

Теория эволюции
(введение в эволюционную
биологию)

При фиксированной точности репликации величина U (число новых мутаций на геном на поколение) прямо пропорциональна размеру генома.

Манфред Эйген (1927-2019) показал, что для устойчивого воспроизводства репликатора необходима достаточно высокая точность репликации (U не более 1-10 мутаций на геном за поколение, в зав. от параметров отбора) (Eigen threshold). Но чтобы обеспечить такую точность, геном должен быть большим, а для большого генома нужна еще большая точность.

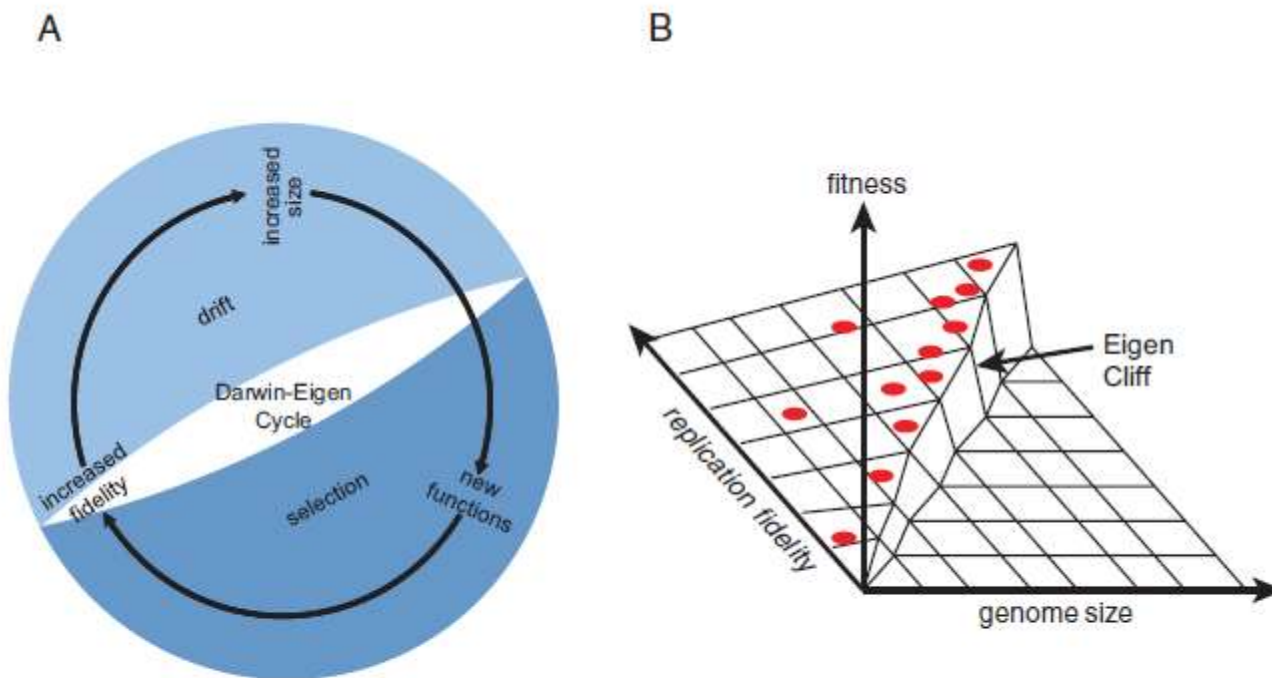
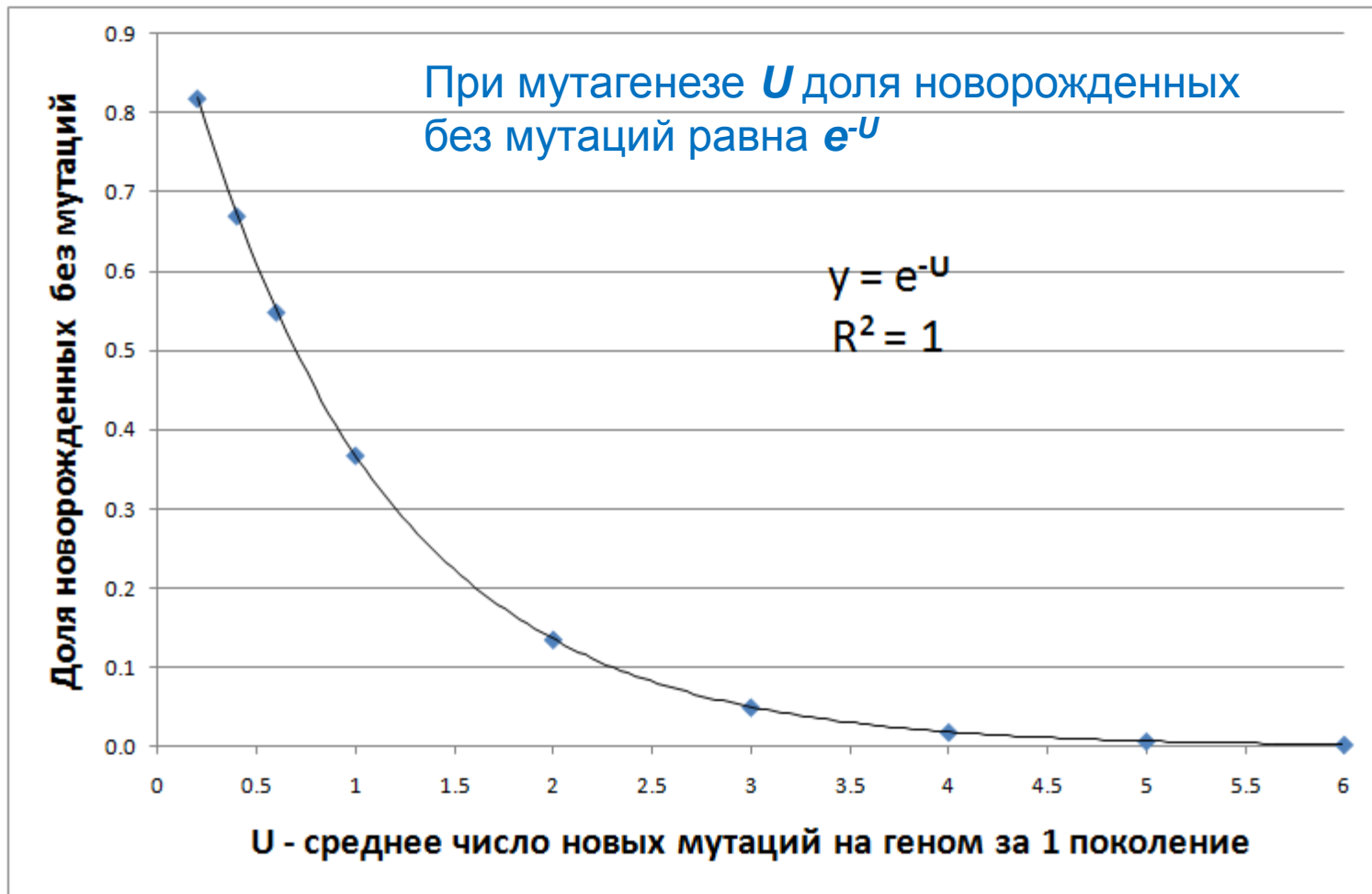


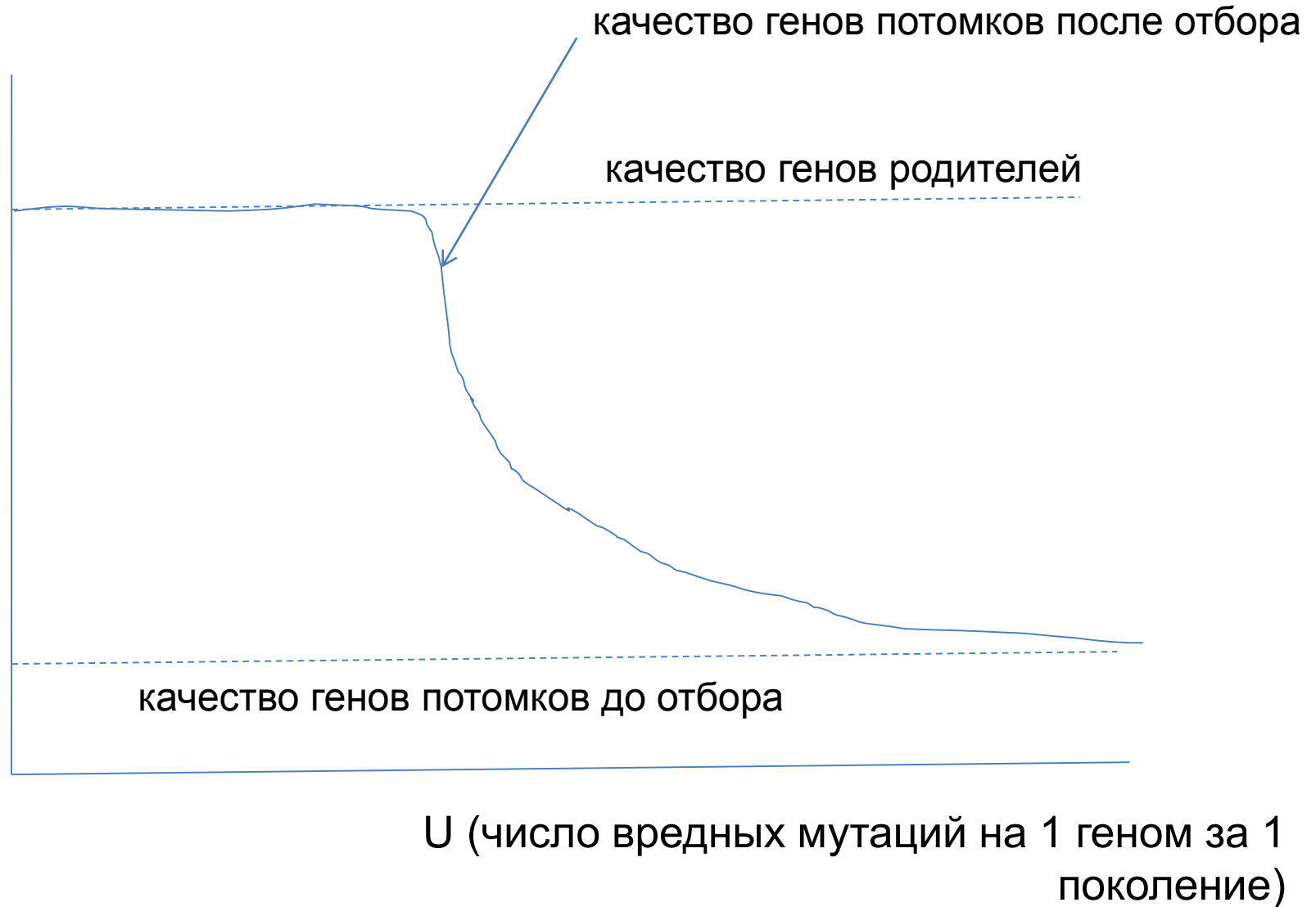
Figure 12-1 Replication fidelity and evolution: (A) The Darwin-Eigen cycle; (B) Evolution at the edge of the Eigen cliff.



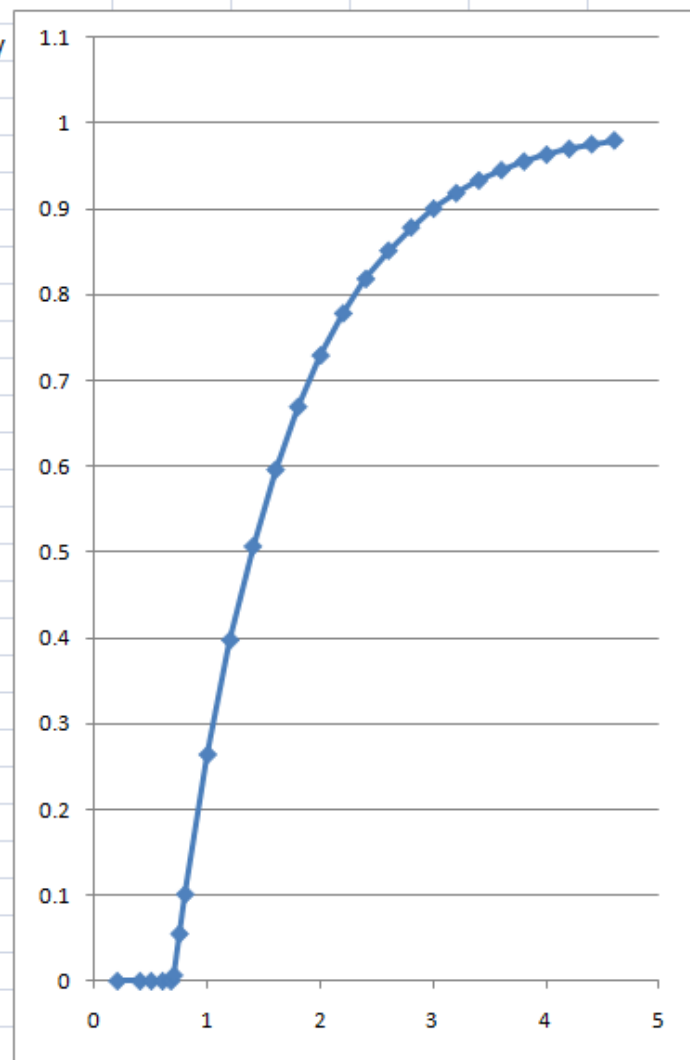
Чтобы не допустить вырождения (накопления вредных мутаций), отбор должен в каждом поколении удалять из генофонда столько же вредных мутаций, сколько их прибавляется из-за мутагенеза. Например, при $U=2$ нужно отбраковывать $>85\%$ особей в каждом поколении!

Для одноклеточных, размножающихся бинарным делением, $U > 0.6$ уже непозволительно высокий темп мутагенеза.

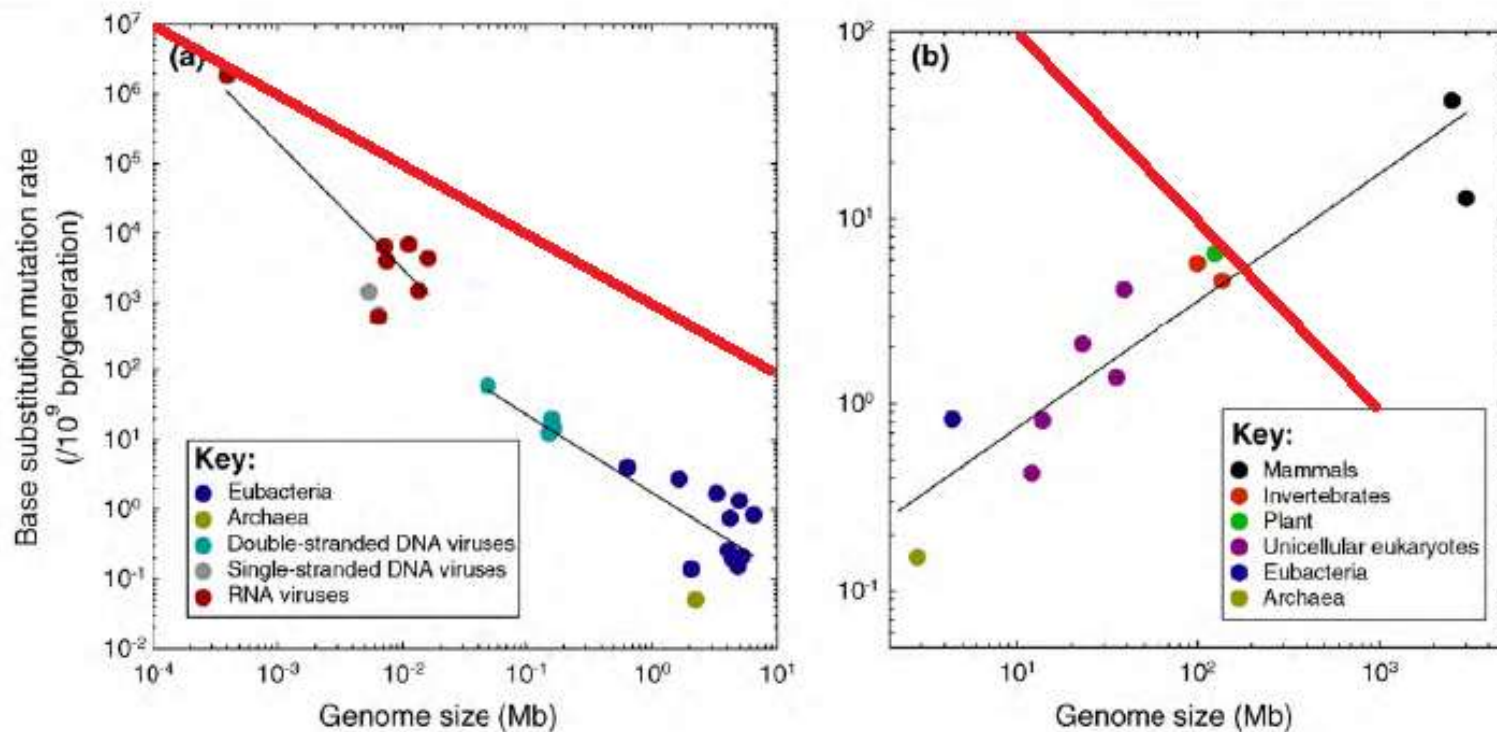
По мере роста U , отбор (при фиксированных параметрах отбора) до какого-то момента справляется с отбраковкой, а потом происходит резкий обвал (порог Эйгена).



