

§ 17.7. Эволюция биологических макромолекул

В 1968 г. японский генетик Кимура, основываясь на данных популяционной генетики и на рассмотрении эволюционных деревьев для различных белков, предложил так называемую *нейтральную теорию молекулярной эволюции*. Мы уже говорили об этой теории в § 4.6.

Если скорость эволюции за год любого белка, т. е. скорость мутационных замещений аминокислотных остатков, выразить отношением числа замещенных аминокислотных остатков к одному

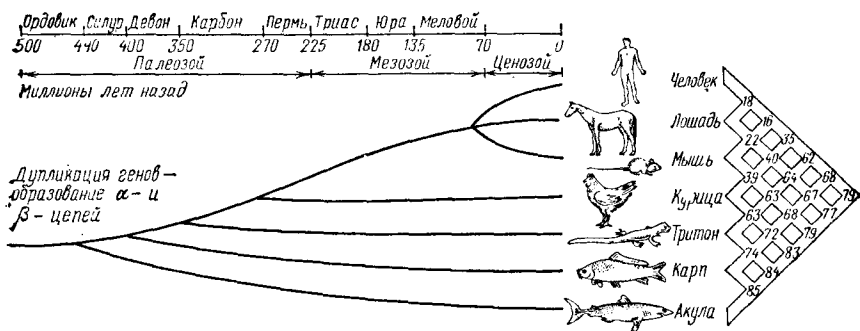


Рис. 17.10. Эволюционное дерево гемоглобина позвоночных. Примерное постоянство чисел, выражающих отличия аминокислотных остатков на диагоналях, идущих снизу слева вверх вправо, свидетельствует о нейтральности замещений (Кимура)

остатку, эта величина оказывается примерно постоянной для различных эволюционных линий, пока функция и пространственная структура молекулы сохраняются. Скорость эволюции белка, таким образом, не зависит от размеров популяции. На рис. 17.10

Т а б л и ц а 17.2. Скорость замещений в 10^{-9} на один аминокислотный остаток в год

Фибринопептиды	9,0	Инсулин	0,4
Иммуноглобулины	3,2	Цитохром с	0,3
Цепи гемоглобина	1,4	Гистон НIV	0,006
Трипсиноген	0,5		

показано для примера эволюционное дерево α -цепи гемоглобина позвоночных. Справа указаны числа различий в аминокислотном составе этой цепи, содержащей 141 остаток. Из палеонтологии известно, сколько миллионов лет назад произошло то или иное разветвление дерева. Примерное постоянство цифр на диагоналях, идущих слева снизу направо вверх, свидетельствует о примерном постоянстве скорости молекулярной эволюции.

Скорости эволюции различных белков сильно разнятся. В табл. 17.2 приведены некоторые данные.

При этом «активная часть» белка, т. е. активный центр фермента и его ближайшее окружение, эволюционирует на порядок медленнее, чем «пассивная» — остальная часть белка, т. е. каркас глобулы.

Эти факты свидетельствуют о случайности большей части мутационных замещений в белках, т. е. об их нейтральности. Такие замещения не подвергаются давлению естественного отбора.

Приведенные в табл. 17.2 цифры показывают, что если бы каждый остаток в белке был отобран с наблюдаемой скоростью, то времени существования Вселенной было бы недостаточно для создания белка, например α -цепи гемоглобина. В ней имеется 141 остаток. Скорость замещения (отбора?) $1,4 \cdot 10^{-9}$ в год, т. е. время замещения одного остатка составляет $0,7 \cdot 10^9$ лет. Для замещений 141 остатка нужно около 10^{11} лет.

Физический смысл нейтральной теории сводится к вырожденной корреляции первичной и пространственной структур белка и его биологической функции (ср. § 4.6).

Нейтральная теория показывает также, что мутации, приносящие малый вред, ведут себя как нейтральные, если абсолютное значение отрицательного коэффициента отбора

$$|s| < 1/N_{эф},$$

где $N_{эф}$ — эффективная численность популяции.

Максимальная скорость замещений (фибринопептиды в табл. 17.2) близка к скорости таких мутаций в ДНК.

Справедливость нейтральной теории следует из ряда фактов, относящихся к структуре биополимеров. Перечислим их.

1. Содержание аминокислотных остатков в белках в среднем примерно пропорционально числу кодонов для данного остатка.

2. Код обладает высокой помехоустойчивостью — мутации в кодонах примерно в $2/3$ случаев не меняют характера остатка — гидрофобный заменяется на гидрофобный же, гидрофильный — на гидрофильный (§ 8.6).

3. Молекула белка может рассматриваться как «отредактированный статистический сополимер» — каркас глобулы возникает случайно, естественный отбор «редактирует» активный центр и его ближайшее окружение (§ 4.6).

4. Искусственные, не имеющие отношения к эволюции белковоподобные вещества — протеиноиды Фокса (с. 537) — обладают ферментативной активностью. В сочетании с ионами Zn^{2+} они могут оказывать полимеразамп, с ионами Fe^{2+} и Cu^{2+} — участием окислительно-восстановительных процессов.

