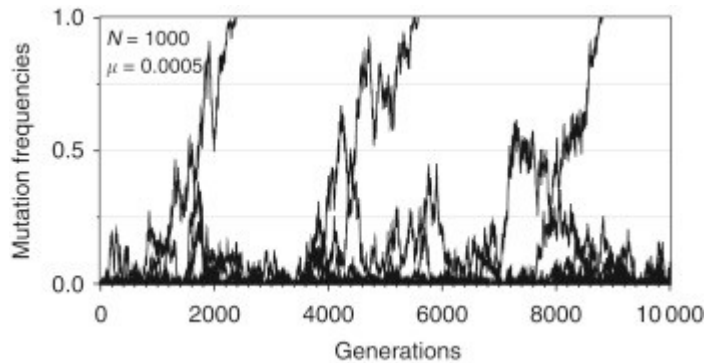


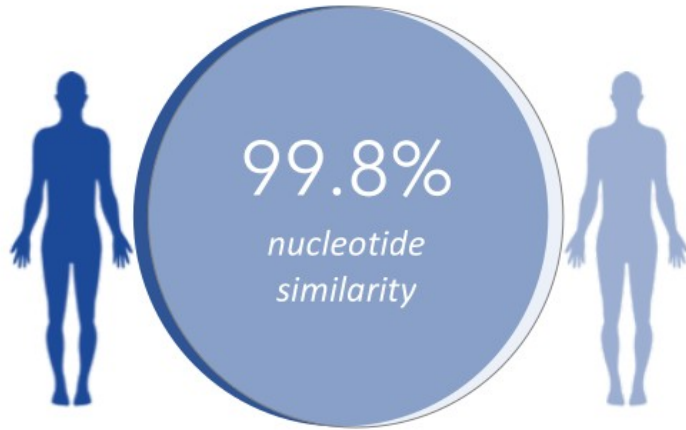


Πληθυσμιακή και
Εξελικτική Γενετική

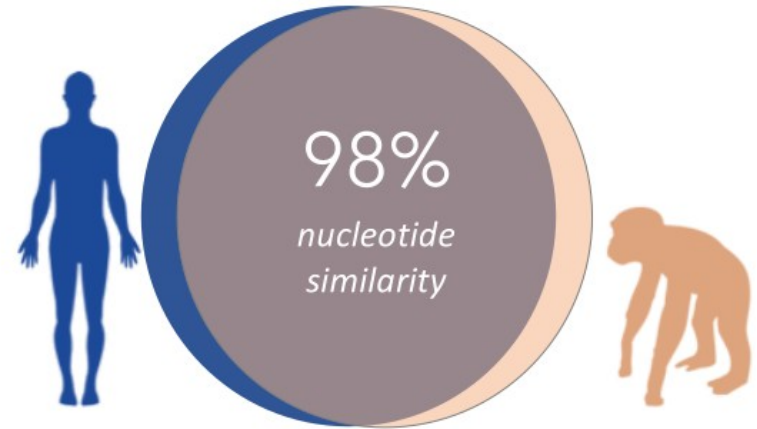
Μετάλλαξη και η ουδέτερη θεωρία της μοριακής εξέλιξης

