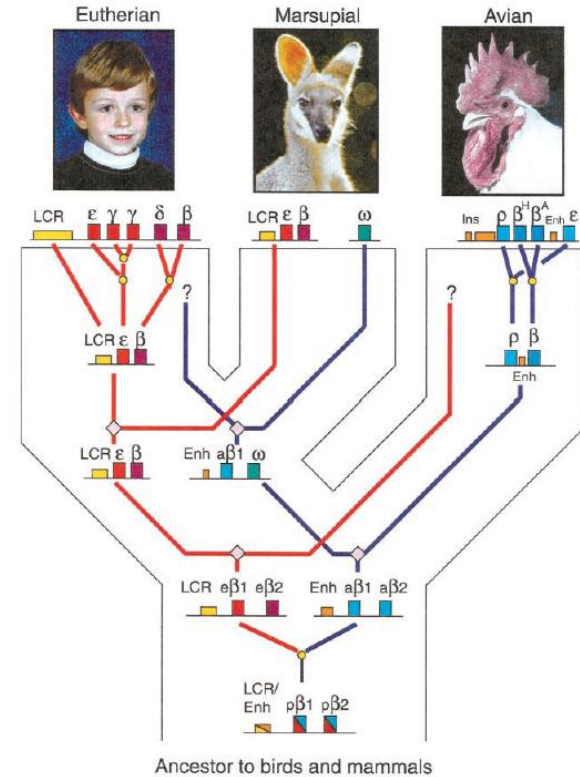


# Μοριακή εξέλιξη

28/11/2024



Μαριάνθη Γεωργίτση, PhD

mgeorgit@mbg.duth.gr

# Μοριακή εξέλιξη

28/11/2024

Μέρος 1<sup>ο</sup> - ΕΙΣΑΓΩΓΗ

# Τί είναι η μοριακή εξέλιξη

Μελετά τις αλλαγές σε μοριακό επίπεδο στην αλληλουχία των μακρομορίων (DNA, RNA, πρωτεΐνες) μεταξύ γενεών

Εξελικτική βιολογία

(εξελικτική ιστορία των γενεών/οργανισμών – φυλογενετικές σχέσεις)



Πληθυσμιακή γενετική

(εξέλιξη γονιδιώματος → γονιδιακή πορεία της εξέλιξης)

- Ρυθμός και συνέπειες των παραλλαγών του γονιδιώματος
- Δημιουργία νέων γονιδίων – ανακατάταξη γονιδιώματος (μηχανισμοί αλλαγής των μακρομορίων)
- Γενετική βάση ειδογένεσης (ορθόλογα-παράλογα γονίδια)
- Μελέτη εξελικτικών σχέσεων σε μοριακό επίπεδο / φυλογένεση

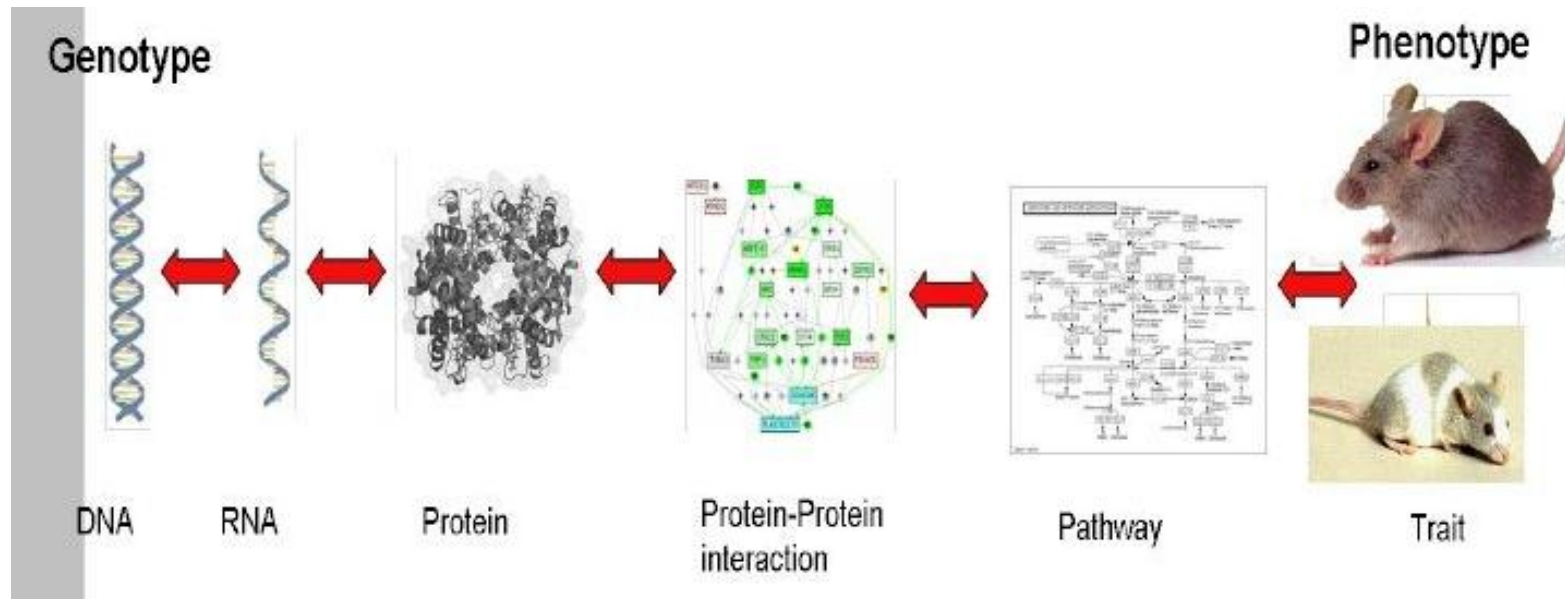
# Μοριακός οδοιπορισμός



- Οι πραγματικές καινοτομίες είναι σπάνιες στην εξέλιξη. Συνήθως **προϋπάρχοντα γονίδια ή τμήματα γονιδίων** μετασχηματίζονται για να παράγουν **νέες λειτουργίες** και τα μοριακά συστήματα συνδυάζονται για να δημιουργήσουν νέα συνήθως πολυπλοκότερα συστήματα.
- Ο μοριακός βιολόγος Francois Jacob περιέγραψε αυτή τη διαδικασία ως *μοριακό μαστόρεμα* (molecular tinkering). Όπως ένας μάστορας χρησιμοποιεί υλικά από παλιές κατασκευές που έχει στην αποθήκη του για να φτιάξει μια νέα κατασκευή (σε αντίθεση με ένα μηχανικό ή σχεδιαστή που χρησιμοποιεί νέα υλικά) έτσι και στη φύση **χρησιμοποιούνται προϋπάρχουσες δομές για να φτιαχτούν καινούριες.**

# Μοριακή εξέλιξη και φαινότυπος – Μία καθόλου προφανής συσχέτιση

- Μεγάλο μέρος της μοριακής εξέλιξης έχει μικρή ή και μηδενική επίδραση στο φαινότυπο
- Για να εντοπίσει κανείς την οδό που οδηγεί από τη μοριακή εξέλιξη στην εξέλιξη του φαινοτύπου, πρέπει να εξετάσει τις αλλαγές των δομικών και των αντίστοιχων ρυθμιστικών γονιδίων.



# Εξελικτικές σχέσεις σε επίπεδο μορίων

Η αναζήτηση ομοιοτήτων ανάμεσα σε αλληλουχίες πχ DNA και η στοίχιση πολλαπλών ακολουθιών οδηγούν στην ερώτηση:

**“Πώς σχετίζονται εξελικτικά αυτές οι ακολουθίες?”**

και γενικότερα:

**“Πώς σχετίζονται εξελικτικά οι οργανισμοί από τους οποίους προέρχονται αυτές οι ακολουθίες?”**

# Μοριακή Εξέλιξη

Οι ομοιότητες ή οι διαφορές ανάμεσα στους οργανισμούς μπορούν να κωδικοποιηθούν με τη μορφή δεδομένων (χαρακτήρες), συγκρίνοντας:

- i) φαινότυπους (μορφολογικοί χαρακτήρες) ή
- ii) ακολουθίες DNA ή
- iii) πρωτεΐνες

# Ποιες αλληλουχίες να μελετήσουμε?

Διαφορετικές αλληλουχίες μεταβάλλονται με διαφορετικούς ρυθμούς – πρέπει να επιλέξουμε τον τύπο ποικιλότητας που είναι κατάλληλος για το ερώτημα που θα θέσουμε.

- Οι πρωτεΐνες και οι κωδικοποιούσες περιοχές του DNA επηρεάζονται από τη φυσική επιλογή – καλύτερες για τη μελέτη μακρινών σχέσεων
- Κάποιες ακολουθίες είναι **πολύ πολυμορφικές** (rRNA spacer regions, immunoglobulin genes, πρωτεΐνες σπέρματος), ενώ άλλες **πολύ συντηρημένες** (ακτίνη, rRNA γονίδια, ριβοσωμικές πρωτεΐνες, DNA/RNA πολυμεράση, ... )
- Ακόμη και μέσα στο ίδιο γονίδιο διαφορετικές περιοχές μπορεί να εξελίσσονται με διαφορετικούς ρυθμούς (conserved vs variable domains, exons vs introns)



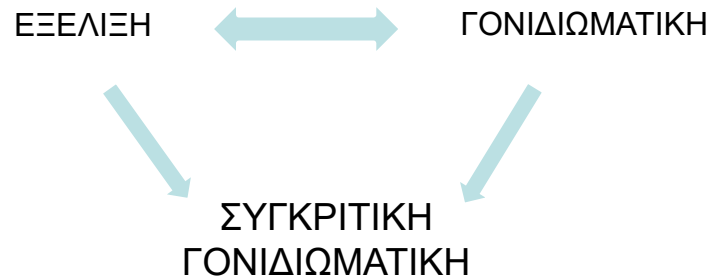
# Το DNA ως εργαλείο ταξινομικής και μελέτης της εξέλιξης

## Στοιχισμένες αλληλουχίες

|   |     |             |             |             |             |             |     |                      |             |             |
|---|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----|----------------------|-------------|-------------|
| A | aat | tc <b>g</b> | ctt         | cta         | gga         | atc         | tgc | cta                  | atc         | ctg         |
| B | ... | ..a         | .. <b>g</b> | ..a         | .. <b>t</b> | ...         | ... | <b>t</b> ..          | ...         | .. <b>a</b> |
| C | ... | ..a         | .. <b>c</b> | .. <b>c</b> | ...         | .. <b>t</b> | ... | ...                  | .. <b>t</b> | .. <b>a</b> |
| D | ... | ..a         | .. <b>a</b> | .. <b>g</b> | .. <b>g</b> | .. <b>t</b> | ... | <b>t</b> .. <b>t</b> | .. <b>t</b> | <b>t</b> .. |

Σε μια στοίχιση αλληλουχιών DNA, κάθε θέση είναι ένας «χαρακτήρας» με τέσσερις πιθανές τιμές – τα τέσσερα νουκλεοτίδια (A, T, G, C)

Μπορούμε να λάβουμε πληροφορίες για την εξέλιξη των ειδών μέσω μελέτης των γονιδιωμάτων τους και, παρομοίως, να μάθουμε για το γονιδίωμα των ειδών μέσω μελέτης της εξέλιξης.



# Το DNA ως εργαλείο ταξινόμικής και μελέτης της εξέλιξης

**Πλεονεκτήματα DNA** ως προς τους μορφολογικούς χαρακτήρες ταξινόμησης:

- Οι χαρακτήρες μπορούν να ονομαστούν χωρίς αμφιβολία
- Μεγάλοι αριθμοί χαρακτήρων είναι διαθέσιμοι για κάθε άτομο
- Υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη φύση της απόκλισης ανάμεσα σε νουκλεοτιδικές αλληλουχίες (αντικαταστάσεις, ενθέσεις/ελλείμματα)

**Πλεονεκτήματα DNA** ως προς τις πρωτεΐνες ως χαρακτήρες ταξινόμησης:

- Μεγαλύτερος αριθμός χαρακτήρων είναι διαθέσιμος για κάθε άτομο
- Ο εκφυλισμένος γενετικός κώδικας εμποδίζει την ανίχνευση αρκετών αλλαγών σε επίπεδο πρωτεΐνης:

(αφορά αλλαγές που θα συμβούν κυρίως σε κωδικές περιοχές των γονιδίων, σιωπηλή αλλαγή σε επίπεδο αμινοξέος δεν ανιχνεύεται διότι τυπικά δεν αλλάζει τη δομή/λειτουργικότητα της πρωτεΐνης)

- Μερικά αμινοξέα μπορούν να αντικαταστήσουν το ένα το άλλο με πολύ μικρή επίδραση στη δομή και λειτουργία της τελικής πρωτεΐνης, ενώ άλλες αντικαταστάσεις μπορεί να είναι καταστροφικές.
- Με βάση το γενετικό κώδικα, κάποιες αλλαγές αμινοξέων μπορεί να οφείλονται σε μια μόνο μετάλλαξη, ενώ άλλες μπορεί να απαιτούν δύο ή και τρεις μεταλλάξεις.

# Το DNA ως εργαλείο ταξινόμικής και μελέτης της εξέλιξης

## Οι αλληλουχίες αντανακλούν τις εξελικτικές σχέσεις

- Για κάθε γονίδιο, οι συγγενείς οργανισμοί έχουν παρόμοιες αλληλουχίες, ενώ περισσότερες διαφορές παρατηρούνται ανάμεσα σε μακρινούς οργανισμούς. Οι διαφορές αυτές μπορούν να ποσοτικοποιηθούν.
- Με δεδομένο ένα σύνολο γονιδιακών αλληλουχιών, για παράδειγμα, είναι δυνατό να ανακατασκευάσουμε τις εξελικτικές σχέσεις ανάμεσα σε γονίδια και οργανισμούς (**φυλογενετικά δένδρα**).
- Προσοχή! Οι σχέσεις που υπολογίζονται από δεδομένα αλληλουχιών αντιπροσωπεύουν τις σχέσεις ανάμεσα στα αντίστοιχα γονίδια – όχι απαραίτητα και ανάμεσα στα είδη που τις φέρουν.

*«A knowledge of sequences could contribute much to our understanding of living matter»*

Frederick Sanger, 1980



<https://rockefelleruniversity.github.io/GenomeAssembly/presentations/slides/Session1.html#5>

Παράδειγμα: άνθρωπος και ποντικός  
διαχωρίστηκαν εξελικτικά ~65-75MYA,  
όμως 80-90% των γονιδίων μας είναι  
ορθόλογα!



# Μέτρα γενετικής απόστασης

- Η φυλογένεση βασίζεται σε πίνακες γενετικών αποστάσεων ανάμεσα στους οργανισμούς ή τις μοριακές αλληλουχίες που μελετάμε.
- Υπολογίζονται αποστάσεις ανάμεσα σε όλα τα πιθανά ζευγάρια αλληλουχιών που εξετάζουμε και δημιουργείται ένας πίνακας αποστάσεων (**distance matrix**).
- Με αυτό τον τρόπο παίρνουμε μια εκτίμηση του ποσοστού εξελικτικής μεταβολής ανάμεσα σε δύο αλληλουχίες από τη στιγμή που διαχωρίστηκαν από έναν κοινό πρόγονο.

# Αποστάσεις DNA

- Το απλούστερο μέτρο είναι ο αριθμός όλων των παρατηρούμενων διαφορών ανάμεσα σε δύο αλληλουχίες που μπορούν να στοιχιστούν
- Όλες οι αλλαγές βάσεων είναι ισότιμες
- Με αυτό τον τρόπο παίρνουμε μια εκτίμηση του ποσοστού εξελικτικής μεταβολής ανάμεσα σε δύο αλληλουχίες από τη στιγμή που διαχωρίστηκαν από έναν κοινό πρόγονο
- Η φυλογένεση βασίζεται σε πίνακες γενετικών αποστάσεων ανάμεσα στους οργανισμούς ή τις μοριακές αλληλουχίες που μελετάμε

# Αμινοπεπτιδικές αποστάσεις

- Πιο πολύπλοκος υπολογισμός
- Μερικά αμινοξέα μπορούν να αντικαταστήσουν το ένα το άλλο με πολύ μικρή επίδραση στη δομή και λειτουργία της τελικής πρωτεΐνης, ενώ άλλες αντικαταστάσεις μπορεί να είναι καταστροφικές
- Με βάση το γενετικό κώδικα, κάποιες αλλαγές αμινοξέων μπορεί να οφείλονται σε μια μόνο μετάλλαξη, ενώ άλλες μπορεί να απαιτούν δύο ή και τρεις μεταλλάξεις

# Χρήση των μοριακών πληροφοριών στις εξελικτικές μελέτες

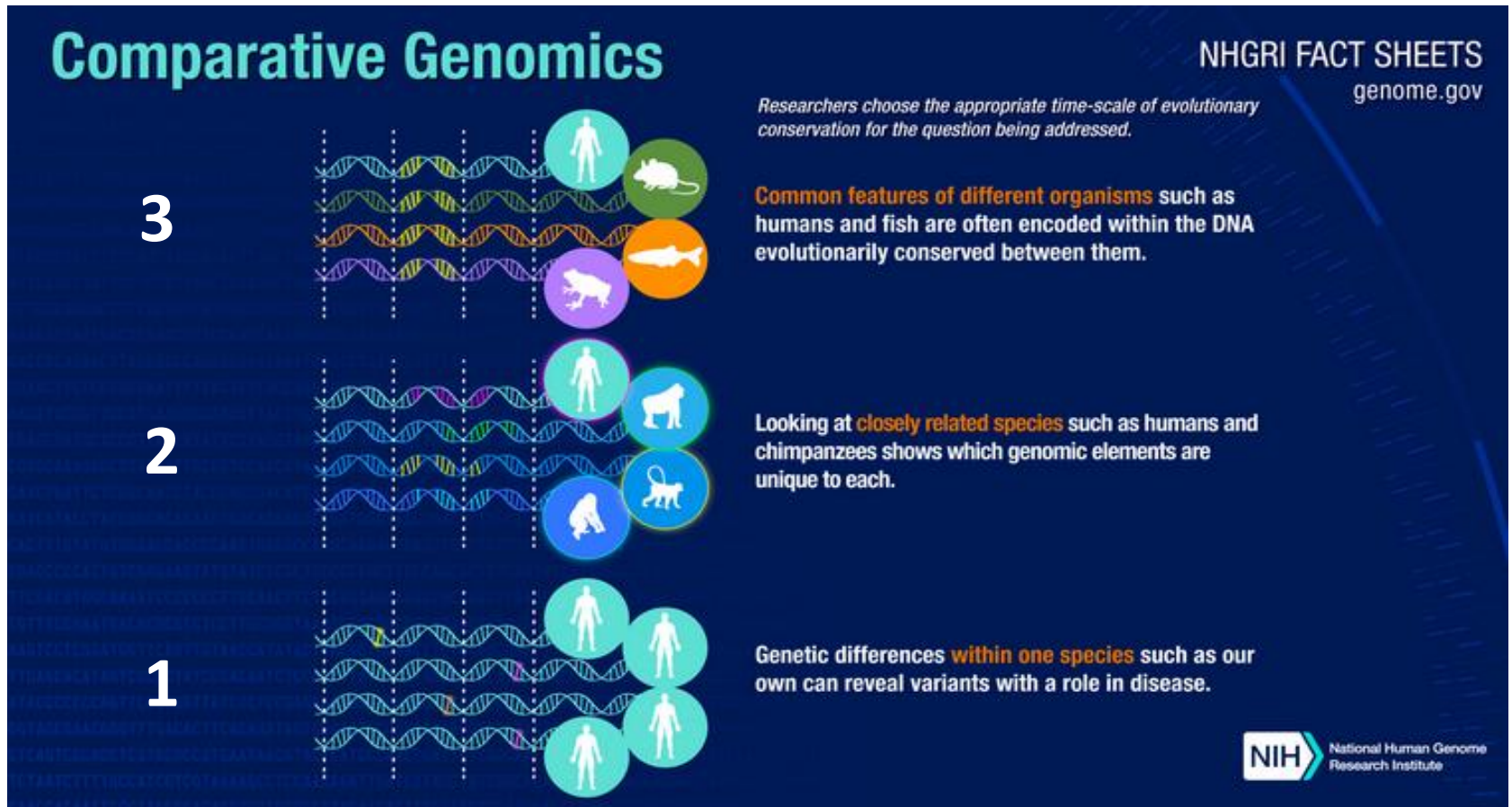
1. Εξέλιξη του γονιδιώματος των οργανισμών
2. Μελέτη φυλογενετικών σχέσεων των οργανισμών με κατασκευή φυλογενετικών δένδρων
3. Πολυμορφικοί δείκτες για μελέτες γενετικής πληθυσμών  
(αλληλόμορφα για τη μελέτη της γονιδιακής ροής, φυσικής επιλογής κτλ...)
4. Οι αλλαγές στο επίπεδο των μακρομορίων προκαλούν εξελικτικές αλλαγές στη φυσιολογία, την ανάπτυξη και τη μορφολογία των οργανισμών
4. Συγκριτική Γονιδιωματική

