

К истории закона Харди–Вейнберга

А.Б. ГЕОРГИЕВСКИЙ

Санкт-Петербургский филиал Института истории естествознания
и техники им. С.И. Вавилова РАН; Санкт-Петербург, Россия;
ihst@ihst.nw.ru

Осознание эвристической ценности исследований на популяционном уровне означало принципиально новую методологию в развитии общей (теоретической) биологии. В первой четверти XX в. закладываются два из ее основных блоков — популяционная и эволюционная генетика, истоки которых связаны с формулировкой закона Харди–Вейнберга. Проведен более широкий текстуальный анализ работ этих авторов (Hardy, 1908; Weinberg, 1908), чем он представлен в исторической литературе. Логические предпосылки для формулировки закона содержались в открытых Г. Менделем закономерностях наследования (константность генетических факторов, правило расщепления). Согласно закону Харди–Вейнберга, в неограниченных по численности популяциях, при свободном скрещивании, отсутствии мутационного процесса и отбора соотношение генотипов (частот аллелей) сохраняется во всех последующих поколениях. Обсуждается вопрос о приоритете в создании закона генетического равновесия в популяции, на который, по мнению ряда авторов, имеют право претендовать и другие генетики начала XX в. Показано значение закона Харди–Вейнберга для становления и развития популяционной и эволюционной генетики как фундаментальных основ синтетической теории эволюции.

Ключевые слова: закон Харди–Вейнберга, история популяционной генетики, К. Пирсон, Г. Харди, В. Вейнберг, У. Касл.

Революционным событием в истории биологии явилось понимание значения статистического стиля мышления и применения математических методов для изучения процессов, протекающих на сверхорганизменном (популяционном) уровне. У истоков популяционных исследований в зарождающейся в начале XX в. генетике одно из первых мест занимало фундаментальное теоретическое обобщение, получившее по имени его авторов название «закон Харди–Вейнберга».

В описательной форме этот закон сводится к постулату: в бесконечной по численности популяции, при отсутствии мутационной изменчивости, притока генов извне, генетического дрейфа и естественного отбора частоты аллелей будут сохраняться постоянными из поколения в поколение сколь угодно долго. Генетическая структура такой популяции в количественном соотношении аллелей пребывает в состоянии устойчивого равновесия.

В природе подобных популяций не существует, так как их численность ограничена, генофонд претерпевает мутационную изменчивость, нет абсолютной изоляции от притока мигрантов, действуют дрейф генов и естественный отбор. Закон Харди–Вейнберга в формализованном виде описывает равновесную генетическую структуру идеальной популяции, является теоретической моделью ее статического состояния в бесконечной смене поколений при отсутствии возмущающих факторов.

В такой идеализированной форме рассматриваемый закон, казалось бы, вообще не применим для познания реальных генетических процессов, так как является антиподом объективно существующей эволюции популяций. История развития эволюционной генетики опровергла это преждевременное утверждение.

Внедрение вероятностного стиля мышления в буквальном смысле преобразило широкий спектр биологических наук (от макромолекулярной биологии до антропологии) и особенно плодотворным оказалось в эволюционных исследованиях, построенных на популяционном подходе. Новая методология означала замену традиционного организмоцентрического (типологического) представления о единице эволюционного процесса популяционноцентрическим, которую Э. Майр (1968, с. 20) охарактеризовал как «величайшую идейную революцию в биологии». По замечанию В. Гранта (1980, с. 33), концепции генетически изменчивых популяций как репродуктивных систем не существовало до начала XIX в., в некоторых областях биологии она отсутствует до сих пор. Переворот в научном мышлении был совершен Ч. Дарвином в теории эволюции на основе естественного отбора, который объективно может действовать в статистически насыщенных ансамблях — популяциях.

Теоретическое обобщение Харди–Вейнберга представляет собой идеализированную модель, примененную для описания генетического равновесия в популяциях и вместе с тем использованную для формализации их эволюционных преобразований под действием вероятностных по своей природе процессов наследственной изменчивости и естественного отбора. Поэтому она послужила отправной точкой для становления популяционной генетики и неразрывно связанной с ней эволюционной генетики, основой которых являются статистические исследования с математической формализацией изучаемых процессов.

Закон Харди–Вейнберга можно назвать обезличенным наименованием «закон генетического равновесия», имея в виду его пространную расшифровку как устойчивого сохранения частот аллелей по поколениям при наличии определенных условий. Данное предложение имеет под собой некоторое историко-научное обоснование, так как существует мнение, поставившее под вопрос приоритет в формулировке закона, названного именами традиционно признаваемых его авторов.

Исторические предпосылки формулировки закона Харди–Вейнберга

Истоки и идейная преемственность в создании закона Харди–Вейнберга прямым образом связаны с установленными Г. Менделем закономерностями наследования независимых пар аллелей в свободно размножающейся внутри себя (панмиктической) популяции.

Первый закон Менделя означает: при скрещивании двух гомозиготных форм (доминантной AA и рецессивной aa) все потомство будет одинаковым по генотипу (гетерозиготным) и соответственно однообразным по фенотипу. Согласно второму закону, при последующем скрещивании гетерозигот произойдет разделение потомства второго поколения по генотипу в пропорции $A : 2Aa : a$ (в буквенном обозначении Менделя), что отразится на численном соотношении фенотипов 3 : 1.

