

# Evo-Devo

## Rozwój a zmiany ewolucyjne

### cz. II

# Zmiany w rozwoju zarodkowym jako podstawa ewolucji

## Modułowość molekularna

Rejony regulatorowe w chromosomach mają charakter modułowy.

Pozwala to na:

- skoordynowaną ekspresję kilku genów w danym rejonie
- a także na to by dany gen ulegał specyficznnej ekspresji w jednym lub w kilku rejonach .

# Parsymonia molekularna – „mały zestaw narzędzi”

Przebieg rozwoju pomiędzy różnymi grupami systematycznymi różni się dramatycznie, jednakże na poziomie molekularnym wszystkie organizmy wykorzystują ten sam i względnie nieliczny zestaw czynników:

- czynniki transkrypcyjne,
  - miRNA
- czynniki parakrynowe,
  - białka adhezyjne,
- szlaki przekazywania sygnału

# Głęboka homologia ewolucyjnej (*deep homology*) pomiędzy wszystkimi zwierzętami

- geny Hox
- gen Pax
- indukcja neuroektodermy

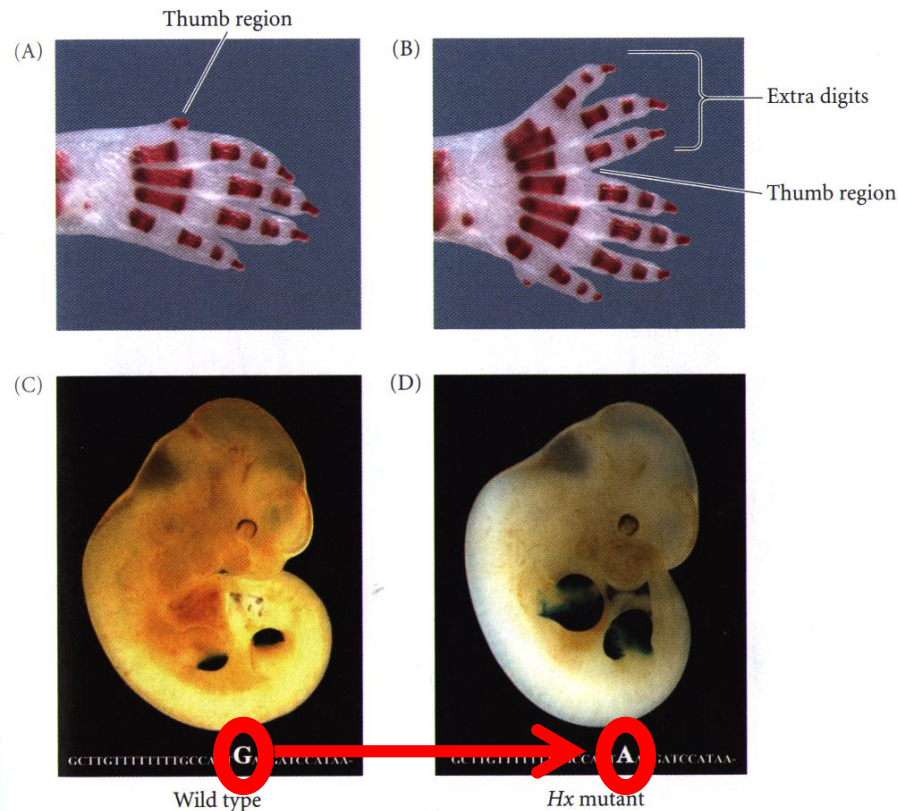
**Duplikacja i dywergencja jest przyczyną  
powstania rodzin genów homologicznych  
(pochodzących od wspólnego przodka).**

**Uważa się, że jest to fundamentalne  
zjawisko ewolucyjne. Geny takie nazywa się  
paralogicznymi .**

**Istotną konsekwencją zduplikowania genu jest możliwość zróżnicowania jego ekspresji:**

**- oryginalna kopia zachowuje swoją funkcję, a kopia zwolniona jest spod presji selekcyjnej i może odejść od początkowego wzoru ekspresji - neofunkcjonalizacja.**

Ewolucja polegająca na neofunkcjonalizacji zachodzi bardziej efektywnie na poziomie **elementów regulujących** ekspresję genów w układzie cis niż na poziomie sekwencji kodujących.



# Mechanizmy zmian ewolucyjnych

Zmiany w elementach regulujących ekspresję genów w rozwoju zarodkowym  
→ podstawą zmienności fenotypów  
poddanych działaniu doboru naturalnego



# Czy liczba genów decyduje o fenotypie ?



człowiek: 20 – 25 tys.  
genów  **$10^{13}$  komórek!**



*C. elegans*: 18 – 20  
tys. genów

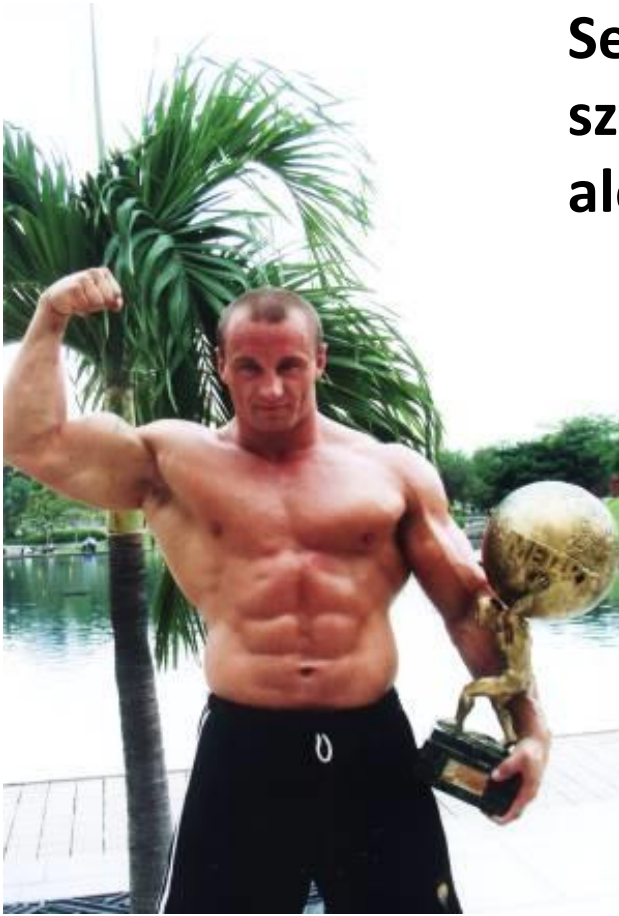
**959 komórek**

Po co nicieniowi prawie tyle samo  
genów ile ma człowiek???

# **Nie liczba genów, ale sposób ich wykorzystania decyduje o fenotypie**

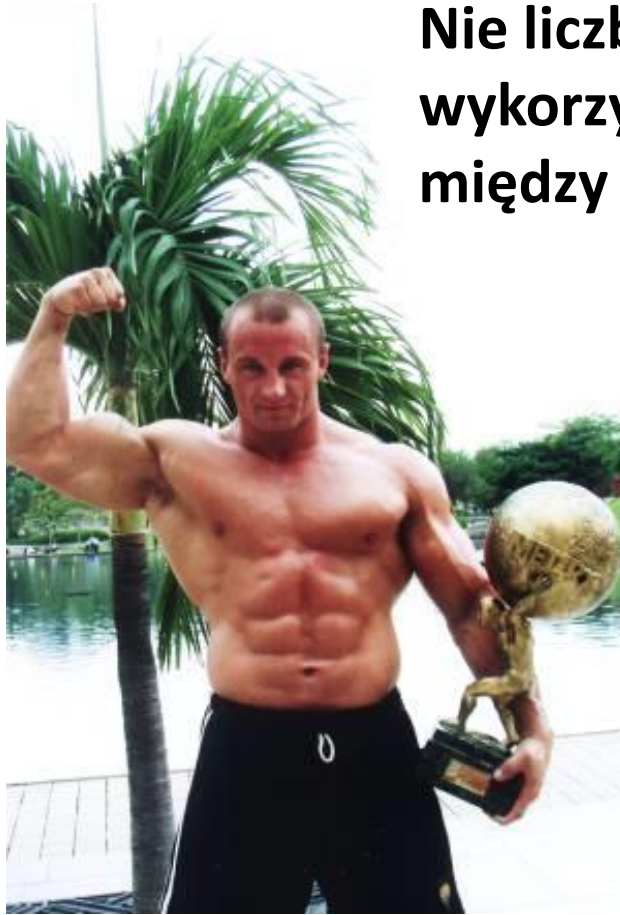
- **U nicienia produkt jednego genu ma jedną funkcję.**
- **U człowieka produkty genów są znacznie bardziej multifunkcjonalne.**
- **Dużą rolę spełnia także alternatywna obróbka transkryptów.**
- **O istotnych różnicach decyduje nie sama sekwencja genu, ale to gdzie, kiedy i na jakim poziomie ulega on aktywacji.**

## **Sekwencje genomu człowieka i szympansa są prawie identyczne, ale geny są inaczej regulowane**

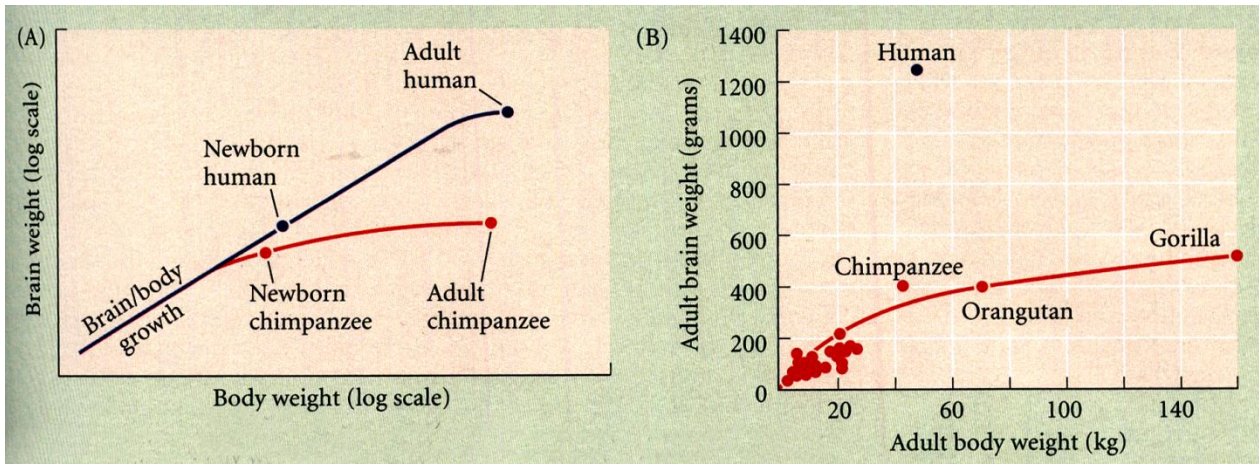


**Różnica między szympanсами a ludźmi spowodowana podstawieniem pojedynczego nukleotydu wynosi średnio 1,23 procent. Jeśli zmierzyć niesynonimiczne różnice par zasad w regionach kodujących białka, ludzie i szympansy będą w 99,75 procentach identyczni (Chimpanzee Sequencing 2005).**

# Nie liczba i sekwencja genów, ale sposób ich wykorzystania decyduje o różnicach między człowiekiem i szympansem

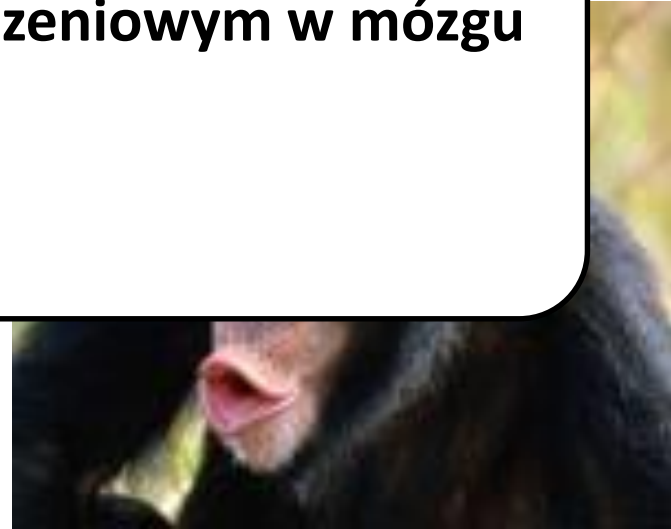


## Różnice w rozwoju mózgu

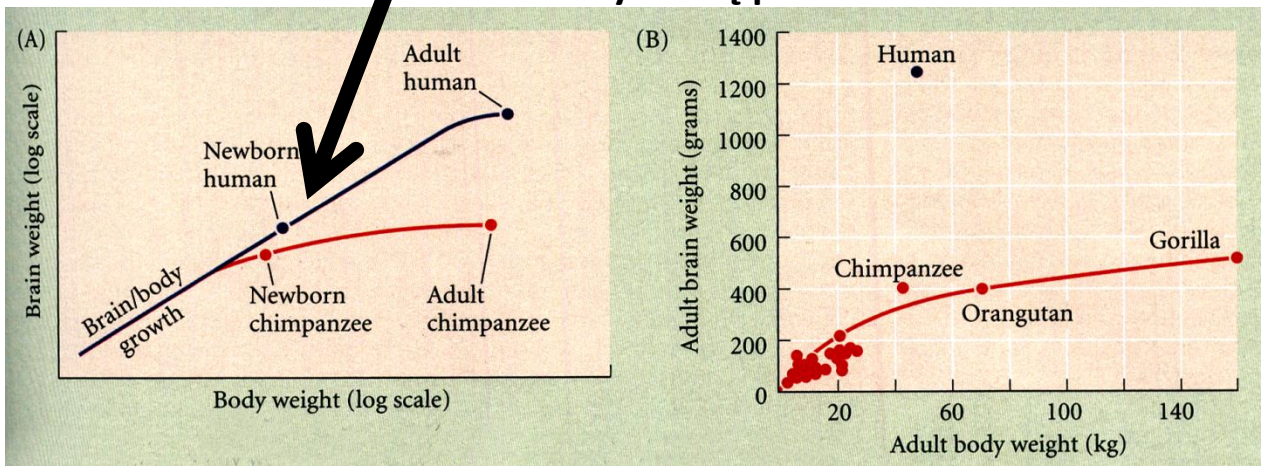


W okresie bezpośrednio pourodzeniowym w mózgu człowieka powstaje :

- 250 000 neuronów na minutę
- 30 000 synaps/sek./cm<sup>2</sup>



Rozwój mózgu – różnice – szympani rodzi się z dużym mózgiem w stosunku do wagi ciała. U człowieka intensywny rozwój mózgu odbywa się po urodzeniu



**Zmiana ewolucyjna polega częściej na  
nowej kombinacji istniejących elementów  
niż na tworzeniu nowych elementów**

**Najczęściej dotyczy genów regulujących  
rozwój, a nie funkcję dorosłego organizmu**

**F. Jacob**

# Zmiany w elementach regulujących ekspresję genów jako podstawa ewolucji

- Zmiany sekwencji enhancerów lub w genach kodujących czynniki transkrypcyjne
  - zmiana miejsca ekspresji genów
  - zmiana czasu ekspresji genu
  - zmiana intensywności ekspresji genu
  - wzbudzenie ekspresji innych genów
  - tworzenie nowego typu komórek

**Zmienność w ekspresji genów prowadząca do powstawania nowych fenotypów poddawanych działaniu doboru zachodzi na cztery sposoby:**

- **heterotopia** - zmiany dotyczące miejsca ekspresji,
- **heterochronia** - czasu ekspresji,
- **heterometria** - poziomu ekspresji,
- **heterotypia** - zmian dotyczących samego produktu genu.



**Zmienność w ekspresji genów prowadząca do powstawania nowych fenotypów poddawanych działaniu doboru zachodzi na cztery sposoby:**

- **heterotopia** - zmiany dotyczące miejsca ekspresji,
- **heterochronia** - czasu ekspresji,
- **heterometria** - poziomu ekspresji,
- **heterotypia** - zmian dotyczących samego produktu genu.



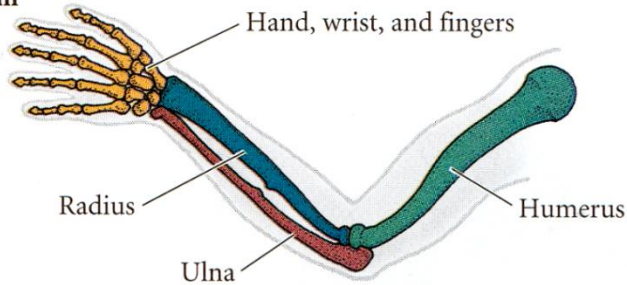
**Możliwe dzięki modułowości elementów regulatorowych!**

# Heterotopia

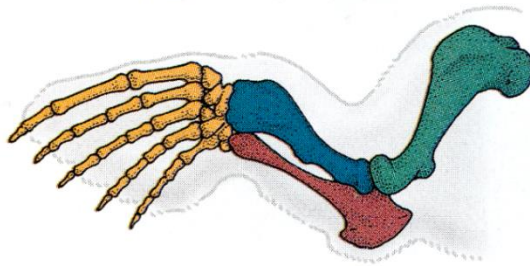
- Zachodzi zmiana miejsca ekspresji czynników transkrypcyjnych, albo białek wydzielanych przez komórki.
- Komórki nabierają nowych właściwości, możliwa jest aktywacja nowego, lub inhibicja istniejącego szlaku przekazywania międzykomórkowego.

# Narządy homologiczne powstałe na skutek adaptacji

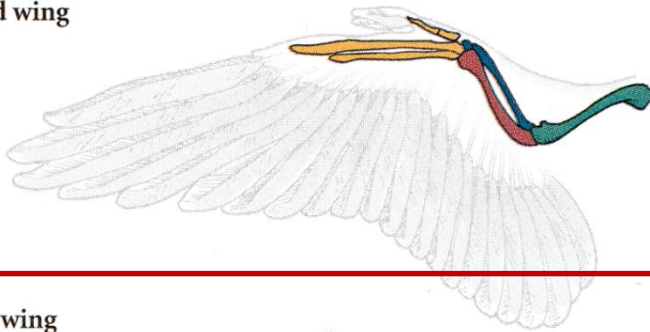
Human arm



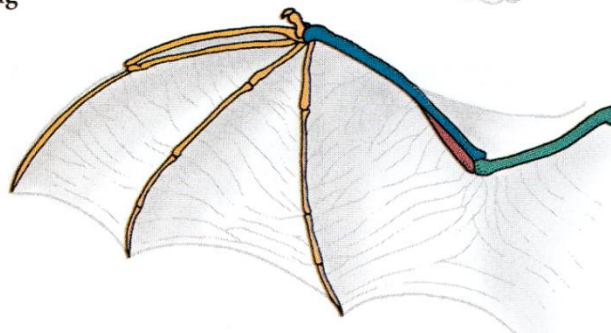
Seal limb



Bird wing



Bat wing



**Figure 1.13**

Homologies of structure among a human arm, a seal forelimb, a bird wing, and a bat wing; homologous supporting structures are shown in the same color. All four are homologous as forelimbs and were derived from a common tetrapod ancestor. The adaptations of bird and bat forelimbs to flight, however, evolved independently of each other, after the two lineages diverged from their common ancestor. Therefore, as wings they are not homologous, but analogous.

# Heterotopia: jak powstały skrzydła nietoperza?



w zarodku nietoperza nie ma apoptozy komórek między palcami

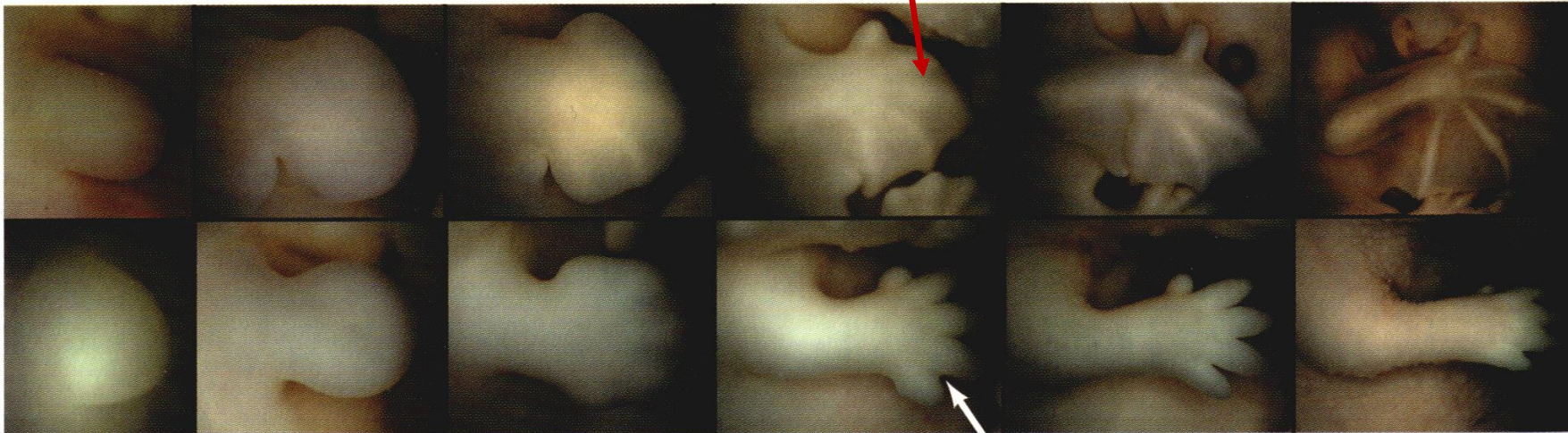
FGF stymuluje wzrost kończyny, proliferację komórek w strefie wzrostu  
BMP promuje zablokowanie podziałów i apoptozę.

brak apoptozy

(C)

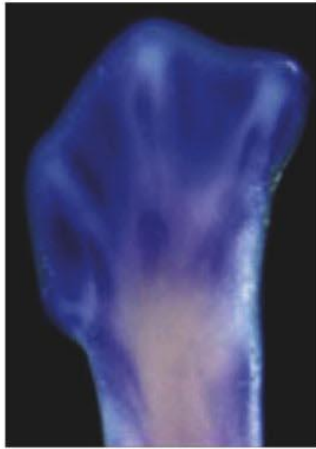
Bat

Mouse



# Regulation of Limb Apoptosis by BMPs

Chick  
hindlimb



Duck  
hindlimb



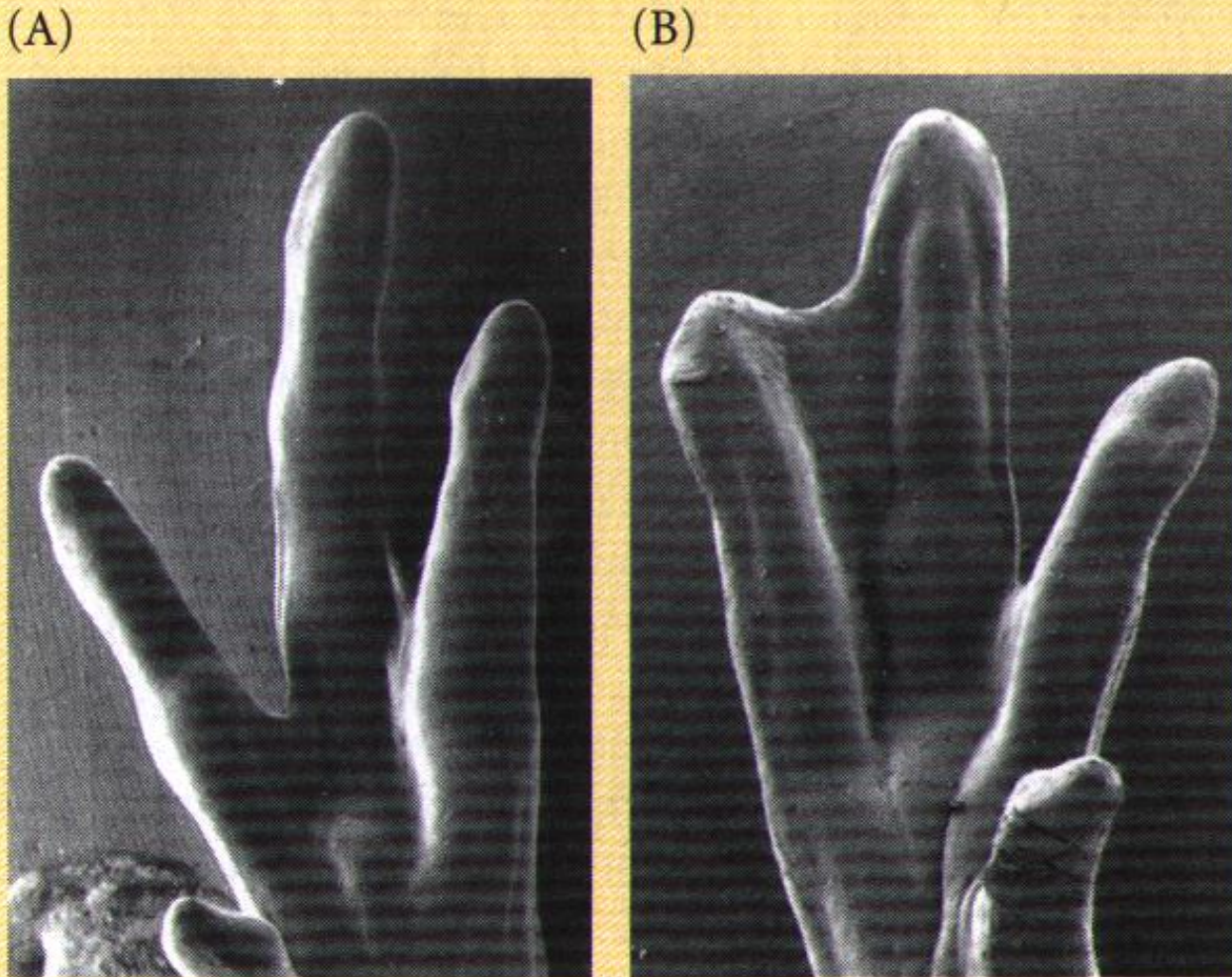
BMP

Gremlin  
blokuje BMP

Apoptosis

Newborn

# Regulation of Chick Limb Apoptosis by BMPs

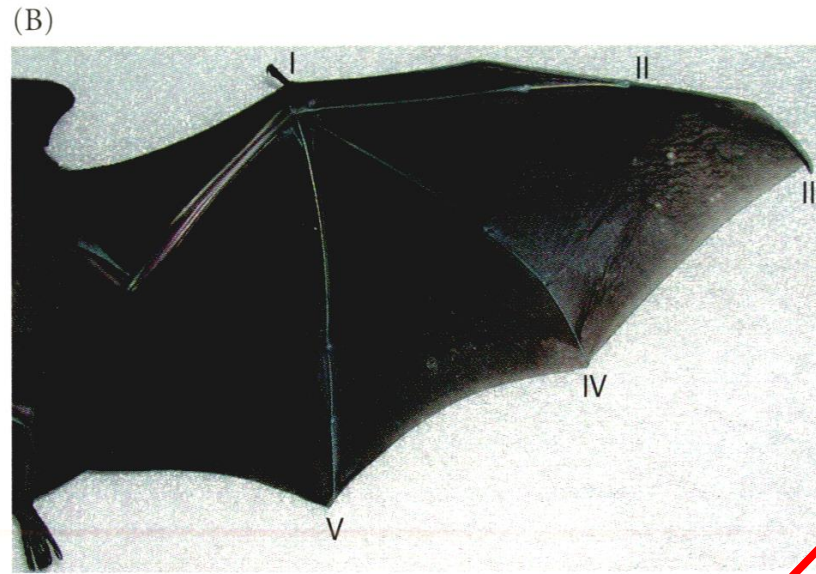


**FIGURE 16.25** Inhibition of cell death by inhibiting BMPs. (A) Control chick limbs show extensive apoptosis in the space between the digits, leading to the absence of webbing. (B) However, when beads soaked with Gremlin protein are placed in the interdigital mesoderm, the webbing persists and generates a duck-like pattern. (After Merino et al. 1999; photographs courtesy of E. Hurle.)

