

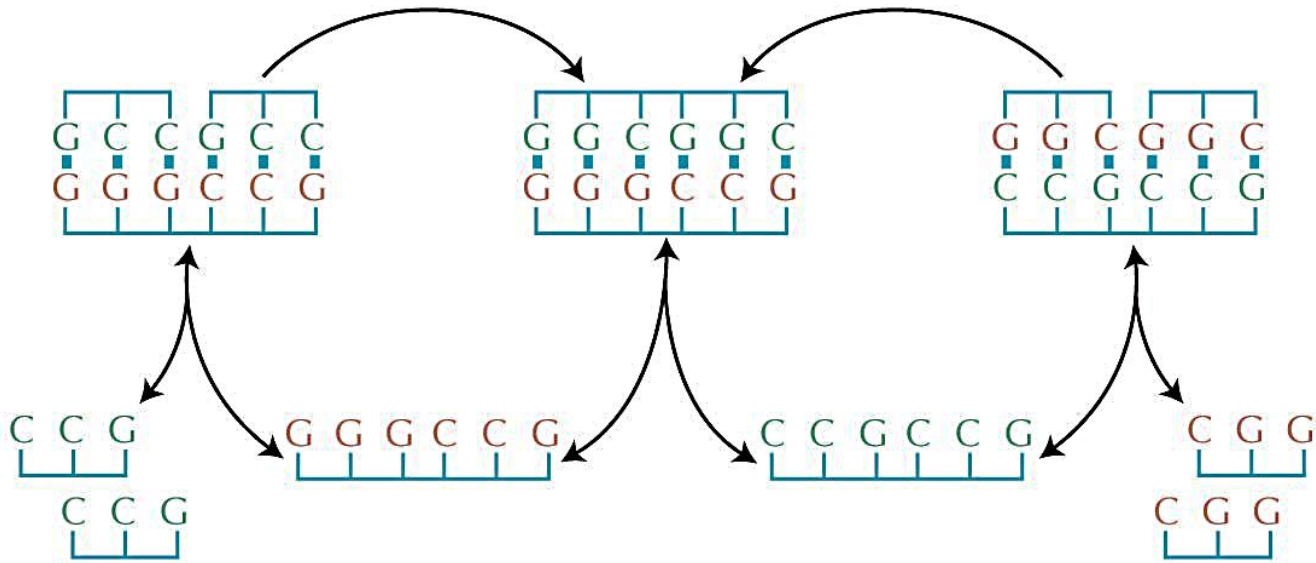
Изменчивость

Жизнь невозможна без очень точной репликации

Эволюция невозможна при абсолютно точной репликации

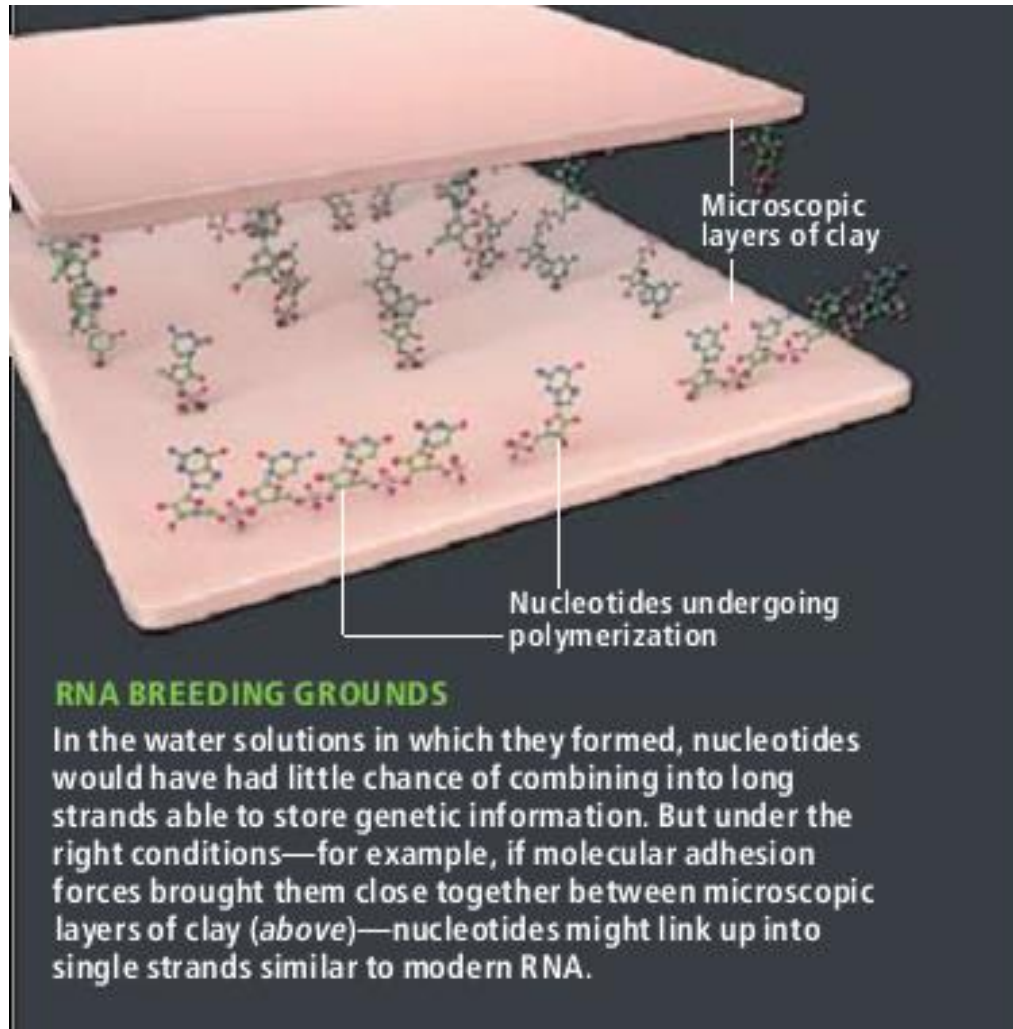
Интерлюдия о возникновении жизни

Мир РНК первые репликаторы

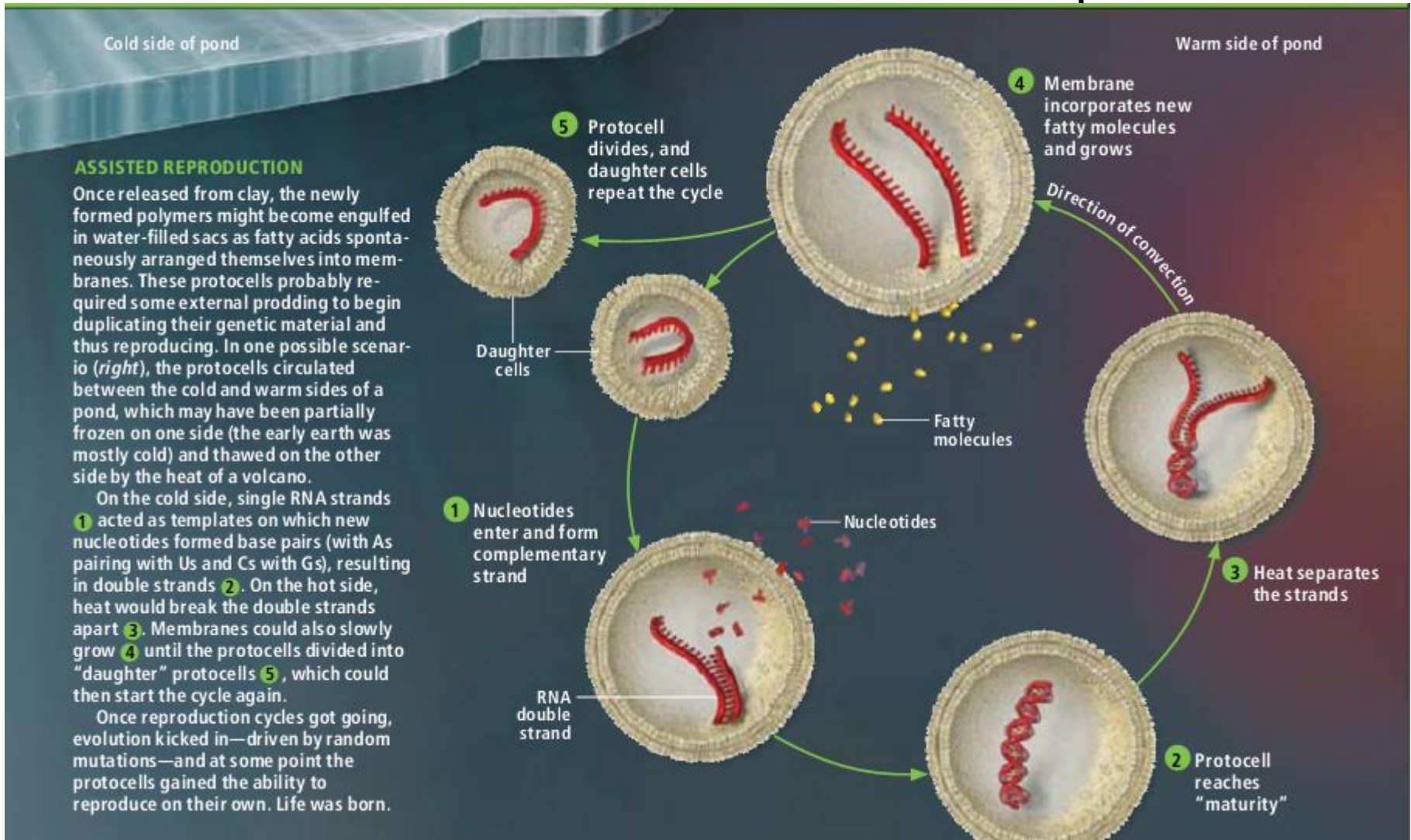


Мир РНК

вые репликаторы



Первые клетки

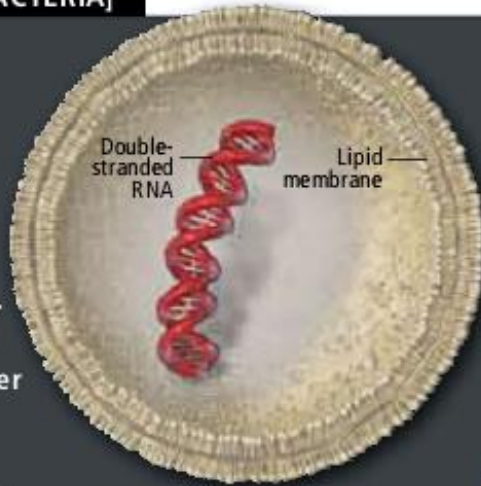


Первые клетки

[FROM RNA WORLD TO BACTERIA]

Journey to the Modern Cell

After life got started, competition among life-forms fueled the drive toward ever more complex organisms. We may never know the exact details of early evolution, but here is a plausible sequence of some of the major events that led from the first protocell to DNA-based cells such as bacteria.



1 EVOLUTION STARTS ▲

The first protocell is just a sac of water and RNA and requires an external stimulus (such as cycles of heat and cold) to reproduce. But it will soon acquire new traits.

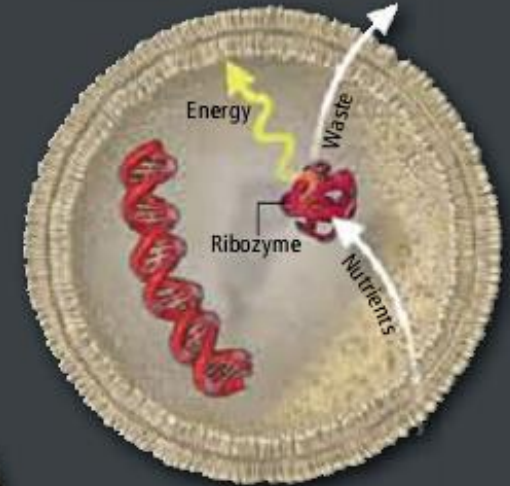
2 RNA CATALYSTS ▼

Ribozymes—folded RNA molecules analogous to protein-based enzymes—arise and take on such jobs as speeding up reproduction and strengthening the protocell's membrane. Consequently, protocells begin to reproduce on their own.

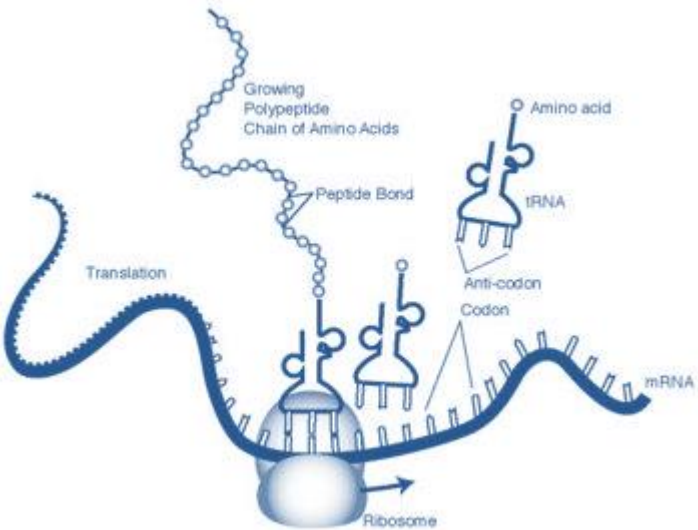
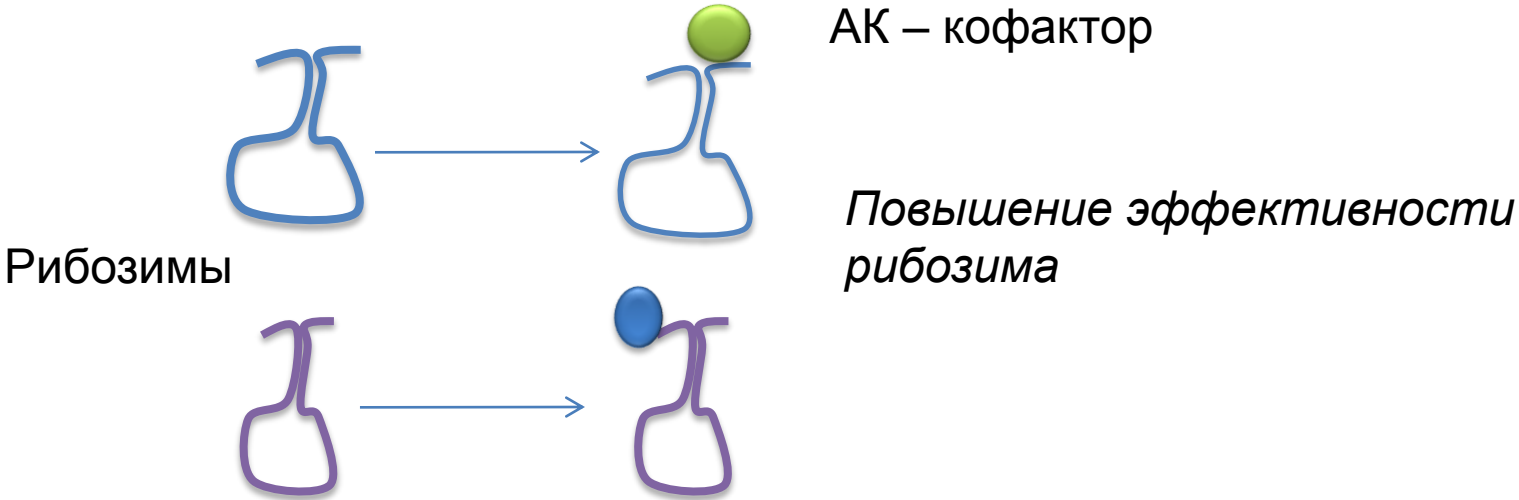


3 METABOLISM BEGINS ▲

Other ribozymes catalyze metabolism—chains of chemical reactions that enable protocells to tap into nutrients from the environment.



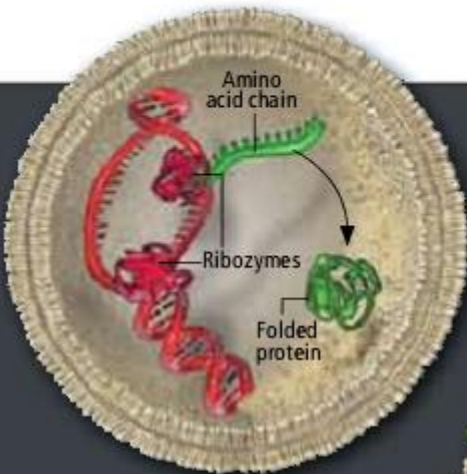
Возникновение смысла



Первые клетки

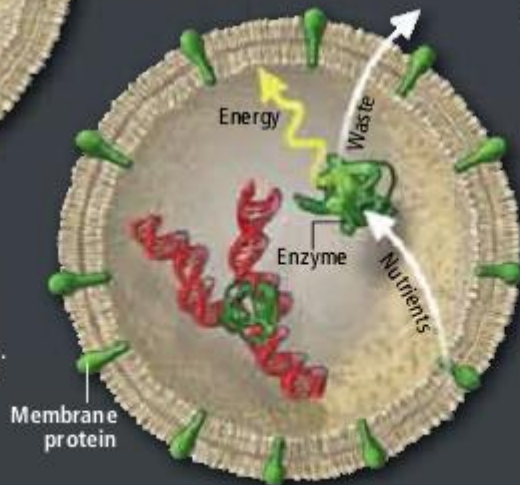
4 PROTEINS APPEAR ▲

Complex systems of RNA catalysts begin to translate strings of RNA letters (genes) into chains of amino acids (proteins). Proteins later prove to be more efficient catalysts and able to carry out a variety of tasks.



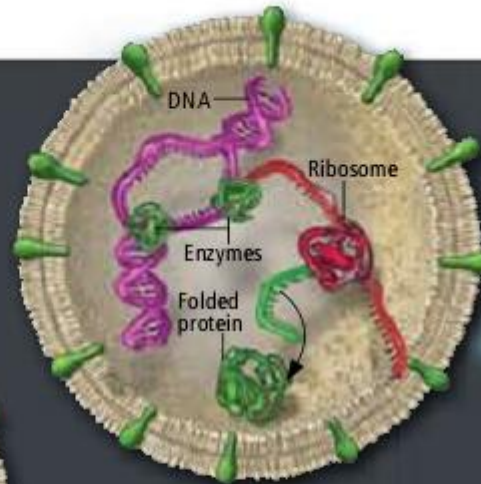
5 PROTEINS TAKE OVER ▼

Proteins take on a wide range of tasks within the cell. Protein-based catalysts, or enzymes, gradually replace most ribozymes.



6 THE BIRTH OF DNA ▲

Other enzymes begin to make DNA. Thanks to its superior stability, DNA takes on the role of primary genetic molecule. RNA's main role is now to act as a bridge between DNA and proteins.



7 BACTERIAL WORLD ▲

Organisms resembling modern bacteria adapt to living virtually everywhere on earth and rule unopposed for billions of years, until some of them begin to evolve into more complex organisms.



