

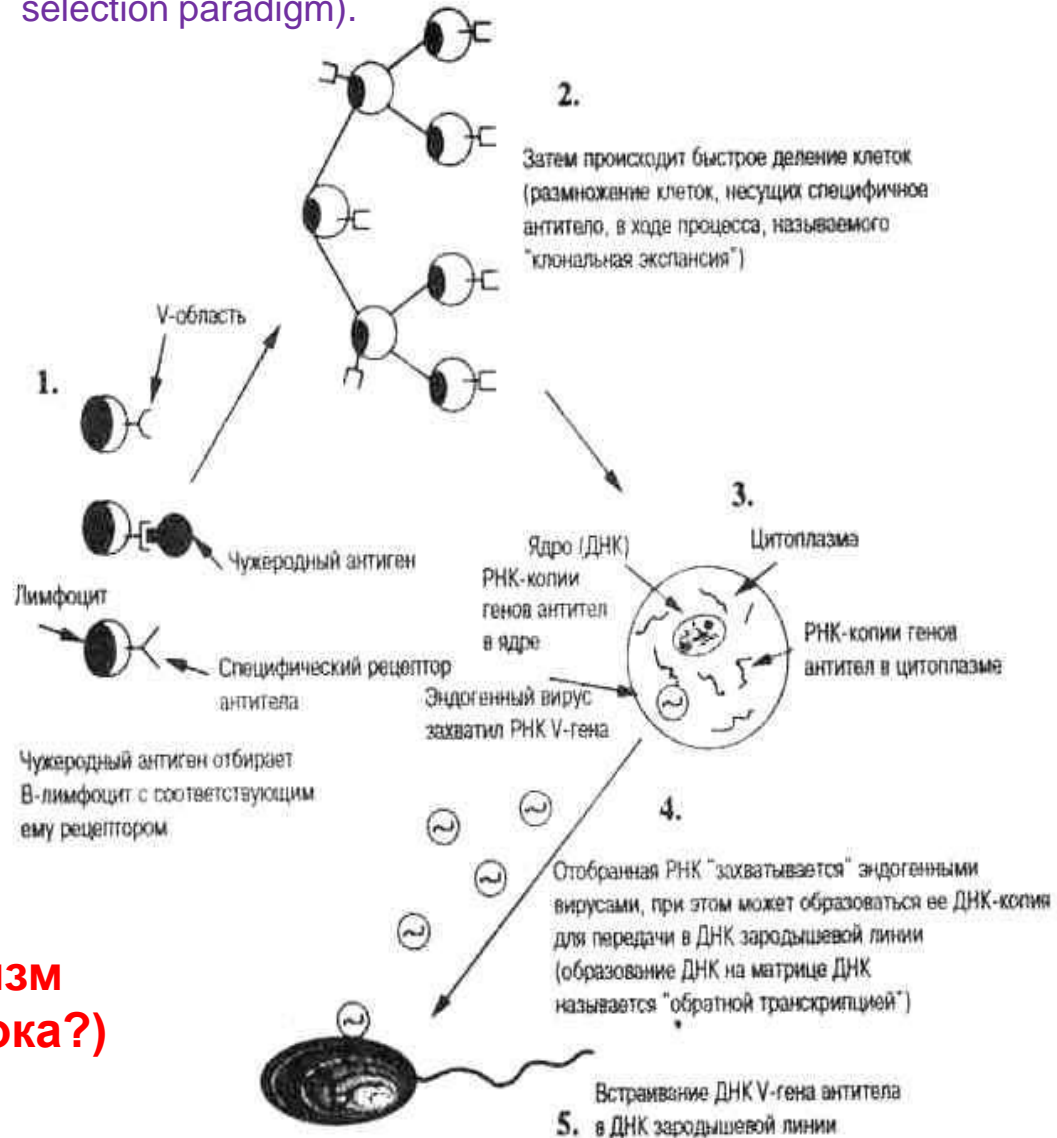
Теория эволюции
(введение в эволюционную
биологию)
Лекция №5

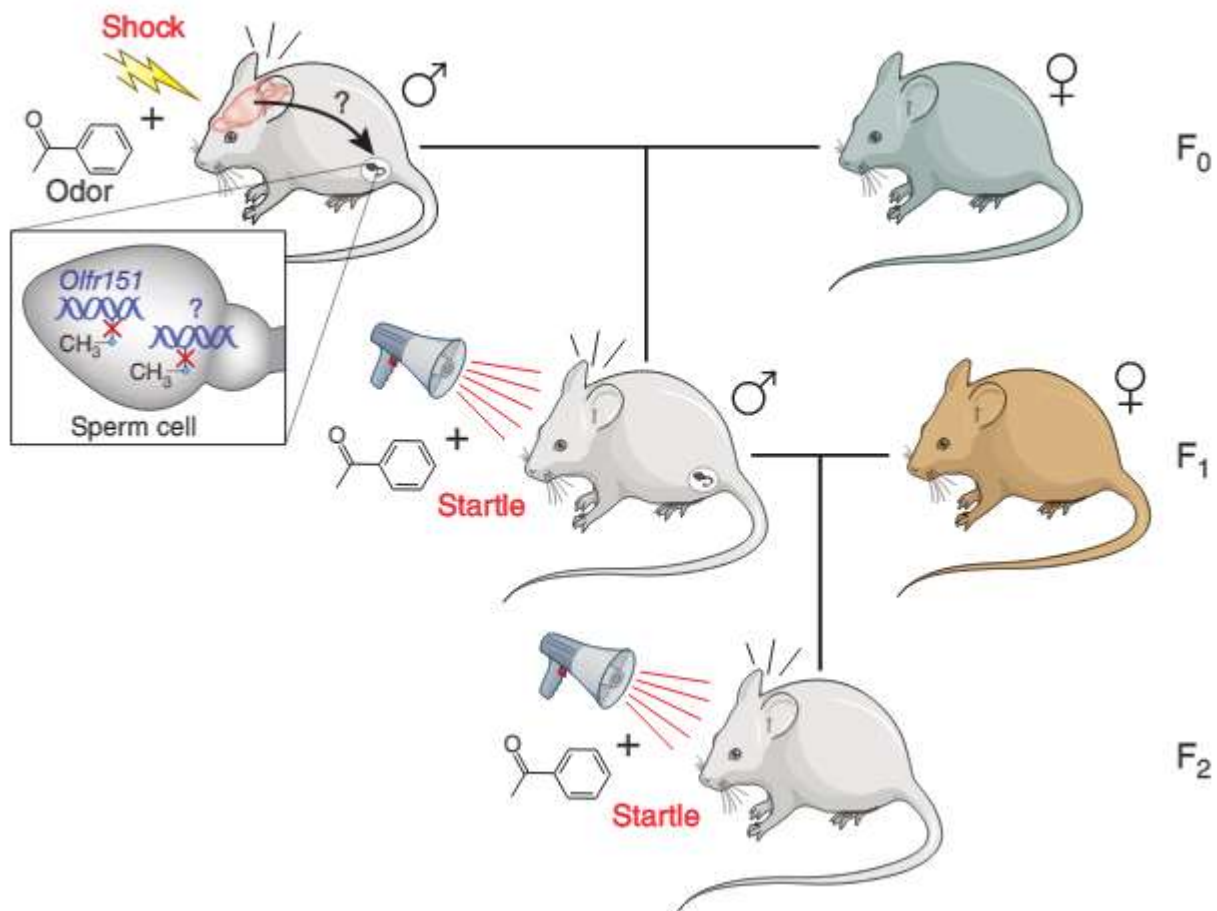
Гипотеза пангенезиса:
 «геммулы» передают в
 половые клетки информацию о
 приобретенных признаках
 (Ч.Дарвин, 1868 «The Variation of Animals
 and Plants under Domestication»)



**«Технически» такой механизм
 возможен, но в природе (пока?)
 не обнаружен**

Гипотеза наследования приобретенного
 иммунитета при помощи ЭРВ, выступающих в
 роли геммул (Steele, Lindley & Blanden, 1998. Lamarck's
 signature. How retrogenes are changing Darwin's natural
 selection paradigm).





B.G.Dias & K.J. Ressler, 2014.
Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations//
 Nature Neuroscience

“We subjected F0 mice to odor fear conditioning before conception and found that subsequently conceived F1 and F2 generations had an increased behavioral sensitivity to the F0-conditioned odor, but not to other odors.”

Мышей приучали пугаться запаха ацетофенона, воспринимаемого обонятельным рецептором *Olf151*. После этого у поколений F1 и F2 наблюдалась усиленная реакция на этот запах + больше рецепторов *Olf151* в обонятельном эпителии. В сперматозоидах F0 и наивного потомства F1 – понижен уровень метилирования гена *Olf151*. Искусственное оплодотворение, приемные родители – то же самое. Значит, действительно передается через гаметы.

Как в гаметы передается сигнал о том, что нужно деметилировать ген такого-то обонятельного рецептора? Какой-то аналог «геммул» для этого нужен!

Yehuda et al., 2016. Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on *FKBP5* Methylation

Дети людей, выживших в концлагерях, отличаются от контрольных по метилированию гена *FKBP5*, который влияет на работу стероидных рецепторов и связан с посттравматическим синдромом, депрессией и т.п. (возможность трансгенерационной передачи эффектов стресса у людей).

Babenko et al., 2015. Stress-induced perinatal and transgenerational epigenetic programming of brain development and mental health

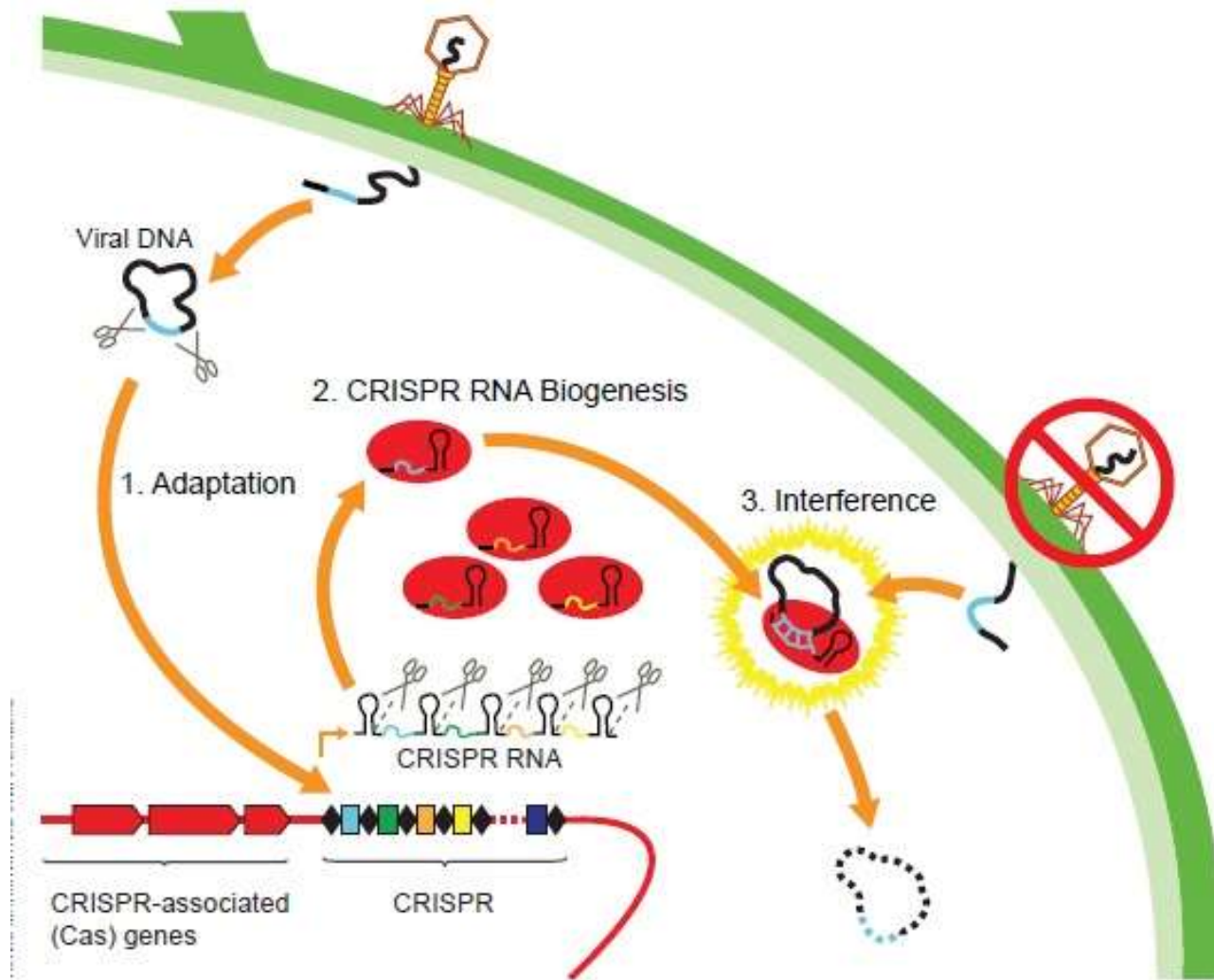
Стресс во время беременности влияет на развитие мозга и психическое здоровье детей; вызванные стрессом эпигенетические изменения передаются след. поколению; эти изменения коррелируют с психическим здоровьем.

Moisiadis et al., 2017. Prenatal Glucocorticoid Exposure Modifies Endocrine Function and Behaviour for 3 Generations Following Maternal and Paternal Transmission

Беременным морским свинкам вводили синтетический глюкокортикоид. Это повлияло на гормональную и поведенческую реакцию на стресс и на экспрессию генов в префронтальной коре и паравентрикулярном ядре гипоталамуса у трех поколений потомков. Передается как по материнской, так и по отцовской линии, что указывает на эпигенетический механизм.

CRISPR – открытая в 2005 г. система иммунной защиты у бактерий.
Короткие палиндромные повторы, регулярно расположенные группами (*CRISPR — Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*).

ЭТО СЛУЧАЙ, КОГДА ПРИРОДА БЛИЖЕ ВСЕГО ПОДОШЛА К
«ЛАМАРКОВСКОМУ» НАСЛЕДОВАНИЮ ПРИОБРЕТЕННЫХ ПРИЗНАКОВ.



Иммунный ответ CRISPR/Cas. Три этапа: 1) фрагменты вирусной ДНК вставляются в CRISPR-кластер («адаптация»), 2) CRISPR РНК синтезируются, процессируются, объединяются с белками («биогенез»), 3) Комплементарные участки вирусной ДНК атакуются и уничтожаются («интерференция»).

Мобильные генетические элементы

- Похожи на вирусов, только не умеют (или почти не умеют) выходить из клетки наружу и заражать другие клетки.
- «вирусы, утратившие инфекционность». Или наоборот: вирусы – это МГЭ, которые приобрели инфекционность.
- Кто от кого произошел? Возможно, они много раз превращались друг в друга.
- МГЭ встраиваются в геном хозяина и размножаются вместе с ним. Передаются по наследству.
- Могут размножаться внутри генома, производя собственные копии и вставляя их в разные места хозяйского генома.

Barbara McClintock (1902 – 1992)

1948 – открыла МГЭ и регуляцию генов.

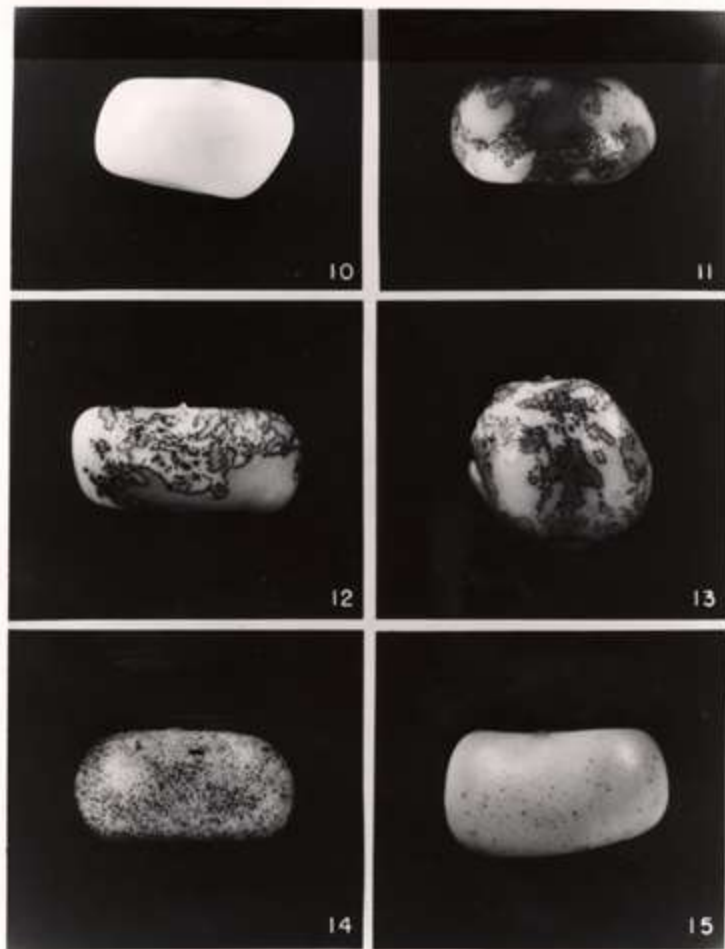
1953 – перестала публиковать свои результаты по этим темам из-за полного неприятия ее открытий коллегами.

1983 – Нобелевская премия.