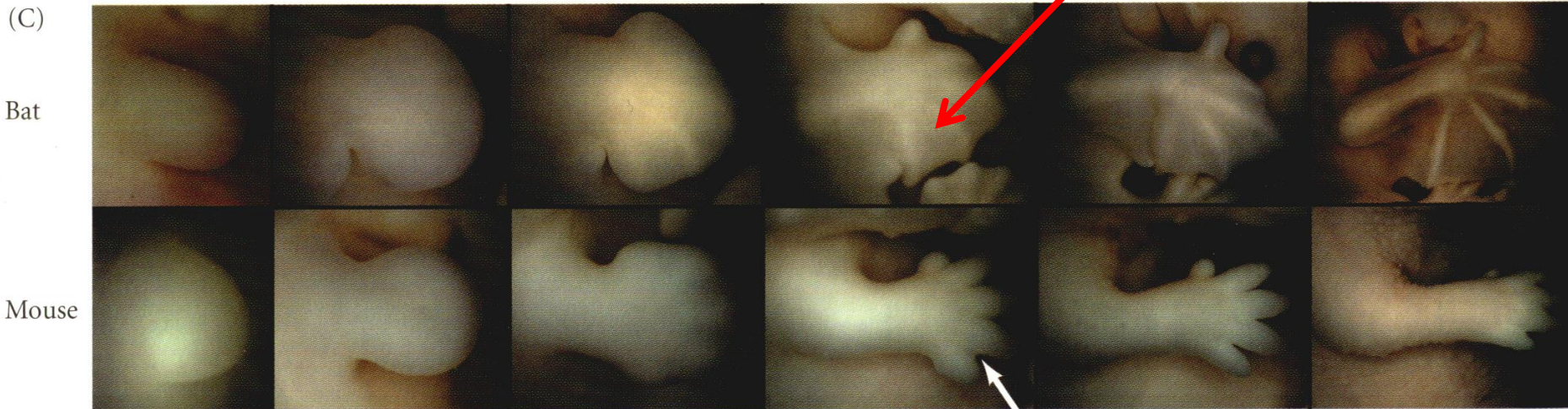
apoptoza

ekperymentalnie podany  
Gremlin → brak apoptozy

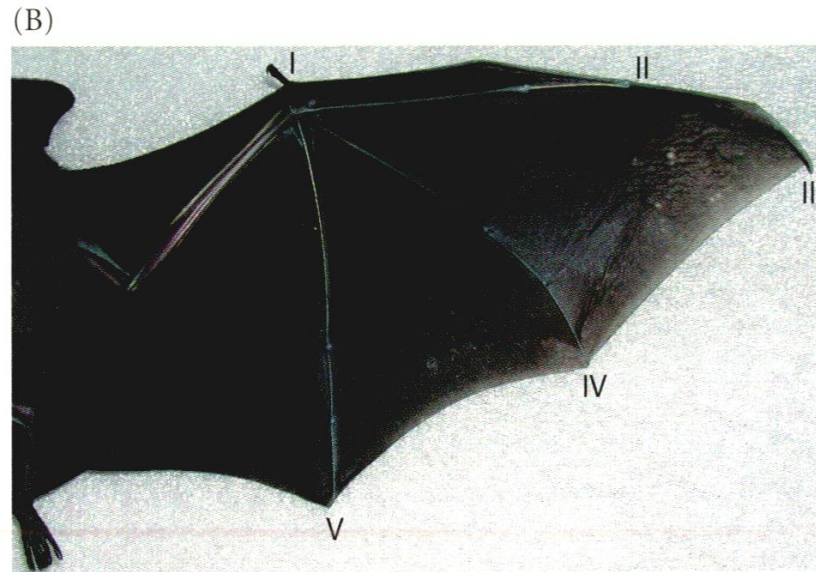
# Heterotopia: jak powstały skrzydła nietoperza?



ekspresja FGF8 i  
Gremlin w  
przestrzeniach  
międzypalcowych

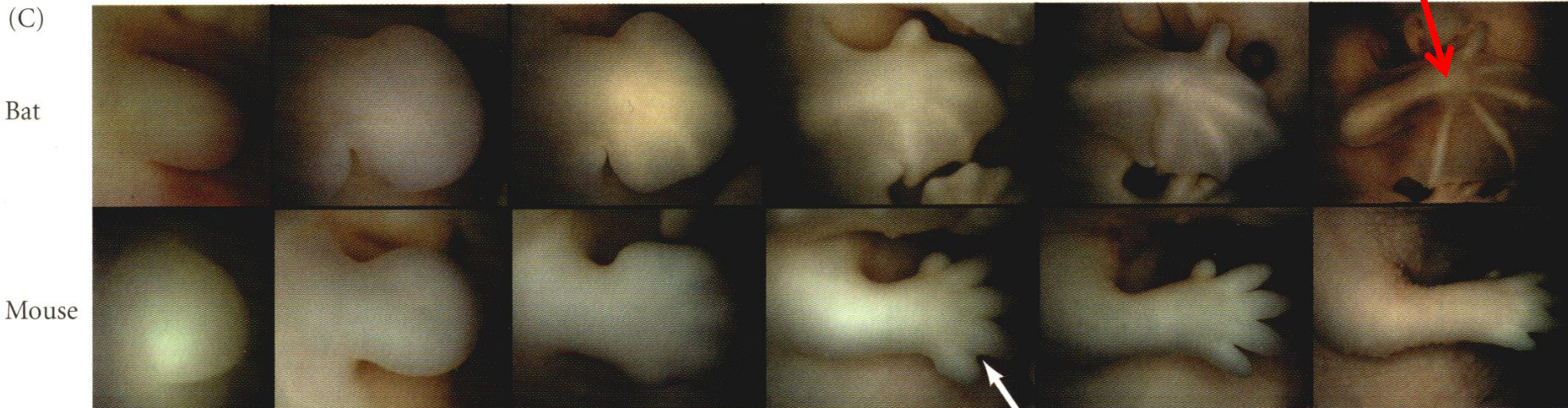


# Heterotopia: jak powstały skrzydła nietoperza?



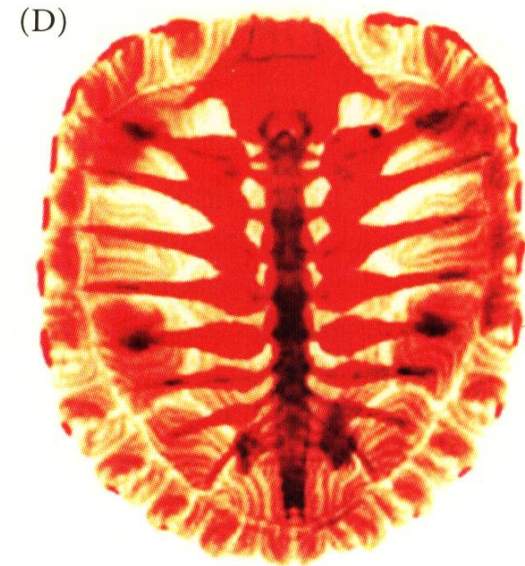
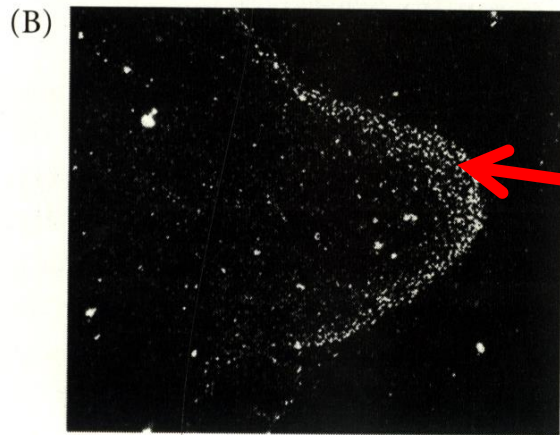
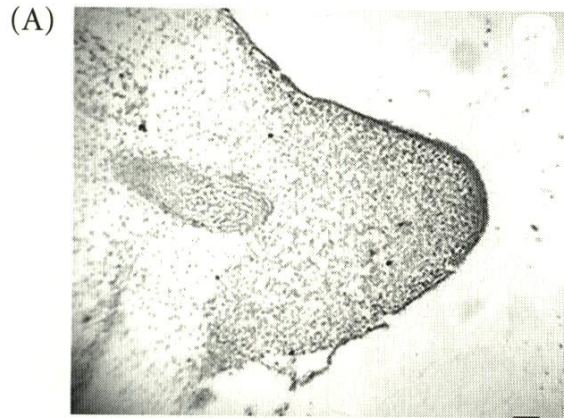
zahamowanie FGF8  
→ BMP inicjuje  
apoptozę

Inhibicja apoptozy  
stymulowanej przez  
BMP oraz stymulacja  
wzrostu palców  
przez FGF





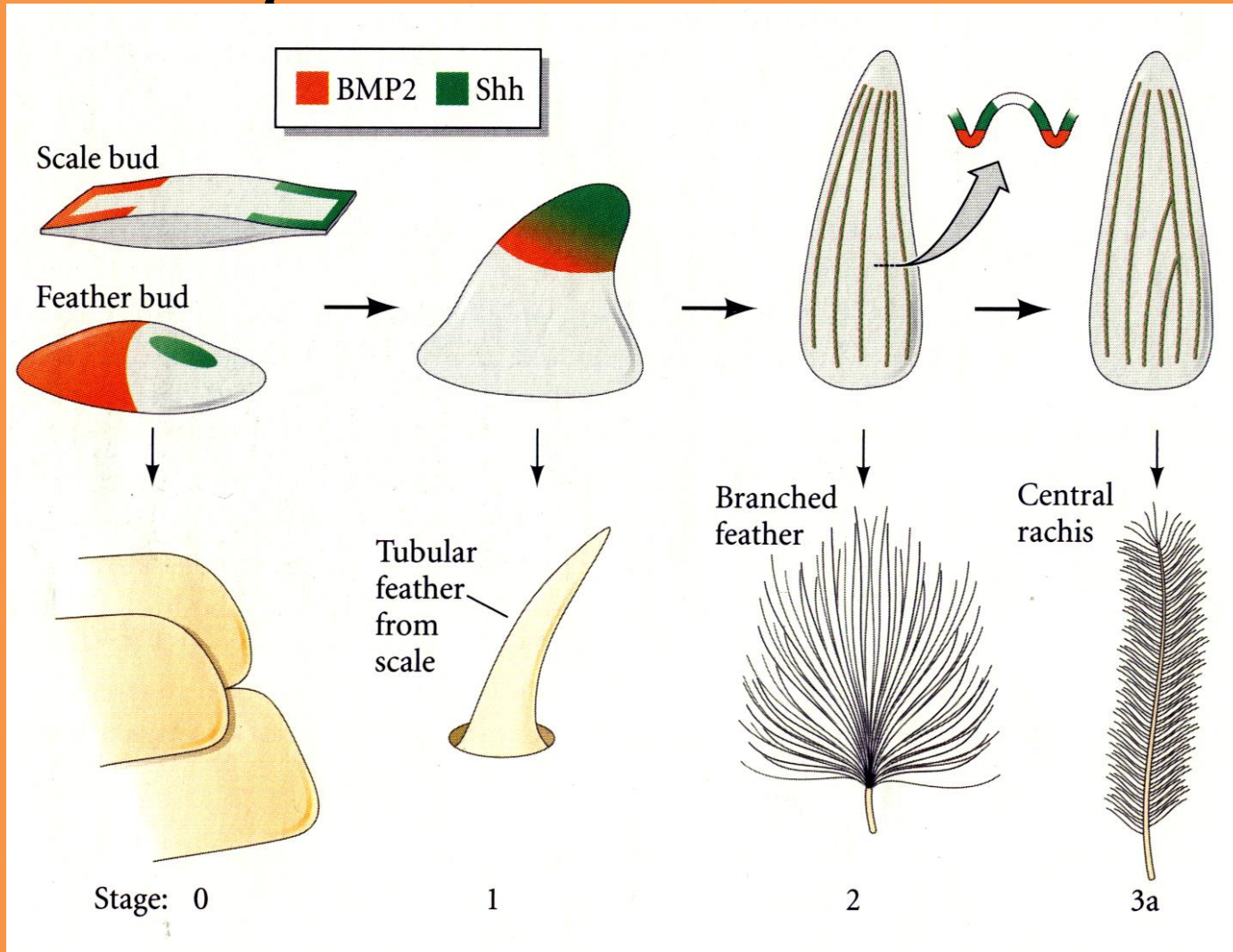
**Skorupa u żółwi: pewne rejony skóry zarodka wydzielają FGF10, co przyciąga do skóry tworzące się zawiązki żeber. Gdy te kostnieją, wydzielany BMP instruuje do kostnienia otaczające komórki skóry.**



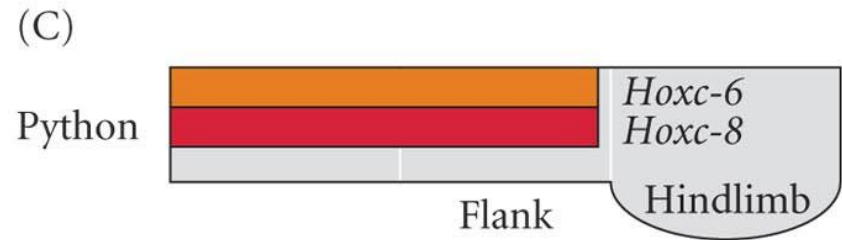
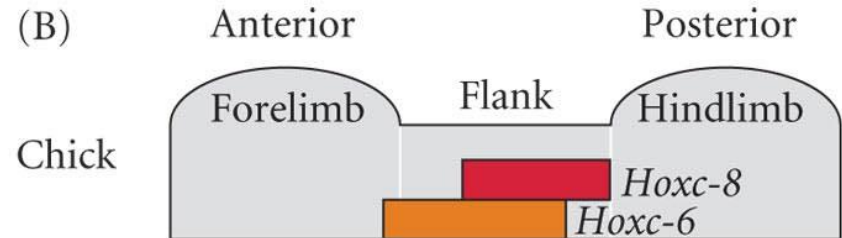
***Fgf10***

**Heterotopia dotyczy wzoru ekspresji FGF10 i w konsekwencji położenia żeber i kostnienia skóry.**

# Wykształcenie się piór z łusek archozaurów zaszło w wyniku zmiany wzoru ekspresji Sonic hedgehog (Shh) i BMP2 w zawiązkach.

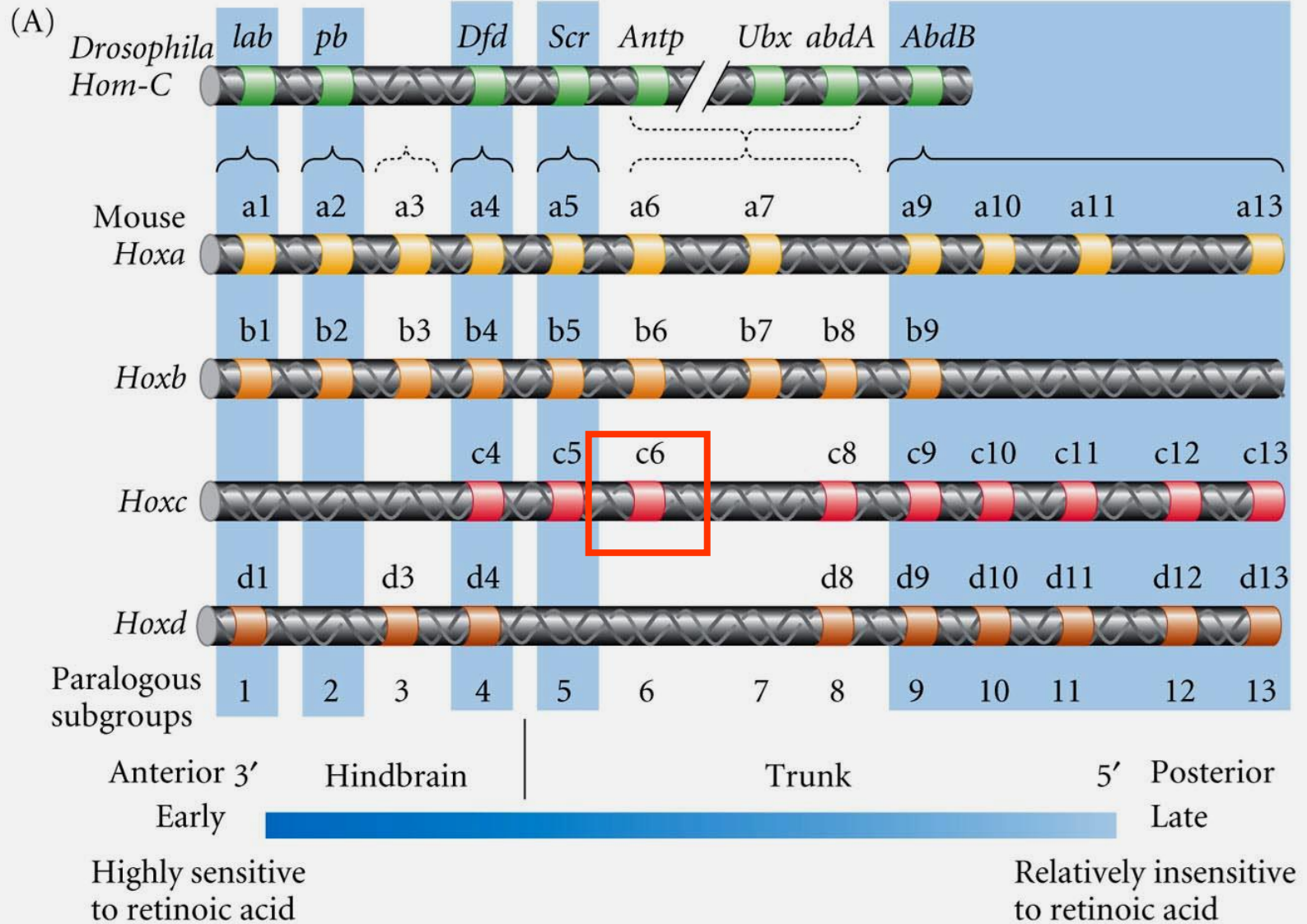


# Utrata kończyn u węży



Heterotopia ekspresji  
Hoxc-6 i Hoxc-8 u węży

# Kończyna przednia wytwarza się pod wpływem Hoxc-6 pod warunkiem, że w tym rejonie nie ulega ekspresji Hoxc-8





# Heterochronia

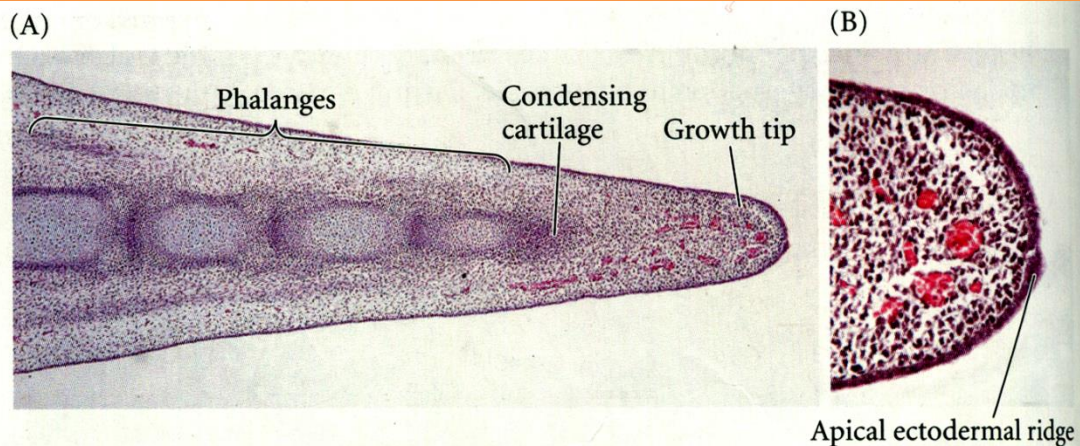
**Przesunięcie w czasie względem siebie dwóch procesów rozwojowych na skutek:**

- **zmiany czasu ekspresji genów w danym module**
- **zmiany szybkości wzrostu między modułami**

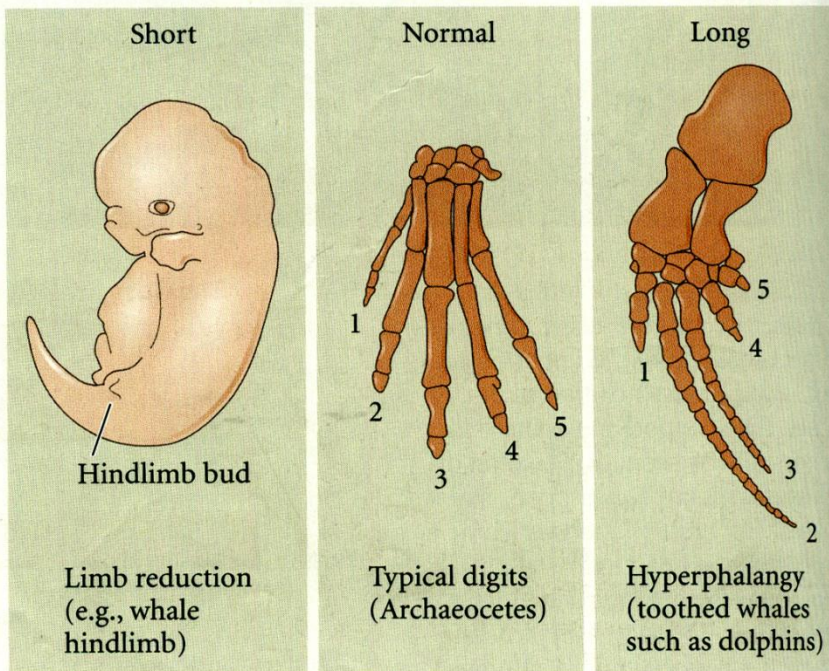
# Heterochronia

- U torbaczy większe tempo wzrostu kończyn przednich niż u ssaków łożyskowych.
- Wydłużony okres wzrostu czaszki u człowieka.