Αριστοτέλης Παπαγεωργίου, Τμ. ΜΒΓ ΔΠΘ, apapage@mbg.duth.gr

Γενετική ποικιλότητα



~ 5 million nucleotide differences



~ 35 million nucleotide differences

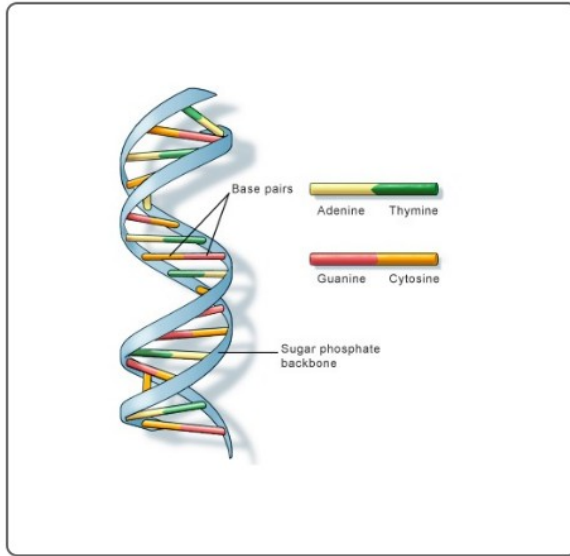
Τα σύγχρονα πειραματικά δεδομένα περιγράφουν την ύπαρξη γενετικής ποικιλότητας στους οργανισμούς, σε μοριακό επίπεδο

Πώς **προκύπτει** αυτή η ποικιλότητα και πώς **διατηρείται**;

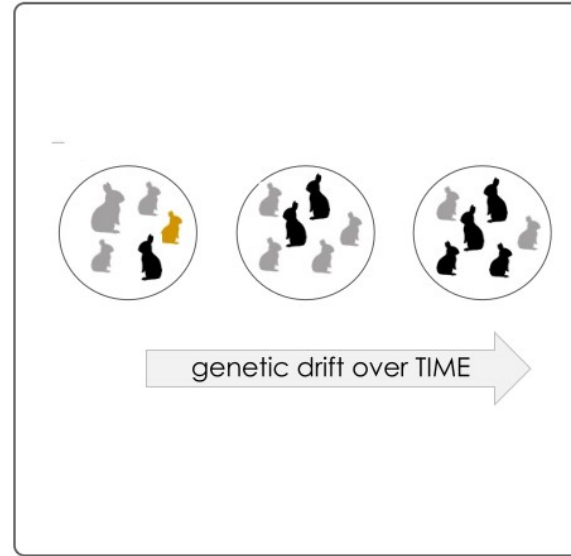
Source: Joseph P. Bielawski Lectures
Department of Biology, Department of Mathematic and Statistics, Institute of Comparative genomics, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

Δημιουργία γενετικής ποικιλότητας

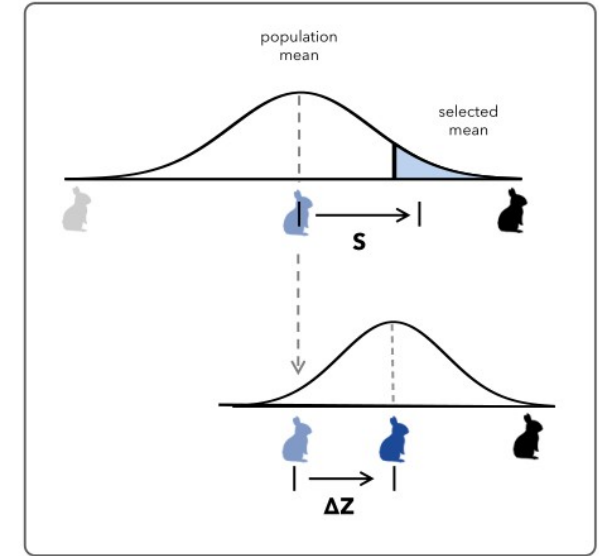
1. mutation



2. drift



3. natural selection



Ένας πολυμορφισμός προκύπτει από μία **μετάλλαξη**. Η πορεία του νέου πολυμορφισμού στον πληθυσμό εξαρτάται από τη γενετική εκτροπή και την φυσική επιλογή.