Дарвиновский механизм эволюции

- наследственная изменчивость.
- борьба за существование
- естественный отбор и адаптация.
- дивергенция

Дарвиновский механизм эволюции

- Наследственная изменчивость
 - Мутации и рекомбинация
- борьба за существование
- естественный отбор и адаптация.
- дивергенция

Мутации

- Источник генетической изменчивости
- Источник новых генов
- Мутации случайны, т.е. они только случайно могут оказаться полезными ЗДЕСЬ и СЕЙЧАС

Типы мутаций

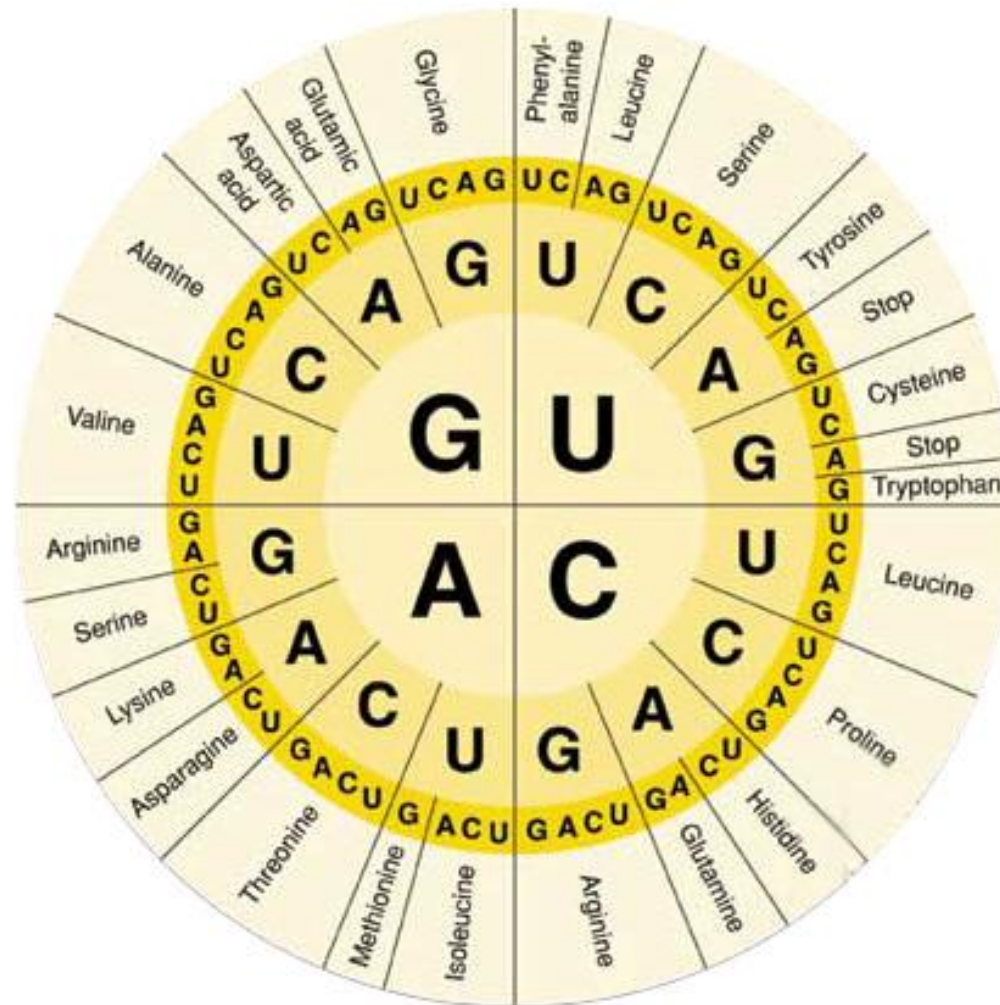
По размеру

- Точковые
 - Замены
 - Вставки
 - Делеции
- Хромосомные
 - Делеции/Дупликации
 - Инверсии
 - Транслокации
 - Инсерции
- Геномные
 - Полиплоидия

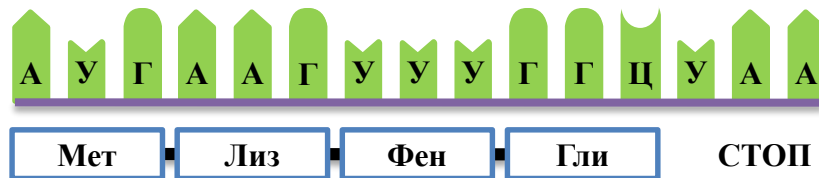
По эффекту на приспособленность
(здесь и сейчас)

- Нейтральные
- Негативные
- Позитивные

Точковые мутации в транслируемых участках

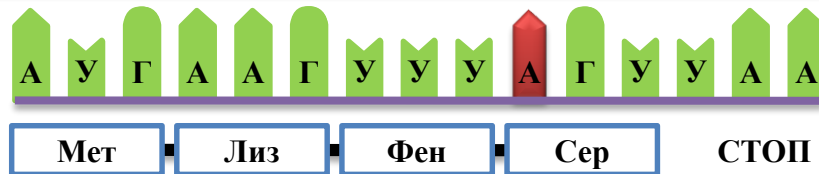


Точковые мутации в транслируемых участках

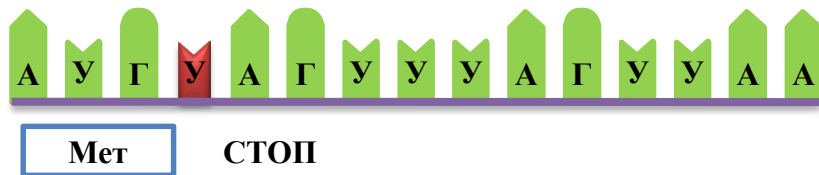


Нормальная молекула РНК

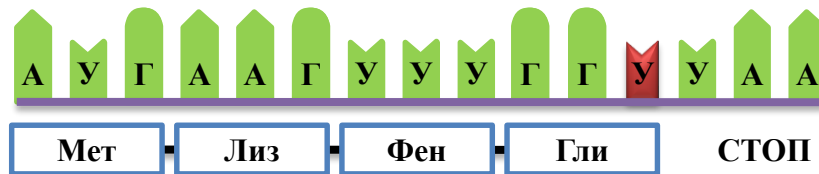
Нормальная молекула белка



Замена основания
с заменой аминокислоты
(несинонимическая Mis-sense)



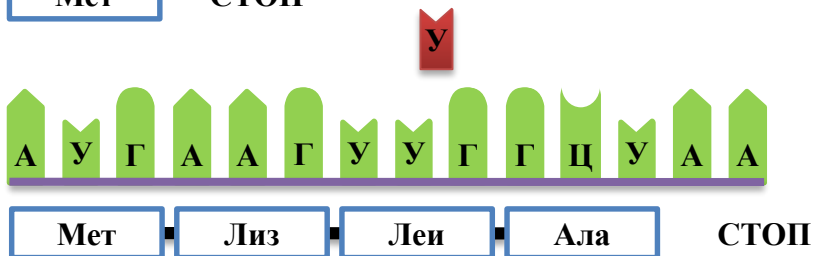
Замена основания
с образованием стоп-кодона
(Non-sense)



Замена основания
без замены аминокислоты
(синонимическая Same-sense)



Вставка основания
с изменением рамки считывания и
образованием стоп-кодона
(Non-sense)



Удаление основания
с изменением рамки считывания
и заменой аминокислот
(Non-sense)

Неравновероятное ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИНОНИМИЧНЫХ КОДОНОВ

Table 1. Arg, Gly, Ile, Leu and Pro codon usage in *E. coli*

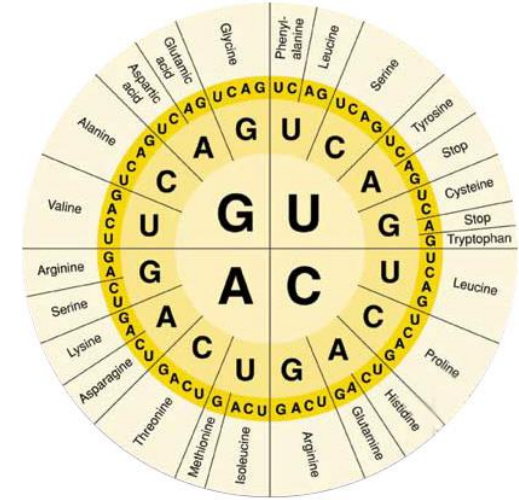
amino acid	codon	fraction in all genes	fraction in Class II
Arg	AGG	0.022	0.003
Arg	AGA	0.039	0.006
Arg	CGG	0.098	0.008
Arg	CGA	0.065	0.011
Arg	CGU	0.378	0.643
Arg	CGC	0.398	0.330
Gly	GGG	0.151	0.044
Gly	GGA	0.109	0.020
Gly	GGU	0.337	0.508
Gly	GGC	0.403	0.428
Ile	AUA	0.073	0.006
Ile	AUU	0.507	0.335
Ile	AUC	0.420	0.659

Table 1. Arg, Gly, Ile, Leu and Pro codon usage in *E. coli*

amino acid	codon	fraction in all genes	fraction in Class II
Leu	UUG	0.129	0.034
Leu	UUA	0.131	0.055
Leu	CUG	0.496	0.767
Leu	CUA	0.037	0.008
Leu	CUU	0.104	0.056
Leu	CUC	0.104	0.080
Pro	CCG	0.525	0.719
Pro	CCA	0.191	0.153
Pro	CCU	0.159	0.112
Pro	CCC	0.124	0.016

Codon usage is expressed as the fraction of all possible codons for a given amino acid. "All genes" is the fraction represented in all 4,290 coding sequences in the *E. coli* genome (6). "Class II" is the fraction represented in 195 genes highly and continuously expressed during exponential growth (7).

Какие мутации возникают чаще?



Синонимические



Несинонимические

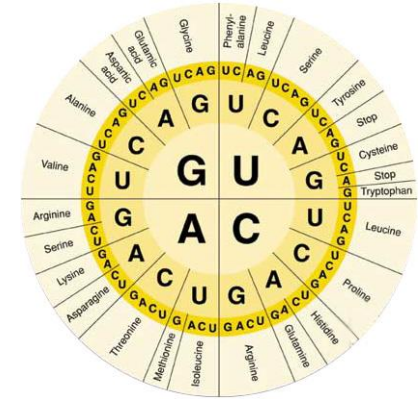


И те, и другие возникают одинаково часто



И те, и другие возникают одинаково редко

dN/dS

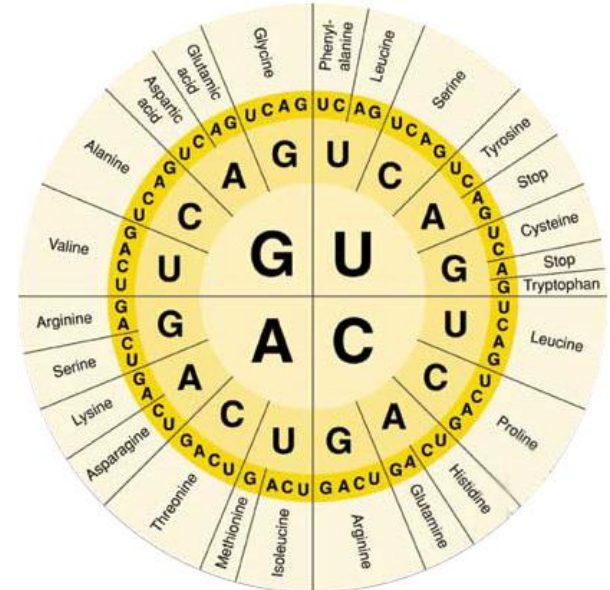


ACT	CCG	AAC	GGG	GCG	TTA	GAG	TTG	AAA	CCC	GTT	AGA	
ACG	CCG	ATC	GGC	GCG	ATA	GGG	TTC	AAG	CTC	GTA	CGA	
001	001	00 $\frac{1}{2}$	001	001	$\frac{1}{4}$ $\frac{1}{2}$	00 $\frac{1}{3}$	$\frac{1}{3}$ $\frac{1}{3}$	00 $\frac{1}{3}$	001	001	$\frac{1}{3}$ $\frac{1}{3}$	syn=7.58
110	110	11 $\frac{1}{2}$	110	110	$\frac{3}{4}$ $\frac{1}{2}$	11 $\frac{2}{3}$	$\frac{2}{3}$ $\frac{2}{3}$	11 $\frac{2}{3}$	110	100	$\frac{2}{3}$ $\frac{2}{3}$	non=28.42

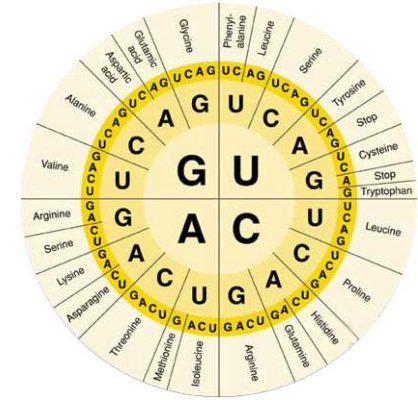
$dN = \text{No несинонимичных замен} / \text{No несинонимичных позиций} / 28.42 = 0.176$
 $dS = \text{No синонимичных замен} / \text{No синонимичных позиций} = 5 / 7.58 = 0.659$

$dN/dS = 0.176 / 0.659 = 0.269$

dN/dS Задача



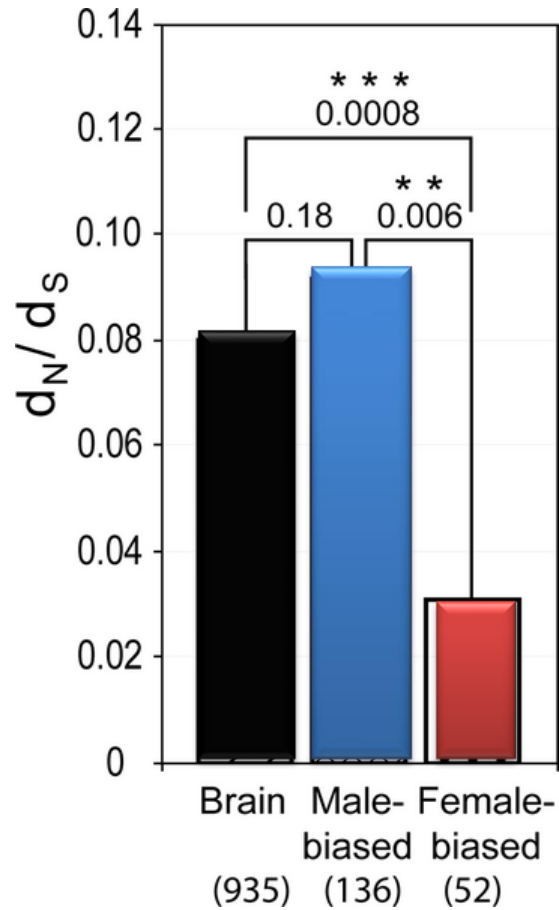
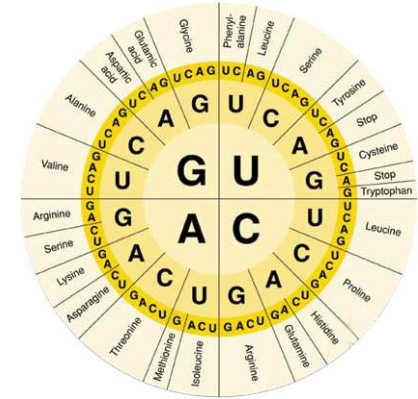
Вид 1	cgt	gga	ctt	gtc	acc				
Вид 2	ctt	gca	gtt	gtg	acc				
Син	001	001	001	001	001	5	1	0.2	
Несин	110	110	110	110	110	10	3	0.3	1.5
						Потенц	Набл	Доля	dN/dS



dN/dS как зеркало мировой эволюции

- $dN/dS=1$ - нейтральная эволюция
- $dN/dS < 1$ – стабилизирующий, очищающий отбор
- $dN/dS > 1$ – позитивный, движущий отбор

Интерпретируйте график



dN/dS
Человек - резус

- Гены экспрессируемые в мозге
- Экспрессия выше у самцов
- Экспрессия выше у самцов

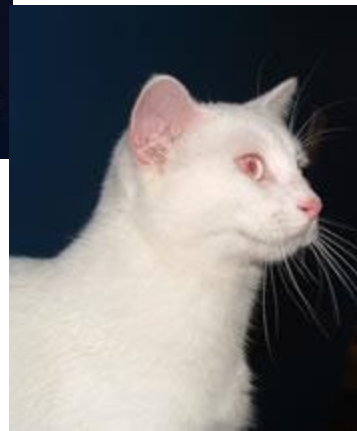
Проявление точковых мутаций в транслируемых участках



Сиамский альбино
Г -> А в 422 позиции -миссенс



Бирманский альбино
Ц -> А в 227 позиции –миссенс



Альбино
Делеция А в 975 позиции
Стоп кодон

Гомология мутаций

Закон гомологических рядов

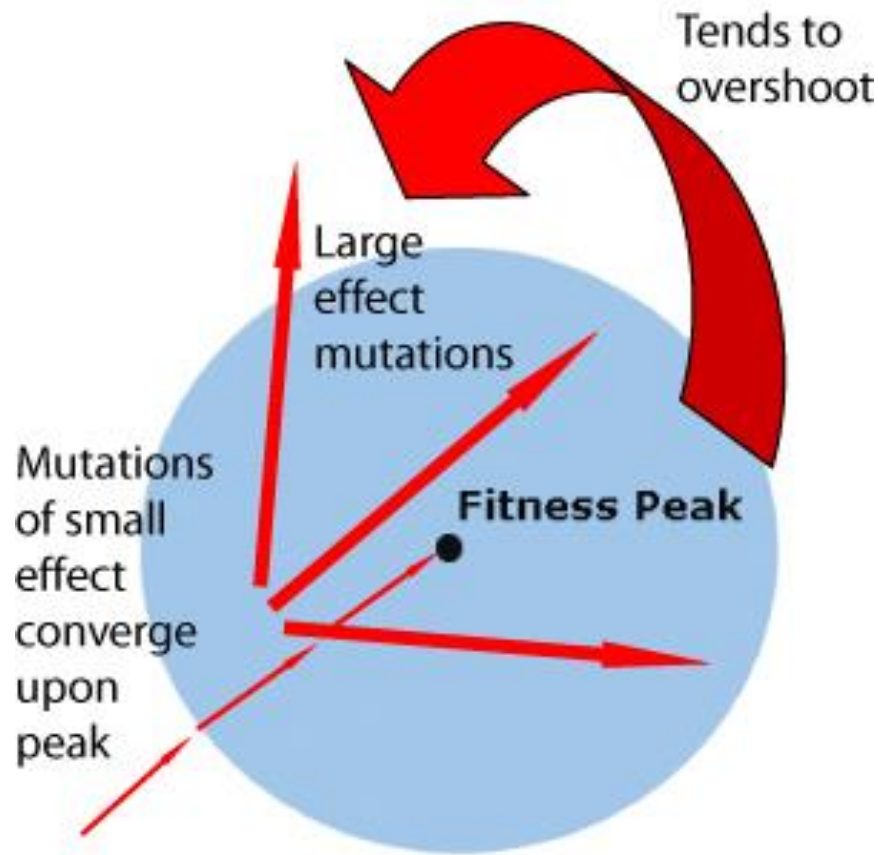


Многообещающие монстры?

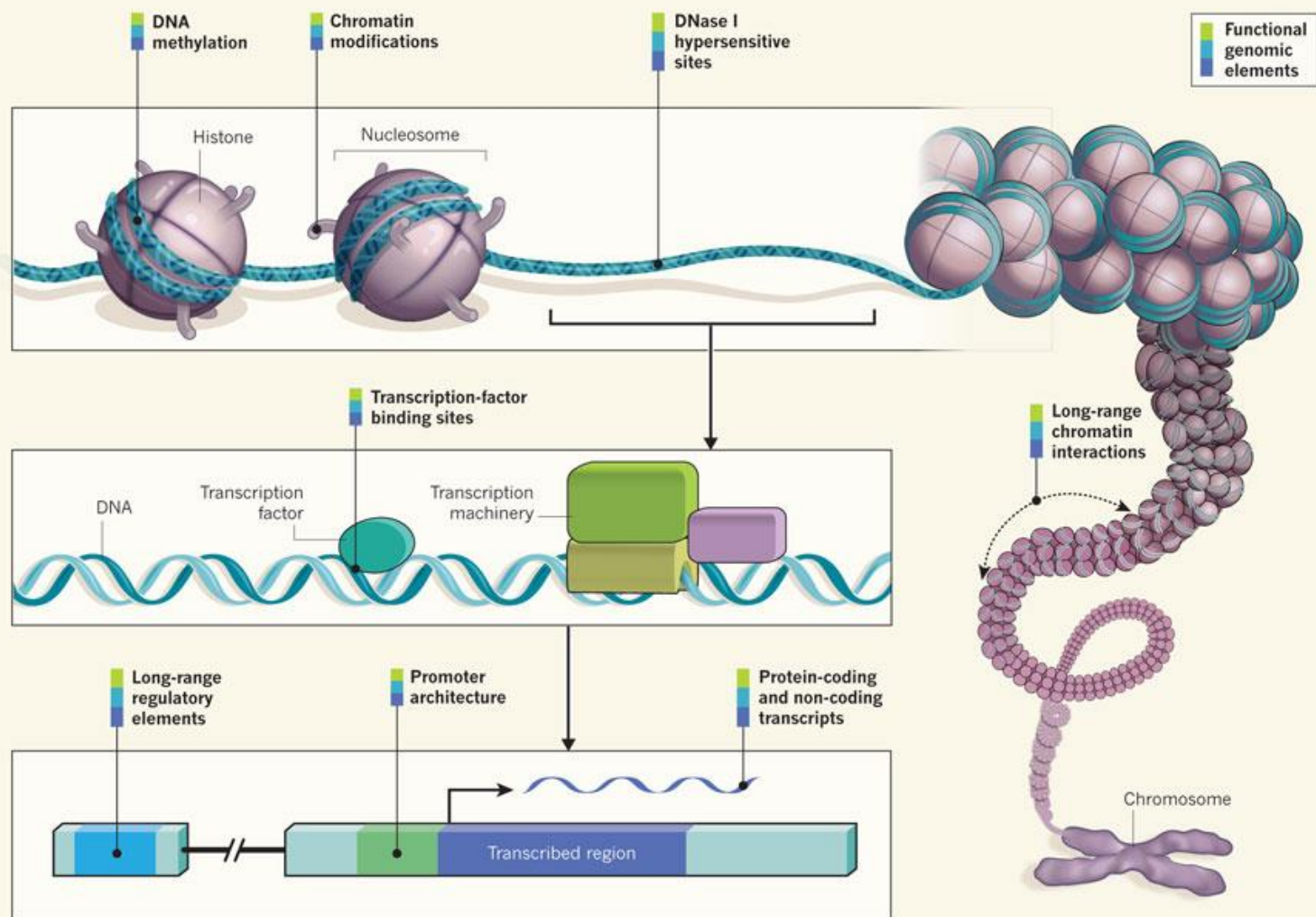


"The change from species to species is not a change involving more and more additional atomistic changes, but a complete change of the primary pattern or reaction system into a new one, which afterwards may again produce intraspecific variation by micromutation." (Richard Goldschmid. *The Material Basis of Evolution's* 1940, pp. 205-206)

