

ственно, понятие энтропии и эквивалентное ему понятие количества информации недостаточны для описания живых систем. Именно в этом смысле организм можно считать «антиэнтропийным». Термодинамика оказывается недостаточной с того момента, когда для процесса становится существенным не количество, но ценность информации. Согласно теориям Эйгена и Куна этот момент наступает на стадии образования информационных макромолекул в добиологической эволюции. Конечно, в то же время нет никакого противоречия между существованием и развитием жизни и вторым началом термодинамики.

§ 9.8. ЦЕННОСТЬ ИНФОРМАЦИИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОД

Рассмотрим в связи с изложенным количество и ценность информации в кодонах [75]. Информация (количество информации) любого из 61 функциональных кодонов, определяемая безотносительно к кодированию аминокислотного остатка, равна $\log_2 61 = 5,93$ бита. Информация канонического аминокислотного остатка, вычисленная без учета кодирования, равна $\log_2 20 = 4,32$ бита. Информация кодона применительно к процессу кодирования или, что то же, информация остатка, вычисляемая с учетом вырождения, различна для разных кодонов или остатков. Она равна $\log_2(61/a)$, где a — степень вырождения кодона, принимающая значения 1, 2, 3, 4, 6. Соответственно получаем 5,93, 4,93, 4,35, 3,93, 3,35 бита. Кодоны АУГ (Met) и УГГ (Trp), будучи невырожденными, имеют наибольшую информацию 5,93 бита, наименьшая информация 3,35 бита отвечает шестикратно вырожденным триплетам, кодирующим Arg, Ser и Leu. Средняя информация, приходящаяся на кодон или на аминокислотный остаток, вычисляется по формуле Шеннона и составляет

$$-\sum_{i=1}^{20} \frac{a_i}{61} \log_2 \frac{a_i}{61} = 4,14 \text{ бита.}$$

Естественно, что эта величина меньше $\log_2 20$, так как кодовый словарь определяет неодинаковые вероятности появления различных остатков вследствие различного их вырождения. Отметим попутно, что средняя информация, приходящаяся на букву русского текста, равна 4,35 бита, на букву английского текста — 4,03 бита, т. е. весьма близка к найденным для «аминокислотного текста».

Ценность информации, содержащейся в нуклеотидном триплете, должна определяться применительно к кодированию аминокислотного остатка, к программированию синтеза белка. Информация, приходящаяся на один нуклеотид, равна $\log_2 4 =$

≈ 2 бита. Определим ее ценность как биологическую значимость замены данного нуклеотида другим. «Ценность» нуклеотида тем выше, чем сильнее меняет свойства синтезируемого белка замена аминокислотного остатка, отвечающая мутационной замене нуклеотида. Очевидно, что определяемая таким образом ценность информации нуклеотида зависит от его положения в кодоне xuz . При замещениях z в 61 функциональном кодоне лишь 28% приводят к изменению аминокислотного остатка. При замещениях x остаток меняется в 95% и при замещениях u в 100% случаев. Следовательно, информационная ценность нуклеотида меньше всего для z и больше всего для u . Здесь, однако, нет количественной оценки.

Мутационные замены аминокислотных остатков неравнозначны в отношении влияния на пространственную структуру белка и на его биологическую функцию. Изменения структуры и нарушения функции, вообще говоря, наиболее значительны, если мутация изменяет класс остатка — гидрофобный остаток заменяется на гидрофильный и наоборот. Показано, что кодовый словарь обеспечивает уменьшенную вероятность таких опасных мутаций по сравнению с мутациями, не сопровождающимися изменением класса остатков ([7], § 9.7, [76—78]). Конечно, разделение остатков на гидрофобные и гидрофильные условно, необходимо характеризовать остаток количественной мерой гидрофобности. В качестве этой меры Тенфорд предложил величину изменения свободной энергии, приходящуюся на боковую группу свободной аминокислоты при переносе из этанола в воду [79]. Эти значения указаны в табл. 9.2.

