

# Zmienność ewolucyjna

---

Ewolucja molekularna

# Podobieństwo i homologia

---

- **Homologia**: podobieństwo wynikające ze wspólnego pochodzenia ewolucyjnego – cecha odziedziczona od wspólnego przodka
- vs. homoplazja – podobieństwo powstałe niezależnie, nie odziedziczone po wspólnym przodku

# Konwergencja

---

- Działanie doboru prowadzi do niezależnego wykształcenia podobnych przystosowań, np.
  - ptaki i nietoperze
  - ryby, ichtiozaury i walenie
  - kaktusy i wilczomlecze
- to nie są homologie



# Podobieństwo i homologia sekwencji

---

- Na poziomie sekwencji praktycznie nie stwierdza się konwergencji, homoplazje są przypadkowe i dotyczą pojedynczych pozycji, a nie całych sekwencji
- Bo możliwych sekwencji jest ogromnie wiele, a podobną funkcję mogą mieć różne sekwencje
- Dlatego sekwencje są doskonałym narzędziem do badania filogenezy



# Mechanizmy ewolucji

---

- Generujące zmienność
  - mutacje
  - rearanżacje genomu
  - horyzontalny transfer genów
- Działające na warianty wytworzone przez zmienność
  - dobór naturalny
  - dryf genetyczny

# Zmiany genetyczne w ewolucji

---

- Mutacje
  - tworzą nowe allele pojedynczych genów
- Rearanżacje
  - zmieniają kolejność genów na chromosomach
- Duplikacje
  - dotyczą fragmentów DNA, w tym całych genów
  - lub całych chromosomów i całych genomów
  - główne źródło innowacji ewolucyjnej
- Transfer poziomy (HGT) - przepływ genów między różnymi organizmami

# Mutacje i dobór naturalny

---

- Na allele wytworzone przez mutacje może działać **dobór**
- Za zmiany częstości powstających alleli może odpowiadać **dryf genetyczny**
- Obserwujemy mutacje utrwalone całkowicie lub częściowo (polimorfizmy) w puli genowej

# Kwestia mutacji neutralnych

---

- Jaka jest rola dryfu i doboru w wyjaśnieniu obserwowanego zróżnicowania sekwencji?
- jak wiele spośród obserwowanych różnic w DNA i w białkach to efekt działania doboru?
- Pytanie dotyczy zróżnicowania ilościowego!
- Nikt nie podaje w wątpliwość tego, że adaptacje w ewolucji powstają dzięki działaniu doboru!



# Dobór czy dryf?

---

- **Selekcjonizm**

- większość utrwalonych mutacji została wyselekcjonowana przed dobór
- większość polimorfizmów jest utrzymywana przez dobór
  - dobór równoważący, przewaga heterozygot, dobór zależny od częstości

- **Neutralizm** (Kimura, 1968)

- większość utrwalonych mutacji została utrwalona przez dryf
- za większość polimorfizmów odpowiada dryf
- mutacje utrwalane przez dobór są rzadkie, nie mają wpływu na ilościową analizę zmienności molekularnej

# Mutacje i dobór

---

- niekorzystne (szkodliwe)
  - eliminowane przez dobór (oczyszczający/negatywny)
- neutralne
  - utrwalane przez dryf
  - dryf wpływa też na mutacje o niewielkim współczynniku selekcji (mało niekorzystne i mało korzystne)
  - im mniej liczna populacja, tym dryf bardziej znaczący
- korzystne
  - utrwalane przez dobór

# Teoria neutralna - nieporozumienia

---

- Wszystkie mutacje są neutralne?
  - Nieprawda – większość jest szkodliwa (i eliminowana), neutralne to większość **obserwowanych**
- Dobór nie ma znaczenia w ewolucji?
  - Ma, mutacje korzystne są szybko utrwalane i tylko one dają nowe adaptacje, ale są **rzadkie** w porównaniu z neutralnymi
  - Do specjacji w niektórych przypadkach wystarczy dryf (i bariera, np. geograficzna)

# Dryf i dobór

---

- Dryf może utrzymywać nowe allele
- Przy niewielkim współczynniku selekcji (wpływie mutacji na dostosowanie) dryf może przeważać nad doborem
  - im mniej liczna populacja, tym bardziej



# Tempo zmian sekwencji jest kształtowane przez dobór naturalny

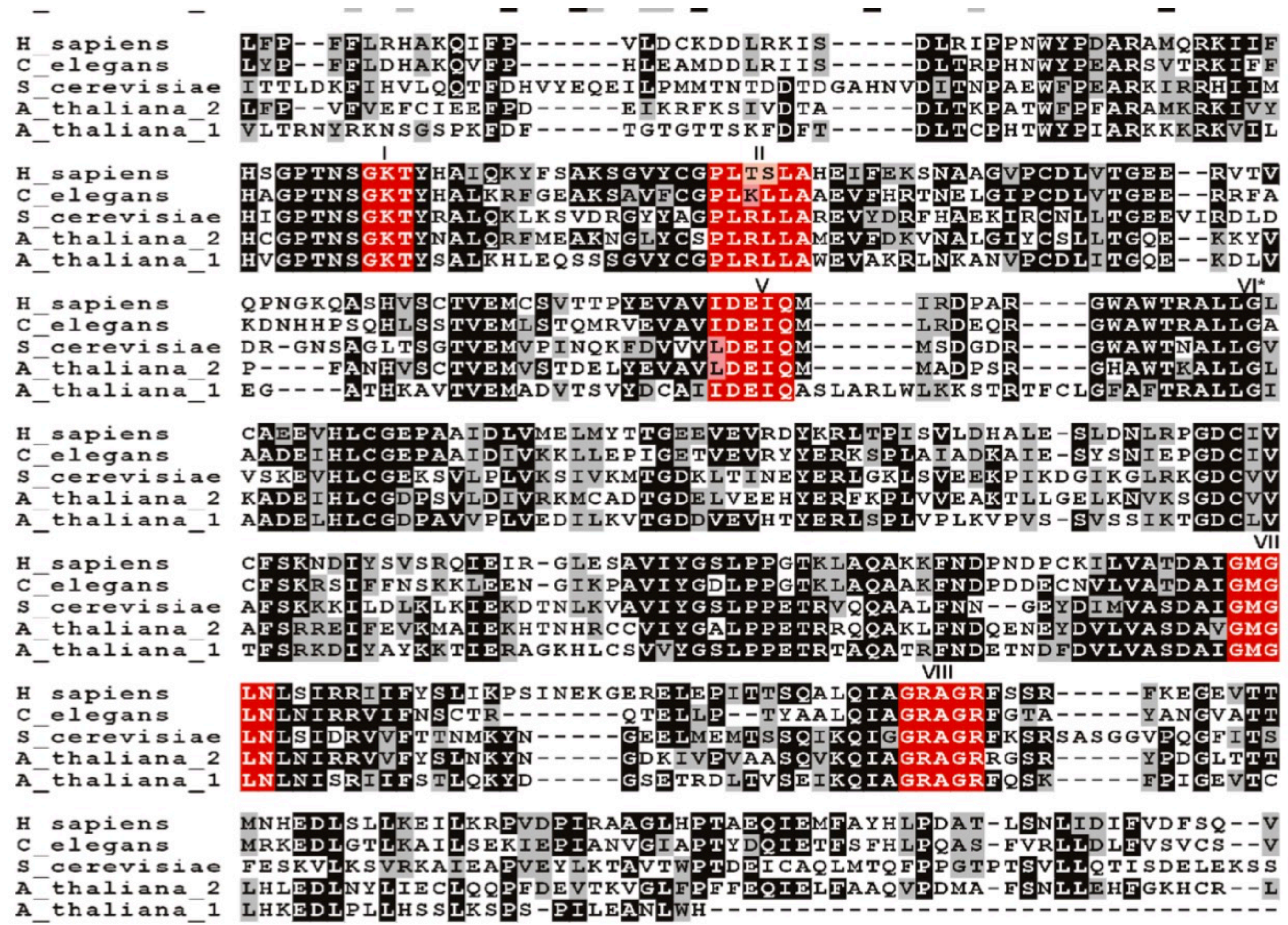
---

- Tzw. sekwencje “zachowawcze” (konserwowane) – zmieniają się powoli, zmiany eliminowane przez dobór oczyszczający – sekwencje o kluczowej i niezmiennej funkcji
- Sekwencje o mniej znaczącej lub zmieniającej się w toku ewolucji funkcji zmieniają się szybciej



