости, могут доминировать в местной популяции, то эта популяция может избежать опасности постоянного нахождения на грани хаоса. Преимущество стабильной популяции реализуется как большая вероятность того, что ее члены станут новыми основателями, которые повторно заселят участки, находившиеся в нестабильном состоянии вплоть до вымирания популяций.

## РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ

В случае широкого диапазона параметров плейотропия развивается до значений от  $-0,5$  до  $-0,7$ . Это относится к шкале, на которой  $0$  означает, что плодовитость и продолжительность жизни изменяются независимо друг от друга и между ними нет связи, а значение, равное  $-1$  означает существование четкой обратной корреляции. Знак минус означает, что более высокая продолжительность жизни связана с более низкой рождаемостью. Модель также допускает положительные значения плейотропии, что означает, что продолжительность жизни и рождаемость будут расти и падать параллельно.

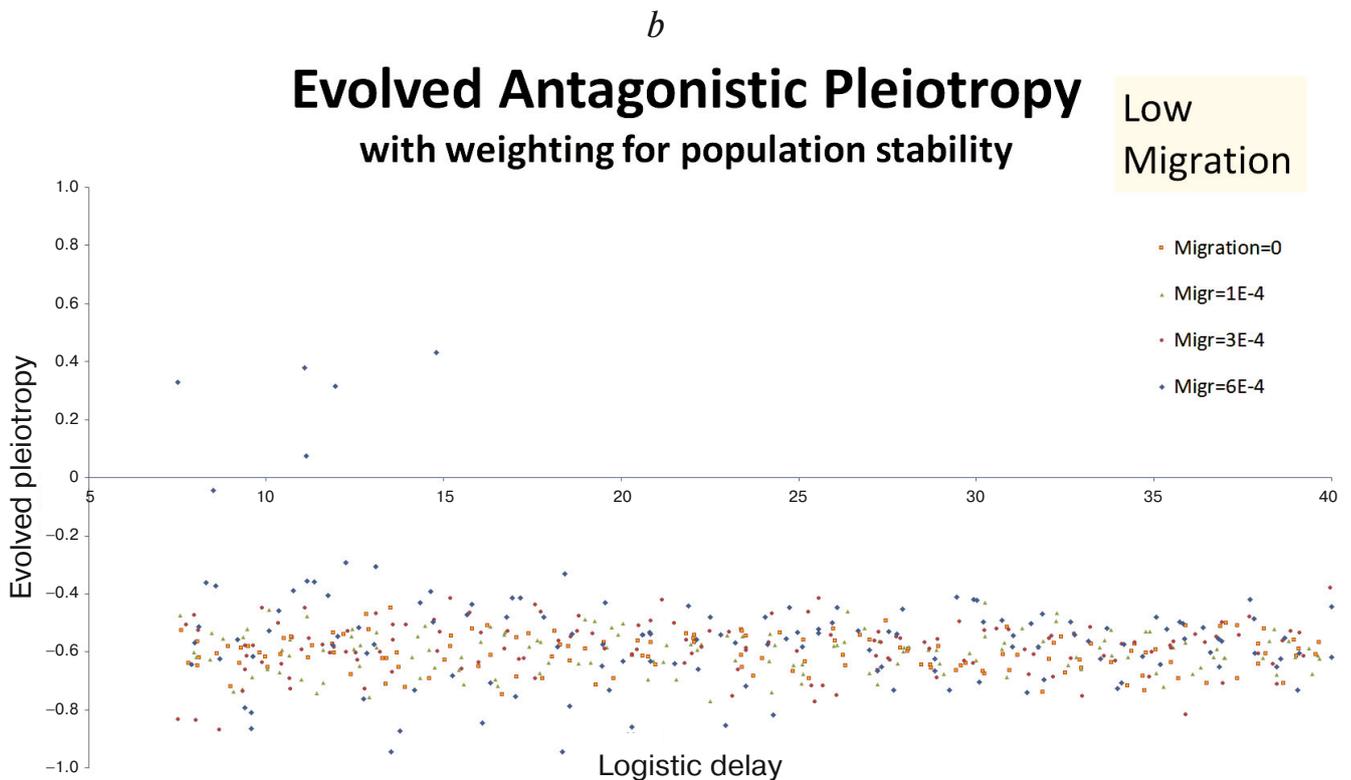
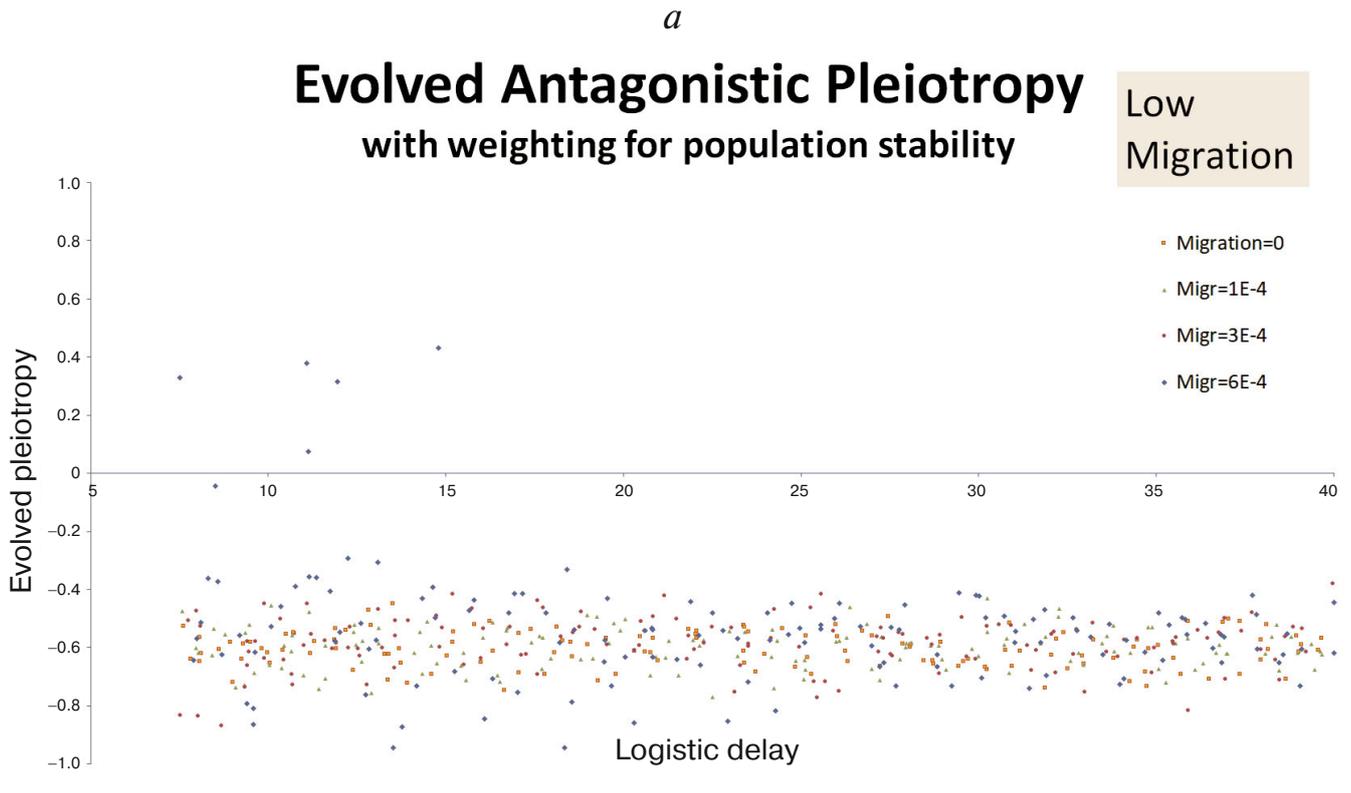
Результаты были записаны для диапазона параметра задержки: для пяти значений параметра миграции и двух способов отбора агента-основателя, который заселяет каждый участок после вымирания на нем предшественников, а именно: в варианте (a) индивид отбирается случайным образом из метапопуляции, и каждый индивид имеет равный вес. В варианте (b) предпочтительны сайты, которые менее изменчивы, и поэтому индивиды из стабильных сайтов имеют больше шансов на то, чтобы повторно заселить новый участок. Важность этого выбора очевидна, потому что только при распространении от участка к участку генотип может стать

преобладающим в метапопуляции. Вариант (a). Здесь, конечно, есть недооценка силы группового отбора, потому что это дает преимущество участкам, на которых происходит расцвет популяции много раз со стационарной устойчивой популяцией. В действительности, нужно время, чтобы найти новое место обитания, созревшее для ее колонизации, и популяция, которая расцветает и погибает, вряд ли будет успешно экспортироваться. В варианте (b) вероятно, есть переоценка силы группового отбора, потому что он обладает излишним весом в пользу стабильных участков в сравнении с нестабильными, которые могут иметь гораздо большие популяции для их перемещения.

