



Рис. 1.

Бактерия

Salmonella enterica

. Изображение с сайта microb

Эксперименты на бактерии *Salmonella enterica* показали, что новые ферменты могут возникать по схеме «инновация — амплификация — дивергенция». Сначала у фермента в результате мутации появляется дополнительная каталитическая активность («инновация»). Если новая функция окажется полезной, отбор поддержит амплификацию (появление дополнительных копий) измененного гена. В дальнейшем с большой вероятностью произойдет разделение труда между копиями («дивергенция»): одни копии оптимизируются отбором для выполнения старой функции, другие — для новой. В строгом соответствии с этой схемой из фермента, участвующего в синтезе аминокислоты гистидина, в ходе эволюционного эксперимента был получен фермент, катализирующий один из этапов синтеза триптофана.

Теоретические сценарии

Новые гены, как правило, появляются из старых в результате амплификации (увеличения числа копий гена, см. Gene duplication) с последующим разделением функций между копиями. Новая функция может появиться у одной из копий уже после амплификации. Альтернативный вариант — появление дополнительной функции у гена еще до того, как он подвергся амплификации (подробнее см. в заметке Многофункциональные гены — основа для эволюционных новшеств, «Элементы», 30.06.2008).

В обоих случаях обязательным этапом является закрепление полезных мутаций в одной или нескольких копиях гена после амплификации. Проблема в том, что эти полезные мутации должны закрепиться быстро — до того, как «избыточные» копии гена будут испорчены вредными мутациями или вовсе потеряны. Если отбор не воспрепятствует

повреждению этих копий, то они, скорее всего, будут безнадежно испорчены раньше, чем в них возникнет какая-то полезная мутация (потому что вредные мутации возникают намного чаще, чем полезные). В итоге всё вернется на круги своя, и в геноме снова останется только одна рабочая копия гена плюс некоторое количество «мусора» — испорченных мутациями псевдогенов, в которые превратятся остальные копии.

Биологи из Швеции и США предложили и экспериментально проверили сценарий появления новых генов, который они назвали IAD (innovation-amplification-divergence, инновация — амплификация — дивергенция). Сценарий похож на известный механизм «ухода от адаптивного конфликта», о котором рассказано в вышеупомянутой заметке, но имеет одно существенное отличие. В сценарии IAD амплификация сама по себе имеет адаптивный смысл, то есть новообразованные копии гена с самого начала не являются «избыточными»: они полезны, и поэтому отбор препятствует их порче. Это дает им время дожидаться появления полезных мутаций.

