

Модель совместного влияния естественного отбора и мутационного давления на аминокислотный состав белков и использование кодонов в мрнк бактерий. Сообщение 2

БГМУ

Оригинальная модель совместного влияния естественного отбора и мутационного давления на аминокислотный состав белков была создана в результате тщательного анализа зависимостей между частотами использования каждого кодона от общей GC-насыщенности бактериальных геномов. Ключевые слова: мутационное давление, бактериальный геном, использование кодонов, GC-содержание, аминокислотные замены, нуклеотидные замены.

Основной идеей теории Н.Суеоки, на наш взгляд, является следующее утверждение: нуклеотидные замещения в ДНК (точечные мутации) имеют определенное предпочтительное направление, выраженное в большей или меньшей степени [11], то есть, не являются случайными. Другими словами, существуют процессы, вызывающие увеличение частоты возникновения строго определенных типов мутаций. Данные процессы Н.Суеока объединяет под сборным термином «мутационное давление». Мутационное давление может иметь два направления: GC давление (при повышенной частоте возникновения замен аденина и тимина на гуанин и цитозин, относительно обратных им замен), или AT давление (при повышенной частоте возникновения замен гуанина и цитозина на аденин и тимин, относительно обратных им замен). Возможна ситуация, в которой AT-давление и GC-давление полностью уравнивают друг друга, однако, в большей части геномов абсолютного равновесия этих процессов не наблюдается. Результатом воздействия мутационного давления на кодирующие участки ДНК (мРНК) является направленное изменение частот использования в них триплетов, как синонимичных, так и несинонимичных.

Согласно теории нейтральности М. Кимуры [4], естественный отбор в популяции на молекулярном уровне проявляется главным образом отрицательным отбором. Если мутация в данном конкретном гене сама по себе приводит к гибели особи до момента оставления ею потомства, мы считаем, что эта мутация элиминируется из популяции отрицательным отбором. Если мутация в данном конкретном гене не приводит непосредственно к гибели особи до оставления ею потомства, мы считаем, что отрицательный отбор никак не влияет на фиксацию данной мутации в популяции. Такую мутацию мы предлагаем считать нейтральной по отношению к отрицательному отбору.

По теории М.Кимуры, нейтральные мутации могут быть фиксированы в популяции случайным генетическим дрейфом. Случайный генетический дрейф является сборным понятием, включающим в себя все возможные вероятностные процессы, так или иначе изменяющие частоты встречаемости генов в популяции [4]. Поскольку геном у бактерий является гаплоидным, а размножение у них бесполое (с возможностью обмена плазмидами), многие описанные в литературе [13] проявления случайного генетического дрейфа к бактериям не применимы. Тем не

менее, случайный генетический дрейф может проявляться и у бактерий, как минимум, в виде «эффекта горлышка бутылки» и «эффекта родоначальника» [13].

Положительной мутацией, по теории М.Кимуры, следует считать лишь ту мутацию, которая непосредственно приводит к повышению плодовитости данной особи и её потомков. Такие мутации происходят крайне редко [4].

Молекулярной основой транзиций [6,12] является процесс дезаминирования нуклеотидов. В недавних работах [6] был описан механизм возникновения АТ-давления в результате дезаминирования цитозина с образованием тимина. Дезаминирование цитозина происходит после атаки H_2O^+ в позиции N3 и дальнейшего присоединения молекулы воды в положении C4. Интенсивность этого процесса возрастает при повышении температуры.

Другие авторы решающую роль в процессе дезаминирования цитозина приписывают работе фермента дезаминазы [9]. Дезаминаза активна, в частности, в иммунокомпетентных клетках человека. Работа этого фермента сводится к дезаминированию цитозина с образованием урацила. ДНК-полимераза работает с урацилом так же, как и с тиминем. Результатом первой же репликации, следующей после дезаминирования, является замена в одной из дочерних ДНК G-C пары парой A-U. Тем не менее, роль ферментативного дезаминирования в создании АТ-давления у бактерий пока не изучена.

Также в недавних работах [12] был доказан вклад трансверсий аденина в цитозин в создание GC-давления, однако, частота закрепления подобных замещений меньше [1,3], чем вышеупомянутых транзиций. Процесс замены аденина на цитозин довольно сложен. Под воздействием свободных радикалов 8-дезоксигуанинтрифосфат (дГТФ) окисляется с образованием 8-оксогуанинтрифосфата. Последний комплементарен не цитозину, а аденину. При репликации ДНК 8-оксоГТФ оказывается в дочерней цепи напротив аденина. Специфический фермент, продукт гена MutY, вырезает аденин, оказавшийся в паре с 8-оксоГТФ, и замещает его на дЦТФ. Еще один специфический фермент, MutM, вырезает сам 8-оксоГТФ и замещает его на дГТФ. Функцией фермента, кодируемого геном MutT, является элиминация 8-оксоГТФ из пула нуклеотидов.