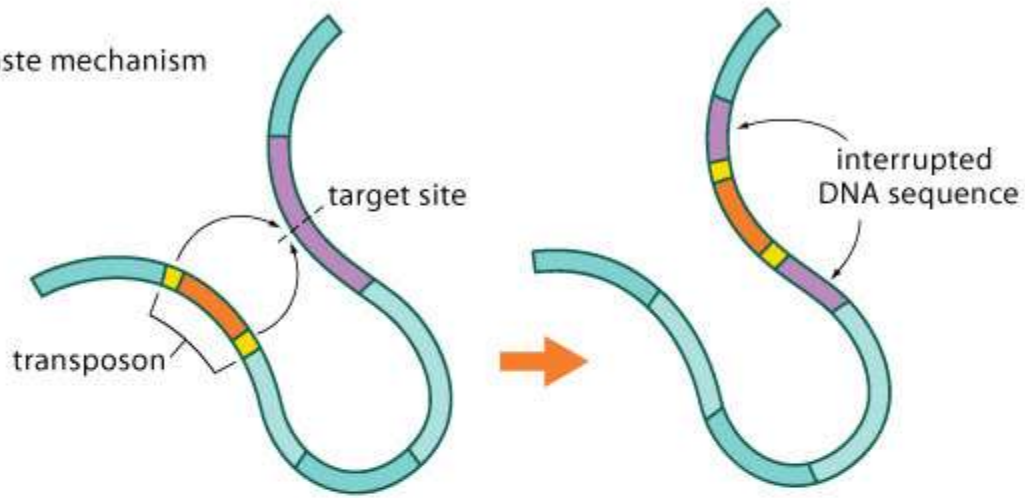
«Прыжки» транспозонов могут приводить к изменениям фенотипа

- Транспозоны встраиваются в разные участки ДНК, влияя на активность близлежащих генов (или выводя их из строя)

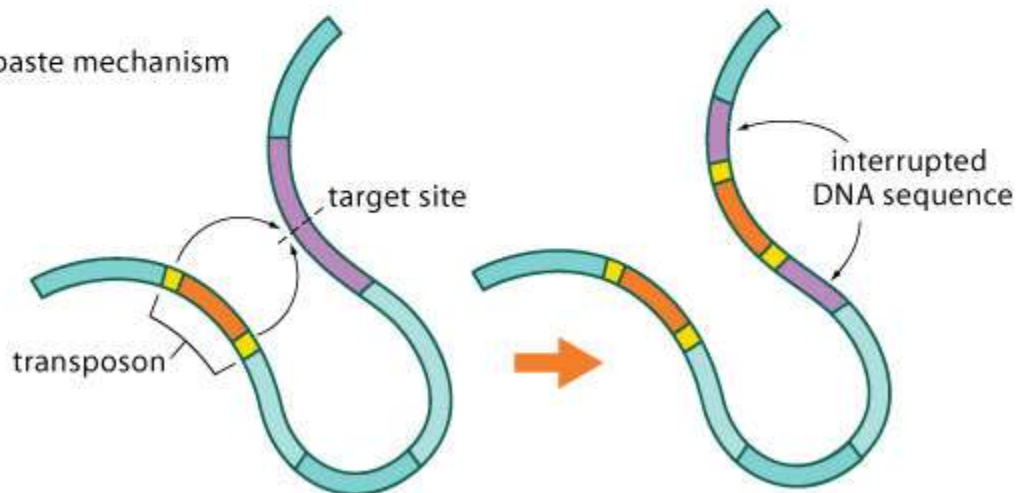


Two methods of transposition:

1. Cut-and-paste mechanism



2. Copy-and-paste mechanism

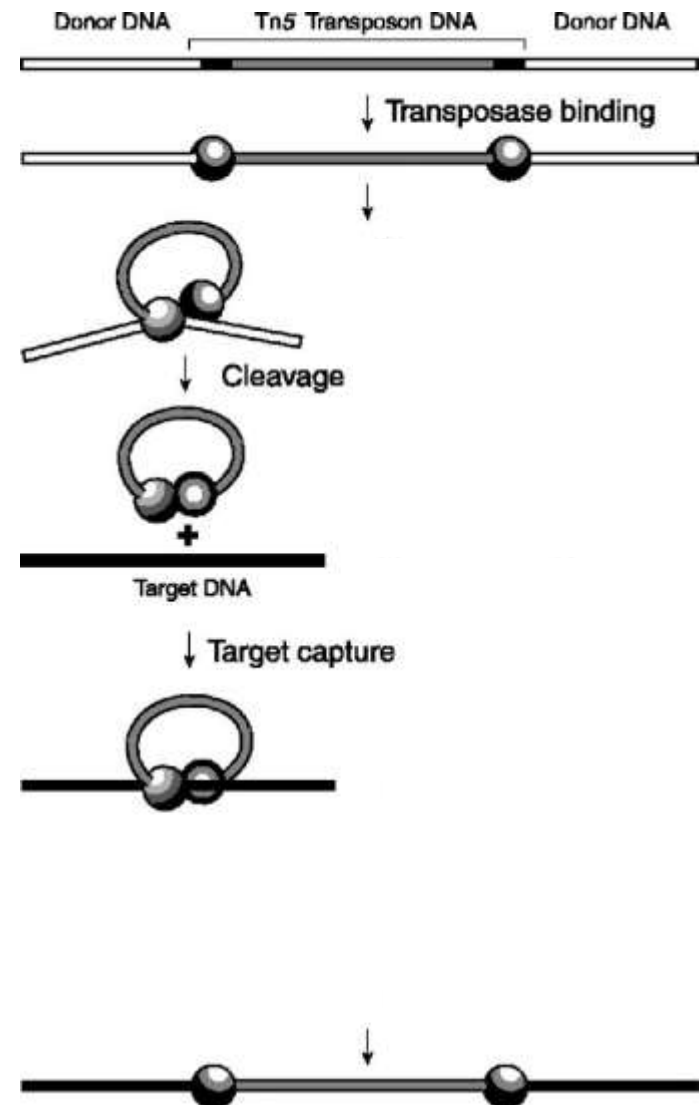


ДНК-транспозоны

1. По краям – обращенные повторы, в середине – ген фермента транспозазы.
2. Транскрипция, трансляция – синтез транспозазы
3. Транспозаза находит (по обращенным повторам) «свой» транспозон в ДНК
4. Вырезает его и вставляет в другое место хозяйского генома

Пример обращенного повтора:

АТГГГЦАТТАТ.....АТААТГЦЦЦАТ



Ретротранспозоны

- По краям – повторы, в середине – гены 1) обратной транскриптазы и 2) интегразы.
- Транскрипция, трансляция – синтез обратной транскриптазы и интегразы.
- Обратная транскриптаза синтезирует ДНК-копию ретротранспозона (на матрице его РНК), а интеграза встраивает ее в геном хозяйской клетки.
- Если добавить ген белка, способного образовывать белковую оболочку вокруг РНК ретротранспозона, может получиться ретровирус.

Доля МГЭ в геномах некоторых организмов

- У опоссума МГЭ составляют 52,2% генома
- У человека — 45,5%
- У мыши — 40,9%
- У собаки — 35,5%
- У курицы — лишь 9,4% генома. У других птиц тоже мало (почему?)
- Рыба фугу (*Tetraodon*) – 3%
- У бактерий: от 0 до 21% (больше у тех, кто живет в более разнообразных микробных сообществах)
- *D. melanogaster*: 3,86%

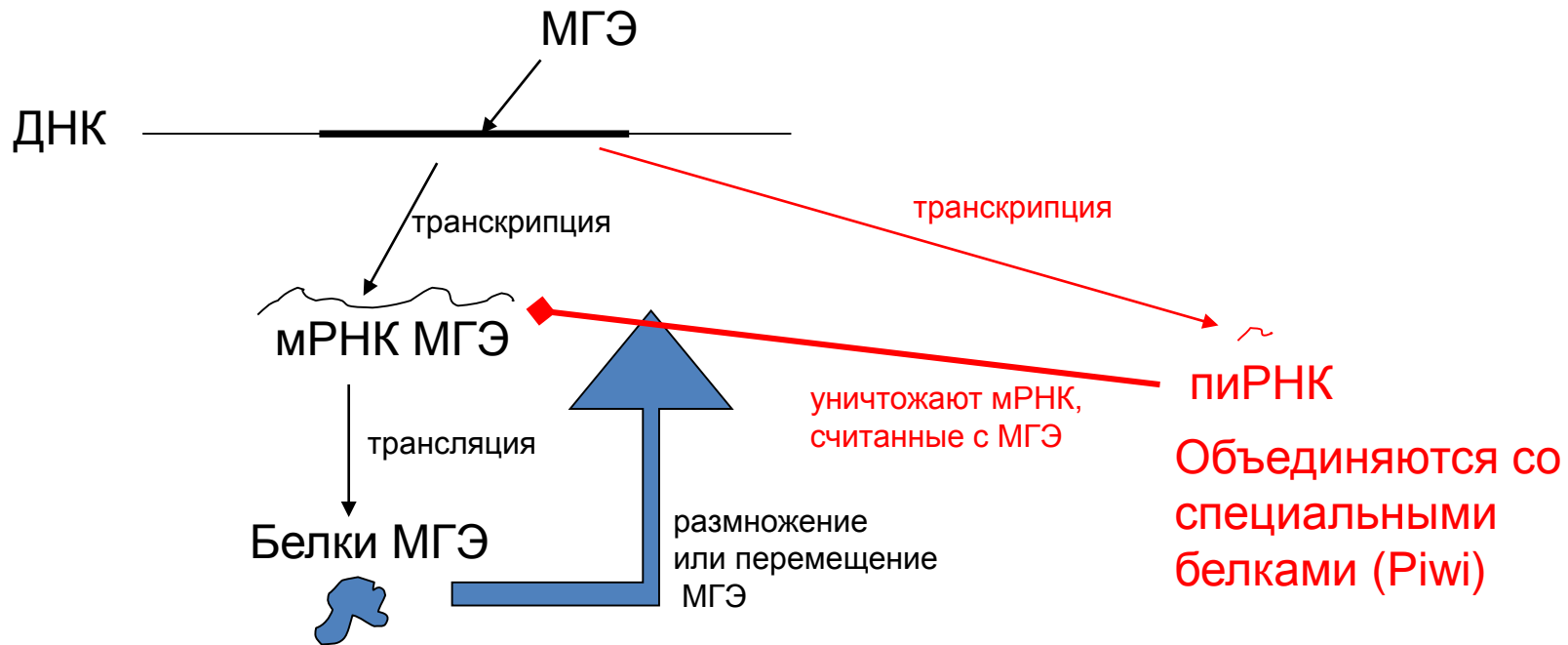
МГЭ и хозяйские геномы: от вражды к дружбе

- Транспозоны (как и вирусы) изначально возникают как «эгоистичные репликаторы», геномные паразиты.
- Закон жизни: как только где-то возникает что-то похожее на кооперацию, сотрудничество, взаимопомощь – в такой системе немедленно заводятся паразиты.
- Геном – это содружество репликаторов (генов), помогающих друг другу размножаться. В нем не могли не завестись паразиты – гены, пользующиеся услугами других генов для своего размножения, но ничего не дающие взамен.
- Репликационные паразиты – прототипы вирусов – должны были появиться на самых ранних стадиях абиогенеза, вместе с первыми репликаторами.

МГЭ и хозяйские геномы: от вражды к дружбе

- Под действием отбора отношения паразита с хозяйским геномом могут развиваться по одному из двух путей: антагонистическому («гонка вооружений») или кооперативному («молекулярное одомашнивание»). Широко распространено и то, и другое.
- Для «одомашнивания» нужно, чтобы в генетическом паразите произошла случайная мутация, из-за которой он (или какой-то его фрагмент) стал бы чем-то полезен хозяину. Или он может «удачно» встроиться в такое место генома, что сразу повлияет на экспрессию соседнего гена полезным образом.
- С началом активного изучения МГЭ успела быстро сформироваться «догма» о том, что все МГЭ – junk (2000-е годы). Поэтому в «одомашнивание» не сразу поверили. Сейчас это общее место.

«Гонка вооружений». Клетки могут контролировать активность МГЭ (при помощи маленьких молекул РНК, транскрибированных с самих МГЭ)



МГЭ и хозяйские геномы: от вражды к дружбе

Одомашнивание транспозаз «с сохранением профессии»:

- 1) Белок RAG1, осуществляющий VDJ-рекомбинацию – «одомашненная» транспозаза, чей ген некогда был частью ДНК-транспозона (Kapitonov & Jurka, 2005. "RAG1 core and V(D)J recombination signal sequences were derived from *Transib* transposons". PLoS Biology 3 (6): 998–1011).
- 2) Белки, осуществляющие геномную перестройку в МАК-геноме инфузорий, – тоже прирученные транспозазы.
- 3) Белки Cas, вставляющие новые спейсеры в CRISPR-кассеты прокариот, – тоже прирученные транспозазы.

Примеры «молекулярного одомашнивания»

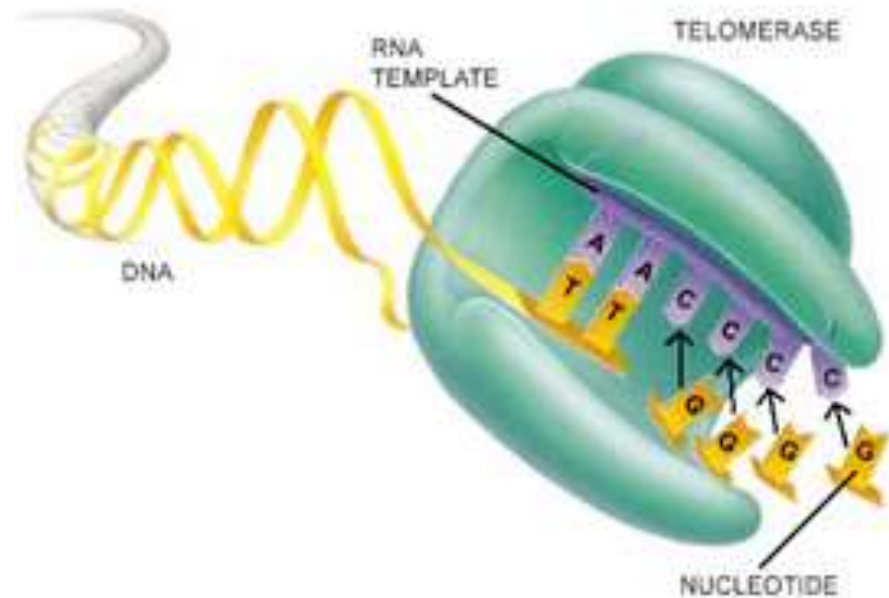
- Ряд белков вирусного происхождения работает **в плаценте**.
Функции: 1) слияние клеток, 2) защита эмбриона от иммунной системы матери, 3) защита эмбриона от вирусов.
- Многие МГЭ «по совместительству» служат генами **маленьких регуляторных РНК (piRNA)**. Эти РНК используются клеткой, чтобы контролировать активность самих МГЭ, но не только. Они могут выполнять и другие регуляторные функции: например, своевременно уничтожать некоторые материнские мРНК в развивающемся эмбрионе (Rouget et al. Maternal mRNA deadenylation and decay by the piRNA pathway in the early *Drosophila* embryo// Nature. 2010)

Примеры «молекулярного одомашнивания»

- Значительная часть (>16%) консервативных **регуляторных элементов** (промоторов, энхансеров), уникальных для геномов плацентарных – это бывшие фрагменты МГЭ (T. S. Mikkelsen et al. Genome of the marsupial Monodelphis domestica reveals innovation in non-coding sequences // Nature. 2007)
- По-видимому, *большинство* новых регуляторных элементов у млекопитающих возникает на основе МГЭ. По числу (или доле) TFBS, входящих в состав узнаваемых ретроэлементов, можно судить о темпах «регуляторной эволюции» данного гена примерно за последние 200 млн лет (время, за которое МГЭ изменяются до неузнаваемости).
- **Теломеразы** (восстанавливают кончики хромосом, укорачивающиеся после каждого деления) – произошли от обратных транскриптаз

Теломераза

- Достраивает кончики хромосом (теломеры), которые укорачиваются при каждой репликации.
- Механизм синтеза ДНК – обратная транскрипция. Используется РНК-матрица.
- Теломеразы родственны обратным транскриптазам ретротранспозонов.
- У дрозофилы «настоящая», древняя эукариотическая теломераза утрачена, ее функцию взяли на себя недавно одомашненные ретротранспозоны (Pardue, DeBaryshe, 2011. Retrotransposons that maintain chromosome ends // PNAS)

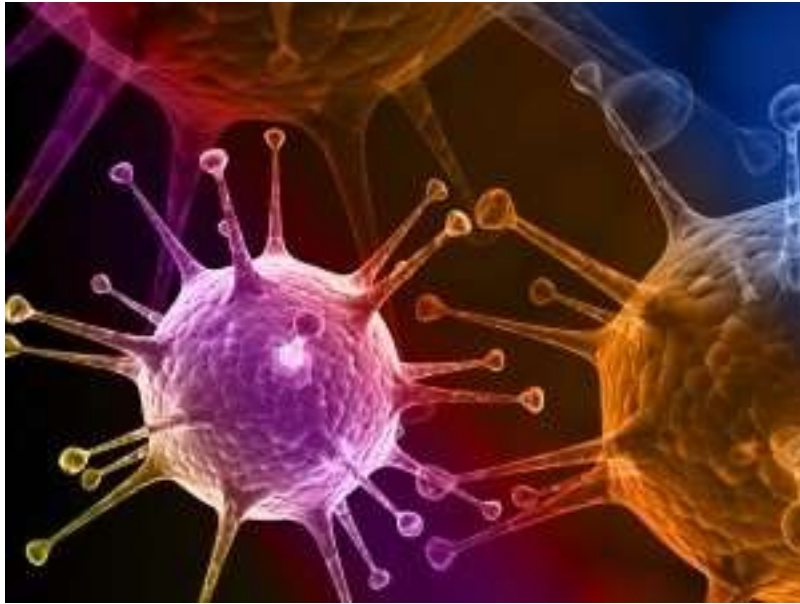


Предсказана: Olovnikov A.M., 1973. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J. Theor. Biol.* **41** (1): 181–90.

Открыта: Carol W. Greider, Elizabeth Blackburn, 1984.

Нобелевская премия: Jack W. Szostak, Greider & Blackburn, 2009

Вирусы контролируют наш мозг



В геноме человека – ок. 100 000 эндогенных ретровирусов (5-8% генома), все инактивированы мутациями.

Из них 133 встроились в наш геном после разделения линий человека и шимпанзе.

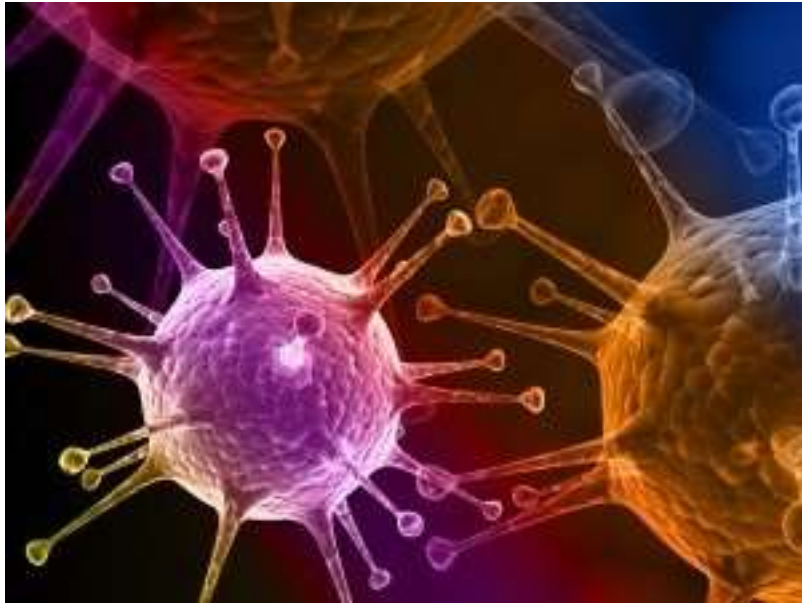
Российские ученые показали, что один из этих 133 ЭРВ подвергся «молекулярному одомашниванию» и теперь регулирует работу гена *PRODH* в некоторых отделах мозга (в первую очередь в гиппокампе).

Ген *PRODH* (пролин-дегидрогеназа) влияет на синтез нейромедиатора глутамата. Важность *PRODH* для работы мозга подтверждается тем, что мутации в нем влияют на риск развития шизофрении.

