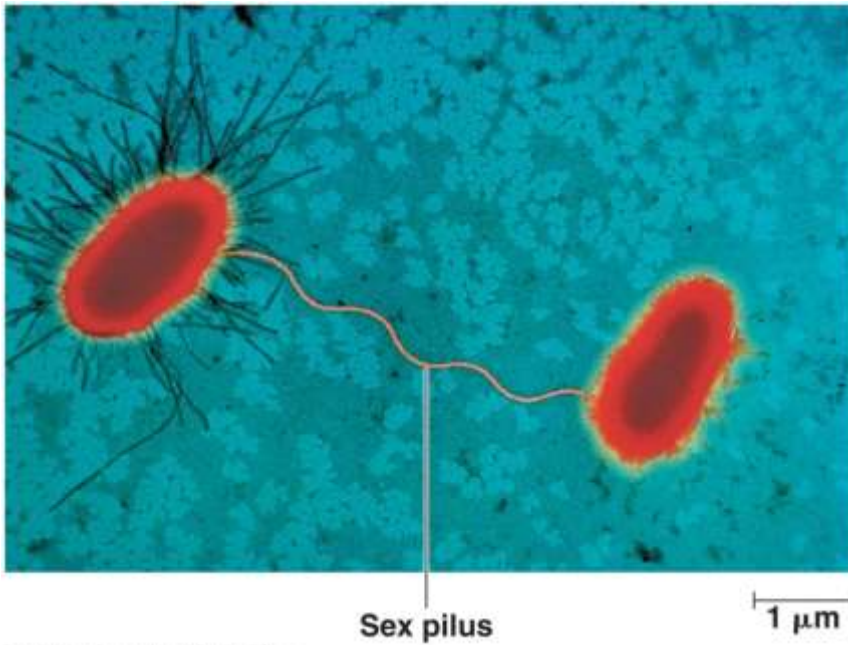


Теория эволюции
(введение в эволюционную
биологию)
Лекция №6

Why sex?

Зачем нужно половое размножение и как оно появилось



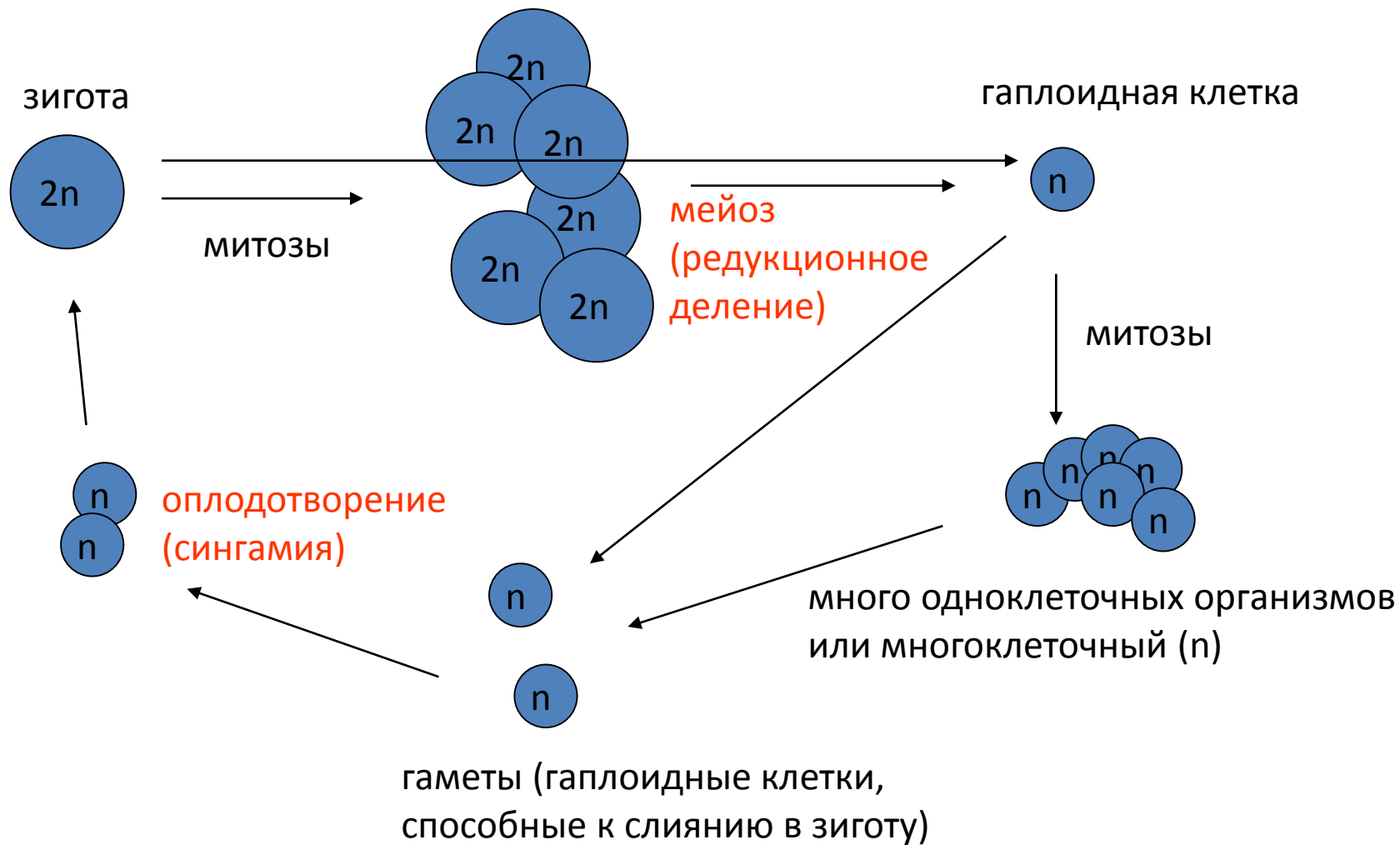
Конъюгация бактерий



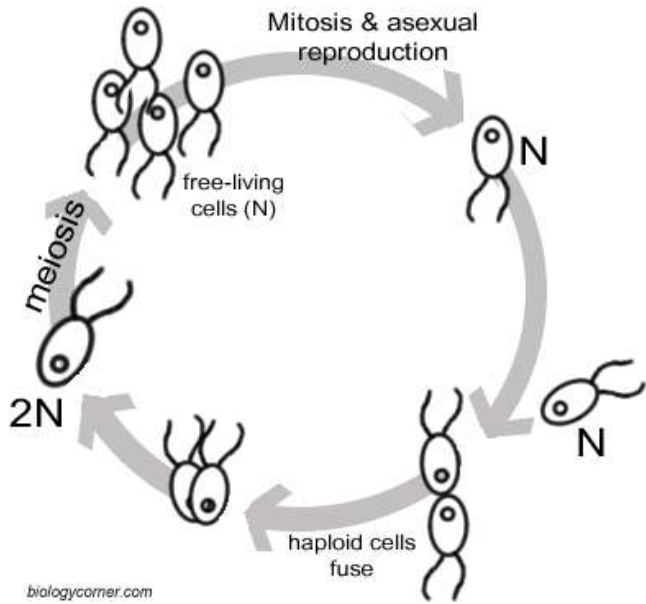
Конъюгация инфузорий

Жизненный цикл эукариот

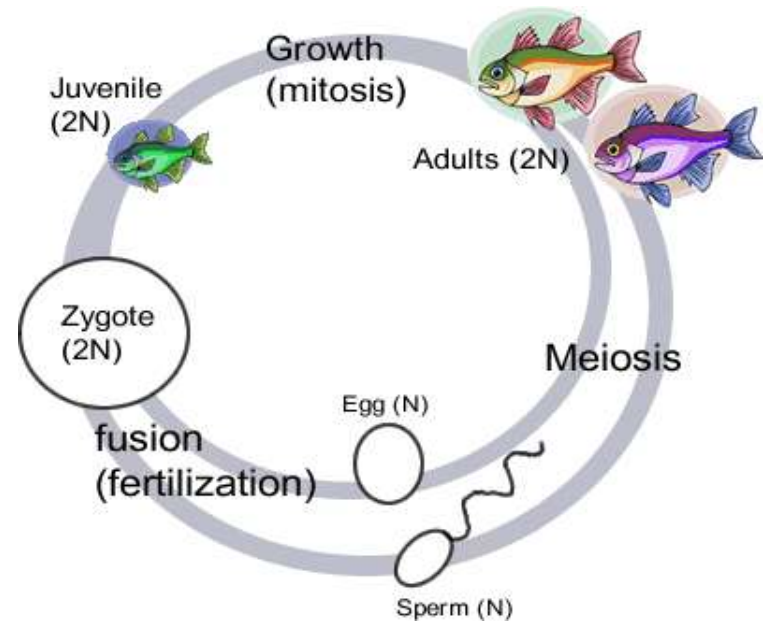
много одноклеточных организмов
или многоклеточный ($2n$)



Амфимиксисом («половым размножением») мы будем называть чередование в жизненном цикле 1) сингамии и 2) мейоза, сопровождающегося гомологичной рекомбинацией (кроссинговером)



мейоз сразу после сингамии



сингамия сразу после мейоза

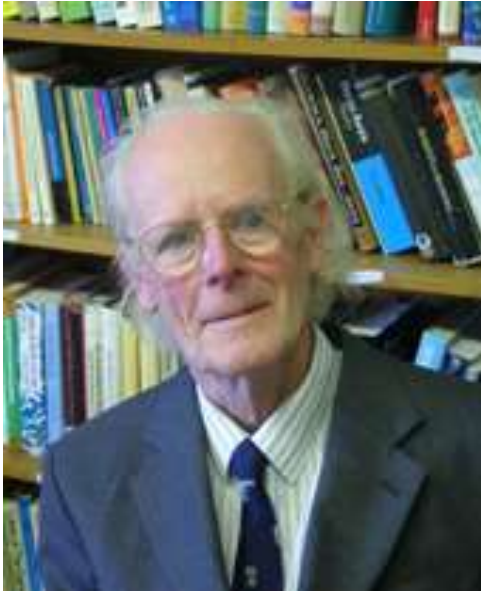


*Вариаций много,
смысл один и тот же*

сингамия и мейоз
разнесены во времени

Two-fold cost of sex

Двойная цена пола (точнее, двойная цена самцов)

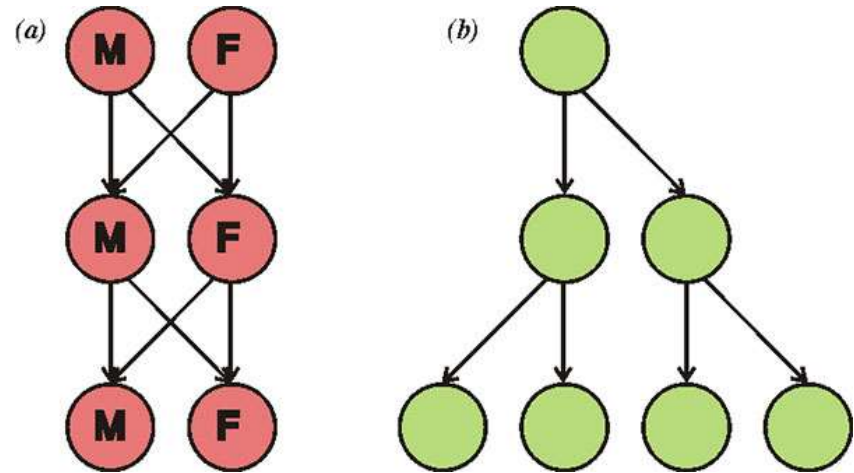


J. Maynard Smith (1920-2004)

Теоретико-игровой подход к изучению эволюции.

«**Эволюционно-стабильное состояние** (стратегия)» == Равновесие Нэша.

Это такое состояние признака, при котором никакая мутация, меняющая признак, не даст преимуществ своему носителю и не будет поддержана отбором.



У раздельнополых организмов половину потомства каждой самки составляют самцы, которые сами потомства не производят. При бесполом размножении всё потомство состоит из самок. Поэтому при прочих равных бесполое размножение вдвое эффективнее, чем с самцами.

Эксперимент на улитках подтвердил классическую идею о «двойной цене самцов»

оз. Александрина
(Новая Зеландия)

Новозеландская улитка *Potamopyrgus antipodarum*.

В природных популяциях нормальные диплоидные самки и самцы сосуществуют с «бесполовыми» триплоидными самками, размножающимися без помощи самцов (такие самки иногда появляются в результате геномных мутаций).

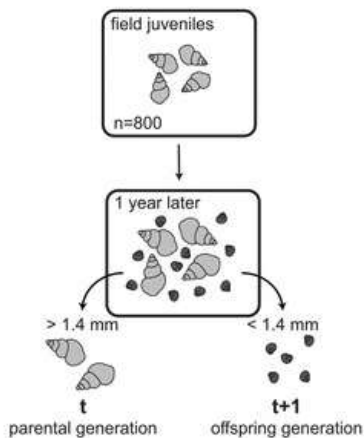
Эволюционные эксперименты в 1000-литровых контейнерах (без хищников, паразитов и конкуренции), показали, что в таких условиях доля бесполой особи растет точно по Мейнард-Смиту.

В природе бесполое улитки не могут вытеснить раздельнополых из-за паразитов, от которых сильнее всего страдают бесполое клоны, достигшие высокой численности.

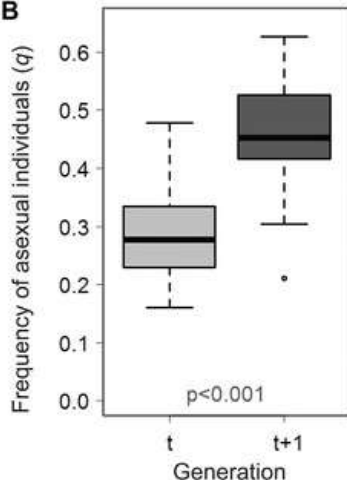
Gibson et al., 2017. The two-fold cost of sex: Experimental evidence from a natural system // *Evolution Letters*.



A Experimental mesocosms



B



**Пример рассуждения,
основанного на логике
эволюционно-стабильных стратегий
(а не «блага для популяции»).**

Почему в природе так широко распространено соотношение полов 1:1?

(Рональд Фишер, 1930)

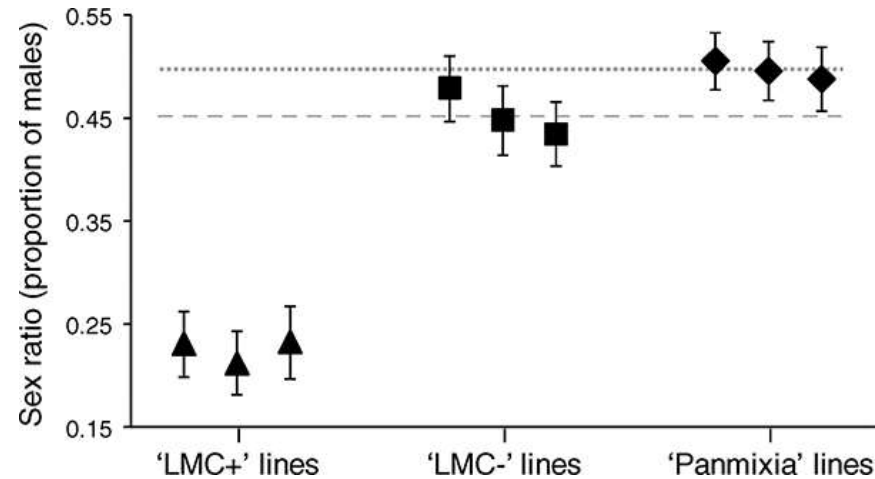
- Соотношение 1:1 очень широко распространено. У моно- и полигамных, у заботящихся о потомстве и нет...
- Адаптивность с точки зрения «блага популяции» сомнительна.
- Допустим, для популяции оптимально соотношение самок и самцов 4:1 (это реалистичное допущение)
- Допустим, что самки рожают детенышей именно в такой пропорции (4:1).
- Это состояние не является эволюционно стабильным, потому что:
- Если возникнет мутация, носительница которой станет рожать больше сыновей, то она оставит больше внуков/внучек. Следовательно, ее мутация распространится.

Демонстрация того, что мутация распространится

- Допустим, в популяции 1000 самцов и 4000 самок. Допустим, они производят в каждом поколении 5000 детенышей (доживающих до зрелости).
- Среднее число потомков самца: $5000/1000=5$; самки: $5000/4000=1,25$.
- Таким образом, сын принесет родителям в среднем в 4 раза больше внуков и внучек, чем дочь. Т.е. сын – в 4 раза более эффективная машина для распространения генов родителей, чем дочь.
- Вывод: если возникнет мутация, повышающая вероятность рождения сыновей, эта мутация, благодаря повышенному числу внуков, будет распространяться (этими самими внуками).
- Такие мутации будут распространяться до тех пор, пока соотношение полов не станет 1:1. Только в этом случае никакая новая мутация, меняющая соотношение полов у потомства, не получит селективного преимущества.
- И никому нет дела до «блага популяции».

- Принцип Фишера не срабатывает (эволюционно стабильным будет соотношение, отличающееся от 1:1), если высока вероятность близкородственных скрещиваний.
- Потому что если ваши сыновья будут скрещиваться с вашими же дочерьми, то число ваших внуков определяется только числом ваших дочерей, а сына хватит одного.

Паутинные клещи (Tetranychidae)



Процент сыновей в потомстве самок из линии LMC+ , LMC– и Panmixia. *Пунктирная линия* - теоретически ожидаемый уровень для LMC+, *точечная* — для Panmixia.

На основе одной и той же природной популяции паутинных клещей создали 9 лабораторных популяций. Первые 3 (LMC+) 54 поколения выращивали в условиях максимальной конкуренции между братьями: спаривания происходили только между потомками одной и той же самки. Во второй тройке (LMC–) группы спаривания состояли из потомства 10 самок. В третьей (Panmixia) группы включали потомков 100 самок.

Эволюционно стабильное соотношение полов должно соответствовать формуле $(N - 1)(2N - 1)/N(4N - 1)$, где N — количество самок, чье потомство составляет одну «группу спаривания».

- Рассуждение Фишера верно для генов, распространяемых и самцами, и самками.
- Другое дело – гены, распространяющиеся только по женской линии (цитоплазматические).
- Например, гены вольбахии и др. цитоплазматич. эндосимбионтов.
- Они распространяются только самками, и они будут распространяться тем быстрее, чем ниже вероятность рождения самцов.
- «эгоистичные» цитоплазматические гены нередко пытаются снизить долю мужских особей в популяции

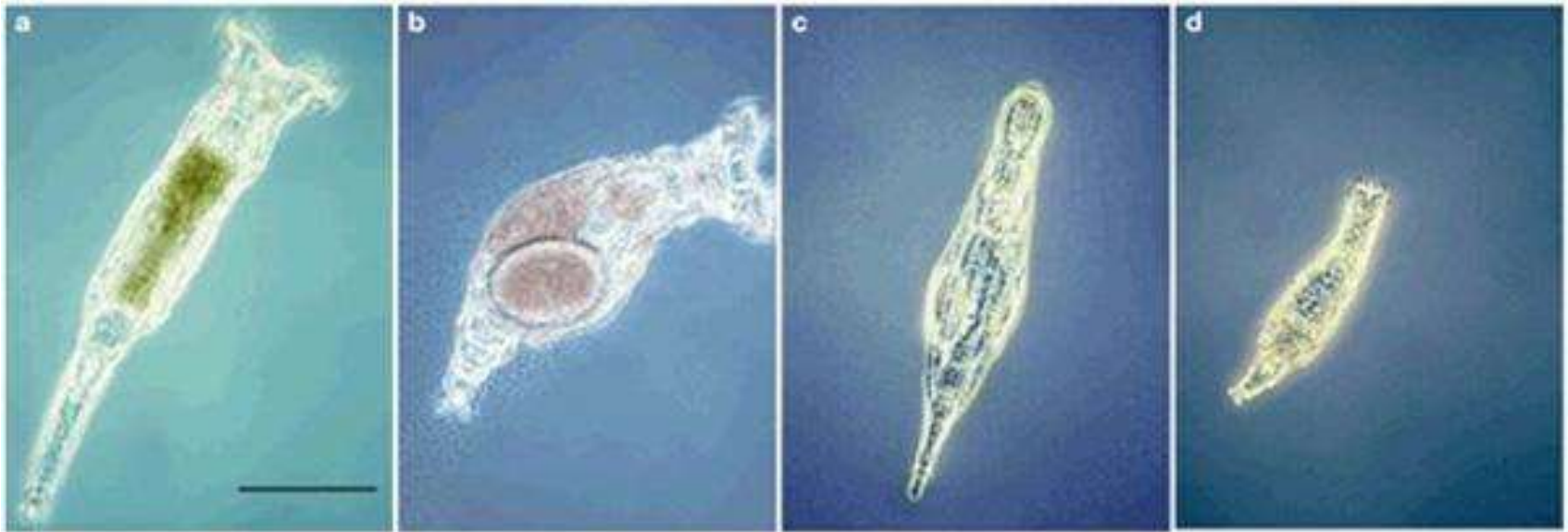


Белокрылка *Bemisia tabaci* — опасный с-х вредитель (родня тлей и щитовок; гаплодиплоид). В последние годы эндосимбиотическая *Rickettsia* стремительно распространяется в популяциях белокрылок на юго-западе США, заставляя самок производить на свет 70-80% дочерей (+др. уловки).

Между прочим, то, что эта стратегия «работает», доказывает валидность рассуждения Мэйнарда Смита о «двойной цене самцов»

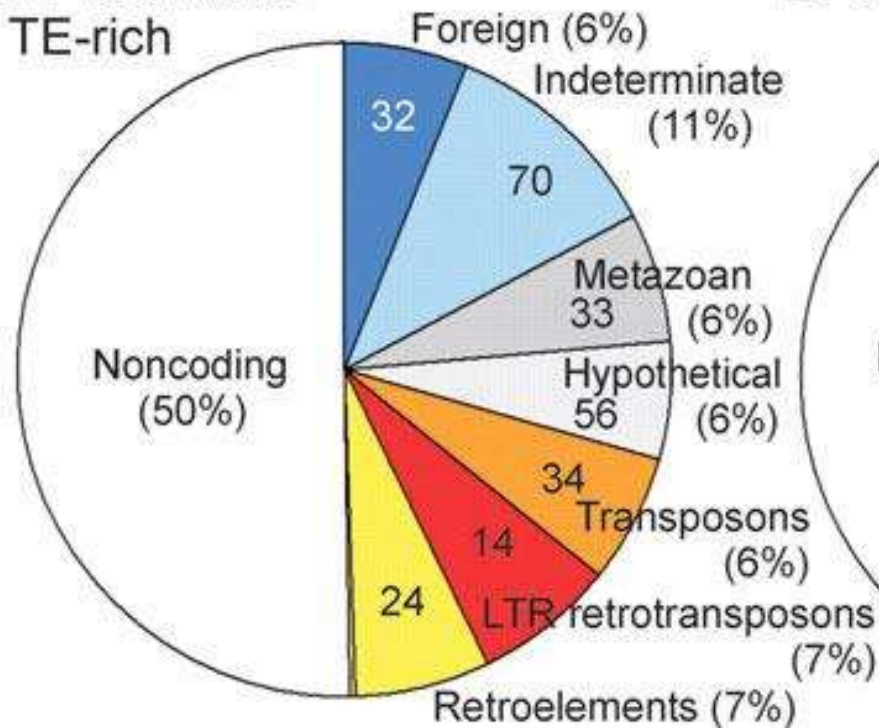
Himler et al. Rapid Spread of a Bacterial Symbiont in an Invasive Whitefly Is Driven by Fitness Benefits and Female Bias // Science. 2011

Бделлоидные коловратки – единственный класс животных,
полностью отказавшийся от полового размножения

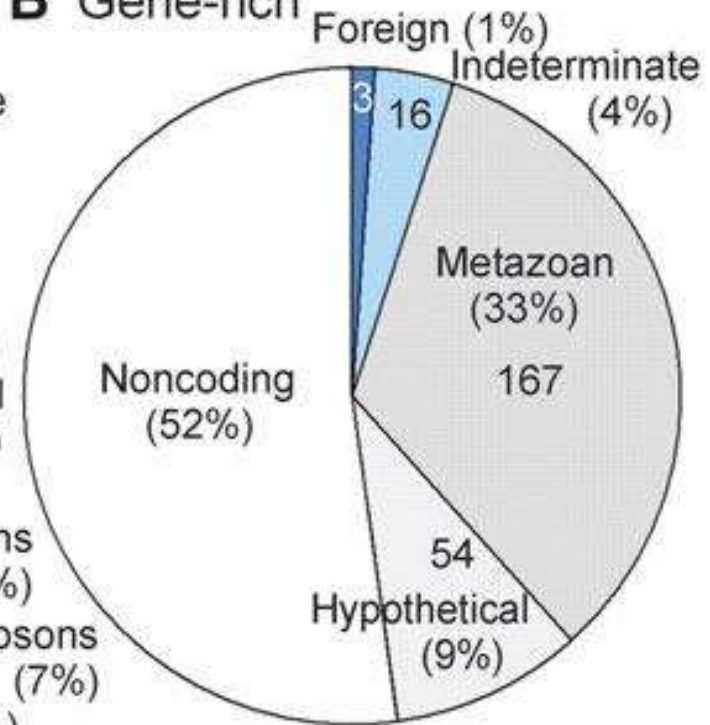


Бделлоидные коловратки: a — *Philodina roseola*, b — *Macrotrachela quadricornifera*, c — *Habrotrocha constricta*, d — *Adineta vaga*. Длина масштабной линейки 0,1 мм. Фото с сайта www.nature.com

A Telomeric/
TE-rich



B Gene-rich



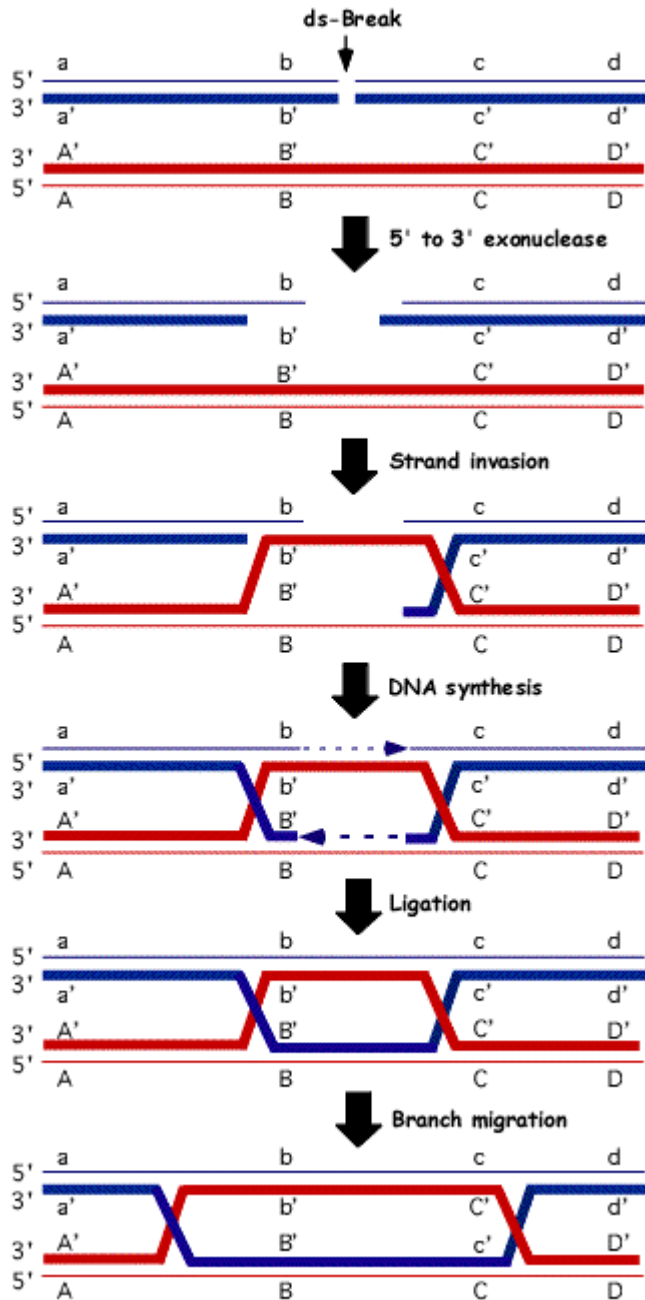
Количество генов, заимствованных бделлоидной коловраткой *Adineta vaga* у представителей других царств, в приконцевых (A) и в центральных (B) участках хромосом.