# Rozwój kończyn u waleni



(C)  
Duration of  
limb outgrowth



Limb  
phenotype

**FGF**



**BMP**

Decyduje czas ekspresji –  
krótkie kończyny =  
wcześniej ekspresja BMP  
dłuższa kończyna =  
dłuższe działanie FGF

**u waleni długo  
działa FGF**

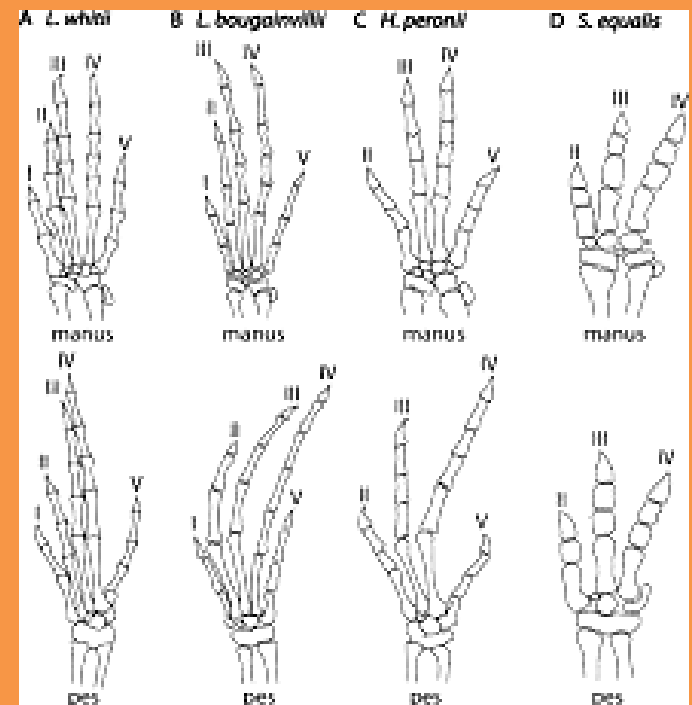


# Heterochronia

- liczba palców (3, 4 lub 5) u jaszczurek z rodzaju *Hemierrgis*



decyduje różny czas ekspresji *sonic hedgehog* w ZPA  
- krótszy czas = mniej palców



# Heterochronia

U węży zarodki mają zwiększoną liczbę kręgów i żeber (nawet 500 u niektórych gatunków):

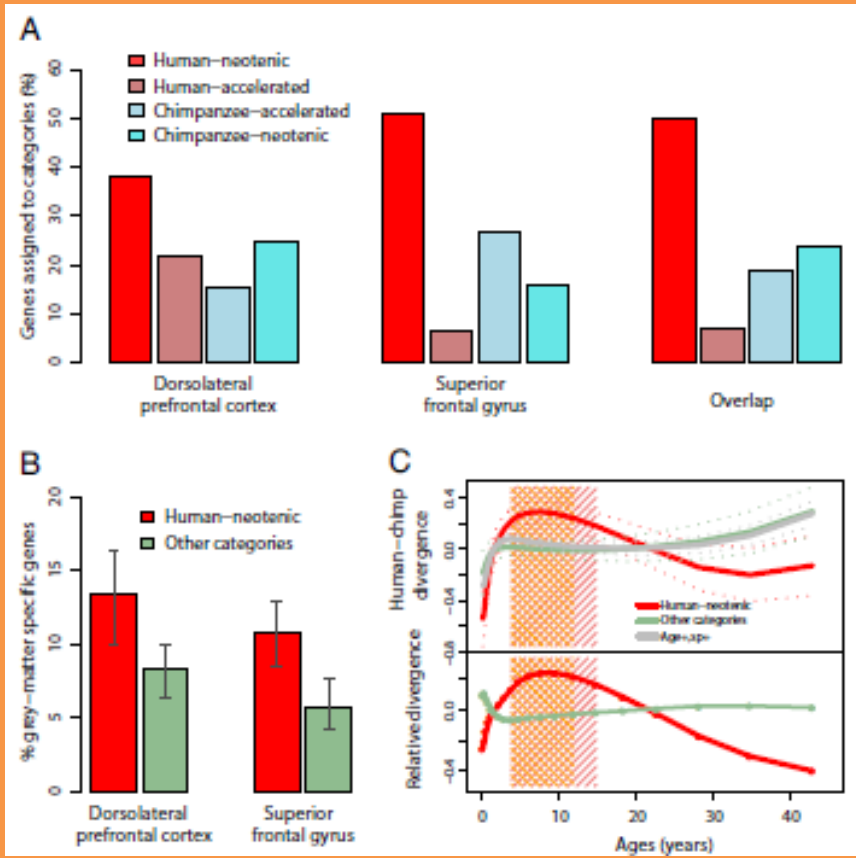
- heterochronia ekspresji Hox13 → szybsza segmentacja w stosunku do wzrostu tkanki w stosunku do zarodków innych kręgowców

# Heterochronia w rozwoju ludzkiego mózgu

## Transcriptional neoteny in the human brain

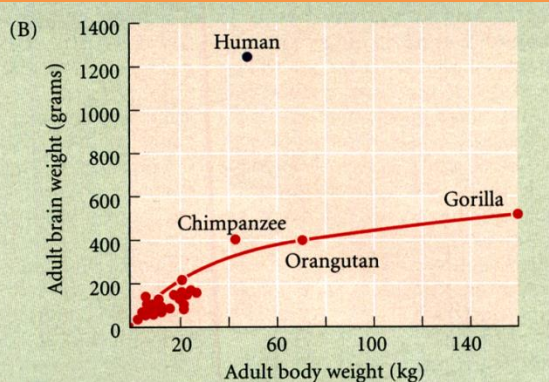
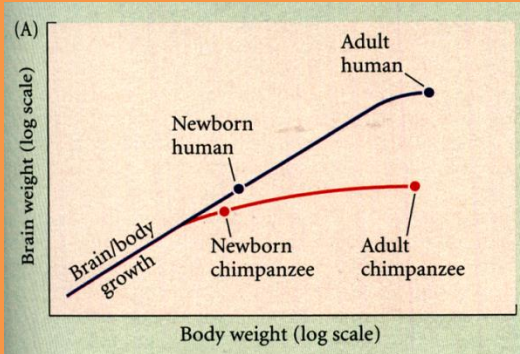
Mehmet Somel<sup>a,b,1</sup>, Henriette Franz<sup>b,c</sup>, Zheng Yan<sup>a</sup>, Anna Lorenc<sup>b</sup>, Song Guo<sup>a</sup>, Thomas Giger<sup>b</sup>, Janet Kelso<sup>b</sup>, Birgit Nickel<sup>b</sup>, Michael Dannemann<sup>b</sup>, Sabine Bahn<sup>d</sup>, Maree J. Webster<sup>e</sup>, Cynthia S. Weickert<sup>f</sup>, Michael Lachmann<sup>b,2</sup>, Svante Pääbo<sup>b,2</sup>, and Philipp Khaitovich<sup>a,b,1,2</sup>

PNAS | April 7, 2009 | vol. 106 | no. 14 | 5743-5748

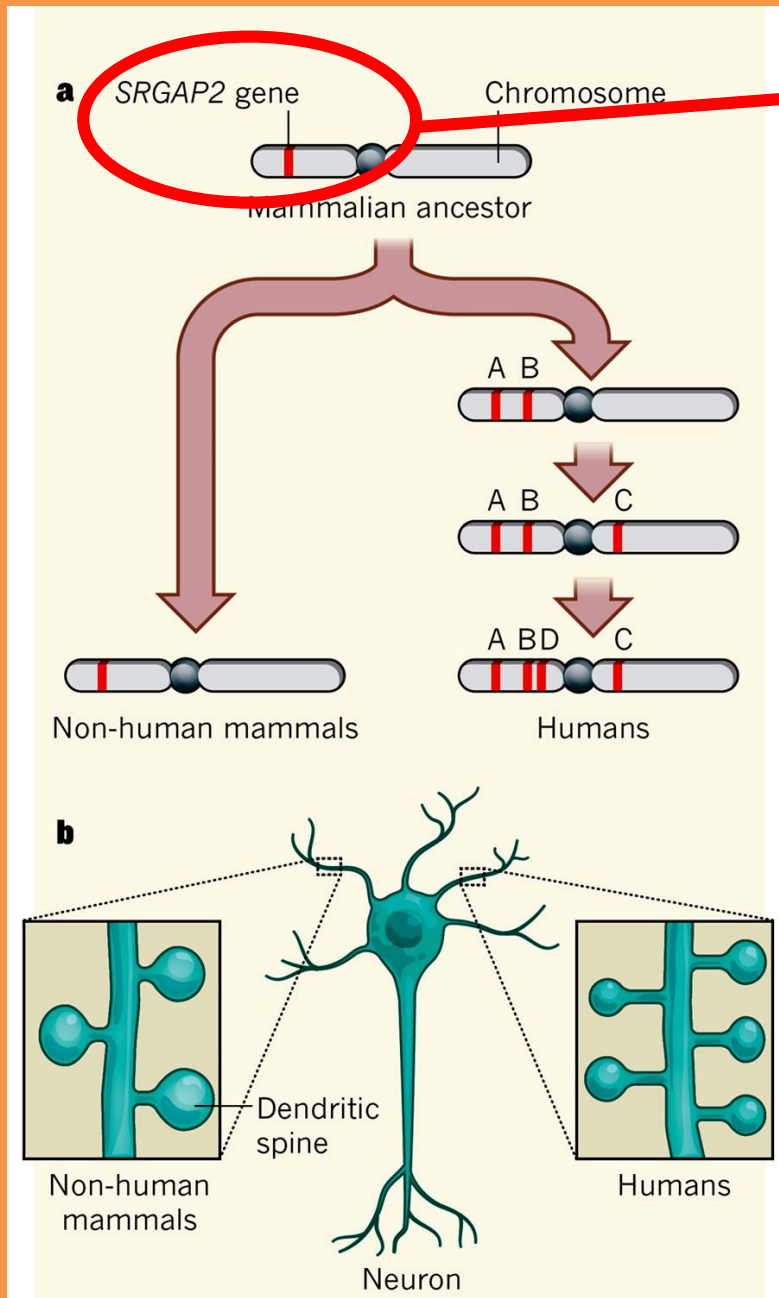


Analiza mRNA wykazała, że u człowieka podczas rozwoju postnatalnego transkryptom jest remodelowany i że zmiany te zachodzą później w stosunku do innych naczelnych.

Gdyby człowiek rodził się tak zaawansowany w rozwoju jak noworodki małp człekokształtnych, to ciąża musiałaby trwać 21 miesięcy. (kompromis pomiędzy szerokością miednicy u kobiet, wielkością głowy noworodka i rozwojem płuc.)



# Różnice w ekspresji genów mózgu człowieka i naczelnych



hamuje podziały komórkowe i powoduje zmniejszenie liczby i długości dendrytów oraz gęstość kolców dendrytycznych w rozwijającej się korze mózgowej

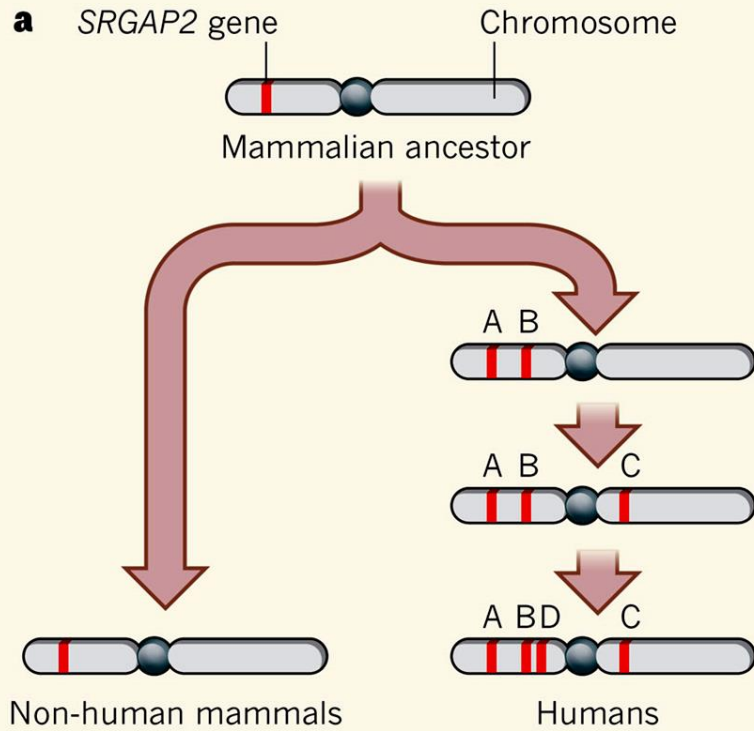
NEUROSCIENCE

## Genes and human brain evolution

DANIEL H. GESCHWIND & GENEVIEVE KONOPKA 28 JUNE 2012 | VOL 486 | NATURE | 481

# Różnice w ekspresji genów mózgu człowieka i naczelnych

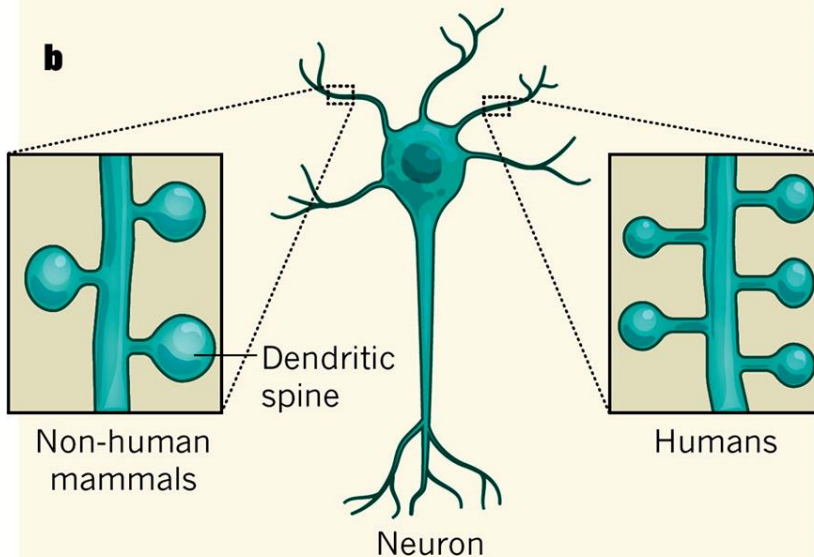
## Duplikacje:



← 3,4 mln lat temu

← 2,4 mln  
(niekompletna)

← 1 mln lat temu



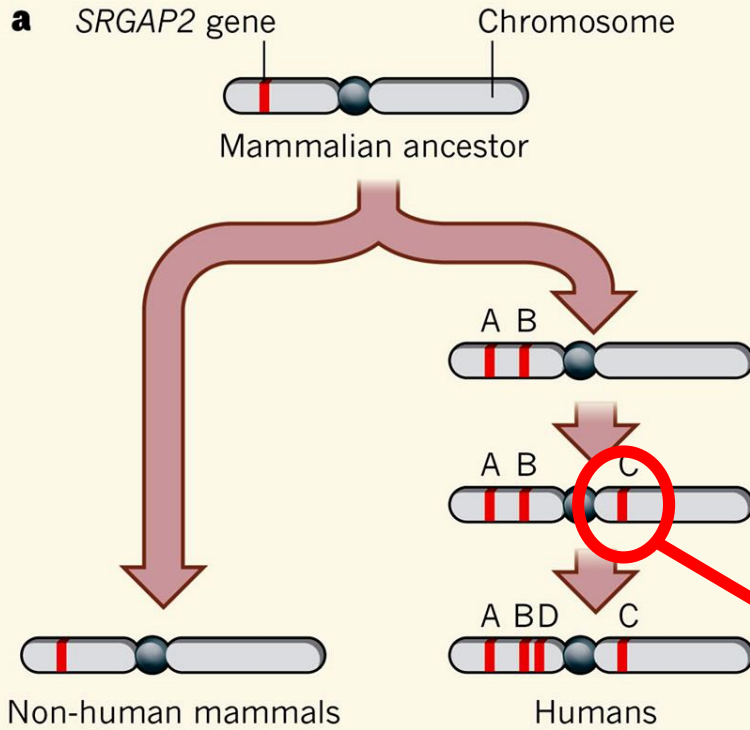
NEUROSCIENCE

## Genes and human brain evolution

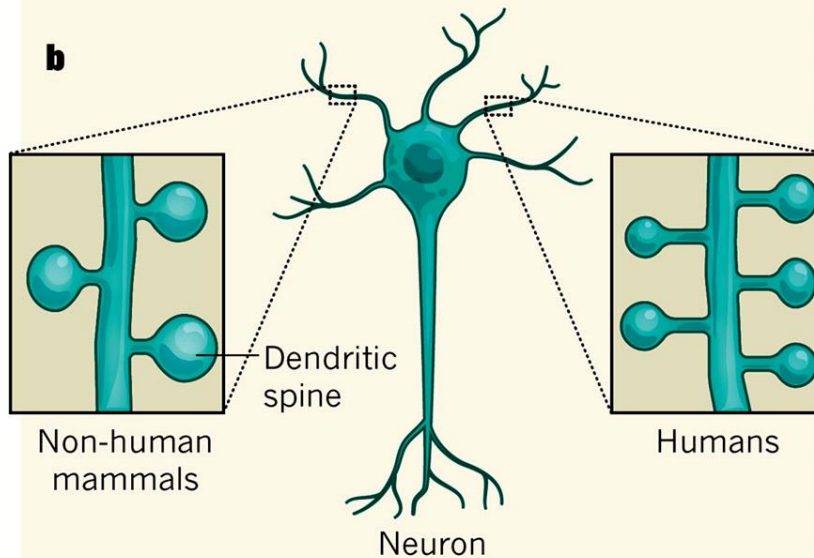
DANIEL H. GESCHWIND 28 JUNE 2012 | VOL 486 | NATURE | 481  
& GENEVIEVE KONOPKA

*Australopithecus*

*Homo habilis*



**inhibitor normalnej formy produktu genu SRGAP2**

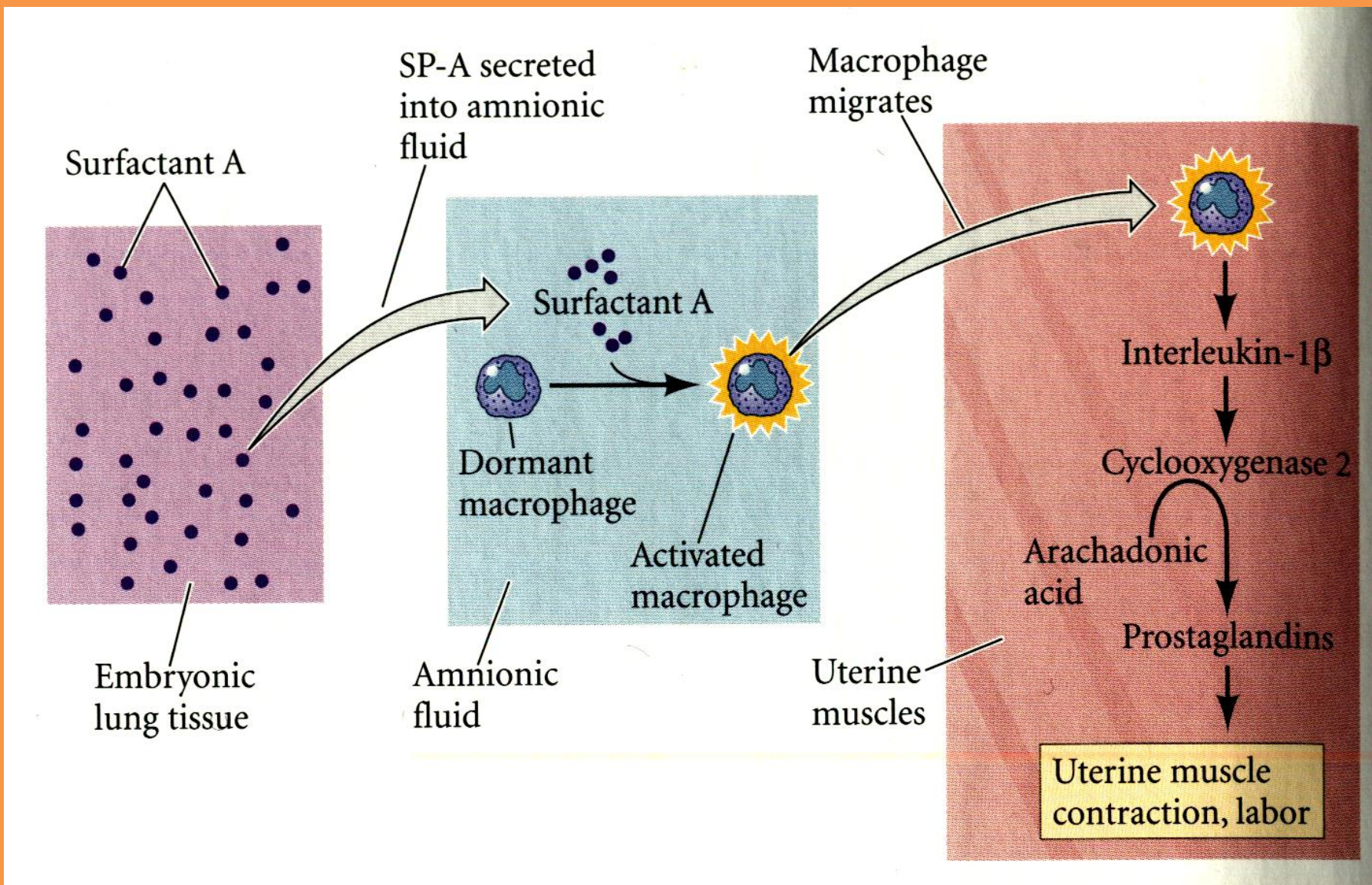


NEUROSCIENCE

# Genes and human brain evolution

DANIEL H. GESCHWIND & GENEVIEVE KONOPKA 28 JUNE 2012 | VOL 486 | NATURE | 481

# Heterochronia - dlaczego człowiek rodzi się jako płód ?



Płuca rozwijają się najszybciej- sygnał z płuc płodu stymuluje poród

# Heterometria

**Zmiana ilości produktu genu  
albo zmiana wielkości struktury.**



**Sonic hedgehog wydzielany przez płytę przedstrunową hamuje ekspresję Pax6 w centralnej części płyty nerwowej dzieląc prospektywne pole oka na dwa – stąd dwoje oczu**



**mutant kota –  
za mało Shh**

**Heterometria -  
zaburzenie**

(A) Surface-dwelling populations

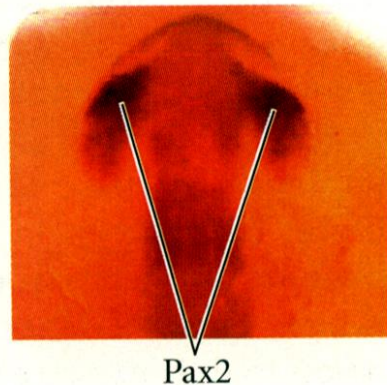
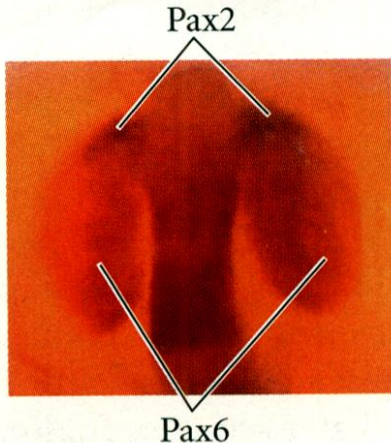
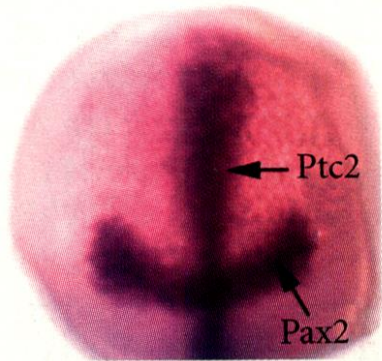


(B) Cave-dwelling populations



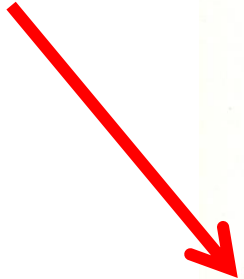
## Heterometria - przystosowanie

U ryby *Astyanax mexicanus* (lustrzeń meksykański) u formy jaskiniowej **podwyższona ekspresja Shh** powoduje powstanie większych szczęk i zwiększenie wrażliwości aparatu gębowego, ale jednocześnie **hamuje ekspresję Pax6** i w konsekwencji nie rozwijają się oczy.



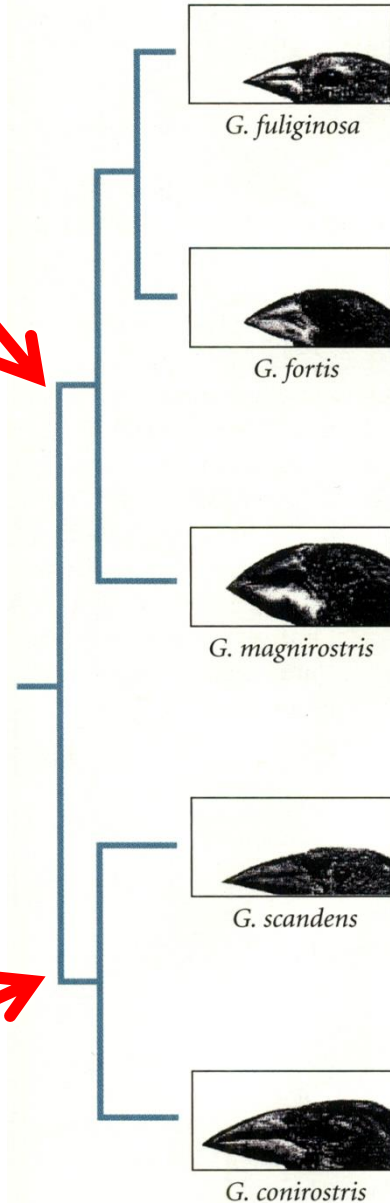
# Zięby Darwina

żerujące na ziemi



radiacja adaptacyjna

żerujące na kaktusach



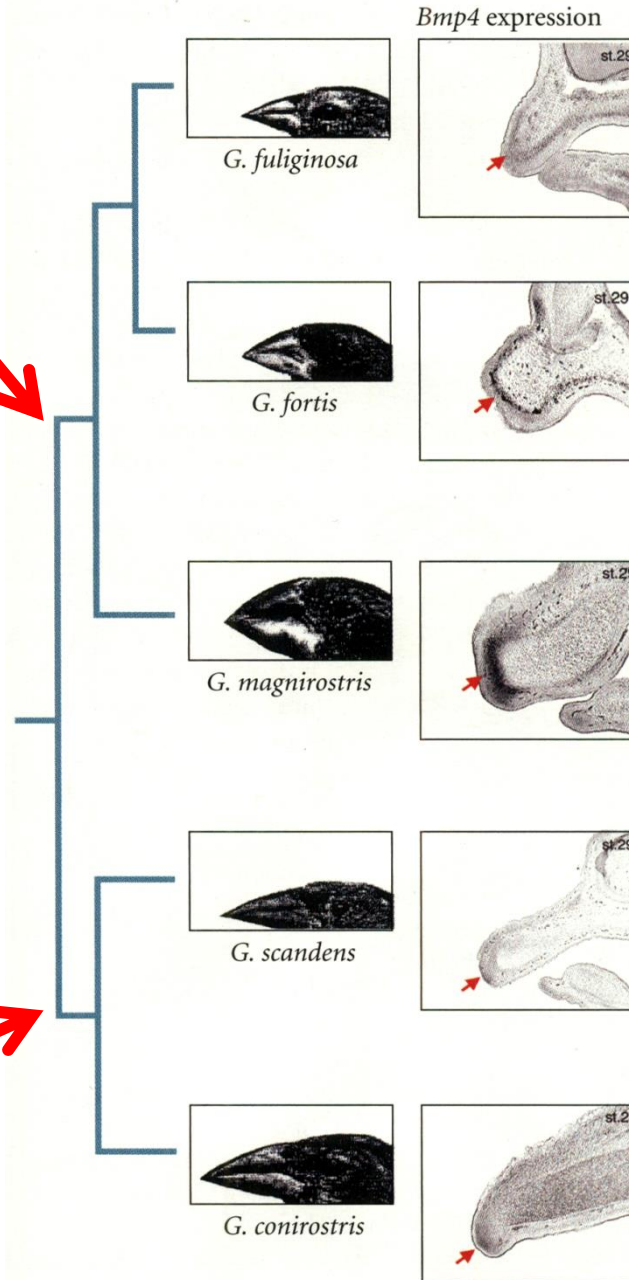
15 gatunków zięb.  
Zmiany w budowie dzioba wynikające z różnic we wzroście mezenchymy twarzoczaszki (powstałej z grzebienia nerwowego).