U	Доля потомства без мутаций e^{-U}	Доля мутантов до отбора	Доля мутантов после отбора если отбор убирает худшую половину
0.2	0.818747731	0.181252269	0
0.4	0.670347847	0.329652153	0
0.5	0.606562104	0.393437896	0
0.6	0.548845779	0.451154221	0
0.675	0.509192056	0.490807944	0
0.7	0.496621347	0.503378653	0.006757306
0.75	0.472403287	0.527596713	0.055193426
0.8	0.449366236	0.550633764	0.101267527
1	0.367917586	0.632082414	0.264164827
1.2	0.301231689	0.698768311	0.397536622
1.4	0.246632762	0.753367238	0.506734476
1.6	0.201930014	0.798069986	0.596139971
1.8	0.165329741	0.834670259	0.669340518
2	0.13536335	0.86463665	0.729273299
2.2	0.110828436	0.889171564	0.778343128
2.4	0.090740531	0.909259469	0.818518939
2.6	0.074293604	0.925706396	0.851412793
2.8	0.060827719	0.939172281	0.878344561
3	0.049802557	0.950197443	0.900394886
3.2	0.040775731	0.959224269	0.918448539
3.4	0.033385037	0.966614963	0.933229926
3.6	0.027333923	0.972666077	0.945332153
3.8	0.022379588	0.977620412	0.955240825
4	0.018323237	0.981676763	0.963353527
4.2	0.015002108	0.984997892	0.969995783
4.4	0.012282942	0.987717058	0.975434116
4.6	0.010056631	0.989943369	0.979886738



Скорость мутирования у разных организмов



Красная линия соответствует рубежу 1 мутация на геном за поколение.

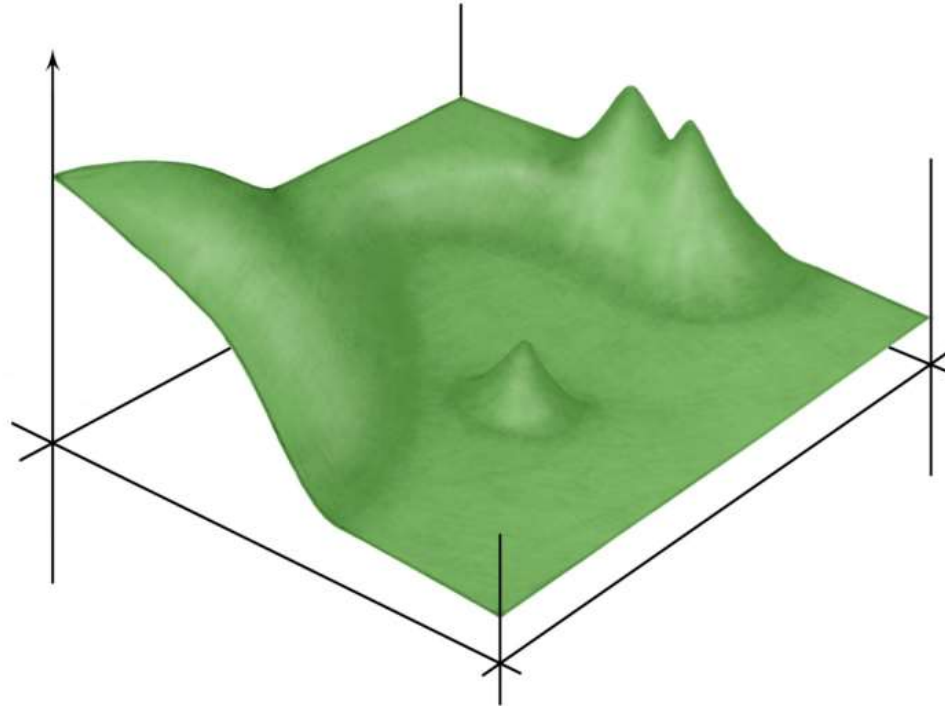
TRENDS in Genetics

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

Чего мы не учли в компьютерной модели эволюции фраз?

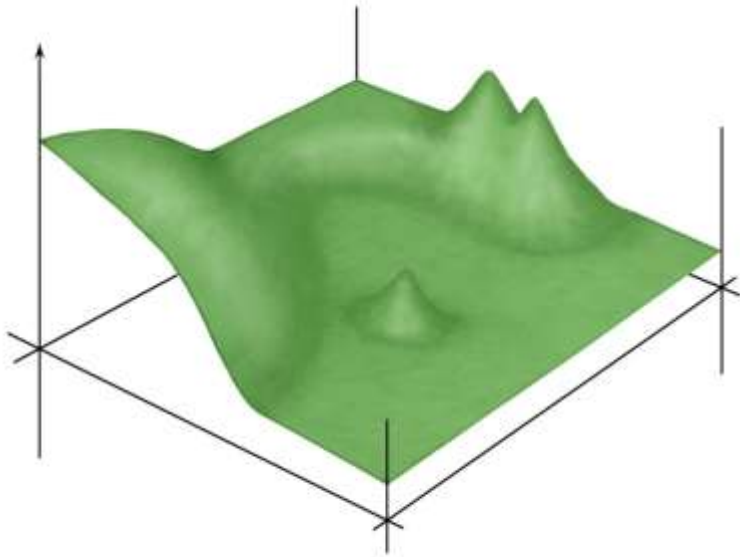
- В модели предполагалось, что поиск всегда начинается из такой области «белковой вселенной», в которой уже чувствуется «притяжение» данного оптимума приспособленности (т.е. функция, для выполнения которой лучше всего подходит данная «идеальная» последовательность, должна хоть чуть-чуть выполняться всеми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

Адаптивный ландшафт (= ландшафт приспособленности, fitness landscape)

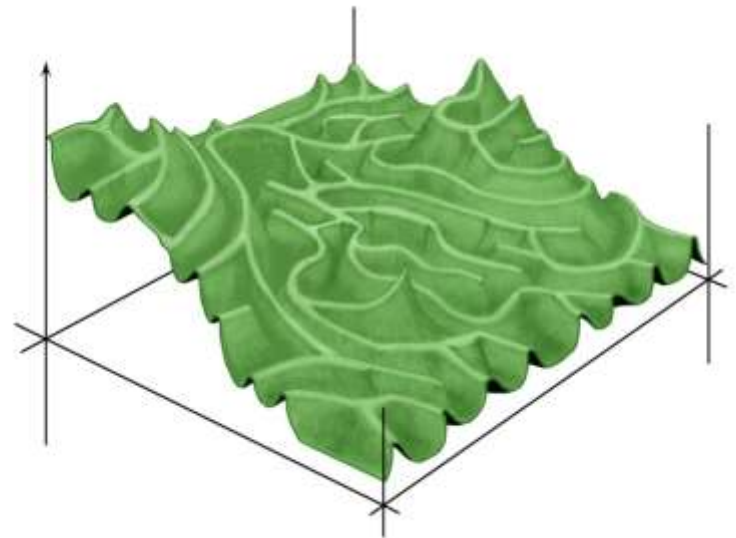


- Два горизонтальных измерения символизируют многомерное пространство последовательностей.
- Вертикальное измерение – приспособленность.
- Естественный отбор может двигать эволюционирующую последовательность только вверх.
- «Ловушки локальных оптимумов»
- Кроме отбора, есть еще дрейф – тот самый «случайный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

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



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

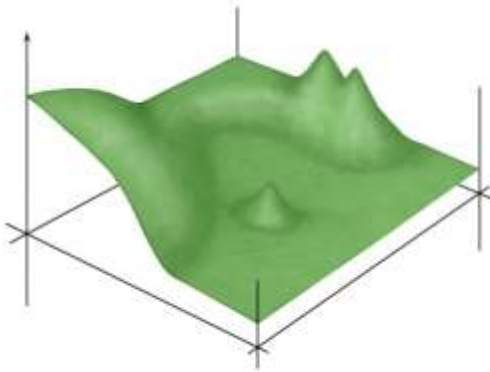


При сильном эпистазе мутации, закрепившиеся ранее, влияют на полезность последующих. В этом случае ландшафт – труднопроходимый, а пути эволюции в значительной мере предопределены.



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

Пример трудно проходимого ландшафта приспособленности (эпистаз «канализирует» эволюцию)



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

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

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

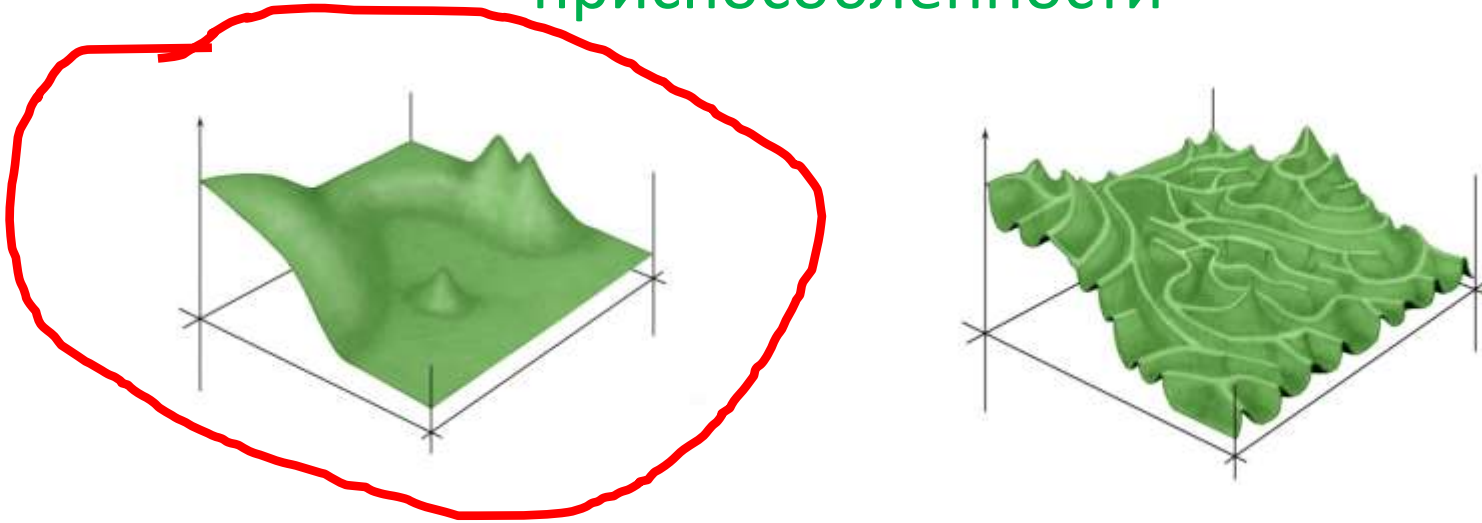
Напр., одна мутация снижает устойчивость (гидролиз цефотаксима медленнее), но повышает стабильность фермента. Другая ускоряет гидролиз, но снижает стабильность. Двойной мутант – резко повышенная устойчивость. Первая мутация может быть зафиксирована лишь после второй.

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

Если это общее правило, то молекулярной эволюции д.б. свойственна высокая повторяемость

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

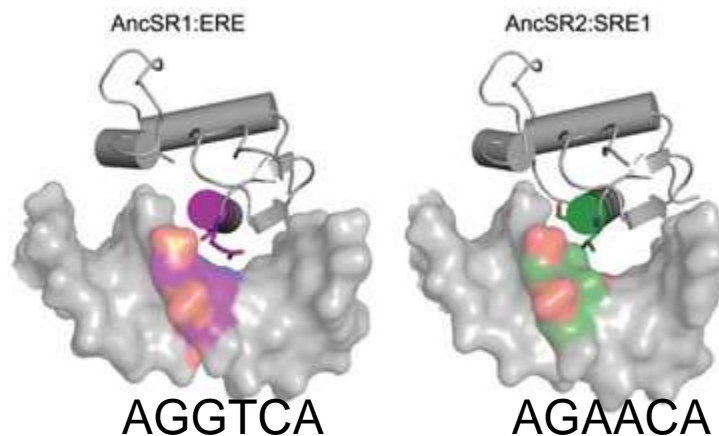
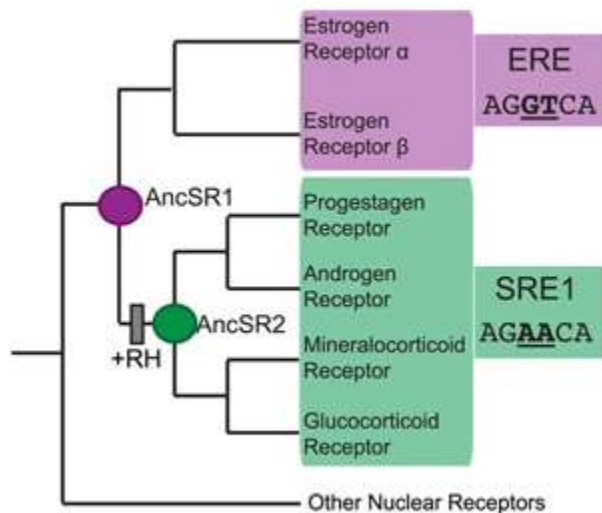
Пример легко проходимого ландшафта приспособленности



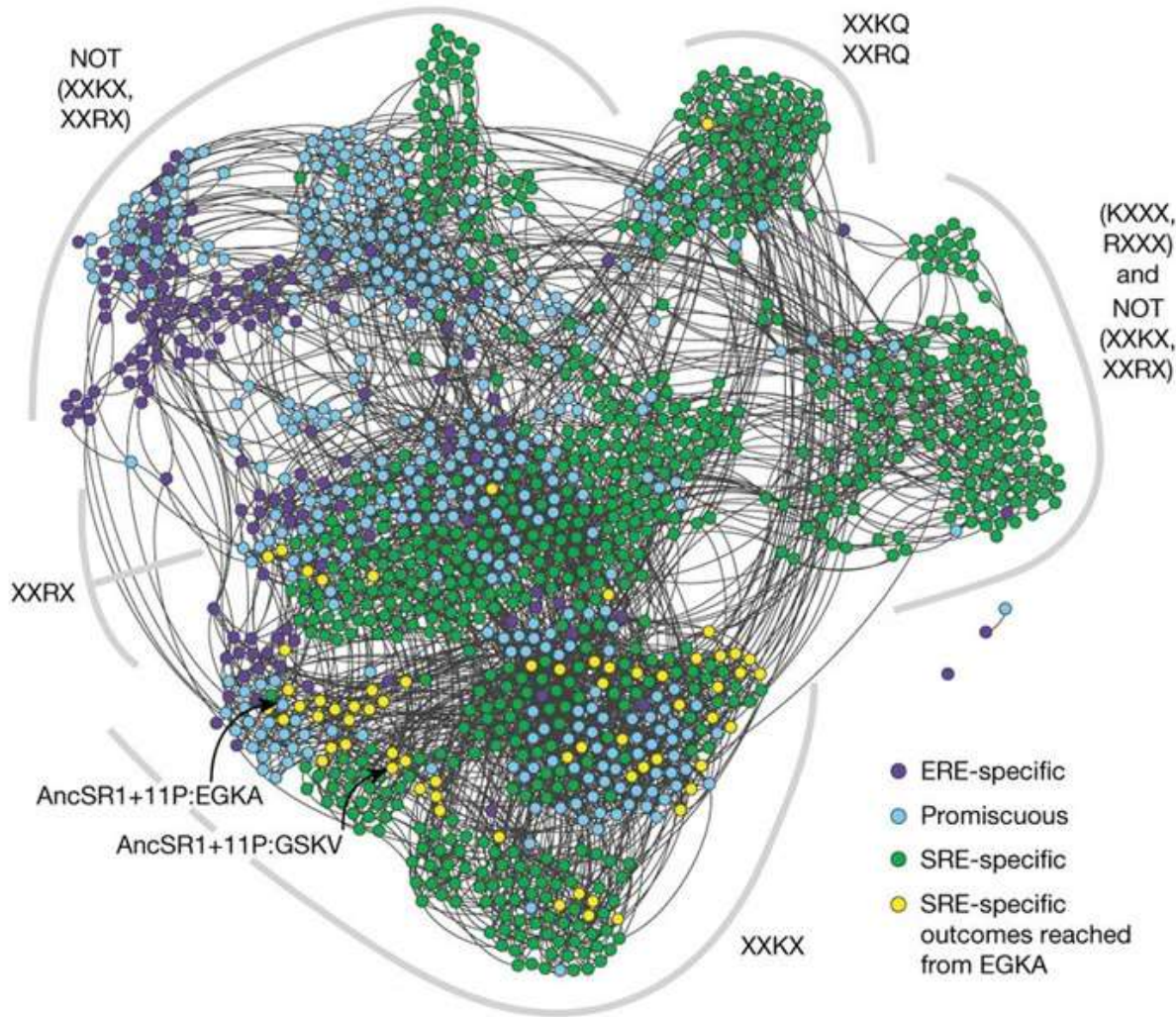
Изучили альтернативные пути, которыми могла пойти эволюция стероидных рецепторов позвоночных. Ключевое событие: дупликация исходного белка, распознающего последовательность AGGTCA (ERE, oestrogen response element).

Одна копия сохранила прежнюю функцию, а другая, приобретя 14 мутаций, стала связываться с последовательностью AGAACA (SRE, steroid response element).

Синтезировали 160000 альтернативных белков (все варианты четырех ключевых ак ДНК-связывающего участка) и проверили их функциональность. Показали, что эволюция могла прийти к данному результату (новой функции) сотнями разных путей (обширные, легкопроходимые плато на ландшафте приспособленности).



