

## Kan naturlig seleksjon skape? Del I

(Fra: 'Genetic Entropy & the Mystery of the Genome; Dr. J.C.Sanford; FMS Publications; Ch. 9)

Sammendrag: På de siste 6 millioner år kunne seleksjon maksimalt fikserte 1000 ulinkede, tjenlige mutasjoner. Det tilsvarer mindre informasjon enn på en tekstsider. Som vi skal se, finnes det ingen måte hvorpå en slik liten endring kunne omskape et apeliggende dyr til ett menneske. F.eks. skiller menneske og sjimpanse seg på ca. 150 millioner nukleotide posisjoner, noe som minst skyldes 40 millioner (hypotetiske) mutasjoner. Da kreves 20 millioner (40:2) nukleotide-fikseringer. Men naturlig seleksjon kunne bare ha selektert ut fra ca. 1000 av disse, resten måtte ha skyldes tilfeldig drift. Altså max 1000 tjenlige erstatninger, og millioner av skadelige erstatninger. Det ville ikke bare gjøre oss mindreverdige i forholdt til en evt. ape-lignende stamfar, det ville åpenbart ha drept oss! Det bør ha den samme effekt i forhold til evolusjonsteorien.

### Innledning

Vi har analysert problemet med degenerasjon av genomet, og kommet til at logisk sett skulle genomet degenere uansett hvordan vi analyserer det. Dette problemet overstyrer alt håp om en fremadskridende evolusjon av hele genomet, via seleksjonsprosessen. Imidlertid kan noen begrensede karakteristika likevel bli forbedret via mutasjon/seleksjon. Men hvor begrenset er slik progressiv ('skapende') mutasjon/seleksjon? Ut fra parallellen vi tidligere har trukket i forhold til en instruksjonsmanual, kan det som en start være på sin plass å spørre: 'Kan mutasjon/seleksjon skape ett enkelt fungerende gen?' Svaret er at det ikke kan det, og grunnen er den enorme overvekten av skadelige mutasjoner -selv innen ett enkelt gen. Selv innen ett enkelt gen, vil netto-informasjonen alltid avta. Men for bedre å forstå grensene til fremadskridende seleksjon, la oss for en stund se bort fra alle skadelige mutasjoner og bare betrakte tjenlige mutasjoner. Kan mutasjoner/seleksjon da skape ett nytt og funksjonelt gen?

### 1. Å definere en første tjenlig mutasjon

Første problem vi står overfor i forbindelse med tjenlige punkt-mutasjoner, er å definere hva vi mener med tjenlig. Ingen av de fire nukleotidene (A,T,C eller G) er i seg selv mer tjenlig eller ønskelig enn de andre. Så tjenlige mutasjoner kan bare forekomme i konteksten av omkringliggende nukleotider. Akkurat som tjenligheten av en endring av en enkelt bokstav i en tekst, bare kan vurderes i forhold til omkringliggende tekst. Vi kommer imidlertid opp i et paradoks: De samme omgivelsene som kan tjene til å velge ut en fordelaktig mutasjon, vil måtte endres for at mutasjonen

### Altets opprinnelse- Hva er mulig?

#### Forskjell på teoretisk mulig og praktisk gjennomførlig

- \* Finnes det en nedre sannsynlighetsgrense?
- \* I følge W.Dembksi (matematiker og forsker):
  - \* er denne grensen på:  $10^{-150}$  (1 tall på 150.plass etter desimalpunktum)
  - \* Antall mulige tilfeldige endringer i universets levetid:
    - \* # elementærpartikler i kosmos:  $10^{80}$
    - \* # sekunder siden starten (Big Bang):  $10^{25}$  (romslig - egtl.  $10^{18}$ )
    - \* # mulige fluktuasjoner pr. sekund:  $10^{45}$  (romslig Planck tid:  $10^{-43}$ )
  - \* # mulige transformasjoner (endringer) siden begynnelsen:
    - \*  $10^{80} \cdot 10^{25} \cdot 10^{45} = 10^{150}$
  - \* Dette gir indirekte en nedre skranke for hvilke begivenheter som er gjennomførlige
  - \* At noe gunstig skjer 1 gang\* gir  $\frac{d}{m} = 10^{-150}$ 
    - \* FM regner livets opprinnelse så usannsynlig at det har bare forekommet 1 gang..