# Zachowawczość sekwencji

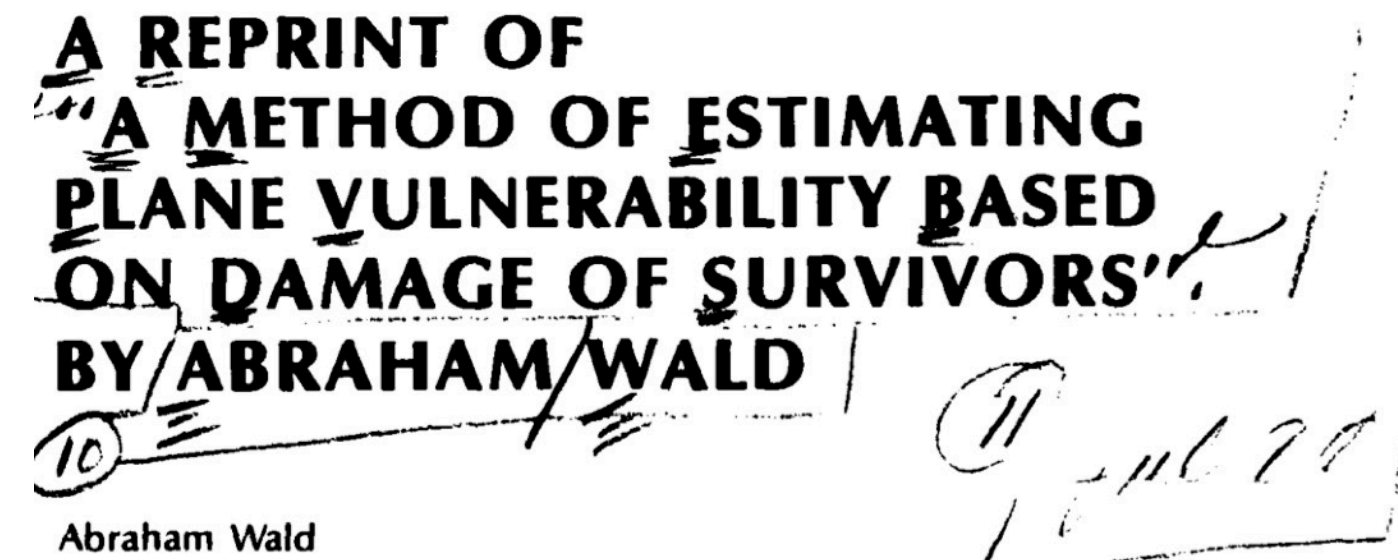
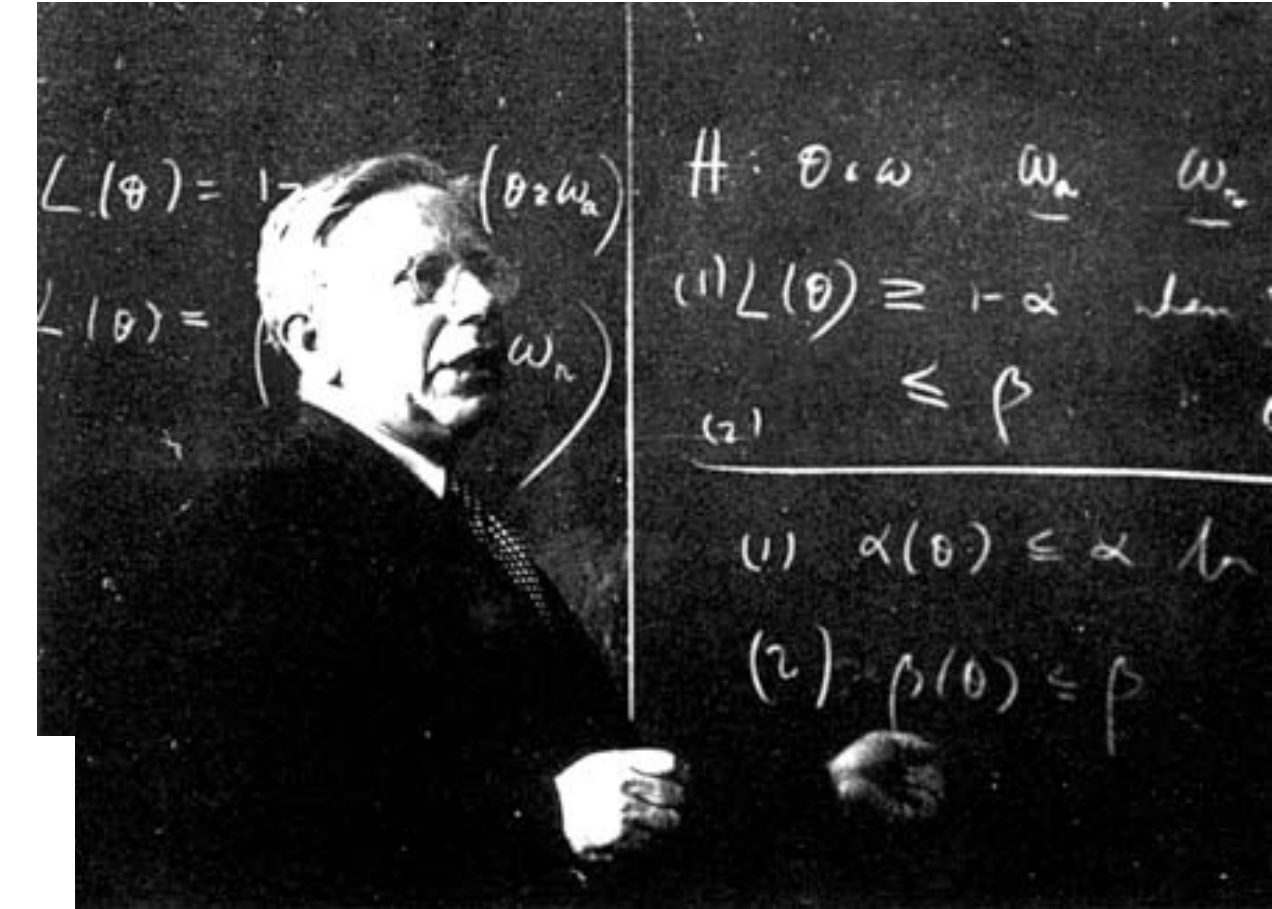
- Obszary sekwencji białkowych najwolniej się zmieniające są zwykle kluczowe dla funkcji





# Abraham Wald

- Pionier badań operacyjnych (teoria decyzji)
- Prace dla *Center for Naval Analyses* podczas II w. ś.
- Analiza rozmieszczenia przestrzelin w uszkodzonych samolotach
  - oryginalny plan: wzmocnić pancerz w miejscach, gdzie obserwuje się najwięcej przestrzelin
  - analiza Walda: wzmocnić tam, gdzie nie obserwuje się przestrzelin (samoloty tam trafione nie wróciły)



Abraham Wald

<http://www-history.mcs.st-andrews.ac.uk/PictDisplay/Wald.html>



 **Operations Evaluation Group**  
**CENTER FOR NAVAL ANALYSES**  
2000 North Beauregard Street, Alexandria, Virginia 22311

<http://oai.dtic.mil/>

# Zegar molekularny

---

- Jeżeli teoria neutralna jest prawdziwa to tempo zmian zależy jedynie od działania doboru negatywnego
- Tempo zmian będzie różne dla różnych sekwencji, ale takie samo w różnych gałęziach drzewa dla danej sekwencji
- Porównując takie sekwencje możemy wnioskować o tym, ile czasu upłynęło od rozejścia się linii ewolucyjnych (TMRCA – Time from Most Recent Common Ancestor)
  - kalibracja zegara – dane kopalne



# Czy istnieje zegar molekularny?

---

- Nie istnieje globalny zegar – prawdziwy we wszystkich gałęziach drzewa dla danej sekwencji
- Można znaleźć zegary lokalne – tempo zmian jest równomierne dla danej sekwencji w określonej grupie organizmów

# Status neutralizmu

---

- Wyjaśnia wiele zjawisk obserwowanych w ewolucji molekularnej
- Ale dobór nie jest zaniedbywalny (~40% podstawień aminokwasowych)
- Jest bardzo przydatny jako hipoteza zerowa do badania doboru naturalnego na poziomie sekwencji!
  - obserwacja odchyleń od przewidywań teorii neutralnej
  - np. czy ewolucja jakiegoś genu przyspieszyła w konkretnej linii?

Innowacje ewolucyjne w genomie

# Skąd biorą się nowe funkcje (geny)

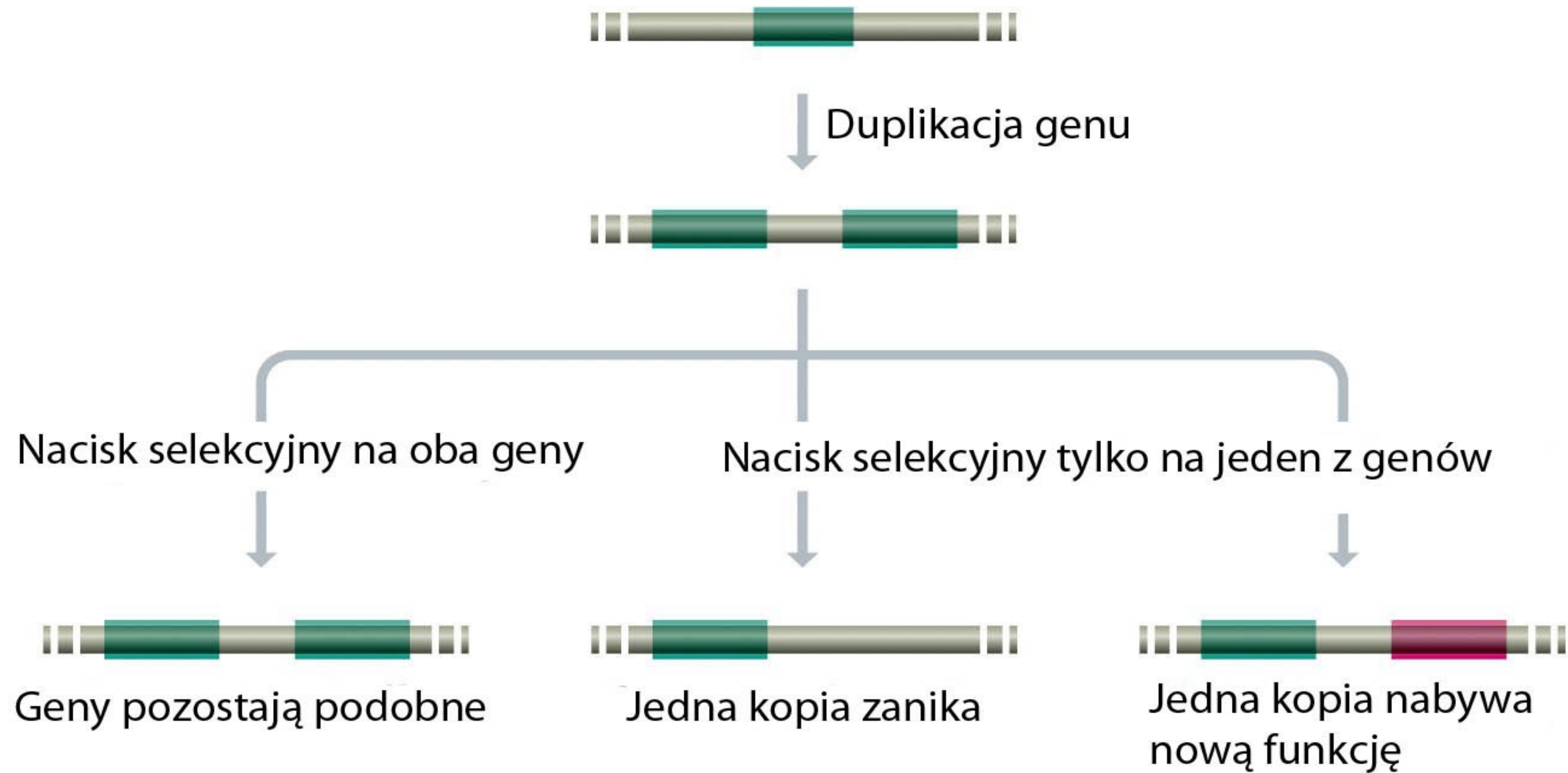
---

- Mutacje mogą zmienić funkcję genu, ale zwykle z utratą funkcji dotychczasowej
- Prawdopodobieństwo powstania nowego genu *de novo* (np. z sekwencji niekodującej) jest małe
- Rozwiązanie - duplikacje