Source: Joseph P. Bielawski Lectures
Department of Biology, Department of Mathematic and Statistics, Institute of Comparative genomics, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

Μετάλλαξη ή μεταλλαγή

- Αυθόρμητη αλλαγή νουκλεοτιδίων, δομής και αριθμού των χρωμοσωμάτων, αριθμού των γονιδίων, κ.α.
 - Νέα αλληλόμορφα
 - Πρωτογενής πηγή ποικιλότητας
- Ένα ελάχιστο ποσοστό από αυτές δημιουργούν νέα αλληλόμορφα, που τελικά βελτιώνουν την προσαρμοστικότητα ενός πληθυσμού στο περιβάλλον του
 - Ρυθμός μεταλλάξεων από 10^{-6} ως 10^{-8} ανά γενιά

Μετάλλαξη ή μεταλλαγή

- Ακόμη και με αυτούς τους αργούς ρυθμούς μπορούν να δημιουργηθούν πολλά νέα αλληλόμορφα λόγω του μεγάλου μεγέθους του γονιδιώματος και των πληθυσμών
 - Στον άνθρωπο: 500-1000 γονίδια με νέες μεταλλάξεις σε κάθε γενιά
- Η μετάλλαξη από μόνη της δεν αλλάζει σημαντικά τις συχνότητες των αλληλομόρφων των γονιδίων από γενιά σε γενιά
 - Δημιουργεί όμως νέα αλληλόμορφα

Μια νέα μετάλλαξη ως προς την προσαρμογή

- Μία μετάλλαξη δημιουργεί ένα νέο αλληλόμορφο
 - Επιβλαβές
 - Εξαφανίζεται ή παραμένει σε υπολειπόμενη μορφή στους ετερόζυγους, σε χαμηλή συχνότητα
 - Ουδέτερο
 - Παραμένει στον πληθυσμό
 - Επωφελές
 - Αυξάνεται η συχνότητά του λόγω φυσικής επιλογής
- Όμως ένα νέο αλληλόμορφο μπορεί να χαθεί για τυχαίους λόγους (γενετική εκτροπή)
- Επίσης ένα επιβλαβές ή ουδέτερο αλληλόμορφο μπορεί να γίνει επωφελές σε ένα νέο περιβάλλον

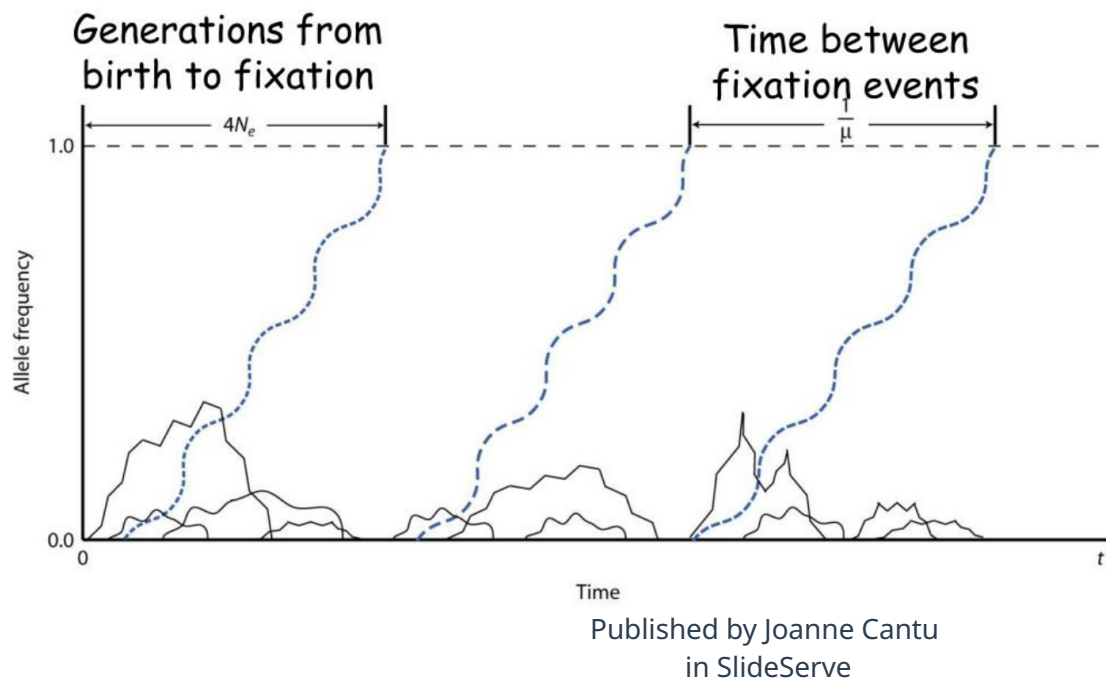
Ισορροπία μετάλλαξης και φυσικής επιλογής

