

ПЕРКОЛЯЦИОННАЯ РЕШЕТКА ЕСТЕСТВЕННОГО ОТБОРА КАК КОММУТАТОР ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ И СЛУЧАЙНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПОТОКЕ МУТАЦИЙ

© 2020 г. А.Я. Гараева, А.Э. Сидорова, Н.Т. Левашова, В.А. Твердислов

Физический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1/2

E-mail: sky314bone@mail.ru

Поступила в редакцию 28.12.2019 г.

После доработки 28.12.2019 г.

Принята к публикации 10.02.2020 г.

Рассмотрены основные модели мутационных процессов в ходе отбора и дрейфа. Представлена принципиально новая модель протекания мутаций через перколяционную решетку отбора на популяционном уровне. 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 элемент случайности в процесс закрепления новых мутаций в потоках мутаций. Получены режимы закрепления мутаций в зависимости от соотношения размера кластера носителей мутаций к общему размеру популяции, коэффициентов отбора и дрейфа в чередующихся поколениях на популяционном уровне. Определен нижний порог перколяционной решетки отбора как доля новых мутаций, зафиксированных под воздействием детерминированных процессов отбора для минимально воспроизводящей численности кластера.

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

DOI: 10.31857/S0006302920030229

Моделирование мутационных процессов в ходе отбора и дрейфа, как правило, базируется на анализе однотипных мутаций [1, 2] и в основном положительных [1, 3–6]. Снижению вероятности фиксации полезных мутаций способствуют взаимодействия между мутациями. Так, взаимодействия отрицательных мутаций [7] может нивелировать эффект положительных мутаций [1, 4, 8], а взаимодействия между полезными мутациями могут приводить к замедлению процесса адаптации и снижению усредненного эффекта полезных мутаций [9]. В целом клonalная интерференция между мутациями возможна между мутациями с различной направленностью [10], и ее вероятность увеличивается при увеличении численности популяции и частоты мутаций [11]. Распределение полезных мутаций в ряде работ связывается с эффектами плейотропности [12, 13], Хилла–Робертсона [14], «храповика Мюллера» [15], обратных мутаций [16], эпистаза (так, в популяциях с половым отбором эпистаз может способствовать или не способствовать рекомбинации [17–20]), которые при определенных условиях способствуют ускорению или замедлению

фиксации благоприятных мутаций. Новые мутации чаще возникают на клonalном фоне, и клonalное доминирование дает мутациям преимущество, особенно если оно сохраняется в течение длительного времени [21, 22]. Но, как показано Н.В. Тимофеевым-Ресовским [23], возможна фиксация единичной мутации с большим положительным эффектом, если она затрагивает ключевую функцию и поддержана ранее закрепившимися мутациями — принцип усиления. Адаптации могут способствовать как единичные положительные мутации с большим эффектом, так и множественные положительные мутации с небольшим эффектом, которые встречаются чаще, чем единичные мутации с большим эффектом и способны подавлять фиксацию мутаций с большим эффектом [11, 24, 25]. В первом случае речь идет об узкоспециализированных положительных мутациях, которые способны вытеснять менее полезные мутации [9, 26]. Однако необходимо учитывать, что узкоспециализированные положительные мутации с большим эффектом являются «удачными» на небольшом временном интервале, в отличие от широких адаптаций (ре-

зультата взаимодействия спектра мутаций) — более важных для процесса видообразования.

Многие модели мутаций с одинаковым эффектом рассматривают приспособленность как бегущую волну с постоянной скоростью (в соответствии с уравнением Фишера—Колмогорова—Петровского—Пискунова) [4, 16, 27–29], где в области действия отбора применяются детерминистические законы, а в области генетического дрейфа — законы случайных чисел [28, 30]. Модель бегущей волны также адекватно описывает обратные и компенсирующие мутации [27, 31] (в случае обратных или компенсирующих мутаций волна может двигаться либо вправо — храповик, либо влево — реверсия [16]), промежуточную область в профиле волны, определяемую параметрами отбора и дрейфа [16, 28], «стохастический порог» [11, 28, 32], стохастический скачок в «пространстве пригодности» [33] и динамику смещения приспособленности [28, 34], где приспособленность может контролироваться мутациями с достаточно слабым эффектом [33].

В ряде волновых моделей [35–37] рассматривается влияние на мутационный процесс «мутатора» и «антимутатора», наличие которых при определенных условиях может способствовать вероятности появления новой мутации [38, 39]. Вероятность фиксации аллеля определяется размером популяции, параметрами среды, клональной интерференцией, частотой «полезных» и «вредных» мутаций, а также «мутатора» и «антимутатора». В целом, естественный отбор способствует стабильной частоте мутаций в популяции, поэтому аллели «мутатора» и «антимутатора», частота которых больше стабильной частоты, как правило, не поддерживаются отбором [35]. Однако понимание механизмов действия «мутатора» и «антимутатора» в настоящее время остается неполным.

В значительной степени вероятность фиксации мутаций зависит от спектра ранее закрепившихся мутаций. Так, полезные мутации способны создавать блоки с вредными и нейтральными мутациями в других локусах, что способствует генетической дисперсии и увеличению частоты рекомбинации [40–43]. Поэтому эффект новых мутаций зависит от спектра ранее закрепившихся, а последовательность мутаций и их закрепление определяют «вектор отбора» после прохождения точки бифуркации — «критической» точки видообразования. С физической точки зрения мы имеем дело с кинетической необратимостью.

Естественный отбор можно сравнить с явлением перколяции [44], где перколяционный фильтр — составляющий физический инструмент отбора оптимальных вариантов в эволюционном потоке мутаций. Параметры структуры, через которую протекает поток подвижной среды, и поро-

га перколяции, определяемого долей занятых узлов, при которой возникает перколяционный кластер, — связанные элементы в модели протекания [45]. Перколяции могут наблюдаться в системах, состоящих из большого числа подобных элементов, если такие связанные элементы распределенных систем находятся подобно триггеру в одном из двух состояний — устойчивости и неустойчивости. В отсутствие детерминированных механизмов сеть неустойчивых перколяций стохастична и не может обеспечить устойчивое развитие системы, поэтому неустойчивые траектории мутационного процесса отфильтровываются отбором. Устойчивые (коррелированные) перколяции составляют траекторию эволюции вида или популяции. Выход популяции/вида на устойчивую траекторию эволюции — это динамическое единство генетического и популяционного уровней, связанных обратными связями [44]. По существу, естественный отбор определяет свойства протекания перколяционной решетки, т.е. определяет закономерность прохождения новых мутаций в зависимости от спектра мутаций, ранее зафиксированных в популяции. Давление для потока создает пул мутаций, аналогично давлению газа или жидкости через перколяционный фильтр, и в результате отбора-фильтра происходит выборка и фиксация мутаций. Иными словами, при наличии устойчивых (коррелированных) мутаций формируется устойчивая траектория эволюции.