# Συγκριτική Γονιδιωματική ... σε bullet points

- ❑ Μία σύγχρονη πτυχή του πεδίου της **γονιδιωματικής** - Εστιάζεται στην ανάλυση και σύγκριση γονιδιωμάτων διαφορετικών οργανισμών/γενών/ειδών, με στόχο τη μελέτη του γονιδιακού περιεχομένου, της οργάνωσης και της λειτουργίας του κάθε γονιδιώματος, καθώς και της εξέλιξης των οργανισμών αυτών, συχνά με στόχο την αναγνώριση λειτουργικών περιοχών του γονιδιώματος.
- ❑ Δεν αποτελεί τεχνική ανάλυσης, αλλά περισσότερο ένα πεδίο εφαρμογής πολλών τεχνικών μοριακής βιολογίας, μοριακής γενετικής και υπολογιστικής ανάλυσης (αλληλούχηση, χαρτογράφηση γονιδίων, εργαλεία βιοπληροφορικής, κλπ) με στόχο τη συγκριτική μελέτη των γονιδιωμάτων.
- ❑ Αναζήτηση **ομοιοτήτων** μεταξύ των μελετούμενων γονιδιωμάτων (ποια στοιχεία του γονιδιώματος είναι συντηρημένα, άρα λειτουργικά σημαντικά? τί κάνει ορισμένους οργανισμούς εξελικτικά παρόμοιους? και πόσο παρόμοιους?) και **διαφορών** μεταξύ αυτών (τί κάνει τον κάθε οργανισμό διαφορετικό και μοναδικό?)
- ❑ Οι πρόσφατες εξελίξεις και τα επιτεύγματα της γονιδιωματικής οφείλονται στην αναγκαία ανάπτυξη εργαλείων **βιοπληροφορικής** ανάλυσης και εργαλείων **αυτοματοποίησης** των αναλύσεων μεγάλων και σύνθετων δεδομένων, απαιτώντας εξαιρετική υπολογιστική ισχύ.
- ❑ Η συγκριτική γονιδιωματική στρέφεται πλέον προς τη μελέτη και των ρυθμιστικών περιοχών του γονιδιώματος, δεδομένου ότι εξαιρετικά παρόμοιοι εξελικτικά οργανισμοί είναι εξαιρετικά διαφορετικοί στο φαινότυπο ή/και τη συμπεριφορά.
- ❑ **Εφαρμογές:** ανακάλυψη και χαρτογράφηση νέων γονιδίων, λειτουργική γονιδιωματική, εξελικτική βιολογία και γενετική, εφαρμογές στη ζωή του ανθρώπου (μελέτη ασθενειών, ανακάλυψη θεραπειών, νέων φαρμάκων/εμβολίων, βιοτεχνολογία, γεωργία, αγροδιατροφή)



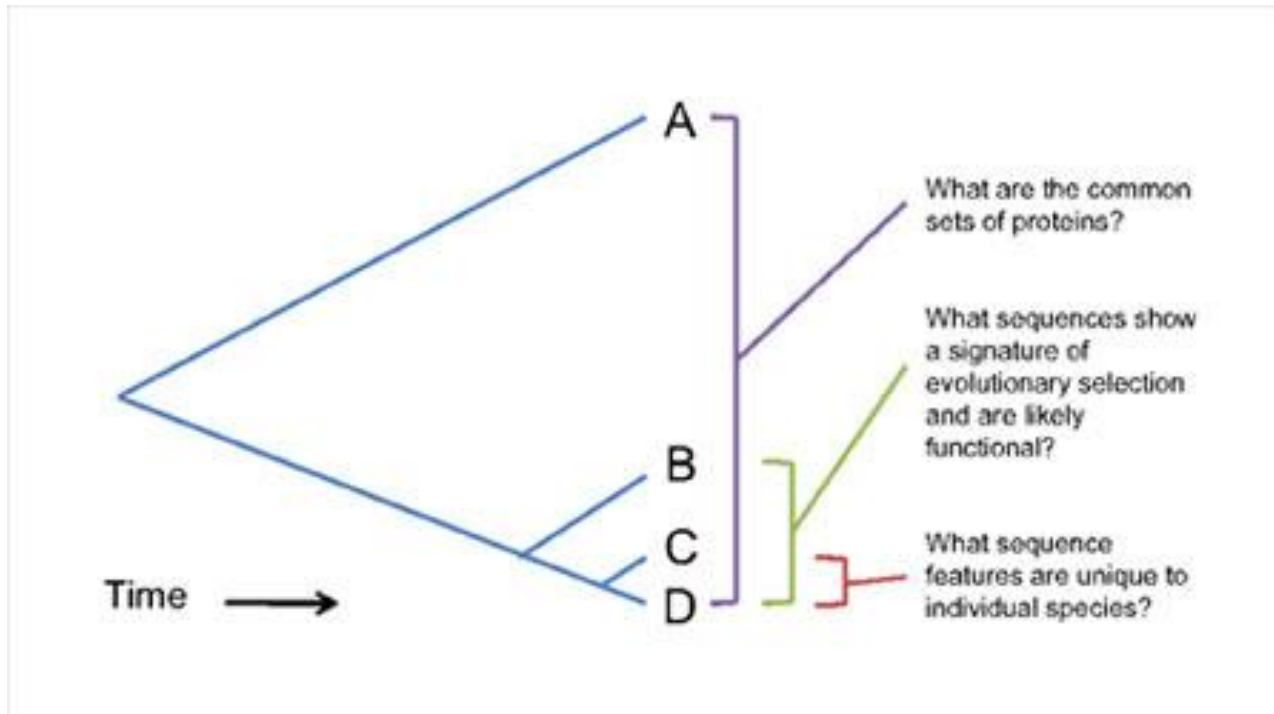
# Συγκριτική Γονιδιωματική



- ❑ Εξέλιξη του γονιδιώματος των ειδών (συντηρημένες και μεταβλητές αλληλουχίες)
- ❑ Μελέτη φυλογενετικών σχέσεων και σύνθεση φυλογενετικών δένδρων
- ❑ Οι αλλαγές στο επίπεδο των μακρομορίων προκαλούν εξελικτικές αλλαγές στη φυσιολογία, την ανάπτυξη και τη μορφολογία των οργανισμών
- ❑ Μελέτες πληθυσμιακής γενετικής ενός είδους – Γενετική Αρχιτεκτονική
- ❑ Αξιοποίηση της γνώσης άλλων γονιδιωμάτων (γενετικά μοντέλα) στη μελέτη της γενετικής βάσης των νοσημάτων του ανθρώπου

# Συγκριτική Γονιδιωματική

Διαφορετικού είδους ερωτήματα μπορούν να μελετηθούν από τη σύγκριση γονιδιωμάτων οργανισμών διαφορετικών φυλογενετικών αποστάσεων



Touchman, J. (2010) Comparative Genomics. Nature Education Knowledge 3(10):13

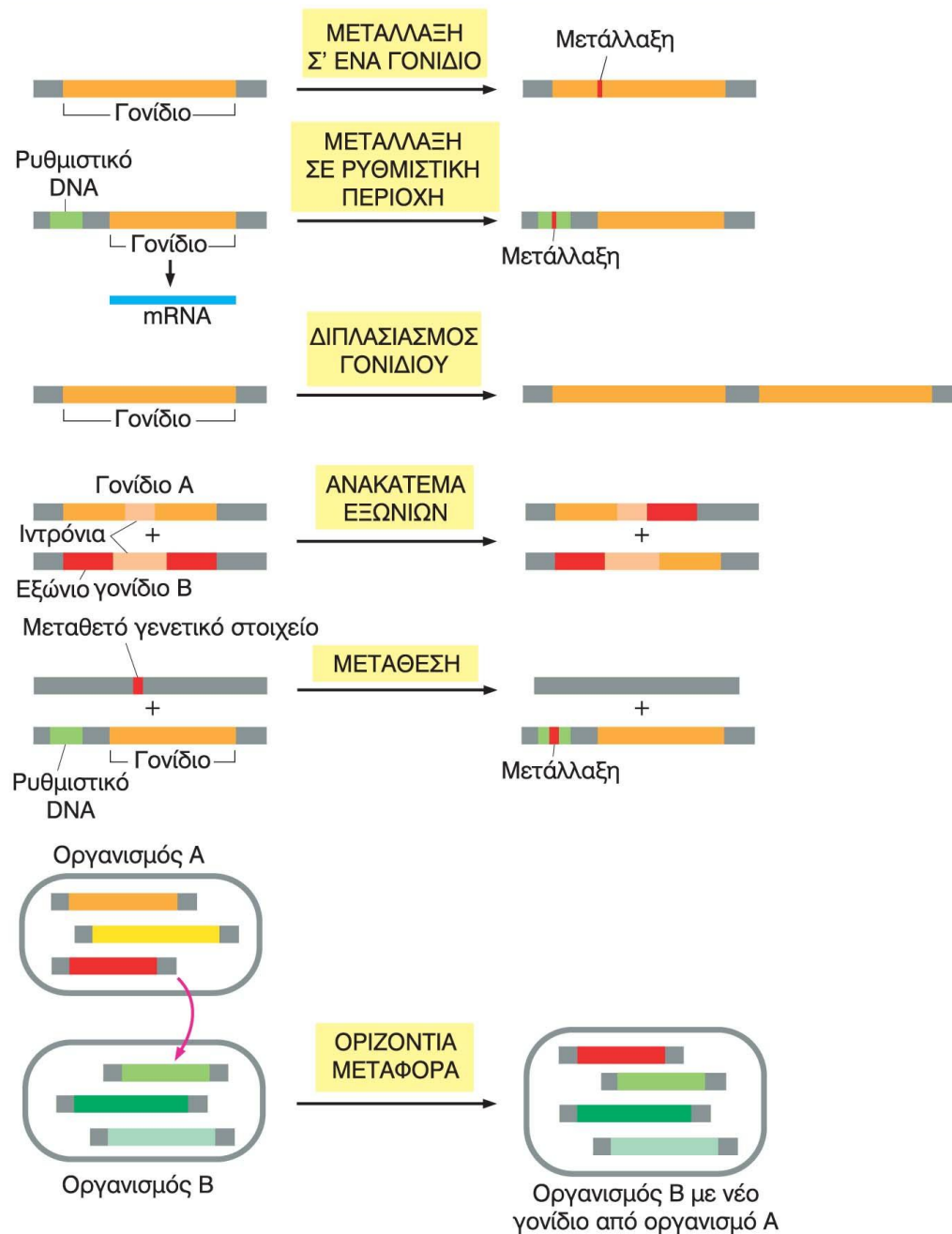
# Μοριακή εξέλιξη

28/11/2024

Μέρος 2<sup>ο</sup> - ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

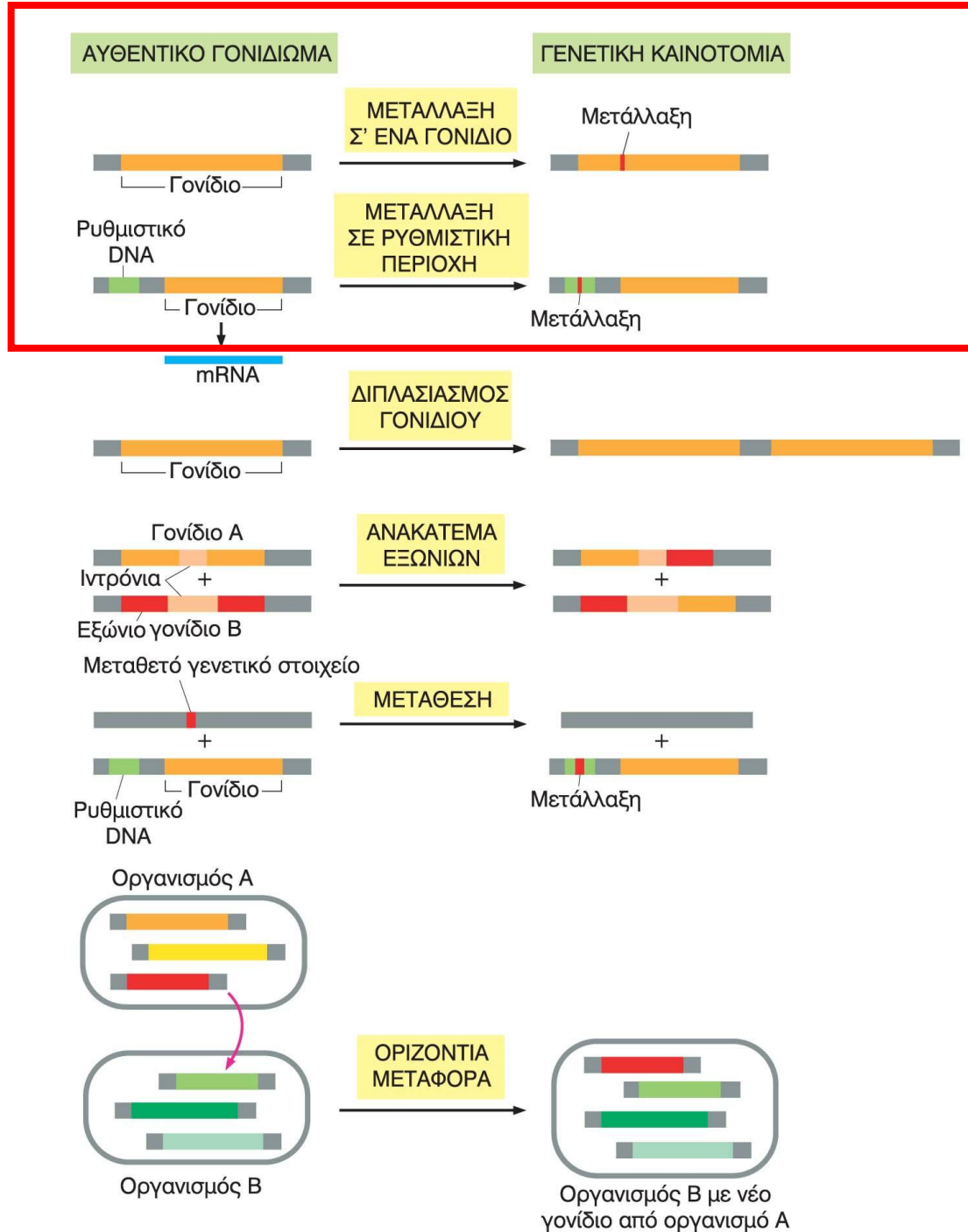
## ΑΥΘΕΝΤΙΚΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ



**Εικόνα 9-2.** Τα γονίδια και τα γονιδιώματα αλλάζουν με διάφορους μηχανισμούς. Σημειακές μεταλλάξεις, διπλασιασμοί, ελλείμματα, αναδιατάξεις, ακόμη κι ενσωμάτωση νέου γενετικού υλικού συνεισφέρουν στην εξέλιξη του γονιδιώματος. Παρόλο που το μεταθετό γενετικό στοιχείο της εικόνας φαίνεται να παρεμβάλλεται στη ρυθμιστική αλληλουχία ενός γονιδίου, η μετακίνηση αυτών των παρασιτικών στοιχείων μπορεί να προάγει ποικίλες γενετικές παραλλαγές, π.χ. διπλασιασμός γονιδίων, ανακάτεμα εξωνίων και άλλες ρυθμιστικές και δομικές αλλαγές.

## Η εξέλιξη των γονιδίων και των γονιδιωμάτων

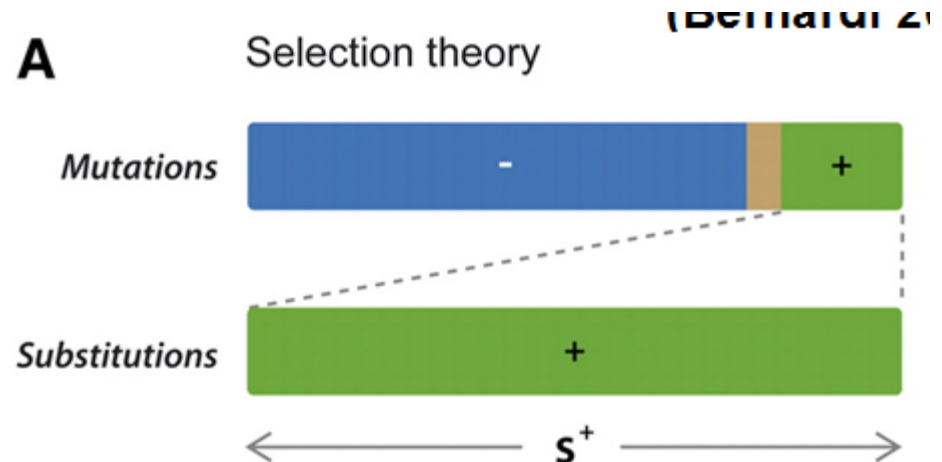
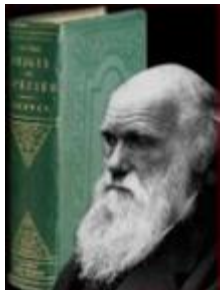


**Εικόνα 9-2.** Τα γονίδια και τα γονιδιώματα αλλάζουν με διάφορους μηχανισμούς. Σημειακές μεταλλάξεις, διπλασιασμοί, ελλείμματα, αναδιατάξεις, ακόμη κι ενσωμάτωση νέου γενετικού υλικού συνεισφέρουν στην εξέλιξη του γονιδιώματος. Παρόλο που το μεταθετό γενετικό στοιχείο της εικόνας φαίνεται να παρεμβάλλεται στη ρυθμιστική αλληλουχία ενός γονιδίου, η μετακίνηση αυτών των παρασιτικών στοιχείων μπορεί να προάγει ποικίλες γενετικές παραλλαγές, π.χ. διπλασιασμός γονιδίων, ανακάτεμα εξωνίων και άλλες ρυθμιστικές και δομικές αλλαγές.