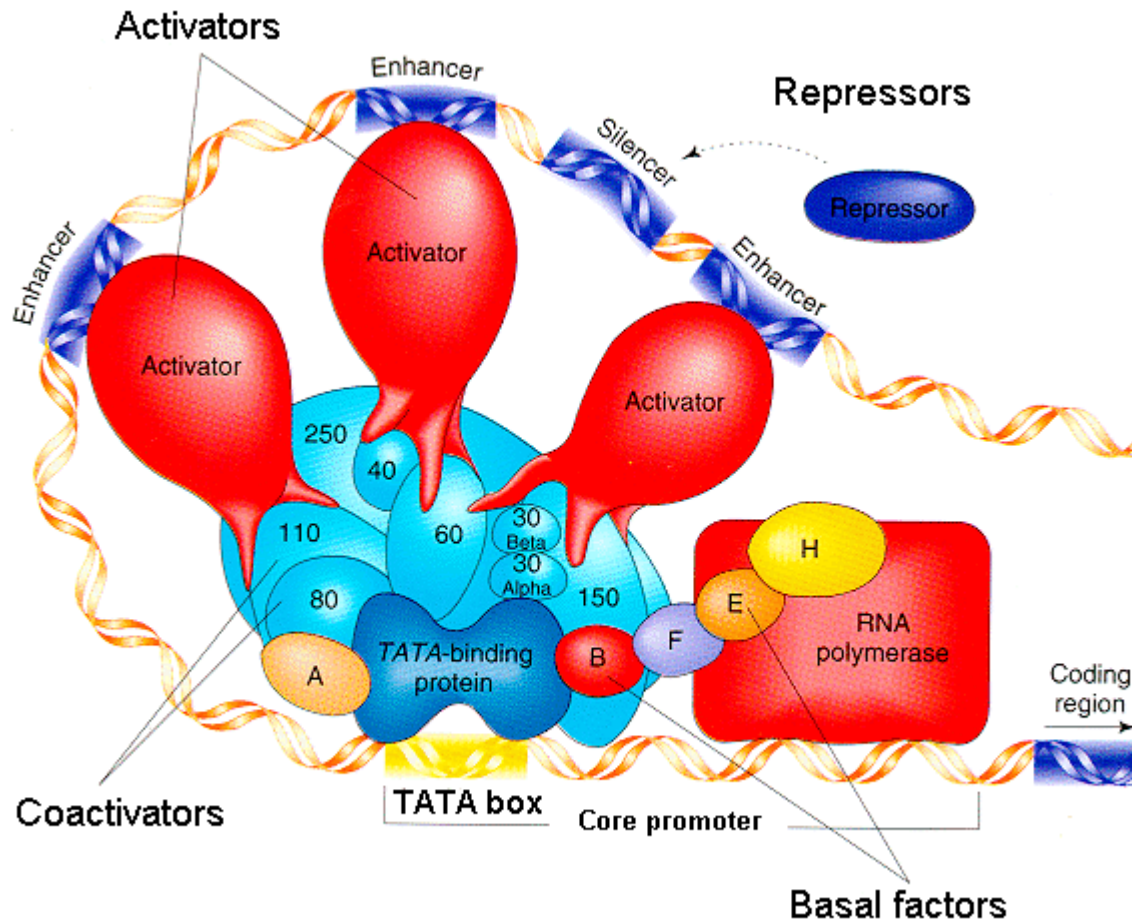
Аргумент Р.Фишера в пользу малых мутаций



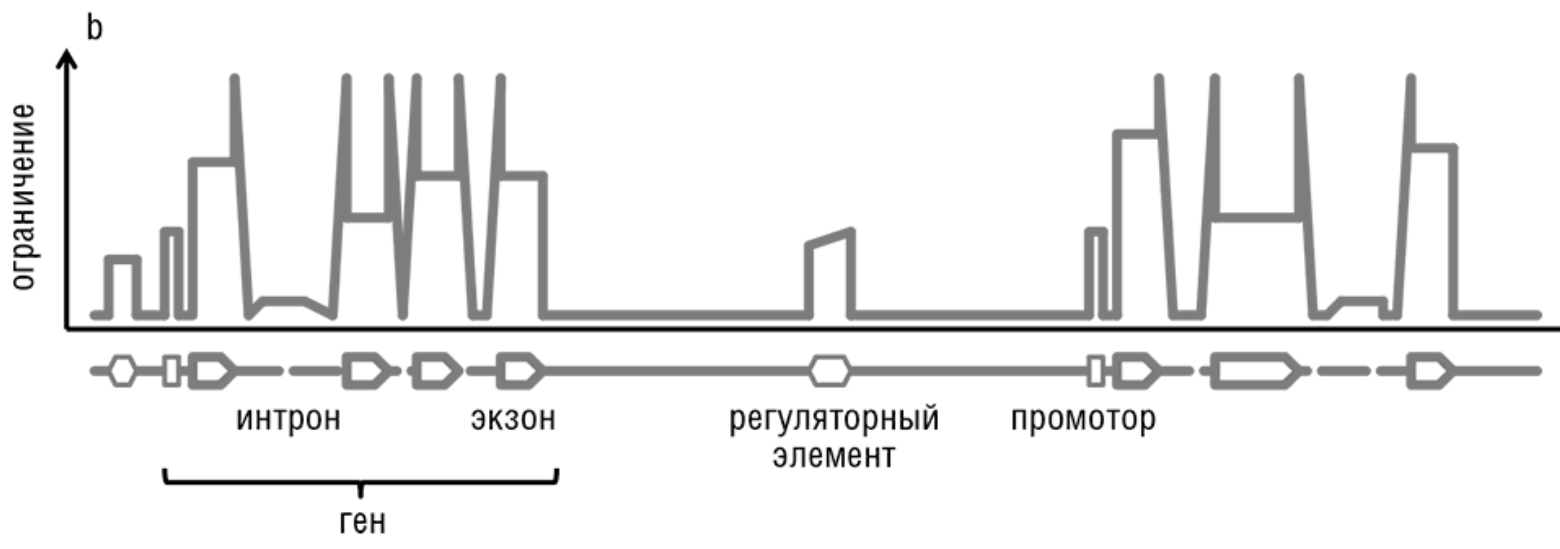
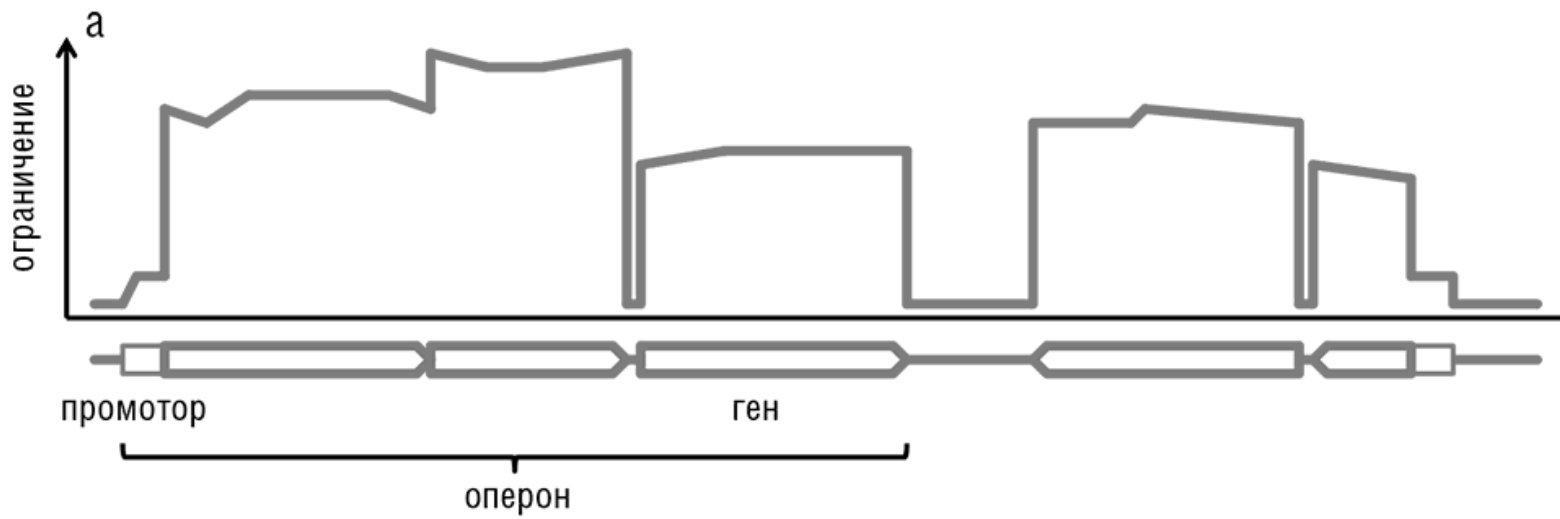
Точковые мутации в регуляторных участках



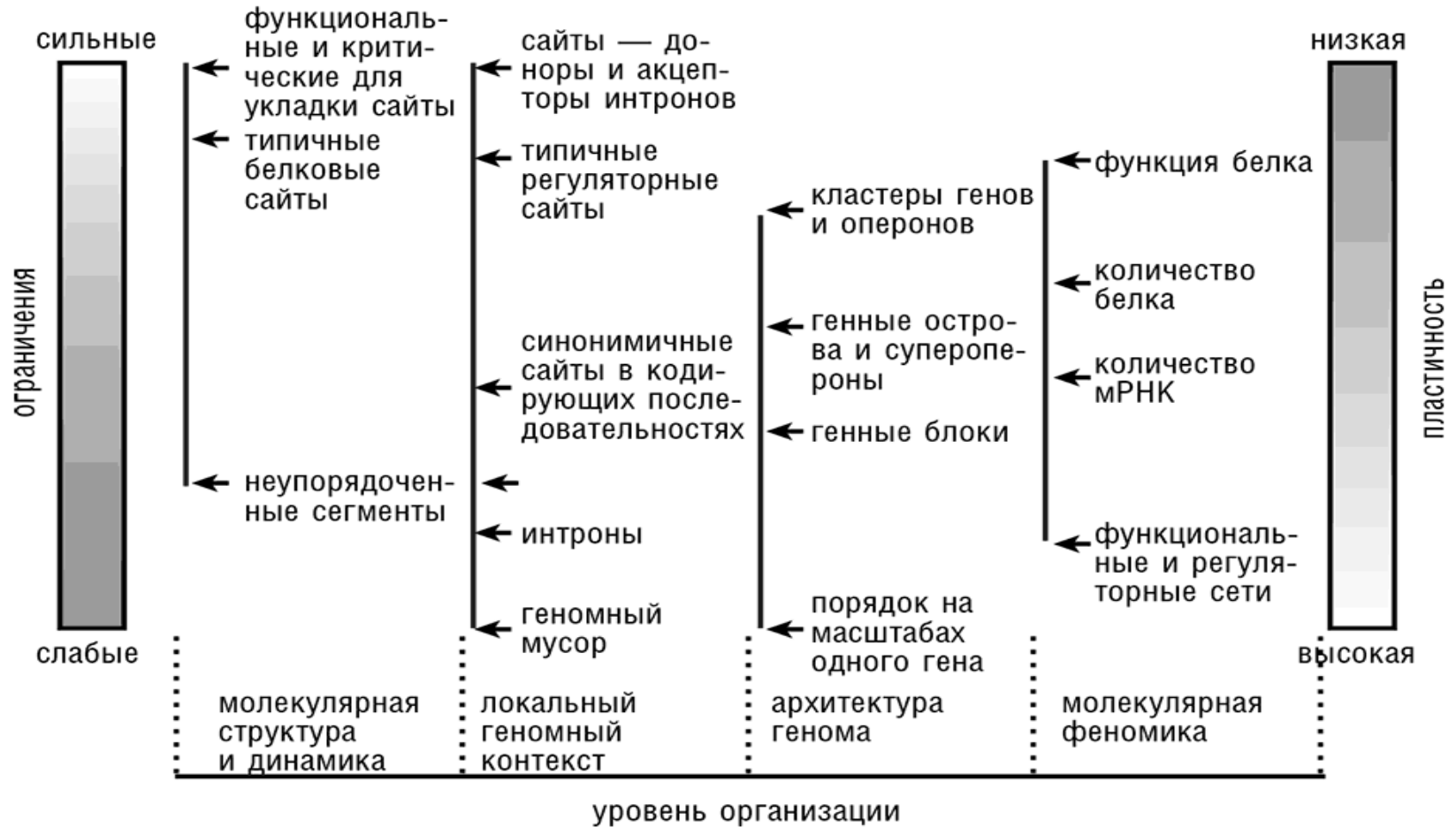
Точковые мутации в регуляторных участках



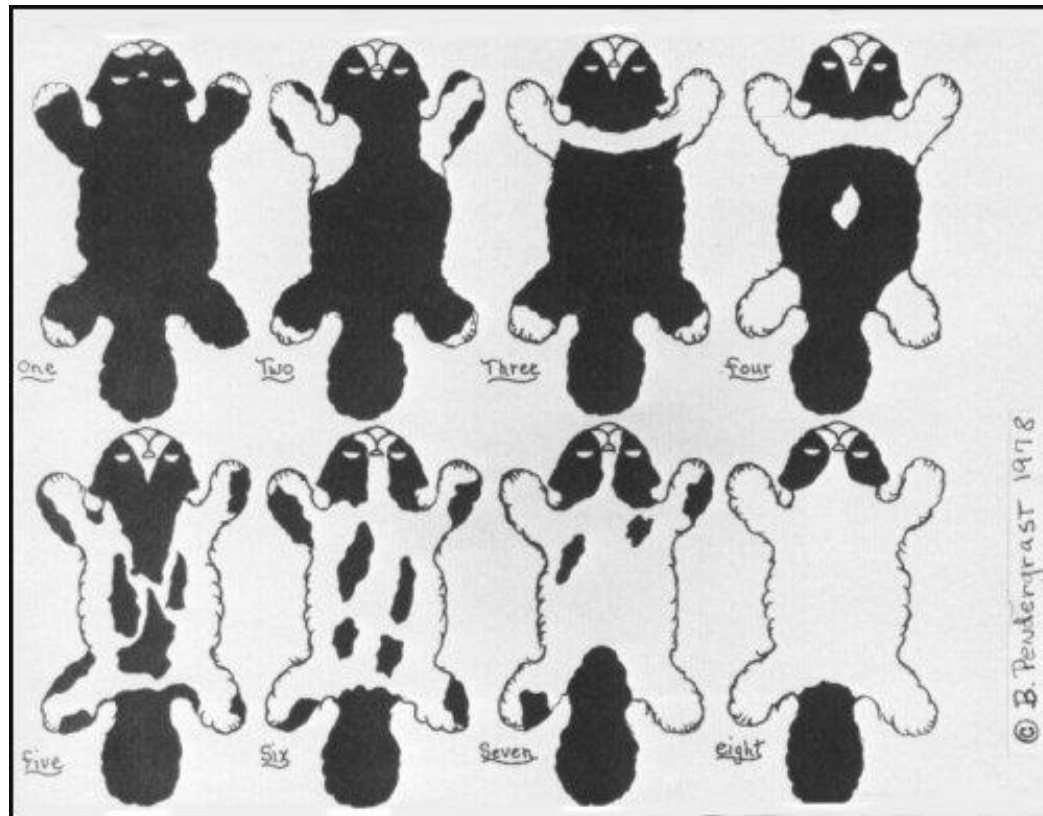
Локальные ограничения



Глобальные ограничения



Проявление мутаций
экспрессивность, пенетрантность, норма реакции,
фенотипическая пластичность



Примеры точковых мутаций у человека



Вредные



Полезные



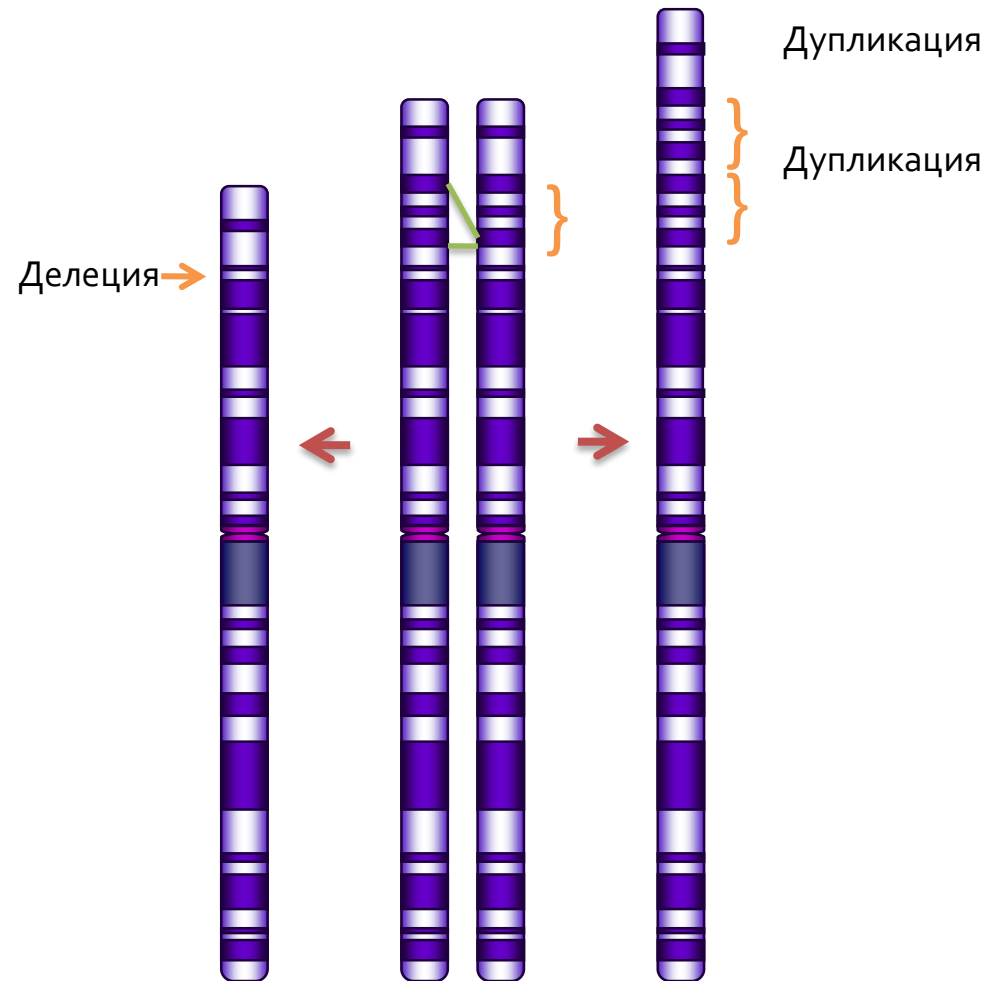
Нейтральные

● Хромосомные перестройки

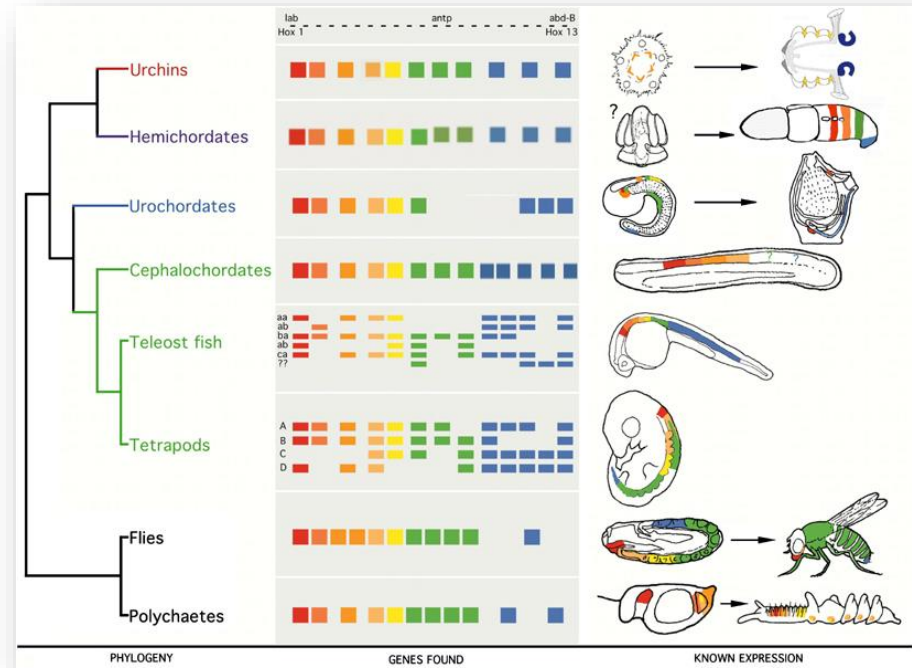
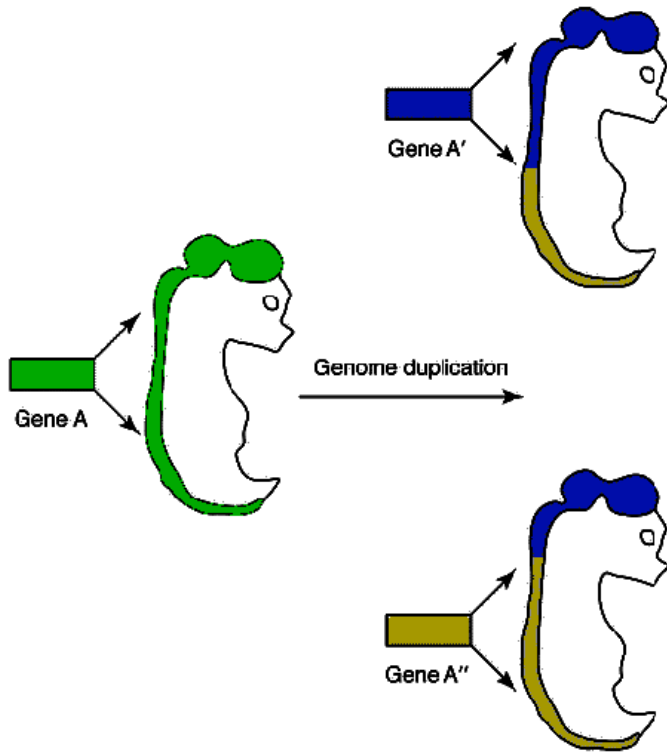
- Делеции/Дупликации
- Инверсии
- Транслокации
- Инсерции

