

Теория эволюции (введение в эволюционную биологию)

Александр Владимирович Марков
кафедра Биологической эволюции

контакт: markov_a@inbox.ru

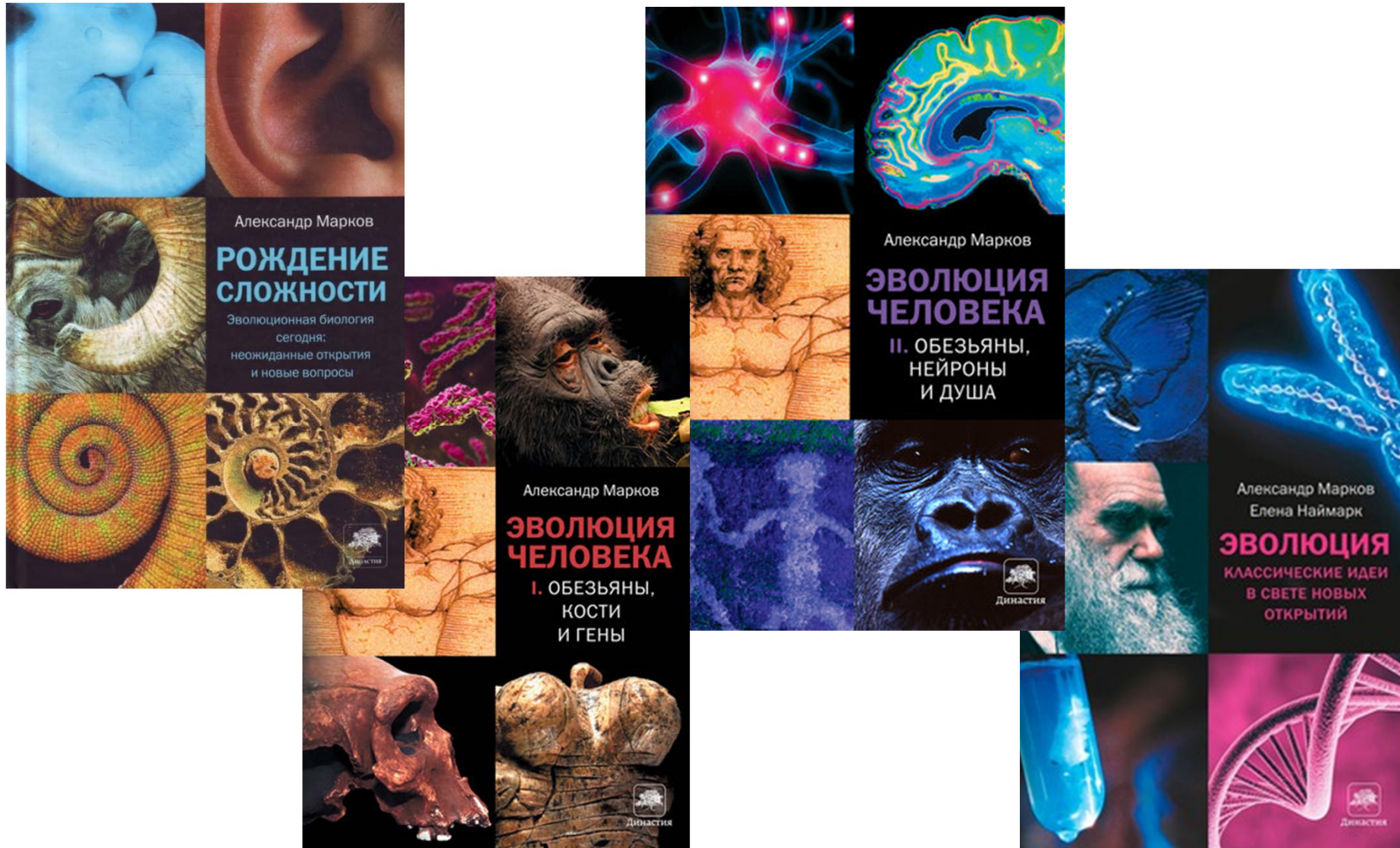
Три составные части курса

- Лекции
- Семинары (+ источники, которые будут рекомендованы ведущими семинаров)
- Учебник А.С.Северцова →



- дополняют, но не заменяют друг друга
- разные взгляды, расстановка акцентов и разные способы изложения – более объемная картинка, меньше догматизма.

То понимание эволюции, которое лежит в основе лекционного курса, в общем и целом соответствует тому, что изложено в четырехтомнике. Рекомендуется к прочтению.



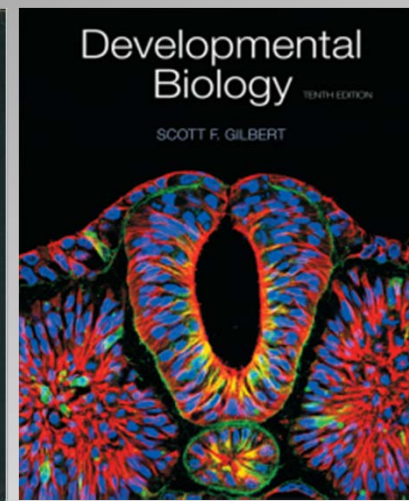
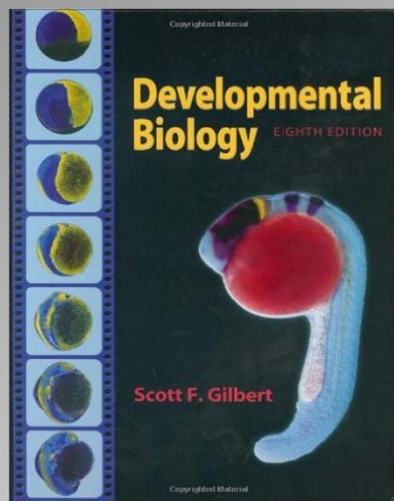
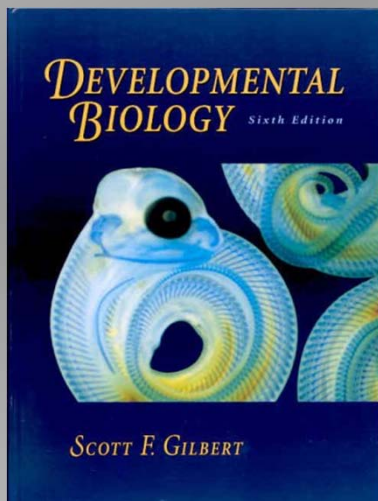
Хорошие научно-популярные книги по теме курса:

- Ричард Докинз: «Эгоистичный ген», «Слепой часовщик», «Расширенный фенотип», «Рассказ предка»
- Шон Кэрролл: «Приспособиться и выжить», «Бесконечное число самых прекрасных форм»



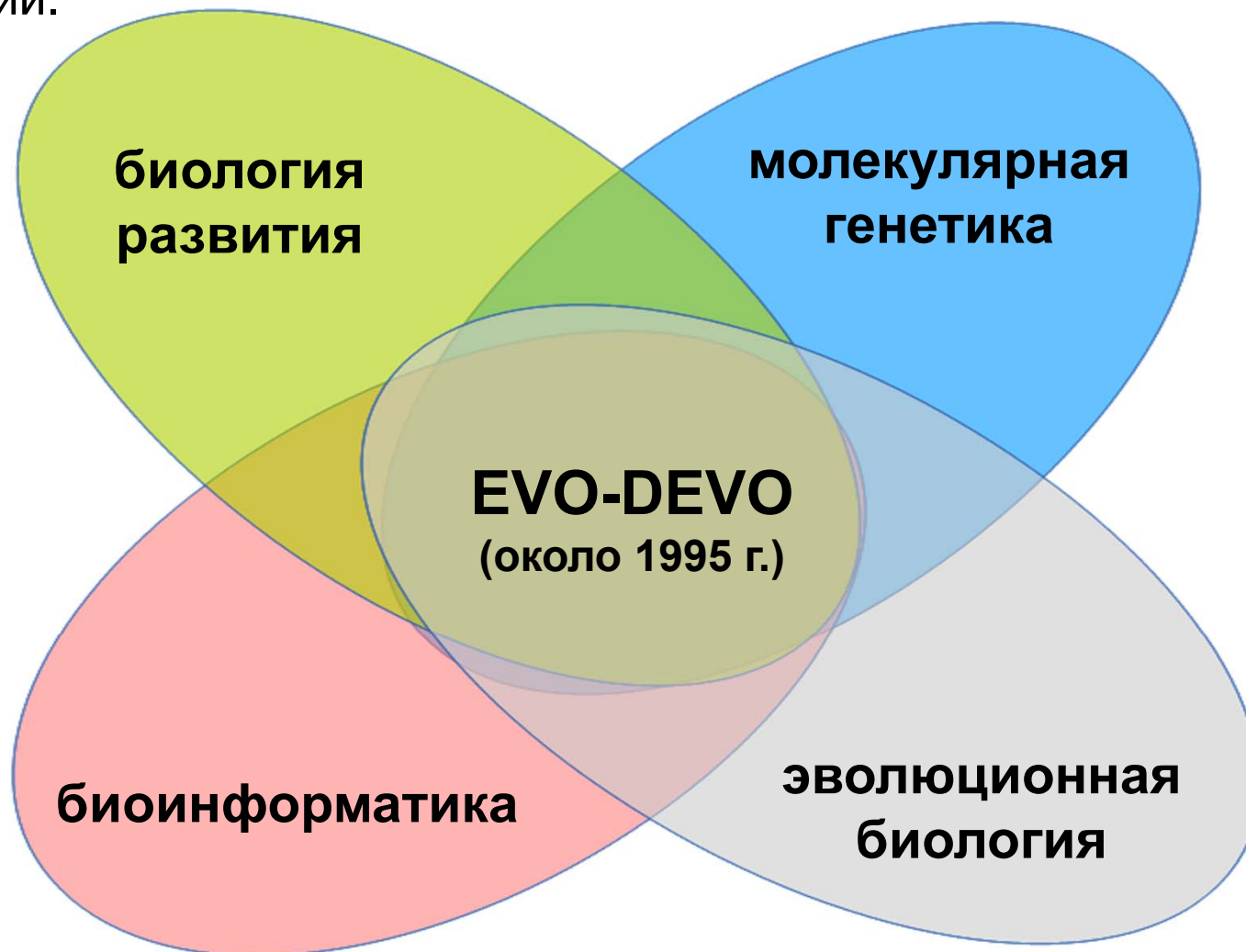
Scott F. Gilbert (Swarthmore College, PA, USA)

Один из основоположников Evo-Devo и автор широко известного учебника «Developmental Biology»



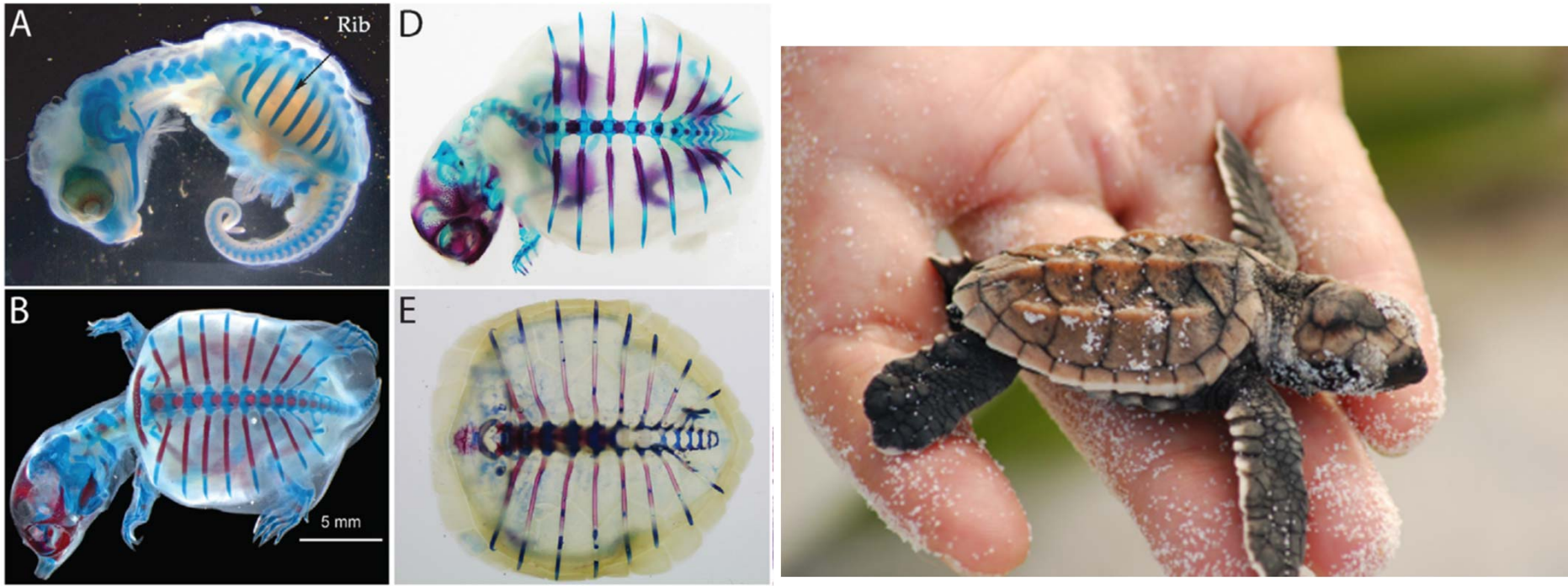
«НОВЫЙ СИНТЕЗ»

Исследования в области Evo-Devo позволяют нам понять, как изменения эмбрионального и постэмбрионального развития приводят к появлению новых признаков, которые служат материалом для эволюции.



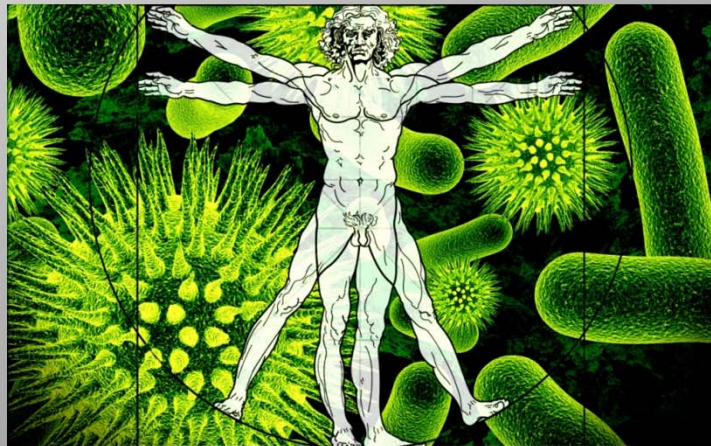
Лекция Скотта Гилберта 8 октября

Как изменения эмбрионального развития приводят к формированию эволюционных новшеств - признаков, которых никогда раньше не было? Его группа изучает эту проблему, используя развитие панциря черепахи как модельную систему.



«Development as a Source of Evolutionary Novelties: Tales from the Turtle» - 08.10.15, 17:15, ауд. М1

**10 октября, в 10:30, в ауд. В4
Шуваловского корпуса МГУ состоится
лекция профессора Гилберта "Developmental
biology meets the environment: The importance
of plasticity and symbiosis".**



Скотт Гилберт - основатель еще одного научного направления, Eco-Devo.

Растения и животные на самом деле являются «голобионтами» - существами, состоящим из многоклеточного организма и населяющих его колоний микроорганизмов - симбионтов.

Без взаимодействия с симбионтами невозможно не только функционирование взрослого организма, но и его нормальное развитие. Не менее важны для развития факторы среды. Все больше исследований посвящено пластичности развития – адаптивному изменению хода онтогенеза в ответ на изменения среды. На лекции Скотт Гилберт расскажет о самых поразительных примерах влияния межорганизменных связей и факторов среды на развитие животных.

Nothing in biology makes sense
except in the light of evolution



1900 - 1975

F. Dobzhansky, 1973

A curious aspect of the theory of evolution is that everybody thinks he understands it.



Jacques Monod

1910 - 1976

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Два слова о практической значимости эволюционной биологии.
2. Краткая историческая справка. «Происхождение видов» и его роль в умственном развитии человечества.
3. Дарвиновский эволюционный механизм: наследственная изменчивость и дифференциальное размножение. Репликаторы.
4. «Главная тайна жизни». Расшифровка структуры ДНК и ее значение.
5. Соотношение генотипа и фенотипа, его неоднозначность. Формы изменчивости.
6. Мутации и отбор. Вредные, нейтральные и полезные мутации. Приспособленность. Неизбежность мутаций. Оптимальный темп мутагенеза.

1. Два слова о практической значимости эволюционной биологии

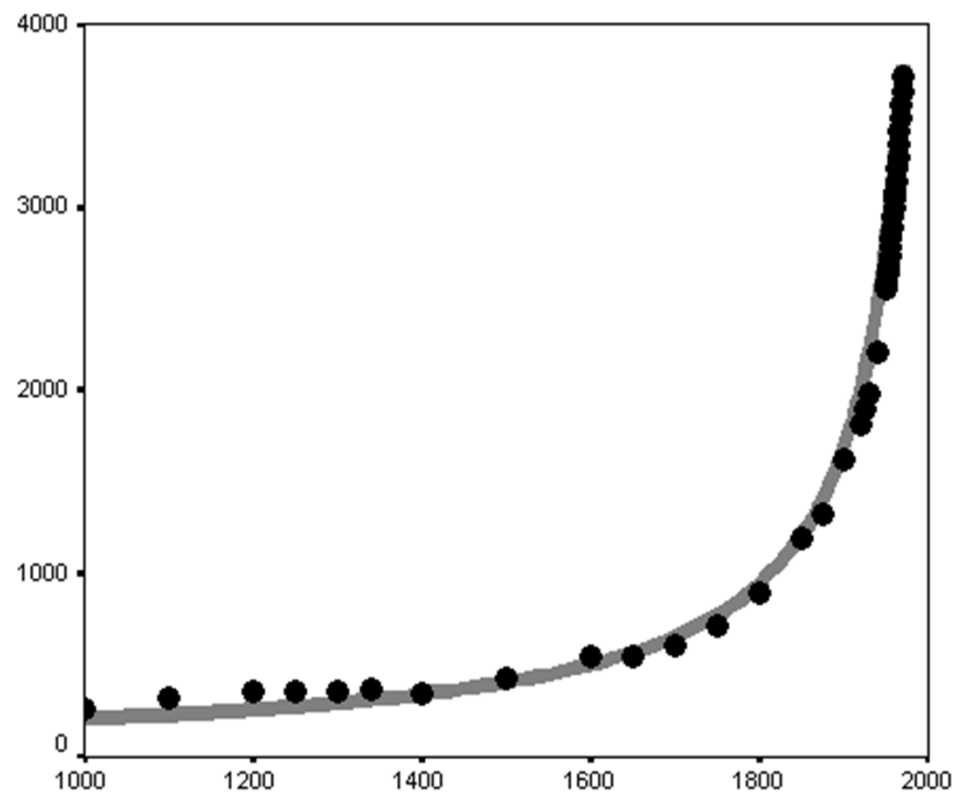
(т.к. теоретическая, интеллектуальная,
мировоззренческая значимость и так очевидна)

«Эволюция – невероятно медленный процесс, существенный (заметный) лишь на интервалах в миллионы лет» – распространенное заблуждение.

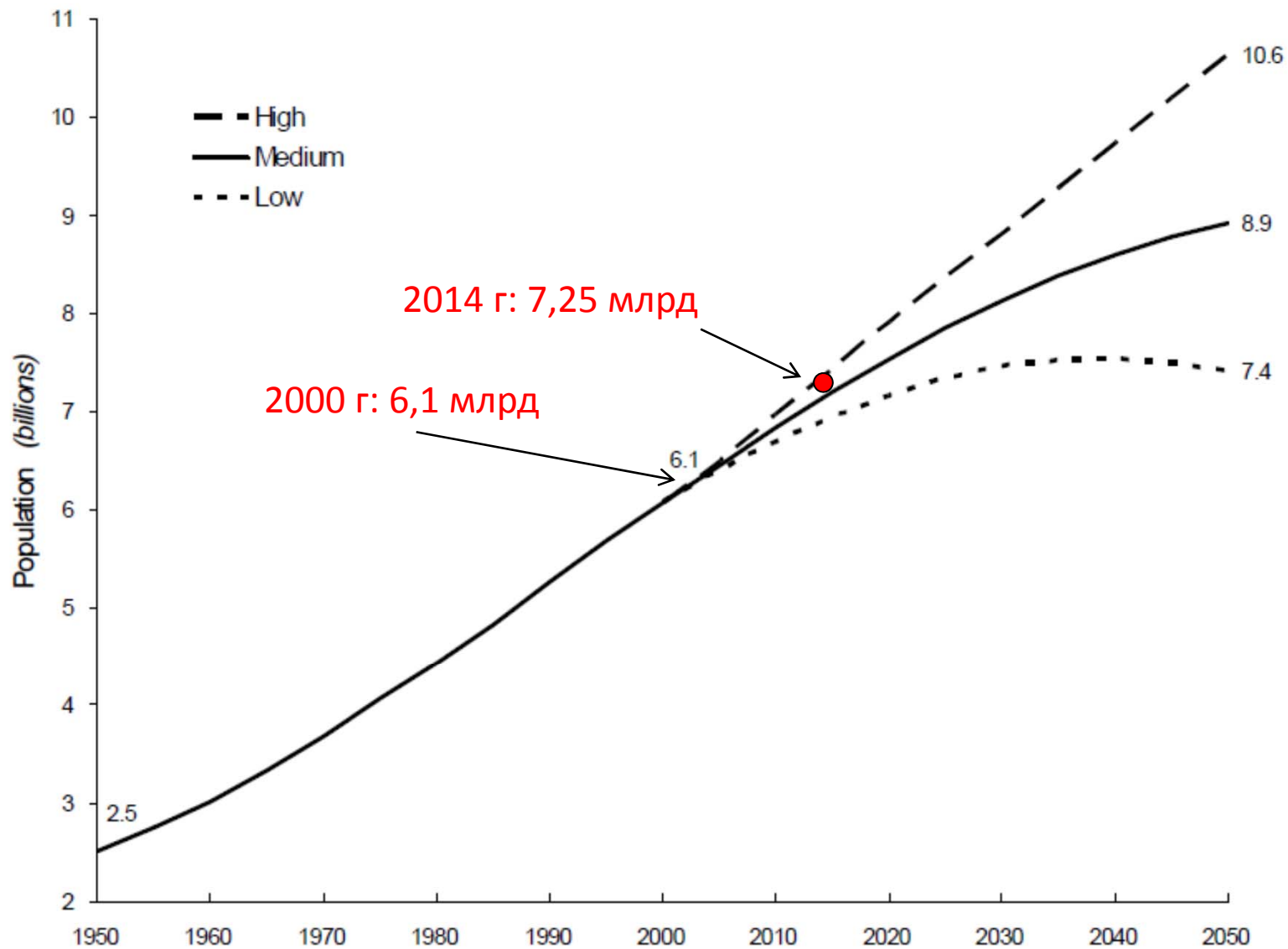
Эволюция – повседневный биологический процесс, актуальный здесь и сейчас. Это важно и для теории (возможность эволюции механизмов эволюции – «отбор на способность лучше эволюционировать»), и для практики.

- Медицина, фармакология. Эволюционная гонка вооружений с паразитами. Если мы перестанем развивать медицину, нас съедят. Эффект Черной королевы (The Red Queen Principle).
- В сельском хозяйстве – такая же ситуация.
- «Прикладная эволюционная биология»

Эволюция, управляемая человеком (обычная селекция, генная инженерия).



Рост населения мира (млн.) 1000 – 1970 гг



United Nations Department of Economic and Social Affairs/Population Division. 2004

Всю эту ораву нужно чем-то кормить

Угроза вырождения

Темп мутагенеза у современных людей: от $1,0 \times 10^{-8}$ до $1,2 \times 10^{-8}$ однонуклеотидных замен на нуклеотид за поколение, то есть 60–72 новых мутаций у каждого новорожденного.

Из них примерно 5% (3 – 4) – вредные (не в эволюционном смысле, а в бытовом: снижают эффективность работы тех или иных систем организма, иммунитет, интеллект и т.д.)

Раньше они были «вредными» также и в эволюционном смысле (снижали приспособленность = репродуктивный успех, вклад в генофонд следующего поколения). Иными словами, отбор их отбраковывал.

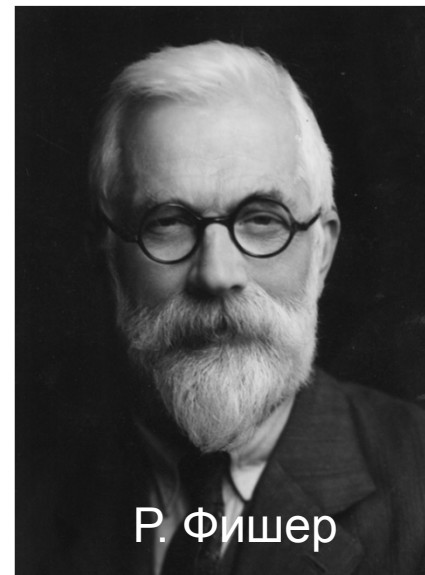
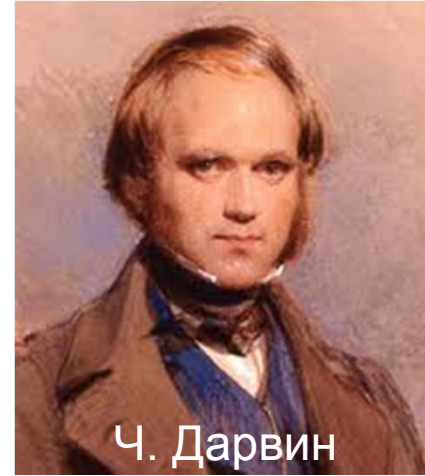
Сейчас «очищающий» отбор ослабел, многие мутации перестали снижать приспособленность (все выживают и даже оставляют потомство), но они по-прежнему вредны для нас субъективно (снижают качество жизни). Их бесконтрольное накопление ведет к упадку человечества.

2. Краткая историческая справка.
«Происхождение видов» и его роль в
умственном развитии человечества.

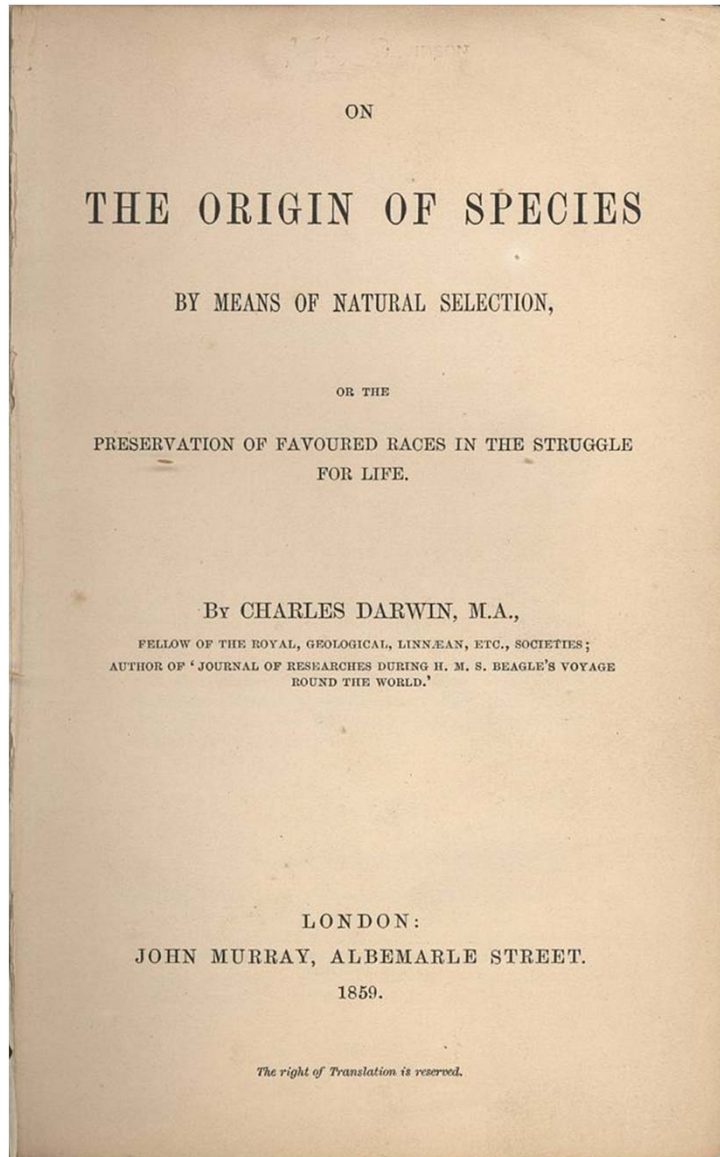
Историческая справка:

Четыре ключевых события в развитии биологии

1. 1859 – Теория эволюции путем естественного отбора.
2. 1900-е – 1910-е годы – Классическая генетика, хромосомная теория наследственности.
3. 1930-е годы – Удалось понять, как первое согласуется со вторым. Генетическая теория эволюции.
4. 1950-е – 1960-е годы – Открытие материальной природы наследственности и изменчивости (структура ДНК, репликация, транскрипция, трансляция, генетический код, мутации).



Настоятельно рекомендуется:



Текст книги: <http://charles-darwin.narod.ru/origin-content.html>



- 1) Верные, до сих пор почти (или вовсе) не устаревшие, хорошо обоснованные.
- 2) Гениальные догадки, верные, хотя и основанные на недостаточных исходных данных.
- 3) Заблуждения, порожденные отсутствием необходимых фактов (не было генетики, молекулярной биологии и т.д.).
- 4) «Уступки», сделанные (напрасно) под давлением критики.

Про последние прижизненные издания: «*Origin of species by means of Natural Selection and all sorts of other things*»

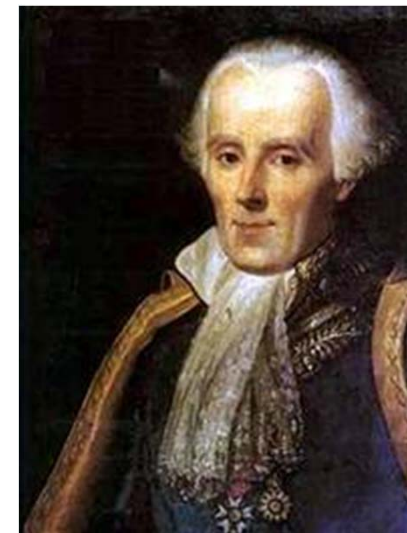
- В чем значение «Происхождения видов» для умственного развития человечества?
- До Дарвина нам был известен только один способ возникновения сложных объектов, «предназначенных» для выполнения какой-то функции – разумный дизайн.



Чарльз Дарвин (1809-1882)



Уильям Пейли (1743-1805)
“Natural theology”



Пьер-Симон Лаплас (1749-1827)

После Дарвина биологи получили
возможность согласиться с Лапласом

3. Попробуем сформулировать суть дарвиновского эволюционного механизма

Репликаторы – объекты, способные эволюционировать «по Дарвину»

Репликатор должен обладать четырьмя свойствами:

- 1) Способность к размножению** (объект должен тем или иным способом обеспечивать производство собственных копий)
- 2) Изменчивость** (копии не должны быть абсолютно идентичны)

3) Наследственность

Репликатор должен передавать своим копиям (потомкам) не только «общеродовые», но и свои индивидуальные, уникальные черты. Именно это называют «наследственностью».

Иными словами, **изменчивость** должна быть хотя бы отчасти **наследственной**.



Горение: размножение есть (от одного горящего объекта могут загореться другие). *Есть ли изменчивость? Наследственность?*

Условия, необходимые для эволюции:

1. **размножение**
2. **изменчивость**
3. **наследственность** (должны наследоваться индивидуальные различия, а не только «общеродовые характеристики»)
4. **некоторые из наследственных различий должны влиять на приспособленность** (= эффективность размножения)
 - Для жизни, искусственно созданной каким-нибудь разумным существом, хватило бы первого пункта. Для жизни, способной к саморазвитию, нужны все 4.
 - Объекты, обладающие этими св-вами, называются **репликаторами**.



Другие формулировки того же самого:

- 1) *«Наследственная изменчивость + дифференциальное размножение»*
- 2) *«Изменчивость, наследственность, отбор»*

Если объект тем или иным способом (напр., путем химического катализа) содействует производству собственных копий («размножение»); если копирование не является абсолютно точным («изменчивость»), но всё же достаточно точным, чтобы в череде поколений происходило устойчивое воспроизведение свойств объекта, причем не только «общеродовых», но и индивидуальных («наследственность»), и если, наконец, какие-то из наследственных различий влияют на эффективность размножения («отбор»), то такой объект является полноценным репликатором, который не только может, но и обязан эволюционировать «по Дарвину».

4. «Главная тайна жизни».
Расшифровка структуры ДНК и ее
значение.

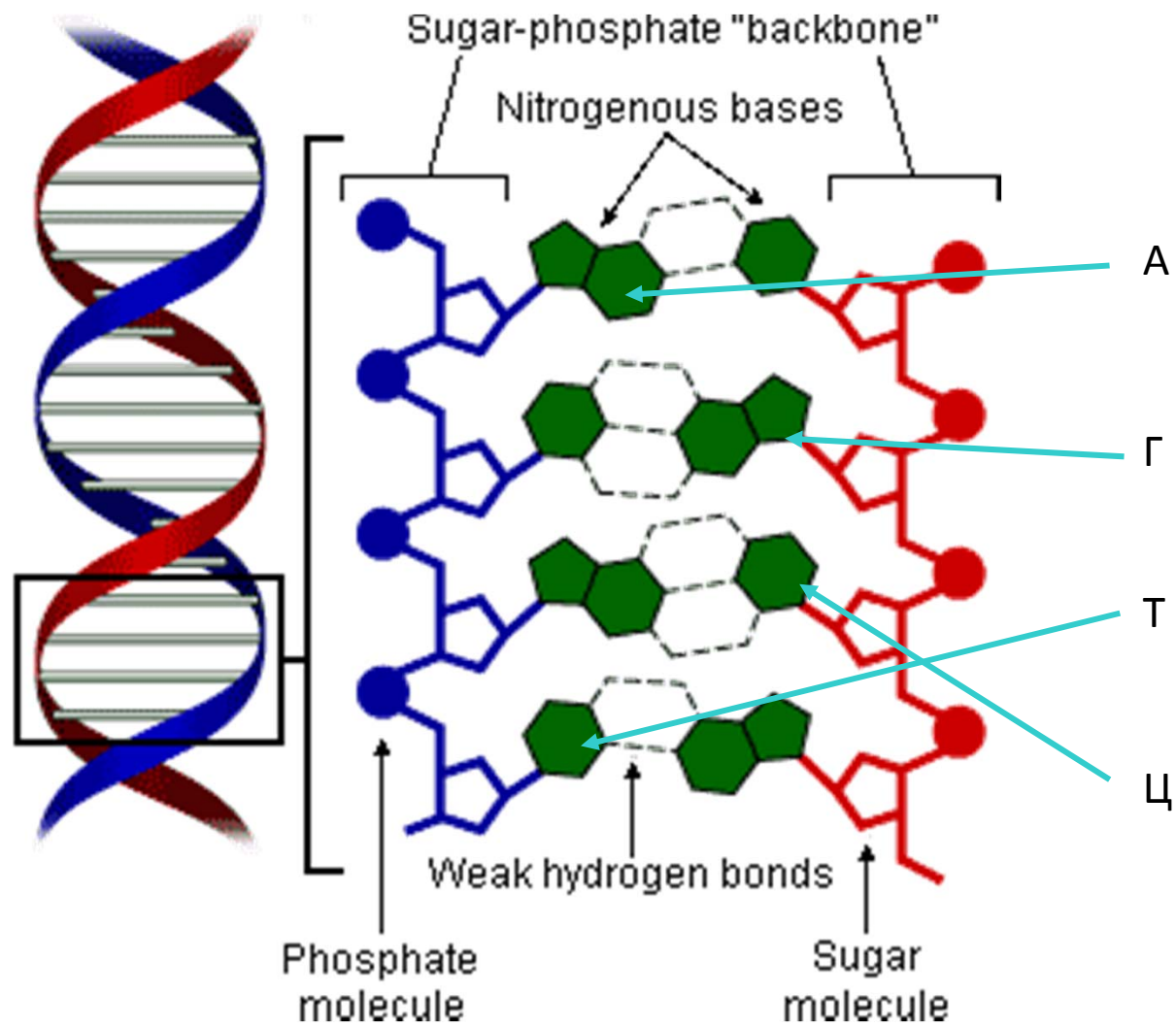
1953



«Мы открыли главную тайну жизни» (Ф. Крик)

Главные вопросы, остававшиеся нерешенными к моменту расшифровки структуры ДНК

- Уже было известно, что ДНК – «вещество наследственности» (эксперименты с мечеными фагами).
- Однако было неясно: 1) каким образом наследственная информация, содержащаяся в ДНК, копируется перед каждым клеточным делением; 2) каким образом ДНК обеспечивает выполнение всех условий, необходимых для эволюции.



Структура ДНК.

Принцип комплементарности (специфического спаривания нуклеотидов).

«The Great Understatement»

"It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests...

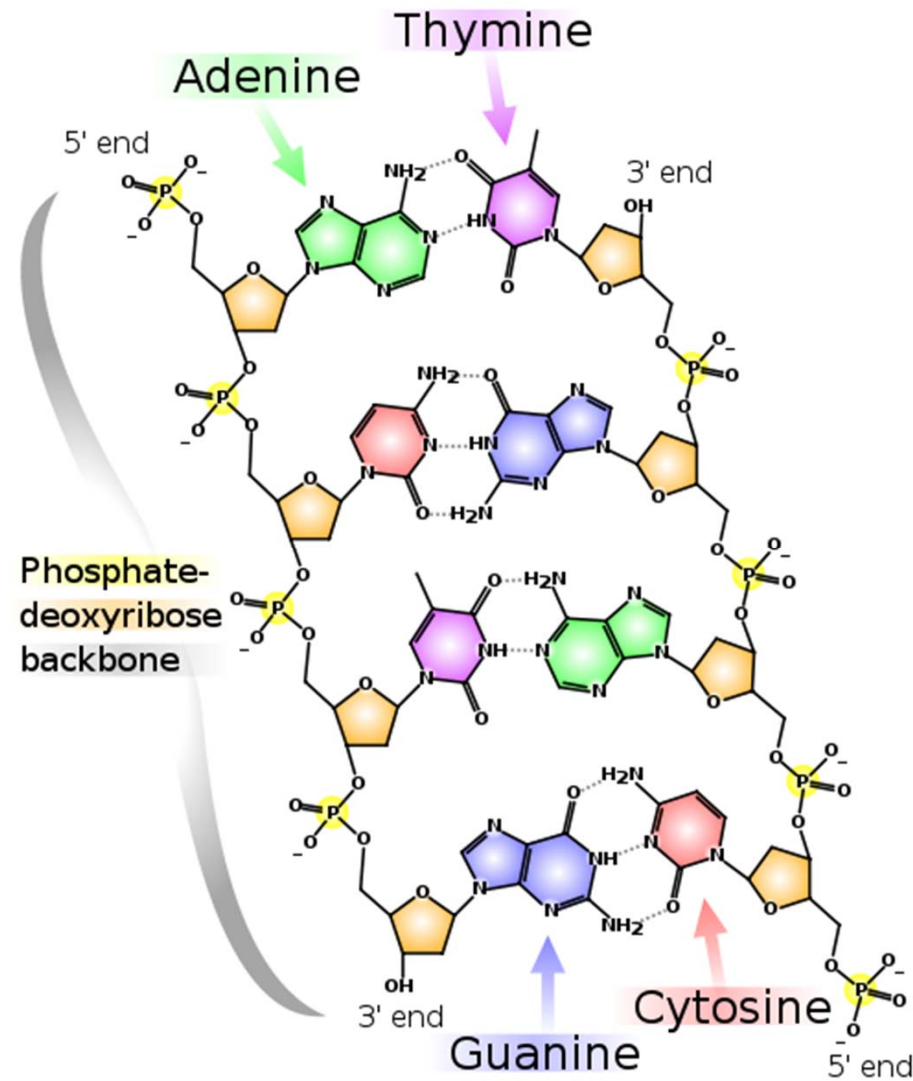
.....
..... "

James D. Watson and Francis Crick. 1953. "Molecular structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid" // Nature. V. 171. P. 737-738.

«The Great Understatement»

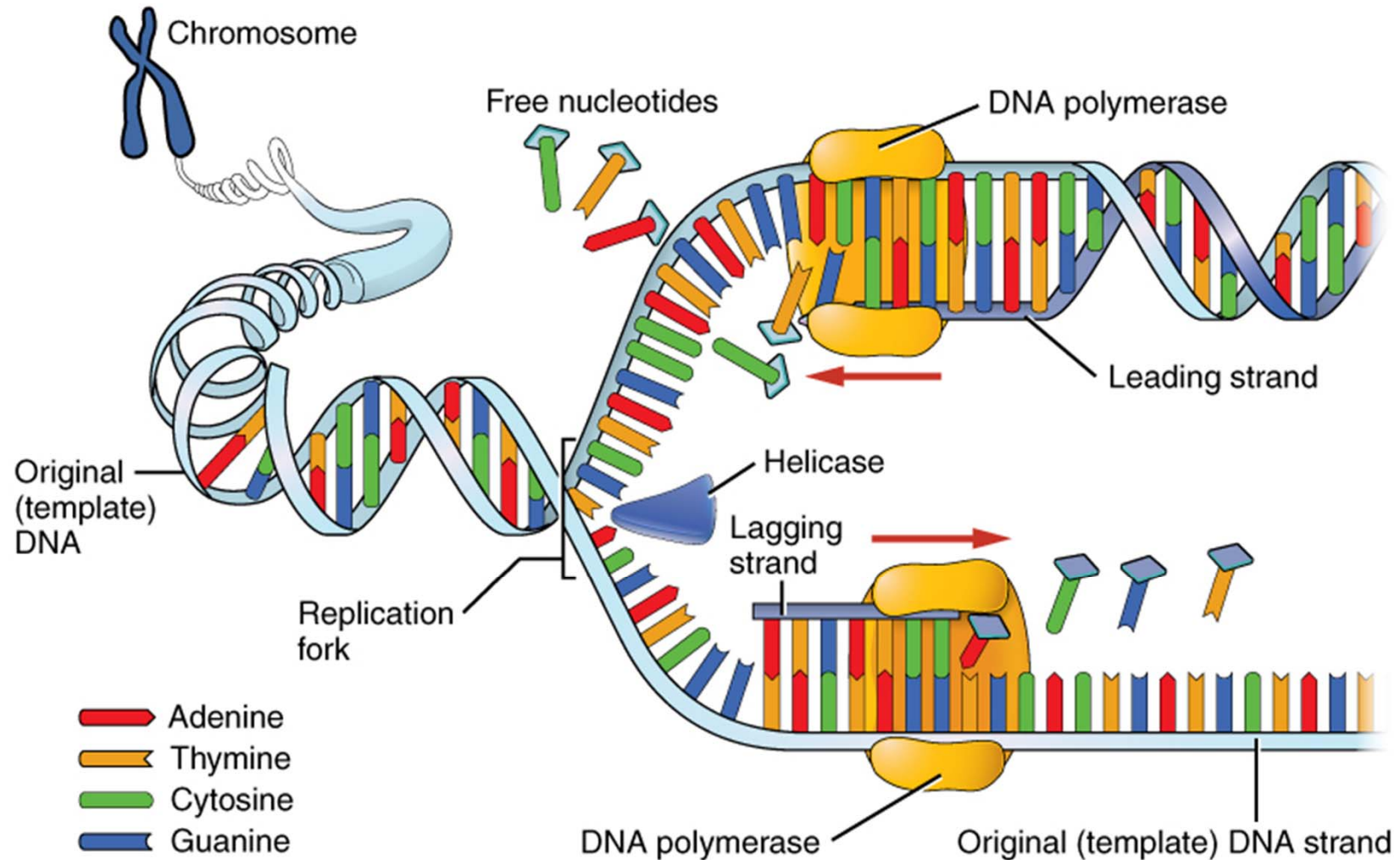
"It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material."