При низких значениях миграции, плейотропия почти всегда развивается до значений между  $-0,5$  и  $-0,7$ . В случае более высоких значений миграции, развития плейотропии не происходит. Этого следовало ожидать, так как значительно высокие скорости миграции эффективно превращают метапопуляцию в унифицированную популяцию, и здесь имеет значение только индивидуальный отбор.

При очень высоких значениях миграции, оптимальна так называемая стратегия «расточительности»: сочетание высокой продолжительности жизни и высокой рождаемости приводит к большим короткоживущим пикам численности популяции, за которыми следует несколько циклов локальной экстинкции. Если эта стратегия захватывает достаточно много участков, она может поддерживать себя за счет постоянных повторных заселений. Стратегия расточительства развивается при положительных значениях параметра плейотропии, в противоположность антагонистической плейотропии. В варианте (a) стратегия расточительства работала достаточно хорошо для высоких значений параметра задержки, но очень редко проявлялась при низких значениях. В варианте (b) дела параметра расточительства шли почти всегда плохо. Отрицательная плейотропия (AP) развивалась в более, чем 95% запусков, но иногда случался выброс, в котором расточительная стратегия брала верх.

На рис. 3 представлены результаты медленной миграции: 3(a) — это повторное заселение участка случайным агентом (вариант (a)); 3(b) — это повторное заселение участка с алгоритмом, который дает больше веса мало изменчивым сайтам. Следует отметить, что оба результата почти всегда остаются в области эволюционировавшей отрицательной плейотропии. Но в варианте (a) «низкая миграция» означает  $0$  или  $1 \times 10^{-4}$ . В варианте (a) запуски программы со значением миграции, равным  $3 \times 10^{-4}$  и  $6 \times 10^{-4}$ , в обоих случаях приводили к развитию плейо-



**Рис. 3.** Результаты развития плеiotропии при низких значениях скорости миграции. *a* – Каждый агент имел равную возможность мигрировать; *b* – предпочтение в миграции и повторном заселении отдано более стабильным сайтам. С цветным вариантом рис. 3 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>

тропии при низких значениях параметра задержки, и затем переходили к отсутствию плейотропии или положительной плейотропии при более высоких значениях параметра задержки. В то же время в варианте (b) поведение «низкая миграция» продолжается при  $6 \times 10^{-4}$ , с несколькими выбросами только на уровне  $6 \times 10^{-4}$ .

На рис. 4 представлены результаты изучения высоких значений миграции. В варианте (a) антагонистическая плейотропия не развивалась. В варианте (b) антагонистическая плейотропия продолжает развиваться большинство времени при значении параметра миграции, равном  $9 \times 10^{-4}$ , и почти половину времени при значении, равном  $12 \times 10^{-4}$ .

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

Ориентированная на индивида модель содержит 100 сайтов, каждый из которых управляется отложенной логистической динамикой численности популяции с стационарным числом агентов популяции, равным 100. Логистическая задержка (измеряемая в временных шагах) является параметром модели. Агенты имели три подвергающихся эволюции гена:

– *ген продолжительности жизни*. Клеточное старение является шаговой функцией, и агент резко погибает при достижении им возраста в соответствии с генетически отведенным лимитом времени;

– *ген плодовитости*. Вероятность ( $0 < p < 1$ ) создания (мутированной) копии–клона на каждом временном шаге;

– *ген плейотропии*. Выражается в виде числа от  $-1$  до  $1$ , которое влияет на изменения генов фертильности и продолжительности жизни. Для значения плейотропия, равного 0, мутации, затрагивающие плодовитость и продолжительность жизни, независимы друг от друга. При значении параметра плейотропии, равном  $\pm 1$ , изменения плодовитости и продолжительности жизни тесно связаны друг с другом. Повышение рождаемости всегда приводит к пропорционально более высокой (более короткой) продолжительности жизни. В случае промежуточных значений параметра плейотропия, есть пропорциональная смесь сцепленных и независимых мутаций.