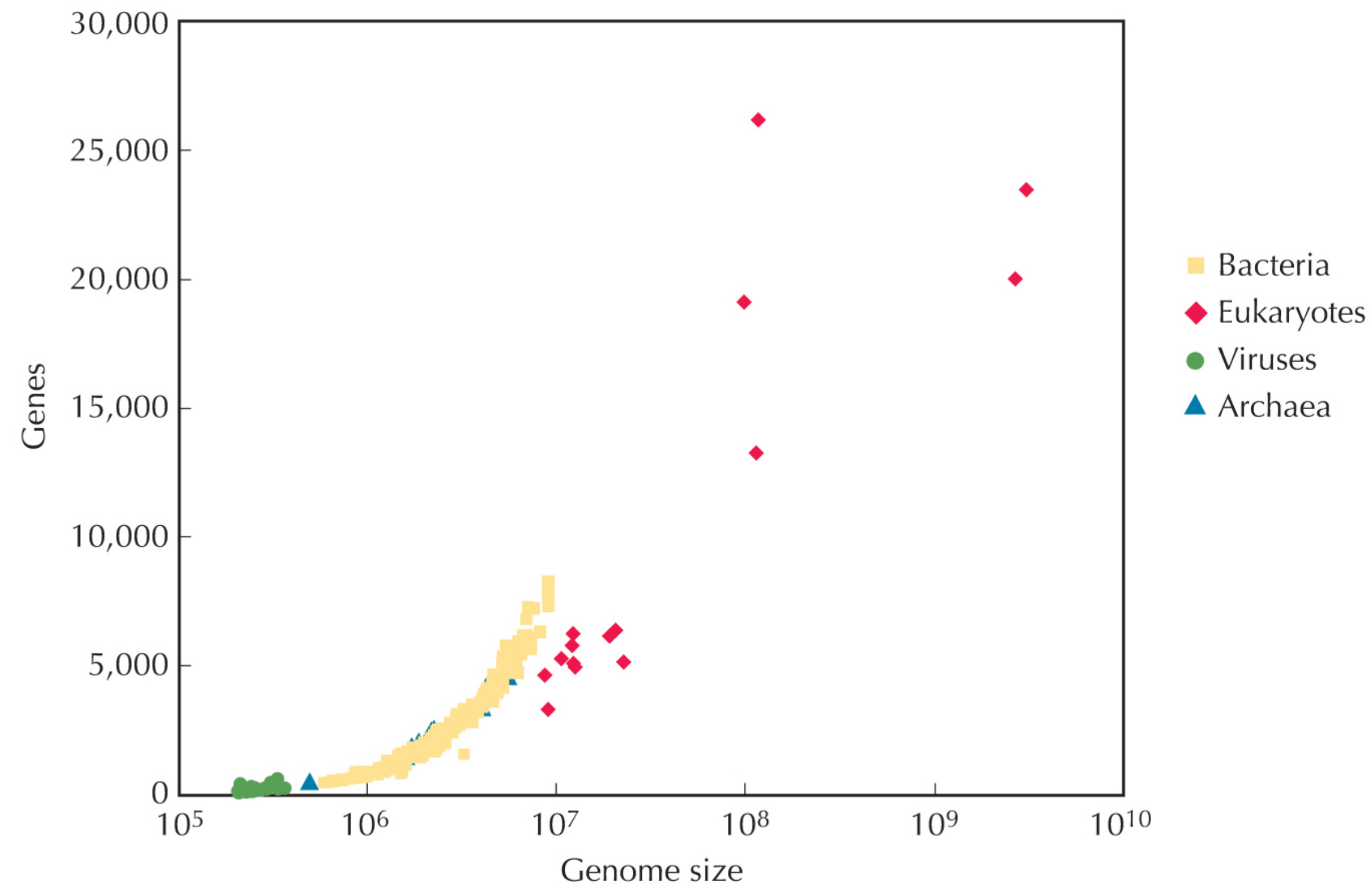


Susumu Ohno (1928-2000)

# Duplikacje

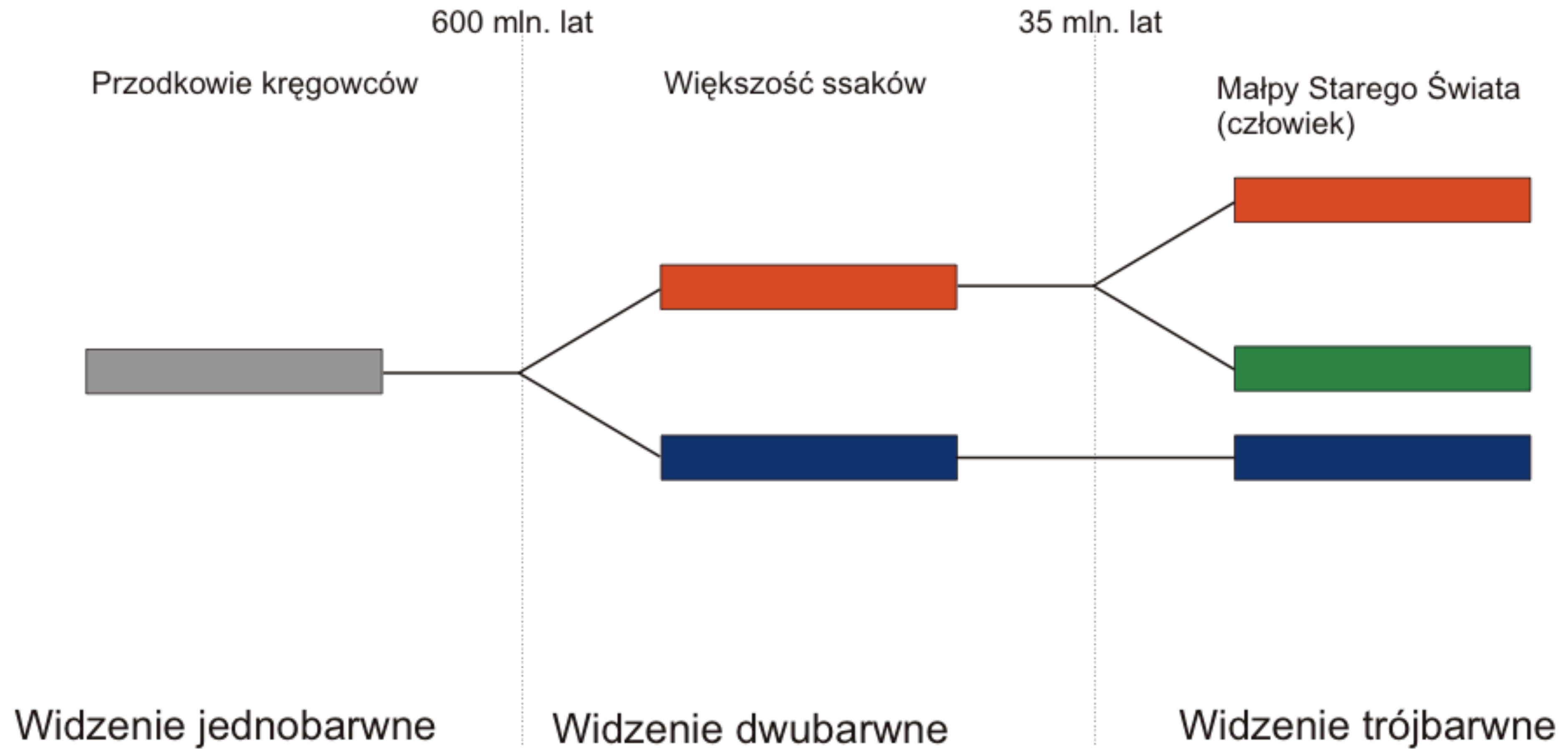


# Liczba genów wzrastała w historii życia



**FIGURE 7.3.** Genome size vs. number of protein-coding genes. The number of genes is highly correlated to genome size for bacteria, archaea, and viruses, but less so for eukaryotes. Many archaeal points (*blue triangles*) are hidden under bacterial ones (*yellow squares*).