- Эволюция стероидных рецепторов позвоночных.
- У базальных позвоночных в начале фанерозоя был белок AncSR1, который связывался с AGGTCA (ERE, oestrogen response element).
- Белок дублировался, одна из копий сохранила прежнюю специфичность (и дала начало эстрогеновым рецепторам совр. позвоночных), а другая, AncSR2, приобрела 14 мутаций (в т.ч. 3 ключевые мутации в ДНК-связывающем участке), после чего стала связываться с AGAACA (SRE, steroid response element).
- Белок AncSR2 дал начало прогестагеновым, андрогеновым и кортикостероидным (минералокортикоидным и глюкокортикоидным) рецепторам.

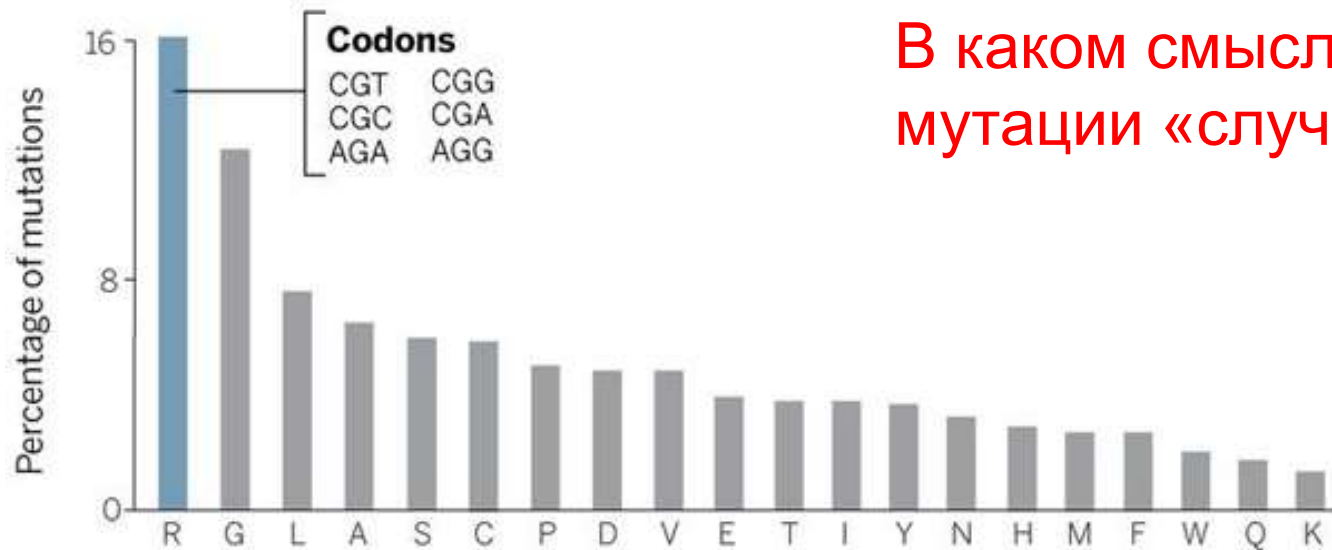


Перебрали все 160000 (!) комбинаций 4х ключевых ак в ДНК-связывающем участке.

Нашли:
828 SRE-специфичных,
378 «неразборчивых»,
144 ERE-специфичных комбинаций).

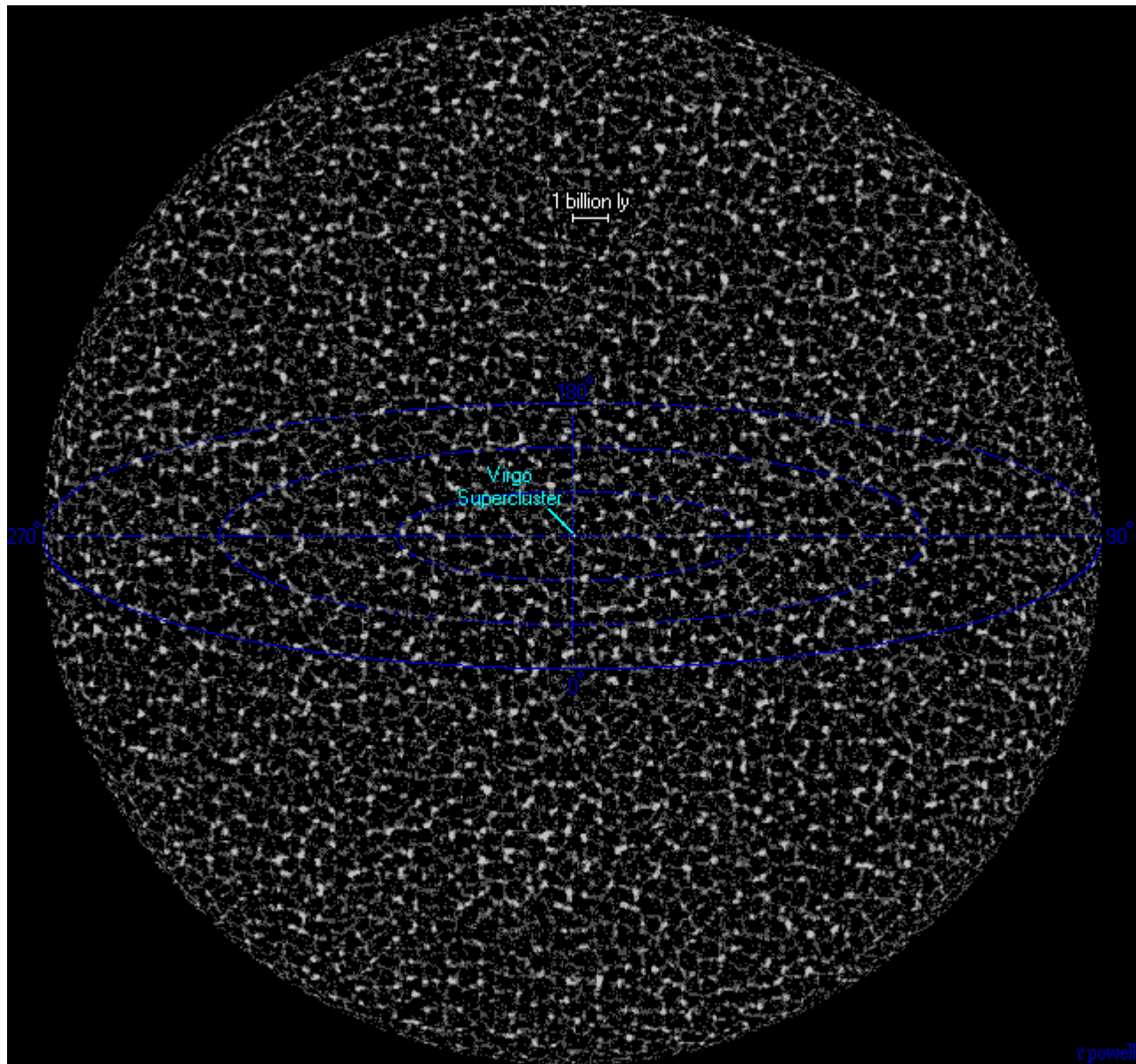
Почти все функциональные варианты связаны в единую сеть, по кот. можно свободно «гулять» одиночными мутационными шагами (нуклеотидными заменами)

Эволюционные возможности предкового стероидного рецептора после приобретения 11 «разрешающих» мутаций (AncSR1+11P). Рисунок представляет собой карту разрешенных эволюционных маршрутов в пространстве последовательностей ДНК-связывающего участка белка. Синими точками показаны ERE-специфичные варианты белка, голубыми — «неразборчивые», зелеными — SRE-специфичные, желтыми — SRE-специфичные, до которых можно добраться от «исторической» исходной точки маршрута (последовательности EGKA) не более чем за три мутационных шага.



В каком смысле мутации «случайны»?

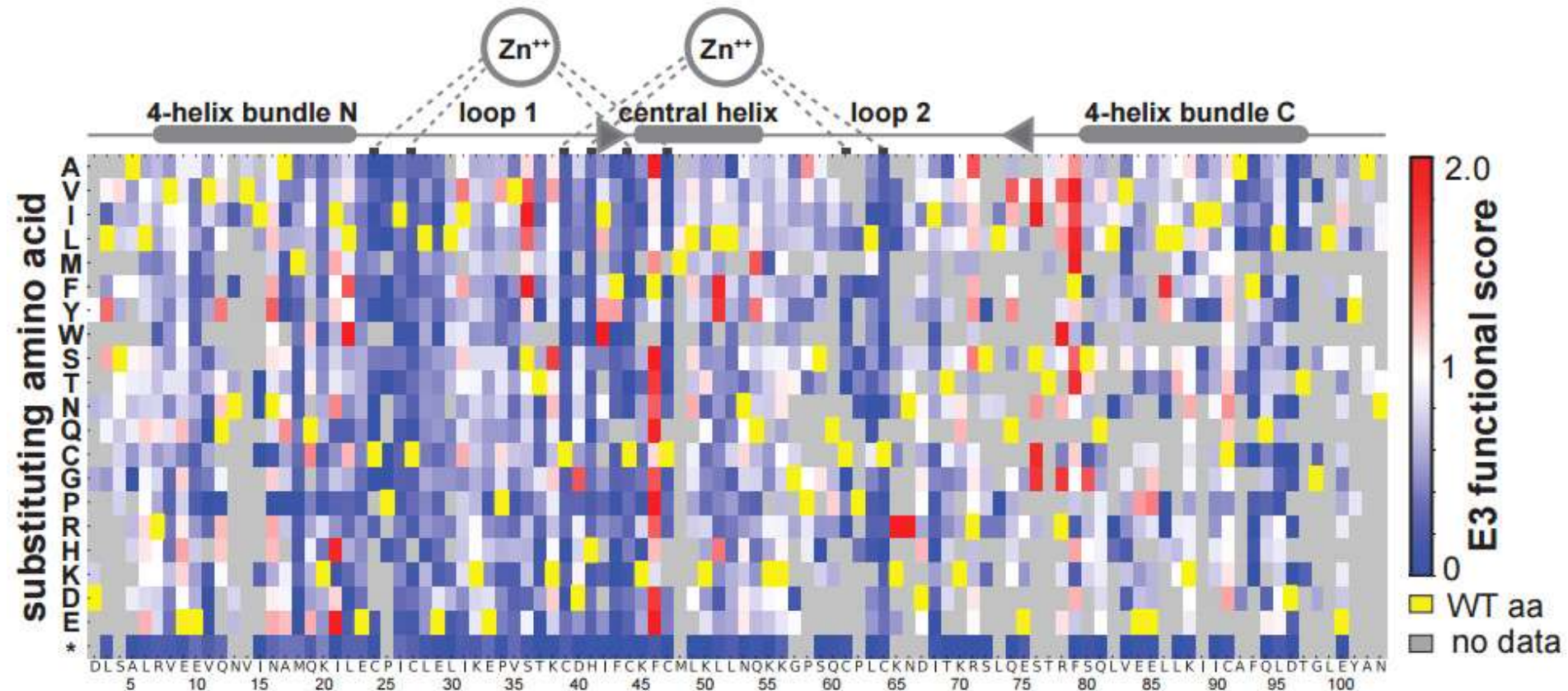
Нуклеотид					
1-й	2-й				3-й
	У	Ц	А	Г	
У	УУУ } Фенилаланин УУЦ } УУА } Лейцин УУГ }	УЦУ } УЦЦ } Серин УЦА } УЦГ }	УАУ } Тирозин УАЦ } УАА } стоп-кодона УАГ }	УГУ } Цистеин УГЦ } УГА } стоп-кодон УГГ } Триптофан	У Ц А Г
Ц	ЦУУ } ЦУЦ } Лейцин ЦУА } ЦУГ }	ЦЦУ } ЦЦЦ } Пролин ЦЦА } ЦЦГ }	ЦАУ } Гистидин ЦАЦ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



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

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

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



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

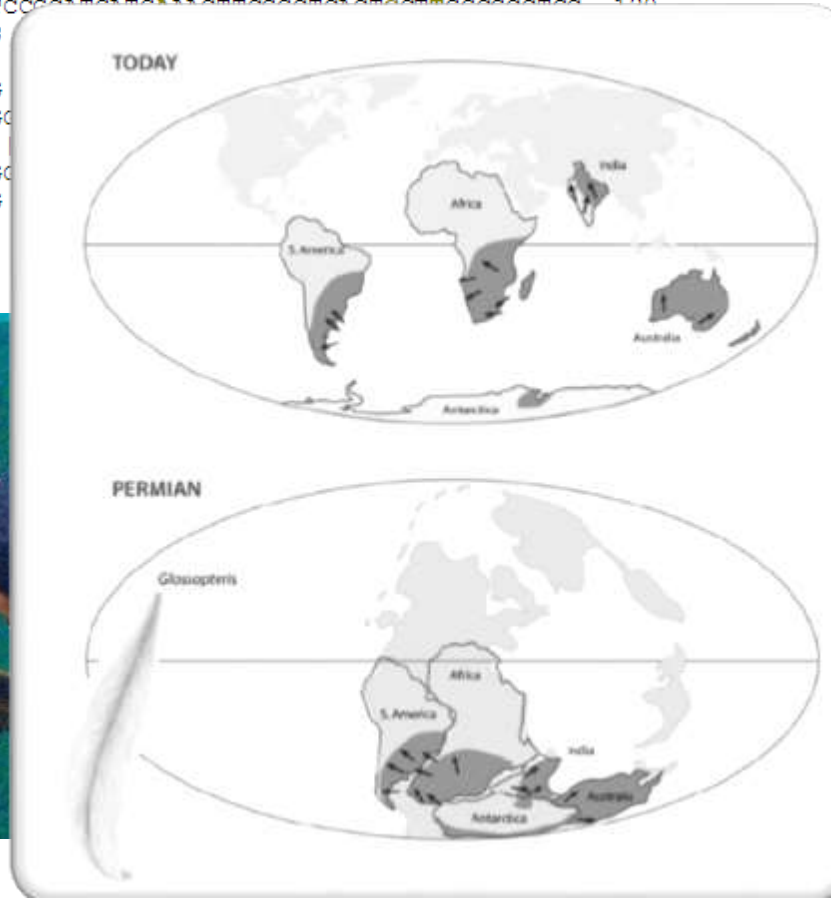
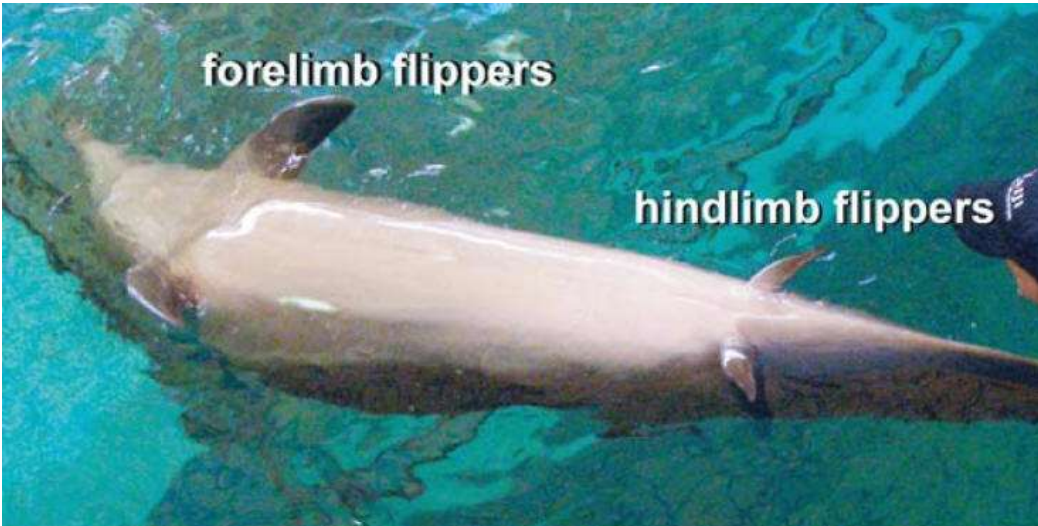
Итак:

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

Доказательства эволюции



Аминокислоты	M T P T R K I N P L M K L I N H S F I D		
Нуклеотиды	ATGACSSCGACACGCAAAATTAACSSCASTAATAAAAATTAATTAATCACTCATTATCGAC	60	шимпанзе
	ATGACSSCAATACGCAAAACTAAACSSCSTAATAAAAATTAATTAACCACTCATTATCGAC	60	человек
	M T P M R K T N P L M K L I N H S F I D		
	L P T P S N I S A W W N F G S L L G A C		
	STCCSSACSSCATCCAACATTCGCGATGATGGAACSTCGGCTCACTTCTCGGGCCTGC	120	
	STCCSSACSSCATCCAACATCTCCSSACSSCATCCAACATTCGCGATGATGGAACSTCGGCTCACTTCTCGGGCCTGC	180	
	L P T P S N I S		
	L I L Q I T T G		
	СТААТССТТCAAATTACCACAGC		
	СТGATCCTCCAATCACCACAGC		
	L I L Q I T T G		



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



[Главная](#) [Теория](#) [Библиотека](#) [Базы данных](#) [Галерея](#) [Научные новости](#) [Образование](#) [Форум](#) [Поиск](#)

Доказательства эволюции

Под редакцией А.В.Маркова

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

СОДЕРЖАНИЕ

Вводная часть:

1. [Вступительное слово](#)
2. [Чем гипотезы и теории отличаются от доказанных фактов](#)
3. [Общие замечания](#)
4. [Появление новых полезных свойств в результате мутаций](#)
5. [Изменения видов при одомашнивании \(от искусственного отбора к естественному\)](#)



Группы доказательств:



1. [Наблюдаемая эволюция](#)
2. [Эволюционное дерево](#)
3. [Палеонтологические доказательства](#)
4. [Морфологические доказательства](#)
5. [Эмбриологические доказательства](#)

Нейтральная теория молекулярной эволюции. Дрейф генов.