Будем считать, что опасность мутации для биологической функции белка тем больше, чем больше разность гидрофобностей исходного остатка и остатка, получаемого в результате мутационного замещения. Средние разности гидрофобностей при однократных замещениях нуклеотидов в кодоне xuz равны для x 1,00, для u 1,28 и для z 0,34 ккал/моль. В среднем по всем трем нуклеотидам получаем 0,87, что существенно меньше 1,22 ккал/моль — средней разности гидрофобностей при произвольном замещении любого остатка на любой, вычисляемой без учета кодирования. Величина 0,87 согласуется с опытом: для 70 мутантов гемоглобина человека имеем 0,83, для 6 цитохромов c разных видов 0,90 и т. д. Код уменьшает разность гидрофобностей, отвечающую мутациям.

Определим относительную ценность информации кодона как сумму средних разностей гидрофобностей, возникающих при всех однократных замещениях xuz . Считаем наиболее ценным кодон, мутации которого сильнее всего меняют гидрофобности аминокислотных остатков. Таковым оказывается УГГ, кодирующий Грп. В табл. 9.2 приведены количества информации в

Таблица генетического кода

$\begin{matrix} y \\ x \end{matrix}$	А	Ц	Г	У	z
А	Лиз 1,50 4,9 3,5 Асн 0,01 4,9 3,9 Лиз 1,50 4,9 2,9 Асн 0,01 4,9 3,9	Тре 0,44 3,9 $\begin{cases} 2,6 \\ 2,1 \\ 1,7 \\ 2,1 \end{cases}$	Арг 0,73 3,4 1,9 Сер 0,04 3,4 2,0 Арг 0,73 3,4 2,0 Сер 0,04 3,4 2,0	Иле 2,97 4,4 3,4 Иле 2,97 4,4 4,1 Мет 1,30 5,9 3,1 Иле 2,97 4,4 4,1	А Ц Г У
Ц	Гли 0,10 4,9 4,2 Гис 1,40 4,9 3,2 Гли 0,10 4,9 4,2 Гис 1,40 4,9 3,2	Про 2,60 3,9 $\begin{cases} 3,8 \\ 3,3 \\ 3,8 \\ 3,3 \end{cases}$	Арг 0,73 3,4 $\begin{cases} 1,8 \\ 1,9 \\ 2,5 \\ 1,9 \end{cases}$	Лей 2,42 3,4 $\begin{cases} 1,8 \\ 1,5 \\ 2,1 \\ 1,5 \end{cases}$	А Ц Г У
Г	Глу 0,55 4,9 1,4 Асп 0,54 4,9 1,6 Глу 0,55 4,9 1,4 Асп 0,54 4,9 1,6	Ала 0,63 3,9 $\begin{cases} 1,6 \\ 1,6 \\ 1,6 \\ 1,6 \end{cases}$	Гли 0,00 3,9 $\begin{cases} 1,7 \\ 1,4 \\ 2,5 \\ 1,4 \end{cases}$	Вал 1,69 3,9 $\begin{cases} 2,2 \\ 2,3 \\ 1,9 \\ 2,3 \end{cases}$	А Ц Г У
У	Тир — Тир 2,87 4,9 4,0 Тир — Тир 2,87 4,9 4,0	Сер 0,04 3,4 $\begin{cases} 3,6 \\ 3,2 \\ 3,9 \\ 3,2 \end{cases}$	Цис — Цис 0,65 4,9 3,2 Три 3,00 5,9 6,6 Цис 0,65 4,9 3,2	Лей 2,42 3,4 3,0 Фен 2,65 4,9 2,3 Лей 2,42 3,4 2,3 Фен 2,65 4,9 2,3	А Ц Г У

Первое число — гидрофобность в ккал/моль, второе — количество информации в битах, третье — ценность информации в ккал/моль.

битах (второе число) и определенные указанным способом ценности информации в ккал/моль (третье число).

Ясно, что приведенные значения ценности информации не должны коррелировать со значениями ее количества. Триплеты, кодирующие одну и ту же аминокислоту, могут иметь различную ценность.

Если справедливо предположение Куна о том, что первоначальное кодирование в добиологической эволюции определялось только нуклеотидом y и, соответственно, различались только четыре группы аминокислот (см. стр. 504), то ценность информации кодона должна была возрастать в ходе эволюции.

Ясно, что приведенное определение ценности информации кодона условно и оценки в табл. 9.2 имеют главным образом иллюстративный характер. Они не учитывают роли ряда факторов, участвующих в синтезе белка. Во многих случаях любая замена некоторых аминокислотных остатков в белке полностью нарушает его функцию. Бачинский провел анализ аминокислотных замен в изофункциональных белках и оценил на этой основе функциональную близость аминокислот, т. е. их способность замещать друг друга в белках с сохранением последними их активности [100].