Обсуждая «закон расщепления», Мендель неоднократно подчеркивает факт *константности* доминантных и рецессивных признаков: «...ясно, что гибриды форм, обладающих парой отличительных признаков, образуют семена, из которых половина дает вновь гибридные формы, тогда как другая дает растения, которые остаются константными и удерживают в равных количествах или доминирующий, или рецессивный признаки» (Мендель, 1923, с. 16).

Из приведенного замечания видно, что в устойчивости факторов наследования и их независимого расхождения в потомстве заключается объективная основа именно *закона*, так как по определению это понятие означает внутреннюю, существенную и повторяющуюся связь явлений. Оба открытия Менделя относятся к числу так называемых *динамических* (однозначно детерминируемых) законов, то есть фиксирующих консервативный характер в наследовании постоянного соотношения гомозиготных и гетерозиготных генотипов в последовательных поколениях.

По словам Менделя, его опыты подтверждают установленное ранее Й. Кельрейтером и К. Гэртнером положение о том, что «гибриды обладают склонностью возвращаться к основным формам», то есть образовывать при скрещивании гомозиготные генотипы (второй закон). Далее он пишет: «Можно показать, что число гибридов, явившихся в результате одного оплодотворения, начинает от поколения к поколению значительно отставать от числа сделавшихся константными форм и их потомков, но совсем исчезнуть гибриды не могут» (там же, с. 17). Например, в десятом поколении на 2048 растений приходится 1023 с константно доминантным гомозиготным признаком, 1023 с константно рецессивным гомозиготным и 2 гибридных (гетерозиготных) растения. Мендель не комментирует последовательную регрессию численности гетерозигот и ограничивается очень существенным замечанием, что полностью «гибриды исчезнуть не могут».

При описании результатов опытов по моногибридному скрещиванию Мендель впервые применил буквенные обозначения наследственных факторов и формализовал их соотношение во втором поколении выражением $A : 2Aa : a$. Обратим внимание, что в этой формуле приведено полное буквенное обозначение только гетерозиготы (Aa), а доминантная и рецессивная формы отмечены одним знаком (соответственно A и a). Двойная буквенная маркировка обеих гомозигот последует в законе генетического равновесия популяции, сформулированном позднее.

Открытие Менделя было известно современникам, в том числе крупному ботанику К. Негели, наиболее подготовленному к его восприятию, тем не менее 35 лет оно оставалось за пределами должного понимания. Здесь нет необходимости останавливаться на причинах такого забвения, они многократно и в разных аспектах отражены на страницах историко-научной литературы (Гайсинович, 1988).

В 1900 г. установленные Менделем закономерности наследования одновременно и независимо обнаруживают Г. Де Фриз, К. Корренс и Э. Чермак. В истории науки вряд ли найдутся примеры подобного тройного «соавторства», да еще в открытии основополагающих законов, сделанном столь синхронно. Все три автора утверждали, что они экспериментально переоткрыли законы Менделя до того, как ознакомились с его работой. Во всяком случае к концу XIX в. в разных областях экспериментальной биологии, прежде всего в цитологии и селекции, накопились данные, которые с логической неизбежностью подводили к установлению менделевских законов. Исторический эпизод с их вторичным обнаружением явился естественным результатом изучения наследственной изменчивости, «даже если бы вообще не были обнаружены работы Менделя» (Гайсинович, 1988, с. 213).

В статье «О жизни и работе Грегора Менделя», опубликованной в журнале “Naturwissenschaften” в 1922 г., К. Корренс отмечал, что этот эпизод не столь уж удивителен в истории генетики, так как новые экспериментальные работы стали насущной необходимостью, продиктованной многими замечательными исследованиями последней трети XIX в. Далее он задает вопрос: было ли «несчастьем», что менделевская работа долго оставалась забытой? И отвечает, что для науки это действительно так, но для

славы Менделя запоздалое признание его трудов было благоприятно, так как если бы они сразу стимулировали дальнейшие исследования, то составили бы ничтожную часть тех, которые появились после 1900 г. В заключение Корренс (1923, с. 64) образно замечает: «Мендель в своих опытах с растительными гибридами дал нам в руки орудие, которое мы можем сравнить с рычагом Архимеда...». Архимедовым рычагом оказались открытия Менделя и для формулировки закона Харди–Вейнберга.

Ставшая хрестоматийной история менделизма наполнена тысячами исследований на самых разных растительных и животных объектах, и там, где речь идет о популяциях, непременно рассматривается или упоминается закон Харди–Вейнберга. При этом на первое и зачастую исключительное место ставится и цитируется статья Г. Харди (Гарди) и только упоминается имя В. Вейнберга (Вайнберга).

Итак, в 1908 г. публикуются сходные по основному содержанию статьи этих двух авторов, что и дает право называть выдвинутое ими теоретическое обобщение законом Харди–Вейнберга. Если после выступления Менделя на него обратили внимание спустя три с половиной десятилетия, вслед за этим прошло еще восемь лет, когда в печати появился рассматриваемый закон. Казалось бы, не требовалось особого напряжения мысли, чтобы, имея перед собой менделевскую формулу распределения генотипов $A : 2Aa : a$, дополнить ее обозначением доминантного (AA) и рецессивного (aa) генотипов, получить выражение $AA : 2Aa : aa$ и указать на количественное соотношение частот всех трех генотипов (AA, Aa, aa) в зависимости от концентрации исходных аллелей A и a. Сейчас эта мыслительная операция кажется простой и даже тривиальной, но сто лет назад она была событием исторического значения. Однако вернемся к рассмотрению закона Харди–Вейнберга, как он был представлен в работах самих авторов.