James D. Watson and Francis Crick. 1953. "Molecular structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid" // Nature. V. 171. P. 737-738.



«Главная тайна жизни» состояла в том, что молекула ДНК, благодаря принципу комплементарности, обладает свойствами полноценного репликатора. Жизнь, основанная на такой молекуле, не может не эволюционировать «по Дарвину».

Репликация ДНК



Не всякий репликатор способен обеспечить долгую и «интересную» эволюцию!

Прионы: «дарвиновская» эволюция без участия генов

Прионы — инфекционные агенты белковой природы, вызывающие смертельные заболевания у животных, включая человека. Представляют собой неправильно свернутые молекулы прионного белка PrP, способные **«размножаться»**, превращая нормальные молекулы PrP в подобие самих себя.

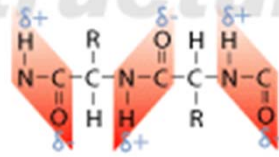


жертвы канибализма



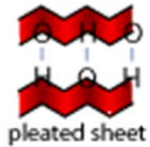
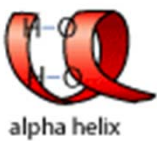
primary structure

- the sequence of a chain of amino acids
- amino acids joined by peptide bonds



secondary structure

- occurs when the amino acid sequence becomes linked by hydrogen bonds between peptides

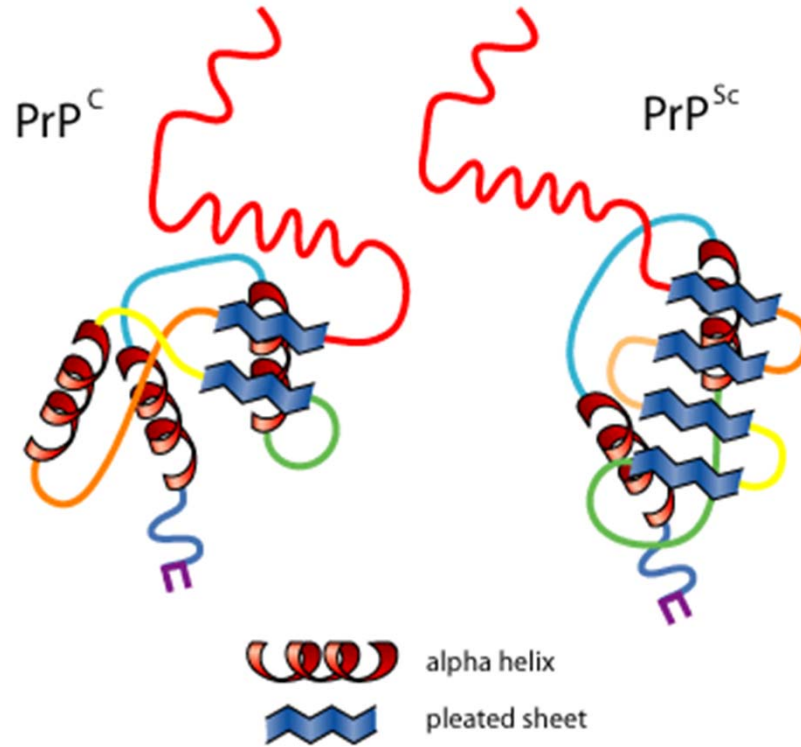


tertiary structure

- the folding of the amino acid chain
- occurs when disulphide bonds form between the R groups of the alpha helices and beta sheets

quaternary structure

- a protein consisting of more than one amino acid chain
- does not occur in all proteins



Два варианта пространственной конфигурации прионного белка: нормальная (преобладают альфа-спирали) и патологическая (преобладают бета-листы).

Прионный белок в патологической конфигурации: 1) неуязвим для протеаз, 2) стимулирует такое же неправильное сворачивание других молекул прионного белка («размножается»).

У прионов обнаружено нечто похожее на **наследственную изменчивость**: у них есть не один, а несколько вариантов патологического сворачивания («изменчивость»), причем каждый вариант производит себе подобных («наследственность»), но изредка происходят ошибки и случайно возникает другой вариант («мутации»).

Это позволяет прионам эволюционировать под действием е.о.: приспосабливаться к разным типам клеток, вырабатывать устойчивость к лекарствам.

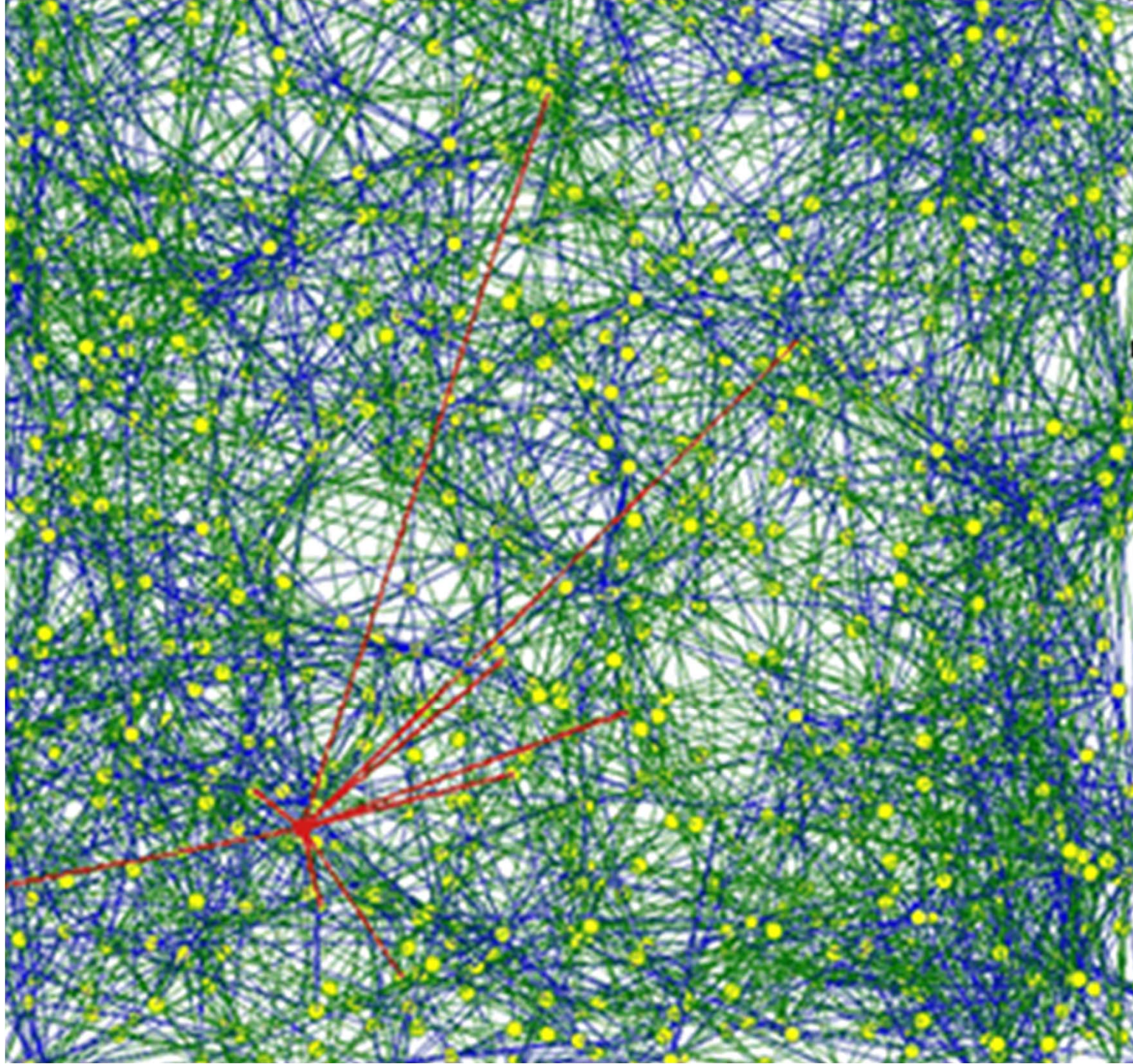
Но эвол. возможности прионов невелики, т.к. **изменчивость ограничена**: число возможных конфигураций PrP не может сравниться с громадным числом возможных последовательностей нуклеотидов в геноме. Поэтому е.о. у прионов, скорее всего, не может быть «накопительным», т. е. создавать новые свойства путем последовательного закрепления множества небольших изменений. Отбор у прионов «одноразовый», работающий с единичными мутациями, причем набор возможных мутаций невелик.

5. Соотношение генотипа и фенотипа

- сложное и неоднозначное, как всё в этом бренном мире

Устройство мира (фрагмент)

- объекты, события, явления
- причинно-следственные связи



- У каждого следствия, как правило, очень много разных причин, а у каждой причины – куча следствий.
- Влияния причин на следствие не аддитивны, а взаимозависимы и переплетены: А влияет на то, как В влияет на С, а D влияет на то, как А влияет на влияние В на С. В генетике это называется...

- У каждого следствия, как правило, очень много разных причин, а у каждой причины – куча следствий.
- Влияния причин на следствие не аддитивны, а взаимозависимы и переплетены: А влияет на то, как В влияет на С, а D влияет на то, как А влияет на влияние В на С. В генетике это называется «эпистаз»

В действительности всё сложнее. Всегда.

- Наука занимается тем, что выявляет эти стрелочки-взаимодействия, одну за другой, начиная с самых толстых.
- Почти про любое научное открытие или утверждение можно сказать с умным видом: *«вы упрощаете! в действительности всё гораздо сложнее!»* Ну да, это правда. И что?
- В кратком учебном курсе степень упрощения (число игнорируемых стрелочек) особенно велика.

Соотношение генов и фенотипических признаков

Как правило, когда мы говорим о **влиянии генов и среды на фенотипический признак**, мы имеем в виду не «признак вообще», а **различия** (вариабельность) по этому признаку, существующую в природе или полученную искусственно.

Речь идет о том, в какой мере вариабельность признака зависит от 1) вариабельности генов и 2) вариабельности среды.

Часто забывают, что кроме влияния генов и среды существует еще неистребимый и вездесущий «случайный шум», что делает упомянутое влияние в общем случае не детерминистическим, а вероятностным.

Большинство свойств организма подвержено изменчивости. Практически все признаки определяются отчасти генами, отчасти средой (и отчасти случайностью), поэтому между «врожденными» и «приобретенными» признаками очень трудно провести четкую границу.

Например, вопрос «какими генами определяется двуглазость» не имеет глубокого смысла до тех пор, пока мы не обнаружим мутантов с иным количеством глаз.

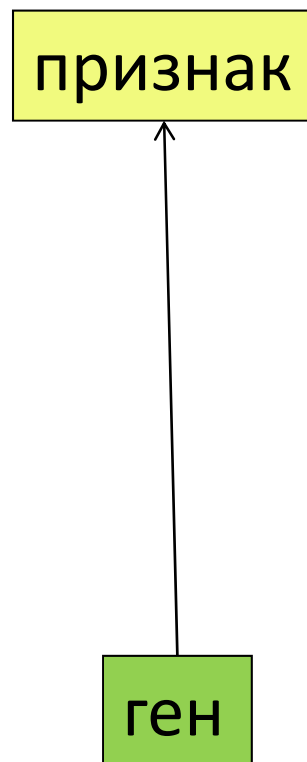
Найдя таких мутантов (циклопов), можно выяснить, какие гены у них изменены (какие генетические различия ответственны за различия в числе глаз). В итоге мы можем прийти к выводу, что «ген двуглазости» - это *sonic hedgehog*.

Важно правильно понимать, что это означает (и чего это не означает). **Верно:** «мутации *shh* могут приводить к одноглазости», «для двуглазости необходима нормальная работа *shh*». **Неверно:** «для двуглазости необходимо и достаточно иметь нормальный ген *shh*», «ген *shh* возник для того, чтобы обеспечить нас двумя глазами».

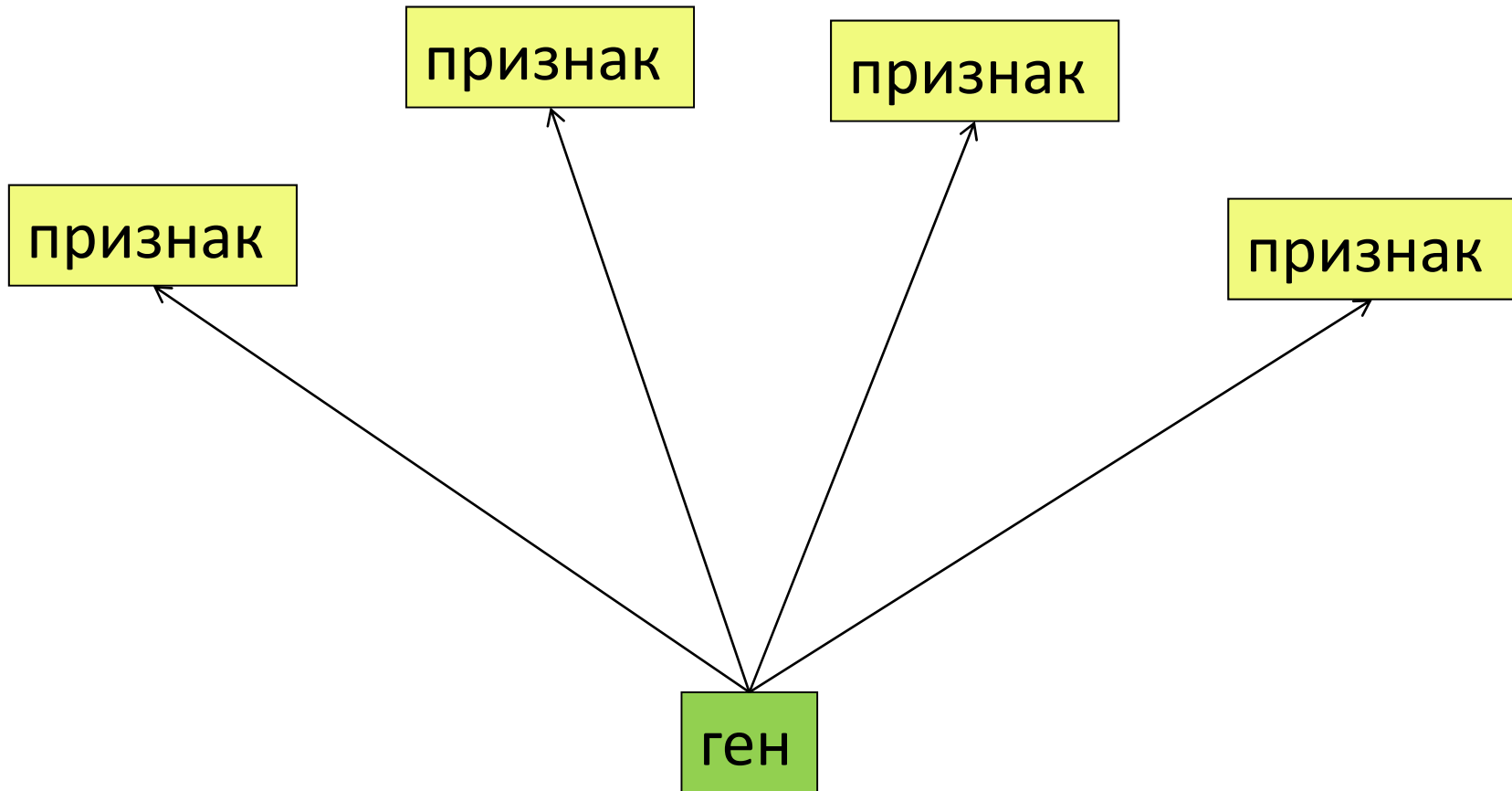
И даже не обязательно верно утверждение, что «ген *shh* играет важную роль в формировании глаз» (правда, этот многофункциональный ген действительно участвует в развитии глаз, но это не следует из того факта, что мутации в нем могут приводить к неразделению лица на две половинки. Он играет важную роль в разделении конечного мозга на два полушария, а если этот процесс нарушен, то нарушается и «раздвоение» лицевых структур)



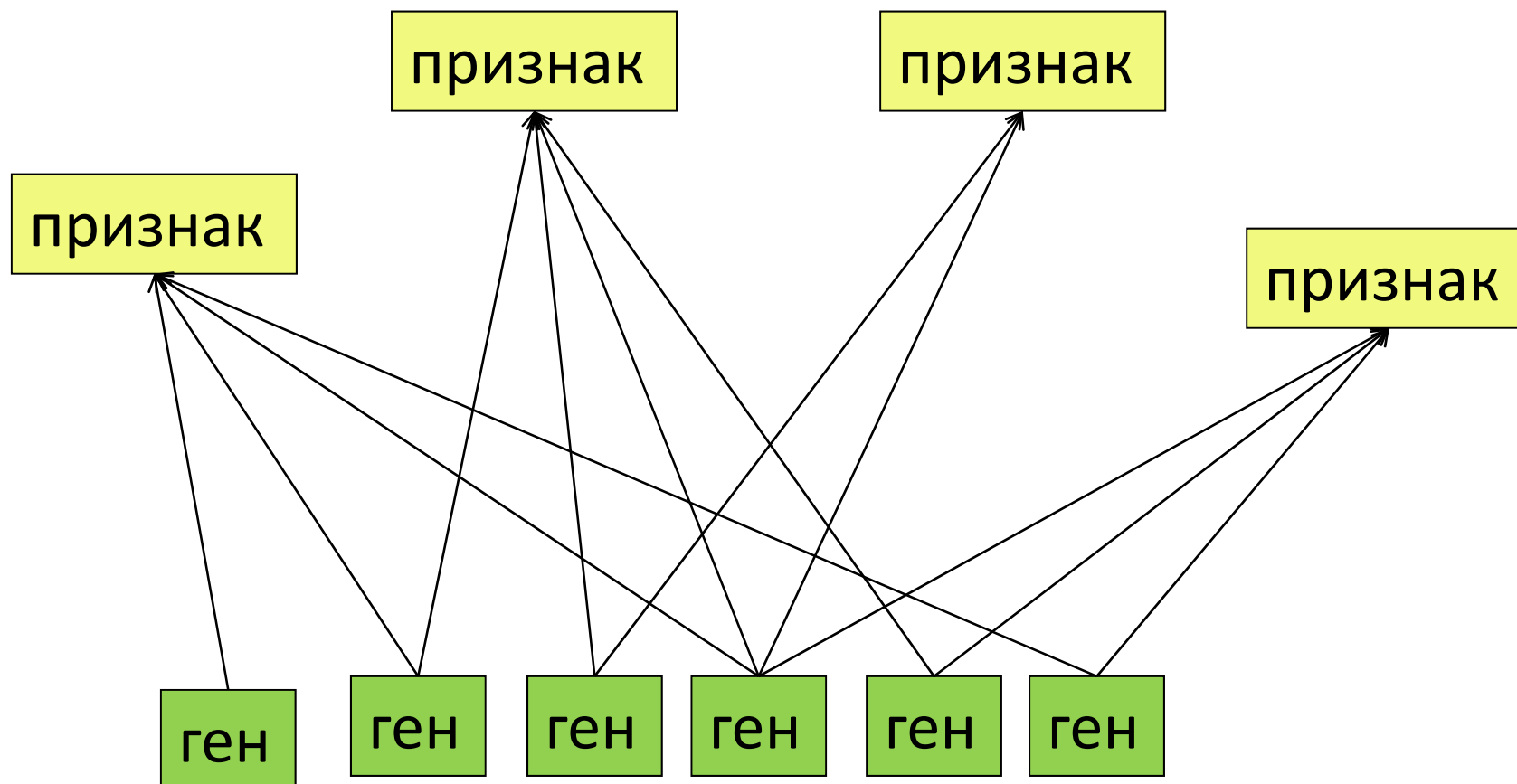
Мечта генетика-детерминиста (сферического, в вакууме)



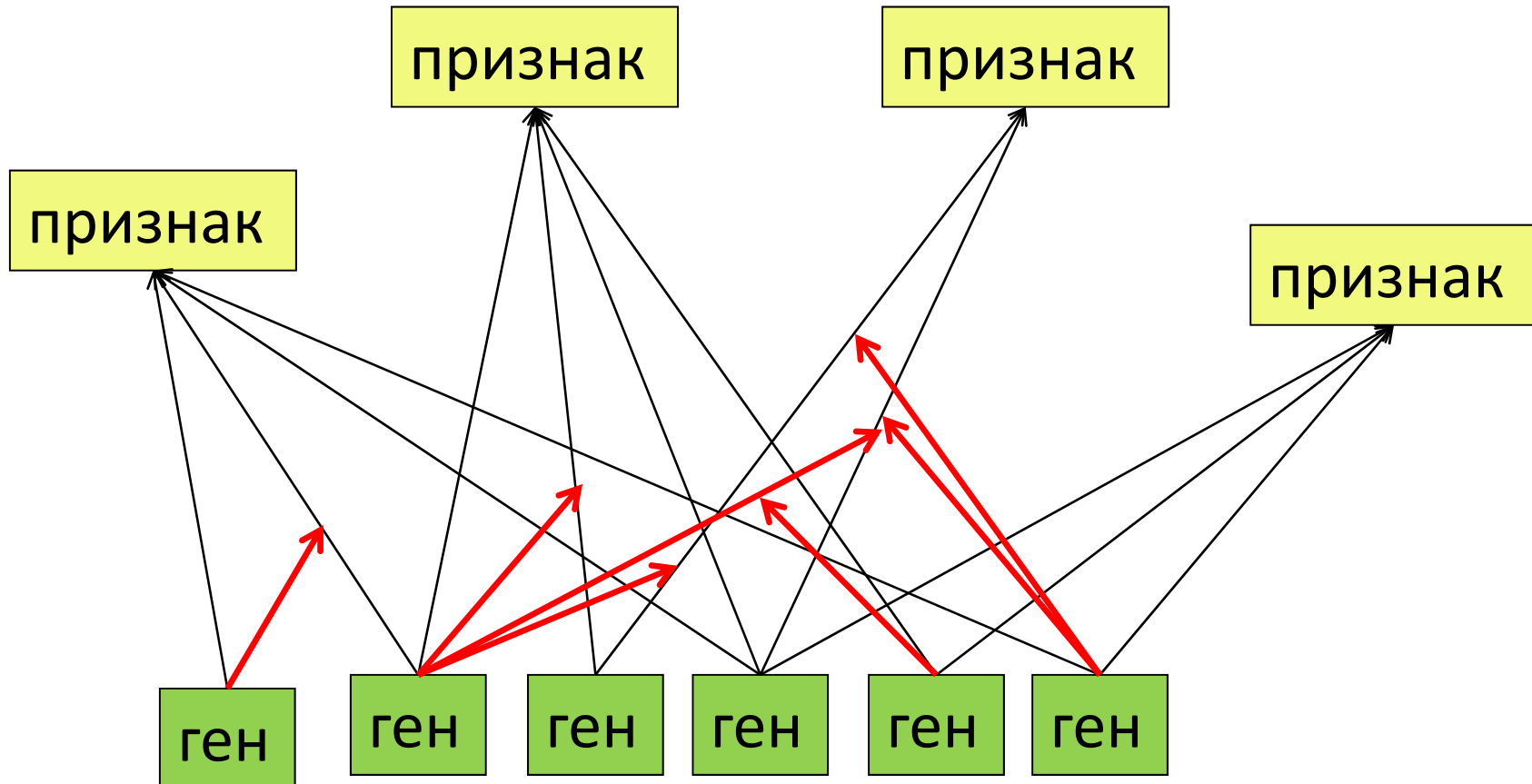
Проблема №1: плейотропность



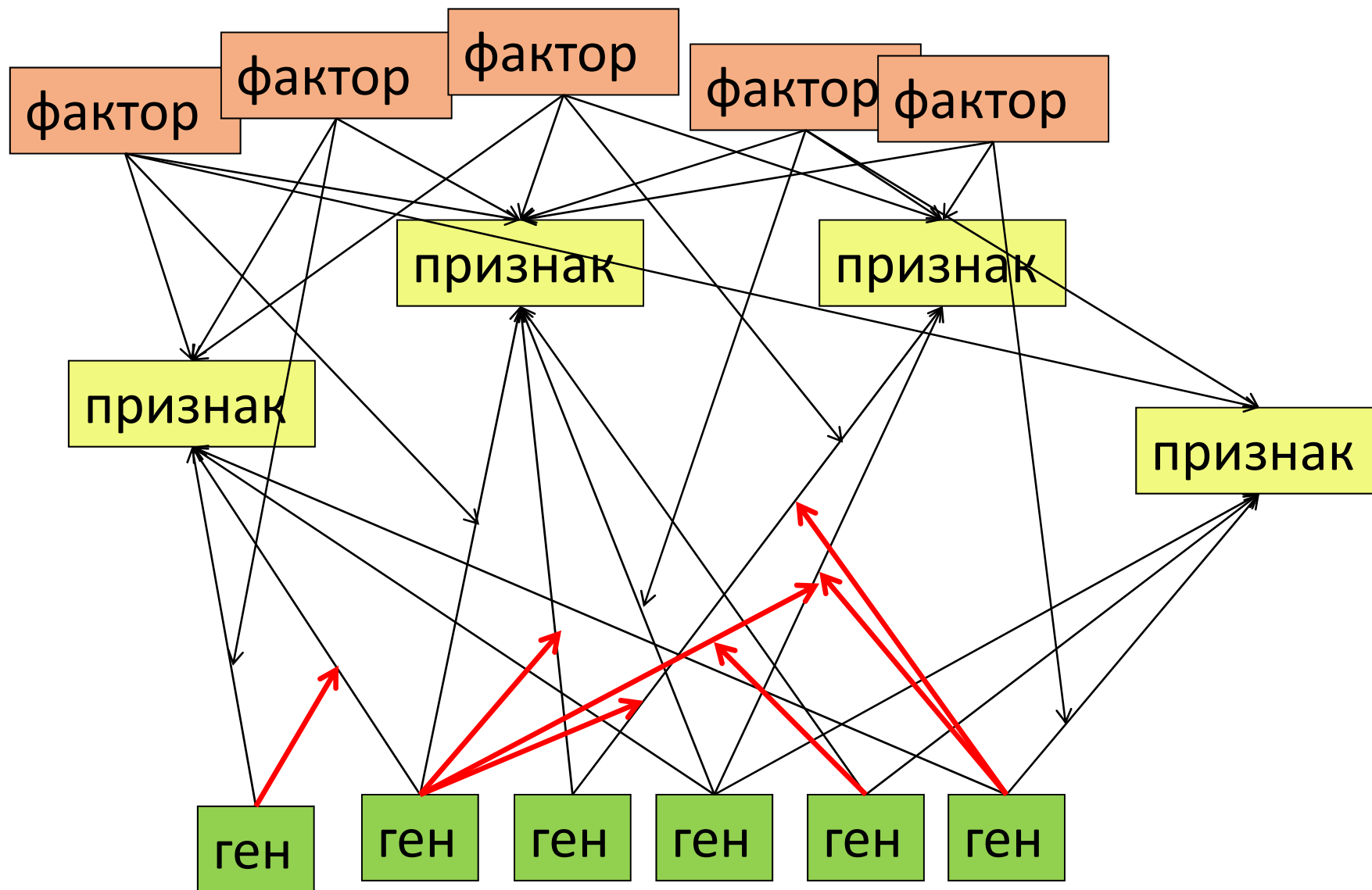
Проблема №2: мультигенность



Проблема №3: эпистаз

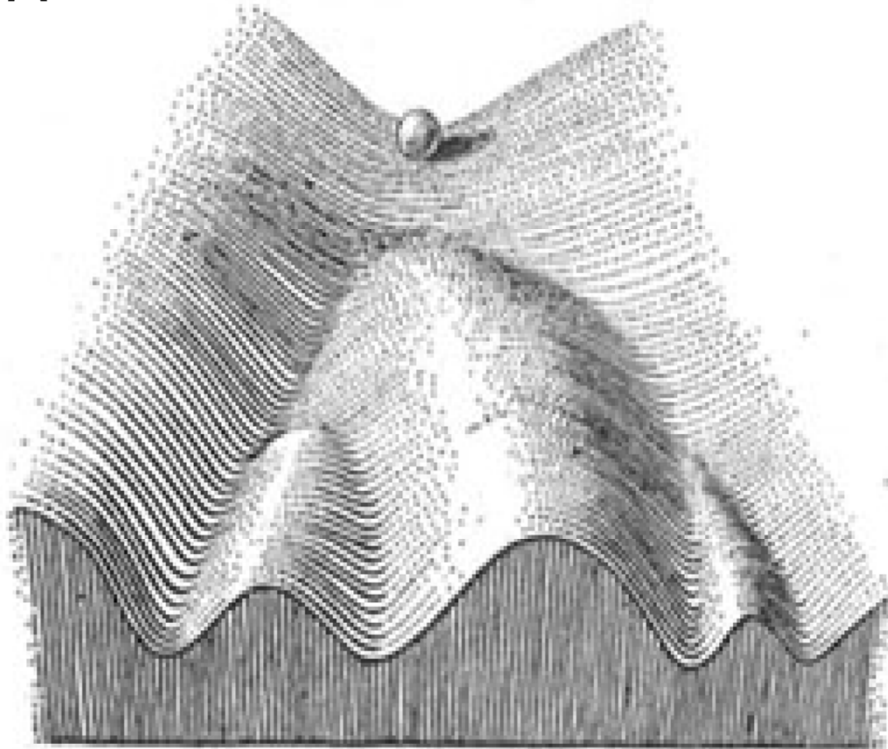


Проблема №4: влияние факторов среды

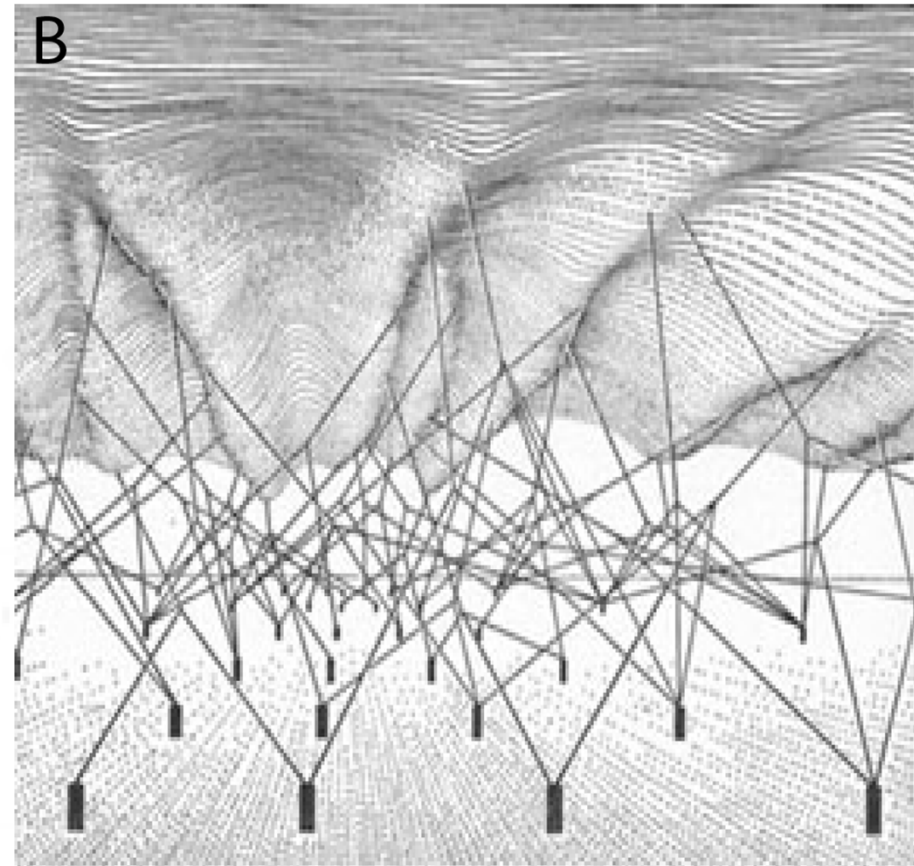


Проблема №5: гены влияют не непосредственно на признак, а на его развитие в онтогенезе

A



B



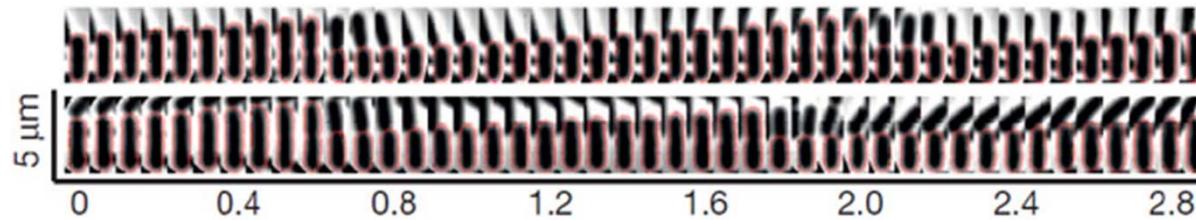
Waddington's epigenetic landscape. A: The ball represents a cell evolving in the epigenetic landscape. Its fate is determined by the canals in which the ball is rolling. B: A view of the landscape's behind the scene. The landscape relief is **dynamically** controlled by hidden wires that symbolize genes' expression and interactions.

Проблема №6: неистребимая стохастика на каждом этапе пути от гена к признаку

Простой пример: невозможно отрегулировать экспрессию гена с абсолютной точностью (напр., чтобы в клетке всегда было ровно 32 молекулы данного белка. Будет получаться то 31, до 34).

Поэтому даже генетически идентичные организмы, выращенные в одинаковых условиях, будут разными (а тот факт, что на деле они часто получаются весьма похожими – это **нетривиальный** факт, требующий объяснений!)

Фенотип определяется не только генами и средой, но и «случайным шумом»



Покадровая съемка индивидуальных клеток *E. coli*

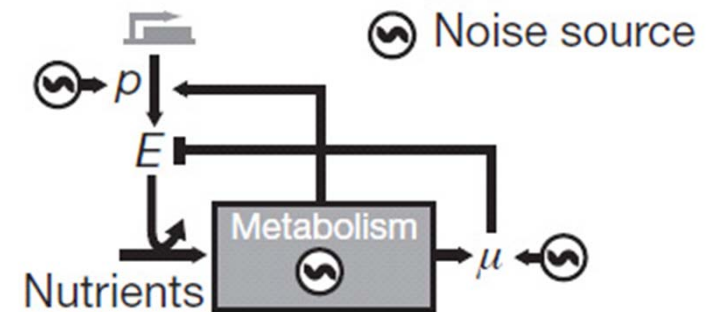
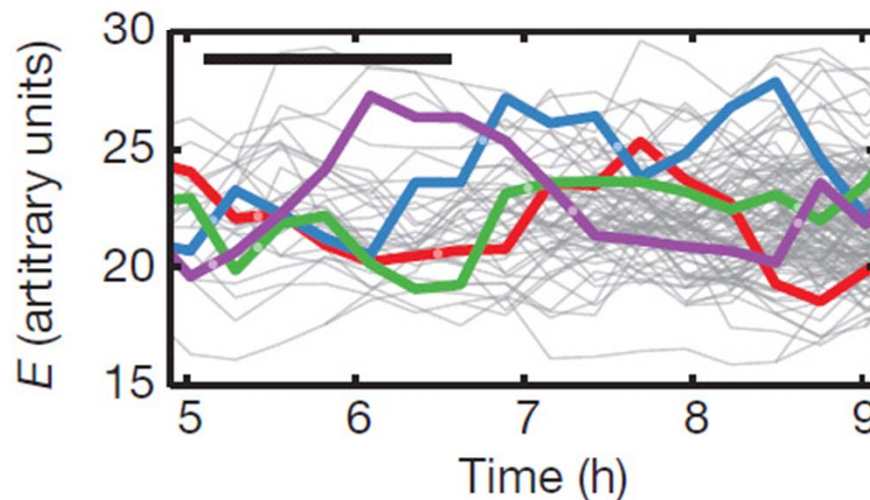
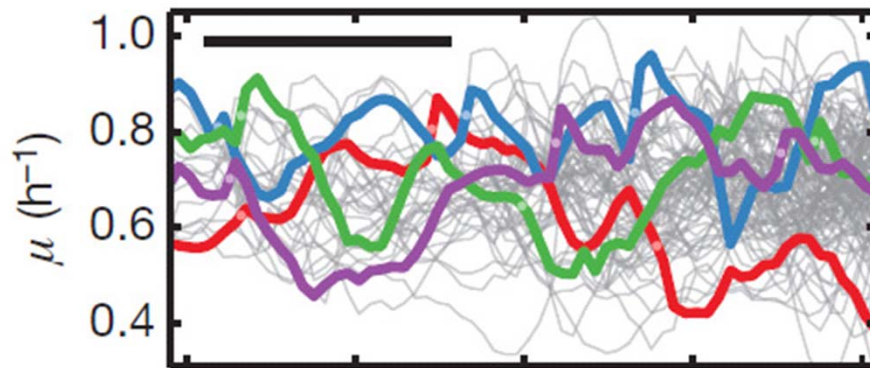


Схема генерации и передачи случайного шума в изученной системе. p — уровень экспрессии генов катаболических ферментов, E — концентрация ферментов, μ — скорость роста клетки. Положительные связи (направления передачи шума) показаны *стрелками*, отрицательные — *тупичками*.

Хаотические колебания мгновенной скорости роста клеток (μ , вверху) и концентрации ферментов катаболизма лактозы (E , внизу).

Kiviet et al., 2014. Stochasticity of metabolism and growth at the single-cell level // Nature. V. 514. P. 376–379.

Формы изменчивости

- **Наследственная** (ее можно подразделить на мутационную и комбинативную)
- **Средовая** (в том числе адаптивные модификации, способность к которым – эволюционно обусловленная адаптация, подверженная наследственной изменчивости)
- **Стохастическая** («случайный шум и помехи», устойчивость к которым – эволюционно обусловленный признак, подверженный наследственной изменчивости)

Контрольный вопрос по лекции 1

Реакция Бутлерова: «размножение молекул сахаров»

Водный раствор формальдегида (CH_2O) с добавлением $\text{Ca}(\text{OH})_2$ или $\text{Mg}(\text{OH})_2$ при небольшом нагревании превращается в сложную смесь различных сахаров. Реакция катализируется собственными продуктами, однако состав смеси практически не зависит от того, какие именно сахара ее катализируют.

Какие из свойств репликатора имеются в этой системе, а какие отсутствуют? Чего ей недостает, чтобы эволюционировать по Дарвину?

Чтобы получить максимум пользы от лекций,
желательно хорошо понимать значение всех

ЭТИХ СЛОВ:

1. Аминокислоты
2. Белки
3. Генетический код
4. ДНК
5. Интроны
6. Клеточные рецепторы
7. Кроссинговер
8. Мейоз
9. Мембрана
10. Митоз
11. Митохондрии
12. Нуклеотиды
13. Пластиды
14. Прокариотическая клетка
15. Промотор
16. Репликация ДНК
17. Рибосомы
18. РНК
19. Сплайсинг
20. Транскрипционные факторы
21. Транскрипция
22. Трансляция
23. Ферменты
24. Хромосомы
25. Экзоны
26. Энхансер
27. Эукариотическая клетка

Факультатив «Современные проблемы эволюционной морфологии»



- Обсуждение современного состояния одной из наиболее быстро развивающихся областей биологии. В том числе новых открытий, информация о которых еще не успела войти ни в какие общие курсы.
- По возможности — охват разнообразного материала от палеонтологии до молекулярной биологии. В современной эволюционной науке все это неразрывно связано. Если у вас зоологические интересы — приходите, если вас привлекают молекулы и гены — приходите тем более.
- Посещение свободное. Приглашаются все желающие, но особенно студенты всех курсов биофака, начиная с 1-го.

Тема первого занятия — влияние молекулярно-генетических данных, полученных в последние два года, на представление о филогенетическом древе многоклеточных животных и о начале их эволюции.

Время и место первого занятия: **четверг 15 октября, 17.45, аудитория 573 (кафедра биологической эволюции, 5-й этаж).**

Контрольный вопрос по лекции 1

Реакция Бутлерова: «размножение молекул сахаров»

Водный раствор формальдегида (CH_2O) с добавлением $\text{Ca}(\text{OH})_2$ или $\text{Mg}(\text{OH})_2$ при небольшом нагревании превращается в сложную смесь различных сахаров. Реакция катализируется собственными продуктами, однако состав смеси практически не зависит от того, какие именно сахара ее катализируют.

Какие из свойств репликатора имеются в этой системе, а какие отсутствуют? Чего ей недостает, чтобы эволюционировать по Дарвину?

- *«размножения нет, т.к. необходима затравка»*
- *«размножение не совсем настоящее, т.к. необходим исходный набор реагентов»*
- *нет приспособленности, т.к. не к чему приспособливаться*
- *нет изменчивости*
- *нет «эффективности размножения» - ?*
- *есть насл., т.к. продукты - сахара*

Мутации и отбор.

- Мутация в самом широком смысле – любое изменение последовательности нуклеотидов в ДНК.
- Основные причины мутаций: 1) ошибки репликации: точечные замены, пропуски (делеции), вставки (инсерции); 2) активность мобильных элементов; 3) повреждения ДНК (химические мутагены, радиация, ультрафиолетовое излучение, спонтанное превращение нуклеотидов, например, Ц → У в результате спонтанного деаминирования) + ошибки репарации.

Неизбежность мутаций

- Причины:
- 1) **«экономическая»**: абсолютно надежные системы репликации и репарации были бы чрезмерно *дороги*: громоздки, потребляли бы слишком много энергии, тормозили бы репликацию и т.д. К тому же чем ниже темп мутагенеза, тем меньше вреда он приносит и тем слабее отбор на дальнейшее его снижение.
- 2) **«эволюционная»**: даже если бы природе удалось создать *дешевые* системы безошибочной репликации и репарации, организмы, которые никогда не мутируют, не смогли бы приспособливаться к меняющимся условиям и быстро проиграли бы в конкуренции организмам, которые иногда мутируют.

