

JANUARY WEINER  
JANUARY WEINER 3.

**JAK POWSTAŁO  
ŻYCIE  
NA ZIEMI**

### Mutacje, ewolucja neutralna i zegar molekularny

W każdym żywym organizmie znajduje się DNA, a każdy DNA podlega błędom w czasie replikacji – czyli, w efekcie, mutacjom. Istnieje w naszych komórkach wiele sprytnych me-CHANIZMÓW, żeby takie błędy wylapywać i naprawiać. Pomaga w tym również dwuniciowa struktura naszego DNA, gdyż na drugiej nici znajduje się sekwencja komplementarna, a więc

w praktyce informację zakodowaną na jednej nici organizm może odtworzyć z wykorzystaniem drugiej. Bywa jednak, że nie wszystkie błędy są korygowane. Jeśli dojdzie do odziedziczenia takiego błędu, nazwiemy go *mutacją*. Mutacje nie są bynajmniej rzadkie. Szacuje się, że każdy z nas ma średnio 70 zupełnie nowych mutacji, których nie mieli nasi rodzice<sup>26</sup>.

Zdarzają się mutacje korzystne. W ewolucji człowieka parokrotnie doszło do uszkodzenia pewnego niepozornego regionu DNA, który steruje pewnym genem znanym pod nazwą LPH1. Taki odcinek nazywa się regulatorem. Komórka nie potrzebuje ciągle wszystkich białek zakodowanych na jej DNA. Dlatego w zależności od typu komórki, warunków zewnętrznych czy stanu, w jakim się znajduje, różne geny wykorzystywane są w różnym stopniu. Na przykład białka potrzebne do podziału komórki są syntetyzowane dopiero wtedy, gdy komórka zbliża się do podziału. Zjawisko to nazywamy regulacją ekspresji genów; ma ono fundamentalne znaczenie.

W życiu każdego normalnego ssaka – i większości ludzi – gen LPH1 jest aktywny tylko w dzieciństwie, zaś później jego aktywność zanika – dzięki istnieniu wspomnianego obszaru DNA. Prawdopodobnie u wielu naszych przodków doszło do różnych mutacji tego obszaru – ale tylko w niektórych populacjach mutacja dawała jej nosicielom bezpośrednią korzyść. Gen LPH1 koduje enzym – białko zwane laktazą, umożliwiające trawienie mleka i nabiału, a ściślej rzecz biorąc, laktozy – cukru znajdującego się w mleku ssaków. Niestrawiona laktoza powoduje różnego rodzaju problemy gastryczne – jak wiemy, wielu ludzi cierpi właśnie na nietolerancję laktozy, co uniemożliwia im spożywanie nabiału.

Trawienie laktozy to pożyteczna umiejętność i to nie tylko u dzieci, pod warunkiem, że akurat ma się pod ręką krowy czy inne zwierzęta dające mleko. Ktoś, kto może korzystać z tego wyjątkowo bogatego, dodatkowego źródła pokarmu, będzie mógł lepiej wyżywić siebie i swoje dzieci – a w efekcie mieć wielką rodzinę i, co za tym idzie, rozprzestrzeniać korzystną

mutację. Zdarzyło się to ludziom przynajmniej pięciokrotnie: znamy pięć różnych mutacji w odcinku kontrolującym aktywność laktazy. Trzy z nich powstały w Afryce, czwarta na Bliskim Wschodzie, a piąta albo w Europie, skąd przewędrowała do Afryki, albo w Afryce, skąd przewędrowała do Europy<sup>27</sup>.

Więcej jest jednak mutacji niekorzystnych. Opisana powyżej mutacja w końcu też tylko zupełnym przypadkiem jest korzystna, bo tak naprawdę pozbawia organizm ważnej funkcji regulacyjnej. Efekty mutacji znajdujących się w obszarze kodującym białka mogą być poważne. Jeśli kodon TAT, kodujący tyrozynę, zmutuje do TGT, zamiast tyrozyny w białku znajdzie się cysteina – aminokwas o zupełnie innych właściwościach, który może całkiem zmienić strukturę kodowanego białka. Jeśli zaś zmutuje do TAA, pojawi się kodon „stop” oznaczający zakończenie translacji – białko będzie skrócone i najpewniej нефunkcjonalne. Nie są to zjawiska aż tak rzadkie ani nawet aż tak niebezpieczne, jak by się wydawało. Szacuje się, że każdy z nas jest nosicielem około stu całkowicie uszkodzonych genów. Na szczęście jesteśmy jednak diploidalnymi eukariontami, i odziedziczyliśmy komplet genów po każdym z naszych rodziców. Dlatego w przypadku większości takich uszkodzeń zawsze mamy „genetyczną łatę”<sup>\*</sup> – drugą wersję genu, działającą bez zarzutu. Jedna osoba na pięćdziesiąt jest nosicielem bądź nosicielką mutacji w genie wywołującej ciężką chorobę genetyczną – fenyloketonurię. Dzięki diploidalności tylko jedno dziecko na 12 tysięcy rodzi się z fenyloketonurią wynikającą z uszkodzeń w obu kopiach genów<sup>\*\*</sup>. Większość mutacji nie jest jednak ani szkodliwa, ani korzystna. Jest neutralna. Po pierwsze, nie wszystkie mutacje w odcinkach DNA kodujących białka mają wpływ na jego strukturę. Jedne mutacje, na-