Если воспользоваться его оценками, то условные ценности кодонов естественно окажутся отличными от приведенных в табл. 9.2. В табл. 9.3 приведены эти значения в условных единицах. Очевидно, что они имеют смысл эмпирических. Ценность кодона тем выше, чем реже встречается замена соответствующего аминокислотного остатка. По-прежнему наибольшей ценностью обладает кодон УГГ (Три), второй по ценности — кодон АУГ (Мет).

Рассмотрим теперь относительные ценности кодонов, которые могут превращаться в терминальные кодоны УАА, УАГ и УГА в результате точечных мутаций [101]. Эти наиболее опасные мутации, приводящие к обрыву белковой цепи, летальны, если они не супрессированы. Имеется 23 таких мутационных замещения. Точечные мутации в кодонах разделяются на *транзиции* (замены нуклеотидов с сохранением их класса $A \rightleftharpoons G, U \rightleftharpoons C$) и *трансверсии* (замены пурина на пиримидин и наоборот: $U, C \rightleftharpoons A, G$). Среди 23 терминальных мутаций (nonsense mutations) 18 трансверсий и лишь 5 транзиций. В работе Джукса [102] приведены данные, относящиеся к 250 спонтанным мутациям глобинов и других белков. Из них — 32 неидентифицированные трансверсии. Общее число трансверсий 138, транзиций 112, отношение этих чисел $q = 1,23$. Это не означает, что их средние вероятности близки друг другу. Если бы вероятности транзиций и трансверсий были одинаковы, то число последних должно было бы превышать число первых не менее чем вдвое,

Таблица 9.3

Эмпирические ценности кодонов в условных единицах

$\begin{matrix} y \\ \backslash \\ x \end{matrix}$	А	Ц	Г	У	z
А	Лиз 1,35 Асн 1,31 Лиз 1,35 Асн 1,31	Тре $\left\{ \begin{array}{l} 0,76 \\ 0,75 \\ 0,79 \\ 0,75 \end{array} \right.$	Арг 1,07 Сер 1,32 Арг 1,09 Сер 1,32	Иле 0,95 Иле 0,98 Мет 3,33 Иле 0,96	А Ц Г У
Ц	Глн 1,52 Гис 1,79 Глн 1,52 Гис 1,79	Про $\left\{ \begin{array}{l} 0,85 \\ 0,87 \\ 0,85 \\ 0,87 \end{array} \right.$	Арг $\left\{ \begin{array}{l} 0,69 \\ 0,88 \\ 0,69 \\ 0,88 \end{array} \right.$	Лей $\left\{ \begin{array}{l} 0,64 \\ 0,79 \\ 0,66 \\ 0,79 \end{array} \right.$	А Ц Г У
Г	Глу 1,23 Асп 1,25 Глу 1,23 Асп 1,25	Ала $\left\{ \begin{array}{l} 0,69 \\ 0,69 \\ 0,69 \\ 0,69 \end{array} \right.$	Гли $\left\{ \begin{array}{l} 0,80 \\ 0,76 \\ 0,80 \\ 0,76 \end{array} \right.$	Вал $\left\{ \begin{array}{l} 0,71 \\ 0,75 \\ 0,76 \\ 0,75 \end{array} \right.$	А Ц Г У
У	— Тир 1,92 — Тир 1,92	Сер $\left\{ \begin{array}{l} 0,78 \\ 0,77 \\ 0,73 \\ 0,78 \end{array} \right.$	— Цис 2,56 Трп 20,00 Цис 2,56	Лей 1,04 Фен 1,52 Лей 1,06 Фен 1,52	А Ц Г У

так как каждый пурин может быть замещен двумя пиримидинами и лишь одним пурином и наоборот. Для нахождения относительных вероятностей трансверсий и транзиций необходимо найти их возможные числа согласно кодовой таблице. Всего возможно $64 \times 9 = 576$ однократных замещений в кодонах. Из них в 50 замещениях фигурируют терминальные кодоны и 134 замены не меняют кодируемый аминокислотный остаток. Остаются 392 мутации (missense mutations), которые в принципе могут быть наблюдаемы. Из них 176 трансверсий и 116 транзиций. Их отношение равно $p = 176/116 = 2,37$. Находим средние относительные вероятности трансверсий w и транзиций $1 - w$ из формулы

$$\frac{w}{1-w} p = q.$$

Получаем $w = 0,34$, $1 - w = 0,66$. Транзиции в среднем вдвое более вероятны, чем трансверсии.