Естественный отбор и приспособленность

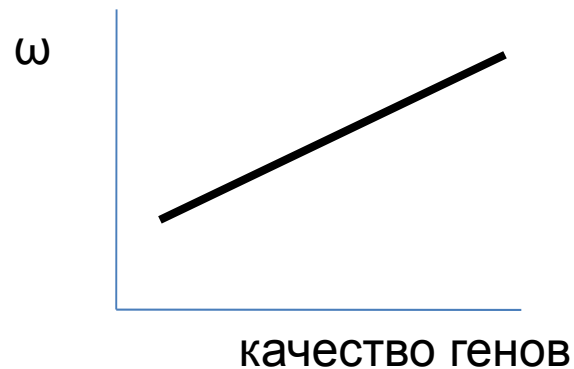
- **Ест. отбор** (=дифференциальное размножение) – зависимость эффективности размножения объекта от его индивидуальных свойств. «Е.о.» – метафора. Чтобы англ. джентльмены 19 века, любившие заниматься селекцией собак, голубей и лошадей, сразу поняли, о чем речь. Это не какой-то особый закон или фактор. Это просто констатация того факта, что свойства организма, в т.ч. наследственные, влияют на эффективность размножения. Из этого факта следует, что организмов с одними наследственными свойствами должно автоматически становиться больше, с другими – меньше.
- Эффективность размножения (по сравнению с конкурентами) = **«приспособленность»**. Когда приспособленность стали определять таким образом, формулировка «выживание наиболее приспособленных» стала тавтологичной.

- Ест. отбор – зависимость эффективности размножения («приспособленности») объекта от его индивидуальных свойств.
- **Эффективность ≠ скорость (плодовитость)!** Э.р. – это эффективность передачи репликатором своих копий в следующие поколения. Если произвести очень много потомков, но таких маленьких и слабых, что они все умрут и не оставят потомства – это низкая эффективность размножения (при высокой скорости).
- **абсолютная приспособленность:** ω_{abs} = число размножающихся особей с данным генотипом в данном поколении / число размножающихся особей с данным генотипом в предыдущем поколении. Или: плодовитость носителя данного генотипа \times вероятность потомка дожить до зрелости.
- **относительная:** ω_{rel} = среднее число выживших (доживших до зрелости) потомков носителя данного генотипа / среднее число выживших потомков носителя другого генотипа

Полезные и вредные мутации

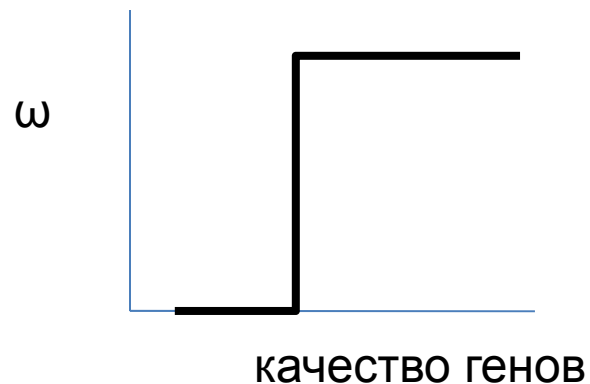
- Наследственные изменения (мутации), повышающие приспособленность, мы называем **полезными**, понижающие – **вредными**. Мутации, не влияющие на приспособленность – **нейтральные**.
- Слова «полезный» и «вредный» в эволюционной биологии по умолчанию используются именно в этом значении (определяются через приспособленность). Хотя не всегда, что приводит к путанице. Одна из проблем в том, что «качество генов» не всегда связано с приспособленностью простой монотонной зависимостью. Особенно при острой внутривидовой конкуренции (когда выживает не тот, у кого хорошие гены, а тот, чьи гены лучше, чем у других особей в популяции).

«качество генов» может транслироваться в приспособленность по-разному



Такая ситуация в эволюционных моделях обычно предполагается по умолчанию.

Пример: Для зайца вероятность выжить (и оставить потомство) прямо пропорциональна скорости бега. Мутации, снижающие скорость бега, всегда вредны (снижают приспособленность).



Такая ситуация может наблюдаться при острой внутривидовой конкуренции, когда шансы выжить и размножиться определяются не абсолютным «качеством генов», а относительным, т.е. тем, насколько ваши гены лучше генов других особей в популяции.

Пример: хищники выедают 25% самых медленных зайцев, а все остальные зайцы выживают. Это называется **отсекающий отбор (truncation selection)**. В этом случае мутации, снижающие скорость бега, формально говоря, не будут вредными до тех пор, пока заяц остается в «верхних» 75%. Однако такие мутации все равно, как правило, называют «вредными».

Полезные и вредные мутации

- Вредные мутации, как правило, возникают гораздо чаще, чем полезные. *Почему?* «Принцип Анны Карениной».
- Приспособленность и благоприятность условий – стороны одной медали. Ухудшение условий идентично снижению приспособленности.

Иллюзия разумного дизайна и целенаправленности – неизбежное следствие работы е.о.

- Е.о. автоматически и неизбежно придает организмам такой вид (строение, поведение), *как будто* у них есть «цель» или «корыстный интерес»: как можно эффективнее размножиться, растиражировать свои гены.
- Возникает также иллюзия, что у самого е.о. есть «цель»: сделать организмы более приспособленными.
- На самом деле просто те организмы, которые в силу своих наследственных свойств размножаются эффективнее, размножаются эффективнее, вот их и становится больше. Т.о., мутации, повышающие эффективность размножения, автоматически распространяются – просто по определению.

Причинность и телеология

- Естественные науки (и научная картина мира вообще) основаны на принципе причинности.
- У любого события есть причины, которые находятся в прошлом (с оговоркой о квантовой неопределенности).
- Причина не может находиться в будущем (то, чего еще нет, что еще не произошло, не может влиять на то, что происходит сейчас).
- Телеологией называют попытки объяснить природные явления стремлением к какой-то цели (то есть причиной, находящейся в будущем).
- В научной картине мира нет места телеологии (это принимается за аксиому).
- Однако некоторые природные процессы (в т.ч. эволюция жизни) обладают направленностью, и поэтому выглядят так, *как будто* их направляет стремление к цели. Всегда нужно помнить, что это лишь иллюзия.

«Телеологический жаргон»



Говорим: «Палочники стали похожими на палочки, *чтобы* их не замечали хищники» (это телеология)

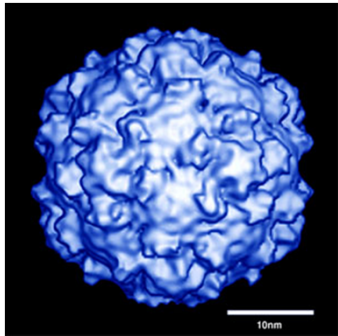
Подразумеваем: «Предки палочников, которые были больше похожи на палочки, реже поедались хищниками и оставляли больше потомства, поэтому случайные мутации, делающие их более похожими на палочки, постепенно накапливались в генофонде, а мутации, уменьшающие сходство, отсеивались» (это корректная научная формулировка)

Недальновидность отбора

- Е.о. (как и любой природный процесс, не управляемый разумом) принципиально не может заглядывать вперед. Если признак вреден сегодня, отбор будет его «отбраковывать».
- Вывод: если признак упорно сохраняется, значит, он, вероятно, приносит какую-то сиюминутную пользу, прямую или косвенную (напр., его исчезновение приведет к вредным побочным эффектам).
- В т.ч. такой признак, как высокий темп мутирования.

Пример, показывающий, что слишком низкий темп мутирования может быть вреден

Полиовирус (возбудитель полиомиелита)



- В норме скорость мутирования вируса – 1,9 мутаций на каждый акт репликации.
- В ходе адаптации к лекарству рибавирину (ускоряющему мутагенез за пределы допустимого) появились вирусы-мутанты со сверхточной РНК-полимеразой (0,3 мутации на каждый акт репликации в отсутствие рибавирина)
- Оказалось, что в отсутствие рибавирина такие вирусы почти не жизнеспособны. Низкая скорость мутирования не позволяет им:
а) быстро приспособливаться к различным лекарствам, как это делают «обычные» вирусы, б) проникать в мозг.
- Достаточно искусственно ускорить мутагенез у этих вирусов, чтобы они снова стали жизнеспособными.
- Доказано существование кооперации (взаимопомощи) вирусов с разными мутациями.

Marco Vignuzzi, Jeffrey K. Stone, Jamie J. Arnold, Craig E. Cameron & Raul Andino.
Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population // Nature. 2006. V. 439. P. 344-348.

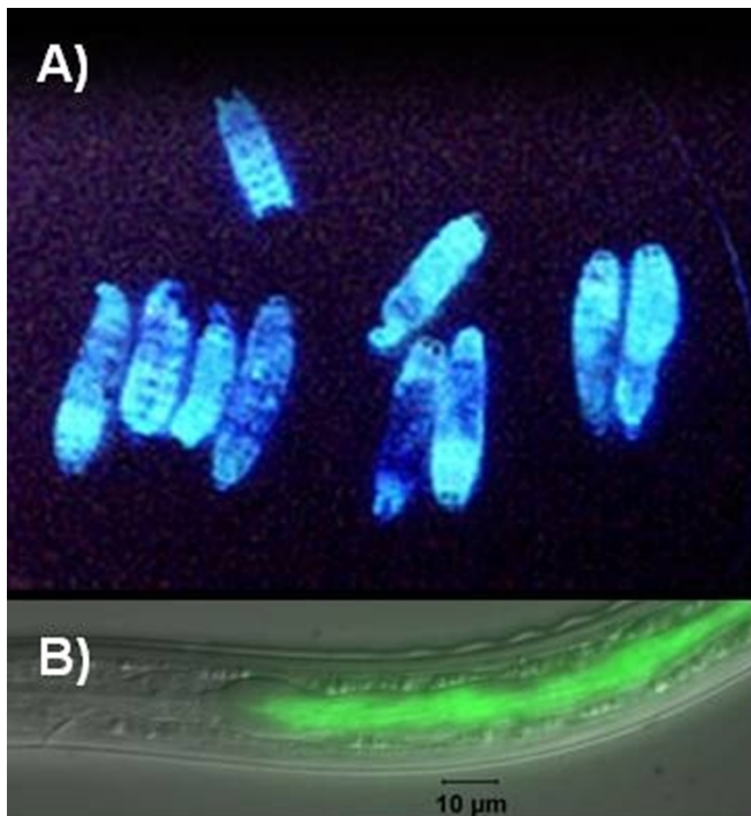
Главные выводы из этого исследования:

- Некоторые организмы потенциально вполне способны в ходе эволюции выработать более точную систему репликации и уменьшить темп мутагенеза,
- Однако они этого не делают (=отбор не поддерживает такие изменения), потому что низкий темп мутагенеза снижает приспособляемость и жизнеспособность всего сообщества организмов, находящихся в кооперативных отношениях друг с другом.

Еще примеры, показывающие, что ненулевой темп мутагенеза м.б. полезен в краткосрочной перспективе (а не только в долгосрочной)

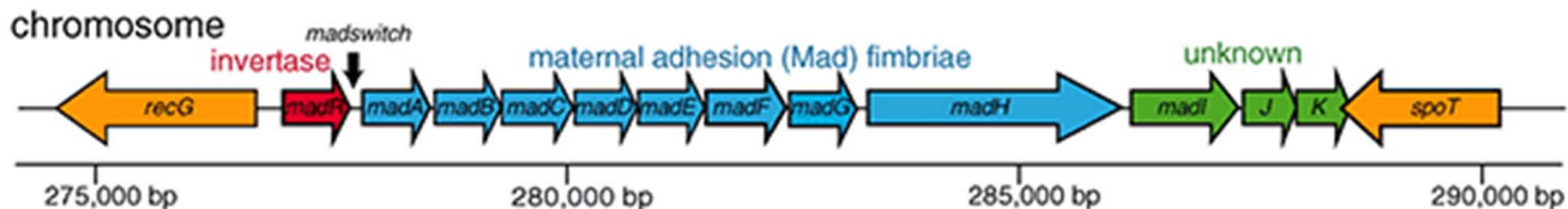
- **Stress-induced mutagenesis.** SOS-response у бактерий: включение генов склонных к ошибкам ДНК-полимераз при стрессе. DinB (Pol IV).
- В ряде случаев ускорение мутагенеза при стрессе выглядит просто как «неизбежная плата» за решение возникших проблем (если, напр., только «неточная» полимераза способна преодолеть поврежденный участок ДНК). Тогда ускорение мутагенеза – не самостоятельная адаптация, а побочный эффект. Но отбор в принципе может поддерживать и непосредственно ускорение мутагенеза при стрессе.

Бактерия превращается из симбионта в паразита, обратимо меняя свой геном



Photorhabdus: живет то в нематодах, то в насекомых. Переход – за счет инверсии промотора *madswitch*. Если промотор в положении «включено», бактерии производят в-ва, необх. для мирной жизни в теле червя. Разворот промотора («выкл.») лишает способности проникать в клетки червя, зато позволяет производить токсины, антибиотики и др. вещества, необходимые для совместной жизни бактерий и червей в теле убитого насекомого. Инверсия промотора: двумя ферментами — ДНК-инвертазами, происходит это случайно. Преобладание Р-форм в теле насекомого и М-форм в клетках червя объясняется отбором (Somvanshi et al., 2012)

Вверху: гусеницы бабочки *Galleria mellonella*, убитые светящейся бактерией *Photorhabdus luminescens*. Внизу: те же бактерии, мирно живущие в кишечнике нематоды *Heterorhabditis bacteriophora*.

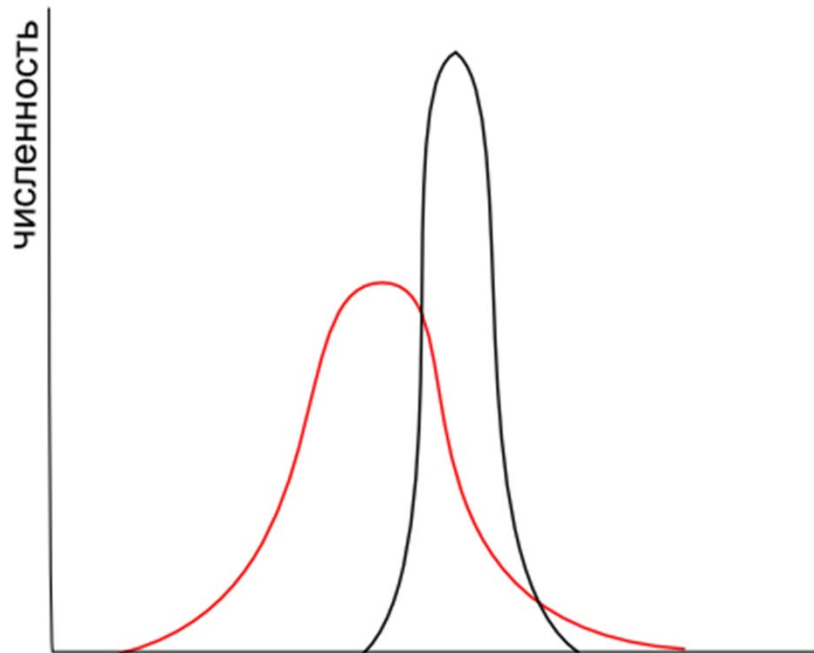


Ну а всё-таки,

как близорукий отбор может поддержать такой признак, как повышенный темп мутирования, если большинство мутаций – вредные, и, следовательно, потомство особей с данным признаком будет иметь в среднем меньшую приспособленность, чем потомство особей без этого признака???

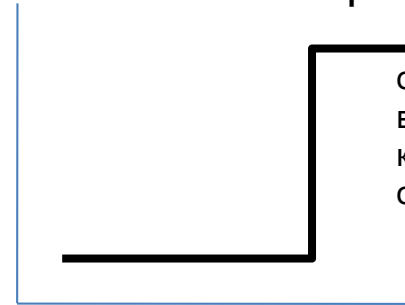
- хитрость в том, что приспособленность родителей определяется не приспособленностью (и числом) потомков вообще, а приспособленностью (и числом) **выживших** (прошедших фильтр отбора) потомков. А приспособленность выживших потомков как раз может оказаться выше у особей с повышенным темпом мутирования.

«качество генов» может транслироваться в приспособленность по-разному



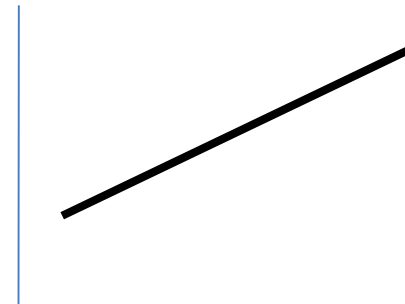
«качество генов» ПОТОМКОВ
(в первом поколении, до отбора)

ω



острая
внутривидовая
конкуренция:
отсекающий отбор

ω



слабая внутривидовая
конкуренция; в
эволюционных моделях
такая ситуация обычно
предполагается по
умолчанию

качество генов

Общее объяснение, почему при определенных условиях может быть выгодно (т.е. поддержано отбором) повышение изменчивости потомства даже ценой снижения среднего «качества генов» потомков.

Рост дисперсии «качества генов», даже несмотря на снижение среднего значения этого показателя, порождает некоторое число особо удачных генотипов. При определенных условиях (например, при отсекающем отборе, когда выживают только лучшие) именно они унаследуют мир – и гены, повышающие дисперсию качества генов, закрепятся в генофонде.

Мутации и отбор

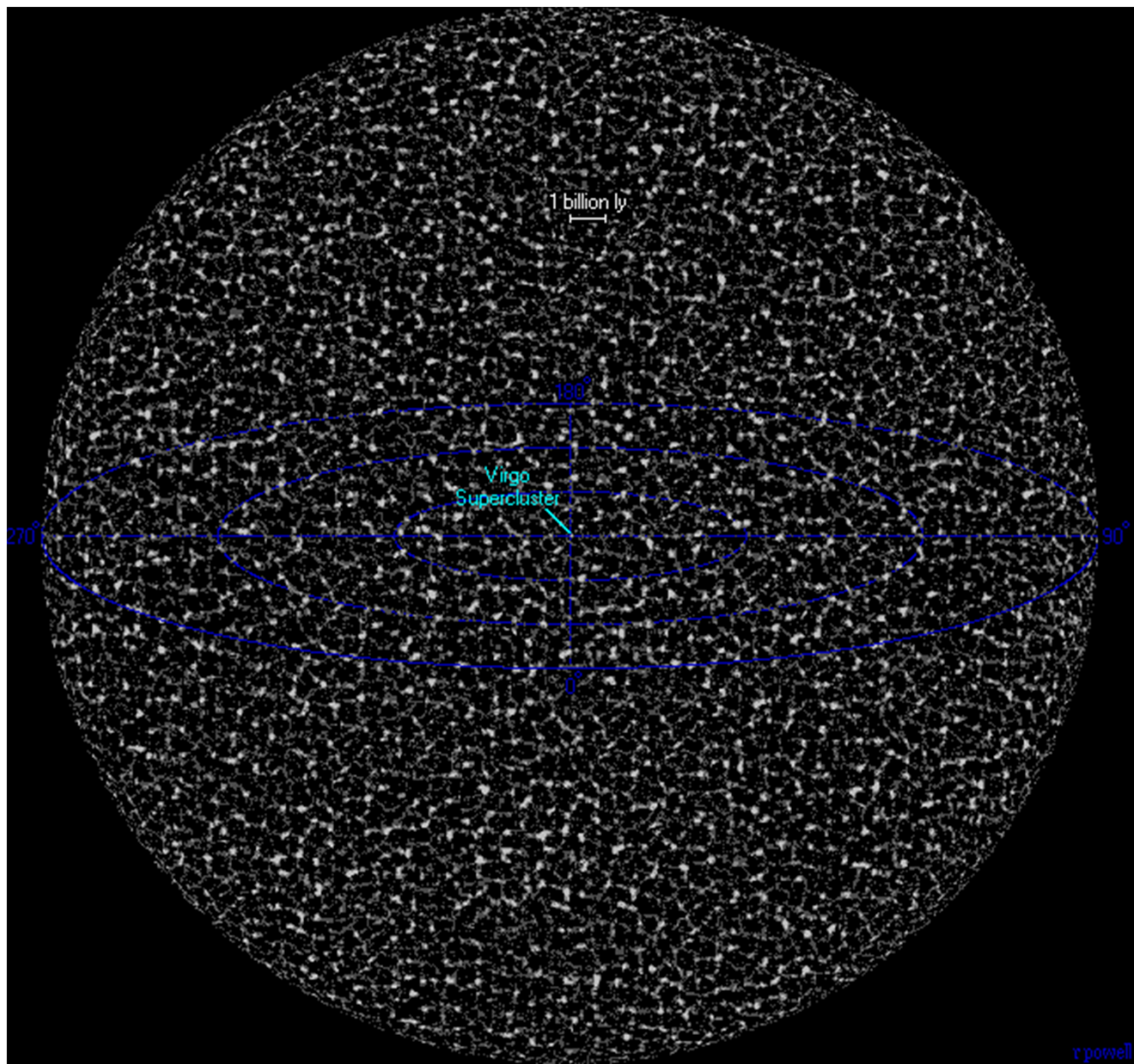
- Мутации неизбежны. Происходят постоянно. Приходится считаться (приспосабливаться).
- Вредные мутации, как правило, возникают намного чаще, чем полезные.
- Поэтому любая популяция находится под угрозой генетического вырождения.
- Главная защита от этой угрозы – естественный отбор.
- Отбор, отбраковывающий вредные мутации, называется **очищающим** или **отрицательным** (негативным).
- Отбор, поддерживающий полезные мутации, называется **положительным** (позитивным).

Чем эволюция отличается от случайного поиска?

Блуждания в пространстве последовательностей и марш-броски по ландшафту приспособленности.

«Белковая вселенная»

- Количество всех возможных белков невообразимо велико (20^n для белковых молекул длиной в n аминокислот; белок из 200 ак – считается небольшим). Множество всех возможных ак последовательностей можно представить как многомерное пространство.



«Белковая вселенная»

- Найти в этой громадной «белковой вселенной» нужную последовательность аминокислот методом случайного поиска – нереально.
- Креационисты делают из этого вывод о невозможности эволюции.



The chance that higher life forms might have emerged in this way is comparable with the chance that a tornado sweeping through a junk-yard might assemble a Boeing 747 from the materials therein.

(Fred Hoyle)

izquotes.com

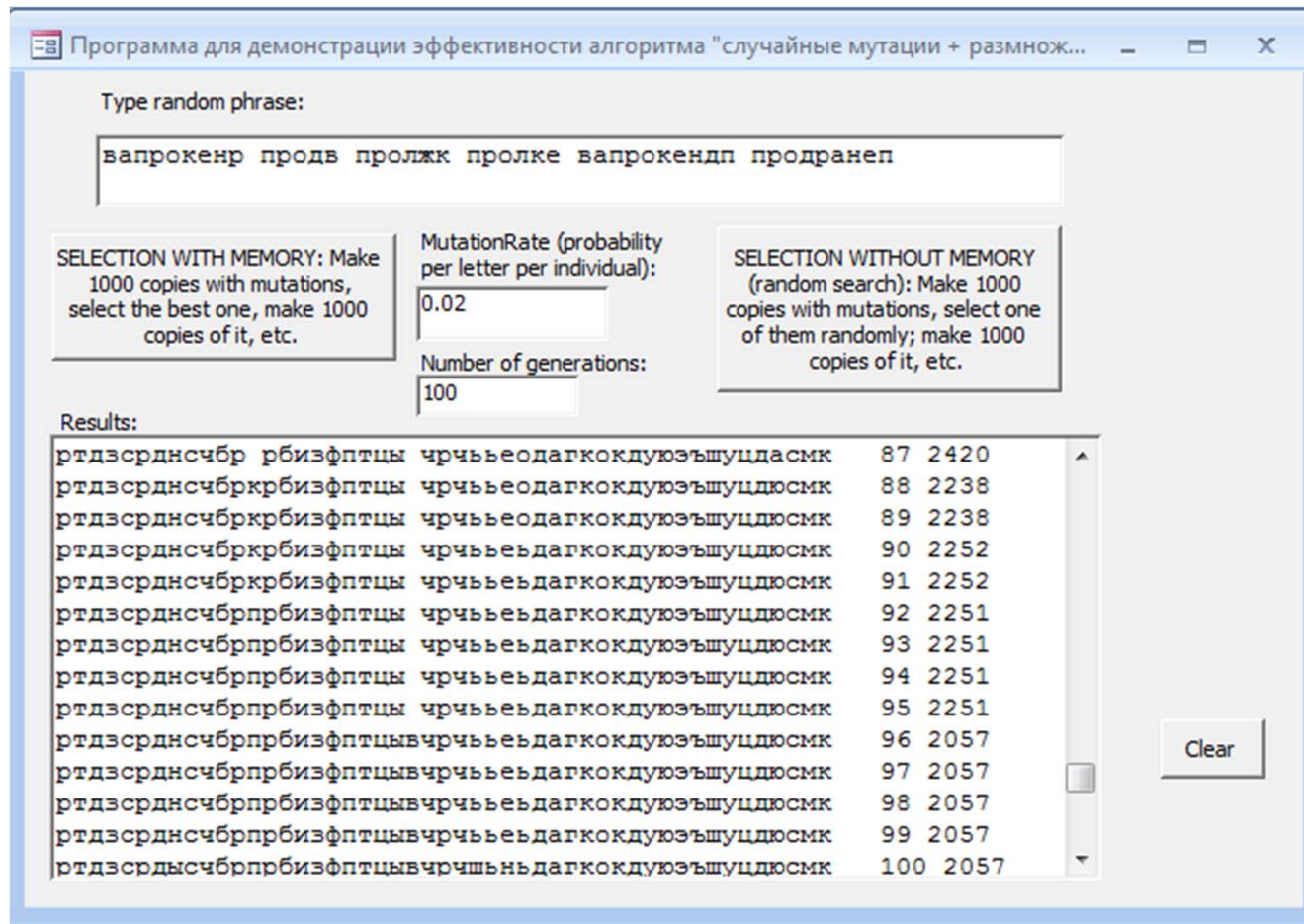


Две ошибки

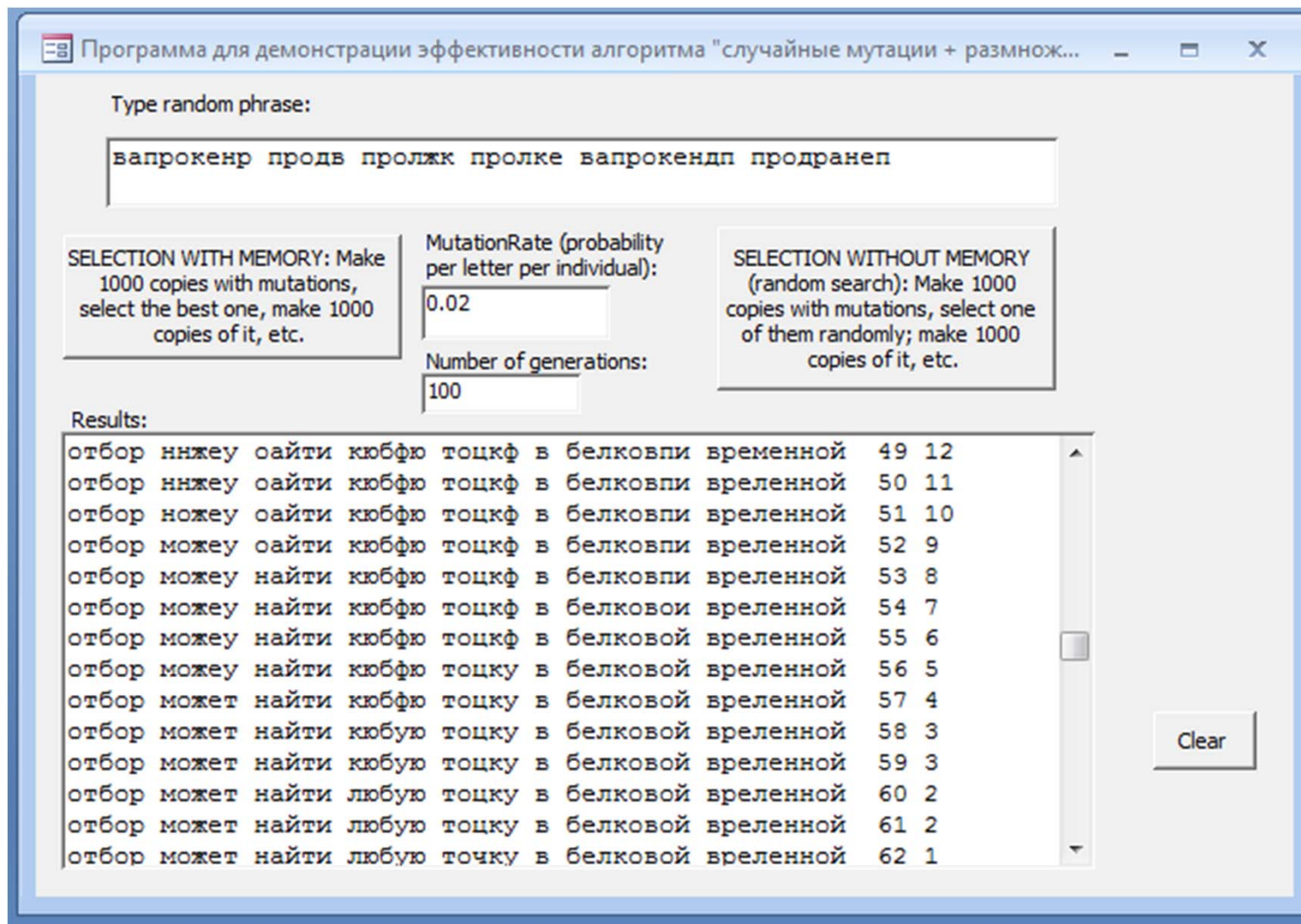
- 1) Не нужно искать конкретную последовательность, потому что одну и ту же функцию может выполнять огромное множество **разных** белковых молекул.
- 2) Эволюция - не случайный поиск. Случайны мутации, однако отбор – направленный процесс, прямая противоположность слепому случаю.

Компьютерная модель “Weasel program” (программы positive_selection.mdb и evol.exe)

- Демонстрация



1. случайный поиск – дело безнадежное



2. дарвиновский эволюционный механизм быстро приводит к оптимуму

Уроки компьютерной модели

- В отличие от алгоритма случайных блужданий, алгоритм «мутации + отбор» (избирательное размножение удачных вариаций) позволяет найти любую точку в белковой вселенной.
- Существует оптимальная скорость мутирования.
- Если скорость мутирования выше оптимума, эволюционирующая последовательность будет вечно блуждать на некотором расстоянии от «идеала». Расстояние зависит от соотношения темпов мутирования и эффективности отбора. Называется «*мутационный груз*» (*mutation load*).
- Если скорость мутирования ниже оптимума, эволюционирующая последовательность достигнет «идеала», но ей потребуется на это больше времени.

Манфред Эйген (р. 1927) показал, что для устойчивого воспроизводства репликатора необходима достаточно высокая точность репликации (не более 1-10 мутаций на геном за поколение, в зав. от параметров) (Eigen threshold). Но чтобы обеспечить такую точность, геном должен быть большим, а для большого генома нужна еще большая точность.

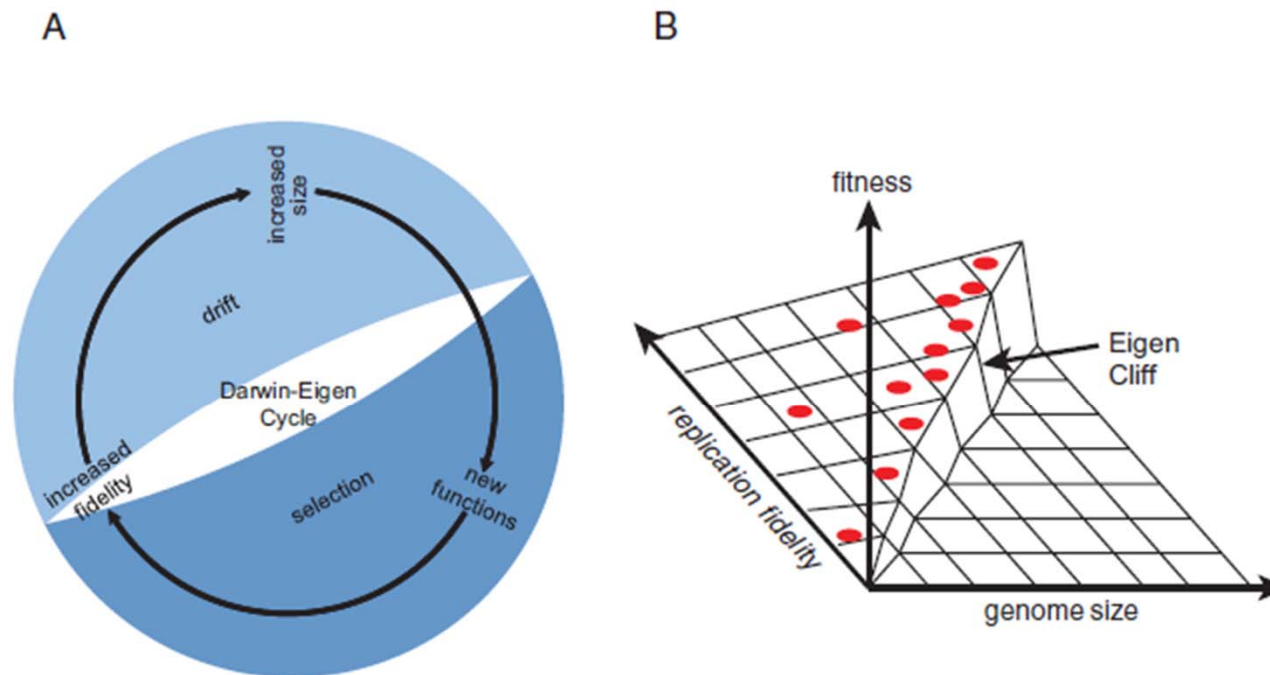
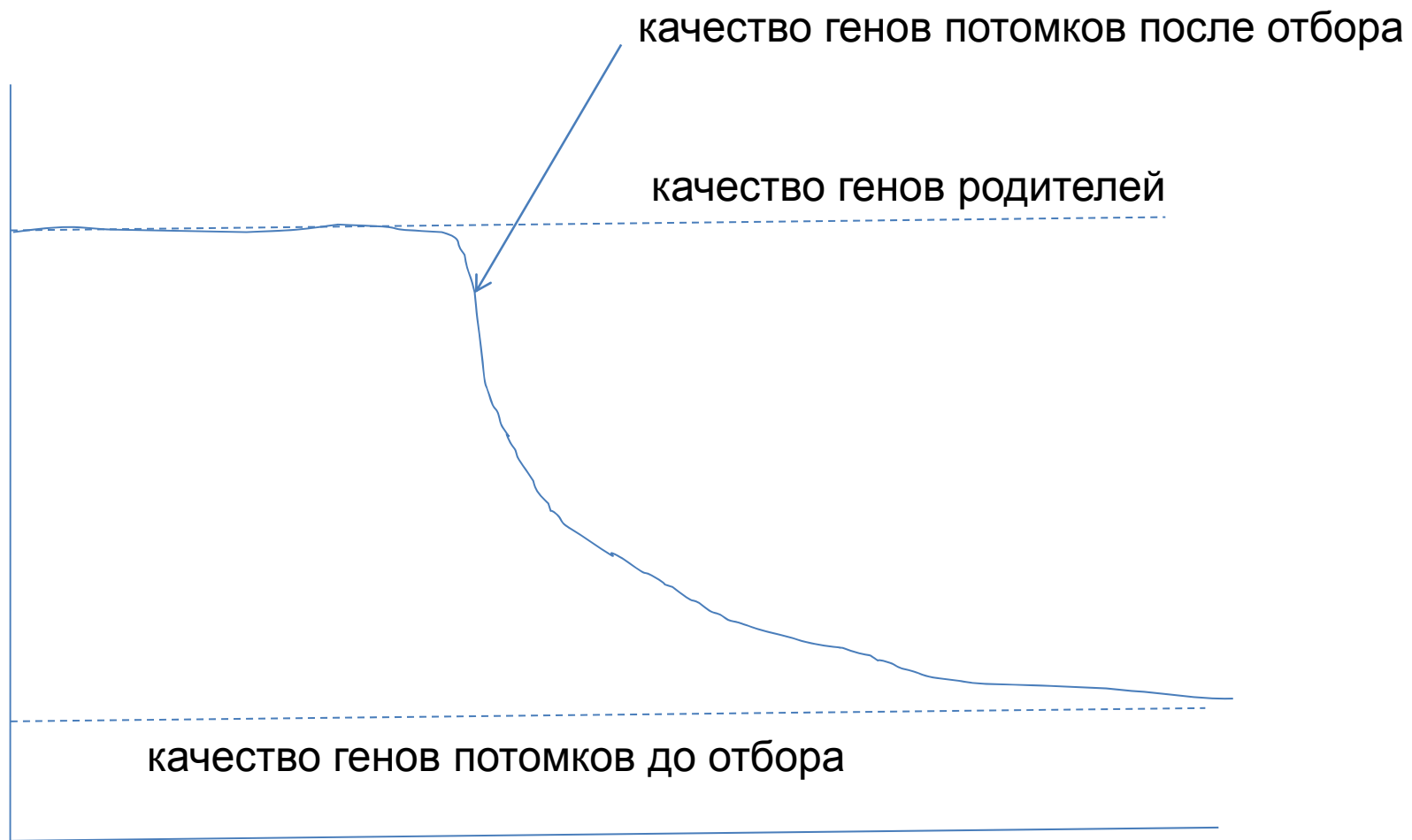


Figure 12-1 Replication fidelity and evolution: (A) The Darwin-Eigen cycle; (B) Evolution at the edge of the Eigen cliff.



U (число вредных мутаций на 1 геном за 1 поколение)

Скорость мутирования у разных организмов

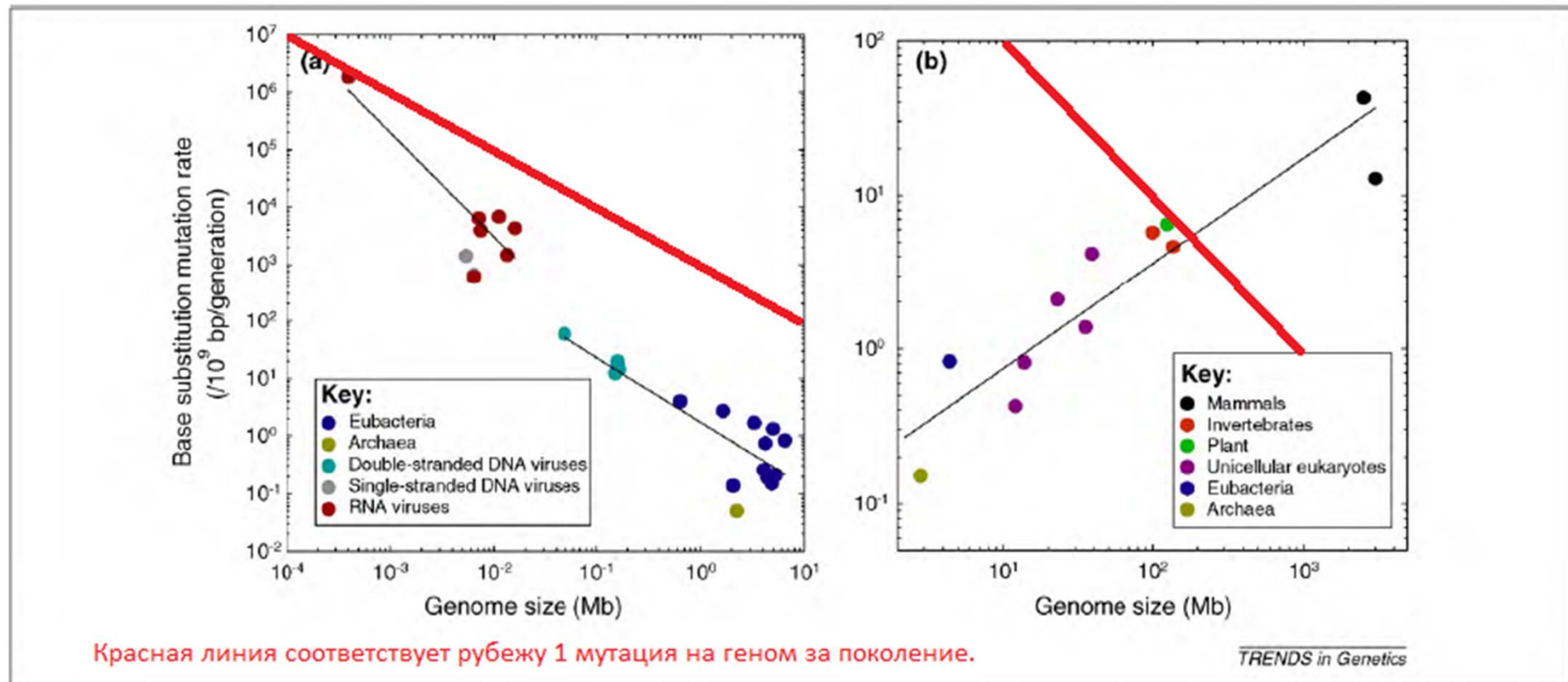
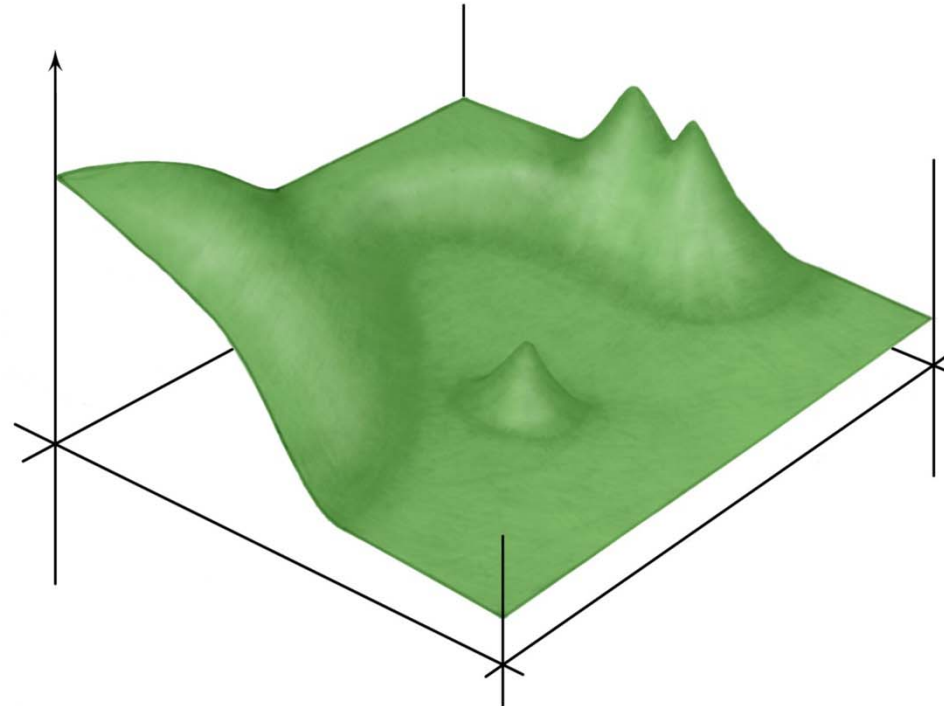


Figure 1. Scaling of base substitution rate per nucleotide site per generation with genome size. Each data point represents the average estimate for a separate taxon, although the results for most microbes are based on just one or a few reporter constructs (and hence have high sampling error), whereas those for most multicellular taxa are based on very large data sets (in several cases, whole genome sequences). (a) For non-eukaryotes, two separate regressions are provided, one for RNA viruses alone, and one for the pooled data from dsDNA viruses, eubacteria, and archaea. The respective regressions of the \log_{10} plotted mutation rates are $-0.17 - 1.83\log_{10}(G)$ and $0.24 - 1.12\log_{10}(G)$, with G denoting the genome size in megabases, and $r^2 = 0.78$ and 0.72 , respectively. (b) The regression for cellular organisms is $-0.81 + 0.68\log_{10}(G)$, with $r^2 = 0.80$. Here the results for various eubacteria (excluding *Buchnera*, which has an unusually small genome) are averaged into a single point. The pattern is quite similar if prokaryotes are excluded (slope = 0.59 and $r^2 = 0.83$).