Содержание закона Харди–Вейнберга

В формулировке любого сколько-нибудь широкого по содержанию теоретического обобщения имеются предшественники, в явной или не совсем осознанной форме выдвигавшие сходные идеи и концептуальные схемы. По отношению к закону генетического равновесия таковыми называются английский математик У. Юл и лидер английской биометрической школы К. Пирсон (Гайсинович, 1988, с. 231).

У. Юл обосновал положение, что при неограниченном скрещивании в популяции гетерозиготных форм в последующих поколениях сохраняется устойчивое равновесие между численностью доминантных и рецессивных наследственных факторов (аллелей).

К. Пирсон уточнил, что такое равновесие наступает уже в первом поколении, но главное, показал, что при свободном сочетании одинаковых и разных аллелей в популяции устанавливается определенное количественное соотношение гомозиготных и гетерозиготных генотипов. Он приводит математическую формализацию менделевского закона расщепления в виде $aag + 2aAg + Agg$, в упрощенном виде $u + 2v + w$, где u — частота генотипа aa, $2v$ — генотипа Aa, w — генотипа AA. Далее Пирсон заключает, что в последующих поколениях такой состав популяции остается постоянным по количественному соотношению всех трех генотипов, даже если бы «некоторые вариации (генотипы — A.G.) были крайне редкими, т. е. присутствовали с очень небольшой частотой» (Pearson, 1904, p. 84). Последнее замечание весьма существенно, так как в нем указывается на то, что во всех последующих скрещиваниях в популяции сохраняются все три генотипа.

От приведенного Пирсоном математического выражения оставался один шаг до формулировки закона Харди–Вейнберга, сущность которого сводилась к положению, что данное распределение будет оставаться неизменным в неограниченном числе поколений при отсутствии нарушающих его факторов. Рассмотрим содержание этого закона в том виде, как оно представлено в работах самих авторов.

В начале своей классической работы Г. Харди ссылается на статью У. Юла, опубликованную в журнале Королевского медицинского общества, в которой приводится пример наследования брахидактилии (короткопалости) у человека в качестве доказательства менделевского расщепления. В предполагаемом случае доминантности данного признака, согласно закону расщепления, в потомстве появятся в количественном соотношении три брахидактилические «персоны» и одна нормальная. При этом обращается внимание на важное замечание Юла, что данное соотношение следует ожидать при отсутствии противодействующих (counteracting) факторов. Можно утверждать, что под такими факторами имелись в виду мутационные изменения доминантного аллеля в рецессивный, которые уменьшают частоту доминантного аллеля, а тем самым сдвигают численное соотношение генотипов.

В работе Харди формула закона генетического равновесия представлена выражением $(p + q)^2 : 2(p + q)(q + r) : (q + r)^2$. В таком виде она не использовалась в популяционной генетике и получила более упрощенную математическую форму $p^2AA + 2pqAa + q^2aa$, где p — концентрация аллеля A , q — концентрация аллеля a . В приведенном буквенном выражении данная формула и вытекающие из нее следствия воспринимаются «под именем закона Харди–Вейнберга» (Штерн, 1965, с. 148), и она наиболее широко применяется в литературе.

Далее в статье Харди следуют рассуждения, которые дают право считать их основополагающими в формулировке закона генетического равновесия и называть его именем этого исследователя. Харди приводит цифровые вычисления по наследованию брахидактилии для случаев доминантности и рецессивности данного признака. В обоих вариантах при свободном скрещивании брахидактилия сохранится в бесчисленных поколениях, то есть «не будет иметь тенденцию» к какому-либо возрастанию или соответственно убыванию (Hardy, 1908, p. 49). В заключение отмечается, что приведенные положения представляют собой некоторую возможную гипотезу.

В последующее время формулы Пирсона и Харди модифицируются в ряде математических новшеств. Распределение генотипов будет равновесным, если произведение обеих гомозиготных совокупностей равно квадрату половины гетерозиготной группы. Исходя из общей формулы генетической структуры популяции с новой буквенной маркировкой $rAA + sAa + taa$, в которой r, s, t выражают численные значения гомозигот и гетерозигот, равновесие в популяции можно представить в виде $rt = (s/2)^2$. Данное выражение является математической модификацией закона Харди.

Приведенная формула используется в математических интерпретациях и натуральных моделях по скрещиванию в панмиктических популяциях (Дубинин, 1966). Так, в случае равновесия генотипов, при котором $r = 4, s = 4, t = 1$, по формуле Харди получим $4 \times 1 = (4/2)^2 = 4$.