Foreign — гены, несомненно заимствованные у представителей других царств; Indeterminate — гены, чье «чужеродное» происхождение под вопросом; Metazoan — гены, явно имеющие животное происхождение, то есть либо «свои», либо заимствованные у других животных.

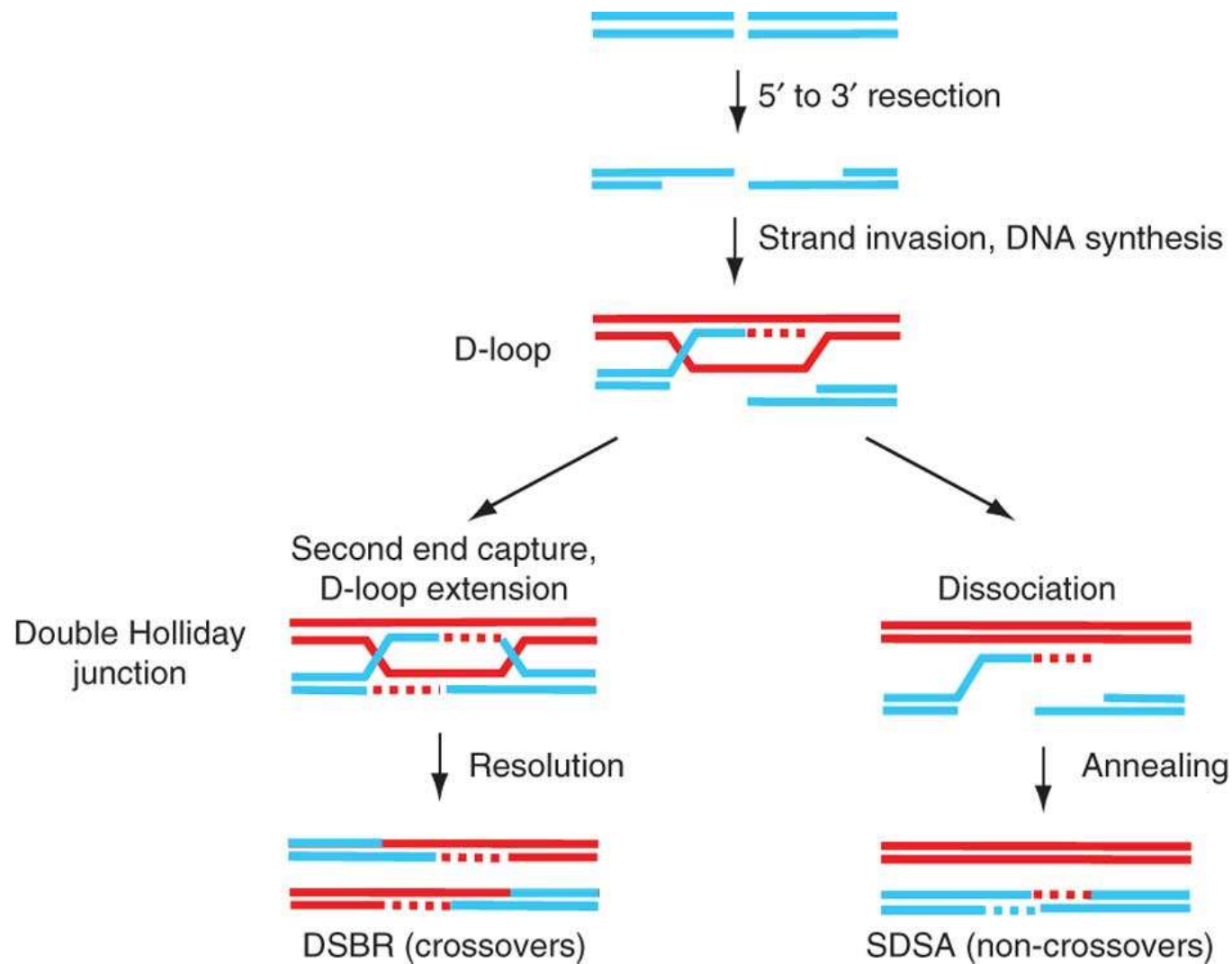
Почему у бделлоидных коловраток ослаблены барьеры, препятствующие ГПГ?

- Живут в мелких лужах, переносят высыхание, разносятся ветром (это, между прочим, помогает избавляться от паразитов, которые не так хорошо переносят высыхание).
- При этом могут повреждаться оболочки клеток и ядер (и туда могут попасть фрагменты чужой ДНК).
- Повреждаются также и хромосомы (double-strand breaks)
- После размокания – репарация хромосом, в ходе которой чужие фрагменты могут случайно включаться в хромосомы.
- В том числе – путем **гомологичной рекомбинации**.

Гомологичная рекомбинация

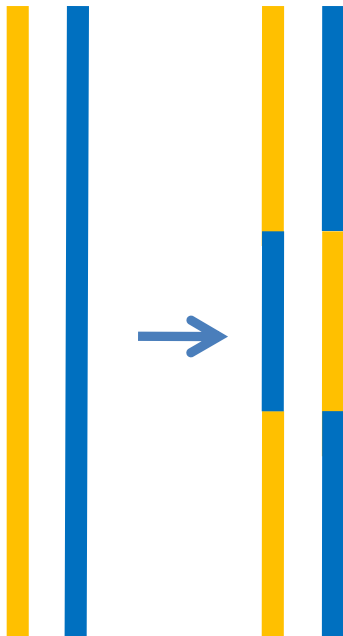


- Обмен гомологичными участками между разными молекулами ДНК.
- Есть у всех (т.е. очень древний механизм).
- Появился предположительно как способ репарации (в т.ч. зашивания двойных разрывов).
- Кроссинговер – это одна из форм гомологичной рекомбинации.

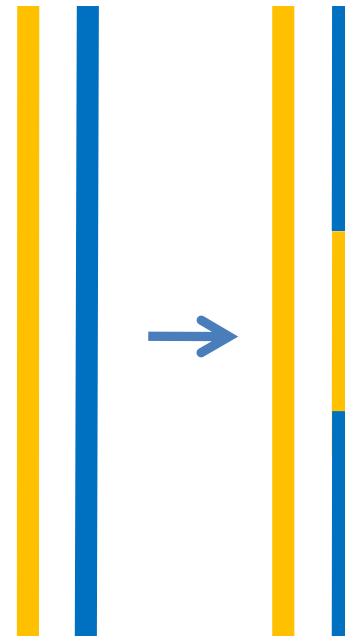


Варианты ГР, начинающиеся с двойного разрыва:
 double-strand break repair (DSBR)
 synthesis-dependent strand annealing (SDSA)

С эволюционной точки зрения полезно различать два типа гомологичной рекомбинации:



симметричная:
crossover



асимметричная:
gene conversion

Возможно, ГПГ в каком-то смысле заменяет бделлоидным коловраткам половое размножение?

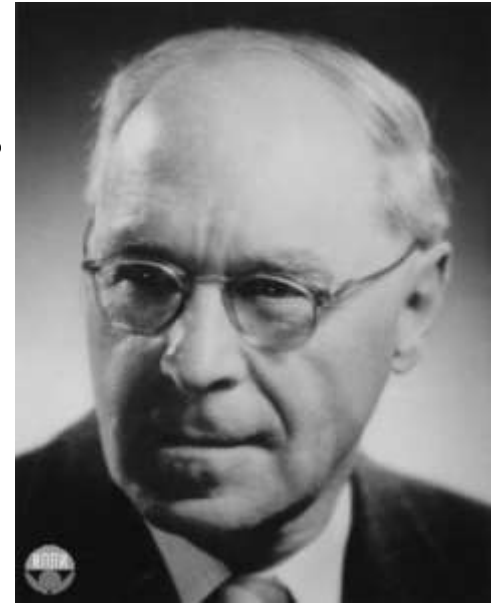
- Бделлоидные коловратки – единственная группа животных, которая давно отказалась от полового размножения и до сих пор не вымерла.
- Единственная группа животных, у которой обнаружен массовый ГПГ – это опять-таки бделлоидные коловратки.
- Вряд ли это случайное совпадение.
- Появляются данные, что у бделлоидных коловраток действительно есть внутривидовая рекомбинация (трансформация, как у прокариот)

В чем преимущество?

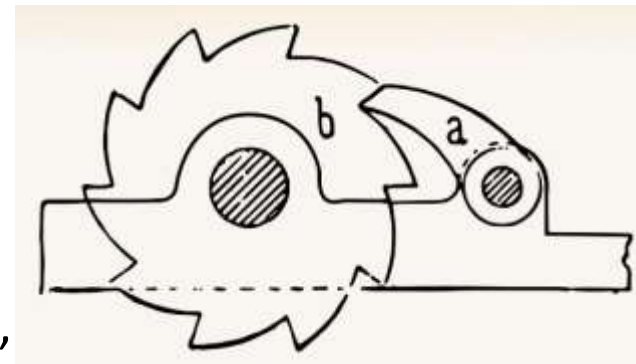
- Оно должно быть значительным (чтобы перевесить «двойную цену»)
- Оно должно быть быстрым (отбору нет дела до того, что будет через миллион лет) (но, поскольку полезные аллели вытесняют вредные не мгновенно, то возможен «отбор второго порядка на способность лучше эволюционировать», т.е. у признака есть сколько-то поколений в запасе, чтобы отсроченное преимущество успело проявиться. Впрочем, при двойном преимуществе бесполох ($s=0.5$), времени совсем мало).

Храповик Мёллера

- В бесполой популяции отбор может отбраковывать только целые геномы, но не отдельные гены.
- **Если у бесполого организма возникает вредная мутация, его потомки уже не могут от нее избавиться.** «Родовое проклятие».
- В бесполой популяции случайная гибель особи с наименьшим числом вредных мутаций – **необратимая потеря** («храповик повернулся»). Т.к. нельзя, не смешивая гены разных особей, сделать из плохих геномов геном лучше.
- Поэтому при определенных условиях в бесполой популяции будет идти неуклонное накопление вредных мутаций.
- Чем больше U , тем всё хуже. При $m = \text{const}$, U определяется размером генома. Бесполое организмы не могут позволить себе иметь много полезных генов (отсюда – вынужденная простота строения).
- Бесполое организмы будут вымирать, если у них будут: маленькие популяции (и крупные размеры), малое число потомков (т.к. только очень эффективный очищающий отбор может их спасти).



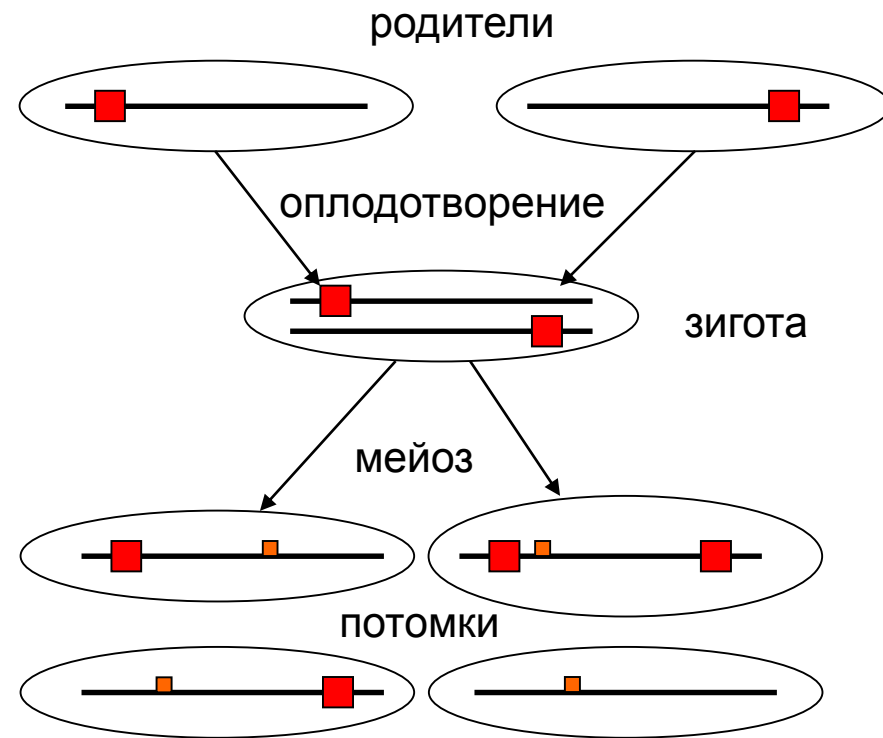
Герман Мёллер
(1890 – 1967)



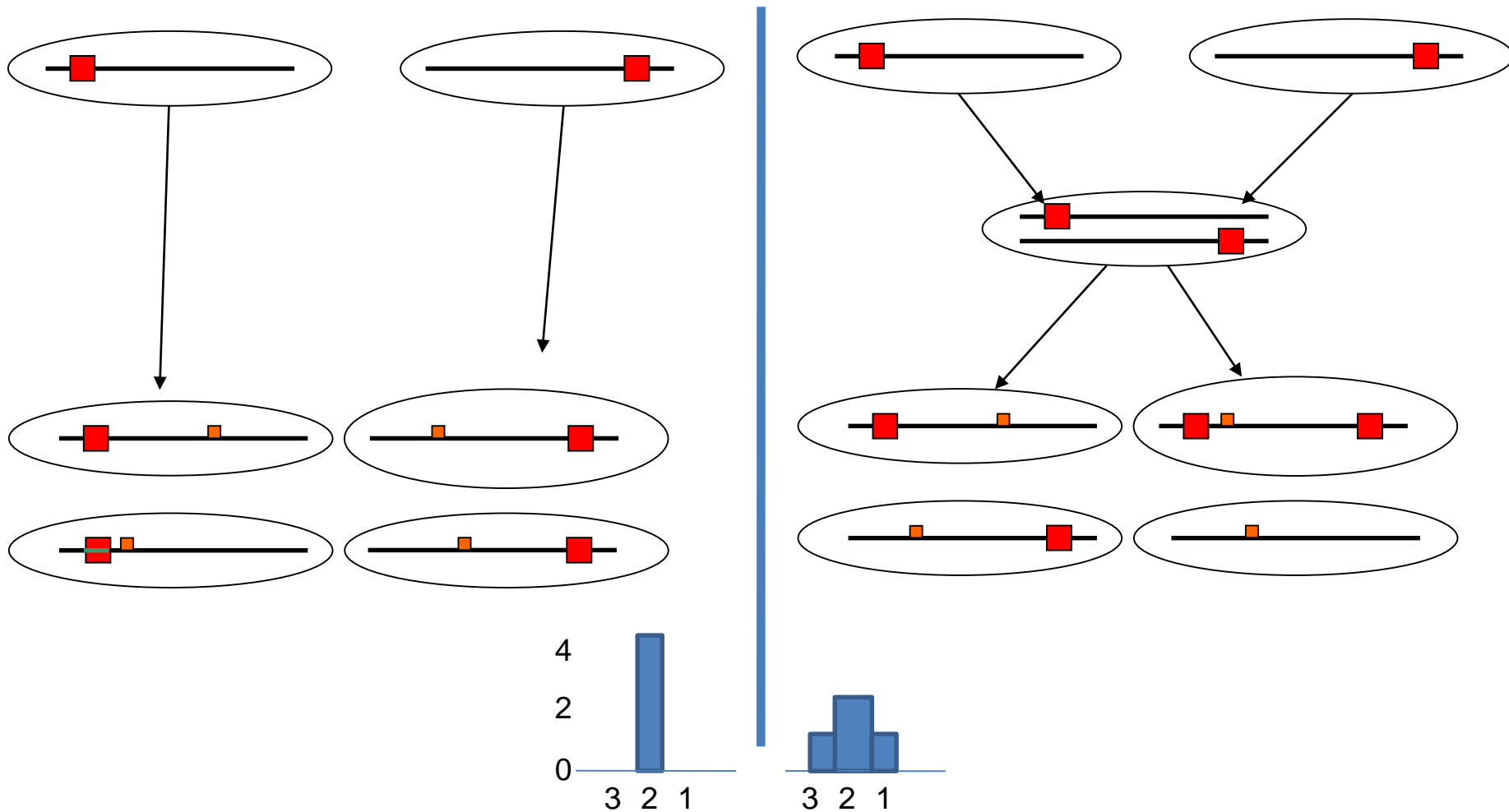
Рекомбинация «спасает» от храповика Мёллера

- При п.р. (или регулярном родственном ГПГ в сочетании с гомологичной рекомбинацией) индивидуальные геномы перемешиваются, а новые формируются из фрагментов.
- Благодаря рекомбинации из «отягощенных» геномов генерируются менее отягощенные.
- Утрата самой неотягощенной особи – обратима.
- Гены отбираются по отдельности, а не целыми геномами.
- Генофонд популяции – особая новая сущность, которой нет у бесполок организмов.

Идея №1: Половое размножение способствует очищению геномов от «генетического груза», то есть помогает избавляться от возникающих вредных мутаций, не допуская вырождения



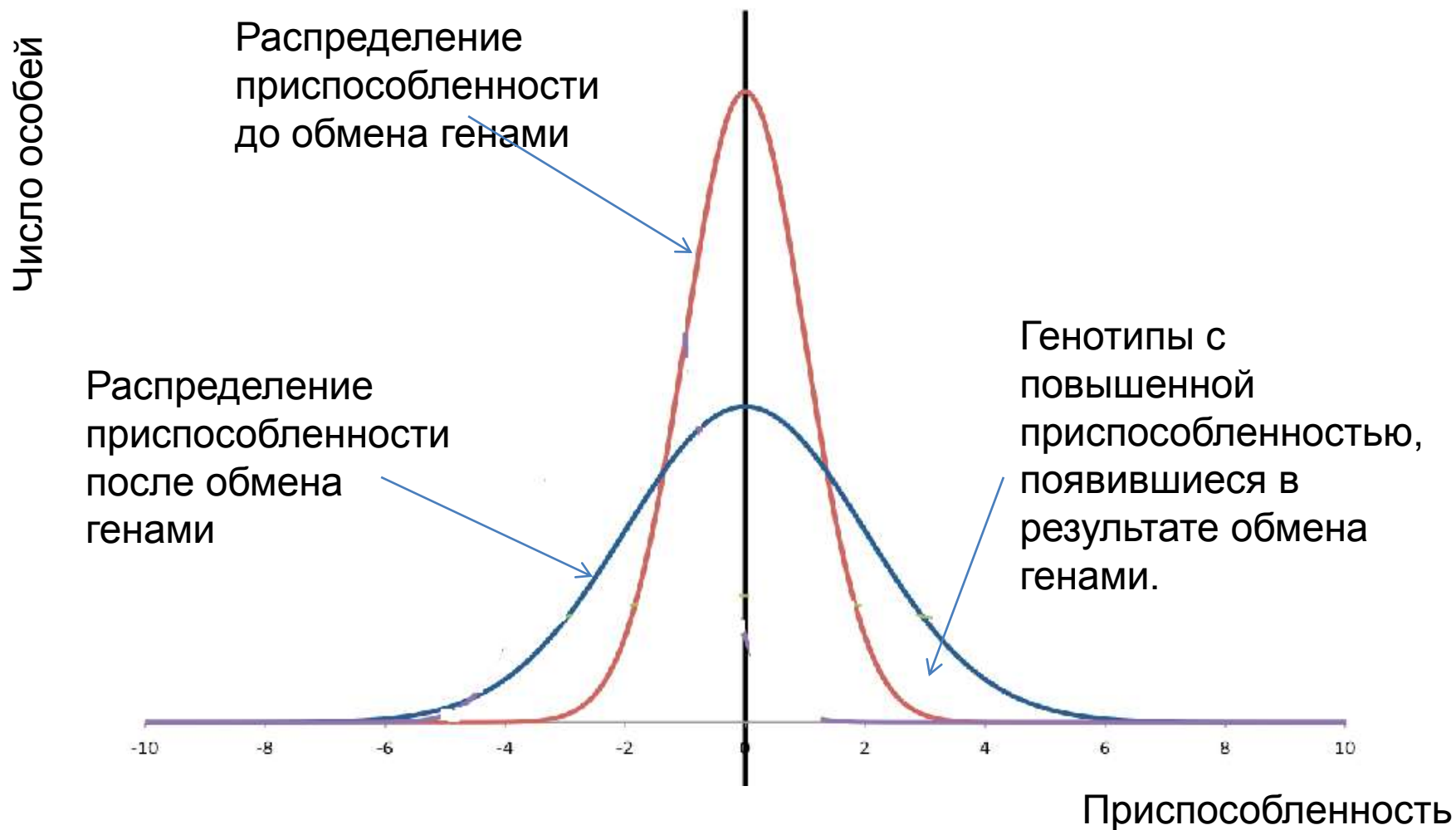
кроссинговер между мутантными локусами ведет к образованию гамет, отягощенных мутациями а) сильнее, б) слабее, чем родительские гаметы



Секс увеличивает дисперсию приспособленности. Средняя ω потомства будет такая же, как у бесполой родителей, но разброс – больше. Часть потомков будут более приспособлены, чем любой из потомков бесполой родителей. Они и унаследуют мир (передав следующим поколениям копии «генов п.р.»)