Figur 1 Hva er mulig ved naturlige årsaker Fra: Livets mysterium K. Tveter

skal bli tjenlig. Problemet med fundamental inter-avhengighet og samvirke mellom nukleotider, kalles epistase<sup>1</sup> (komplementær genvirkning). Genomet er bokstavelig en form for 'bok'. Vi kan la 3 nukleotider -i ettkodon, tilsvare en bokstav. Da har en 1 milliard bokstaver, skrevet i et språk med korte sekvenser (setninger). At en slik funksjonell streng av nukleotider skal 'falle på plass ved tilfeldigheter', er ikke mulig statistisk sett. For å ha en nedre grense på hva som er mulig av naturlige grunner, tar vi en figur med W.Dembskis mål for dette -Fig.1

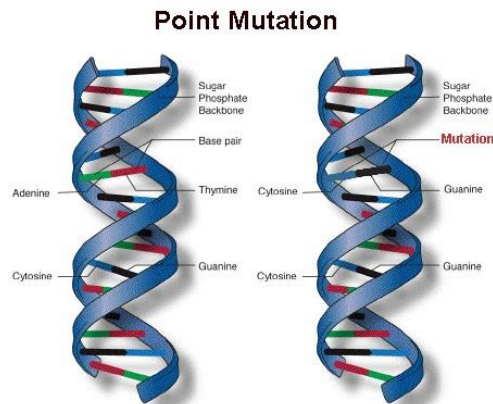
## 2. Mutasjon blant mennesker -historikk

Menneskelig evolusjon antas vanligvis å ha inntruffet i en liten populasjon på omkring 10.000 individer. Mutasjonsandel for hver nukleotide pr. person pr. generasjon er ytterst beskjeden. Om vi antar 100 mutasjoner pr. person pr. generasjon (én sjanse på 30 millioner). Da måtte vi vente 3000 generasjoner (minst 60.000 år) mens vi ventet på at én nukleotide muterte. Mutasjonsfrekvens i generasjoner:  $\frac{\text{\#nukleotider pr. genom}}{\text{\#personer} * \text{\#mutasjoner pr. person}} = \frac{3 \cdot 10^9}{(10^4 * 10^2)} = 3.000$ .

I ett kodon med 3 nukleotider, vil mutasjonen 2 av 3 ganger forekomme i feil nukleotide. Som ett gjennomsnitt kan vi regne 2 generasjoner for at 'rett nukleotide' treffes. Det vil innebære en dobling til 120.000 år. Når mutasjonen har inntruffet, må den bli fiksert-slik at alle individer i populasjonen har 2 kopier av den. Fordi nye mutasjoner er så sjeldne, har de en ekstremt høy sannsynlighet for å gå tapt, som følge av tilfeldig genetisk drift. Bare om mutasjonen er dominant og har en meget distinkt fordel, har seleksjon en rimelig sjanse til å redde den fra tilfeldig eliminasjon via genetisk drift. I forhold til antall ikke-muterte nukleotider i populasjonen er sannsynligheten for ikke å gå tapt i størrelsesorden 1: 10.000. Spesielt gjelder dette når en vet at så godt som samtlige mutasjoner er recessive og nesten nøytrale. F.eks. har en mutasjon med en svak økning i fitness (0,5%), en sjanse på 1% for å bli fiksert i populasjonen. I snitt vil den altså gå tapt 99 av 100 ganger. I snitt må vi altså vente  $100 * 120.000 = 12$  millioner år for å stabilisere den første tjenlige mutasjon. Det er dobbelt så lang tid som fossiler viser det er mellom menneskets antatt nærmeste stamfar, til mennesket (homo erectus) dukket opp (6 mill. år). Der er det dessuten behov for mange titalls-millioner mutasjoner (f.eks. tilsvarer 2% av 3,1 milliarder: 62 millioner!)

## 3. I påvente av andre mutasjoner

Prosessen med å stabilisere (fiskere) 1.mutasjon i trengs å repeteres for alle andre nukleotider, som koder for vårt hypotetisk håpefulle gen. Et gen er minimum 1.000 nukleotider langt. (Da ser en bort fra alle regulerende element og alle introner). Så om denne prosessen er en lineær og sekvensiell prosess, skulle det ta 1.000 ganger så lang tid, omkring 12 milliarder år (i nærheten av universets alder<sup>2</sup>). Så det



Bilde 1 Eks. på punkt-mutasjon Fra: <http://biology.about.com/od/basicgenetics/ss/genemutation.htm>

<sup>1</sup> <http://www.ndsu.edu/pubweb/~mcclean/plsc431/mendel/mendel6.htm>

<sup>2</sup> <https://snl.no/universet>

er mer enn sørlandsk underdrivelse å si at 'sjeldenheten ved tjenlige mutasjoner begrenser evolusjonsraten'.