На модельном опыте по гибридизации кроликов черной (рецессивной) и серой (доминантной) окраски Н.П. Дубинин показывает количественные изменения в генетическом составе популяции при селекции и после ее прекращения. В начале эксперимента при свободном скрещивании и отсутствии отбора сохраняется постоянство частоты аллелей в их соотносительном исчислении, полностью подтверждая закон Харди. После

отбора из популяции черных кроликов первоначальный ее состав в виде $4 AA + 4 Aa + 1 aa$ (8 серых и 1 черная особь) сместился к новому соотношению генотипов и фенотипов — $9 AA + 6 Aa + 1 aa$ (15 серых и 1 черная особь). В целом популяция оказалась в равновесии, но уже в ином количественном генетическом составе. «Все это показывает, что выведенная из состояния равновесия популяция автоматически в следующем же поколении принимает новую форму равновесия. Это скрещивание, автоматически восстанавливающее равновесие в популяции, получило название “стабилизирующего скрещивания”» (Дубинин, 1966, с. 46).

Классическая работа соавтора закона генетического равновесия Вейнберга под названием «О доказательствах наследования у человека» (Weinberg, 1908) представляла доклад на научном заседании в г. Штуттгарте 13 января 1908 г., опубликованный в журнале-ежегоднике Вюртембергского общества естествоиспытателей. Затем, уже с использованием термина «закон наследования у человека», основные положения этой статьи излагаются в более развернутом виде и на более объемном статистическом материале в двух работах, опубликованных в известных немецких журналах по теории эволюции и генетике (Weinberg, 1909) и биологии расообразования (Weinberg, 1910). В отличие от своего соавтора-математика Вейнберг не ограничился почти исключительно формализацией закона генетического равновесия, а привлек для его аргументации данные из антропологии и медицинской статистики.

В начале статьи он отмечал, что при анализе наследования признаков у человека необходимо преодолеть очень существенные затруднения, связанные со спецификой объекта исследования, который называет «неблагодарным» (*dunkbares*). Во-первых, на людях невозможно проводить эксперименты, приведшие к «прекрасным результатам» в виде открытия Менделем закономерностей наследования у растений. Во-вторых, для человека, за редкими исключениями, не свойственно скрещивание путем тесного инбридинга (близкородственные браки), на котором работал менделевский эксперимент. В-третьих, на протяжении жизни одного исследователя можно зафиксировать наследование признаков у человека всего лишь в двух поколениях.

Обозначив частоты, как он называл «типов» (генетических факторов), символами $m(A)$ и $n(B)$ при $m + n = 1$, Вейнберг предложил известное уже выражение количественного соотношения гомозигот и гетерозигот в виде $m^2 (AA) + 2mn (AB) + n^2 (BB)$. Как видим, формула Вейнберга представляла собой лишь буквенную модификацию формулы Пирсона с заменой обозначения рецессивного аллеля (a) на символ B . Это сугубо формальное новаторство осталось изобретением автора в его публикации, в литературе оно нигде не упоминается.

Существенным моментом в работе Вейнберга было установление различия между достижением равновесия для отдельного локуса (моногенетического фактора) и при полигибридном скрещивании. Для пары аллелей равновесие устанавливается уже в первом поколении, для групп сцепления этот процесс идет медленнее, но при достаточном числе поколений он также достигается и поддерживается в структуре популяции.

Интересы немецкого доктора медицины не ограничились простой формализацией второго закона Менделя по стационарному распределению частот наследственных факторов в ряду последовательных скрещиваний. Он высказывает мнение, что количественный учет данного распределения надо проводить на антропологическом и патологическом массовом материале путем обследования больших контингентов населения. Такая работа была проделана им самим по церковным и сословным реестрам г. Вюртембурга и позволила детально проследить демографическую историю основателей родословных (пробандов).

Вейнберг обращает внимание на необходимость изучения динамики наследования в популяциях человека широко распространенных болезней (туберкулеза, диабета, подагры, психопатий). В заключение своей первой статьи он отмечает: «Данное исследование, которое проведено на основе тщательного анализа начинающего собираться нового материала, должно доказать, что применением новых целенаправленных методов можно проникнуть в сущность наследования у человека» (Weinberg, 1908, S. 382). Под новым материалом и новыми методами имелись в виду данные массовых исследований фенотипического облика человеческих сообществ и использования для изучения наследования признаков у людей только что переоткрытых законов Менделя.

О приоритете в формулировке закона генетического равновесия

Длительное время Г. Харди и В. Вейнберг на правах первооткрывателей считались авторами теоретического обобщения о генетическом равновесии популяций. Сформулированный ими закон получил двойное поименное название (через дефис) и в таком обозначении традиционно цитируется в многочисленной литературе. Вместе с тем и здесь не обошлось без поисков исторической справедливости, которую пытаются установить ряд авторов, сомневающих в обоснованности традиционно принятого названия закона и призывающих к пересмотру приоритета в его формулировке.

В разделе под названием «Закон Касла» автор капитальной монографии «Введение в популяционную генетику» Чан Ли пишет: «Не так давно появился ряд сообщений о том, что закон равновесия для популяций со случайным скрещиванием был установлен еще в 1903 г., т. е. еще за 5 лет до Харди и Вейнберга, Каслом, но эта оригинальная работа была забыта его учениками и коллегами» (Ли, 1978, с. 16). Авторами этих сообщений он называет в хронологическом порядке их публикаций известного антропогенетика Штерна (Stern, 1943), одного из основоположников классической генетики А. Стертеванта (Sturtevant, 1965) и себя (Li, 1967).