# Zięby Darwina

żerujące na ziemi

radiacja  
adaptacyjna

żerujące na kaktusach

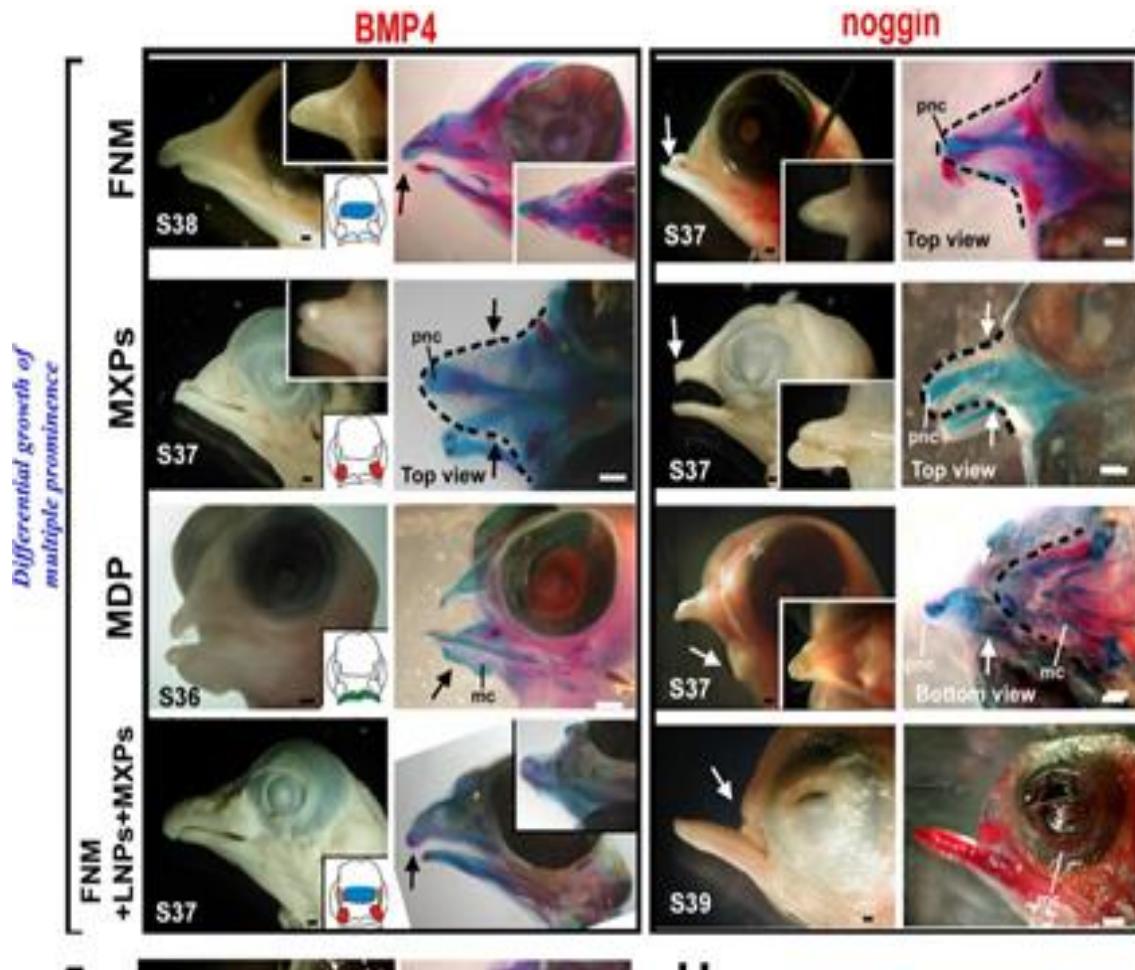


*Bmp4* expression

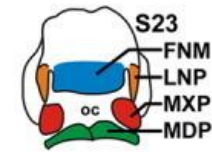
heterochronia i  
heterometria  
ekspresji *BMP4*  
w części  
twarzowej czaszki

Wzór ekspresji *BMP4*  
koreluje z kształtem  
dzioba. U ziemnych  
ekspresja zaczyna się  
wcześniej i jest wyższa.

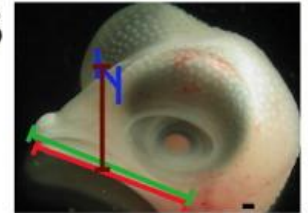
# Zmiany morfologii dzioba kury pod wpływem BMP4 i Noggin



**A**

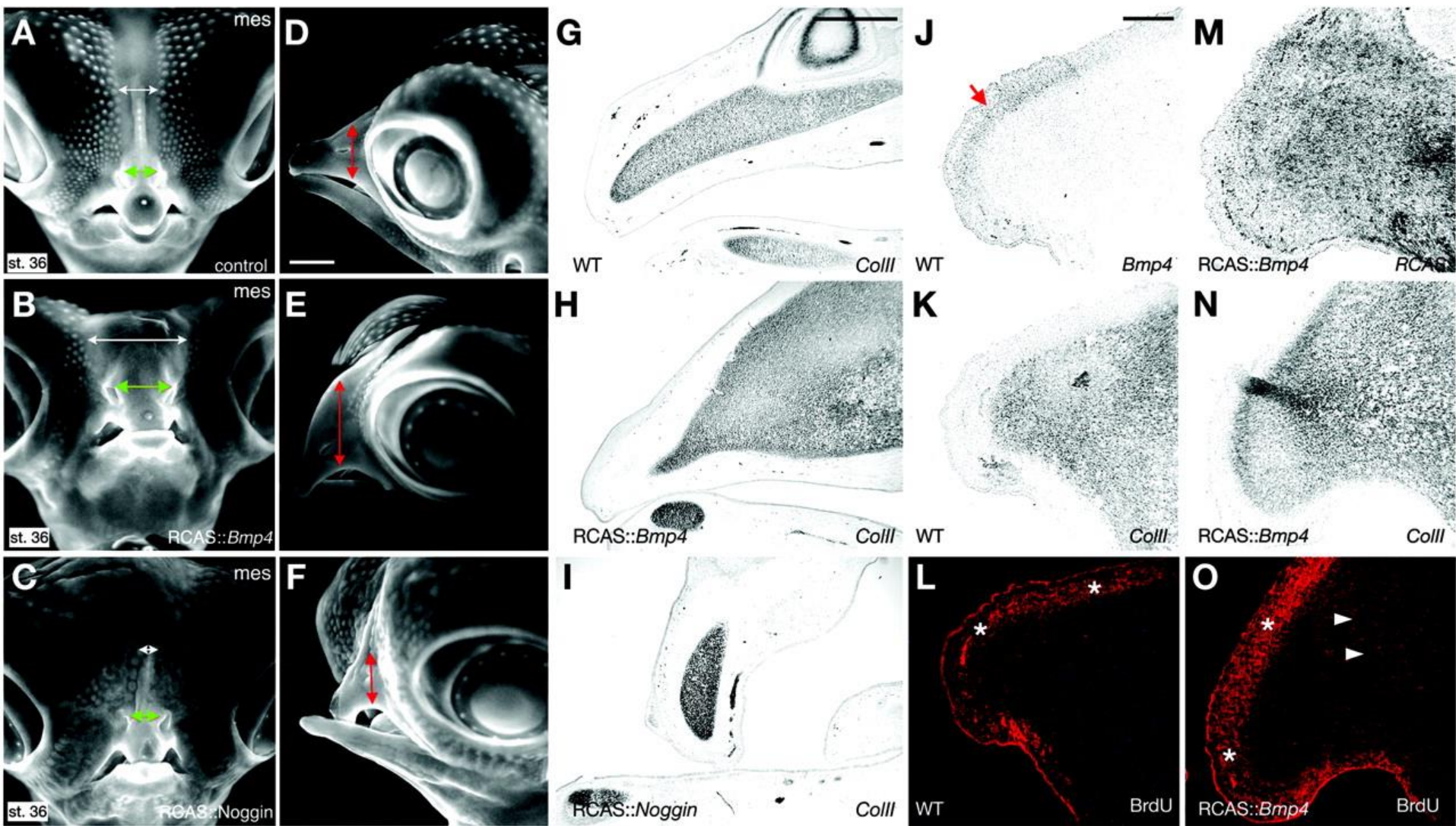


**B**



Rozrost dzioba pod wpływem BMP4 (czarna strzałka)

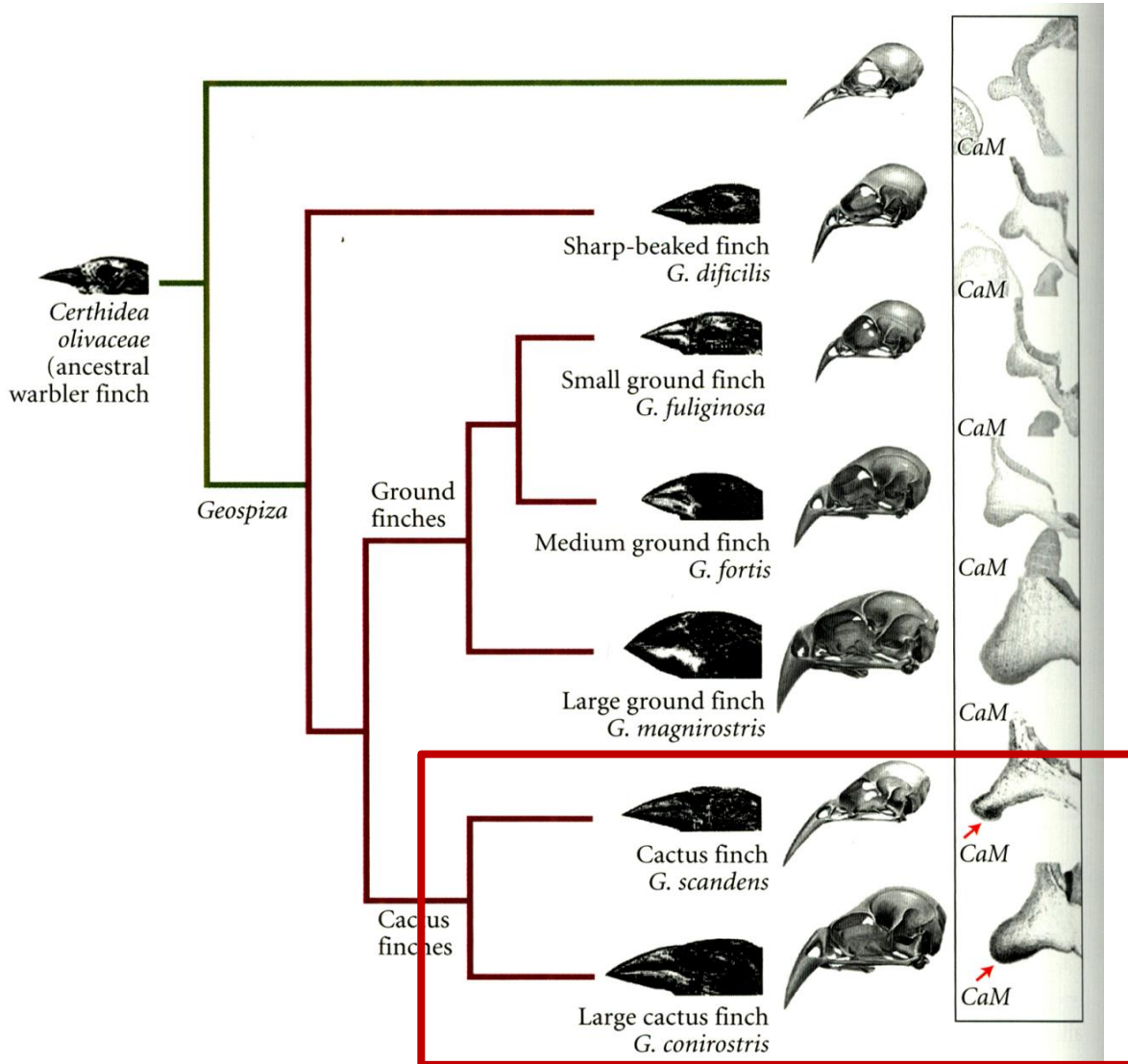
Redukcja dzioba pod wpływem noggin (biała strzałka)



## *Bmp4* and Morphological Variation of Beaks in Darwin's Finches

Arhat Abzhanov,<sup>1</sup> Meredith Protas,<sup>1</sup> B. Rosemary Grant,<sup>2</sup> Peter R. Grant,<sup>2</sup> Clifford J. Tabin<sup>1\*</sup>

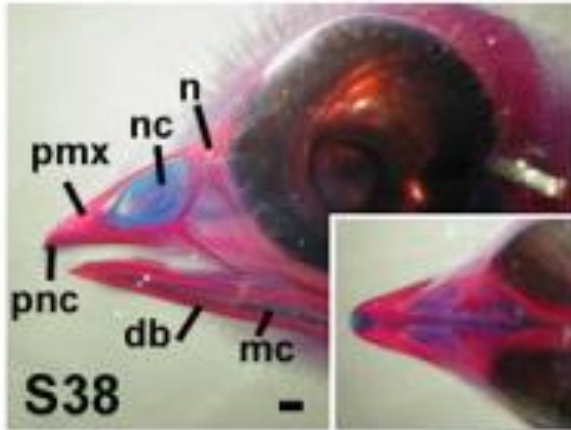
# Zięby Darwina



Kalmodulina wiąże się z wieloma enzymami i czyni ich aktywność zależną od jonów  $Ca^{2+}$ . Poziom kilkanaście razy wyższy w zawiązku dzioba kaktusowych niż naziemnych.

**Podwyższony poziom kalmoduliny w zawiązkach długich dziobów - heterometria**

# Zmiany morfologii dzioba pod wpływem BMP4 i kalmoduliny



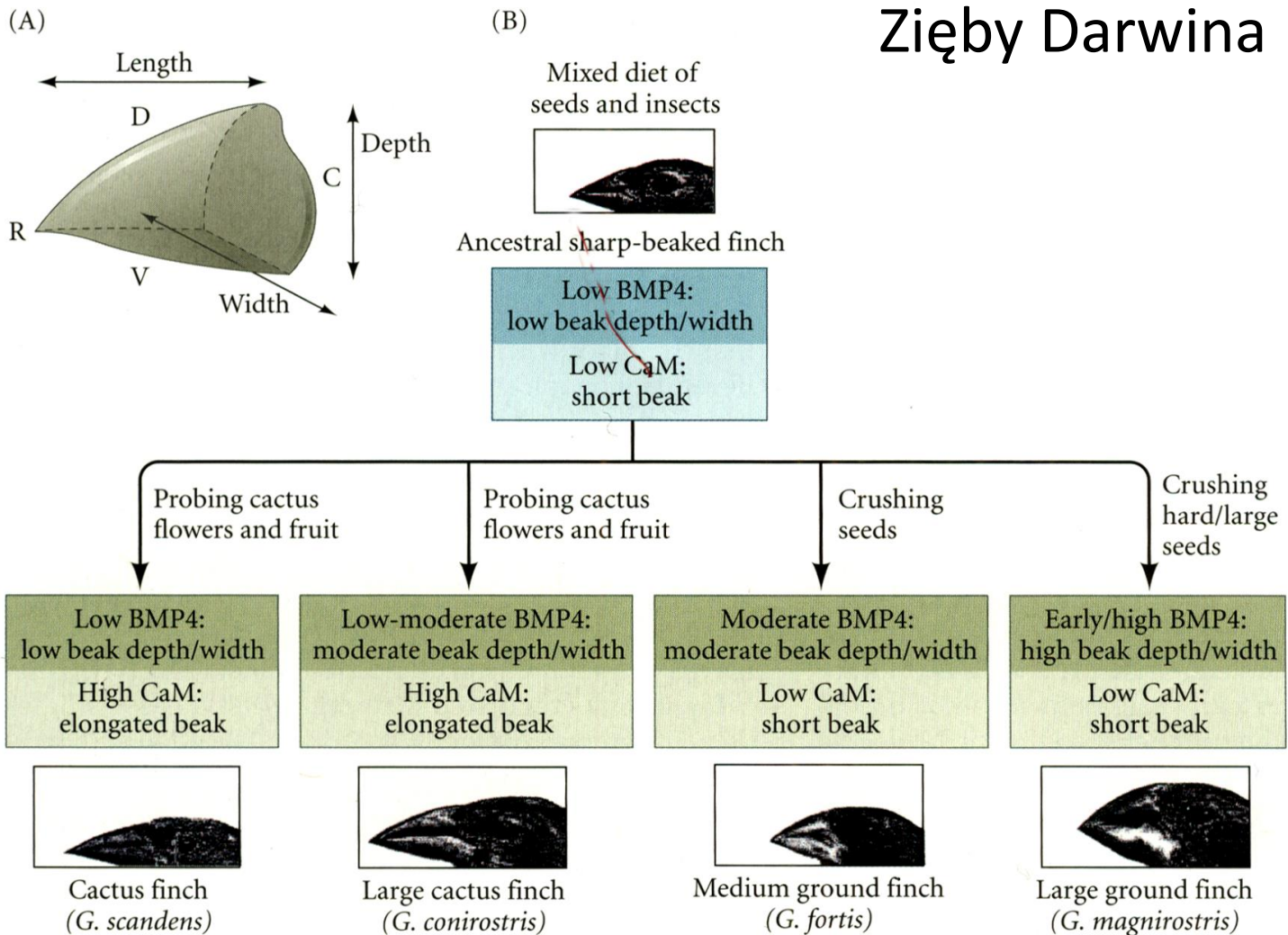
n, nasal bone;  
nc, nasal chonchae;  
pnc, prenasal cartilage;  
pmx, premaxilla bone.

prenasal cartilage – rozwija się wcześniej i odpowiada za morfologię dzioba – regulowana przez BMP4 i kalmodulinę

**zmiany w enhancerach regulujących ekspresję BMP4 i kalmoduliny → wpływają na ewolucyjne zmiany dziobów zwierząt**



# Różne wzory ekspresji BMP4 i kalmoduliny w rozwoju → efekt działania doboru naturalnego.



## Heterometria i modułowość w działaniu

**Allometria** - zróżnicowanie proporcji poszczególnych części ciała związane z różnicami w ogólnej wielkości osobników;

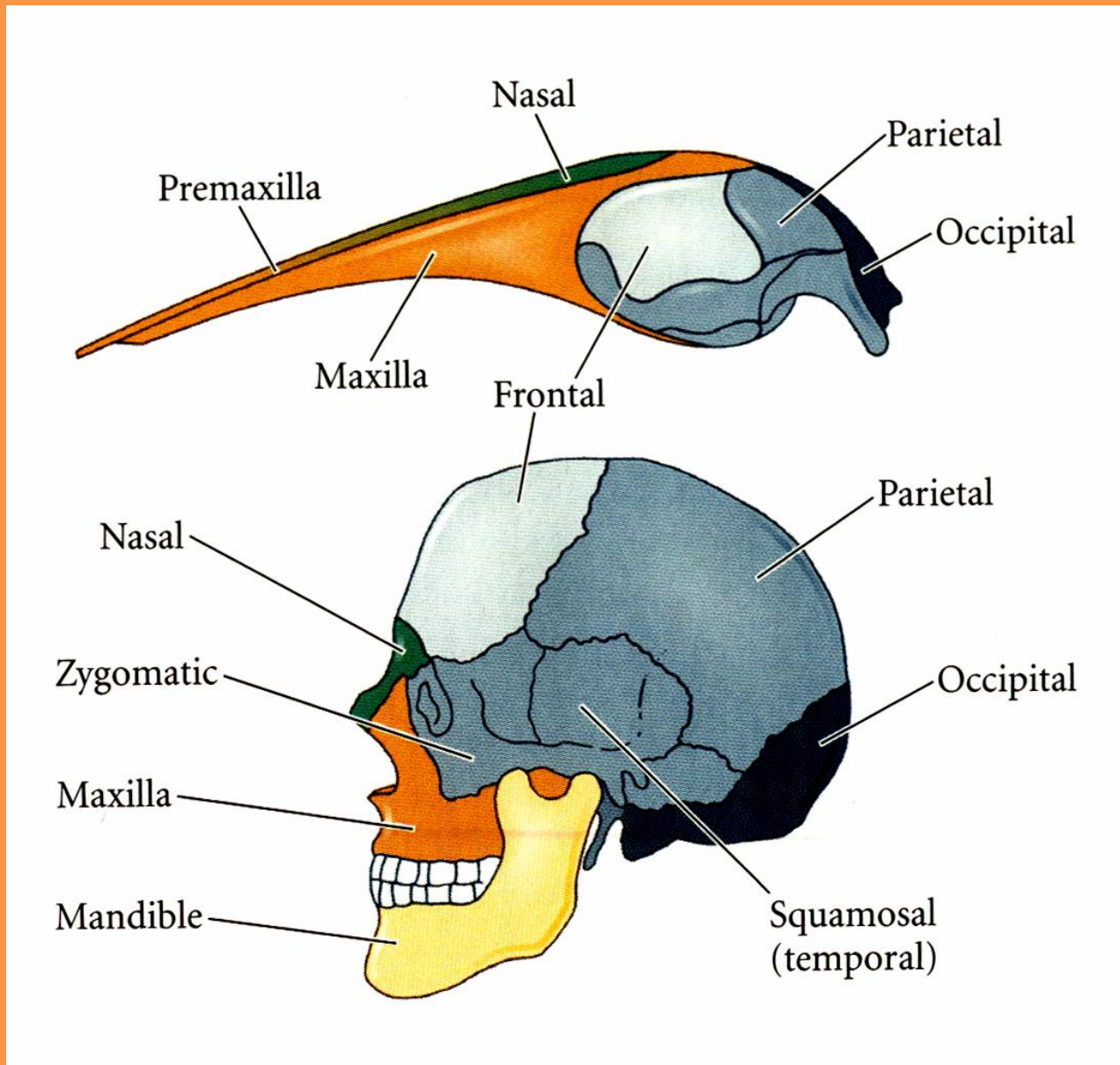
- międzygatunkowa przejawia się odmiennymi proporcjami ciała u przedstawicieli bliskich systematycznie, ale różniących się wielkością gatunków,
- wewnątrzgatunkowa dotyczy różnic między dorosłymi osobnikami jednego gatunku,
- rozwojowa (wzrost allometryczny) przejawia się u jednego osobnika wraz ze zmianami jego wielkości w trakcie ontogenezy.

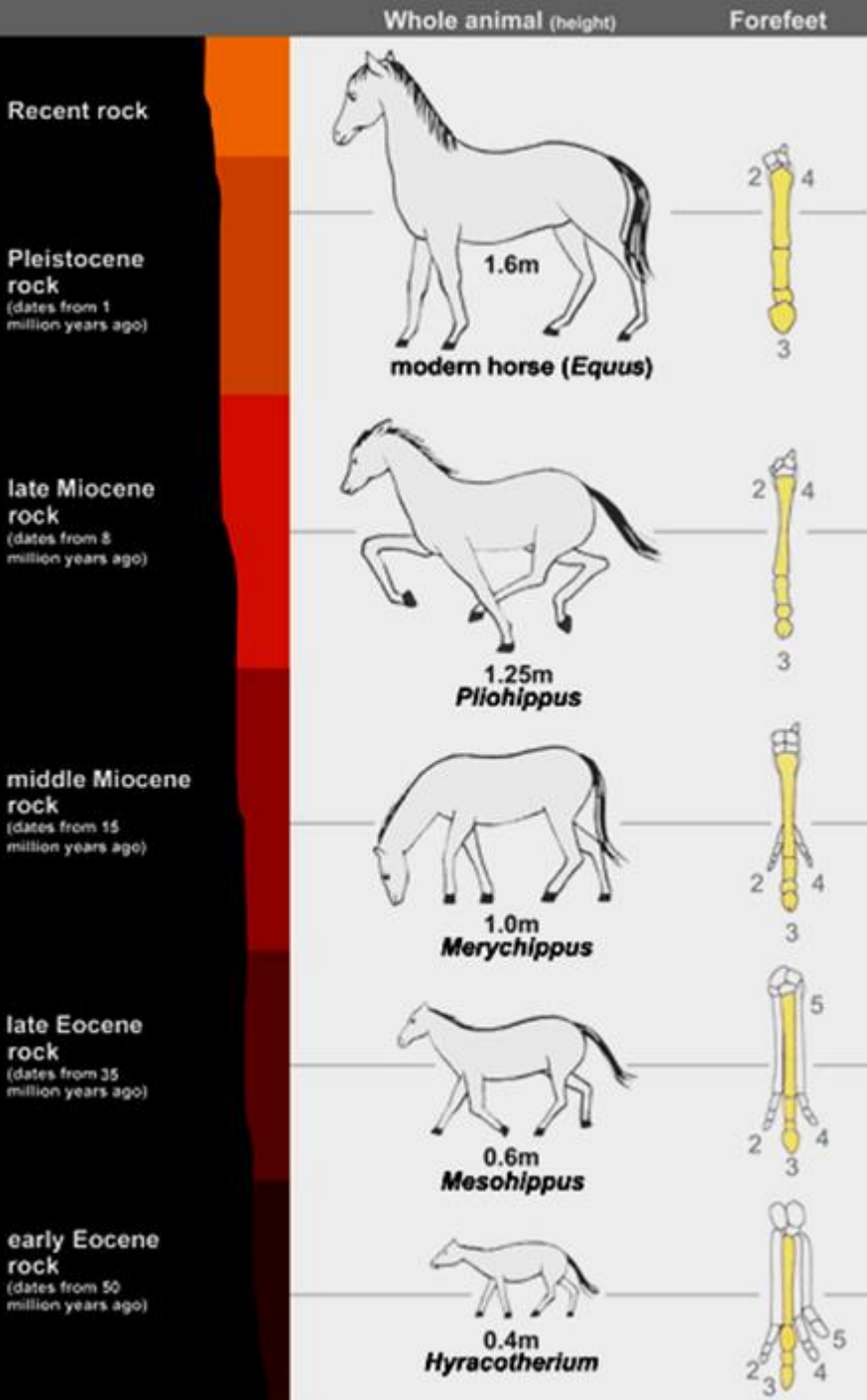
**Allometria – konsekwencja  
modułowości i heterometrii.**

**Zróźnicowanie tempa  
wzrostu części organizmu.**

**(czaszka waleni, noga koni)**

# Allometryczny wzrost czaszki u waleni

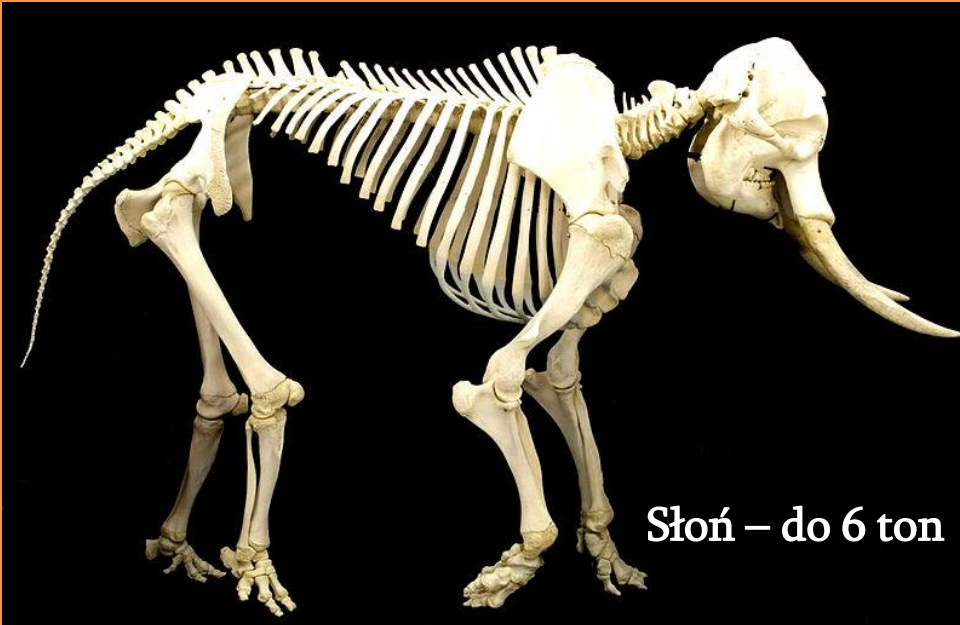




# Allometria – różne tempo proliferacji komórek palca podczas ewolucji konia

Lokalne różnice pomiędzy chondrocytami w zawiązku kończyny kręgowca sprawiają, że palce środkowe rosną szybciej (1,4x) niż boczne.