Чего мы не учли в компьютерной модели?

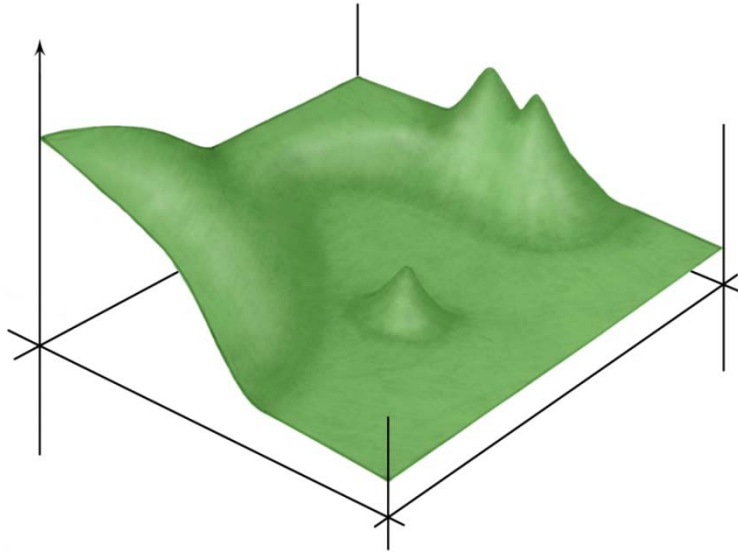
- **Необходимое условие:** поиск должен начинаться из такой области «вселенной», в которой уже чувствуется «притяжение» данного оптимума приспособленности (т.е. функция, для выполнения которой лучше всего подходит данная «идеальная» последовательность, должна хоть чуть-чуть выполняться всеми белками, находящимися в этой области). В пределах этой области приближение к «идеалу» поддерживается отбором, удаление – карается.
- В модели также предполагалось, что польза всех мутаций аддитивна (не зависит от того, какие мутации закрепились ранее), поэтому их можно приобретать в любом порядке. Иными словами, мы моделировали ситуацию полного отсутствия эпистаза. В реальности это далеко не всегда так.

Адаптивный ландшафт (= ландшафт приспособленности, fitness landscape)

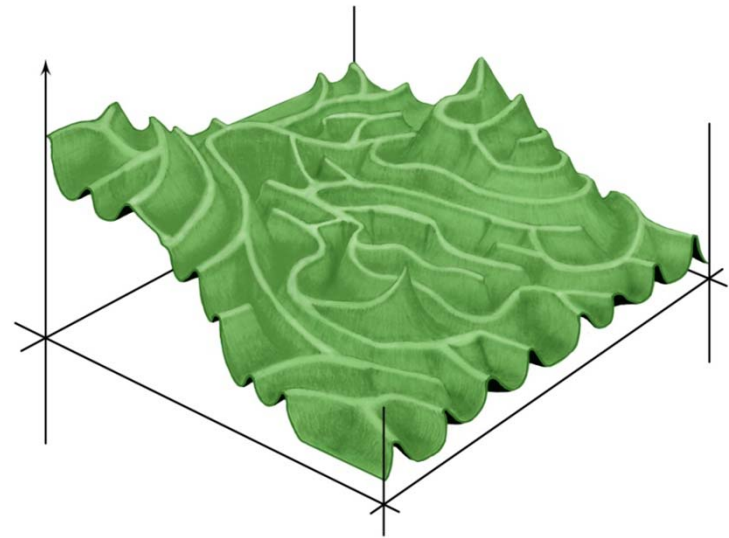


- Два горизонтальных измерения символизируют многомерное пространство последовательностей.
- Вертикальное измерение – приспособленность.
- Естественный отбор может двигать эволюционирующую последовательность только вверх.
- «Ловушки локальных оптимумов»
- Кроме отбора, есть еще дрейф – тот самый «случайный поиск». Дрейф позволяет двигаться вбок и даже вниз.

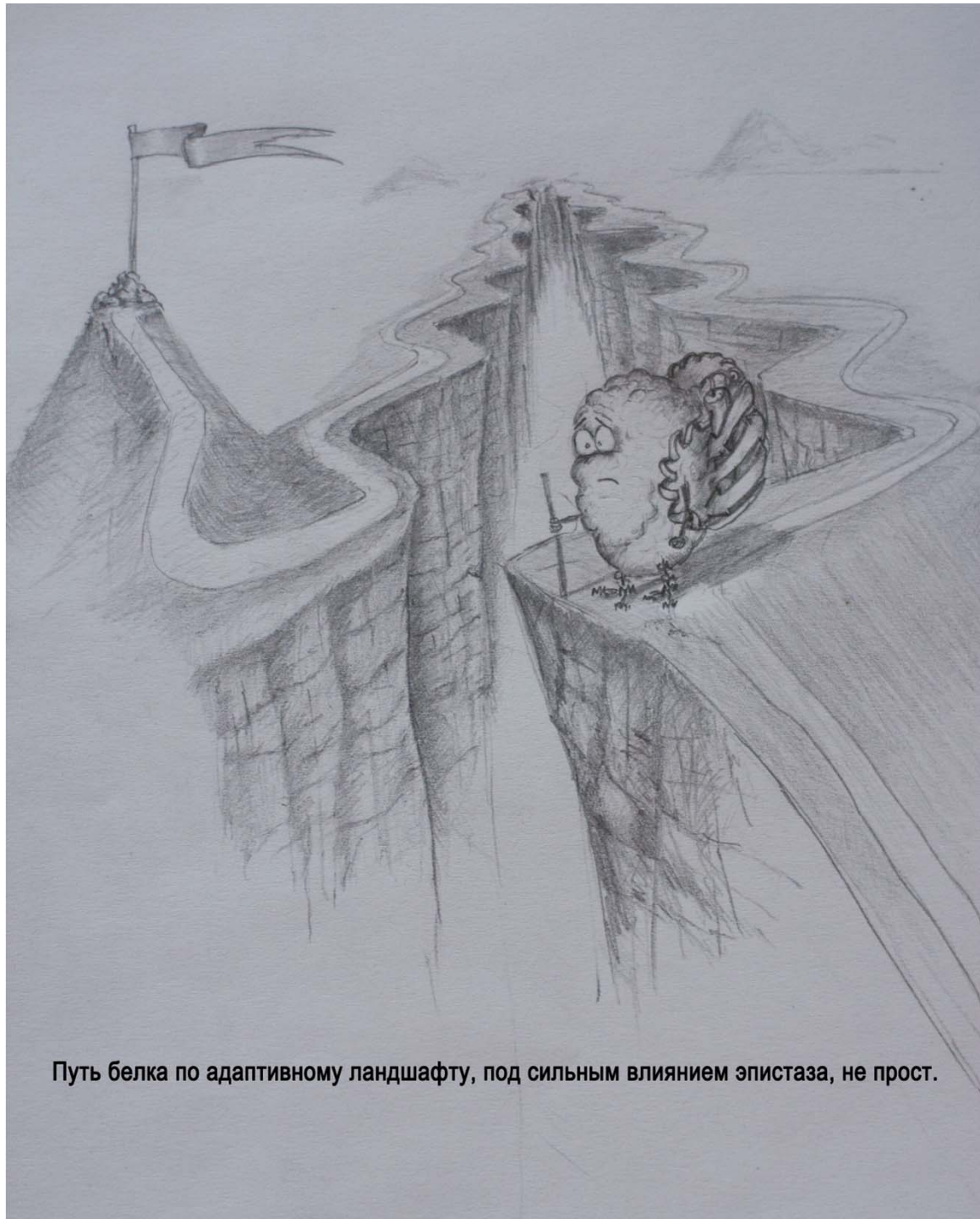
«Простота» ландшафта приспособленности зависит от эпистаза – взаимодействий между локусами (т.е. между мутациями, возникающими в разных участках ДНК)



Если эпистаза нет, то полезность мутаций не зависит от контекста (от того, какие мутации зафиксировались раньше). В этом случае ландшафт – легкопроходимый. Всё равно, с какой стороны и по какой траектории взбираться на данный пик. Итог предсказуем, путь – нет.



При сильном эпистазе мутации, закрепившиеся ранее, влияют на полезность последующих. В этом случае ландшафт – труднопроходимый, а пути эволюции в значительной мере предопределены.



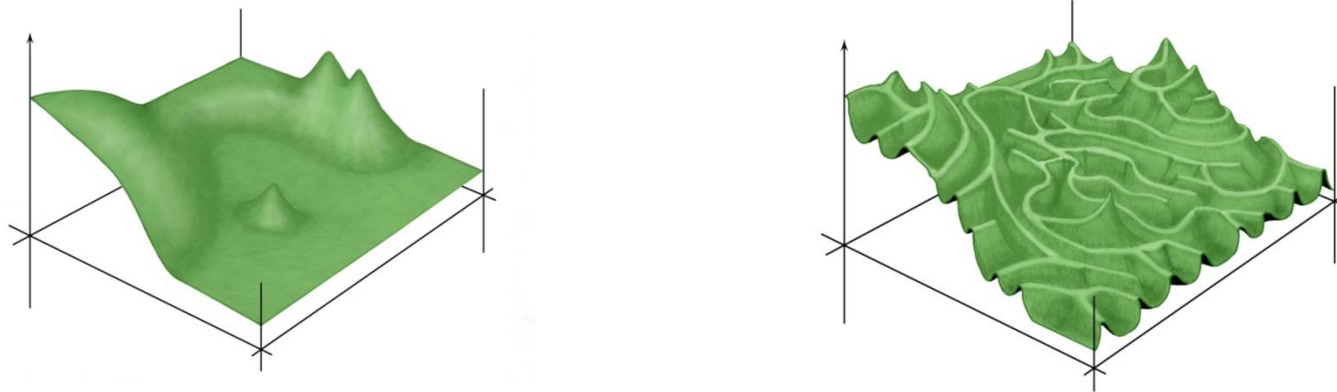
Путь белка по адаптивному ландшафту, под сильным влиянием эпистаза, не прост.

(с) А.А.Томиленко

Контрольный вопрос

- Часть популяции попала из своей естественной среды обитания в другую, отличающуюся, стабильную среду. **Общий** темп мутагенеза при этом не изменился. Как вы думаете, что произойдет с темпом **полезного** мутагенеза (изменится ли частота возникновения мутаций, повышающих приспособленность?) Почему?

Пример того, как эпистаз «канализирует» эволюцию



Адаптация бактерий к цефотаксиму. Ген бета-лактамазы, 5 мутаций. Устойчивость $>$ в 100000 раз. Но это эффект всех 5 мутаций вместе. Одновременное появление невероятно.

Белок должен пройти 4 промежуточных состояния. Если хоть одно – хуже предыдущего, путь закрыт. Всего есть $5! = 120$ траекторий и 30 промежуточных состояний.

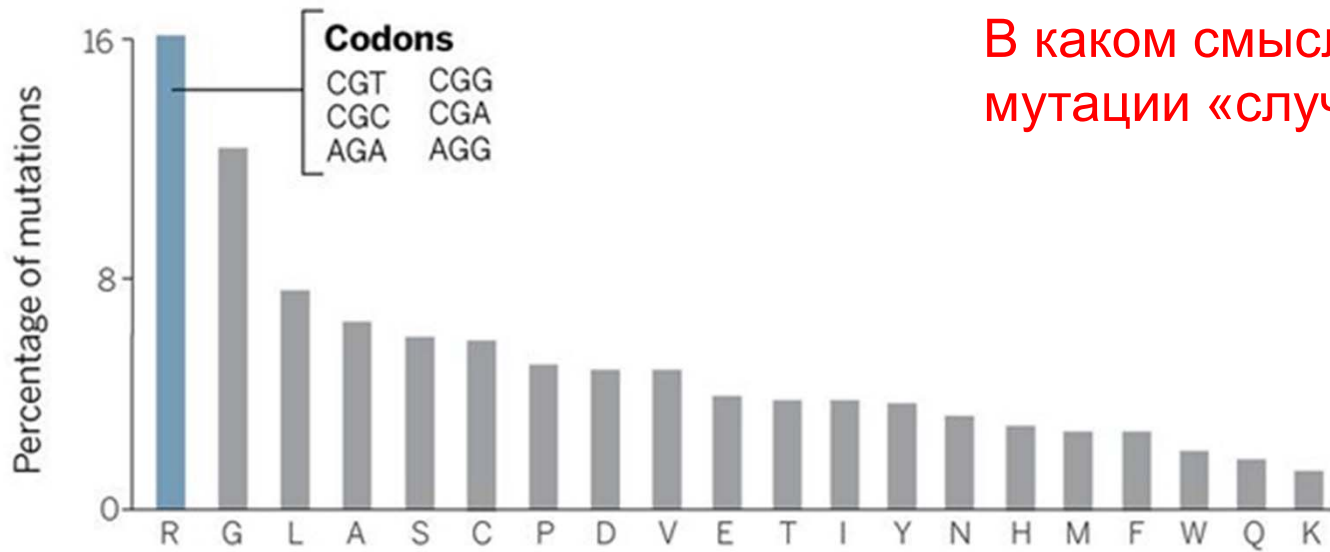
Сконструировали все 30 промежуточных вариантов гена, ввели в *E. coli* и измерили устойчивость. Совокупный эффект 2-4 мутаций не похож на сумму их эффектов (сильный эпистаз).

Например, одна мутация снижает устойчивость (гидролиз цефотаксима медленнее), но повышает стабильность фермента. Другая ускоряет гидролиз, но снижает стабильность. Двойной мутант – резко повышенная устойчивость. Первая мутация может быть зафиксирована лишь после второй.

Из 120 путей 102 закрыты, т.к. требуют временного снижения приспособленности. Наиболее вероятны 2.

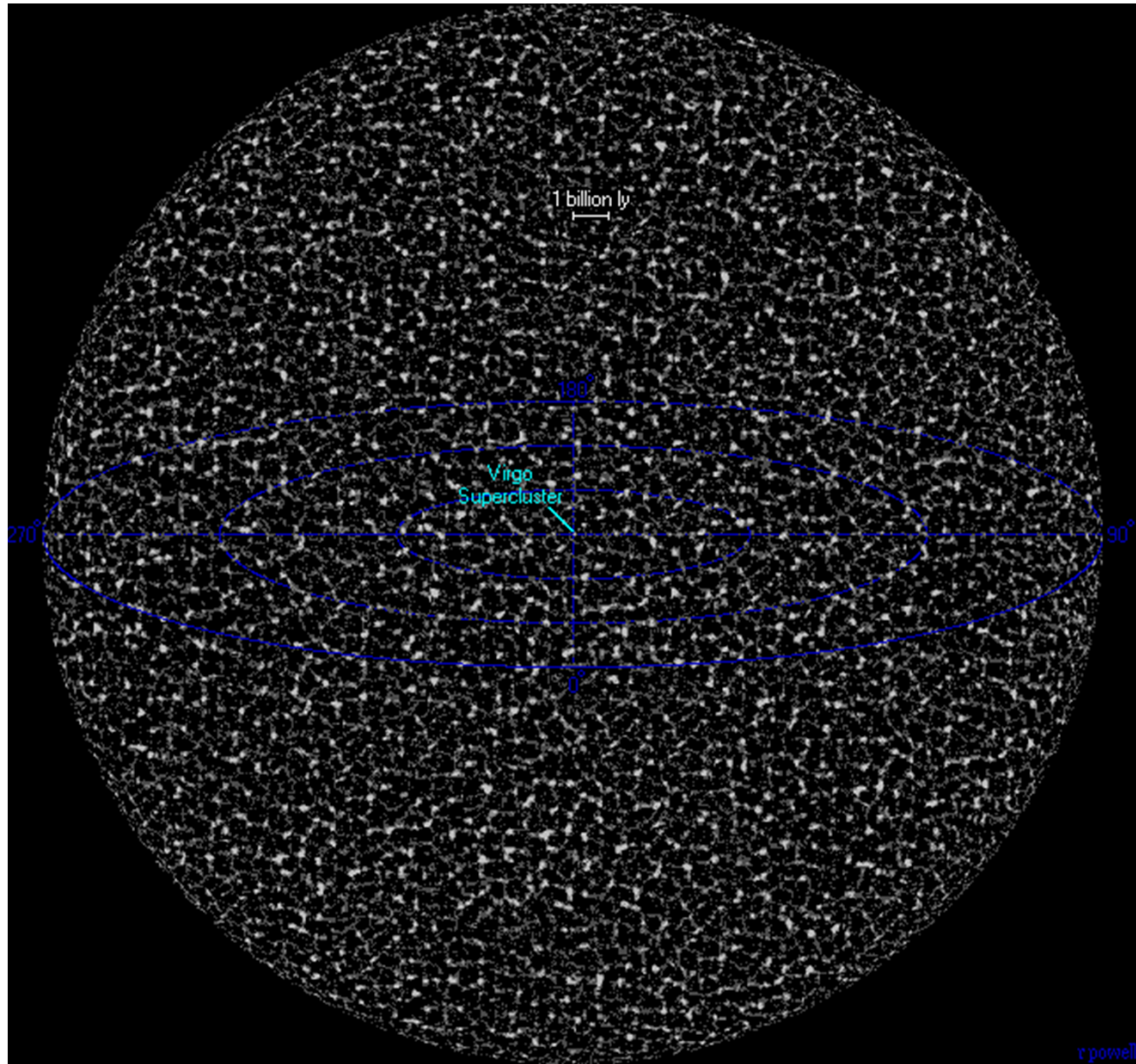
Если это общее правило, то молекулярной эволюции действительно свойственна высокая повторяемость

D.M.Weinreich, N.F.Delaney, M.A.DePristo, D.L.Hartl. Darwinian Evolution Can Follow Only Very Few Mutational Paths to Fitter Proteins // Science. 2006. V. 312. P. 111-114.



В каком смысле
мутации «случайны»?

Нуклеотид					
1-й	2-й				3-й
	У	Ц	А	Г	
У	УУУ } Фенилаланин УУЦ } УУА } Лейцин УУГ }	УЦУ } УЦЦ } Серин УЦА } УЦГ }	УАУ } Тирозин УАЦ } УАА } стоп-кодона УАГ }	УГУ } Цистеин УГЦ } УГА } стоп-кодон УГГ } Триптофан	У Ц А Г
Ц	ЦУУ } ЦУЦ } Лейцин ЦУА } ЦУГ }	ЦЦУ } ЦЦЦ } Пролин ЦЦА } ЦЦГ }	ЦАУ } Гистидин ЦАЦ } ЦАА } Глютамин ЦАГ }	ЦГУ } ЦГЦ } Аргинин ЦГА } ЦГГ }	У Ц А Г
А	АУУ } АУЦ } Изолейцин АУА } АУГ } Метионин старт-кодон	АЦУ } АЦЦ } Треонин АЦА } АЦГ }	ААУ } ААЦ } Аспарагин ААА } ААГ } Лизин	АГУ } АГЦ } Серин АГА } АГГ } Аргинин	У Ц А Г
Г	ГУУ } ГУЦ } Валин ГУА } ГУГ }	ГЦУ } ГЦЦ } Аланин ГЦА } ГЦГ }	ГАУ } Аспарагиновая кислота ГАЦ } ГАА } Глутаминовая кислота ГАГ }	ГГУ } ГГЦ } Глицин ГГА } ГГГ }	У Ц А Г



Много ли света в белковой вселенной? (= легко ли наткнуться на подножие какой-нибудь горы, случайно блуждая по ландшафту приспособленности?)

Два аргумента в пользу того, что в «белковой вселенной» много света

- 1) Синтез случайных коротких пептидов позволяет получить молекулы с разнообразными «интересными» свойствами (связывание лигандов, катализ, самосборка структур и др.) Эффективность таких «микроферментов» мала, но это неважно: достаточно попасть на самый краешек «области света» (подножия горы), а е.о. доведет функцию до совершенства.
- 2) Большинство функциональных белков допускают огромную вариабельность своей аминокислотной последовательности. В этом можно убедиться, сравнив белки с одинаковой функцией, взятые у разных организмов.

Белки: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/>

BLAST: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>

Цитохром С. Человек / Корова (по 105 аминокислот)

```
>lcl|10913 unnamed protein product
Length=105
```

```
Score = 197 bits (502), Expect = 2e-56, Method: Compositional matrix adjust.
Identities = 95/105 (90%), Positives = 99/105 (94%), Gaps = 0/105 (0%)
```

```
Query 1 MGDVEKGKKIFIMKCSQCHTVEKGGKHKKTGPNLHGLFGRKTGQAPGYSYTAANKNKGIIW 60
        MGDVEKGKKIF+ KC+QCHTVEKGGKHKKTGPNLHGLFGRKTGQAPG+SYT ANKNKGI W
Sbjct 1 MGDVEKGKKIFVQKCAQCHTVEKGGKHKKTGPNLHGLFGRKTGQAPGFSYTDANKNKGITW 60

Query 61 GEDTLMEYLENPKKYIPGTKMIFVGIKKKEERADLIAYLKATNE 105
        GE+TLMEYLENPKKYIPGTKMIF GIKKK ER DLIAYLKATNE
Sbjct 61 GEETLMEYLENPKKYIPGTKMIFAGIKKKGEREDLIAYLKATNE 105
```

Цитохром С. Растение Arabidopsis / Человек

```
>lcl|17281 unnamed protein product
Length=105
```

```
Score = 145 bits (367), Expect = 1e-40, Method: Compositional matrix adjust.
Identities = 66/102 (65%), Positives = 82/102 (80%), Gaps = 0/102 (0%)
```

```
Query 10 GNAKAGEKIFRTKCAQCHTVEAGAGHKQGPNLNGLFGRQSGTTAGYSYSAANKNKAVEWE 69
        G+ + G+KIF KC+QCHTVE G HK GPNL+GLFGR++G GYSY+AANKNK + W
Sbjct 2 GDVEKGKKIFIMKCSQCHTVEKGGKHKKTGPNLHGLFGRKTGQAPGYSYTAANKNKGIIWG 61

Query 70 EKALYDYLLNPKKYIPGTKMVFPGLKKPQDRADLIAYLKEST 111
        E L +YL NPKKYIPGTKM+F G+KK ++RADLIAYLK++T
Sbjct 62 EDTLMEYLENPKKYIPGTKMIFVGIKKKEERADLIAYLKAT 103
```


Цитохром С. Бактерия Desulfovibrio / Человек

Desulfovibrio: 545 аминокислот

```
1  mrngrtllrw agvlaataii gvggfwsqgt tkalpegpge kradlieiga merfgkldlp
61  kvafrrhdqht tavgmgkdc aachkskdgk mslkfmrldd nsaaelkeiy hancigchtd
121 lakagkktgp qdgecrschn pkpsaasswk eigfdkslhy rhvaskaikp vgdpqkncga
181 chhvydeask klvvgknked scrachgekp vdkrpaldta ahtacischm dvaktkaetg
241 pvncagchap eaqakfkvvr evprldrgqp daalilpvpq kdapremkgt mkpvafdhka
301 heakandcrt chhvridtct achtvngtad skfvqlekam hqpdsmrscv gchntrvqqp
361 tcagchgfik ptksdaqcgv chvaapgfd aqveagalln lkaeqrsqva asmlsarpqp
421 kgtfdlndip ekvvigsiak eyqpsefphr kivktliagi gedklaatfh iekgtlcqgc
481 hhnspaslt ppcaschgkp fdadrgdrpg lkaayhqqcm gchdrmkiek pantacvdch
541 kerak
```

Номо: 105 аминокислот

```
1  mgdvekgkki fimkcsqcht vekggkhktg pnhglfgrk tgqapgysyt aanknkgiiw
61  gedtlmeyle npkkyipgtk mifvgikkke eradliaylk katne
```


Цитохром С. Бактерия Desulfovibrio / Человек

Score = 23.1 bits (48), Expect = 0.005, Method: Composition-based stats.
Identities = 13/25 (52%), Positives = 16/25 (64%), Gaps = 2/25 (8%)

```
Query 107 KEIYHANCIGCHTDLAKAGK-KTGP 130
          K+I+ C CHT + K GK KTGP
Sbjct 8 KKIFIMKCSQCHT-VEKGGKHKHTGP 31
```

Score = 17.7 bits (34), Expect = 0.19, Method: Composition-based stats.
Identities = 7/17 (41%), Positives = 8/17 (47%), Gaps = 0/17 (0%)

```
Query 225 CISCHMDVAKTKAETGP 241
          C CH K +TGP
Sbjct 15 CSQCHTVEKGGKHKHTGP 31
```

Score = 16.5 bits (31), Expect = 0.44, Method: Composition-based stats.
Identities = 4/6 (67%), Positives = 5/6 (83%), Gaps = 0/6 (0%)

```
Query 492 KCASCH 497
          KC+ CH
Sbjct 14 KCSQCH 19
```

Score = 16.2 bits (30), Expect = 0.66, Method: Composition-based stats.
Identities = 6/7 (86%), Positives = 7/7 (100%), Gaps = 0/7 (0%)

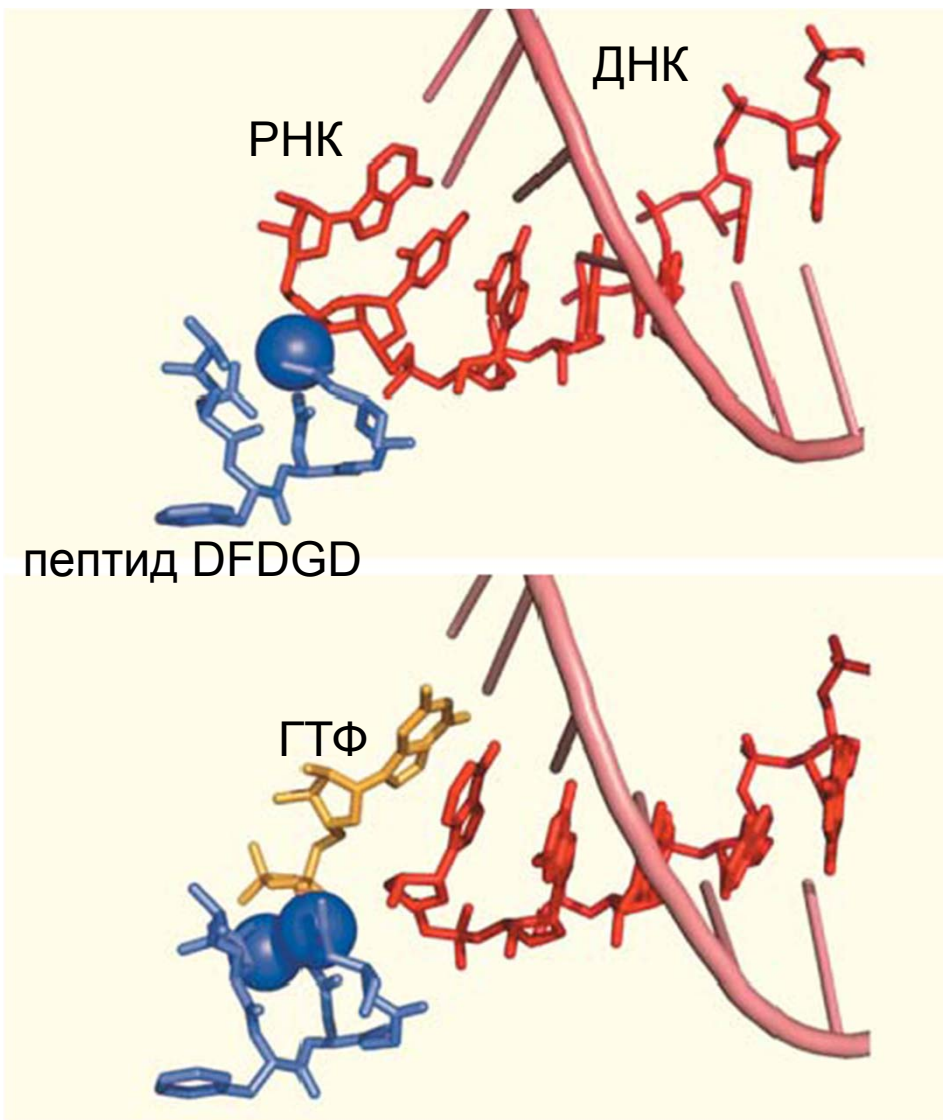
```
Query 40 EKRADLI 46
          E+RADLI
Sbjct 90 EERADLI 96
```

Score = 15.4 bits (28), Expect = 1.1, Method: Composition-based stats.
Identities = 6/18 (33%), Positives = 8/18 (44%), Gaps = 0/18 (0%)

```
Query 506 GDRPGLKAAYHQQCMGCH 523
          GD K + +C CH
Sbjct 2 GDVEKGGKIFIMKCSQCH 19
```

ВЫВОД: Чтобы быть функциональным цитохромом С, белку не обязательно иметь какую-то строго определенную последовательность. Достаточно иметь небольшой (и довольно расплывчатый, нестрогий) аминокислотный **«МОТИВ»**, определяющий структуру **активного центра** белка.

Внутри сверхгромадной белковой вселенной существует меньшая, но все равно громадная область, соответствующая функциональным цитохромам С.

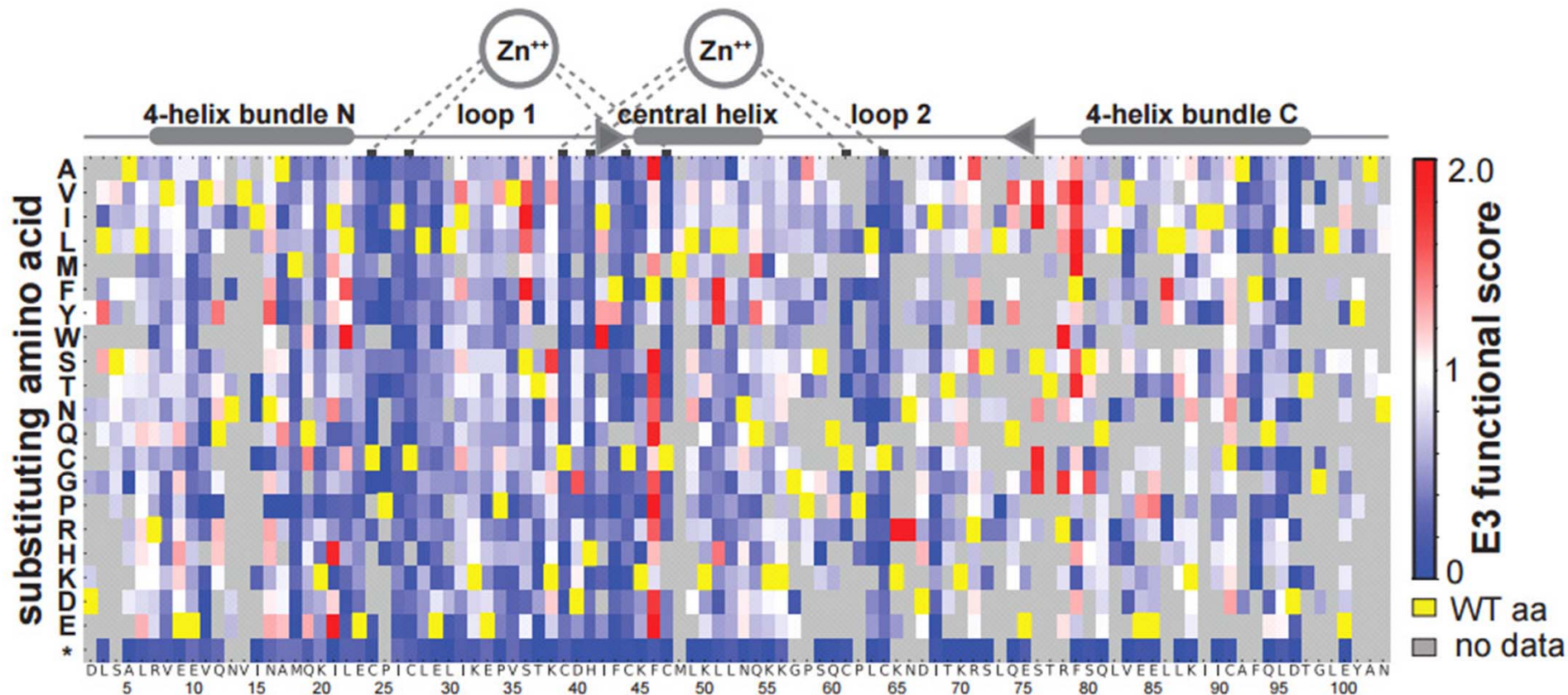


“пребиотические пептиды”:
DFDGD (синий)
связывает 1 или 2 иона Mg^{2+}
(три остатка D – аспарагиновой
кислоты – держат ион магния)

Так устроены активные центры
некоторых РНК-полимераз
(DdRp и RdRP), и похожие
структуры есть в активных
центрах других ферментов,
манипулирующих фосфатными
группами.

??? возможно, подобные
пептиды катализировали
репликацию РНК на заре жизни

Peter van der Gulik, Serge Massar, Dimitri Gilis, Harry Buhrman, Marianne Roonan. The first peptides: the evolutionary transition between prebiotic amino acids and early proteins // J Theor Biol. 2009 Dec 21; 261(4):531-9

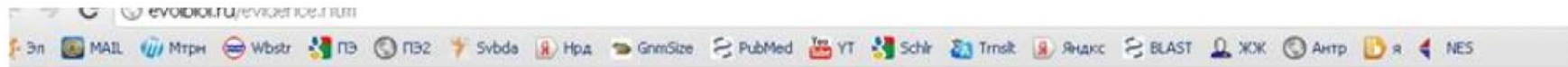


Влияние на убиквитин-лигазную функцию BRCA1 аминокислотных замен в каждой из 103 аминокислотных позиций исследованного фрагмента белка. Аминокислотные позиции расположены *вдоль горизонтальной оси*. Для каждой позиции *разными цветами* показаны эффекты разных замен. *По вертикальной оси* отложены 20 аминокислот, которыми исследователи поочередно заменяли исходную аминокислоту в каждой позиции. *Желтыми прямоугольниками* отмечены аминокислоты «дикого типа». *Синий цвет* обозначает ослабление функции, *красный* — ее усиление выше нормального уровня, *белый* — сохранение исходного уровня активности белка (см. *цветовую шкалу справа*; единица соответствует исходному состоянию, то есть «норме»). По количеству *белых и почти белых прямоугольничков* можно судить о толерантности данного белка к мутациям. Из Starita et al., 2015. Massively parallel functional analysis of BRCA1 RING domain variants

Итак:

- В «белковой вселенной» много света, поэтому найти что-то полезное можно даже случайным поиском;
- Отбор – вовсе не случайные блуждания, он способен быстро довести функцию, нащупанную в ходе случайного поиска, до совершенства.

<http://evolbiol.ru/evidence.htm>



[Главная](#) [Теория](#) [Библиотека](#) [Базы данных](#) [Галерея](#) [Начинающим](#) [Объявления](#) [Форум](#) [Поиск](#)

Доказательства эволюции

Под редакцией А.В.Маркова

Авторы: Н.М.Борисов, Ф.Ю.Воробьев, А.М.Гилларов, К.Ю.Еськов, А.Ю.Журавлев, А.В.Марков, А.А.Оскольский, П.Н.Петров, А.Б.Шпунгов
2010 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Вводная часть:

1. [Вступительное слово](#)

[Все ли ученые признают эволюцию?](#)

2. [Чем гипотезы и теории отличаются от доказанных фактов](#)

3. [Общие замечания](#)

4. [Появление новых полезных свойств в результате мутаций](#)

5. [Изменения видов при одомашнивании \(от искусственного отбора к естественному\)](#)



Группы доказательств:



1. [Наблюдаемая эволюция](#)

2. [Эволюционное дерево](#)

3. [Палеонтологические доказательства](#)

4. [Морфологические доказательства](#)

5. [Эмбриологические доказательства](#)

Нейтральная теория молекулярной эволюции. Дрейф генов.

- Важнейшее дополнение к классическим представлениям об эволюции
- 1968, Мотоо Кимура (1924 – 1974)
- Значительная часть мутаций – нейтральные, то есть не полезные и не вредные. Отбор на них не действует.



Нейтральные мутации

Дрейф генов

Каждый ген в генофонде популяции может существовать в виде нескольких вариантов – **аллелей**. В результате мутаций возникают новые аллели.

Термины «мутация» и «аллель» часто смешивают. Это жаргон, но все привыкли. Говорят «мутация распространилась в популяции», хотя правильнее – «аллель распространился в популяции».

Нейтральные мутации – не влияют на приспособленность.

Приспособленность (ω) \approx эффективность размножения. Допустим, каждый носитель аллеля a_1 оставляет в среднем 5 жизнеспособных потомков, а каждый носитель аллеля a_2 (другого варианта того же гена a) оставляет в среднем 4 **столь же** жизнеспособных потомков. Можно принять приспособленность a_1 за единицу ($\omega_{1_{rel}}=1$), и тогда приспособленность a_2 равна $4/5 = 0.8$ ($\omega_{2_{rel}} = 0.8$)

- Если $\omega_1 > \omega_2$, то различие между аллелями – не нейтральное. a_1 – полезный аллель, a_2 – вредный. Частота a_1 будет автоматически расти (это называется «е.о.»)
- Если $\omega_1 \approx \omega_2$, то это нейтральное различие. Отбор не действует.
- *Как в этом случае будут меняться частоты a_1 и a_2 со временем?*

Выводы:

- 1) Частота нейтрального аллеля в популяции изменяется **по закону случайных блужданий (random walk)**.
Случайные колебания частот аллелей, не связанные с действием отбора, называются **генетическим дрейфом**.
- 2) Хотя блуждания случайны, их конечный исход **строго определен**. Рано или поздно аллель либо зафиксируется (достигнет частоты $q=1$), либо элиминируется (достигнет частоты $q=0$). Третьего не дано. Случайно блуждая, частота аллеля непременно когда-нибудь наткнется либо на верхнюю планку (фиксация), либо на нижнюю (элиминация).

Формула 1. Чему равна вероятность фиксации (P_{fix}) нейтральной мутации?

- Если исходная частота $q=0.5$, то ясно, что аллель с равной вероятностью зафиксировается или элиминируется, т.е. $P_{fix} = 0.5$.
- Представим ситуацию, когда исходно есть не 2, а 4 нейтральных аллеля с одинаковыми частотами: $q_1=q_2=q_3=q_4=0.25$
- Легко увидеть, что конечным результатом дрейфа будет **фиксация одного из аллелей и элиминация трех других**. Поскольку исходно все 4 аллеля были в абсолютно равном положении, шансы на фиксацию у них должны быть одинаковы. В сумме эти шансы дают 1 (один из аллелей точно зафиксировается).
- Следовательно, $P_{fix1} = P_{fix2} = P_{fix3} = P_{fix4} = 0.25$. Видно, что вероятность фиксации нейтрального аллеля равна его исходной частоте (т.е. частоте в тот момент, для которого мы пытаемся рассчитать эту вероятность).
- Поскольку мы могли с тем же успехом взять не 2, не 4, а любое другое число нейтральных аллелей, очевидно, что:

$$P_{fix} = q$$

- *а чему равна вероятность элиминации аллеля?*

до сих пор мы говорили о судьбе разных аллелей одного и того же гена, «конкурирующих» за один и тот же локус. Теперь попробуем рассмотреть одновременно все локусы.

Формула 2. Какова скорость фиксации нейтральных мутаций в генофонде популяции?

- **Сколько нейтральных мутаций (в разных локусах) будет фиксироваться в генофонде популяции в каждом поколении?** Если мы сможем это установить, то обретем ценный инструмент – молекулярные часы. Зная, с какой скоростью фиксируются в популяции нейтральные мутации, и зная, сколько их накопилось за какой-то период, мы сможем вычислить длительность этого периода.
- Итак, от чего зависит скорость накопления нейтральных мутаций?
- Очевидно, она зависит от того, с какой скоростью они появляются (от скорости нейтрального мутагенеза), а также от того, какая доля вновь появляющихся нейтральных мутаций будет в итоге фиксироваться (а не элиминироваться).

Обозначим переменные

- **V – искомая величина:** среднее количество нейтральных мутаций, которые будут фиксироваться в генофонде популяции за 1 поколение.
- **M – темп появления нейтральных мутаций** (на всю популяцию). Среднее количество новых нейтральных мутаций, появляющихся в популяции за одно поколение.
- **m – то же, в расчете на одну особь.** Среднее количество новых нейтральных мутаций, имеющих в геноме родившейся особи. Эту величину можно измерить.
- **Pfix – доля возникших в популяции нейтральных мутаций, которые в конечном счете зафиксируются.** Эта доля, очевидно, равна вероятности фиксации одной такой мутации.
- **N – численность популяции.** Это тоже можно измерить (правда, она могла меняться в прошлом, и мы не знаем, как она менялась – это плохо).

Вывод формулы – шаг 1

(для простоты рассмотрим гаплоидную популяцию)

- V – искомая величина (число мутаций, фиксирующихся в популяции за поколение)
- M – число новых нейтральных мутаций за поколение (на популяцию).
- m – то же, в расчете на особь.
- P_{fix} – доля мутаций (из числа только что возникших), которые в итоге зафиксируются.
- N – численность популяции.

1. $V = M \cdot P_{fix}$ (искомая величина V равна числу мутаций, появившихся за поколение, умноженному на ту долю, которая фиксируется из них в конечном счете)

Вывод формулы – шаг 2

- V – искомая величина
- M – темп появления нейтральных мутаций (на популяцию).
- m – то же, в расчете на особь.
- P_{fix} – доля мутаций (из числа только что возникших), которые в итоге зафиксируются.
- N – численность популяции.