Следует отметить, что вышеописанный процесс может происходить при совместном влиянии, по крайней мере, трех факторов: 1) окислительный стресс, 2) высокая экспрессия генов MutY и MutM, 3) низкая активность продукта гена MutT. По нашему мнению, этот процесс не может быть универсальным для всех бактерий, хотя определенный вклад в создание мутационного давления он, несомненно, должен вносить.

До сих пор не была опровергнута и одна из наиболее ранних гипотез возникновения мутационного давления [11]. Эта гипотеза приписывает основную роль в повышении частоты возникновения определенных транзиций ошибкам в работе ДНК-полимераз во время репликации и репарации.

Естественно, в постепенный процесс повышения или понижения GC-содержания в ряду поколений могут вносить вклад и другие, как эндогенные, так и экзогенные, факторы, однако, в направленности их действия можно сомневаться.

В свете приведенных данных мутационное давление предстает в виде эндогенного эволюционного фактора, изначально присущей способности молекул генетических биополимеров к изменению.

Материал и методы

В качестве объектов исследования были выбраны 85 совокупностей кодирующих участков (СКУ) бактериальных мРНК из электронной базы данных Codon Usage Database [8]. Данные СКУ мРНК принадлежат следующим видам бактерий:

Mycoplasma mycoides; *Fusobacterium nucleatum*; *Chlamydomyces pneumoniae*; *Borrelia burgdorferi*; *Clostridium perfringens*; *Campylobacter jejuni*; *Rickettsia conorii*; *Staphylococcus aureus*; *Wolbachia endosymbiont*; *Bacillus cereus*; *Streptococcus agalactiae*; *Parachlamydia sp.*; *Oceanobacillus iheyensis*; *Lactococcus lactis*; *Helicobacter hepaticus*; *Leptospira interrogans*; *Thermoanaerobacter tengcongensis*; *Listeria innocua*; *Enterococcus faecalis*; *Treponema denticola*; *Haemophilus ducreyi*; *Legionella pneumophila*; *Bartonella henselae*; *Pasteurella multocida*; *Pyrococcus furiosus*; *Acinetobacter sp.*; *Nostoc sp.*; *Coxiella burnetii*; *Bacteroides thetaiotaomicron*; *Bacillus halodurans*; *Bacillus subtilis*; *Lactobacillus plantarum*; *Photobacterium profundum*; *Mannheimia succiniciproducens*; *Aquifex aeolicus*; *Photobacterium luminescens*; *Vibrio parahaemolyticus*; *Thermotoga maritima*; *Shewanella oneidensis*; *Bacillus licheniformis*; *Vibrio vulnificus*; *Desulfotalea psychrophila*; *Vibrio cholerae*; *Wolinella succinogenes*; *Synechocystis sp.*; *Yersinia pestis*; *Porphyromonas gingivalis*; *Escherichia coli*; *Bdellovibrio bacteriovorus*; *Nitrosomonas europaea*; *Shigella flexneri*; *Prochlorococcus marinus*; *Erwinia carotovora*; *Neisseria meningitidis*; *Xylella fastidiosa*; *Klebsiella pneumoniae*; *Thermosynechococcus elongatus*; *Corynebacterium glutamicum*; *Rhodospirillum rubrum*; *Brucella suis*; *Pseudomonas syringae*; *Agrobacterium tumefaciens*; *Propionibacterium acnes*; *Bifidobacterium longum*; *Gloeobacter violaceus*; *Mesorhizobium loti*; *Sinorhizobium meliloti*; *Desulfovibrio vulgaris*; *Methylococcus capsulatus*; *Bradyrhizobium japonicum*; *Xanthomonas axonopodis*; *Rhodopseudomonas palustris*; *Chromobacterium violaceum*; *Halobacterium sp.*; *Deinococcus radiodurans*; *Ralstonia solanacearum*; *Caulobacter crescentus*; *Burkholderia pseudomallei*; *Leifsonia xyli*; *Bordetella bronchiseptica*; *Symbiobacterium thermophilum*; *Thermus thermophilus*; *Mycobacterium avium*; *Nocardia farcinica*; *Streptomyces coelicolor*.

Общее число нуклеотидных последовательностей в 85 СКУ составило 273 590, общее число кодонов в них составило 85 366 443.

По общей частоте содержания гуанина и цитозина (G+C) 85 СКУ мРНК распределились следующим образом: 38 из них имеют показатель $G+C > 50\%$, а у 47 GC-содержание $< 50\%$, диапазон вариации G+C – от 0,24 до 0,72. Каждый вид бактерий представлен не менее чем одной тысячей кодирующих участков.

