

О способности к
ЭВОЛЮЦИИ
(evolvability)

- Evolvability (способность к эволюции) – способность популяции создавать генетическое разнообразие, и, как следствие, новые более адаптивные формы.

Ландшафты приспособленности

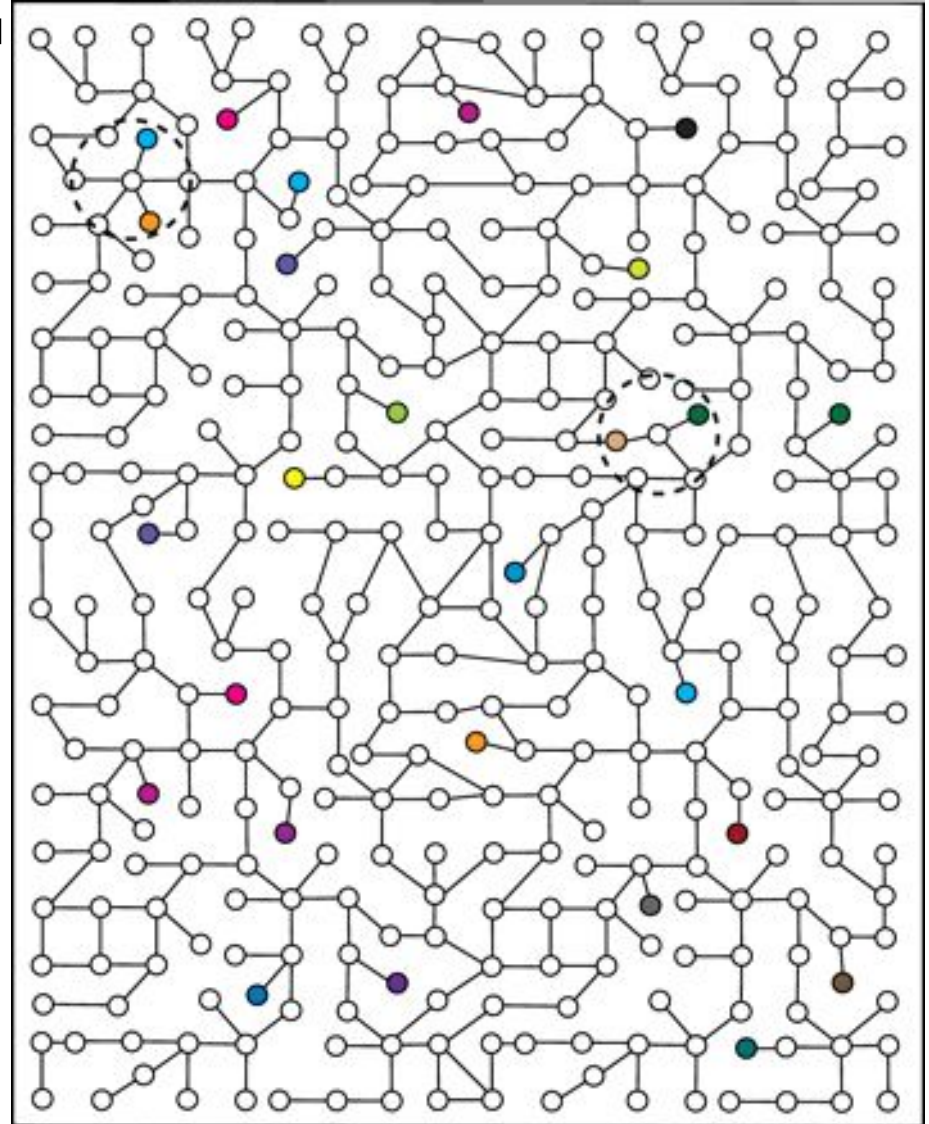
- Ландшафт приспособленности – математическая модель, позволяющая анализировать относительную приспособленность различных генов. Спускаться вниз по пику ландшафта запрещено.



Как найти улучшенный фенотип, при этом не потеряв предыдущего?

- Иметь большую выборку различных связанных нейтральных генотипов (genotype network). Пример – семейство глобинов, белков, связывающих кислород, разница в аминокислотном составе между которыми может достигать 95%.

Кружки одного цвета обозначают одинаковый фенотип, каждый отдельный кружок обозначает отдельный генотип с отличием в 1 точечную мутацию от предыдущего.