5. Благодаря «допускам», «люфтам», в устройстве химической машины организма имеются разнообразные возможности компенсации вредных мутаций на метаболическом или геномном уровне. Приведем простейший пример. Допустим, что мутантный фермент участвует в некоторой метаболической цепи, обеспечивая скорость v' производства промежуточного продукта, меньшую чем скорость v для дикого типа. Справедлива кинетика

Михаэлиса — Ментен. Имеем (ср. с. 178)

$$v = k_1 k_2 ES / (k_2 + k_{-1} + k_1 S). \quad (17.25)$$

Если уменьшение скорости до v' определяется уменьшением k_2 до $k_2 - \Delta k$, имеем при $\Delta k \ll k_2$

$$v' \approx v - \Delta k \frac{k_1 ES (k_{-1} + k_1 S)}{(k_2 + k_{-1} + k_1 S)^2}. \quad (17.26)$$

Простейшая компенсация, обеспечиваемая обратными связями, состоит в увеличении количества фермента, $E \rightarrow E + \Delta E$. Имеем

$$v'' \approx v + \Delta E \frac{k_1 k_2 S}{k_2 + k_{-1} + k_1 S}. \quad (17.27)$$

Полная компенсация реализуется, если

$$v'' - v = v - v',$$

т. е.

$$\frac{\Delta E}{E} \approx \frac{\Delta k}{k_2} \left(1 + \frac{k_2}{k_{-1} + k_1 S} \right)^{-1}. \quad (17.28)$$

Компенсированные вредные мутации ведут себя как нейтральные.

Таким образом, точность первичной структуры белка не имеет определяющего значения для видообразования. Самоорганизация глобулы происходит автоматически, «редактированию», т. е. отбору, подвергается лишь ее активная часть. Медленность замещений в гистоне HIV (табл. 17.2) свидетельствует о том, что здесь вся молекула функциональна, активна. Действительно, в хромосоме гистон взаимодействует как с ДНК, так и с другими гистонами.

Конечно, не могут быть нейтральными мутации, резко изменяющие характер остатка, скажем, замена кислотного остатка 6 Глу на нейтральный Вал в β -цепи человеческого гемоглобина, что приводит к серповидноклеточной анемии.

Все сказанное справедливо и для пуклеиновых кислот, как о том свидетельствует «игра в клеверный лист» Эйгена (с. 271) и изучение многих замен в различных видах РНК (Эбель).

Второстепенное значение точной первичной структуры белка для вида непосредственно доказывается сопоставлением 44-х белков человека и шимпанзе. Оказалось, что различия в аминокислотном составе этих белков не превышают 1%. Чем же определяется на молекулярном уровне различие видов?

Мы все время обсуждаем вопросы, относящиеся к структуре белков. Наряду со структурой необходимы точные ответы на три вопроса: сколько, когда и где? Сколько производится данного белка в организме, на какой стадии онтогенетического развития, в каких клетках и тканях? Иными словами, определяющее значение имеет регуляция синтеза белков, о которой шла речь в § 8.8. Мутации регуляторных генов, мутации, парующие ди-

намьку генов, по-видимому, не могут быть нейтральными. Сейчас мы слишком мало об этом знаем.

Нейтрализм на молекулярном уровне непосредственно связан с рассмотренными в предыдущем параграфе пунктуализмом и неадаптационизмом. Точечные замены в белках градуальны — белок изменяется звено за звеном, а не как целое. Следовательно, эти замены не пунктуальны и не имеют значения для видообразования. Нейтральность следует из пунктуализма, и наоборот. То же относится к неадаптационизму — нейтральные мутации в биополимерах не адаптивны.

Нейтральная теория никак не противоречит теории Дарвина, которая рассматривает эволюцию фенотипов, а не молекул.

§ 17.8. Информационные аспекты эволюции

В ходе эволюции происходит возрастание количества информации. Информация возрастает либо путем ее выделения из маскирующего шума, либо путем создания новой информации в результате запоминания случайного выбора (Кастлер).

Фазовое пространство информационной системы содержит устойчивые и неустойчивые области. Первым соответствует информация, вторым — энтропия. В термодинамическом процессе информация может возрастать (скажем, при кристаллизации жидкости), но это не новая, а известная *a priori* информация, ранее скрытая «энтропийным шумом». Для возникновения информации необходима мультистационарность, возможность выбора одного из нескольких устойчивых состояний. Такая система является уже не термодинамической, но диссипативной. Выбор состояния имеет характер неравновесного фазового перехода. В ходе эволюции возникновение новой информации определяется «запоминанием» мутаций и генетических рекомбинаций. Новая информация создается при появлении на свет каждой новой особи. Новая информация создается при возникновении нового вида и высшего таксона.

Шмальгаузен впервые перевел теорию эволюции на информационный язык. Биогенез получает информацию о состоянии популяции посредством обратных связей и, тем самым, «включает в себя специфический механизм преобразования этой информации в управляющие сигналы и средства передачи последних на популяцию». Соответствующая схема показана на рис. 17.11. Генетическая информация передается от поколения к поколению только после ее преобразования в биогенезе, частью которого является сама популяция.

Однако Шмальгаузен подчеркивал, что для эволюции существенно не количество, а *качество*, или *ценность информации*. «Во всех случаях, когда производится сравнение и отбор информации, это происходит на основе их оценки по качеству...».

Как определить ценность информации?