Делеции/Дупликации

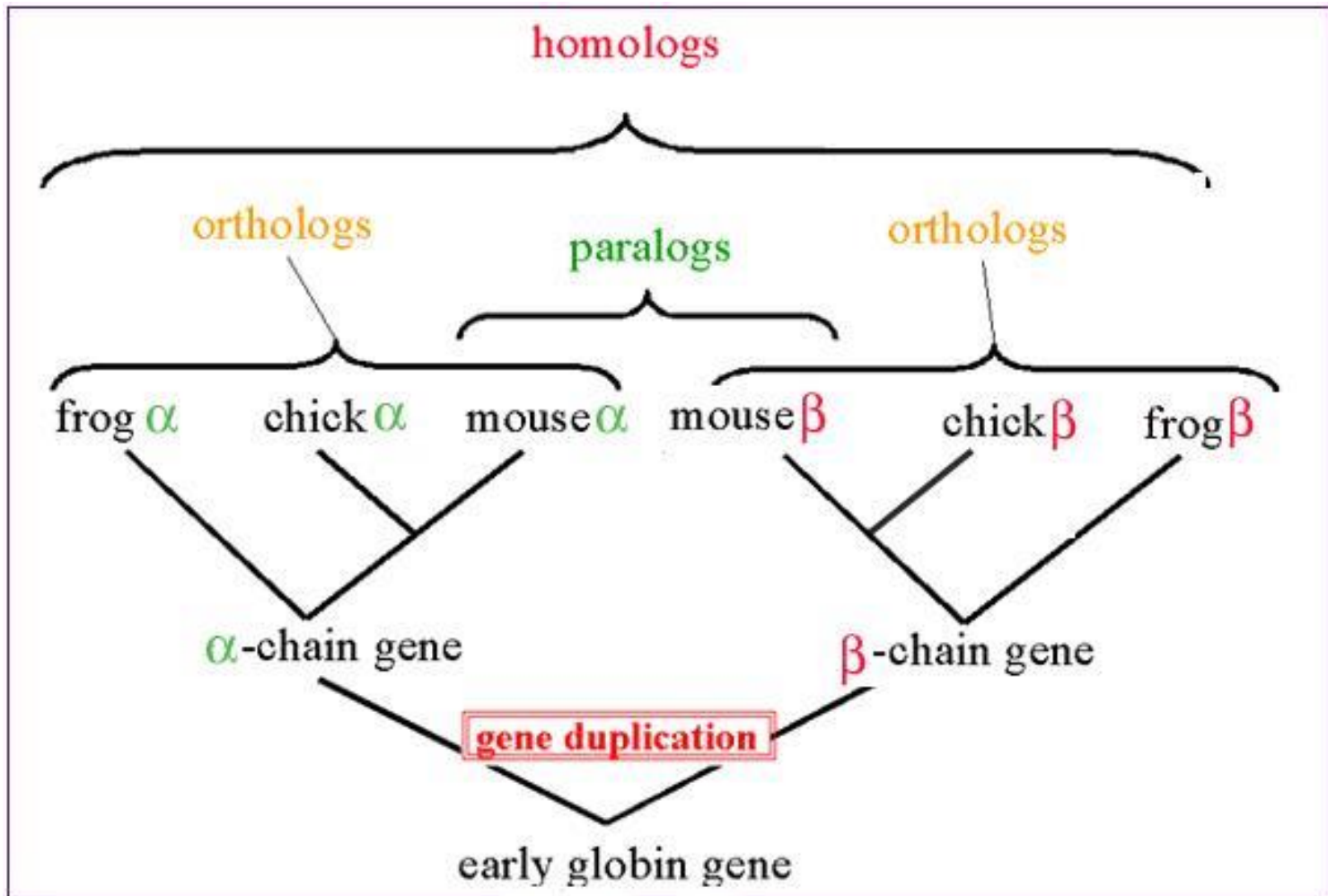
- Причины возникновения
 - Неравный кроссинговер
 - Кроссинговер в инверсионных петлях
 - Ошибки репликации
 - Ошибки репарации
 - Вставка/удаление МЭ
 - Полиплоидия
- Последствия
 - Очистки от груза
 - Гаплопроявление
 - Возникновение резервных копий генов



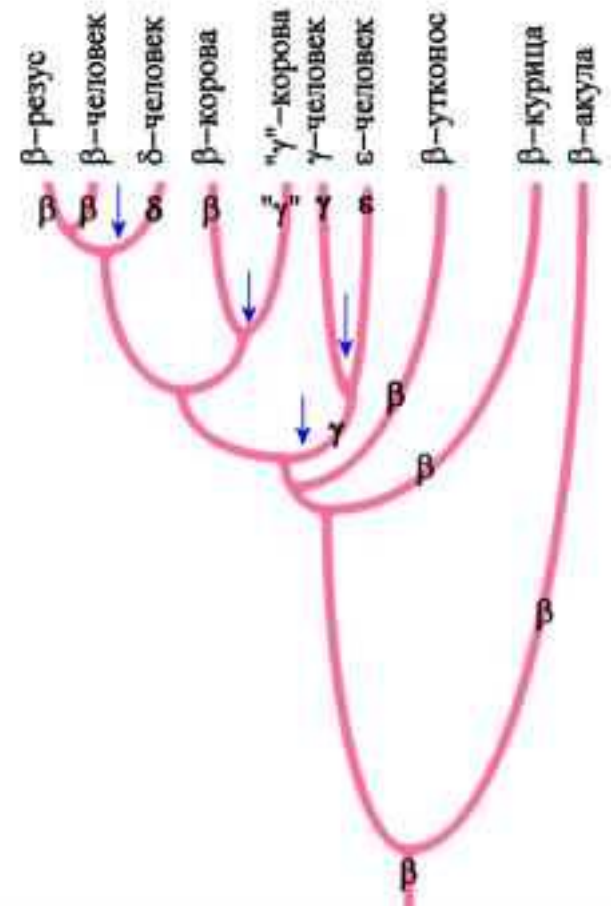
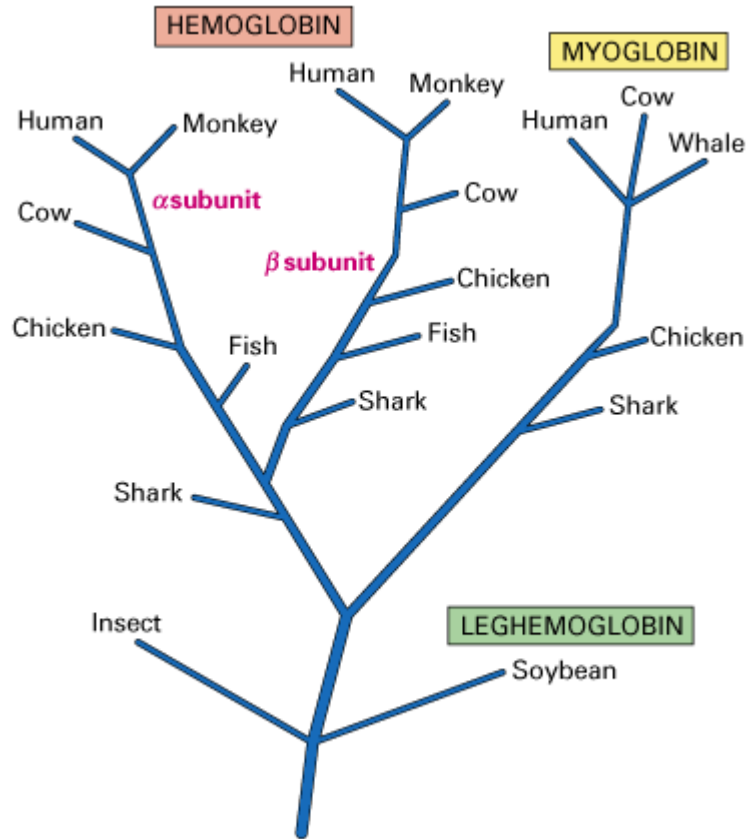
Дупликации



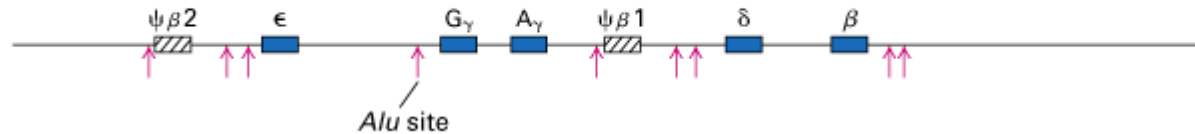
Ортологи и паралоги



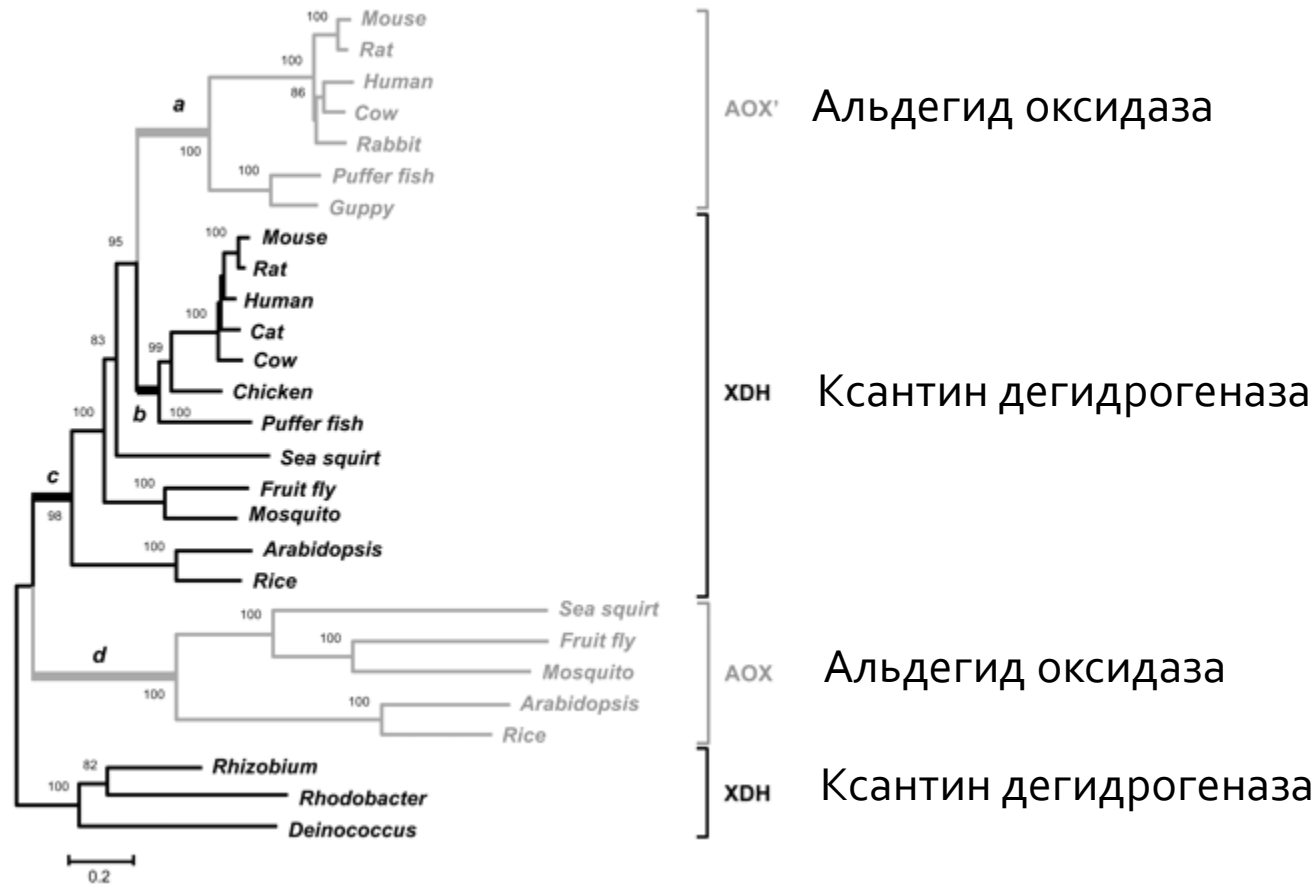
Делеции/Дупликации



(b) Human β -globin gene cluster (chromosome 11)

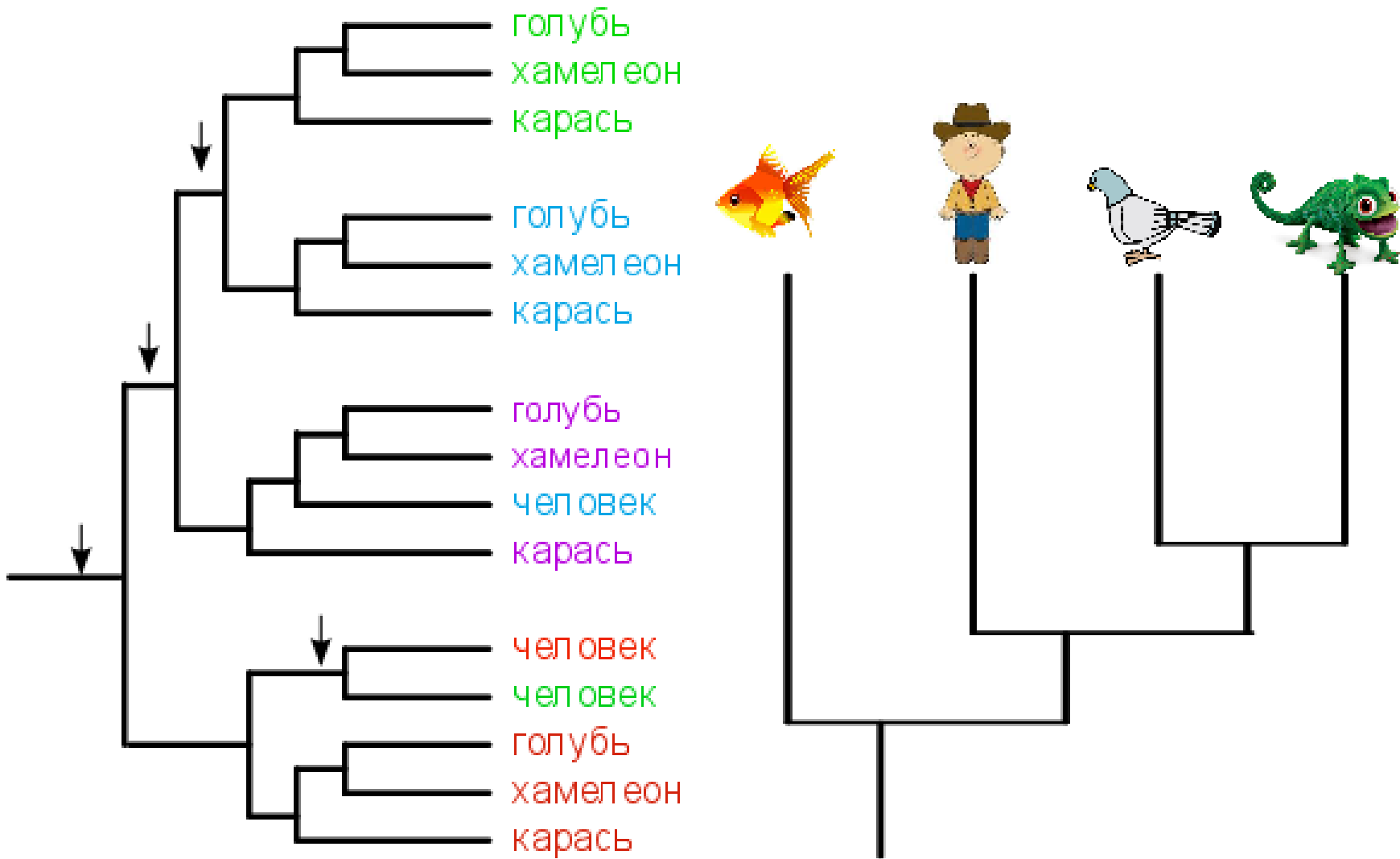


Делеции/Дупликации задача



Rodriguez-Trelles, Francisco et al. (2003)
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 13413-13417

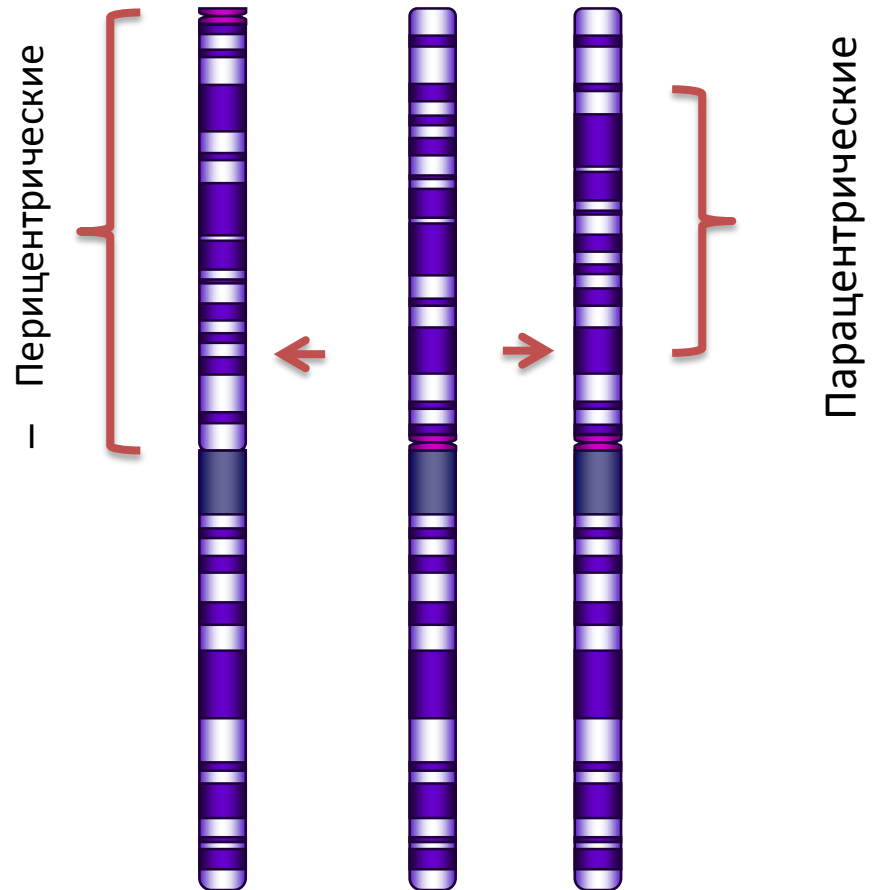
Интерпретируйте древо



Объясните древо

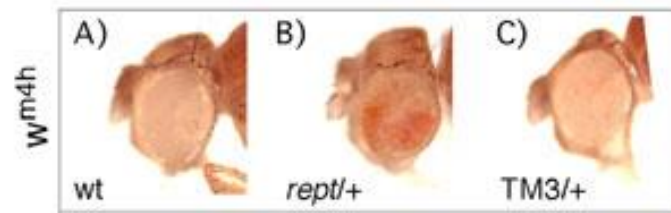
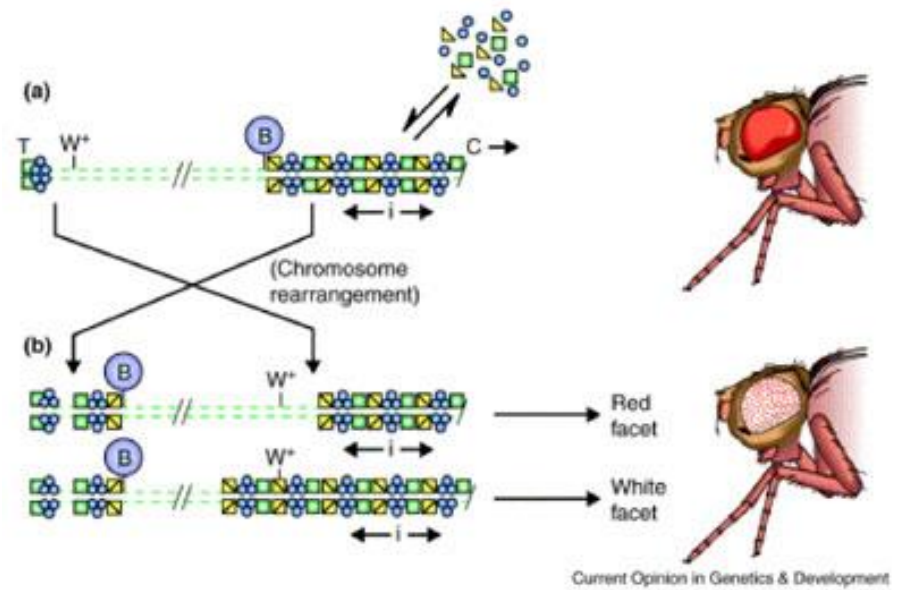
Инверсии

- Варианты
 - Перикаентрические
 - Парацентрические
- Последствия
 - Образование измененных хромосом
 - Делеции-дупликации (пери)
 - Дикаентрики-ацентрики (пара)
 - «Запирание» кроссинговера
 - Образование супергенов
 - репродуктивная изоляция
 - Эффект положения
 - Фенотипический
 - Рекомбинационный