Расчёты коэффициентов корреляции (R), достоверности аппроксимации (R^2), наклона тренда (N), частот использования каждой аминокислоты и каждого кодона, а также разницы между средними арифметическими двух выборочных совокупностей производились с помощью оригинальной программы VVK 3.2.

Результаты и обсуждение

На рис.1 изображён график, отражающий корреляцию между GC-содержанием по каждому из положений кодона (показатели 1GC, 2GC и 3GC) и общим GC-содержанием в СКУ бактериальных мРНК. Наличие прямой зависимости между каждым из этих трёх показателей и общей GC-насыщенностью указывает на то, что мутационное давление (то есть, преимущественное направление нуклеотидных замен) оказывает огромное влияние на распределение частот использования кодонов в зависимости от их GC-насыщенности. Показатель 3GC демонстрирует самый высокий наклон относительно G+C (наклон = 1,84), поскольку

большинство нуклеотидных замен по третьему положению не приводит к изменению состава кодируемого белка. В результате, отрицательный отбор далеко не всегда может оказывать влияние на содержание гуанина и цитозина в третьем положении кодонов. Показатель 1GC имеет гораздо меньший наклон (наклон = 0,71), чем показатель 3GC. Этот факт можно объяснить тем, что лишь некоторая часть замен по первому положению – синонимична. Несмотря на то, что все замены по второму положению несинонимичны, показатель 2GC находится в линейной зависимости от общего содержания G+C (наклон = 0,45). Объяснить это можно, приняв во внимание тот факт, что не все замены аминокислотных остатков в белках подвергаются воздействию отрицательного отбора. Мутационное давление предоставляет материал для отрицательного отбора и для случайного генетического дрейфа. В том случае, если мутация нейтральна, отрицательный отбор на неё не влияет, и она получает шанс закрепиться. Вероятность закрепления одной нейтральной мутации ничтожно мала, но мутационное давление вызывает повышение частоты возникновения однотипных мутаций. Благодаря возникновению множества нуклеотидных замен одного и того же направления, часть из них всё же закрепляется в популяции, изменяя общую GC-насыщенность генома данного вида организмов.

Наиболее «чувствителен» к мутационному давлению показатель 3GC. Если изучить зависимость 3GC от G+C, можно заметить, что при $G+C > 0,5$, 3GC тоже превышает 0,5 и возрастает с вышеуказанным наклоном. При $G+C < 0,5$ показатель 3GC убывает с тем же наклоном. Приведенные на рис.1 данные подтверждают наше предположение о том, что при $G+C > 0,5$ преимущественное направление нуклеотидных замен АТ на GC, а при $G+C < 0,5$ – GC на АТ.

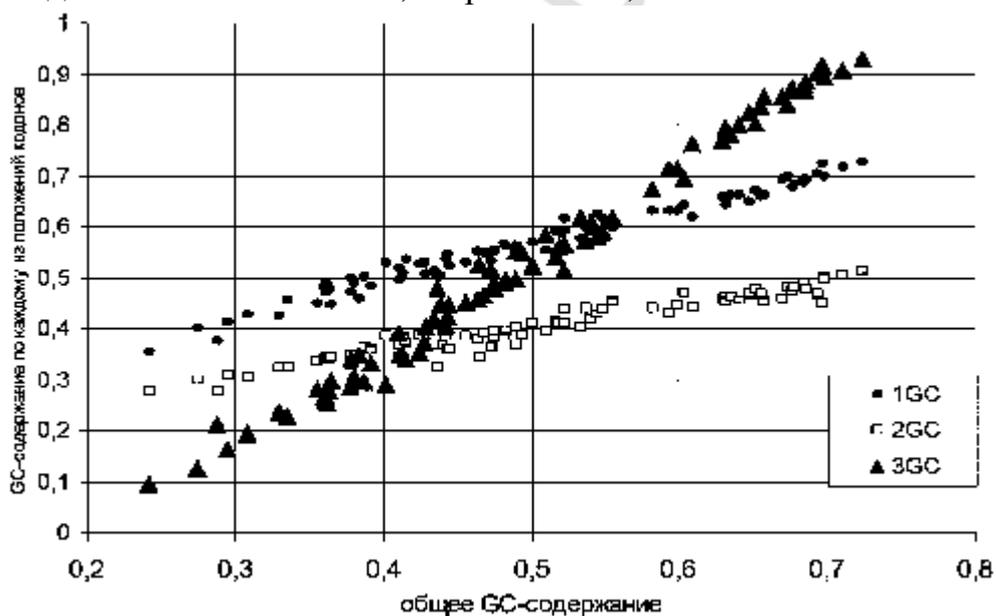


Рис.1. Зависимость между показателями G+C и 1GC, 2GC и 3GC в SKU бактериальных мРНК.