- Важнейшее дополнение к классическим представлениям об эволюции
- 1968, Мотоо Кимура (1924 – 1994)
- Значительная часть мутаций – нейтральные, то есть не полезные и не вредные. Отбор на них не действует.



Нейтральные мутации

Дрейф генов

Нейтральные мутации – не влияют на приспособленность.

Приспособленность (ω) \approx эффективность размножения.

Для наглядности можно использовать воображаемую упрощенную ситуацию, где приспособленность полностью сводится к плодовитости.

Допустим, организмы гаплоидные. Носители аллеля a_1 оставляют в среднем по 5 жизнеспособных потомков, а носители аллеля a_2 (другого варианта того же гена a) оставляют в среднем 4 **столь же** жизнеспособных потомков.

Можно принять приспособленность a_1 за единицу ($\omega_{1,rel}=1$), и тогда приспособленность a_2 равна $4/5 = 0.8$ ($\omega_{2,rel} = 0.8$).

То же самое можно сказать так: a_1 по сравнению с a_2 дает 25-процентное преимущество, повышает приспособленность на 25%, селективное преимущество (selective advantage) аллеля a_1 равно 0.25 ($s=0.25$).

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

Генетический дрейф: демонстрация

The image shows a software window titled "form1 : форма" with a blue border. The interface is divided into two main sections. On the left, there are control elements: a "Population size:" label with a text box containing "20"; "Reproduction rate 1 (max number of offspring):" with a text box containing "4"; "Reproduction rate 2 (max number of offspring):" with a text box containing "4"; a large "RUN NEXT GENERATION" button; a "Clear population" button; a "Clear screen" button; and a checkbox labeled "Display frequencies only" which is currently unchecked. On the right, a "Population history:" label is positioned above a large text area. This area contains 14 lines of text, each representing a generation. The first 13 lines consist of 11 '1's followed by 9 '2's. The 14th line consists of 11 '1's followed by 9 '1's, indicating a fixation of the '1' allele. A vertical scrollbar is visible on the right side of the text area.

form1 : форма

Population size: 20

Reproduction rate 1 (max number of offspring): 4

Reproduction rate 2 (max number of offspring): 4

RUN NEXT GENERATION

Clear population

Clear screen

Display frequencies only

Population history:

```
11111111112222222222
11111111112222222222
11111111112222222222
11111111112222222222
11111111112222222222
11111111112222222222
11111111112222222222
11111222222222222222
11111111222222222222
11111111111122222222
11111111111111112222
11111111111111111111
```

Population history:

Population size:

Reproduction rate 1 (max number of offspring):

Reproduction rate 2 (max number of offspring):

Display frequencies only

```
11111111112222222222
11111111111122222222
11111111111122222222
11111111112222222222
11111112222222222222
11111111112222222222
11111112222222222222
11222222222222222222
11222222222222222222
11112222222222222222
11112222222222222222
12222222222222222222
22222222222222222222
```


Выводы:

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

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

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

$$P_{fix} = q$$

- *а чему равна вероятность элиминации аллеля?*

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

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

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

Обозначим переменные

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

Вывод формулы – шаг 1

(для простоты рассмотрим гаплоидную популяцию)

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

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

Вывод формулы – шаг 2

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

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

$$2. M = N \cdot m$$

Вывод формулы – шаг 3

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

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

$$2. M = N \cdot m$$

$$3. P_{fix} = q$$

Вывод формулы – шаг 4

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

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

2. $M = N \cdot m$

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

Вывод формулы – шаг 6

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

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

2. $M = N \cdot m$

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

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

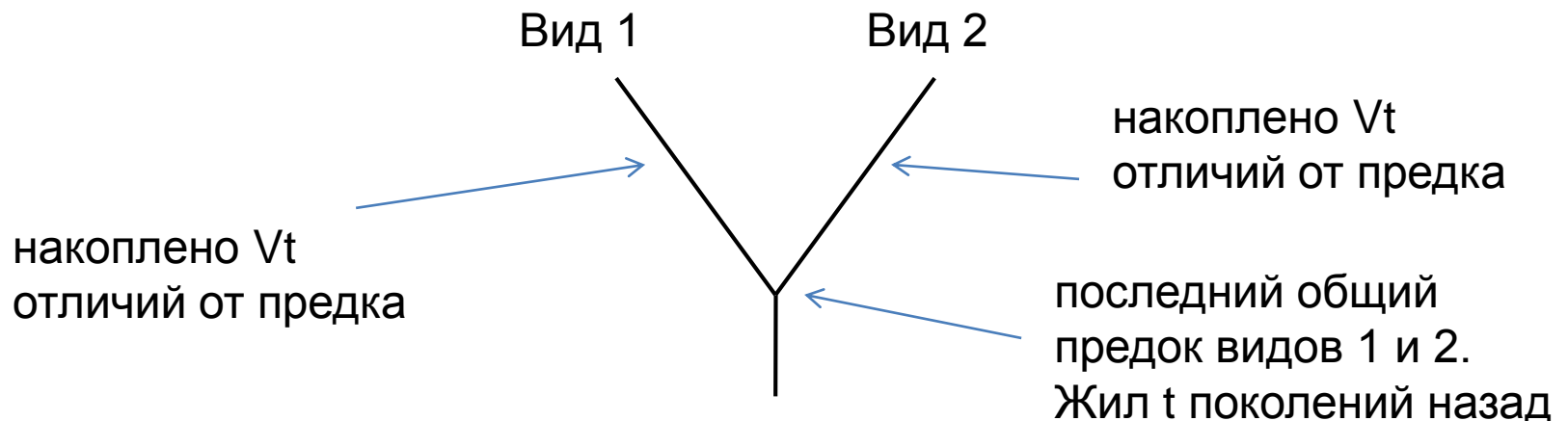
Вывод формулы – шаг 7

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

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

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЧАСЫ

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



1. Вероятность фиксации нейтрального аллеля равна его частоте

$$P_{fix} = q$$

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

$$V = m$$

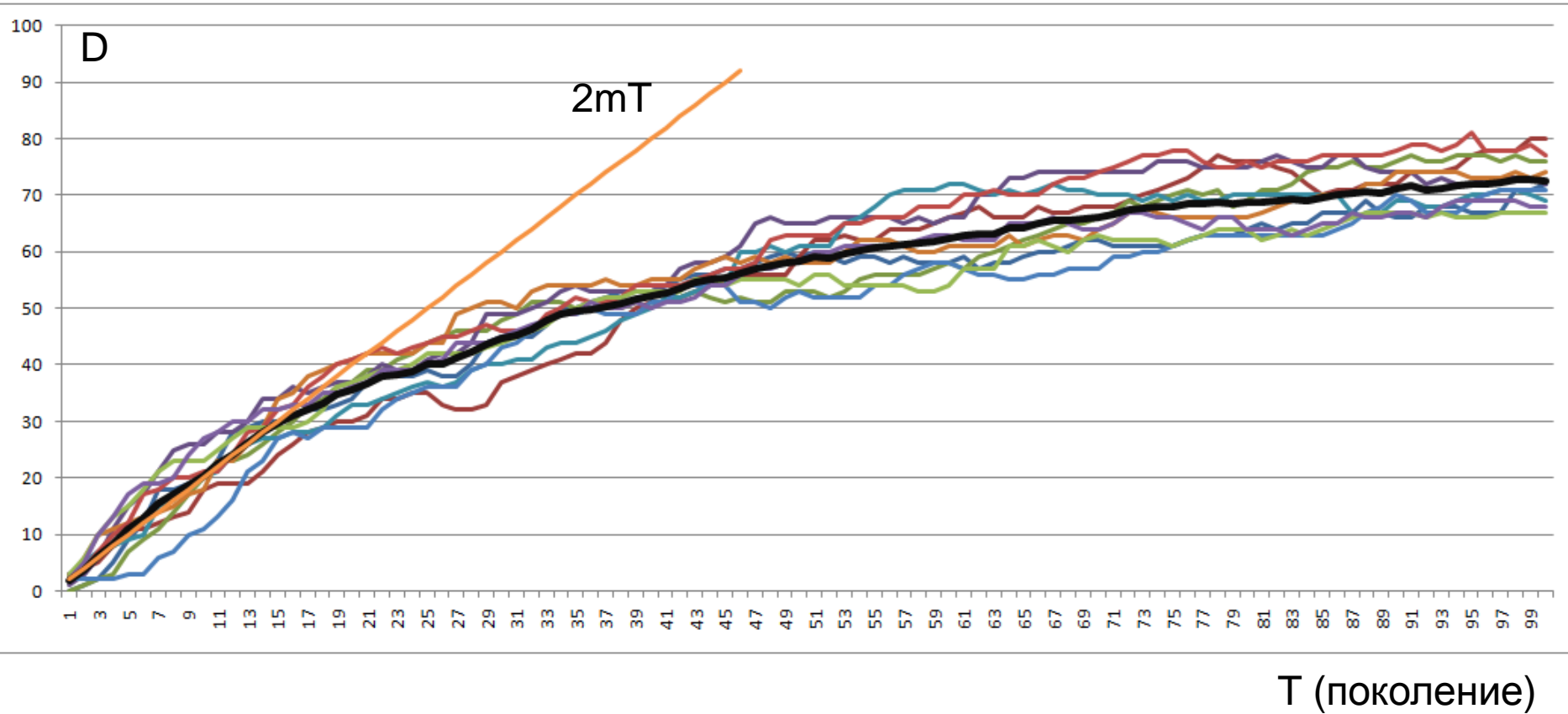
Молекулярные часы: время, прошедшее с момента разделения двух популяций, можно определить по количеству накопившихся нейтральных различий

$$D = 2V \cdot t = 2m \cdot t$$

Геном $G=100$ п.о., $m = 1$

Молекулярные часы начинают заметно отставать при D порядка $1/3 G$

В данном случае – примерно через 15-17 поколений.



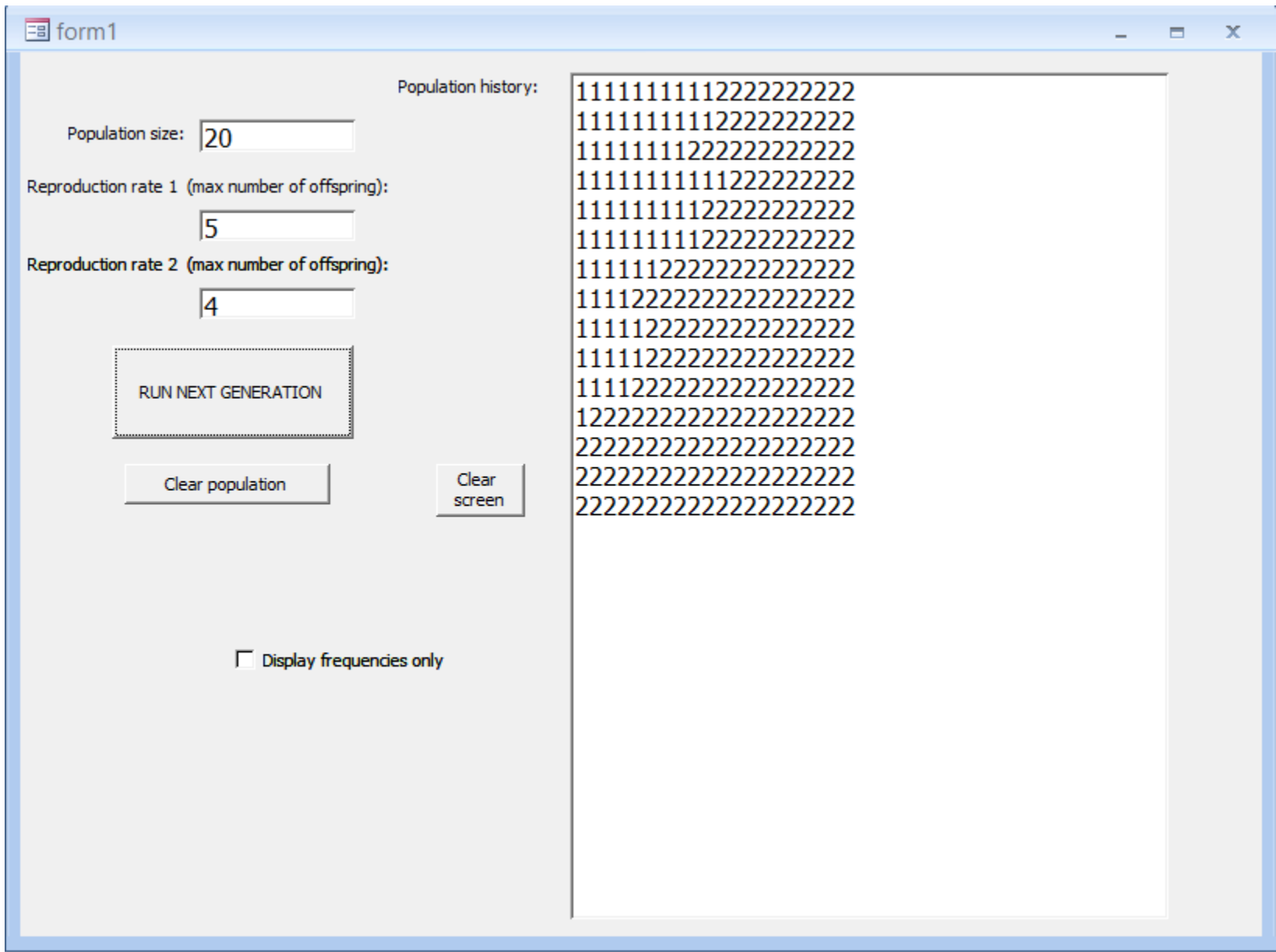
Аллельное замещение (конкурентное вытеснение «менее приспособленного» аллеля «более приспособленным»)

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

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

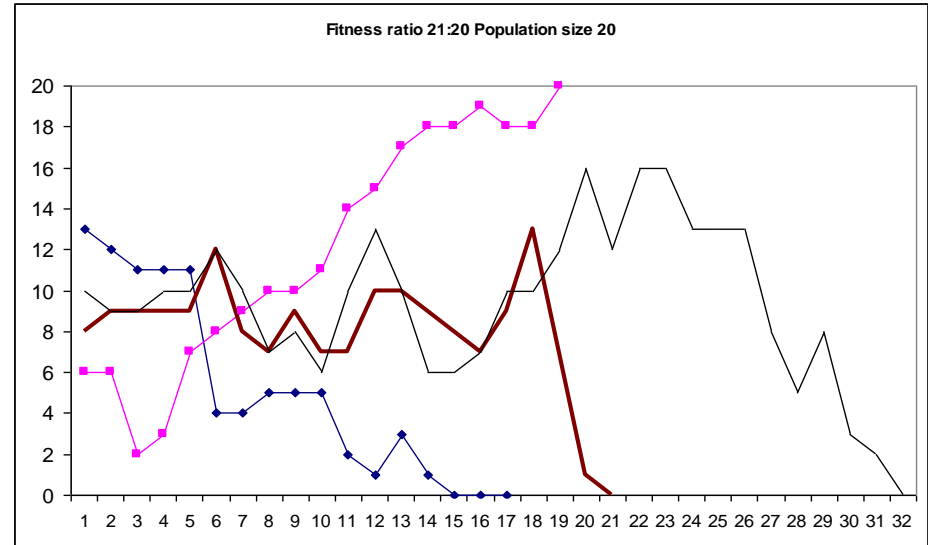
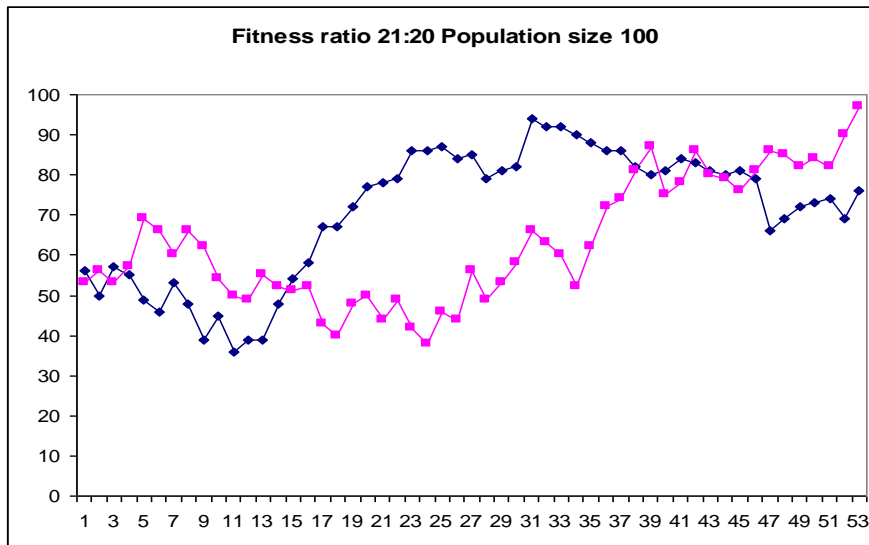
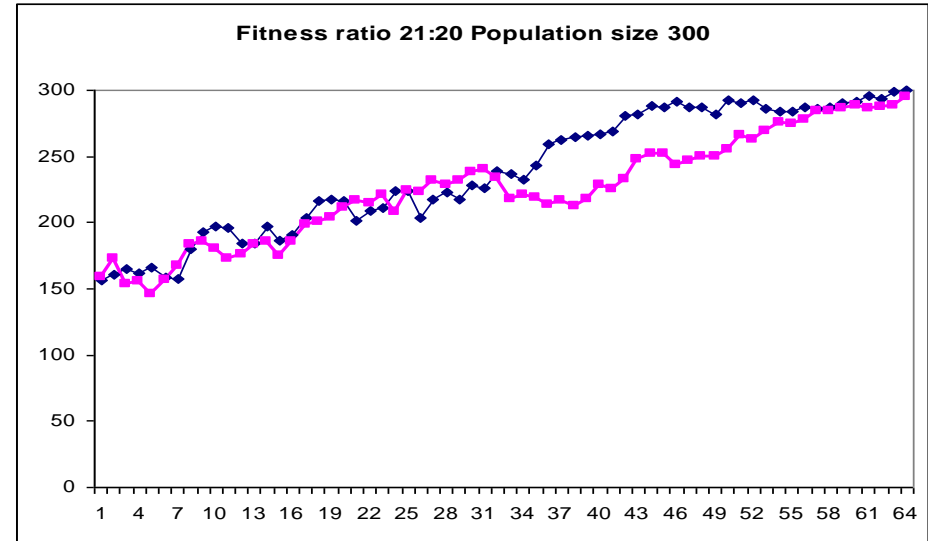
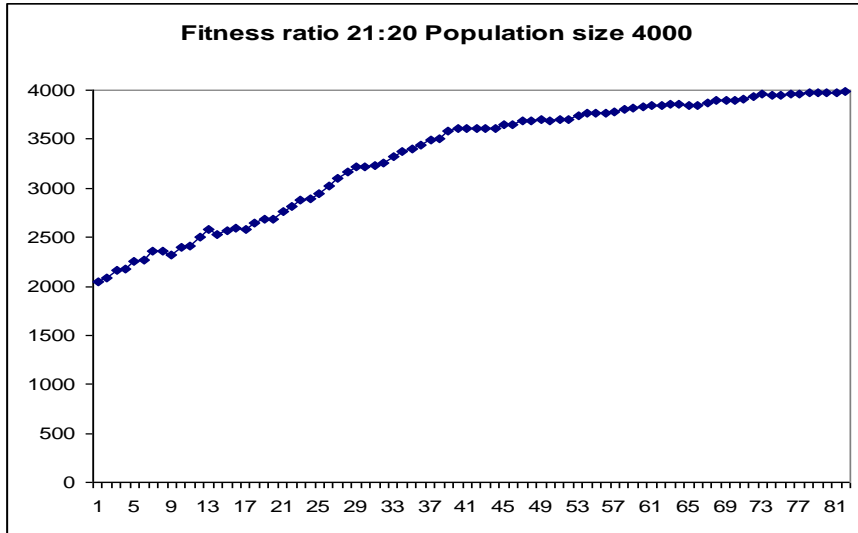
- Разумеется, не все мутации нейтральны. Бывают мутации полезные – они повышают приспособленность (ω), и бывают вредные – они снижают приспособленность.
- Как будут вести себя частоты аллелей в этом случае?
- Это зависит от численности популяции!