---

\* Bardzo dziękujemy za to śliczne sformułowanie panu prof. Jackowi Szymurze.

\*\* Nie zawsze chodzi o dokładnie tę samą mutację. Na szczęście objawy fenyloketonurii można wyeliminować, spożywając dietę ubogą w aminokwas fenyloalaninę.

wet jeśli zmieniają sekwencję DNA, nie zmieniają sekwencji białka. Kodon TAT, jeśli zmutuje do TAC, nadal będzie kodował tyrozynę (bo, jak pamiętamy, liczba kombinacji trzech nukleotydów jest wyższa niż liczba aminokwasów). Inne mutacje, nawet jeśli zastępują jeden aminokwas drugim, też nie muszą mieć wpływu na działanie całego białka. Niektóre aminokwasy mają podobne właściwości – na przykład leucyna i izoleucyna, albo tyrozyna i tryptofan. Nie wszystkie odcinki białka mają też duże znaczenie – mogą stanowić „wypełniacze” albo fragmenty, które poddawane są późniejszej obróbce. Wreszcie, nie wszystkie odcinki DNA – czy to bakterii, czy to człowieka – mają jakąkolwiek znaną funkcję. Takich odcinków w genomie człowieka jest znakomita większość: 70–90% naszego DNA nie ma żadnej specyficznej funkcji<sup>28</sup>. Genomy bakterii są jednak o wiele bardziej oszczędne i od 90 do niemal 100 procent DNA może kodować ważne geny.

Co może się stać z mutacją neutralną? Zazwyczaj zapewne losowo zniknie, tak jak się pojawiła – nie w drodze mutacji, tylko akurat nie trafi do tego plemnika, który zapłodni komórkę jajową, albo komórka bakterii, w której powstała, zginie przed swoim podziałem. Jednak w drodze przypadku część takich mutacji neutralnych może się rozprzestrzenić na całą populację. Zjawisko to nazywa się dryfem genetycznym – opisał je już niemal sto lat temu amerykański genetyk Sewall Wright, a eksperymentalnie potwierdzono je w 1956 roku. Przez wiele lat idee Wrighta były mniej lub bardziej ignorowane, gdyż – bez wiedzy o molekularnych podstawach dziedziczenia – zarówno częstość neutralnych mutacji, jak i rola dryfu genetycznego wydawały się niewielkie<sup>29</sup>.

Przełom przyplął do Ameryki na statku wiozącym niespełna trzydziestoletniego japońskiego studenta, kochającego orchidee i matematykę. Motoo Kimura zrewolucjonizował genetykę populacyjną, tworząc teorię neutralnej ewolucji. Nie chodzi tutaj o supozycję, że naturalna selekcja nie ma znaczenia w ewolucji – lecz o matematyczny opis i badanie

zachowania mutacji, które są neutralne, o teorię, która w naturalny sposób rozwinęła pomysły i modele Sewalla Wrighta.

Miało to olbrzymie znaczenie również dla naszego tematu. Otóż gdy skupimy się na dużych odcinkach czasu i neutralnych mutacjach, okaże się, że tempo mutacji jest w przybliżeniu stałe. Lokalnie albo przez krótkie odcinki czasu mutacje mogą być dominowane przez dobór naturalny, ale średnio ich tempo będzie regularne jak w zegarku. I właśnie dlatego w biologii przyjęło się określenie: zegar molekularny. Zegar co prawda nie jest wspólny dla wszystkich organizmów, a jego tykanie zależy również od tego, na które obszary DNA zwracamy uwagę, ale jest zadziwiająco dokładny. Skąd to wiemy? Żeby odpowiedzieć na to pytanie, musimy najpierw opowiedzieć o rekonstrukcjach drzew filogenetycznych na podstawie sekwencji molekularnych – kolejności „liter” w łańcuchach DNA i białek.