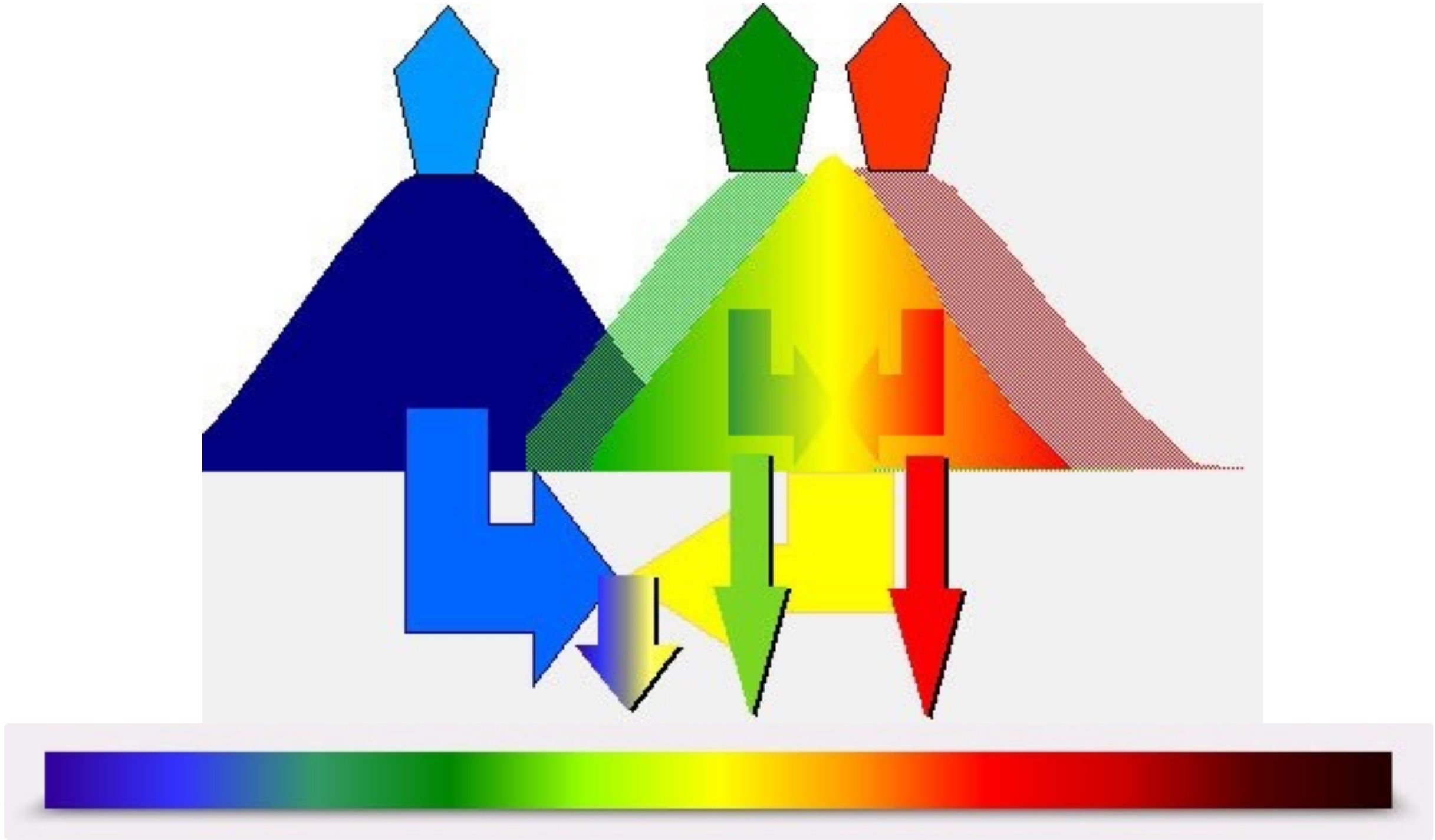
# Ewolucja genów opsyn





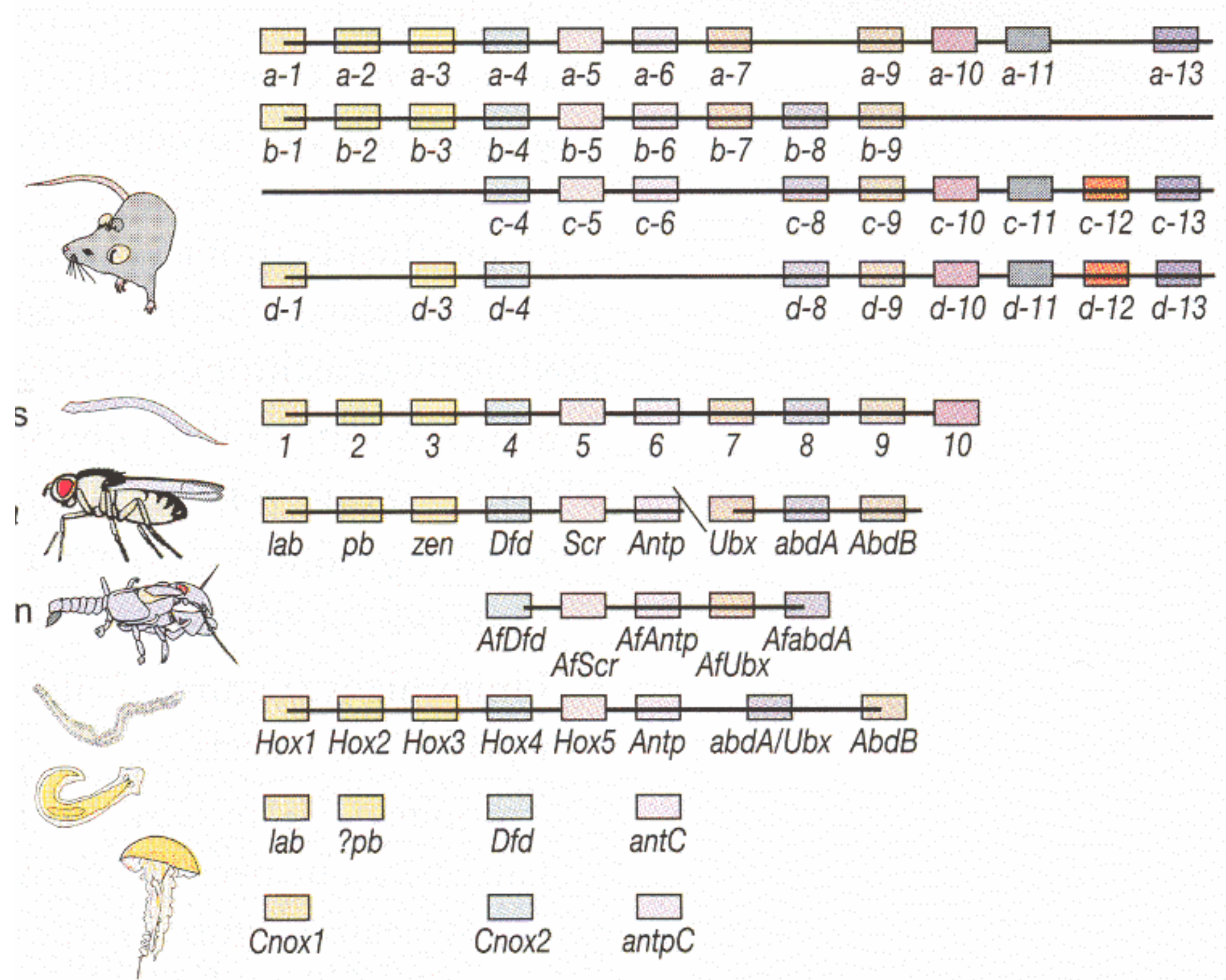
# Ewolucja widzenia barw

---



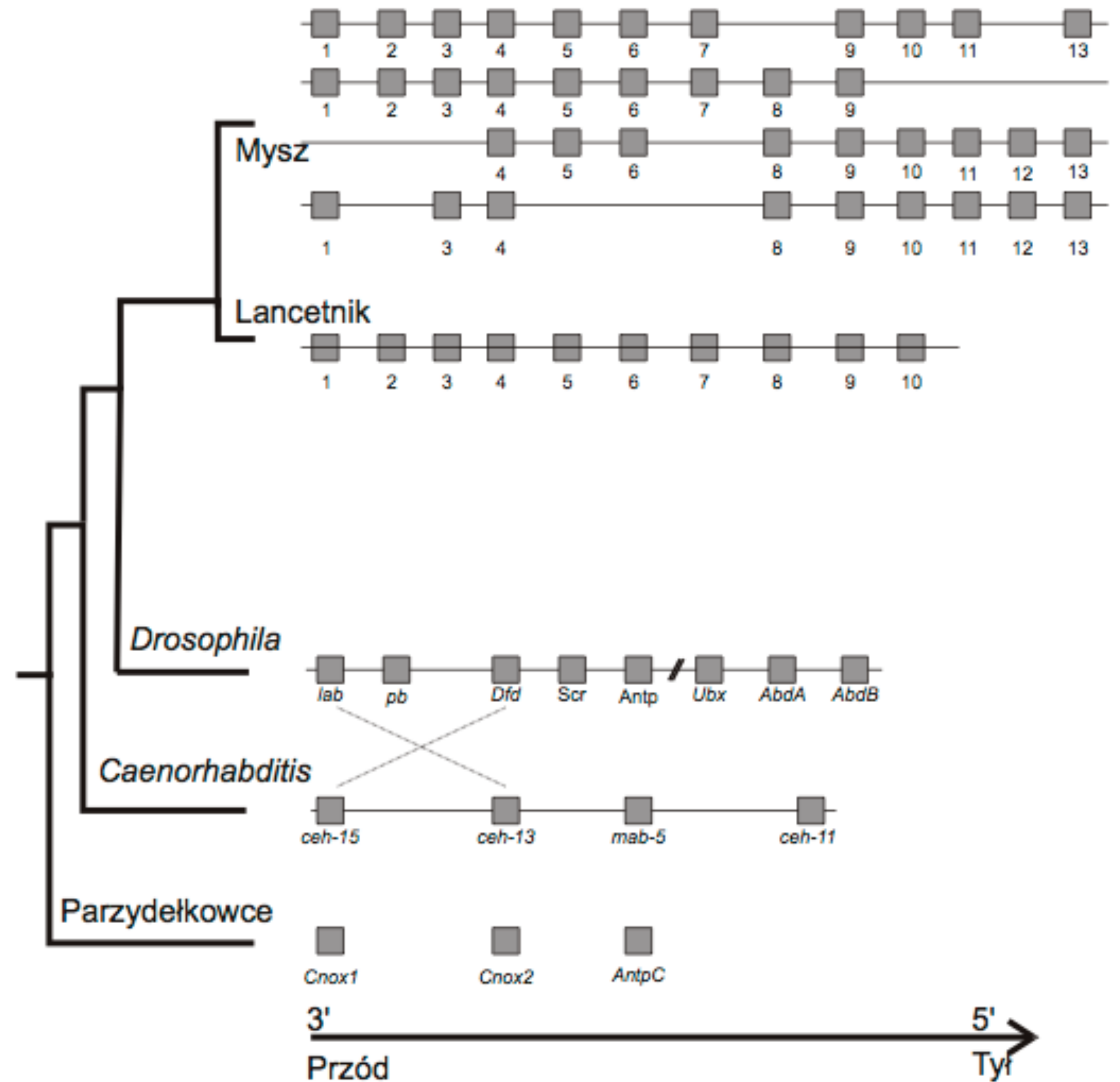


# Geny HOX – regulatory rozwoju



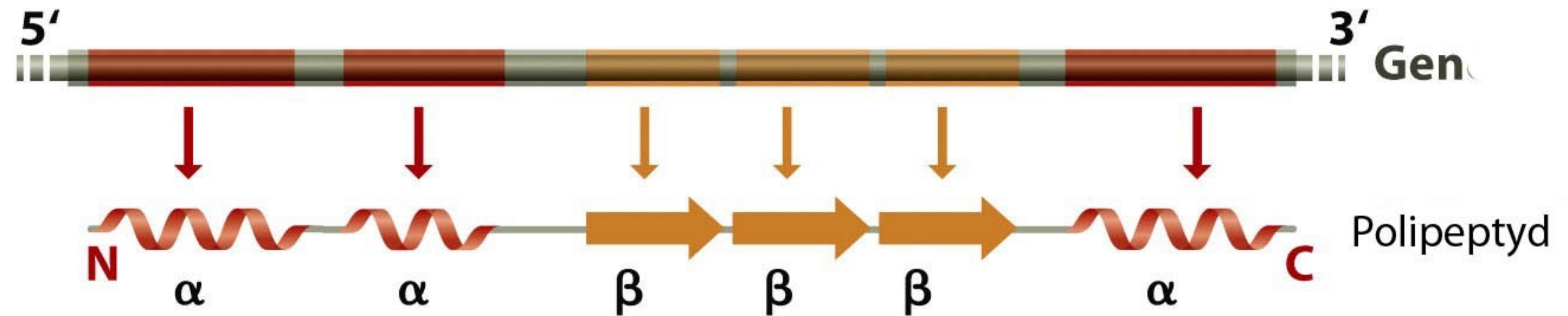
# Duplikacje całych genomów

- Zmianie może ulec liczba chromosomów
- Podwojeniu może ulec cały genom
- Hipoteza 2R (hipoteza Ohno) – podwojenie genomu na początku ewolucji kręgowców
  - 2 rundy podwojenia
  - np. geny Hox