Во время каждого промежутка времени (временного шага):

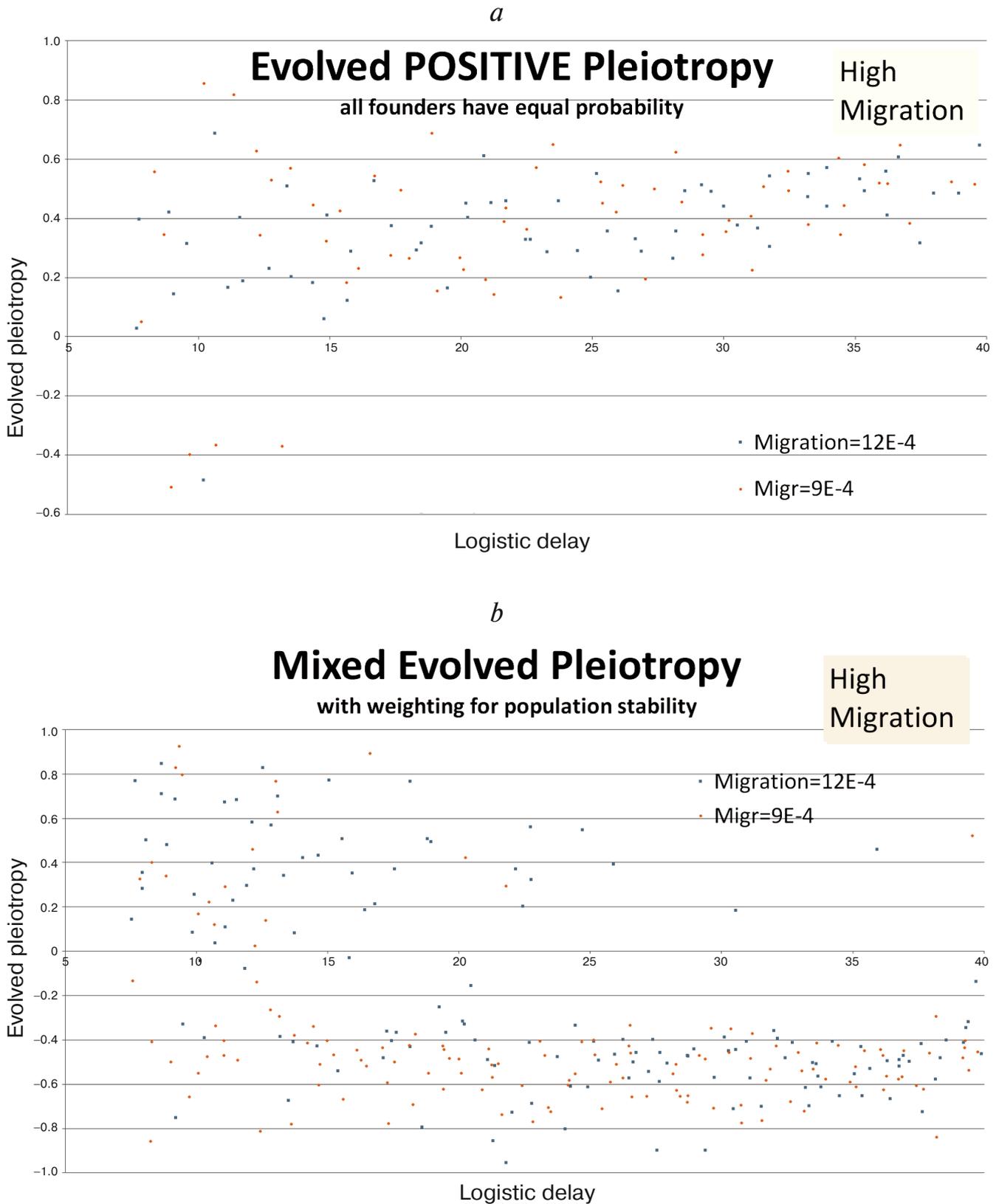
1) каждый агент может воспроизводиться в результате клонирования с вероятностью, которая определяется геном его фертильности. Гены потомства подвергаются небольшим, случайным и связанным друг с другом мутациям;

2) каждый агент должен погибнуть в пожилом возрасте, когда его возраст превысит продолжительность жизни, определенную соответствующим геном;

3) каждый агент может погибнуть в результате перенаселенности с вероятностью, которая пропорциональна сайту популяции, как он был равен времени  $D$  временного шагов в прошлом, где  $D$  равен задержке, параметру модели. (Более точно, вероятность равна [отложенная pop]/100\* [среднее значение фертильности]). 100 – это стационарная популяция, всегда одна и та же для всех сайтов и моментов времени. Фертильность Avg – это среднее значение фертильности для всех агентов, присутствующих на сайте. Эта формула предназначена для обозначения того, что на каждом сайте средняя для конкретного промежутка времени рождаемость равна скорости гибели популяции при значении, равном 100.