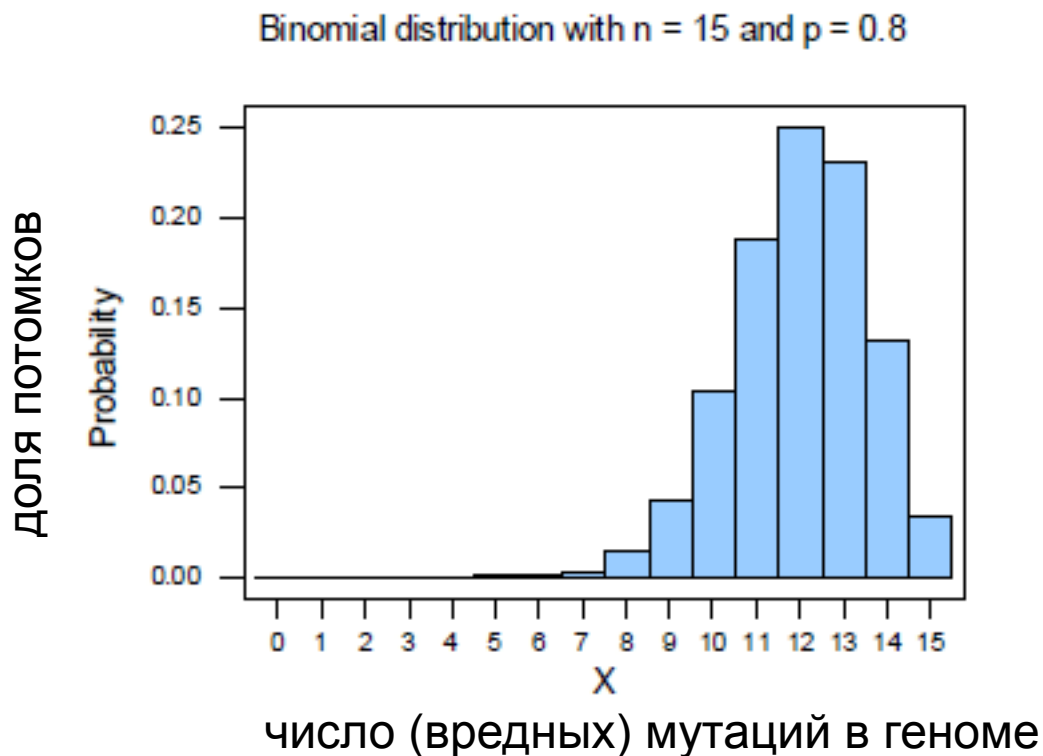
Отбор «близорук». Он поддержит «ген полового размножения» не потому, что тот защищает популяцию от вырождения. А потому, что среди потомков организмов с таким геном будут особи, более приспособленные, чем любой из потомков организмов без него.

Более общее объяснение: обмен генами увеличивает дисперсию приспособленности



Биномиальное распределение.

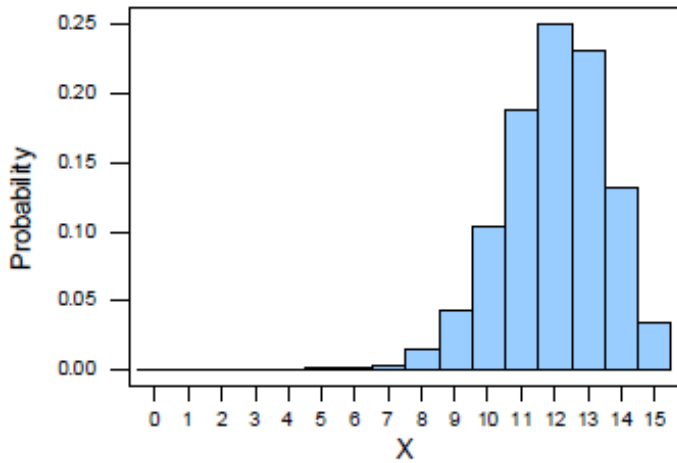
При числе генов $G = 15$ и вероятности мутации каждого гена $m = 0.8$ ($U = 15 \times 0.8 = 12$) доля потомков (в первом поколении, до отбора) с разным числом мутаций (X) будет распределена биномиально:



Секс возвращает распределение к биномиальному. Поэтому в общем случае секс повысит дисперсию приспособленности только в том случае, если исходное распределение (до секса) почему-то оказалось более узким, чем биномиальное. Это может произойти, напр., из-за отсекающего отбора.

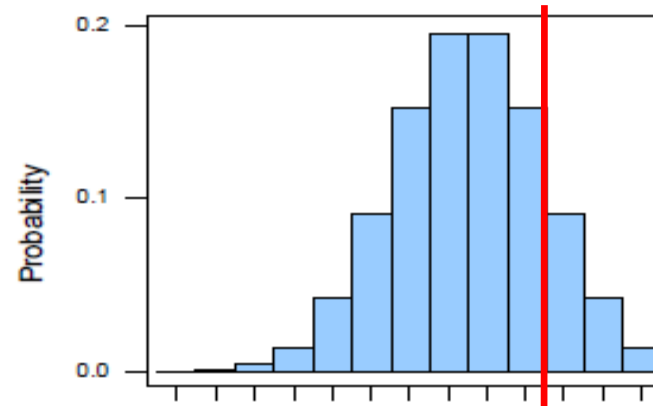
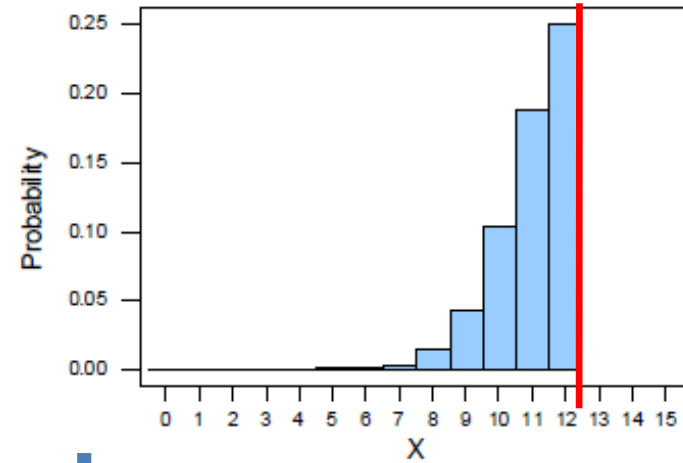
1. после мутирования:

Binomial distribution with $n = 15$ and $p = 0.8$



2. После отсекающего отбора.

Новый раунд отбора бесполезен.

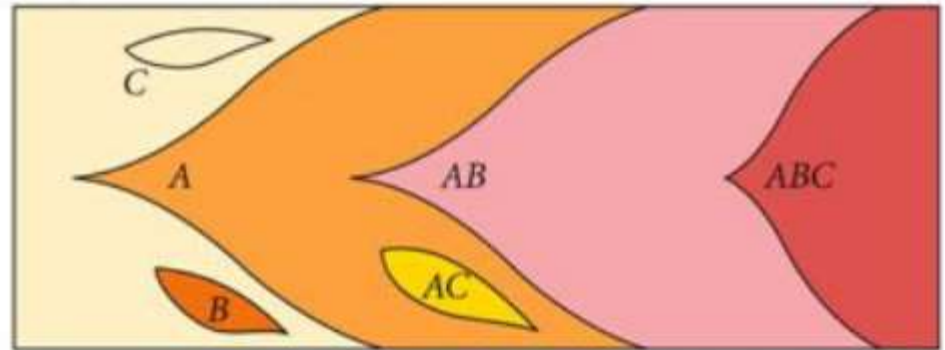


3. После рекомбинации. Распределение снова приближается к биномиальному, но со смещенным в «лучшую» сторону максимумом. Новый раунд отбора опять будет эффективен.

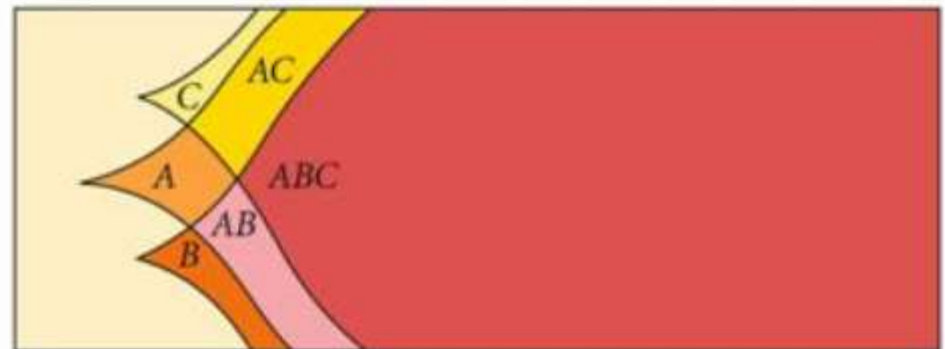
Идея №2: «Эффект Фишера – Мёллера». Половое размножение способствует более быстрому накоплению полезных мутаций

- Если в бесполой популяции возникает несколько полезных мутаций, потомки удачных мутантов конкурируют и вытесняют друг друга (**клональная интерференция**). В итоге зафиксироваться только одна мутация – самая полезная, а остальные будут вытеснены.
- В популяции, способной к сексу, полезные мутации объединятся в одном геноме. Зафиксируются все.
- Популяция, способная к сексу – единый генофонд, единая «эволюционная лаборатория». Бесполое размножение – свора конкурирующих клонов.

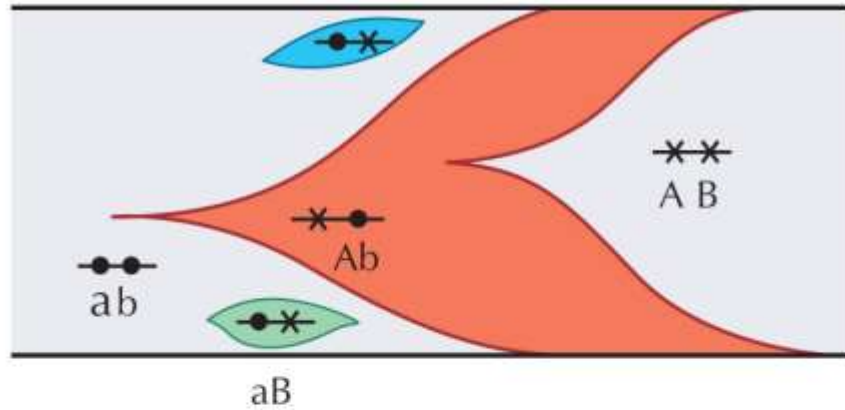
Population 1: Large, asexual



Population 2: Large, sexual



A Asexual



B Sexual

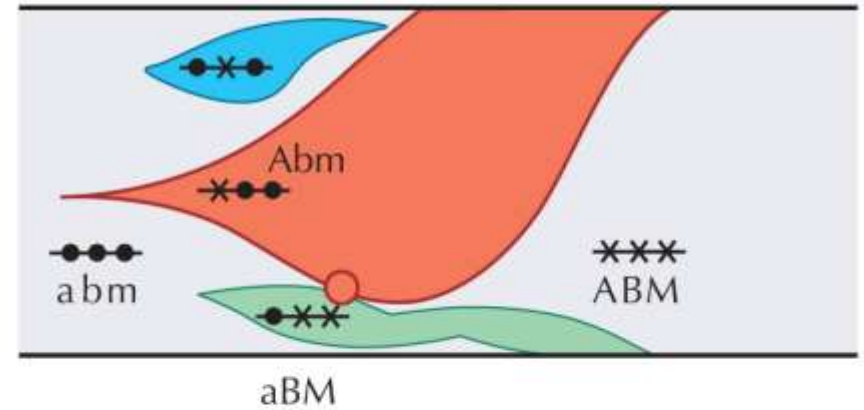


FIGURE 23.18. The Fisher–Muller argument. (A) Favorable mutations must be established sequentially in an asexual population. For example, if allele A is destined to replace a, then any favorable alleles that occur at other loci (B, for instance) can only be fixed if they occur within a genome that carries A. (B) With sexual reproduction, favorable mutations at different loci can be combined; this leads to an advantage to modifiers that causes sex and recombination. A favorable allele B that occurs with the unfavorable allele a can be fixed if it can recombine into association with A (red circle); if this requires that a modifier allele M be present, then allele M will also tend to increase by hitchhiking.

23.18, redrawn from Barton N. et al., *Science* **281**: 1986–1990, © 1998 American Association for the Advancement of Science

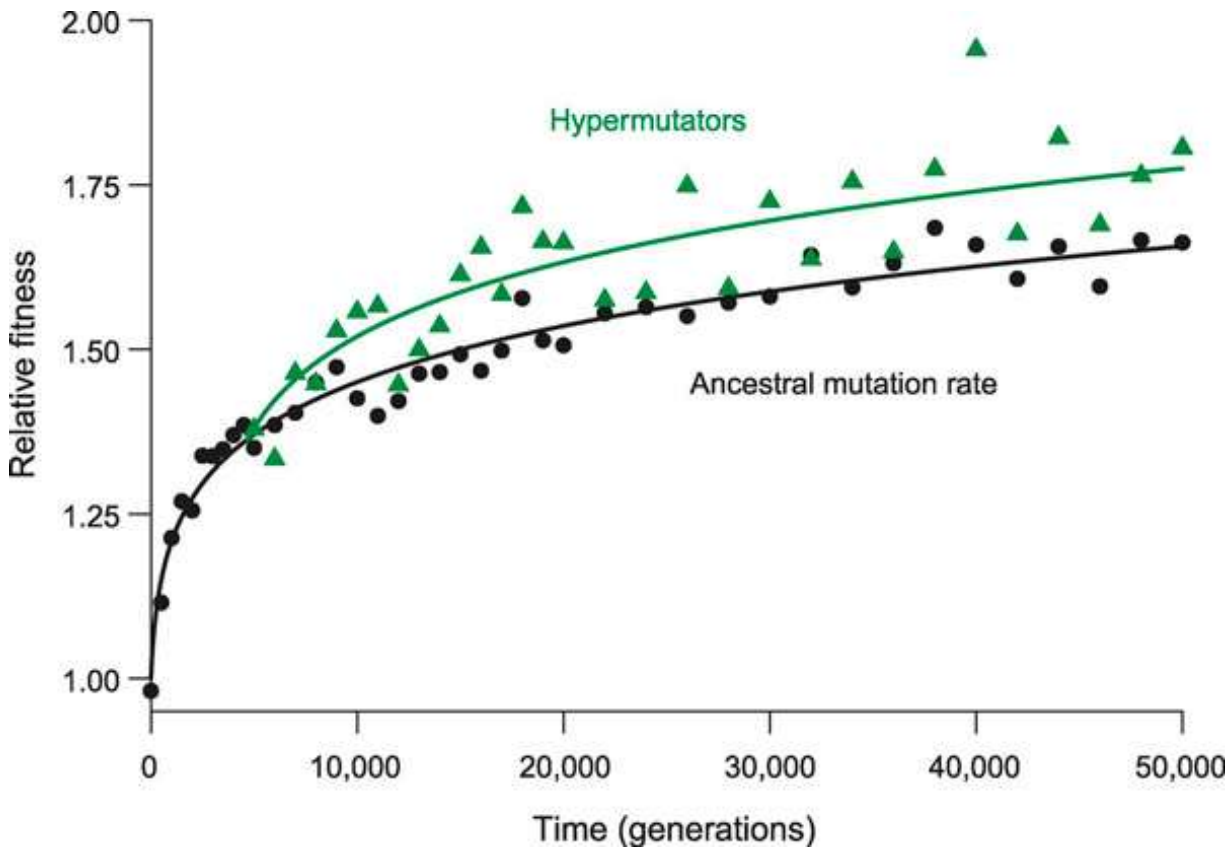
Evolution © 2007 Cold Spring Harbor Laboratory Press

Что важнее?

- Многие думали, что полезные мутации настолько редки, что ими можно пренебречь. Поэтому гипотезы об адаптивном значении секса концентрировались вокруг проблемы вырождения.
- Однако у большинства организмов $U \ll 1$, т.е. они в полной безопасности. В т.ч. и многие эукариоты с половым размножением.

Аргументы в пользу того, что полезные
мутации возникают часто,
а эффект Фишера-Мёллера очень важен

1. Эксперимент Ленски (напоминание). По прошествии 50 000 поколений бактерии всё еще продолжают накапливать полезные мутации, повышая свою приспособленность. «Неисчерпаемость» запаса полезных мутаций. Нельзя ими пренебрегать.



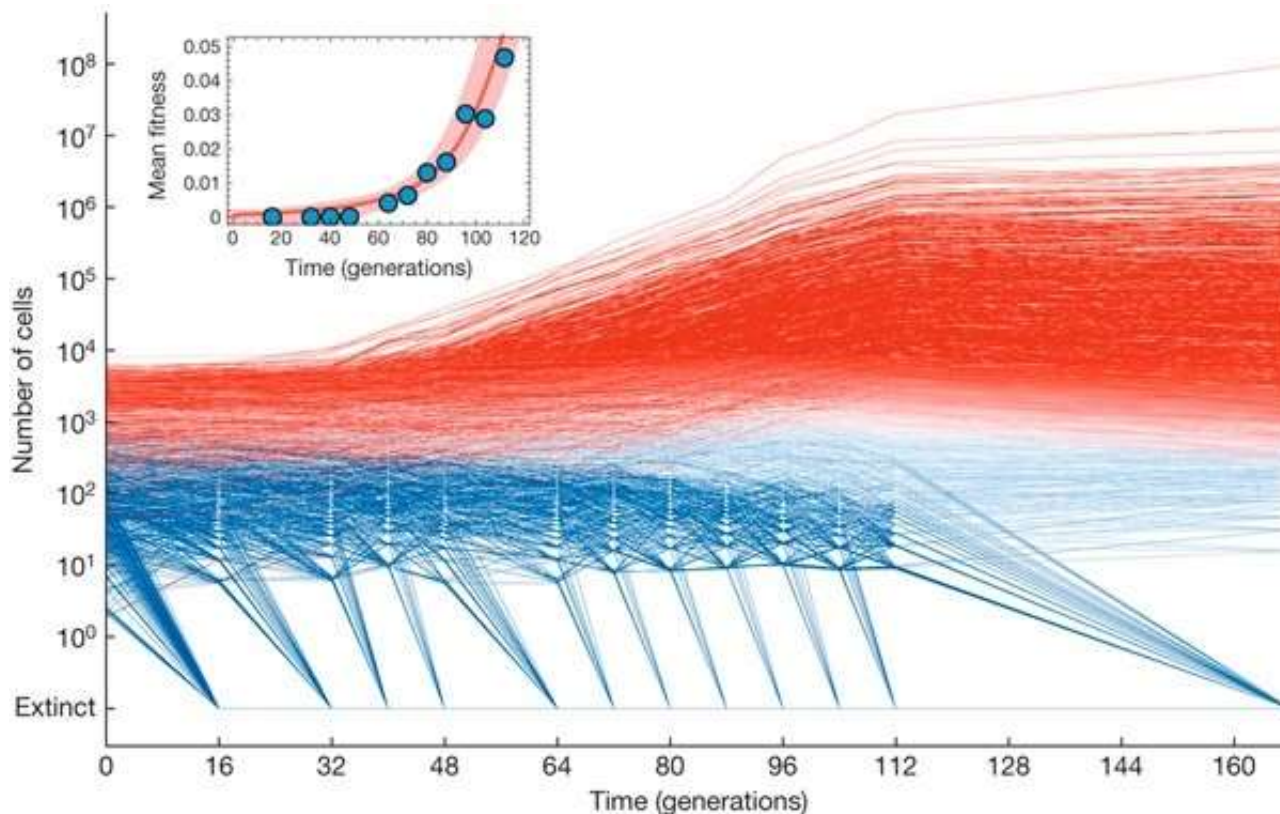
Michael J. Wiser, Noah Ribeck, Richard E. Lenski. Long-Term Dynamics of Adaptation in Asexual Populations // Science. 2013. V. 342. P. 1364–1367.

2. Эксперимент на дрожжах, Levy et al., 2015. (напоминание)

Бесполовая популяция дрожжей 10^8 особей, происходящих от одной клетки.

168 поколений на «голодной» среде. 20-нуклеотидные «штрихкоды». 500 000 клонов с индивидуальными метками. Следили за численностью каждого клона.

Полезная мутация → экспоненциальный рост численности клона



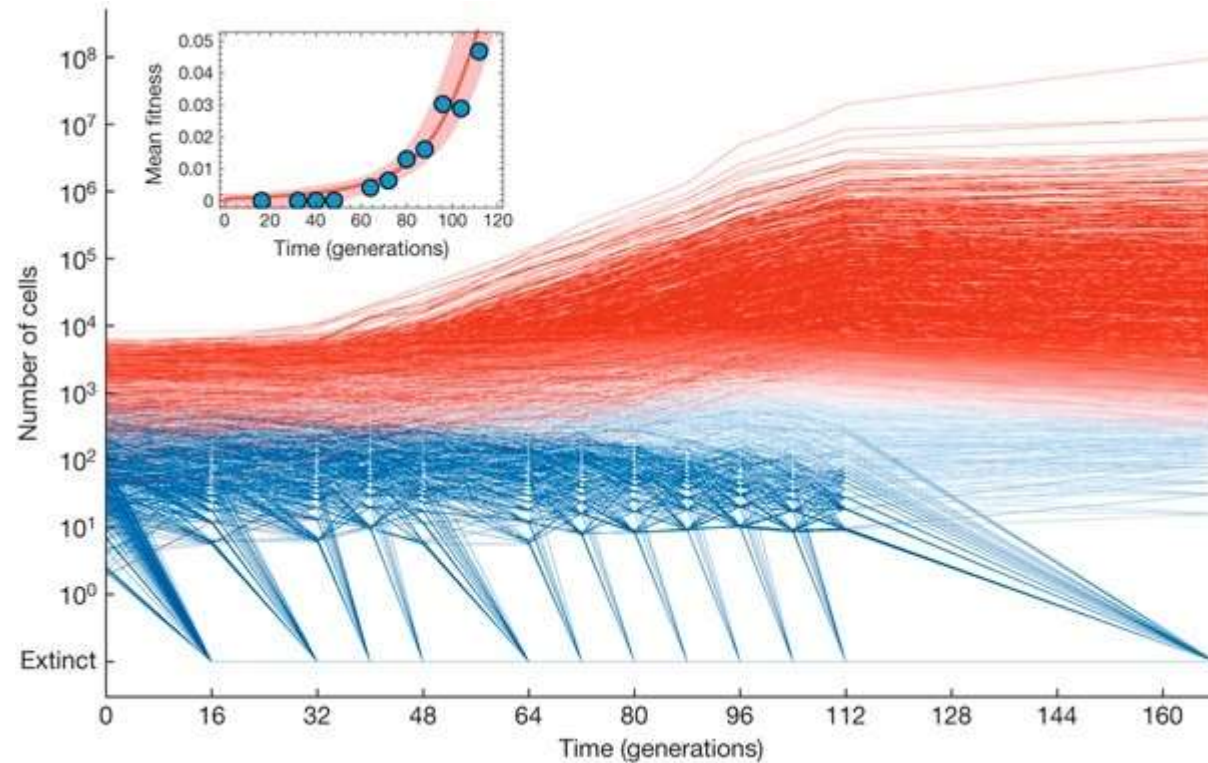
Базовая частота мутирования: $4 \cdot 10^{-10}$ на нуклеотид за поколение (0.005 на клетку за поколение = 1 мутация на 200 делений) (т.к. размер генома $1,2 \cdot 10^7$).

Частота мутаций с $s > 0,05$: 10^{-6} на клетку за поколение (1 мутация на млн делений).

Т.е. в среднем **из каждых 5000 мутаций одна – очень полезная**. Менее полезных (s от 0,02 до 0,05) возникало на порядок больше (1 из 500, т.е. 0,2%). Это очень много!

Итак, в бесполой популяции дрожжей численностью 10^8 особей за 100 поколений возникает **много тысяч полезных мутаций** (разумеется, в разных генах и у разных особей).

Что произойдет со всем этим «генетическим богатством» в дальнейшем?



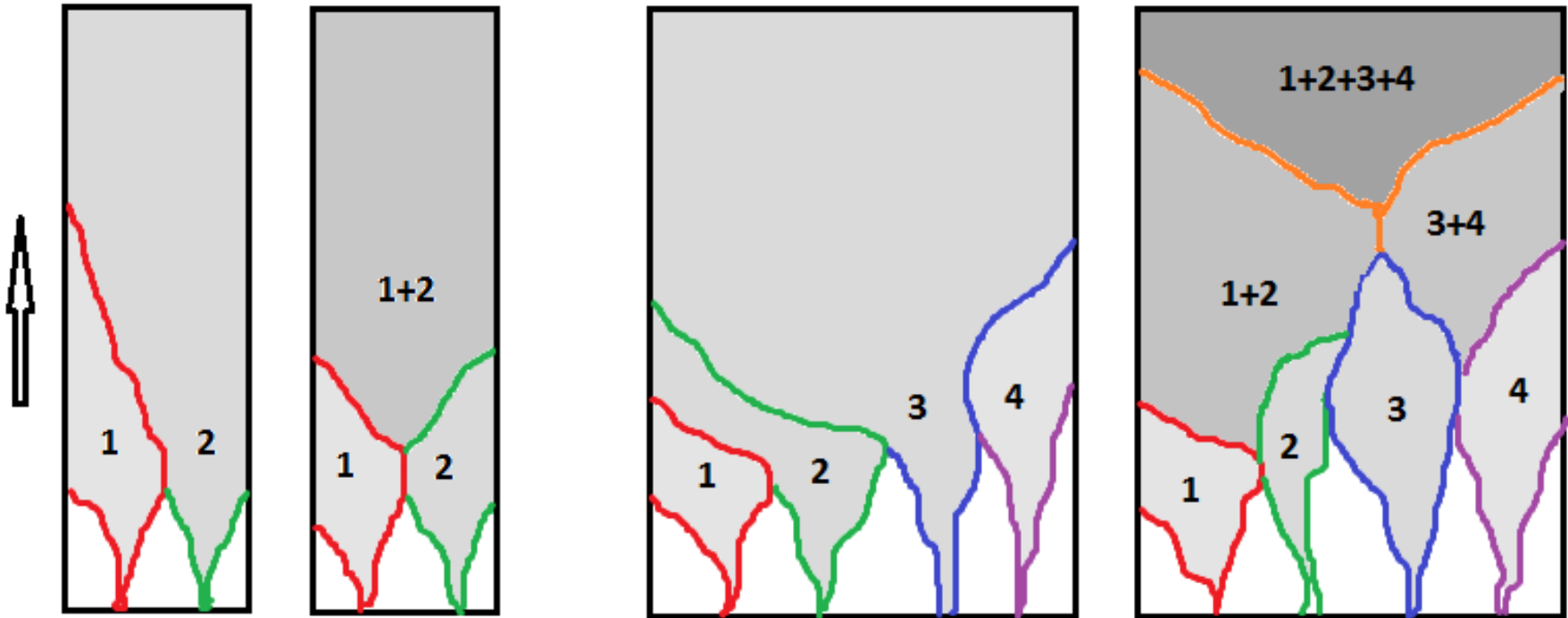
Оно будет бездарно растрачено из-за бесполости! В ходе клональной интерференции все полезные мутации будут вытеснены и потеряны, кроме одной-единственной – самой полезной, которая в итоге и зафиксируется.