При рассмотрении эволюционных изменений в глобинах было найдено 293 транзиции и 548 трансверсий [103]. В этом случае $q = 1,87$ и $w = 0,44$. Факторы, связанные с естественным отбором, повышают значение w .

Таблица 9.4

Числа наблюдаемых мутаций n_M , числа мутаций n_K , следующие из кодового словаря, и относительные вероятности замещений w_i

Замещаемый нуклеотид	Замещающий нуклеотид											
	А			Г			Ц			У		
	n_M	n_K	w_i	n_M	n_K	w_i	n_M	n_K	w_i	n_M	n_K	w_i
А	—	—	—	36	31	0,17	17	33	0,08	9	32	0,04
Г	39	31	0,18	—	—	—	15	38	0,06	16	35	0,07
Ц	17	33	0,08	13	38	0,05	—	—	—	17	27	0,09
У	8	32	0,04	11	35	0,05	20	27	0,11	—	—	—

Оценим теперь относительные вероятности отдельных замещений в кодах мРНК. Данные о мутациях n_M из работы [102] приведены в табл. 9.4. Неидентифицируемые трансверсии здесь не учитываются. Всего имеется 218 мутаций. В табл. 9.4 приведены также данные кодовой таблицы (n_K). Сравнивая значения n_M и n_K , находим относительные вероятности отдельных замещений w_i :

Таблица 9.5

Вероятности замещений нуклеотидов в 5S РНК

	→А	→Г	→Ц	→У
А →	—	0,10	0,06	0,05
Г →	0,12	—	0,06	0,09
Ц →	0,06	0,06	—	0,20
У →	0,03	0,04	0,12	—

$$w_i \frac{n_K}{392} = \frac{n_M}{218}.$$

w_i характеризуют белки, а не кодирующие их молекулы ДНК и мРНК. Летальные мутации, приводящие к значительным изменениям структуры и функции белка, не наблюдаются.

В работе [104] были систематизированы данные о точечных мутациях непосредственно в нуклеиновой кислоте — в 5S рибосомальной РНК ряда организмов.

В табл. 9.5 приведены нормированные значения соответствующих вероятностей замещений.

Согласно табл. 9.5, средние относительные вероятности трансверсий и транзиций находятся из соотношения

$$\frac{w}{1-w} 2 = q \equiv \frac{0,06 \cdot 4 + 0,05 + 0,09 + 0,03 + 0,04}{0,10 + 0,12 + 0,20 + 0,12} \equiv 0,83,$$

т. с. $\omega = 0,29$, что меньше значения, найденного из данных о мутациях в белках. Сравним табл. 9.5 и 9.4. Главное различие состоит в том, что вероятности транзиций $A \rightarrow G$ и $G \rightarrow A$, оцененные по замещениям в белках, существенно больше найденных для РНК, а вероятности транзиций $C \rightarrow U$ и $U \rightarrow C$ — значительно меньше. Это объясняется относительно большей летальностью результатов транзиций $C \rightleftharpoons U$ в белках. В самом деле, средние изменения гидрофобности аминокислот для отдельных переходов равны (в ккал/моль):

$$\begin{aligned} A \rightleftharpoons G & 0,75, & A \rightleftharpoons C & 1,21, & A \rightleftharpoons U & 1,15, \\ G \rightleftharpoons C & 1,06, & G \rightleftharpoons U & 1,42, & C \rightleftharpoons U & 1,45. \end{aligned}$$

Транзиции $A \rightleftharpoons G$ связаны с наименьшими, транзиции $C \rightleftharpoons U$ — с наибольшими изменениями гидрофобности. При умножении величин вероятностей ω_i , указанных в табл. 9.4, на приведенные значения изменений гидрофобности после нормировки получаем значения вероятностей, сходные с приведенными в табл. 9.5. Это вновь доказывает, что значительное изменение гидрофобности остатка может означать летальность мутации.

Теоретические расчеты вероятностей образования нуклеотидных пар при трансверсиях и транзициях, проведенные методами квантовой химии, согласуются с приведенными значениями [105].