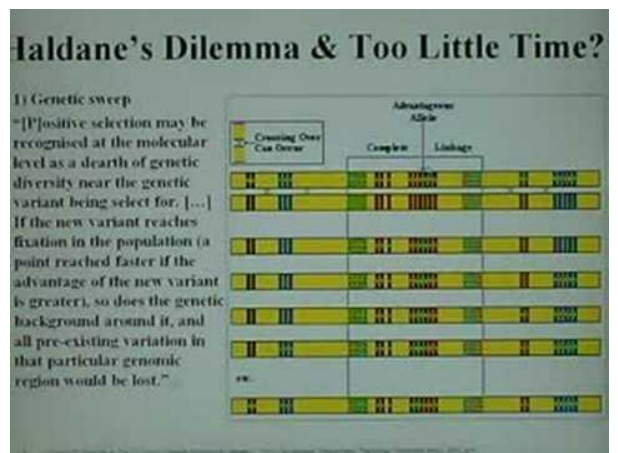
#### 4. Mens vi venter på rekombinasjoner (Godot)..

Fordi arter med kjønnet formering kan 'skyfle over' (shuffle) mutasjoner, kan noen tro at alle nødvendige mutasjoner for ett gen, kan opptre samtidig i ulike individer, og at så alle de ønskelige mutasjoner kunne 'spleises sammen' via rekombinasjoner. 'Simultan overføring av mutasjoner, i stedet for sekvensiell'. Dermed ville en trenge mindre enn milliarder av år. Det er minst 2 problemer med dette:

1. Når vi undersøker det menneskelige genom, ser en at det er satt sammen av store blokker (på 20.000-40.000 nukleotider). Internt i disse har ikke rekombinasjoner funnet sted siden menneskets opprinnelse<sup>3</sup>. Det er kun store gen-blokker som blir forflyttet (shuffled). Det foregår ikke nukleotide-skyfling på individuelt nukleotide nivå.
2. Selv om det –på ett eller annet vis, skulle forekomme, ville muligheten for at samtlige 1000 mutanter skulle skyfles over samtidig, være astronomisk liten. Om det på hypotetisk vis skulle skje, ville denne samme ekstensiv mutasjons-skyflingen ødelegge det den bygde opp, etter 1 generasjon. For å ta et bilde: om en har fått tildelt 'royal flush' i poker, hva er så muligheten for å få det på ny, etter at kortene er refordelt?

#### 5. Mens vi venter på Haldane's dilemma

Når først én mutasjon er blitt stabil (fixed) innen populasjonen, trengs tid for å gjennomgå selektiv utvidelse. En helt ny mutasjon innen en populasjon på 10.000 mennesker eksisterer bare som en nukleotide blant 20.000 andre i samme posisjon innen populasjonen. Den mutante nukleotiden må gradvis 'vokse' innen befolkningen, enten grunnet genetisk drift eller naturlig seleksjon. Snart kan det bli 2, så 4, så 100 og til slutt 20.000. Tiden det tar, vil avhenge av om mutasjonen er dominant. Om det er sterk, ikke-styrt seleksjon, så kan mutasjonen vokse innen populasjonen, med en rate på 10% per generasjon. Selv med denne raske takten, ville det ta 105 generasjoner (2.100 år) å øke fra 1 til 20.000 kopier ( $1 \cdot 10^5 = 20.000$ ). Men hovedregelen er at mutasjoner er recessive og seleksjon veldig svak, dermed tar det vanligvis mye lenger tid. Selv om en recessiv mutasjon førte til en økning i fitness på 1% pr. generasjon, trengs minst 100.000 generasjoner å stabilisere den (Patterson, 1999)



Bilde 2 For liten tid Fra:

<https://www.youtube.com/watch?v=tolLrCw9bqg>

Haldane (1957) kalkulerte at det i gjennomsnitt ville ta 300 generasjoner (> 6000 år) å stabilisere en mutasjon, gitt en standard mixture av recessive og dominante mutasjoner. Seleksjon i en slik sammenheng er så sen, at det nesten er som det ikke forekommer. Dette problemet er tradisjonelt kalt 'Haldanes dilemma'. Under slike omstendigheter kan en bare stabilisere (fiksere) 1.000 tjenlige