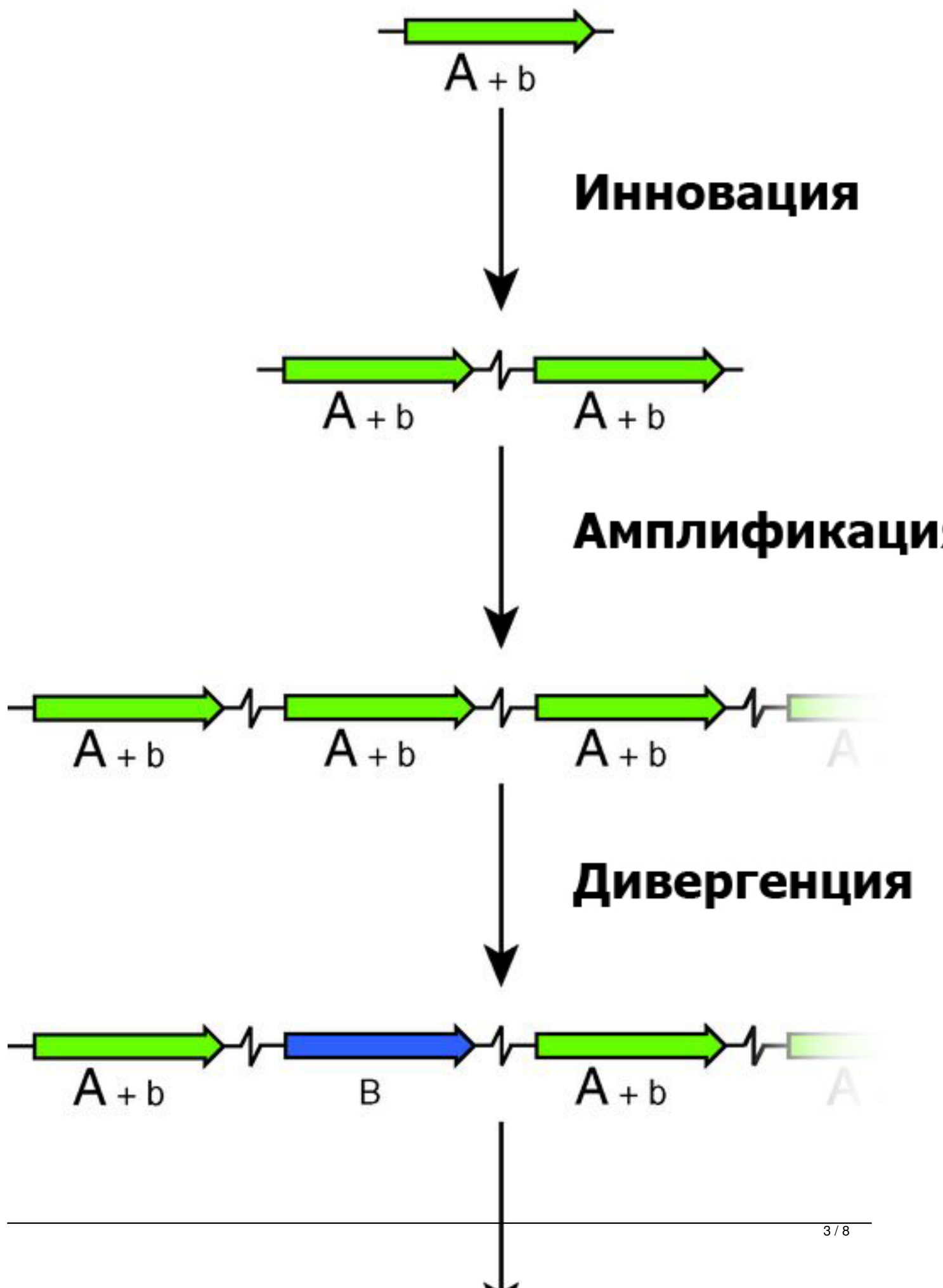


Рис. 2.

Образование нового фермента по схеме «инновация — амплификация — дивергенция»

Схема IAD показана на рис. 2. У гена с основной функцией А появляется (или существует изначально в качестве «побочного эффекта») дополнительная функция В, которая поначалу осуществляется с низкой эффективностью (и потому обозначается как b). Если эта побочная функция вдруг окажется полезной (например, из-за изменения условий среды), то отбор начнет поддерживать мутации, усиливающие эту функцию. Простейшим способом добиться этой цели, не нарушив функцию А, является амплификация бифункционального гена. Чем больше копий гена будет в геноме, тем больше будет молекул соответствующего белка и тем эффективнее будет осуществляться функция В. Таким образом, отбор будет поддерживать дубликации гена и защищать появляющиеся дополнительные копии от мутационных повреждений. Авторы отмечают, что амплификация генов — весьма распространенная категория мутаций. Например, у бактерии *Salmonella enterica*, с которой они работали, вероятность дубликации любого гена составляет примерно 10^{-5}

на каждое клеточное деление.

После этого размножившиеся копии гена смогут специализироваться. Если в одной из копий возникнут мутации, усиливающие функцию В в ущерб А, то отбор их поддержит, ведь функция В «в дефиците», а с функцией А успешно справляются другие копии. У какой-то из них функция А может дополнительно оптимизироваться — возможно, за счет полной утраты функции В.