Одомашненный ЭРВ содержит два участка, к которым прикрепляется регуляторный белок SOX2, что ведет к увеличению активности *PRODH* в гиппокампе.

M. Suntsova, E.V. Gogvadze, S. Salozhin, N. Gaifullin, F. Eroshkin, S.E. Dmitriev, N. Martynova, K. Kulikov, G. Malakhova, G. Tukhbatova, A.P. Bolshakov, D. Ghilarov, A. Garazha, A. Aliper, C.R. Cantor, Y. Solokhin, S. Roumiantsev, P. Balaban, A. Zhavoronkov, and A. Buzdin. Human-specific endogenous retroviral insert serves as an enhancer for the schizophrenia-linked gene *PRODH* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2013.

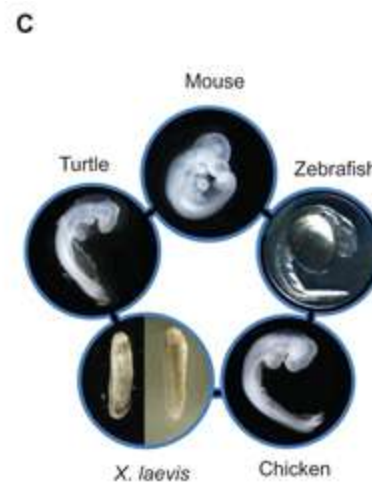
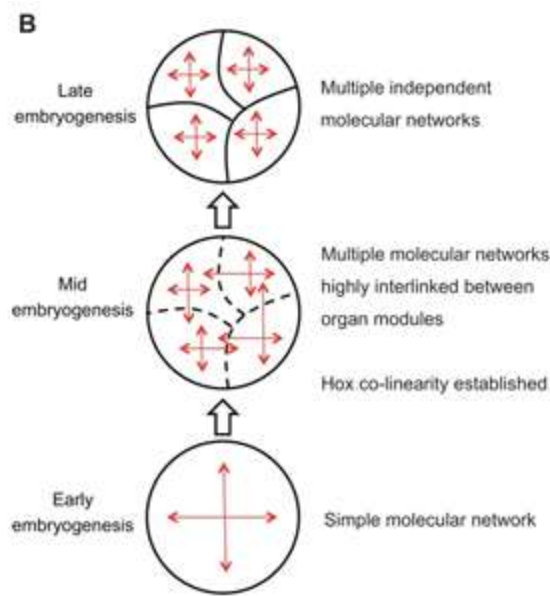
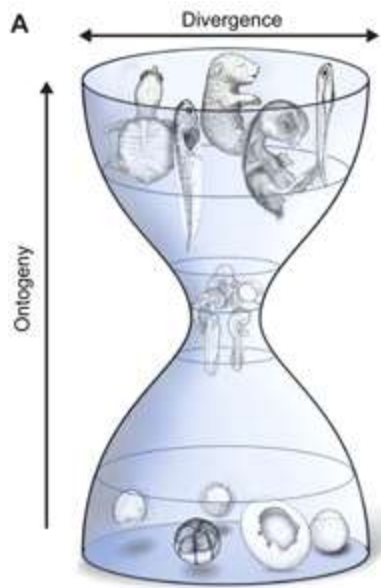
Вирусы контролируют наш мозг



Этот факт иллюстрирует общие положения:

- 1) В МГЭ есть свои промоторы и регуляторные элементы, которые распознаются теми или иными белками. Поэтому МГЭ похожи на прыгающие **наборы заготовок** для создания новых регуляторных участков хозяйского генома. Вероятность появления новых р.у. таким способом – высока.
- 2) Если уровень экспрессии гена неоптимален, мутация, меняющая уровень экспрессии, окажется полезной с высокой вероятностью (вплоть до **0.5**).

3) **Многофункциональность генов–регуляторов.** Транскрипционный фактор SOX2 выполняет много важных функций: от поддержания плюрипотентного состояния эмбриональных клеток до регуляции развития НС, легких, глаз и т.д. Этот ген точно не страдал от безделья, когда ЭРВ, встроившись перед геном *PRODH*, «навесил» на него еще одну функцию. Теперь SOX2 отвечает еще и за регуляцию синтеза глутамата в гиппокампе.

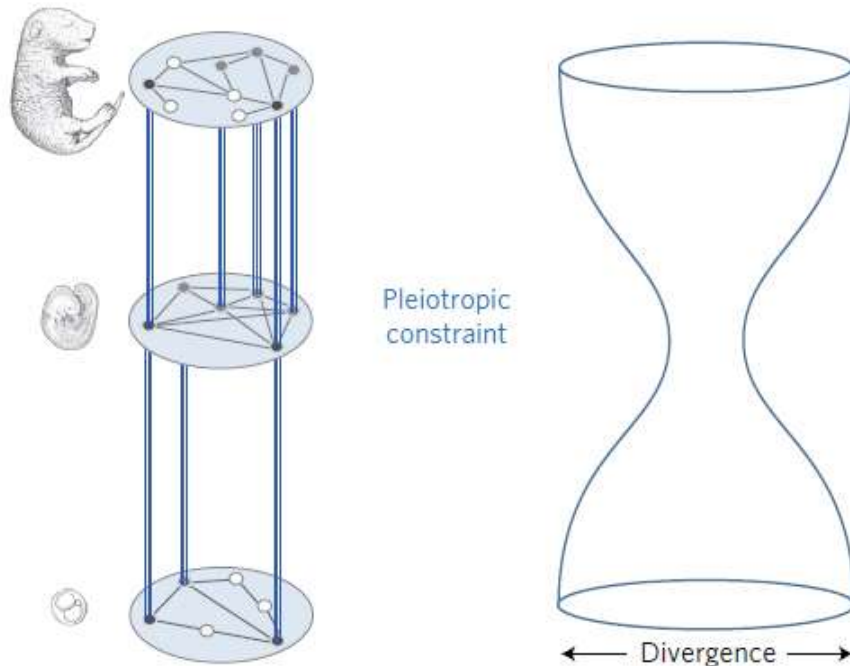


«Песочные часы» развития.

Филотипическая стадия.

Одно из возможных объяснений – повышенный уровень многофункциональности генов, управляющих закладкой органов и тканей на средних этапах эмбриогенеза.

Hu et al., 2017. Constrained vertebrate evolution by pleiotropic genes // Nature



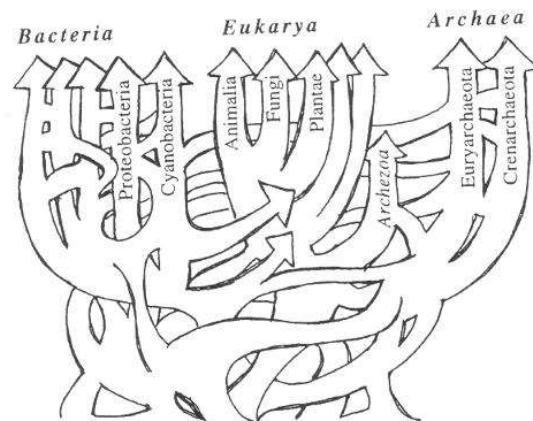
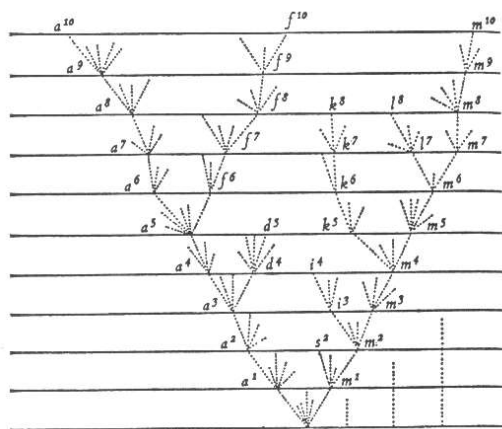
Промежуточные итоги

по «догмам»

- Представления о путях и механизмах эволюции, сложившиеся в 3й четверти XX в результате синтеза классической СТЭ (ГТЭ) и великих открытий молекулярных биологов, сегодня выглядят слишком упрощенными (хотя и верными в первом приближении).
- Мы рассмотрели некоторые факты, показывающие неабсолютность постулатов о полной случайности мутаций, о строго однонаправленной передаче информации в ряду ДНК → РНК → Белок, о полной невозможности наследования т.н. «приобретенных признаков».

Дерево или сеть?

- Познакомившись с ролью «эгоистичных репликаторов» (вирусов и МГЭ) и молекулярным одомашниванием, мы подошли к вопросу об ограниченности еще одного постулата: о строго дивергентном (древовидном) характере эволюционного процесса.
- Благодаря возможности обмена наследственным материалом структура родственных связей между организмами больше похожа не на дерево, а на сеть.



МЕЖОРГАНИЗМЕННАЯ РЕКОМБИНАЦИЯ

Организмы (геномы) эволюционируют не в одиночку. Они могут заимствовать у других организмов (обычно близкородственных, но не только), а также у *эгоистичных репликаторов* (вирусов и МГЭ) их наследственный материал. Что превращает биосферу (до некоторой степени) в единую «эволюционную лабораторию».

Основные механизмы, обеспечивающие сетевую, а не древовидную структуру родственных связей: 1) молекулярное одомашнивание вирусов и МГЭ, 2) симбиогенез, 3) горизонтальный перенос генов, 4) половое размножение.

**ЯРКИЙ ПРИМЕР МОЛЕКУЛЯРНОГО
ОДОМАШНИВАНИЯ И
СИМБИОГЕНЕЗА: НАЕЗДНИКИ И
ИХ ЖЕРТВЫ**



Cotesia congregata (Ichneumonidae)

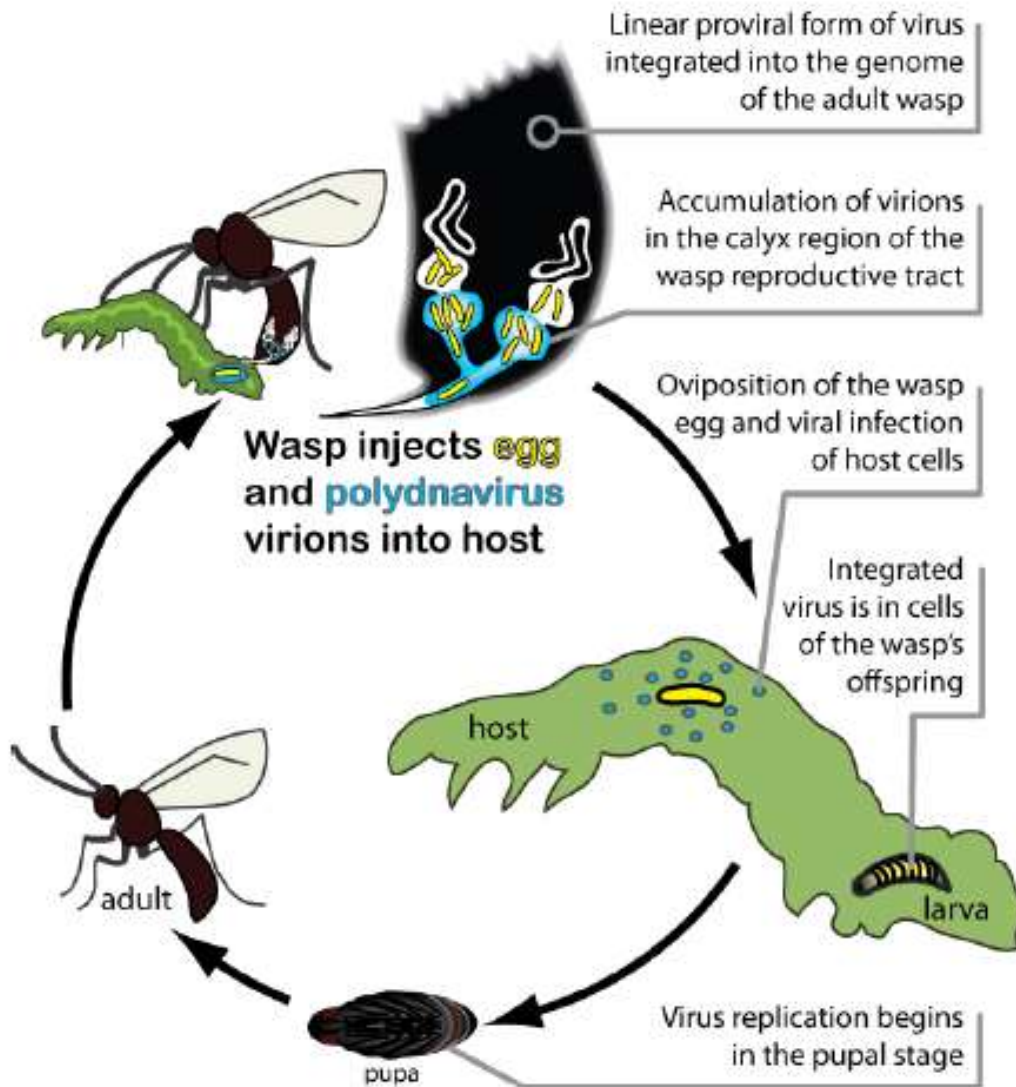


Личинки наездника окуклились на выеденной ими
изнутри гусенице табачного бражника *Manduca sexta*

Из письма Дарвина американскому натуралисту А. Грейю, 1860:

...I cannot see as plainly as others do... evidence of design and beneficence on all sides of us. There seems to me too much misery in the world. I cannot persuade myself that a beneficent and omnipotent God would have designedly created the Ichneumonidae with the express intention of their feeding within the living bodies of Caterpillars, or that a cat should play with mice.

Наездники подавляют иммунную защиту своих жертв при помощи прирученных вирусов



Многие наездники вводят в тела своих жертв «вирусоподобные частицы», которые помогают личинкам паразита подавить иммунную защиту хозяина.

Гены, управляющие формированием этих частиц, были приобретены наездниками от настоящего вируса, который 100 млн лет назад встроился в геном их предка.

«Поли-ДНК-вирусы» (polydnaviruses, PDV)

- Оболочка – как у обычных вирусов.
- «Генетическая начинка» другая: 30 маленьких кольцевых ДНК с генами, подавляющими иммунную систему жертвы. Эти гены – не вирусного происхождения.
- PDV не размножаются сами; производятся в яичниках самки наездника.
- 100 млн лет назад в геном древнего наездника встроился вирус, который затем подвергся «одомашниванию» (стал помогать наездникам подавлять иммунную систему жертв).
- Гены вируса рассеялись по геному наездника и перестали упаковываться в вирусные частицы.
- Однако именно эти вирусные гены до сих пор управляют производством вирусных частиц PDV.

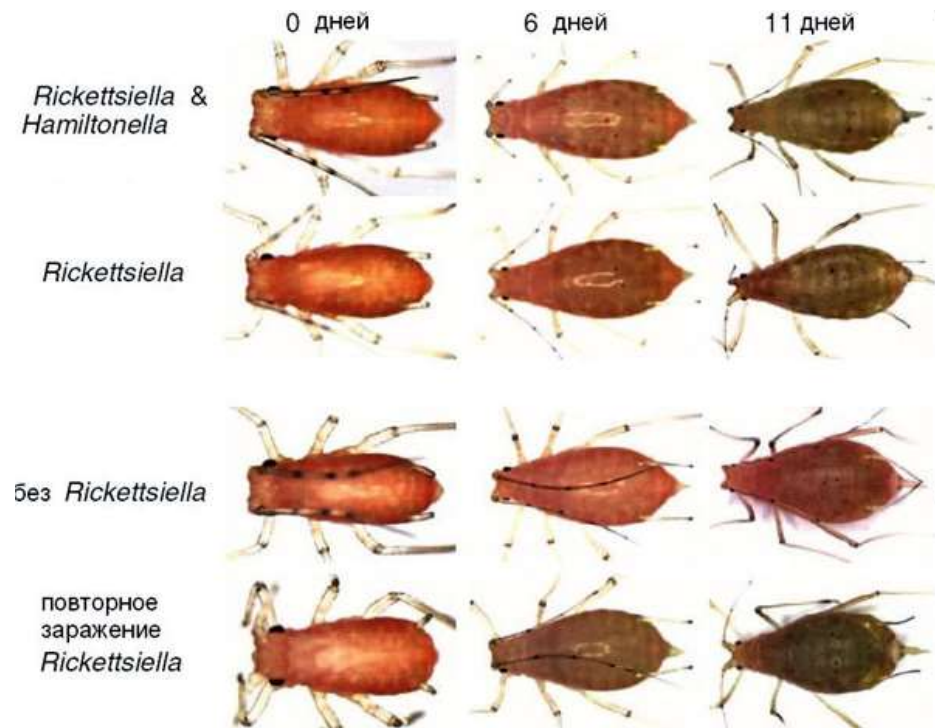
Насекомые – жертвы защищаются от наездников тоже при помощи «прирученных» (симбиотических) вирусов. Это настоящая вирусологическая война!



Наездник *Aphidius ervi* откладывает яйцо в тлю *Acyrthosiphon pisum*.

Симбиотическая бактерия *Hamiltonella defensa*, живущая в клетках некоторых тлей, вырабатывает токсины, смертельные для личинок наездников. Как выяснилось, защиту тлей от наездников обеспечивают не любые бактерии *H. defensa*, а только зараженные вирусом-бактериофагом APSE. Гены токсичных белков, необходимых для уничтожения личинок наездника, находятся в геноме вируса, а не бактерии. Мутуалистические отношения двух организмов (тли и бактерии) обеспечиваются благодаря вирусу, выступающему в роли необходимого третьего компонента симбиотической системы.