Инверсии

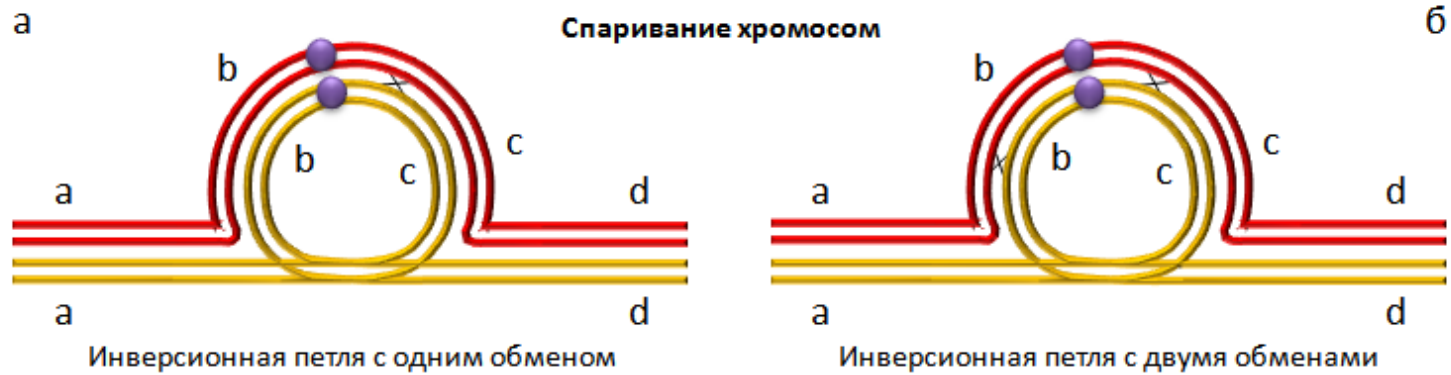
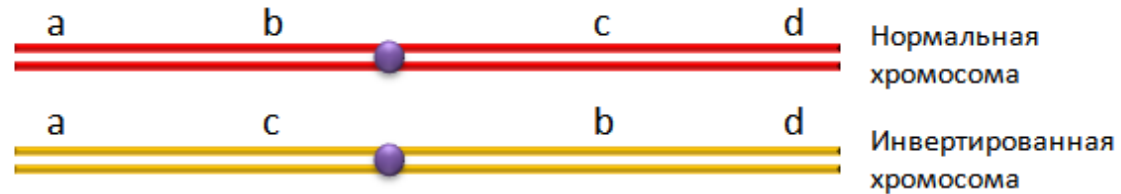
- Эффект положения
 - Фенотипический



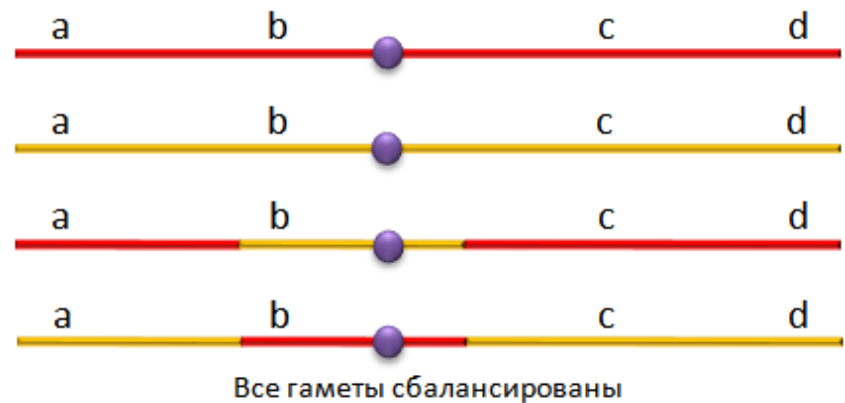
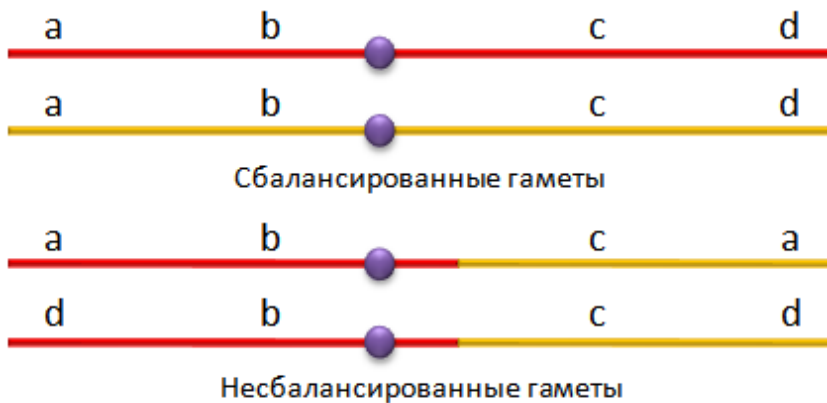
Инверсии

– Перицентрические

- Делеции-дупликации



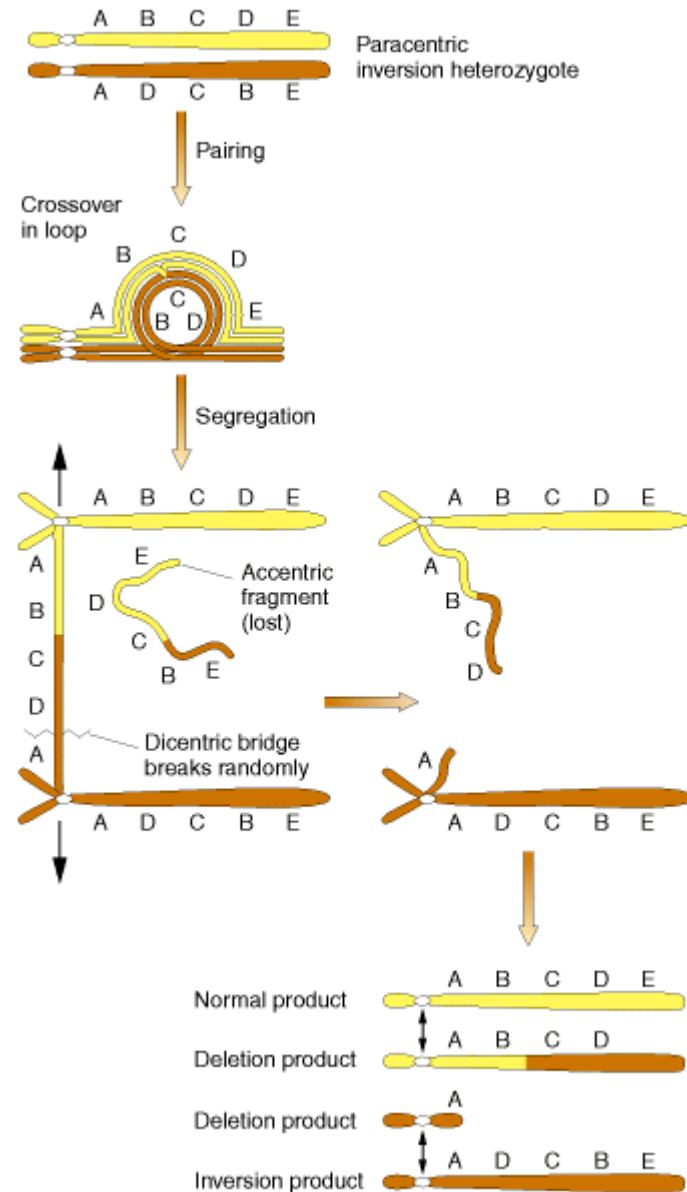
Расхождение хромосом

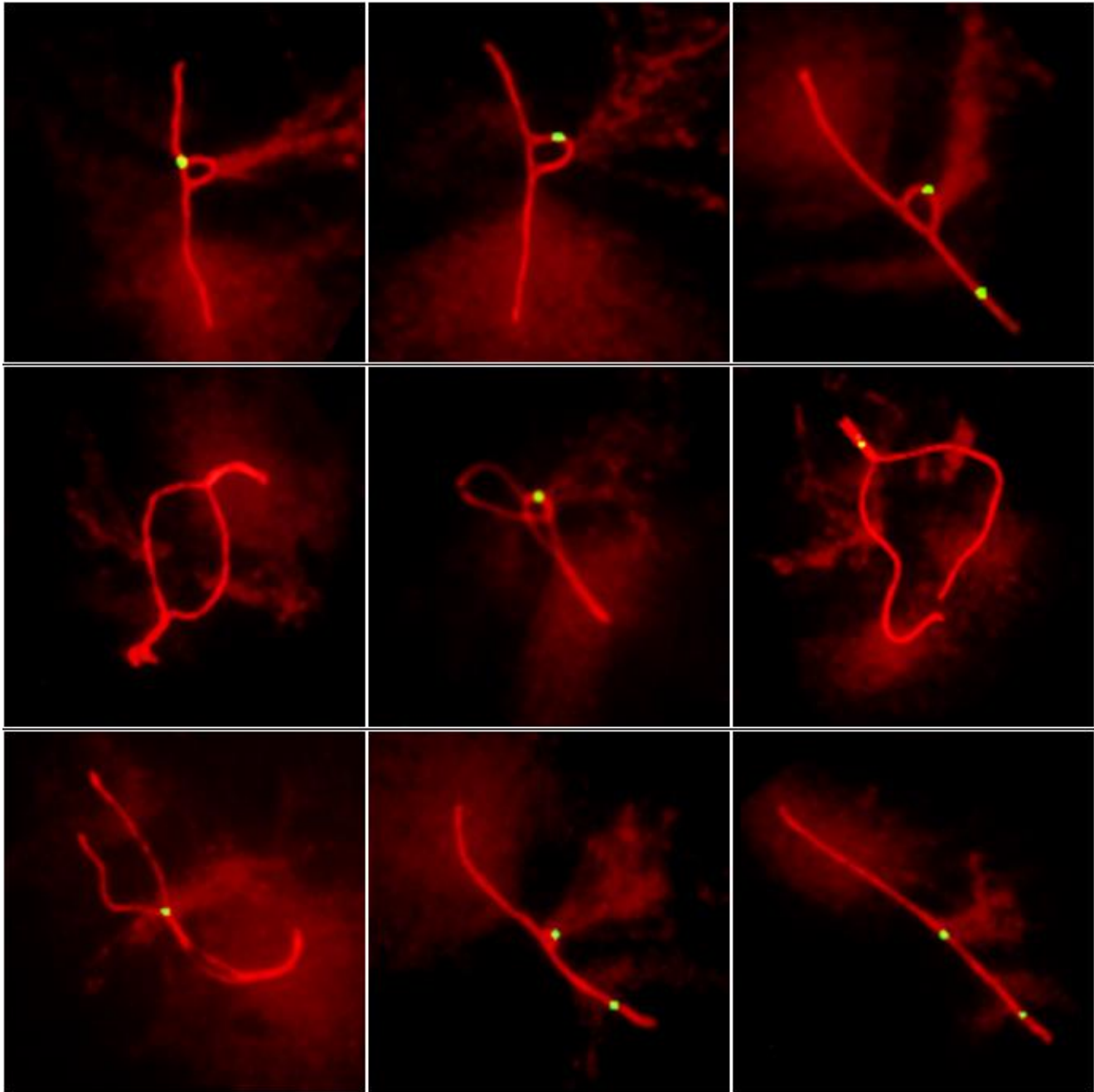


Инверсии

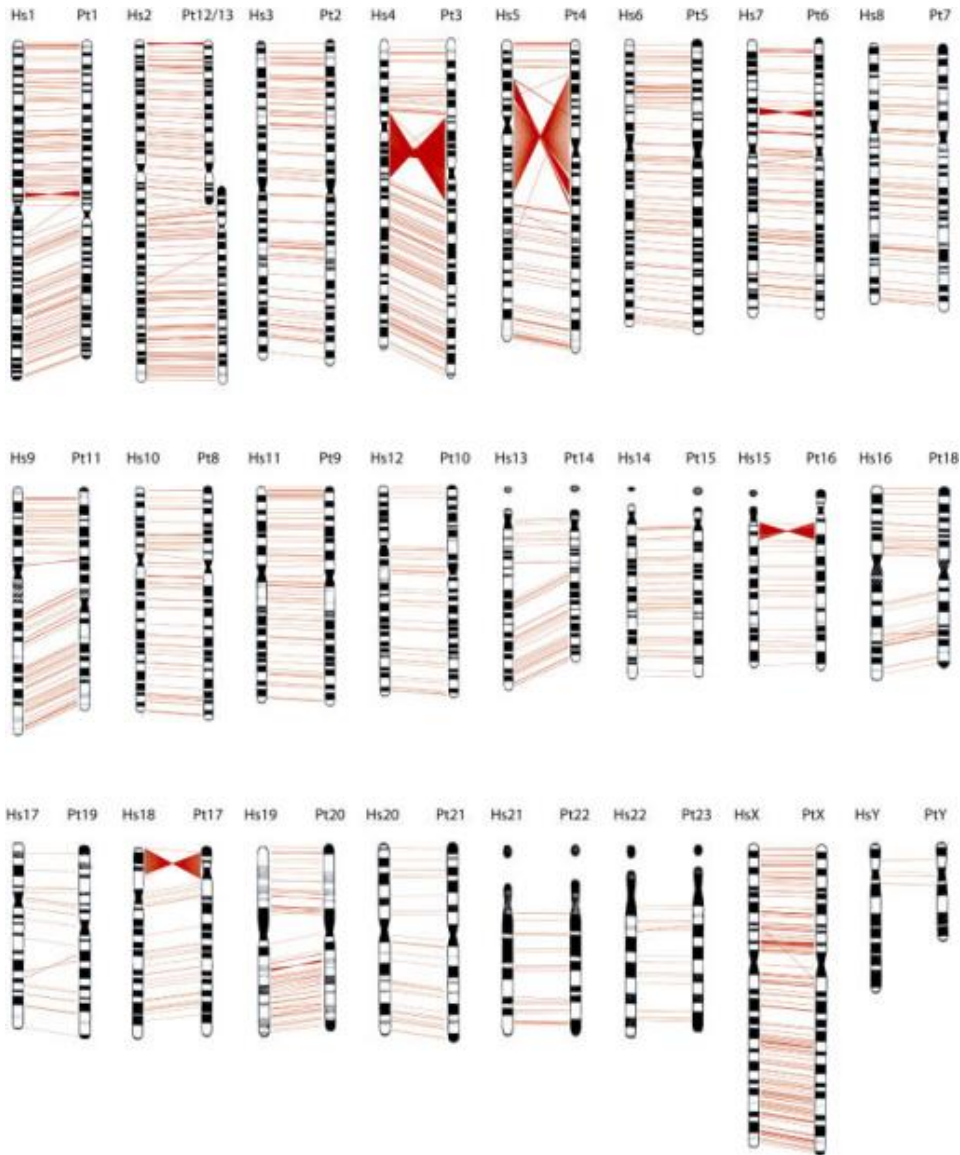
– Парацентрические

- Дицентрики-ацентрики





Инверсии в эволюции кариотипов



Н – человек
1500 инверсий
Р – шимпанзе

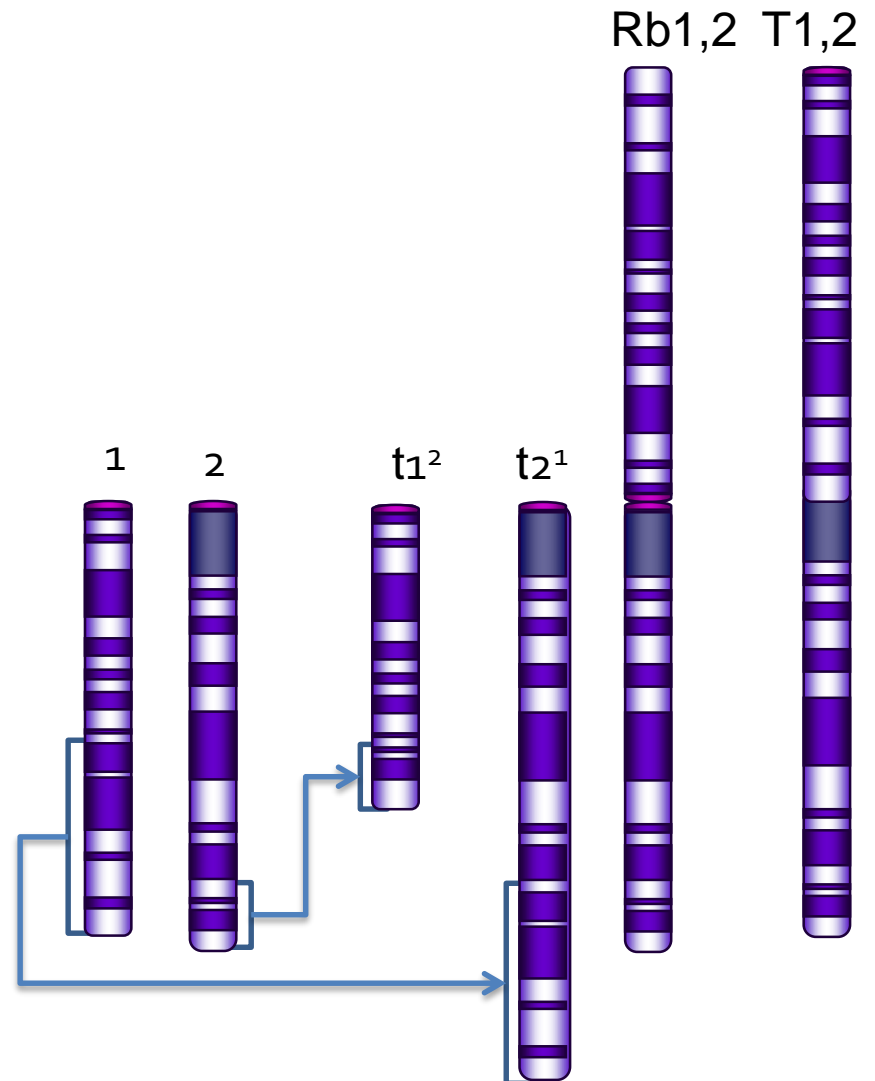
Транслокации

- **Варианты**

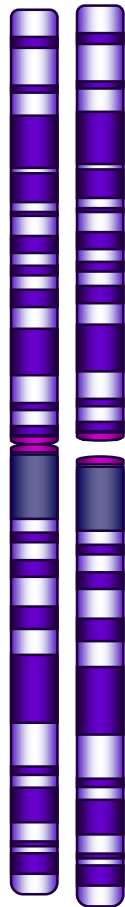
- Реципрокные
- Робертсоновские
(центрические и
тандемные слияния)

- **Последствия**

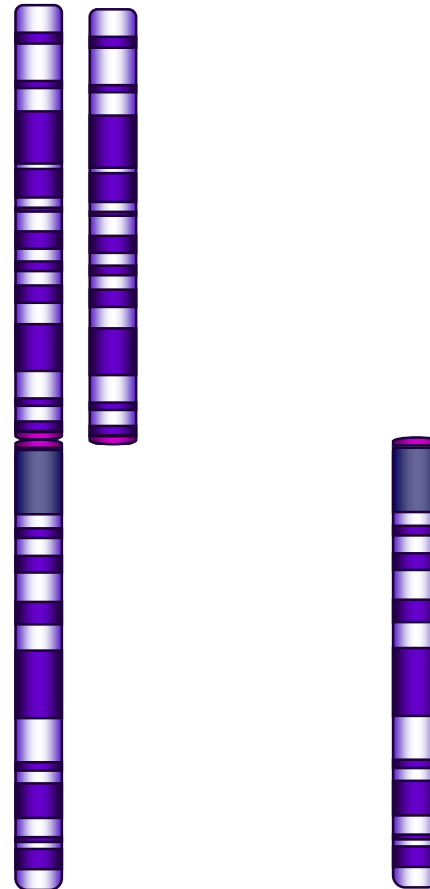
- Образование
анеуплоидных гамет
- Эффект положения
 - Фенотипический
 - Рекомбинационный



Транслокации
Робертсоновские
Образование анеуплоидных гамет

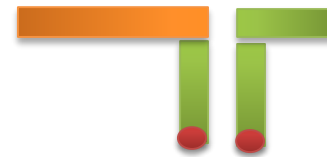
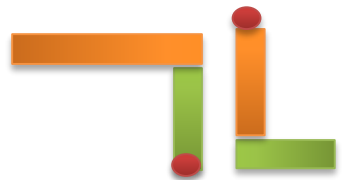