## Η εξέλιξη των γονιδίων και των γονιδιωμάτων

# Η «αυστηρή» θεωρία της επιλογής (selection theory) πριν την εποχή της μοριακής γενετικής

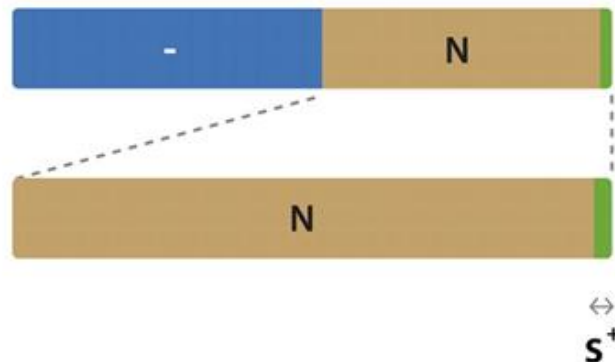
- Τα άτομα που φέρουν επιβαρυντικά αλληλόμορφα απομακρύνονται από τον πληθυσμό (γενετικό φορτίο)
- Η υπερεπικρατής και η αρνητική επιλογή αυξάνουν το γενετικό φορτίο
- Ο αριθμός πολυμορφισμών που μπορεί να είναι συμβατός με τη διατήρηση ενός πληθυσμού, είναι μικρός



# Η ουδέτερη θεωρία (neutral theory)

- Η εξέλιξη της μοριακής γενετικής αποκάλυψε την αυξημένη ποικιλομορφία του DNA
- Ασυμβατότητα με την «αυστηρά» επιλεκτική θεωρία
- Kimura 1968: Ουδέτερη θεωρία της μοριακής εξέλιξης (δεν αφορά στη φαινοτυπική εξέλιξη – fitness)

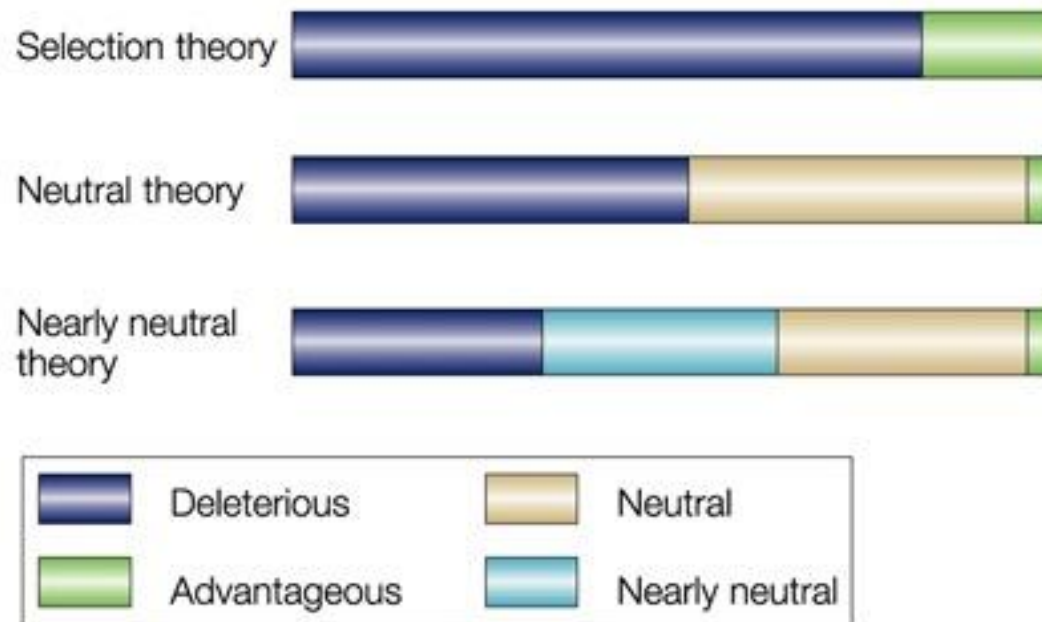
**B** Neutral theory





# Η ουδέτερη θεωρία (neutral theory)

- Οι πολυμορφισμοί και οι αντικαταστάσεις δεν είναι το προϊόν επιλογής, αλλά αντιπροσωπεύουν το **τυχαίο** αποτέλεσμα της αλλαγής των συχνοτήτων διαφόρων **ουδέτερων** αλληλομόρφων από γενιά σε γενιά.
- Η αρνητική επιλογή μπορεί να απομακρύνει επιβαρυντικά αλληλόμορφα, αλλά η θετική και η εξισορροπητική επιλογή θεωρούνται γεγονότα πολύ σπάνια





# Competing Models of Molecular Evolution

For 50 years, biologists have argued about whether genome evolution depends more on natural selection or on genetic drift (from random sampling during reproduction). Selection affects the frequency of harmful or beneficial mutations, but mutations with neutral consequences could survive and dominate purely through chance.

<http://www.sgtbkhalsadu.ac.in/colleges/tutorial/112708042020194249.pdf>



**Harmful mutation**  
such as the loss  
of protective coloration  
in squirrel coats

↓  
**✗ Negative selection**  
reduces the number  
of these mutants that  
live to breed.



These mutants occur  
**less often** in future  
generations.



**Beneficial mutation**  
such as antibiotic  
resistance  
in bacteria

↓  
**✓ Positive selection**  
favors the survival  
of these mutants  
over others.



These mutants occur  
**more often** in future  
generations.



**Neutral mutation**  
with no effect  
on organism  
fitness

↓  
**Random sampling**  
determines whether  
mutations are  
passed on.



Genetic drift: The mutation  
rises or falls in frequency  
through chance alone.

**EXPECTED DISTRIBUTIONS OF MUTATIONS:** Selectionist and neutralist models of evolution predict different proportions of beneficial and neutral mutations.

● Harmful  
● Beneficial  
● Neutral



**Selectionist  
Model**



**Neutralist  
Model**

# Purifying (negative) Selection

|      |     |     |     |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Seq1 | AAG | ACT | GCC | GGG | CGT | ATT |
| Seq2 | AAA | ACA | GCA | GGA | CGA | ATC |

|      |   |   |   |   |   |   |
|------|---|---|---|---|---|---|
| Seq1 | K | T | A | G | R | I |
| Seq2 | K | T | A | G | R | I |

# Synonymous substitutions = 6  
# Non-synonymous substitutions = 0

**Ka / Ks**  
= Non-synonymous / Synonymous substitutions  
= 0

# Neutral Selection

|      |     |     |     |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Seq1 | AAG | ACT | GCC | GGG | CGT | ATT |
| Seq2 | AAA | ACA | GAC | GGA | CAT | ATG |

|      |   |   |   |   |   |   |
|------|---|---|---|---|---|---|
| Seq1 | K | T | A | G | R | I |
| Seq2 | K | T | D | G | H | M |

# Synonymous substitutions = 3  
# Non-synonymous substitutions = 3

**Ka / Ks**  
= Non-synonymous/Synonymous substitutions  
= 1

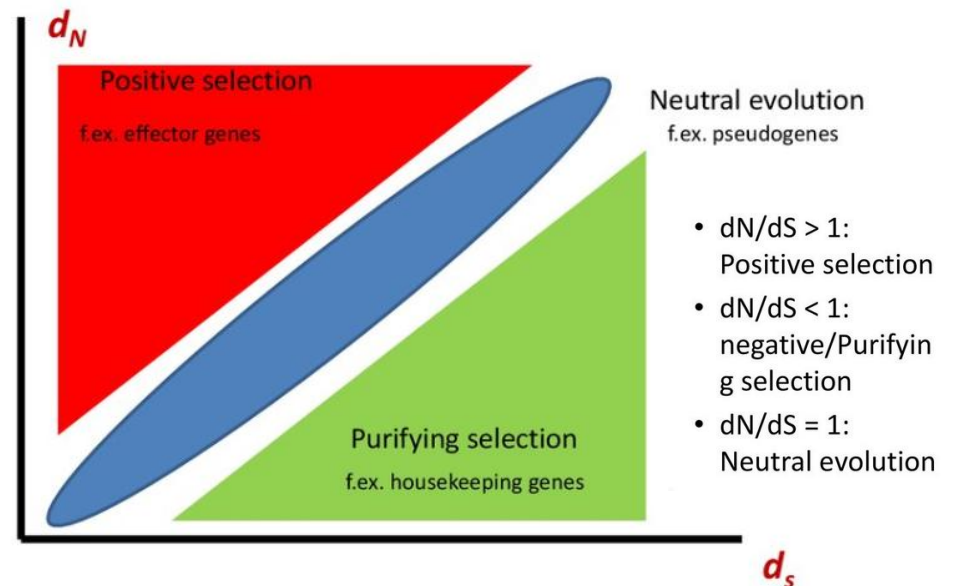
# Positive Selection

|      |     |     |     |     |     |     |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Seq1 | AAG | ACT | GCC | GGG | CGT | ATT |
| Seq2 | AAA | ATT | GAC | GAG | CAT | ATG |

|      |   |   |   |   |   |   |
|------|---|---|---|---|---|---|
| Seq1 | K | T | A | G | R | I |
| Seq2 | K | I | D | E | H | M |

# Synonymous substitutions = 1  
# Non-synonymous substitutions = 5

**Ka / Ks**  
= Non-synonymous/Synonymous substitutions  
= 5



Synonymous ( $dS$ ) and Non-synonymous ( $dN$ ) substitutions

# Στις μέρες μας, η ουδέτερη θεωρία αρχίζει να ανατρέπεται...

αποκαλύπτεται ισχυρή δράση θετικής φυσικής επιλογής στο γονιδίωμα

## Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations

Pardis C. Sabeti<sup>1\*</sup>, Patrick Varilly<sup>1\*</sup>, Ben Fry<sup>1</sup>, Jason Lohmueller<sup>1</sup>, Elizabeth Hostetter<sup>1</sup>, Chris Cotsapas<sup>1,2</sup>, Xiaohui Xie<sup>1</sup>, Elizabeth H. Byrne<sup>1</sup>, Steven A. McCarroll<sup>1,2</sup>, Rachelle Gaudet<sup>3</sup>, Stephen F. Schaffner<sup>1</sup>, Eric S. Lander<sup>1,4,5,6</sup> & The International HapMap Consortium<sup>†</sup>

Natural selection has driven population differentiation in modern humans

Luis B Barreiro<sup>1,2</sup>, Guillaume Laval<sup>1,2</sup>, Hélène Quach<sup>1</sup>, Etienne Patin<sup>1</sup> & Lluís Quintana-Murci<sup>1</sup>

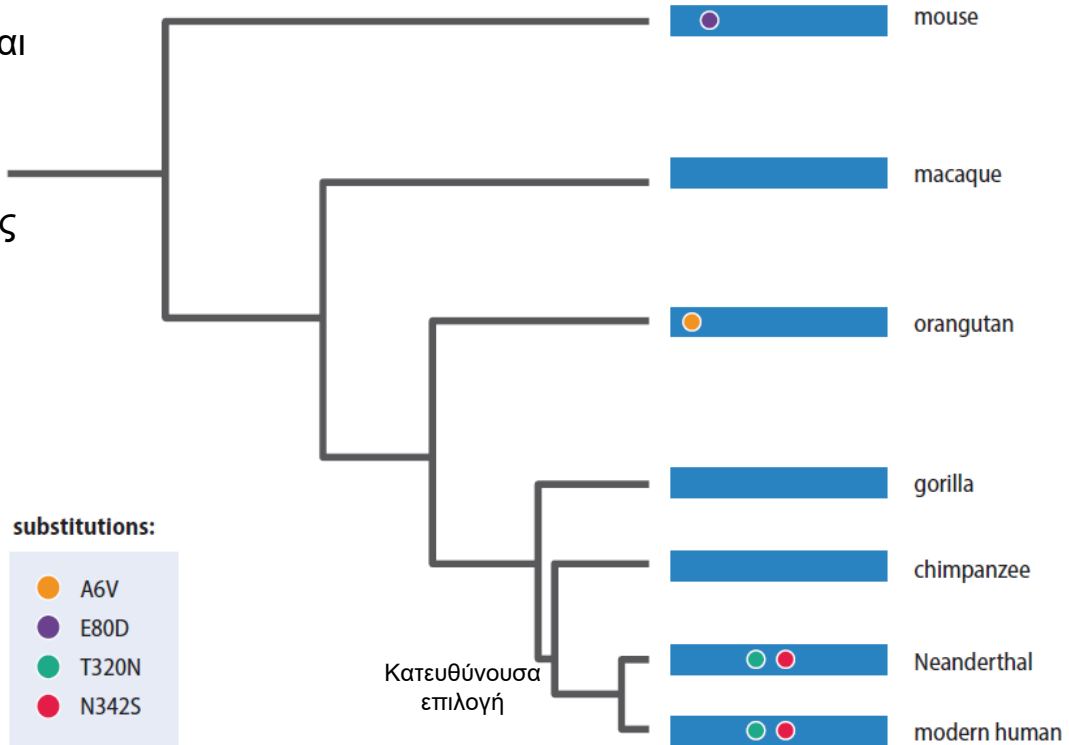
## A Map of Recent Positive Selection in the Human Genome

Benjamin F. Voight<sup>☺</sup>, Sridhar Kudaravalli<sup>☺</sup>, Xiaoquan Wen, Jonathan K. Pritchard<sup>\*</sup>

Department of Human Genetics, University of Chicago, Chicago, Illinois, United States of America

# Παράδειγμα θετικής επιλογής στο γένος *Homo*

Το γονίδιο *FOXP2* συσχετίζεται με τη ρύθμιση διαφορετικών λειτουργιών του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένου του κινητικού ελέγχου της κεφαλής και την παραγωγή άρθρου λόγου.



Μιλούσαν,  
ωστόσο, κάποια  
γλώσσα?

# Παραδείγματα θετικής επιλογής στον άνθρωπο

| ALTERED ENVIRONMENT                                    | ADAPTATION AND ITS EFFECTS                                                                                                                                                                                        | ASSOCIATED GENETIC VARIANTS                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reduced sunlight (low UV exposure)                     | decreased pigmentation; decreased melanin in skin allows more efficient transmission of the depleted UV to a deep layer of the dermis, where a photolytic reaction is needed to synthesize vitamin D <sub>3</sub> | an <i>SLC24A5</i> variant (replacing the ancestral alanine at position 111 by threonine) is prevalent in European populations as result of a recent <i>selective sweep</i> (see Box 4.3)                         |
| High-altitude settlements (low O <sub>2</sub> tension) | in Tibetan <sup>a</sup> populations lowered hemoglobin levels and a high density of blood capillaries provide protection against hypoxia                                                                          | variants in <i>EPAS1</i> , a key gene in the hypoxia response                                                                                                                                                    |
| Malaria-infested environments                          | alterations in red blood cell physiology, affecting transmission of the mosquito-borne parasites <i>P. falciparum</i> or <i>P. vivax</i> and conferring increased resistance to malaria                           | pathogenic mutations <sup>b</sup> in <i>HBB</i> or <i>G6PD</i> for <i>P. falciparum</i> malaria; inactivating <i>DARC</i> variants that do not express the Duffy antigen <sup>c</sup> in <i>P. vivax</i> malaria |
| Lifelong intake of fresh milk                          | persistence of lactase production in adults, allowing efficient digestion of lactose                                                                                                                              | the –13910T allele about 14 kb upstream of the lactase gene, LCT                                                                                                                                                 |
| High levels of dietary starch                          | increased production of enzyme needed to digest starch efficiently                                                                                                                                                | high <i>AMY1A</i> copy number (Figure 4.11)                                                                                                                                                                      |



# Εξέλιξη γονιδίων και γονιδιωμάτων

## Ρυθμός εξέλιξης των αλληλουχιών

Διαφορετικός ρυθμός εξέλιξης μεταξύ διαφορετικών περιοχών του γονιδιώματος:

- Μεταγραφόμενες vs μη-μεταγραφόμενες αλληλουχίες
- Εντός των γονιδίων:
  - Εξόνια vs Ιντρόνια
  - Μη λειτουργικές vs Λειτουργικές περιοχές πολυπεπτιδίων
  - Διαφορετικές θέσεις κωδικονίων (συνώνυμες-μη συνώνυμες μεταλλάξεις)  
(μεταπτώσεις  $P_u \rightarrow P_u$  –μεταστροφές  $P_u \rightarrow P_y$  or  $P_y \rightarrow P_u$ )
- Μιτοχονδριακό vs Πυρηνικό DNA

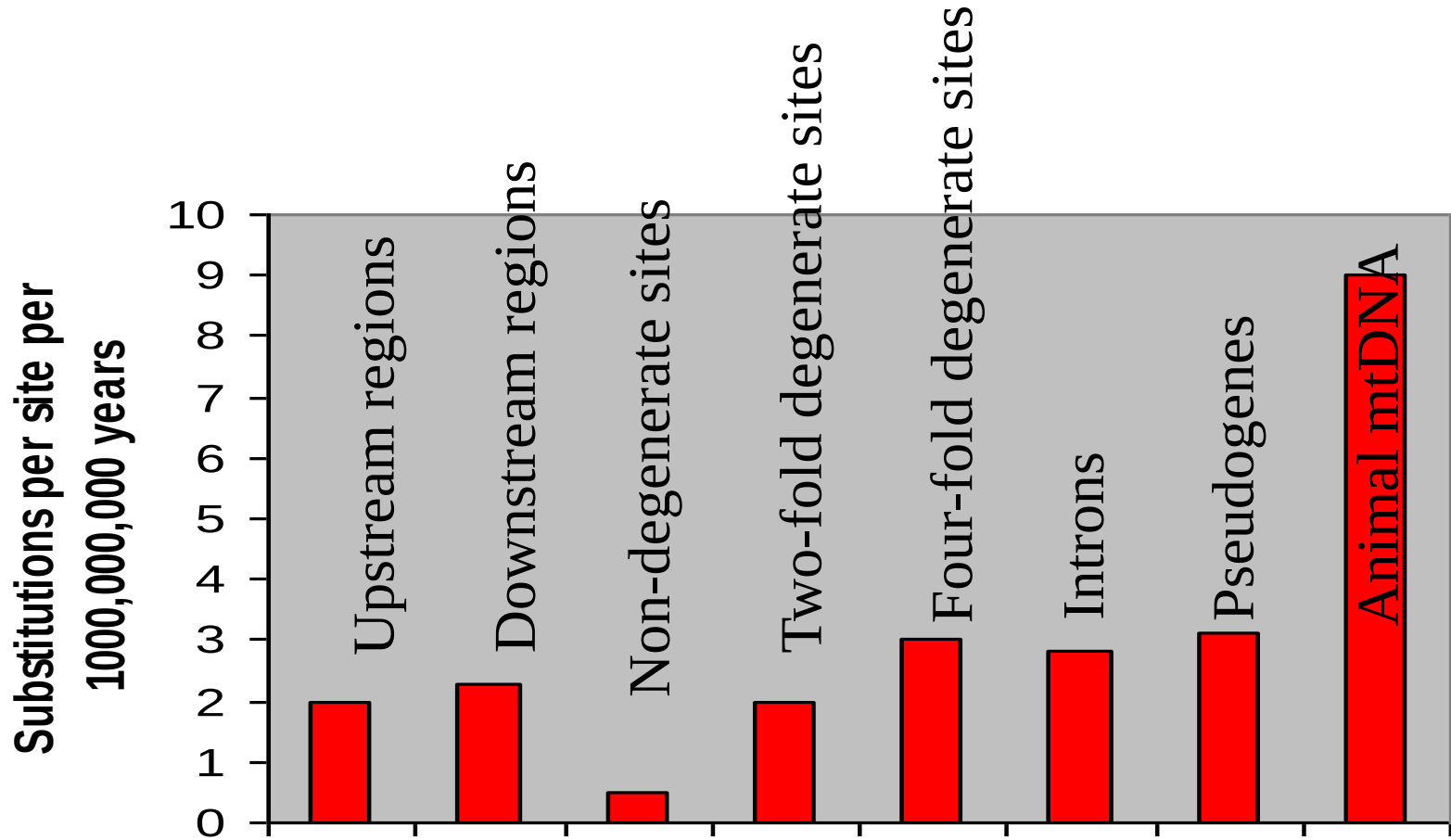
! Ο ρυθμός εξέλιξης (απόκλισης) των αλληλουχιών ταυτίζεται με το ρυθμό εγκαθίδρυσης νέων μεταλλάξεων:

Για **ουδέτερες μεταλλάξεις**: εξελικτικός ρυθμός ισούται με το μεταλλακτικό ρυθμό (θεωρία ουδετερότητας)