Аналогично перколяциям (случайным и скоррелированным [45, 47–49]), мутационный процесс носит детерминированный (определяется генотипом и фенотипом в ходе отбора) и случайный характер (генетический дрейф), а выбор траектории развития на популяционном уровне зависит от спектра ранее закрепившихся «разрешающих» и «запрещающих» мутаций [50].

МОДЕЛЬ ПЕРКОЛЯЦИОННОЙ РЕШЕТКИ ОТБОРА В ПОТОКЕ МУТАЦИЙ ПОД УПРАВЛЕНИЕМ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ И СЛУЧАЙНЫХ ПРОЦЕССОВ

В модели на популяционном уровне мутации рассматриваются вне зависимости от их направленности, так как вектор их направленности определяется их адаптивной пользой на кратком временном интервале и в дальнейшем, в зависимости от условий среды, может изменить знак. Узлы в перколяционной решетке (особи в популяции) работают как триггерная вентильная система в потоках мутаций, где особи — носители и преобразователи мутаций. Триггерные свойства ячейки (узла) как вентиля определяют детерминированную компоненту закрепления новых мутаций, а взаимодействие мутаций в чередѣ поко-

лений и случайные процессы дрейфа определяют коллективное поведение узлов и связей (мутаций) в пространстве перколяционной решетки.

В модели мутации (флуктуации) являются источником, обеспечивающим качественный переход популяции на новую ступень иерархической структуры видообразования. Самоорганизация в иерархических структурах видообразования поддерживается системой взаимодействий на горизонтальных уровнях. По мере накопления малых флуктуаций (мутаций) и формирования связей между мутациями, малые флуктуации преобразуются в гигантские, и система переходит на новый уровень — обретает новую структуру с новыми функциями. Поэтому формирование нового вида можно рассматривать как трехуровневый процесс. На первом уровне постоянного белого шума за счет наличия многочисленных случайных процессов процесс определяется точечными взаимодействиями особей — носителей мутаций. На этом уровне мутации для единичных особей могут являться обратимыми, но при наличии достаточного количества носителей новой мутации происходит формирование кластеров носителей мутаций. На втором уровне имеет место локальное взаимодействие кластеров, и начинаются специализация и дифференциация, которые получают завершение при образовании вида. На этом уровне взаимодействия кластеров также имеют место малые флуктуации, но конечный результат в значительной степени определяется детерминированными процессами. Переход со второго на третий уровень является точкой бифуркации: возможно формирование нового вида или элиминация носителей мутации. На третьем уровне взаимодействия между популяциями новая гигантская флуктуация связана с формированием новой структуры — нового вида. Это элементарный про-

цесс возникновения сложных структур с новыми параметрами из относительно простых элементов [51].

В модели для n поколений приняты следующие исходные характеристики.

Популяция — неоднородная среда, обладающая набором запрещающих, разрешающих и новых мутаций.

Рассматриваются мутации: новые мутации (M_C), закрепившиеся ранее мутации — запрещающие (M_R) и разрешающие (M_B) вне зависимости от их направленности.

В отличие от ранее рассмотренной модели [52] в данной случае популяция состоит из N особей, Ne — размер кластера носителей мутаций (запрещающих, разрешающих и новых) в долях от N , $N - Ne$ — количество особей-немутантов. В среднем минимальная величина размера кластера Ne составляет 30% от общей численности популяции [53], а максимальная величина варьирует в диапазоне 60–85% от общего числа особей в популяции [54]. Принимаем $0.3 < Ne < 0.80$.

Минимальное количество поколений n , необходимое для закрепления мутации, принимаем равным 10. Согласно работам [55, 56], вероятность фиксации мутаций в поколениях n сначала возрастает до $n = 10$, а затем мутации, лежащие в полосе $\pm 10\%$, ведут себя почти нейтрально, поэтому можно считать, что минимальное количество поколений, необходимое для закрепления мутации на втором популяционном уровне, равно 10. В случае фиксации мутации в течение 10 поколений она считается закрепившейся.

Скорость изменения общей численности популяции N равна

$$\frac{dN}{dn} = -r_1(N - Ne) + r_2(N - Ne) - r_3Ne + r_4Ne, \quad (1)$$

где r_1 — константа скорости смертности немутантов, r_2 — константа скорости рождаемости немутантов, r_3 — константа скорости смертности мутантов, r_4 — константа скорости рождаемости мутантов. Скорость изменения

Ne зависит только от скорости смерти и рождения мутантов:

$$\frac{dNe}{dn} = -r_3Ne + r_4Ne. \quad (2)$$

В каждом поколении изменение численности популяции равно

$$\Delta N = (N_n - N_{n-1}) = -r_1(N_{n-1} - Ne_{n-1}) + r_2(N_{n-1} - Ne_{n-1}) - r_3Ne_{n-1} + r_4Ne_{n-1}.$$

Следовательно, численность популяции в поколении n равна

$$N_n = -r_1(N_{n-1} - Ne_{n-1}) + r_2(N_{n-1} - Ne_{n-1}) - r_3Ne_{n-1} + r_4Ne_{n-1} + N_{n-1}. \quad (3)$$

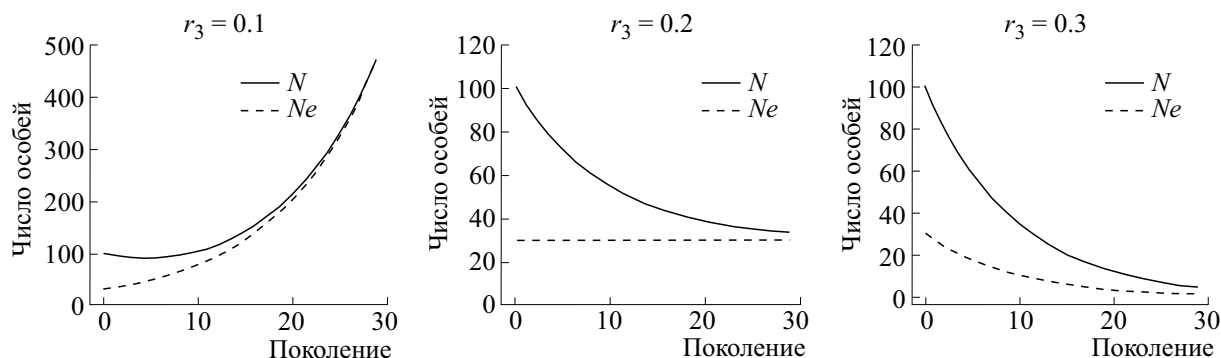


Рис. 1. График зависимости числа особей в популяции (N) и мутантов (Ne) от поколений при различных значениях констант рождаемости и смертности мутантов и немутантов: (а) $r_3 < r_4$, $r_1 > r_2$; (б) $r_3 = r_1$, $r_1 > r_2$; (в) $r_3 > r_1$, $r_1 > r_2$.