В своей работе У. Касл (Castle, 1903) показал, что при отсутствии отбора в случайно скрещивающейся популяции ее генетический состав (AA, Aa, aa) будет оставаться неизменным в последовательных поколениях, хотя и в разных количественных соотношениях всех трех генотипов. Ли цитирует главный вывод в статье Касла: «С прекращением отбора порода остается в неизменном состоянии, достигнутом в процессе ее выведения, конечно, при условии, что все формы одинаково плодовиты и подвержены смертности в одинаковой степени» (Ли, 1978, с. 16).

Далее уже от себя он заключает: «Как видно из сказанного, Касл представлял популяции через соотношения генных частот, и его вывод фактически эквивалентен закону Харди–Вайнберга» (там же). Именно поэтому, продолжает этот автор, К. Килер (Keeler, 1968) призвал восстановить в правах «закон Кастла», а Ч. Мэнвелл и К. Бэйкер (Manweell, Baker, 1969) предложили тройное аббревиатурное название закону — «равновесие К–Х–В» (по первым буквам фамилий Касл, Харди, Вейнберг). В своей монографии Ли пользуется термином «закон Касла–Харди–Вайнберга».

Дискуссию по вопросу об авторском приоритете в формулировке закона генетического равновесия небезынтересно прокомментировать в контексте подобных ситуаций, которым нет числа в истории научного познания, включая и историю биологических наук.

При этом, чем конкретнее область исследований, тем достовернее признание авторства научного открытия. Никто не оспаривает обнаружение одноклеточных организмов А. Левенгуком с помощью изобретенного им микроскопа, клеточного строения у растений Р. Гуком, ядра растительной клетки Р. Броуном. Применение исключительно точных приемов газового анализа позволили Ж. Буссенго доказать ассимиляцию углекислого газа из атмосферного воздуха растениями в процессе фотосинтеза. Еще более узаконенными в научном сообществе являются авторские права на введение терминов, например «хромосома» (В. Вальдейер), «генотип» и «фенотип» (В. Иоганнсен), в том числе терминов-синонимов, таких как «ценогенезы» (Э. Геккель) и «эмбриоадаптации» (Б.С. Матвеев). Немало примеров безоговорочного признания авторства имеется и в области эмпирических обобщений. Построенная на реальных наблюдениях концепция о зародышевом сходстве (рекапитуляции на ранних стадиях эмбриогенеза признаков высших таксонов) известна под названием «закон Бэра». Основоположниками стелярной теории о типах строения и эволюции стелы — центрального цилиндра высших растений — признаются А. Дулио и Ф. ван Тигем, которые ввели понятие стелы и разработали первую классификацию ее типов.

Сложнее обстоит дело с установлением явно бесспорного авторства теоретических положений и концепций, в значительной мере построенных на дедуктивном методе. Здесь также много противоположных примеров, когда установление приоритета в научном открытии вызывает вопросы со стороны коллег и становится притягательной «пищей» для любопытных историков науки и науковедов. Долгое время обсуждался вопрос о единоличном авторстве общебиологической клеточной теории (создателями которой в равной мере признавались ботаник М. Шлейден и зоолог Т. Шванн), впрочем окончательно не снятый до сих пор. Решающее значение в подобных ситуациях имеет более глубокая, с фактическим обоснованием разработка проблемы и введение адекватной терминологии. Совершенно отчетливые высказывания о сходной наследственной изменчивости у близкородственных групп организмов встречаются в трудах Ч. Дарвина, но только с обобщением обширного материала по данной теме в понятии «закона гомологических рядов» за Н.И. Вавиловым закрепилось авторство новой концепции.

Из приведенного диапазона оценок авторского права на научное открытие от единодушного признания до дискуссионного обсуждения трудно выбрать адекватный вариант для решения проблемы относительно закона генетического равновесия. Из истории науки известно, что подавляющее большинство сколько-нибудь значимых теоретических обобщений не было исключительным изобретением озаренного ума одного исследователя. Как правило, новая научная концепция рождается из опыта предшественников, создавших необходимые для нее концептуальные и эмпирические предпосылки. И. Ньютон отмечал, что он открыл закон всемирного тяготения, опираясь «на плечи гигантов» — других великих физиков.

При интерпретации менделевского закона расщепления в виде принятого затем выражения $p^2AA + 2pqAa + q^2aa$ Харди и Вейнберг акцентировали внимание на том, что частоты аллелей А и а остаются постоянными в неограниченной по численности, свободно скрещивающейся популяции и вне действия отбора. По существу самой идеи то же самое проделал Касл, которого также обоснованно включить в авторский коллектив, увеличивая его вместе с Пирсоном до четырех исследователей и усложняя тем самым общее поименное название закона генетического равновесия. Однако традиции трудно преодолеваются, и есть ли смысл это делать, когда дискуссия идет не

о существовании ее предмета, а об установлении приоритета? Этот закон имеет важнейшее историческое и теоретическое значение для эволюционно-генетических исследований, а кому отдавать пальму первенства в его формулировке — это занятие скорее для отвлеченного ума, чем предмет серьезного обсуждения.