### Drzewa i drzewka

Augustin Augier tworzył drzewa filogenetyczne – a więc drzewa pokrewieństw między gatunkami – opierając się na cechach morfologicznych roślin, które badał. Przez wiele lat – w niektórych dziedzinach do tej pory – była to główna metoda odtwarzania pokrewieństw. Konkretnych matematycznych metod służących do konstruowania drzew filogenetycznych i badania jest bez liku. Wspomnimy tu jednak o zasadzie parsymonii – czyli najprostszego wyjaśnienia.

Mając trzy gatunki – powiedzmy: nietoperz gacek brunatny, człowiek i wróbel mazurek – możemy narysować trzy różne drzewa filogenetyczne. W jednym z nich pierwsze dwa gatunki, gacek i człowiek, tworzą wspólną gałąź (są, mówiąc fachowo, taksonami siostrzanymi). Druga możliwość jest taka, że siostrzanymi taksonami są gatunki gacek i mazurek; a trzecia – że człowiek i mazurek. Konstruując takie proste drzewo filogenetyczne spośród tych trzech możliwości, musimy wybrać najbardziej prawdopodobną. Jeśli pierwsze dwa

gatunki współdzielą pewną cechę (np. gruczoły mlekowe), a trzeci gatunek jej nie posiada, to najprostszym wyjaśnieniem jest, że cecha ta powstała tylko raz w toku ewolucji, i pierwsze dwa gatunki wyrastają ze wspólnego pnia. Alternatywne wyjaśnienia są bardziej skomplikowane: jeśli założymy, że najbliższe sobie są wróble i ludzie (np. dlatego, że zarówno wróble, jak i ludzie chodzą na dwóch nogach), to albo gruczoły mlekowe ewoluowały dwukrotnie (raz u ludzi, raz u nietoperzy), albo wszystkie te trzy linie ewolucyjne posiadały je początkowo, ponieważ gruczoły mlekowe powstały u wspólnego przodka ludzi, wróbli i nietoperzy, ale wróble je utraciły.

Wybraliśmy wróbla celowo, żeby zademonstrować potencjalny kłopot z takim podejściem do sprawy. Co będzie, jeśli za cechę przyjmiemy zdolność do lotu? Wówczas najprostszym wyjaśnieniem będzie stwierdzenie, że to wróble i nietoperze są taksonami siostrzanymi! Nasze rekonstrukcje na podstawie różnych, pojedynczych cech są sprzeczne. Na szczęście mamy bez liku innych cech, które będą świadczyć o bliższym pokrewieństwie człowieka i nietoperza (w porównaniu z wróblem), jednak nie zawsze sytuacja jest równie prosta. Przez wiele lat niektóre z takich pytań pozostawały bez odpowiedzi: czy siostrzaną grupą ludzi są szympansy czy goryle, czy może oba te gatunki są ze sobą bardziej spokrewnione niż z ludźmi?

Przełom przyniosła właśnie biologia molekularna. W filogenetyce molekularnej\* cechą jest niemal każda pozycja nukleotydu (litery A, C, G, T) w sekwencji DNA, lub każdy aminokwas będący częścią białka. Na przykład można zestawić i porównać ze sobą sekwencje genów kodujących wspomniany już łańcuch hemoglobiny alfa człowieka, szympansa i goryla. Okaże się wtedy, że o ile z grubsza obie sekwencje są do siebie podobne, to przecież nie do końca: w wielu miejscach będą się między sobą różnić. Niektóre różnice będą

---

\* Ważną rolę w tworzeniu narzędzi do rekonstrukcji filogenetycznych odegrał polski statystyk, Jerzy Neyman.

wspólne dla szympanсів i goryli, inne – dla goryli i ludzi, a jeszcze inne – dla szympanсів i ludzi. Porównując te różnice, możemy się dowiedzieć, które dwa gatunki są ze sobą bliżej spokrewnione – bo sekwencje ich genów i białek są do siebie bardziej podobne niż sekwencja trzeciego, mniej pokrewnego gatunku. W przypadku wymienionych trzech małp człowiekowatych nie ulega wątpliwości, że szympanсы są dużo bliższe nam niż gorylom\*. W podobny sposób jak dla trzech gatunków małp człowiekowatych możemy próbować rekonstruować drzewa pokrewieństw dla większych grup i dla dużo bardziej od siebie odległych organizmów. Im jest ich więcej i im bardziej są odległe, tym trudniejsze będzie to zadanie.

---

\* Szympanсы są z nami tak blisko spokrewnione, że w zasadzie szympanсы powinny mieć nazwę rodzajową *Homo*.

\*\* Carl Woese zaproponował nazwę „urkingdom”, czyli „prakrólestwo” – niemiecki przedrostek „ur” oznacza „pra-”, „pierwotny” itp. ośliczne słowo niestety się nie przyjęło.