Сбалансированные
гаметы



Несбалансированные
гаметы

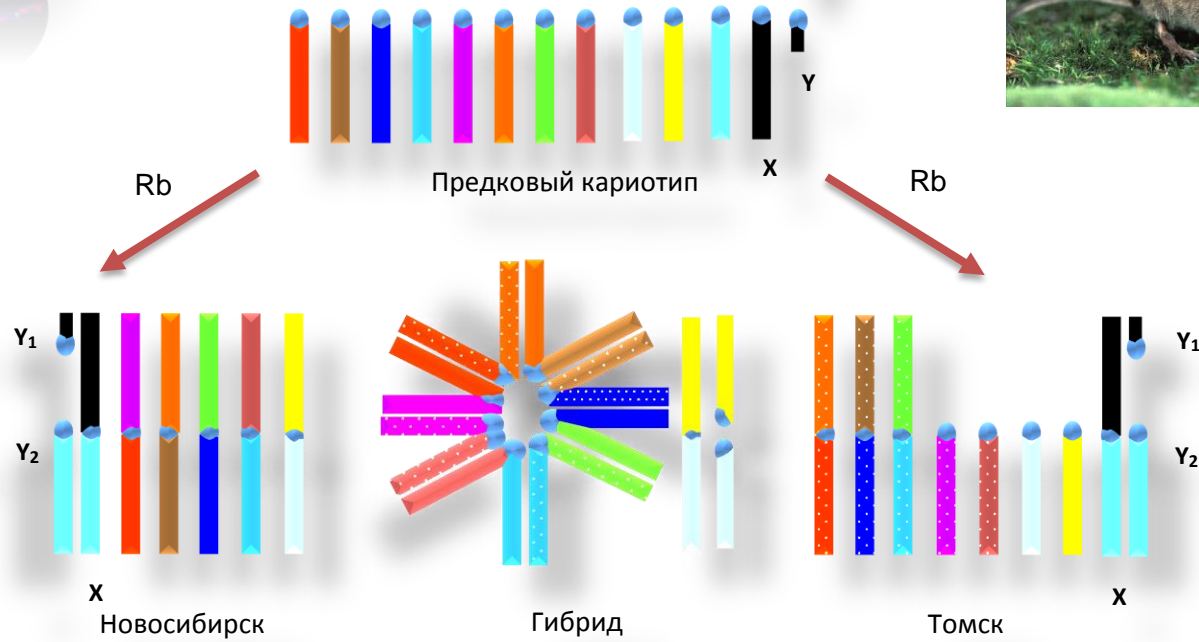
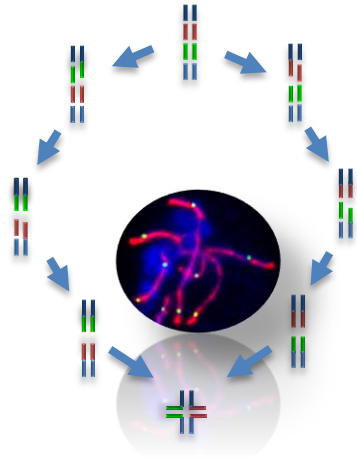
Транслокации
Реципрокные
Образование анеуплоидных гамет



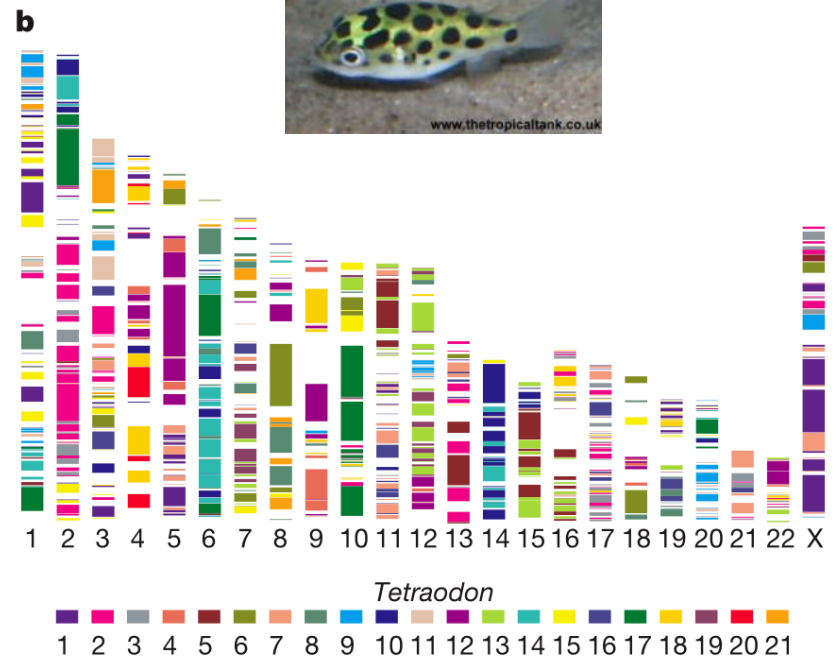
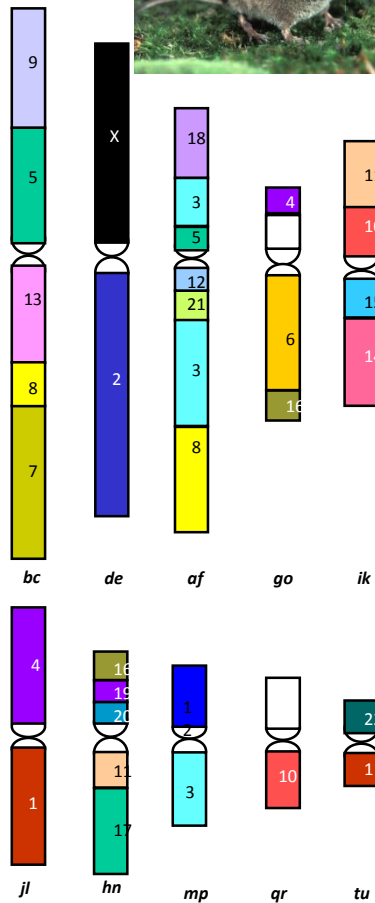
Сбалансированные
гаметы

Несбалансированные
гаметы

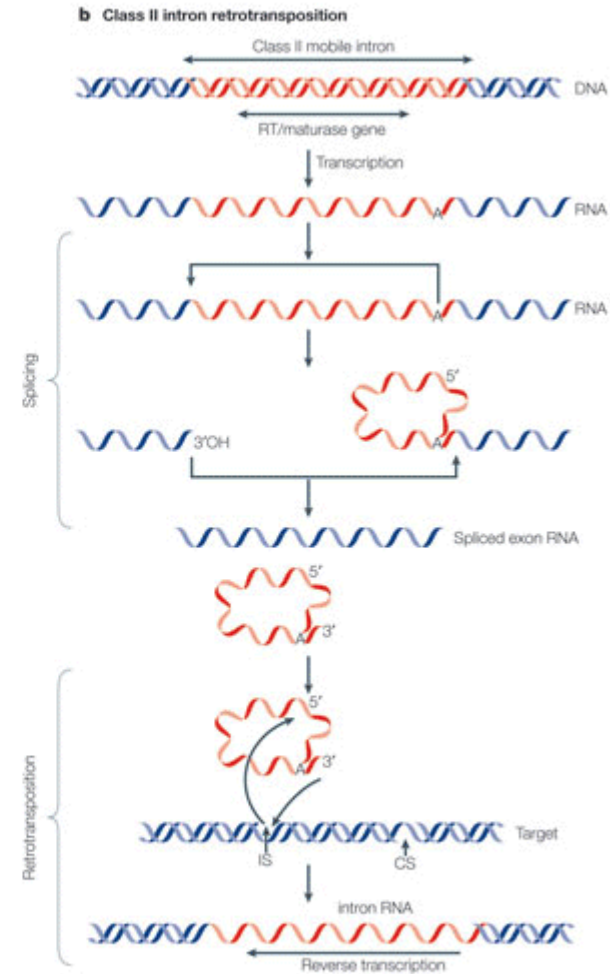
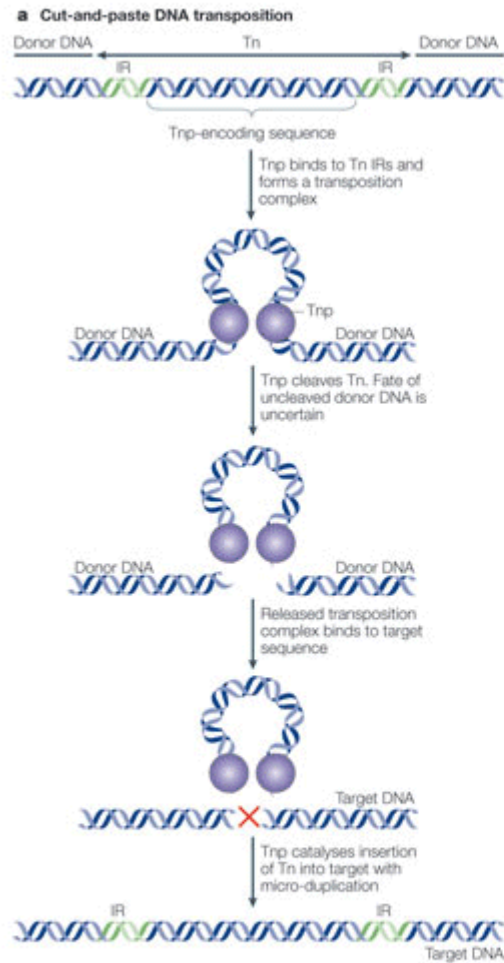
Транслокации в эволюции кариотипов



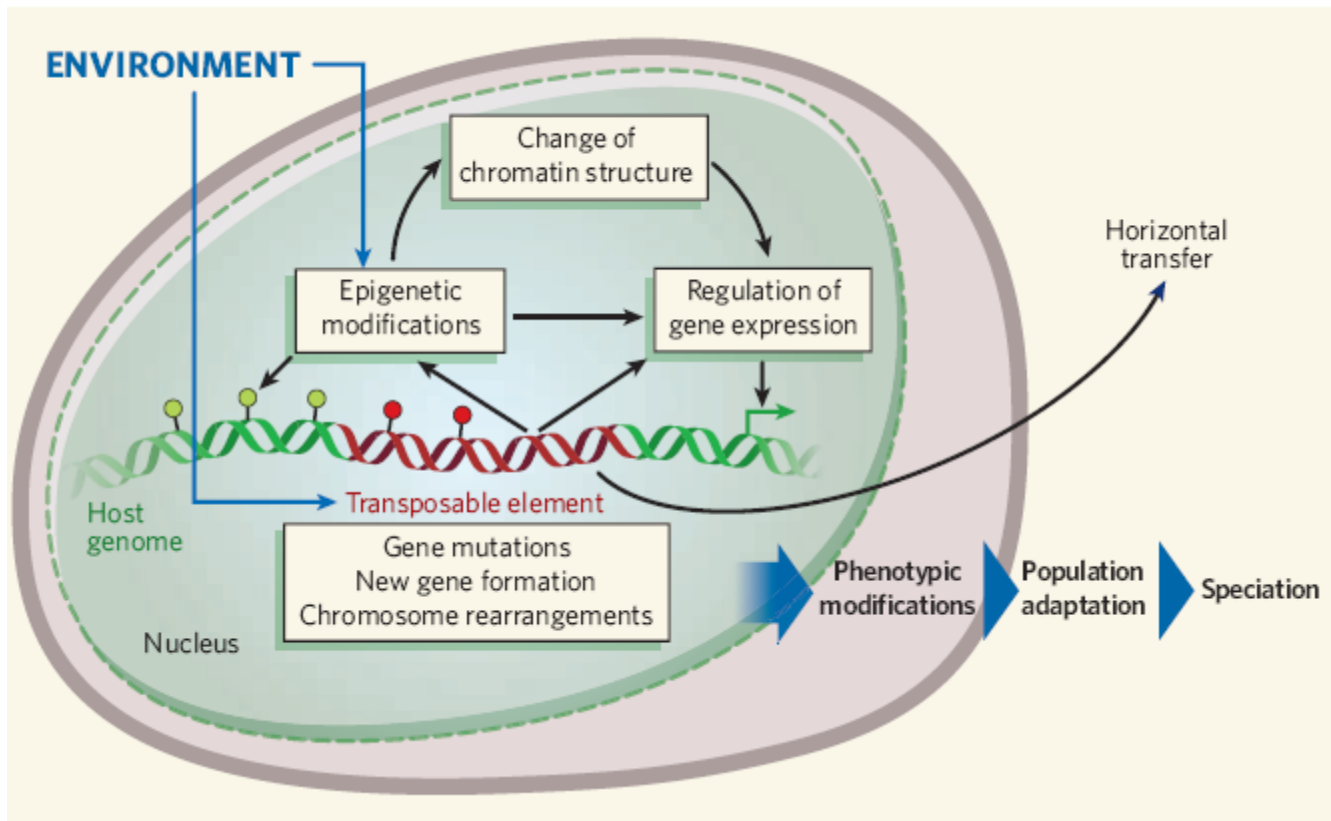
Транслокации в эволюции кариотипов



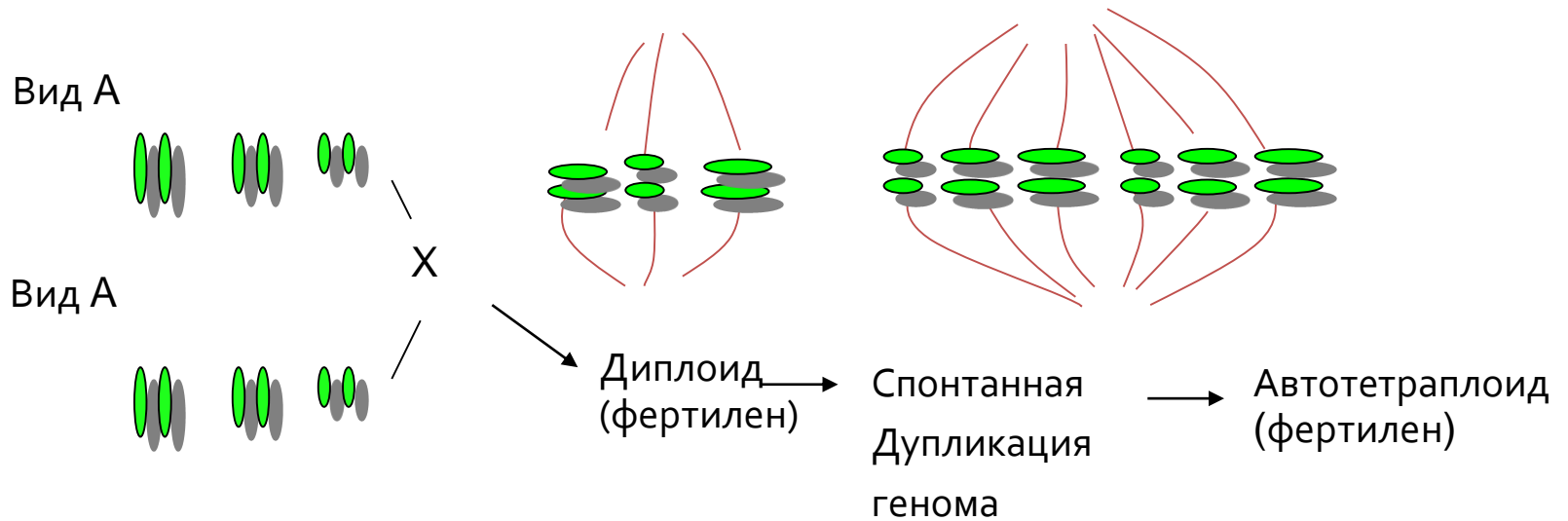
Инсерции мобильных элементов механизмы



Инсерции в геноме



Авто-полиплидия

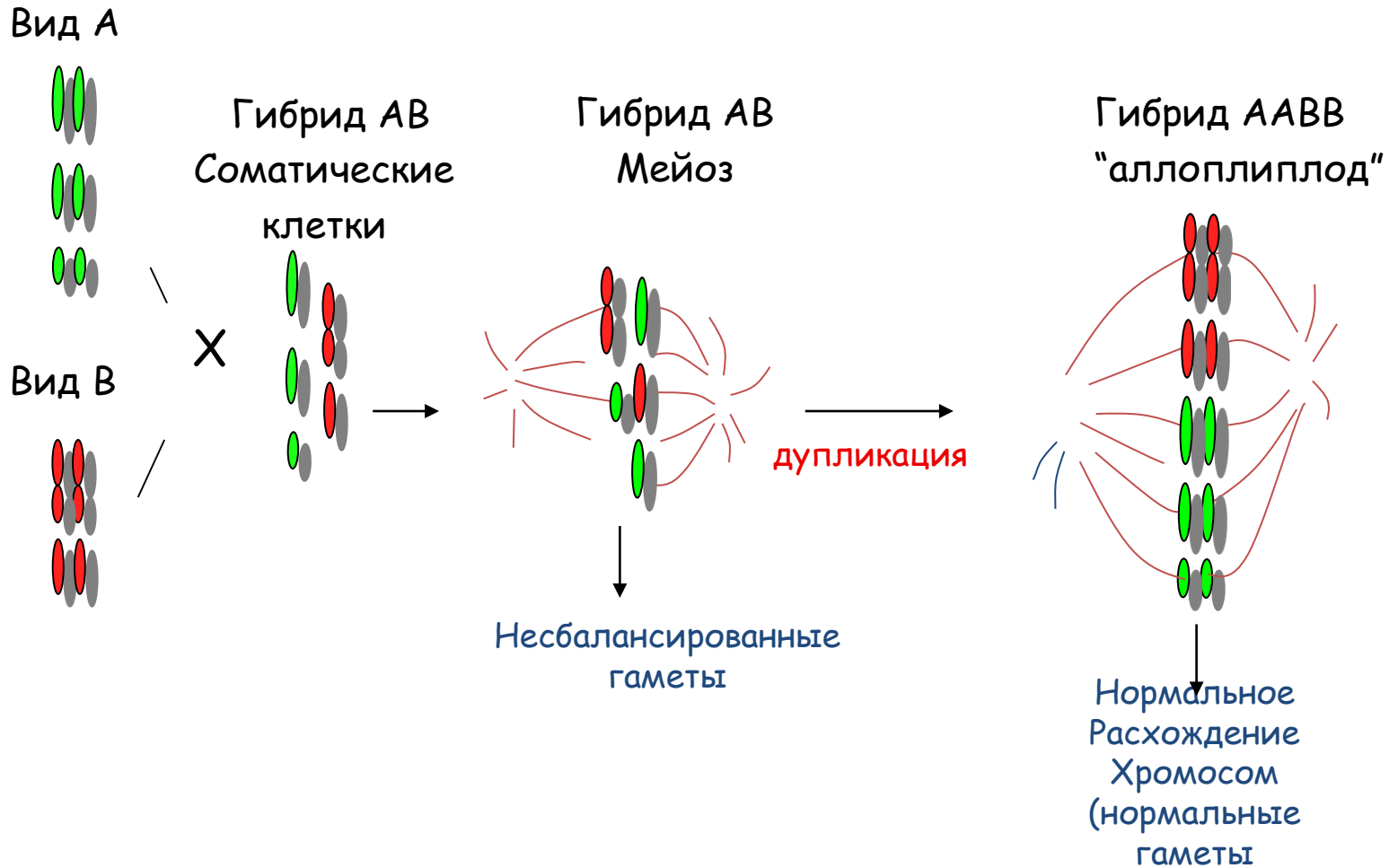


Причина дупликации

а) Нерасхождение в мейозе: образование нередуцированных гамет

б) Нерасхождение в митозе (после оплодотворения)