# Białka składają się z domen

---

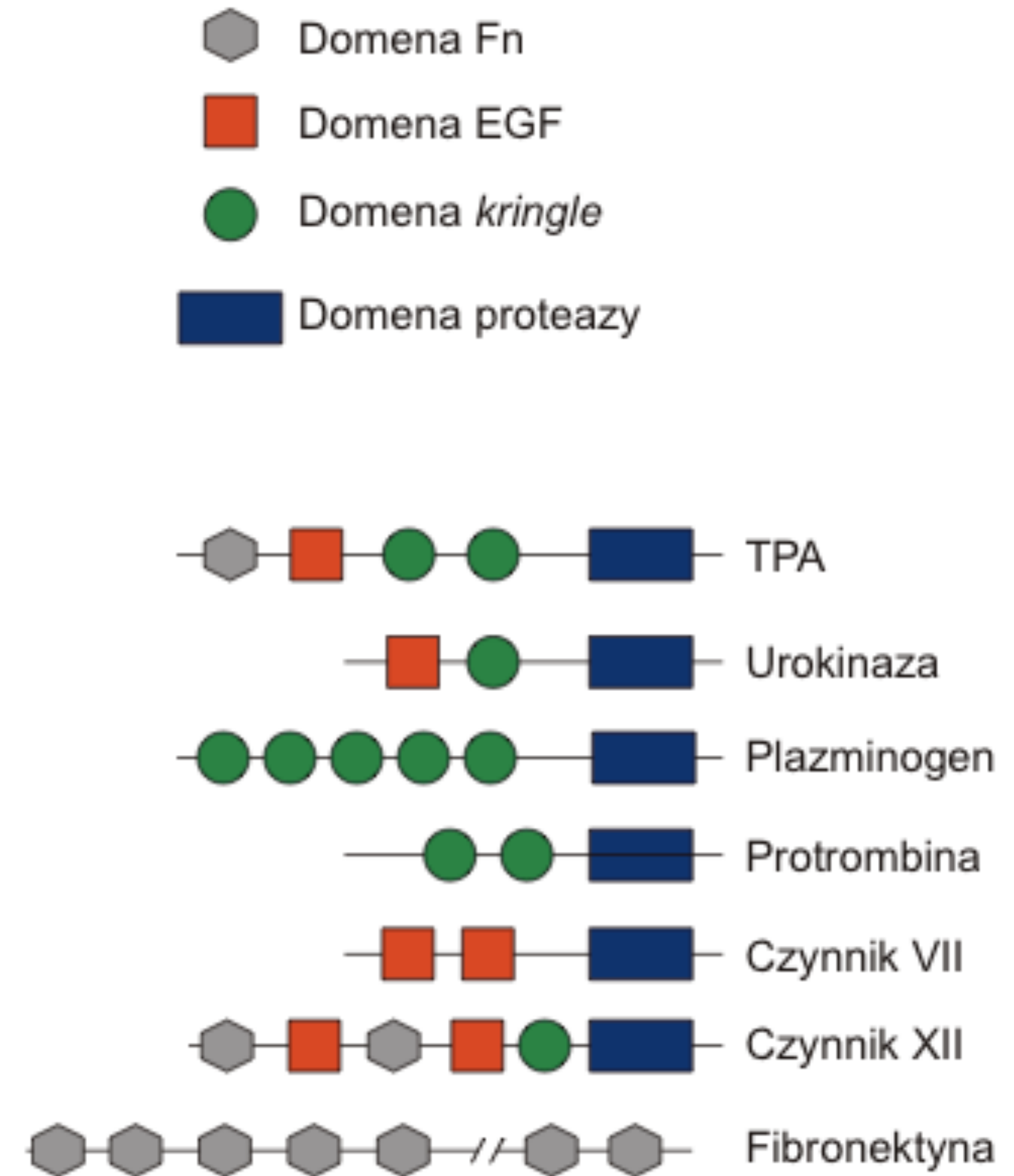


Tasowanie domen – kombinatoryka w białkach.



# Wspólne motywy w różnych genach

- Możemy stawiać hipotezy dotyczące funkcji nieznanych białek na podstawie motywów znajdujących w sekwencji



Białka systemu krzepnięcia krwi



# Ewolucyjne klocki

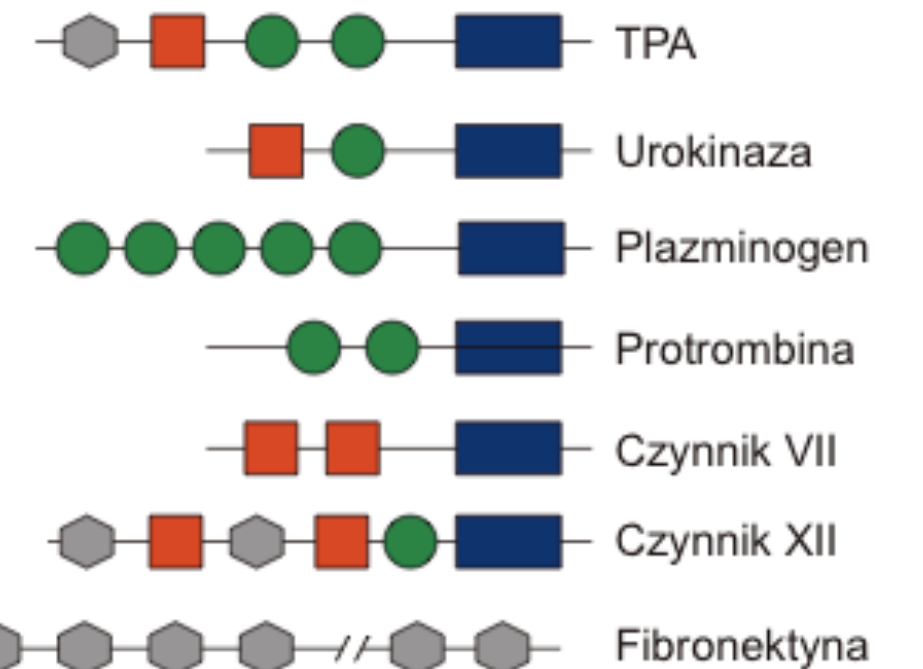
---

- Złożone sieci współzależności – złożoność budowana przez oddziaływania i kombinacje, a nie liczbę elementów składowych
- Nowe elementy przez duplikację istniejących



# Ewolucja białek

- Mechanizmy syntezy białek ewoluowały stopniowo
- Pierwsze peptydy były bardzo krótkie
- Do dzisiaj w genach i białkach ślady budowy z powtarzających się krótkich motywów

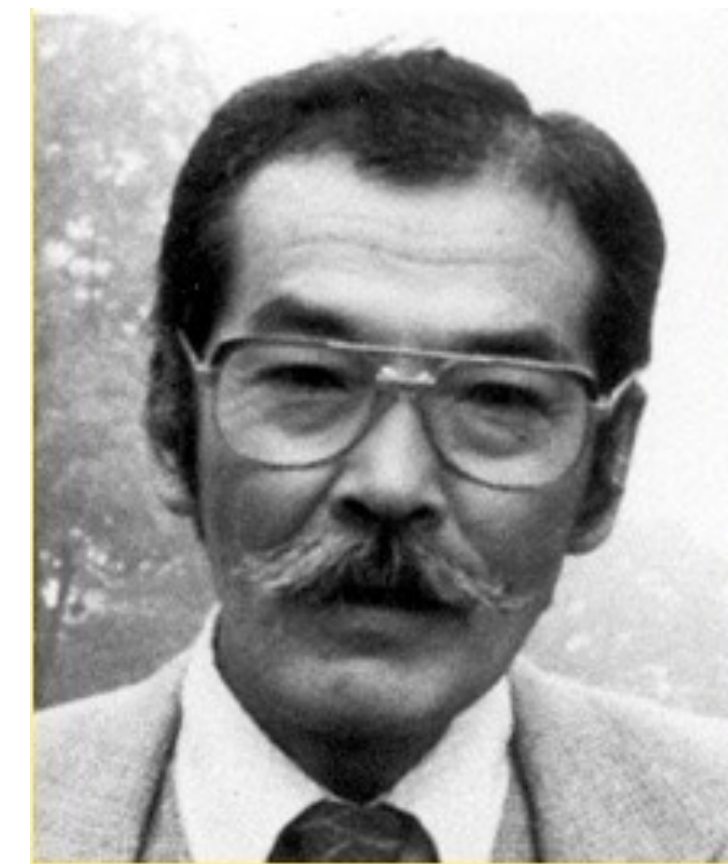




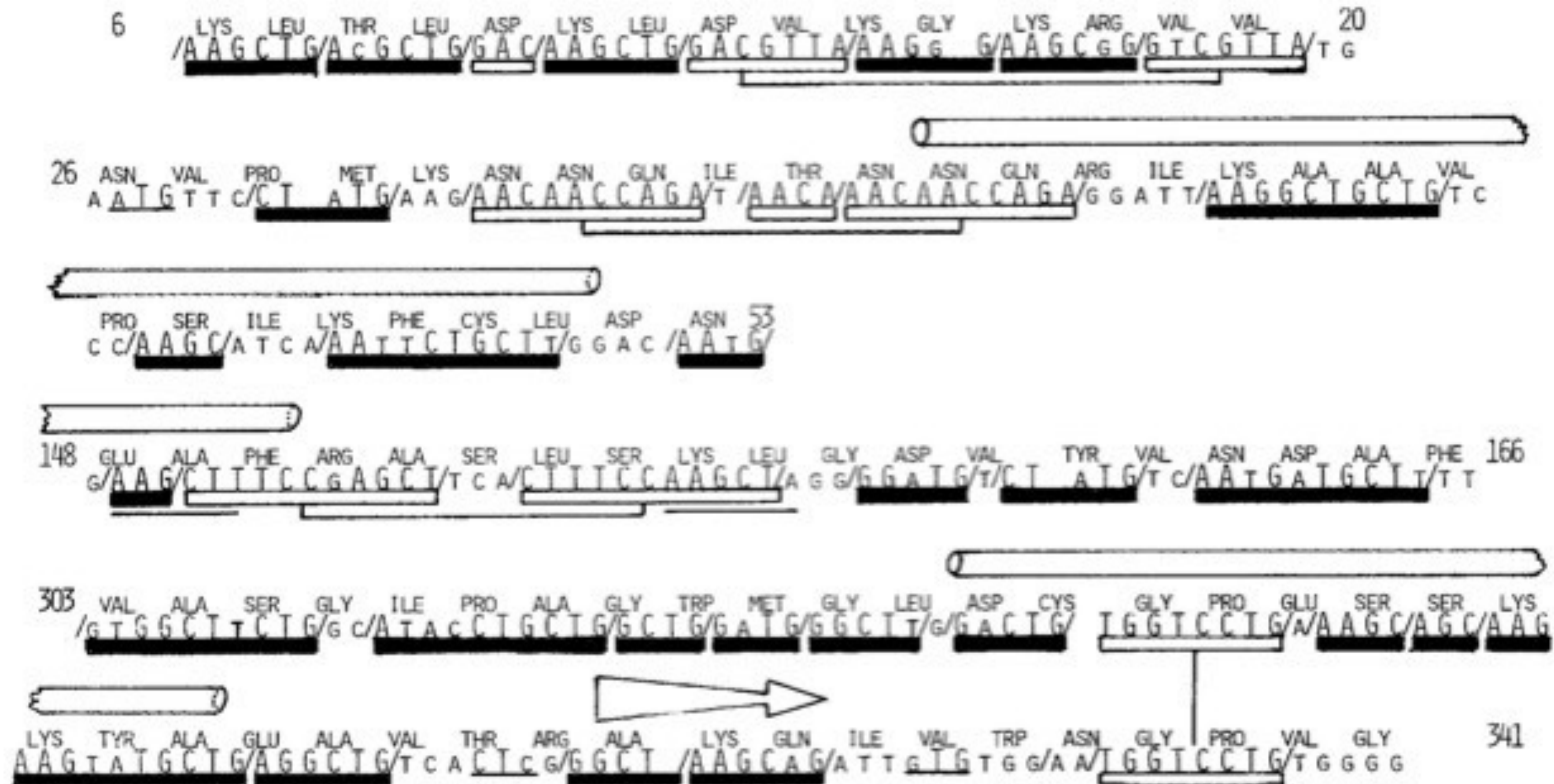
# Geny i muzyka – Susumu Ohno

---

- Ohno S, Ohno M. 1986. The all pervasive principle of repetitious recurrence governs not only coding sequence construction but also human endeavor in musical composition. *Immunogenetics* 24:71-78
- Ohno S. 1987. Repetition as the essence of life on this earth: music and genes. *Haematol. Blood Transfus.* 31:511-518
- Ohno S. 1993. A song in praise of peptide palindromes. *Leukemia* 2S:157-159



# Powtórzenia





# Muzyka sekwencji

Tonalność przypisana arbitralnie. Istotny jest rytm - powtórzenia motywów.