Симбиотические бактерии перекрашивают своих хозяев в зеленый цвет



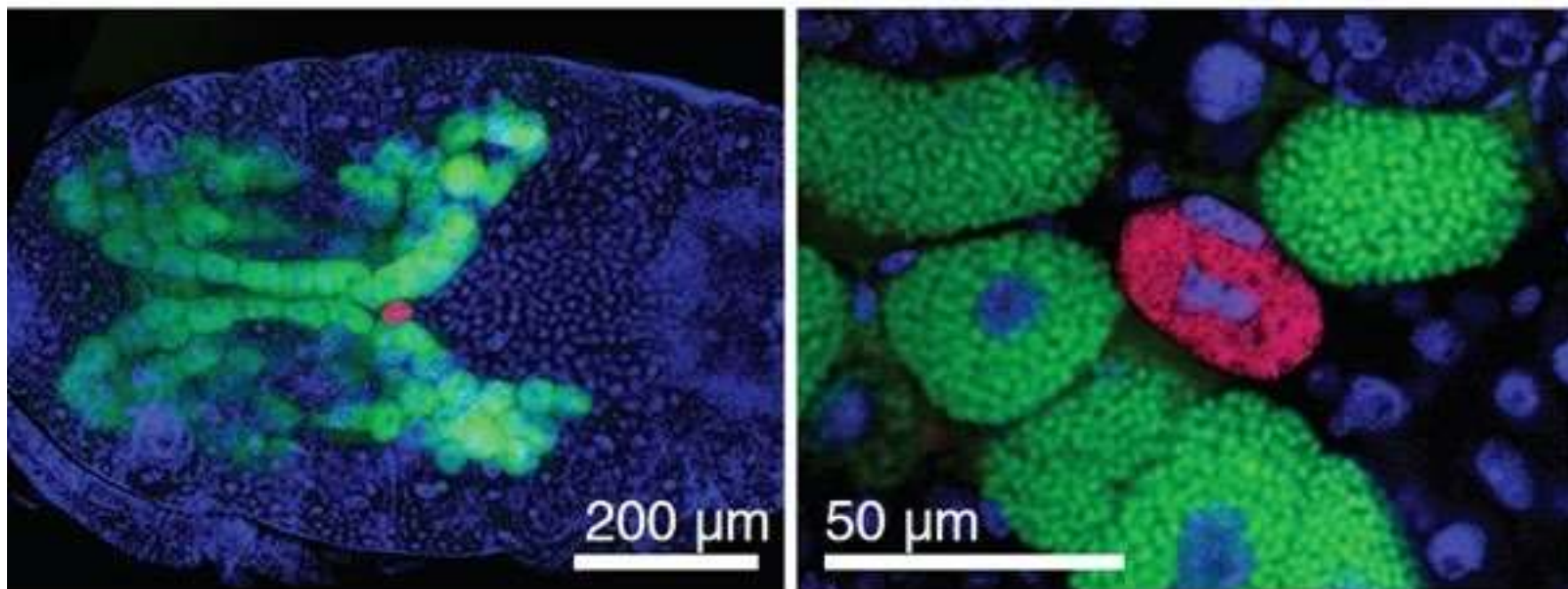
- гороховая тля *Acyrthosiphon pisum*
- наследств. изменчивость: красные и зеленые формы (красный цвет доминантный)
- каротиноиды и полициклические хиноны
- Гены синтеза каротиноидов – от грибов
- Нек. красные от рождения тли перекрашиваются из-за симбионтов

«Симбиотические сверхорганизмы»

Многие важные фенотипические признаки животных определяются генами симбионтов.

Пример: тля, красная от рождения, становится с возрастом зеленой, если в ней живет симбиотическая бактерия *Rickettsiella*.

Это может иметь адаптивное значение, т.к. божьи коровки чаще нападают на красных тлей, а наездники – на зеленых. Может быть, не случаен тот факт, что среди тлей, зараженных *Rickettsiella*, повышена зараженность бактериями *Hamiltonella* и *Serratia*, защищающими от наездников.

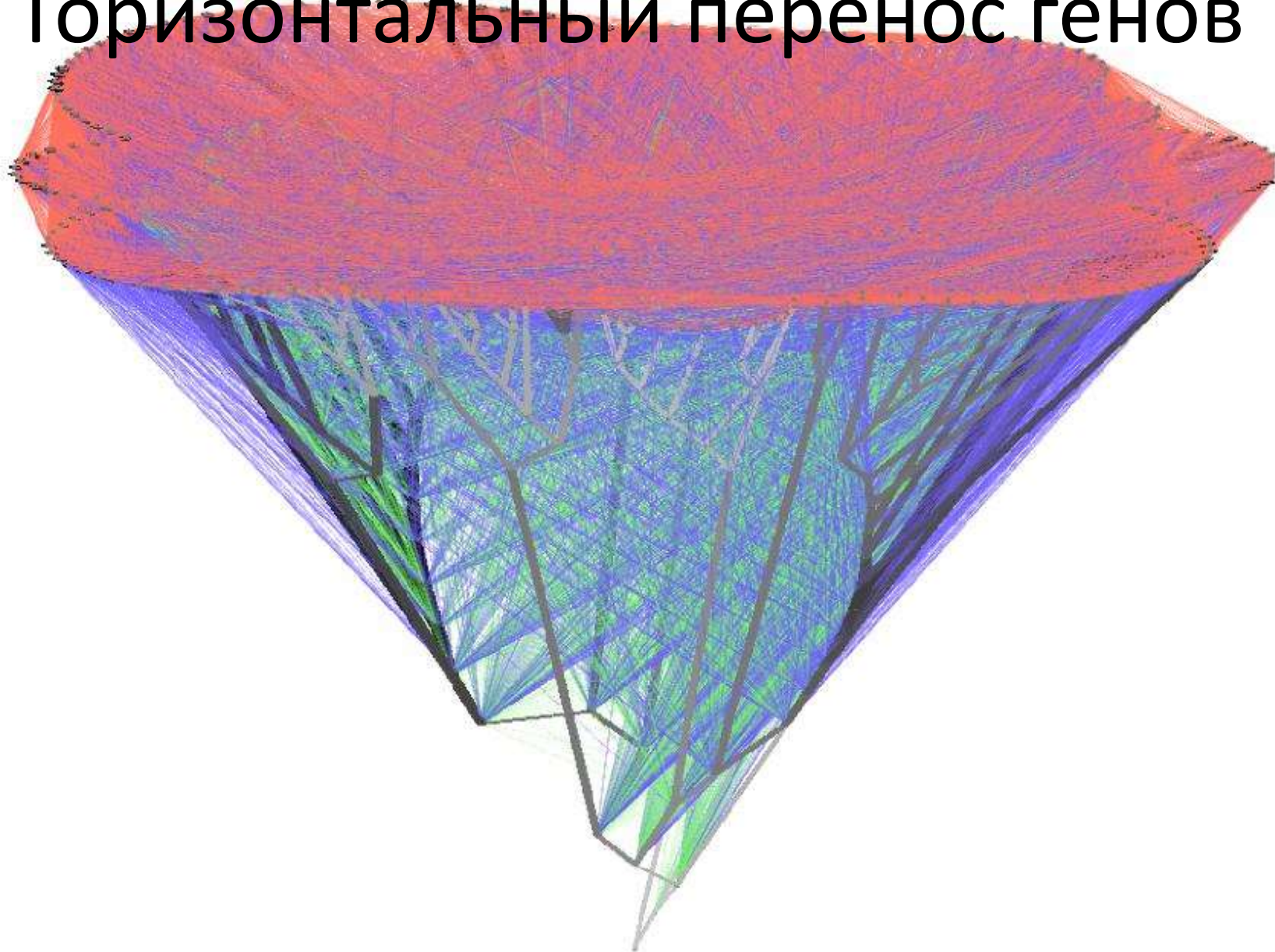


Эмбрион тли. Синим цветом показаны клетки собственно тли, зеленым – бактериоциты с симбиотической бактерией *Buchnera*, красным – бактериоцит с симбиотической бактерией *Rickettsiella*.

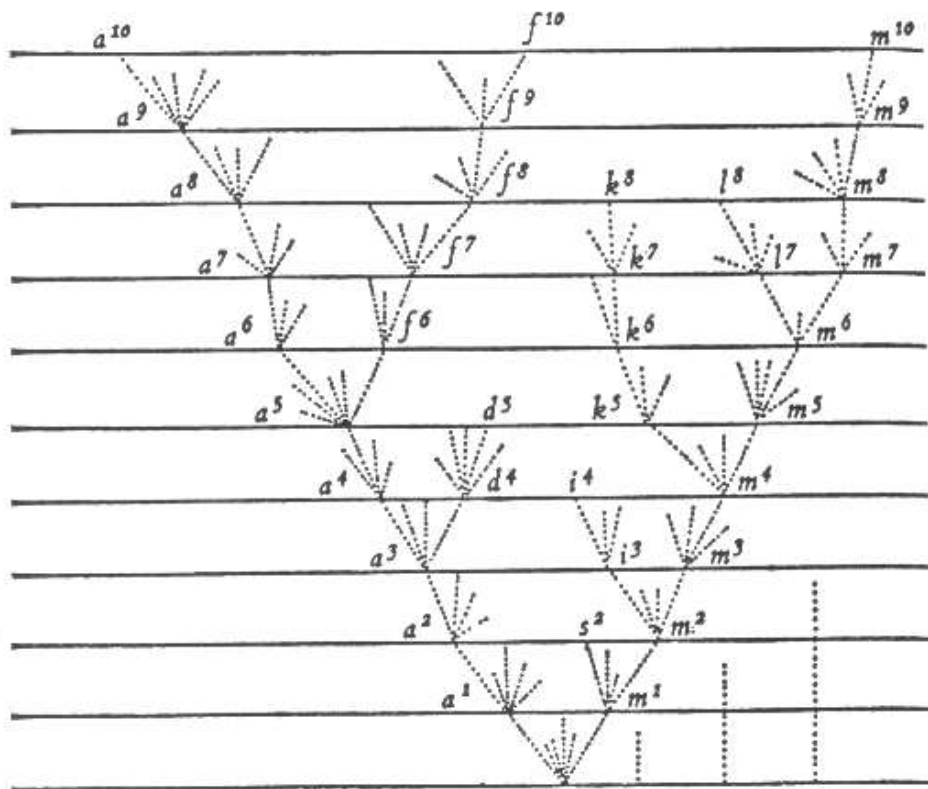
Симбиогенез: самые известные примеры

| Группа | Симбиоз |
|---|---|
| Эукариоты | Архебактерия + бактерии |
| Фотосинтезирующие эукариоты | Гетеротрофные эукариоты + цианобактерии или одноклеточные эукариотические водоросли |
| Сосудистые растения, освоение ими суши | симбиоз с грибами (микориза), актинобактериями, ризобиями |
| Растительноядные животные (тли, термиты, жвачные и мн. др.) | симбиоз с бактериями, одноклеточными эукариотами, грибами |
| Вестиментиферы и др. обитатели гидротермальных оазисов | симбиоз с серными бактериями |
| Лишайники | гриб + водоросли, цианобактерии |

Горизонтальный перенос генов

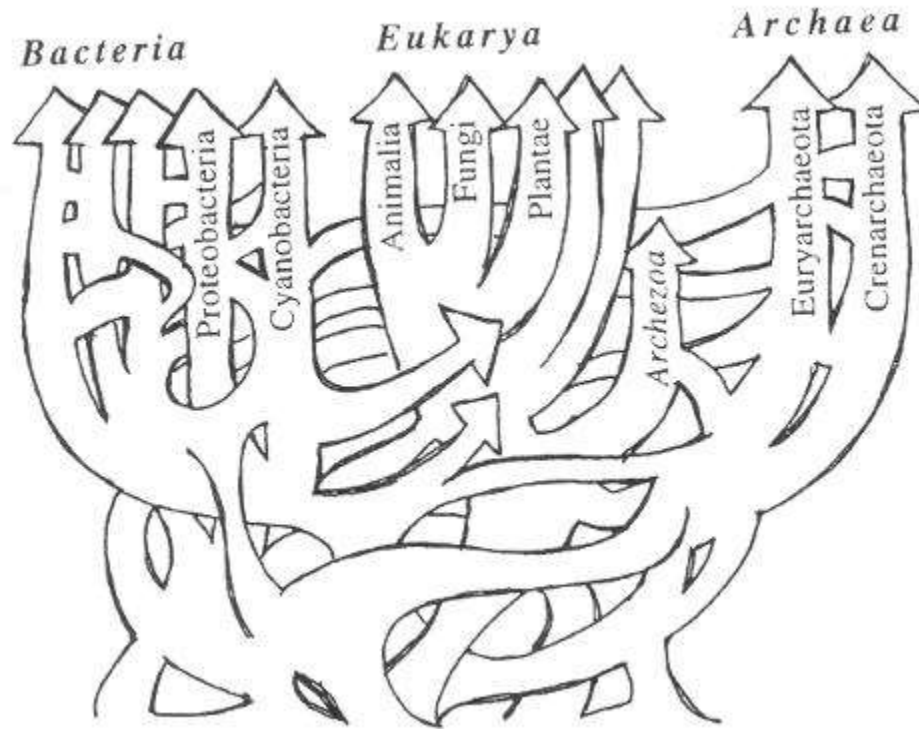


Традиционные представления об эволюции, базирующиеся на принципе дивергенции (расхождения), недостаточны для понимания генеалогии видов.



Дарвиновская схема дивергенции:
ветви древа расходятся, чтобы больше
никогда не сойтись.

Данные геномики позволяют утверждать, что в ходе эволюции происходили массивные генные переносы как внутри царств, так и между ними.



Картина эволюционных связей **в мире прокариот** представляет собой не столько ветвящееся дерево, сколько сеть: «ветви» сплетены друг с другом многократными переносами генов.

Из: **W.F.Doolittle. Phylogenetic Classification and the Universal Tree. Science, 1999. Vol. 284. N. 5423. P. 2124-2128**

Основные признаки, по которым можно выявить горизонтальный перенос:

- Отличия в нуклеотидном составе (% Г+Ц)
- Отличия в частоте использования кодонов
- Отличие в положении анализируемого гена на филогенетическом дереве от большинства других генов (высокое сходство с гомологичным геном из отдаленного таксона при отсутствии подобного гена у близких родственников)

Горизонтальный перенос генов у архей и бактерий

| Вид | число генов в геноме | перенесенные гены | |
|-----------------------------------|----------------------|-------------------|------------|
| | | количество | % в геноме |
| АРХЕИ | | | |
| <i>Archaeoglobus fulgidus</i> | 2407 | 179 | 8.4 |
| <i>Methanococcus jannaschii</i> | 1715 | 77 | 5.0 |
| <i>Pyrococcus horikoshii</i> | 2064 | 154 | 7.6 |
| <i>Aeropyrum pernix</i> | 2694 | 370 | 14.0 |
| ПАТОГЕННЫЕ БАКТЕРИИ | | | |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | 677 | 39 | 5.9 |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | 894 | 36 | 4.3 |
| <i>Rickettsia prowazekii</i> | 834 | 28 | 3.6 |
| <i>Treponema pallidum</i> | 1031 | 77 | 8.3 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 1709 | 96 | 6.2 |
| <i>Helicobacter pylori</i> | 1553 | 89 | 6.4 |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | 3918 | 187 | 5.0 |
| СВОБОДНОЖИВУЩИЕ БАКТЕРИИ | | | |
| <i>Aquifex aeolicus</i> | 1552 | 72 | 4.8 |
| <i>Thermotoga maritima</i> | 1846 | 198 | 11.6 |
| <i>Escherichia coli</i> | 4289 | 381 | 9.6 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 4036 | 411 | 10.1 |
| <i>Bacillus subtilis</i> | 4110 | 537 | 14.8 |
| <i>Synechocystis sp.</i> | 3169 | 219* | 7.5 |

Общие закономерности горизонтального переноса генов (ГПГ) у прокариот

- Доля генов, приобретенных путем горизонтального переноса, варьирует у разных видов и может достигать 10-20% от общего числа генов в геноме (так выглядела ситуация в начале 2000-х, сейчас ясно, что >>).
- Наибольшее количество переносов характерно для свободноживущих бактерий с широкими экологическими ареалами (т.е. имеющих разнообразные взаимоотношения со средой).
- Наименьшее число переносов обнаружено у патогенных бактерий, живущих в узких эконошах.
- Реже всего в ГПГ вовлечены гены информационных систем (транскрипции, трансляции, репликации) («центральные» системы клетки).
- Чаще всего в ГПГ участвуют гены, связанные с метаболизмом, транспортными путями, передачей сигналов («периферические» системы).
- В составе приобретенных сегментов ДНК часто обнаруживаются профаги (встроенные вирусы), гены белков, участвующих в процессах рекомбинации (обмена участками ДНК), обеспечивающие интеграцию "чужих" генов.

Основные механизмы межорганизменной рекомбинации:

«закономерный»
ГПГ

- **конъюгация** («целенаправленная» передача ДНК одним организмом другому). Однонаправленная! Донор активен, реципиент пассивен.
- **трансформация** (захват клеткой «чужой» ДНК из внешней среды). Тоже однонаправленная! Донор пассивен, реципиент активен.
- **трансдукция** (перенос в составе вирусов, МГЭ). Тоже однонаправленная. Донор и реципиент пассивны, активен только переносчик – вирус, «эгоистичный репликатор».

«случайный» ГПГ

- Случайный ГПГ в симбиотических и паразитарных системах при физическом контакте клеток; при срастании растений разных видов и т.п.
- Случайное включение чужих генов в ходе репарации разрывов ДНК, особенно при нарушении целостности мембраны (через разрывы мембраны может попасть чужая ДНК)

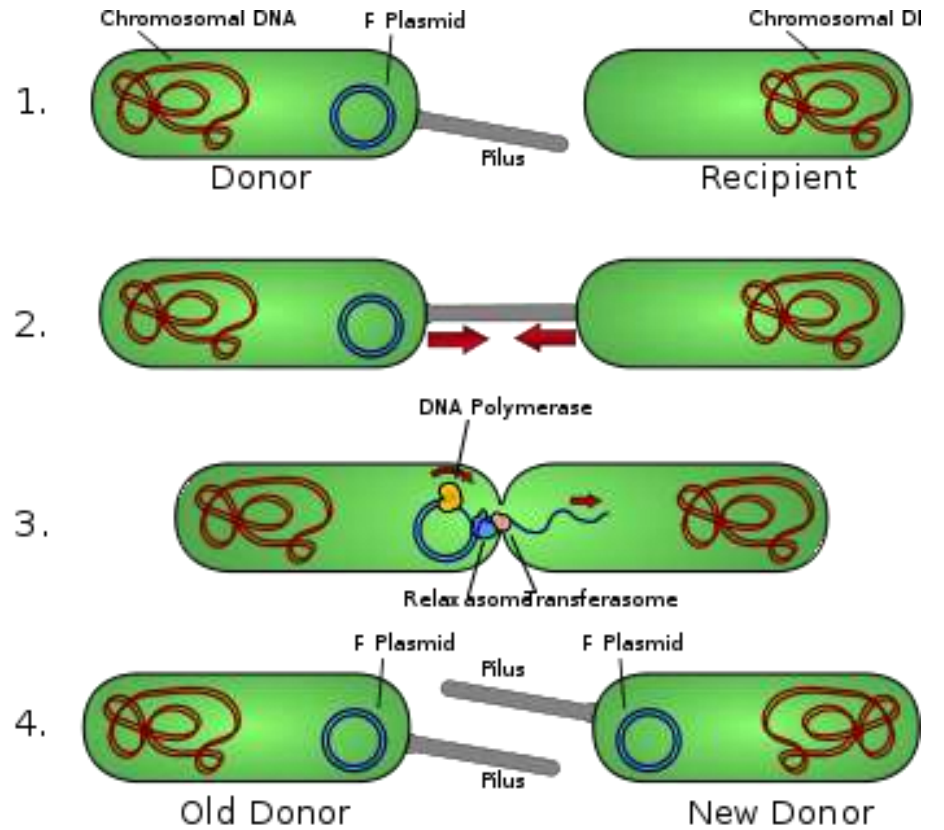
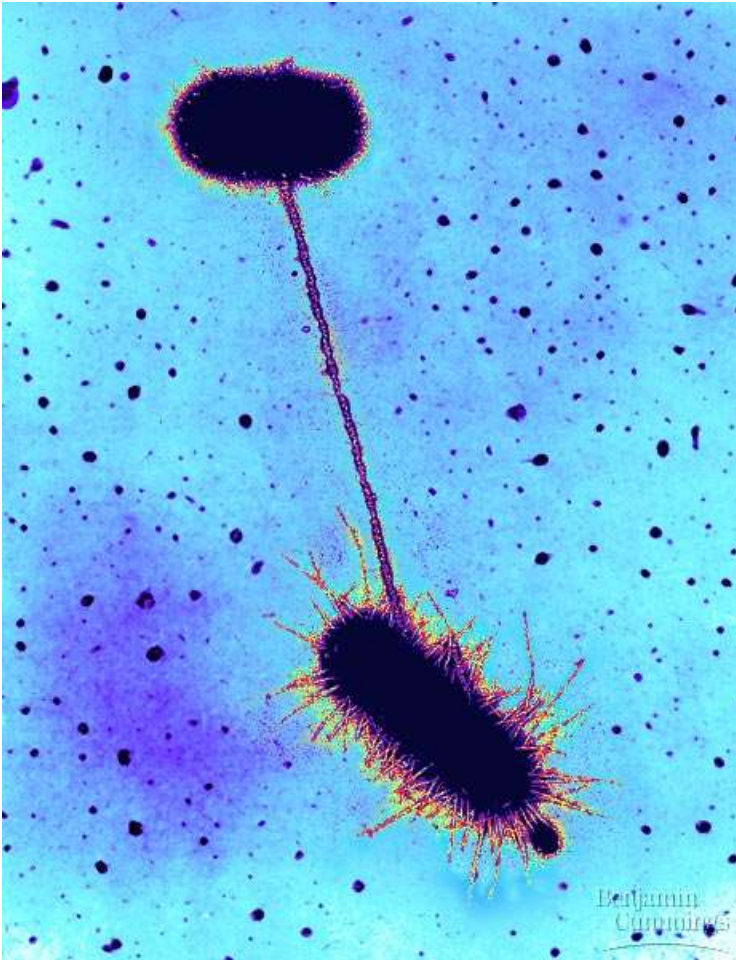
эукариотический
секс

- **У эукариот главным механизмом перекомбинирования геномов является половой процесс** (слияние гамет + редукционное деление, кроссинговер). Взаимный, двусторонний обмен; оба участника одновременно являются и донорами, и реципиентами.