После появления генов-«специалистов», оптимизированных для эффективного выполнения функций А и В, остальные копии станут действительно лишними. [дорогая сантехника](#)

Тогда они, скорее всего, быстро псевдогенизируются или будут утрачены.

Экспериментальное подтверждение

Для проверки своих идей авторы поставили эволюционный эксперимент на сальмонеллах. Для начала они взяли бактерий, из генома которых был удален ген *trpF*. Фермент, кодируемый этим геном, катализирует один из этапов синтеза аминокислоты триптофана. Похожий этап в синтезе другой аминокислоты, гистидина, катализируется ферментом *hisA*. Выращивая сальмонелл, лишенных гена *trpF*,

в среде, не содержащей триптофана, исследователи обнаружили бактерий, у которых произошла спонтанная мутация (точнее, комплекс из двух мутаций — удвоение трех кодонов и замена одной аминокислоты) в гене

hisA.

В результате фермент *hisA* стал бифункциональным. Он приобрел способность выполнять функцию *trpF*, хоть и с низкой эффективностью. Исходная функция *hisA* при этом пострадала, то есть синтез гистидина стал менее эффективным. Но всё же бактерии-мутанты приобрели способность к медленному росту в среде, не содержащей ни триптофана, ни гистидина. Таким образом, возникшую мутацию можно рассматривать как первый этап — «инновацию» в сценарии IAD. Теперь нужно было проверить, осуществимы ли остальные два этапа.

Бактерий-мутантов разделили на несколько линий, которые выращивались изолированно друг от друга в среде без триптофана и гистидина. Чтобы отслеживать генные дубликации, рядом с *hisA* исследователи поместили ген желтого флюоресцирующего белка *yfp*, так что о количестве копий данного фрагмента генома можно было судить по силе флюоресценции. Поскольку мутантный фермент *hisA* обе свои функции выполнял плохо, поначалу бактерии росли медленно, удваивая свою численность за 5,1 часов. Для сравнения, в среде с триптофаном у этих бактерий от одного деления до другого проходило 2,8 часов, с гистидином — 2,6, с обеими аминокислотами — 1,5.

Однако уже через несколько сотен поколений скорость размножения бактерий во многих линиях существенно увеличилась. Это произошло, как и предполагалось, за счет амплификации бифункционального гена. В некоторых линиях появилось до 20 копий *hisA*. В результате количество производимого клетками фермента увеличилось, и обе аминокислоты стали синтезироваться быстрее. Таким образом, второй этап предполагаемого сценария — амплификация — тоже подтвердился.

Эксперимент продолжался 3000 поколений, и за это время мутации, ускоряющие рост, закрепились во всех линиях. При этом в большинстве линий появились ферменты-«специалисты», эффективно выполняющие одну из двух функций. В некоторых случаях это сопровождалось потерей лишних копий (две копии становились «специалистами», остальные терялись). Эти результаты соответствуют предсказаниям модели IAD. Но было обнаружено и кое-что неожиданное: в некоторых линиях под действием мутаций и отбора сформировался фермент-«генералист», хорошо справляющийся с обеими функциями одновременно.