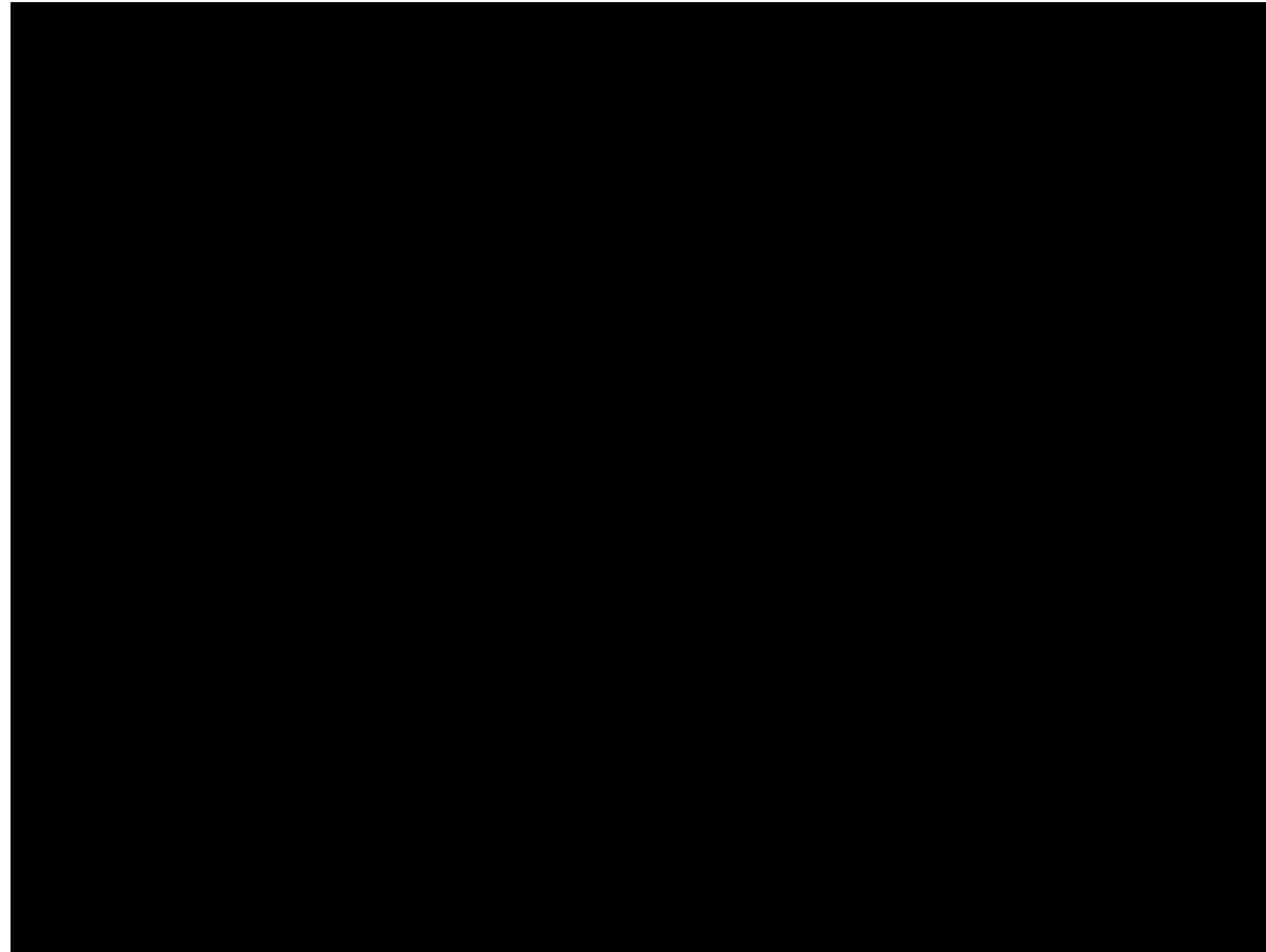


HUMAN X-LINKED PHOSPHOGLYCERATE KINASE

The image shows a musical score for the first 52 codons of the human X-linked phosphoglycerate kinase coding sequence. The score is written on a single treble clef staff in D minor (one flat) and 9/8 time. The melody is composed of eighth and quarter notes, with some rests. The codons are written below the staff, grouped by measure. The sequence of codons is: MET (ATG), SER (GTC), LEU (GCG), SER (TTC), ASN (CTA), ASN (AAC), LYS (AAG), LEU (TGG), THR (ACG), LEU (TGG), ASP (GAC), LYS (AAG), LEU (TGG), VAL (GTT), LYS (AAG), GLY (GGG), LYS (AAG), ARG (CGG), VAL (GTC), VAL (GTT), MET (TGA), ARG (GAG), VAL (GAG), ASP (CGA), MET (TGA), ARG (GAG), VAL (GAG), PHE (TCA), ASN (CAAT), VAL (GTT), VAL (GTT), PRO (CTA), MET (TGA), LYS (AAG), ASN (AAC), ASN (AAC), GLN (AAG), THR (ACA), THR (ACA), ASN (AAC), ASN (AAC), GLN (AAG), ARG (GAG), ILE (AGG), LYS (AAG), ALA (GCT), ALA (GCT), VAL (TCC), PRO (TCC), SER (AAG), CYS (TCA), ILE (ATC), ILE (ATC), LYS (AAT), PHE (TTC), CYS (TCA), LEU (TTC), LEU (TTC), ASP (GGA).

Fig. 3. Musical transformation of the first 52 codons of the human X-linked phosphoglycerate kinase coding sequence (Singer-Sam et al. 1983) in D minor and with a time signature of  $9/8$ . As the piece was written for the violin, only the treble clef musical score is given

Obszar zmienny mysiej immunoglobuliny gamma (IgG)  
gra Yonatan Cohen



Susumu Ohno (1993.) A song in praise of peptide palindromes. *Leukemia* 2S:157-159.

Sekwencja DNA genu histonu H1 myszy.

Aranżacja na dwoje skrzypiec, grają Laura Callon i Natalie Mann (University of Houston)









# Ewolucyjna zmienność genomów

---

- U Eukaryota skład genomu zmienia się powoli
  - większość genów człowieka (>95%) ma odpowiedniki w genomie myszy, żaby itp.
  - za różnice odpowiadają subtelne zmiany regulacji i współdziałania genów
- U Prokaryota (bakterie, archeony) duże różnice w zestawie genów nawet u blisko spokrewnionych organizmów

# Ewolucyjna zmienność Prokaryota

---

- Przy podobnej liczbie genów ogromna różnorodność zestawu genów
- Duże różnice między szczepami
  - np. *E. coli* O157:H7 vs. *E. coli* K12 - ~1300 genów w O nie w K i ~500 w K nie w O(!)
- Częsty poziomy transfer genów (do kilkunastu procent genomu), nawet między odległymi gatunkami
- Problem definicji gatunku