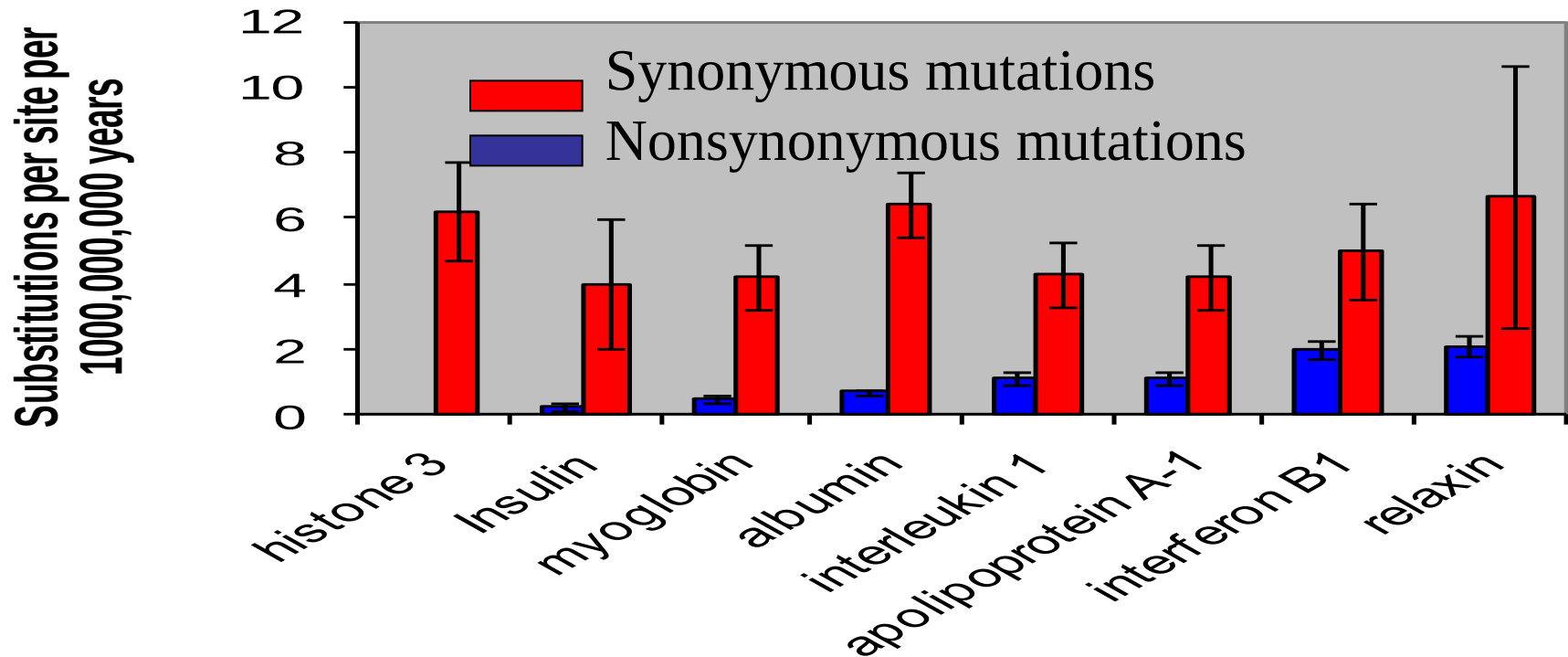
Για **μη ουδέτερες μεταλλάξεις**: η φυσική επιλογή απομακρύνει τις επιβλαβείς (αρνητική) ή προωθεί την εγκαθίδρυση των ευνοϊκών (θετική)

→ Η δράση της φυσικής επιλογής θα είναι πιο έντονη όσο περισσότεροι λειτουργικοί περιορισμοί υπάρχουν

# Διάφοροι τύποι αλληλουχιών εξελίσσονται με διαφορετικούς ρυθμούς



# Οι συνώνυμες μεταλλάξεις εγκαθιδρύονται πιο συχνά στην εξέλιξη



Ο ρυθμός εγκαθίδρυσης συνώνυμων μεταλλάξεων είναι παρόμοιος μεταξύ διαφορετικών **γονιδίων** και σχετικά ανεξάρτητος των **δομικών** και **λειτουργικών** περιορισμών τους

Για τις μη συνώνυμες μεταλλάξεις ο ρυθμός εγκαθίδρυσης εξαρτάται ευθέως από τους περιορισμούς αυτούς



# Ρυθμοί συνώνυμων και μη συνώνυμων αντικαταστάσεων

| Γονίδιο       | Αριθμός κωδικονίων | Μη συνώνυμος ρυθμός | Συνώνυμος ρυθμός |
|---------------|--------------------|---------------------|------------------|
| Ιστονίνη 4    | 102                | $0,00 \pm 0,00$     | $3,94 \pm 0,81$  |
| Ακτίνη α      | 376                | $0,01 \pm 0,01$     | $2,92 \pm 0,34$  |
| Ινσουλίνη     | 51                 | $0,20 \pm 0,10$     | $3,03 \pm 1,02$  |
| α-σφαιρίνη    | 141                | $0,56 \pm 0,11$     | $4,38 \pm 0,77$  |
| Ig k          | 106                | $2,03 \pm 0,30$     | $5,56 \pm 1,18$  |
| Ιντερφερόνη γ | 136                | $3,06 \pm 0,37$     | $5,50 \pm 1,45$  |

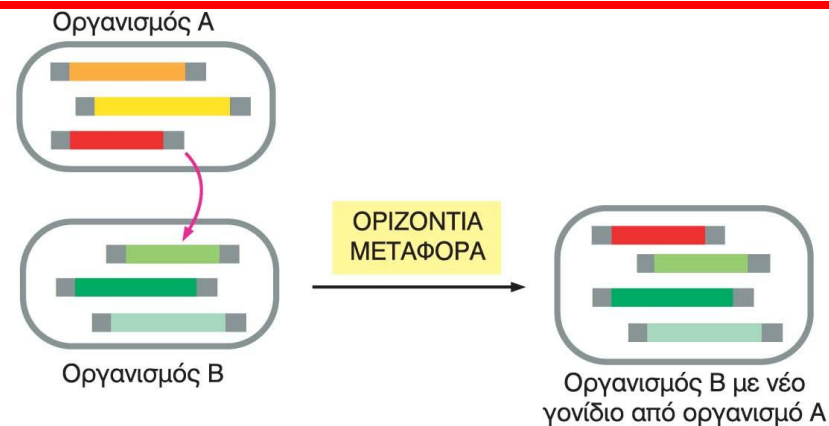
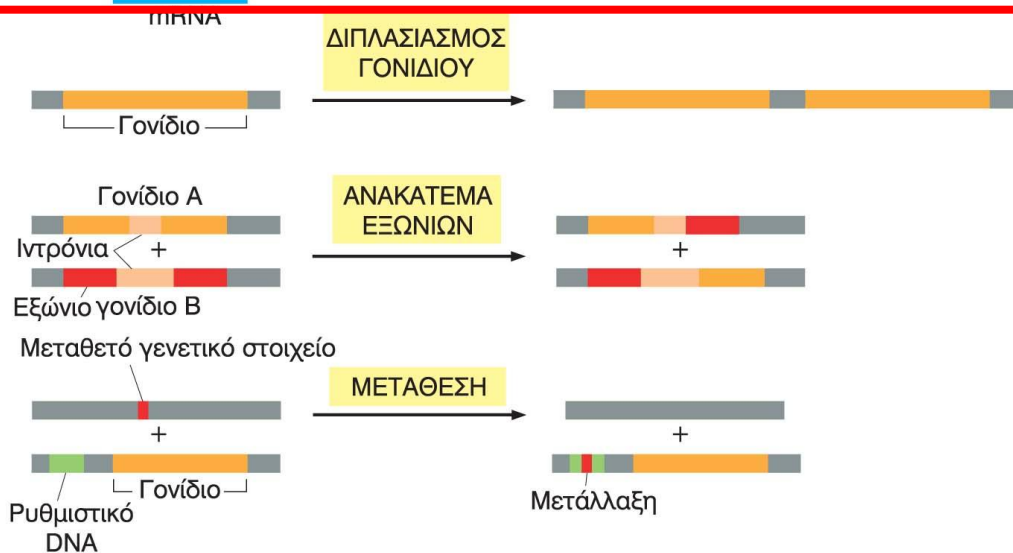
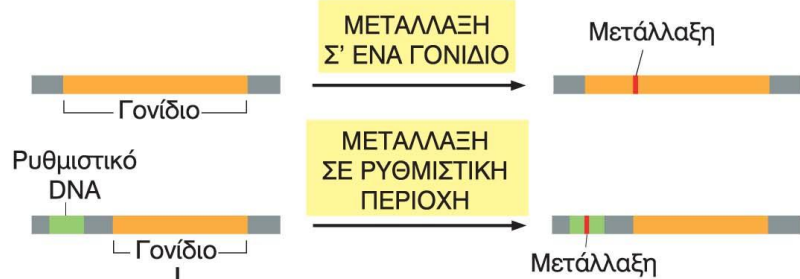
## **Synonymous substitutions are NOT always neutral**

Different codons for the same amino acid may have different functional constraints and fitness effects

- Translational efficiency: codon usage bias
- RNA stability and correct folding of secondary structures
- RNA editing
- Exon splicing regulatory motifs
- Binding sites for microRNA and RNA binding proteins (RBP)

## ΑΥΘΕΝΤΙΚΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ



**Εικόνα 9-2.** Τα γονίδια και τα γονιδιώματα αλλάζουν με διάφορους μηχανισμούς. Σημειακές μεταλλάξεις, διπλασιασμοί, ελλείμματα, αναδιατάξεις, ακόμη κι ενσωμάτωση νέου γενετικού υλικού συνεισφέρουν στην εξέλιξη του γονιδιώματος. Παρόλο που το μεταθετό γενετικό στοιχείο της εικόνας φαίνεται να παρεμβάλλεται στη ρυθμιστική αλληλουχία ενός γονιδίου, η μετακίνηση αυτών των παρασιτικών στοιχείων μπορεί να προάγει ποικίλες γενετικές παραλλαγές, π.χ. διπλασιασμός γονιδίων, ανακάτεμα εξωνίων και άλλες ρυθμιστικές και δομικές αλλαγές.

## Η εξέλιξη των γονιδίων και των γονιδιωμάτων

# Δημιουργία νέων γονιδίων

- Διπλασιασμός και επιμήκυνση γονιδίων (Gene duplication and elongation)
- Ανακατάταξη εξονίων (Exon shuffling)
- Γονίδια με νέες λειτουργίες

# Διπλασιασμός Γονιδίων

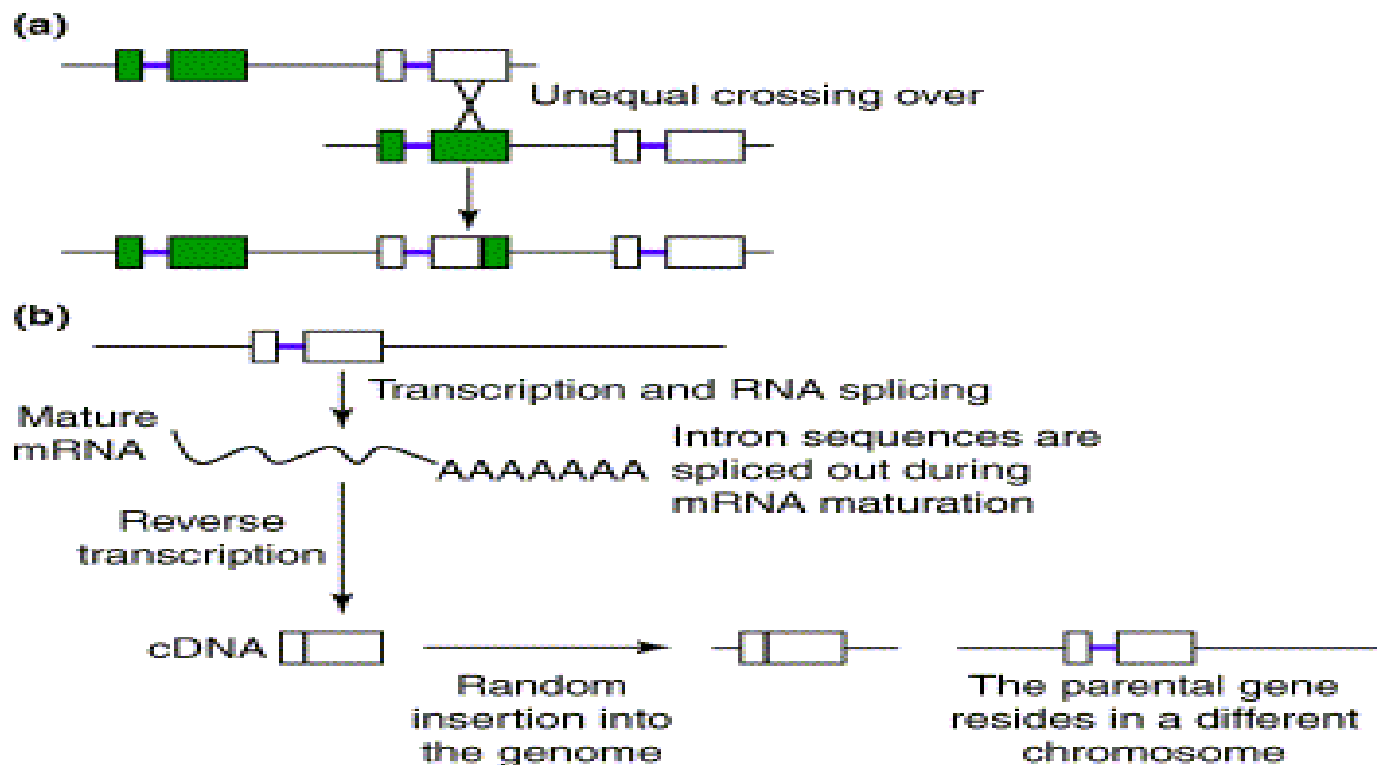
- Τύποι διπλασιασμού
  - Μερικός ή εσωτερικός γονιδιακός διπλασιασμός
  - Πλήρης γονιδιακός διπλασιασμός
  - Μερικός χρωμοσωμικός διπλασιασμός
  - Πλήρης χρωμοσωμικός διπλασιασμός
  - Πολυπλοειδία
- Η ύπαρξη επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών αυξάνει τη συχνότητα του άνισου επιχιασμού
- Ο γονιδιακός διπλασιασμός αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην εξέλιξη του γονιδιώματος

# Μηχανισμοί διπλασιασμού γονιδίων

Οι βασικοί μοριακοί μηχανισμοί του γονιδιακού διπλασιασμού είναι:

(α) με **άνισο επιχiasμό**: παράγει διπλασιασμό στο ένα χρωμόσωμα, έλλειψη στο άλλο, και

(β) με **ρετρομετάθεση** (κινητά γενετικά στοιχεία)



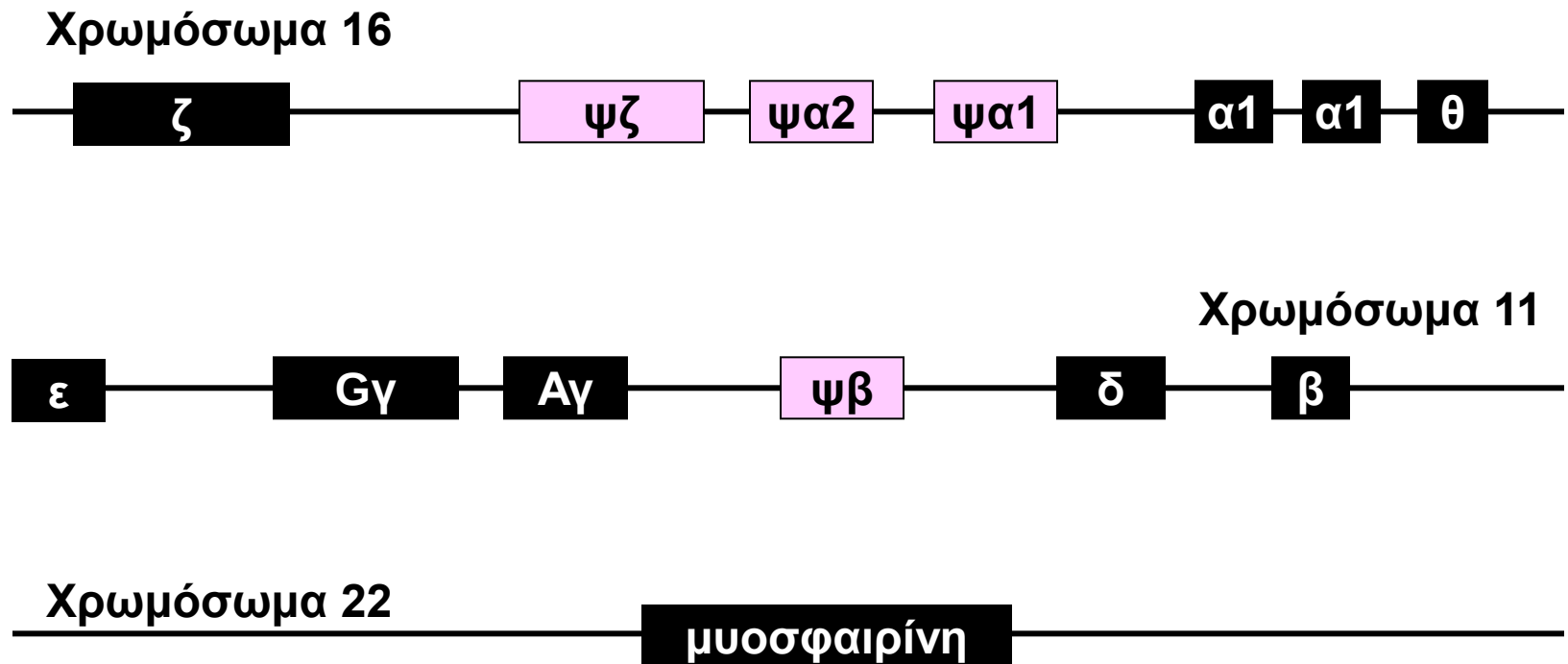
# Πιθανά αποτελέσματα του διπλασιασμού του DNA...και της γενετικής απόκλισης

- Διατήρηση της ίδιας λειτουργίας. Συμβαίνει σε γονίδια για τα οποία ο οργανισμός χρειάζεται μεγάλη ποσότητα προϊόντος (π.χ. rRNA, ιστόνες)
- Ενίσχυση της ίδιας λειτουργίας (π.χ. μεταβολικά ένζυμα CYP)

**Απόκλιση** (=τα διπλασιασμένα γονίδια μπορεί να συσσωρεύσουν μεταλλάξεις, αποκτώντας νέες λειτουργίες ή εναλλακτικά πρότυπα έκφρασης)

- Απόκτηση νέας λειτουργίας (π.χ. η λακταλβουμίνη-πρωτεΐνη του γάλακτος των θηλαστικών- προήλθε από διπλασιασμένο γονίδιο της λυσοζύμης)
- Ανάπτυξη παρόμοιας λειτουργίας, έκφραση σε διαφορετικούς ιστούς ή/και σε διαφορετικά αναπτυξιακά στάδια (π.χ σφαιρίνες)
- Δημιουργία ψευδογονιδίων (κάποιο από τα αντίγραφα συσσωρεύει μεταλλάξεις και γίνεται μη λειτουργικό) (π.χ ψευδογονίδια σφαιρινών α & β)
- Κινητά στοιχεία (ρετρομετάθεση) → Παράδειγμα επεξεργασμένων ψευδογονιδίων (processed pseudogenes) – “*dead on arrival*”

# Η γονιδιακή οικογένεια των σφαιρινών





## Types of hemoglobin

In the early embryo:

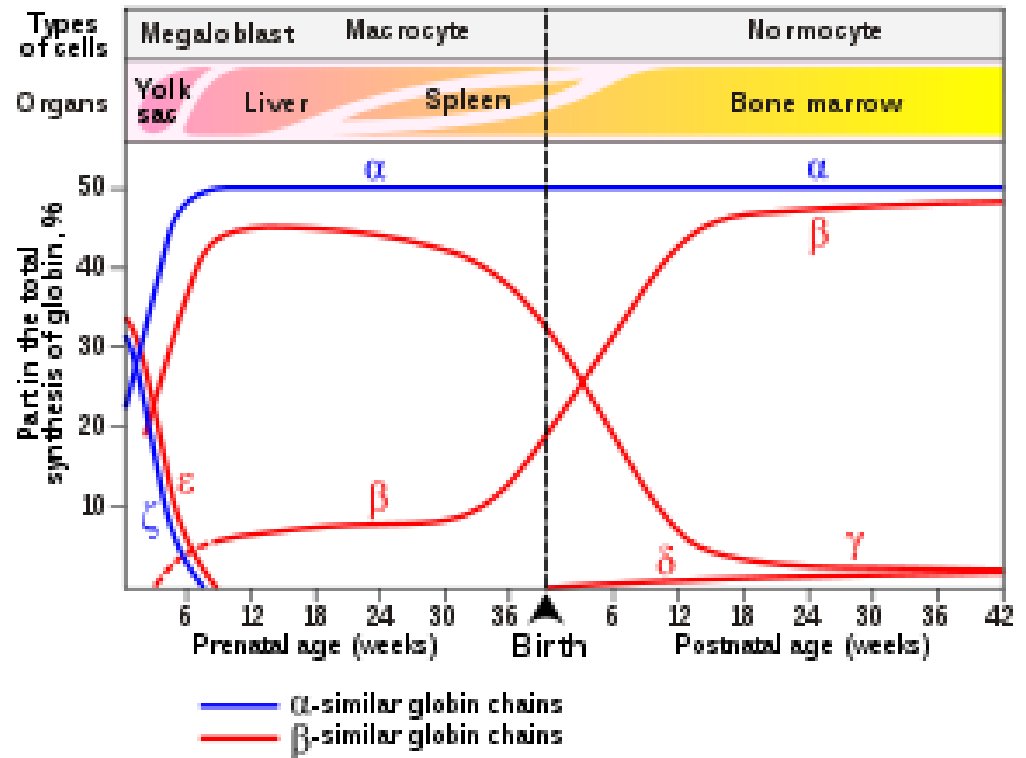
- Gower 1 ( $\zeta_2\varepsilon_2$ )
- Gower 2 ( $\alpha_2\varepsilon_2$ )
- Hemoglobin Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ )

In the fetus:

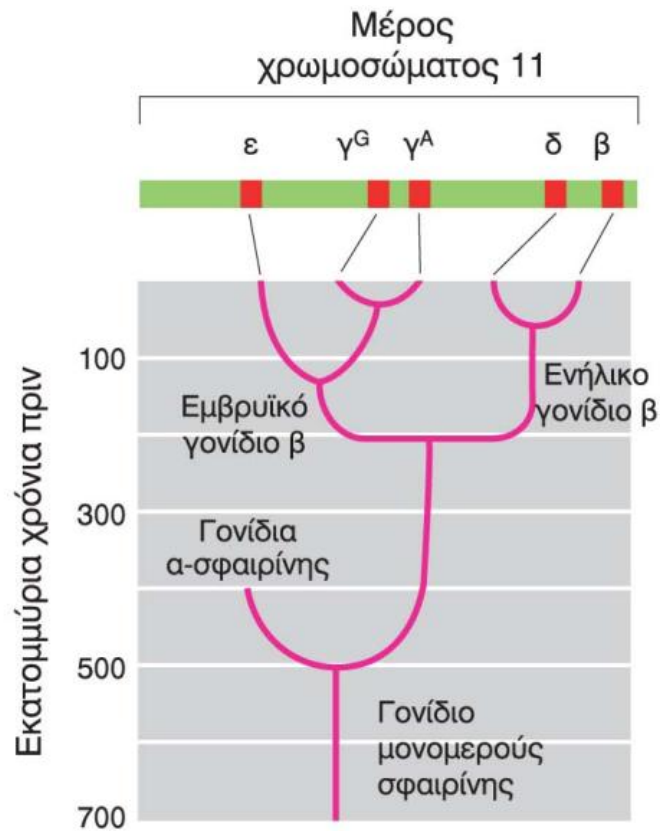
- Hemoglobin F ( $\alpha_2\gamma_2$ )

In adults:

- Hemoglobin A ( $\alpha_2\beta_2$ ) - The most common with a normal amount over 95%
- Hemoglobin A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) -  $\delta$  chain synthesis begins late in the third trimester and in adults, it has a normal range of 1.5-3.5%
- Hemoglobin F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) - In adults Hemoglobin F is restricted to a limited population of red cells called F-cells. However, the level of Hb F can be elevated in persons with sickle-cell disease and beta-thalassemia.



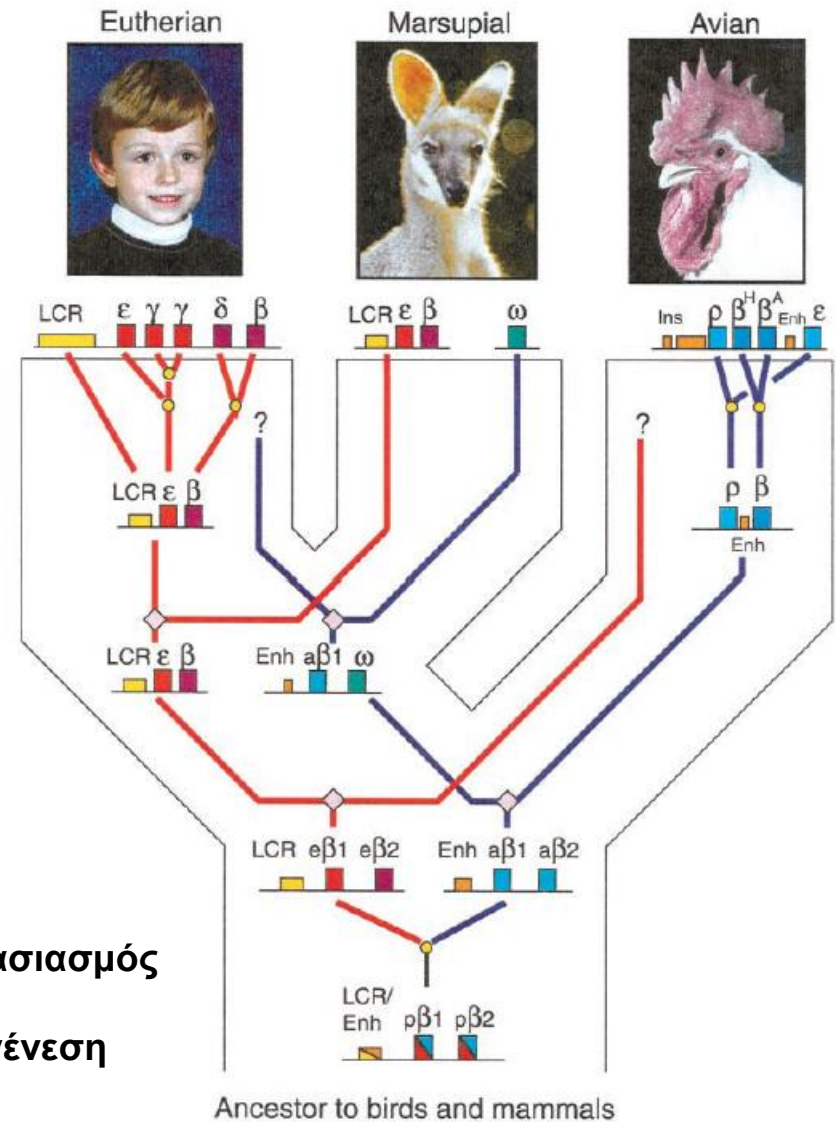
# Εξέλιξη των γονιδίων της οικογένειας των β-σφαιρινών



Alberts et al., 4<sup>th</sup> ed., 2018

● → Διπλασιασμός

◆ → Ειδογένεση

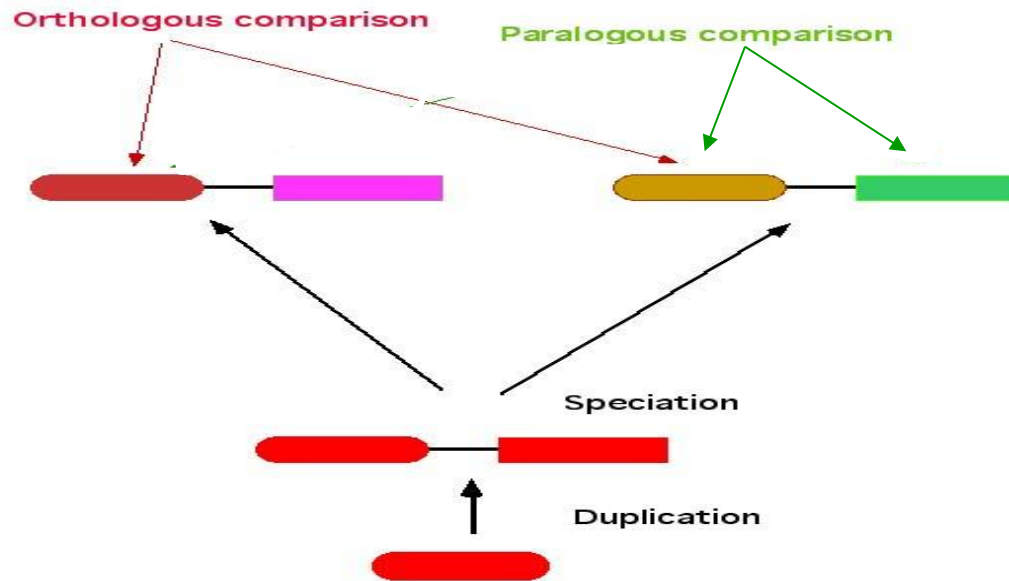


Hardison, PNAS, 2001

# Ορθόλογα και παράλογα γονίδια

**Ορθόλογα** γονίδια: αντίστοιχα γονίδια σε διαφορετικά είδη (πχ α-σφαιρίνη, ορμόνη λεπτίνη σε άνθρωπο-χιμпанτζή κτλ)

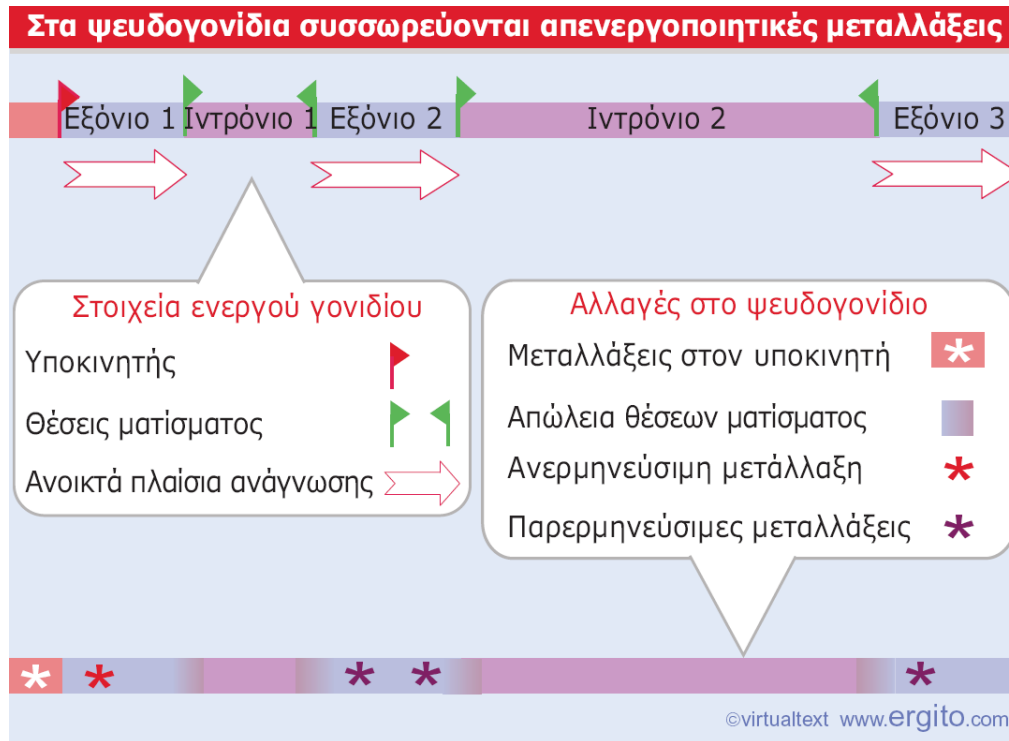
**Παράλογα** γονίδια: διπλασιασμένοι τόποι εντός ενός είδους



Οι συγκρίσεις ορθόλογων γονιδίων μας δίνουν πληροφορίες για την εξελικτική ιστορία των ειδών.

Οι συγκρίσεις παράλογων γονιδίων μας δίνουν πληροφορίες για την ιστορία των γονιδιακών διπλασιασμών

# Ψευδογονίδια



**Human (GRCh38.p13)**

|                        |                               |
|------------------------|-------------------------------|
| Coding genes           | 19,813 (excl 651 readthrough) |
| Non coding genes       | 25,972                        |
| Small non coding genes | 4,864                         |
| Long non coding genes  | 18,887                        |
| Misc non coding genes  | 2,221                         |
| Pseudogenes            | 15,241                        |
| Gene transcripts       | 252,477                       |

**Mouse (GRCm39)**

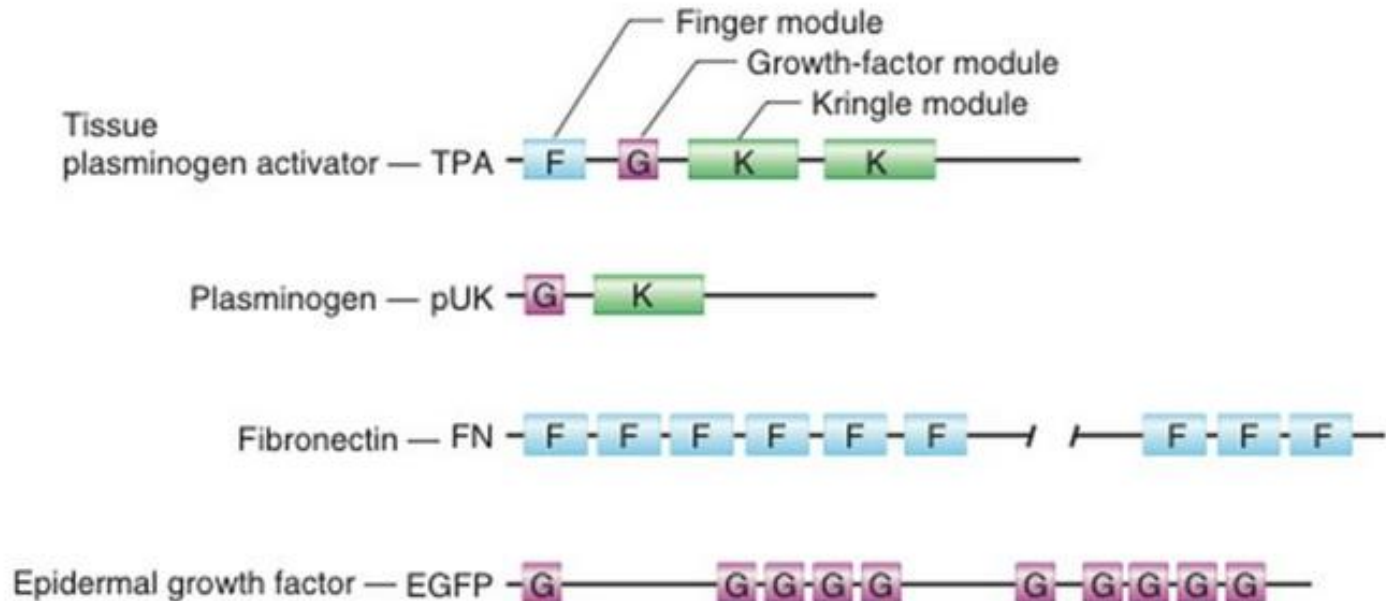
|                        |                               |
|------------------------|-------------------------------|
| Coding genes           | 22,202 (excl 251 readthrough) |
| Non coding genes       | 17,637                        |
| Small non coding genes | 5,526                         |
| Long non coding genes  | 11,549                        |
| Misc non coding genes  | 562                           |
| Pseudogenes            | 13,653                        |
| Gene transcripts       | 149,482                       |

# Δημιουργία νέων γονιδίων

- Διπλασιασμός και επιμήκυνση γονιδίων (Gene duplication and elongation)
- Ανακατάταξη εξονίων (Exon shuffling)
- Γονίδια με νέες λειτουργίες

# Ανακατάταξη εξονίων (exon shuffling)

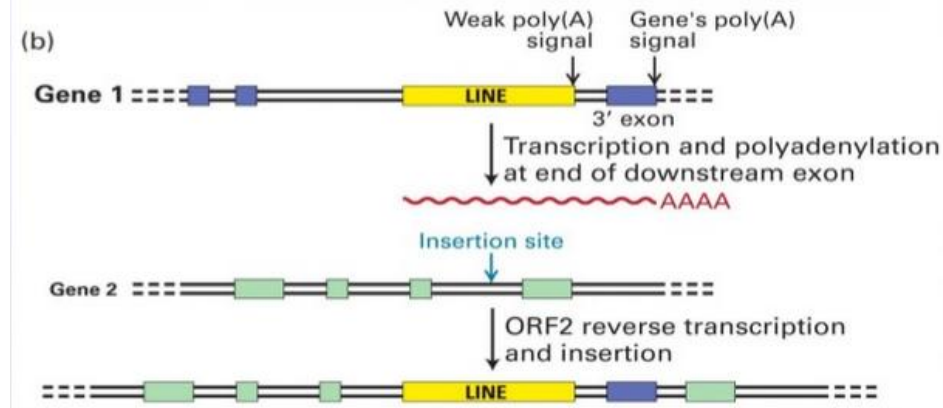
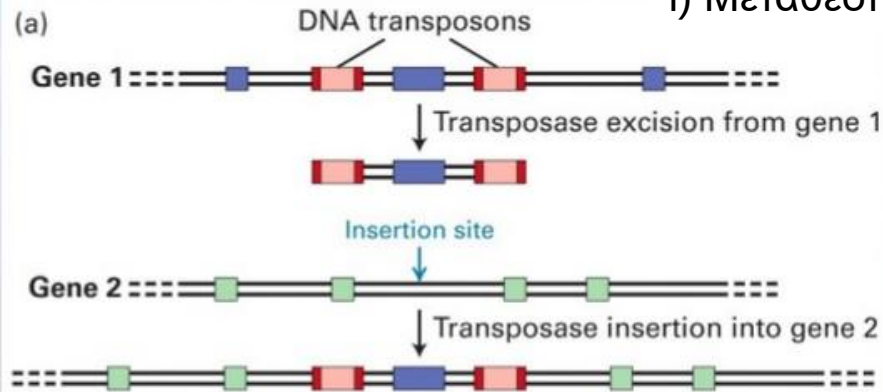
- Σε πρωτεΐνες που αποτελούνται από διαφορετικές πρωτεϊνικές λειτουργικές περιοχές ίσως να έχει γίνει ανακατάταξη λειτουργικών μονάδων (εξωνίων) κάποιων αρχικών γονιδίων, ώστε να προκύψει ένας καινούριος συνδυασμός – ένα καινούριο γονίδιο
- tPA (tissue Plasminogen Activator):
  - αποτελείται από τμήματα τριών άλλων πρωτεϊνών (πλασμινογόνο, επιδερμικός αυξητικός παράγοντας και φιβρονεκτίνη).
  - Το κάθε επιμέρους τμήμα συμπίπτει με το τέλος ενός εξονίου της αρχικής πρωτεΐνης (intron-exon junction).