# Allometria międzygatunkowa



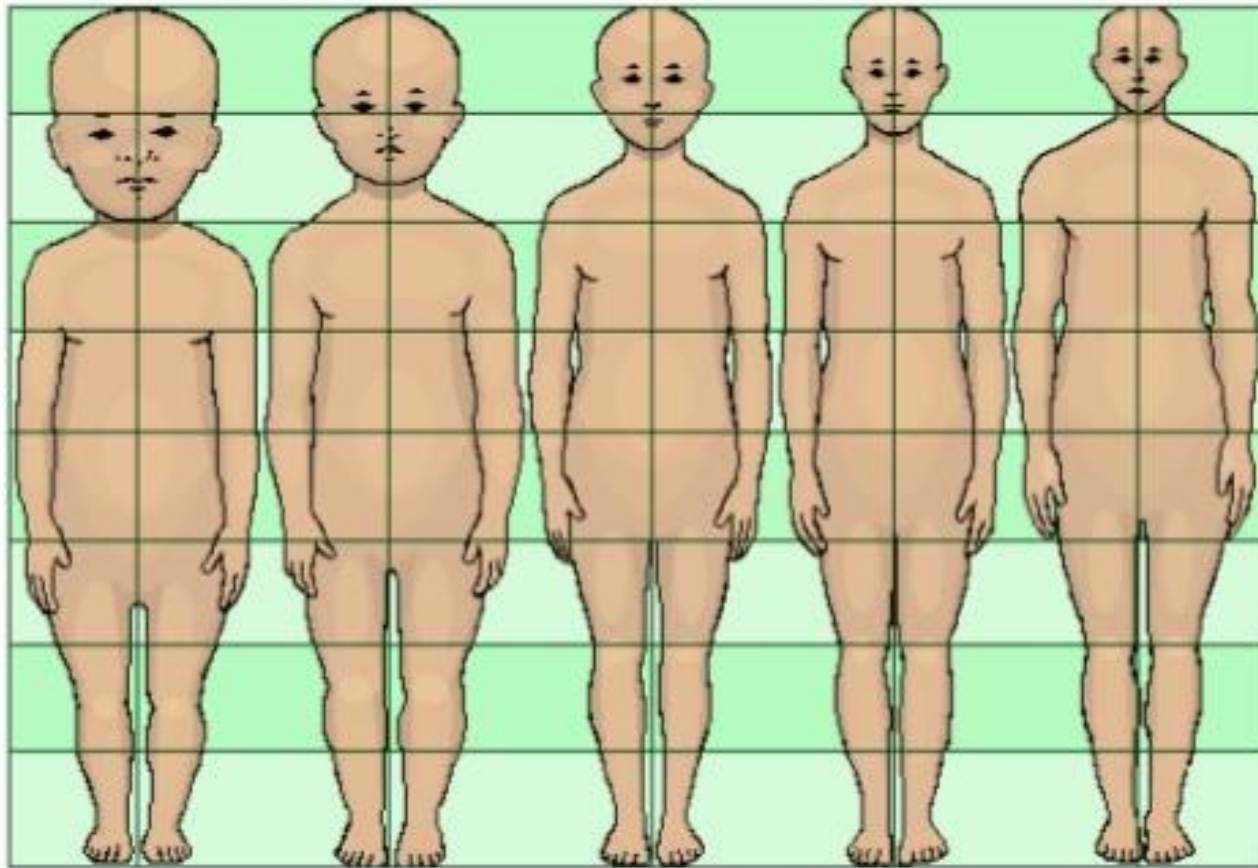
Układ ciała podobny,  
ale poszczególne części  
mają inne proporcje

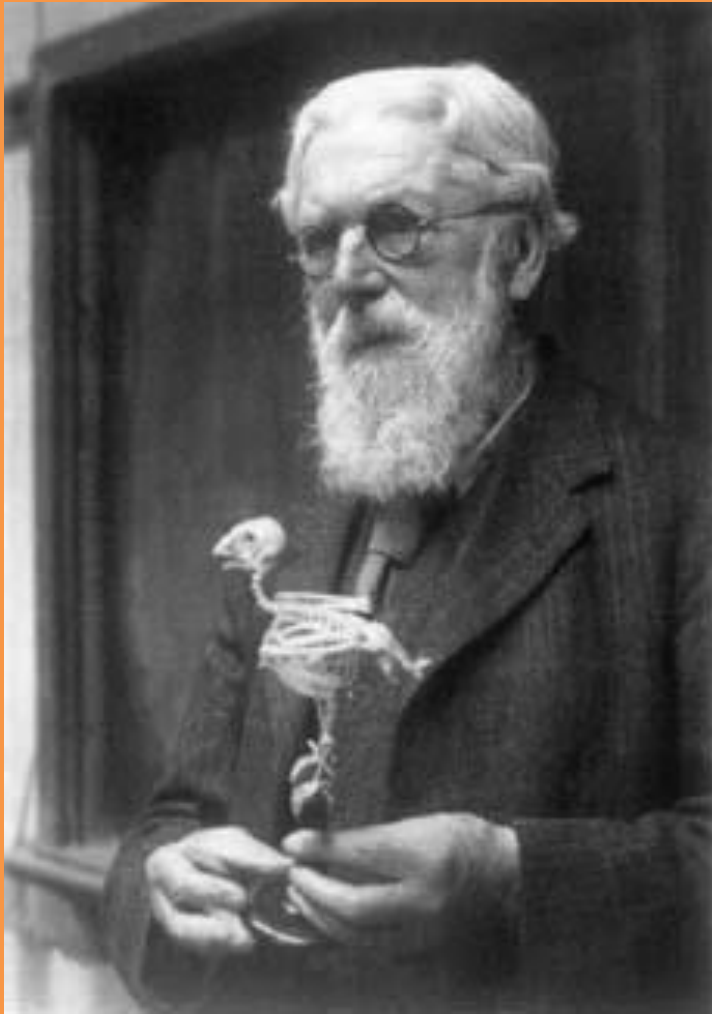


Grubość kości jest  
inna, bo masa rośnie  
do sześciemu rozmiaru  
liniowego

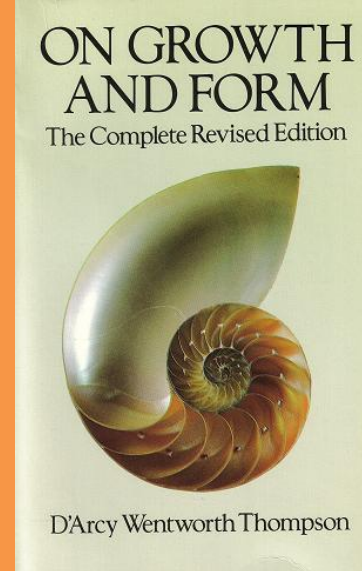


# Allometria rozwojowa – zmiana proporcji ciała

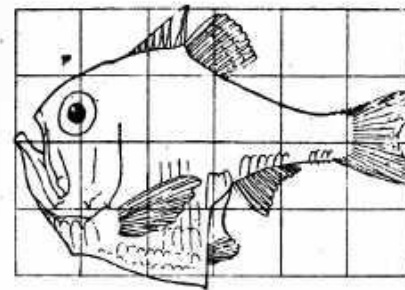




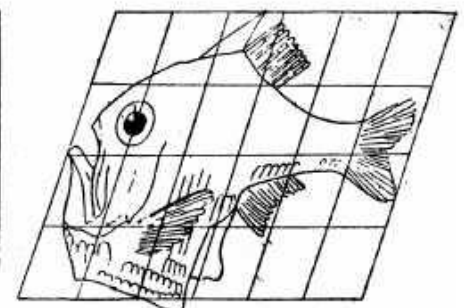
**D'Arcy Wentworth Thompson**  
**1860-1948**



**Różnice morfologiczne pomiędzy blisko spokrewnionymi gatunkami mogą być opisane za pomocą prostych przekształceń matematycznych**



**Fig. 517.** *Argyropelecus Olfersi.*

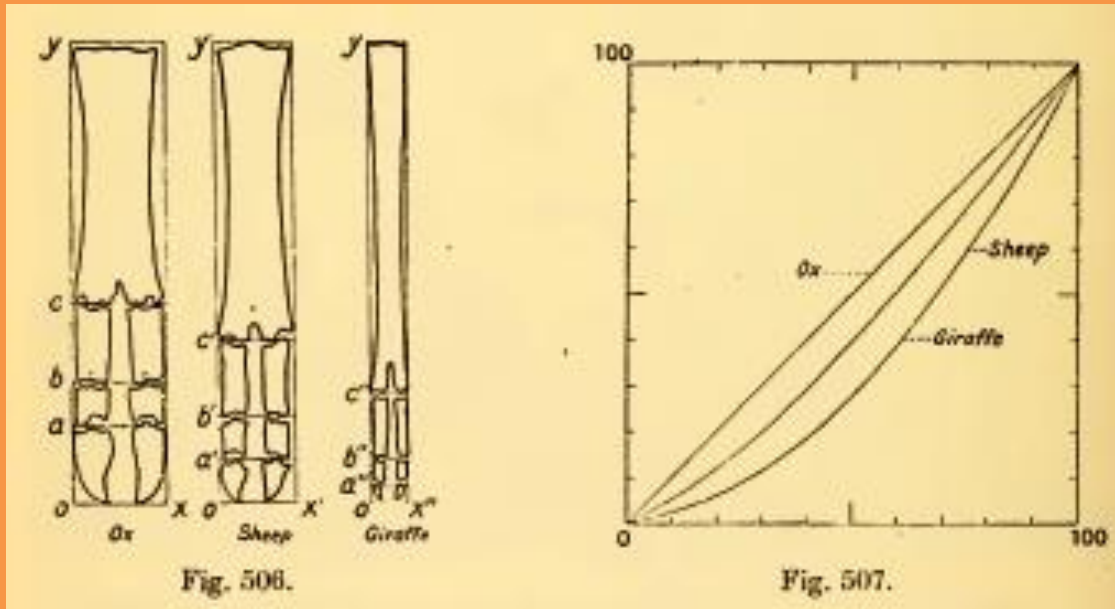


**Fig. 518.** *Sternoptyx diaphana.*





# Nogi ssaków – wołu, owcy i żyrafy



Jeżeli te kończyny umieścimy w układzie współrzędnych i będziemy je przekształcać to uzyskamy budowę kończyn spokrewnionych zwierząt

Jeżeli weźmiemy jakiś gatunek i narysujemy go w siatce kartezjańskiej i zmienimy matematycznie tę siatkę, to uzyskamy kształt zwierzęcia spokrewnionego

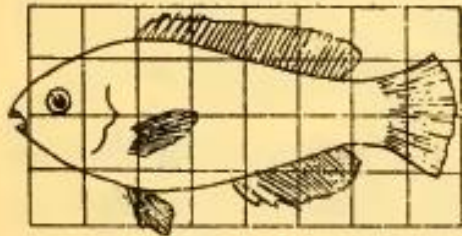


Fig. 519. *Scarus* sp.

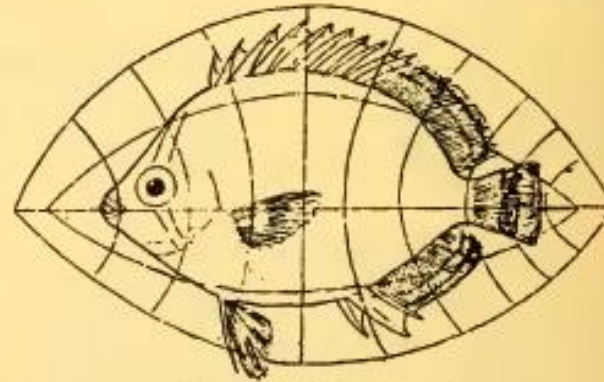


Fig. 520. *Pomacanthus*.

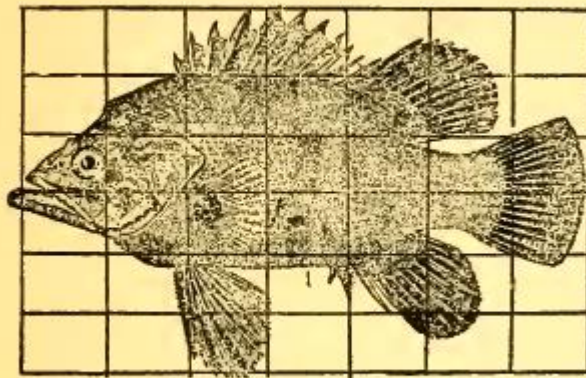


Fig. 521. *Polyprion*.

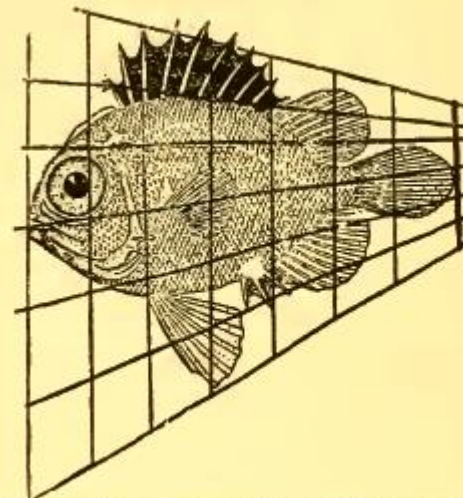


Fig. 522. *Pseudopriacanthus altus*.

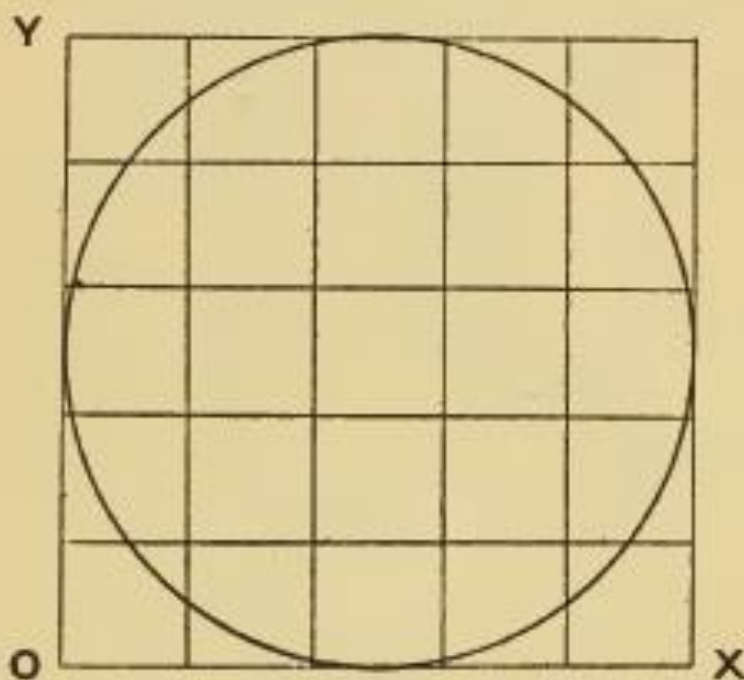


Fig. 491.

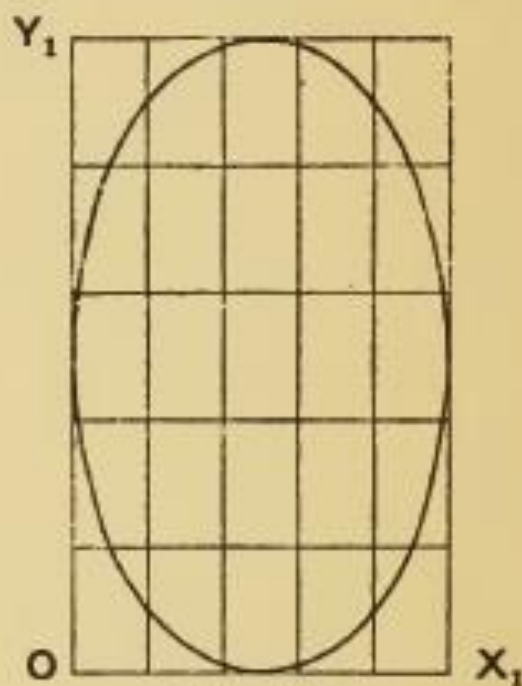


Fig. 492.

For instance, a circle inscribed in the original "Cartesian" net will now, after extension in the  $y$ -direction, be found elongated into an ellipse. In elementary mathematical language, for the original  $x$  and  $y$  we have substituted  $x_1$  and  $cy_1$ , and the equation to our original circle,  $x^2 + y^2 = a^2$ , becomes that of the ellipse,  $x_1^2 + c^2y_1^2 = a^2$ .

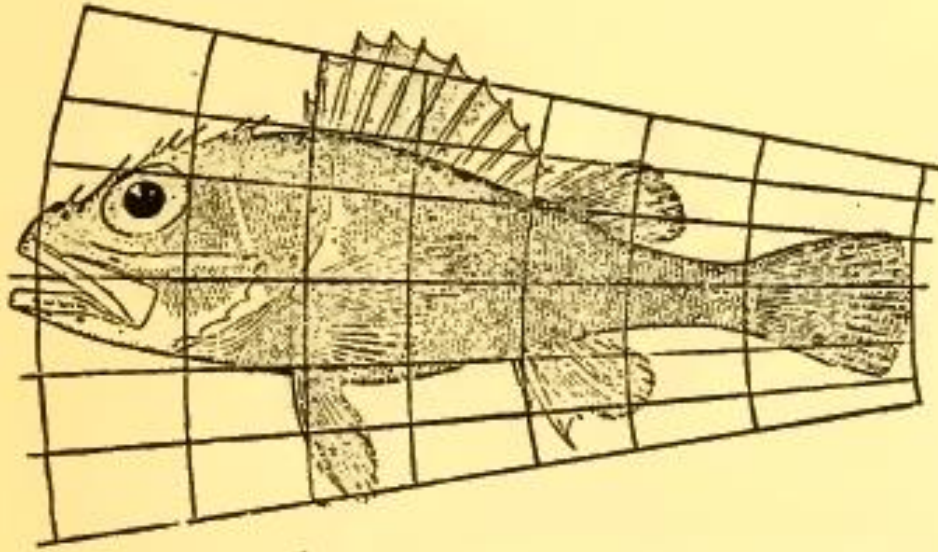


Fig. 523. *Scorpaena* sp.

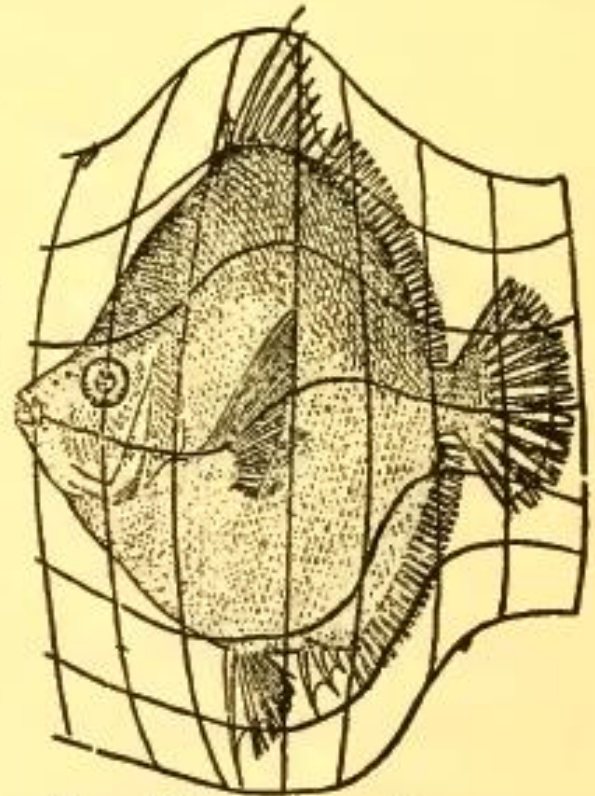


Fig. 524. *Antigonia capros*.

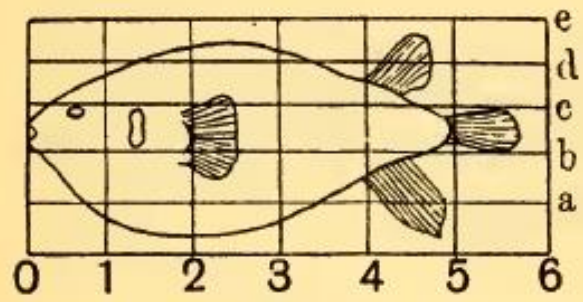


Fig. 525. *Diodon*.

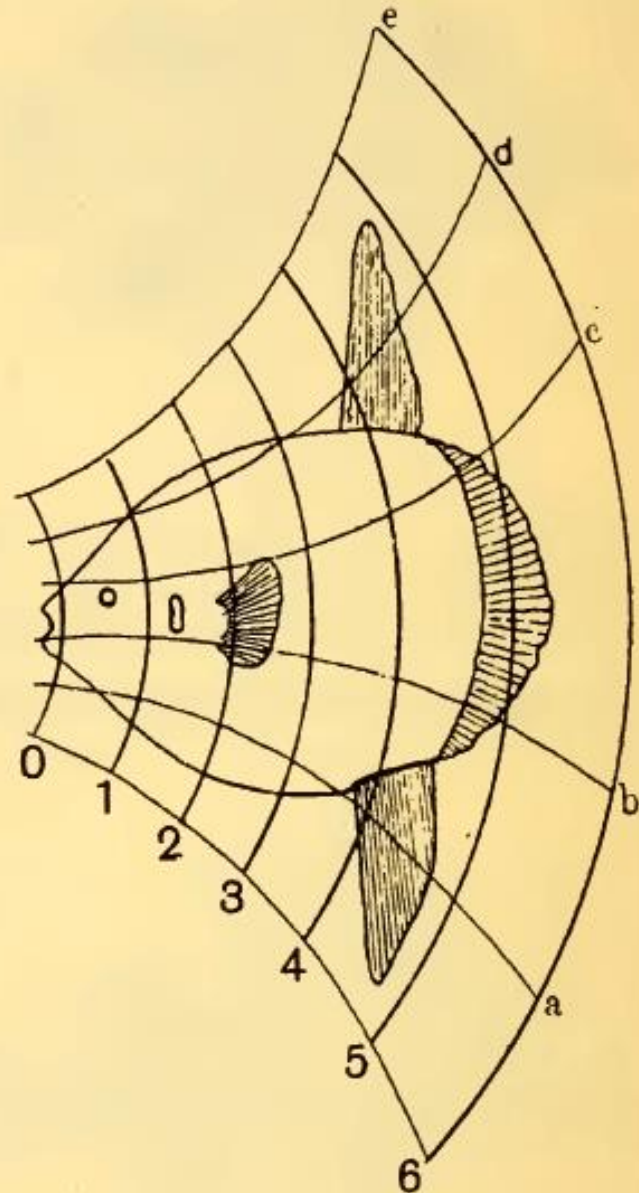


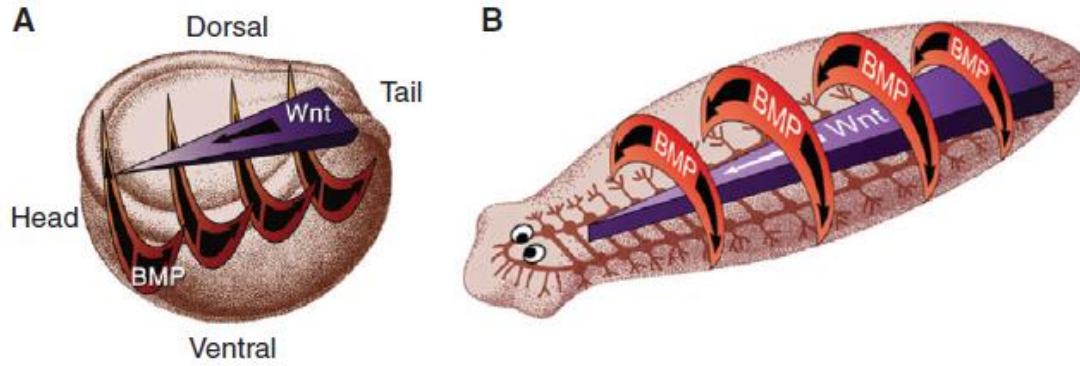
Fig. 526. *Orthogoriscus*.

# O proporcjach ciała decydują gradienty czynników

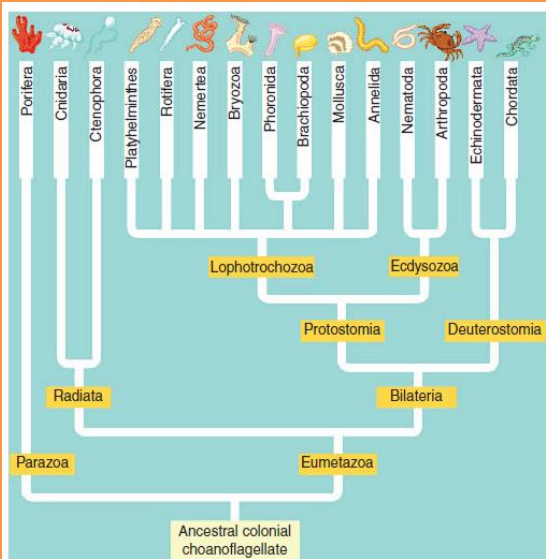
Development 137, 845-857 (2010) doi:10.1242/dev.039651  
© 2010. Published by The Company of Biologists Ltd

On growth and form: a Cartesian coordinate system of Wnt and BMP signaling specifies bilaterian body axes

Christof Niehrs\*

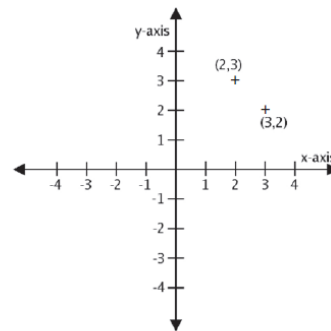


**Fig. 3. Evolutionary conservation of double-gradient axial patterning in Bilateria.** (A) Double-gradient model of embryonic axis formation in vertebrates. The model shows how perpendicular activity gradients of Wnts and Bone morphogenetic proteins (BMPs) regulate head-to-tail and dorsal-ventral patterning in an amphibian embryo, shown at the neurula stage. Adapted, with permission, from Kiecker and Niehrs (Kiecker and Niehrs, 2001). (B) Double-gradient model of axis formation in protostomes. The model shows how perpendicular signaling gradients of Wnts and BMPs regulate AP and DV patterning in a planarian (see also Fig. 5).