Когда численность популяции на сайте постоянно изменяется вплоть до ее исчезновения, то этот сайт заселяется одним случайным агентом с одного из оставшихся сайтов (A). В одном из вариантов агент–основатель выбирается с весовым коэффициентом для ресурса сайта. Предпочтительны те сайты, которые продержались дольше, не подвергаясь колебаниям численности популяции до ее исчезновения (B). Обоснование этой функции заключается в том, что ради эффективности производимых вычислений мы немедленно повторно заселяем освобожденный сайт. Однако на самом деле этот процесс является стохастическим и требует времени, отдавая предпочтение тем сайтам, которые длятся некоторое время.

Необязательно, но есть вероятность (для каждого сайта в каждом временном шаге) для случайной миграции индивидов из другого сайта. Мигрирующий агент также может быть выбран случайным образом или, как указано выше, он может быть выбран с весовым коэффициентом, который предпочитает участки, которые просуществовали дольше. Скорость миграции является одним из параметров, влияющих на относительную силу группового и индивидуального отбора. Каждый запуск программы был инициализирован для 25 000 временных шагов, чтобы позволить фертильности, продолжительности жизни и плейотропии развиваться мимо точки, где начальные условия были потеряны из памяти системы. Эта сложная система с непредсказуемым поведением, поэтому она в реальности не достигает стационарного состояния в течение этих временных рамок или вообще когда-либо. После 25 000 временных шагов система начинает усредняться по трем разным времен-



**Рис. 4.** Результаты развития плеiotропии при высоких скоростях миграции. *a* – Каждый агент имел равную возможность мигрировать; *b* – предпочтение в вопросе миграции и повторного заселения было дано более стабильным сайтам. С цветным вариантом рис. 4 можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biokhsm/>

ным шкалам. После того, как три средних значения согласуются, обычно это достигается через 40 000–50 000 временных шагов, операция заканчивается и происходит запись результатов.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В то время, когда в 1957 г. Вильямс [1] выдвинул теорию старения, основанную на антагонистической плейотропии, его представления о генетике соответствовали классической парадигме Менделя [43]. Естественно было предположить, по аналогии с человеческими машинами, что гены обычно соответствуют признакам, и множественные функции для одного гена были исключением из правила. Теперь же мы знаем, что биологические организмы устроены не так, как человек, и что множественные перекрывающиеся функции гена являются правилом, а не исключением. Мы не должны удивляться тому, что гены, регулирующие продолжительность жизни, имеют другие функции, потому что большинство генов имеют более одной функции. Что удивительно, несмотря на высокую стоимость процесса клеточного старения в дикой природе [4], эволюция оказалась неспособна обойти плейотропию путем разделения выгоды от платы. С точки зрения других компонентов приспособленности организма, сила в одной области не влечет за собой необходимых затрат в другой. Мы не ожидаем, что животные, которые могут летать, должны иметь ухудшенное зрение, или что животные с острым обонянием должны платить цену в виде уменьшения скорости передвижения или физической силы. Я предполагаю, что может быть адаптивное значение для поддержания антагонистической связи между более высокой фертильностью и более короткой продолжительностью жизни.

Традиционно, каждый раз плейотропия наблюдается в случае с геном, который влияет на продолжительность жизни. Этот факт был интерпретирован как подтверждение теории Вильямса и теории плейотропии. Однако мы уже видели, что плейотропия может быть навязана в качестве предварительного условия или же она может эволюционировать постфактум. Она может быть обязательной или она может быть необязательной. Теория Вильямса применима к навязанной, обязательной плейотропии. Если плейотропия эволюционирует, т.е. естественный отбор проходит в пользу плейотропии, тогда это имеет совсем другое значение. Выявленные примеры эволюционирующей плейотропии должны быть интерпретированы не как поддержка теорий антагонистической плейотропии

старения, а как свидетельство в пользу теорий запрограммированного старения, в которых оно имеет адаптивное значение на популяционном уровне.

В действительности, в соответствии с нашими результатами, плейотропия иногда существует, иногда нет. В некоторых запусках нашей программы побеждает стратегия расточительности. В то же время в действительности стратегия расточительности ограничивается микроорганизмами, за редкими, но впечатляющими исключениями, вроде нашествия саранчи [44], кроликов в Австралии [45] или других инвазивных видов [46].