Пользуясь значениями вероятностей ω_i , указанными в табл. 9.5, определим ценности кодонов по отношению к терминальным мутациям как относительные вероятности последних. Терминальными являются мутации (мутирующий нуклеотид показан точкой):

1. $U \dot{U} G$ (Лей), $U G \dot{U}$ (Цис) $U \rightarrow A$, ценность 0,03;
2. $\dot{A} A A$, $\dot{A} A G$ (Лиз), $\dot{A} G A$ (Арг) $A \rightarrow U$, ценность 0,05;
3. $U \dot{C} G$ (Сер), $U G \dot{C}$ (Цис) $C \rightarrow A$, ценность 0,06;
4. $U \dot{U} A$ (Лей), $U A \dot{U}$ (Тир) $U \rightarrow G + U \rightarrow A$, ценность 0,07;
5. $\dot{G} A A$, $\dot{G} A G$ (Глу). $\dot{G} G A$ (Гли) $G \rightarrow U$, ценность 0,09;
6. $U \dot{C} A$ (Сер), $U A \dot{C}$ (Тир) $C \rightarrow A + C \rightarrow G$, ценность 0,12;
7. $\dot{C} A A$, $\dot{C} A G$ (Гли), $\dot{C} G A$ (Арг) $C \rightarrow U$, ценность 0,20;
8. $U \dot{G} \dot{G}$ (Трп) $2G \rightarrow A$, ценность 0,24,

Ценность кодона УГГ в 8 раз больше, чем кодона УУГ, так как терминальная мутация кодона УГГ в 8 раз более вероятна. Кодон УГГ и в этом отношении остается наиболее ценным.

Рассмотренные здесь примерные определения функциональной ценности кодонов поучительны. На такой основе возможно дальнейшее развитие теории. При этом придется учесть влияние

соседних пар нуклеотидов на мутации в данной паре (см. [106]). Теория явлений развития, основанная на информационных подходах, еще не разработана. Есть основания думать, что эти подходы окажутся весьма полезными.

§ 9.9. ОНТОГЕНЕЗ

Индивидуальное, онтогенетическое развитие многоклеточного организма, начинающееся в яйцеклетке еще до ее оплодотворения, представляет собой сложнейшую совокупность процессов, упорядоченных во времени и в пространстве. Приведем в этом разделе некоторые основные факты, установленные в результате биологических исследований (см. [107—113]).

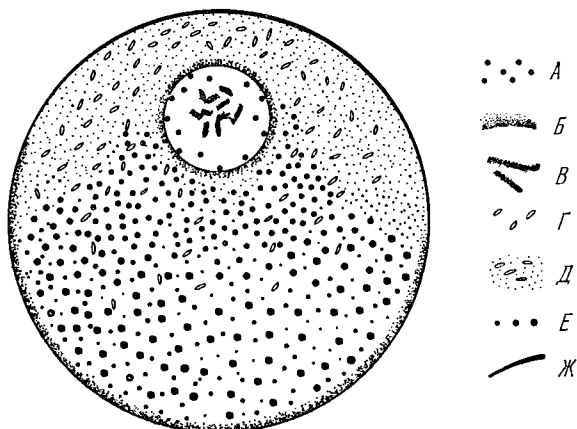


Рис. 9.10. Схема яйцеклетки лягушки перед оплодотворением.

А—рибосомы, *Б*—молекулы РНК, *В*—хромосомы типа «ламповых щеток», *Г*—митохондрии, *Д*—желточное ядро, *Е*—желточные пластины, *Ж*—черный пигмент.

Онтогенез включает три основных процесса — дифференцировку клеток, рост, т. е. увеличение массы развивающейся системы, и морфогенез, т. е. возникновение определенных органов и организма в целом. Дифференцировке клеток, сопутствующей митозам, предшествует регионализация, т. е. пространственная и функциональная дифференцировка материала исходной яйцеклетки. На рис. 9.10 схематически изображена яйцеклетка лягушки на заключительной стадии ее роста перед оплодотворением [114]. Зрелое яйцо обладает полярностью, его содержимое распределено неравномерно, упорядоченным образом. В распределении веществ в цитоплазме наблюдаются отчетливые градиенты, параллельные оси яйца. Цитоплазма обладает радиальной симметрией в плоскостях, перпендикулярных оси яйца. Не-