Этот пример наглядно иллюстрирует огромную важность межорганизменной рекомбинации для эффективной эволюции.

И дает основания думать, что эффект Фишера-Мёллера может быть главной причиной сохранения полового размножения у большинства эукариот.

Проверяемое следствие из модели Фишера-Мёллера:

Бесполовая популяция получает меньше пользы от большой численности, чем половая (или практикующая ГПГ).

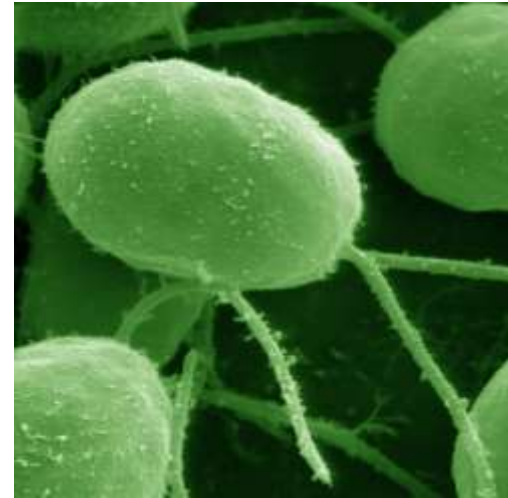


Или, по-другому: большая популяция получает больше пользы от секса, чем маленькая.

Секс (или ГПГ) позволяет полезным мутациям объединяться вместо того, чтобы конкурировать и вытеснять друг друга

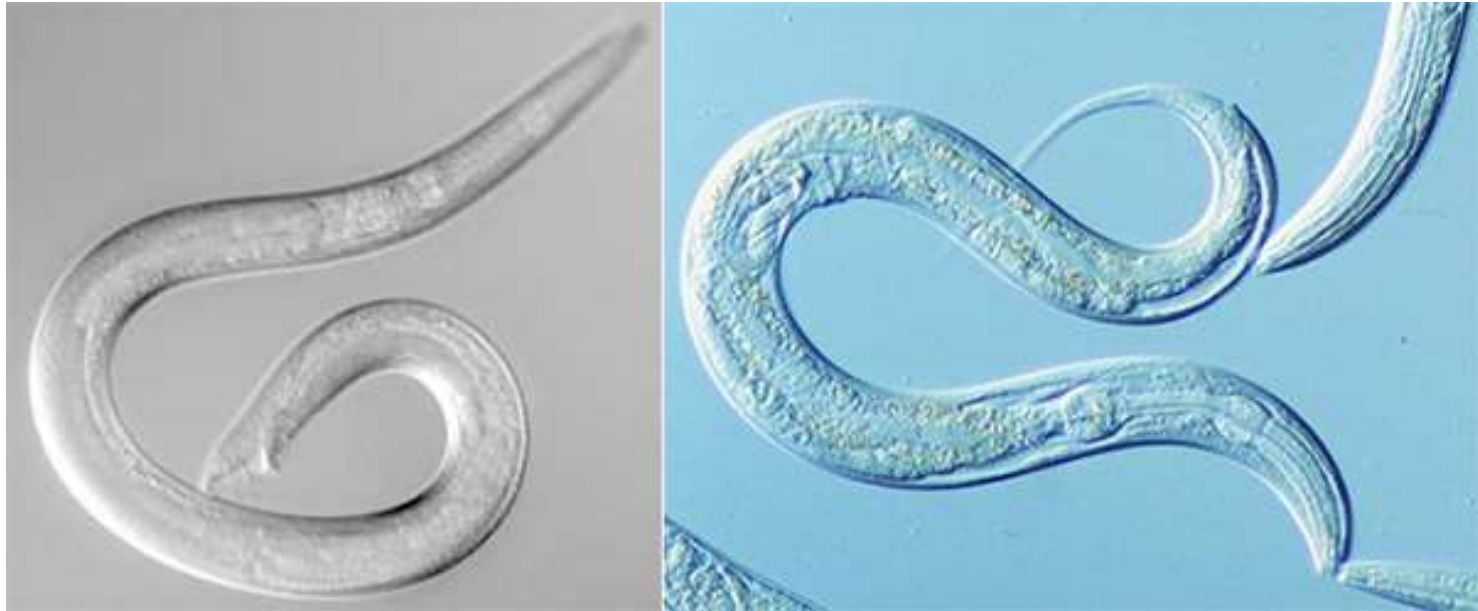
Экспериментальное подтверждение.

- Жгутиконосцы *Chlamydomonas reinhardtii*.
- Могут размножаться бесполом путем и половым (гаметы, которые затем сливаются в зиготы).
- Половое размножение можно стимулировать (поместив в воду, не содержащую соединений азота), а можно заблокировать – поместив в аквариум жгутиконосцев только одного «пола» (т.с.)
- Популяции разного размера приспособлялись к неблагоприятным условиям. Одни популяции размножались как бесполом, так и половым путем, другие – только бесполом.
- Спустя 50 поколений измерили приспособленность (скорость размнож. по сравн. с предками).
- Все бесполое приспособилось почти одинаково плохо – большие лишь ненамного лучше маленьких.
- Популяции, практиковавшие секс, приспособились лучше. Чем выше численность, тем сильнее проявилось их преимущество. Маленькие популяции (1000 особей) приспособились на 2% лучше бесполой, 100,000 – на 7%, 1,000,000. – на 13%.
- Т.о., подтвердилось проверяемое следствие, вытекающее из модели Фишера-Мёллера.



Colegrave N. 2002. Sex releases the speed limit on evolution // Nature. V. 420. P. 664–666.

Удобный объект для изучения эволюции пола



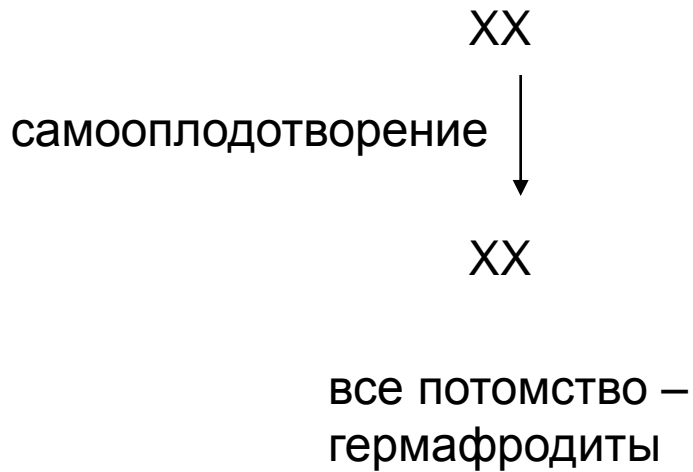
У круглых червей *Caenorhabditis elegans* нет самок, а есть только самцы (слева) и гермафродиты (справа). Гермафродитов можно отличить по тонкому длинному хвосту.

Levi T. Morran, Michelle D. Parmenter, Patrick C. Phillips. Mutation load and rapid adaptation favour outcrossing over self-fertilization // *Nature*. 2009.

Система определения пола у *C. elegans*

XX – гермафродит
яйцеклетки и спермии
сп-бен к самооплод.

X- (X0) – самец
может опл. герм.



Сравнивались 3 линии червей:

- «Дикий тип» (контроль). Частота перекрестного оплодотворения около 5%.
- Мутанты с облигатным самооплодотворением (самцов нет).
- Мутанты с облигатным перекрестным оплодотворением (обычная раздельнополая популяция).
- Мутагенез был ускорен в 4 раза при помощи химического мутагена (этилметансульфоната)

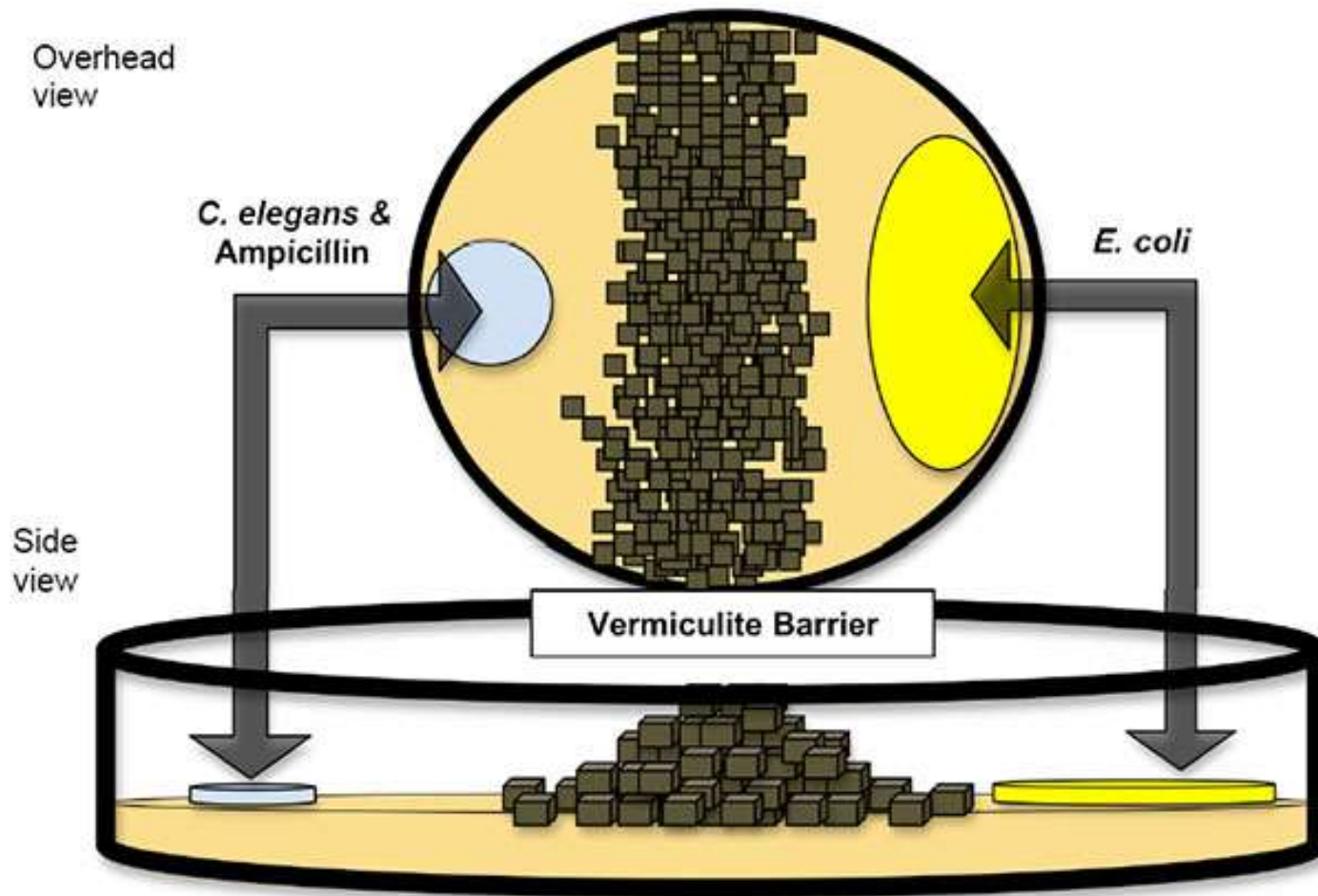


Схема экспериментальной установки. Молодых червей каждого нового поколения помещают в левую половину чашки (*голубой кружок*). Чтобы добраться до еды (*желтый овал*), они должны преодолеть барьер. Слабые особи, перегруженные вредными мутациями, редко справляются с этой задачей.

Результаты эксперимента 1:

- За 50 поколений повышенная скорость мутирования привела к вырождению (снижению приспособленности) всех пород червей, кроме «облигатных перекрестников».
- Частота перекрестного оплодотворения у «диких» червей в ходе эксперимента увеличилась (стала выше исходных 5%). Это значит, что в жестких условиях эксперимента естественный отбор благоприятствовал особям, размножающимся путем перекрестного оплодотворения (по склонности к перекрестному/самооплодотворению есть наследственная изменчивость, поэтому признак может эволюционировать под действием отбора)
- Результаты подтверждают гипотезу о том, что **перекрестное оплодотворение помогает избавляться от вредных мутаций.**

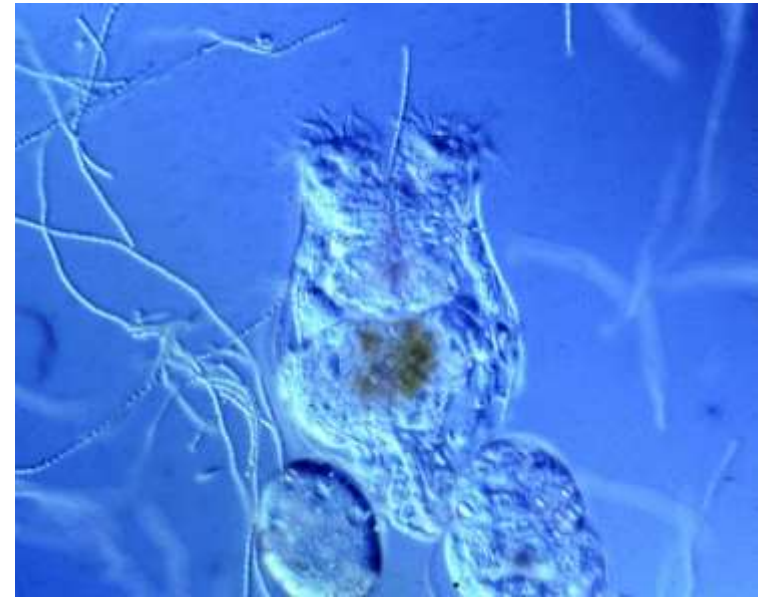
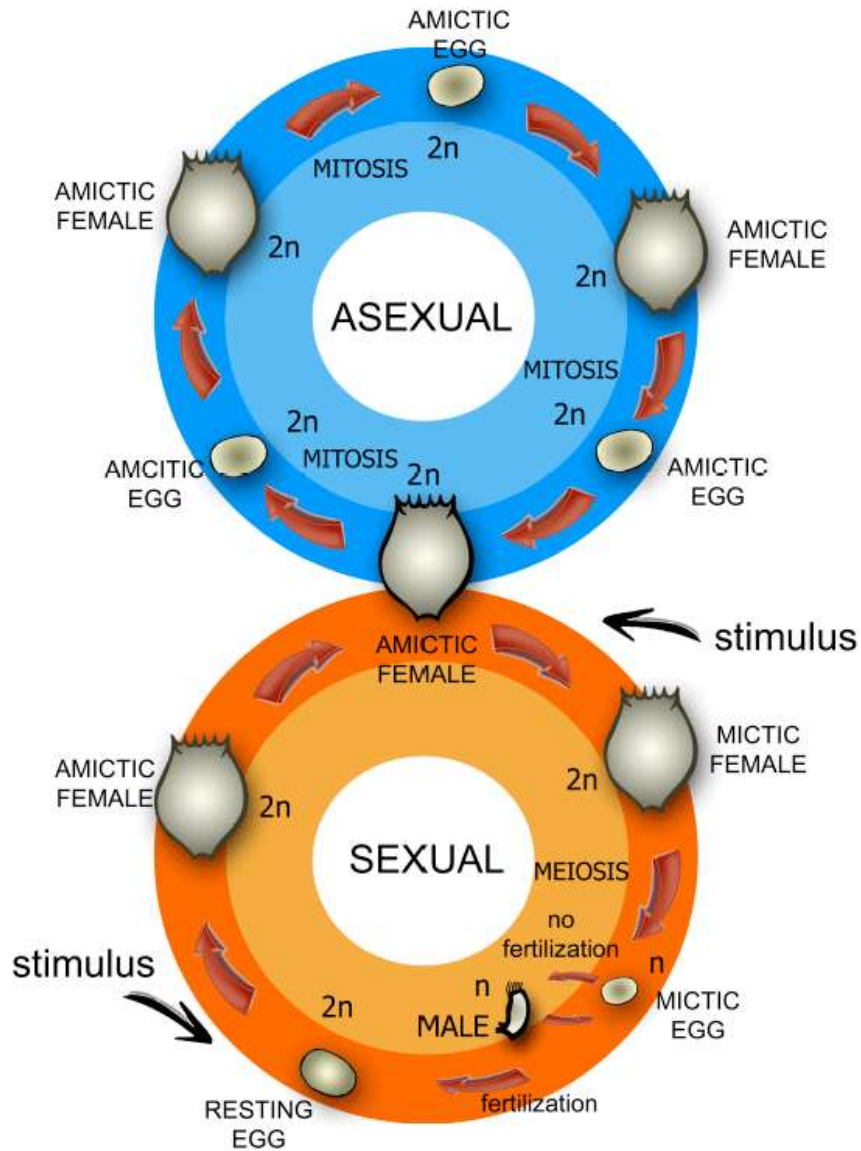
Эксперимент 2

- Помогает ли перекрестное оплодотворение вырабатывать новые адаптации путем накопления полезных мутаций?
- Теперь червям, чтобы добраться до пищи (*E. coli*), нужно было преодолеть область, заселенную патогенными бактериями (*Serratia*).

Эксперимент 2: результат

- За 40 поколений «облигатные перекрестники» приспособились к новым условиям лучше всех, «облигатные самооплодотворители» - не приспособились вовсе.
- У «диких» червей выросла частота перекрестного оплодотворения.
- Гипотеза о том, что **перекрестное оплодотворение помогает накапливать полезные мутации**, тоже подтвердилась.
- Т.о., эксперимент показал, что перекрестное оплодотворение дает немедленное адаптивное преимущество по сравнению с самооплодотворением. Это преимущество перевешивает «цену самцов».

Коловратки класса Monogononta (которые, в отличие от бделлоидей, не отказались от полового размножения)



С ними тоже были проведены аналогичные эксперименты.

Оказалось, что в стабильных условиях отбор поддерживает склонность к бесполому размножению, в переменчивых условиях – к половому.

Значит, дело в полезных мутациях и эффекте Ф-М!

Два неотъемлемых свойства клонального размножения, которые затрудняют адаптацию к меняющимся условиям. Оба успешно блокируются половым размножением:

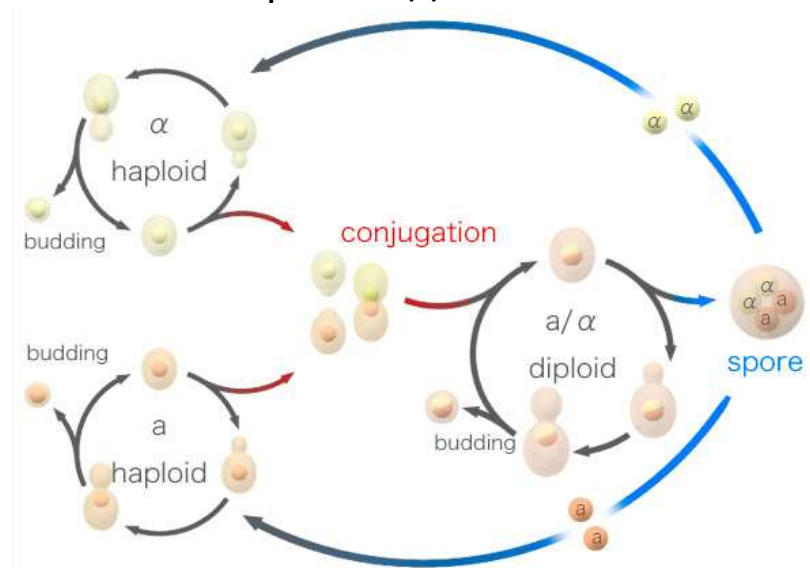
- **Клональная интерференция** (ведет к потере большинства полезных мутаций)
- **Генетический автостоп** (ведет к закреплению слабовредных мутаций вместе с полезными)

«Генетический автостоп»

- При клональном размножении полезная мутация может зафиксироваться только вместе со всем своим «генетическим бэкграундом», включая все слабовредные мутации, имеющиеся в том же геноме.
- При клональном размножении должно фиксироваться много слабовредных за счет «генетического автостопа».
- **Секс нужен, чтобы отделять полезные мутации от вредных!**

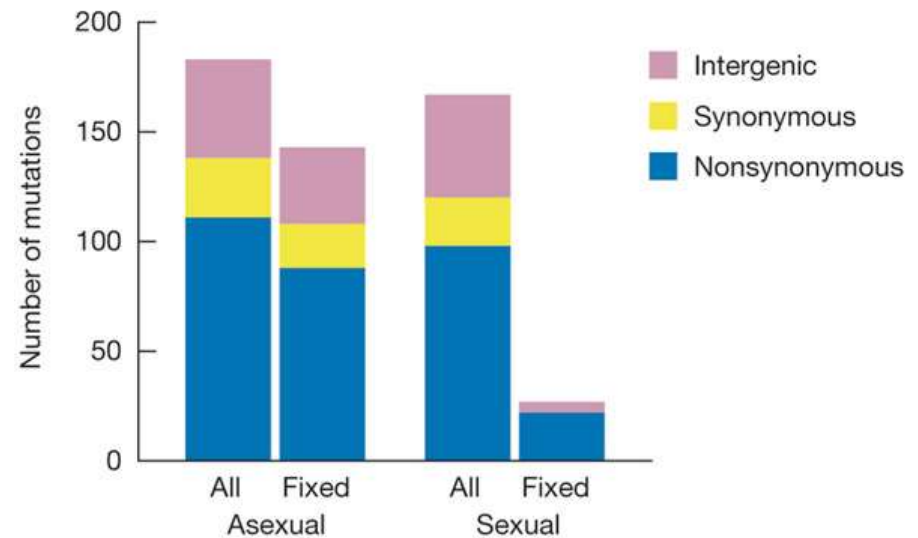
Эксперимент, который расставляет все точки над і в вопросе о том, зачем нужно половое размножение

- Итак, есть экспериментальные подтверждения того, что секс ускоряет адаптацию; есть правдоподобные теории, объясняющие это.
- Не хватает прямых молекулярно-генетических подтверждений того, что ускорение адаптации действительно связано с теоретически предсказанными механизмами (такими как **генетический автостоп** и **клональная интерференция**).
- Изготовили идентичные штаммы дрожжей и заставили их адаптироваться к одинаковым условиям, причем одни размножались только почкованием, а других заставляли раз в 90 поколений производить потомство половым путем.