Значение закона Харди–Вейнберга для становления популяционной и эволюционной генетики

В историческом развитии научного познания нередко «преждевременные роды» новых открытий, и, возможно, они являются даже в какой-то степени закономерными событиями. Так произошло с не воспринятой сразу публикацией работы Менделя, на несколько десятков лет затянулось окончательное признание эволюционной концепции Дарвина, признаваемой на протяжении этого времени в виде более или менее вероятной гипотезы. Подобных примеров можно приводить великое множество, в том числе и по отношению к закону Харди–Вейнберга. Работы этих двух авторов, отмечал Н.П. Дубинин (1966, с. 8), были положены в основу популяционной генетики, но «в силу их чисто математического характера к ним не обращались в течение более 20 лет».

Причина длительной невостребованности закона, конечно, не только в одном математическом его оформлении. Для первоначального восприятия закона эквивалента энергии и массы ($E = mc^2$) требовалось научное воображение, а закон свободного падения тела можно было сразу же после ознакомления с ним проверить на опыте. В статье Харди закон генетического равновесия действительно описывается в формализованном виде, в работах Вейнберга он уже «приземлен» попытками фактического обоснования. Подобно экспериментальным доказательствам выводов Менделя опытной верификации несложно было подвергнуть и закон Харди–Вейнберга. Уже Касл показал в опытах по скрещиванию растений, как это следовало делать, к тому же из обобщения полученных данных он и подошел к закону генетического равновесия в популяции. Главная причина невнимания к этому закону в течение двух десятков лет заключалась в ситуации, которая сложилась в научном сообществе генетиков в первой четверти прошлого столетия.

После вторичного открытия установленных Менделем закономерностей наследования внимание ранних генетиков было приковано к их фактическому и общебиологическому обоснованию. Эта задача успешно решалась экспериментальными исследованиями, однако в теоретическом отношении она оставалась предметом весьма острых дискуссий между менделистами во главе с У. Бэтсоном и биометрической школой Ф. Гальтона и К. Пирсона. Даже среди переоткрывателей законов Менделя не наблюдается единства в их трактовке. На правильном пути был Г. Де Фриз в формулировке «единого закона расщепления», К. Корренс же больше внимания обращал на «нарушения» явлений доминирования и расщепления (Гайсинович, 1988, с. 235). Наконец, много «масла в огонь» подливал В. Иогансен своими экспериментами по неэффективности отбора в чистых линиях, которые косвенно свидетельствовали в пользу закона Харди–Вейнберга, но специально в этом аспекте не обсуждались.

Выяснить, когда и кто из первых исследователей «переоткрыл» закон Харди–Вейнберга и привлек к нему внимание, — дело неблагодарное. Существеннее определить, кто и в каком виде указал на его значение для формирования популяционной

и эволюционной генетики — основных блоков в фундаменте синтетической теории эволюции. Первоначальные основы эволюционного синтеза закладываются в работах С.С. Четверикова, Дж. Холдейна, Р. Фишера, С. Райта, в математических интерпретациях которых в качестве отправной точки становления популяционной и эволюционной генетики используется закон генетического равновесия в популяциях — закон Харди–Вейнберга.

Как уже знаем, согласно этому закону, частоты аллелей остаются неизменными в бесконечной череде поколений, что является очевидной «антитезой» эволюционных преобразований генофонда популяций (Меттлер, Грегг, 1972, с. 97). Исходя из селекционистской концепции эволюции, среди ее факторов следовало выделять предпосылки и причины, взаимодействие которых детерминирует эволюционный процесс. Все формы изменчивости являются источником сдвигов в генетическом составе популяции, но они могут иметь обратимый и неадаптивный характер и поэтому представляют собой только предпосылку микроэволюции. Причинным механизмом ее выступает естественный отбор, который изменяет соотношение частот аллелей в сторону нового адаптивного состояния популяции. Это исходное положение и составило основу работ представителей «первой волны» эволюционного синтеза.

По словам Н.В. Тимофеева-Ресовского, С.С. Четвериков (1926) взял на себя смелость выдвинуть три положения, среди которых было утверждение, что существенным признаком природных популяций является способность особей к свободному скрещиванию, а это делало возможным применить к исходному анализу динамики их генетического состава закон Харди–Вейнберга (Тимофеев-Ресовский и др., 1973, с. 93). Сам Четвериков более широко представлял авторский коллектив, усмотревший историческое значение данного закона для становления популяционной и эволюционной генетики.

В первой четверти XX века, отмечал он, более десятка исследователей подвергли математическому анализу и «биологическим соображениям» результаты наследования менделирующих факторов при всех возможных комбинациях скрещивающихся особей. Из многочисленных работ «наибольший интерес и значение имеют для нас исследования Пирсона (Pearson, 1904) и Харди (Hardy, 1908)» (цит. по: Четвериков, 1968, с. 143). В маленькой работе, объемом всего в две страницы, продолжал Четвериков, Харди «установил чрезвычайно важный для нас закон» о состоянии равновесия в популяции при существовании менделевских закономерностей наследования и свободного скрещивания. Это состояние можно назвать «законом равновесия при свободном скрещивании, или законом Харди» (там же).