В первом сообщении нашей статьи были сформулированы следующие положения модели сочетанного влияния естественного отбора и мутационного давления на аминокислотный состав бактериальных белков.

I. Аминокислотные замены в белках происходят в результате преимущественно одношаговых несинонимичных нуклеотидных замен в триплетах кодирующих их участков ДНК. Нуклеотидные замены вызываются мутационным

давлением определенного направления, наибольший вклад в создание которого вносит повышенная частота возникновения соответствующих транзиций.

II. Отрицательный отбор препятствует фиксации аминокислотных замен в том случае, если замены приводят к гибели отдельной особи до момента оставления ею потомства, то есть, если замены являются радикальными (вредными). Аминокислотные замены в белках могут фиксироваться в популяции случайным генетическим дрейфом в том случае, если они являются нейтральными (или почти нейтральными) по отношению к отрицательному отбору.

III. Для каждой аминокислоты количество и характер возможных замен, происходящих под воздействием мутационного давления определенного направления, детерминируется главным образом GC-насыщенностью кодирующих её триплетов.

IV. При наличии сильного мутационного давления вероятность возникновения несинонимичных нуклеотидных замен определенного направления значительно возрастает, что приводит к повышению вероятности возникновения и, как следствие, фиксации или элиминации соответствующих аминокислотных замен.

V. О степени консервативности или радикальности аминокислотных замен, происходящих в результате точечных мутаций в кодонах под воздействием мутационного давления, можно судить исключительно по изменению частот использования этих кодонов при сильном мутационном давлении. Снижение частоты использования данного кодона по мере увеличения мутационного давления говорит о том, что произошедшие в таком кодоне нуклеотидные замены были фиксированы в популяции. В случае роста частоты использования данного кодона по мере усиления мутационного давления, следует считать, что все возможные несинонимичные замены, которые могли произойти в таком кодоне, фиксированы не были.

Совместное влияние мутационного давления и естественного отбора на частоты использования кодонов в СКУ мРНК бактериальных белков (Часть 2)

Изолейцин является единственной аминокислотой, которая кодируется тремя триплетами: AUC, AUU, AUA. Особенность использования этих триплетов в точке равновесия заключается в том, что триплет AUA используется крайне редко (см. рис.2а). Интересно «ведут» себя частоты использования абсолютно GC-бедных триплетов AUA и AUU при $G+C < 0,4$. В этих условиях показатель N триплета AUU по модулю меньше, чем при $G+C > 0,4$. Показатель R^2 довольно мал для триплета AUU при AT-давлении (см. табл. 1). Синонимичный же ему триплет AUA, наоборот, имеет больший по модулю N при $G+C < 0,4$, чем в отсутствие сильного AT-давления, $R^2 = 0,26$. Фиксация несинонимичных замен, приводящих к снижению частоты использования триплета AUC при $G+C > 0,6$, исходя из нашей модели, испытывает малое влияние отрицательного отбора (см. табл. 1 и табл. 2).

Аминокислота Val кодируется четырьмя триплетами: GUU, GUC, GUA, GUG. Сразу хочется отметить, что при AT-давлении триплеты GUU и GUA могут превращаться только в кодоны Ile AUU и AUA, соответственно. Как ни странно, фиксация таких нуклеотидных замещений для GUA демонстрирует большую степень нейтральности, а для GUU – жестко лимитируется (см. рис.2б). При GC-давлении триплеты GUG и GUC могут превращаться в триплеты GCG и GCC, кодирующие Ala. Аминокислотные замены Val на Ala лимитируются в определенной степени (N для кодонов GUG и GUC положительный при $G+C > 0,6$),

но некоторая степень нейтральности в них присутствует (R^2 мал для GUC). Как в точке равновесия, так и при GC-давлении частота GUG больше, чем частота GUC. Последний феномен может быть объяснен при анализе зависимости от GC-насыщенности частоты использования триплета AUG.

Триплет AUG является единственным триплетом, кодирующим Met. Кодон AUG является стартовым для большинства кодирующих участков. Следует отметить, что трансляция может начинаться и с других [7] триплетов (AUA, GUG, CUG и др.). Зависимость частоты использования AUG от G+C имеет свои особенности: при $G+C < 0,4$ на фиксацию замены AUG на AUA (Ile) существуют малые ограничения отбора; при $G+C > 0,6$ на закрепление несинонимичной замены в триплете AUG отрицательный отбор почти не влияет (см. рис.2в). Судя по вышеприведенным данным, высокой степенью нейтральности обладает скорее замена AUG на GUG (Val), чем на ACG (Thr). Именно отсутствием ограничений на превращения AUG в GUG можно объяснить высокую частоту последнего при $G+C > 0,6$, которая в свою очередь приводит к повышению частоты использования самой аминокислоты Val в данных условиях.