Если численность популяции достаточно низкая, то вредные мутации получают шанс зафиксироваться. Чем меньше популяция, тем чаще в ней будут фиксироваться вредные мутации (тем ниже эффективность отбора)

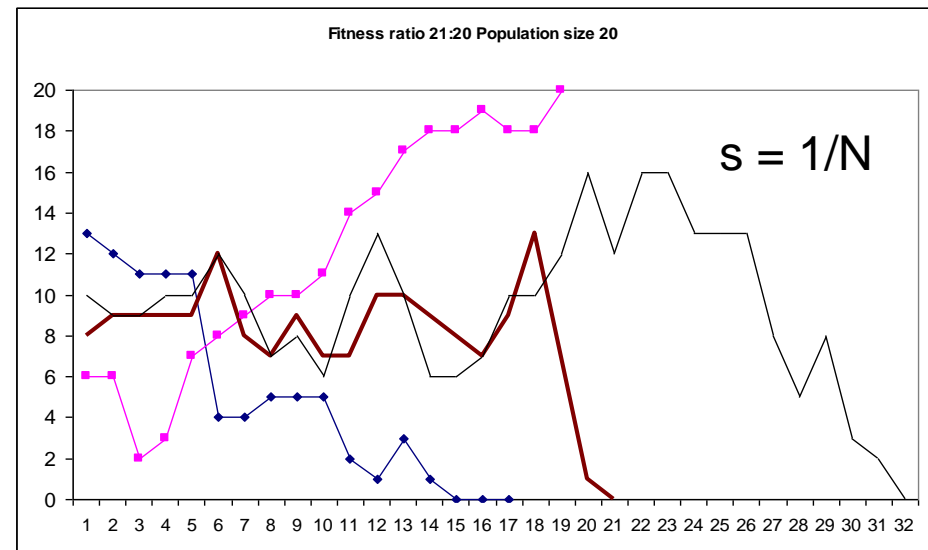
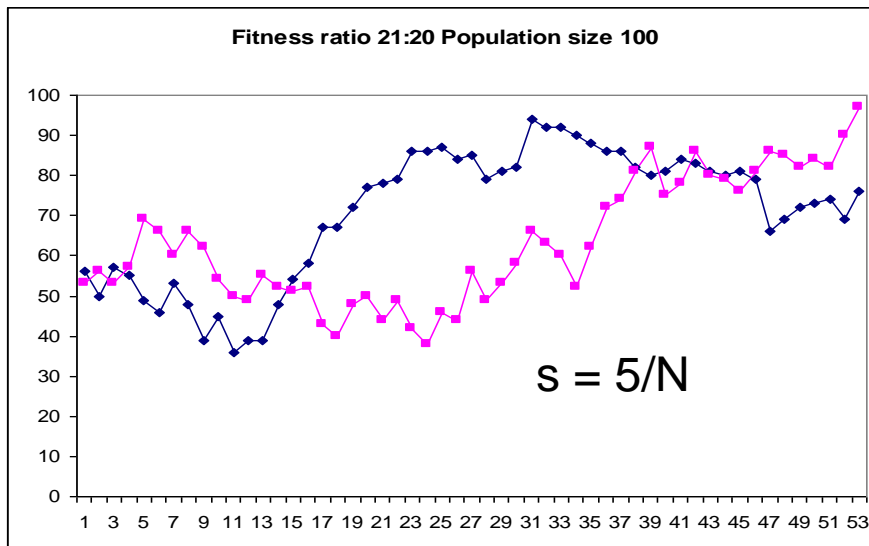
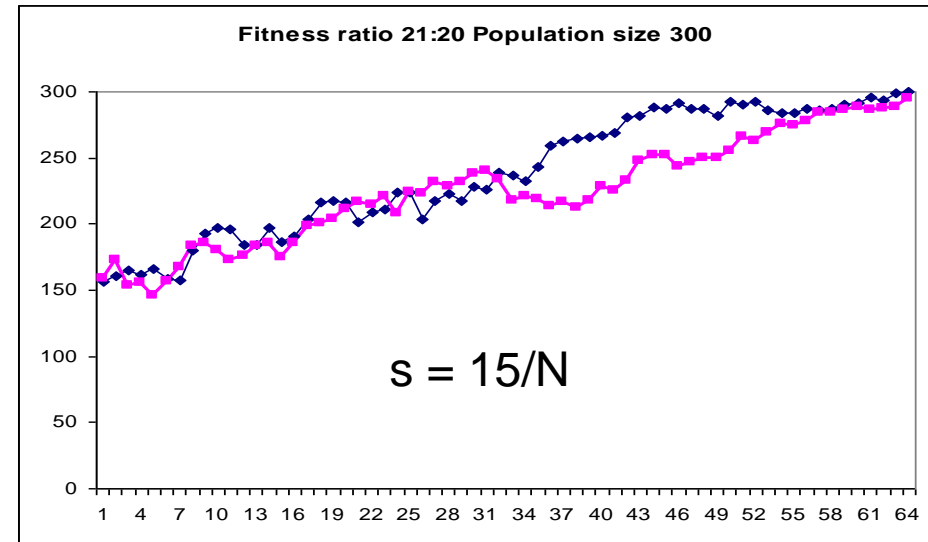
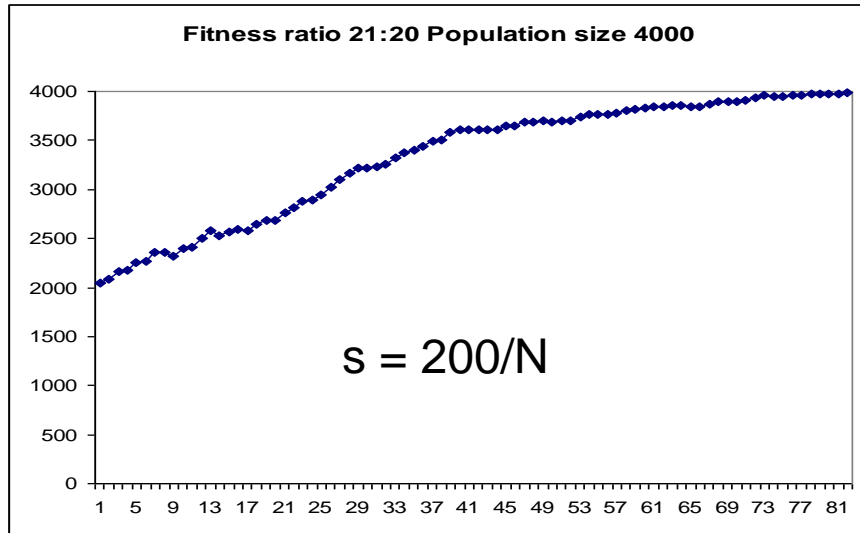


В данном случае аллель 1 имел более высокую приспособленность ($s=0.25$), но зафиксировался аллель 2. Дрейф оказался сильнее отбора

Динамика q в зависимости от N (при 5-процентном селективном преимуществе, $s=0.05$)

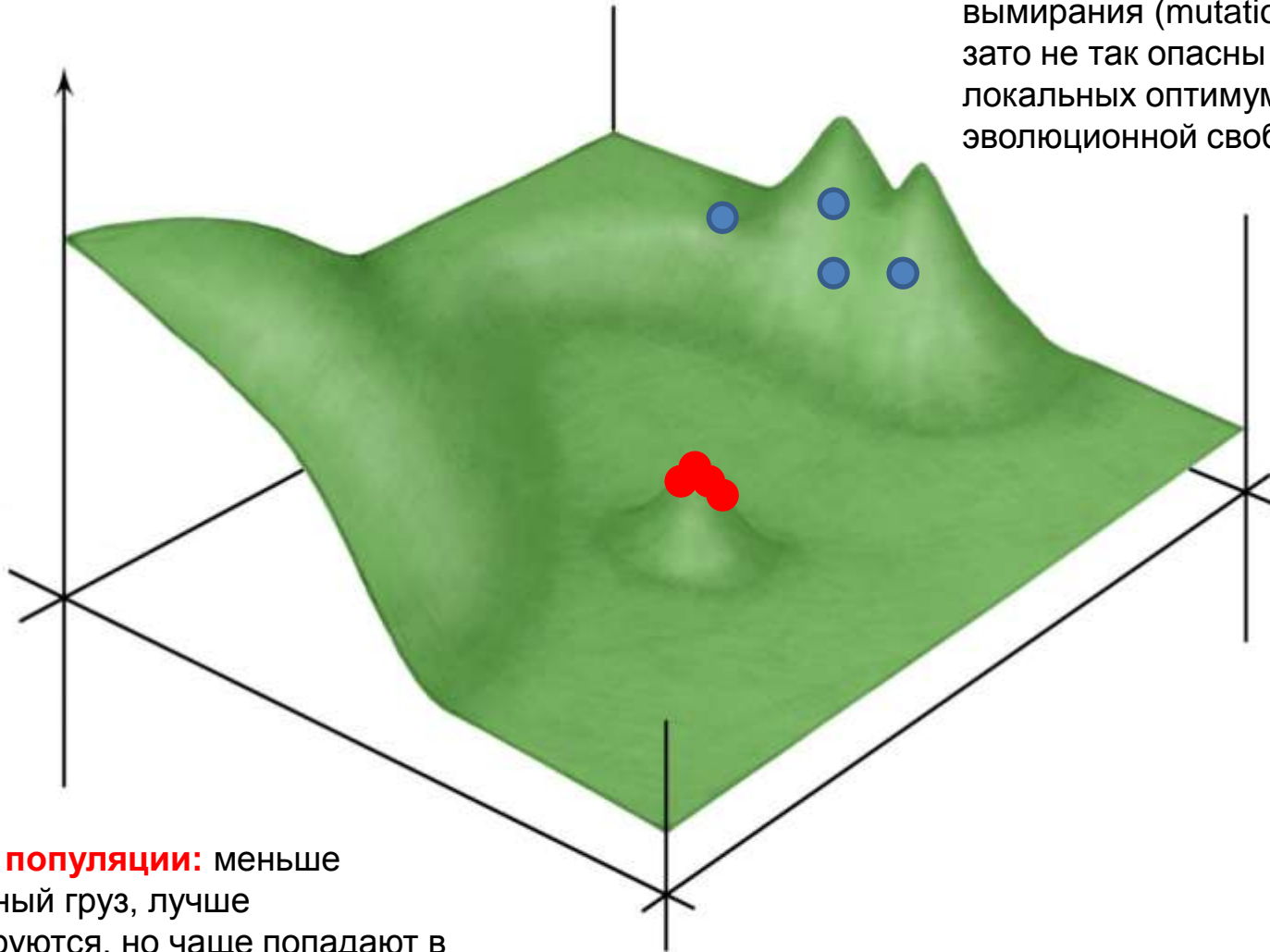


При $s \leq 0.5/N$ мутации ведут себя как нейтральные, при $s \leq 4/N$ – *почти* как нейтральные (Томото Ота (Ohta, 2002))



Влияние N на эффективность отбора

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

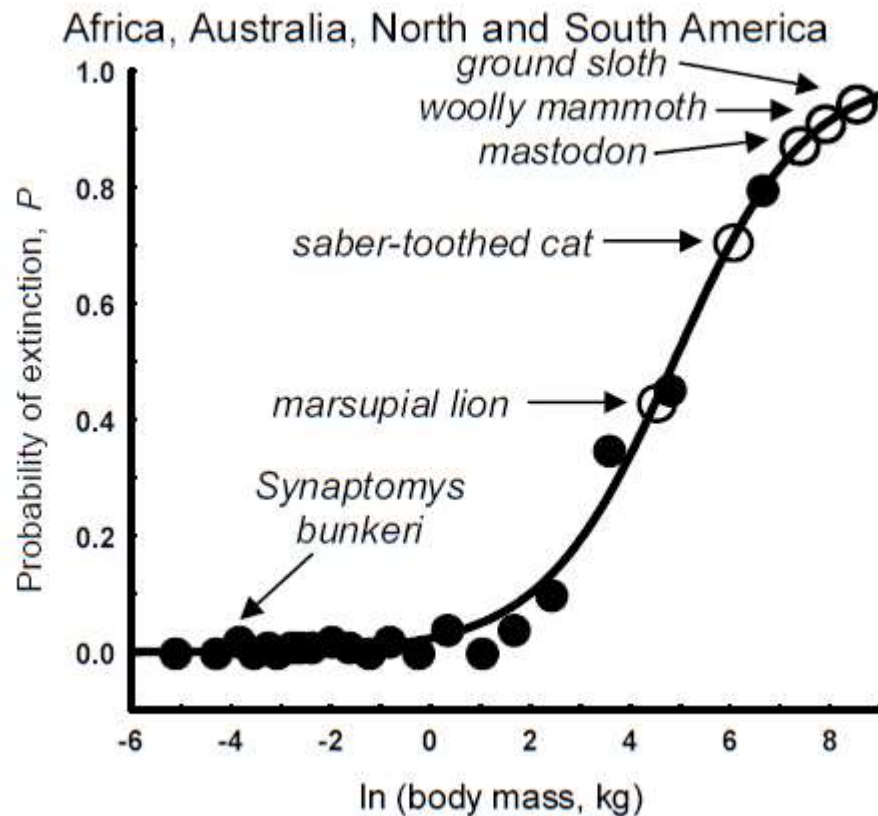


Маленькие популяции: больше мутационный груз, выше риск вымирания (mutational meltdown), зато не так опасны «ловушки локальных оптимумов», больше эволюционной свободы