1. $V = M \cdot P_{fix}$

2. $M = N \cdot m$

Вывод формулы – шаг 3

- V – искомая величина
- M – темп появления нейтральных мутаций (на популяцию).
- m – то же, в расчете на особь.
- P_{fix} – доля мутаций (из числа только что возникших), которые в итоге зафиксируются.
- N – численность популяции.

1. $V = M \cdot P_{fix}$

2. $M = N \cdot m$

3. $P_{fix} = q$

Вывод формулы – шаг 4

- V – искомая величина
- M – темп появления нейтральных мутаций (на популяцию).
- m – то же, в расчете на особь.
- P_{fix} – доля мутаций (из числа только что возникших), которые в итоге зафиксируются.
- N – численность популяции.

1. $V = M \cdot P_{fix}$

2. $M = N \cdot m$

3. $P_{fix} = q = 1/N$

Вывод формулы – шаг 6

- V – искомая величина
- M – темп появления нейтральных мутаций (на популяцию).
- m – то же, в расчете на особь.
- P_{fix} – доля мутаций (из числа только что возникших), которые в итоге зафиксируются.
- N – численность популяции.

1. $V = M \cdot P_{fix}$

2. $M = N \cdot m$

3. $P_{fix} = q = 1/N$

4. Подставляем: $V = M \cdot P_{fix} = N \cdot m/N$

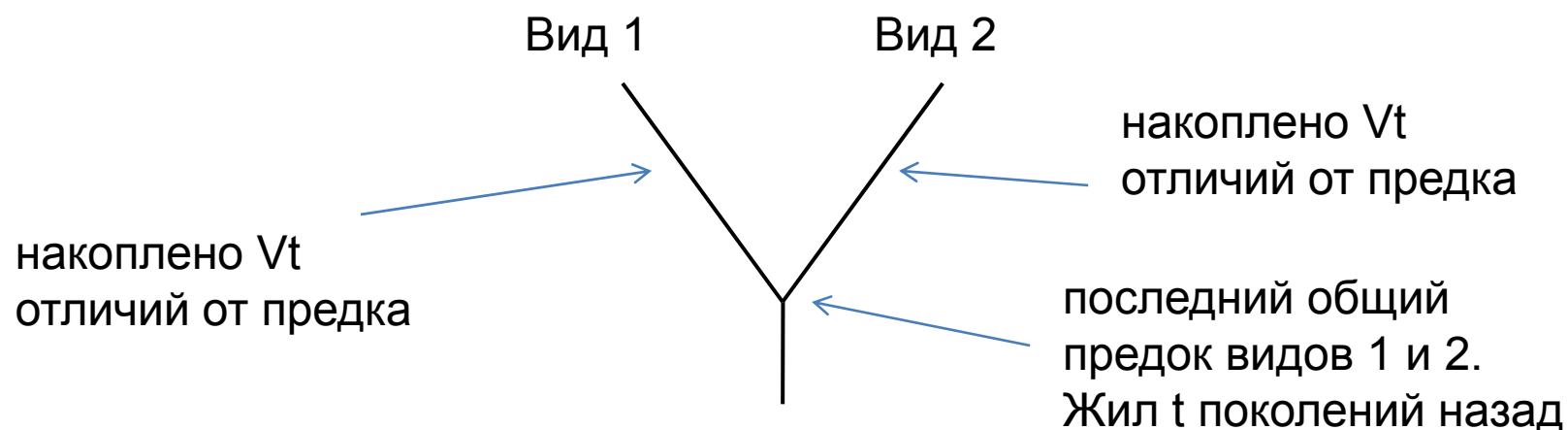
Вывод формулы – шаг 7

- V – искомая величина
 - M – темп появления нейтральных мутаций (на популяцию).
 - m – то же, в расчете на особь.
 - P_{fix} – доля мутаций (из числа только что возникших), которые в итоге зафиксируются.
 - N – численность популяции.
1. $V = M \cdot P_{fix}$
 2. $M = N \cdot m$
 3. $P_{fix} = q = 1/N$
 4. $V = N \cdot m / N$
 5. Численность популяции сокращается! Итог: **$V = m$**

(если речь о диплоидной популяции, то надо просто рассчитывать m не на особь, а на гаплоидный геном. Тогда в формулах появятся две двойки, которые сократятся, и результат получится такой же)

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЧАСЫ

- Итак, скорость фиксации нейтральных мутаций V не зависит от численности популяции! $V = m$, т.е. она равна просто скорости появления нейтральных мутаций в расчете на одну особь.
- Поэтому у нас есть молекулярные часы. Мы их имеем благодаря генетическому дрейфу и благодаря тому, что многие мутации нейтральны.
- Принцип молекулярных часов: $D = 2V \cdot t$, где D – количество нейтральных различий между двумя видами, t – время (в поколениях), прошедшее с тех пор, когда жил последний общий предок этих двух видов.
- Двойка тут появляется из-за того, что нейтральные мутации накапливались обоими видами. Каждый из них накопил за время t количество нейтральных мутаций, равное $D/2$.



1. Вероятность фиксации нейтрального аллеля равна его частоте

$$P_{fix} = q$$

2. Скорость фиксации нейтральных мутаций в генофонде популяции равна скорости мутагенеза (нейтрального, на 1 особь)

$$V = m$$

Молекулярные часы: время, прошедшее с момента разделения двух популяций, можно определить по количеству накопившихся нейтральных различий

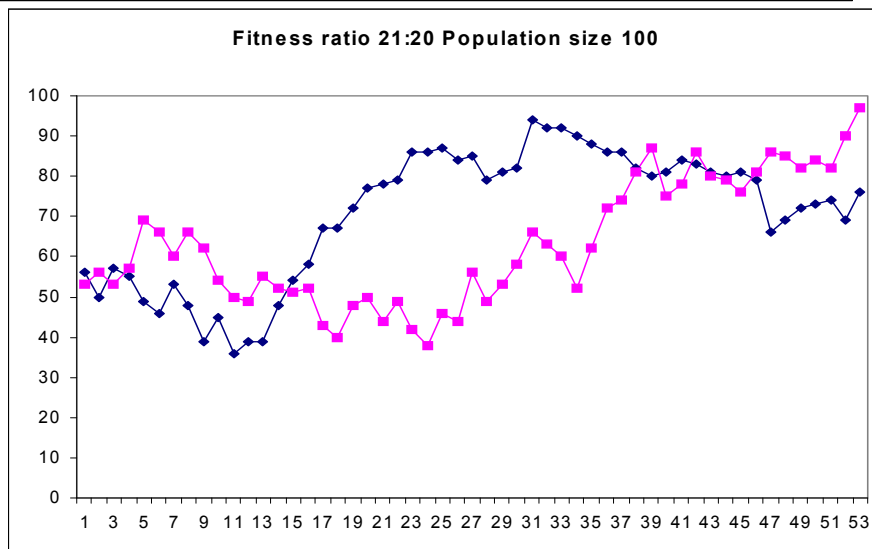
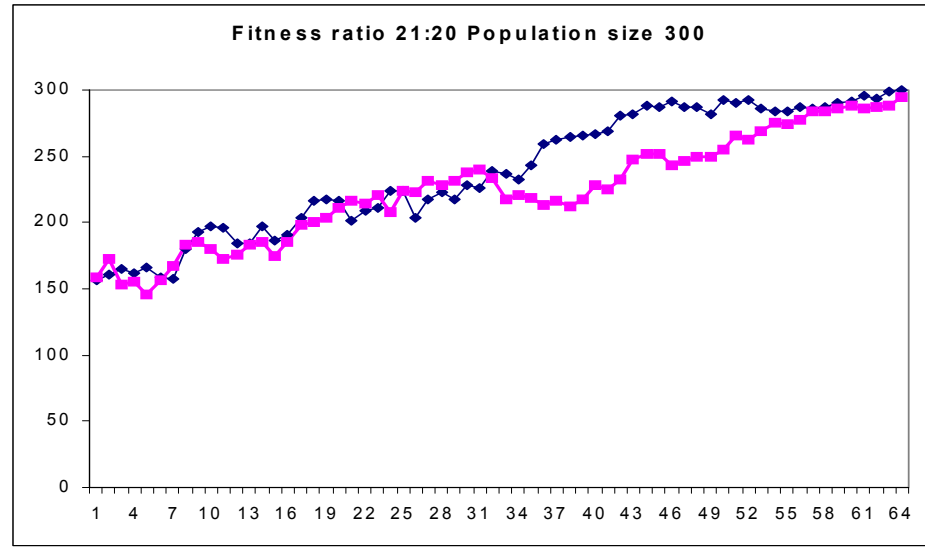
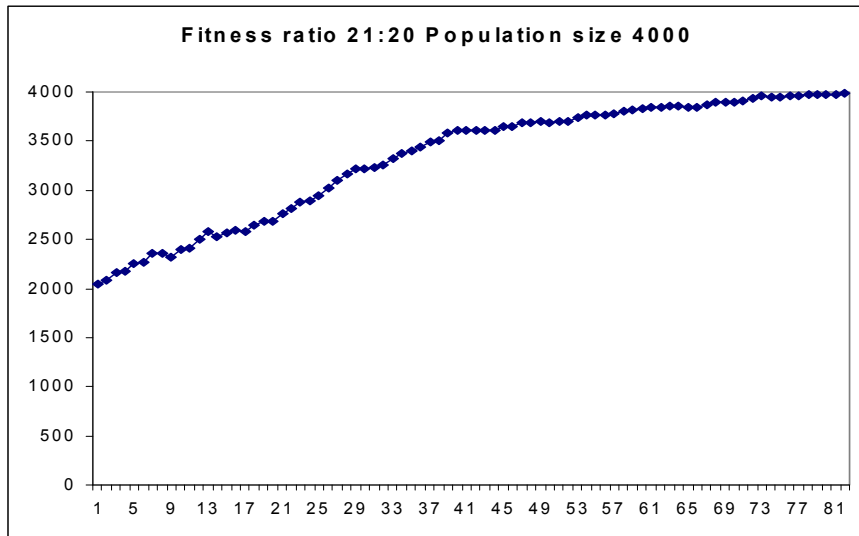
$$D = 2V \cdot t$$

Аллельное замещение (конкурентное вытеснение «менее приспособленного» аллеля «более приспособленным»)

- Разумеется, не все мутации нейтральны. Бывают мутации полезные – они повышают приспособленность (ω), и бывают вредные – они снижают приспособленность.
- Как будут вести себя частоты аллелей в этом случае?

- Демонстрация: drift.mdb 500, 20, 21
- 2000
- 20

Динамика q в зависимости от N (при 5-процентном адаптивном преимуществе)



Влияние N на эффективность отбора

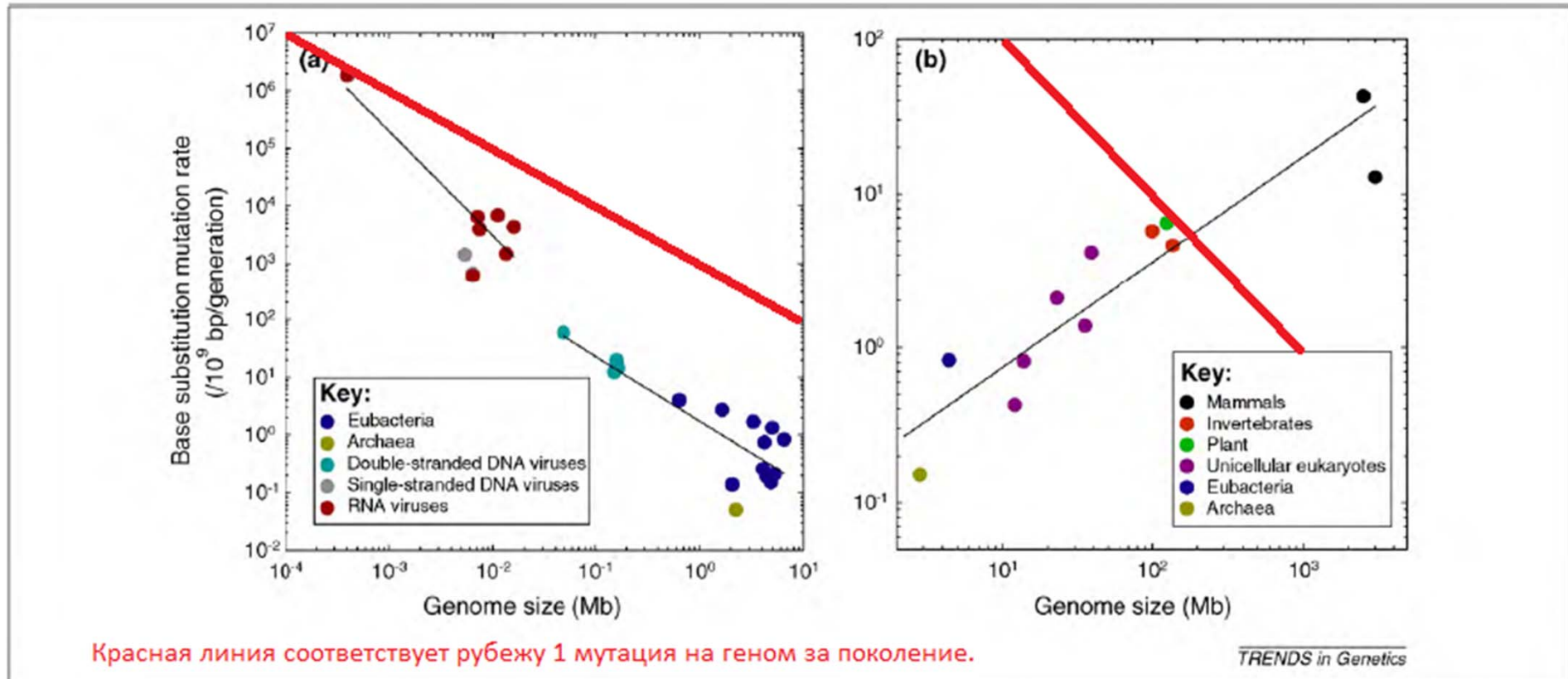
- Численность популяции влияет на эффективность отбора. **В маленькой популяции слабополезные и слабовредные аллели ведут себя фактически как нейтральные.** Отбор в маленькой популяции «не чувствует» небольших различий в приспособленности.
- Чем больше N (размер популяции), тем чувствительнее отбор к небольшим различиям ω , и тем меньше шансов у слабовредной мутации – зафиксироваться, а у слабополезной – элиминироваться.
- Чем больше N, тем слабее эффекты генетического дрейфа и тем сильнее эффекты отбора.

Возможно, этим объясняются
некоторые важнейшие
крупномасштабные
эволюционные закономерности !

- *Почему у прокариот в геномах мало «мусора», у протистов – больше, у многоклеточных – еще больше?*

- *Почему крупные животные вымирают в среднем чаще, чем мелкие?*
- *Почему темп (макро)эволюционных изменений не проявляет явной тенденции к снижению с замедлением смены поколений?*

Скорость мутирования у разных организмов



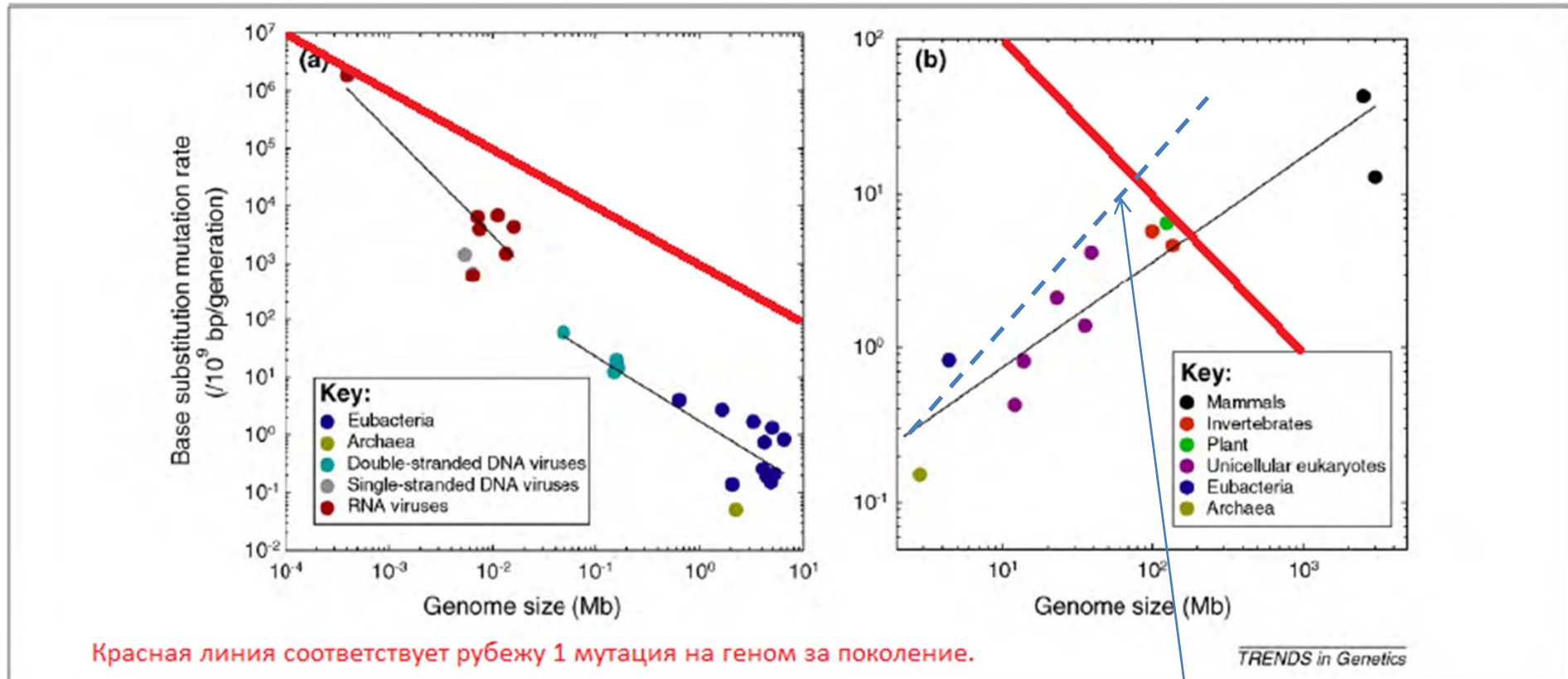
Вирусы и прокариоты: чем больше геном, тем ниже темп мутирования

Эукариоты: чем больше геном, тем выше темп мутирования!

ПОЧЕМУ????

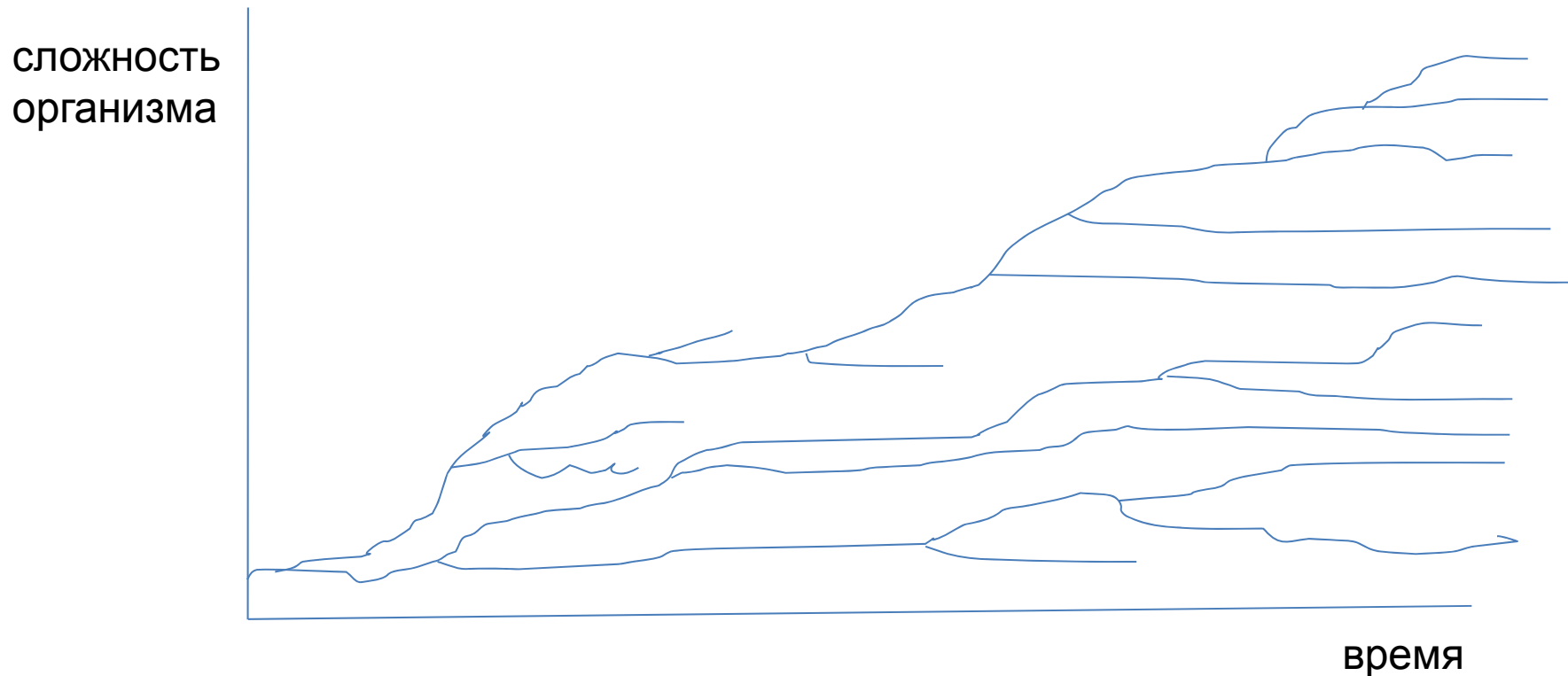
- Эукариоты большие, популяции у них маленькие, поэтому отбор слабее / дрейф сильнее, поэтому мутационный груз больше, поэтому у них вообще всё хуже работает, в том числе и репликация с репарацией. И чем крупнее зверь, тем всё печальнее (это если речь идет о непосредственно измеренном темпе мутагенеза, как на вышеприведенном графике)
- Эукариоты толерантнее к высокому темпу мутаций на геном, т.к. у них >> мусора в геноме.
- Многоклеточные эукариоты толерантнее к высокому темпу мутаций, т.к. у них есть эффективные механизмы поддержания устойчивости онтогенеза.
- Чем меньше популяция, тем сильнее дрейф, тем большая доля слабовредных ведут себя как нейтральные: получается как бы выше темп нейтрального мутагенеза (это если речь идет о темпе фиксации мутаций и молекулярных часах) (и действительно, известно, напр., что у насекомых молекулярные часы идут заметно медленнее, чем у позвоночных)

Скорость мутирования у разных организмов



так выглядела бы зависимость, если бы по горизонтальной оси откладывали полезную часть генома

Тенденция к усложнению



«Нулевая гипотеза». Сложность сама по себе – нейтральная характеристика. Первые живые организмы были простыми. Случайные блуждания эволюционирующих линий в пространстве сложности автоматически ведут к: 1) росту сложности самого сложного организма и 2) к росту средней сложности всех живущих организмов

Манфред Эйген (р. 1927) показал, что для устойчивого воспроизводства репликатора необходима достаточно высокая точность репликации (не более 1-10 мутаций на геном за поколение, в зав. от параметров) (Eigen threshold). Но чтобы обеспечить такую точность, геном должен быть большим, а для большого генома нужна еще большая точность.

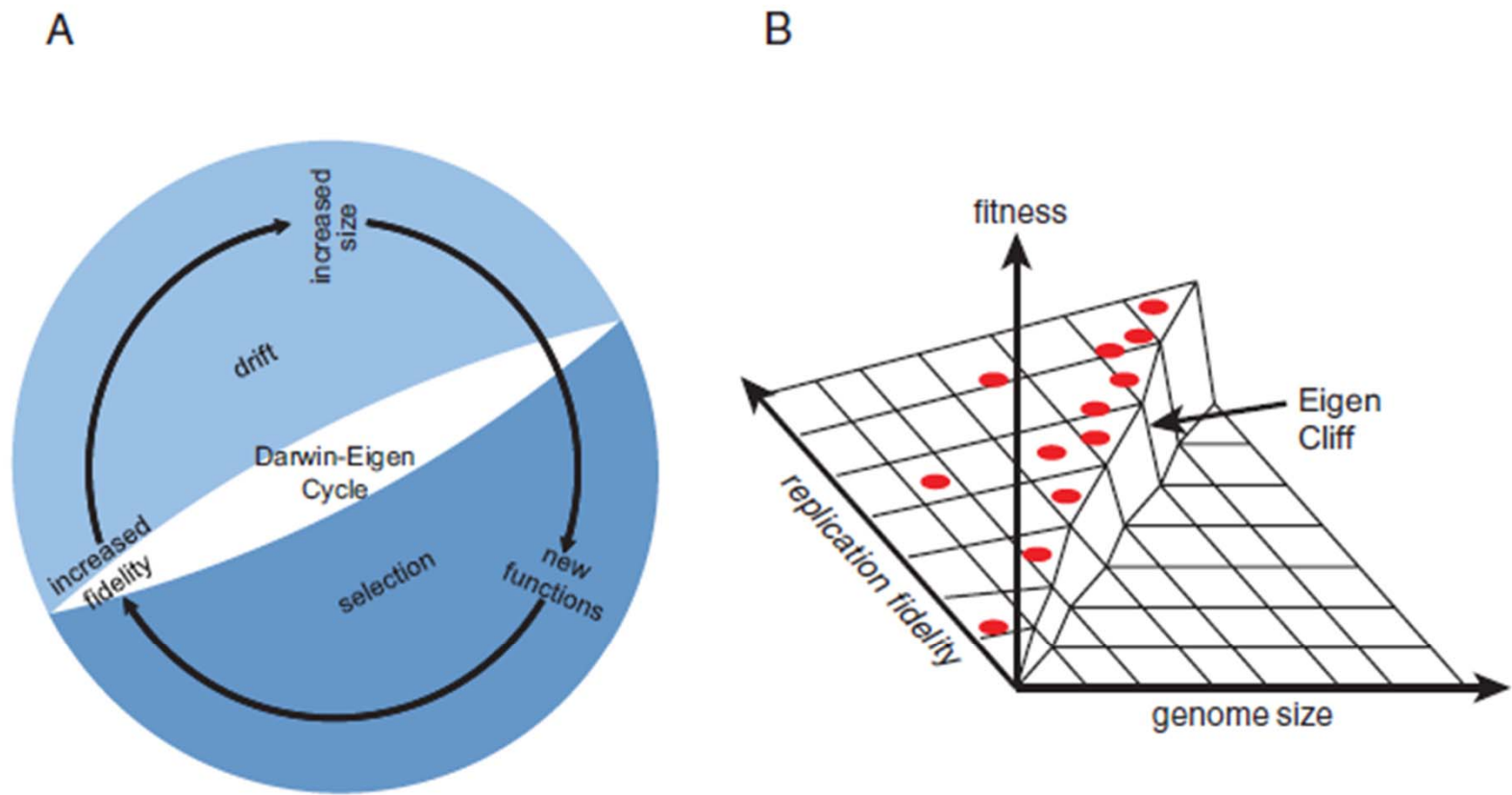


Figure 12-1 Replication fidelity and evolution: (A) The Darwin-Eigen cycle; (B) Evolution at the edge of the Eigen cliff.

«БЕССМЫСЛЕННОЕ» УСЛОЖНЕНИЕ

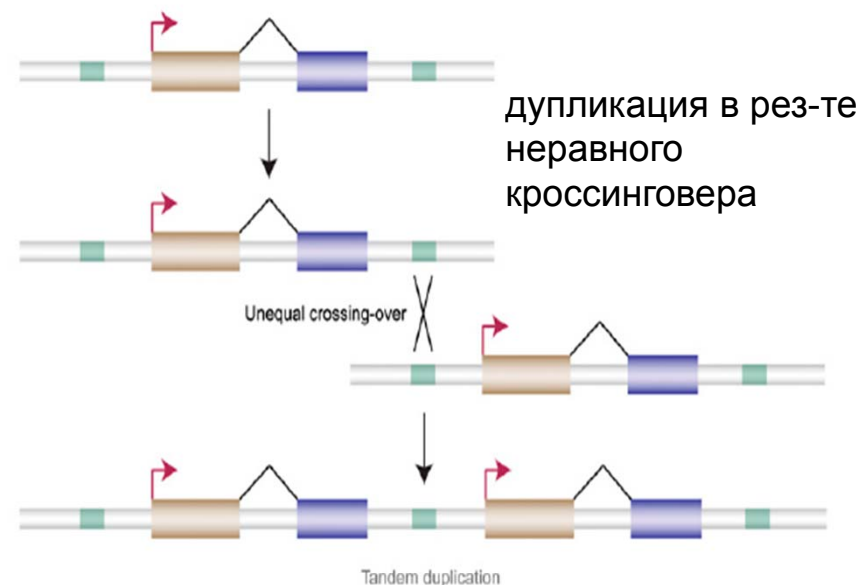
Допустим, произошла случайная дупликация бифункционального гена, и допустим, что никакой немедленной пользы от этого нет. В таком случае это очень слабо вредная мутация.

Затем в одной копии мутация может испортить одну функцию (не вредно), а в другой другую (тоже не вредно).

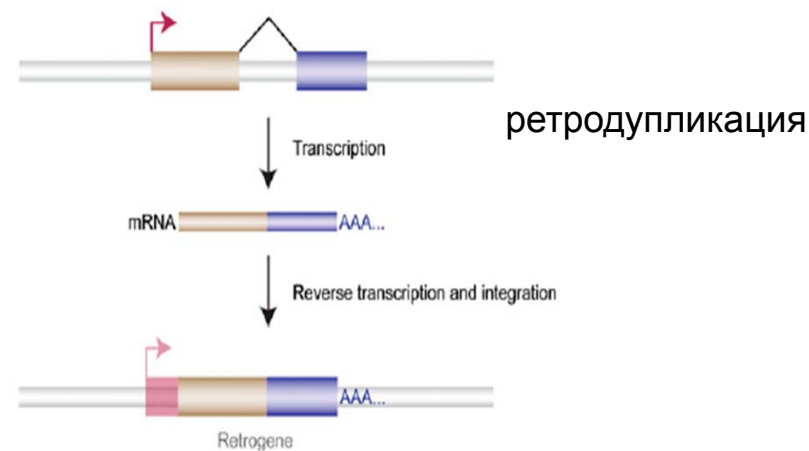
Получим два специализированных гена вместо одного «неразборчивого». Это — усложнение.

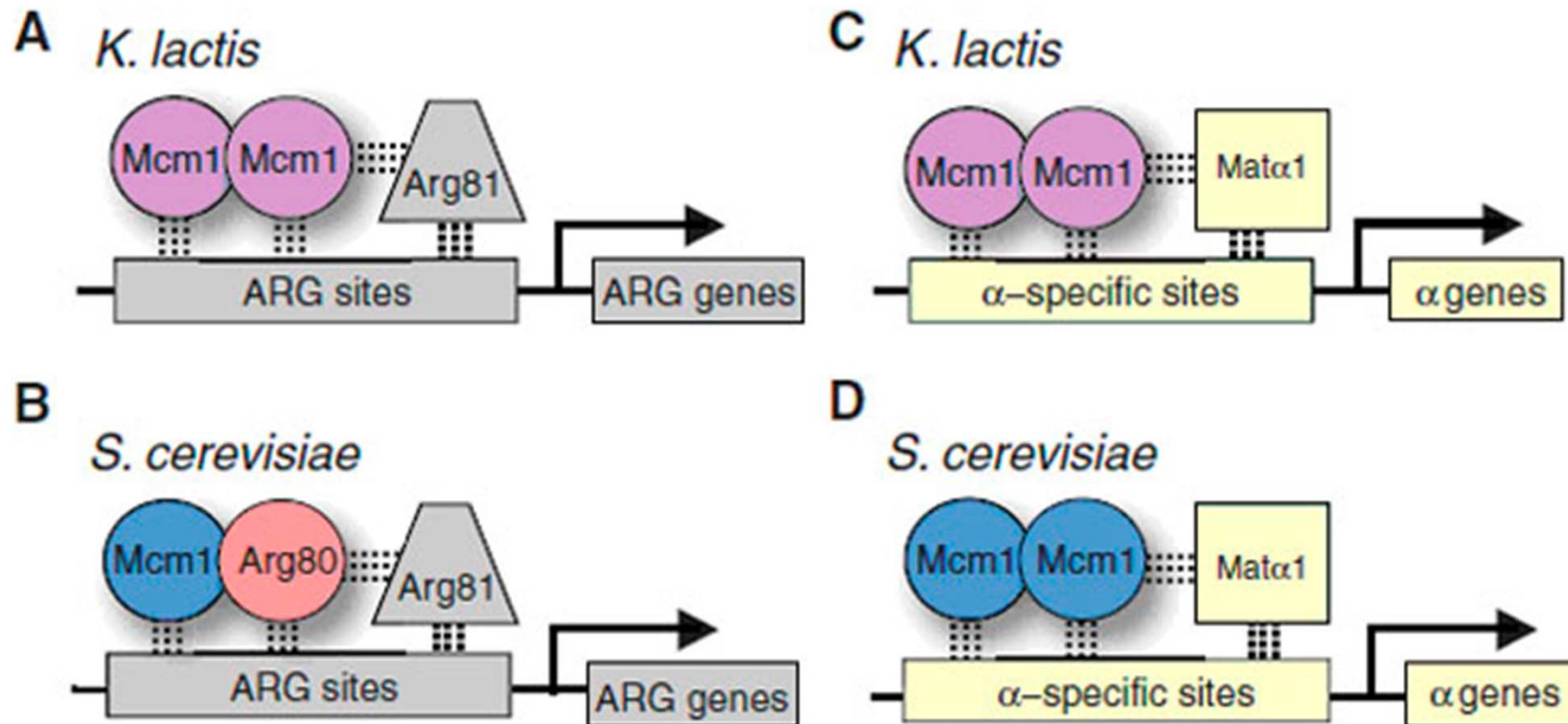
Такое должно происходить чаще у эукариот, потому что у прокариот (сильный отбор, слабый дрейф) лишняя копия с большей вероятностью будет быстро отбракована.

A

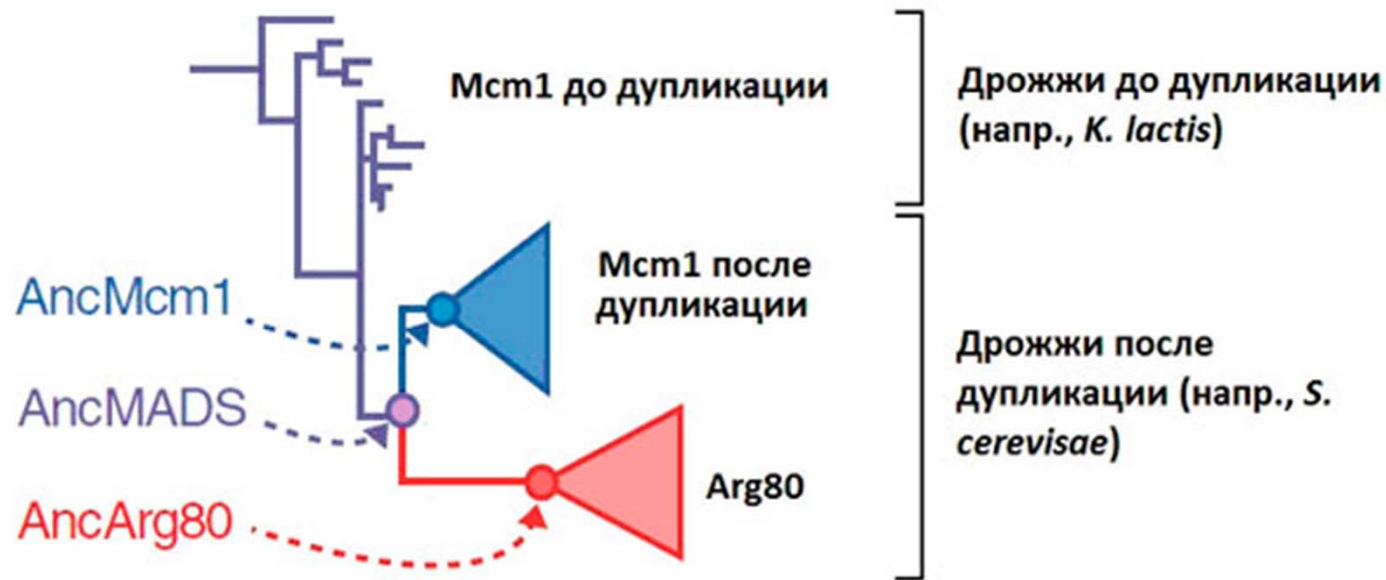


B





Регуляция генов метаболизма аргинина (*ARG genes*) и генов, связанных с половым размножением (*α genes*), у дрожжей *Kluyveromyces lactis* и *Saccharomyces cerevisiae*. У *K.lactis* обе группы генов (*ARG* и *α*) регулируются гомодимерами Mcm1. У *S.cerevisiae* гены *α* регулируются так же, а для регуляции генов *ARG* используется гетеродимер из Mcm1 и дополнительного белка Arg80, которого нет у *K. lactis*. Ген *Arg80* появился у предков *S. cerevisiae* в результате дупликации *Mcm1* и последующего разделения функций.



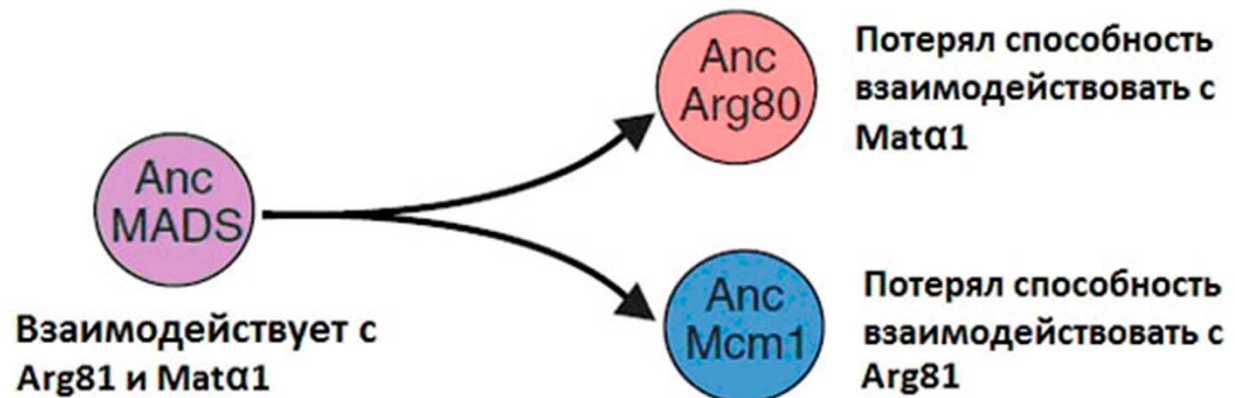
Синтезировали гены реконструированных предковых белков и внебрили их в клетки пекарских дрожжей, лишенных собственных Msc1 и Arg80. Утрата Msc1 смертельна, без Arg80 нарушается метаболизм аргинина.

AncMADS прекрасно справляется с работой обоих белков (Msc1 и Arg80).

AncMsc1 успешно заменяет Msc1, но не Arg80.

AncArg80 компенсирует потерю Arg80, но не Msc1.

Что произошло:



Алгоритм усложнения организации:

Один неспециализированный белок → случайная дупликация → разные мутационные повреждения двух копий ведут к потере разных аспектов функциональности → обе копии становятся необходимыми → два специализированных белка

Итак, усложнение молекулярной организации вовсе не обязано быть «полезным», то есть повышать приспособленность.

Вполне возможно, что после дупликации и разделения функций организм будет чувствовать себя не лучше, чем до этих событий.

Например, в данном исследовании дрожжи, у которых Msm1 и Arg80 были заменены на предковый AncMADS, росли не хуже обычных.

В отдаленной перспективе дупликация и разделение функций открывают новые эволюционные возможности, ведь две копии исходного гена (и их функции) могут теперь эволюционировать б-м независимо.

Но ход эволюции направляется не «отдаленными перспективами». Усложнение молекулярной организации в данном сценарии является не более чем побочным (хотя и закономерным) следствием случайного удвоения гена.

Аллельное замещение

Аллельное замещение в очень большой популяции
(такой большой, что дрейфом можно пренебречь)

- Как будет меняться q (частота аллеля 1) при заданной величине ω_1 (это отношение среднего числа потомков, оставляемых особью с аллелем 1, к среднему числу потомков, оставляемых особью с аллелем 2)?
- Пусть начальное значение $q_0=0.5$.

Формула 3: Аллельное замещение в большой популяции

- На каждого потомка с аллелем 2 будет приходиться ω_1 потомков с аллелем 1. Например, если $\omega_1 = 2$, то в первом поколении будет вдвое больше потомков с аллелем 1, чем с аллелем 2 (поскольку изначально их было поровну).

Формула 3: Аллельное замещение в большой популяции

- Стало быть, при $\omega_1 = 2$ и $q_0 = 0.5$ начальное соотношение частот аллелей было 1:1. В первом поколении оно стало 2:1. Во втором оно станет 4:1, в третьем 8:1 и т.д.

Формула 3: Аллельное замещение в большой популяции

Для поколения X получаем:

$$q/(1 - q) = \omega^X \cdot q_0/(1 - q_0)$$

(относительная частота аллеля в поколении X равна его начальной относительной частоте, умноженной на его относительную приспособленность в степени X).