Процесс появления новых ферментов прослежен в эволюционном эксперименте

Автор: Administrator

24.10.2012 12:45 - Обновлено 24.10.2012 12:47

Процесс появления новых ферментов прослежен в эволюционном эксперименте

Автор: Administrator

24.10.2012 12:45 - Обновлено 24.10.2012 12:47

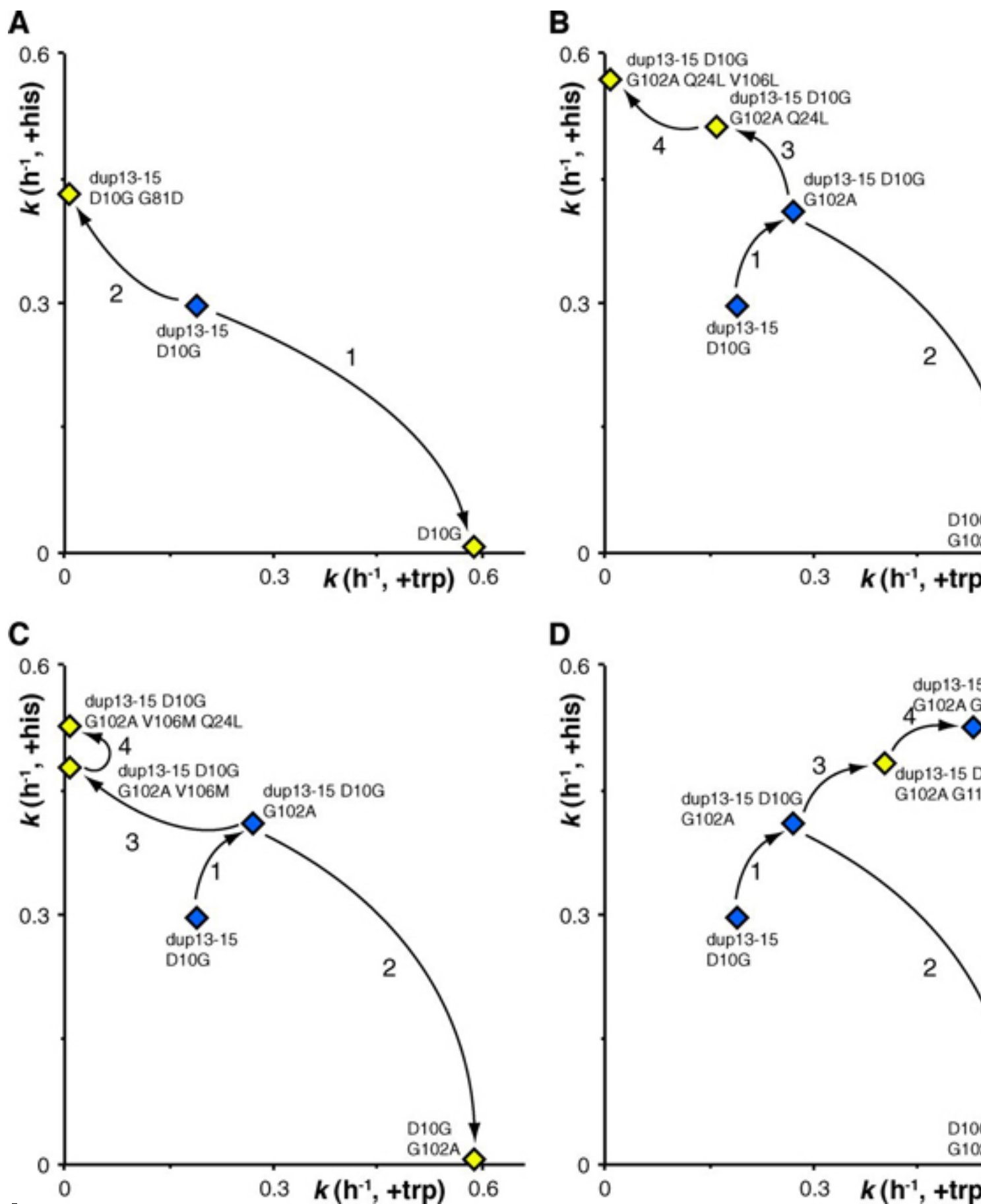


Рис. 3.

Четыре примера эволюционных траекторий, соответствующих разным условиям

Таким образом, эксперимент наглядно показал, что сценарий «инновация — амплификация — дивергенция» вполне реалистичен. Не исключено, что многие новые гены в ходе эволюции возникли именно таким путем. Но, пожалуй, больше всего поражает в этой статье ее спокойный тон и немного скучноватый стиль, как будто подчеркивающий, что воспроизводить в пробирке фундаментальные эволюционные события уже становится рутинным занятием для биологов.