Алло-полиплидия



Полиплоиды



Картофель
4 авто



Клубника
8 алло



Банан
4 авто



Ксенопус
4 авто

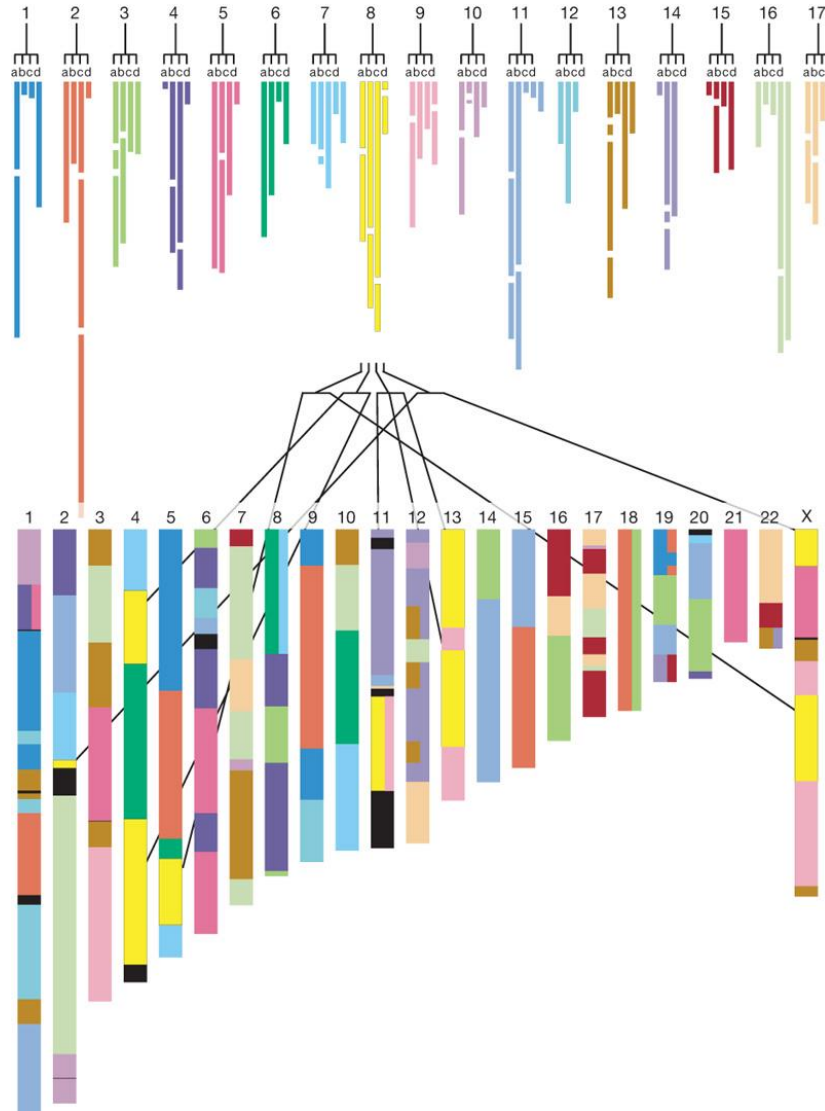


Радужная
форель
3 авто



Пшеница
8 алло

Полипloidия в истории хордовых



Хромосомы
предка

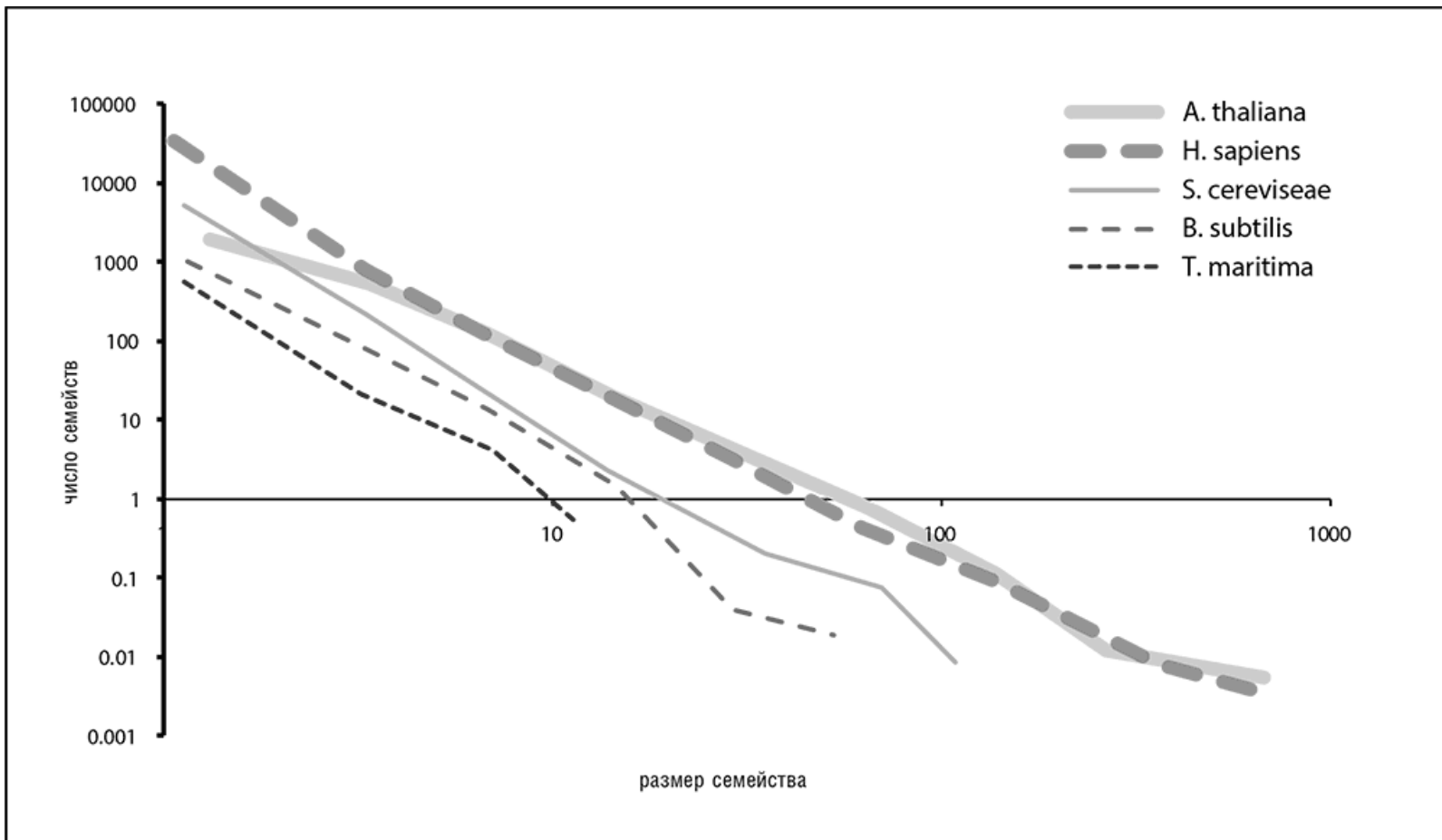
Хромосомы
человека

Nature 453, 1064-1071(200

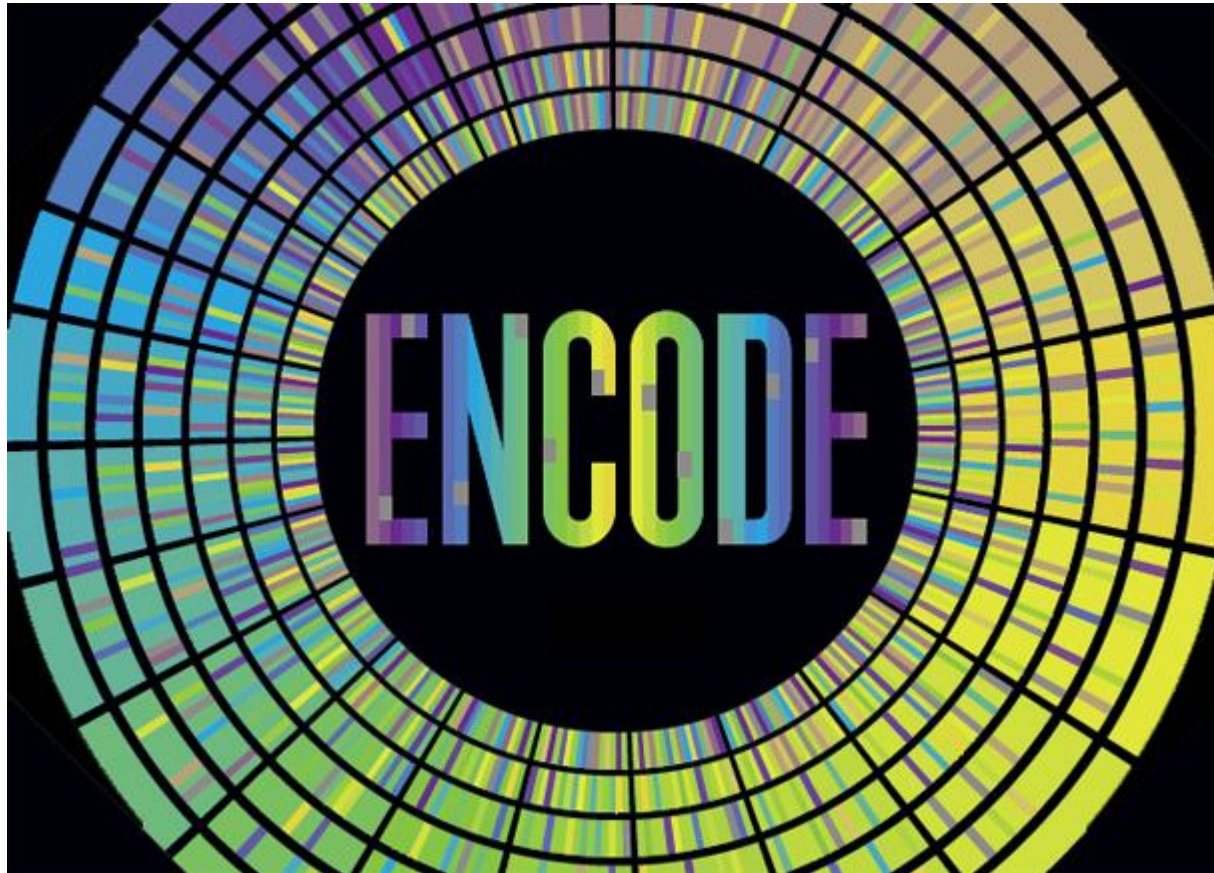
Рождение эволюция и смерть генов

- Смысл из хаоса
- Ортологи
- Дупликация
- Паралоги
- Паралогичные домены
- Изменения паралогов
- Утрата разных паралогов в разных линиях

Много малых семейств и мало больших



The ENCODE Project Consortium assigns function to 80.4% of the genome



GENOMICS

ENCODE Project Writes Eulogy For Junk DNA

When researchers first sequenced the human genome, they were astonished by how few traditional genes encoding proteins were scattered along those 3 billion DNA bases. Instead of the expected 100,000 or more genes, the initial analyses found about 35,000 and that number has since been whittled down to about 21,000. In between were megabases of “junk,” or so it seemed.

This week, 30 research papers, including six in *Nature* and additional papers published by *Science*, sound the death knell for the idea that our DNA is mostly littered with useless bases. A decadelong project, the Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE), has found that 80% of the human genome serves some purpose, biochemically speaking. “I don’t think anyone would have anticipated even close to the amount of sequence that ENCODE has uncovered that looks like it has functional importance,” says John A. Stamatoyannopoulos, an ENCODE researcher at the University of Washington, Seattle.

Beyond defining proteins, the DNA bases highlighted by ENCODE specify landing spots for proteins that influence gene activity, strands of RNA with myriad roles, or simply places where chemical modifications serve to silence stretches of our chromosomes. These results are going “to change the way a lot of [genomics] concepts are written about and presented in textbooks,” Stamatoyannopoulos predicts.

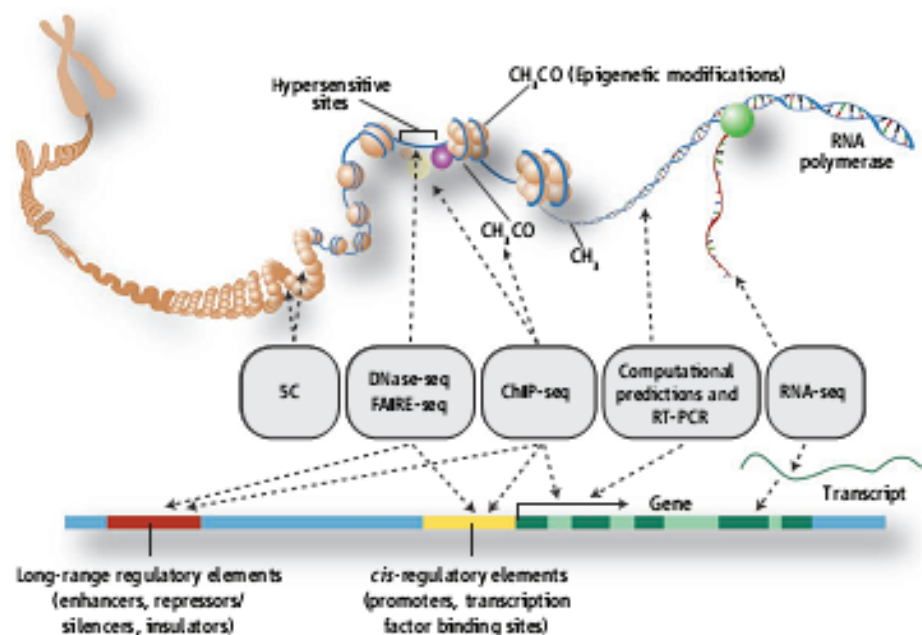
The insights provided by ENCODE into how our DNA works are already clarifying genetic risk factors for a variety of diseases

tion. With the human genome in hand, the National Human Genome Research Institute (NHGRI) in Bethesda, Maryland, decided it wanted to find out once and for all how much of the genome was a wasteland with no functional purpose. In 2003, it funded a pilot ENCODE, in which 35 research teams analyzed 44 regions of the genome—30 million

looks like,” says NHGRI’s Elise Feingold.

Because the parts of the genome used could differ among various kinds of cells, ENCODE needed to look at DNA function in multiple types of cells and tissues. At first the goal was to study intensively three types of cells. They included GM12878, the immature white blood cell line used in the 1000 Genomes Project, a large-scale effort to catalog genetic variation across humans; a leukemia cell line called K562; and an approved human embryonic stem cell line, HI-hESC.

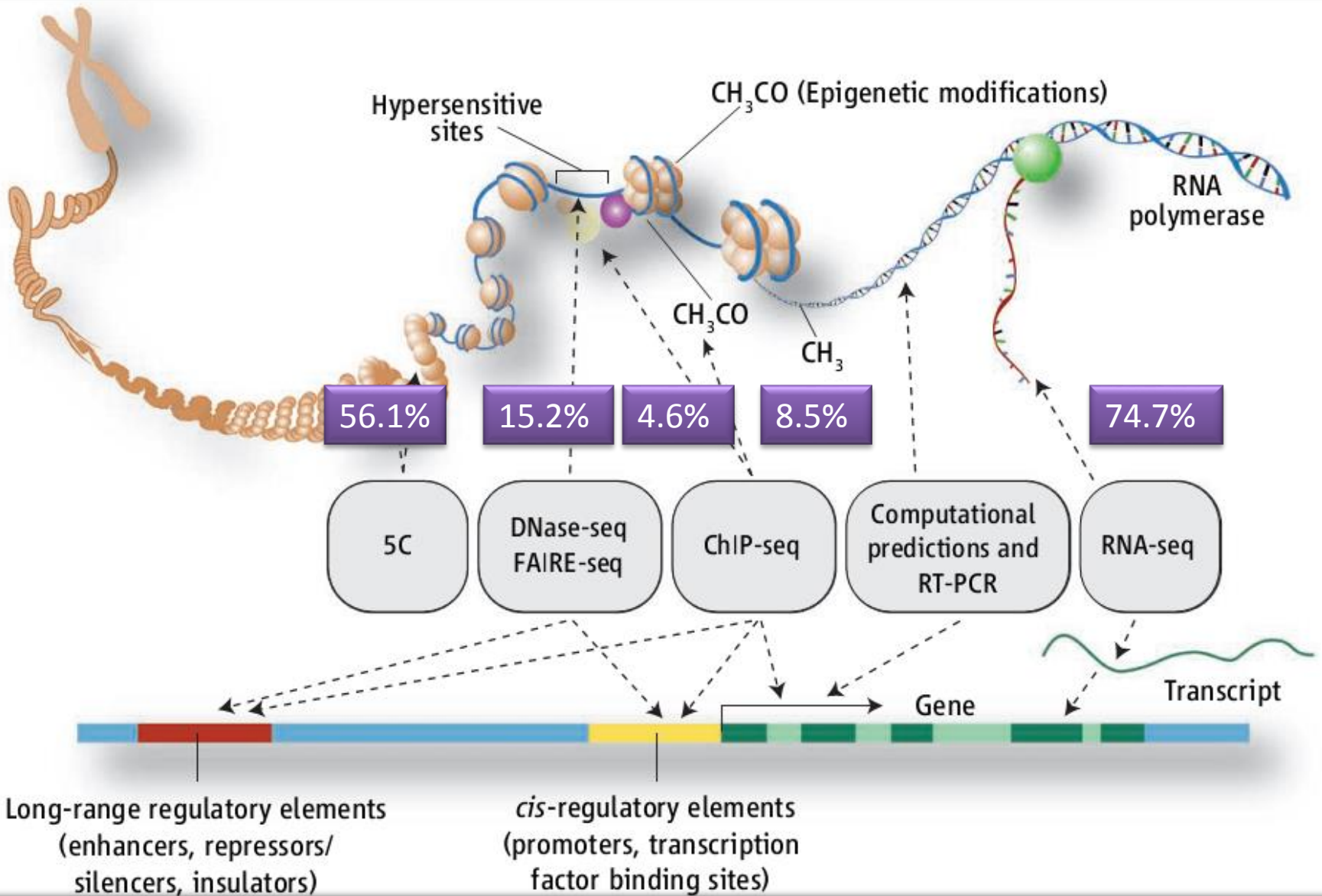
As ENCODE was ramping up, new sequencing technology brought the cost of



Zooming in. A diagram of DNA in ever-greater detail shows how ENCODE’s various tests (gray boxes) translate DNA’s features into functional elements along a chromosome.

bases in all, about 1% of the total genome. In 2007, the pilot project’s results revealed that much of this DNA sequence was active in

sequencing down enough to make it feasible to test extensively even more cell types. ENCODE added a liver cancer cell line

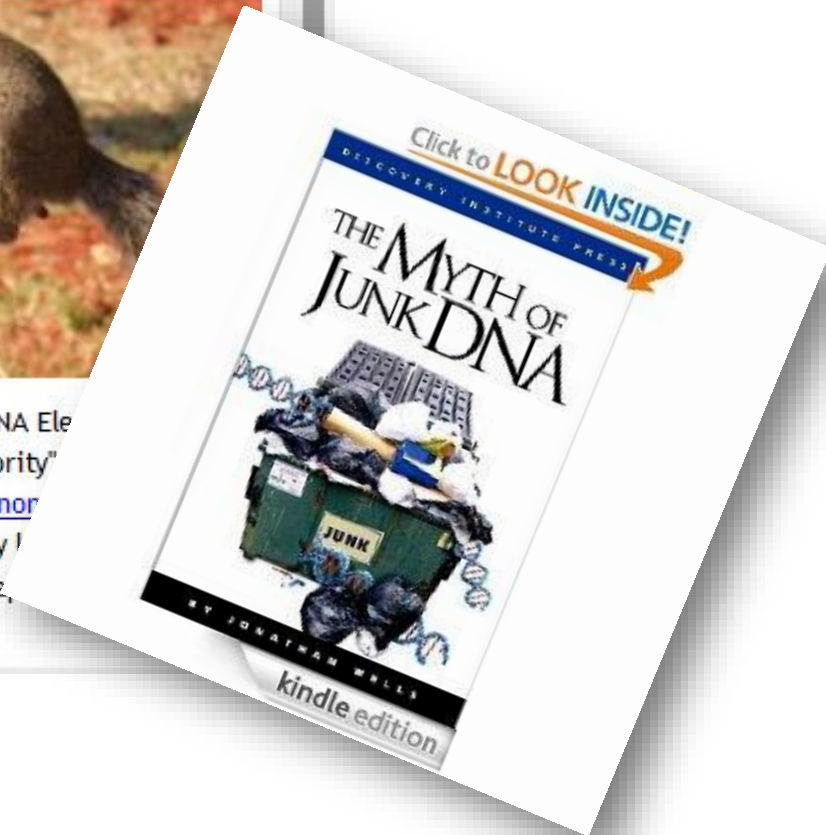


Junk No More: ENCODE Project *Nature* Paper Finds "Biochemical Functions for 80% of the Genome"

[Casey Luskin](#) September 5, 2012 4:08 PM | [Permalink](#) Like 302



A groundbreaking paper in *Nature* reports the results of the Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE) project, which has detected evidence of function for the "vast majority" of the genome. Titled "[An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome](#)," the paper finds an "unprecedented number of functional elements," where "a surprisingly large number of elements in the human genome" appears functional. Based upon current knowledge, the paper reports that at least 80% of the human genome is now known to be functional:



"JUNK DNA"

1972-2012

WE'LL MISS YOU!

C. DARWIN & CO.

www.tombstonebuilder.com

[Oxford Journals](#) > [Life Sciences](#) > [Genome Biology and Evolution](#) > [Advance Access](#) > 10.1093/gbe/evt028

CALL FOR PAPERS – CLICK TO SUBMIT

On the immortality of television sets: “function” in the human genome according to the evolution-free gospel of ENCODE



[Dan Graur](#)¹, [Yichen Zheng](#)¹, [Nicholas Price](#)¹, [Ricardo B. R. Azevedo](#)¹, [Rebecca A. Zufall](#)¹ and
[Eran Elhaik](#)²

[+ Author Affiliations](#)

Corresponding author: Dan Graur (dgraur@uh.edu)

Received November 28, 2012.
Revision received February 7, 2013.
Revision received February 13, 2013.
Accepted February 16, 2013.