# Horyzontalny transfer genów

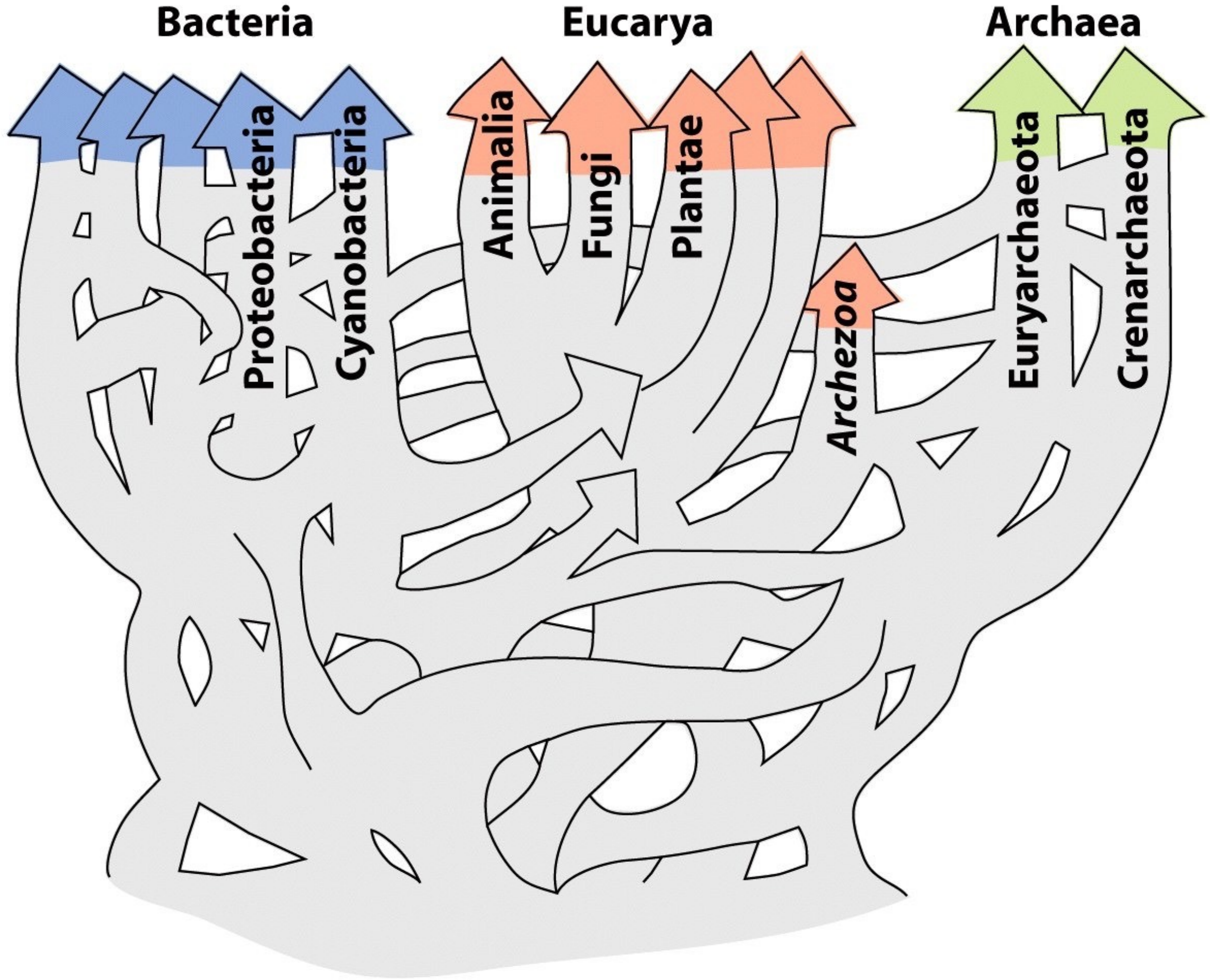
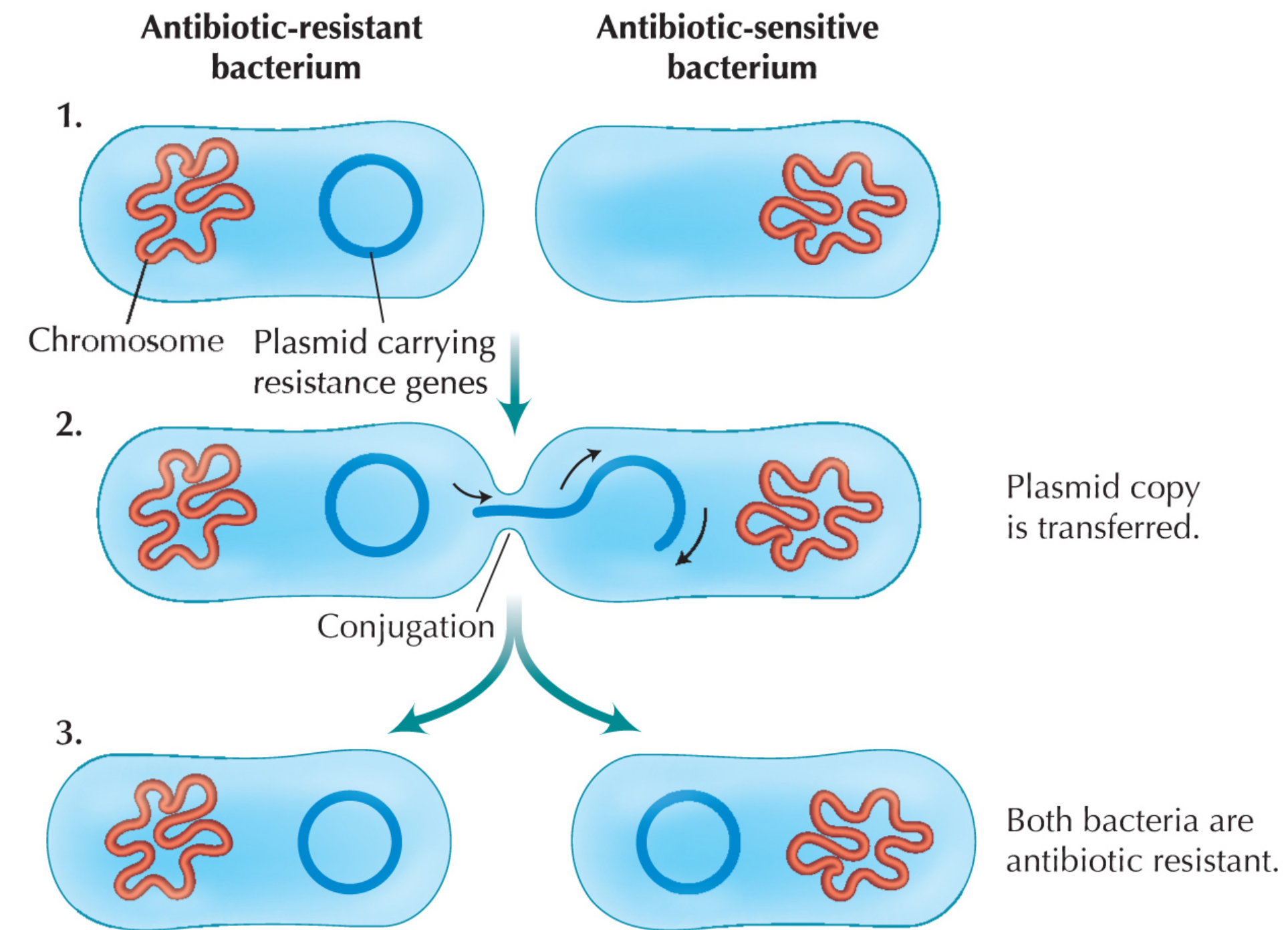


Figure 17-26 Evolutionary Analysis, 4/e  
© 2007 Pearson Prentice Hall, Inc.



# Transfer genów oporności

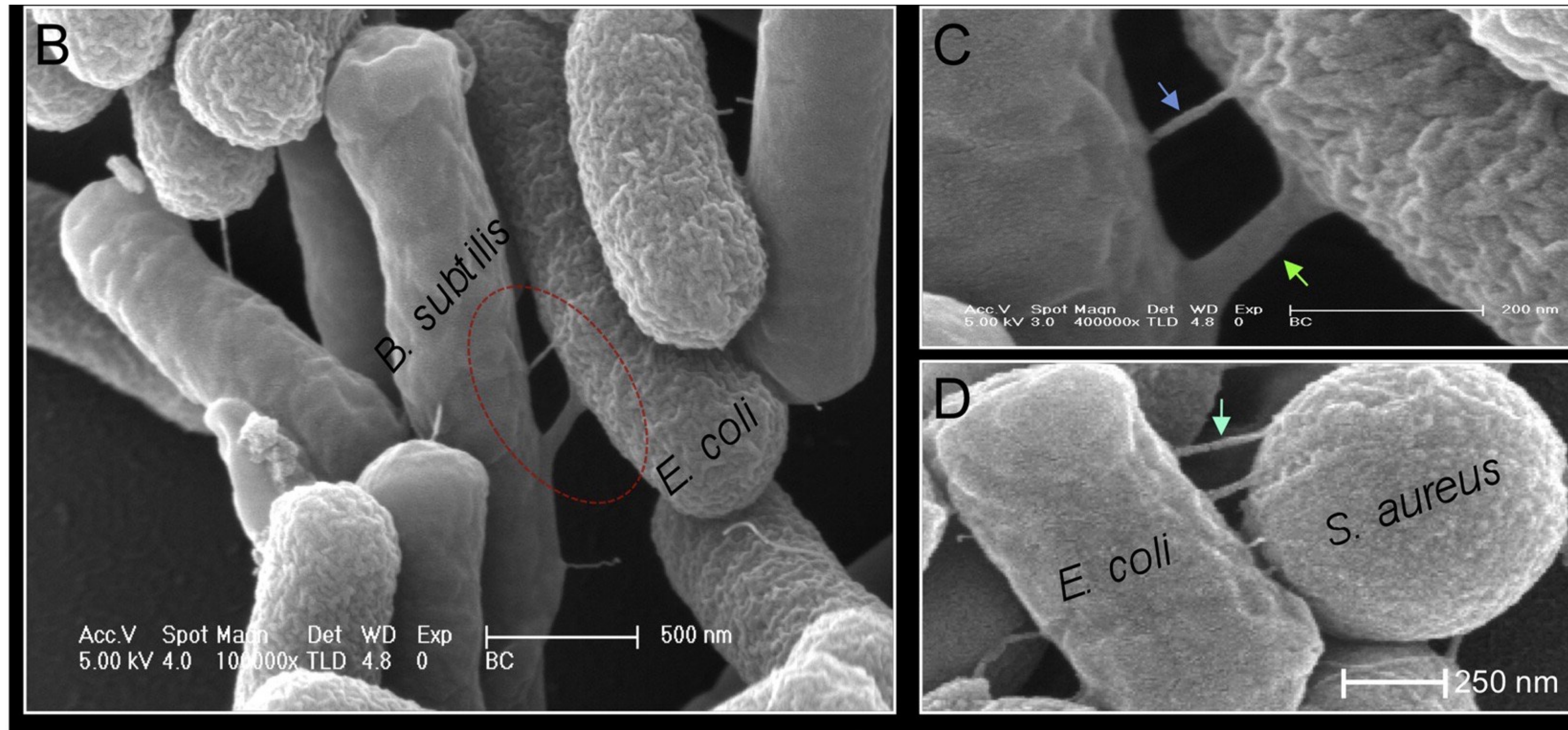


**FIGURE 7.19.** Lateral transfer of antibiotic resistance via plasmids. (1) Antibiotic-resistant and -sensitive bacteria are shown. (2) Bacteria “mate” via conjugation, during which a copy of the plasmid carrying antibiotic resistance genes is transferred. (3) Both bacteria are now antibiotic resistant.

7.19, adapted from Collignon P.J., *Med. J. Australia* 177: 325–329, © 2002 Australasian Medical Publishing Co.



# Nanorurki – wymiana DNA pomiędzy gatunkami



Dubey & Ben-Yehuda (2011) Intercellular nanotubes mediate bacterial communication. *Cell* 144(4):590-600.



# Adaptacje dzięki HGT - przykład

---

- *Bacteroides plebeius* – bakteria w przewodzie pokarmowym człowieka
- Niektóre szczepy zdolne do rozkładania polisacharydów pochodzących z krasnorostów
- *B. plebeius* uzyskał geny umożliwiające rozkład tych polisacharydów w HGT od bakterii morskich
- głównie szczepy izolowane od mieszkańców Japonii, brak w szczepach od mieszkańców USA



# Funkcjonalny HGT u zwierząt

---

- Mszyce grochowe (*Acyrtosiphon pisum*)
- Morfy czerwone – barwniki karotenoidowe
  - zwierzęta nie wytwarzają takich barwników
  - geny pochodzą od grzybów
- U zwierząt HGT jest rzadki



Moran & Jarvik 2010. Lateral transfer of genes from fungi underlies carotenoid production in aphids.  
Science 328:624-627

# Ruchome elementy genetyczne

---

- Bakteryjne (np. plazmidy)
- Powszechne - wirusy, transpozony
  - wirus - ruchomy element genetyczny zdolny do infekcji
- Czy ich wpływ jest wyłącznie negatywny?
  - mogą wpływać na zmienność ewolucyjną genomów