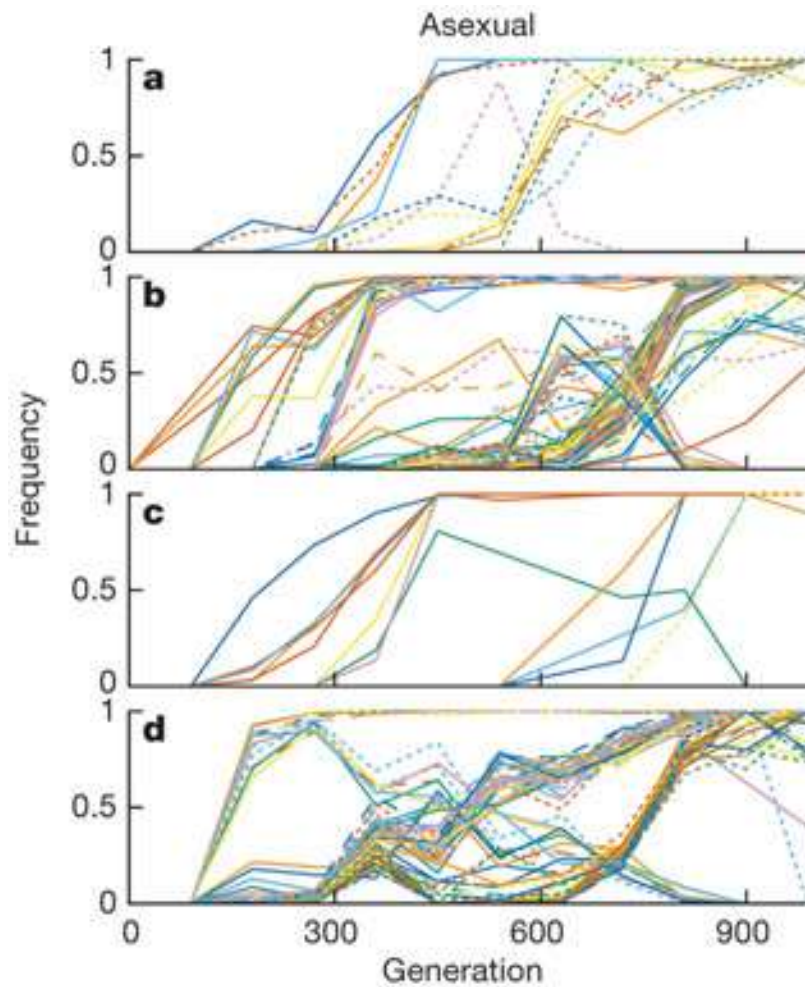


- M.J. McDonald, D.P. Rice, M.M. Desai, 2016. Sex speeds adaptation by altering the dynamics of molecular evolution // Nature

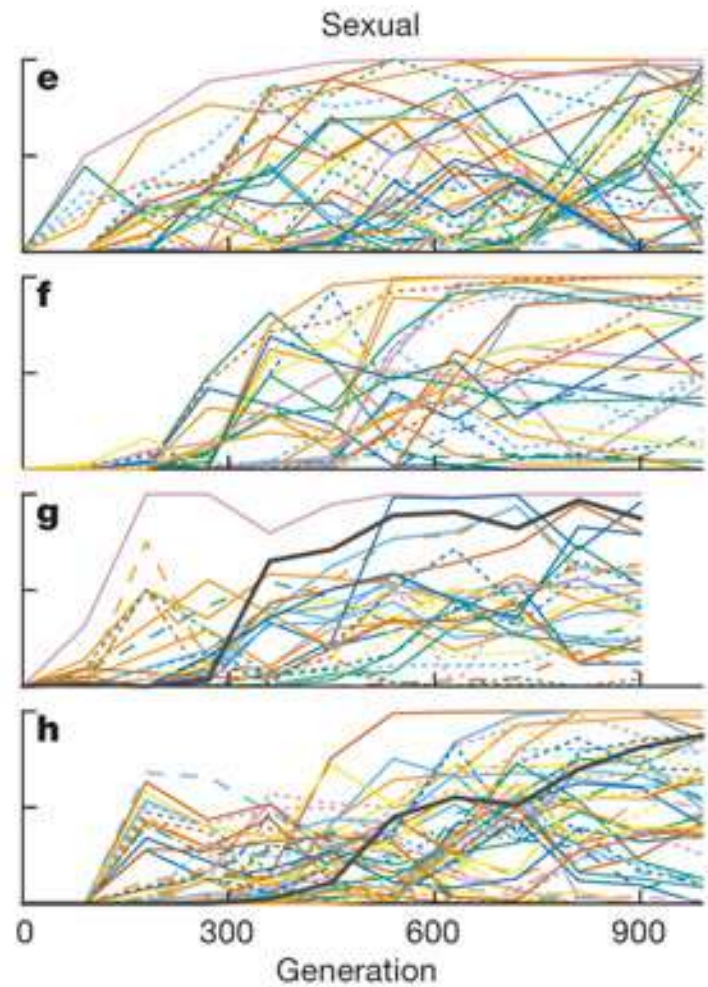
- Все условия одинаковые. Численности порядка 100 000.
- За 1000 поколений «половые» адаптировались лучше «бесполоых».
- Секвенирование показало, что мутагенез не различался.
- У бесполоых зафиксировалось > мутаций, в т.ч. много нейтральных. У половых < и почти исключительно значимые.
- Дрейф ни при чем, т.к. при такой численности за 1000 поколений дрейф не успеет довести мутацию до фиксации. Это отбор!
- Согласуется с идеей о том, что секс помогает выделять полезные мутации и фиксировать только их, без «фона». В клональных популяциях неизбежно фиксируется много «мусора»



Число всех появившихся (точнее, достигших 10% частоты) мутаций (All) и тех из них, которые к концу эксперимента зафиксировались (Fixed). Суммированы данные по четырем бесполом и четырем половым популяциям. *Сиреневым цветом* обозначены мутации в межгенных участках, *желтым* — синонимичные, *синим* — несинонимичные



мутации фиксируются
и элиминируются
целыми «пачками».

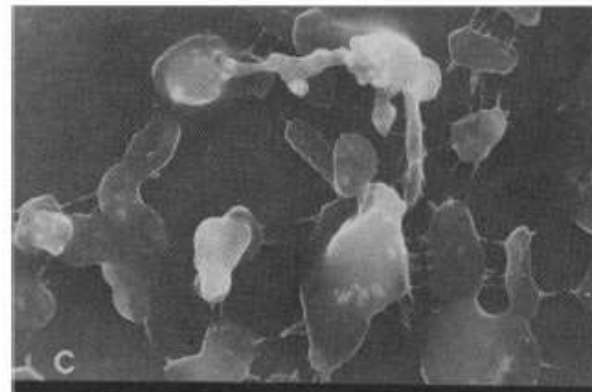
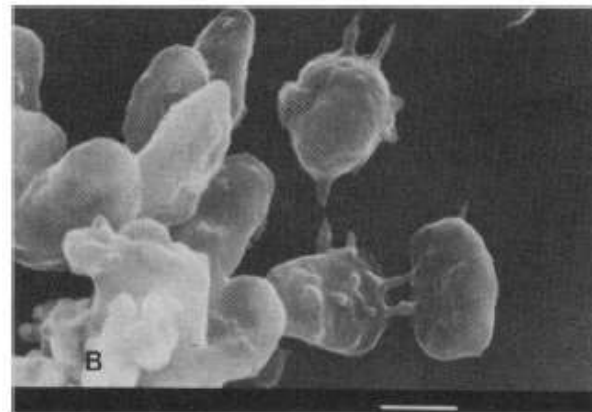
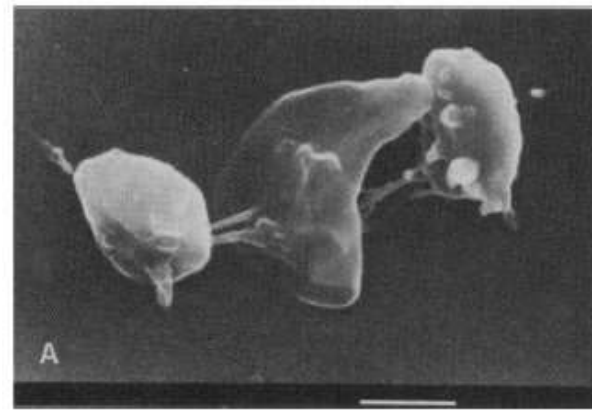


частоты аллелей
меняются б-м
независимо

Как появилось половое размножение?

П.р. – характерная черта эукариот.

У прокариот есть аналог п.р. – горизонтальный перенос генов (ГПГ)



Половой процесс у археи Haloferax: образование цитоплазматических мостиков

Прокариотический ГПГ в принципе может обеспечивать те же преимущества, что и эукариотический секс, но есть ряд технических проблем.

Отличия эукариотического секса (амфимиксиса) от прокариотического (ГПГ):

ЭУКАРИОТЫ (амфимиксис):

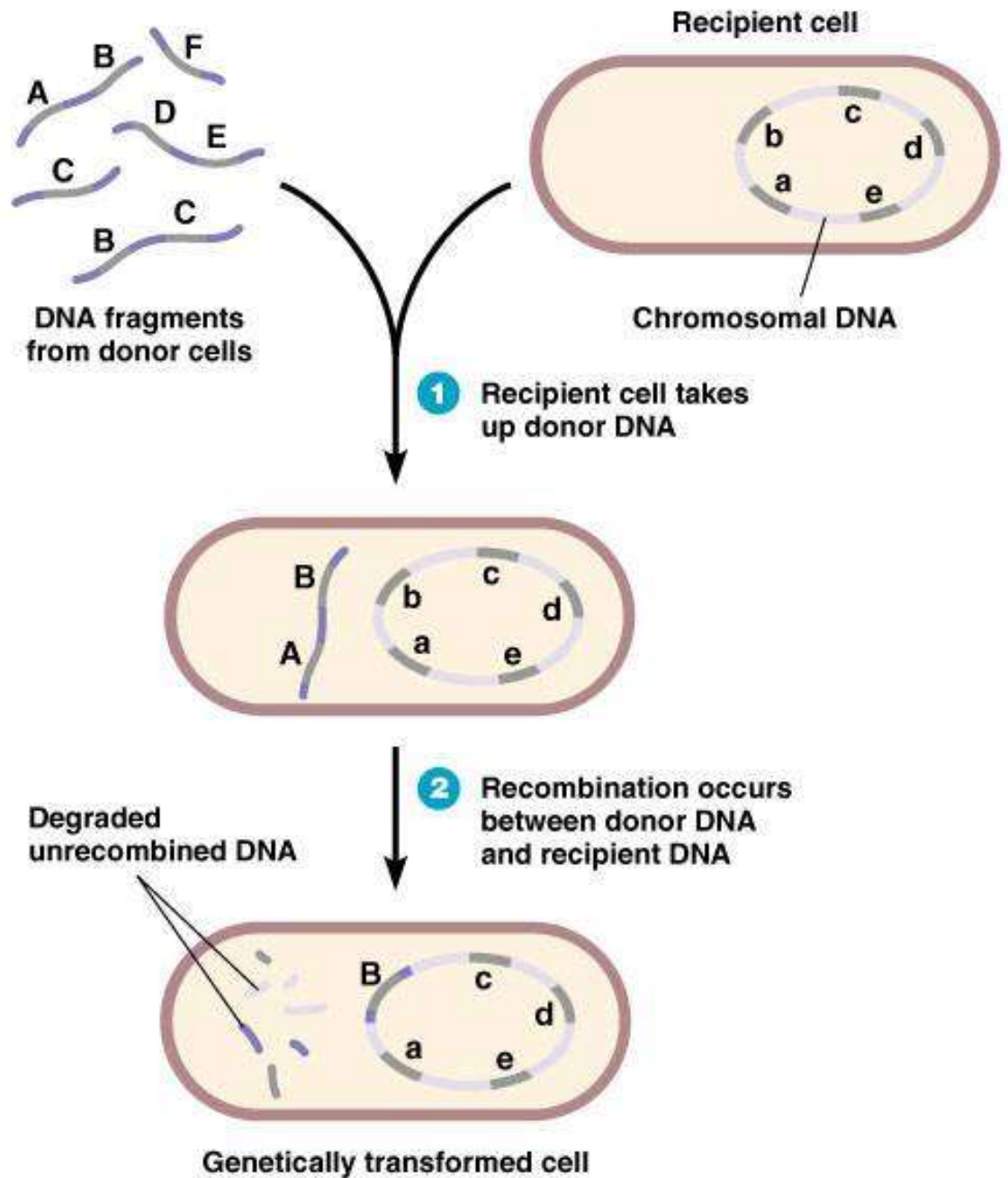
- Обмен генами взаимный, симметричный: каждый участник является и донором, и реципиентом.
- Полногеномная рекомбинация: в обмене участвуют два полных генома.
- Все участвующие гены сохраняют шанс перейти к потомкам.

ПРОКАРИОТЫ (ГПГ):

- Обмен генами однонаправленный, асимметричный: один участник – донор ДНК, другой – реципиент.
- Участвует один полный геном и один фрагмент.
- Заимствованный фрагмент может заместить собой гомологичный участок ДНК реципиента, который при этом уничтожается.

Трансформация с гомологичной рекомбинацией

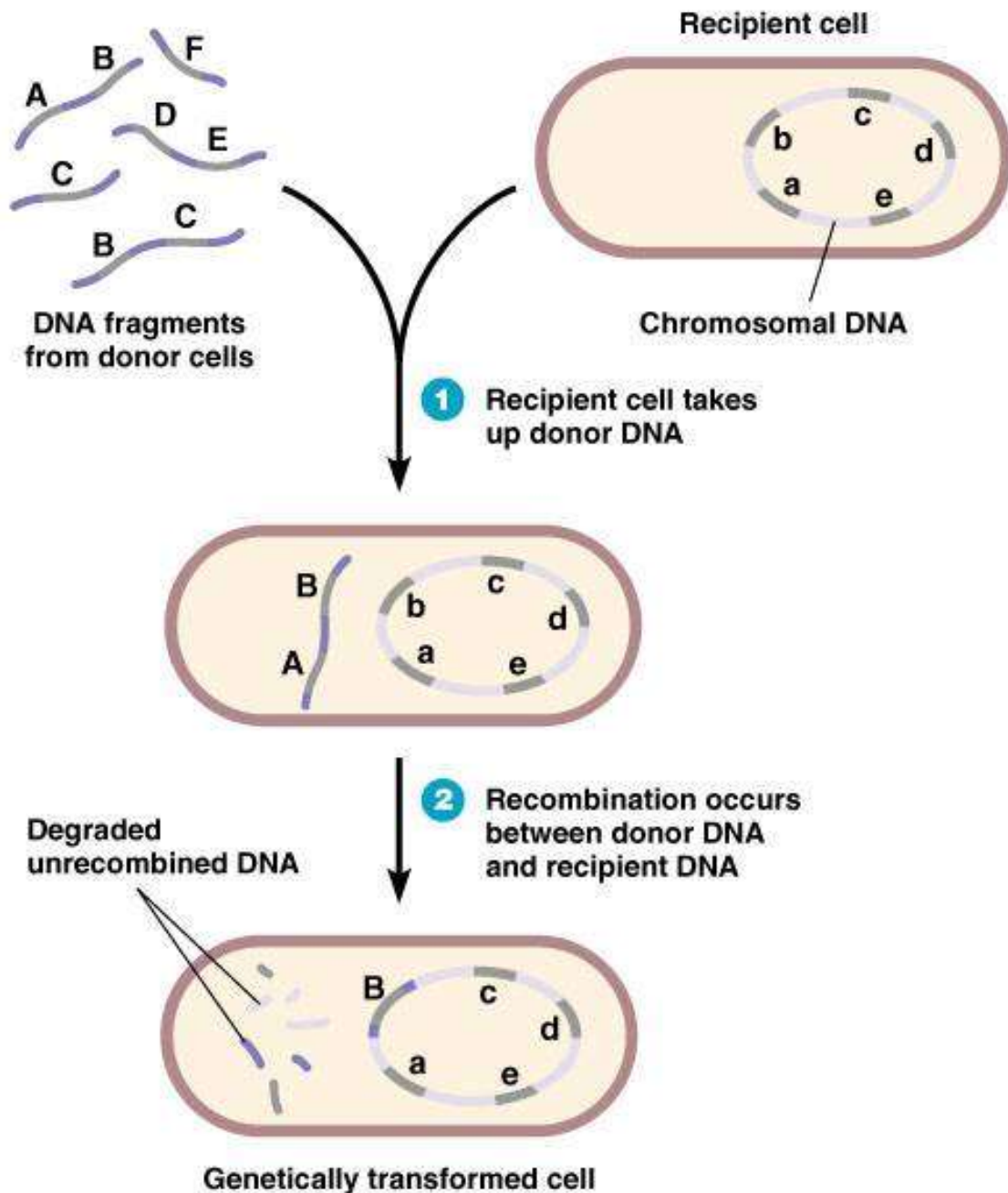
(один из типов прокариотического ГПГ)



Интенсивный (частый) генетический обмен дает максимальный положительный эффект.

Но у прокариот интенсивный ГПГ эволюционно нестабилен из-за «*суицидального эффекта*» генов-модификаторов, регулирующих склонность к замене своих генов чужими.

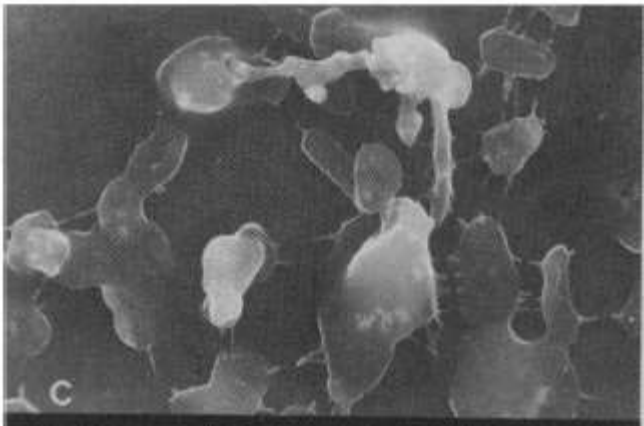
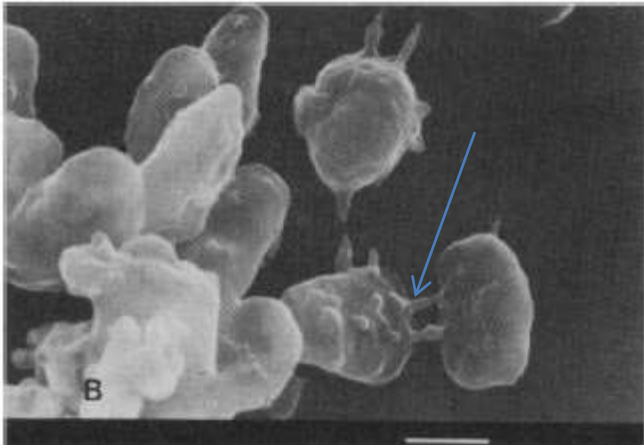
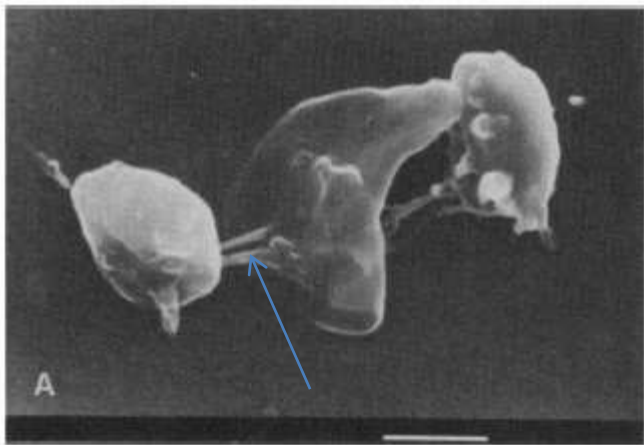
Единственный выход — перейти к полногеномной взаимной рекомбинации, т.е. «половому размножению»



В ходе эукариогенеза должны были возникнуть предпосылки для перехода к интенсивному генетическому обмену

- Скорее всего, эукариоты появились в условиях быстрого роста содержания кислорода, но озонового экрана еще не было. Поэтому под действием УФ на мелководье должна была вырасти концентрация активных форм кислорода (АФК) – сильных мутагенов.
- Симбиогенез привел к резкому увеличению генома (его функционально важной части), что повышает риск вырождения.
- Инвазия мобильных генетических элементов из генома митохондриального симбионта тоже повысила темп мутагенеза и риск вырождения.

- Из-за повышения темпа мутагенеза (U) риск вырождения у прото-эукариот должен был вырасти.
- В таких условиях отбор должен был способствовать росту интенсивности межорганизменной рекомбинации, которая является мощным средством защиты от вырождения.
- Прокариотический ГПГ имеет ряд «конструктивных дефектов» (напр., асимметричность), не позволяющих ему достичь высокой частоты.



- Вероятное промежуточное звено на пути от ГПГ к эукариотическому сексу – система генетического обмена галофильных архей *Haloferax volcanii* .
- Образование цитоплазматических мостиков, передача геномной ДНК, возможность каждой клетки быть как донором, так и реципиентом (Rosenshine et al., 1989; Ortenberg et al., 1998).

Спаривание архебактерий *H. volcanii*. Стрелками показаны цитоплазматические мостики между клетками (Rosenshine et al., 1989).

Спаривание *Haloferax*:

- 1) Передают куски геномной ДНК размером до 13% генома как минимум;
- 2) Возможно, происходит даже частичное слияние клеток (cell fusion) в результате дестабилизации цитоплазматических мостиков.

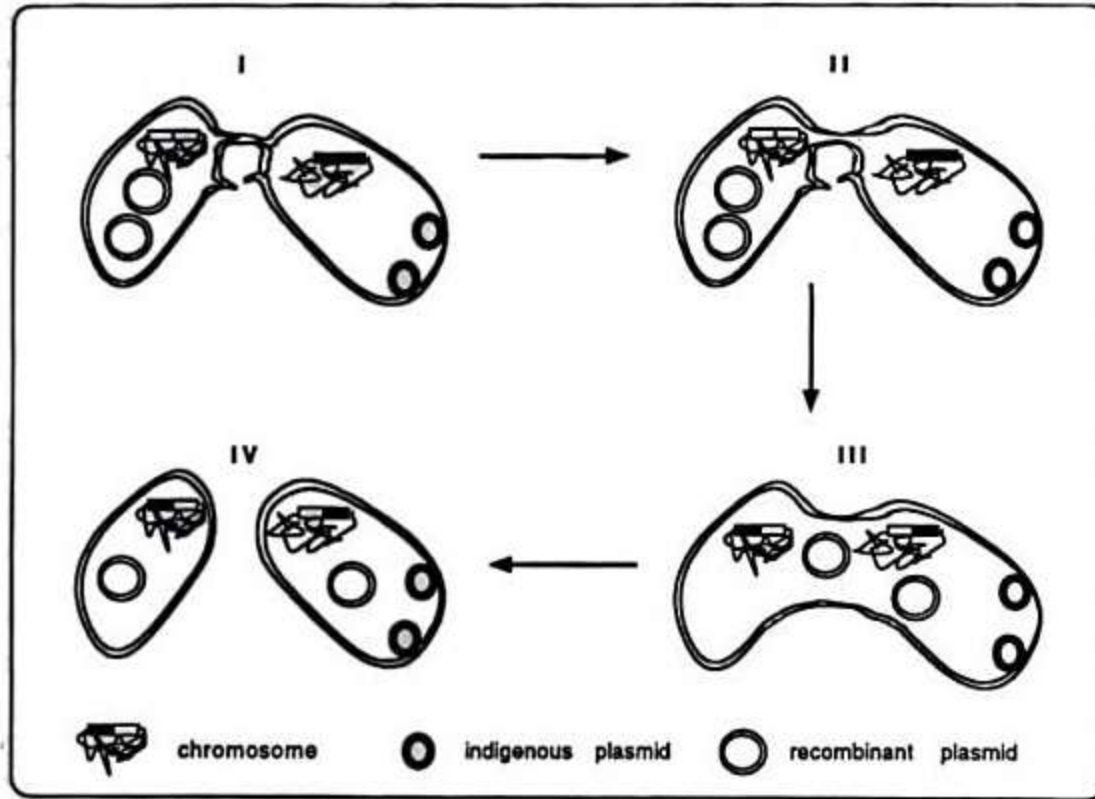
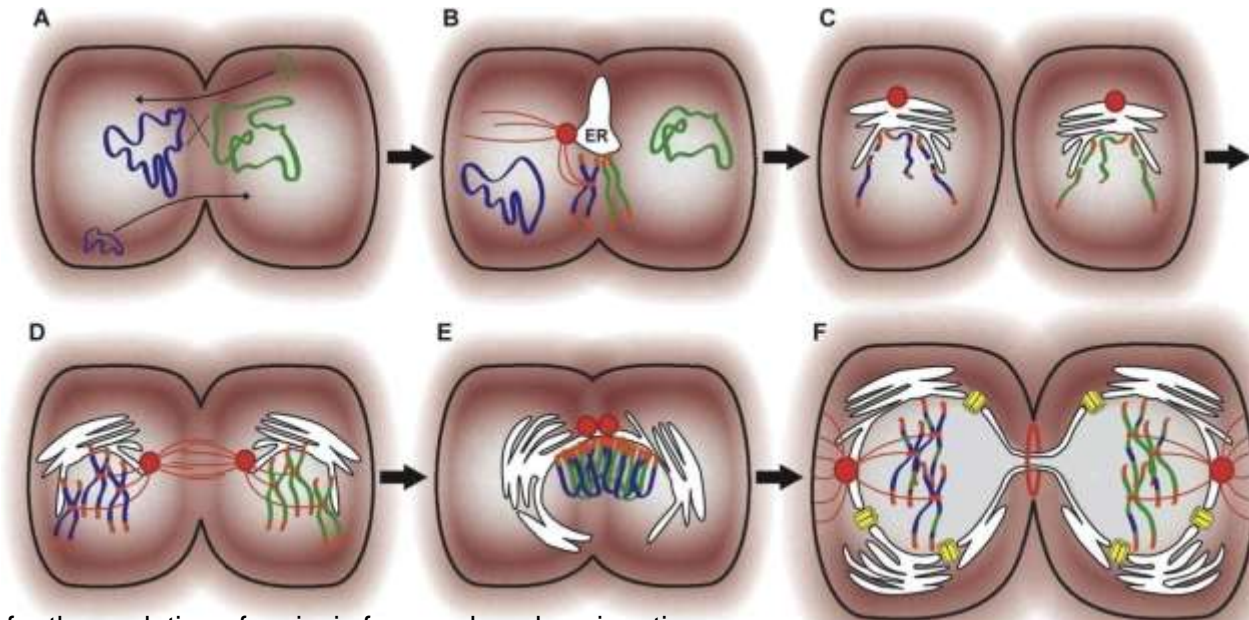


FIGURE 27.2 Schematic presentation of the various stages in the model for genetic exchange in *H. volcanii*: I - Establishment of physical contact between cells; II - The creation of cytoplasmic bridges; III - Expansion of the bridge creating a fused cell; IV - Division of the fused cell.