Когда мы наблюдаем плейотропию, можем ли мы определить, является ли она навязанной или развитой? Автор утверждает, что навязанная плейотропия неизбежна. Это полезный признак, который логически подразумевает долгосрочную деградацию. Можно привести ряд часто упоминаемых примеров проявления плейотропии у человека:

- некоторые гены имеют важное значение для развития организма. Однако они не могут быть выключены полностью или выключены в конце жизни с последствиями, которые ускоряют старение. В их число входит mTOR [47] и некоторые стероидные гормоны. Самым печально известным примером является фолликул-стимулирующий гормон (FSH), содержание которого после наступления менопаузы повышается без видимой цели, кроме увеличения риска сердечного приступа у женщин [48]. Все эти факторы, которые находятся под эпигенетическим контролем, являются примерами устранимой плейотропии;

- инсулин и инсулиноподобный фактор роста (IGF)-зависимая передача сигнала необходима для роста и развития. В то же время она также повышает риск возникновения рака и способствует сокращению продолжительности жизни [49]. Как и в случае с TOR, это, кажется, можно лучше объяснить эпигенетическим программированием, чем неизбежным компромиссом;

- воспаление представляет собой первую линию обороны организма против микробов и основное средство для деградации поврежденной ткани. Тем не менее, воспаление является наиболее изученным механизмом, который ускоряет старение и увеличивает риск всех заболеваний в пожилом возрасте. Ассоциированное со старением воспаление может быть интерпретировано как плейотропное следствие воспаления [50], но воспаление никак не влияет на старение в течение первых десятилетий жизни. Таким образом, это можно было бы также рассматривать

как тело, использующее механизм самозащиты для его применения саморазрушения в конце жизни;

- недавно паттерны метилирования, ассоциированные с ускоренным старением, были также ассоциированы с экспрессией теломеры, которая поддерживает клетки в юношеском состоянии [51]. По-видимому, нет никакой логической причины, по которой эти две функции должны быть связаны, поэтому это кандидат, который следует понимать как пример эволюционирующей плейотропии.

Эти и другие примеры были рассмотрены Leroi et al. [8], которые задаются вопросом, почему в биологии животных было выявлено так мало примеров антагонистической плейотропии. Однако они не ставят под сомнение фундаментальные основы этой теории, суть которых

заключается в том, что старение вызвано неизбежными компромиссами.