Формула 3: Аллельное замещение в большой популяции

- Для поколения X получаем: $q/(1 - q) = \omega^X \cdot q_0/(1 - q_0)$
(относительная частота аллеля в поколении номер X равна его начальной относительной частоте, умноженной на его относительную приспособленность в степени X).
- Обозначим для краткости величину $q_0/(1 - q_0)$ буквой k .
- Выразим теперь собственно величину q :
- $q = (1 - q) \cdot \omega^X \cdot k$
- $q = \omega^X \cdot k - q \cdot \omega^X \cdot k$
- $q + q \cdot \omega^X \cdot k = \omega^X \cdot k$
- $q \cdot (1 + \omega^X \cdot k) = \omega^X \cdot k$

Формула 3: Аллельное замещение в большой популяции

- Для поколения X получаем: $q/(1 - q) = \omega^X \cdot q_0/(1 - q_0)$
(относительная частота аллеля в поколении номер X равна его начальной относительной частоте, умноженной на его относительную приспособленность в степени X).
- Обозначим для краткости величину $q_0/(1 - q_0)$ буквой k .
- Выразим теперь собственно величину q :
- $q = (1 - q) \cdot \omega^X \cdot k$
- $q = \omega^X \cdot k - q \cdot \omega^X \cdot k$
- $q + q \cdot \omega^X \cdot k = \omega^X \cdot k$
- $q \cdot (1 + \omega^X \cdot k) = \omega^X \cdot k$

итак:

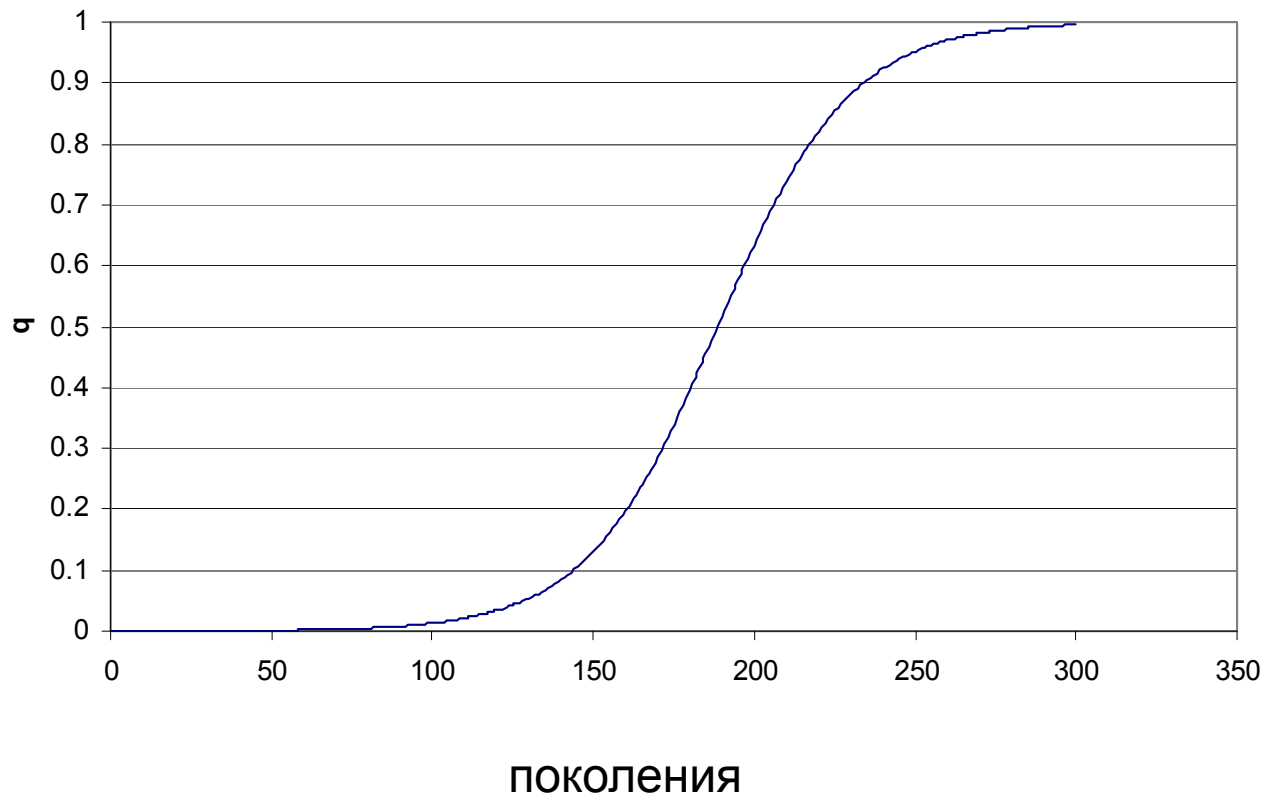
$$q = \frac{\omega^X \cdot k}{1 + \omega^X \cdot k}$$

Формула 3: Аллельное замещение в большой популяции

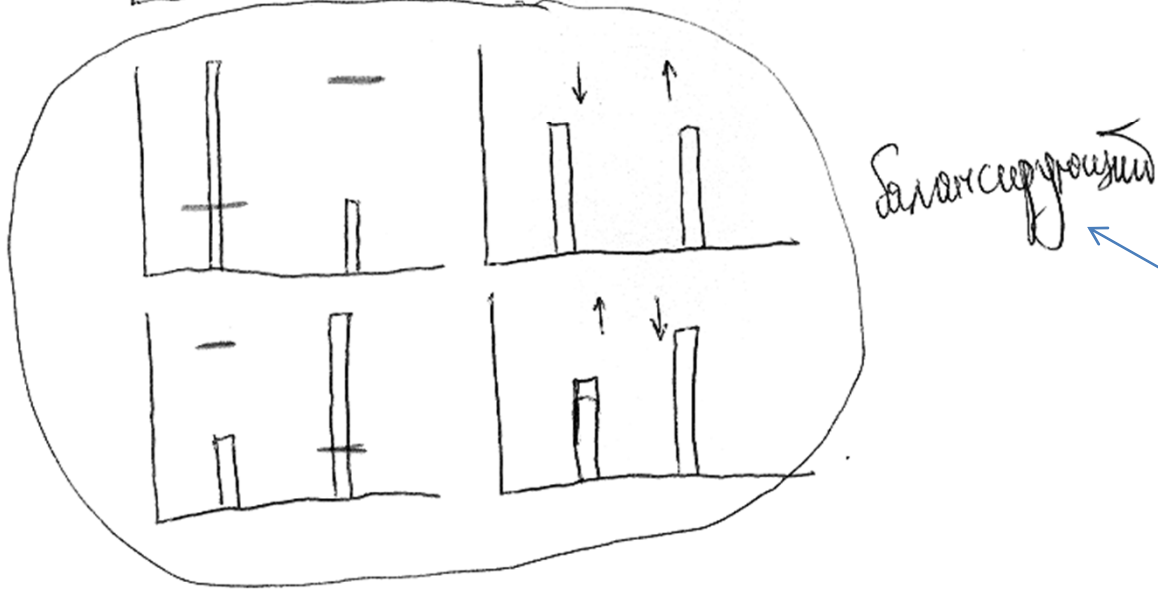
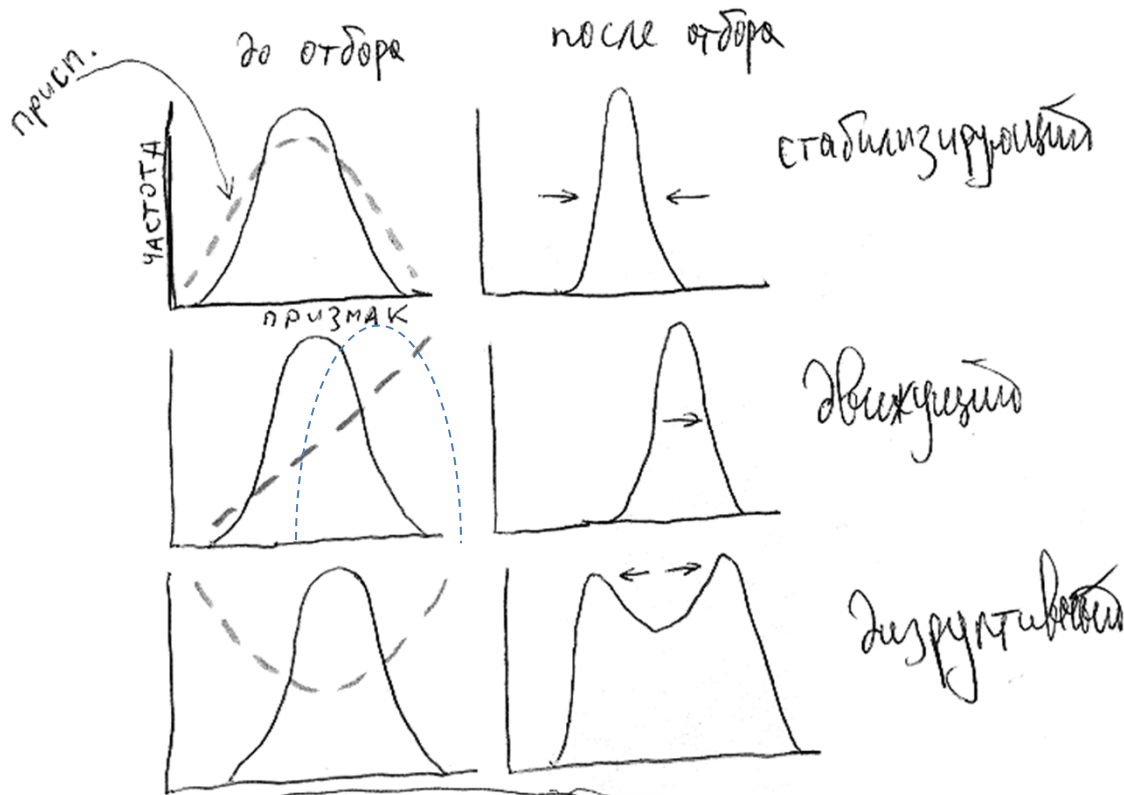
$$q = \frac{w^X \bullet k}{1 + w^X \bullet k}$$

где $k = q_0 / (1 - q_0)$

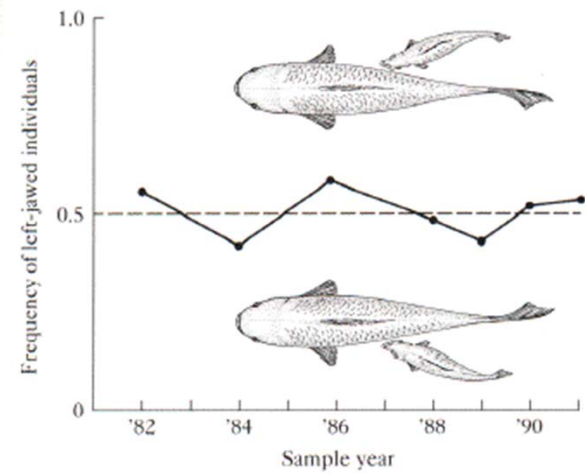
Изменение частоты аллеля при $q_0=0.0001$, $\omega = 1.05$



Стабилизирующий отбор,
помехоустойчивость и
эволюционная пластичность

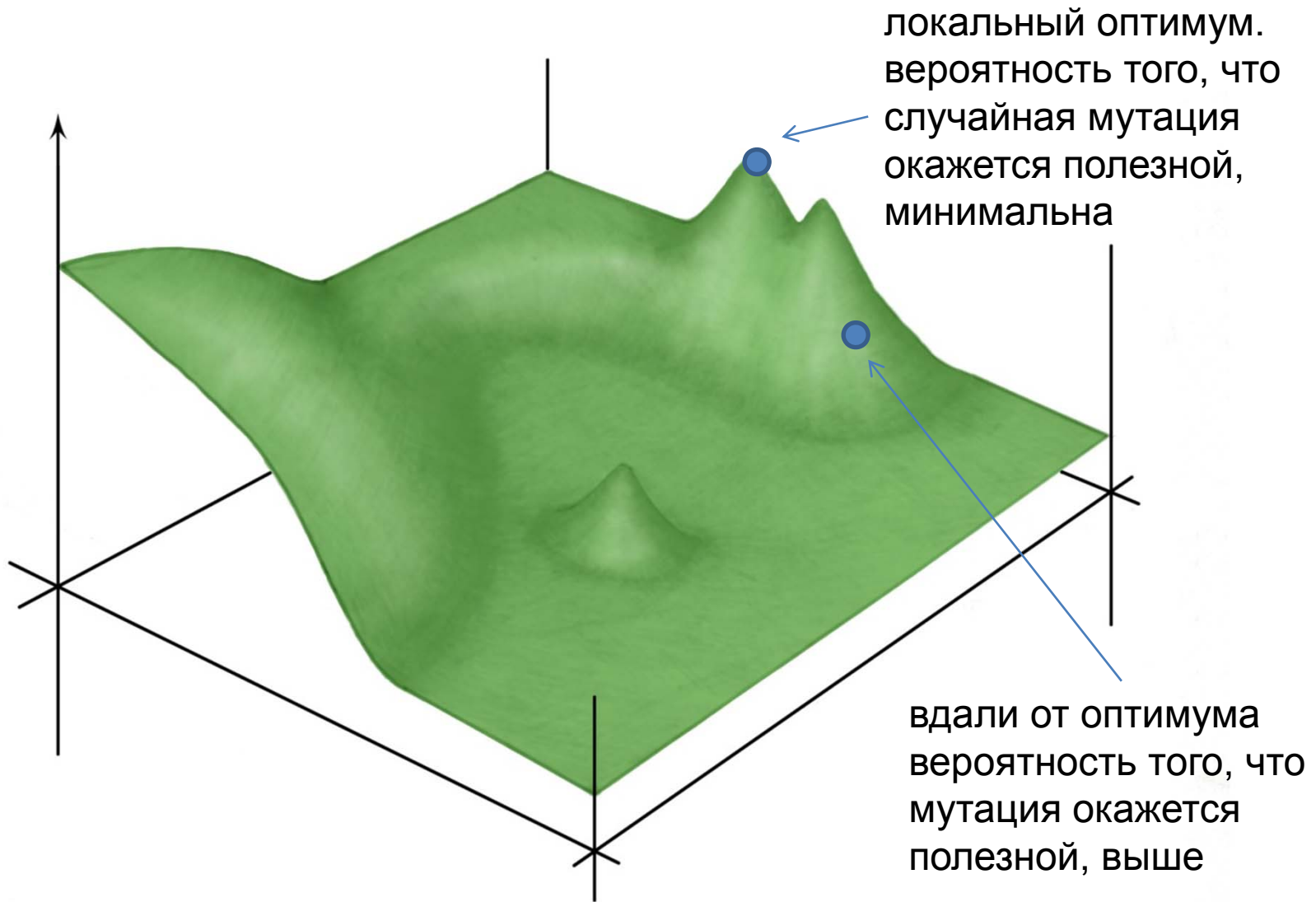


Стабилизирующий отбор – отбор против крайних значений признака, когда наибольшую приспособленность имеют особи со средними значениями признака. Отбраковываются отклонения.

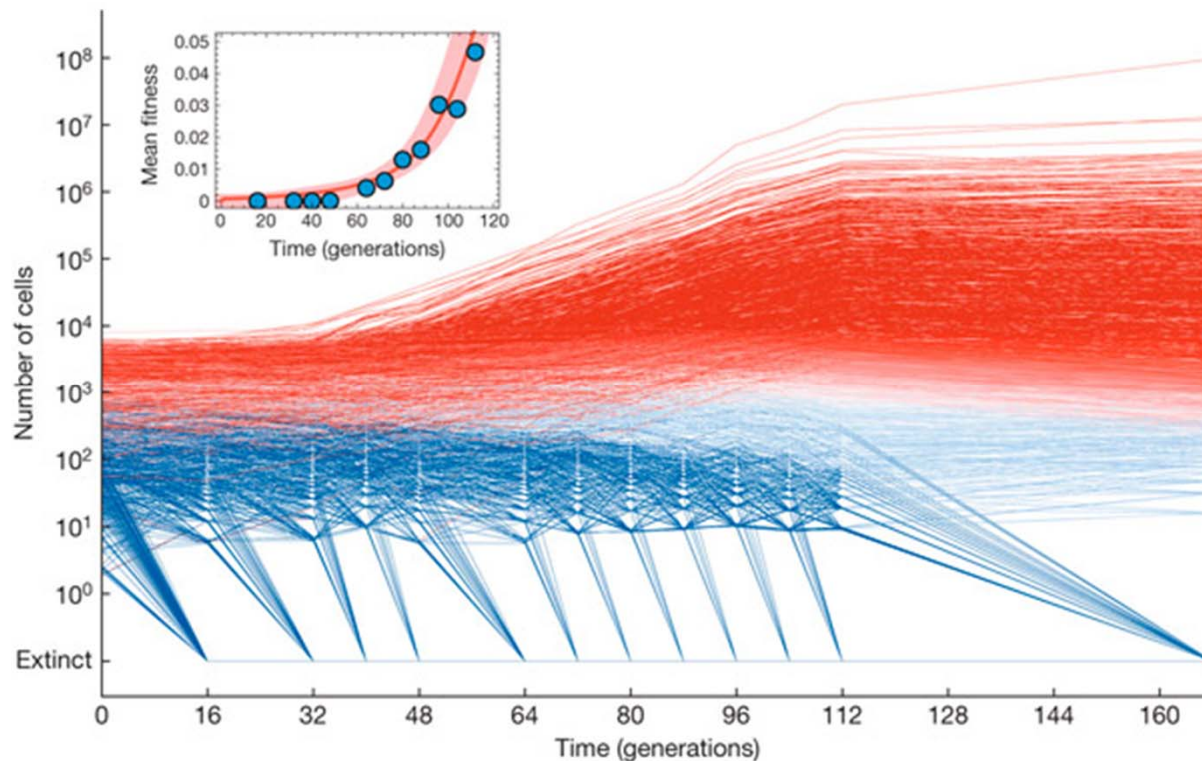


Контр. вопрос

- *«Мутации случайны и не имеют направленности, поэтому темп полезного мутагенеза не изменится»*
- *«Полезные и вредные мут. находятся в некоем соотношении друг к другу, которое не зависит от условий среды»*
- *«Частота полезных мутаций не зависит от условий, от условий зависит, останутся ли эти мутации»*
- *«В стабильных условиях будет уменьшено влияние отбора»*
- *При попадании популяции в новые условия ей необходимо приспособиться к ней как можно скорее. В связи с этим темп полезного мутагенеза должен увеличиться» - телеология!*
- 136 ответов всего. 33 – оч. хор., 25 – удовл., 78 – прочее.



Бесполоя популяция дрожжей 10^8 особей, происходящих от одной клетки.
168 поколений на «голодной» среде.
20-нуклеотидные «штрихкоды». 500 000 клонов с индивидуальными метками.
Следили за численностью каждого клона.
Полезная мутация → экспоненциальный рост численности клона



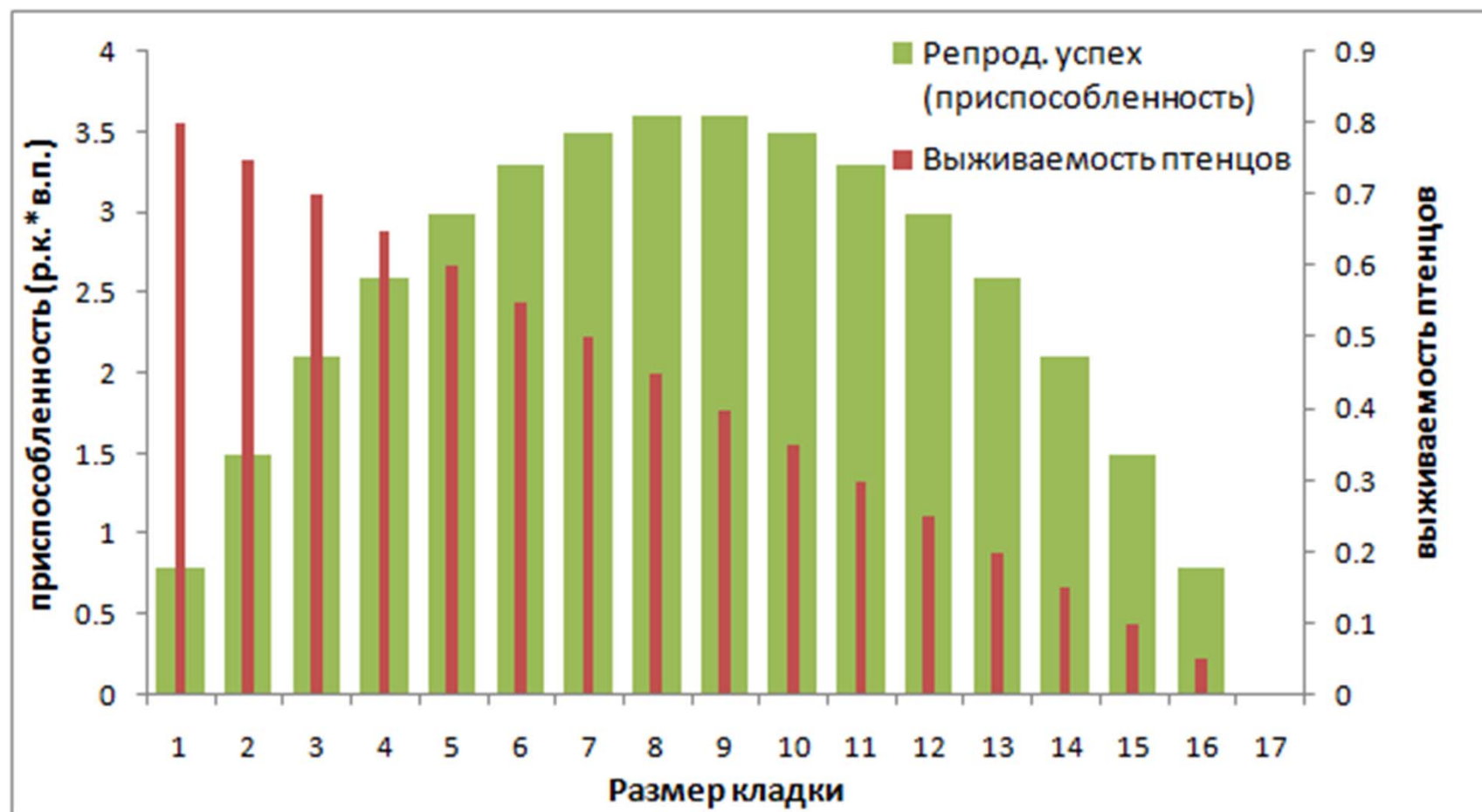
Базовая частота мутирования:
 $4 \cdot 10^{-10}$ на нуклеотид за поколение (0.005 на клетку за поколение = 1 мутация на 200 делений) (т.к. размер генома $1,2 \cdot 10^7$).

Частота мутаций с $s > 0,05$: 10^{-6} на клетку за поколение (1 мутация на млн делений).

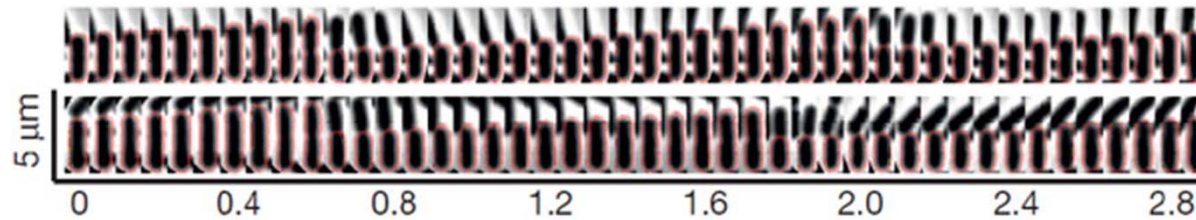
Т.е. в среднем **из каждых 5000 мутаций одна – очень полезная**. Менее полезных (s от 0,02 до 0,05) возникало на порядок больше (1 из 500, т.е. 0,2%). Это очень много!

Levy S.F., Blundell J.R., Venkataram S., Petrov D.A., Fisher D.S. & Sherlock G.
Quantitative evolutionary dynamics using high-resolution lineage tracking // Nature.
2015. V. 519. P. 181–186.

Простейший пример стабилизирующего отбора.



Фенотип определяется не только генами и средой, но и «случайным шумом»



Покадровая съемка индивидуальных клеток *E. coli*

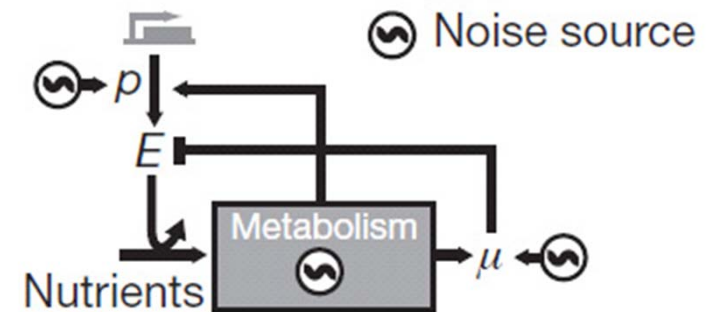
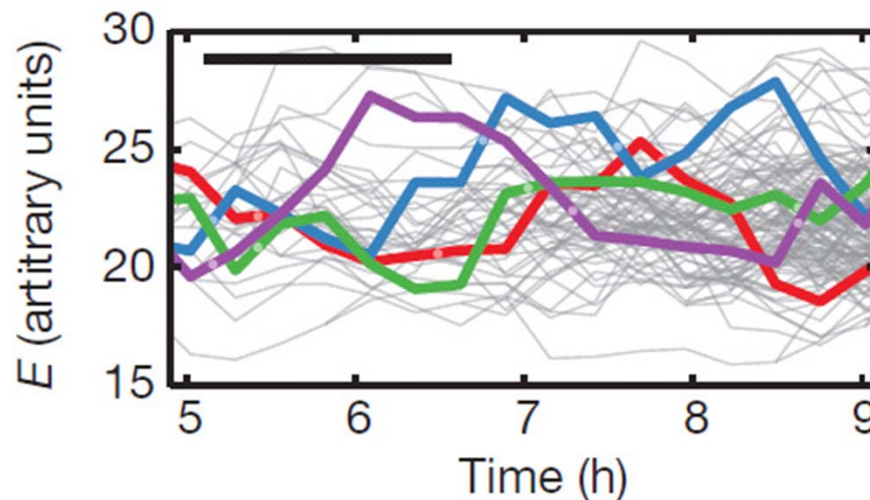
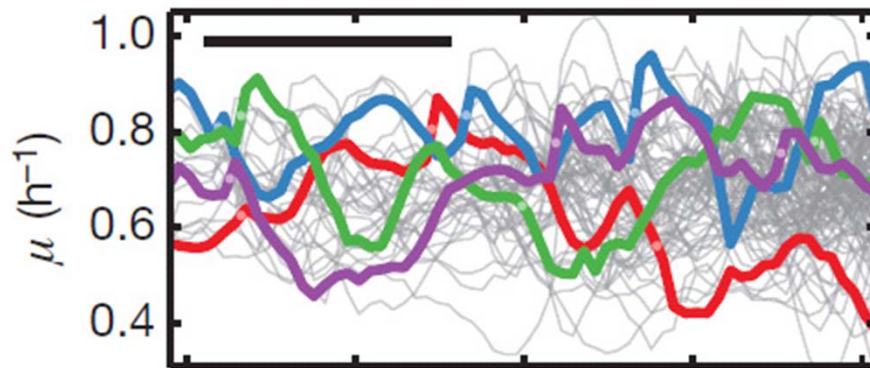


Схема генерации и передачи случайного шума в изученной системе. p — уровень экспрессии генов катаболических ферментов, E — концентрация ферментов, μ — скорость роста клетки. Положительные связи (направления передачи шума) показаны *стрелками*, отрицательные — *тупичками*.

Хаотические колебания мгновенной скорости роста клеток (μ , вверху) и концентрации ферментов катаболизма лактозы (E , внизу).

Kiviet et al., 2014. Stochasticity of metabolism and growth at the single-cell level // Nature. V. 514. P. 376–379.

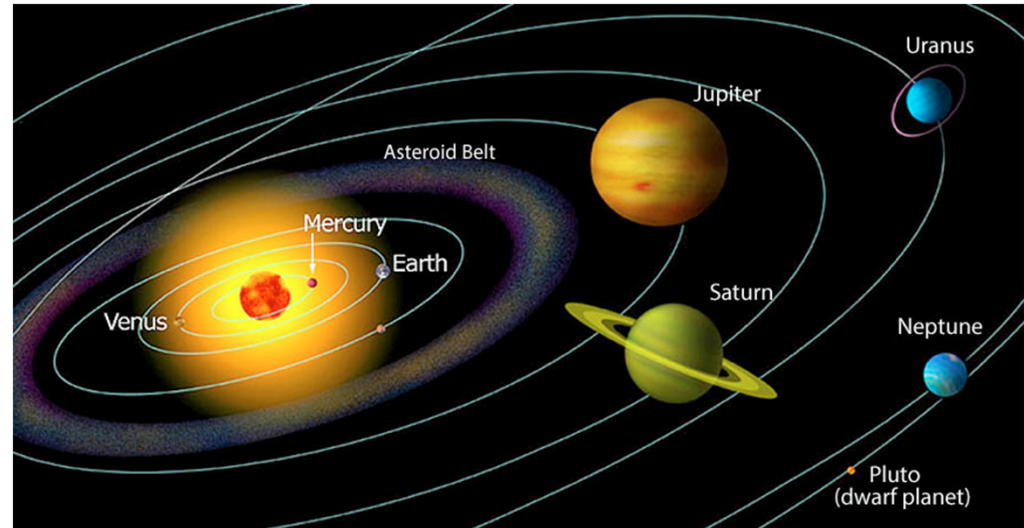
Если вспомнить, что фенотип зависит не только от генов, но и от переменчивой среды и «случайного шума» (да и гены склонны мутировать), то становится ясно,

что с.о. должен поддерживать наследственные изменения, **повышающие устойчивость развития** (устойчивость/точность реализации «нормального» фенотипа невзирая на все помехи).

Помехоустойчивость

- Важнейшее свойство биологических систем – способность противостоять всевозможным помехам.
- Помехи внутренние – мутации, внешние – изменения среды + в клетке всегда существует некоторый уровень хаотичности на молекулярном уровне, в организме – на клеточном уровне...
- Поскольку все эти виды помех – абсолютно неизбежны, неустойчивые организмы будут погибать или оставлять меньше потомства (отсеиваться стабилизирующим отбором).
- Поэтому рост помехоустойчивости – одно из неизбежных следствий отбора. Должны развиваться средства повышения устойчивости.

Отбор на устойчивость - не только в биологии



- «Гармония небесных сфер». Почему все большие планеты в Солнечной системе имеют устойчивые орбиты, не падают на Солнце и не сталкиваются друг с другом? Что это – чудо? случайность?
- Отбор на устойчивость нередко приводит к упорядочиванию
- Особенность биологических систем: «память» (наследственность), поэтому результаты отбора могут запоминаться и накапливаться. Это делает отбор на устойчивость не однократным (как в примере с планетами), а последовательным, «накопительным».

Защита от одного типа помех нередко защищает и от других типов помех

- Прочные покровы, оболочка: может развиваться, например, для защиты от высыхания, но будет автоматически защищать и от многого другого.
- Белки, устойчивые к перепадам температуры, автоматически оказываются также и устойчивыми к мутациям.

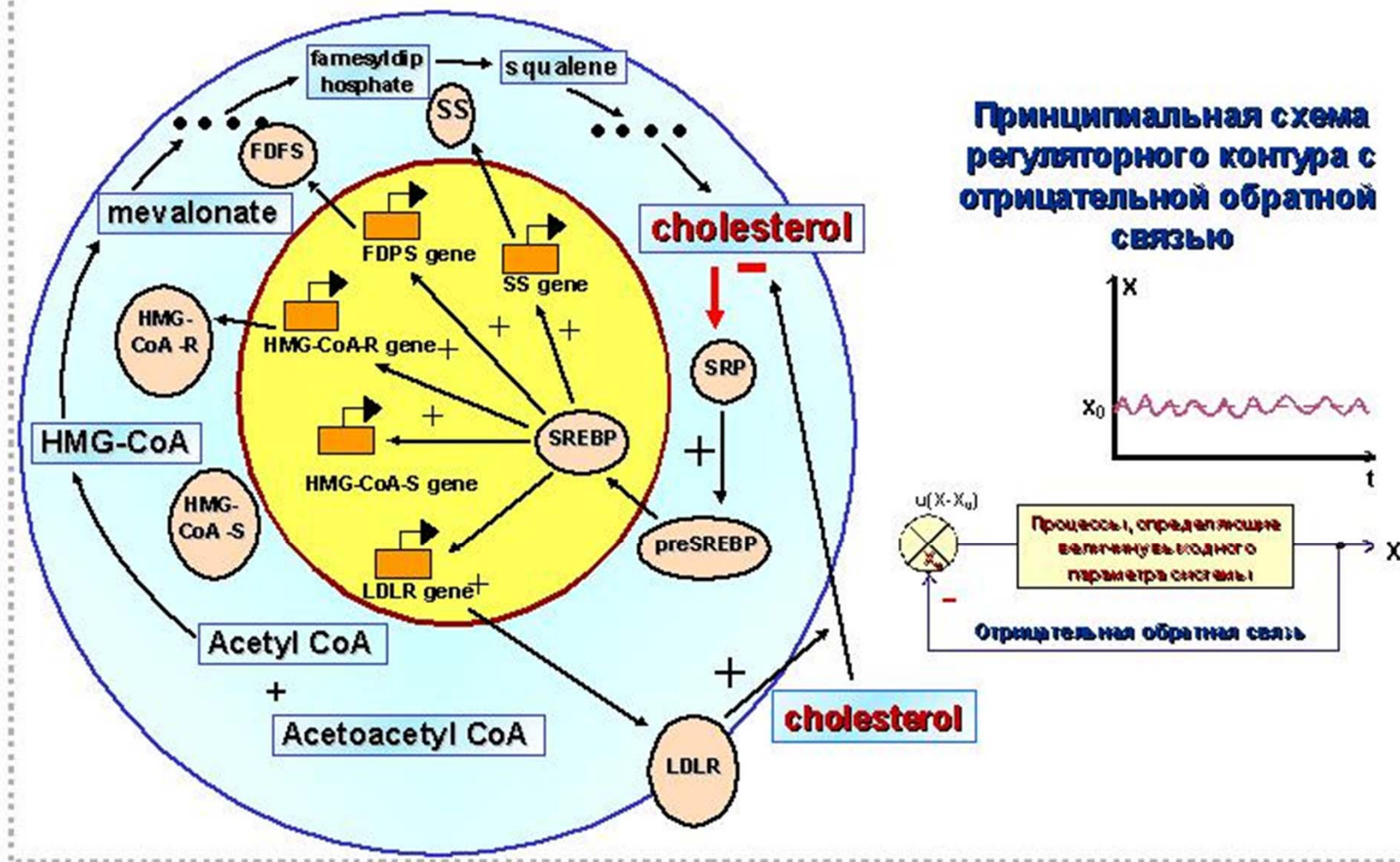
Связь изменчивости и помехоустойчивости

- Изменчивость – основополагающее свойство живых систем. За редкими исключениями, все организмы – разные. По психологич. причинам мы это часто упускаем из вида.
- **Помехоустойчивость способствует накоплению нейтральной наследственной изменчивости**, в том числе так называемой «скрытой» изменчивости.
- Выход из строя механизмов поддержания помехоустойчивости может привести к взрывообразному росту видимой изменчивости.
- Накопленная изменчивость делает организмы «эволюционно пластичными», то есть способными быстро приспосабливаться к новым условиям.

Примеры механизмов поддержания устойчивости

- 1) Регуляторные контуры с отрицательной обратной связью
- 2) «Избыточность», дублирование функций
- 3) Белки-шапероны

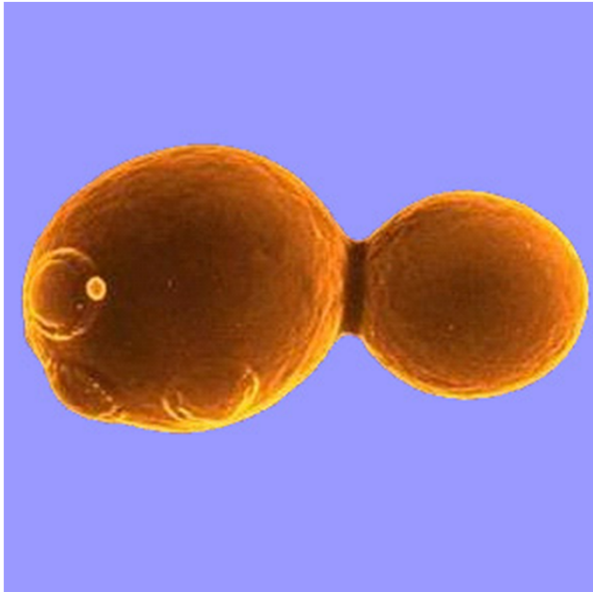
БАЗА ДАННЫХ GENENET: ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ ГЕННОЙ СЕТИ БИОСИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА В КЛЕТКЕ (РЕГУЛЯЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ)



SRP – sterol regulated protease
 (из работ группы Н.А.Колчанова, ИЦИГ РАН, Новосибирск)

«ИЗБЫТОЧНОСТЬ»

Кажущаяся «избыточность» многих биосистем на самом деле является средством повышения помехоустойчивости



- Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*: около 6000 генов в геноме.
- Однако удаление 4000 из них не только не смертельно, но даже не сказывается на жизнеспособности дрожжей.
- Удаление еще 1000 генов снижает жизнеспособность, но не приводит к гибели.
- Только 1000 генов из 6000 - абсолютно необходимы для выживания.
- Экспериментально показано, что «ненужные гены» не нужны только при росте дрожжей в стандартных лабораторных средах. Практически все эти гены оказались полезными при росте в тех или иных нестандартных условиях (защита от ядов, синтез недостающих питательных веществ)

Maureen E. Hillenmeyer et al. The Chemical Genomic Portrait of Yeast: Uncovering a Phenotype for All Genes // Science. 2008. V. 320. P. 362–365.

«Зачем первобытному охотнику мозг философа?»



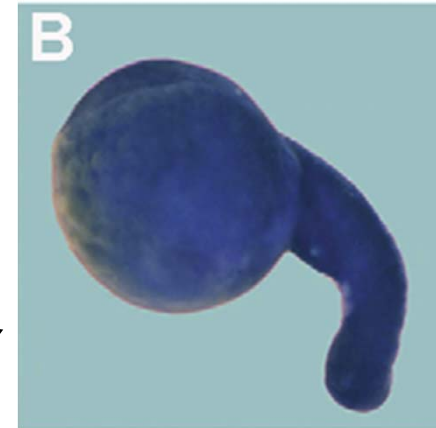
- Вариант: «Зачем обезьяне мозг философа?»
- Действительно, образ жизни первобытного охотника-собирателя, казалось бы, не требует каких-то экстраординарных умственных способностей. Они не решают квадратных уравнений, не строят ракеты и т.д. Тем не менее у наших предков еще на стадии охотников-собирателей развился огромный мозг. Уже 500 000 лет назад мозг был почти такой же, как у нас сейчас, а 200 000 лет назад – уже совершенно такой же. А ведь тогда не было ни науки, ни письменности, ни государств, ни законов, ни искусства... Не было тех сложных задач, для которых мы используем мозг сегодня. Так почему мозг у первобытных охотников развился до такого состояния, что его, как выяснилось пост-фактум, можно использовать для разработки космических кораблей, сочинения симфоний и управления государством?

1. Большой мозг – многофункциональная адаптация

- Мозг у *Ното* развивался в основном путем простого увеличения (попытки Р. Оуэна и др. найти в мозге человека структуры, отсутствующие у обезьян, не увенчались успехом). Самый «легкий» путь.
- Увеличение мозга – адаптация довольно универсальная, помогающая решать разнообразные новые задачи (больше нейронов – больше памяти – больше объем обрабатываемой информации – возможность решения более сложных задач)
- Не факт, что интеллектуальные задачи, стоявшие перед древними охотниками-собираателями, были принципиально проще, чем современные.

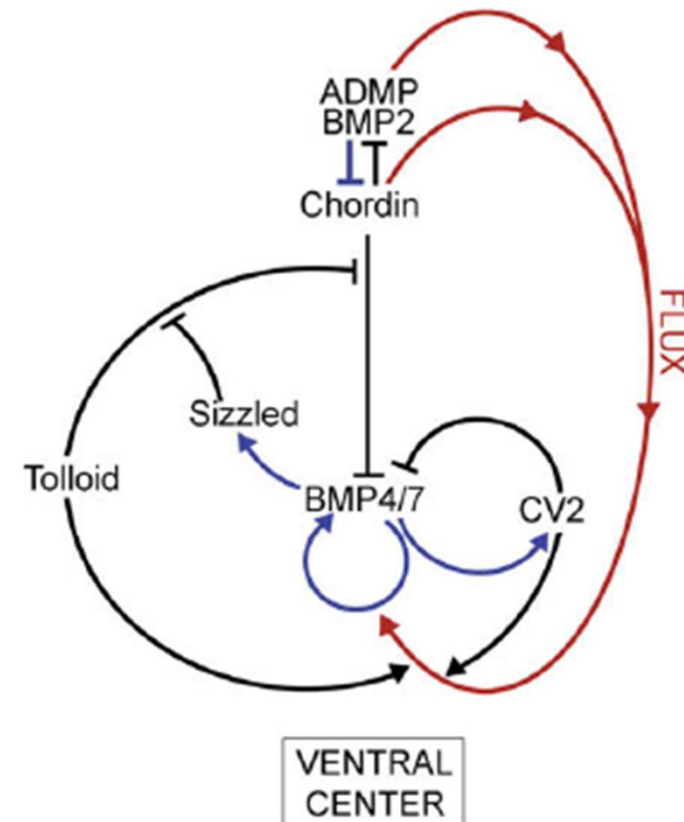


Отрицательные обратные связи поддерживают стабильность дорзовентрального градиента BMP, от которого зависит дорзовентральная «разметка» эмбриона. Нарушения этих связей могут приводить, например, к развитию эмбрионов, целиком покрытых нервной тканью (общая «дорзализация») или вообще без ЦНС (общая «вентрализация»)



Wnt → DORSAL ORGANIZER Организатор Шпемана

Fig. 9 – An extracellular biochemical network of interacting proteins explains self-regulation of the *Xenopus* embryonic field. The dorsal organizer and the ventral center communicate with each other through secreted proteins that bind to each other, inhibiting or activating the BMP gradient. The two centers self-adjust to signaling changes in one another because of this opposite transcriptional control by BMPs. For example, when BMP levels increase, this causes an increase in Sizzled expression, which is an inhibitor of the Tolloid metalloproteinase that degrades Chordin. Thus, when Sizzled increases, Chordin levels increase, inhibiting BMP signaling and restoring the gradient. Red arrows denote the flux of Chordin/ADMP/BMP2 complexes from dorsal to more ventral regions. Mathematical modeling suggests that this Chordin-mediated flow of BMP is essential for the resilience of the gradient. (De Robertis, 2009. *Spemann's organizer and the self-regulation of embryonic fields*)



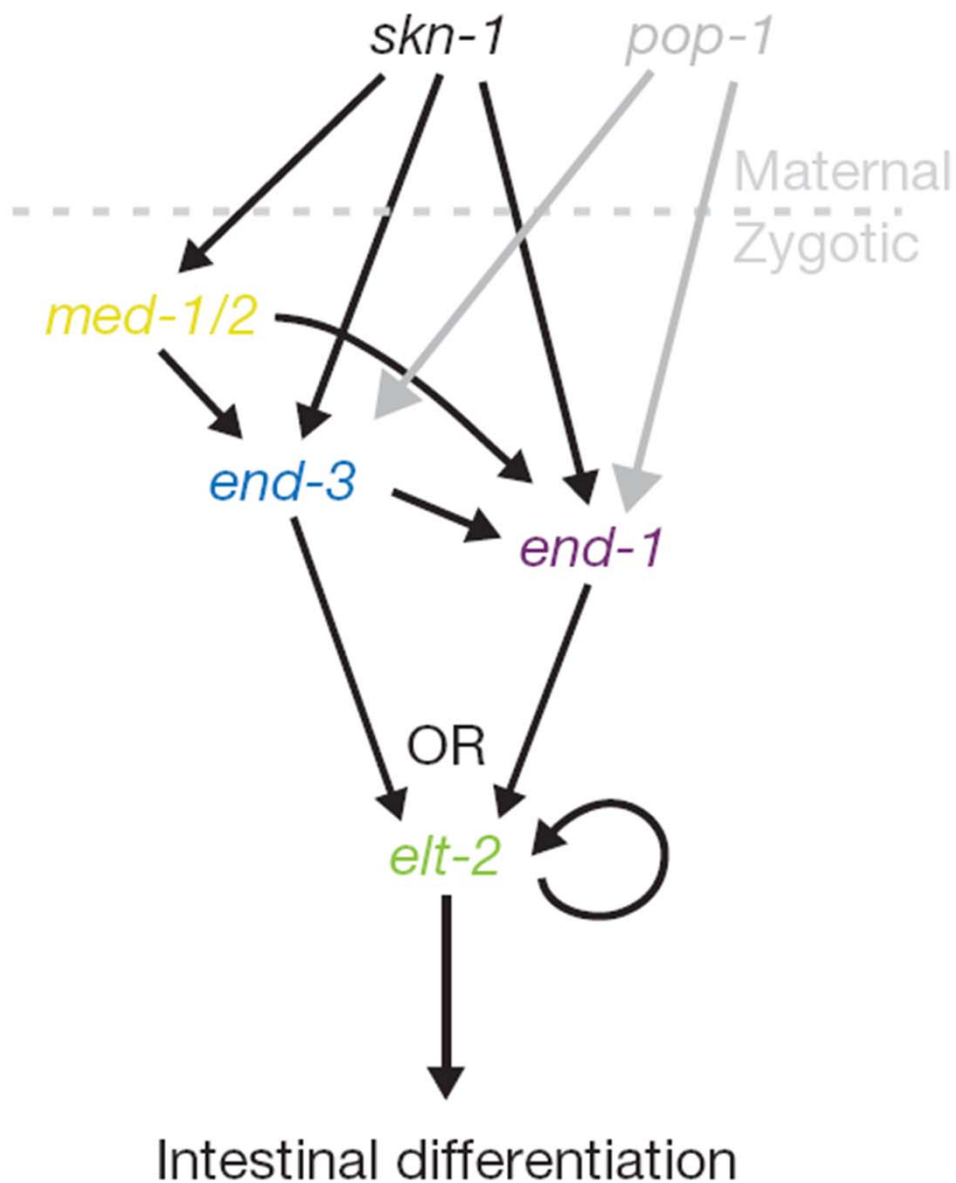


Схема регуляторного каскада, запускающего процесс дифференциации клеток кишечника у *C. elegans*.