Отличия полового процесса (амфимиксиса) от ГПГ:

- Двусторонний, взаимный обмен генами (а не однонаправленная передача от донора к реципиенту)
- Полногеномная рекомбинация (а не перенос небольших фрагментов)
- Более строгая избирательность при выборе партнера (отсюда – «биологические виды»). Но это различие, возможно, не такое уж резкое

Конъюгация

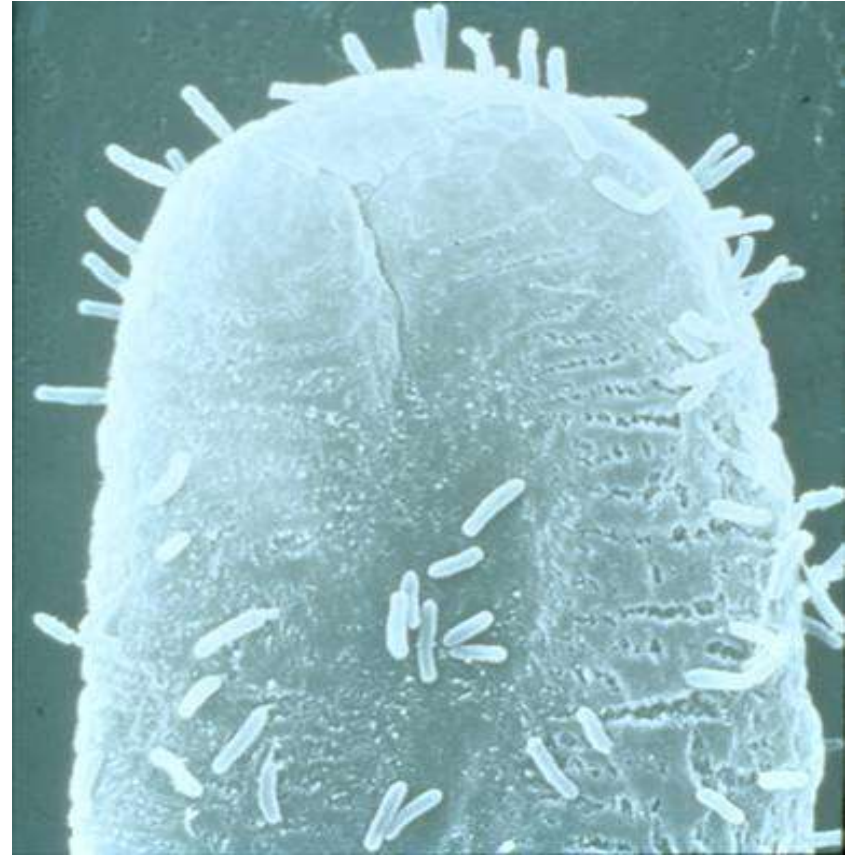


Agrobacterium tumefaciens

Природный генный инженер



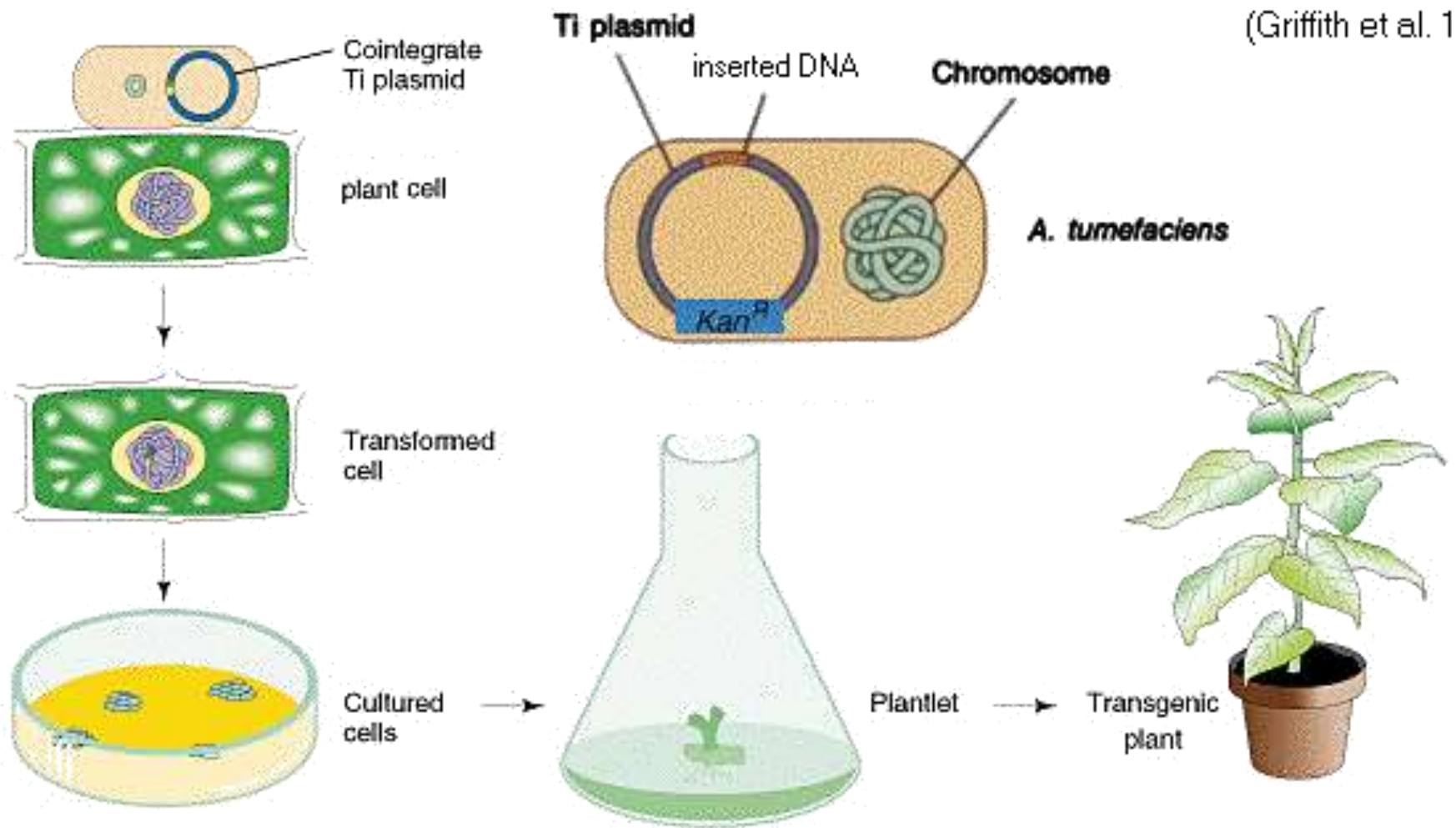
Опухоль, вызванная
внедрением бактериальной
ДНК в растительные клетки



Агробактерии на поверхности
растительной клетки

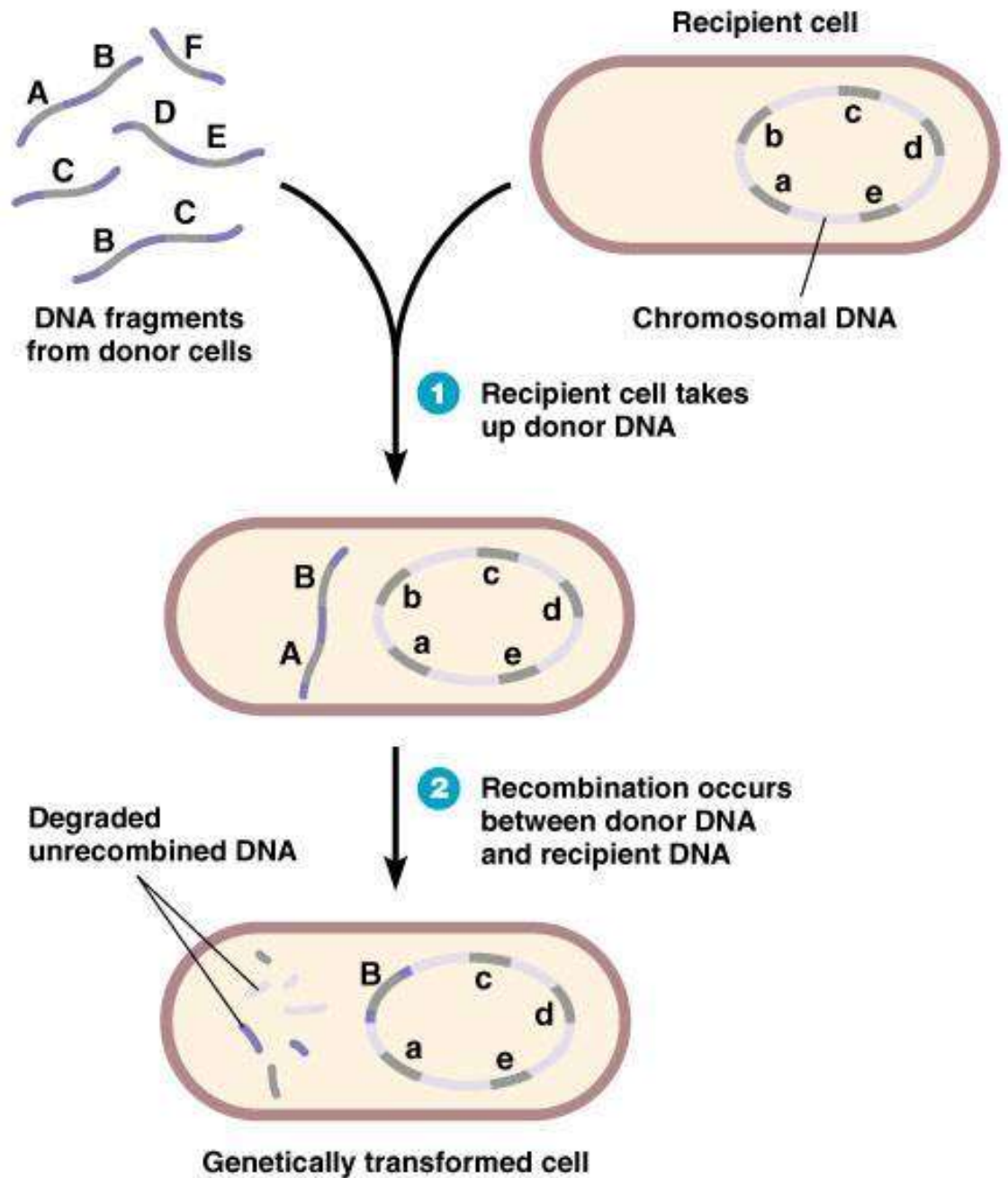
Type IV secretion system (T4SS) гомологична аппарату конъюгации

(Griffith et al. 1996)

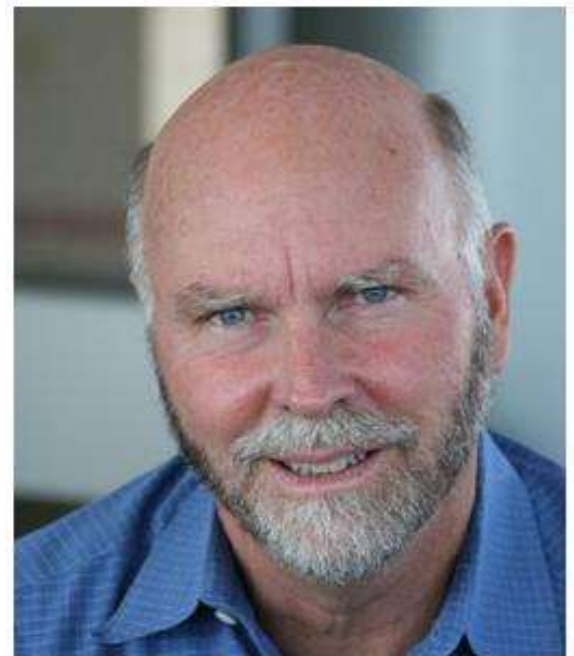


Использование агробактерии в генной инженерии (создание трансгенных растений)

Естественная трансформация



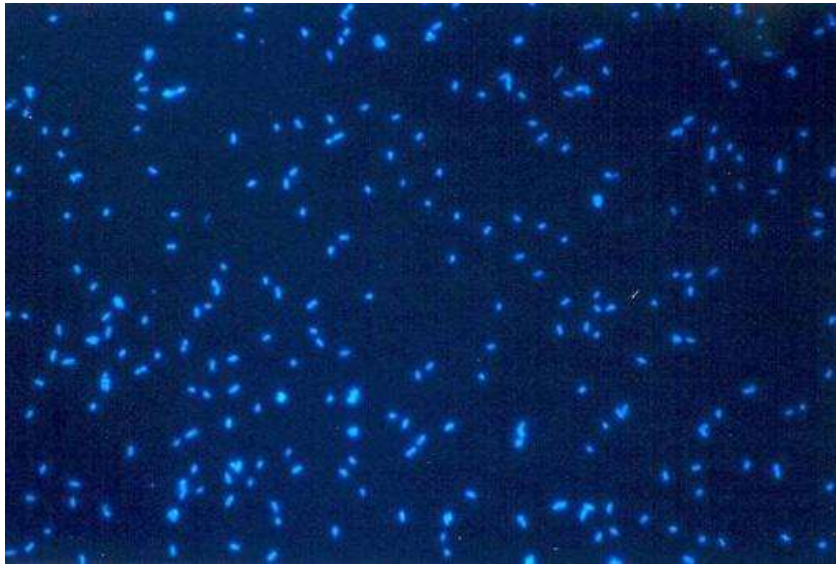
Возможен (в лабораторных условиях) даже перенос целого генома, что ведет к мгновенному превращению одного вида бактерий в другой



Крейг Вентер — основатель одноименного института, пионер геномных исследований и один из самых цитируемых ученых современности (фото с сайта www.harrywalker.com)

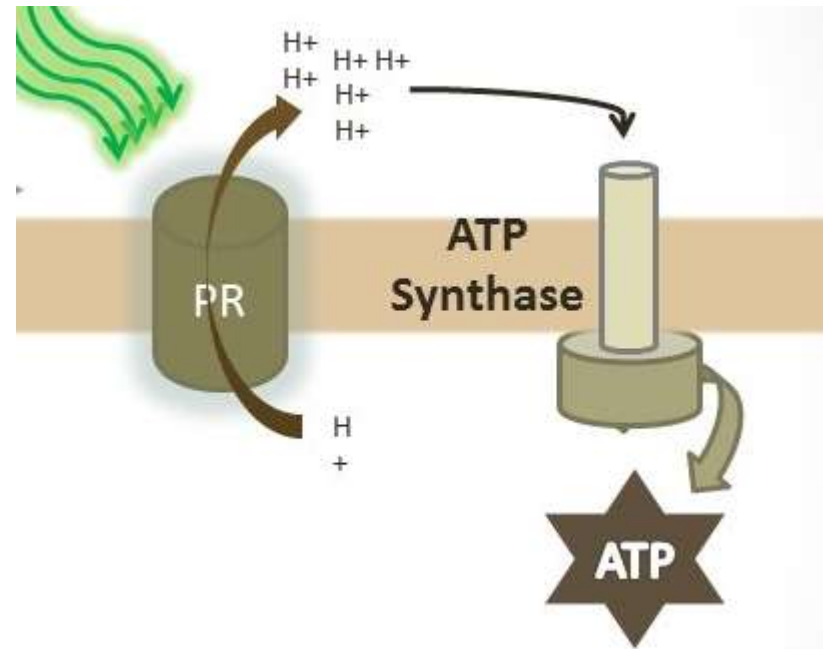
Carole Lartigue, John I. Glass, Nina Alperovich, Rembert Pieper, Prashanth P. Parmar, Clyde A. Hutchison, Hamilton O. Smith, J. Craig Venter. **Genome Transplantation in Bacteria: Changing One Species to Another** // Science. 2007.

Гены протейродопсинов – белков, позволяющих утилизировать энергию солнечного света – являются «коллективной собственностью» разнообразных прокариот, живущих в фотической зоне океана.