Навязанная антагонистическая плейотропия — это объяснение тому, почему был выработан механизм старения, несмотря на его цену для индивида. Развившаяся антагонистическая плейотропия — это защитный признак, групповая адаптация, которая была выстроена поверх более ранней адаптации самого процесса клеточного старения.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** В данном обзоре отсутствуют исследования, в которых в качестве экспериментальных моделей были использованы люди или животные.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Williams, G. (1957) Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence, *Evolution*, **11**, 398–411.
- Rose, M. (1991) *Evolutionary biology of aging*. Oxford University Press, Oxford, England.
- Promislow, D.E. (1991) Senescence in natural populations of mammals: a comparative study, *Evolution*, **45**, 1869–1887.
- Ricklefs, R. (1998) Evolutionary theories of aging: confirmation of a fundamental prediction, with implications for the genetic basis and evolution of life span, *Am. Nat.*, **52**, 24–44.
- Bonduriansky, R., and Brassil, C.E. (2002) Senescence: rapid and costly ageing in wild male flies, *Nature*, **420**, 377.
- Guarente, L., and Kenyon, C. (2000) Genetic pathways that regulate ageing in model organisms, *Nature*, **408**, 255–262.
- Mitteldorf, J. (2016) *Ageing is a group-selected adaptation: theory, evidence, and medical implications*. CRC Press.
- Leroi, A.M., Bartke, A., De Benedictis, G., Franceschi, C., Garther, A., Gonos, E.S., and Fedes, M.E. (2005) What evidence is there for the existence of individual genes with antagonistic pleiotropic effects? *Mech. Ageing Dev.*, **126**, 421–429.
- Stearns, S.C. (1992) *The evolution of life histories*. Oxford University Press, Oxford, New York, p. 249.
- Arantes-Oliveira, N., Berman, J.R., and Kenyon, C. (2003) Healthy animals with extreme longevity, *Science*, **302**, 611.
- Le Bourg, E. (2001) A mini-review of the evolutionary theories of aging. Is it the time to accept them? *Dem. Res.*, **4**, 1–28.
- Bassar, R.D., Ferriere, R., López-Sepulcre, A., Marshall, M.C., Travis, J., Pringle, C.M., and Reznick, D.N. (2012) Direct and indirect ecosystem effects of evolutionary adaptation in the *Trinidadian guppy* (*Poecilia reticulata*), *Am. Nat.*, **180**, 167–185.
- Reznick, D., Nunney, L., and Tessier, A. (2000) Big houses, big cars, superfleas and the costs of reproduction, *Trends Ecol. Evol.*, **15**, 421–425.
- Selman, C., Tuller, J.M.A., and Wieser, D. (2009) Ribosomal protein S6 kinase 1 signaling regulates mammalian life span, *Science*, **326**, 140–144.
- Spitze, K. (1991) Chaoborus predation and life history evolution in *Daphnia pulex*: temporal pattern of population diversity, fitness, and mean life history, *Evolution*, **45**, 82–92.
- Williams, P.D., Day, N., Fletcher, Q., and Rowe, L. (2006) The shaping of senescence in the wild, *Trends Ecol. Evol.*, **21**, 458–463.
- Williams, G. (1966) *Adaptation and natural selection*. Princeton University Press.
- Finch, C.E. (1990) *Longevity, senescence and the genome*. University of Chicago Press, Chicago.
- Jasienska, G. (2017) *Costs of reproduction, health, and life span in women, in the Arc of life: evolution and health across the life course* (Jasienska, G., Sherry, D.S., and Holmes, D.J., eds.) Springer New York, New York, NY, p. 159–176.
- Gavrilova, N.S., Gavrilov, L.A., Semyonova, V.G., and Evdokushkina, G.N. (2004) Does exceptional human longevity come with a high cost of infertility? Testing the evolutionary theories of aging, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1019**, 513–517.
- Mitteldorf, J. (2010) Female fertility and longevity, *Age (Dordr.)*, **32**, 79–84, doi: 10.1007/s11357-009-9116-1.
- Longo, V.D., Mitteldorf, J., and Skulachev, V.P. (2005) Programmed and altruistic ageing, *Nat. Rev. Genet.*, **6**, 866–872.
- Kirkwood, A., Thomas, B.L., and Melov, S. (2011) On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history, *Curr. Biol.*, **21**, 701–707.
- Libertini, G. (2015) Non-programmed versus programmed aging paradigm, *Curr. Aging Sci.*, **8**, 56–68.
- Mitteldorf, J., and Goodnight, C. (2012) Post-reproductive life span and demographic stability, *Oikos*, **121**, 1370–1378.
- Hardin, G. (1968) The tragedy of the commons, *Science*, **162**, 1243–1248.
- Mitteldorf, J. (2006) Chaotic population dynamics and the evolution of aging: proposing a demographic theory of senescence, *Evol. Ecol. Res.*, **8**, 561–574.
- Galván, I., and Møller, A.P. (2018) Dispersal capacity explains the evolution of lifespan variability, *Ecol. Evol.*, **8**, 4949–4957.
- Clark, W.R. (1998) *Sex and the origins of death*. Oxford University Press, Oxford.
- Mitteldorf, J., and Barja, G. (2019) The evolutionary origin of cell senescence in ciliates. Forthcoming? (in press)