Для части популяции, имеющей мутацию, имеем:

$$\Delta Ne = (Ne_n - Ne_{n-1}) = -r_3 Ne_{n-1} + r_4 Ne_{n-1},$$

$$Ne_n = -r_3 Ne_{n-1} + r_4 Ne_{n-1} + Ne_{n-1}.$$

Рассмотрим зависимость числа особей в совокупной популяции N и мутантов Ne от поколений для следующих случаев:

1. Константа скорости смертности мутантов меньше, чем константа скорости смертности немутантов ($r_3 < r_4$), константа скорости смерти немутантов выше, чем константа их скорости рождения ($r_1 > r_2$). В этом случае рост численности популяции N происходит за счет роста численности мутантов Ne . В итоге к тридцатому поколению немутантов в популяции содержится менее 0.7% (рис. 1а).

2. Константа скорости смертности мутантов равна константе скорости смертности немутантов ($r_3 = r_1$) и константа скорости смертности немутантов выше, чем константа скорости их рождения ($r_1 > r_2$). В этом случае численность популяции падает за счет уменьшения численности немутантов, при этом численность мутантов остается неизменной. Популяция выходит на постоянный уровень $N = Ne_0 = 30$ (рис. 1б).

3. Константа скорости смертности мутантов больше константы скорости смерти немутантов ($r_3 > r_1$) и константа скорости смертности немутантов выше, чем константа скорости их рождения ($r_1 > r_2$). В этом случае происходит элиминация всей популяции (рис. 1в).

Исходно новая мутация M_C может быть передана конечному числу особей в популяции, в зависимости от соотношения Ne/N , наличия и соотношения разрешающих (M_R) и запрещающих (M_B) мутаций, значений коэффициентов отбора (s) и дрейфа (k). Скорость закрепления новой мутации (в долях от общего количества мутаций) в поколениях определяется как

$$\frac{dM_C}{dt} = -\ln M_C \cdot p_C \frac{(p_R M_R - p_B M_B) Ne}{N} + kW, \quad (4)$$

где M_C — доля новых мутаций от общего количества мутаций (нормированных на 1); M_R — доля разрешающих мутаций (нормированных на 1); M_B — доля запрещающих мутаций (нормированных на 1), закрепившихся; Ne — эффективный размер популяции (доля особей от общей численности популяции, способных к размножению и являющихся носителями мутаций — кластер); p_C — вероятность фиксации новых мутаций; p_R — вероятность наличия поддерживающих мутаций; p_B — вероятность наличия запрещающих мутаций; kW — слагаемое, описывающее дрейф, где W — случайная величина, равномерно распределенная на отрезке $[-1, 1]$, k — коэффициент дрейфа. Начальные условия $M_R = M_B = 0.5$.

Для закрепления новой мутации необходимо выполнение условия $p_R M_R - p_B M_B > 0$, т.е. $p_R > 0.5$. Принимаем $p_R = 0.51$.

В окончательном виде уравнение (3) принимает следующий вид:

$$\frac{dM_C}{dt} = -\frac{Ne/Ns}{\{1 - \exp(-2Ne/Ns)\}} 0.51 Ne/Ns \cdot \ln(M_C) + kW. \quad (5)$$

При малых стохастических возмущениях ($kW \ll 0.51 p_C Ne$) уравнение (5) принимает вид