Белковый продукт гена *skn-1* активирует гены *med-1/2*, *end-3* и *end-1*. Два последних гена активируют ген *elt-2*, который, в свою очередь, включает сотни генов, необходимых для превращения бластомеров в клетки кишечника.

Несмотря на простоту этого регуляторного каскада, в нём много «избыточности»: активация одного и того же гена осуществляется не одним, а несколькими параллельными путями.

Искусственное упрощение такой «избыточной» системы может привести к **хаотизации фенотипа** («мутации с неполной пенетрантностью»)

Помехоустойчивость



- Даже при самых грубых нарушениях онтогенез как будто «пытается выправиться» и всё равно прийти к чему-то гармоничному

Эквифинальность

- Если разрезать бластулу пополам, из каждой половинки развивается целый головастик (нужно только, чтобы в обеих половинках было по кусочку организатора Шпемана)

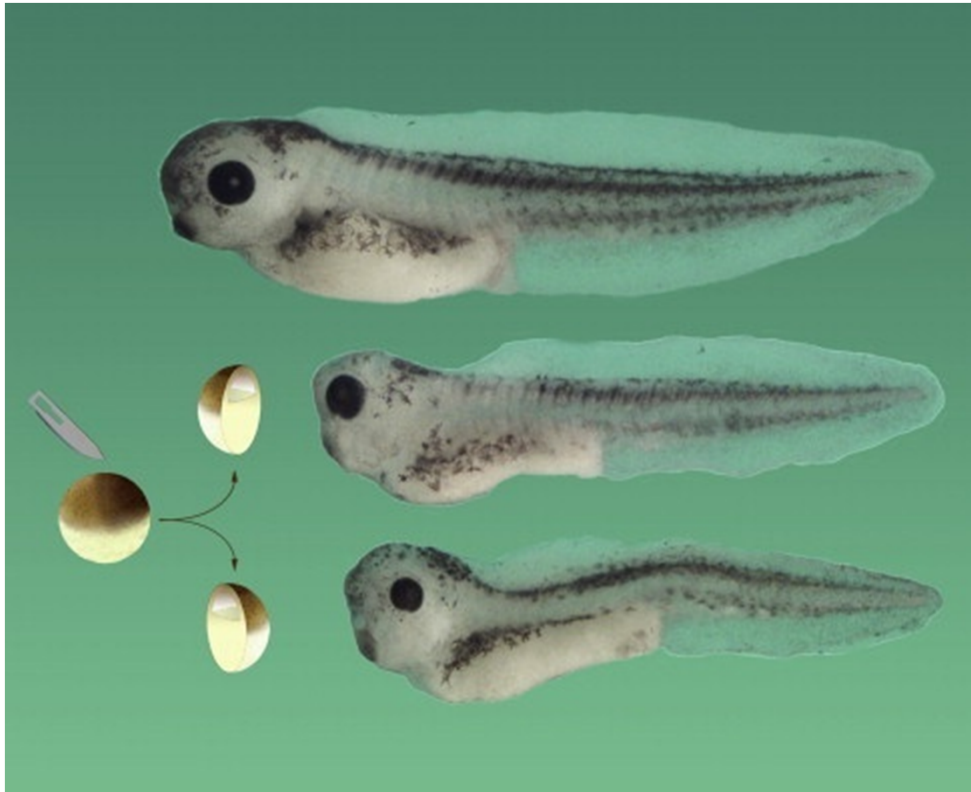
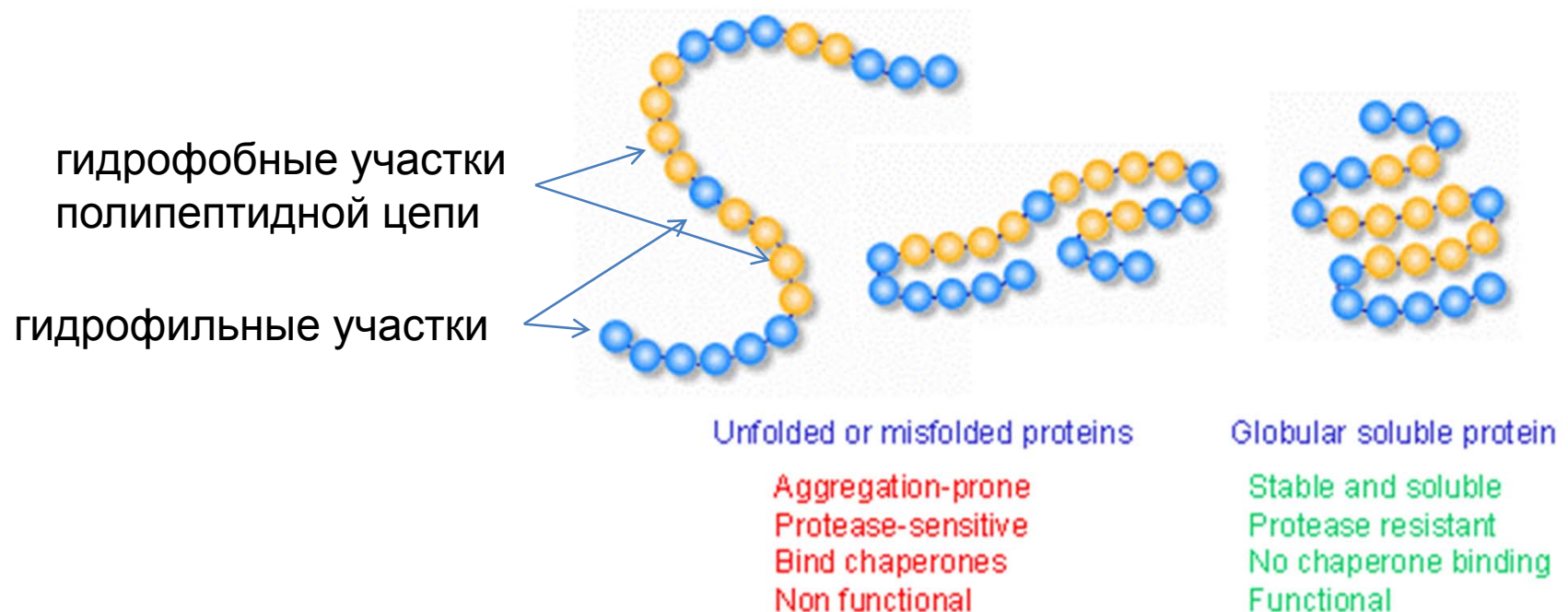


Fig. 2. In *Xenopus*, the blastula constitutes a self-differentiating morphogenetic field, in which cells are able to communicate over long distances. When the blastula is bisected with a scalpel blade, identical twins can be obtained, provided that both fragments retain Spemann's organizer tissue. Thus a half-embryo can regenerate the missing half. In humans, identical twins are found in three out of 1000 live births, and usually arise from the spontaneous separation of the inner cell mass of the blastocyst into two. A normal tadpole is shown on top, and two identical twins derived from the same blastula below, all at the same magnification. Reproduced from [De Robertis, 2006](#) (E.M. De Robertis, 2009)

- То, что отбор, как правило, создает адаптации не «по минимуму», а «с запасом» – это абсолютно нормально и ожидаемо.
- (напр., даже если в идеальных условиях с данной задачей справится и маленький мозг, то в неблагоприятных условиях, в состоянии стресса, в опасности, в спешке и т.п. – нужен «запас прочности»)

Шапероны – одна из универсальных адаптаций для повышения помехоустойчивости.

- Шапероны - белки, помогающие другим белковым молекулам принять «правильную» трехмерную конфигурацию.
- Есть практически у всех организмов.
- Защищают одновременно и от внешних, и от внутренних помех.
- Не дают проявиться многим мутациям.



Выход из строя шаперона Hsp-90 приводит к массовому появлению (или *проявлению*) разнообразных уродств и аномалий развития. Развитие становится нестабильным, проявляется «внутренний хаос».



асимметричность – свидетельство того, что в данном случае имеет место не просто проявление скрытой наследственной изменчивости, а именно хаотизация онтогенеза.

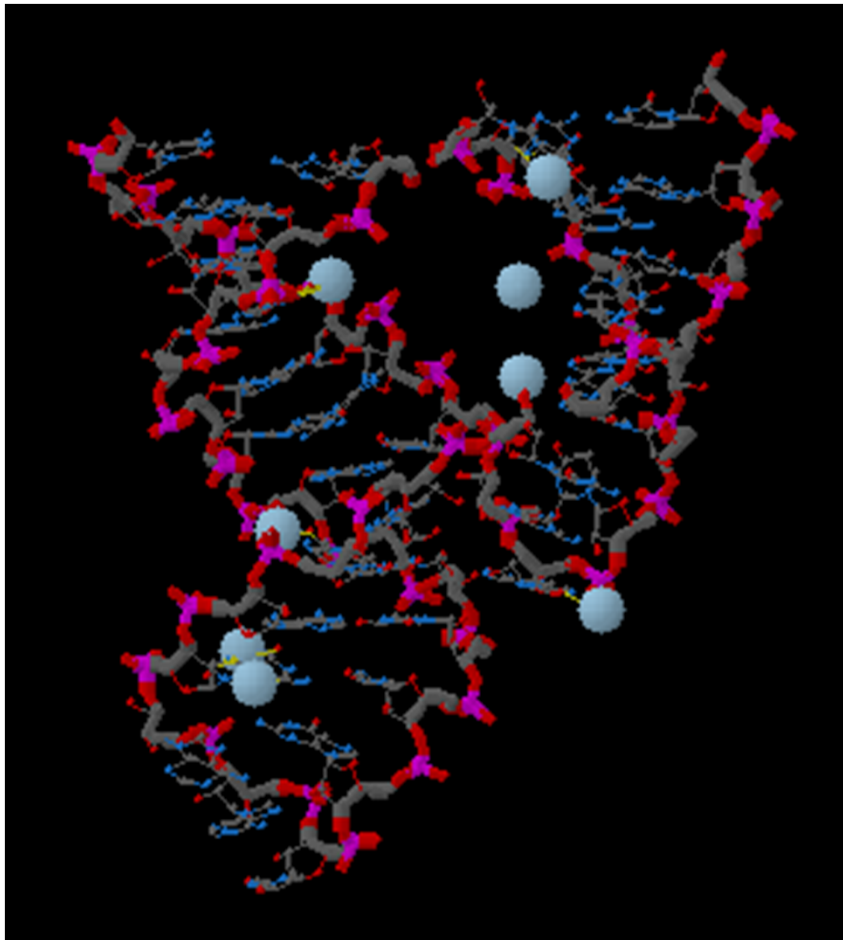
Повторение тезисов по устойчивости, изменчивости и эволюционной пластичности

- Живые существа в целом и отдельные их блоки (подсистемы) обладают высокой «помехоустойчивостью»
- Естественный отбор (стабилизирующий) поддерживает развитие адаптаций, повышающих устойчивость к «помехам», в частности, к потенциально вредным мутациям.
- Благодаря помехоустойчивости в генофонде свободно накапливаются мутации, которые до поры до времени не влияют на приспособленность (остаются нейтральными) или вовсе не проявляются (скрытая изменчивость)
- Некоторые мутации, бывшие нейтральными в прежних условиях, могут оказаться полезными при изменении среды. Чем больше таких мутаций накопилось в генофонде, тем больше шансов, что какие-то из них «пригодятся» в новых условиях.
- Таким образом, отбор, «пытаясь» сделать организмы устойчивыми, делает их пластичными.

Эксперимент, подтверждающий, что скрытая
изменчивость действительно помогает
приспосабливаться к новым условиям

Eric J. Hayden, Evandro Ferrada, Andreas Wagner. Cryptic genetic variation promotes rapid evolutionary adaptation in an RNA enzyme // Nature. 2011. V. 474. P. 92–95.

Рибозимы – молекулы РНК, способные, подобно белкам-ферментам, выполнять «активную работу», то есть катализировать различные реакции.

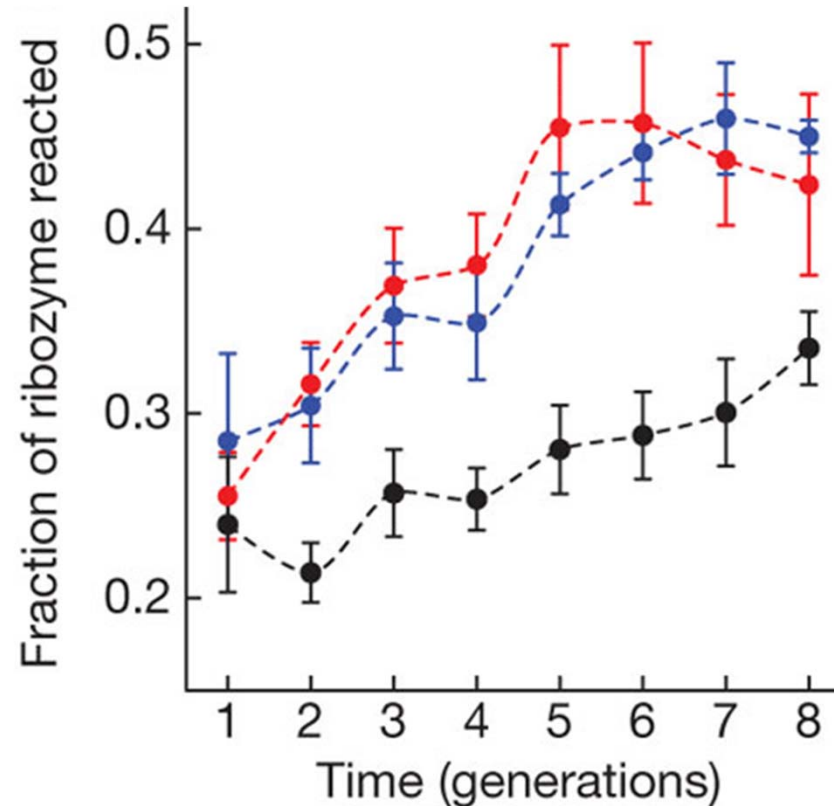


Трёхмерная структура простейшего рибозима «hammerhead». Этот рибозим опознает «субстрат» (молекулу РНК с определенной последовательностью нуклеотидов) и разрывает ее в определенном месте.



Бактерия *Azoarcus*, у которой имеется рибозим Azo.

- Две подопытные популяции рибозимов А и В «жили» и размножались (при помощи белковых ферментов) 10 поколений.
- Проводился очищающий отбор, нейтральные мутации свободно накапливались.
- При смене условий популяции А и В приспособились быстрее и лучше, чем исходная популяция, состоящая из одинаковых рибозимов.



Приспособление популяций А (красные кружки), В (синие) и WT (черные) к новому субстрату. По горизонтальной оси — поколения, по вертикальной — приспособленность, измеряемая долей рибозимов, которым удалось разрезать субстрат.

О возможности формирования новых адаптаций путем дестабилизации онтогенеза с последующей фиксацией («генетической ассимиляцией») уклонений (морфозов), оказавшихся полезными

«эпигенетическая теория эволюции»

Две модели появления эволюционных новшеств

1. Простейшая «классическая» модель

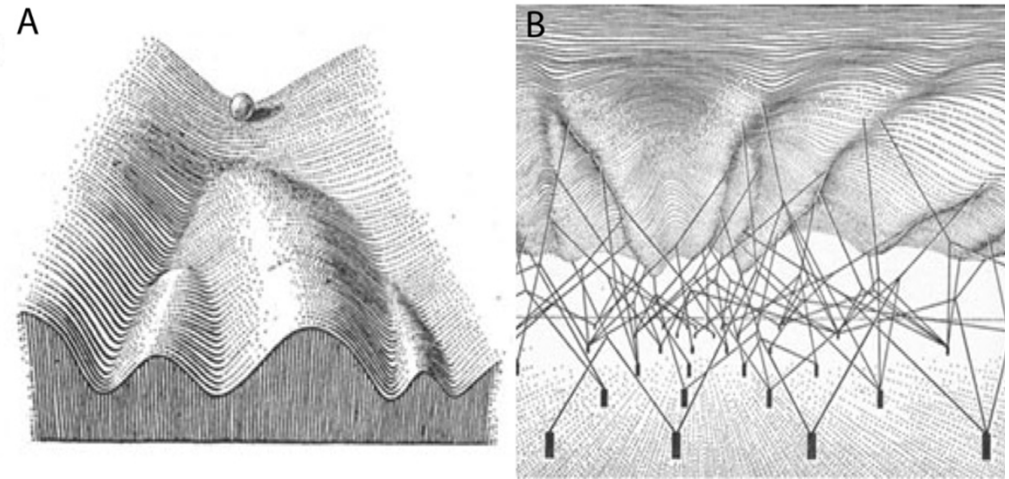
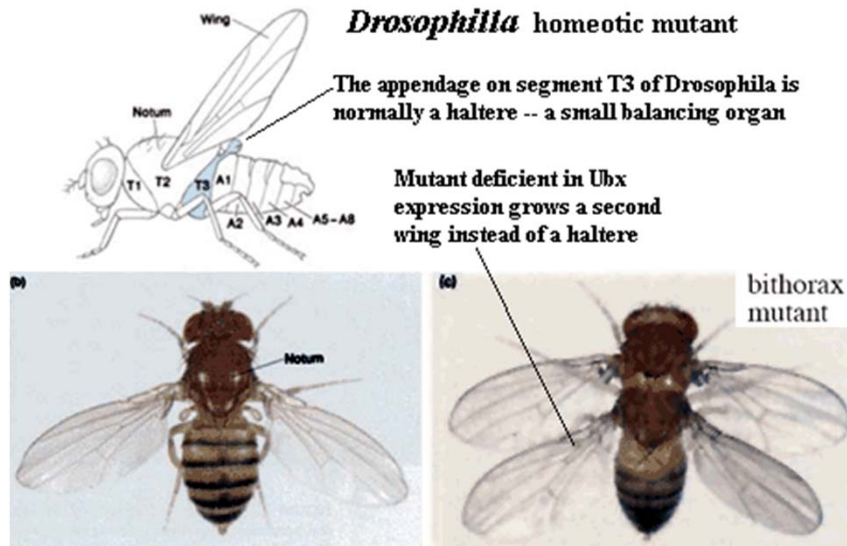
- Сначала происходит случайная мутация (изменение ДНК).
- Эта мутация неким вполне определенным образом проявляется в фенотипе.
- Если изменение фенотипа повысило приспособленность организма (эффективность передачи им своих генов следующим поколениям), то частота встречаемости изменившегося гена в популяции будет расти. Этот автоматический процесс известен под названием «естественного отбора».
- В итоге мутация может зафиксироваться, и новый фенотипический признак станет «нормой» для всех особей.

Впрочем, фенотипическое проявление мутации не всегда является «вполне определенным». Например, бывает **неполная пенетрантность**.

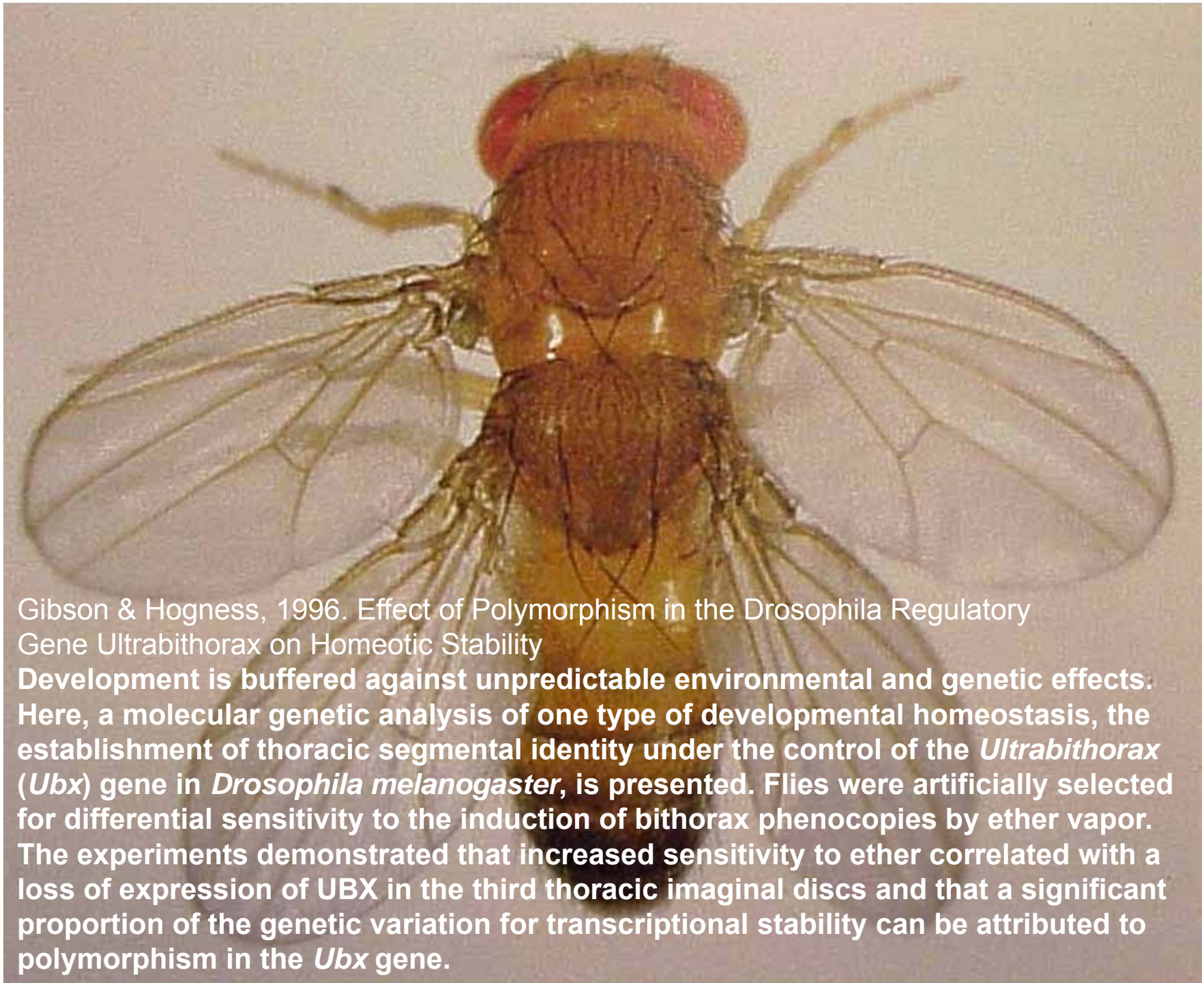
Гены влияют не непосредственно на признаки взрослого организма, а на их развитие в онтогенезе. Мутация может отклонить ход развития в ту или иную сторону. Однако онтогенез обладает высокой помехоустойчивостью. Низкая пенетрантность многих вредных мутаций — проявление помехоустойчивости онтогенеза.

Генетический контроль онтогенеза не является абсолютным. При одном и том же геноме фенотип может варьировать под действием факторов среды и даже просто случайно.

Влияние мутаций и изменений внешних условий может быть очень похожим. Одно и то же изменение фенотипа можно получить и в результате мутации, и в результате изменения среды (ubx и эфир)



Возникает впечатление, что у организма как бы уже имеется потенциально возможный альтернативный путь развития, который приводит к формированию нового признака (даже если в нормальных условиях этот путь никогда не реализуется). Нужно лишь подобрать условия — внешние (температуру, хим. состав среды...) или внутренние (набор мутаций) — в которых эта альтернативная программа сработает.



Gibson & Hogness, 1996. Effect of Polymorphism in the Drosophila Regulatory Gene Ultrabithorax on Homeotic Stability

Development is buffered against unpredictable environmental and genetic effects. Here, a molecular genetic analysis of one type of developmental homeostasis, the establishment of thoracic segmental identity under the control of the *Ultrabithorax* (*Ubx*) gene in *Drosophila melanogaster*, is presented. Flies were artificially selected for differential sensitivity to the induction of bithorax phenocopies by ether vapor. The experiments demonstrated that increased sensitivity to ether correlated with a loss of expression of UBX in the third thoracic imaginal discs and that a significant proportion of the genetic variation for transcriptional stability can be attributed to polymorphism in the *Ubx* gene.

На основе подобных фактов многие теоретики полагают, что именно онтогенез (как сложная помехоустойчивая система развития) является главным действующим лицом эволюционной драмы.

М. А. Шишкин: «Эпигенетическая теория эволюции». Согласно этой теории, основной механизм формирования эволюционных новшеств отличается от классической схемы и выглядит примерно так:

Две модели появления эволюционных новшеств

2. Модель ЭТЭ

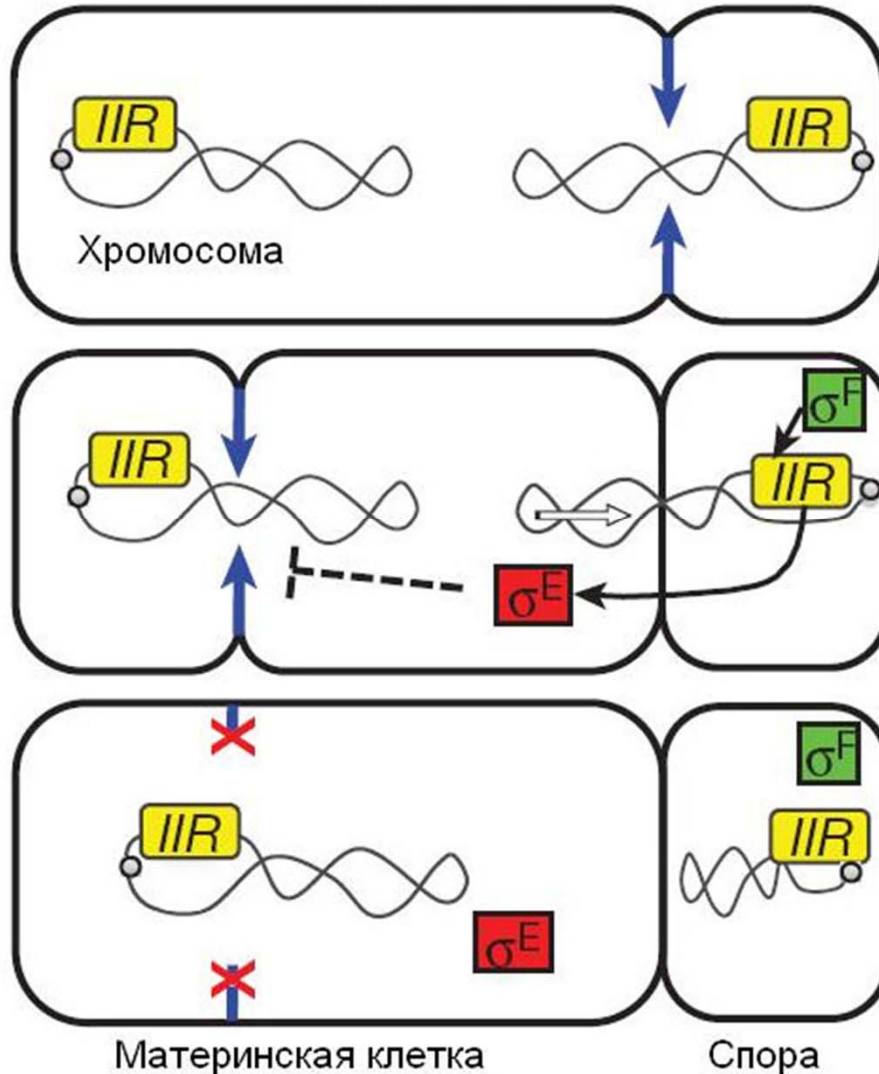
- Внешнее воздействие (напр., резкое изменение среды) приводит к дестабилизации онтогенеза.
- Это приводит к появлению разнообразных «морфозов» – аномальных фенотипов (реализуются доселе скрытые альтернативные пути развития).
- Если какой-то из аномальных фенотипов окажется «удачным» (адаптивным в новых условиях), отбор в дальнейшем будет закреплять мутации, повышающие вероятность реализации именно этого альтернативного пути развития. В результате аномалия станет новой нормой. Это называют «генетической ассимиляцией морфозов».
- В ходе стабилизации новой нормы возникают новые скрытые альтернативные пути развития, которые смогут реализоваться при следующем «кризисе».

Особенность этой модели в том, что эволюционное преобразование не начинается с генетических изменений, а заканчивается ими. *«Эволюционные изменения начинаются с фенотипа и распространяются по мере их стабилизации в направлении генома, а не наоборот»* (М.А.Шишкин)

Это не ламаркизм, т.к. «фиксация эволюционных изменений в геноме» происходит на основе дарвиновского механизма, то есть путем закрепления отбором случайных мутаций.

Чего этой теории не хватает — так это хороших современных иллюстраций и детальных исследований, показывающих реальность такого механизма.

Нормальная споруляция у *B. subtilis*

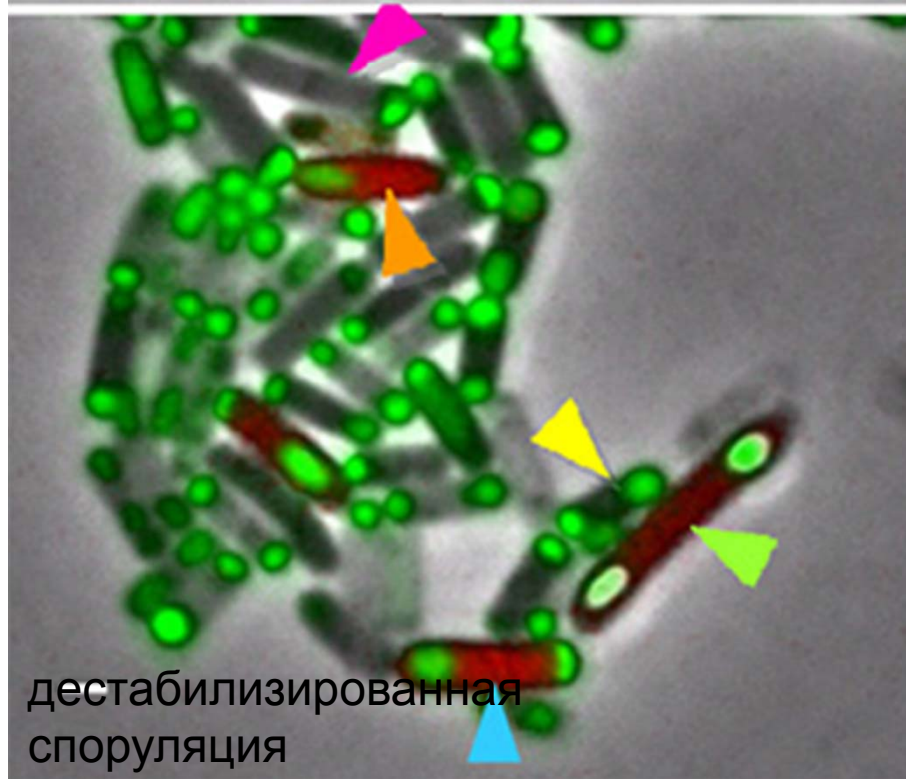
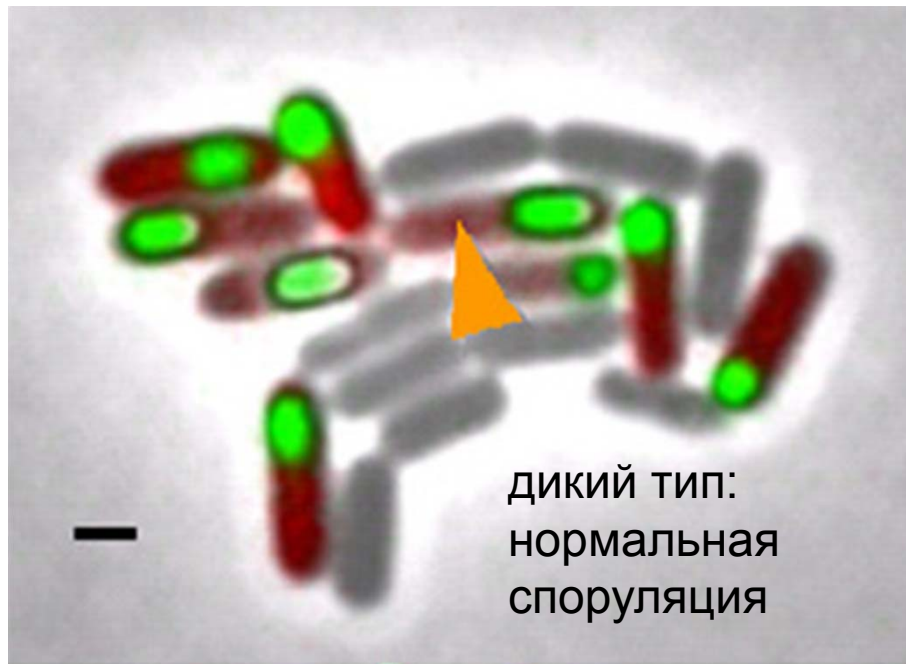


Пример исследования, результаты которого похожи на демонстрацию работоспособности модели ЭТЭ.

Bacillus subtilis. В плохих условиях эти бактерии производят споры; процесс споруляции хорошо изучен.

В норме регуляторный белок σ^F , образующийся в будущей споре, активирует ген *spoIIR*. Его продукт активирует другой сигнальный белок, σ^E , который блокирует формирование второй септы на противоположном конце материнской клетки.

Синими стрелками показан процесс образования септы, которая отделяет будущую спору от материнской клетки. Кольцевые хромосомы показаны в виде двух перекрученных петель.

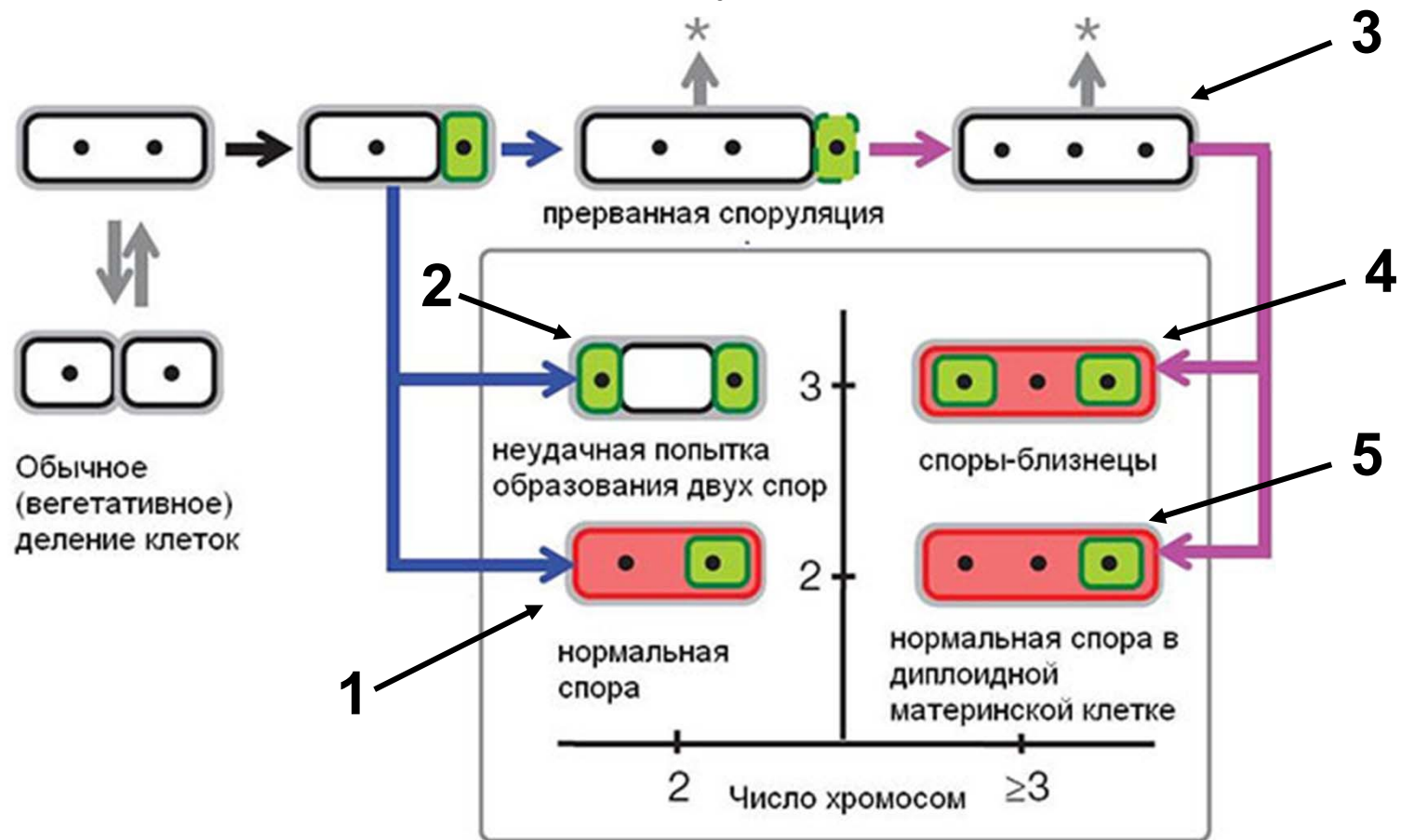


Авторы сконструировали 53 мутантных штамма. В геном вносились мутации, нарушающие экспрессию *spoIIR*. Этот ген необходим, чтобы формирующаяся спора могла передать в материнскую клетку сигнал, блокирующий формирование второй септы.

Хотя мутации были разные, фенотипический эффект у них оказался похожим. Во всех случаях произошла **дестабилизация системы спорообразования.**

- 1) нормальная споруляция (*оранжевая стрелка*),
- 2) прекращение начавшейся споруляции (*сиреневая стрелка*),
- 3) неудачная (приводящая к гибели) попытка образования двух спор в одной материнской клетке (*желтая стрелка*),
- 4) успешное формирование двух спор-близнецов (*зеленая стрелка*)

Альтернативные пути развития у бактерий с дестабилизированной системой споруляции.

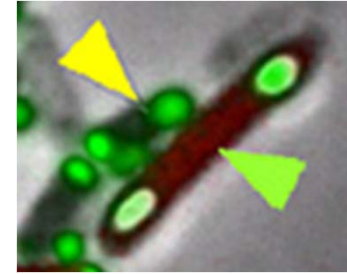


Черные точки - хромосомы. Зеленым цветом выделены формирующиеся споры, красным — материнские клетки. По горизонтальной оси — число хромосом, по вертикальной — число «отсеков», на которые разделилась исходная клетка. Стрелка со звездочкой символизирует возможность возвращения к обычному (вегетативному) размножению путем деления.

Вместо единственного пути развития, который характерен для «диких» бактерий, бактерии-мутанты демонстрировали 5 вариантов развития, причем выбор варианта осуществлялся случайным образом. Генотип влиял только на вероятность, то есть частоту реализации каждого из них.

Весь спектр морфозов проявляется в генетически однородных популяциях каждого из 53 мутантных штаммов.

Один из морфозов (образование спор-близнецов) может оказаться полезным — напр., если обычное размножение реализовать трудно и удобнее размножаться спорами.



Итак, дестабилизация онтогенеза «проявила» аномальный путь развития, потенциально полезный. Но он реализуется лишь у небольшой части особей. Может ли он в дальнейшем стабилизироваться (стать нормой)?

Да, может: для этого нужна еще одна мутация, ускоряющая репликацию ДНК. В рез-те доля клеток, производящих споры-близнецы, возрастает от долей процента до 30%.