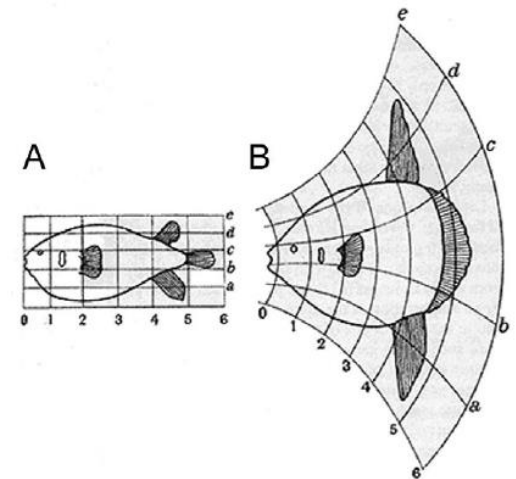


**Fig. 1. Evolutionary tree of metazoans.** This simplified tree shows lineage relationships between major metazoan clades and is based on DNA sequence phylogenetic relationships. Reproduced, with permission, from Campbell and Reece (Campbell and Reece, 2005).

## Box 2. Cartesian coordinate systems

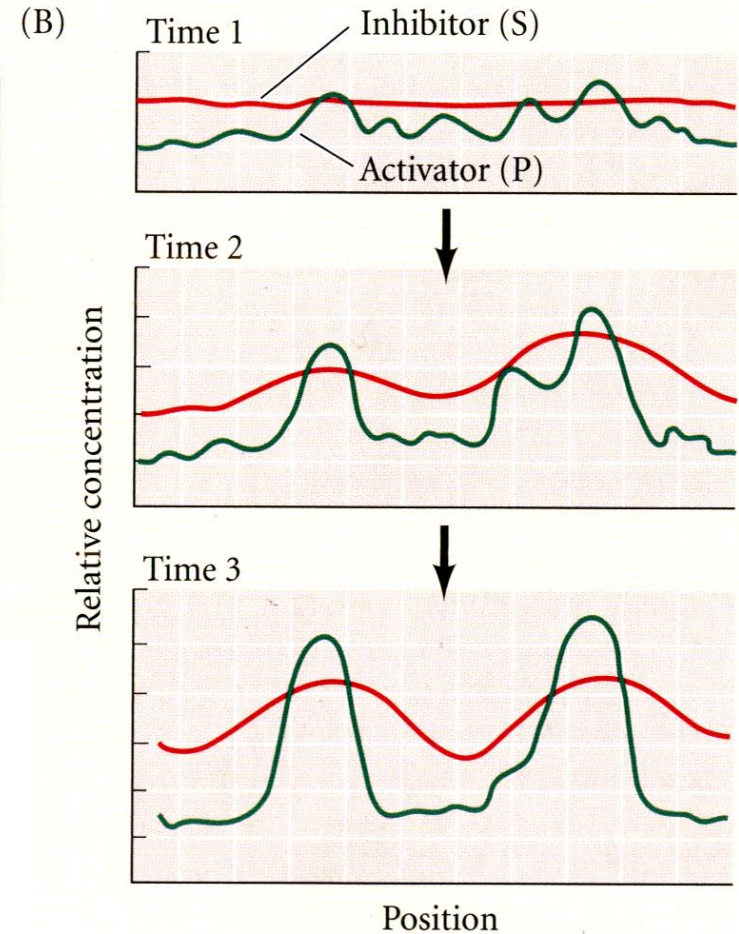
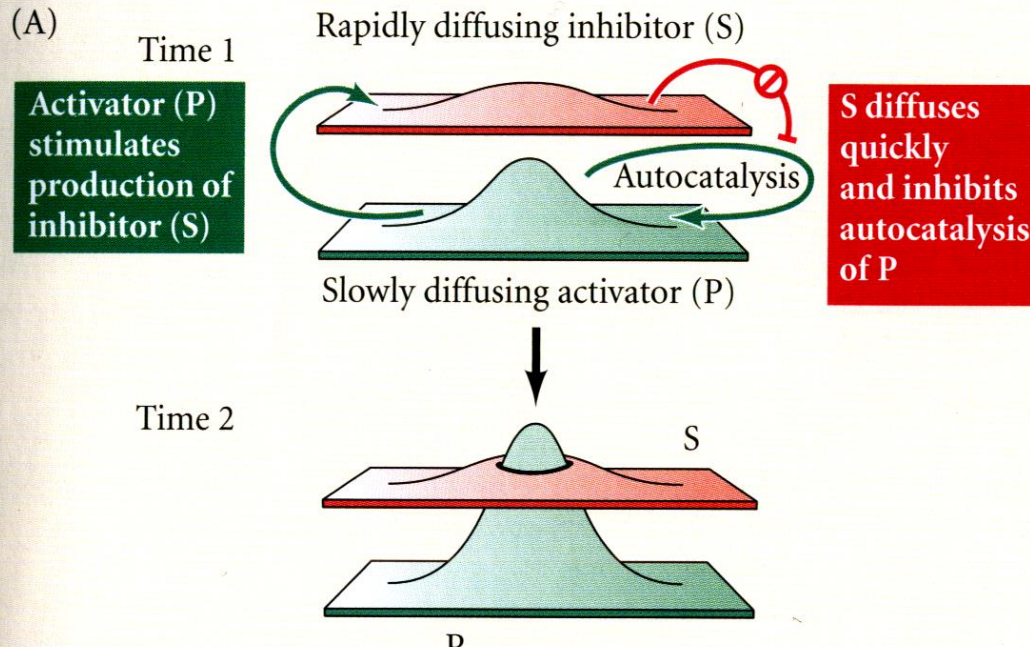


A two-dimensional (2D) Cartesian coordinate system, as introduced by René Descartes (1596-1650). Cartesian coordinate systems are based on orthogonal coordinates that specify each point in a plane or volume by 2D numerical coordinates. The coordinate values correspond to the distances from two fixed perpendicular lines or axes ( $x, y$ ). Two points with their  $x, y$  coordinates are shown. D'Arcy Thompson projected morphologies of biological specimens into Cartesian coordinate systems and applied simple Euclidian transformations (e.g.  $y'=y, x'=x^2$ ) to landmark points, which distorted the specimens' morphology, such that they resembled the morphologies of other species (see Fig. 8).



**Fig. 8. Evolution of body form.** The transformation of Cartesian coordinates from (A) the body plan of the fish *Diodon* to (B) the closely related fish *Orthogoriscus*. As suggested by C. M. Child (Child, 1941), the underlying principle for such transformations might be changes in the shape of the morphogen gradients that establish the body plan. From Thompson (Thompson, 1961).

# Mechanizm reakcji-dyfuzji (Turinga) w tworzeniu wzoru rozwoju

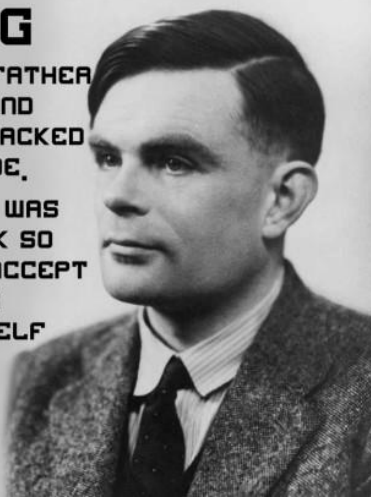


## ALAN TURING

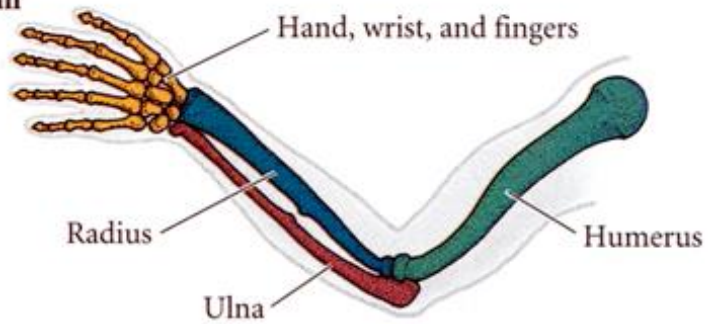
CONSIDERED TO BE THE FATHER OF COMPUTER SCIENCE AND DURING WORLD WAR II CRACKED THE GERMAN ENIGMA CODE.

IN 1952 HOMOSEXUALITY WAS STILL ILLEGAL IN THE UK SO TURING WAS EITHER TO ACCEPT HORMONE TREATMENT OR PRISON. HE KILLED HIMSELF

THINK OF HOW MUCH WE COULD OF ADVANDED IF HOMOSEXUALITY WAS MORE WIDELY ACCEPTED.



Human arm



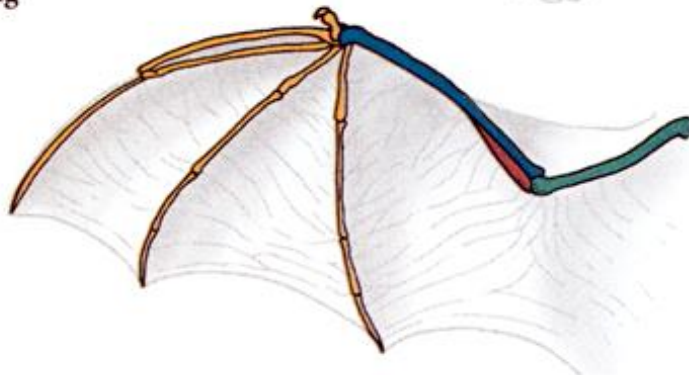
Seal limb



Bird wing



Bat wing

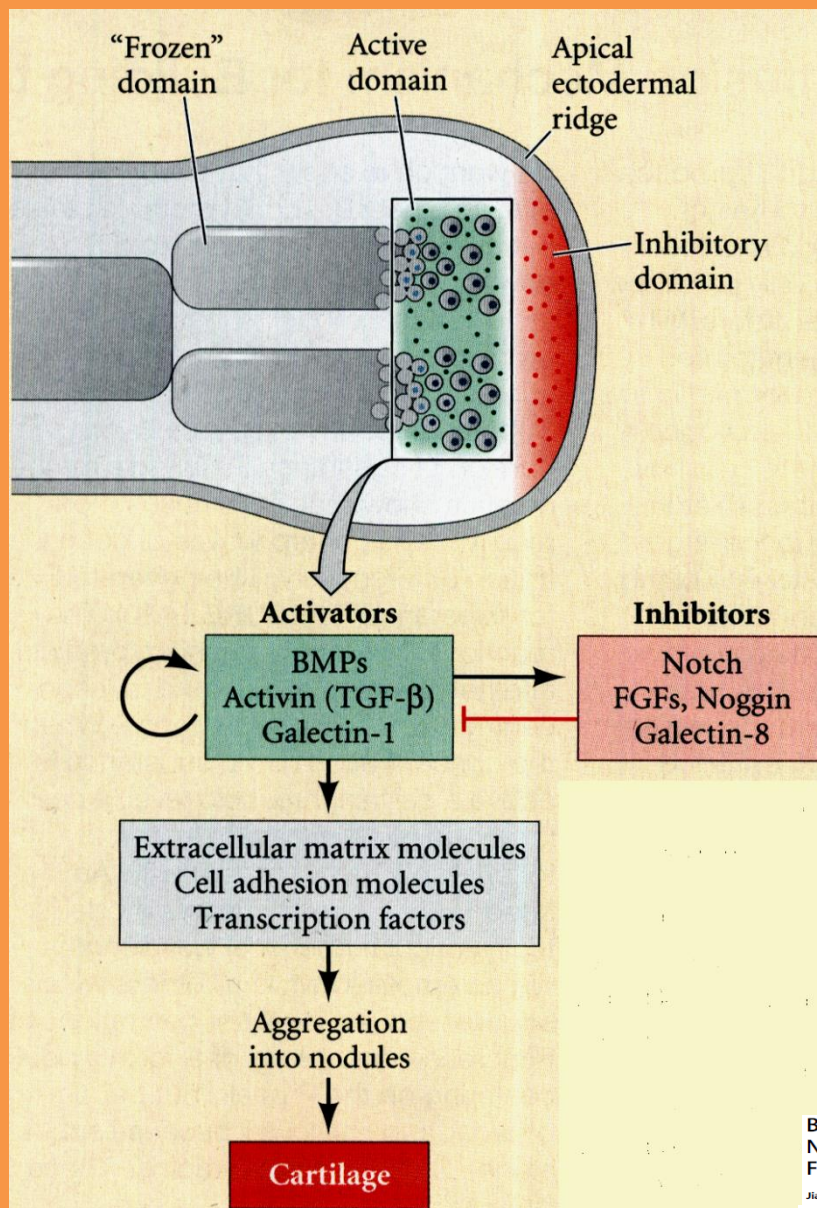


## Mechanizm reakcji-dyfuzji (Turinga) wyjaśnia wzór rozwoju kończyn

- miejsca największej aktywności morfogenów i inhibitorów są zgodne z modelem Turinga



# Mechanizm reakcji-dyfuzji kontroluje wzór różnicowania proksymalno-dystalnego mezenchymy zawiązka kończyny



Bare Bones Pattern Formation: A Core Regulatory Network in Varying Geometries Reproduces Major Features of Vertebrate Limb Development and Evolution

Jianfeng Zhu<sup>1</sup>, Yong-Tao Zhang<sup>1</sup>, Mark S. Alber<sup>1,2</sup>, Stuart A. Newman<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> PLoS ONE | www.plosone.org

1

May 2010 | Volume 5 | Issue 5 | e10892

23



24



25



26



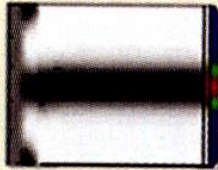
27-28



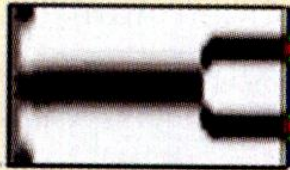
30



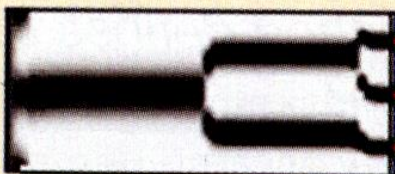
$T = 1.4$



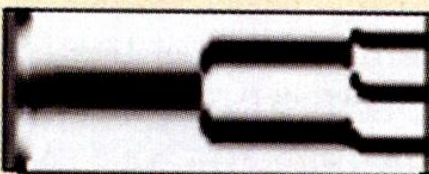
$T = 2.0$



$T = 2.7$



$T = 3.0$



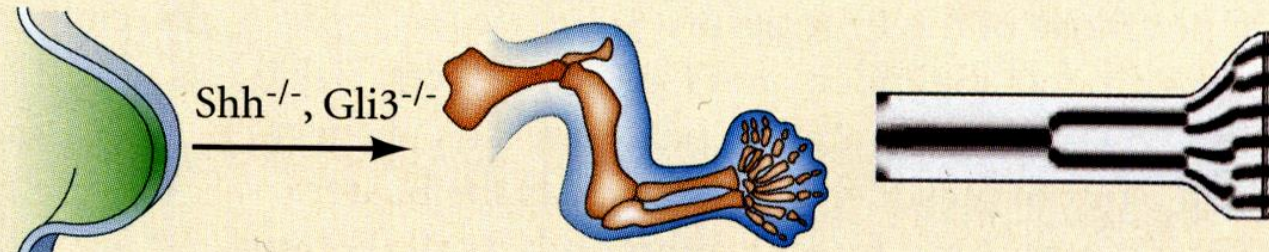
Bare Bones Pattern Formation: A Core Regulatory Network in Varying Geometries Reproduces Major Features of Vertebrate Limb Development and Evolution

Jianfeng Zhu<sup>1</sup>, Yong-Tao Zhang<sup>1</sup>, Mark S. Alber<sup>1,2</sup>, Stuart A. Newman<sup>2\*</sup>

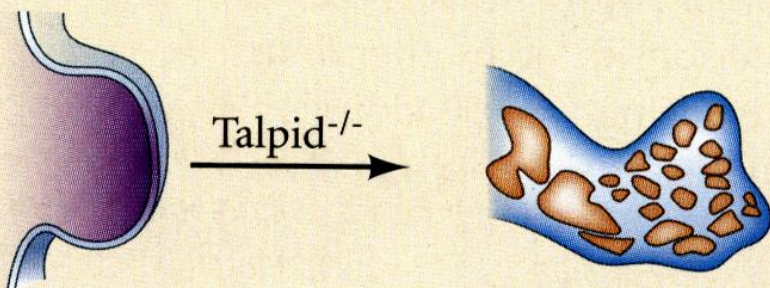
<sup>1</sup> PLoS ONE | www.plosone.org

1

May 2010 | Volume 5 | Issue 5 | e10892



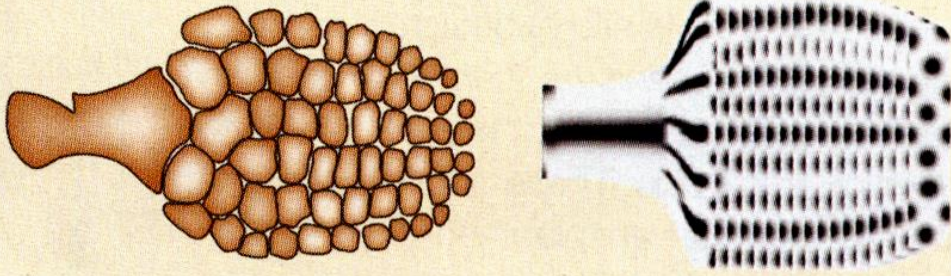
Shh<sup>-/-</sup>, Gli3<sup>-/-</sup>



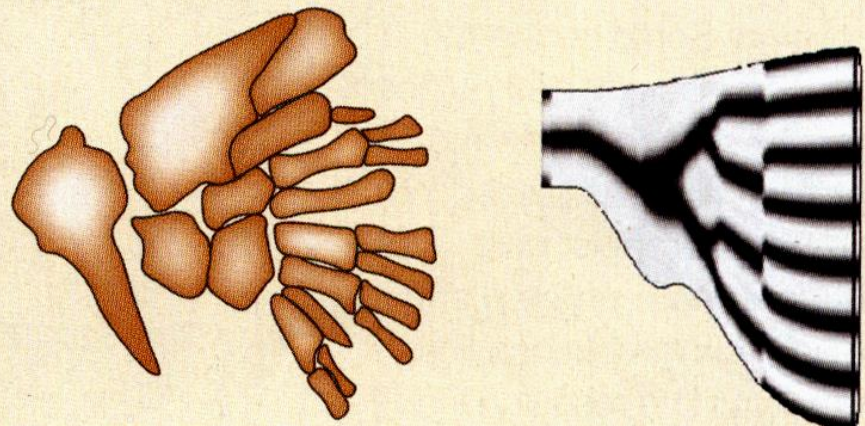
Talpid<sup>-/-</sup>

(D)

*Brachypterygius*



*Sauripterus*

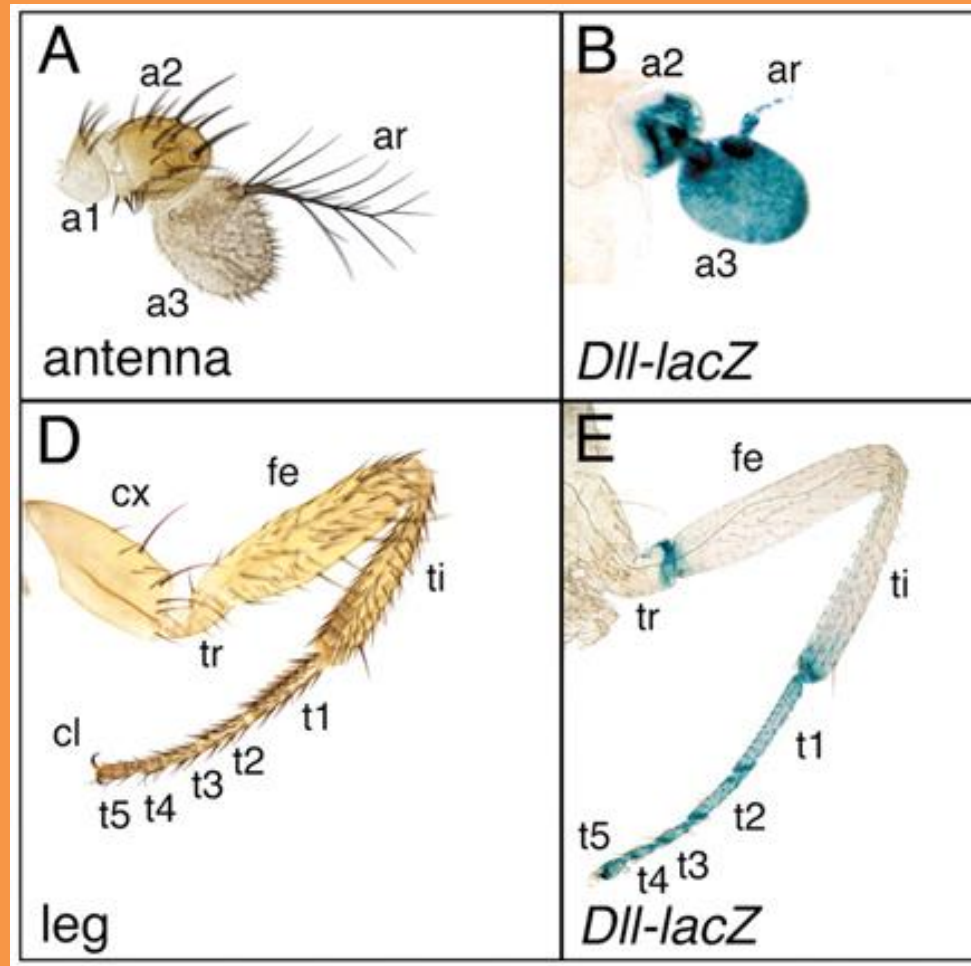


Bare Bones Pattern Formation: A Core Regulatory Network in Varying Geometries Reproduces Major Features of Vertebrate Limb Development and Evolution

# Heterotypia

**Zmiana w sekwencji kodującej –  
zmiana właściwości białka.**

# Dlaczego owady mają tylko trzy pary nóg?

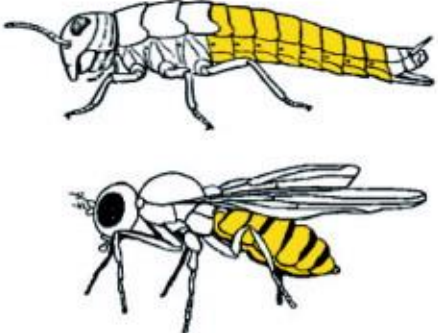
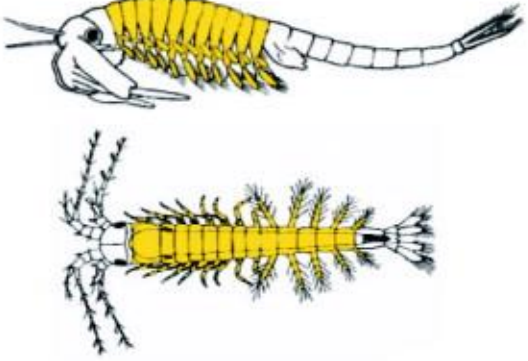
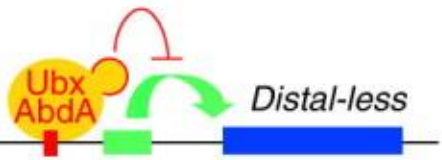
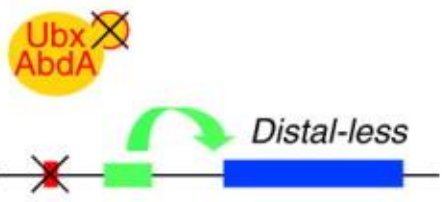


Expression of Dll in the *Drosophila* antenna and leg.

# Dlaczego owady mają tylko trzy pary nóg?

Liczba nóg jest regulowana przez gen homeotyczny *Distal-less*

Zmiana sekwencji genów homeotycznych *Ubx* i *AbdA*  
 → hamowanie ekspresji *Distal-less*

Insects	Crustaceans
<i>Ubx</i> and <i>AbdA</i> repress limb development in abdominal segments	<i>Ubx</i> and <i>AbdA</i> are expressed in body regions with well-developed limbs
	
<i>Ubx</i> and <i>AbdA</i> proteins directly repress <i>Distal-less</i> expression in <i>Drosophila</i>	<i>Ubx</i> and <i>AbdA</i> proteins do not repress <i>Distal-less</i> expression
	

Current Biology

Current Biology, Vol. 12, R291-R293, April 16, 2002, ©2002 Elsevier Science

Developmental Evolution: Hox Proteins Ring the Changes

Anastasios Pavlopoulos and Michalis Averof

# Dlaczego owady mają tylko trzy pary nóg?

Mutacja w genie *Ubx* u owadów = wstawienie 10 reszt alaninowych

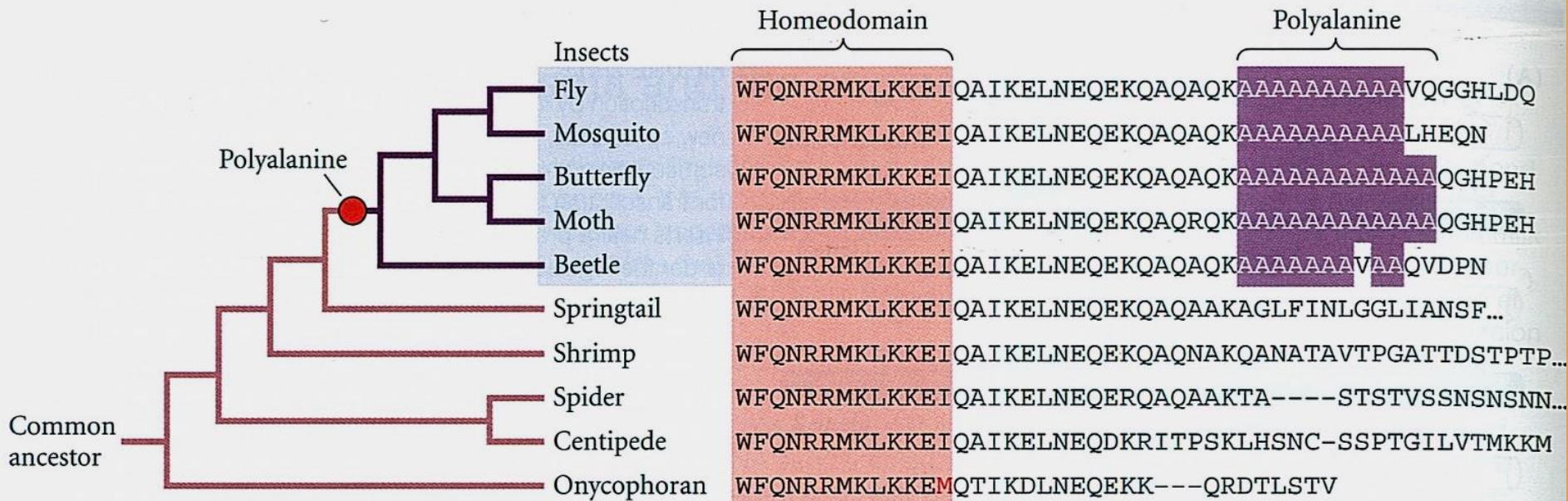
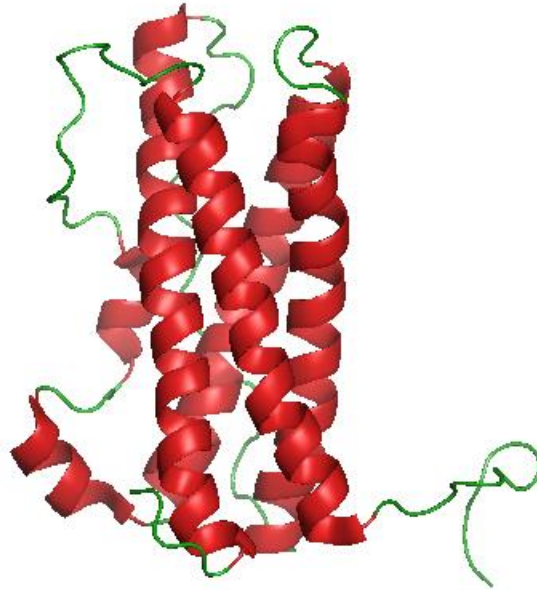


FIGURE 20.19 Changes in *Ubx* protein associated with the insect clade in the evolution of arthropods. Of all arthropods, only the insects have *Ubx* protein that is able to repress *Distal-less* gene expression and thereby inhibit abdominal legs. This ability to repress *Distal-less* is due to a mutation that is seen only in the insect *Ubx* gene. (After Galant and Carroll 2002; Ronshaugen et al. 2002.)