# Ανακατάταξη εξονίων (exon shuffling)

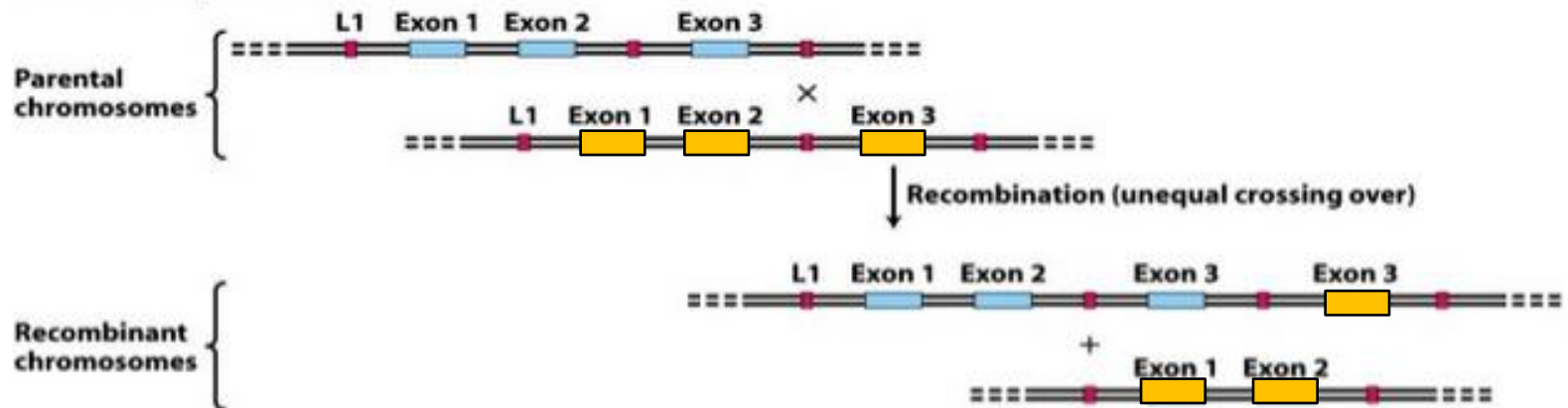
Οι δύο βασικοί μοριακοί μηχανισμοί ανακατάταξης εξωνίων είναι:

## i) Μετάθεση γενετικού υλικού



## ii) Άνισος επιχiasμός

### (a) Exon duplication



# Δημιουργία νέων γονιδίων

- Διπλασιασμός και επιμήκυνση γονιδίων (Gene duplication and elongation)
- Ανακατάταξη εξονίων (Exon shuffling)
- Γονίδια με νέες λειτουργίες



# Εναλλακτικοί τρόποι παραγωγής νέων γονιδιακών λειτουργιών

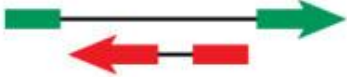
## A) Επικαλυπτόμενα γονίδια

Δημιουργία διαφορετικών πλαισίων ανάγνωσης στην ίδια ή την συμπληρωματική αλυσίδα μέσω μεταλλαγών, κωδικόνιο έναρξης, θέση έναρξης μεταγραφής

Π.χ. Οι αμινοακυλ-tRNA συνθετάσες κωδικοποιούνται από δύο γονιδιακές οικογένειες που φαίνονται να μην έχουν σχέση μεταξύ τους και αρχικά υπήρχε η υπόθεση ότι προήλθαν από ανεξάρτητες «πρωτόγονες» συνθετάσες του πρώτου κυττάρου.

Όμως οι Rodin και Ohno (1995) βρήκαν ότι οι δύο οικογένειες παρουσιάζουν μεγάλη αλληλουχική ομοιότητα όταν οι κωδικοποιούσες αλληλουχίες του DNA συγκριθούν στην αντίθετη κατεύθυνση. Έτσι πρότειναν ότι οι δύο οικογένειες συνθετασών προήλθαν από δύο γονίδια τοποθετημένα στις συμπληρωματικές αλυσίδες του ίδιου δίκλωνου DNA.

# Εναλλακτικοί τρόποι παραγωγής νέων γονιδιακών λειτουργιών

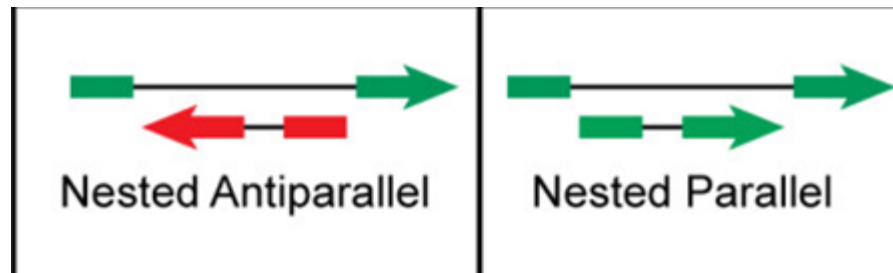
| Type Of Overlap | Direction Of Transcription                                                                                    |                                                                                                            |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Partial         | <br>Convergent              | <br>Parallel            |
|                 | <br>Divergent               |                                                                                                            |
| Complete        | <br>Nested Antiparallel    | <br>Nested Parallel    |
|                 | <br>Embedded Antiparallel | <br>Embedded Parallel |

## B) Πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από ιντρόνια (nested genes)

- Ένα ιντρόνιο μπορεί να περιέχει ένα ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με τελείως διαφορετική λειτουργία από αυτή των γειτονικών εξονίων

Π.χ. Γονίδιο *cox1* της ζύμης περιέχει ένα ιντρόνιο που κωδικοποιεί το ένζυμο ματουράση, το οποίο χρειάζεται για το σωστό μάτισμα (self splicing) αυτού του ιντρονίου από το πρόδρομο mRNA. Το ίδιο το ένζυμο *cox1* λειτουργεί ως ενδονουκλεάση στον ανασυνδυασμό του DNA

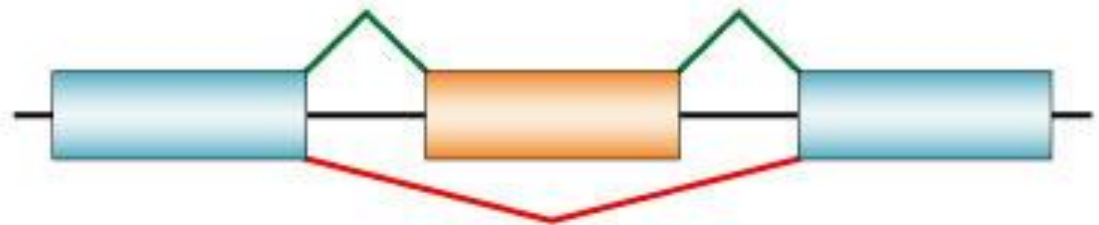
- Nested genes:** γονίδια που κωδικοποιούνται από ιντρόνια και μεταγράφονται από τη συμπληρωματική αλυσίδα



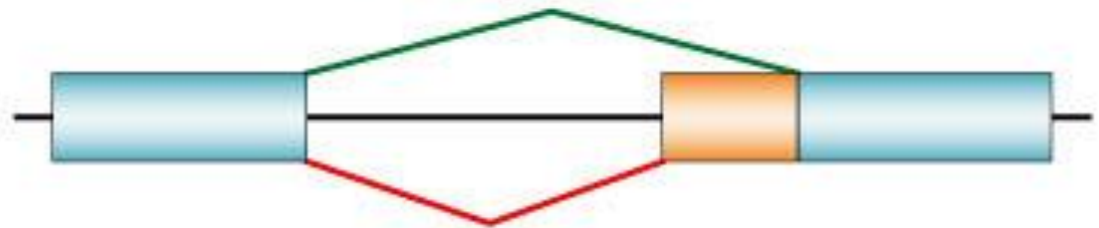
## Γ) Εναλλακτικό μάτισμα

- Ένα αρχικό RNA μεταγράφημα παράγει διαφορετικά mRNAs από το ίδιο DNA, τα οποία μεταφράζονται σε διαφορετικά πολυπεπτίδια
- Εξαιτίας αυτού η διάκριση μεταξύ εξονίων και ιντρονίων δεν είναι απόλυτη, εξαρτάται από το mRNA στο οποίο αναφερόμαστε
- Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι εναλλακτικού ματίσματος
  - Παρακράτηση ιντρονίου (intron retention)
  - Εναλλακτική έναρξη ή τερματισμός μεταγραφής (εναλλακτικές θέσεις πολυαδενυλίωσης)
  - Αμοιβαίως αποκλειόμενα εξόνια
- Η εξέλιξη εναλλακτικού ματίσματος απαιτεί τη δημιουργία μια νέας θέσης ματίσματος. Αυτό μπορεί να συμβεί με σχετικά μεγάλη συχνότητα μέσω μεταλλάξεων. Συνήθως επιβλαβές το αποτέλεσμα.

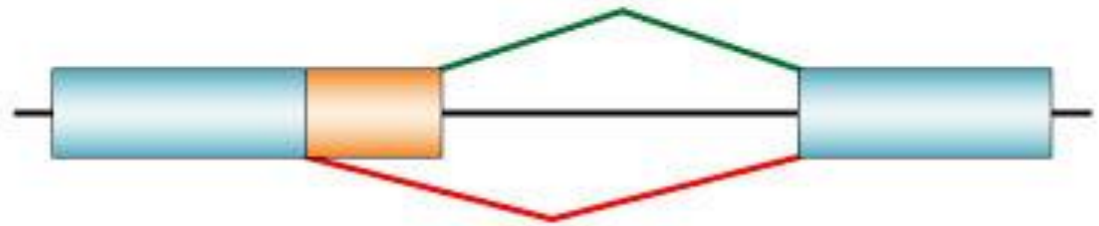
Exon skipping/inclusion



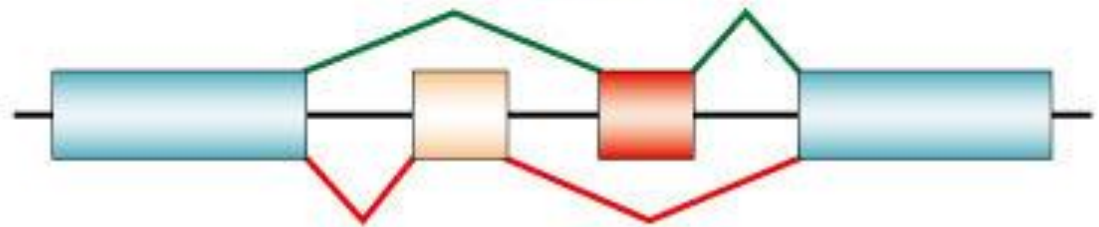
Alternative 3' splice sites



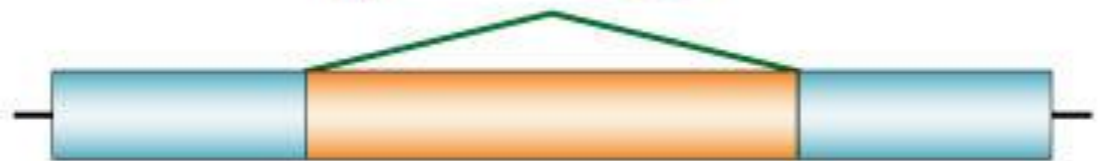
Alternative 5' splice sites



Mutually exclusive exons



Intron retention



## **Δ) RNA editing**

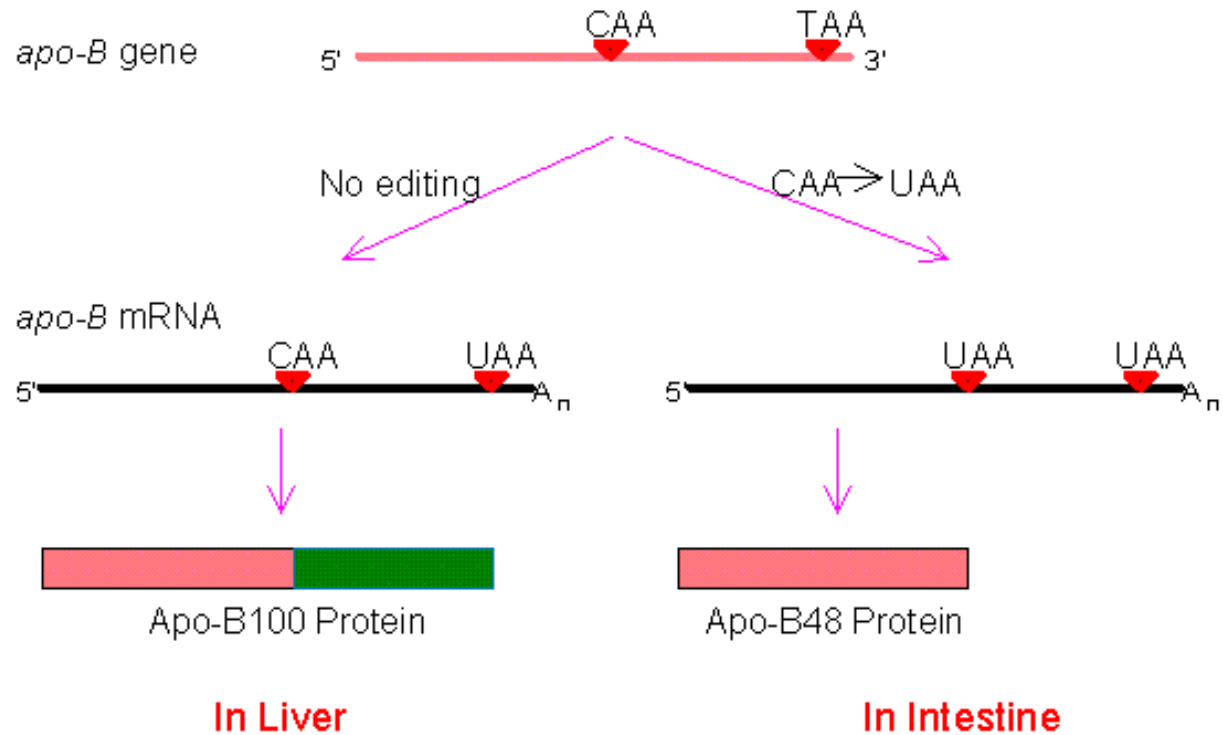
**Είναι η μετα-μεταγραφική τροποποίηση ενός μορίου RNA**

- Ένας από τους πιο κοινούς τύπους RNA editing είναι η μετατροπή από C σε U, που μπορεί να παρατηρηθεί μερικώς ή ολικώς σε κάποιους ιστούς → διαφορετική γονιδιακή έκφραση**
- Περιστασιακά μπορεί να παραχθεί νέα πρωτεΐνη με διαφορετική λειτουργία από αυτή του αρχικού μεταγραφήματος.**

**Π.χ γονίδιο απολιποπρωτεΐνης B, που μεταφέρει λιπίδια στο αίμα. Υπάρχουν δύο τύποι: apoB-100 (στο συκώτι και συνδέεται με χαμηλής πυκνότητας λιπίδια), και apoB-48 (στο έντερο, δεν συνδέεται με χαμηλής πυκνότητας λιπίδια)**

**Η apoB-48 συντίθεται από ένα μακρύ mRNA πανομοιότυπο με αυτό της apoB-100, με τη διαφορά ότι περιέχει ένα κωδικόνιο λήξης που προέκυψε από RNA editing του κωδικονίου 2153 από CAA (Gln) σε UAA.**

# RNA editing



## E) Μοίρασμα γονιδίου (gene sharing)

Κάποιες φορές ένα γονιδιακό προϊόν μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για μια επιπλέον λειτουργία. Αυτό σημαίνει ότι ένα γονίδιο αποκτά και διατηρεί μια νέα λειτουργία χωρίς να διπλασιαστεί ή να χάσει την αρχική του λειτουργία.

Π.χ. **Κρυσταλλίνες** (κύριες υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες στο φακό του ματιού, που εξασφαλίζουν τη διαφάνειά του και τη σωστή διάχυση του φωτός).

ε-κρυσταλλίνες των πουλιών και κροκοδείλων πανομοιότυπες με το ένζυμο Β-γαλακτική αφυδρογονάση

τ-κρυσταλλίνες των σπονδυλοζώων πανομοιότυπες με την α-ενολάση (ένα γλυκολυτικό ένζυμο)

Αφού το μάτι είναι ένα σχετικά πρόσφατο εξελικτικό εύρημα, θεωρούμε ότι η ενζυμική λειτουργία προηγήθηκε της οπτικής.



## **Τρόποι παραγωγής νέων γονιδιακών λειτουργιών**

- **Επικαλυπτόμενα γονίδια (overlapping genes)**
- **Πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από ιντρόνια (nested genes)**
- **Εναλλακτικό μάτισμα (alternative splicing)**
- **Επεξεργασία RNA (RNA editing)**
- **Μοίρασμα γονιδίου (gene sharing)**

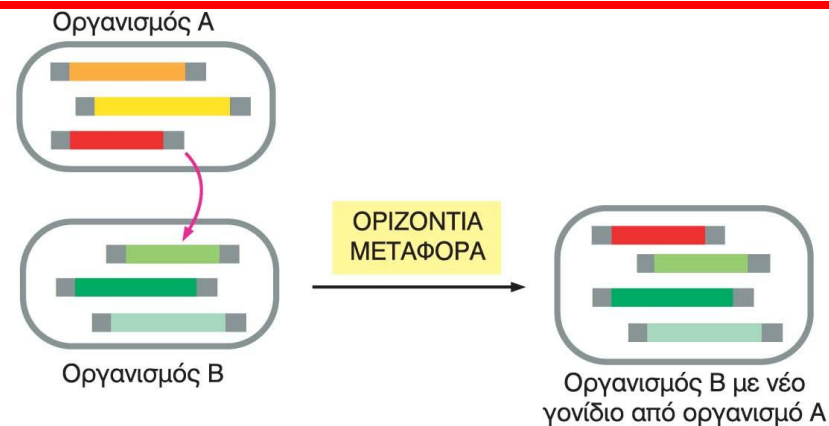
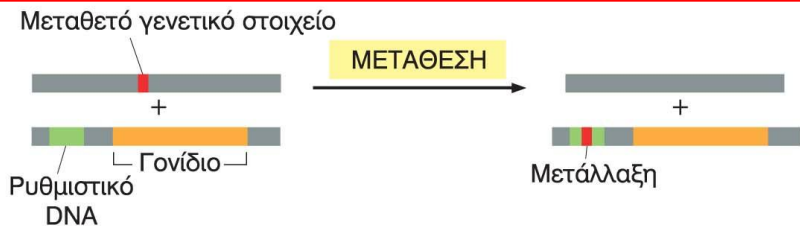
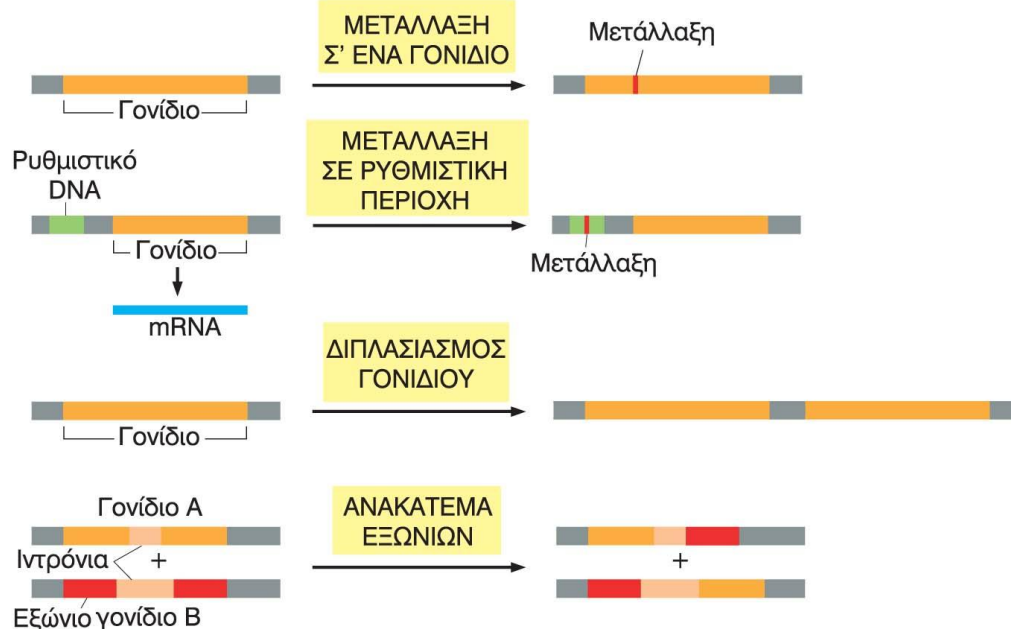
# Μοριακός οπορτουνισμός



- Οι πραγματικές καινοτομίες είναι σπάνιες στην εξέλιξη. Συνήθως προϋπάρχοντα γονίδια ή τμήματα γονιδίων μετασχηματίζονται για να παράγουν νέες λειτουργίες και τα μοριακά συστήματα συνδυάζονται για να δημιουργήσουν νέα συνήθως πολυπλοκότερα συστήματα.
- Ο μοριακός βιολόγος Francois Jacob περιέγραψε αυτή τη διαδικασία ως μοριακό μαστόρεμα (molecular tinkering). Όπως ένας μάστορας χρησιμοποιεί υλικά από παλιές κατασκευές που έχει στην αποθήκη του για να φτιάξει μια νέα κατασκευή (σε αντίθεση με ένα μηχανικό ή σχεδιαστή που χρησιμοποιεί νέα υλικά) έτσι και στη φύση χρησιμοποιούνται προϋπάρχουσες δομές για να φτιαχτούν καινούριες.

## ΑΥΘΕΝΤΙΚΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ

## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ



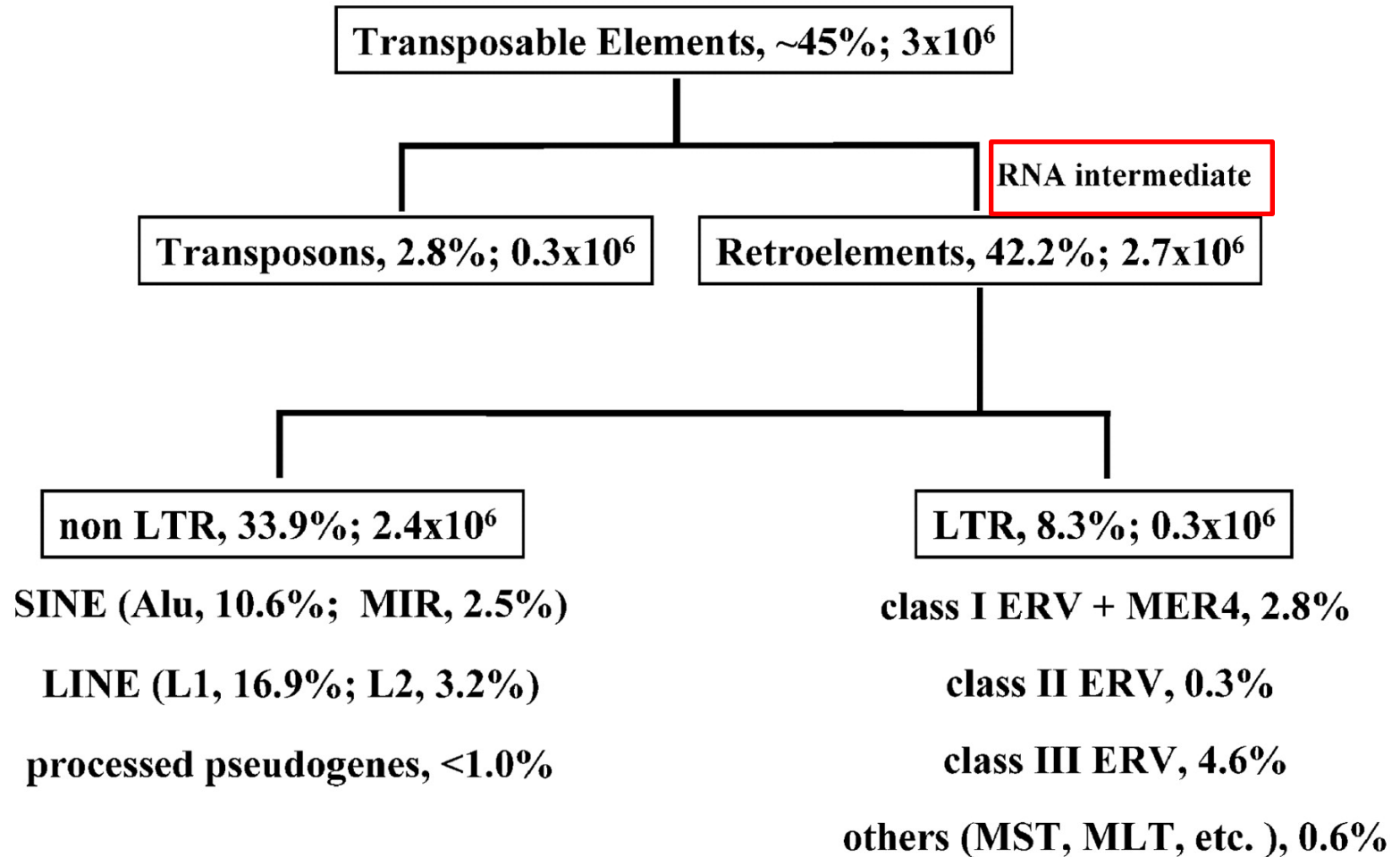
**Εικόνα 9-2.** Τα γονίδια και τα γονιδιώματα αλλάζουν με διάφορους μηχανισμούς. Σημειακές μεταλλάξεις, διπλασιασμοί, ελλείμματα, αναδιατάξεις, ακόμη κι ενσωμάτωση νέου γενετικού υλικού συνεισφέρουν στην εξέλιξη του γονιδιώματος. Παρόλο που το μεταθετό γενετικό στοιχείο της εικόνας φαίνεται να παρεμβάλλεται στη ρυθμιστική αλληλουχία ενός γονιδίου, η μετακίνηση αυτών των παρασιτικών στοιχείων μπορεί να προάγει ποικίλες γενετικές παραλλαγές, π.χ. διπλασιασμός γονιδίων, ανακάτεμα εξωνίων και άλλες ρυθμιστικές και δομικές αλλαγές.

## Η εξέλιξη των γονιδίων και των γονιδιωμάτων

# Κινητά γενετικά στοιχεία

- ΕΠΙΣΩΜΑΤΑ : αντιγραφή χωρίς ένθεση
- ΜΕΤΑΘΕΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (transposable elements) : αντιγραφή μόνο μετά από ένθεση στα χρωμοσώματα
  - Εντιθέμενες αλληλουχίες: περιέχουν μόνο πληροφορία απαραίτητη για μετάθεση
  - Τρανσποζόνια (αντιγραφή – ένθεση): περιέχουν και άλλα γονίδια (κυρίως σε προκαρυώτες)
  - Ρετροστοιχεία (μεταγραφή-αντίστροφη μεταγραφή-ένθεση): περιέχουν γονίδιο αντίστροφης μεταγραφάσης (κυρίως σε ευκαρυώτες)

# Κινητά στοιχεία στο ανθρώπινο γονιδίωμα



# Κατάταξη Ρετροστοιχείων

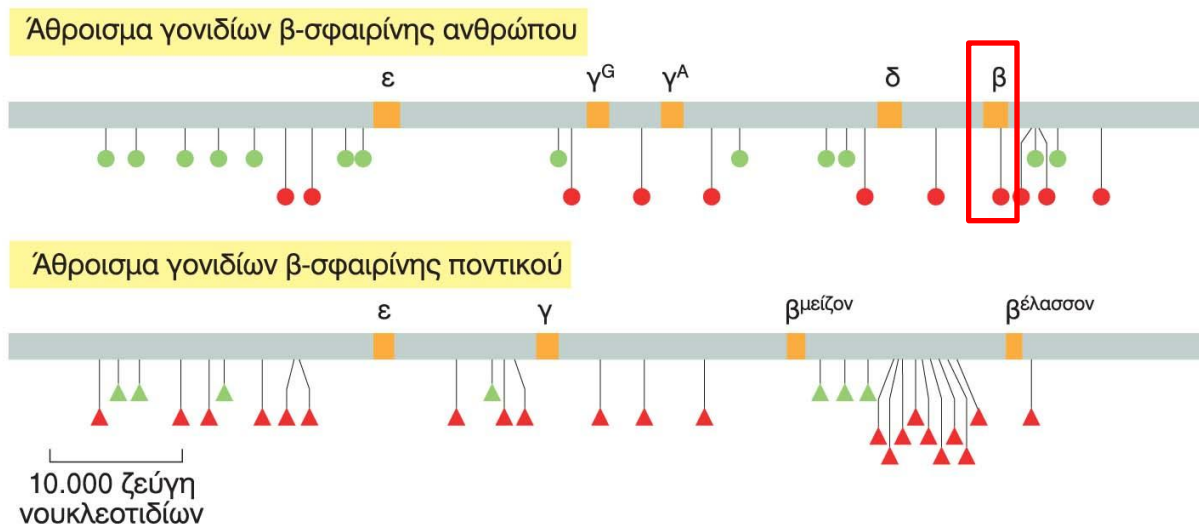
|                   | Αντίστροφη<br>μεταγραφάση | Ικανότητα<br>μετάθεσης | LTRs | Ιικές πρωτεΐνες |
|-------------------|---------------------------|------------------------|------|-----------------|
| Ρετρόνιο          | Ναι                       | Όχι                    | Όχι  | Όχι             |
| Ρετροποζόνιο      | Ναι                       | Ναι                    | Όχι  | Όχι             |
| Ρετροτρανσποζόνιο | Ναι                       | Ναι                    | Ναι  | Όχι             |
| Ρετροϊός          | Ναι                       | Ναι                    | Ναι  | Ναι             |
| Παραρετροϊός      | Ναι                       | Όχι                    | Ναι  | Ναι             |
| Ρετροαλληλουχία   | Όχι                       | Όχι                    | Όχι  | Όχι             |

Οι αντίστροφες μεταγραφάσες όλων των ρετροστοιχείων παρουσιάζουν κάποια αμινοξική ομοιότητα γεγονός που υποδεικνύει κοινή εξελικτική καταγωγή

# Κινητά στοιχεία στο ανθρώπινο γονιδίωμα

- ~42-45% του ανθρώπινου γονιδιώματος
- Πολλαπλασιάζονται μέσω μετάθεσης και προάγουν την εμφάνιση μεταλλάξεων και φαινομένων άνισου επιχιασμού
- LINEs (**L**ong **I**Nterspersed **E**lements) (~17%) – επεξεργασμένα ψευδογονίδια
  - Στοιχείο L1, με μέγεθος 3-7 Kb.
  - Η ανάλυση των αλληλουχιών τους δείχνει ότι είναι **ρετροποζόνια** ή εκφυλισμένα αντίγραφα τους. Κάθε λειτουργικό LINE περιέχει πληροφορίες για την έκφραση μιας ενδονουκλεάσης/αντίστροφης μεταγραφάσης
- SINEs (**S**hort **I**Nterspersed **E**lements) (~11%)
  - Ακολουθίες Alu, με μέγεθος 75-500 bp.
  - Είναι **ρετροαλληλουχίες**. Δεν κωδικοποιούν πρωτεΐνες για ρετρομετάθεση. Δεν είναι αυτόνομα, επομένως η μετάθεσή τους υποβοηθείται από άλλα γενετικά στοιχεία.

# LINEs (L1) και SINEs (Alu)



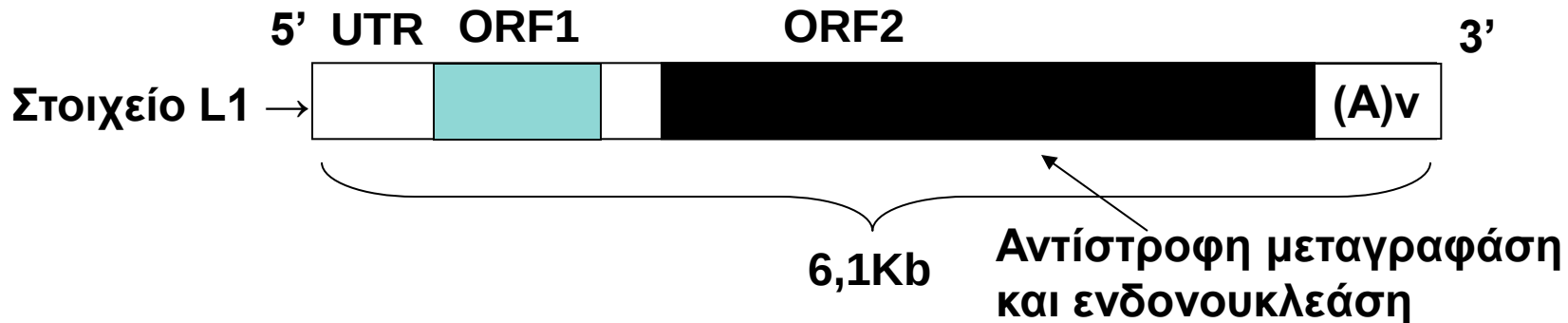
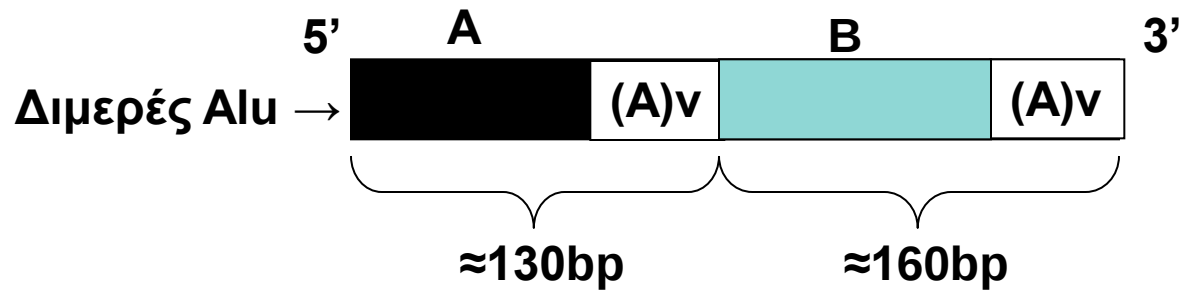
**Εικόνα 9-17.** Η θέση των μεταθετών στοιχείων στα γονιδιώματα του ανθρώπου και του ποντικού αντικατοπτρίζει τον εξελικτικό χρόνο που χωρίζει τα δύο είδη. Στη συγκεκριμένη περιοχή του χρωμοσώματος 11 του ανθρώπου υπάρχουν πέντε λειτουργικά γονίδια τύπου β-σφαιρίνης (πορτοκαλί). Στον ποντικό, η αντίστοιχη περιοχή περιέχει μόνο τέσσερα γονίδια. Στα δύο γονιδιώματα παρουσιάζονται οι θέσεις των δύο τύπων μεταθετών γενετικών στοιχείων, αλληλουχίες *Alu* (πράσινο) και αλληλου-

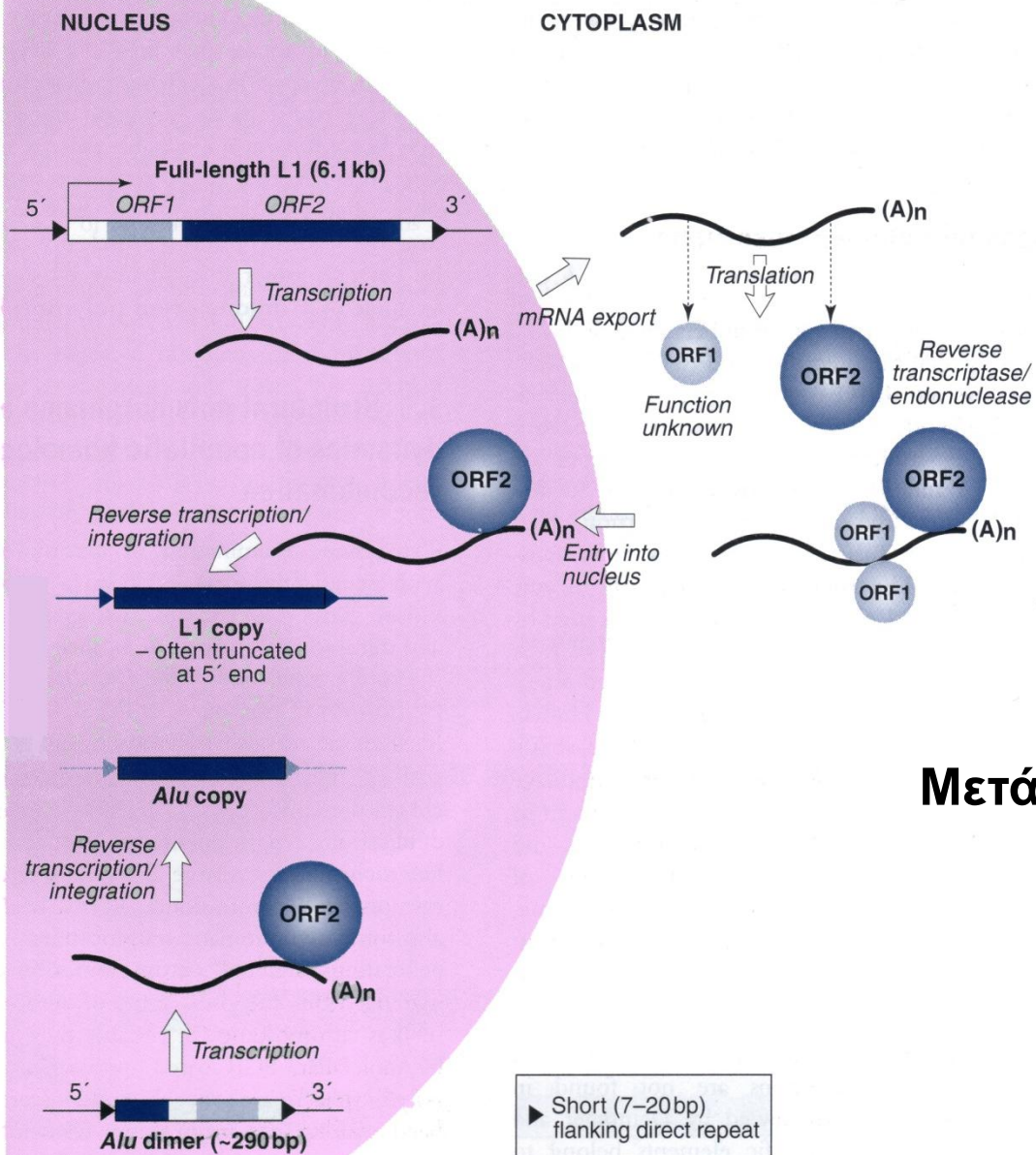
χίες *L1* (κόκκινο). Παρόλο που τα μεταθετά γενετικά στοιχεία στον άνθρωπο (κύκλοι) και τον ποντικό (τρίγωνα) δεν είναι ταυτόσημα, συγγενεύουν στενά. Η απουσία μεταθετών στοιχείων μέσα στα γονίδια της σφαιρίνης μπορεί ν' αποδοθεί σε φυσική επιλογή, η οποία απέτρεψε την ενσωμάτωση γενετικού υλικού που πιθανόν θα παρέβλαπτε τη λειτουργικότητα των γονιδίων. (Το μεταθετό στοιχείο που βρίσκεται μέσα στο γονίδιο β-σφαιρίνης του ανθρώπου (άκρη δεξιά) στην πραγματικότητα εντοπίζεται σ' ένα ιντρόνιο). (Με την άδεια των Ross Hardison και Webb Miller).



# Δομές Alu και L1

Πως μετατίθενται τα SINEs; Η αλληλουχία στο 3' άκρο κάθε SINE είναι παρόμοια με την αντίστοιχη ενός LINE. Έτσι, η αντίστροφη μεταγραφή του LINE μεταγράφει και το SINE.