Робустность

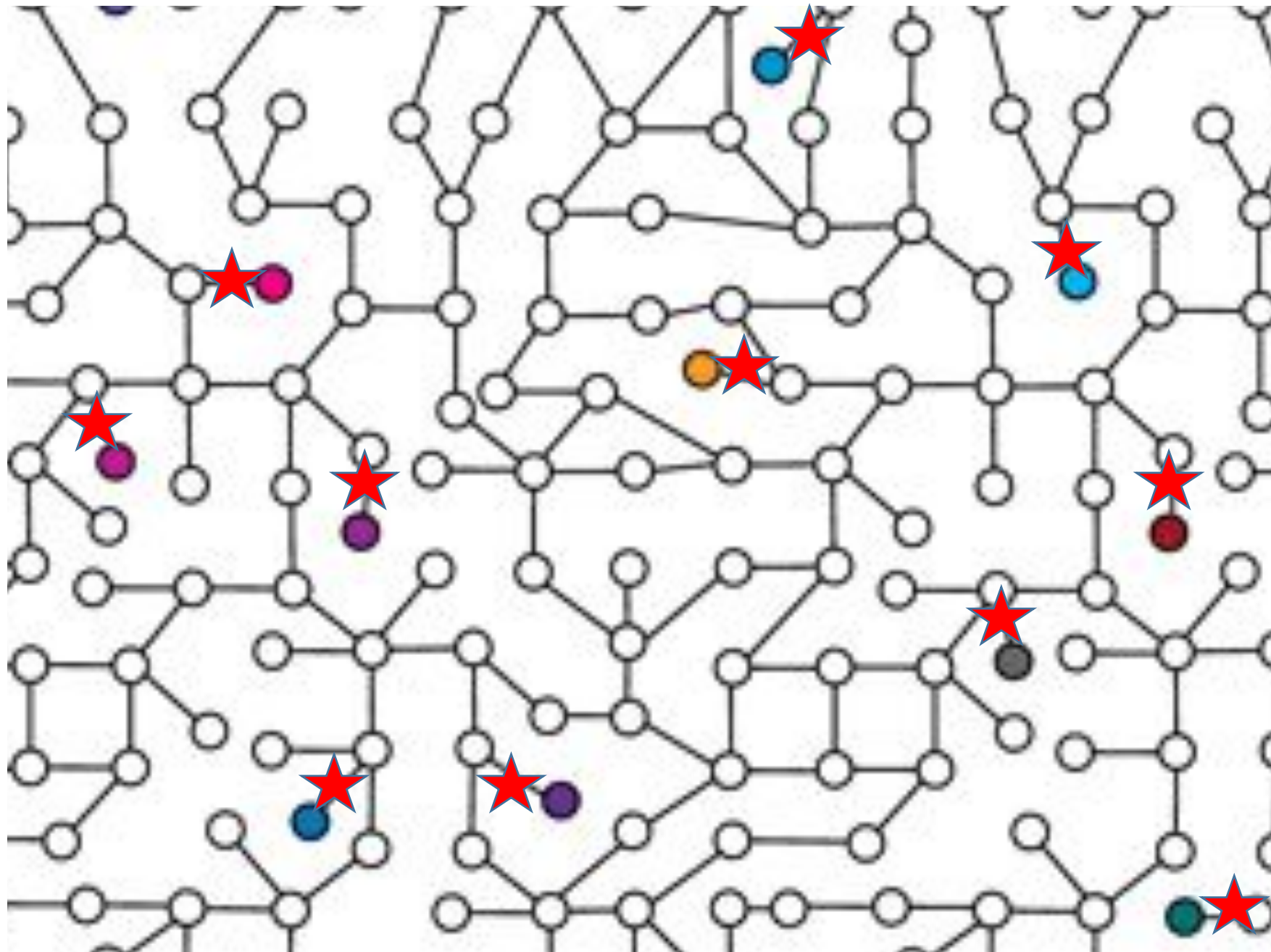
- Робустность – способность биологической системы поддерживать стабильность определенного фенотипа при действии различных факторов.





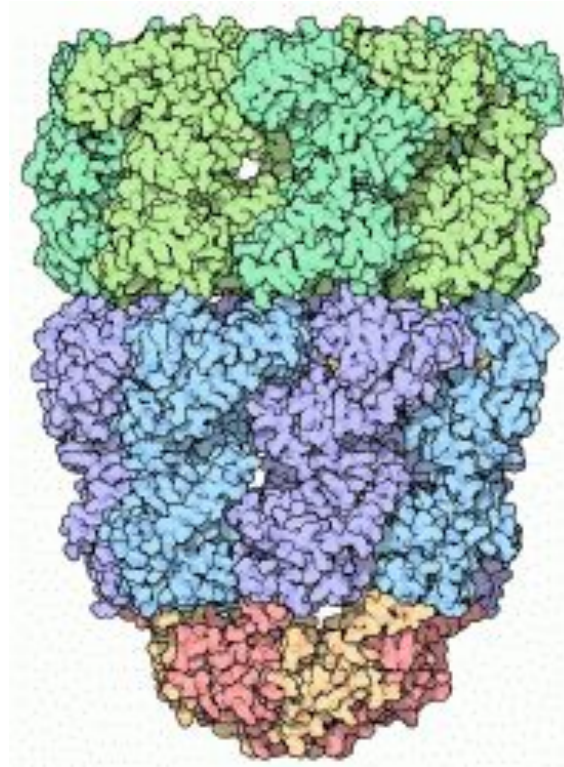
Фенотипические переходы, которые в норме блокирует робустность