Ortenberg, R.T., and Mevarech, R.M. (1999). A model for the genetic exchange system of the extremely halophilic archaeon *Haloferax volcanii*. In *Microbiology and Biogeochemistry of Hypersaline Environments*, A. Aharon, ed. (CRC press), pp. 331–338.

Gross & Bhattacharya (2010) предложили схему поэтапного перехода от полового процесса *Haloferax* к эукариотическому сексу. Но они упустили из виду одну важную деталь...



A putative model for the evolution of meiosis from archaeal conjugation.

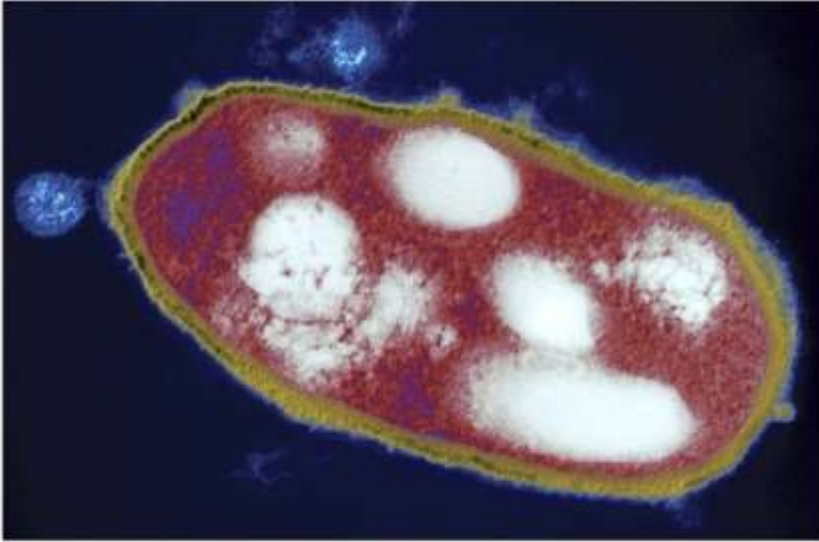
A. Ancestral archaeal conjugation (as described in *H.volcanii*) involving cell fusions, bidirectional flow of plasmids, and recombination between parental chromosomes (dark blue and green, respectively).

B and C. Chromosome linearization permitted efficient pairing of homologues and resolution of crossovers. Telomeres (orange) evolved to protect chromosome termini and to nucleate the pairing of homologues. A centromere (orange region in the centre of chromosomes) served as a connection between sister chromatids and as an attachment site, via kinetochores, for the meiotic spindles. This consisted of a network of microtubules (red fibers) radiating from a microtubule-organizing center (red circle) that guided chromosome movement. The proto-ER progressively (B - F) differentiated into the NE by wrapping segments of chromosomes to scaffold chromosome pairing (B - E) and to constrain diffusion of broken chromosome segments (C). D. Spindle-mediated movements approximate parental chromosomes during mating.

E. Incipient karyogamy mechanics evolved to fuse proto-NE segments associated with chromosomes to create a common membrane platform to assemble, via clustering of telomeres, the meiotic bouquet.

F. Cytokinesis based on an actomyosin contractile ring (red) facilitated splitting of the fusion partners (i.e., reductional meiotic division). NE enclosed the nuclear compartment when nuclear pores (yellow cylinders) evolved to ensure nucleo-cytoplasmic traffic of proteins and RNA.

Haloferax mediterranei



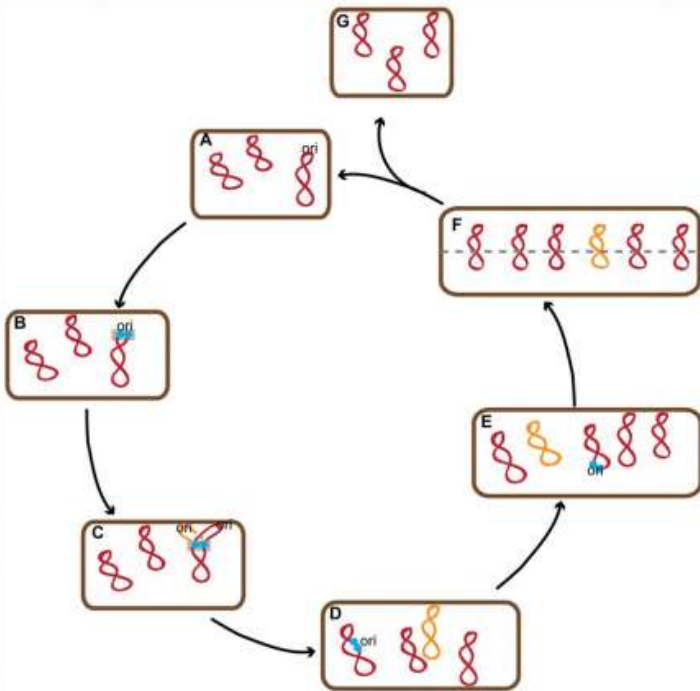
PRINCIPLES OF LIFE, Figure 1.2

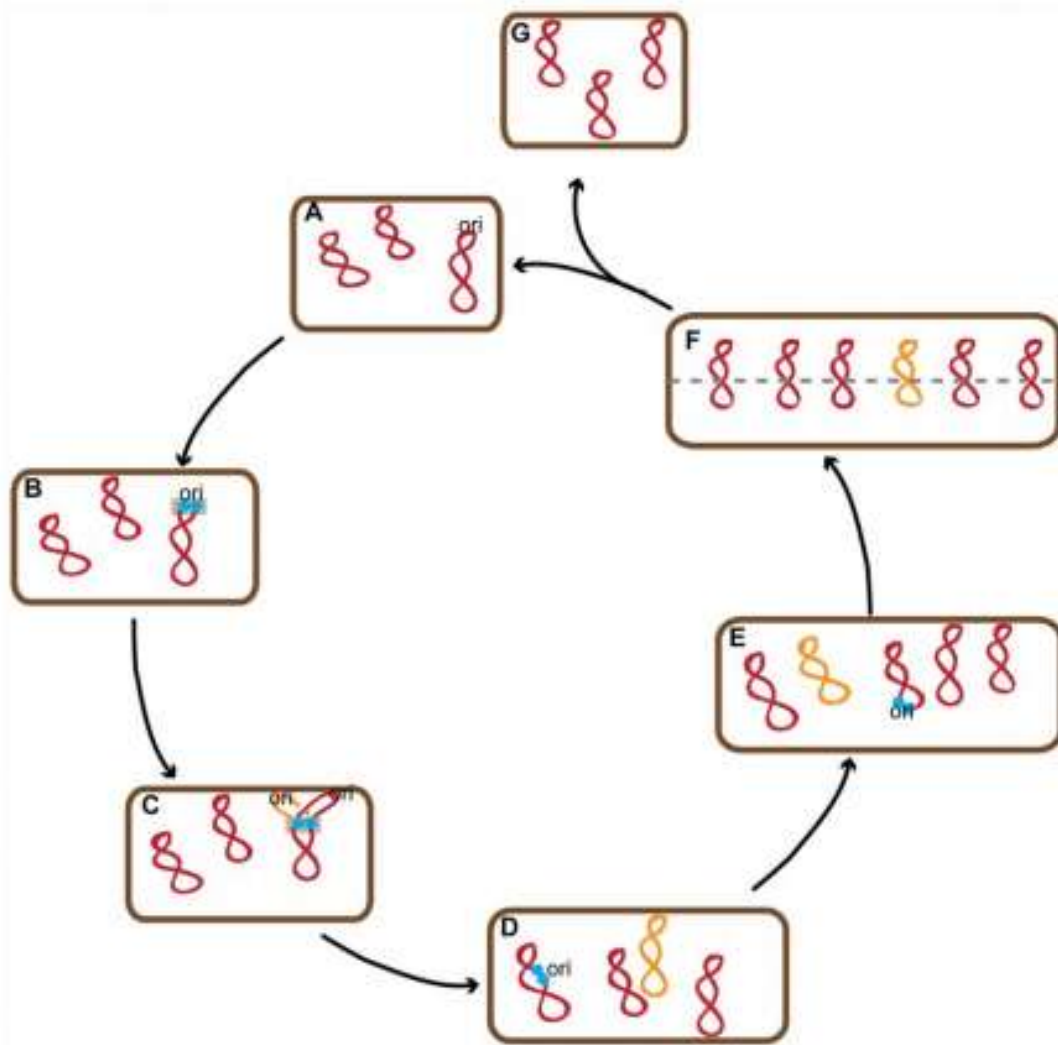
Haloferax, как и многие другие археи – **полиплоид**, т.е. в каждой клетке много копий генома (в среднем 17).

Полиплоидность при отсутствии митоза ведет к интересным эволюционно-генетическим последствиям.

Возможно, происхождение эукариотического секса было связано с полиплоидностью предковых архей.

Недавно выяснилось, что у архей существует строгая корреляция между полиплоидностью и наличием гистонов (это аргумент в пользу происхождения эукариот именно от полиплоидных архей)





Полиплоидность без митоза:

Каждая дочка получает не по одной копии каждой из родительских хромосом, а случайный набор.

123

репликация

11'22'33'

деление

11'2 + 2'33', 122' + 1'33' и т.д. – много вариантов.

В отличие от митоза, нет никакой гарантии, что в каждую дочку попадет ровно по одной копии каждой из родительских хромосом.

Сегрегационный груз

Допустим для простоты, что все вредные мутации рецессивны (а полезные, соответственно, доминантны).

Тогда у полиплоидного амитотического микроба вредные мутации сначала свободно копятяся, а потом начинают приводить к тому, что жизнеспособные клетки производят нежизнеспособных потомков.

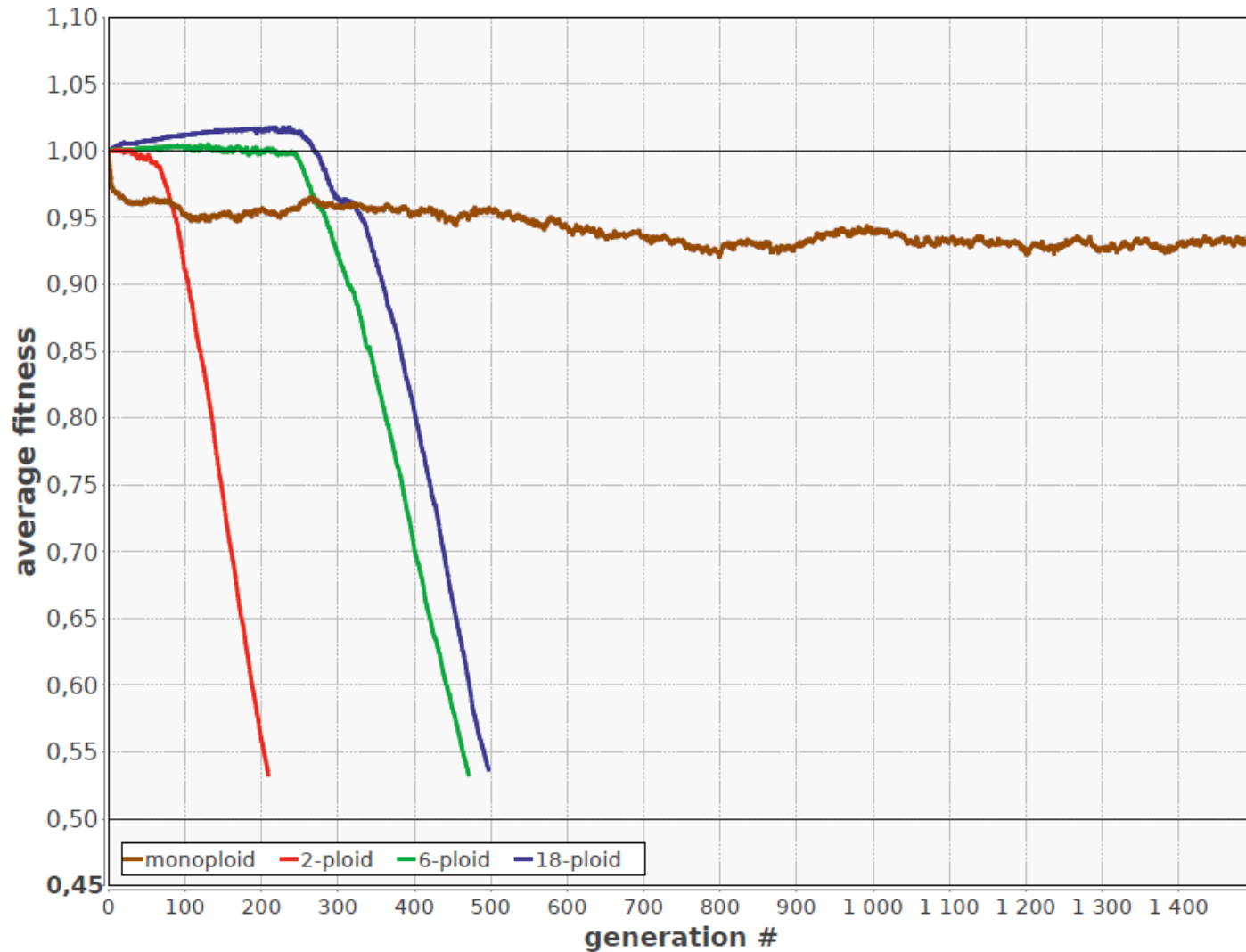
Например:

$$\begin{array}{cccc} ABc & ABc & ABc & abC \\ abC & \rightarrow & abC & abC \rightarrow ABc + abC \\ aBc & aBc & aBc & aBc \end{array}$$

Компьютерная модель

- Популяция из N микробов, у каждого P исходно одинаковых хромосом, в каждой хромосоме G генов.
- Мутации: вредные рецессивны, полезные доминантны.
- Распределение хромосом при делении: ploidy сохраняется, в остальном – случайно.
- В каждом поколении – отбор (выживают более приспособленные)

Markov AV, Kaznacheev IS. Evolutionary consequences of polyploidy in prokaryotes and the origin of mitosis and meiosis // Biol Direct, 2016, 11: 28.



1. При высокой скорости мутирования полиплоидность дает кратковременное преимущество, но затем приводит к вымиранию.

Причины кратковременного преимущества полиплоидов:

- 1) отложенное проявление в фенотипе вредных рецессивных мутаций,
- 2) ускоренное накопление редких доминантных полезных мутаций.

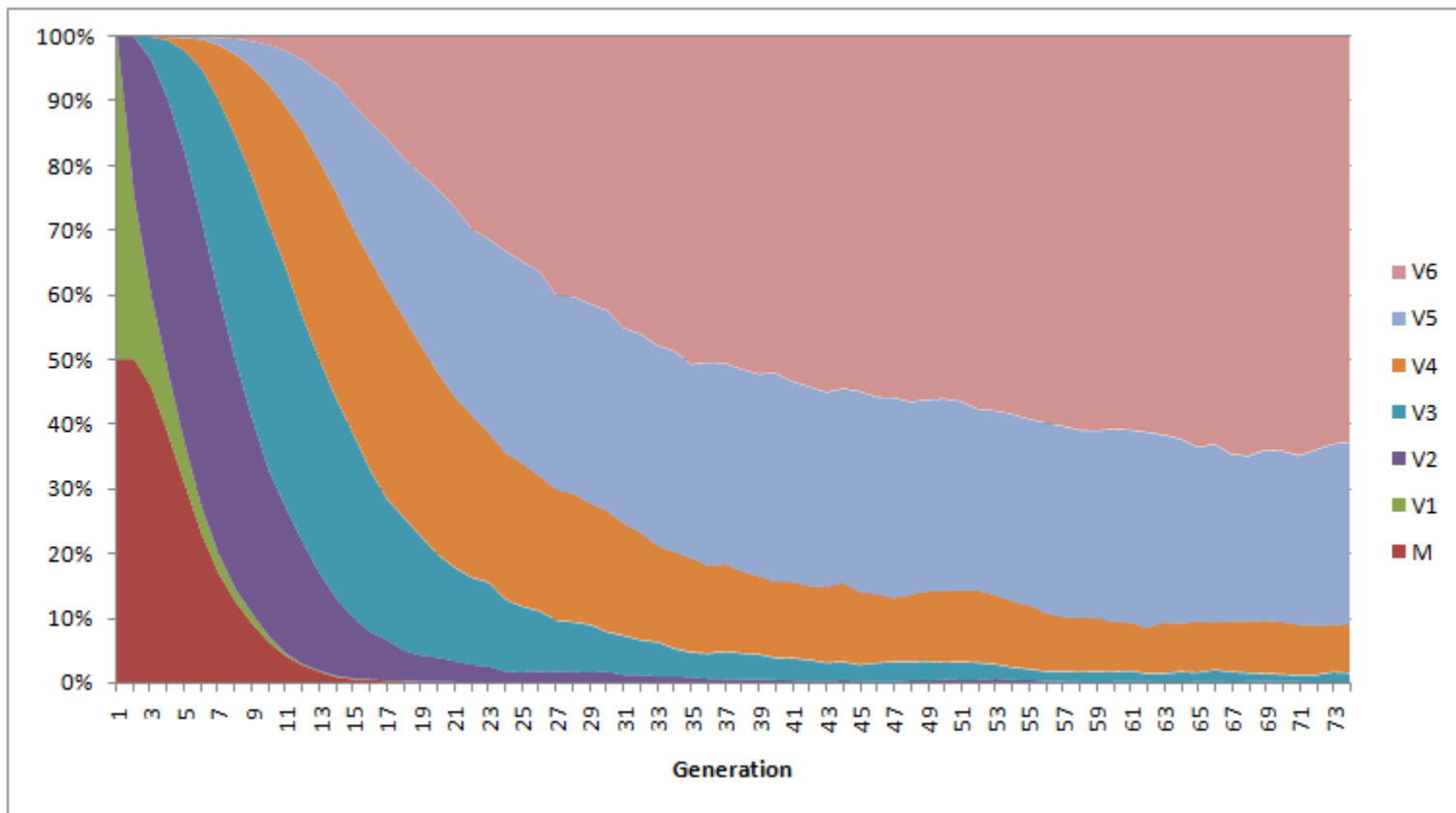
Причины последующего вырождения:

- 1) Слабый очищающий отбор, быстрое накопление рецессивных вредных мутаций, рост сегрегационного груза.

В полиплоидных популяциях «лучшие» хромосомы быстро теряются, и популяция в дальнейшем существует за счет квази-стабильного сохранения удачных комбинаций по-разному испорченных (взаимодополняющих) хромосом:

Sample cell #1																							
Chromosome #1	0.81	0.73	0.99	0.94	0.59	0.85	0.69	0.94	0.94	0.77	0.94	0.70	0.99	0.74	0.81	0.81	0.81	0.85	0.99	0.99	0.99	0.85	0.78
Chromosome #3	0.81	0.73	0.99	0.94	0.59	0.85	0.69	0.94	0.94	0.77	0.94	0.70	0.99	0.70	0.81	0.81	0.81	0.85	0.99	0.99	0.99	0.85	0.78
Chromosome #4	0.81	0.73	0.99	0.94	0.59	0.85	0.69	0.94	0.94	0.77	0.94	0.70	0.99	0.70	0.81	0.81	0.81	0.85	0.99	0.99	0.99	0.85	0.78
Chromosome #2	0.94	0.89	0.94	0.94	0.94	0.99	0.99	0.85	0.99	0.99	0.78	0.94	0.89	0.99	0.94	0.99	0.94	0.99	0.77	0.81	0.85	0.99	0.99
Chromosome #6	0.94	0.89	0.94	0.94	0.94	0.99	0.99	0.85	0.99	0.99	0.78	0.94	0.89	0.99	0.94	0.99	0.94	0.99	0.77	0.81	0.89	0.99	0.99
Chromosome #5	0.99	0.99	0.89	0.99	0.99	0.99	0.99	0.89	0.94	0.99	0.74	0.99	0.89	0.99	0.99	0.94	0.99	0.94	0.81	0.81	0.89	0.99	0.94
Sample cell #2																							
Chromosome #3	0.83	0.69	0.99	0.94	0.69	0.89	0.73	0.99	0.99	0.85	0.99	0.74	0.99	0.87	0.85	0.81	0.77	0.89	0.99	0.99	0.94	0.69	0.68
Chromosome #4	0.83	0.69	0.99	0.94	0.69	0.89	0.73	0.99	0.99	0.85	0.99	0.74	0.99	0.87	0.85	0.81	0.77	0.89	0.99	0.99	0.94	0.69	0.68
Chromosome #1	0.99	0.99	0.77	0.99	0.99	0.94	0.99	0.89	0.94	0.94	0.82	0.99	0.85	0.99	0.89	0.99	0.99	0.99	0.73	0.85	0.90	0.99	0.94
Chromosome #2	0.99	0.99	0.77	0.99	0.99	0.94	0.99	0.89	0.94	0.94	0.82	0.99	0.85	0.99	0.94	0.99	0.99	0.99	0.73	0.85	0.90	0.94	0.99
Chromosome #6	0.99	0.99	0.77	0.99	0.94	0.94	0.99	0.89	0.94	0.94	0.82	0.99	0.85	0.99	0.94	0.99	0.99	0.99	0.73	0.81	0.90	0.94	0.99
Chromosome #5	0.99	0.99	0.81	0.94	0.95	0.99	0.99	0.94	0.89	0.89	0.74	0.99	0.85	0.99	0.99	0.99	0.94	0.89	0.70	0.81	0.85	0.99	0.99

Такие клетки при делении с некоторой вероятностью дают потомство с резко пониженной приспособленностью.



Полиплоидность как «эволюционная ловушка».

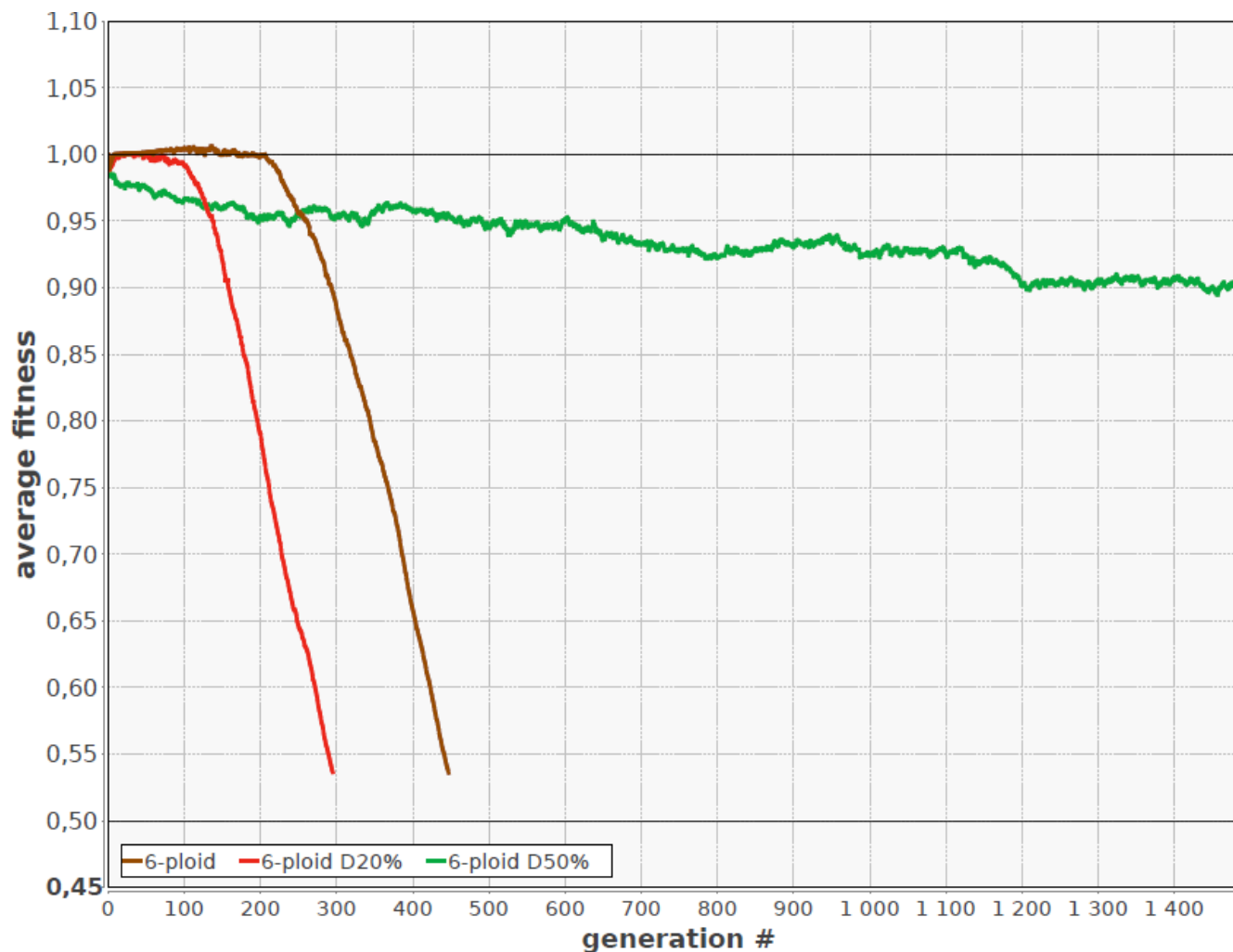
Если клетки могут менять плоидность, они быстро достигают максимальной разрешенной плоидности, вытесняют моноплоидов, а потом вырождаются и вымирают.