$$\frac{dM_C}{dt} = -0.51 p_C \frac{Ne}{N} \ln(M_C) + kW. \quad (6)$$

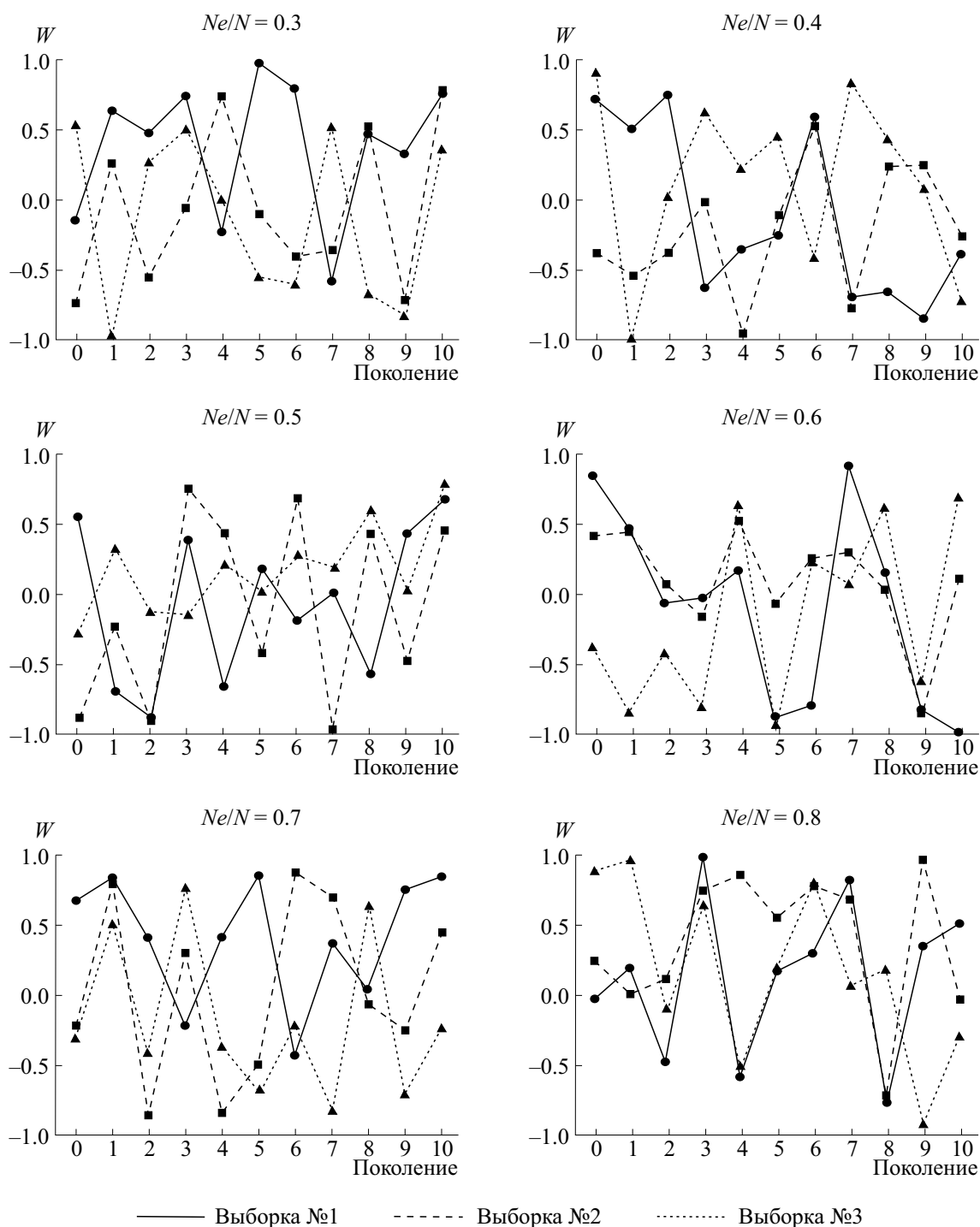


Рис. 2. Выборки из 11 случайных чисел для поколений (n) от 0 до 10 (ось x) при различных значениях Ne/N для трех выборок случайных чисел.

Согласно нашим расчетам, величина $0.51p_c Ne$ изменяется в пределах от $0.08 \approx 0.1$ до 0.23 , поэтому пороговым значением мы будем считать величину $k = 0.1$: при $k < 0.1$ в ходе закрепления мутаций доминирует детерминированная составляющая отбора, а при $k \geq 0.1$ — дрейф.

Для численного решения задачи скорости закрепления новых мутаций как доли общего количества мутаций по поколениям разделим интервал $t \in [0, t]$ (где $t = 10$ поколений) на 100 равных частей. Для решения уравнения применим одностадийную схему Розенброка с комплексным коэффициентом [57].

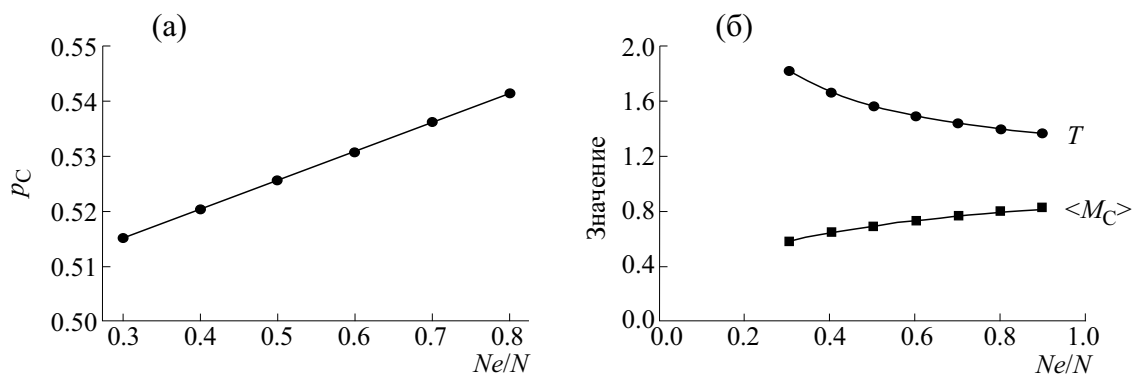


Рис. 3. Графики вероятности закрепления новых мутаций (p_C), минимального времени между фиксациями мутаций (T) и усредненной доли зафиксировавшихся мутаций ($\langle M_C \rangle$) при отсутствии дрейфа ($k = 0$): (а) – зависимость (p_C) от Ne/N ; (б) – зависимость T и $\langle M_C \rangle$ от Ne/N при фиксированных значениях коэффициента отбора ($s = 0.1$).

$$M_C[m+1] = M_C[m] + \tau \text{Re} \omega, m = \overline{0,99}. \quad (7)$$

Величина W изменяется каждые десять шагов по времени (раз в поколение). На рис. 2 показаны выборки случайных чисел, используемые при расчетах согласно уравнению (5).

РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ

При отсутствии дрейфа процесс закрепления мутаций определяется только закономерностями отбора, т.е. наличием в популяции поддерживающих и запрещающих мутаций и их взаимодействием с новыми мутациями. В этом случае вероятность закрепления новых мутаций при отсутствии дрейфа рассчитывается по формуле (8) (на основании данных работы [58]) и растет незначительно с ростом относительного размера клона при исключительно детерминированных процессах (рис. 3а):

$$p_C \approx \frac{Ne / N s}{\{1 - \exp(-2N_e s)\}}. \quad (8)$$

Минимальное время между последовательными фиксациями мутаций для детерминированных процессов в зависимости от относительного размера клона Ne/N , среднего значения доли зафиксированных мутаций $\langle M_C \rangle$ для заданного Ne/N , коэффициента отбора s и отсутствии дрейфа (на основании данных работы [58]) определяется как

$$T \approx \frac{\exp(2sNe/N) - 1}{2\langle M_C \rangle s Ne/N}. \quad (9)$$

Зависимость T и $\langle M_C \rangle$ от Ne/N при фиксированных значениях $s = 0.1$ и $k = 0$ демонстрирует, что при увеличении Ne/N растет средняя доля новых мутаций $\langle M_C \rangle$ и уменьшается время их фиксации (рис. 3б). При фиксированном значении $\langle M_C \rangle$ представлен трехмерный график зависимости времени фиксации T от Ne/N и s (рис. 4). На