Region polialaninowy jest represorem transkrypcji *Distal-less*

# Jak rozwinęła się ciąża ssaków?



**prolaktyna**

przykład heterotypii



# prolaktyna

Pełni w sumie około 300 funkcji w organizmie człowieka:

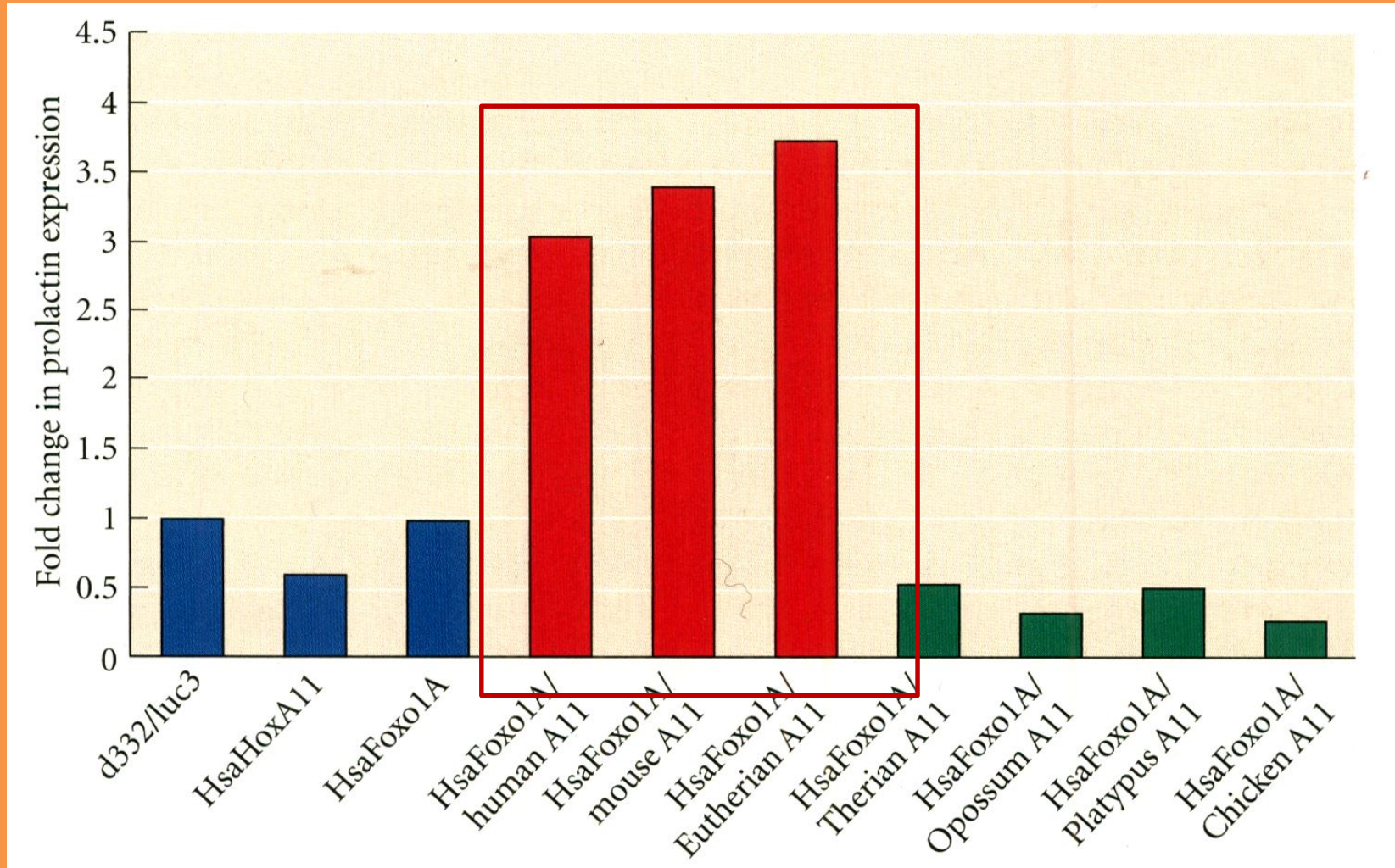
- stymuluje produkcję mleka w gruczołach mleknych
- jest hormonem zaspokożenia seksualnego
- wywiera oddziaływania gonadotropowe
- stymuluje neurogenezę
- stymuluje produkcję surfaktantów w płucach płodów
- stymuluje różnicowanie nabłonka macicy
- stymuluje unaczynienie macicy i łożyska
- zapobiega reakcji immunologicznej organizmu matki przeciwko płodowi
- reguluje wzrost trofoblastu

# prolaktyna

Pełni w sumie około 300 funkcji w organizmie człowieka, a w tym:

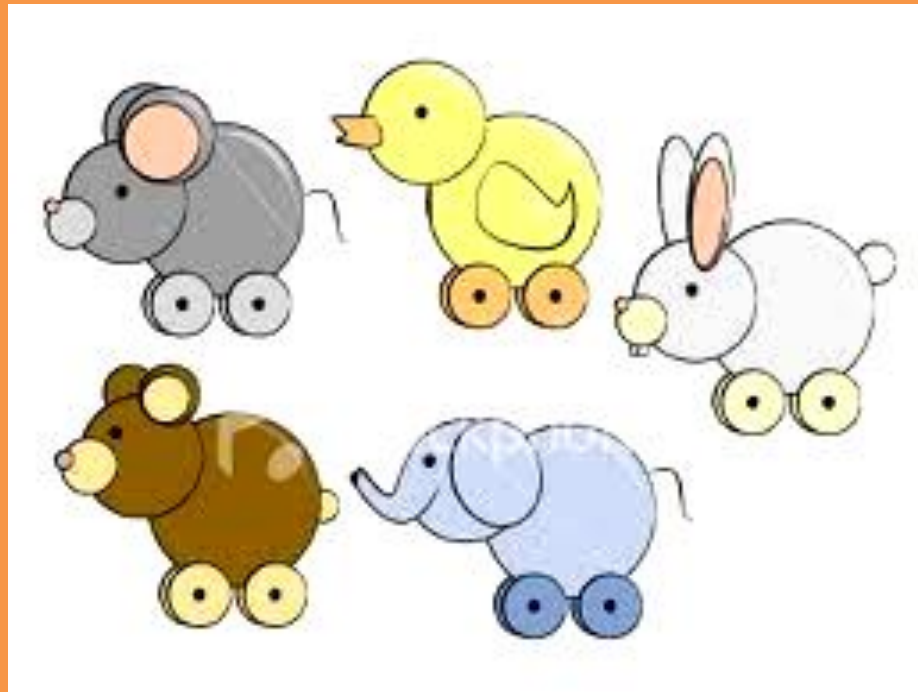
- stymuluje produkcję mleka w gruczołach mleknych
- jest hormonem zaspokożenia seksualnego
- wywiera oddziaływania gonadotropowe
- stymuluje neurogenezę
- stymuluje produkcję surfaktantów w płucach płodów
- stymuluje różnicowanie nabłonka macicy
- stymuluje unaczynienie macicy i łożyska
- zapobiega reakcji immunologicznej organizmu matki przeciwko płodowi
- reguluje wzrost trofoblastu

# Zdolność ssaczego Hoxa11 w połączeniu z Foxo1A do aktywacji genu prolaktyny w macicy

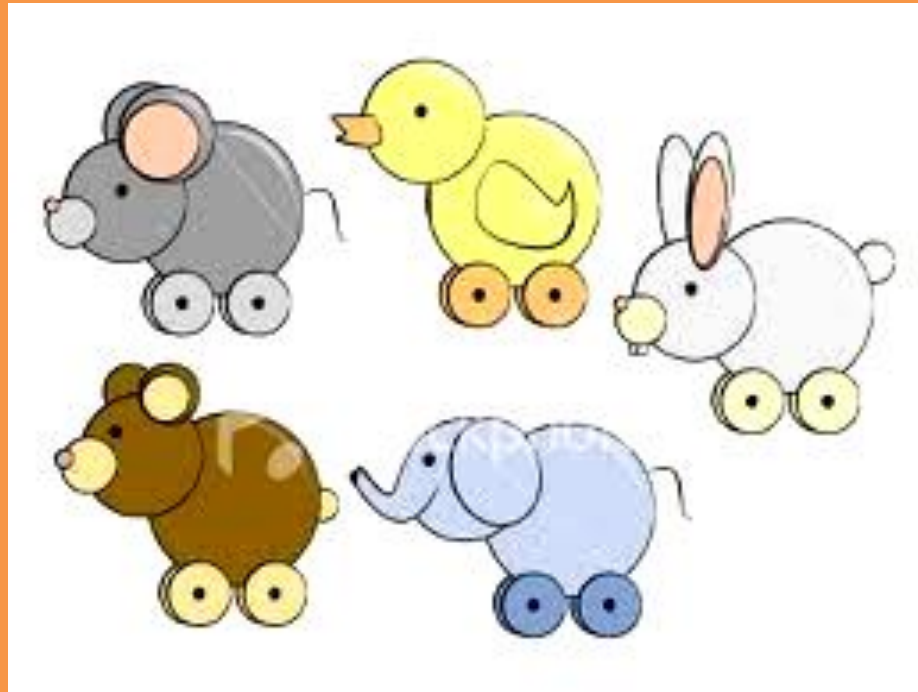


**Mutacja w genie Hoxa1 1 była kluczowym etapem w ewolucji ssaków**

# Rozwojowe ograniczenia zmian ewolucyjnych



# Rozwojowe ograniczenia zmian ewolucyjnych



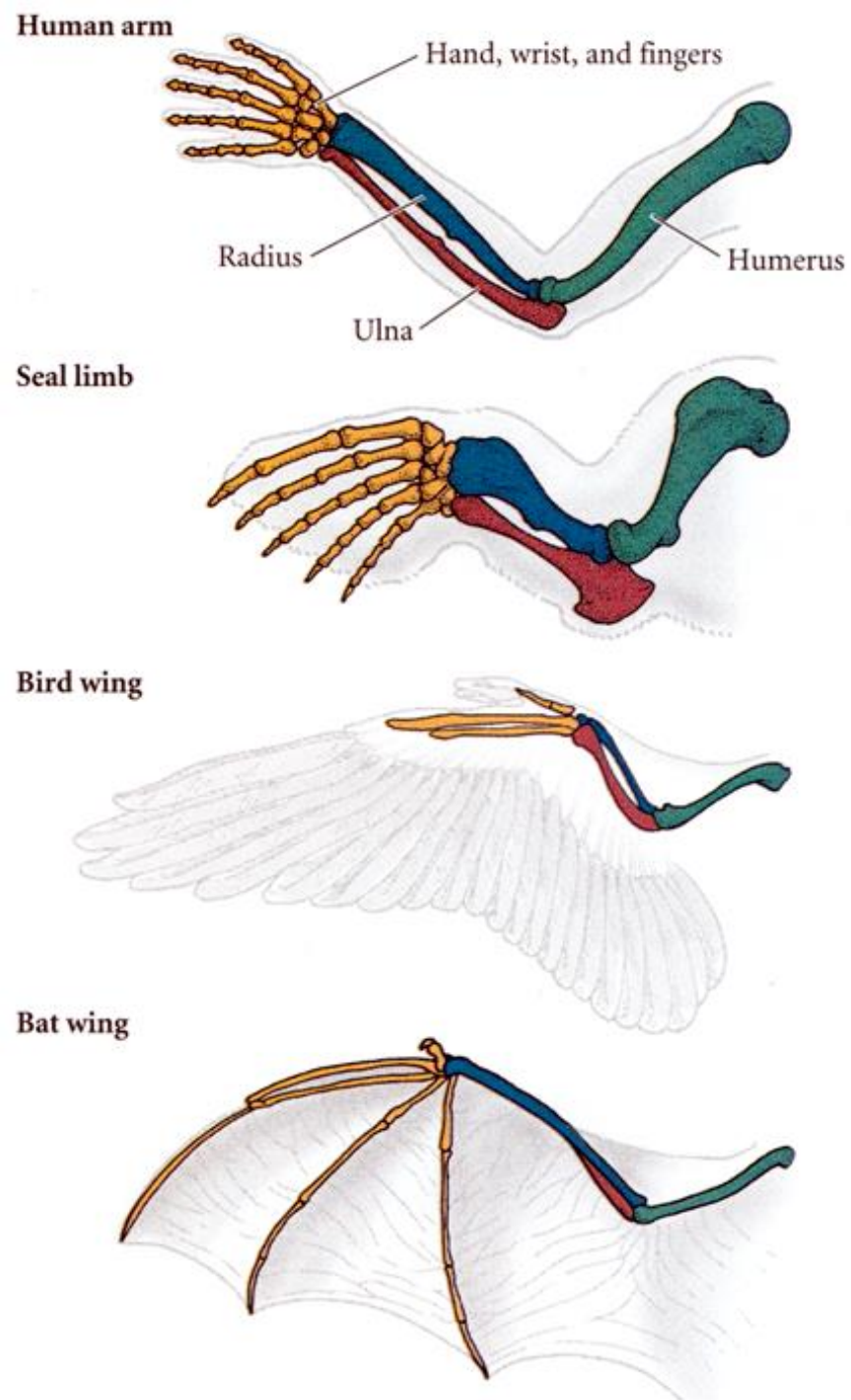
czyli „zakazana morfologia” (forbidden morphology)

**Płód kangura musi mieć  
mocne przednie kończyny  
- mała możliwość zmiany**

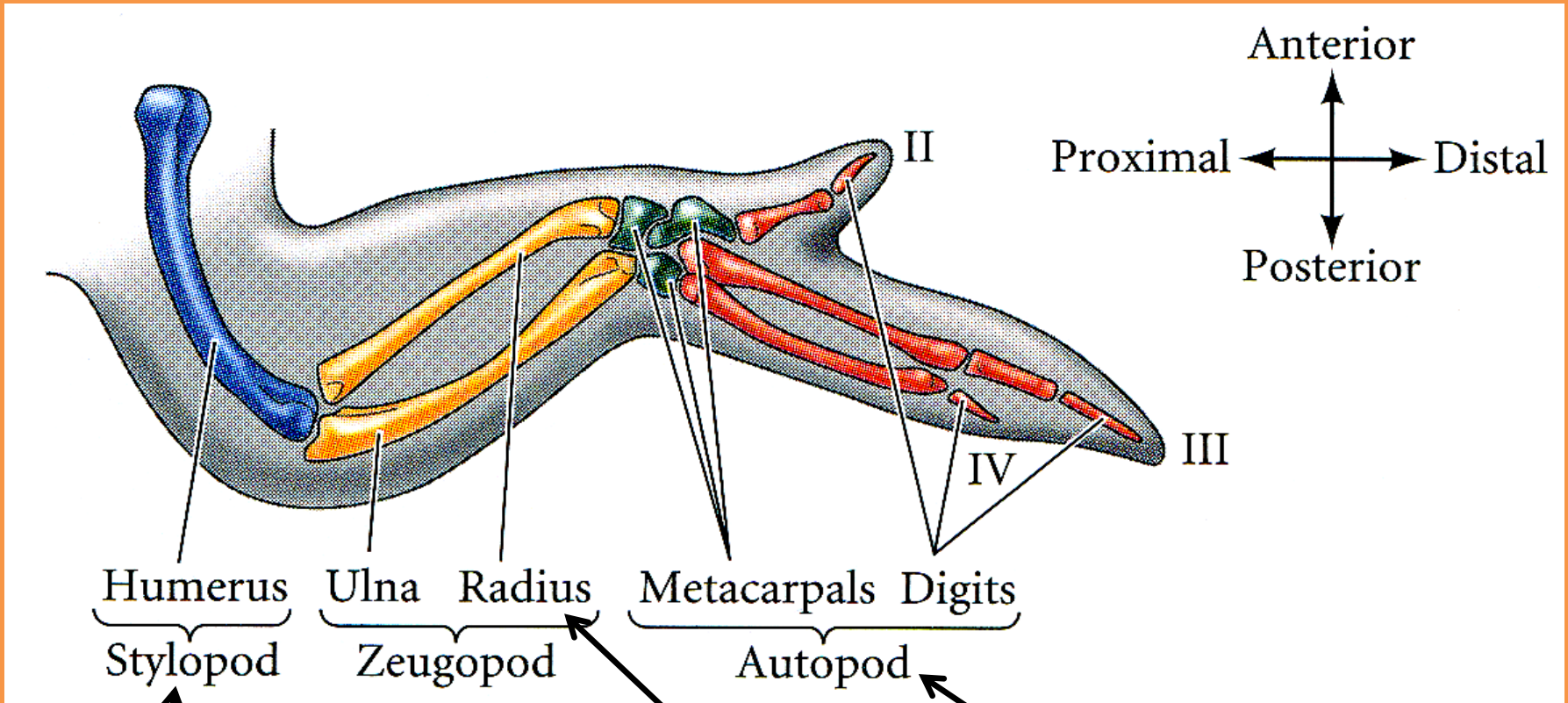


# Radiacja adaptacyjna związana z rozwojem kończyny

O kształcie kończyny  
decyduje gradient  
morfogenów i  
inhibitorów



Proporcje między odcinkami kończyny są regulowane m.in. przez stężenia Sonic heghog, FGF, BMP



ramieniowa/udowa

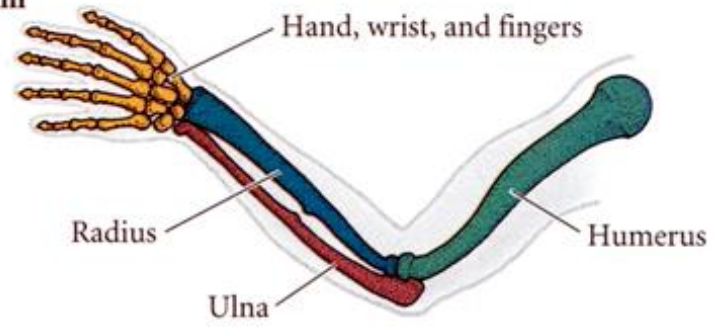
łokciowa i promieniowa/piszczelowa i strzałkowa

nadgarstek/stęp, śródrezcze/śródstopie i palce



Kończyny przyjmują  
różne formy w  
zależności od czasu i  
stężenia czynników  
transkrypcyjnych

Human arm



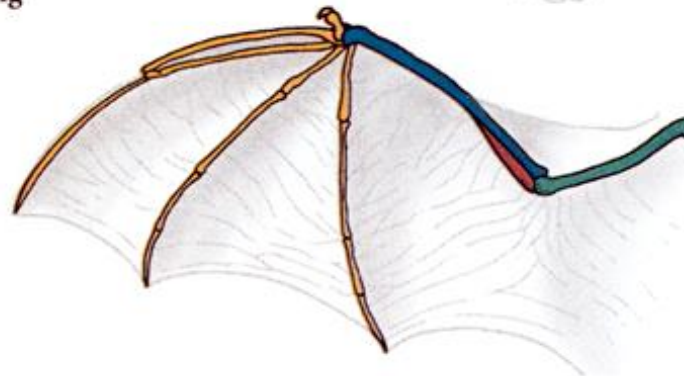
Seal limb



Bird wing



Bat wing



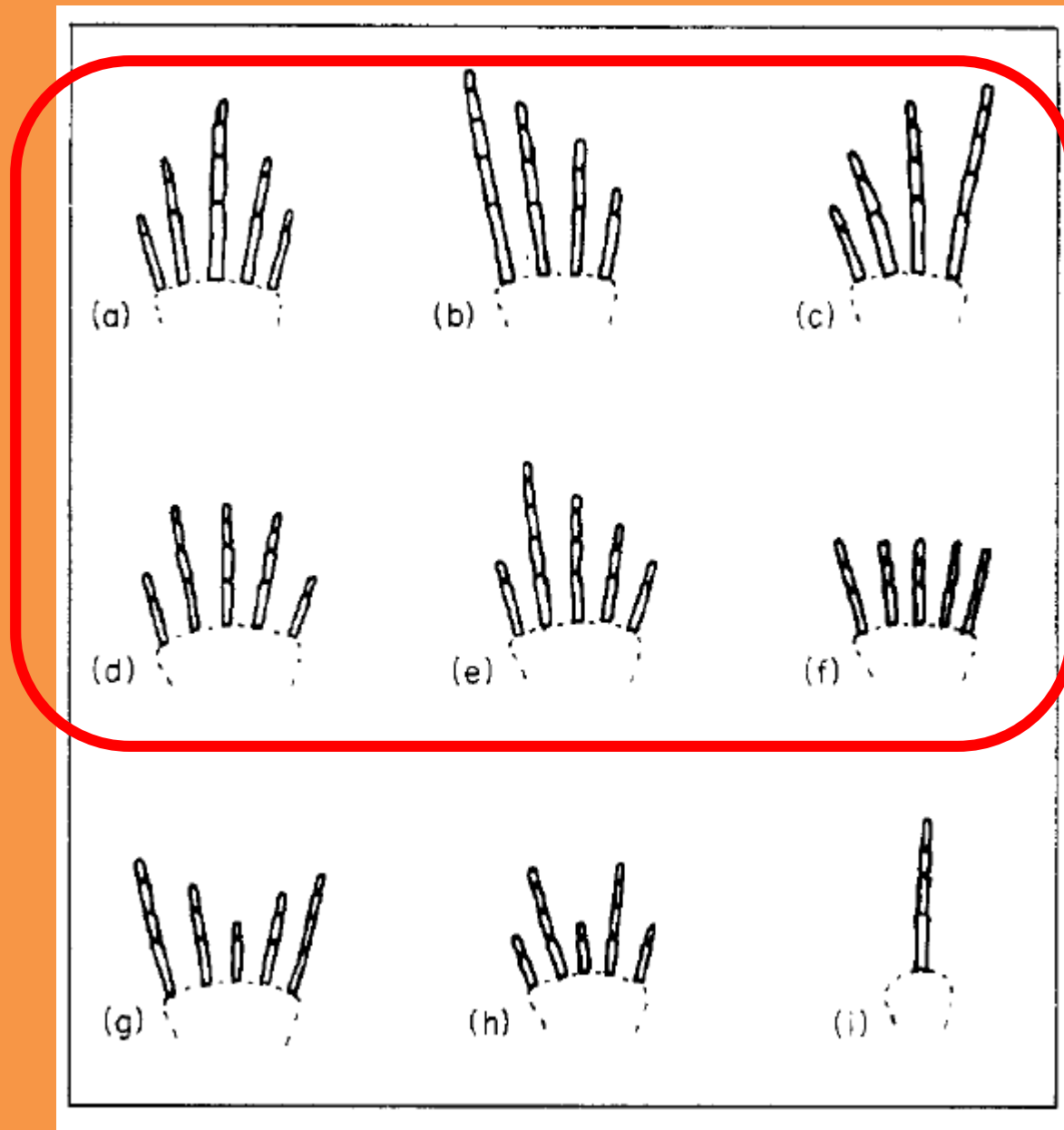
**Developmental Constraints and the Evolution of  
Vertebrate Digit Patterns**

NIGEL HOLDER

*Anatomy Department, King's College London, Strand,  
London WC2R 2LS, England*

# Wzory rozwoju palców

dozwolone

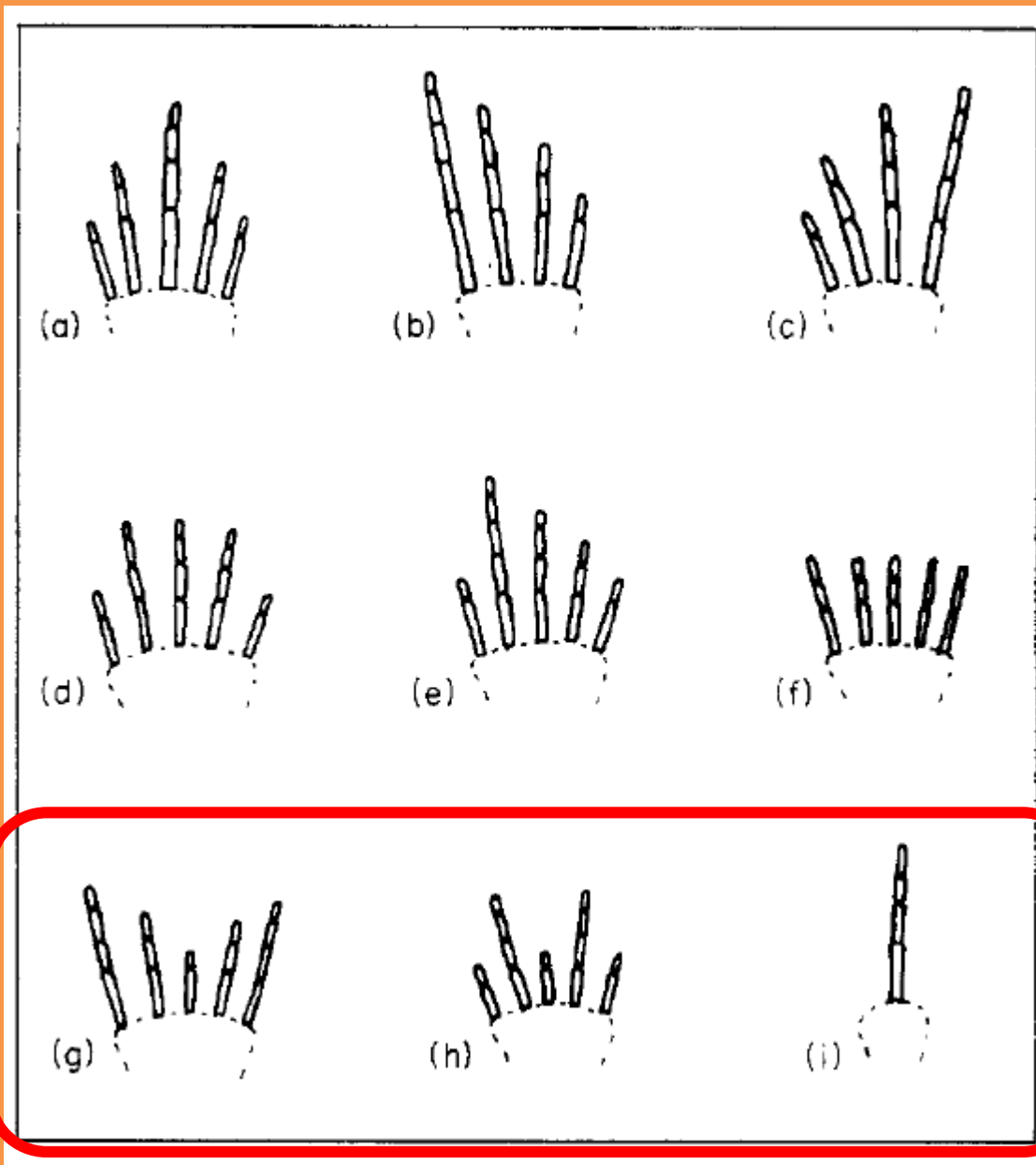


**Developmental Constraints and the Evolution of  
Vertebrate Digit Patterns**

NIGEL HOLDER

*Anatomy Department, King's College London, Strand,  
London WC2R 2LS, England*

# Wzory rozwoju palców



niedozwolone

Kura:

14 kręgów szyjnych

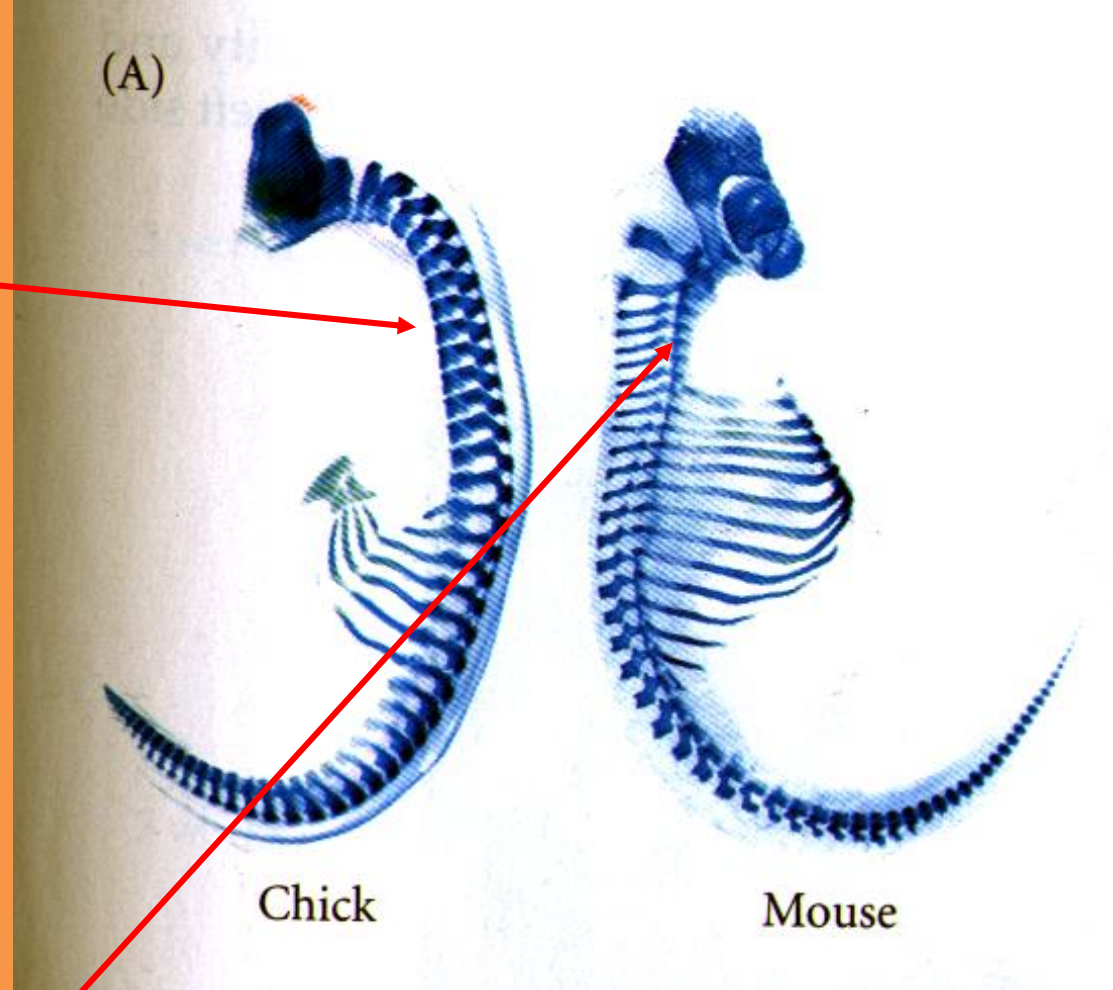
7 piersiowych

12 lub 13 lędźwiowo-  
krzyżowych

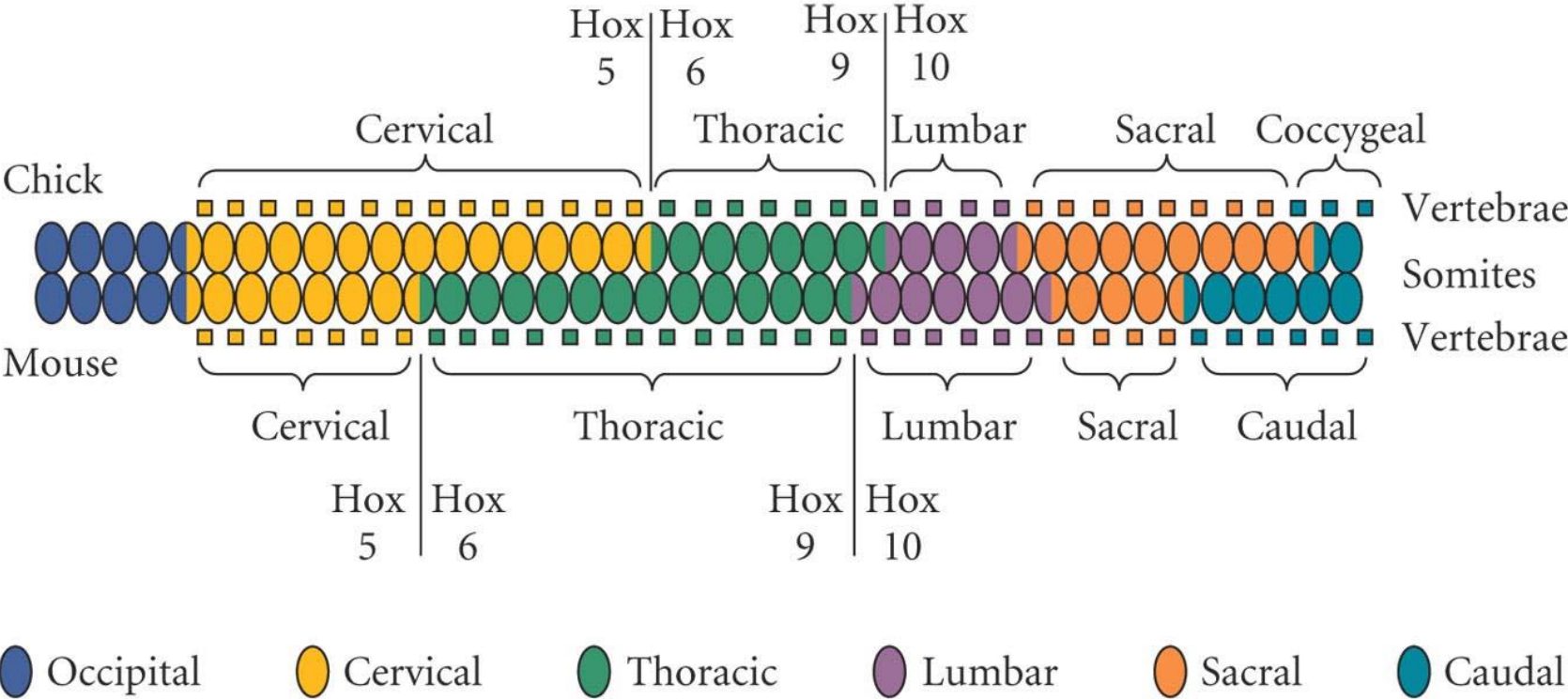
5 sfuzjowanych ogonowych

Ogromne różnice w  
liczbie kręgów szyjnych  
między ptakami a ssakami

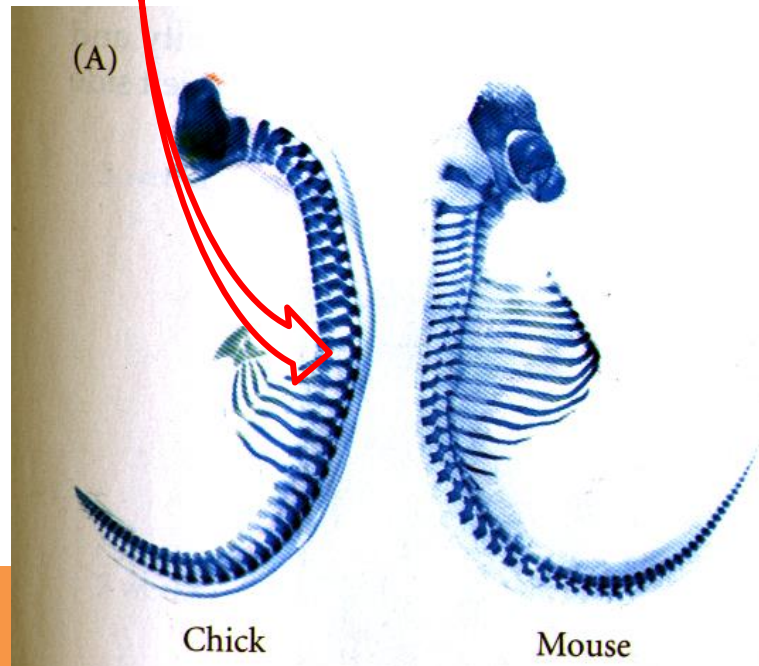
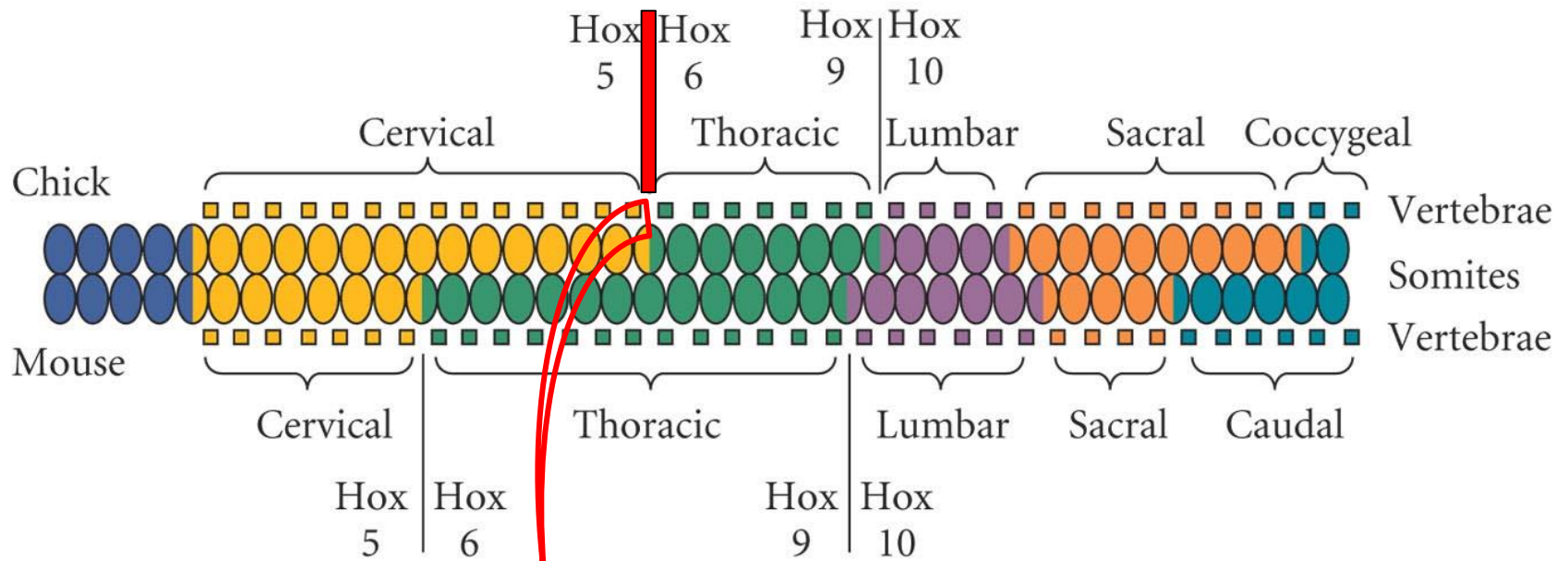
Mysz: 7 szyjnych, 13 piersiowych, 6 lędźwiowych, 4 krzyżowe  
20+ ogonowych



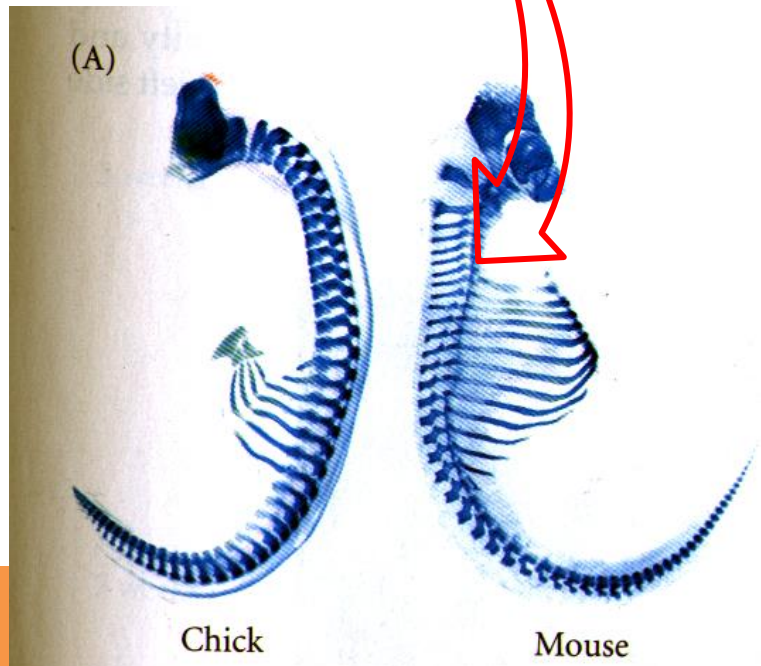
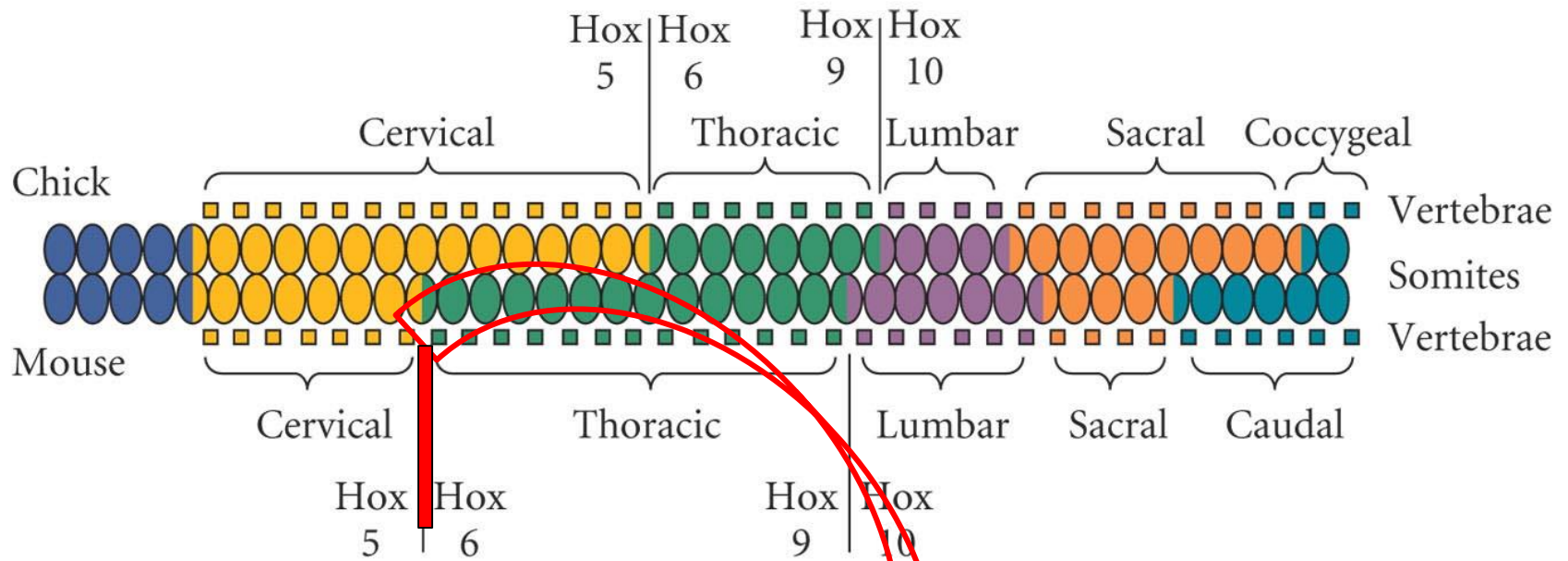
# Mouse and Chick Vertebral Pattern along the Anterior-Posterior Axis



Wzór ekspresji genów Hox jest jednakowy u kury i myszy, ale inna jest liczba kręgów szyjnych



Wzór ekspresji genów Hox jest jednakowy u kury i myszy, ale inna jest liczba kręgów szyjnych



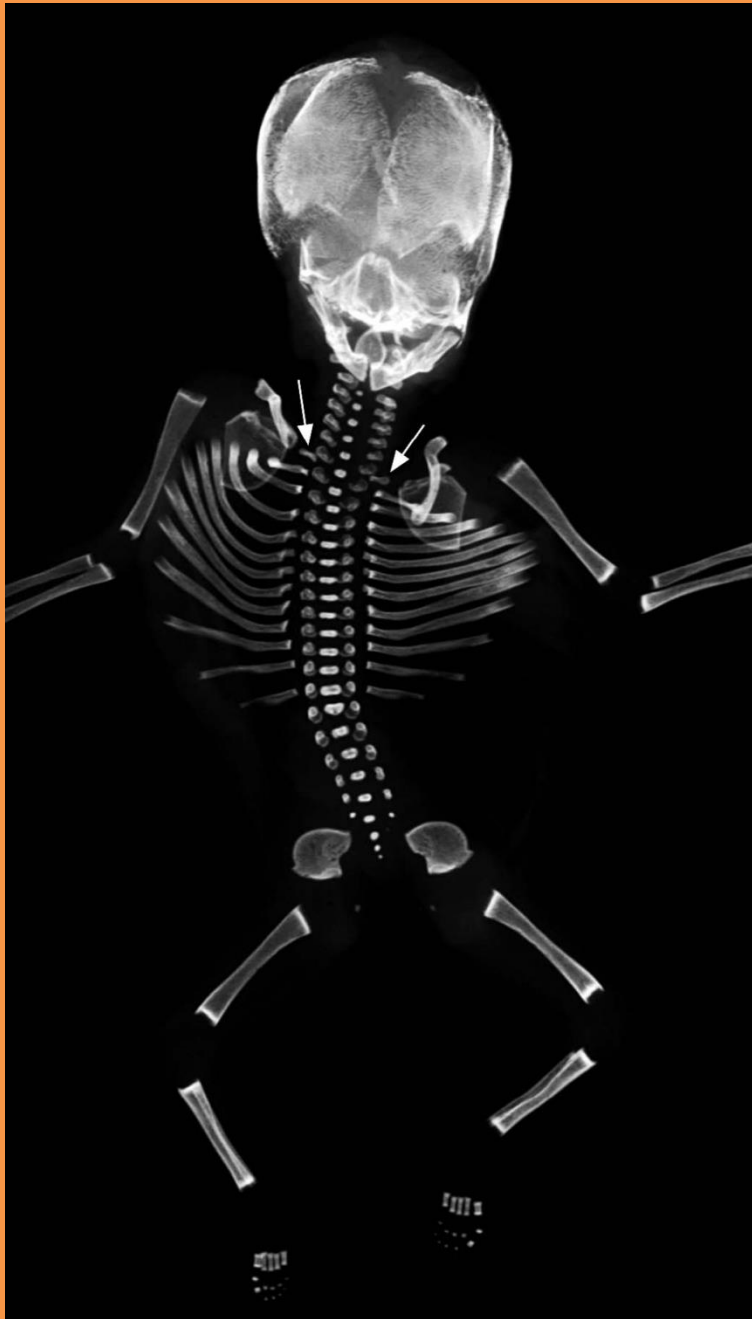
# Dlaczego prawie wszystkie ssaki mają 7 kręgów szyjnych?

dlaczego manat i leniwiec mogą mieć 6 i 9 ?



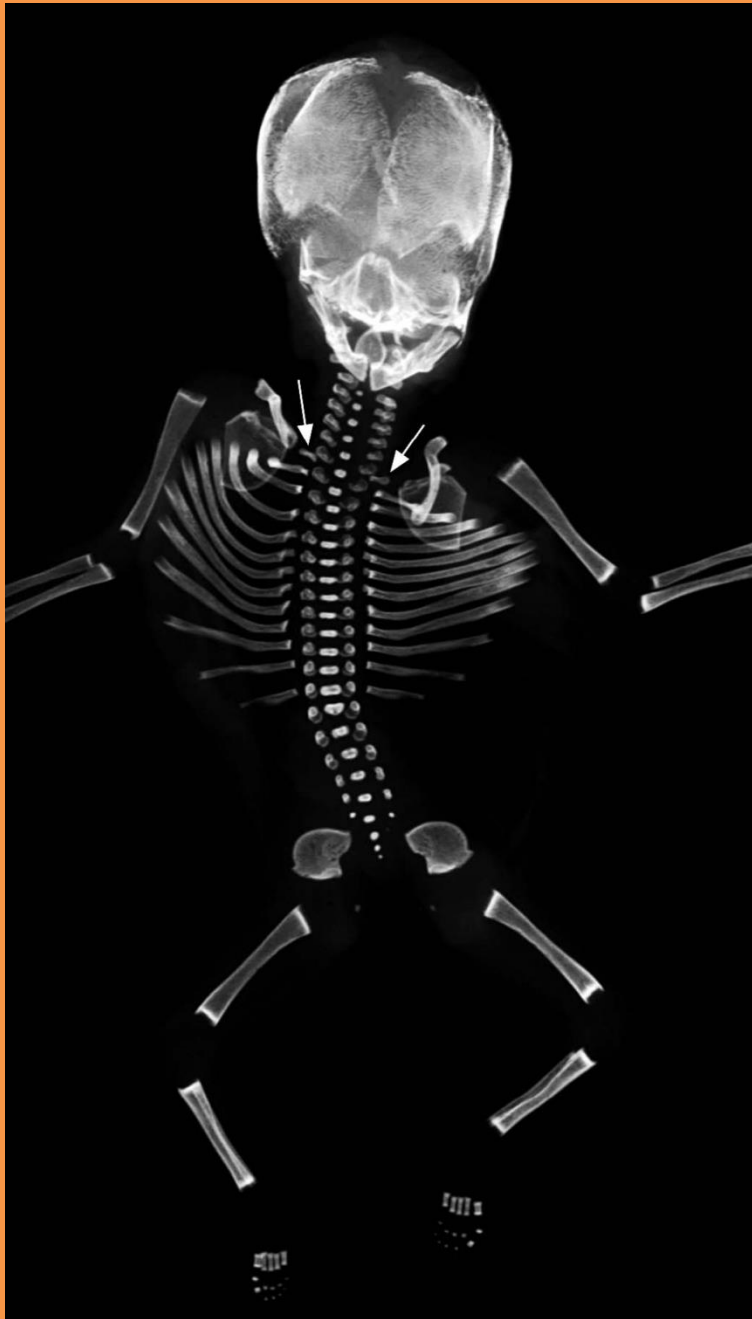


- **Efekt plejotropowy genów Hox regulujących liczbę kręgów - regulują proliferację komórek, np. w układzie krwiotwórczym**
- **Myszy z mutacjami genów regulujących ekspresję genów *Hox* często mają zaburzenia w rozwoju kręgów i nowotwory**
- **U myszy z nokautami genów *Hoxa4-6* i *Hoxd4* - transformacja kręgu szyjnego w piersiowy – pojawiają się szyjne żebra**
- **U dzieci korelacja między zaburzeniami rozwoju kręgów i występowaniem nowotworów we wczesnym wieku**



**78% ludzkich płodów z  
szyjnymi żebrami  
obumiera przed  
urodzeniem, a z  
urodzonych dzieci 83%  
umiera przed  
ukończeniem 1 roku  
życia**

*Evolution, 60( 12), 2006, pp. 2643–2654*  
EXTREME SELECTION IN HUMANS AGAINST HOMEOTIC  
TRANSFORMATIONS OF CERVICAL VERTEBRAE  
GALIS et al.



**Dzieci z mutacjami genów regulujących ekspresję genów *Hox* często mają zaburzenia w rozwoju kręgow i nowotwory**

**Silna selekcja ewolucyjna = utrwalenie liczby 7 kręgow u ssaków**

*Evolution*, 60( 12), 2006, pp. 2643–2654  
EXTREME SELECTION IN HUMANS AGAINST HOMEOTIC TRANSFORMATIONS OF CERVICAL VERTEBRAE  
GALIS et al.

# Dlaczego prawie wszystkie ssaki mają 7 kręgów szyjnych?



wolniejszy metabolizm = mniej wolnych rodników = brak nowotworów



Reprinted from The Funny Times / PO Box 18530 / Cleveland Heights, OH 44118  
phone: (216) 371-8600 / e-mail: ft@funnytimes.com