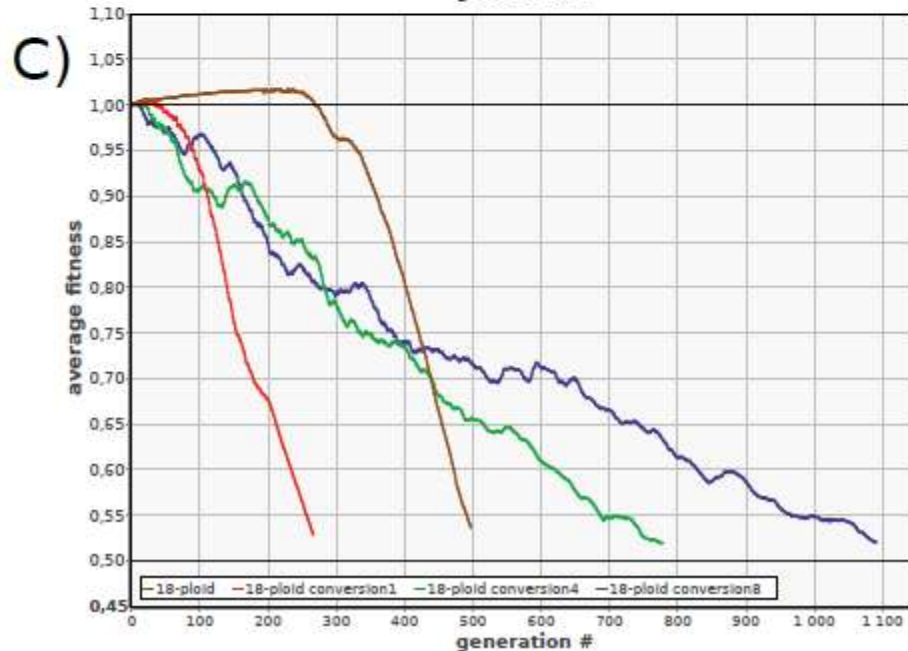
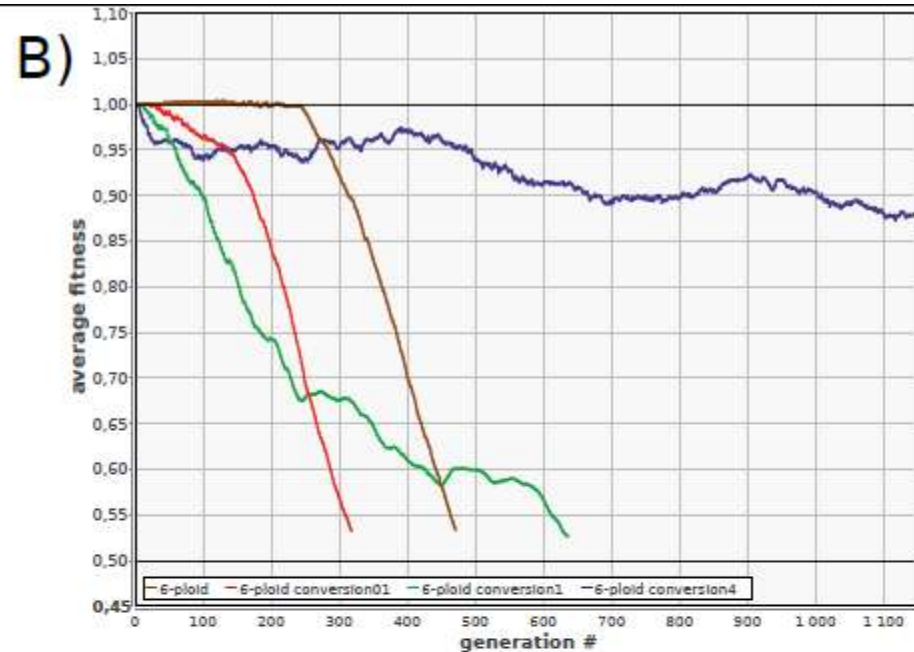
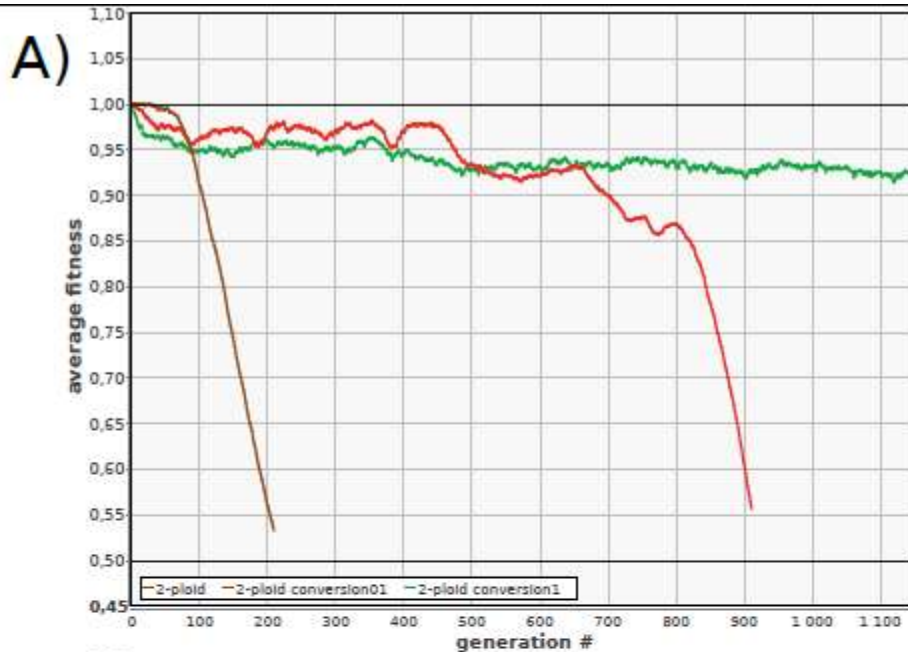
При тех же параметрах облигатные моноплоиды выживают.

Чтобы избежать вырождения, полиплоиды могут использовать **четыре стратегии**.

Удивительным образом все они напоминают те или иные компоненты или аспекты эукариотического секса (полового размножения).

Способ 1: «Циклы плоидности». Помогают, только если обеспечивают высокий уровень моноплоидности (позволяя отбору отбраковывать рецессивные вредные аллели). В противном случае – вредят, т.к. разрушают удачные комбинации комплементарно испорченных хромосом.

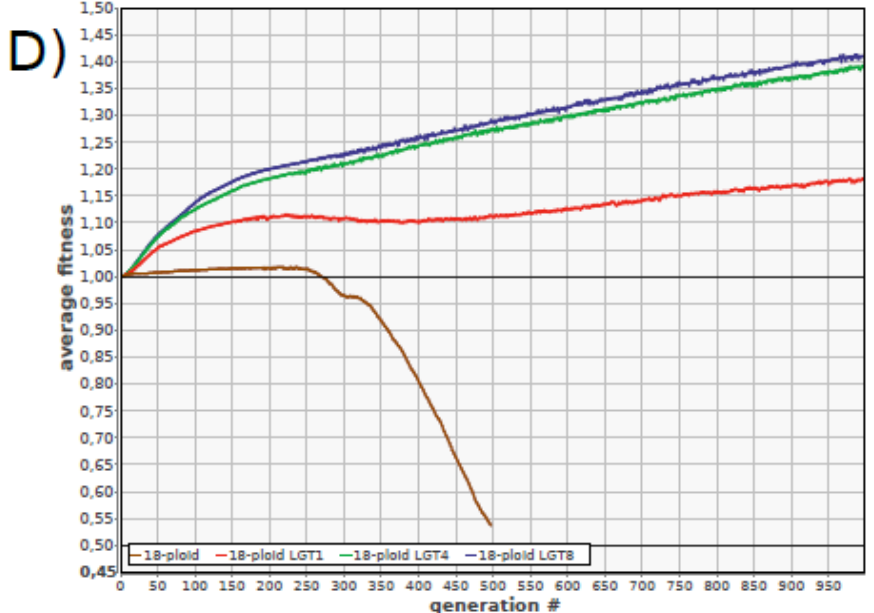
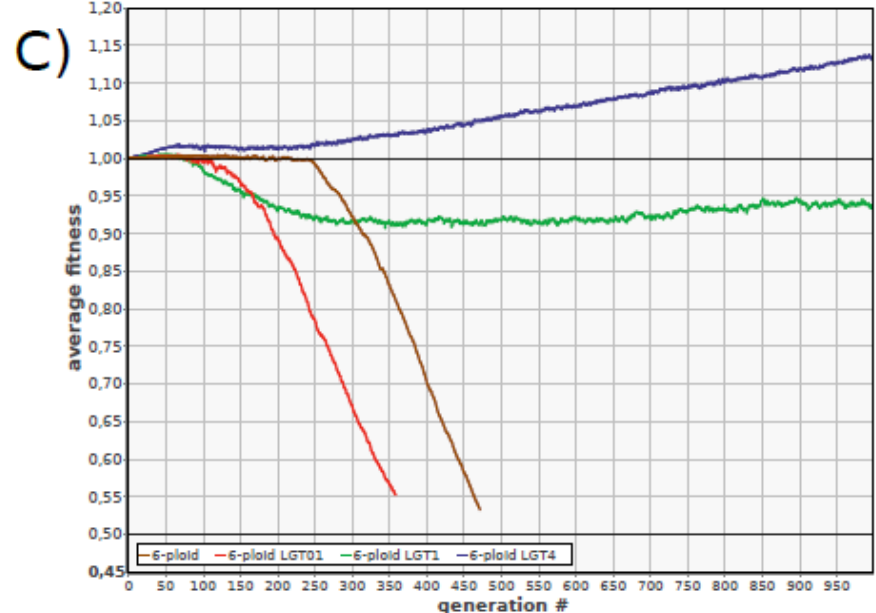
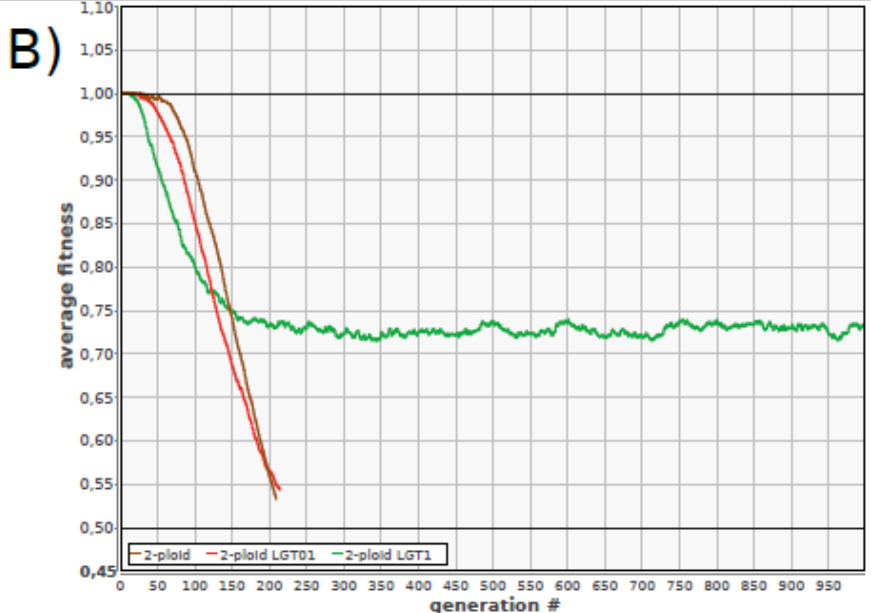
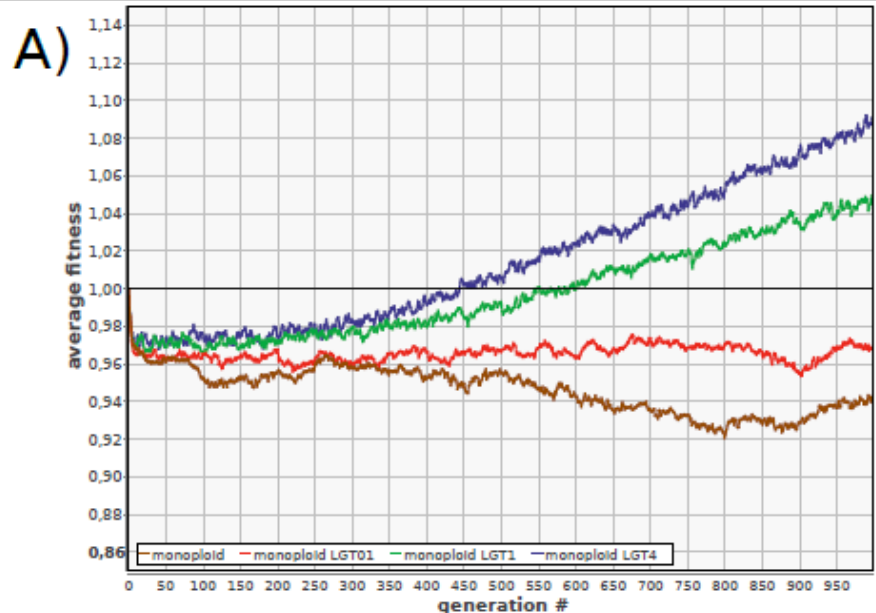




Способ 2: унификация хромосом
 путем **генной конверсии**
 (копирования аллелей с одной
 хромосомы на другую).
 Реально используется галоархеями,
 метаногенами и пластидами.
 Помогает только при высокой
 интенсивности.

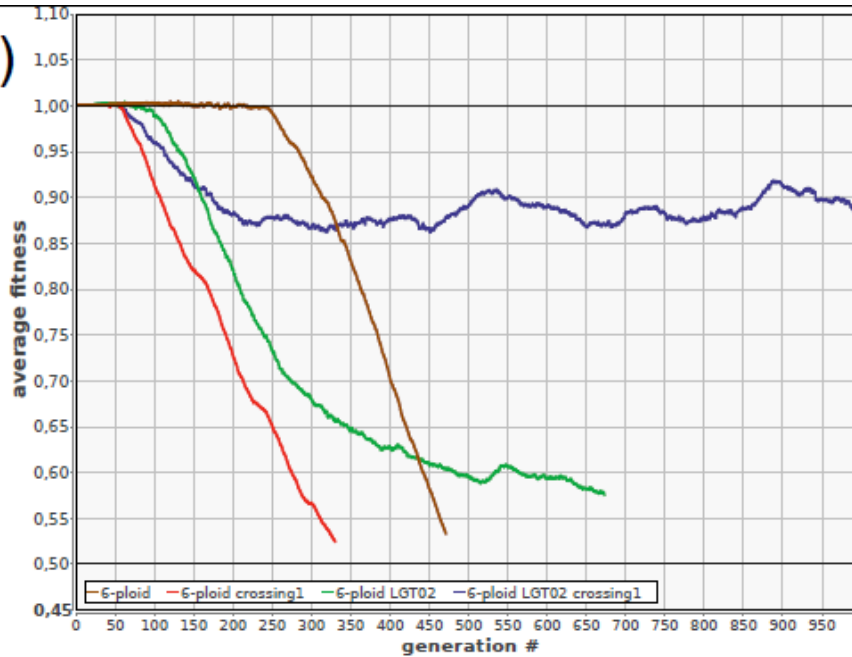
Кроссинговер – сам по себе
 бесполезен или вреден.

Способ 3: интенсивный ГПГ (с заменой своих аллелей чужими). Полезен и моноплоидам тоже. Хорошо защищает полиплоидов от вырождения, если не слишком редок.

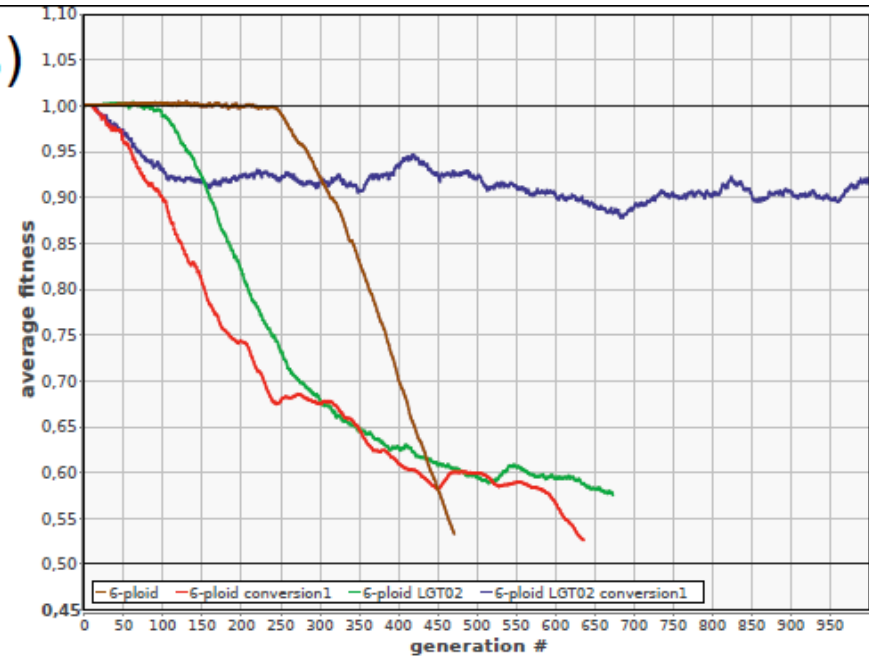


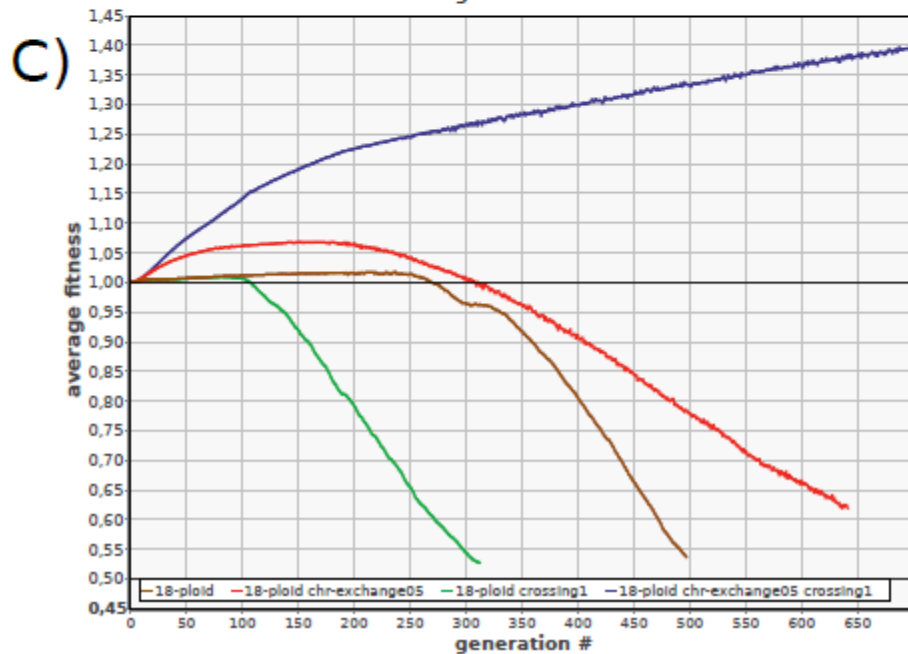
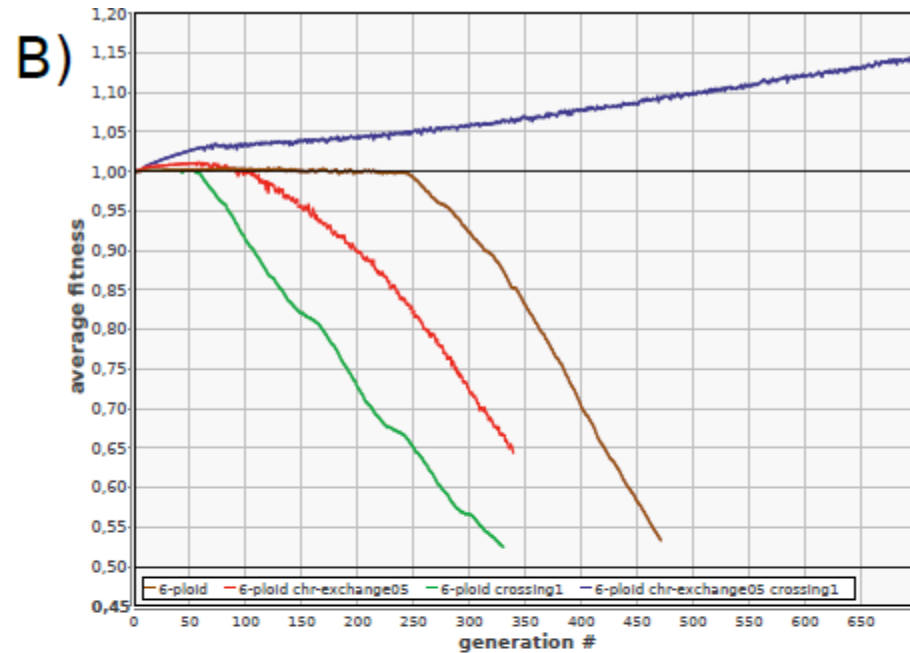
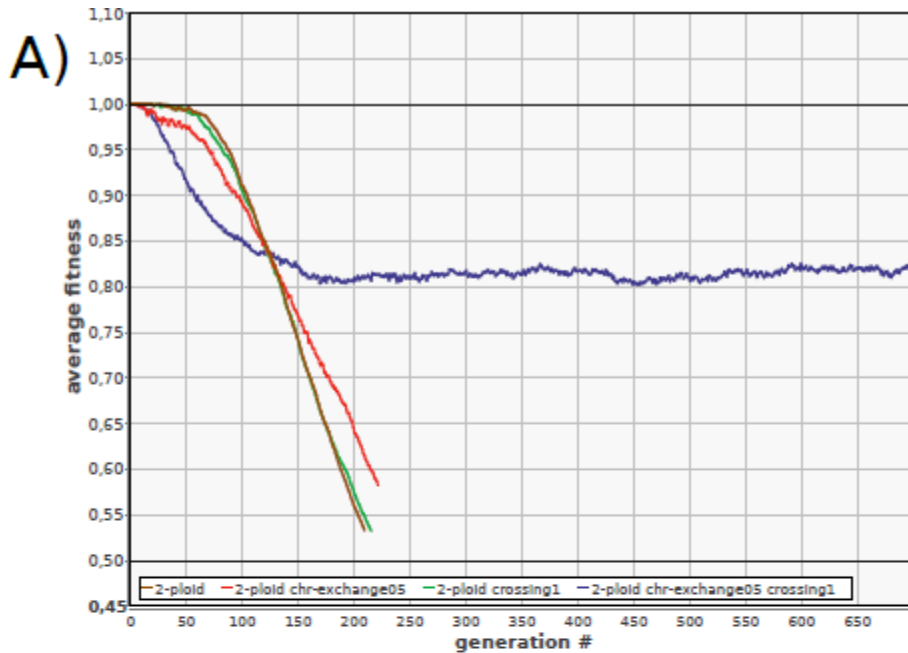
В сочетании с ГПГ кроссинговер становится спасительным!
Даже если оба процесса по отдельности бесполезны или вредны,
вместе они спасают полиплоидов от вырождения.