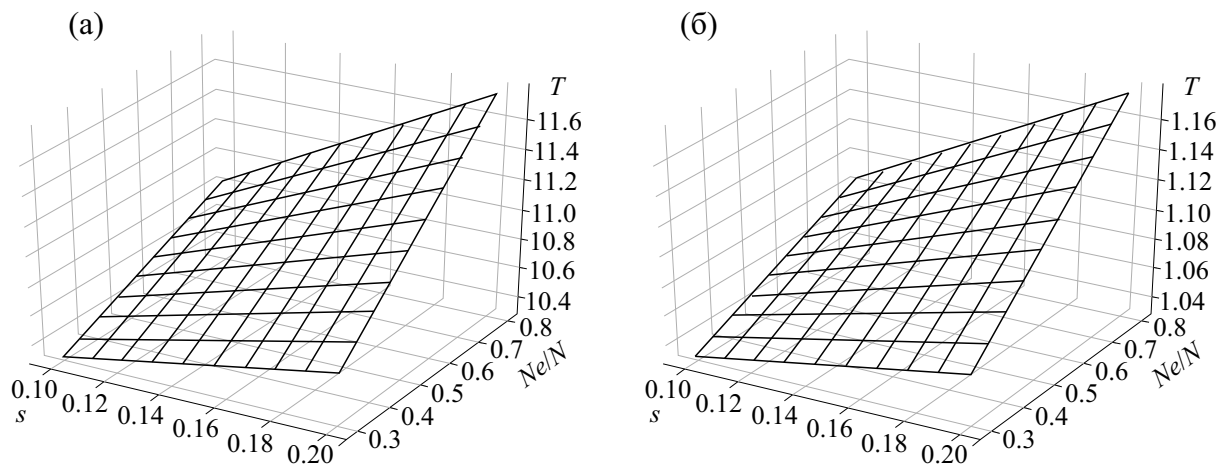


Рис. 4. Графики зависимости T от Ne/N и s при фиксированном значении $\langle M_C \rangle$: (а) $\langle M_C \rangle = 0.1$; (б) – $\langle M_C \rangle = 1.0$.

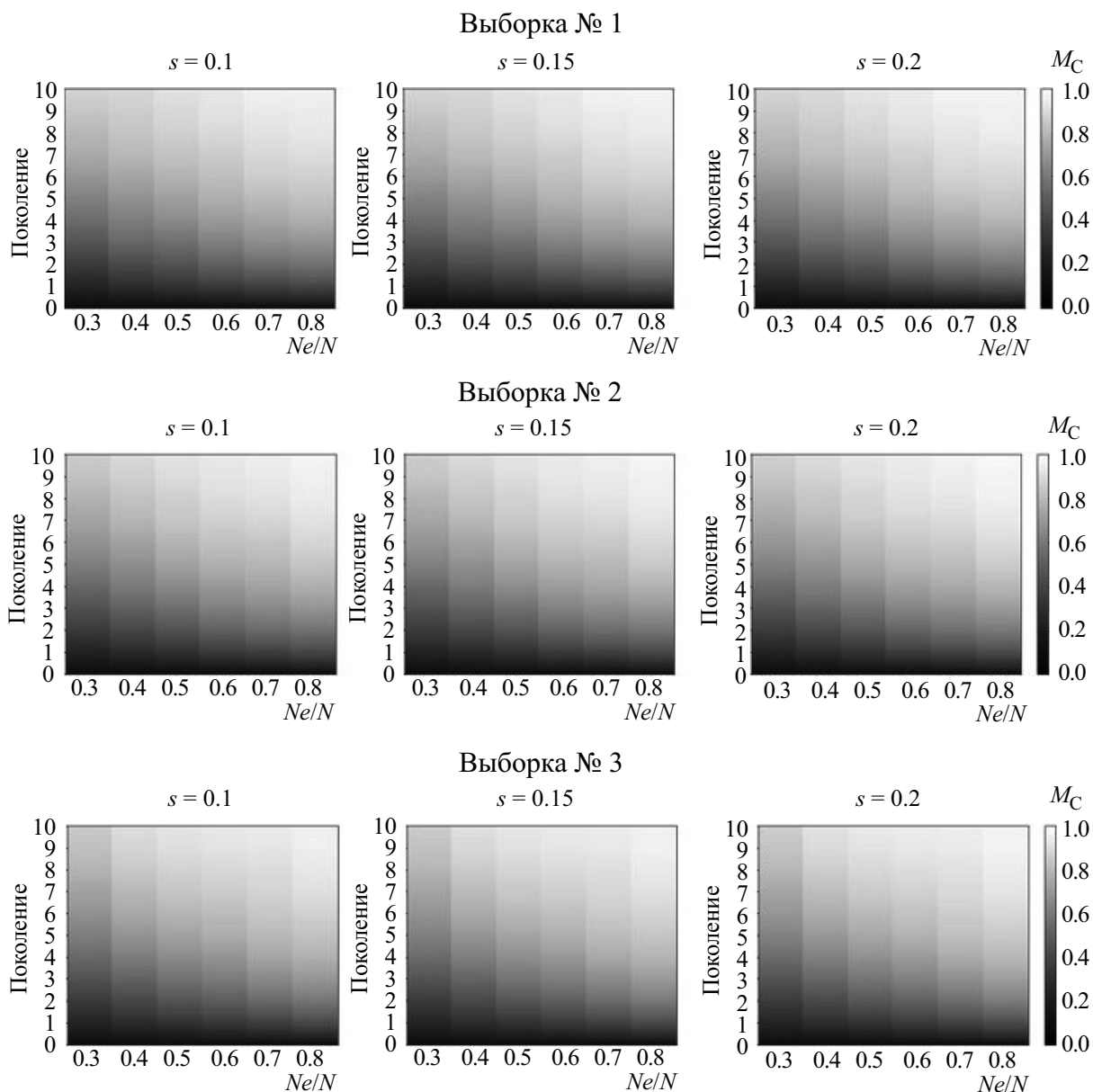


Рис. 5. Графики скорости закрепления новой мутации (в долях от общего количества мутаций) в поколениях в зависимости от Ne/N при разных значениях коэффициента отбора и допороговых значениях коэффициента дрейфа ($k = 0.01$): $s = 0.1$, $s = 0.15$ и $s = 0.2$. На легенде оттенками серого цвета обозначено возрастание доли новых мутаций (от черного до белого). Графики соответствуют выборкам случайных чисел № 1, 2 и 3.

графике видно, что при фиксированном $\langle M_C \rangle$ время фиксации практически не зависит от s и Ne/N . При $\langle M_C \rangle = 0.1$ T изменяется примерно на одно поколение, при $\langle M_C \rangle = 1$ — на 0.1 поколения. При этом время фиксации для $\langle M_C \rangle = 0.1$ и $\langle M_C \rangle = 1$ различается на порядок (время между последовательными фиксациями, когда все мутации из наличествующих фиксируются, на порядок меньше времени между последовательными фиксациями, когда только 10% от мутаций фиксируются).