31. Bell, G. (1982) *The masterpiece of nature: the evolution and genetics of sexuality*. University of California Press, Berkeley.
32. Smith, J.M. (1989) *Evolutionary genetics*. Oxford University Press, New York.
33. Wagner, G.P., and Altenberg, L. (1996) Complex adaptations and the evolution of evolvability, *Evolution*, **50**, 967–976.
34. Pigliucci, M. (2008) Is evolvability evolvable? *Nat. Rev. Genet.*, **9**, 75.
35. Kirschner, M., and Gerhart, J. (1998) Evolvability, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 8420–8427.
36. Pepper, J.W. (2003) The evolution of evolvability in genetic linkage patterns, *Biosystems*, **69**, 115–126.
37. Trubitsyn, A. (2006) Evolutionary mechanisms of species-specific lifespan, *Adv. Gerontol.*, **19**, 13–24.
38. May, R.M. (1974) Biological populations with nonoverlapping generations: stable points, stable cycles, and chaos, *Science*, **186**, 645–647.
39. Mandelbrot, B.B. (1983) *The fractal geometry of nature*, W.H. Freeman & Co., New York, p. 173.
40. Leroi, A., Chippindale, A.K., and Rose, M.R. (1994) Long-term evolution of a genetic life-history trade-off in *Drosophila*: the role of genotype-by-environment interaction, *Evolution*, **48**, 1244–1257.
41. Turcotte, M.M., Reznick, D.N., and Hare, J.D. (2011) The impact of rapid evolution on population dynamics in the wild: experimental test of eco-evolutionary dynamics, *Ecol. Lett.*, **14**, 1084–1092.
42. Carroll, S.B. (2005) *Endless forms most beautiful: the new science of evo devo and the making of the animal kingdom*. W.W. Norton & Company.
43. Bateson, W., and Mendel, G. (1913) *Mendel's principles of heredity*. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
44. Lockwood, J.A., and Debrey, L.D. (1990) A solution for the sudden and unexplained extinction of the rocky mountain grasshopper (Orthoptera: Acrididae), *Environ. Entomol.*, **19**, 1194–1205.
45. Stead, D.G. (1935) *The rabbit in Australia*. Winn, Sydney.
46. Human, K.G., and Gordon, D.M. (1997) Effects of argentine ants on invertebrate biodiversity in Northern California, *Conserv. Biol.*, **11**, 1242–1248.
47. Blagosklonny, M.V., and Hall, M.N. (2009) Growth and aging: a common molecular mechanism, *Aging (Albany NY)*, **1**, 357–362.
48. Chu, M.C., Rath, K.M., Huie, J., and Taylor, H.S. (2003) Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk, *Hum. Reprod.*, **18**, 1570–1573.
49. Sonntag, W.E., Lynch, C., Thornton, P., Khan, A., Bennett, S., and Ingram, R. (1999) Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals, *J. Gerontol. Ser. A: Biol. Sci. Med. Sci.*, **54**, 521–538.
50. Franceschi, C., and Campisi, J. (2014) Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated disease, *J. Gerontol. Ser. A: Biol. Sci. Med. Sci.*, **69**, 4–9.
51. Lu, A.T., Xue, L., Salfati, E.L., Chen, B.H., Ferrucci, L., Levy, D., McRae, A.F., Marione, R.E., and Visscher, P.M. (2018) GWAS of epigenetic aging rates in blood reveals a critical role for tert, *Nat. Commun.*, **9**, 387.

## WHAT IS ANTAGONISTIC PLEIOTROPY?

### Review

J. Mitteldorf<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA; E-mail: aging.advice@gmail.com

<sup>2</sup> National Institute for Biological Sciences, Beijing, China

Received July 5, 2019

Revised September 19, 2019

Accepted September 19, 2019

Biological aging has been observed to be genetically associated with enhancement of fertility or survivability early in life. This has been interpreted as corroboration for the prevailing theory for evolution of aging, called Antagonistic Pleiotropy (AP). The present article offers an alternative explanation for observed pleiotropy, in which pleiotropy is an adaptation in its own right, rather than a physical precondition of biological evolution. The AP evolutionary theory was first proposed 60 years ago by George Williams. Its premise is that the same genes that offer individual benefits early in life have unavoidable pleiotropic effects that cause senescence later in life. A major strength of AP theory is that it explains selection of a trait that is detrimental to individual fitness (aging) without reference to collective benefit (group selection). A weakness of the theory is that the tradeoffs do not appear to be unavoidable; there are known examples of mutations that lead to longer lifespan without apparent cost. The fact that wild types of these genes cause senescence without offering concomitant individual benefit seems to be evidence for another selective mechanism, dependent on a fitness benefit of aging which can only be collective, not individual. Since AP theory's early acceptance, plausible mechanisms of multilevel selection have been proposed, in which aging emerges as a communal adaptation. In the context of adaptive theories of aging, the question arises: why does antagonistic pleiotropy persist in nature if it is avoidable? I propose herein that natural selection may actually favor pleiotropy as an evolved adaptation. This is because the combination of high fertility and long lifespan is a temptation for individuals, but a danger for the stability of populations. Predator populations that grow faster than their prey can recover risk chaotic population dynamics, leading to extinction. Once a sustainable mix of fertility and longevity has been established by multilevel natural selection, pleiotropy can help to assure that it is not lost. The population is free to shift from (high fertility/short lifespan) to (lower fertility/longer lifespan) as varying environmental conditions demand, without risking population overshoot and collapse. I describe herein experiments with an individual-based computer simulation in which pleiotropy evolves as a group-selected adaptation under a range of assumptions and in a broad swath of parameter space.

**Keywords:** aging, senescence, programmed aging, antagonistic pleiotropy, group selection, multilevel selection