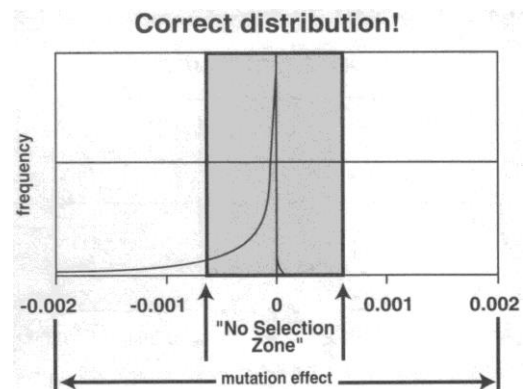
<sup>3</sup> Gabriel et al., 2002; Tishkoff og Verrelli, 2003

nukleotide-mutasjoner i genomet på den tiden det skulle tatt å utvikle oss fra en apeliggende stamfar (6 millioner år). Dette er uavhengig bekreftet av Crow og Kimura (1970) og ReMine (1993 og 2005) . Naturen ved seleksjon er slik at å selektere for én nukleotide, reduserer evnen til å selektere for andre (seleksjons interferens). Det er likevel verdt å merke seg at Haldanes kalkulasjoner bare gjaldt uavhengige, ikke-linkede mutasjoner. Å selektere for 1000 tilgrensende/nærliggende mutasjoner, kunne ikke skje. Grunnen er at en ikke kan selektere for mutasjoner som ikke skjer. Dessuten med de aller fleste nukleotid-mutasjoner nær nøytrale, og kan ikke selekteres for (Kimuras 'no-selection box'). Dette begrenser hardt progressiv seleksjon. Et maksimum på 1000 ikke-linkede tjenlige mutasjoner, tilsvarer mindre informasjon enn det er i ett avsnitt for denne tekstsiden. (Regner at ett kodon (tre nukleotider) røft tilsvarer én typografisk bokstav, og at 1000 nukleotider tilsvarer ca. 333 tegn.)

I denne sammenheng må det trekkes inn en sammenlikning til det som det handler om. Siden mennesker og aper 'skilte lag' , tror genetikere at mange tusen av skadelige mutasjoner skal ha blitt rettet opp via genetisk drift. (Kondrashov, 1995; Crow, 1997; Eyre-Walker og Keightley, 1999; Higgins og Lynch, 2001) Evolusjonære formodninger skulle lede til den logisk konklusjon at vi signifikant er degenerert fra våre ape-like

forfedre. I våre dager vet vi at sjimpanser og mennesker atskiller seg på omtrent 150 millioner

nukleotide posisjoner (Brittan, 2002). Dette grunnes i minst 40 millioner hypotetiske mutasjoner . I løpet av menneskets historie må det ha skjedd minst 20 millioner nukleotide stabiliseringer (fixations). Men naturlig seleksjon kunne altså bare ha sørget for ca. 1000 av disse. Alle de øvrige måtte ha blitt fiksert ved tilfeldig drift. Følgen ville være millioner av nær-nøytrale, skadelige mutasjoner. Det ville ikke bare gjøre oss mindreverdige i forhold til apene, men det ville være direkte dødelig!



Bilde 3 Kimuras ikke-seleksjons sone Fra:

[https://letterstocreationists.wordpress.com/gen\\_entropy/](https://letterstocreationists.wordpress.com/gen_entropy/)

## 6. Endeløse daler av 'fitness'

Evolusjonister regner med at dannelsen av ett nytt gen medfører en god del eksperimentering. Gjennom konstruksjonsfasen med å utvikle et nytt gen, må vi forvente en periode der eksperimentet reduserer artens fitness. Det er hva som ligger i uttrykket 'fitness dal'. Et halvt-fullført gen er verken tjenlig eller nøytralt. Det kommer til å bli skadelig. På en måte må arten bli verre, før den kan bli bedre. Det er lett å forestille seg en art som overlever 'fitness-daler' om de er korte og sjeldne. Dype 'fitness-daler' derimot vil sannsynlig føre til at arten dør ut. Sjeldenheten til tjenlige mutasjoner i kombinasjon med Haldanes dilemma, skulle gjøre 'fitness-daler' ubestemt lange og dype. Vedvarende evolusjonær innovasjon ville føre til at en arts fitness avtar uten ende. Evolusjonens motorvei ville alltid være under konstruksjon, og total fitness vil alltid avta framfor å øke. Om hele genomet betraktes, så taler forestillingen om 'fitness-daler' *i mot* evolusjons-scenariet.