При допороговых значениях коэффициента дрейфа ($k = 0.01$) по мере увеличения коэффициента отбора (s) и соотношения Ne/N доля новых мутаций (M_C) аналогично возрастает по поколениям при всех выборках случайных чисел, что объясняется слабым воздействием дрейфа (рис. 5).

При достижении порогового значения коэффициента дрейфа ($k = 0.1$) для всех исследуемых значений коэффициента отбора отмечаются признаки зарождения хаотических процессов (рис. 6).

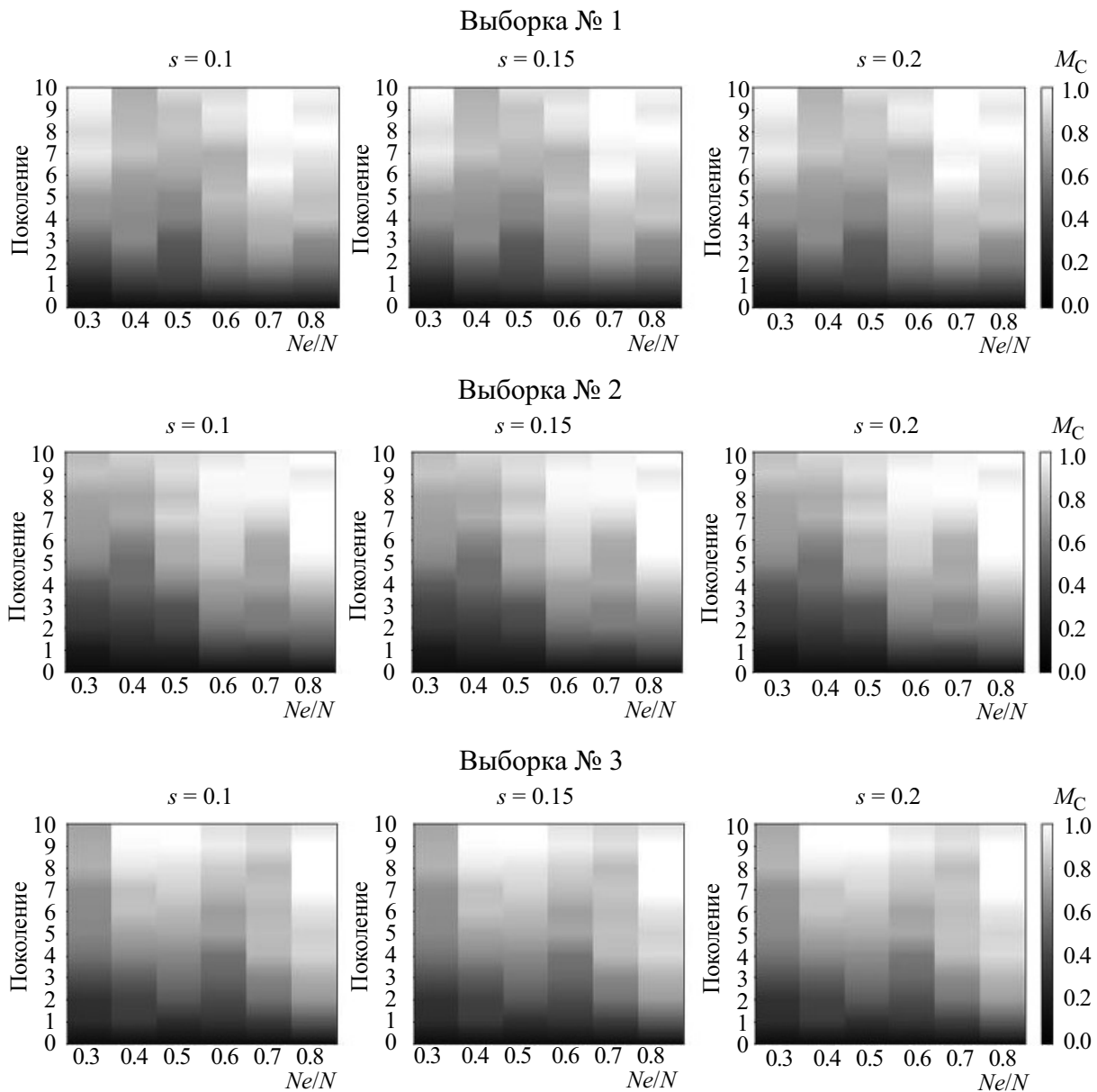


Рис. 6. Графики скорости закрепления новой мутации (в долях от общего количества мутаций) в поколениях в зависимости от Ne/N при разных значениях коэффициента отбора и пороговом значении коэффициента дрейфа ($k = 0.1$): $s = 0.1$, $s = 0.15$ и $s = 0.2$. На легенде оттенками серого цвета обозначено возрастание доли новых мутаций (от черного до белого). Графики соответствуют выборкам случайных чисел № 1, 2 и 3.

При дальнейшем усилении дрейфа, т.е. при значении коэффициента дрейфа больше порогового ($k > 0.1$), процессы фиксации мутаций становятся хаотическими (рис. 7). В этом случае в зависимости от выборки случайных чисел возможно как максимальное количество закрепившихся мутаций (выборка №1), так и минимальное (выборка №3).

Состояние перколяционной решетки отбора, при котором формируется минимально достаточное количество носителей новой мутации (минимальный кластер), в нашей модели связано с фор-

мированием нижнего порога перколяционной решетки отбора — долей новых мутаций, которые фиксируются в популяции под воздействием детерминированных процессов отбора для минимально воспроизводящей численности кластера в популяции. В модели значение доли новых мутаций (M_C) для $Ne/N = 0.3$ при отсутствии дрейфа ($k = 0.1$) является нижним порогом перколяций (протекания). В этом случае в зависимости от значения коэффициента отбора в первом поколении значение нижнего порога перколяций меняется незначительно, а при увеличении Ne/N отме-