- Σε έναν πληθυσμό, η μετάλλαξη δημιουργεί νέα αλληλόμορφα (a με συχνότητα q) και η φυσική επιλογή τα διώχνει
 - Ρυθμός μετάλλαξης ανά γενιά: μ
 - Συντελεστής επιλογής: s
- Όταν υπάρχει ισορροπία, τότε:

$$q = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$$

Μετάλλαξη και γενετική εκτροπή

- Σε έναν πληθυσμό μικρού μεγέθους, η μετάλλαξη φέρνει νέα αλληλόμορφα και η γενετική εκτροπή τα διώχνει
 - Ισορροπία μετάλλαξης – εκτροπής
- Κάποια από τα νέα αλληλόμορφα θα μείνουν στον πληθυσμό και κάποια θα εξαφανιστούν



Η μοίρα μιας νέας ουδέτερης μετάλλαξης

- Θεωρούμε έναν πληθυσμό μεγέθους N με αλληλόμορφα a μόνο σε ένα γονίδιο

– $q=1$

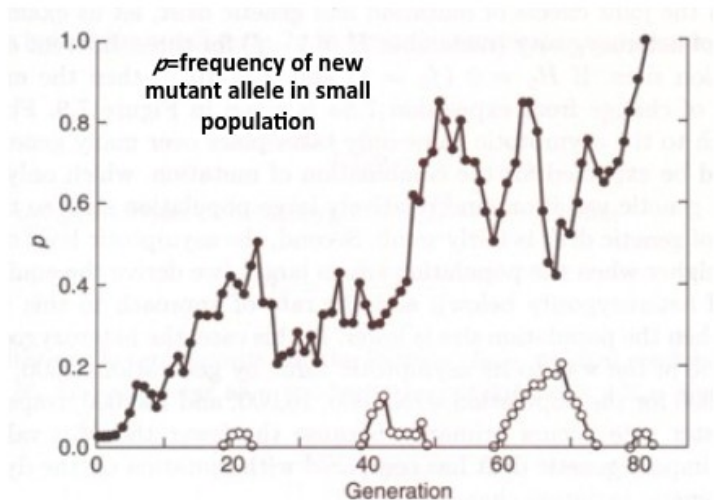
- Μια νέα μετάλλαξη θα φέρει ένα νέο αλληλόμορφο A με συχνότητα p :

$$p = \frac{1}{2N}$$

- Η πιθανότητα να παγιωθεί το A είναι: $u_p = p = \frac{1}{2N}$
- Η πιθανότητα να χαθεί το A είναι: $u_q = q = 1 - \frac{1}{2N}$

Η μοίρα μιας νέας ουδέτερης μετάλλαξης

Fate of Alleles in Mutation-Drift Balance



u Time to fixation of a new mutation is much longer than time to loss

$$u(p) = \frac{1}{2N}$$

$$u(q) = 1 - \frac{1}{2N}$$

$u(p)$ is probability of fixation
 $u(q)$ is probability of loss

u An equilibrium occurs between creation of new mutants, and loss by drift

Σε έναν πληθυσμό, η πιθανότητα **παγίωσης** ενός νέου αλληλομόρφου είναι πολύ μικρότερη από την πιθανότητα **απώλειας** του

Σε έναν **μικρό** πληθυσμό, η πιθανότητα παγίωσης ενός νέου αλληλομόρφου είναι μεγαλύτερη σε σχέση με έναν **μεγάλο** πληθυσμό