Аминокислота Thr кодируется четырьмя кодонами: ACU, ACC, ACA, ACG. В точке равновесия частота использования ACA значительно снижена при повышенной частоте использования ACC (см. рис.2г). Частота использования последнего больше частоты использования ACG и при GC-давлении. Это обстоятельство даёт основание для предположения о том, что относительно фиксации замены AUG (Met) на ACG существуют ограничения, степень которых значительно больше, чем относительно фиксации замены AUG на GUG. На закрепление превращений ACG и ACC в GCG и GCC (Ala) отрицательный отбор воздействует мало: только у некоторой части микроорганизмов с сильным GC-давлением не была зафиксирована относительно низкая частота использования ACG и GCG. Интереснейшим фактом является воздействие жесткого отрицательного отбора на фиксацию замены ACU на AUU (Ile) и весьма малое его влияние на фиксацию замены ACA на AUA (Ile) при сильном AT-давлении. Существование аналогичного феномена для кодонов из серии Val позволяет говорить об отсутствии равнозначности в использовании синонимичных кодонов AUA и AUU.

Таблица 1

Влияние мутационного давления на частоты использования кодонов (Часть 2)

АК	Показатели для частот использования относительно GC-богатых кодонов				Средние значения частот использования кодонов в группах бактерий с G+C			Показатели для частот использования относительно GC-бедных кодонов			
	N	R ²	N	R ²	> 0,6	0,45 - 0,55	< 0,4	N	R ²	N	R ²
	G+C < 0,6		G+C > 0,6					G+C < 0,4		G+C > 0,4	
Ile	-	-	-	-	-	27,37	46,79	-73,29	0,12	-132,0	0,85
AUU	-	-	-	-	-	27,13	-	-	-	-	-
AUC	87,87	0,7	-56,61	0,08	36,45	6,93	25,21	-189,86	0,26	-49,22	0,34
AUA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Met	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AUG	-	-	-69,51	0,38	20,9	24,60	23,14	35,64	0,24	-	-
Thr	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ACU	-	-	-	-	-	10,41	18,34	-80,37	0,5	-45,04	0,77
ACC	83,01	0,79	48,92	0,06	30,53	20,61	-	-	-	-	-
ACA	-	-	-	-	-	9,97	19,99	2,12	0,0004	-51,13	0,79
ACG	43,0	0,46	20,52	0,01	17,97	12,95	-	-	-	-	-
Val	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GUU	-	-	-	-	-	18,04	25,84	-69,04	0,29	-75,38	0,79
GUC	71,45	0,8	52,14	0,04	33,4	16,67	-	-	-	-	-
GUA	-	-	-	-	-	10,24	19,87	1,57	0,0001	-52,21	0,75
GUG	85,0	0,72	130,59	0,3	37,68	25,04	-	-	-	-	-
Ala	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GCU	-	-	-	-	-	18,87	24,3	-20,38	0,03	-63,25	0,7
GCC	132,68	0,82	194,62	0,3	61,47	28,21	-	-	-	-	-
GCA	-	-	-	-	-	19,70	24,24	43,95	0,15	-60,43	0,64
GCG	99,65	0,69	250,19	0,26	47,42	22,80	-	-	-	-	-

Таблица 2

Степень влияния отрицательного отбора на фиксацию несинонимичных нуклеотидных замещений, возникающих под воздействием сильного мутационного давления (Часть 2)

GC-давление			AT-давление		
Ile	→/↗	Val, Thr	Val, Thr	→/↗	Ile (AUA) / Met ?
Met	→	Val	Val, Thr	↘/↘	Ile (AUU)
Thr	→/↗	Ala	Ala	→/↗	Val, Thr
Met	?	Thr	Met	→/↗	Ile (AUA) / Met ?
Val	↘/↘	Ala			