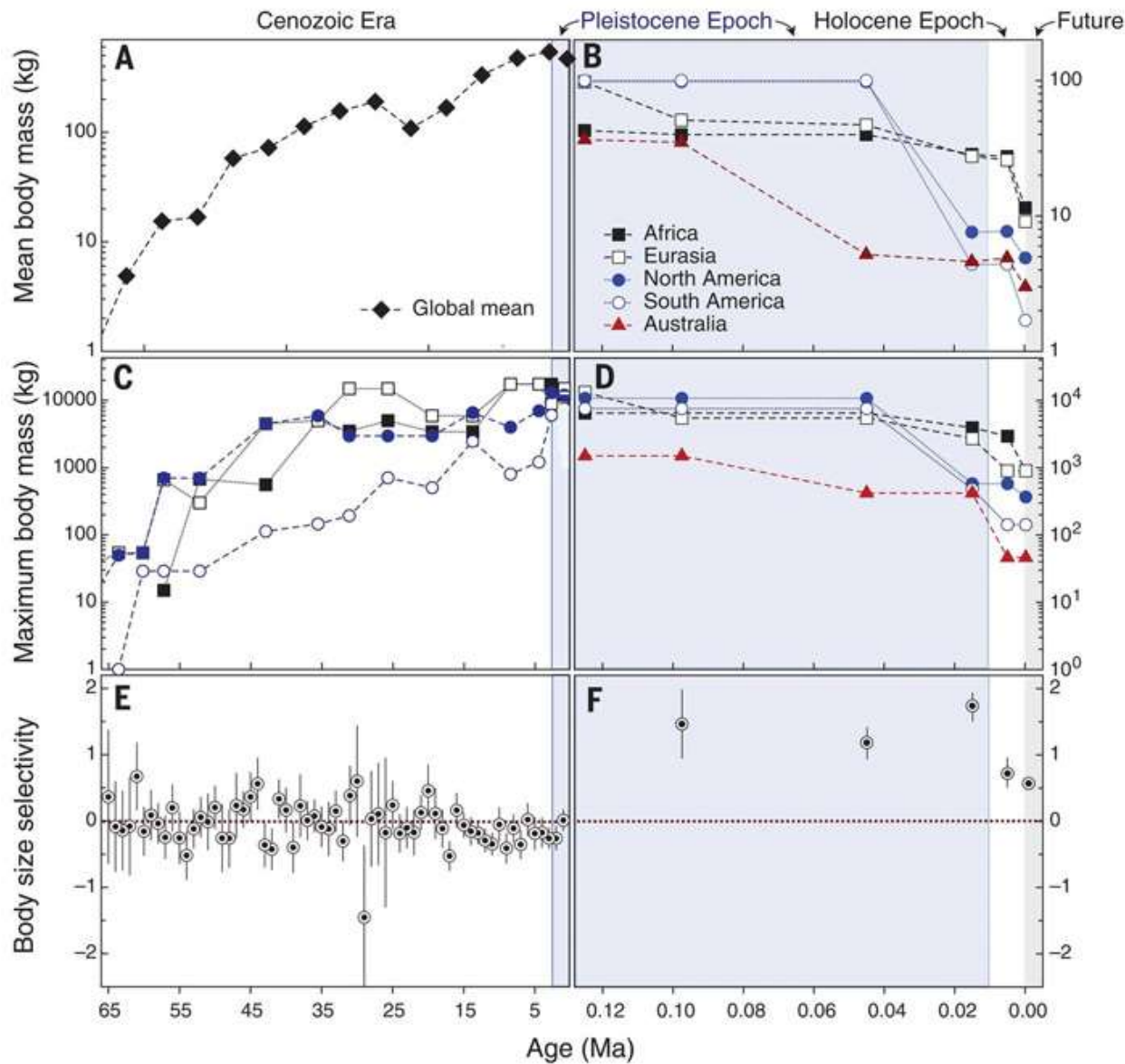
Большие популяции: меньше мутационный груз, лучше оптимизируются, но чаще попадают в «ловушки локальных оптимумов»

Возможно, этим объясняются
некоторые важные
эволюционные закономерности !

- Почему крупные животные вымирают в среднем чаще, чем мелкие?



Зависимость вероятности вымирания (P) от массы тела для млекопитающих позднего плейстоцена (учтено 2123 вида). Вымирали как мелкие, так и крупные виды, но вероятность вымирания крупных была гораздо выше (L.V.Polishchuk, 2010)



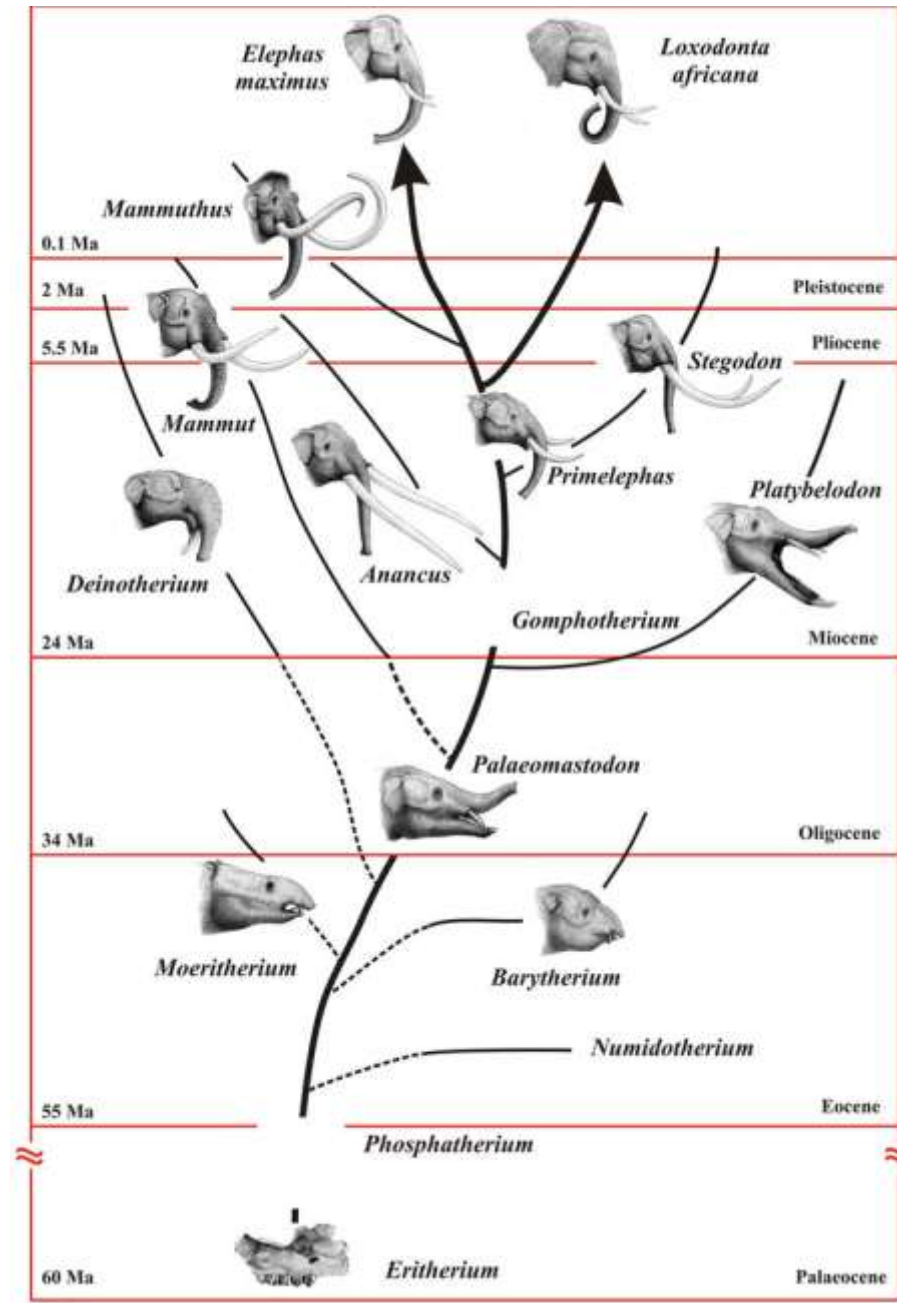
Впрочем, по-видимому, избирательное вымирание крупных животных – особенность позднего плейстоцена и связана с человеком.

В другие эпохи кайнозоя не было такой избирательности по размеру (мелкие и крупные вымирали примерно с одинаковой скоростью)

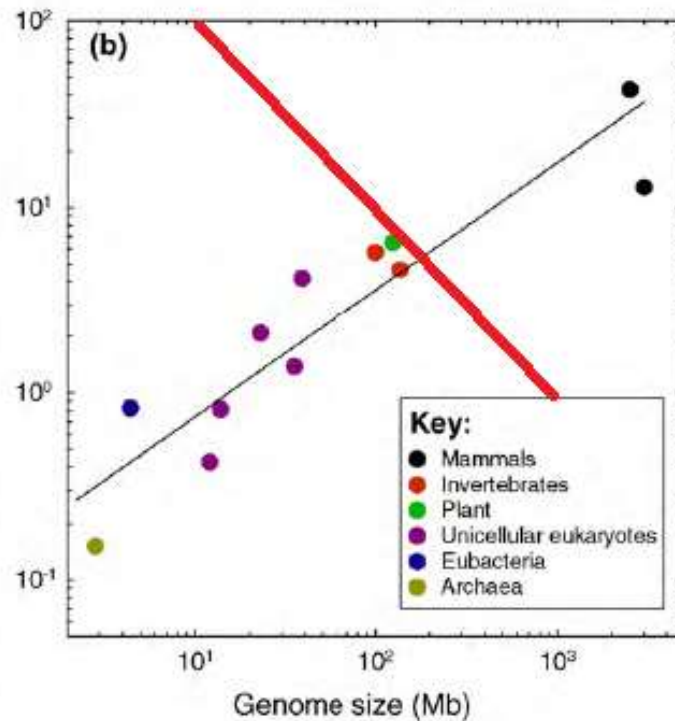
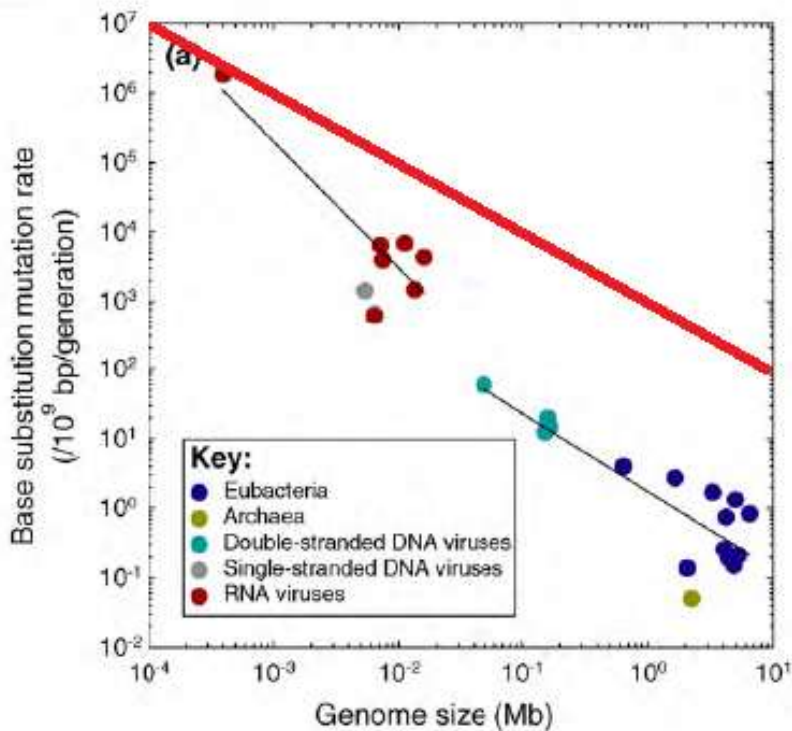
F. A. Smith et al., 2018. Body size downgrading of mammals over the late Quaternary // *Science*

Изменение размеров млекопитающих в кайнозое. Слева - весь кайнозой, справа — поздний плейстоцен и голоцен. А, В — средняя масса тела, С, D — максимальная масса тела, Е, F — избирательность вымирания по размеру (средний прирост натурального логарифма вероятности вымирания с увеличением массы тела в 10 раз)

- Почему темп (макро)эволюционных изменений не проявляет тенденции к снижению с замедлением смены поколений?



Скорость мутирования у разных организмов



Красная линия соответствует рубежу 1 мутация на геном за поколение.

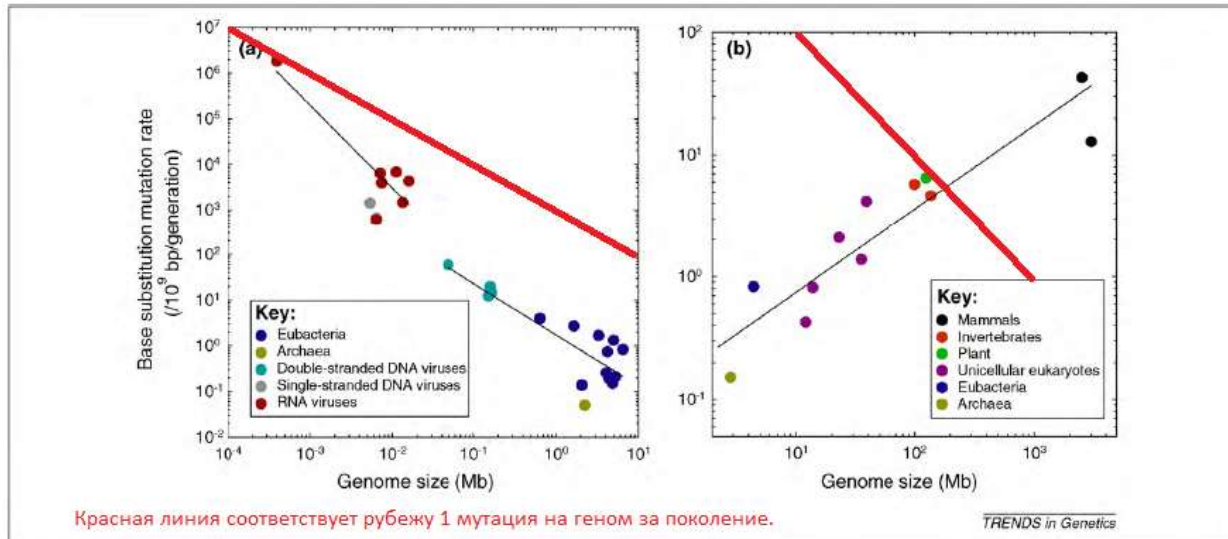
TRENDS in Genetics

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

Эукариоты: чем больше геном, тем выше темп мутирования!

Два вопроса: 1) ПОЧЕМУ???? 2) Как они не вымирают?

эти вопросы на самом деле взаимосвязаны, потому что наличие устойчивости к какой-то проблеме (а это ответ на вопрос 2) ведет к тому, что отбор слабее борется с этой проблемой, и она разбухает

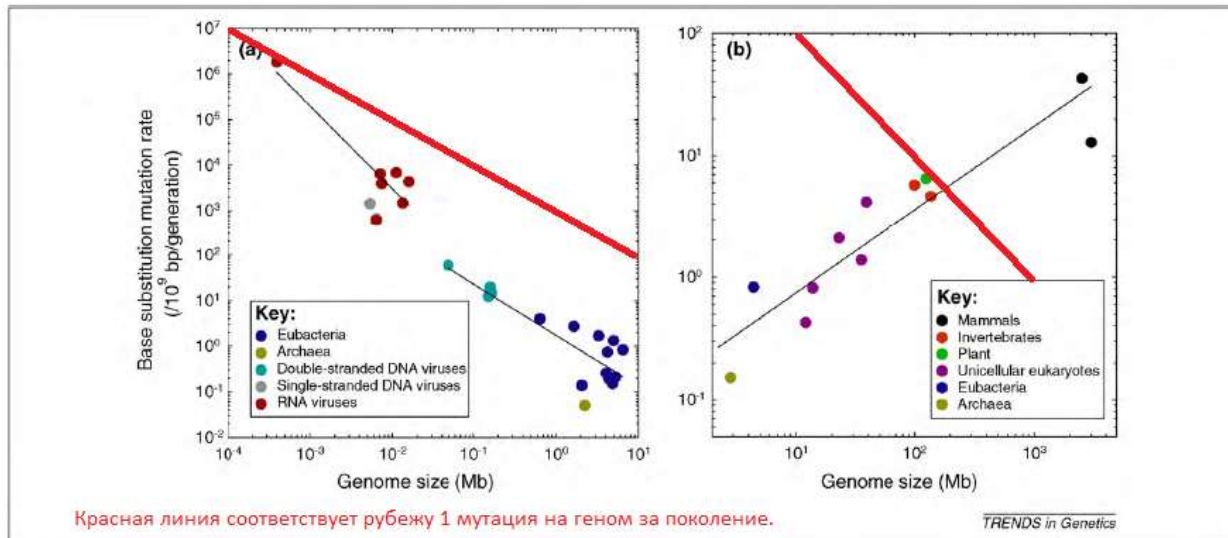


- 1) Размер генома у эукариот коррелирует (хотя и очень, очень нестрого) с размером организма, а размер - с продолжительностью жизни/поколения (у многоклеточных также - с числом клеточных делений между поколениями). Поэтому за 1 поколение и накапливается больше мутаций.