## Μετάθεση στοιχείων Alu και L1

# Επιδράσεις των μεταθετών στοιχείων

- Ενεργοποίηση αδρανοποιημένων γονιδίων (επειδή μεταφέρουν υποκινητές ή αλληλουχίες υποκινητών που αναγνωρίζονται από μεταγραφικούς παράγοντες, για τη μεταγραφή RNA) (πχ ενεργοποίηση πρωτο-ογκογονιδίων)
- Αδρανοποίηση (αποσιώπηση) γονιδίων (πχ ογκοκατασταλτικών γονιδίων)
- Αναδιάταξη του γονιδιώματος (εξελικτική δύναμη), μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού
- Κατά τη διαδικασία μεταφοράς, με κοπή και ένθεση, είναι δυνατό, σε βακτήρια, να μεταφερθούν γονίδια που προσδίδουν ανθεκτικότητα σε αντιβιοτικά και δυνατότητα μεταβολισμού νέων ουσιών (DNA transposons)

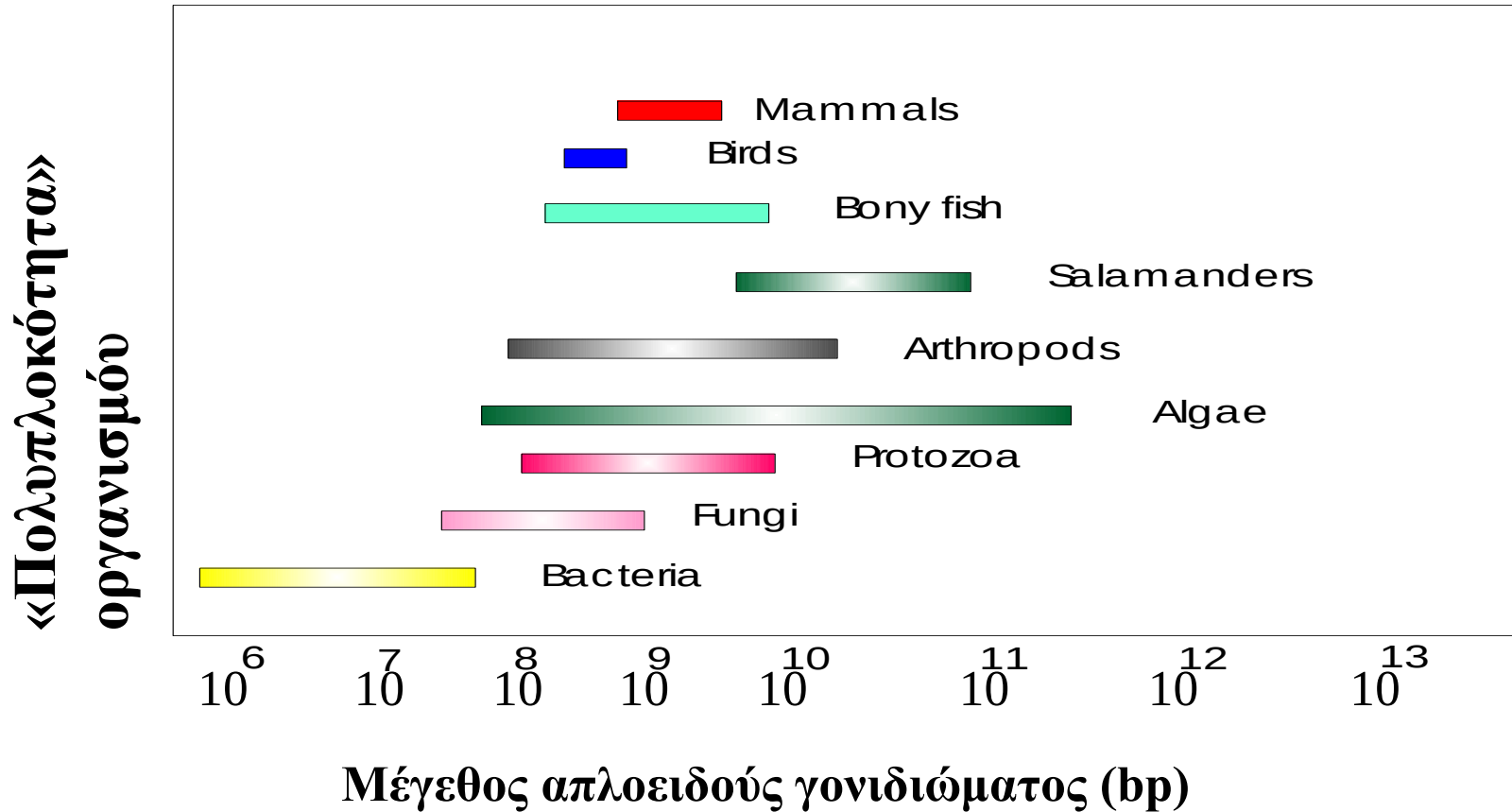
# Εξέλιξη του μεγέθους του γονιδιώματος

- Η ποσότητα του DNA που περιέχεται στο απλοειδές γονιδίωμα (=τιμή C), ανεξάρτητα του αριθμού των χρωμοσωμάτων, είναι σταθερή (Constant) ανά είδος αλλά ποικίλλει σε τεράστιο βαθμό μεταξύ των οργανισμών
- Επίδραση της ποσότητας του DNA στο μέγεθος των κυττάρων και στο ρυθμό της κυτταρικής διαίρεσης, όχι όμως και στον φαινότυπο
- Τιμή C: υψηλή σε πολυετή φυτά, χαμηλή σε μονοετή
- Το παράδοξο της τιμής C οφείλεται σε μεγάλο ποσοστό στην ύπαρξη «άχρηστου» DNA που βρίσκεται με τη μορφή επαναλήψεων στα χρωμοσώματα

(έως 50% του ανθρώπινου γονιδιώματος αντιστοιχεί σε επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες – μεταθετά στοιχεία και μη)



# Το παράδοξο της τιμής C



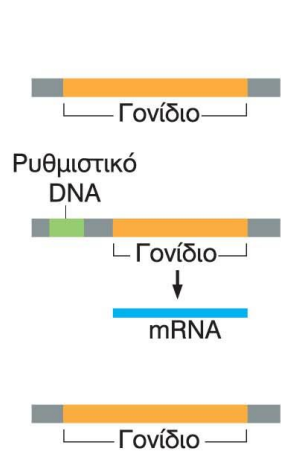
Το μέγεθος του γονιδιώματος ποικίλει πολύ μεταξύ των  
διαφόρων οργανισμών και δεν αντανακλά την  
πολυπλοκότητα αυτών

# Το παράδοξο της τιμής C

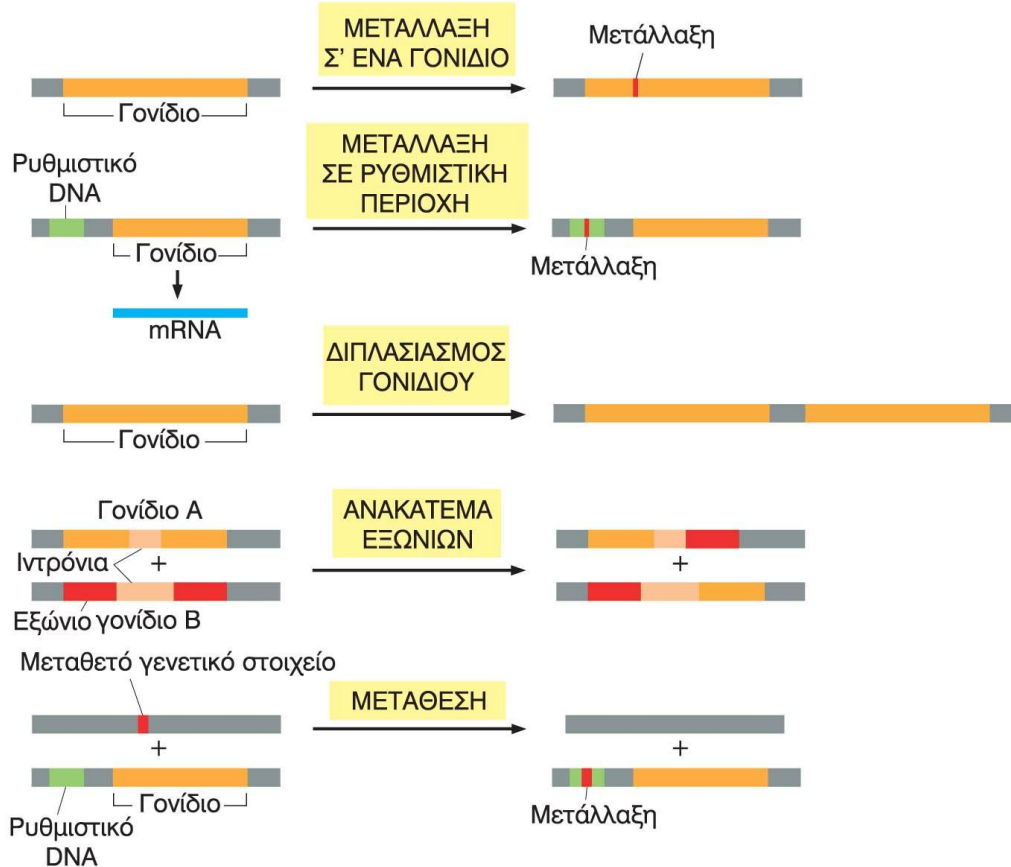
(μέγεθος γονιδιώματος – DNA σε απλοειδή μορφή)

| Είδος                          | Τιμή C (Kb) |
|--------------------------------|-------------|
| <i>Drosophila melanogaster</i> | 180.000     |
| <i>Gallus domesticus</i>       | 1.200.000   |
| <i>Boa constrictor</i>         | 2.100.000   |
| <i>Parascaris equorum</i>      | 2.500.000   |
| <i>Ratus norvegicus</i>        | 2.900.000   |
| <i>Homo sapiens</i>            | 3.400.000   |
| <i>Nicotiana tabaccum</i>      | 3.800.000   |
| <i>Paramecium caudatum</i>     | 8.600.000   |
| <i>Ophioglossum petiolatum</i> | 160.000.000 |
| <i>Amoeba/ Polychaos dubia</i> | 670.000.000 |

## ΑΥΘΕΝΤΙΚΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ

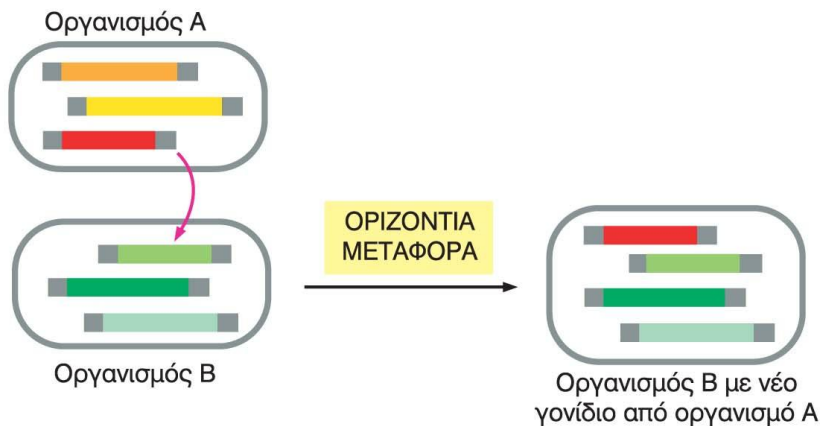


## ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ



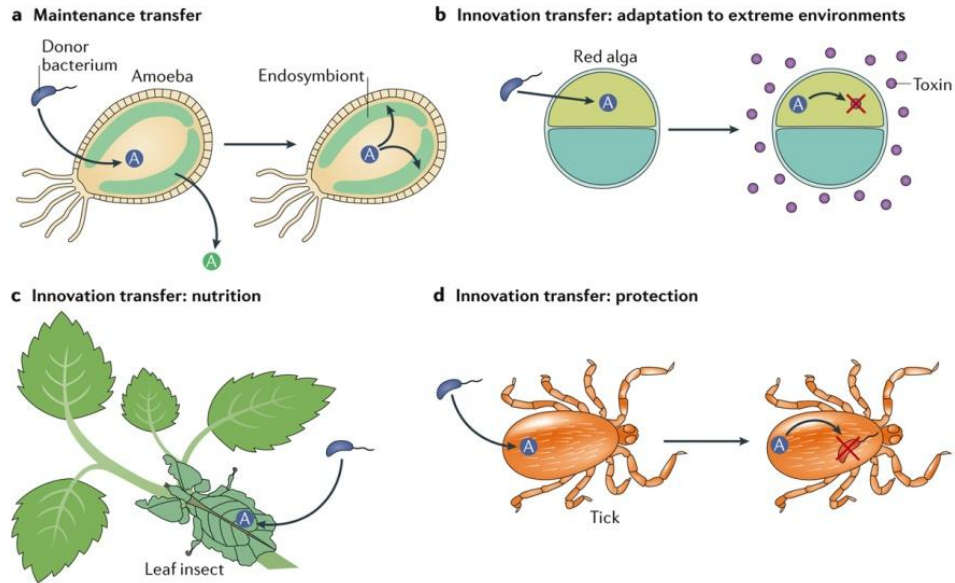
**Εικόνα 9-2.** Τα γονίδια και τα γονιδιώματα αλλάζουν με διάφορους μηχανισμούς. Σημειακές μεταλλάξεις, διπλασιασμοί, ελλείμματα, αναδιατάξεις, ακόμη κι ενσωμάτωση νέου γενετικού υλικού συνεισφέρουν στην εξέλιξη του γονιδιώματος. Παρόλο που το μεταθετό γενετικό στοιχείο της εικόνας φαίνεται να παρεμβάλλεται στη ρυθμιστική αλληλουχία ενός γονιδίου, η μετακίνηση αυτών των παρασιτικών στοιχείων μπορεί να προάγει ποικίλες γενετικές παραλλαγές, π.χ. διπλασιασμός γονιδίων, ανακάτεμα εξωνίων και άλλες ρυθμιστικές και δομικές αλλαγές.

## Η εξέλιξη των γονιδίων και των γονιδιωμάτων





# Οριζόντια Γονιδιακή μεταφορά



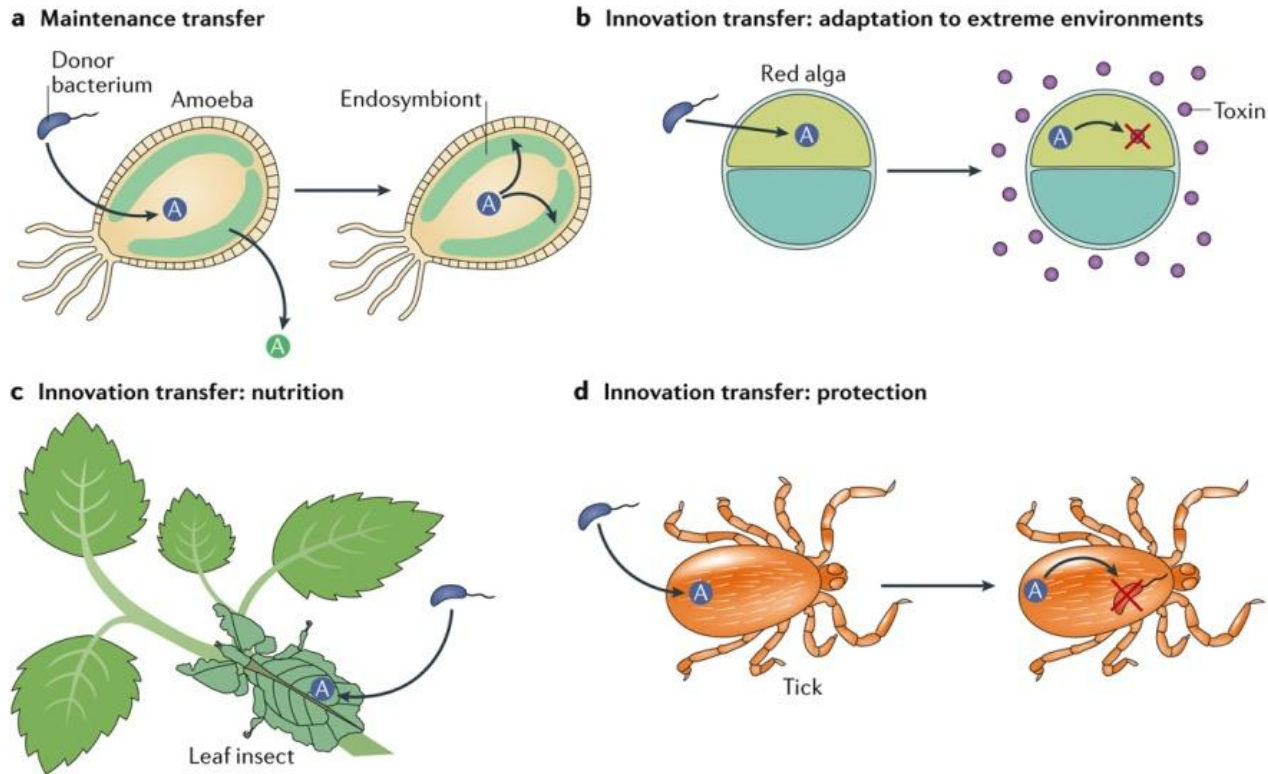
Nature Reviews | Microbiology

Figure 4 | **Schematic diagrams of maintenance transfers and innovation transfers.** In all cases, a horizontally transferred gene (generically shown as 'A') is transferred from a generic bacterium. **a** | *Paulinella chromatophora* contains a cyanobacterium as an endosymbiont. *P. chromatophora* has horizontally acquired nutrition-related genes that have enabled the loss of genes with overlapping function from its endosymbiont (maintenance transfer). **b** | A horizontally transferred gene has enabled the red alga *Galdieria sulphuraria* to survive hot, metal-rich and acidic environments (innovation transfer). The protein encoded by the transferred gene detoxifies a generic toxin. **c** | An innovation transfer has enabled leaf and stick insects to diversify and feed on plant tissue. **d** | The innovation transfer of a gene into ticks has enabled them to protect themselves from pathogenic bacteria (shown in red) by targeting their peptidoglycan layer.

- Μεταφορά γενετικής πληροφορίας μεταξύ διαφορετικών ειδών, κυρίως μέσω ιών και βακτηριακών πλασμιδίων, όχι κάθετα από γενιά σε γενιά στο ίδιο είδος.
- Διαφέρει από την περίπτωση της γονιδιακής ροής με υβριδισμό, η οποία συμβαίνει κυρίως μεταξύ στενά συγγενικών ειδών.
- Μεταφορά γονιδίων από είδος σε είδος:
  - Γονίδια ανθεκτικότητας στα βακτήρια
  - Περίπτωση του *Agrobacterium* στα δικοτυλδόνα φυτά (Ti plasmid infection)
  - Το γονίδιο του ενζύμου δισμουτάση του υπεροξειδίου φαίνεται να μεταφέρθηκε από το ψάρι-ξενιστή (*Leiognathus splendens*) στο βακτήριο-συμβιώτη (*Photobacterium leiognathi*)
  - Το γονίδιο τρυψίνης στο βακτηριακό στέλεχος *S. griseus* ομοιάζει περισσότερο με αυτό της τρυψίνης βοοειδών απ' ότι με άλλα βακτηριακά γονίδια
  - Οκτώ γονίδια του *M. tuberculosis* έχουν ανθρώπινη προέλευση
  - Γονίδια του *P. vivax* της ελονοσίας έχουν ανθρώπινη προέλευση
  - Βακτήρια → Βακτήρια, μύκητες, φυτά, ζώα
  - Μύκητες → Έντομα, μύκητες
  - Φυτά → Βακτήρια, μύκητες
  - Ζώα → Βακτήρια, πρωτόζωα, ζώα



# Οριζόντια γονιδιακή μεταφορά



Nature Reviews | Microbiology

**Figure 4 | Schematic diagrams of maintenance transfers and innovation transfers.** In all cases, a horizontally transferred gene (generically shown as 'A') is transferred from a generic bacterium. **a** | *Paulinella chromatophora* contains a cyanobacterium as an endosymbiont. *P. chromatophora* has horizontally acquired nutrition-related genes that have enabled the loss of genes with overlapping function from its endosymbiont (maintenance transfer). **b** | A horizontally transferred gene has enabled the red alga *Galdieria sulphuraria* to survive hot, metal-rich and acidic environments (innovation transfer). The protein encoded by the transferred gene detoxifies a generic toxin. **c** | An innovation transfer has enabled leaf and stick insects to diversify and feed on plant tissue. **d** | The innovation transfer of a gene into ticks has enabled them to protect themselves from pathogenic bacteria (shown in red) by targeting their peptidoglycan layer.



*Pan*, Chimp



*Homo*, Human

Ευχαριστώ

<https://michitobler.github.io/primer-of-evolution/index.html>

Κεφάλαια 4 και 7 (και 12)