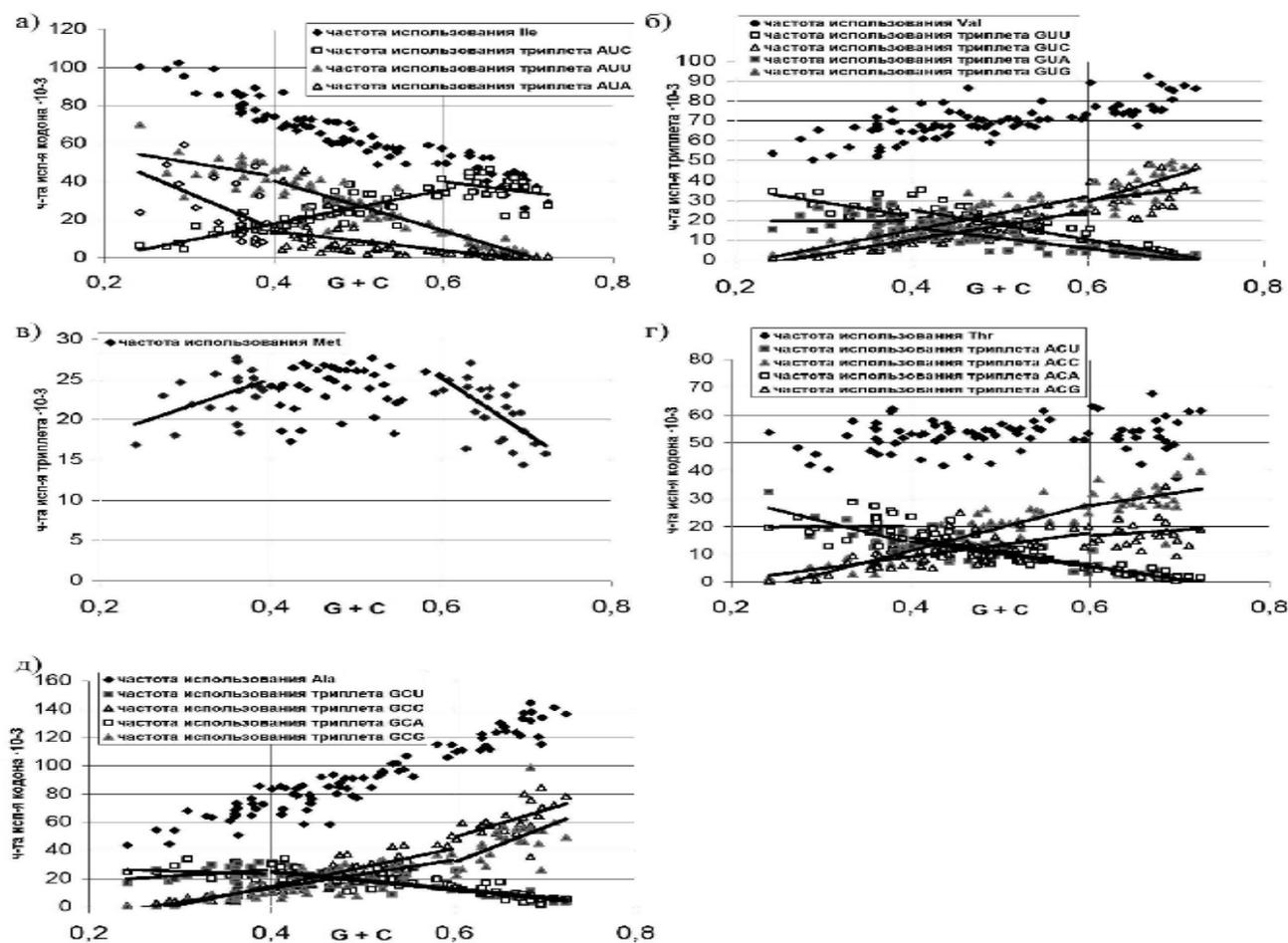


Рис. 2. Зависимость частот использования аминокислот и кодирующих их триплетов от GC-насыщенности SKU мРНК (Часть 2)

Действительно, в митохондриальном геноме дрожжей и представителей метазоа [10] кодон AUA используется для кодирования метионина на ряду с AUG. Теоретически, подобное изменение генетического кода должно было быть вызвано закреплением мутации в антикодоне одного из дубликатов гена транспортной РНК, связывающей метионин. Судя по нашим данным, такой процесс мог иметь место и у бактерий с низким GC-содержанием. В таком случае, становится понятно, почему легко закрепляются замены AUG (Met) на AUA.

Аминокислота Ala кодируется четырехкратно вырожденной серией: GCC, GCU, GCA, GCG. Кодоны GCC и GCG являются абсолютно GC-насыщенными и демонстрируют зависимость от G+C, близкую к прямой линейной (см. рис.2д). На фиксацию несинонимичных замен в кодонах GCA и GCU при сильном AT-давлении отрицательный отбор воздействует мало.

Правило PR2 (Parity Rule 2) [12] заключается в том, что общие частоты использования гуанина и цитозина внутри одной цепочки ДНК должны быть одинаковыми. Это правило основывается на 1) комплементарности гуанина цитозину и 2) равной вероятности возникновения нуклеотидных замещений определенного направления как для одной, так и для другой цепочки ДНК.