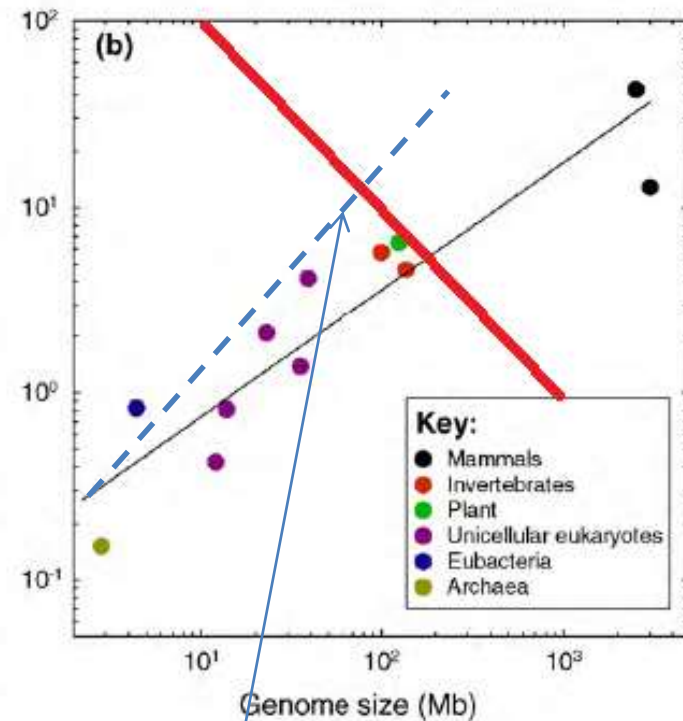
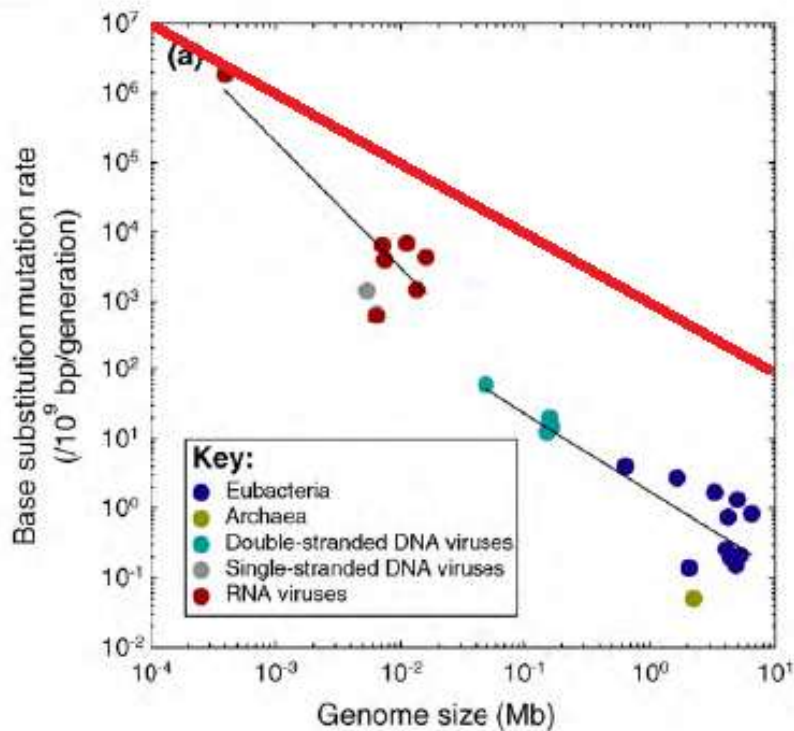
?? Эукариоты большие, популяции у них маленькие, поэтому отбор слабее, а дрейф сильнее. Поэтому мутационный груз больше. Поэтому у них вообще всё хуже работает, в том числе и репликация с репарацией. И чем крупнее зверь, тем всё печальнее.

Это вроде бы не подтверждается!
 В расчете на нуклеотид за репликацию у человека и *E. coli* примерно одинаковый темп мутагенеза.

organism	mutations/ base pair/ replication	mutations/ base pair/ generation	mutations/ genome/ replication	BNID
multicellular				
human <i>H. sapiens</i>	10^{-10}	$1-4 \times 10^{-8}$ (mitochondria: 3×10^{-5})	0.2-1	105813, 100417, 105095, 108040, 109959, 105813, 110292, 111227, 111228
mouse <i>M. musculus</i>	2×10^{-10}	10^{-8}	0.5	100315, 106792, 100320
<i>D. melanogaster</i>	3×10^{-10}	10^{-8}	0.06	100365, 106793, 100370
<i>C. elegans</i>	10^{-10} - 10^{-9}	10^{-8}	0.02-0.2	100290, 100287, 109959, 103520, 107886
unicellular				
bread mold <i>N. crassa</i>		10^{-10}	0.003	100355, 100359, 106747
budding yeast		10^{-10} - 10^{-9}	0.003	100458, 100457, 109959, 110018
<i>E. coli</i>		10^{-10} - 10^{-9}	0.0005-0.005	106748, 100269, 100263
DNA viruses				
bacteriophage T2 & T4		2×10^{-8}	0.004	103918, 103918
bacteriophage lambda		10^{-7}	0.004	100222, 105770, 100220
bacteriophage M13		10^{-6}	0.005	106788
RNA viruses				
bacteriophage Q β		10^{-3}	7	106762
poliovirus		10^{-4}	1	106760
vesicular stomatitis virus		3×10^{-4}	4	106760
influenza A		10^{-5}	1	106760
RNA retroviruses				
spleen necrosis virus		2×10^{-5}	0.2	106762
moloney murine leukemia virus		4×10^{-6}	0.03	106760
rous sarcoma virus		5×10^{-5}	0.4	106762



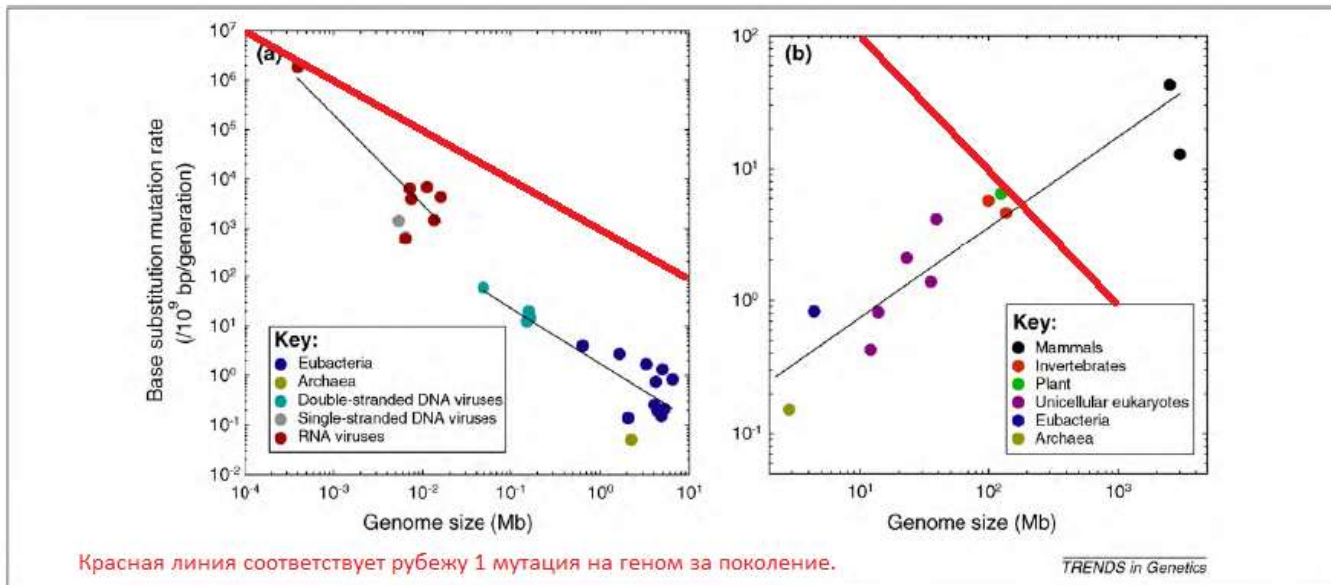
2) Эукариоты толерантнее к высокому темпу мутаций на геном, т.к. у них >> мусора в геноме. Может быть, поэтому они могут себе позволить такой высокий темп мутагенеза?



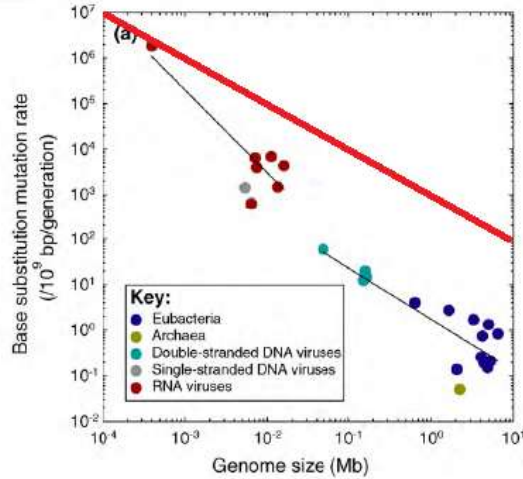
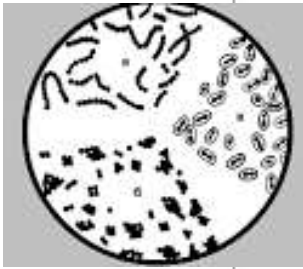
Красная линия соответствует рубежу 1 мутация на геном за поколение.

TRENDS in Genetics

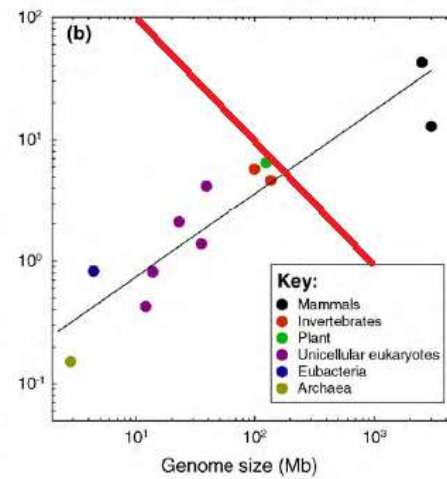
Так выглядела бы зависимость, если бы по горизонтальной оси откладывали не весь геном, а только его полезную часть. То есть нет, наличие «мусора» не дает полного ответа!



3) Многоклеточные эукариоты толерантнее к высокому темпу мутаций, т.к. у них есть эффективные механизмы поддержания устойчивости онтогенеза и гомеостаза сложного организма (о них мы скоро поговорим). Эти механизмы успешно компенсируют помехи, в том числе мутационные, пока тех не станет слишком много.



Красная линия соответствует рубежу 1 мутация на геном за поколение.

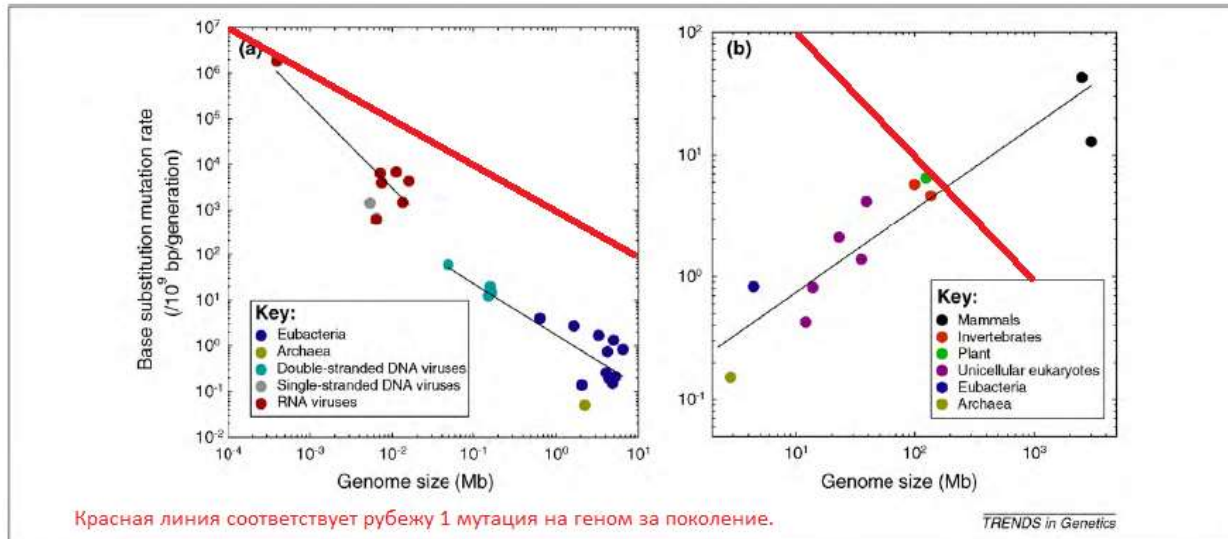


TRENDS in Genetics

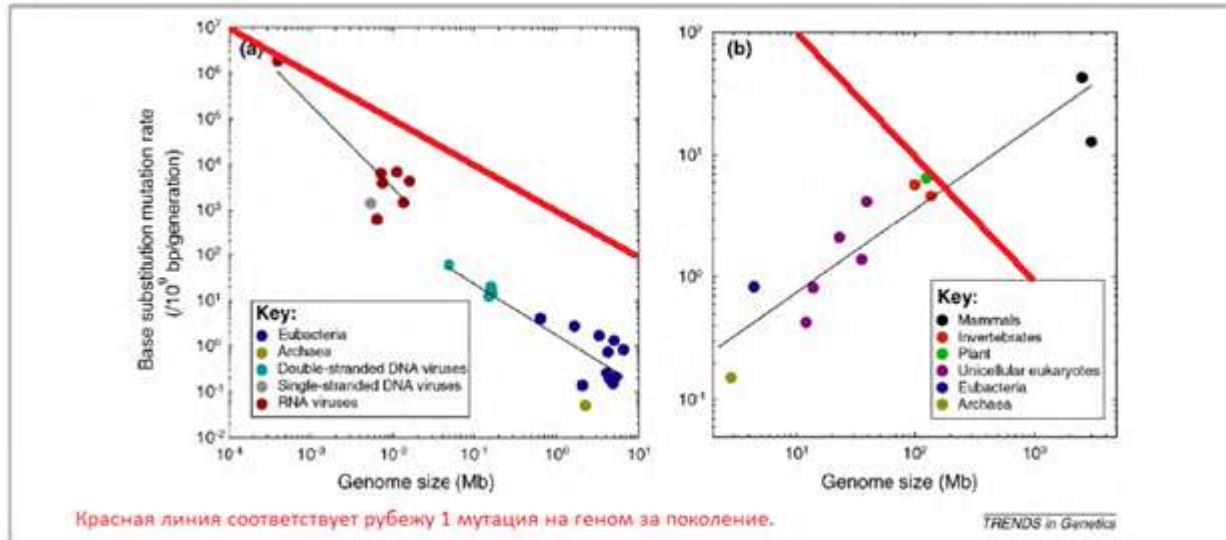


4) Эукариоты, особенно многоклеточные, лучше «забуферены», защищены от случайностей и превратностей судьбы (в т.ч. у них более эффективные системы регуляции экспрессии генов и др. виды адаптивной фенотипической пластичности). Кроме того, у них часто прослеживается тенденция к росту родительского вклада в потомство – «дорогие», защищенные потомки (K-стратегия).

Все это должно вести к тому, что смертность становится менее случайной и более избирательной (более зависящей от генов и менее – от удачи). Поэтому отбор работает эффективно даже при малой численности популяции и низком уровне элиминации.

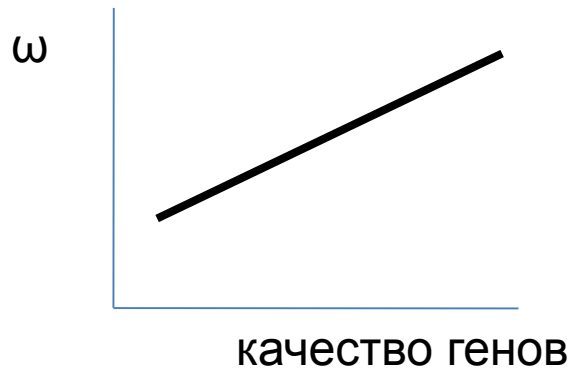


5) У эукариот есть половое размножение. Оно сильно повышает эффективность отбора, защищая от вырождения (подробно разберем позже).

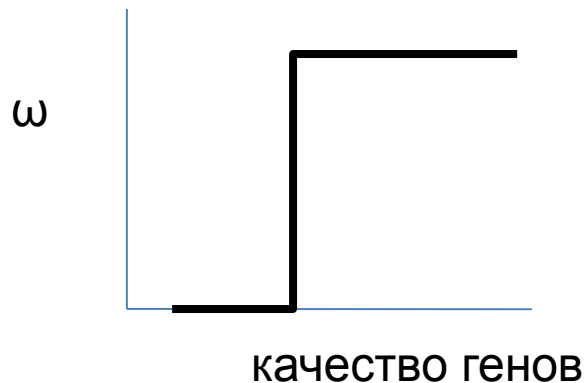


6) Для многоклеточных эукариот более характерен «отсекающий» отбор (из-за гомеостатич. мех-мов и из-за внутривидовой конкуренции).

Напоминание: «качество генов» может транслироваться в приспособленность по-разному



Обычный (не отсекающий) отбор. Каждая вредная мутация снижает приспособленность на какой-то процент (независимо от других мутаций).



Отсекающий отбор. Пока потенциально вредных мутаций мало, они не очень вредны, но по достижении определенного порога приспособленность резко падает (синергический эпистаз – взаимное усиление эффектов вредных мутаций).

Возможные причины:

- 1) Наличие гомеостатических механизмов, компенсирующих помехи, пока их не станет слишком много. Тогда всё резко ломается.
- 2) Острая внутривидовая конкуренция. Чтобы оставить потомство, важно не то, насколько вы здоровы и сильны, а то, попадаете ли вы в верхние 25% (например) в своей популяции.

Отсек.отбор позволяет эффективно очищать генофонд, отсеивая лишь небольшую часть особей, «перегруженных» неблагоприятными мутациями.

Вредные мутации усиливают влияние друг друга, что ведет к «отсекающему отбору».