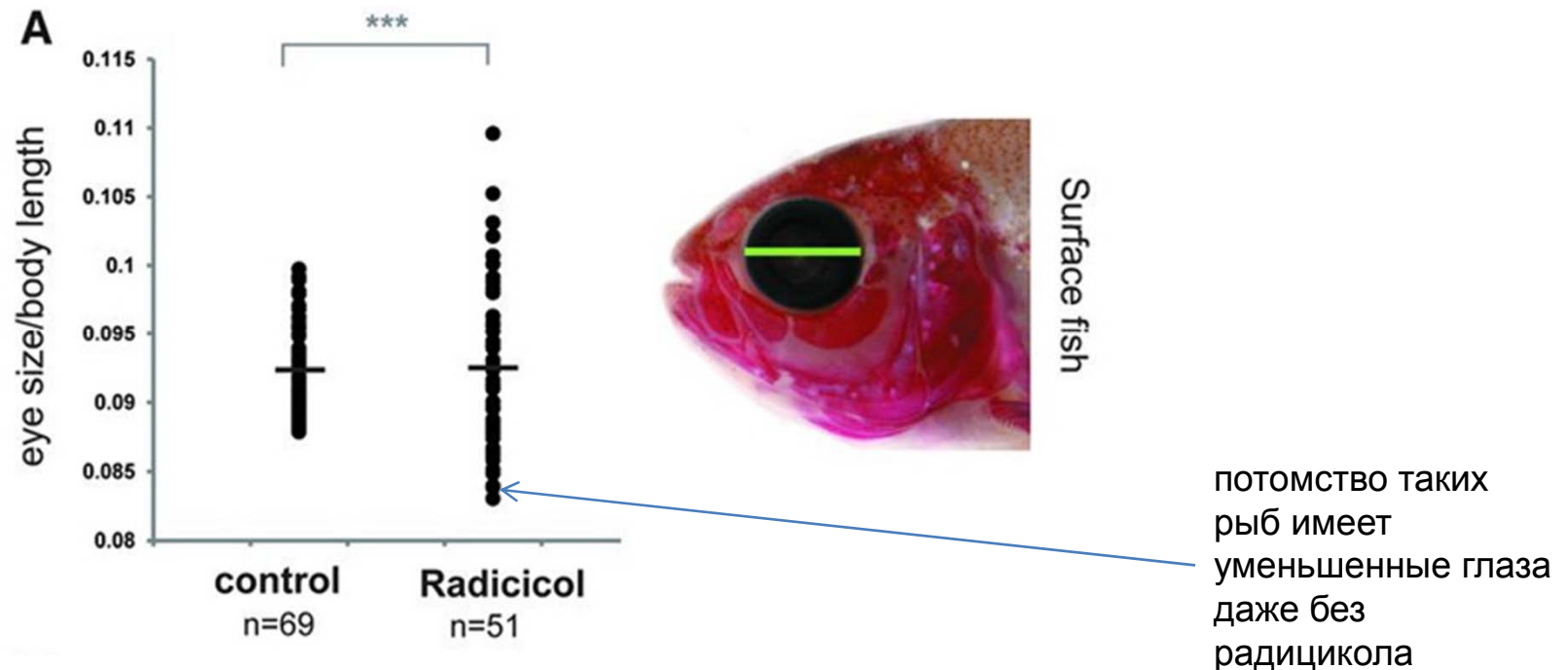
Дестабилизация развития может облегчать формирование новых адаптаций. Она «перекидывает мостик» от одного стабильного состояния к другому, что ценно, когда переход нельзя осуществить за счет одной мутации («перепрыгнуть пропасть одним прыжком»).

Исследование показывает реалистичность сценария, предлагаемого ЭТЭ.

Но все же это пока больше похоже на экзотику, чем на магистральный путь эволюции.

Глаза пещерных рыб

Мексиканская тетра (*Astyanax mexicanus*). Есть зрячие формы (живут в ручьях) и слепые (в пещерах). Слепые имеют в пещерных условиях повышенную выживаемость по сравнению со зрячими.



Радицикол (ингибитор Hsp90). Воздействие на эмбрион ведет к проявлению скрытой наследственной изменчивости. В данном случае это не столько «шум» и «дестабилизация онтогенеза», сколько проявление скрытой генетической вариабельности (не проявляющейся в фенотипе при работающем Hsp90).

Пересадка в пещерную воду вызывает у поверхностных рыб нарушение экспрессии Hsp90.

Rohner et al., 2013. Cryptic Variation in Morphological Evolution: HSP90 as a Capacitor for Loss of Eyes in Cavefish // *Science*. V. 342. P. 1372.

Контрольный вопрос

- При случайном мутировании в белок-кодирующих участках генома синонимичные нуклеотидные замены (не ведущие к замене аминокислоты) должны возникать реже, чем значимые (несинонимичные). Напр., кодон САС (кодирует гистидин) может в результате единичной замены измениться 9 разными способами, но только один из них (САТ) не приведет к замене аминокислоты. Однако, если сравнить геномы двух особей (одного вида или близких видов), синонимичных различий мы обнаружим, как правило, гораздо больше, чем значимых. Значит ли это, что мутагенез не случаен и синонимичные на самом деле возникают чаще?

Контрольный вопрос

- При случайном мутировании в белок-кодирующих участках генома синонимичные нуклеотидные замены (не ведущие к замене аминокислоты) должны возникать реже, чем значимые (несинонимичные). Напр., кодон САС (кодирует гистидин) может в результате единичной замены измениться 9 разными способами, но только один из них (САТ) не приведет к замене аминокислоты. Однако, если сравнить геномы двух особей (одного вида или близких видов), синонимичных различий мы обнаружим, как правило, гораздо больше, чем значимых. Значит ли это, что мутагенез не случаен и синонимичные на самом деле возникают чаще?

вопрос

«В третьем положении кодона мутации происходят чаще... мутагенез не совсем случаен»

«значимые замены приводят к серьезным изм. (или даже повреждениям) ф-ции белка, поэтому подобные нарушения стр-ры кодона чаще всего устраняются системой репарации» - у систем репарации есть способ отличить значимую замену от незначимой?

«Синонимичные мутации нейтральны и поэтому возникают чаще»

«Несинонимичные м.б. летальны» - достаточно того, что они с большой вероятностью вредны

«б-к участки высококонсервативны, поэтому если в них происходят значимые изменения, то клетка либо погибнет (вследствие инактиваций ф-й белка), либо к образованию нового вида (обр-ся новый белок)» - несколько раз, причем часто – люди из одной группы!!

КОНТРОЛЬНЫЙ ВОПРОС

Между геномами двух бесполой гаплоидных организмов обнаружено 1000 нейтральных различий. Скорость нейтрального мутагенеза (среднее число новых нейтральных мутаций на геном за поколение) равна 1. Сколько поколений назад жил их последний общий предок? (напишите не только ответ, но и как считали).

Мы обсуждали два сценария возникновения эволюционных новшеств

Простейший классический (начинается с изменения генотипа)

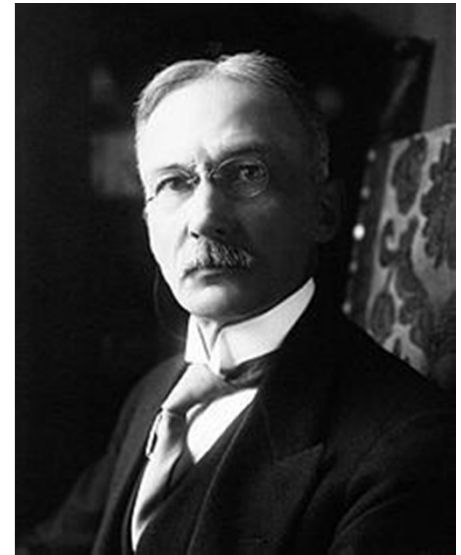
- мутация
- изменение фенотипа
- если полезно, частота встречаемости нового аллеля растет (отбор поддерживает)
- новая норма

«эпигенетический» (начинается с изменения фенотипа)

- «приобретенный признак» (морфоз, рез-т упражнения, выученное поведение...)
- если полезно, отбор поддерживает мутации, повышающие вероятность приобретения данного признака
- генетическая ассимиляция (признак «записывается в геном»)

Эффект Болдуина: «приобретенные признаки» направляют эволюцию

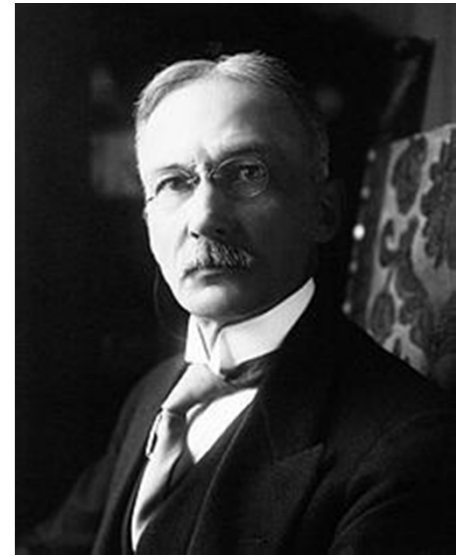
- Если ненаследственное изменение (напр., изм. поведения в результате обучения) оказывается полезным, то больше потомства будут оставлять особи с лучшей наследственной предрасположенностью к такому изменению (способные быстрее и лучше научиться такому поведению).
- Пример с новым хищником и залезанием на дерево. Могут выработаться: а) врожденное умение (инстинкт): навык «записывается» в геном, б) морфологические адаптации, облегчающие данное поведение.
- Пример с молоком и толерантностью к лактозе. Обратная связь.



James Mark Baldwin
1861-1934
Амер. философ и
психолог

Эффект Болдуина

- Эффект Болдуина поверхностно схож с «наследованием результатов упражнения органов» (ламаркизм), но это не «ламарковский» механизм. Он действует через изменение направленности отбора, через отбор случайных наследственных отклонений, т.е. «по Дарвину», а не «по Ламарку».
- Происходит не прямое наследование признака, приобретенного в течение жизни, а **отбор на способность быстрее его приобретать**. А также отбор на выработку дополнительных адаптаций, повышающих приспособленность при наличии данного признака.



James Mark Baldwin
1861-1934
Амер. философ и
психолог



Микробы, живущие в кишечнике японцев, производят особые ферменты для расщепления порфирана. Этот углевод содержится в красных водорослях, которые в Японии издавна составляют важную часть рациона. Гены ферментов-порфираназ были заимствованы японскими кишечными микробами у морских бактерий путем ГПГ. Бактерии из кишечника американцев таких генов не имеют.

(Hehemann J.-H., Correc G., Barbeyron T., Helbert W., Czjzek M., Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota // Nature. 2010. V. 464. P. 908–912.)

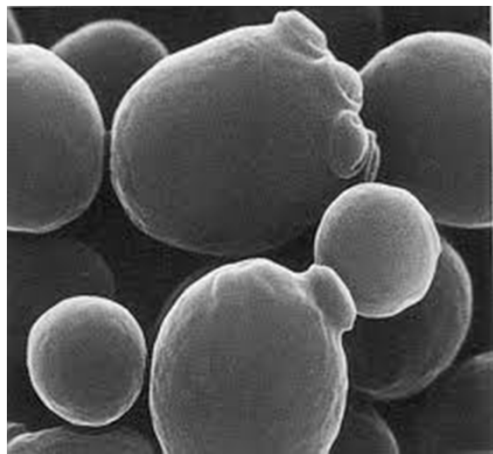
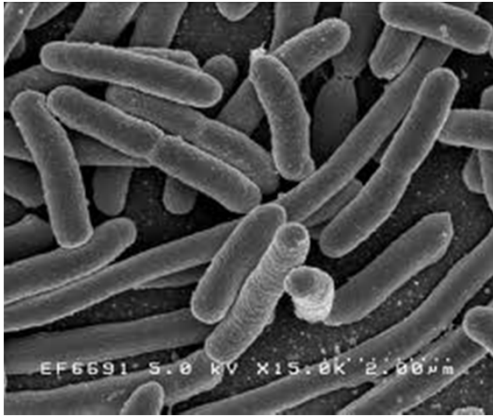
Эффект Болдуина может быть важен для понимания эволюции. Напр., из него следует, что по мере роста способности к обучению эволюция будет выглядеть всё более «целенаправленной» и «осмысленной».

Экспериментальное изучение ЭВОЛЮЦИИ





Такие объекты не годятся для эволюционных экспериментов



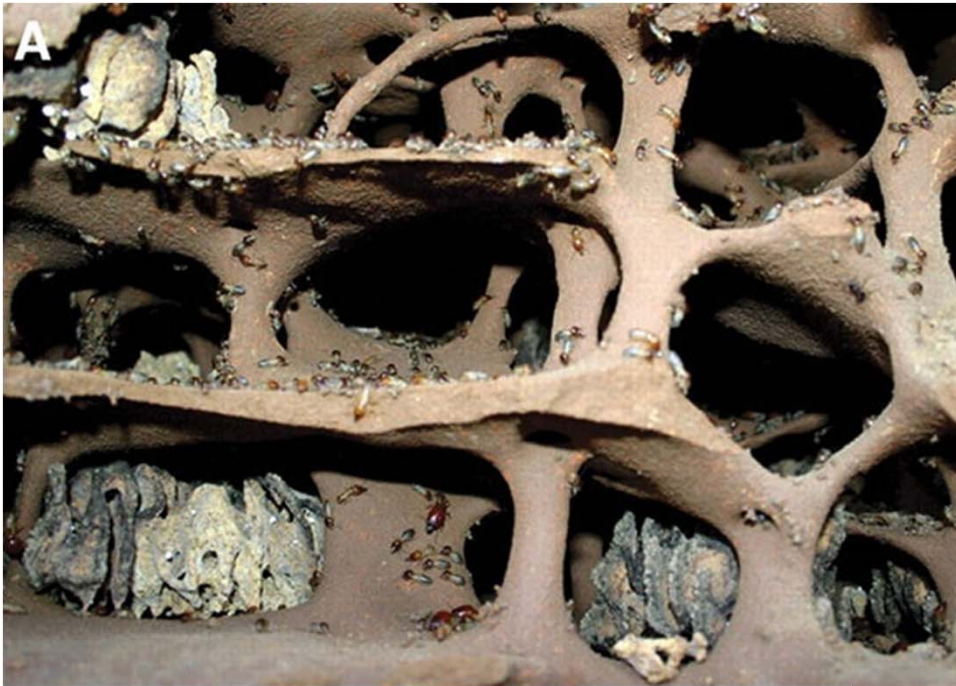
А такие – годятся

(правда, типичные, т.е. изнурительно медленные изменения напрямую изучать все равно невозможно)

Одомашнивание животных и растений – великий эволюционный эксперимент человечества



Сельское хозяйство у насекомых



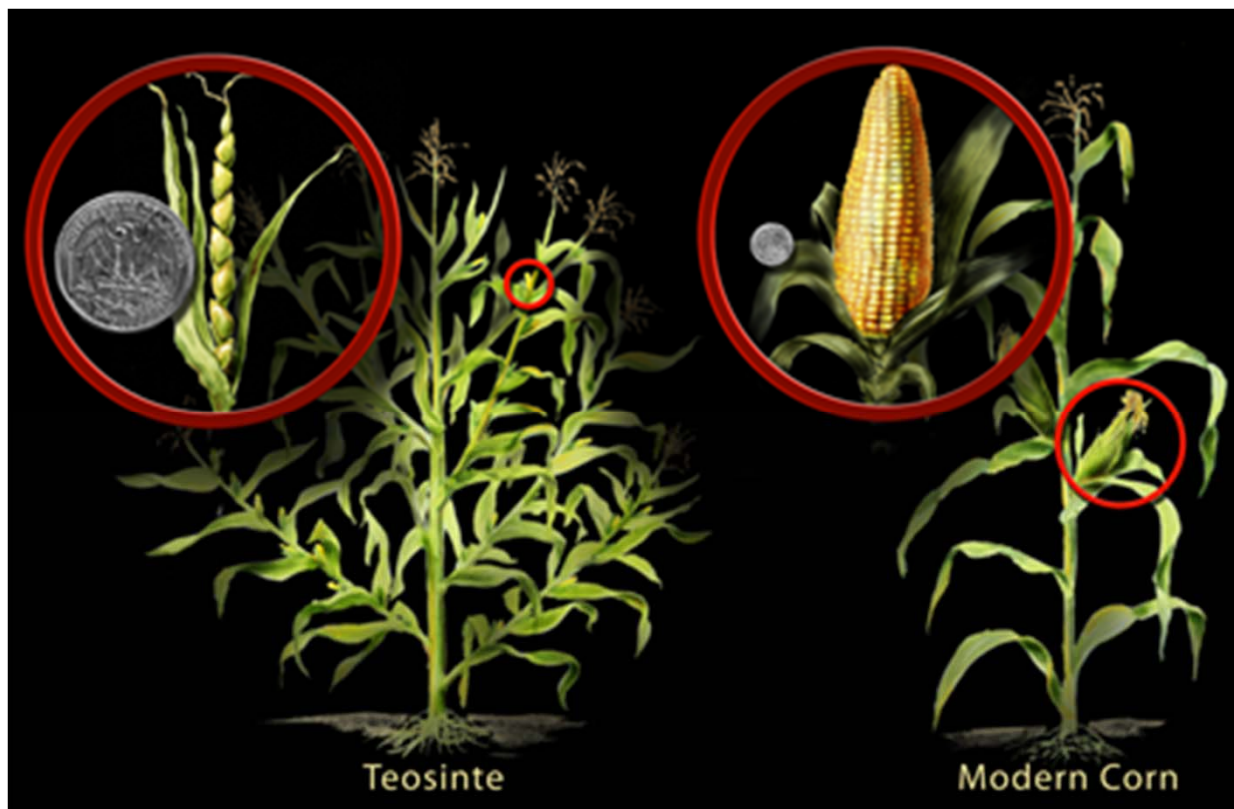
Камеры для выращивания грибов в гнезде термитов *Macrotermes*.

Термитам понадобилось 30 млн лет, чтобы вывести новый род грибов!

Aanen et al., 2009. High Symbiont Relatedness Stabilizes Mutualistic Cooperation in Fungus-Growing Termites.

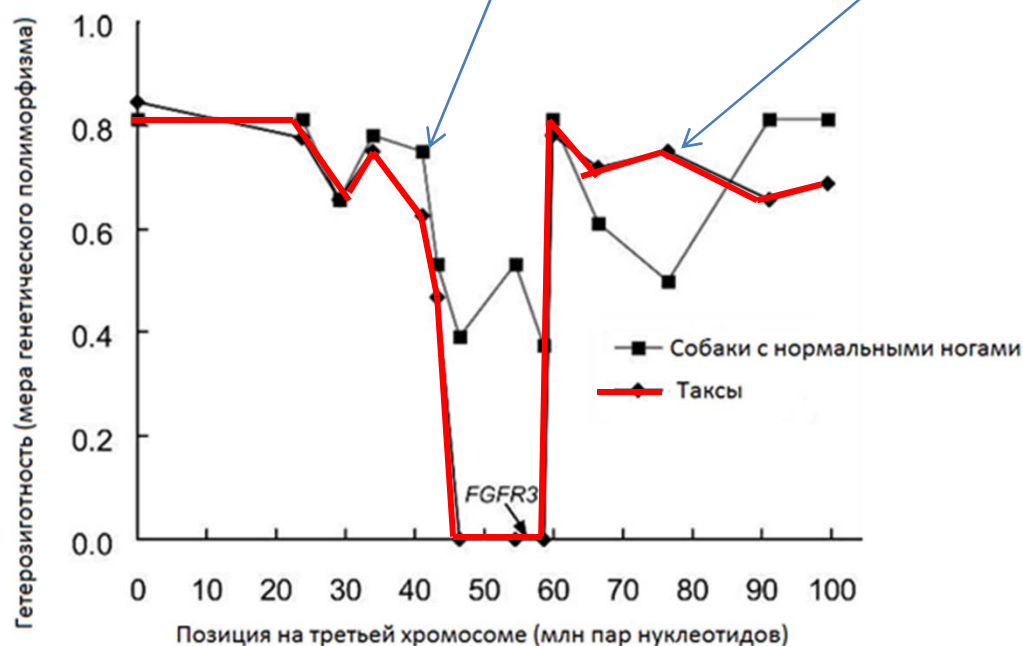


Термит-грибовод *Macrotermes* и его урожай — плодовые тела грибов *Termitomyces*.



Кукуруза и ее дикий предок теосинте традиционно относились ботаниками не только к разным видам, но и к разным родам (*Zea* и *Euchlaena*)

http://nrm101-summer2010.community.uaf.edu/files/2010/07/corn-and-teosinte_h1.jpg



Результаты «экспериментов», проведенных селекционерами с чисто практическими целями, можно теперь использовать в научных целях

Пример «селективного выметания». У такс по сравнению с обычными собаками понижен генетический полиморфизм на участке третьей хромосомы, включающем ген *FGFR3*. Это указывает на то, что отбор, осуществлявшийся собаководами, благоприятствовал какой-то мутации на этом участке хромосомы. Мутации гена *FGFR3* приводят к разнообразным нарушениям развития скелета, в том числе – к укорочению конечностей. Из Pollinger et al., 2005.

Опыты Д.К.Беляева по одомашниванию лисиц

Отбирались щенки, наиболее дружелюбные и неагрессивные по отношению к человеку

ИЗГНАНИЕ ЗВЕРЯ

За 50 лет животные растеряли большинство диких признаков



- Уже после шести поколений стали появляться особи, своим поведением и даже внешними признаками (окраска, вислоухость, хвост бубликом и др.) напоминающие домашних собак.
- Под действием отбора на дружелюбие и пониженную агрессивность произошла «ювенилизация» ряда признаков у лис (эти признаки связаны друг с другом через гормональную регуляцию)
- У волков произошли аналогичные изменения в ходе одомашнивания.

Фото: ИЦиГ, лаборатория Эволюционной генетики животных

THE SPANDRELS OF SAN MARCO



San Marco Basilica
Venice, Italy

GOULD, S. J. AND LEWONTIN, R. C., "THE SPANDRELS OF SAN MARCO AND THE PANGLOSSIAN PARADIGM: A CRITIQUE OF THE ADAPTATIONIST PROGRAMME," PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY OF LONDON, SERIES B, VOL. 205, NO. 1161 (1979), PP. 581-598. («Паруса»)

Долгосрочный эволюционный эксперимент Р. Ленски

- Начат в 1988 г.
- 12 популяций *E. coli*.
- За сутки сменяется 6-7 поколений.
- Единственная пища – глюкоза.
- Каждые сутки пересаживают в свежую питательную среду.
- В течение каждого суточного цикла начальный период изобилия сменяется периодом голода.
- Часть каждой популяции периодически замораживают для последующего изучения.



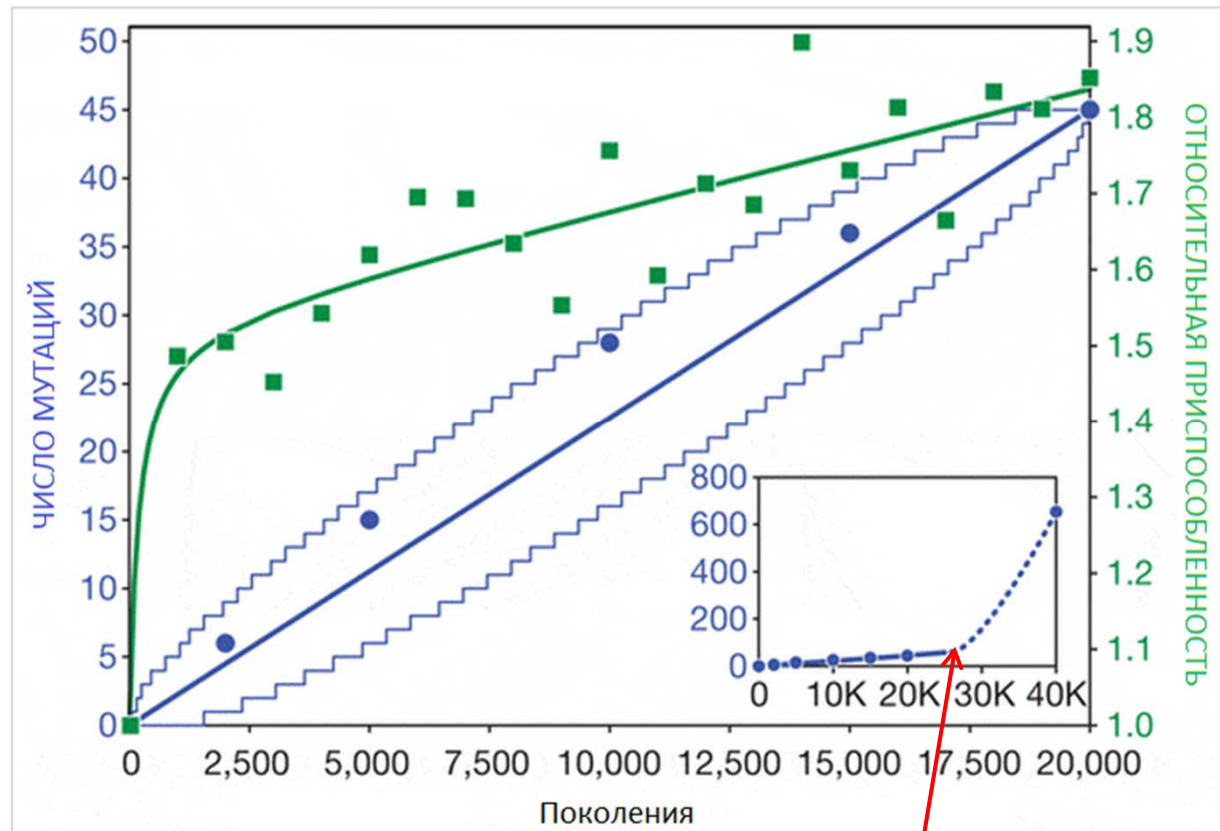
Колбы с 12 подопытными популяциями



Ричард Ленски (второй справа в заднем ряду) и его коллеги отмечают пятидесятитысячное поколение долгосрочного эволюционного эксперимента. Февраль 2010 года. Фото с сайта muho.css.msu.edu

Накопление полезных мутаций и рост приспособленности в подопытной популяции Ara-1

- За первые 20000 поколений закрепилось 45 мутаций.
- Большинство из них – полезные (повысили приспособленность)
- Число закрепившихся мутаций росло линейно
- Приспособленность росла с замедлением
- После 26000 поколений скорость мутирования резко выросла.

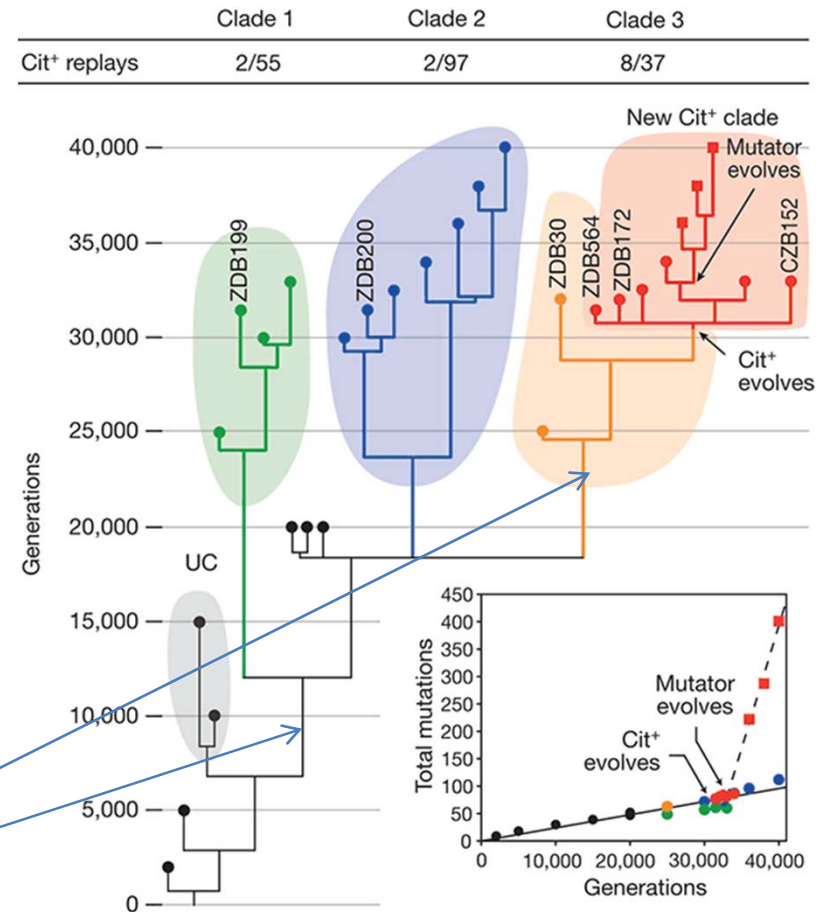


Появление «мутатора»

Поэтапное формирование эволюционного новшества

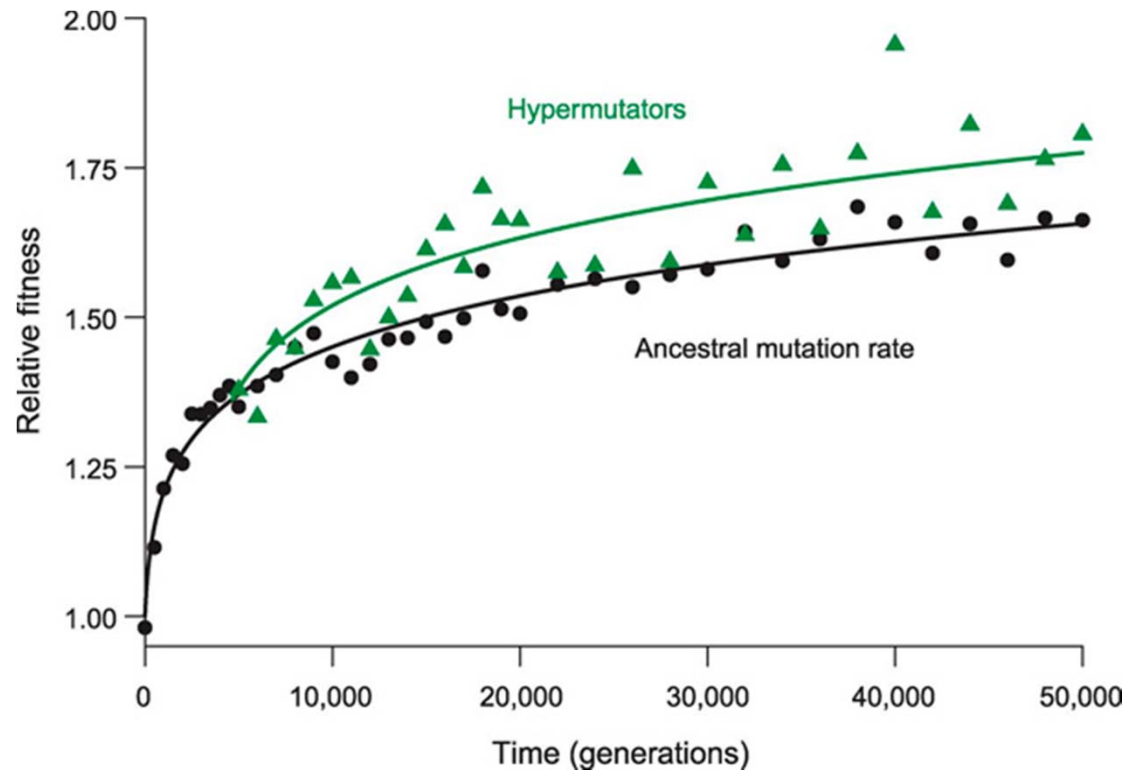
- После 31000 поколений в одной из популяций (Ara-3) бактерии научились питаться цитратом.
- Изучение геномов и повторные эксперименты показали, что развитие эволюционного новшества шло в три этапа:
 - 1) потенцирование,
 - 2) актуализация,
 - 3) усовершенствование

Схема эволюции популяции Ara-3



Blount et al., 2012. Genomic analysis of a key innovation in an experimental *Escherichia coli* population

По прошествии 50 000 поколений (февраль 2010) бактерии всё еще продолжают накапливать полезные мутации, повышая свою приспособленность. Рост приспособленности постепенно замедляется, но не собирается выходить на плато. (причины: 1) эпистаз, 2) медленность фиксации слабополезных)

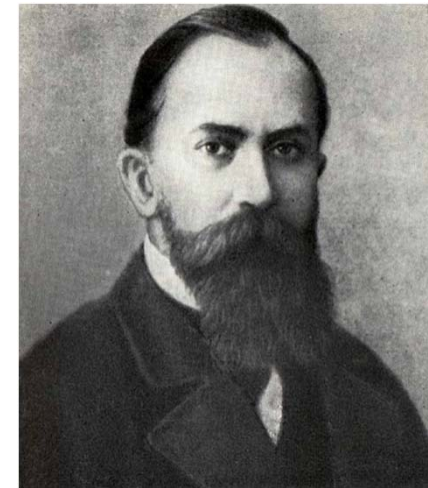
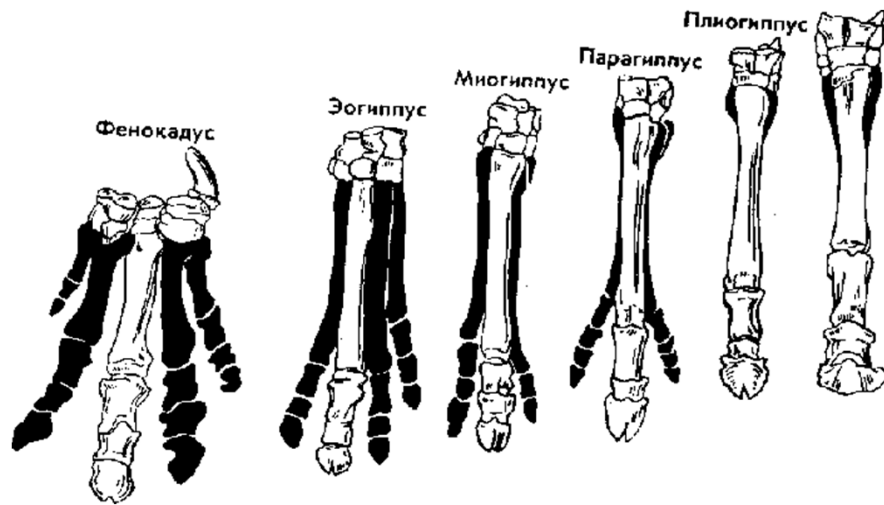


Повышение темпа мутагенеза ускоряет адаптацию. *Черные точки* — усредненные данные по шести популяциям, в которых темп мутагенеза остался на исходном низком уровне. *Зеленые треугольники* — усредненные данные по трем популяциям, в которых на ранних этапах ДЭЭ (в первые 20 000 поколений) закрепились аллели-мутаторы.

Michael J. Wiser, Noah Ribeck, Richard E. Lenski. Long-Term Dynamics of Adaptation in Asexual Populations // Science. 2013. V. 342. P. 1364–1367.

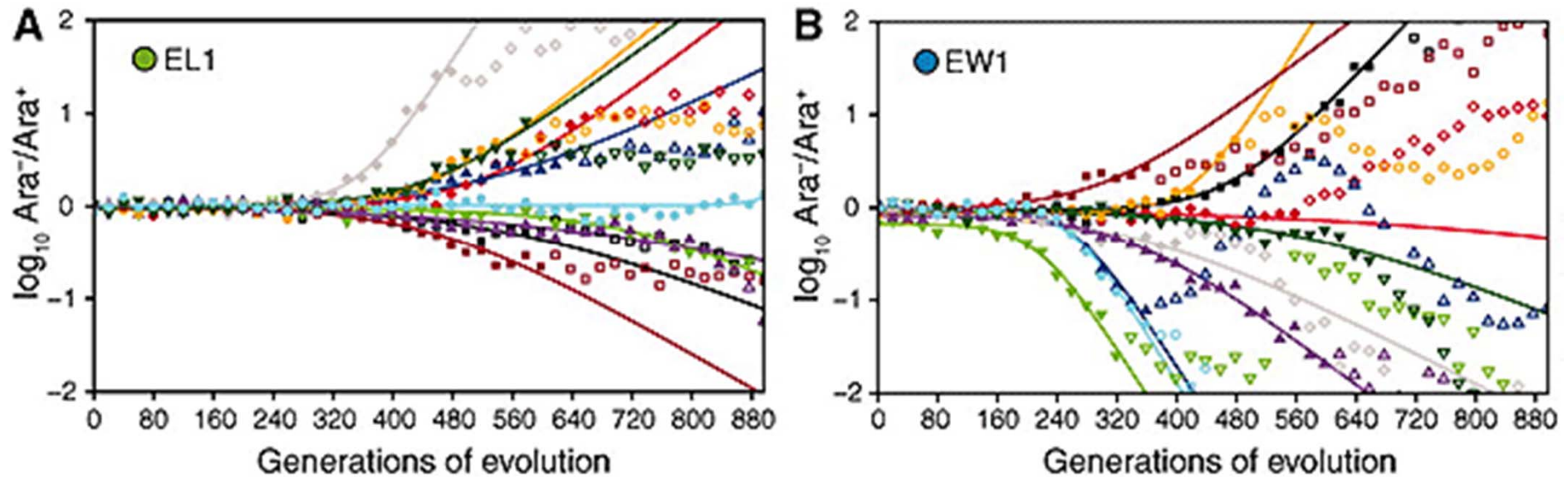
Отбор на «эволюционную перспективность»

- Из данных палеонтологии известно, что группы, быстро выработавшие поверхностные, односторонние адаптации к какому-то образу жизни, впоследствии нередко вытесняются группами, эволюционировавшими медленнее, но выработавшими более комплексные, «сбалансированные» адаптации (копытные, хищные). Такая же последовательность событий была выявлена и в одной из популяций кишечной палочки в эксперименте Ленски (Woods et al., 2011).



В.О.Ковалевский (1842 – 1883)

Оценка «эволюционной перспективности» (адаптивного потенциала) бактерий по скорости аллельного замещения



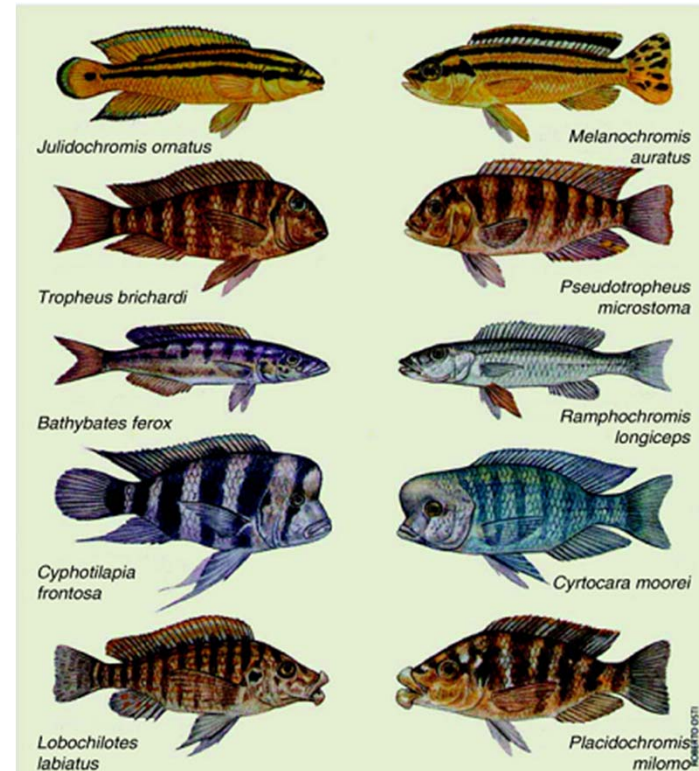
Результаты опытов, в которых определялась средняя степень полезности первой полезной мутации, возникающей в штаммах EL (слева) и EW (справа). Показаны результаты 10 опытов для каждого штамма. По горизонтальной оси — число поколений, по вертикальной — логарифм соотношения Ara⁻/Ara⁺. Чем быстрее убегает линия вверх или вниз от исходного (нулевого) уровня, тем полезнее мутация. Видно, что у штамма EW средняя полезность мутаций выше, чем у EL (линии разбегаются быстрее).

R.J.Woods, J.E.Barrick, T.F.Cooper, U.Shrestha, M.R.Kauth, R.E.Lenski. **Second-Order Selection for Evolvability** in a Large Escherichia coli Population // Science. 2011. V. 331. P. 1433–1436.

Параллельная эволюция: к одной цели ведет много путей

Эволюционные эксперименты на бактериях подтвердили, что:

- Эволюция отчасти предсказуема, хотя в ее основе лежат случайные мутации
- Число возможных эволюционных траекторий ограничено, так как ограничено число жизнеспособных комбинаций мутационных изменений (отсюда параллелизмы).
- Сильный «специфический эпистаз»: полезность конкретных мутаций сильно зависит от того, какие мутации закрепились ранее.
- Сходные приспособления могут появляться в результате: 1) параллельного образования одинаковых мутаций в одном и том же гене (реже), 2) разных наборов мутаций в одном и том же комплексе генов (чаще);
- Параллельные приспособления появляются чаще в результате изменений в регуляторных, а не белок-кодирующих участках генов (Tenaillon et al., 2012 и мн. др.)



Параллельное видообразование у цихлид в озерах Танганьика (слева) и Малави (из Stiassny & Meyer, 1999. Cichlids of the rift lakes)

Эволюционный эксперимент на дрожжах: Предсказуемый рост приспособленности достигается непредсказуемыми путями

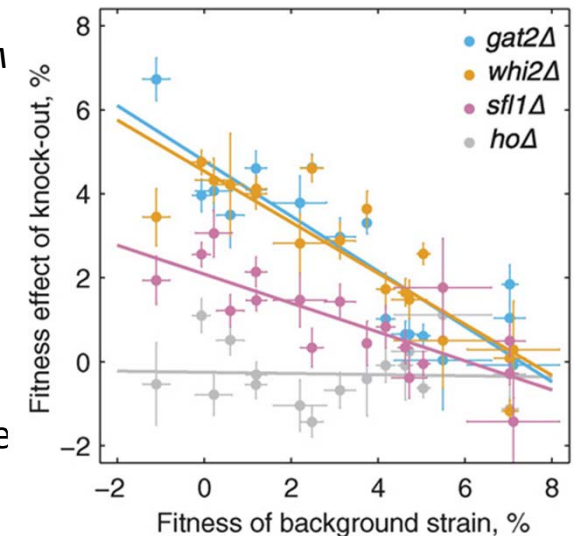
640 линий дрожжей, происходящих от 64 генетически различающихся клеток-основателей, приспособлялись к одним и тем же условиям в течение 500 поколений.

Рост приспособленности шел тем быстрее, чем ниже была исходная приспособленность основателя. В результате исходные различия по приспособленности между линиями сгладились.

Наборы полезных мутаций, закрепившиеся в разных линиях, не зависели от исходного генотипа и оказались разными на нуклеотидном уровне, хотя многие из них затронули одни и те же гены.

Исследование не выявило специфических взаимодействий между мутациями, но показало, что полезность одной и той же мутации убывает с ростом общей приспособленности генотипа. В этом отличие от бактерий: у тех силен «специфический эпистаз», а у дрожжей – «глобальный эпистаз».

Возможная причина этого отличия: у эукариот из-за 1) более сильного дрейфа и 2) полового размножения аллели не так сильно «притираются» друг к другу (аллель не будет «полезным», если он хорош только в немногих генетических контекстах).



полезность одной и той же мутации тем ниже, чем выше приспособленность штамма, в котором она возникла