При изучении средних частот использования кодонов только в «точке равновесия» сразу же бросается в глаза отсутствие теоретически ожидаемого равновесия. По нашему мнению, бессмысленным является попытка найти некую закономерность в отклонениях от PR2 в отдельных сериях при средних значениях

G+C. Общий уровень GC-насыщенности SKU мРНК в пределах от 0,45 до 0,55 говорит лишь о том, что частота фиксации нуклеотидных замен общего направления АТ на GC в целом примерно равна частоте фиксации замен общего направления GC на АТ. Такое равновесие как раз и обусловлено тем, что в одной части сайтов фиксируются замены АТ на GC, а в другой части сайтов – GC на АТ. Этот процесс носит ярко выраженный вероятностный характер. Сами же нуклеотидные замены могут быть вызваны широким спектром процессов.

При отсутствии сильного мутационного давления невозможно выяснить, какой именно процесс привел к возникновению нуклеотидных замещений, которые, будучи фиксированы, привели к снижению (или повышению) частоты использования определенного кодона.

Также не следует изучать зависимость частот использования кодонов от общего уровня G+C в пределах колебания последнего от 0,4 до 0,6. При этом может создаться ложное впечатление существования прямой линейной зависимости между частотами использования кодонов и общим уровнем G+C. Действительно, у организмов со слабым мутационным давлением фиксируются, в основном, синонимичные замены. Несинонимичных замен у таких организмов происходит меньше, чем у организмов с сильным мутационным давлением. Следовательно, у организмов со слабым мутационным давлением меньше вероятность того, что несинонимичная замена будет относительно нейтральной. Даже если последняя будет нейтральной, она будет иметь весьма малую вероятность зафиксироваться.

Только при изучении стратегии кодирования на выборке с максимальным разбросом G+C (от 0,24 до 0,72) можно увидеть основные закономерности влияния мутационного давления на структуру белков.

При изучении определенной группы микроорганизмов с сильным мутационным давлением, можно с большой долей вероятности утверждать, что снижение (или повышение) частоты использования того или иного триплета в их SKU мРНК вызвано фиксацией нуклеотидных замен, носящих направленный характер. При сильном мутационном давлении частота возникновения несинонимичных нуклеотидных замещений настолько высока, что некоторые из них оказываются нейтральными, а какая-то часть из нейтральных замен фиксируется случайным генетическим дрейфом.

На основании анализа вышеприведенных данных можно утверждать, что основной вклад в создание мутационного давления вносит процесс дезаминирования нуклеотидов, который и является механизмом транзиций. Нейтральность же транзиций по третьему положению кодона заложена в самой структуре генетического кода.

Отмеченные ранее отклонения от PR2 в отдельно взятых четырехкратно вырожденных сериях кодонов являются скорее следствием «асимметричного» отрицательного отбора, чем асимметричного мутационного давления. Если бы все серии в генетическом коде были четырехкратно вырожденными, возможно, отклонения от PR2 для них были бы близки к нулю. В реальности же существуют двукратно вырожденные и невырожденные серии, кодоны которых способны путём транзиции превратиться в кодоны четырехкратно вырожденных серий. При определенном направлении мутационного давления в разные кодоны четырехкратно вырожденных серий могут превратиться триплеты, кодирующие две разные аминокислоты. Естественно, каждое из двух возможных несинонимичных

нуклеотидных замещений имеет свою собственную степень нейтральности. В то же время, разные кодоны четырехкратно вырожденных серий могут превращаться в разные аминокислоты под действием сильного мутационного давления. Следовательно, отклонения от PR2 в отдельных четырехкратно вырожденных сериях можно объяснить воздействием «асимметричного» отрицательного отбора, без привлечения сложных моделей, описывающих возможное влияние асимметричного мутационного давления.

Полученные нами степени радикальности аминокислотных замен зачастую противоречат общепринятым взглядам. Сам по себе этот факт не является для нас удивительным. Наша модель существенно отличается от предложенных ранее показателей взаимозаменяемости аминокислот тем, что базируется на влиянии мутационного давления на аминокислотные замены. Например, взаимная замена изолейцина на валин согласно показателю функциональной близости (ФБА) и коэффициенту Снита является консервативной, а согласно разности гидрофобности – радикальной [1]. Сам факт несоответствия этих трех показателей друг другу уже говорит о значительной степени их условности.

Основной идеей нашей модели является неравнозначность замен, происходящих при сильном АТ-давлении, заменам, происходящим при сильном GC-давлении.

Согласно нашей модели, при АТ-давлении весьма высока вероятность возникновения замен валина на изолейцин. Однако, по приведенным выше данным, фиксации замен валина на изолейцин (AUU) при АТ-давлении препятствует жесткий отрицательный отбор. Частота возникновения нуклеотидных замещений, которые могли бы привести к замене изолейцина на валин, при АТ-давлении ничтожно мала.