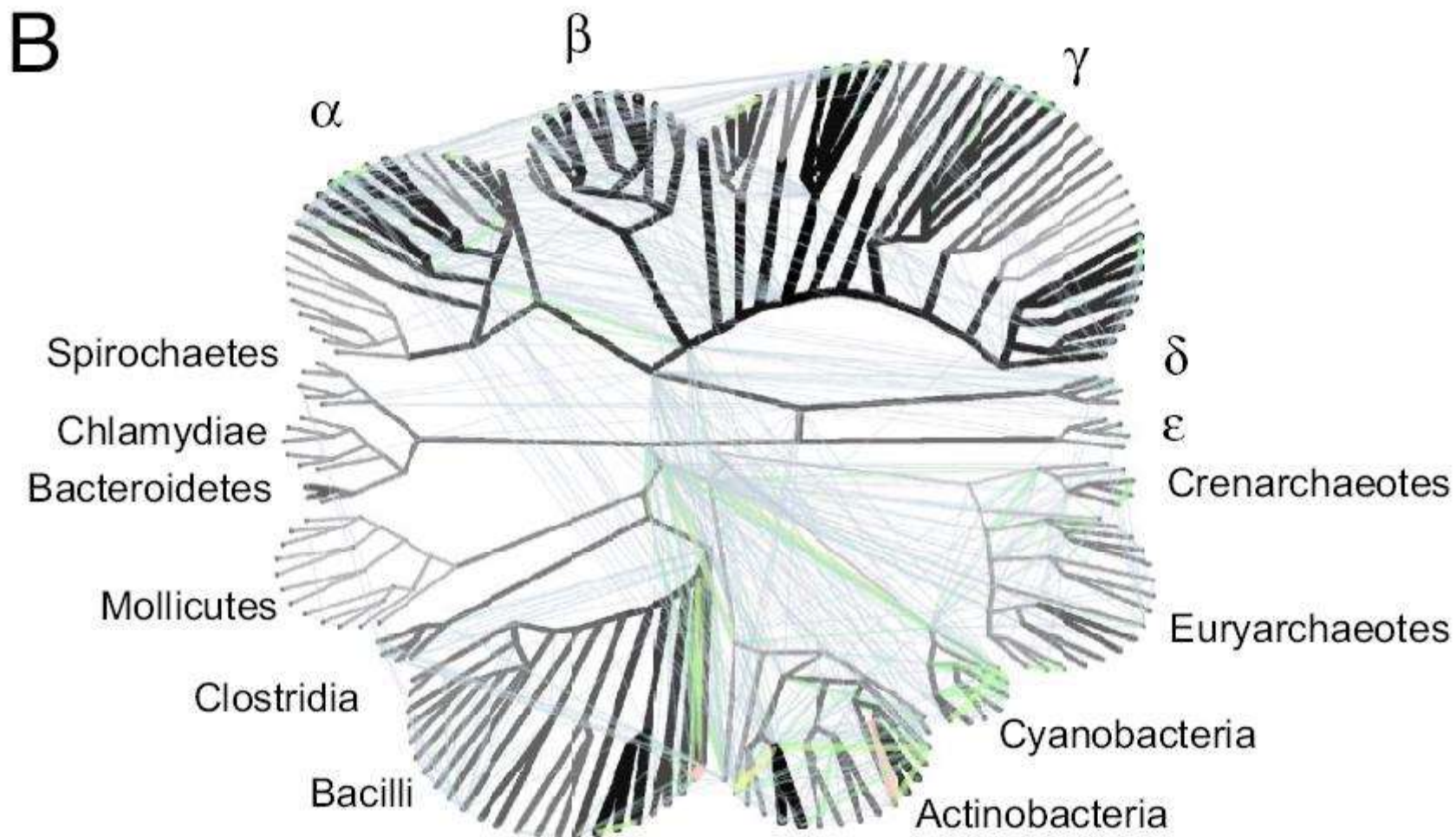
Epifluorescence microscopy picture of marine bacteria. Typical sizes are 0.8 μm .

<http://www.icm.csic.es/bio/images/mol3.jpg>



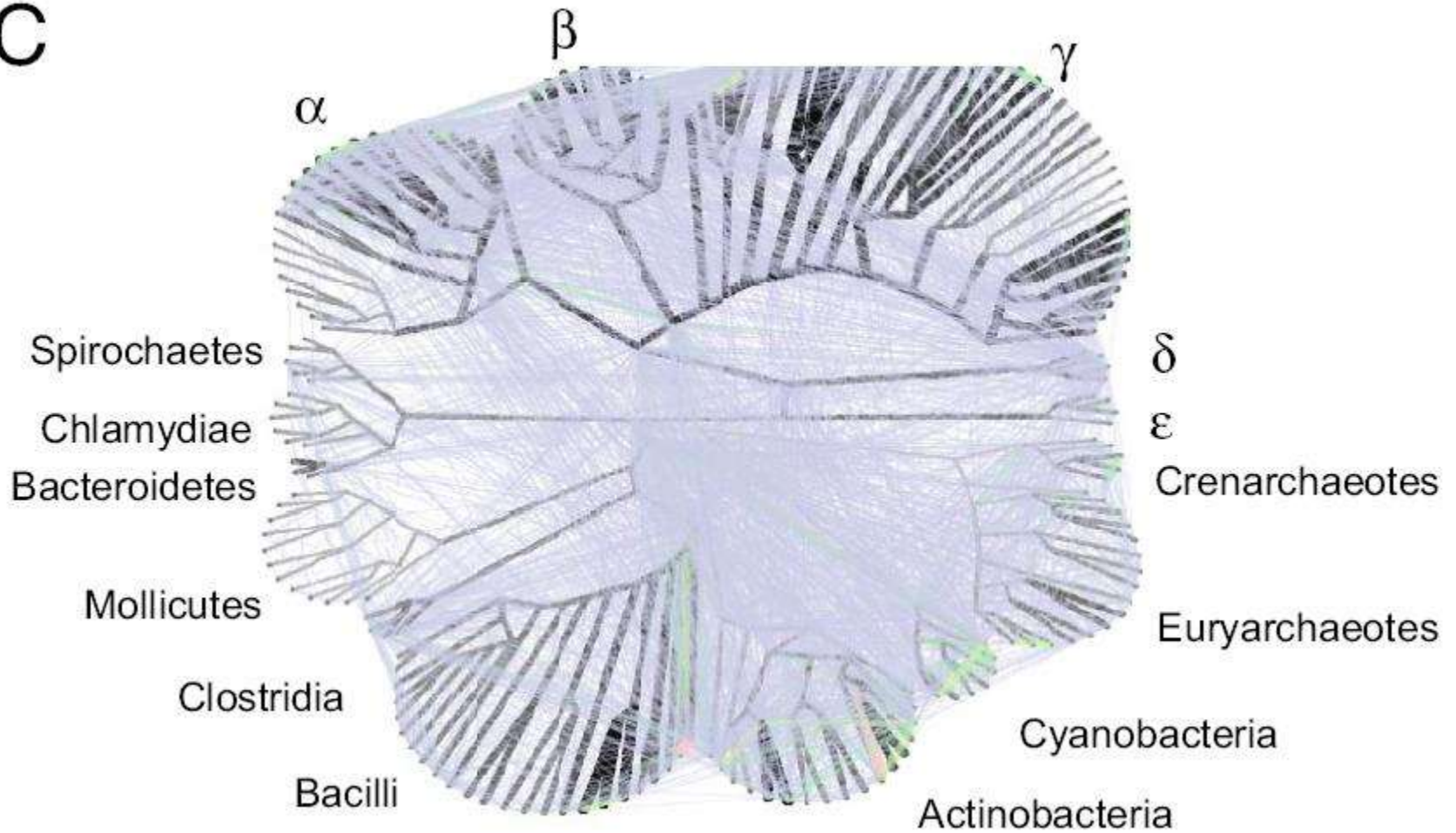
Niels-Ulrik Frigaard, Asuncion Martinez, Tracy J. Mincer and Edward F. DeLong.
Proteorhodopsin lateral gene transfer between marine planktonic Bacteria and Archaea // Nature, 2006

Анализ 180 прокариотических геномов показал, что **не менее 80% генов** в каждом геноме участвовали в процессе горизонтального переноса на том или ином этапе эволюции прокариот.

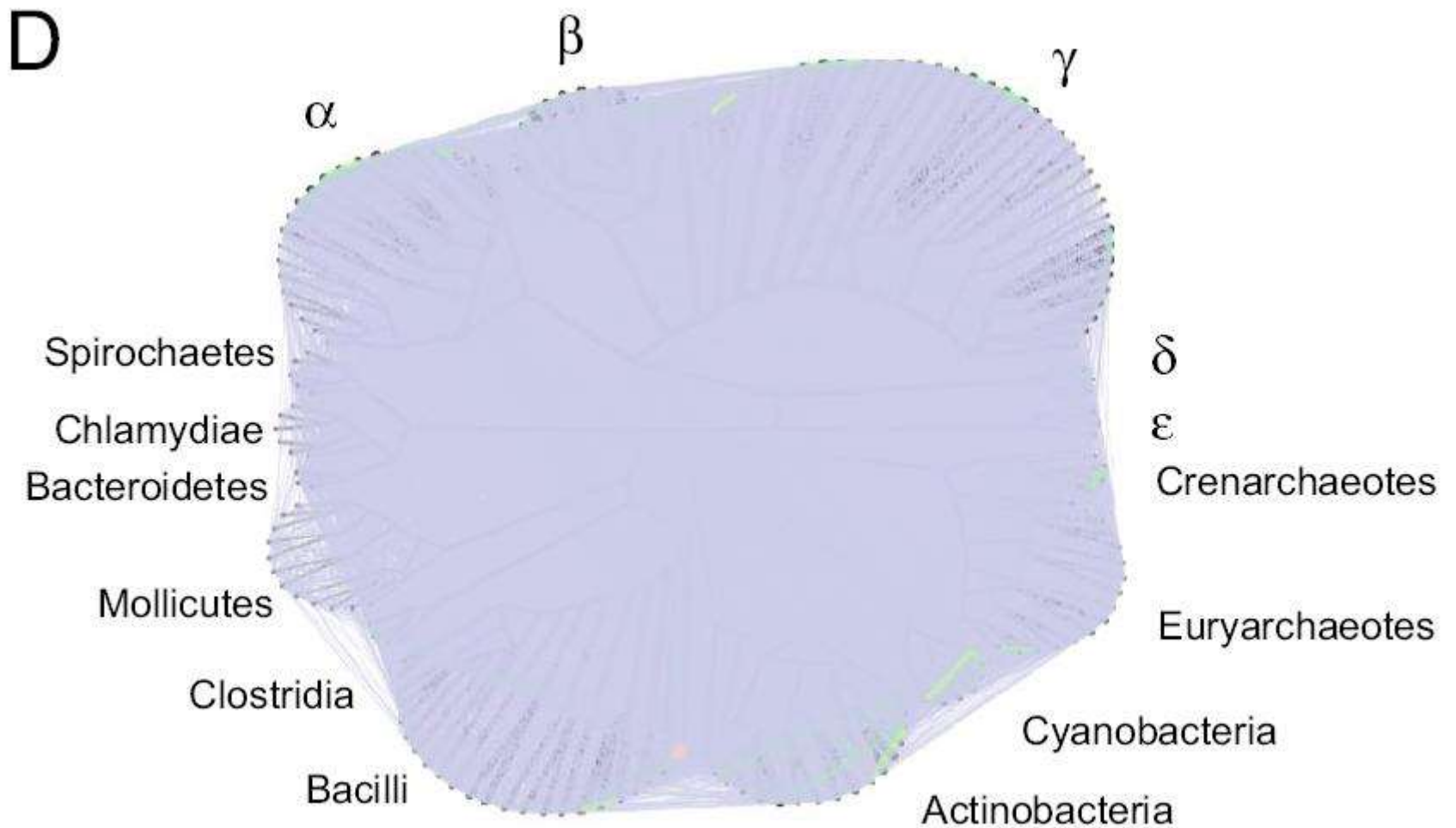


Эволюционное дерево прокариот с нанесенными «связями», отражающими перенос 20 или более генов (823 таких «связи»)

C



То же древо, показаны случаи переноса 5 или более генов (3764 случая).

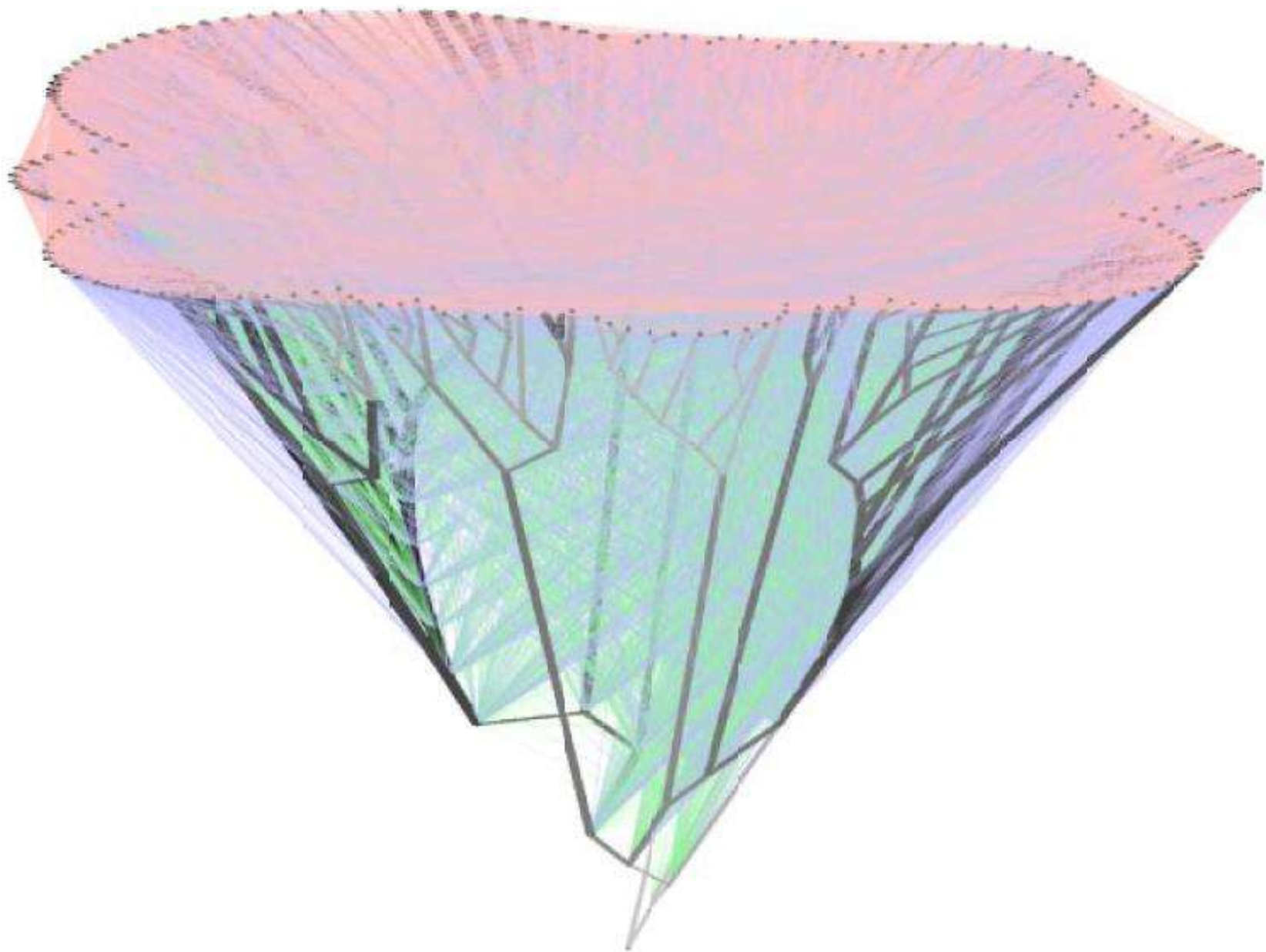


То же древо, показаны случаи переноса 1 или более генов (15127 случаев).

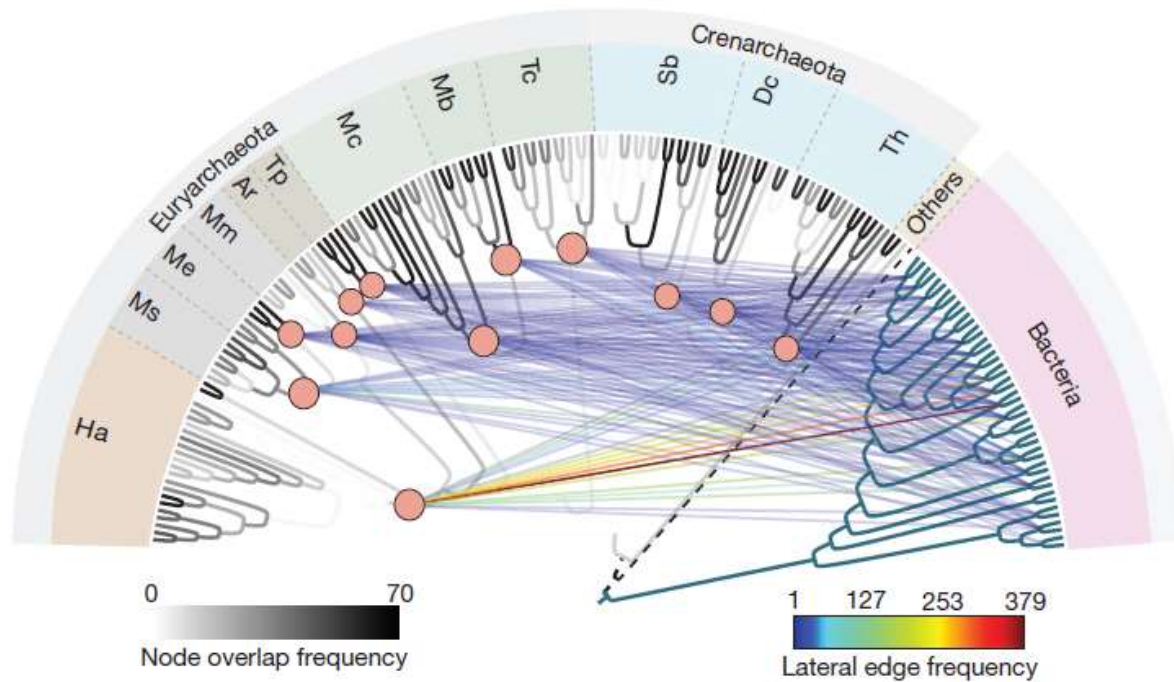
Table 2. Average \pm SD percent of genes involved in LGT per genome across lineages

| Group | % acquired in genome | % acquired in lineage | Mean genome size |
|-----------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|
| Epsilonproteobacteria | 18 \pm 8 | 75 \pm 6 | 1,157 \pm 60 |
| Deltaproteobacteria | 34 \pm 2 | 98 \pm 1 | 1,694 \pm 222 |
| Gammaproteobacteria | 11 \pm 7 | 90 \pm 6 | 2,984 \pm 1,197 |
| Betaproteobacteria | 12 \pm 10 | 86 \pm 9 | 3,345 \pm 1,020 |
| Alphaproteobacteria | 13 \pm 11 | 83 \pm 13 | 2,177 \pm 1,346 |
| Spirochaetes | 13 \pm 16 | 60 \pm 25 | 1,001 \pm 1,28 |
| Chlamydiae | 4 \pm 7 | 49 \pm 15 | 850 \pm 61 |
| Bacteroidetes | 8 \pm 2 | 57 \pm 10 | 2,185 \pm 646 |
| Mollicutes | 11 \pm 6 | 72 \pm 12 | 429 \pm 46 |
| Clostridia | 24 \pm 4 | 89 \pm 5 | 1,891 \pm 83 |
| Bacilli | 14 \pm 11 | 87 \pm 9 | 2,498 \pm 966 |
| Actinobacteria | 21 \pm 19 | 82 \pm 12 | 2,227 \pm 1,283 |
| Cyanobacteria | 27 \pm 20 | 79 \pm 11 | 1,582 \pm 447 |
| Euryarchaeota | 19 \pm 16 | 69 \pm 13 | 1,403 \pm 539 |
| Crenarchaeota | 25 \pm 12 | 70 \pm 14 | 1,234 \pm 563 |
| All | 15 \pm 13 | 81 \pm 15 | 2,133 \pm 1,252 |

C



Трехмерная схема эволюции прокариот



| | | |
|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Ha - Haloarchaea (1,047) | Ar - Archaeoglobus (51) | Tc - Thermococcales (101) |
| Ms - Methanosarcinales (338) | Tp - Thermoplasma (49) | Sb - Sulfolobales (129) |
| Me - Methanocellales (83) | Mc - Methanococcales (100) | Dc - Desulfurococcales (40) |
| Mm - Methanomicrobiales (85) | Mb - Methanobacteriales (128) | Th - Thermoproteales (59) |

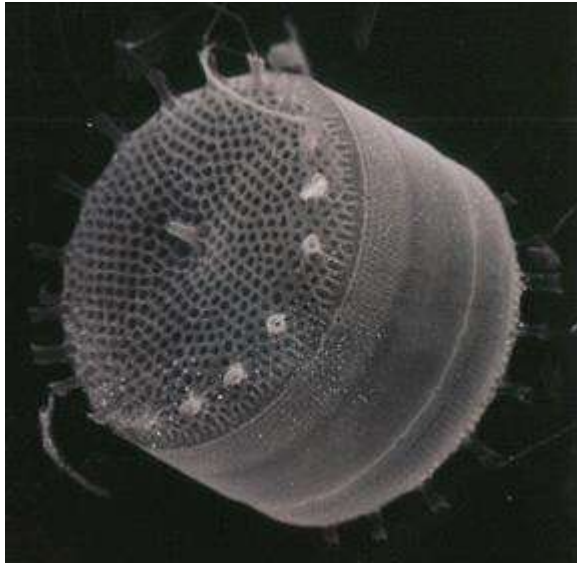
Появление практически всех крупных таксонов (клад) архей совпадает с множественными заимствованиями «периферических» генов у бактерий. Особенно сильно выражено в группах, произошедших от метаногенов (галоархеи и др.)