На людях и дрозофилах удалось показать, что влияние вредных мутаций на приспособленность зависит от присутствия в геноме других вредных мутаций. Чем больше вредных мутаций уже присутствует в геноме, тем вреднее последующие мутации. Такое взаимодействие между мутациями (*«синергический эпистаз», взаимное усиление*) позволяет отбору эффективнее удалять вредные аллели из популяции. Это может объяснить, почему популяции не вымирают, несмотря на высокую скорость возникновения вредных мутаций.

M. Sohail, O. A. Vakhrusheva, J. H. Sul, S. L. Pulit, L. C. Francioli, Genome of the Netherlands Consortium, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, L. H. van den Berg, J. H. Veldink, P. I. W. de Bakker, G. A. Bazykin, A. S. Kondrashov, S. R. Sunyaev. **Negative selection in humans and fruit flies involves synergistic epistasis** // Science. 2017. V. 356. P. 539–542.

Проверяемое следствие из гипотезы о взаимном усилении:

Распределение числа (слабо)вредных мутаций на геном должно быть «заужено» по сравнению с пуассоновским.

Иными словами, число особей с очень большим числом слабовредных мутаций должно быть меньше, чем ожидается при отсутствии взаимодействий между мутациями.

Это было проверено на дрозофилах и людях – и подтвердилось.

Т.о., стало понятно, почему мы еще не вымерли при таком темпе мутагенеза. Пока в геноме вредных мутаций немного, они не очень вредны. Когда их становится слишком много, их суммарная вредность резко возрастает. Поэтому такие особи очень эффективно выбраковываются отбором, унося с собой в могилу сразу много вредных мутаций. Таким образом, генофонд эффективно очищается даже при относительно невысоком уровне смертности.

Итак, предполагаемые причины того, что у эукариот темп мутагенеза (на геном за поколение) высок и растет с ростом генома.

- > продолжительность поколения и число клеточных делений за поколение, поэтому больше мутаций за поколение
- > мусора, поэтому толерантнее
- Эффективные механизмы поддержания гомеостаза/помехоустойчивости, поэтому толерантнее
- Лучше «забуферены», поэтому элиминация избирательнее – отбор эффективнее
- Половое размножение – поэтому отбор лучше очищает
- Отбор более отсекающий (гомеостаз, внутривидовая конкуренция) – отбор эффективнее очищает генофонд

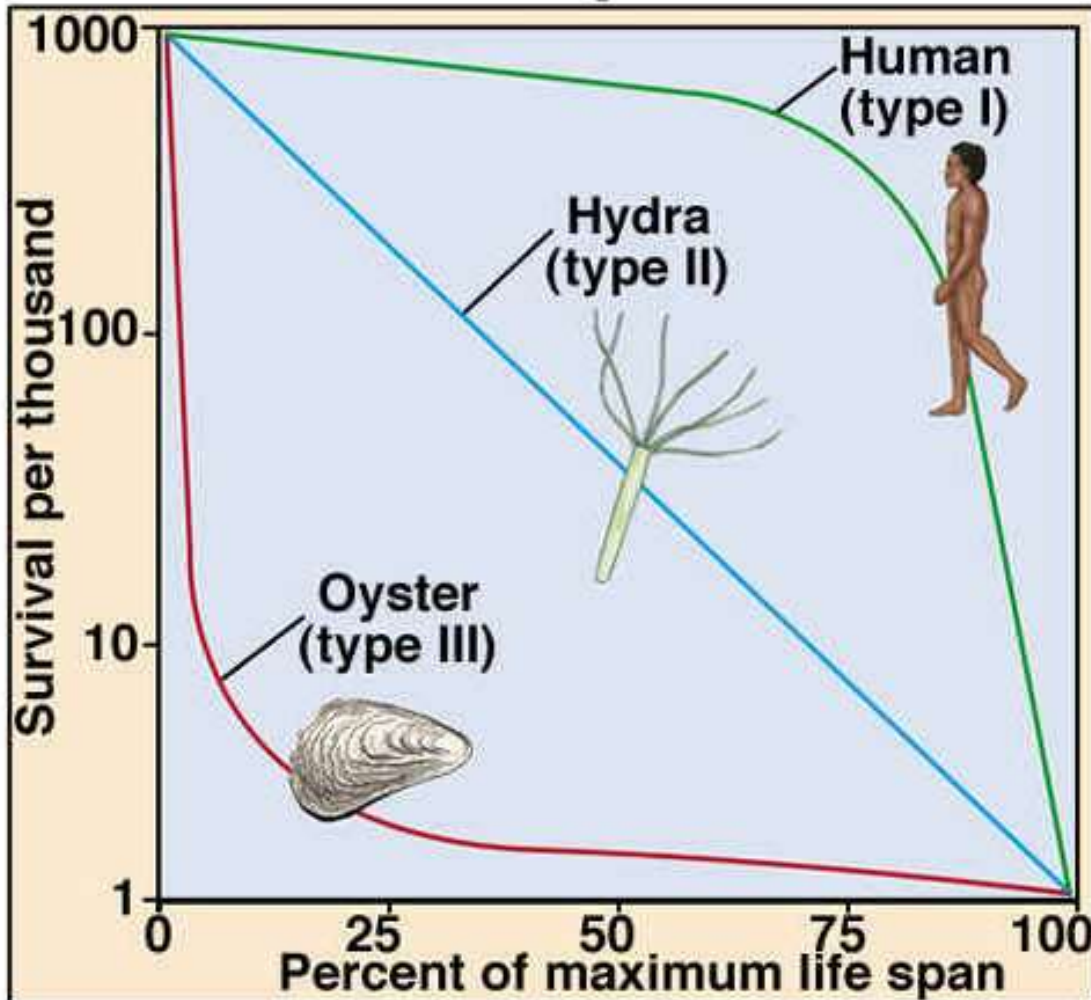
Эволюция старения

- Под «старением» будем понимать рост смертности с возрастом.
- Отсутствие старения \neq бессмертие. Бессмертия не бывает.
- Нестареющие организмы – те, чья смертность не растет с возрастом. Численность когорты убывает экспоненциально.



- Старение – широко распространенное, хотя и не универсальное явление у многоклеточных.

Survivorship Curves

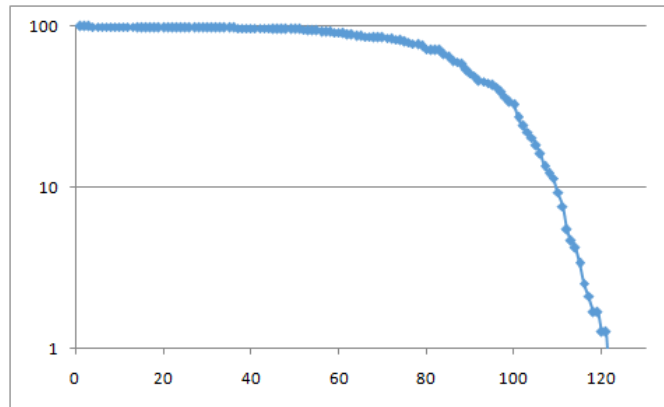
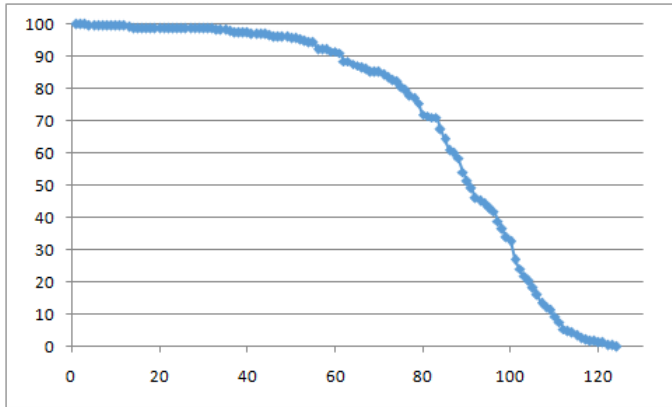


Кривые выживания: изменение численности когорты с возрастом (вероятность дожития до возраста X).

Если шкала по вертикальной оси логарифмическая, то наклон линии выживания = смертность.

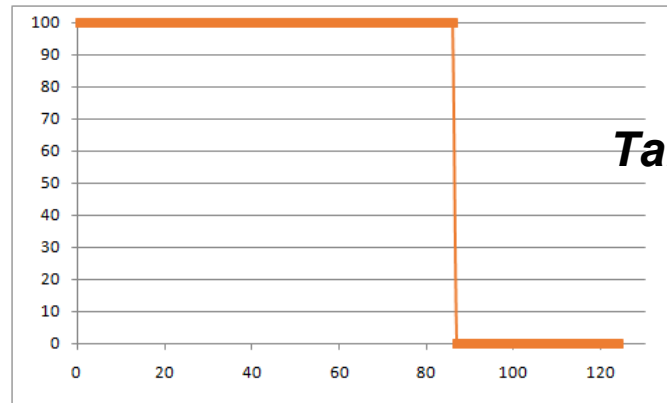
Рост наклона с возрастом – старение

Три типа: I – стареющие, II – нестареющие, III – с «отрицательным старением».

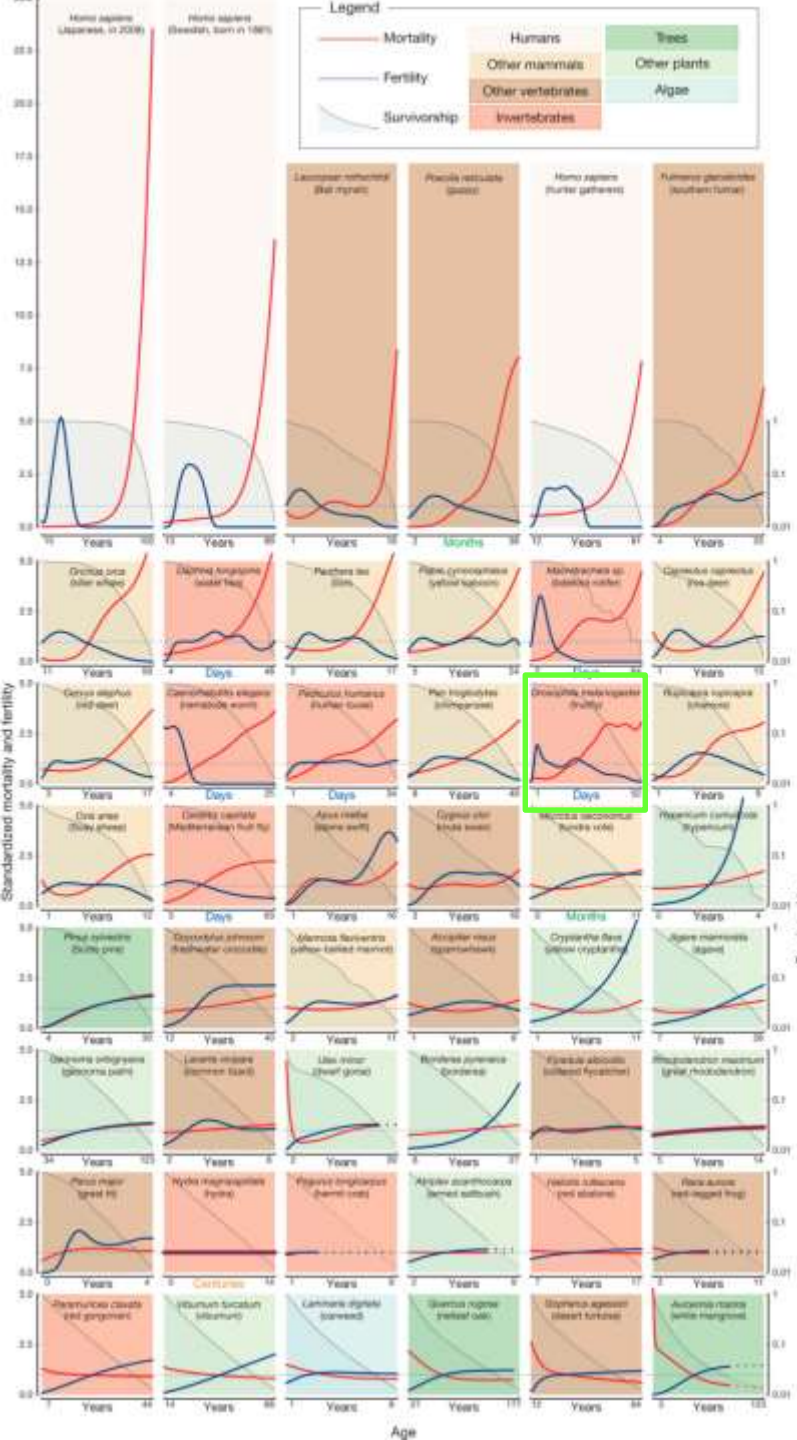


Реальная линия
выживания
дрозофил
(контроль: Н на Н)

Умереть можно от огромного множества причин. Поэтому в смертности всегда есть элемент случайности. Даже если взять генетически идентичные организмы и поместить их в одинаковые условия, продолжительность их жизни не будет одинаковой. Мы не получим кривую выживания в виде двух перпендикулярных отрезков.



Так не бывает



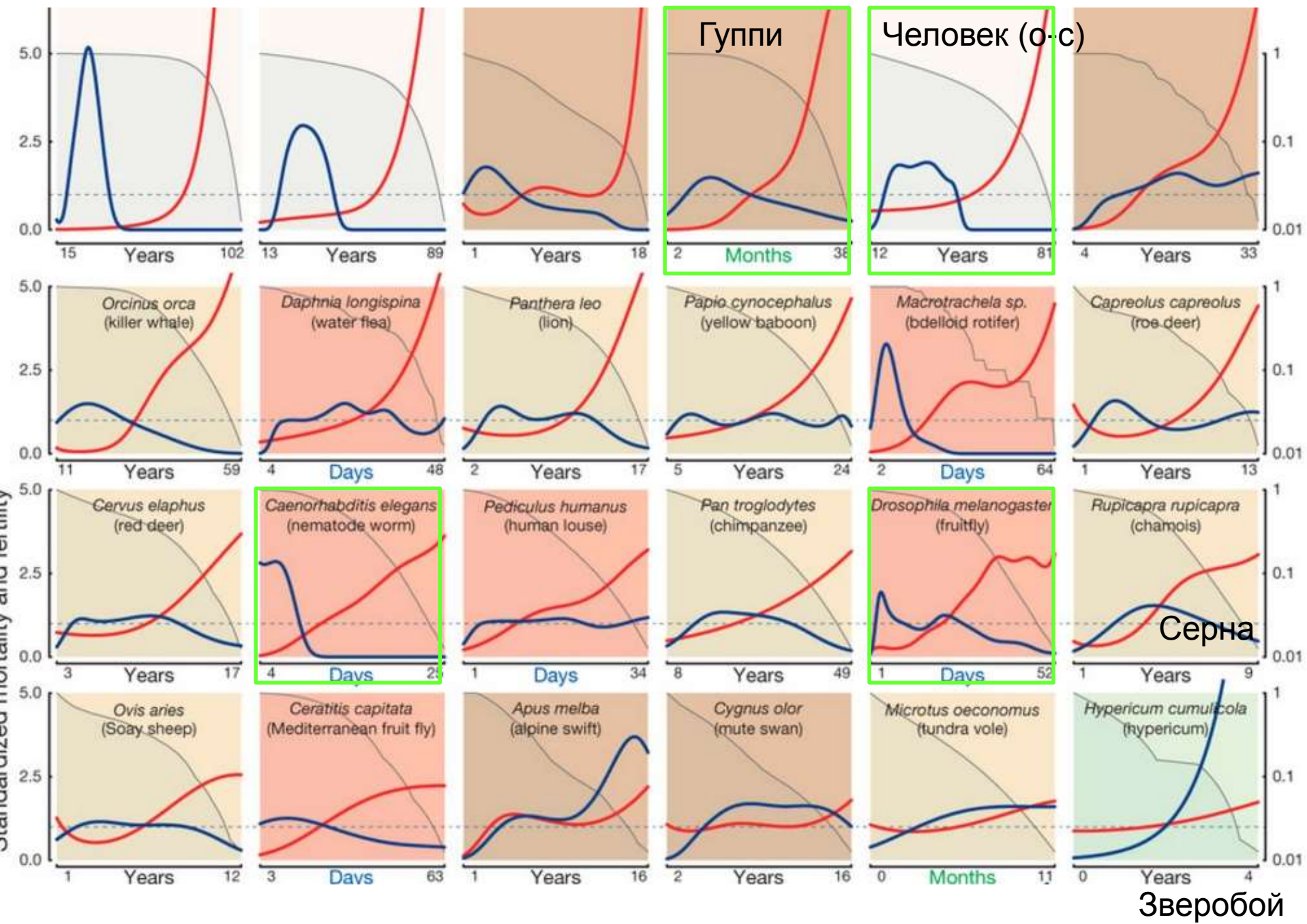
Старение у разных организмов.

серые линии – кривые выживания (шкала логарифмическая),
красные — смертность,
синие — плодовитость.

Графики расположены в порядке убывания скорости старения.

Горизонтальная ось: от половой зрелости до возраста, до которого доживает 5% половозрелых особей.

Jones et al., 2014. Diversity of ageing across the tree of life



Широкая распространенность старения требует эволюционных объяснений.

Которые, впрочем, не обязаны быть одинаковыми для всех стареющих видов.

Две группы идей:

- 1) Старение – адаптация** для повышения приспособляемости – *evolvability*. Напрямую поддерживается отбором (групповым, родственным, «second-order selection for *evolvability*»). От А.Вейсмана до В.П.Скулачева.
- 2) Старение – побочный эффект** ослабления отбора с возрастом или антагонистической плейотропии аллелей, повышающих раннюю приспособленность ценой ее снижения в старшем возрасте.