При этом Четвериков справедливо выделял приоритет Пирсона и далее отмечал, что установленный Пирсоном закон — «закон стабилизирующего скрещивания» — долгое время «оставался совершенно незамеченным в силу очень отвлеченной и недоступной для большинства биологов формулировки» (там же, с. 144). Вновь этот закон, по его словам, был показан Харди, и затем на него обратили внимание уже упоминавшиеся более десятка математиков и биологов. Как видим, Четвериков еще раньше Штерна и других названных Ли генетиков указал на преемственность работ Пирсона и Харди. По традиции он использует название «закон Харди» и нигде не упоминает Вейнберга, из чего можно заключить, что имя этого соавтора, если и было известно, еще не вошло в общепринятое затем именное обозначение закона генетического равновесия.

Далее Четвериков делает вывод, который составляет квинтэссенцию его знаменитой статьи 1926 г., положившей начало становлению эволюционной генетики как одной

из основ для последующего формирования синтетической теории эволюции. «Итак, в самом механизме скрещиваний заложен аппарат, стабилизирующий численности компонентов данного сообщества. Всякое изменение соотношения этих численностей возможно только извне и возможно только до тех пор, пока действует та внешняя сила, которая это равновесие нарушает» (там же, с. 145). Таких «внешних» сил две — мутационный процесс и естественный отбор. Далее следует подробный анализ действия этих факторов по нарушению генетического равновесия популяции (мутационный процесс) и установлению в ней нового равновесия (естественный отбор). Глубокий анализ взаимодействия главных движущих сил эволюции, в том числе с использованием фундаментального закона популяционной генетики — закона Пирсона–Харди, определил историческое значение работы Четверикова, скромно названной автором «О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики».

В последовавших затем публикациях Фишера (Fisher, 1930), Райта (Wright, 1931), Холдейна (Haldane, 1932) на математических моделях были рассмотрены разные аспекты характера и скорости изменения генных частот в зависимости от исходной численности аллелей, степени их доминантности или рецессивности и селективной ценности, интенсивности отбора. Так, при очень низких концентрациях генов отбор действует медленнее, чем при некоторых средних, а по мере вытеснения одного аллеля другим скорость изменения его численности снижается. Происходит это потому, что менее адаптивный рецессивный аллель сохраняется в гетерозиготах, и его трудно исключить из генофонда, на что обратили внимание, как помним, еще Мендель и Касл.

Из утверждения о том, что изменение частоты аллелей замедляется при снижении или увеличении их концентрации, был сделан вывод о наибольшей скорости этого изменения при некоторых средних частотах. Данный вывод получил название *основной теоремы естественного отбора* Фишера, которая отражала зависимость между генетической изменчивостью популяции и скоростью ее эволюционных преобразований. С теоремой Фишера связана концепция *генетического груза* — различия между потенциально возможной и реально достигнутой приспособленностью популяции.

В работах Фишера и Холдейна модели микроэволюции основывались на рассмотрении пар аллелей одного гена. Большинство же фенотипических признаков определяется совокупностью взаимосвязанных генов, а это существенно усложняет картину их изменчивости и наследования, на что и обратил внимание Вейнберг. Райт разработал концепцию, в которой учитывалось взаимодействие генов и его влияние на приспособленность популяции, получившую название *адаптивного ландшафта* (или пространства приспособленности). Им выделяются три аспекта в трактовке динамики генетического состава популяции: при ослаблении отбора усиливается мутационный процесс, отбор в относительно постоянных условиях среды сохраняет устойчивое состояние популяции, при их изменении под действием направленного отбора происходит сдвиг к новому адаптивному «пику». Все эти процессы характерны для больших по численности популяций, и если учитывать данное условие как необходимое для выполнения закона Харди–Вейнберга, отбор во втором варианте приближает популяцию к соответствию этому закону.

Особый интерес в качестве альтернативы закону генетического равновесия имеет рассмотрение Райтом процессов генетической изменчивости в небольших по численности популяциях (микроизолятах), в которых велика вероятность случайных колебаний частот аллелей от достижения 100-процентной концентрации до полного исчезновения из генофонда, названных генетическим дрейфом (эффект Райта).

Райт обратил внимание на роль инбридинга в микроизолятах, который уменьшает их генетическую изменчивость в результате снижения гетерозиготности (коэффициент инбридинга Райта) и дифференцирует родственные субпопуляции по широко распространенным или же редким генам. В большой панмиктической популяции коэффициент инбридинга равен нулю, поэтому соотношение частот генотипов в такой популяции можно свести к закону Харди–Вейнберга.

Вполне допустима интерпретация данного закона в контексте разработанной И.И. Шмальгаузен (1968) теории стабилизирующего отбора. Согласно этой теории, устойчивость является необходимым условием развития, и на организменном уровне она достигается взаимодействием корреляционных систем онтогенеза (геномных, морфо-генетических, эргонических). В более широком значении теория стабилизирующего отбора может экстраполироваться на генетическое равновесие популяций в виде сохранения их генетического полиморфизма.

В популяционной генетике относительно стабильная структура популяции определяется как сохранение частоты аллелей в ряду поколений, что в предельно идеализированном виде было зафиксировано в законе Харди–Вейнберга. Анализ эволюционной динамики генетического состава популяций не исключал полностью этот закон, а модифицировал его применимость в соответствии с условиями и результатами математически формализованных, экспериментальных и полевых исследований. Закон Харди–Вейнберга открывал один из ориентиров для становления и развития популяционной и эволюционной генетики — фундаментальных разделов теории эволюции и общей биологии.