При GC-давлении высока вероятность возникновения замен изолейцина на валин. Такие замены фиксируются весьма часто.

Получается, что замены изолейцина на валин и валина на изолейцин не равнозначны друг другу. Действительно, первые замены часто происходят у микроорганизмов с высоким GC-содержанием, а вторые – у микроорганизмов с низким GC-содержанием. Следует ли говорить, насколько эволюционно далеки эти две группы бактерий, насколько отличаются условия их внутренней среды, насколько мутационное давление успело изменить структуру их белков.

Еще одним достоинством нашей модели является анализ радикальности аминокислотных замещений, происходящих исключительно в результате транзиций. Как уже было сказано, частота фиксации несинонимичных транзиций [1] значительно выше, чем несинонимичных трансверсий. То есть, возникновение замены пролина на аргинин маловероятно априори, поскольку частота возникновения трансверсии С на G весьма незначительна вне зависимости от направления мутационного давления. Тем не менее, если судить по коэффициенту Снита, такая замена является консервативной.

Еще раз хочется подчеркнуть, что показатели функциональной близости и разности гидрофобности описывают исключительно физико-химические свойства радикалов аминокислот без учёта особенностей их кодирования в ДНК.

Показатель ФБА был рассчитан на базе обширной выборки белков, но без учёта того, что силой, вызывающей аминокислотные замены, является мутационное давление.

Выводы

Оригинальная модель совместного влияния естественного отбора и мутационного давления на аминокислотный состав белков

- 1) определяет степень радикальности наиболее вероятных аминокислотных замен, происходящих в результате транзиций;
- 2) отдельно рассматривает замены, частота возникновения которых велика при АТ-давлении, и замены, частота которых велика при ГС-давлении.

Литература

1. Барковский Е.В. Мембраносвязанные аденилатциклазы: монография / Е.В. Барковский, О.В. Ачинович; под общ. ред. Е.В. Барковского. – Мн.: БГМУ, 2005. 134 с.
2. Барковский Е.В., Хрусталеv В.В. Сравнительная характеристика матричных РНК и аминокислотных последовательностей аденилатциклаз цианобактерий//Белорусский мед. журнал. – 2005. – №1. – стр.23-27.
3. Бутвиловский А.В., Хрусталеv В.В. Транзиции и трансверсии в нуклеотидных последовательностях мРНК алкогольдегидрогеназ классов I, II, III и IV мыши и человека//Молодежная наука и современность. – Курск, 2005. – часть I. – стр.53-54.
4. Кимура М. Молекулярная эволюция: теория нейтральности / М. Кимура. М., 1985. 398 с.
5. Хрусталеv В.В. эволюционные взаимоотношения и стратегии кодирования аденилатциклаз актиномицетов и цианобактерий//Студенты БГМУ – медицинской науке и здравоохранению Беларуси. – 2005. – стр.53-54
6. Fryxell K.J., Zuckerkandl E. Cytosine Deamination Plays a Primary Role in the Evolution of Mammalian Isochores//Mol. Biol. Evol. – 2000. – Vol. 17. – P.1371-1383
7. Kozak M. Recognition of AUG and alternative initiator codons is augmented by G in position F4 but is not generally affected by the nucleotides in positions F5 and F6//The EMBO Journal. – 1997.-Vol.16 No.9. – P.2482 – 2492
8. Nakamura, Y., Gojobori, T. and Ikemura, T. Codon usage tabulated from the international DNA sequence databases: status for the year 2000.// Nucl. Acids Res. – 2000. – 28, 292.
9. Neuberger M.S., Di Noia J.M., Beale R. C. L. et al. Somatic hypermutation at A•T pairs: polymerase error versus dUTP incorporation//Nature Reviews Immunology. – 2005. – Vol.5. – P.171-178
10. Osawa S., Jukes T.H., Watanabe K., Muto A. Recent evidence for evolution of the genetic code//Microbiol Rev. – 1992. – Vol.56(1). – P. 229 – 264.
11. Sueoka N. Directional mutation pressure and neutral molecular evolution//Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1988. – Vol.85. – P.2653-2657.
12. Sueoka N. Wide intra-genomic G+C heterogeneity in human and chicken is mainly due to strand-symmetric directional mutation pressures: dGTP-oxidation and symmetric cytosine-deamination hypotheses//Gene. – 2002. – Vol.300. – P.141-154.
13. Suzuki D.T., Griffiths A.J.F., Miller J.H., Lewontin R.C. An Introduction to Genetic Analysis 4th ed. / Freeman W.H., New York. – 1989.