# Endogenne wirusy

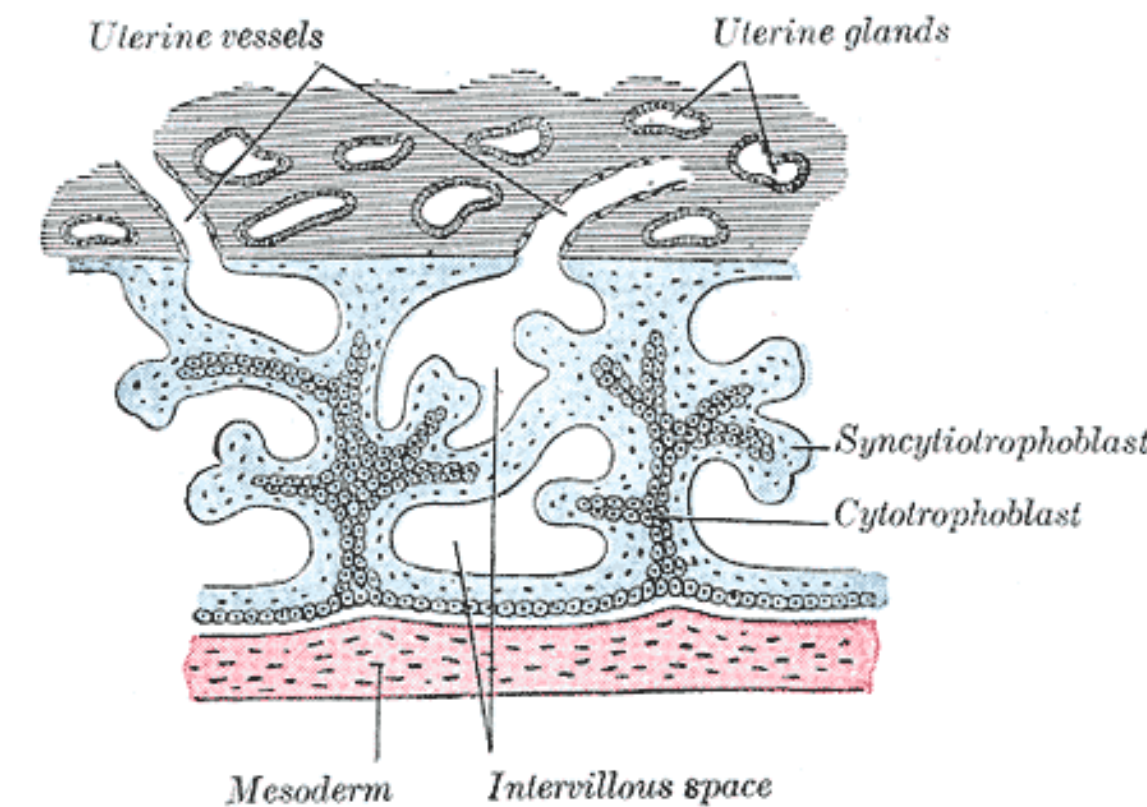
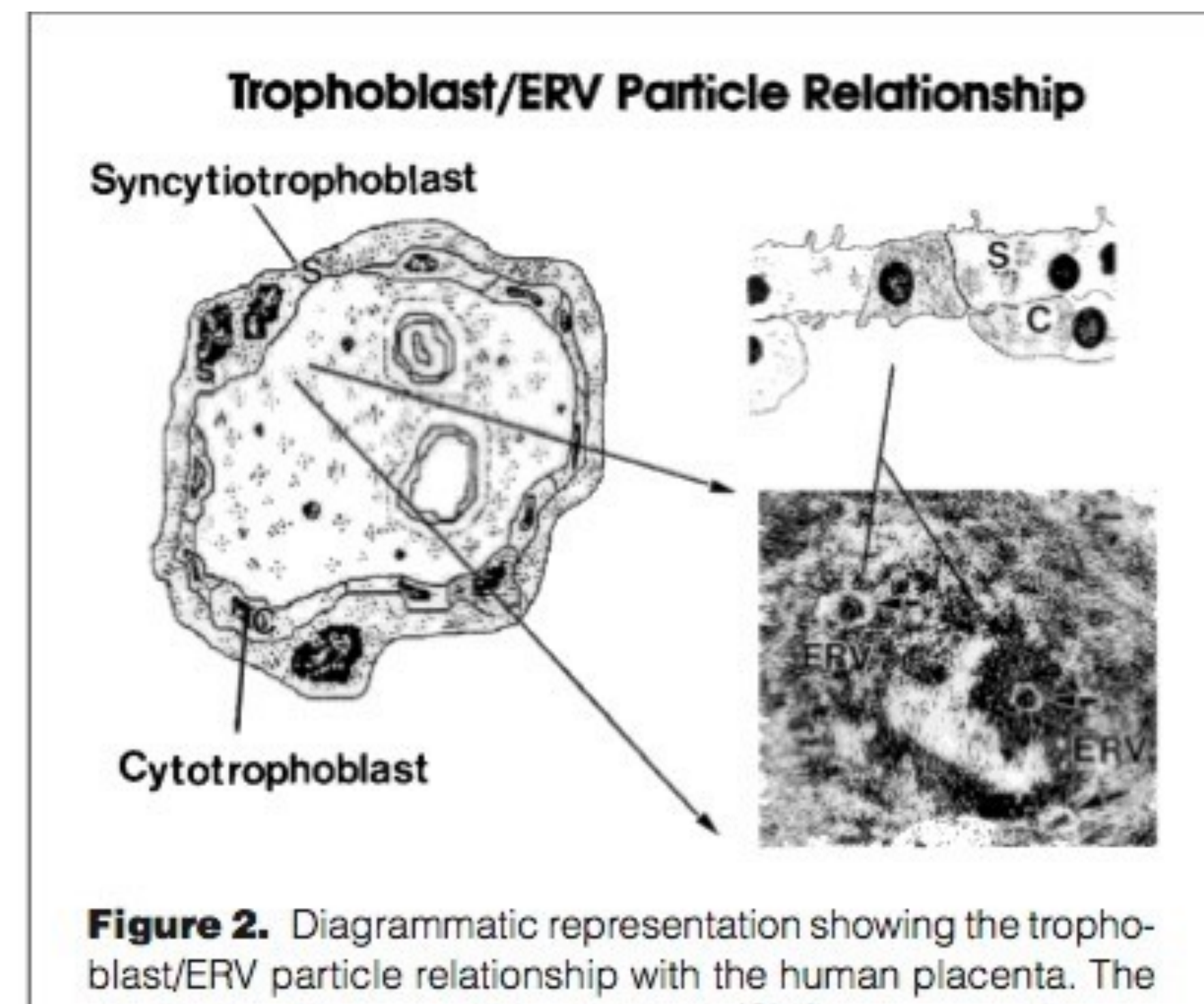
---

- ERV (*Endogenous RetroVirus*)
- około 8% genomu człowieka to sekwencje pochodzenia retrowirusowego (HERV)
  - wszystkie niezdolne już do replikacji
- powstawały na różnych etapach ewolucji, w tym w niedawnej ewolucji naczelnych
- czy przyczyniły się do przebiegu ewolucji?
  - HERV-K – były aktywne po oddzieleniu linii człowieka od linii szympansa, infekowały człowieka 800-150 tys. lat temu



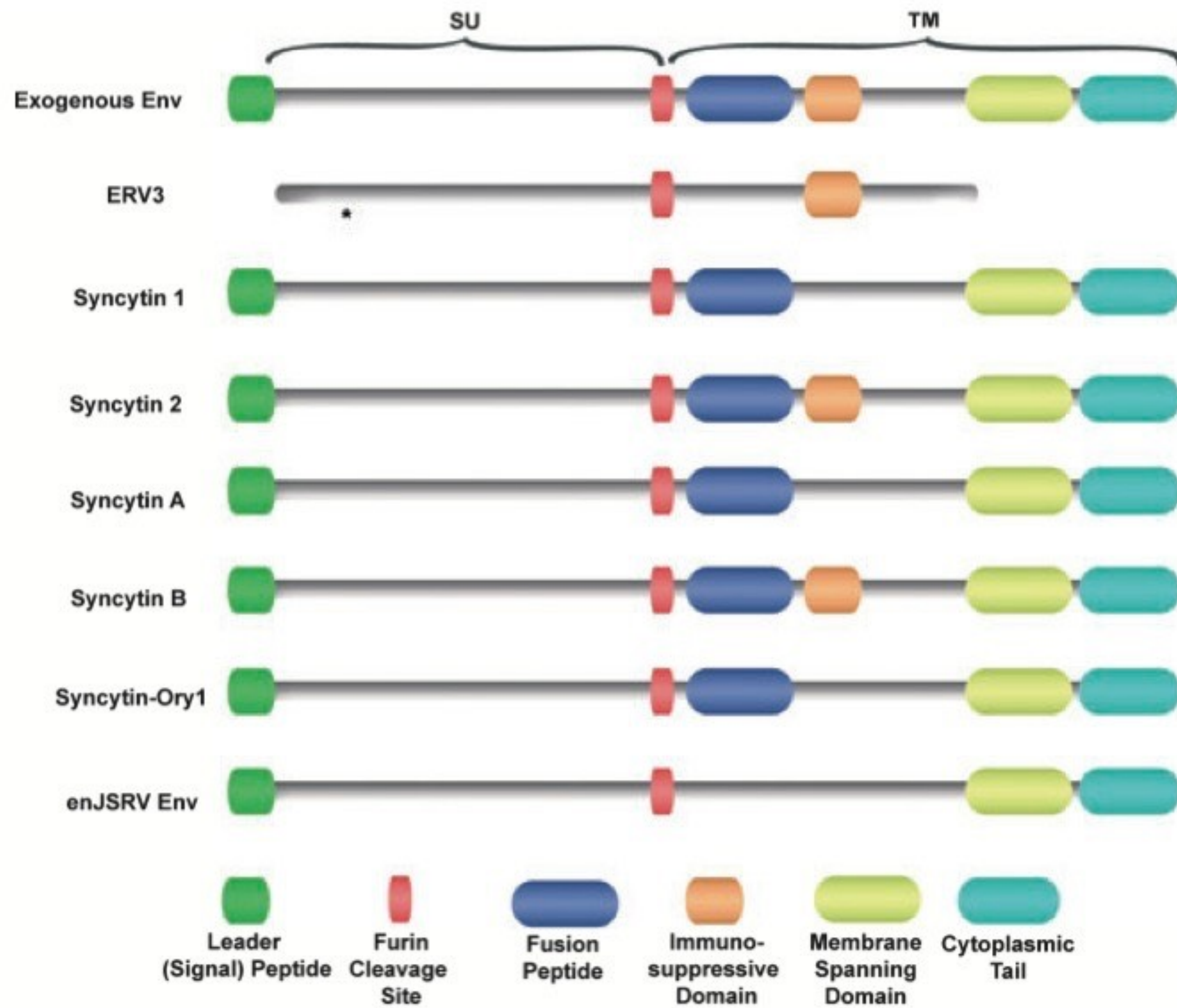
# ERV i łożysko

- Endogenny retrowirus u ssaków
- Ekspresja w układzie rozrodczym
  - powstają cząstki retrowirusowe
- Gen env wyrażany w łożysku
  - glikoproteina błonowa
  - promuje fuzję komórek –
  - tworzenie syncytium (syncytiotrofoblast)
  - immunosupresja
- Geny syncytyn pochodzą od env



Harris. Placental endogenous retrovirus (ERV): structural, functional, and evolutionary significance. (1998) BioEssays 20:307-316

# Syncytyny i env ERV



Black et al. Endogenous Retroviruses in Trophoblast Differentiation and Placental Development. (2010) American Journal of Reproductive Immunology 64:255-264