A)



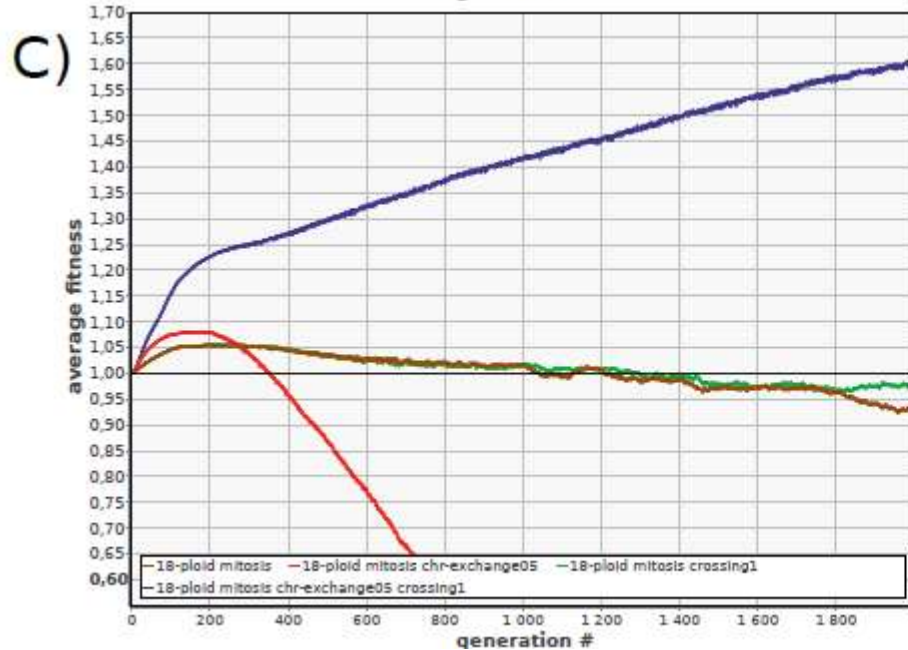
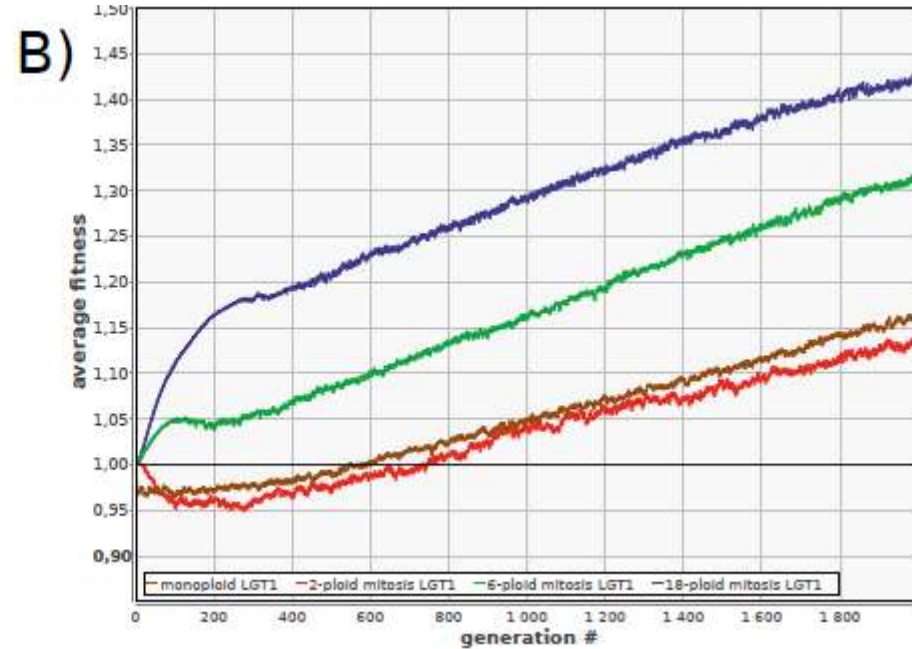
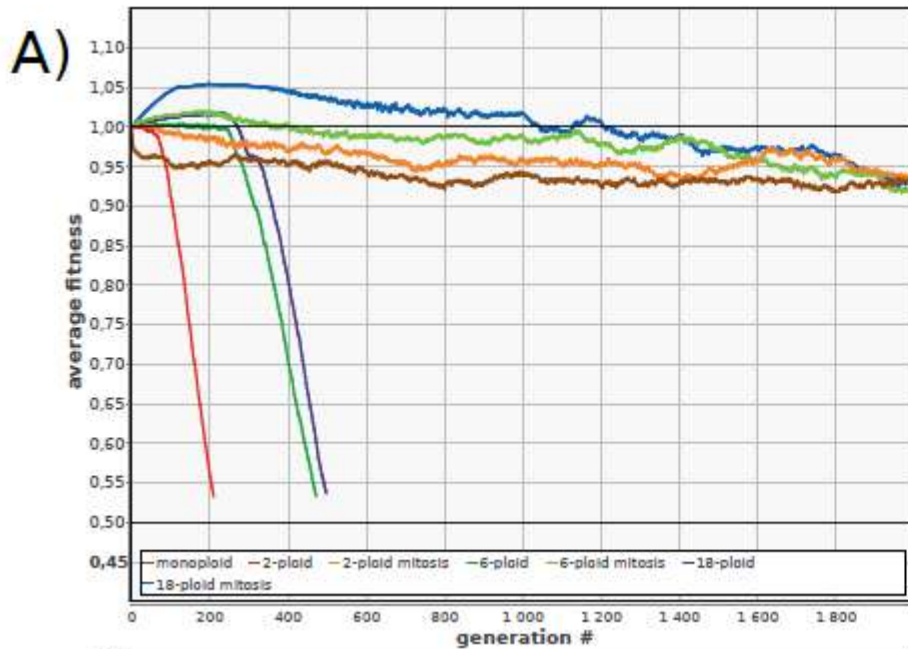
B)





Отличный вариант ГПГ для полиплоидов – обмен целыми хромосомами.

В сочетании с кроссинговером резко улучшает эволюционный потенциал полиплоидов.



СПОСОБ 4 – самый радикальный. Изобрести митоз! (т.е. механизм, обеспечивающий попадание в каждую дочернюю клетку ровно одной копии каждой родительской хромосомы). Это сразу снимает проблему сегрегационного груза. А в долгосрочной перспективе – превращает полиплоида в многохромосомного моноплоида (как бы претерпевшего полногеномную амплификацию)

Изобретение митоза амитотическими полиплоидами неизбежно ведет к диверсификации и специализации хромосом.

chromosome #1	0.67	0.66	0.79	0.68	0.92	0.69	0.92	0.67	0.81	0.60	0.72	0.71	0.68	0.71	0.69	0.68	0.72	0.94	0.98	0.66	0.79
chromosome #2	1.00	0.67	0.77	0.76	0.65	0.70	0.78	0.71	0.76	0.64	0.80	1.00	0.68	0.75	0.72	0.96	0.66	0.65	0.66	0.76	0.99
chromosome #3	0.68	0.69	0.74	0.65	0.66	0.99	0.63	1.00	0.97	0.72	0.99	0.75	0.99	0.69	0.99	0.76	0.80	0.74	0.66	0.65	0.75
chromosome #4	0.74	0.74	0.99	0.67	0.89	0.66	0.71	0.73	0.73	0.66	0.81	0.63	0.78	0.99	0.75	0.72	0.70	0.85	0.80	0.69	0.69
chromosome #5	0.72	1.00	0.71	0.77	0.71	0.76	0.70	0.70	0.67	0.87	0.66	0.62	0.75	0.63	0.80	0.76	0.79	0.73	0.76	1.00	0.71
chromosome #6	0.73	0.75	0.75	1.00	0.71	0.62	0.94	0.73	0.66	0.98	0.75	0.71	0.73	0.73	0.71	0.79	1.00	0.76	0.68	0.77	0.78

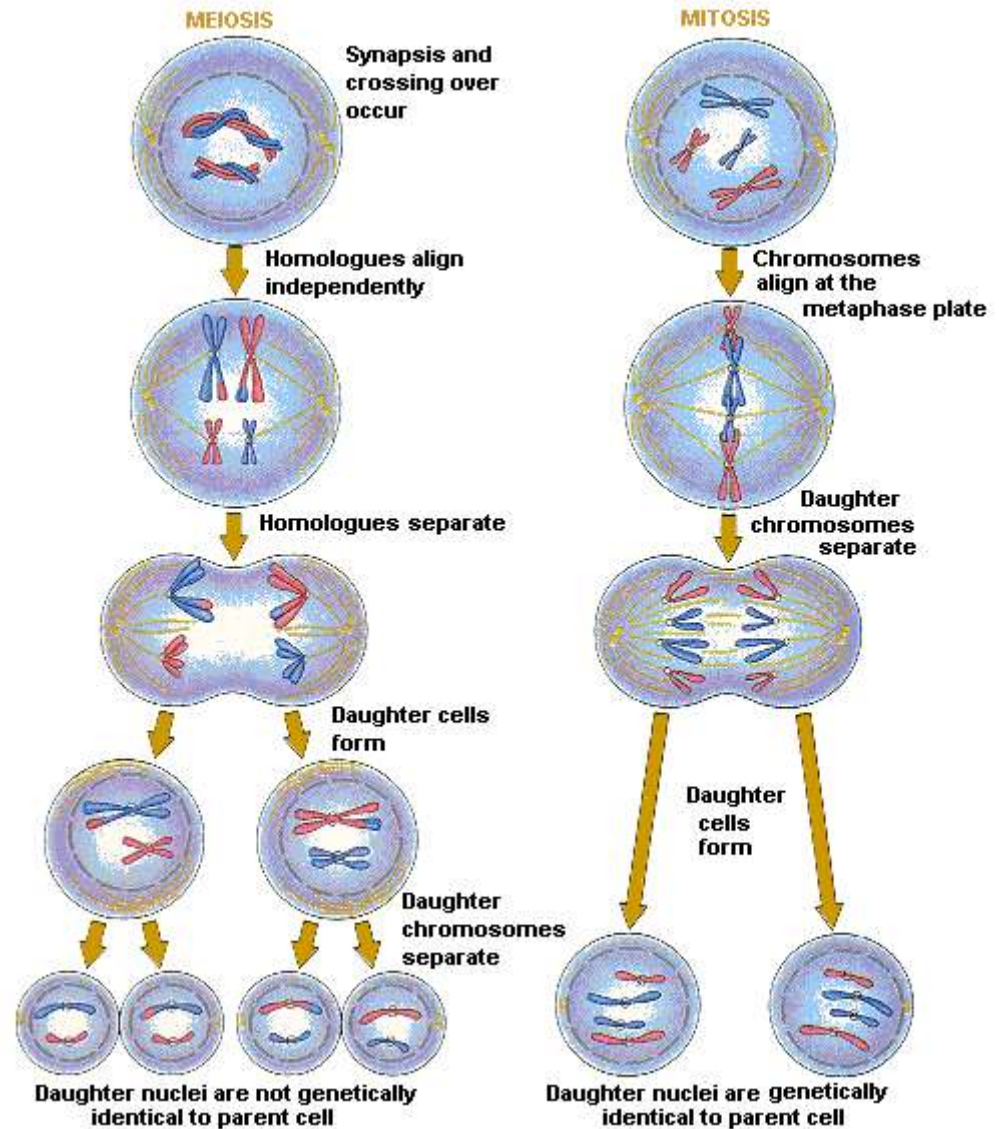
Это значит, что:

- 1) Каждая хромосома становится уникальной и незаменимой.
- 2) Возникает колоссальная генетическая избыточность. Все гены, вредные мутации в которых были рецессивными (т.е. гены, одной рабочей копии которых достаточно для выживания клетки) получают небывалую свободу для эволюционного поиска (нео-функционализация, суб-функционализация). Аналогия с полногеномными дупликациями на заре эволюции позвоночных.

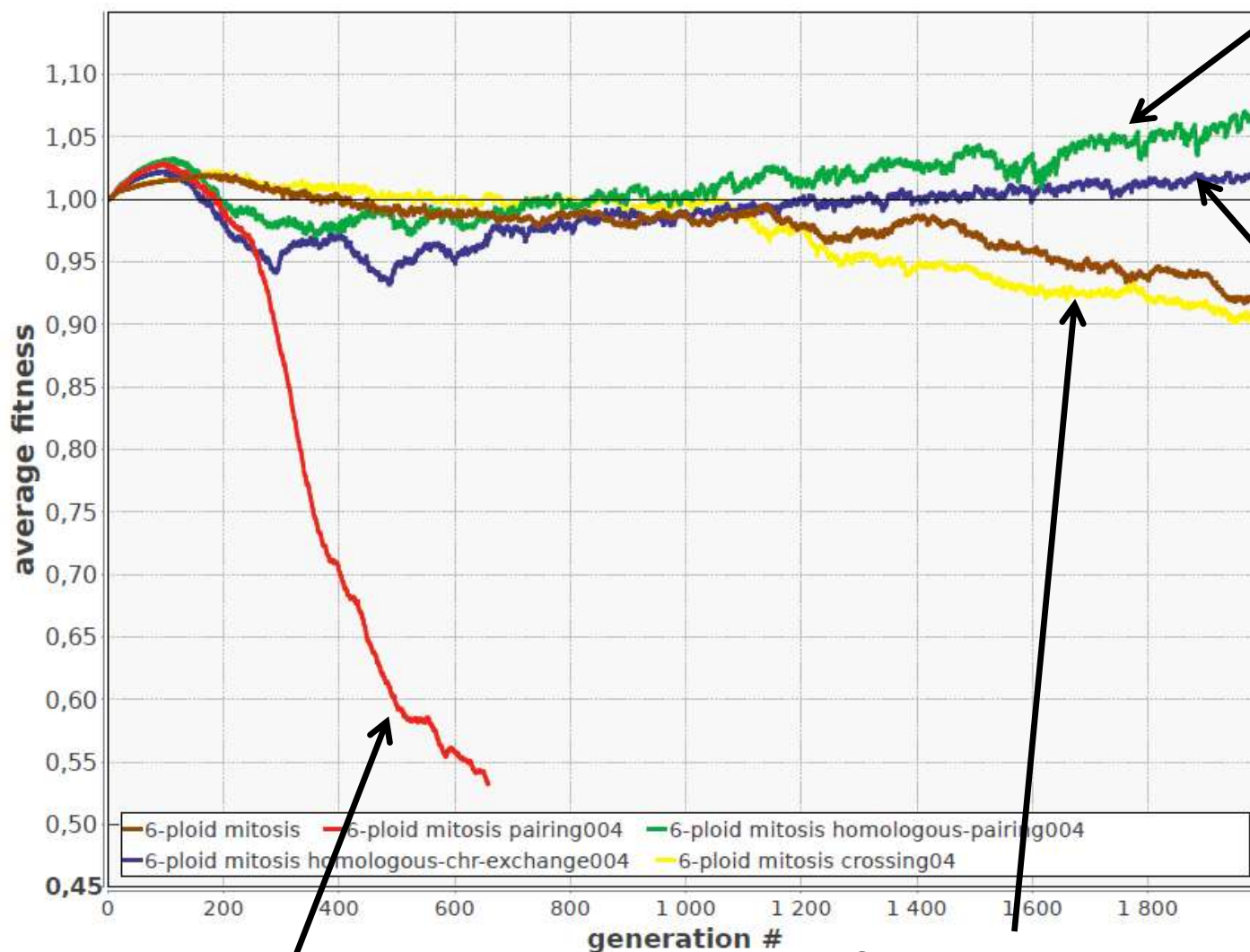
Но если каждая хромосома теперь уникальна, то унаследованная от предков манера меняться безвыборочно любыми хромосомами и проводить кроссинговер между ними становится вредной!

Теперь полезно меняться и перемешивать фрагменты только очень похожих (гомологичных) хромосом.

Развиваются механизмы избирательной рекомбинации: спаривание гомологов. Мейоз.



Если изобретен митоз:



1. меняться случайными хромосомами вредно

2. кроссинговер без обмена хромосомами ничего не дает

4. обмен ГОМОЛОГИЧНЫМИ хромосомами в сочетании с кроссинговером (между ними же) очень полезен

3. обмен ГОМОЛОГИЧНЫМИ хромосомами полезен

Предполагаемый сценарий:

- 1) Прото-эукариоты были полиплоидами и не имели митоза. В мутагенной среде это полезно в краткосрочной перспективе, но чревато вымиранием в долгосрочной.
- 2) Отбор (возм., групповой или «второго порядка») на выработку адаптаций, снижающих «цену» полиплоидности.
- 3) Выработали: циклы плоидности, конверсию, интенсивный ГПГ между родственниками – конъюгация с цитопл. мостиками.
- 4) Обмен целыми хромосомами в сочетании с рекомбинацией. Перешли от конверсии к кроссингу, т.к. он эволюционно стабилен и позволяет осуществлять генетический обмен часто. Линеаризация хромосом.
- 5) Изобретение митоза (аккуратное распределение хромосом при делении, так что каждая дочерняя клетка получает ровно одну копию каждой родительской хромосомы). Сразу снимает проблему сегрегационного груза.
- 6) Специализация и диверсификация хромосом. Старые способы безвыборочного генетического обмена и рекомбинации «устаревает». Развиваются новые механизмы, обеспечивающие обмен и спаривание только очень похожих хромосом. Спаривание гомологов. Мейоз.
- 7) Развитие механизмов выбора клеток-партнеров; появление «биологических видов».

Проверяемое следствие:

На заре эукариогенеза должно было появиться много новых семейств генов-паралогов (т.к. изобретение митоза полиплоидным предком аналогично полногеномной амплификации).

Поскольку митоз снимает проблему сегрегационного груза, все копии каждого гена, кроме одной, получают полную эволюционную свободу. Многие из них в такой ситуации могли приобрести новые функции и в дальнейшем сохраниться. То есть должно было появиться много новых семейств паралогичных генов.

Подтверждается ли это предсказание?

Да!

Еще в 2005 году методами сравнительной геномики было показано, что у базальных эукариот имело место «взрывное» образование новых семейств генов-паралогов.

Наша гипотеза это объясняет.

4626–4638 *Nucleic Acids Research*, 2005, Vol. 33, No. 14
doi:10.1093/nar/gki775

Ancestral paralogs and pseudoparalogs and their role in the emergence of the eukaryotic cell

Kira S. Makarova, Yuri I. Wolf, Sergey L. Mekhedov, Boris G. Mirkin¹ and Eugene V. Koonin*

National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20894, USA and ¹School of Information Systems and Computer Science, Birkbeck College, University of London, Malet Street, London WC1E 7HX, UK

Received April 5, 2005; Revised June 27, 2005; Accepted August 1, 2005

ABSTRACT

Gene duplication is a crucial mechanism of evolutionary innovation. A substantial fraction of eukaryotic genomes consists of paralogous gene families. We assess the extent of ancestral paralogy, which dates back to the last common ancestor of all eukaryotes, and examine the origins of the ancestral paralogs and their potential roles in the emergence of the eukaryotic cell complexity. A parsimonious reconstruction of ancestral gene repertoires shows that 4137 orthologous gene sets in the last eukaryotic common ancestor (LECA) map back to 2150 orthologous sets in the hypothetical first eukaryotic common ancestor (FECA) [paralogy quotient (PQ) of 1.92]. Analogous reconstructions show significantly lower levels of paralogy in prokaryotes, 1.19 for archaea and 1.25 for bacteria. The

INTRODUCTION

Gene duplication is one of the central avenues of biological innovation. The evolutionary potential of duplication was presciently recognized by the founders of Evolutionary genetics, Fisher (1), Haldane (2), Muller (3) and Bridges (4), and was put into a coherent framework by Ohno in his tellingly entitled 1970 book 'Evolution by Gene Duplication' (5). Ohno posited that, after a duplication, one of the two identical copies of a gene becomes free of selective constraints and prone to accumulating mutations that would have been wiped out by purifying selection before the duplication. Although, the most common fate of this copy will be mutational inactivation, pseudogenization, and eventual elimination, some of the duplicates would be fixed by virtue of a beneficial mutation(s) leading to a new function (neofunctionalization). In the genomic era, analyses of the selection mode during gene evolution after duplication indicated that paralogs are subjected to purifying selection from the moment of duplication (6–10), suggesting that Ohno's neofunctionalization model

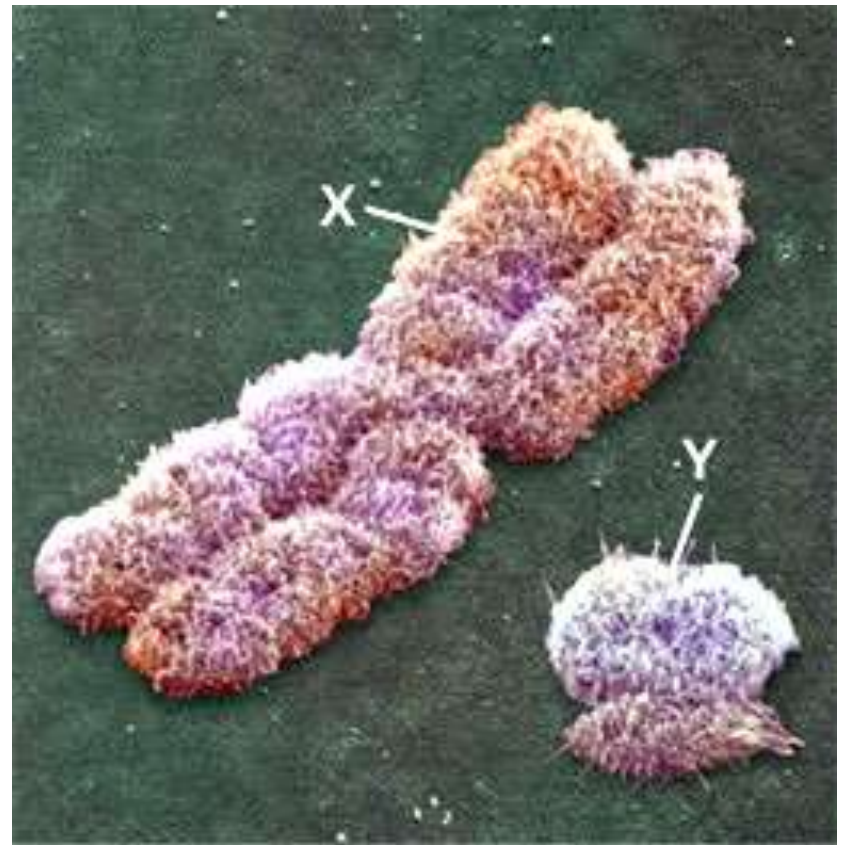
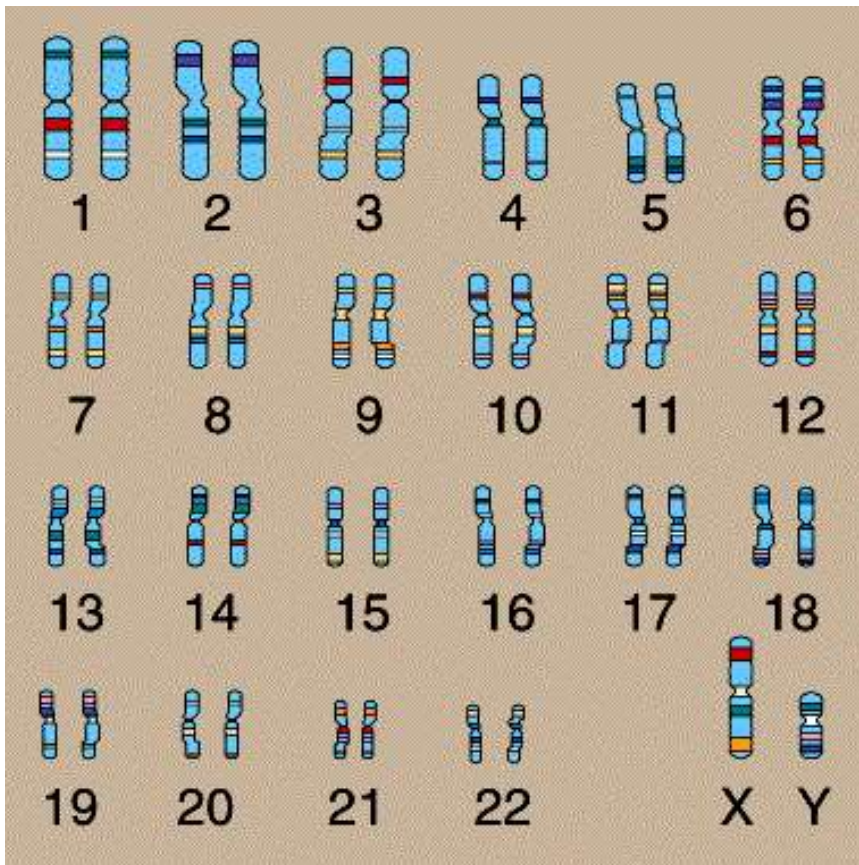
Если гипотеза о происхождении эукариот от полиплоидных архей верна, то следует ожидать, что ближайшие архейные родичи эукариот – асгардархеи – являются полиплоидами. Их плоидность неизвестна, но они близки к кренархеям, а кренархеи обычно – моноплоиды.

Недавно было показано, что полиплоидность у архей коррелирует с наличием гистонов (Spaans SK, van der Oost J, Kengen SWM: The chromosome copy number of the hyperthermophilic archaeon *Thermococcus kodakarensis* KOD1 // *Extremophiles* 2015, 19:741-750.)

В конце 2015 года появилась статья, в которой сообщается об идентификации гистонов в геномах локиархей (Henneman B, Dame RT: Archaeal histones: dynamic and versatile genome architects// *AIMS Microbiology* 2015, 1(1):72-81.)

В 2017 был описан надтип асгардархей; в опубликованных геномах всех четырех типов асгардархей (локи-, хеймдалль-, тор- и одинархеи) есть гистоны (K. Zaremba-Niedzwiedzka et al. Asgard archaea illuminate the origin of eukaryotic cellular complexity // *Nature*. 2017).

Следовательно, локиархеи вполне могут оказаться полиплоидами.



- Почему Y-хромосома такая маленькая?

“Sex chromosomes are generally believed to have descended from a pair of homologous autosomes. Suppression of recombination between the ancestral sex chromosomes led to the genetic degeneration of the Y chromosome. Most proposed mechanisms for the degeneration of Y chromosomes involve the rapid fixation of deleterious mutations on the Y. Alternatively, Y-chromosome degeneration might be a response to a slower rate of adaptive evolution, caused by its lack of recombination”

D.Bachtrog & B.Charlesworth, 2002. Reduced adaptation of a non-recombining neo-Y chromosome