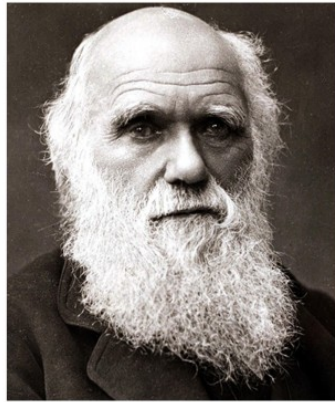
Η ουδέτερη θεωρία της (μοριακής) εξέλιξης



- Προτάθηκε από τον Motoo Kimura, Ιάπωνα γενετιστή πληθυσμών
- Θεωρεί ότι η εξέλιξη σε μοριακό επίπεδο καθορίζεται κυρίως από τη γενετική εκτροπή
 - Η επιλογή διώχνει από έναν πληθυσμό τα ελαττωματικά αλληλόμορφα
 - Τα **ουδέτερα** αλληλόμορφα παγιώνονται στους πληθυσμούς με την πιθανότητα $(1/2N)$
 - Τα αλληλόμορφα που πλεονεκτούν εξ αρχής είναι πολύ σπάνια και δεν παίζουν ρόλο στη μοριακή εξέλιξη

Μοντέλα ερμηνείας της γενετικής ποικιλότητας

1. Neo-Darwinism



Η φυσική επιλογή είναι η πιο ισχυρή δύναμη

2. Neutral Theory



Motoo Kimura
1924 - 1994

Η γενετική εκτροπή είναι η πιο ισχυρή δύναμη

3. Nearly Neutral



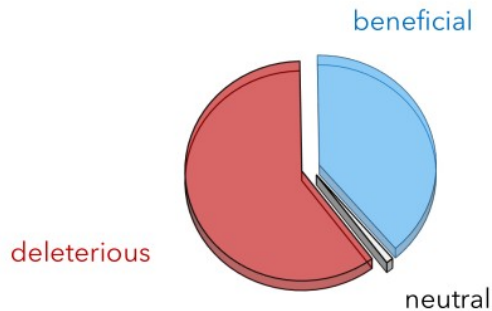
Tomoko Ohta
1933

Η γενετική εκτροπή και η φυσική επιλογή αλληλεπιδρούν

Source: Joseph P. Bielawski Lectures
Department of Biology, Department of Mathematic and Statistics, Institute of Comparative genomics, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

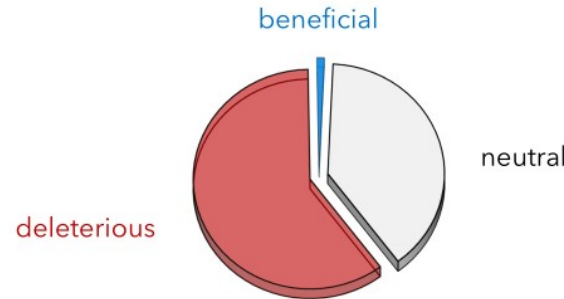
Μοντέλα ερμηνείας της γενετικής ποικιλότητας

1. Neo-Darwinism



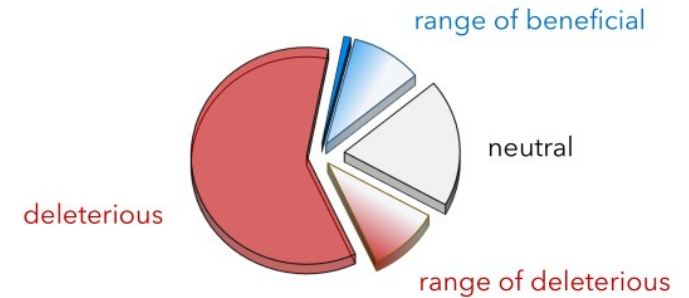
Η φυσική επιλογή είναι η πιο ισχυρή δύναμη