Список литературы

- Гайсинович А.Е.* Зарождение и развитие генетики. М.: Наука, 1988. 423 с.
- Грант В.* Эволюция организмов. М.: Мир, 1980. 407 с.
- Дубинин Н.П.* Эволюция популяций и радиация. М.: Атомиздат, 1966. 743 с.
- Корренс К.* О жизни и работе Грегора Менделя // Мендель Г. Опыты над растительными гибридами. М.: Главлит, 1923. С. 52–64.
- Ли Ч.* Введение в популяционную генетику. М.: Мир, 1978. 555 с.
- Майр Э.* Зоологический вид и эволюция. М.: Мир, 1968. 597 с.
- Мендель Г.* Опыты над растительными гибридами. М.: Главлит, 1923. С. 5–44.
- Меттлер Л., Грегг Т.* Генетика популяции и эволюция. М.: Мир, 1972. 323 с.
- Тимофеев-Ресовский Н.В., Яблоков А.В., Глотов Н.В.* Очерк учения о популяции. М.: Наука, 1973. 277 с.
- Четвериков С.С.* О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики // Журн. эксперим. биологии. 1926. Т. 2. Вып. 1. С. 3–54.
- Четвериков С.С.* О некоторых моментах эволюционного процесса с точки зрения современной генетики // Классики советской генетики. Л.: Наука, 1968. С. 133–170.
- Шмальгаузен И.И.* Факторы эволюции. 2-е изд. М.: Наука, 1968. 451 с.
- Штерн К.* Основы генетики человека. М.: Медицина, 1965. 690 с.
- Castle W.E.* The laws of heredity of Galton and Mendel and some laws governing race improvement by selection // Proc. Amer. Acad. Arts and Sci. 1903. Vol. 39. P. 223–242.
- Fisher R.* The genetical theory of natural selection. Oxford: Clarendon Press, 1930. 310 p.
- Haldane J.B.S.* The causes of evolution. London: Harper and Row, 1932. 231 p.
- Hardy G.H.* Mendelian proportions in a mixed population // Science. 1908. Vol. 28. P. 49–50.

- Keeler C.* Some addities in the delayed appreciation of «Castle's law» // *J. Heredity*. 1968. Vol. 59. P. 110–112.
- Li C.C.* Castle's early work on selection and equilibrium // *Amer. J. Hum. Genet.* 1967. Vol. 19. P. 70–74.
- Manweell C., Baker C.M.A.* Hybrid proteins, heterosis and the origin of species // *Comp. Biochem. Physiol.* 1969. Vol. 28. P. 1007–1028.
- Pearson C.* On a generalized theory of alternative inheritance, with special references to Mendel's laws // *Phil. Trans. Roy. Soc.* 1904. Vol. 203. P. 53–86.
- Stern C.* The Hardy-Weinberg Laws // *Science*. 1943. Vol. 97. P. 137–138.
- Sturtevant A.H.* *A History of Genetics*. N. Y.: Harper and Row, 1965. 165 p.
- Weinberg W.* Ueber den Nachweis der Vererbung beim Menschen // *Jahresh. Verein. f. vaterl. in Wurtemberg*. 1908. Bd. 64. S. 368–382.
- Weinberg W.* Ueber Vererbungsgesetze beim Menschen // *Ztschr. Abst. u. Vererb.* 1909. Bd. 1. S. 277–330.
- Weinberg W.* Weitere Beitrage zur Theorie der Vererbung // *Arch. Rassenges. Biol.* 1910. Bd. 7. S. 35–49, 169–173.
- Wright S.* Evolution in Mendelian populations // *Genetics*. 1931. Vol. 16. P. 97–159.

The background of the Hardy–Weinberg Law

ALEKSANDER B. GEORGJIEVSKY

Institute for the History of Science and Technology named after Sergey I. Vavilov,
St. Petersburg Branch, Russian Academy of Sciences,
Saint-Petersburg, Russia; ihst@ihst.ru

Awareness of heuristic value of research at the population level means fundamentally new methodology for the development of the general (theoretical) biology. In the first quarter of the 20th century emerged two of its main units - population and evolutionary genetics, the origins of which are associated with the wording of the law of Hardy-Weinberg. The article is based on more extensive textual analysis of the works of these authors (Hardy, 1908; Weinberg, 1908) than ever before in the historical literature. Logical background for the formulation of the law was connected to the G. Mendel's discovery of laws of inheritance (the constancy of genetic factors, the rule of "splitting"). According to the Hardy-Weinberg, in unlimited numbers of populations, with the free crossing, the absence of the mutation process and selection of the ratio of genotypes (allele frequencies) is retained in all subsequent generations. The article discusses the question of priority in establishing the law of genetic equilibrium in the population, which, according to several authors, are eligible to apply and other geneticists at the beginning of the 20th c.; the significance of Hardy-Weinberg law for the establishment and development of population; and evolutionary genetics as the fundamental basis of the synthetic theory of evolution.

Keywords: Hardy-Weinberg law, history of population genetics, C. Pearson, G. Hardy, W. Weinberg, W. Castle.