ACCEPTED MANUSCRIPT

This Article

Genome Biol Evol (2013)
doi: 10.1093/gbe/evt028

First published online: February
20, 2013

This article is Open Access

» Abstract **Free**

Full Text (PDF) **Free**

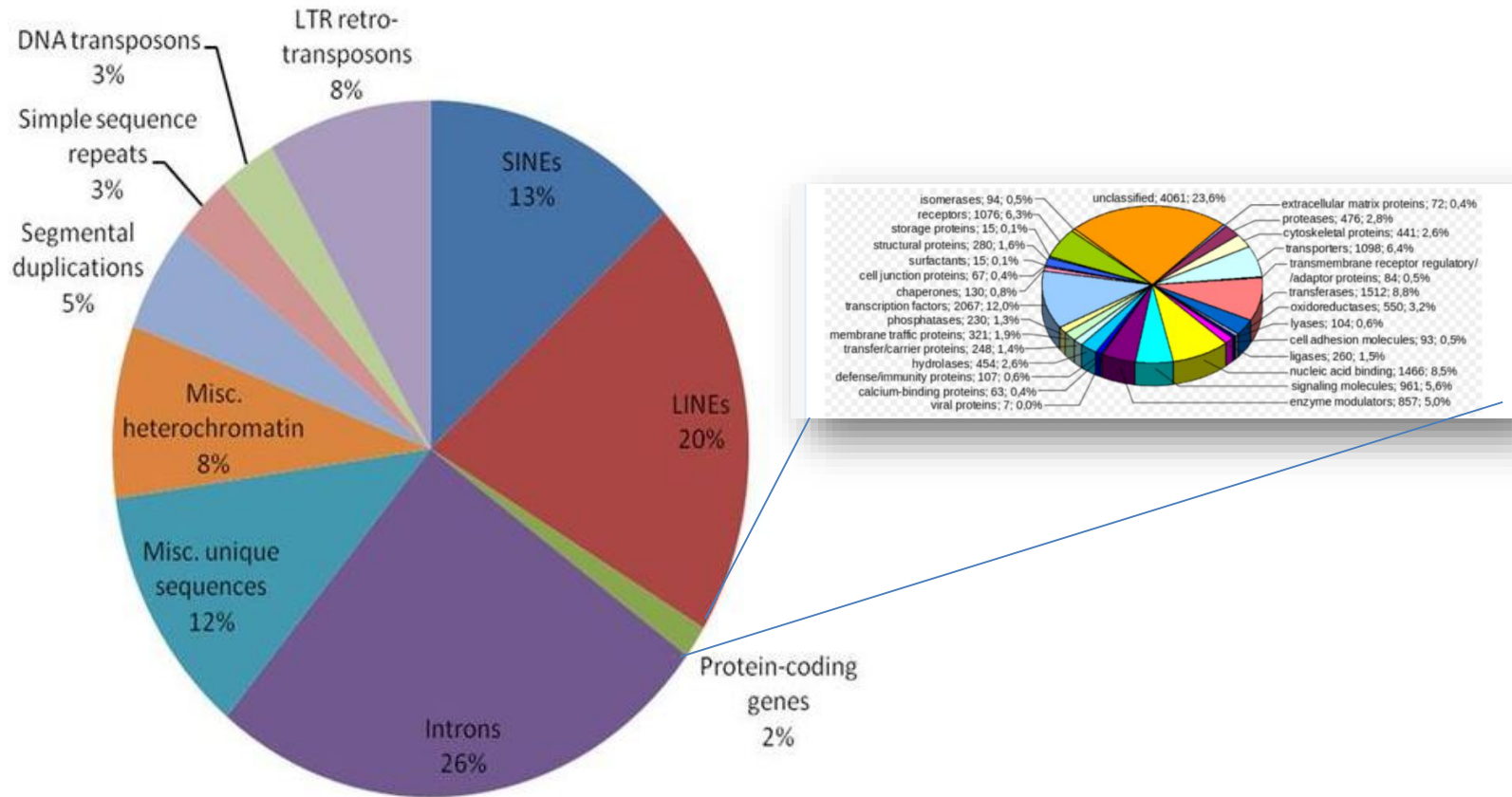
- **Classifications**

[Research Article](#)

- **Services**



Замусоренность генома человека



S. Brenner

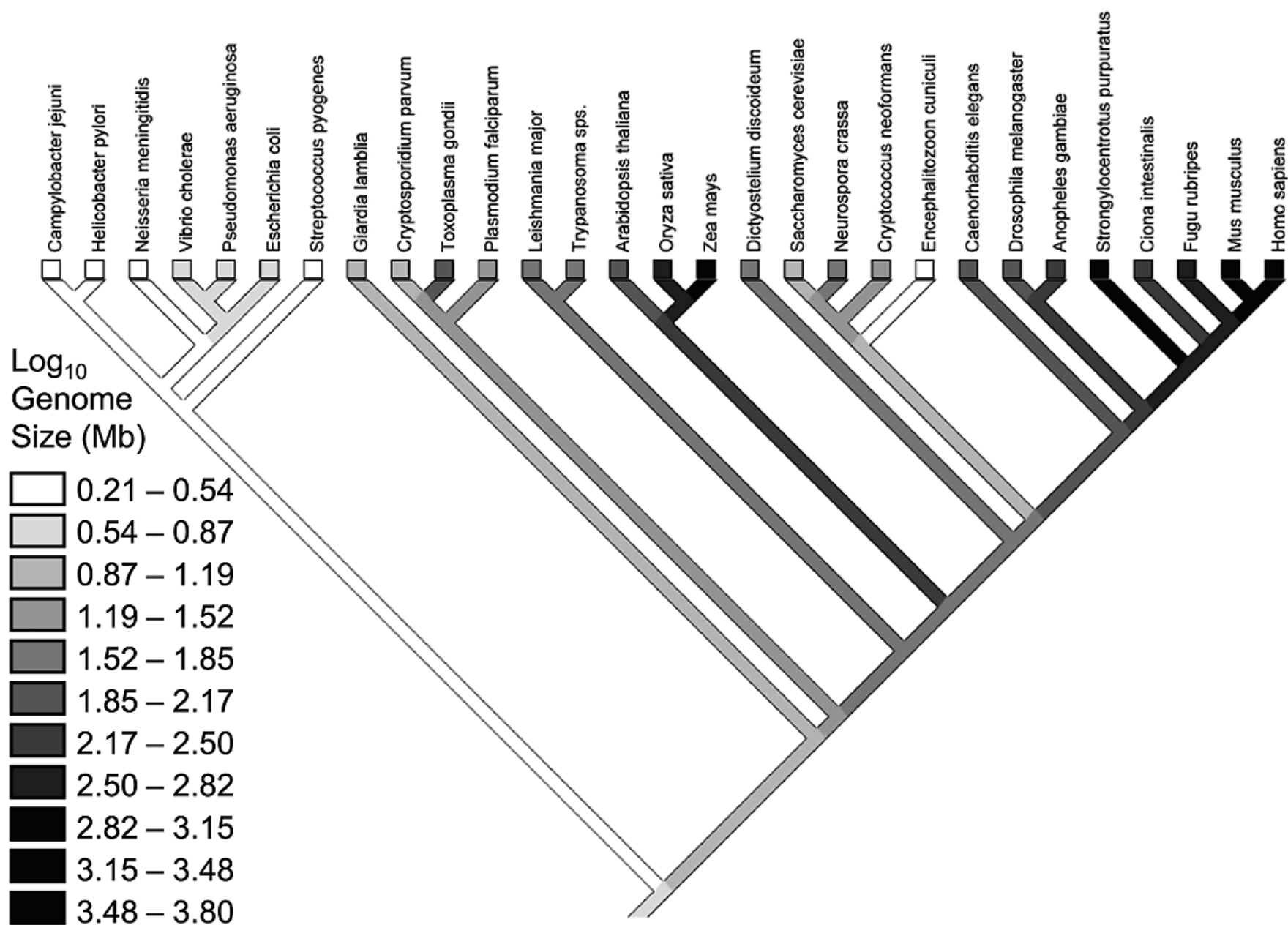
- There is the rubbish we keep, which is junk, and the rubbish we throw away, which is garbage.
- The excess DNA in our genomes is junk, and it is there because it is harmless, as well as being useless, and because the molecular processes generating extra DNA outpace those getting rid of it.
- Were the extra DNA to become disadvantageous, it would become subject to selection, just as junk that takes up too much space, or is beginning to smell, is instantly converted to garbage...” (Brenner 1998)

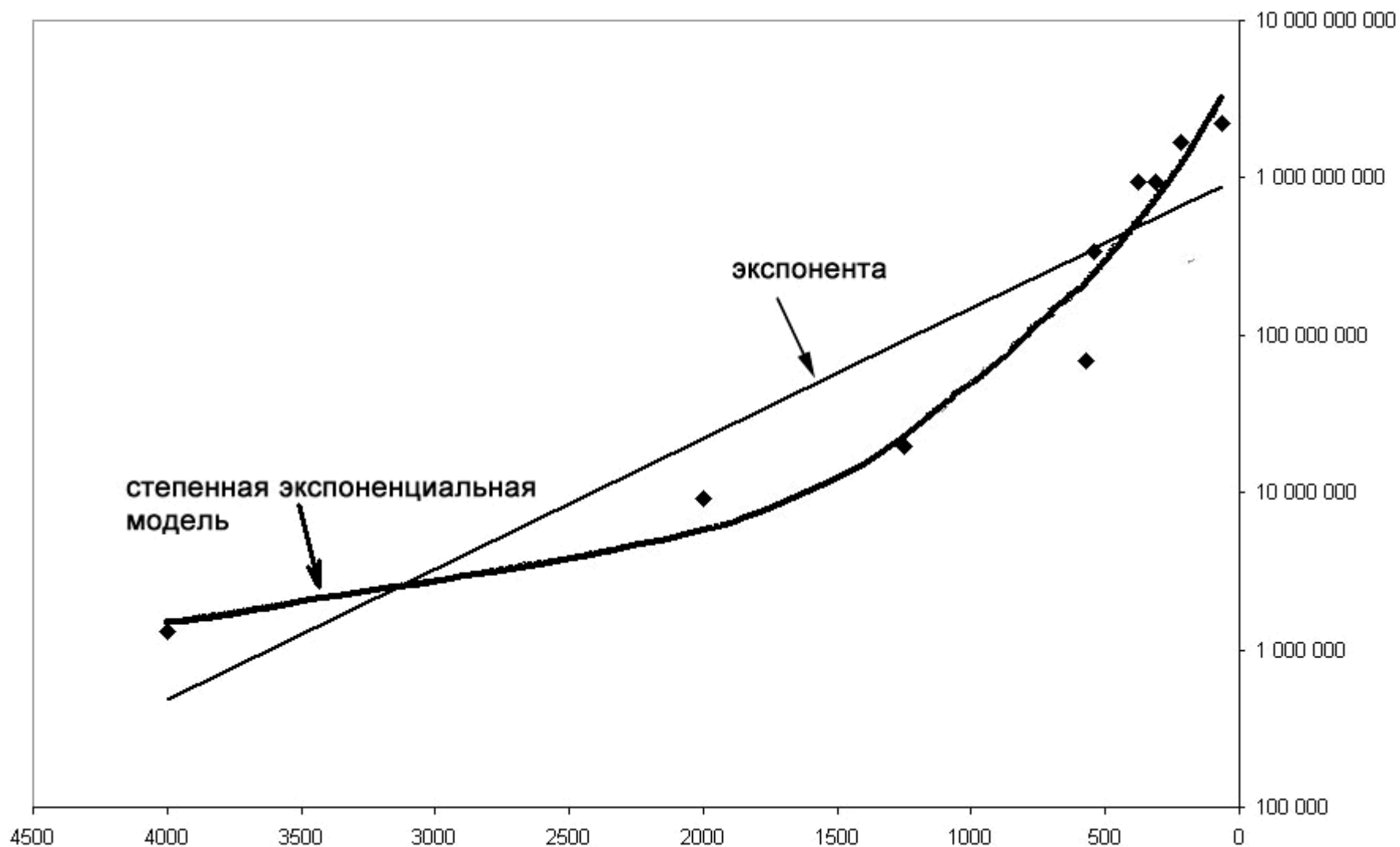
Мусорная ДНК

- Откуда она ?
 - Она была первой
- Зачем нужна?
 - А немусорная зачем?
- Во что может превратиться?
 - Во что угодно....., если есть мутации и отбор

Почти нейтральное увеличение геномов

- Сложность возникает при слабом очищающем отборе.
- Альтернативный сплайсинг - это поначалу был ошибочный сплайсинг.



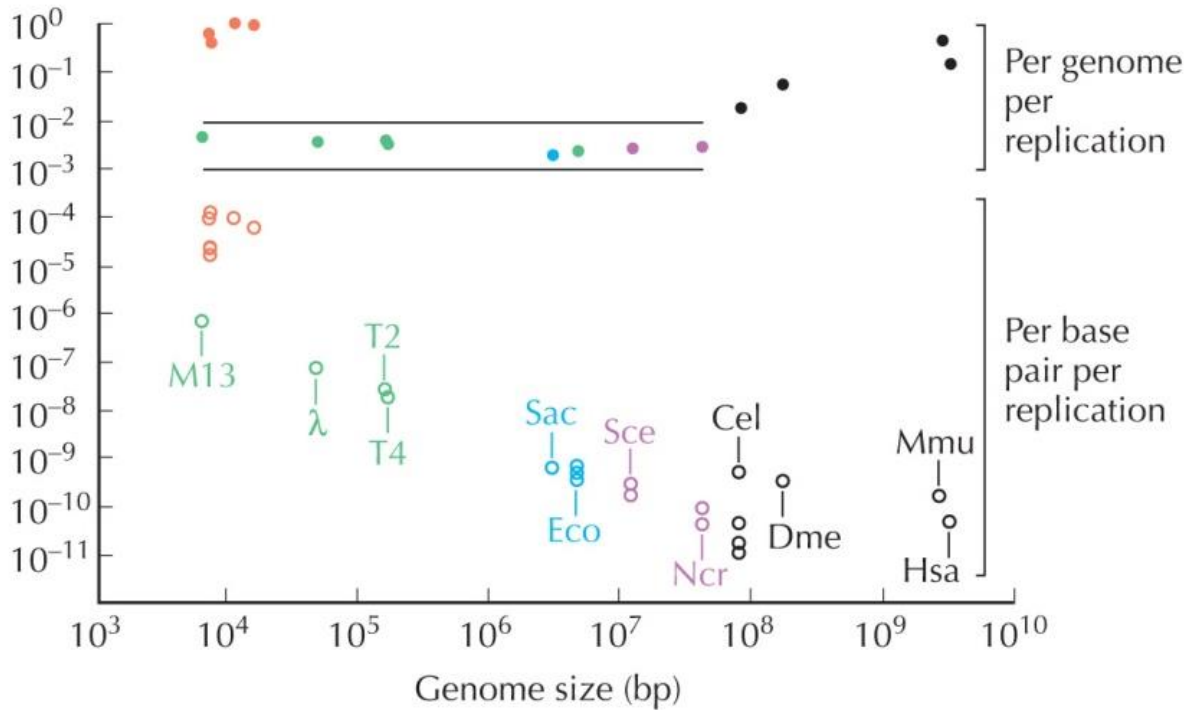


Зависимость минимального размера генома от времени появления группы организмов. *По оси абсцисс* отложено время появления, а *по оси ординат* — минимальный размер генома.
(линия млекопитающих)

Случайность мутаций

- Мутации не случайны
 - Не беспричинны
 - Не равновероятны
 - Есть горячие и холодные точки мутаций
 - Их проявление канализировано общей программой развития
- Мутации только случайно могут быть адаптивными

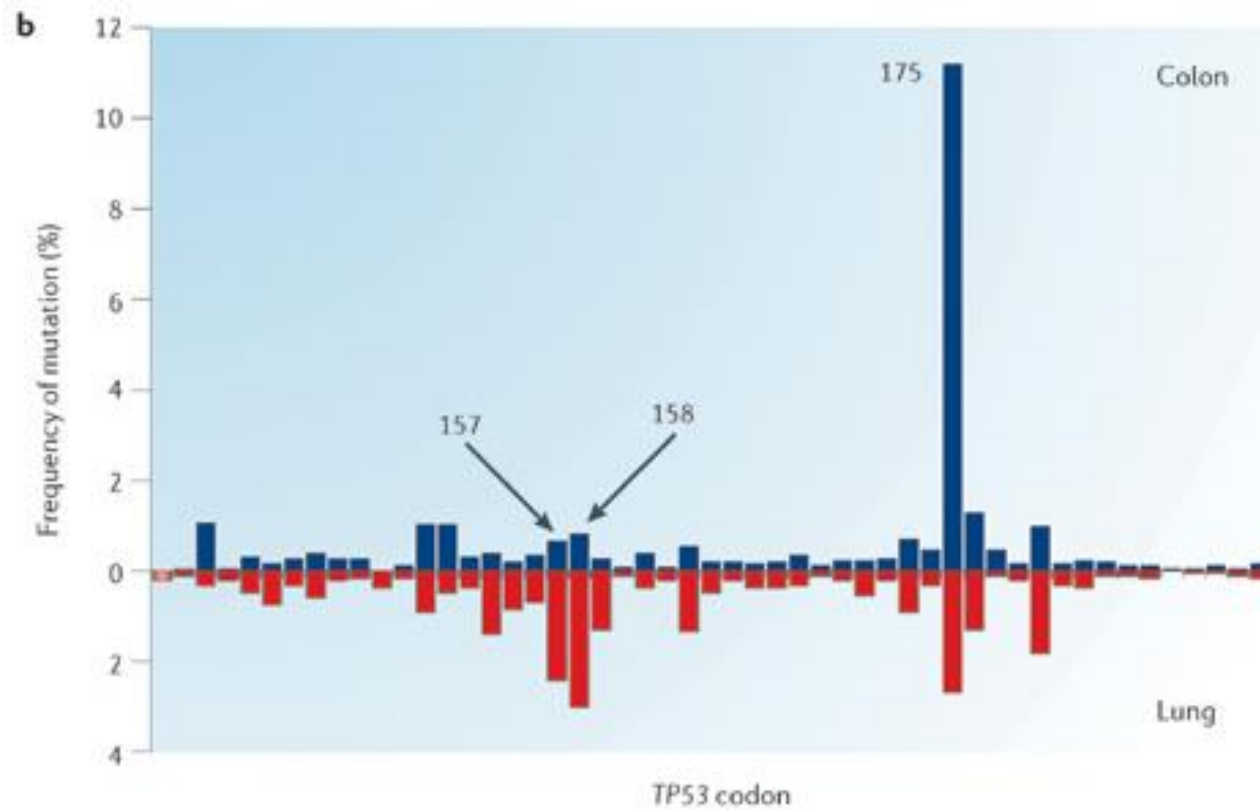
Частота мутаций



10^{-5}
На ген
На гамету
На поколение

2.1×10^{-8} / нуклеотид/ поколение
На геном человека (3.1×10^9 нуклеотидов)
65 новых мутации за поколение

Горячие точки мутаций



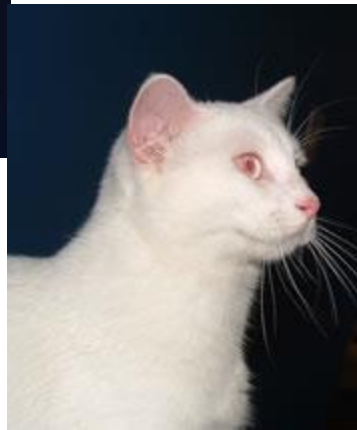
Проявление мутаций



Сиамский альбино
Г -> А в 422 позиции -миссенс

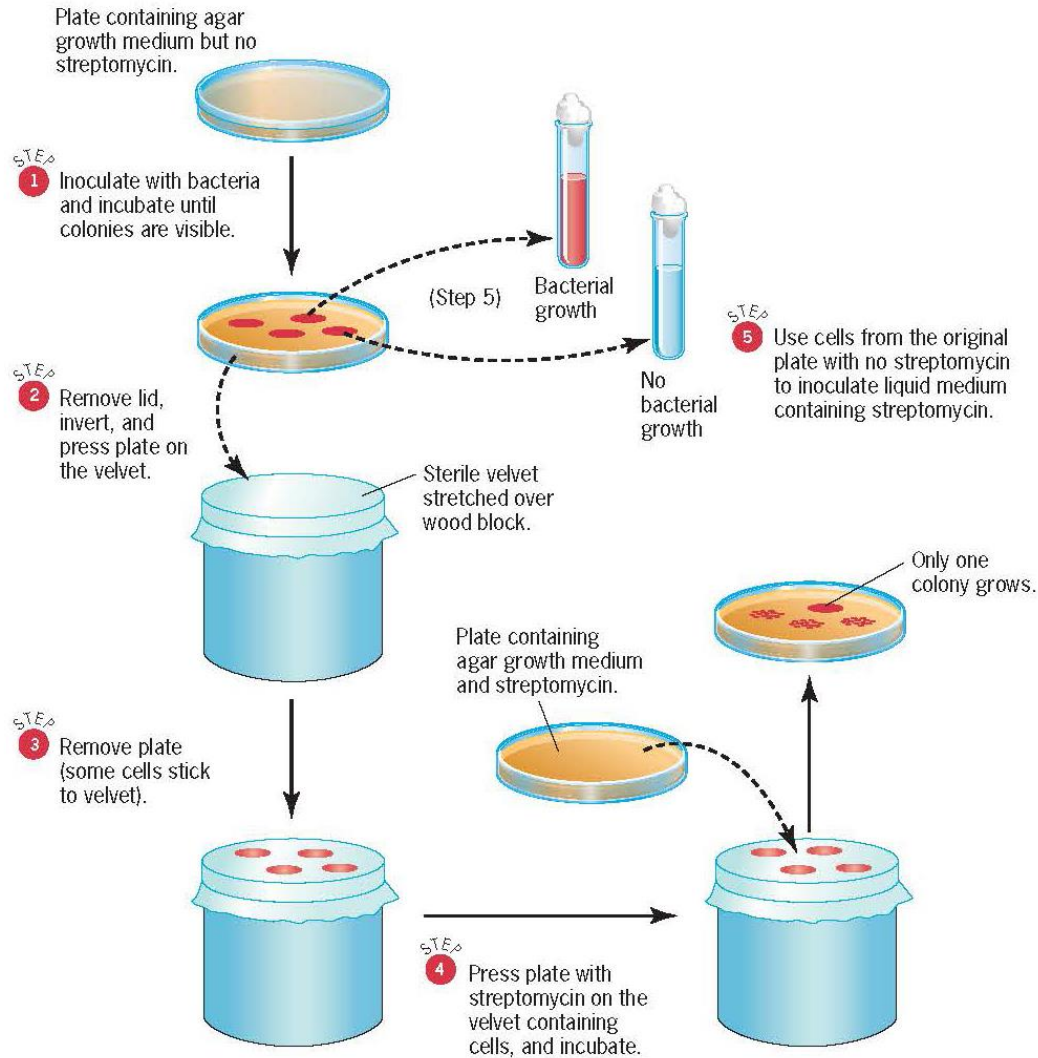


Бирманский альбино
Ц -> А в 227 позиции –миссенс



Альбино
Делеция А в 975 позиции
Стоп кодон

Случайность мутаций тест Ледербергов



Вывод:
Мутация устойчивости
возникла до применения
антибиотика

Случайность мутаций

- Мутации не случайны
 - Не беспричинны
 - Есть горячие и холодные точки мутаций
 - Их проявление канализировано общей программой развития
- Мутации только случайно могут быть адаптивными

Мутации

- Источник генетической изменчивости
- Источник новых генов
- Мутации случайны, т.е. они только случайно могут оказаться полезными ЗДЕСЬ и СЕЙЧАС