S. Nelson-Sathi, F.L.Sousa, W.F.Martin. Origins of major archaeal clades correspond to gene acquisitions from bacteria // Nature. 2014.

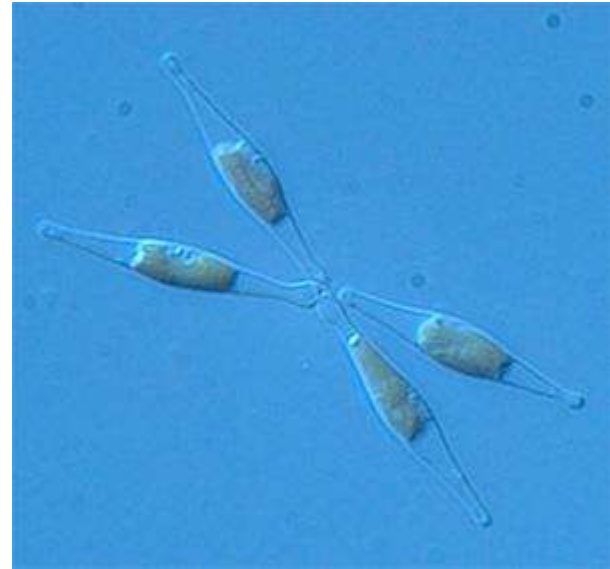
У одноклеточных эукариот ГПГ от неродственных организмов (в первую очередь от бактерий) тоже встречается, но гораздо реже, чем у прокариот (хотя тоже может иметь важные эволюционные последствия).

У многоклеточных эукариот – еще реже, но тоже бывает.

Диатомеи – рекордсмены среди эукариот по числу заимствованных прокариотических генов (у *Phaeodactylum* – 587 генов из 10402, или 5,6%)

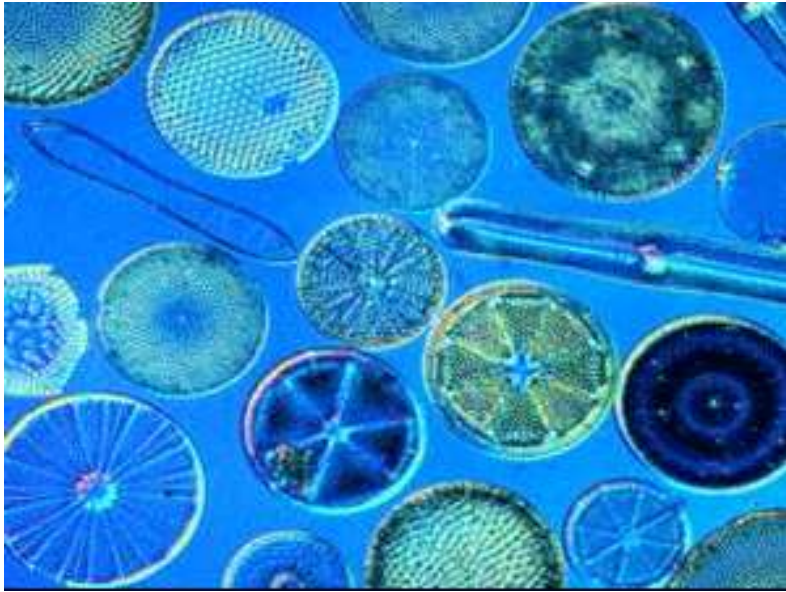


Центрическая диатомея *Thalassiosira*. Геном прочтен в 2004 году.



Пеннатная диатомея *Phaeodactylum*. Геном прочтен в 2008 году.

Диатомеи



Гены, заимствованные у бактерий, участвуют в том числе и в построении раковинок из диоксида кремния. Возм., во многом обеспечили эволюционный успех диатомей (древнейшие ископаемые – ранняя юра)

Удачные заимствования генов у неродственных организмов происходят очень редко

- Хотя мы видим в геномах прокариот множество генов, заимствованных у неродственных форм и оказавшихся полезными, это не значит, что неразборчивый перенос генов от кого попало – хорошая идея.
- Ведь мы видим не результат ГПГ в чистом виде, а результат ГПГ и отбора!
- У бактерий и одноклеточных эукариот удачные заимствования у неродственных форм происходят в среднем примерно 1-5 раз за миллион лет (в одной эволюционной линии).
- Неудачные переносы, скорее всего, происходят (и отсеиваются отбором) на много порядков чаще.

Адаптивный смысл ГПГ (если он есть, а он скорее всего есть) наверняка связан с близкородственными переносами!

- Удачные неродственные переносы могут иметь важные последствия, но они слишком редки, чтобы создать давление отбора, достаточное для сохранения способности к ним.
- Е.о. не может поддерживать вредный признак (склонность к заимствованию чужих генов) ради такого «журавля в небе», как шанс один раз в 300 000 лет приобрести что-то полезное.
- Адаптивный смысл ГПГ кроется, конечно, в близкородственных переносах. Неродственные – побочный эффект. В чем польза близкородственных переносов – мы разберем чуть позже в рамках темы «зачем нужно половое размножение».

повторение основных тезисов

- Из-за межорганизменной рекомбинации структура родственных связей между организмами имеет не древовидную, а древовидно-сетевую структуру. Организмы, геномы и виды эволюционируют не в одиночку. Они могут заимствовать наследственный материал из чужих геномов (обычно близкородственных, но не только). Что превращает биосферу (до некоторой степени) в единую «эволюционную лабораторию».
- Основные механизмы, обеспечивающие сетевую структуру родственных связей: 1) молекулярное одомашнивание вирусов и МГЭ, 2) симбиогенез, 3) горизонтальный перенос генов, 4) половое размножение.
- Механизмы ГПГ
- Удачные неродственные переносы – большая редкость (хотя за миллиарды лет их накопилось в геномах прокариот очень много). Если у ГПГ есть адаптивный смысл (т.е. если эта способность поддерживается отбором, а не является “spandrel of San Marco”, побочным эффектом), то он должен быть связан с **близкородственным ГПГ**.

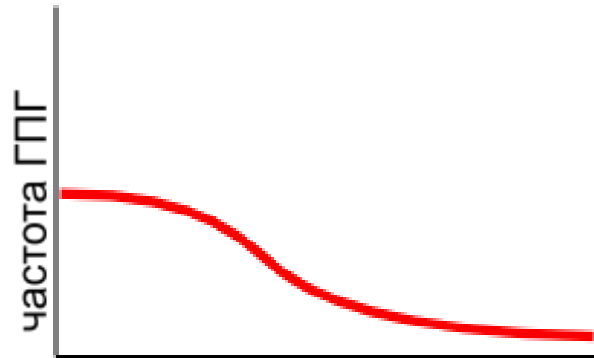
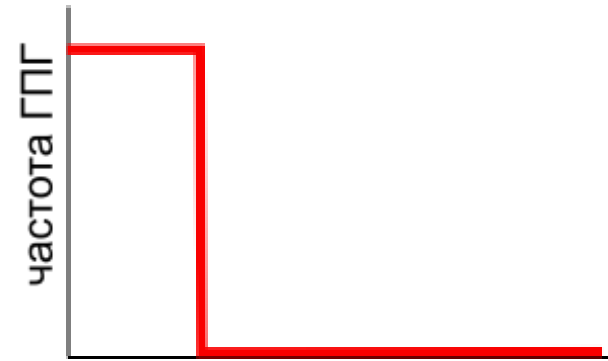
Зависимость вероятности (частоты) генетического обмена от генетической дистанции у прокариот и эукариот (схема)

в действительности,
похоже, дело обстоит
примерно так...
думали...

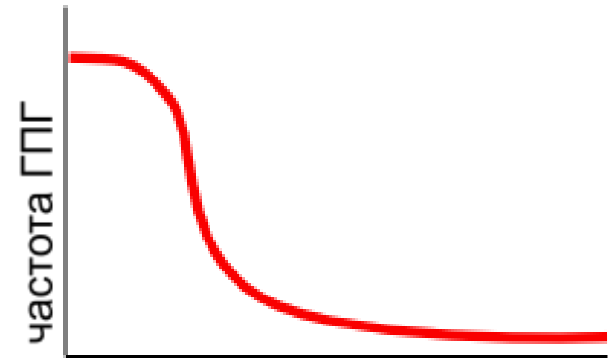
прокариоты



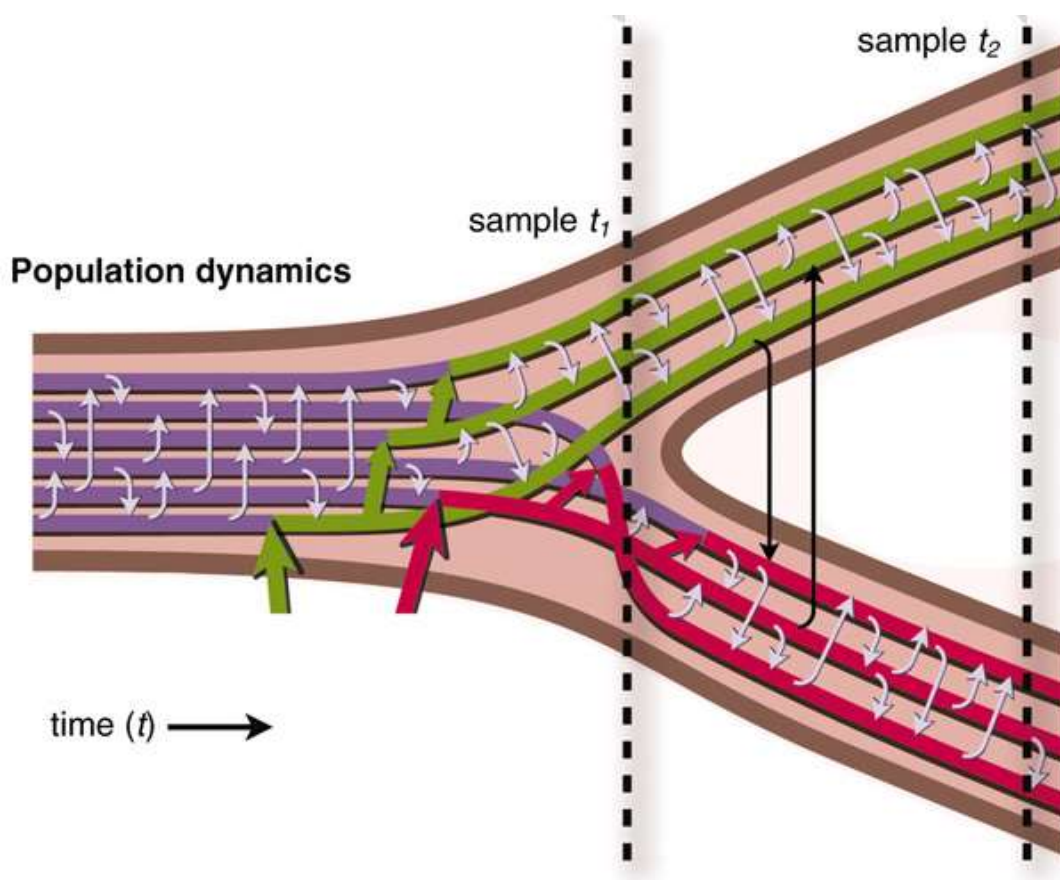
эукариоты



D (генетическая дистанция)



D (генетическая дистанция)



Две популяции морских планктонных бактерий *Vibrio cyclitrophicus* (L и S). Разделились недавно, адаптируются к разным нишам (приурочены к крупным (L) и мелким (S) частицам).

Что преобладает: клональный отбор (целых геномов) или отбор отдельных генов? Это можно определить по сцепленности аллельных вариантов разных генов.

Оказалось: отбор в сочетании с ГПГ способствует распространению **отдельных генов с удачными мутациями, а не целых геномов**, причем в остальных участках сохраняется исходный полиморфизм. Лocusы не сцеплены!

ГПГ происходит чаще внутри популяции, чем между популяциями.

Следовательно, у прокариот за счет близкородственного ГПГ тоже существует нечто похожее на хорошо перемешиваемые генофонды и «биологические виды». Лocusы не сцеплены намертво. Отбираются отдельные гены, а не целые геномы.

Модель экологической дифференциации двух популяций *Vibrio cyclitrophicus*. Тонкие серые и черные стрелки – внутри- и межпопуляционный ГПГ. Толстые цветные стрелки – появление (в рез-те мутации или ГПГ) адаптивных аллелей, облегчающих жизнь в двух разных местообитаниях.

V.J.Shapiro et al. Population Genomics of Early Events in the Ecological Differentiation of Bacteria // Science. 2012.

Неродственный ГПГ у многоклеточных

Раффлезия – паразитическое растение, получившее один из митохондриальных генов от своего хозяина – лианы *Tetrastigma*



Charles C. Davis and Kenneth J. Wurdack. **Host-to-Parasite Gene Transfer in Flowering Plants: Phylogenetic Evidence from Malpighiales** // *Science*. 2004. V. 305. P. 676 – 678.

Amborella – примитивное цветковое растение из Новой Каледонии, рекордсмен по числу митохондриальных генов, заимствованных у других растений (24 гена)



Животные обмениваются генами с паразитическими бактериями



Бактерии *Wolbachia* в яйце наездника *Trichogramma*

Wolbachia – внутриклеточная бактерия, живущая в клетках членистоногих и нематод (уже 100 млн лет).

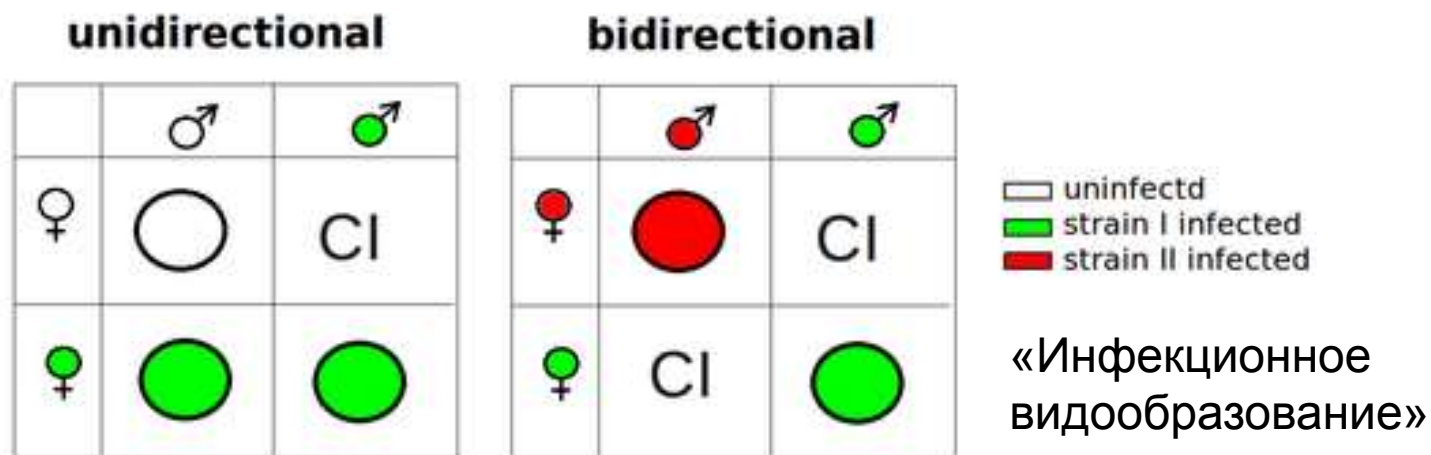
Альфапротеобактерия, т.е. родственница агробактерий, риккетсий и предка митохондрий.

Передается почти исключительно вертикально – от матери к ее потомству.

«Микроб-манипулятор». Е.о. поддерживает у разных штаммов вольбахии разнообразные причудливые адаптации, способствующие распространению инфекции в популяциях хозяев

Адаптации, помогающие вольбахии распространяться

- 1) Андроцид (избирательное уничтожение самцов; зараженным самкам достается больше пищи)
- 2) Индукция партеногенеза (у перепончатокрылых; повышает темп размножения зараженных самок – не тратятся ресурсы на производство сыновей)
- 3) Феминизация (превращение генетических самцов в самок)
- 4) Цитоплазматическая несовместимость: гибель потомства при скрещивании зараженного самца с незараженной самкой. Снижает плодовитость незараженных самок и тем самым уменьшает конкуренцию для потомства зараженных самок.
- 5) Принесение пользы хозяину (превращение в полезного симбионта)





Drosophila ananassae – вид, в геноме которого обнаружена копия генома вольбахии

Julie C. Dunning Hotopp et al. **Widespread Lateral Gene Transfer from Intracellular Bacteria to Multicellular Eukaryotes** // Science. 2007.