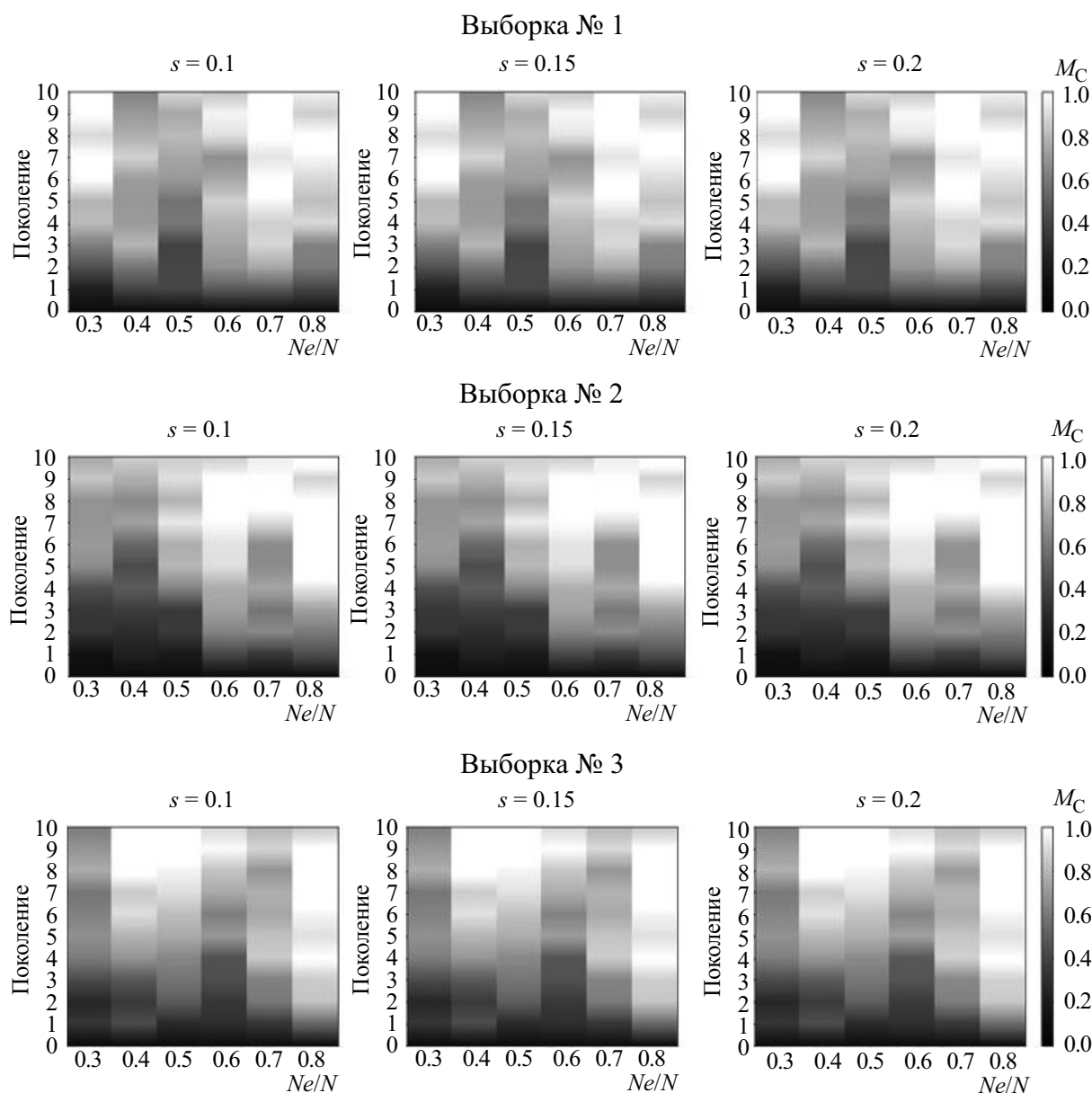


Рис. 7. Графики скорости закрепления новой мутации (в долях от общего количества мутаций) в поколениях в зависимости от Ne/N при разных значениях коэффициента отбора ($s = 0.1$, $s = 0.2$) и значении коэффициента дрейфа больше порогового ($k = 0.2$) в зависимости от выборки случайных чисел: $s = 0.1$, $s = 0.15$ и $s = 0.2$. На легенде оттенками серого цвета обозначено возрастание доли новых мутаций (от черного до белого). Графики соответствуют выборкам случайных чисел № 1, 2 и 3.

чается заметный рост доли новых мутаций уже в первом поколении.

ВЫВОДЫ

Представлена принципиально новая модель протекания мутаций через перколяционную решетку отбора на популяционном уровне. В модели мутации (положительные, отрицательные и нейтральные) рассматриваются вне зависимости от их направленности, так как вектор их направ-

ленности определяется их адаптивной пользой на кратком временном интервале и в дальнейшем, в зависимости от условий среды, может изменить знак. Узлы в перколяционной решетке (особи в популяции) работают как триггерная вентильная система в потоках мутаций, где особи — носители и преобразователи мутаций. 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.

При допороговых значениях коэффициента дрейфа ($k < 0.1$) закрепление новых мутаций в основном определяется закономерностями их взаимодействия с поддерживающими (M_R) и запрещающими мутациями (M_B). При достижении и превышении порогового значения коэффициента отбора ($k = 0.1$) отмечаются признаки зарождения хаотических процессов. При значении коэффициента дрейфа больше порогового ($k > 0.1$) возможно возникновение гигантских флуктуаций и, как следствие, формирование качественно новой системы: формирование нового вида в иерархии видообразования) или вымирание популяции под воздействием неблагоприятных мутаций. Нижний порог протекания мутаций для перколяционной решетки отбора в модели — это доля новых мутаций, которые закрепляются в популяции под воздействием детерминированных процессов отбора для минимальной численности кластера носителей мутаций.