2. Neutral Theory



Η γενετική εκτροπή είναι η πιο ισχυρή δύναμη

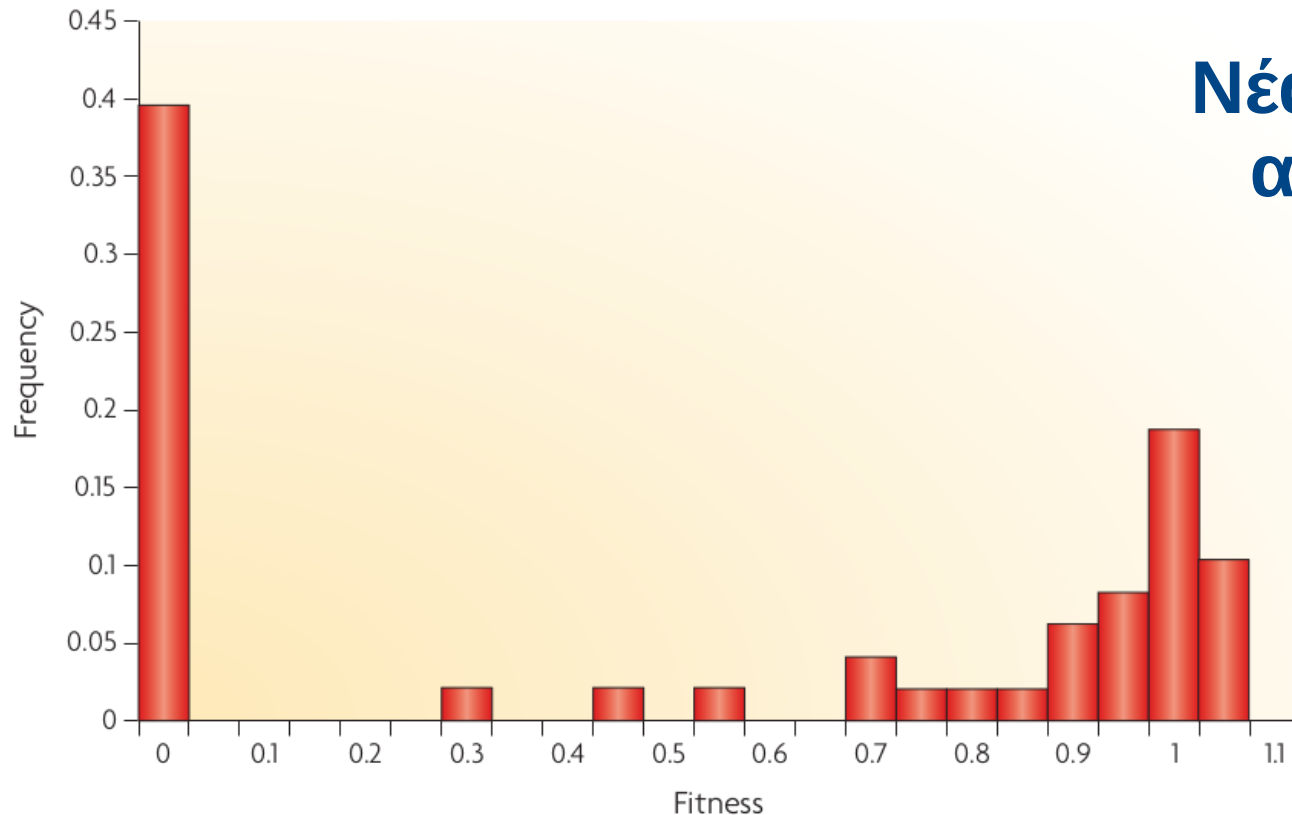
3. Nearly Neutral



Η γενετική εκτροπή και η φυσική επιλογή αλληλεπιδρούν

Source: Joseph P. Bielawski Lectures
Department of Biology, Department of Mathematic and Statistics, Institute of Comparative genomics, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada

Νέα μετάλλαξη και αρμοστικότητα

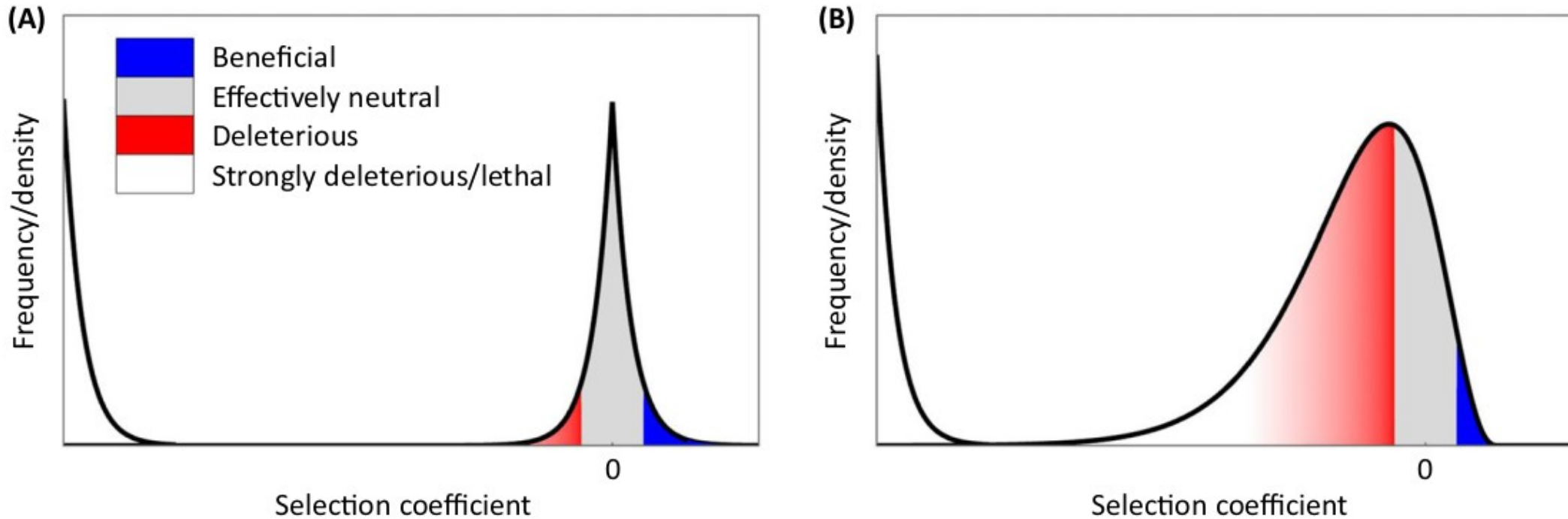


Οι περισσότερες μεταλλάξεις (στην περίπτωση του παραδείγματος) είναι επιβλαβείς, ουδέτερες ή σχεδόν ουδέτερες. Ελάχιστες αυξάνουν την αρμοστικότητα πάνω από το 1 και προκαλούν θετική επιλογή.

Figure 1 | **The distribution of fitness effects of random mutations in vesicular stomatitis virus.** In this experiment, random mutations were introduced into the virus, and the fitnesses of the mutants were compared against the unmutated wild type. A fitness of less than one indicates that the mutant was less fit than the wild type, so the mutation was deleterious. A fitness of zero indicates that no mutated progeny were recovered, and that the mutation was therefore lethal. Data from REF. 15.

Eyre-Walker, A., & Keightley, P. D. (2007). The distribution of fitness effects of new mutations. *Nature Reviews Genetics*, 8(8), 610-618.

Νέα μετάλλαξη και αρμοστικότητα



TRENDS in Genetics

Τα επιστημονικά δεδομένα **(B)** δείχνουν ότι υπάρχουν περισσότερες (σχεδόν) επιβλαβείς μεταλλάξεις από ότι ανέφεραν τα θεωρητικά μοντέλα παλαιότερα **(A)**.