«Молекулярное одомашнивание» можно рассматривать как вариант удачного ГПГ (животные и растения заимствуют полезные гены у вирусов или МГЭ).

ГПГ от бактерий сыграл роль в эволюции некоторых животных: пример фитопатогенных нематод

у нематод есть 6 семейств белков, помогающих растворять клеточную стенку

| Семейство | Функция | Источник |
|-------------------|--|---|
| Полигалактуроназы | Расщепление пектинов | микроб, близкий к бета-протеобактерии <i>Ralstonia solanacearum</i> |
| Пектат-лиазы | то же | Актинобактерии, многократные заимствования |
| Арабинаназы | Расщепление боковых цепей пектинов | Древние актинобактерии, однократно |
| Целлюлазы | Расщепление целлюлозы | бактерия, близкая к почвенной <i>Cytophaga hutchinsonii</i> (Bacteroidetes) |
| Ксиланазы | Расщепление гемицеллюлозы | микроб, близкий к почвенному <i>Clostridium acetobutylicum</i> (Firmicutes) |
| Экспансины | размягчают клеточную стенку, ослабляя нековалентные связи между ее составляющими | Актинобактерии, не менее двух независимых заимствований |



Гастропода *Elysia chlorotica* (и близкие виды) – фотосинтезирующие животные?

Питается нитчатой водорослью *Vaucheria litorea* и сохраняет ее пластиды живыми в своих клетках.



Elysia chlorotica заимствовала у водоросли вошерии ряд ядерных генов, необходимых для жизнеобеспечения пластид (в пластидном геноме закодирована лишь малая часть необходимых белков)

Один из редких примеров неродственного ГПГ между двумя эукариотами. **Впрочем, эти факты сейчас под сомнением; вопрос дискутируется.**

M.E.Rumpho et al., 2008. Horizontal gene transfer of the algal nuclear gene *psbO* to the photosynthetic sea slug *Elysia chlorotica*

J.A. Schwartz et al., 2014. FISH labeling reveals a horizontally transferred algal (*Vaucheria litorea*) nuclear gene on a sea slug (*Elysia chlorotica*) chromosome.

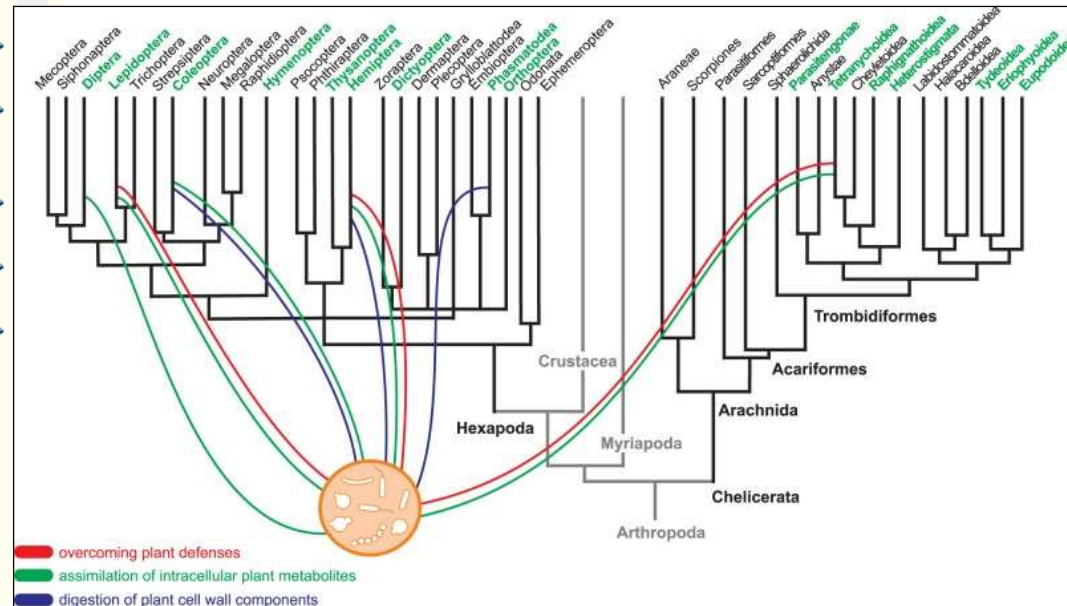
A List of Horizontally Transferred Genes into Plant Feeding Arthropods that Underpin Adaptations to Phytophagy

| Gene Name | Donor | Recipient (Order) | Validation | Reference | C |
|--|---------------------|------------------------------------|------------------|--|---|
| Digestion of plant cell wall components | | | | | |
| Cellulase/xylanase (GH5, sub2) | Bacteroidetes | Lamiinae (Coleoptera) | ML, BI, G, F | Danchin et al. (2010) and Pauchet et al. (2014a) | * |
| Mannanase (GH5, sub8) | <i>Bacillus</i> | <i>H. hampei</i> (Coleoptera) | ML, MP, G, F | Acuna et al. (2012) and Vega et al. (2015) | |
| Xylanase (GH10) | <i>Streptomyces</i> | <i>H. hampei</i> (Coleoptera) | ML, G, F | Padilla-Hurtado et al. (2012) and Vega et al. (2015) | |
| Xylanase (GH11) | γ-Proteobacteria | <i>P. cochleariae</i> (Coleoptera) | ML, BI, NJ, G, F | Pauchet and Heckel (2013) | |
| Polygalacturonase (GH28) | Pezizomycotina | Phytophaga (Coleoptera) | ML, BI, G, F | Kirsch et al. (2014) , Shen et al. (1996) , and Shen et al. (2003) | * |
| | Ascomycota | Lamiinae (Coleoptera) | ML, BI, G, F | Kirsch et al. (2014) and Pauchet et al. (2014a) | * |
| | Mirinae | Mirinae (Hemiptera) | ML, BI, F | Celorio-Mancera et al. (2008) and Hull et al. (2013) and Kirsch et al. (2014) | * |
| | Bacteroidetes | Bruchinae (Coleoptera) | ML, BI, G | Kirsch et al. (2014) | * |
| | γ-Proteobacteria | Verophasmatodea (Phasmatodea) | ML, BI, MP, G | Shelomi et al. (2014) | * |
| Cellulase (GH45) | Fungi | Phytophaga (Coleoptera) | ML, G, F | Pauchet et al. (2014a) | * |
| Pectin methylesterase (CES) | Bacteria | Curculionioidea (Coleoptera) | ML, BI, MP, G, F | Evangelista et al. (2015) , Kirsch et al. (2016) , Pauchet et al. (2010a) , Shen et al. (1999, 2005) | * |
| Assimilation of intracellular plant metabolites | | | | | |
| Glycosyl hydrolase (GH31) | <i>Enterococcus</i> | Lepidoptera (Lepidoptera) | ML, BI, NJ, G | Li et al. (2011) , Sun et al. (2013) , and Wheeler et al. (2013) | * |
| β-fructofuranosidase (GH32) | Bacteria | Lepidoptera (Lepidoptera) | ML, BI, NJ, G, F | Daimon et al. (2008) , Li et al. (2011) , Sun et al. (2013) , and Zhu et al. (2011) | * |

[Open in a separate window](#)

Techniques used to examine each HGT event are listed in the Validation column. The phylogenetic methodologies are abbreviated as ML: Maximum Likelihood analysis of protein sequences, BI: Bayesian Inference, NJ: Neighbor-Joining and MP: Maximum Parsimony. Further analysis include: G: proof of physical incorporation into the arthropod genome and F: enzyme product is functional. An asterisk within column 'C' indicates whether a similar gene has been independently horizontally transferred to a phytophagous species within the Fungi, Oomycota, and Nematoda lineage.

Растительные насекомые и клещи заимствовали гены, полезные для фитофагии, у бактерий и грибов



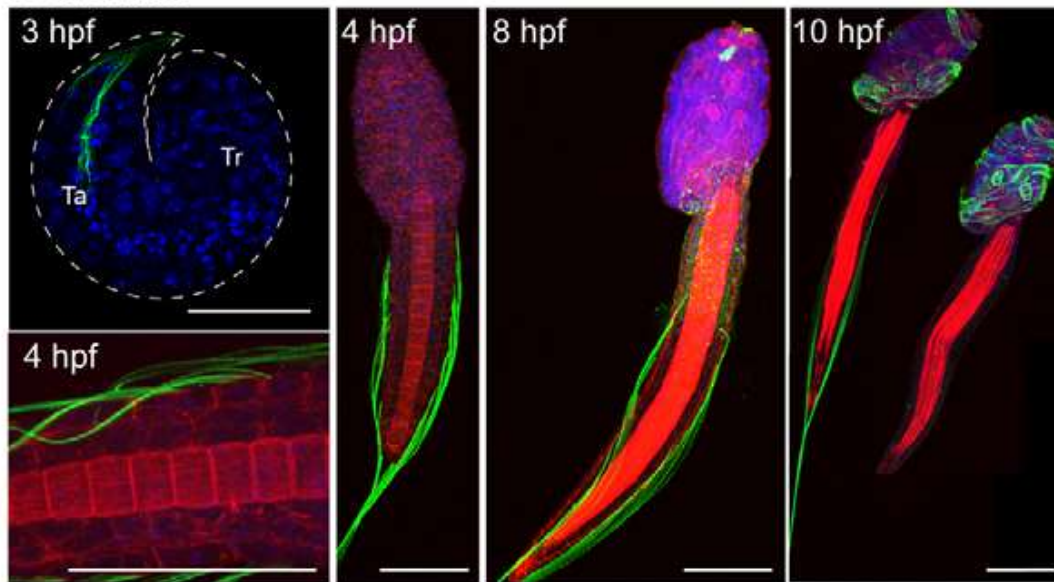
N. Wybouw, Y. Pauchet, D.G. Heckel, T. Van Leeuwen, 2016. Horizontal Gene Transfer Contributes to the Evolution of Arthropod Herbivory // Genome Biol Evol.

Оболочники – единственные животные, синтезирующие целлюлозу. Используют для построения плотной туники. Ген фермента синтазы целлюлозы был заимствован у прокариот на заре эволюции туникат. У некоторых – дупликация и новые функции.

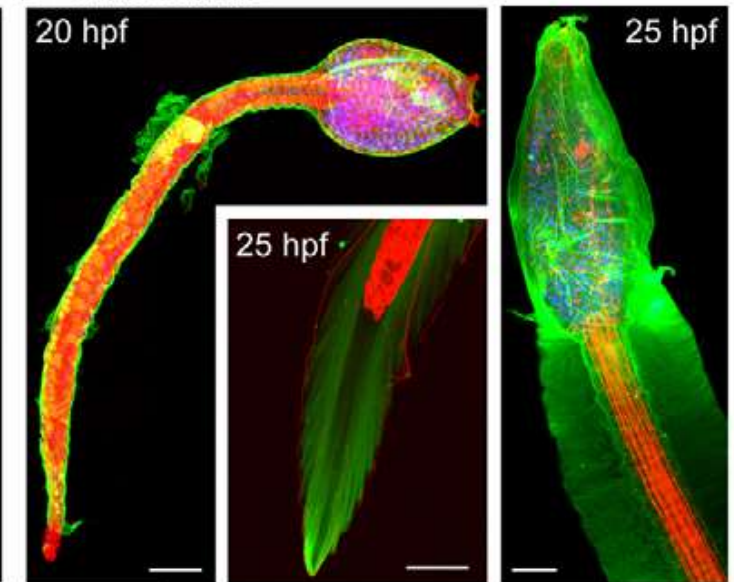
Oikopleura dioica

Ciona intestinalis

C *O. dioica*



D *C. intestinalis*



целлюлоза зеленая, актин красный, ДНК синяя

Cellulose synthase (*CesA*) gene products are present in filter-feeding structures of all tunicates and also regulate metamorphosis in the ascidian *Ciona*. ... a single lateral gene transfer event from a prokaryote at the base of the lineage conferred biosynthetic capacity in all tunicates. Ascidiates possess one *CesA* gene, whereas duplicated larvacean genes have evolved distinct temporal and functional specializations. Extracellular cellulose microfibrils produced by the premetamorphic *Od-CesA1* duplicate have a role in notochord and tail morphogenesis.

Sagane Y., Zech K., Bouquet J.-M., Schmid M., Bal U., Thompson E.M. 2010. Functional specialization of cellulose synthase genes of prokaryotic origin in chordate larvaceans.

Сырная плесень сформировалась за счет множественных горизонтальных переносов генов

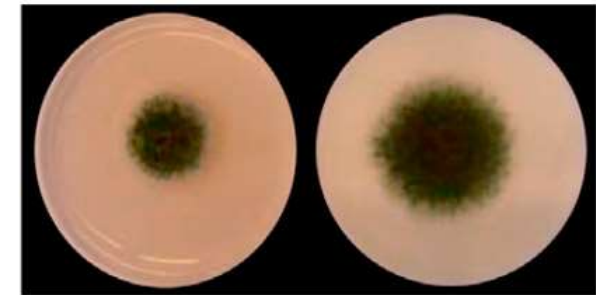
- *Penicillium camemberti* (только в сыре), *P. roqueforti* (не только).
- У сырных штаммов встречается 7 чужеродных вставок, чаще всего «Wallaby» (250 генов) и «CheesyTer» (37).
- Последовательности вставок одинаковы у разных штаммов, но сидят в разных хромосомах.
- По краям вставок часто – транспозоны.
- Помогают: 1) утилизировать лактозу, 2) подавлять конкурентов на сыре.
- Полезны только на сыре, вредны на других средах.



P. roqueforti
W+C+



P. roqueforti
W-C-



MM
Minimal Media

Cheese

- Пример удачного (адаптивного) межвидового ГПГ между многоклеточными эукариотами.
- Расширенный фенотип. Отбор грибов шел по фенотипическому признаку «вкус сыра»!

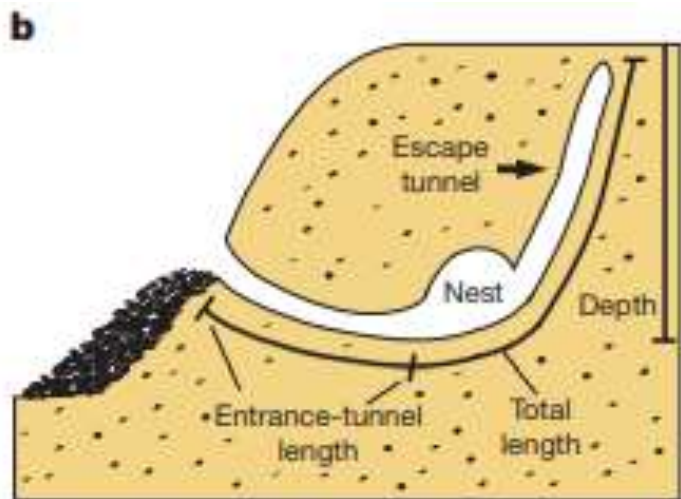


*Фенотип – всё, на что
существенным образом влияют
гены (генотип)*



А
вирус ядерного полиэдроза, воздействуя на систему гормональной регуляции линек и пищевого поведения, заставляет зараженных гусениц непарного шелкопряда взбираться на вершины деревьев, что способствует распространению вируса.

Генетику признаков расширенного фенотипа можно (и нужно) изучать точно так же, как генетику обычных фенотипических признаков. И эволюционировать эти признаки могут точно так же.



Фенотипические признаки норы хомячков *Peromyscus polionotus* и *P. maniculatus*.

Weber, J. N., Peterson, B. K., & Hoekstra, H. E. (2013). Discrete genetic modules are responsible for complex burrow evolution in *Peromyscus* mice // Nature

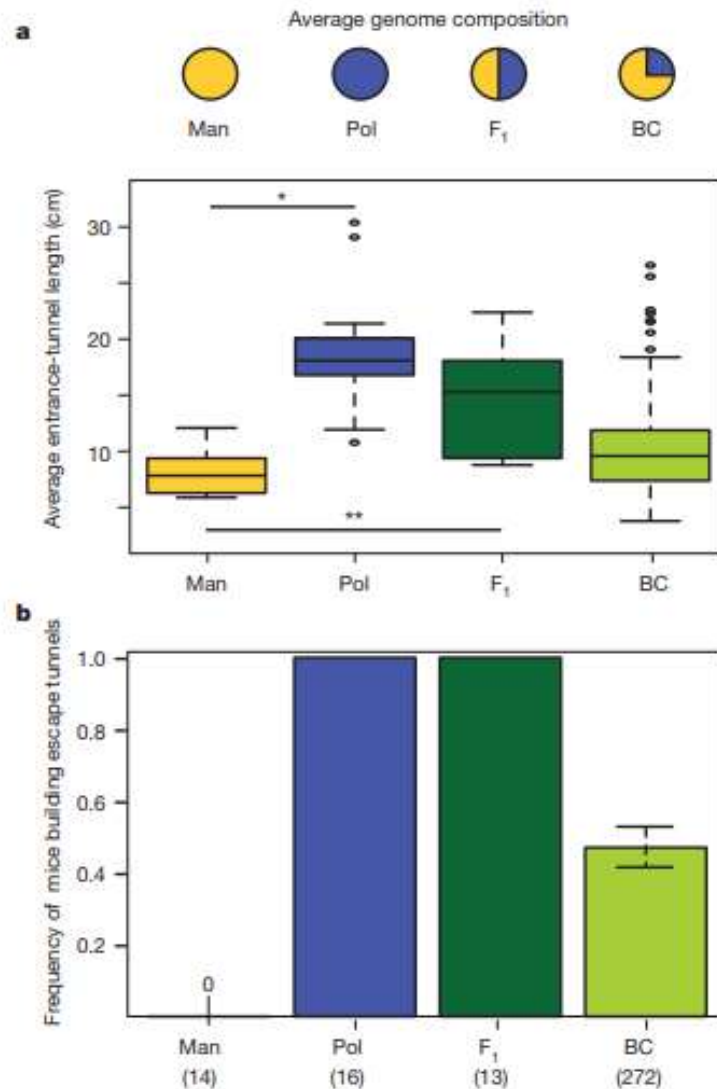


Figure 2 | Burrow variation across generations. a, Burrow dimensions of *P. maniculatus* (Man; yellow), *P. polionotus* (Pol; blue), F₁ hybrids (dark green) and progeny resulting from F₁ × *P. maniculatus* backcross (BC; light green). Pie charts depict average genome composition in each generation. Distributions of entrance-tunnel length (average of three trials for each individual tested) in the parental species, F₁ hybrids and BC animals are shown. Boxes represent interquartile ranges (median ± 2 s.d.). Significant *t*-tests, **P* = 5 × 10⁻³, ***P* = 2 × 10⁻⁴. b, The frequency of escape-tunnel construction is shown for the same individuals. Error bars represent mean ± standard error of the mean (s.e.m.) Sample sizes are listed in parentheses below.