Нелинейные системы способны эволюционировать по разным траекториям, проходя через точки бифуркации, которые характеризуются неустойчивым состоянием систем. Вблизи бифуркационной точки неравновесная система оказывается особо чувствительной и к незначительным флуктуациям того или иного параметра, и флуктуации становятся «гигантскими». Так в процессе биологической микроэволюции происходит видообразование — разделение во времени и пространстве генетически открытой системы (популяции) на генетически закрытые самодостаточные системы — виды.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. H. Barton, *Genetics* **140** (2), 821 (1995).
2. D. A. Kessler, H. Levine, D. Ridgway, and L. Tsimring, *J. Stat. Phys.* **87** (3–4), 519 (1997).
3. H. A. Orr, *J. Theor. Biol.* **238** (2), 279 (2006).
4. M. M. Desai and D. S. Fisher, *Genetics* **176** (3), 1759 (2007).
5. J. H. Gillespie, *Theor. Popul. Biol.* **23** (2), 202 (1983).
6. H. A. Orr, *Nature Rev. Genetics* **6** (2), 119 (2005).
7. G. Martin, S. P. Otto, and T. Lenormand, *Genetics* **172** (1), 593 (2006).
8. M. Kimura, *Genetics Res.* **9** (1), 23 (1967).
9. P. J. Gerrish and R. E. Lenski, *Genetica* **102**, 127 (1998).
10. B. H. Good and O. Hallatschek, *Curr. Opin. Microbiol.* **45**, 203 (2018).
11. C. A. Fogle, J. L. Nagle, and M. M. Desai, *Genetics* **180** (4), 2163 (2008).
12. G. Martin and T. Lenormand, *Genetics* **179** (2), 907 (2008).
13. G. Martin, *Genetics* **197** (1), 237 (2014).
14. G. A. T. McVean and B. Charlesworth, *Genetics* **155** (2), 929 (2000).
15. I. M. Rouzine, É. Brunet, and C. O. Wilke, *Theor. Popul. Biol.* **73** (1), 24 (2008).
16. I. M. Rouzine, J. Wakeley, and J. M. Coffin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100** (2), 587 (2003).
17. N. H. Barton and S. P. Otto, *Genetics* **169** (4), 2353 (2005).
18. W. G. Hill and A. Robertson, *Genetics Res.* **8** (3), 269 (1966).
19. S. P. Otto and N. H. Barton, *Evolution* **55** (10), 1921 (2001).
20. M. De Visser, et al., *Science* **283** (5400), 404 (1999).
21. N. L. Komarova, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **111** (Suppl. 3), 10789 (2014).
22. L. Wagstaff, G. Kolahgar, and E. Piddini, *Trends Cell Biol.* **23** (4), 160 (2013).
23. Н. В. Тимофеев-Ресовский, *Избранные труды* (Наука, М., 2009).
24. J. B. S. Haldane, *Math. Proc. Cambridge Philosoph. Society* **23** (7), 838 (1927).
25. D. E. Rozen, J. A. G. M. De Visser, P. J. Gerrish, *Curr. Biol.* **12** (12), 1040 (2002).
26. H. A. Orr, *Genetics* **155** (2), 961 (2000).
27. O. Hallatschek, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108** (5), 1783 (2011).
28. É. Brunet, I. M. Rouzine, and C. O. Wilke, *Genetics* **179** (1), 603 (2008).
29. D. S. Fisher, *J. Statistical Mechanics: Theory and Experiment* **2013** (1), P01011 (2013).
30. M. Kimura, et al., *Nature* **217** (5129), 624 (1968).
31. B. Charlesworth, M. T. Morgan, and D. Charlesworth, *Genetics* **134** (4), 1289 (1993).
32. I. M. Rouzine, A. Rodrigo, and J. M. Coffin, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **65** (1), 151 (2001).
33. O. Hallatschek and L. Geyrhofer, *Genetics* **202** (3), 1201 (2016).
34. L. S. Tsimring, H. Levine, and D. A. Kessler, *Phys. Rev. Lett.* **76** (23), 4440 (1996).
35. B. H. Good and M. M. Desai, *Genetics* **204** (3), 1249 (2016).
36. J. M. J. Travis and E. R. Travis, *Proc. Roy. Soc. Lond. Ser. B: Biol. Sci.* **269** (1491), 591 (2002).

37. A. C. Shaver, et al., *Genetics* **162** (2), 557 (2002).
38. J. B. André and B. Godelle, *Genetics* **172** (1), 611 (2006).
39. M. M. Desai and D. S. Fisher, *Genetics* **188** (4), 997 (2011).
40. B. Charlesworth, *Genetics Res.* **55** (3), 199 (1990).
41. N. H. Barton, *Genetics Res.* **65** (2), 123 (1995).
42. S. P. Otto and N. H. Barton, *Genetics* **147** (2), 879 (1997).
43. J. Hey, *Genetics* **149** (4), 2089 (1998).
44. A. E. Sidorova and V. A. Tverdislov, *Moscow University Physics Bull.* **67** (2), 213 (2012).
45. J. Balogh and B. G. Pittel, *Random Structures & Algorithms* **30** (1–2), 257 (2007).
46. H. Kesten, *Percolation theory for mathematicians* (Birkhäuser, Boston, 1982).
47. C. McDiarmid, in *Combinatorial Optimization II* (Springer, Berlin, Heidelberg, 1980), pp. 17–25.
48. H. L. Frisch and J. M. Hammersley, *J. Soc. Indust. Appl. Math.* **11** (4), 894 (1963).
49. N. Fountoulakis, *Internet Mathematics* **4** (4), 329 (2007).
50. T. N. Starr, L. K. Picton, and J. W. Thornton, *Nature* **549** (7672), 409 (2017).
51. P. W. Anderson, *Science* **177** (4047), 393 (1972).
52. A. E. Sidorova, N. T. Levashova, V. A. Tverdislov, and A. Y. Garaeva, *Moscow University Physics Bull.* **74** (5), 438 (2019).
53. M. Nei and Y. Imaizumi, *Heredity* **21**, 183 (1966).
54. J. F. Crow and N. E. Morton, *Evolution* **9** (2), 202 (1955).
55. W. Ebeling, A. Engel, and R. Feistel, in *Physik der Evolutionsprozesse* (Akademie-Verlag, Berlin, 1990), p. 63.
56. В. Эбелинг, А. Энгель и Р. Файстель, *Физика процессов эволюции* (УРСС, М., 2001).
57. H. H. Rosenbrock, *Comput. J.* **5** (4), 329 (1963).
58. E. Santiago and A. Caballero, *Genetics* **204** (3), 1267 (2016).

A Percolation Natural Selection Grid as a Deterministic and Random Processes Switch in the Mutation Flow

A.Ya. Garaeva, A.E. Sidorova, N.T. Levashova, and V.A. Tverdislov

Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/2, Moscow, 119991 Russia

The basic models of mutation processes during selection and drifting are reviewed. A fundamentally new model of mutation flow through the percolation lattice of selection at the population level is presented. The natural selection of optimal variants in the evolutionary flow of mutations is considered as a percolation filter – a physical tool that forms the selection mechanism. The model is based on concepts of self-organization in hierarchical structures of species formation, where trigger properties of a cell (node) as a valve determine the deterministic component of fixation of new mutations, and the drift determines the element of randomness in the process of fixation of new mutations in mutation flows. Modes of fixation of mutations depending on a ratio of the cluster size of mutation carriers to the general size of a population, selection and drift coefficients in a sequence of generations at a population level are obtained. The lower threshold of the percolation selection grid was determined as a share of new mutations fixed under the influence of deterministic selection processes for minimum reproducing cluster size.

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