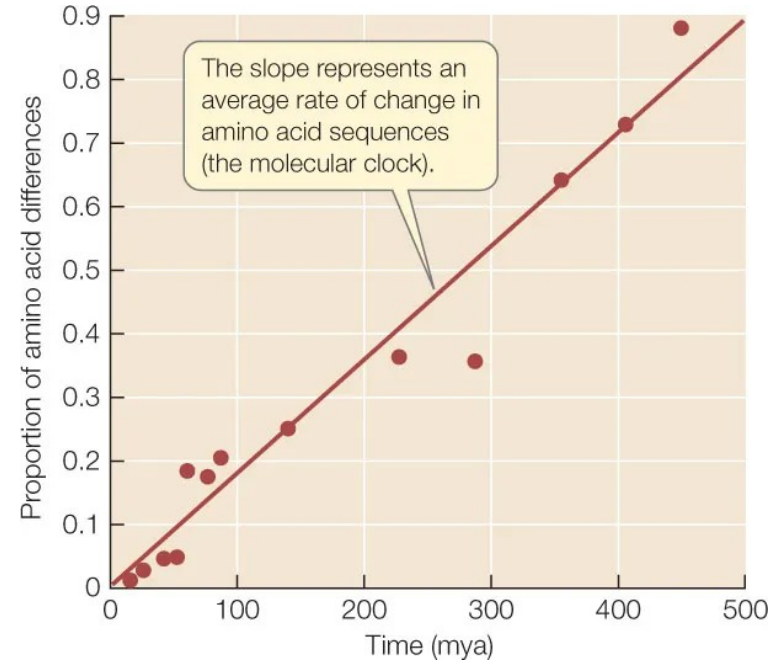
Bank C et al. (2014). Thinking too positive? Revisiting current methods of population genetic selection inference. Trends Genet. 2014 Dec;30(12):540-6.

Μοριακές αποδείξεις της φυσικής επιλογής σε μοριακό επίπεδο

- Με την πρόοδο της μοριακής βιολογίας και της αλληλούχησης των βιολογικών μακρομορίων, έχουμε πολλές περιπτώσεις εμφάνισης γονιδίων και πρωτεϊνών με ίχνη φυσικής επιλογής
 - Πολύ περισσότερες περιπτώσεις από αυτές που προβλέπουν τα μοντέλα της ουδέτερης θεωρίας
- Η ουδέτερη θεωρία είναι όμως ακόμα πολύ χρήσιμη:
 - Είναι η υπόθεση 0 για τον έλεγχο της επίδρασης της φυσικής επιλογής σε μοριακό επίπεδο
 - Είναι η βάση για το **μοριακό ρολόι**
 - Παρά τα προβλήματα που εμφανίζει είναι μια μέθοδος που αξιοποιείται στην φυλογενετική

Μοριακό ρολόι

- Το μοριακό ρολόι μετρά τον αριθμό των μεταλλάξεων που συσσωρεύονται στις γονιδιακές αλληλουχίες διαφορετικών ειδών με την πάροδο του χρόνου
- Οι εξελικτικοί βιολόγοι μπορούν να καθορίσουν την ημερομηνία κατά την οποία δύο είδη είχαν κοινό πρόγονο
- Το 1962, οι Pauling και Zuckerkandl παρατήρησαν ότι οι μεταλλάξεις, αν και τυχαίες, συμβαίνουν με σχετικά σταθερό ρυθμό
- Πρέπει να ισχύει η ουδέτερη θεωρία της μοριακής εξέλιξης
- Παρά τις αποκλίσεις, είναι ένα πολύ καλό συμπληρωματικό εργαλείο στα απολιθώματα



Διάγραμμα μοριακού ρολογιού που δείχνει τις υποκαταστάσεις αμινοξέων ανά εκατομμύρια χρόνια για να δείξει τον ρυθμό με τον οποίο αλλάζει το γονίδιο CCDC92