Чем больше робустность, тем больше соседей у данного генотипа имеют такой же фенотип.



Шапероны – один из механизмов мутационной робустности

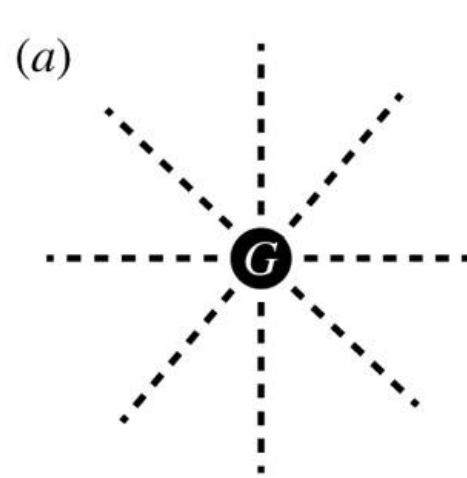
- Шапероны способствуют мутационной робустности пытаясь «маскировать» мутантные пептиды, способствуя получению ими функциональной конформации.



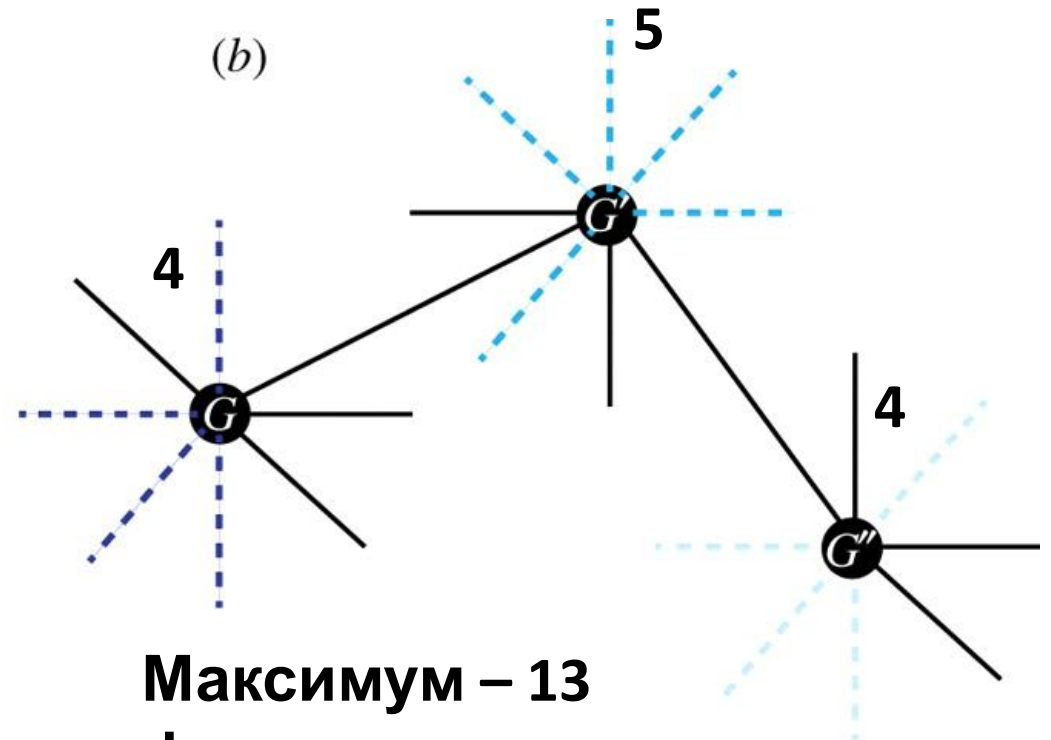
Всегда ли робустность уменьшает фенотипическую вариацию?

- Робустность расширяет пространство возможных генотипов, т.к. способствует образованию нейтральных генотипов.

Штрихованные линии – образование нового фенотипа, цельные линии тот же фенотип.

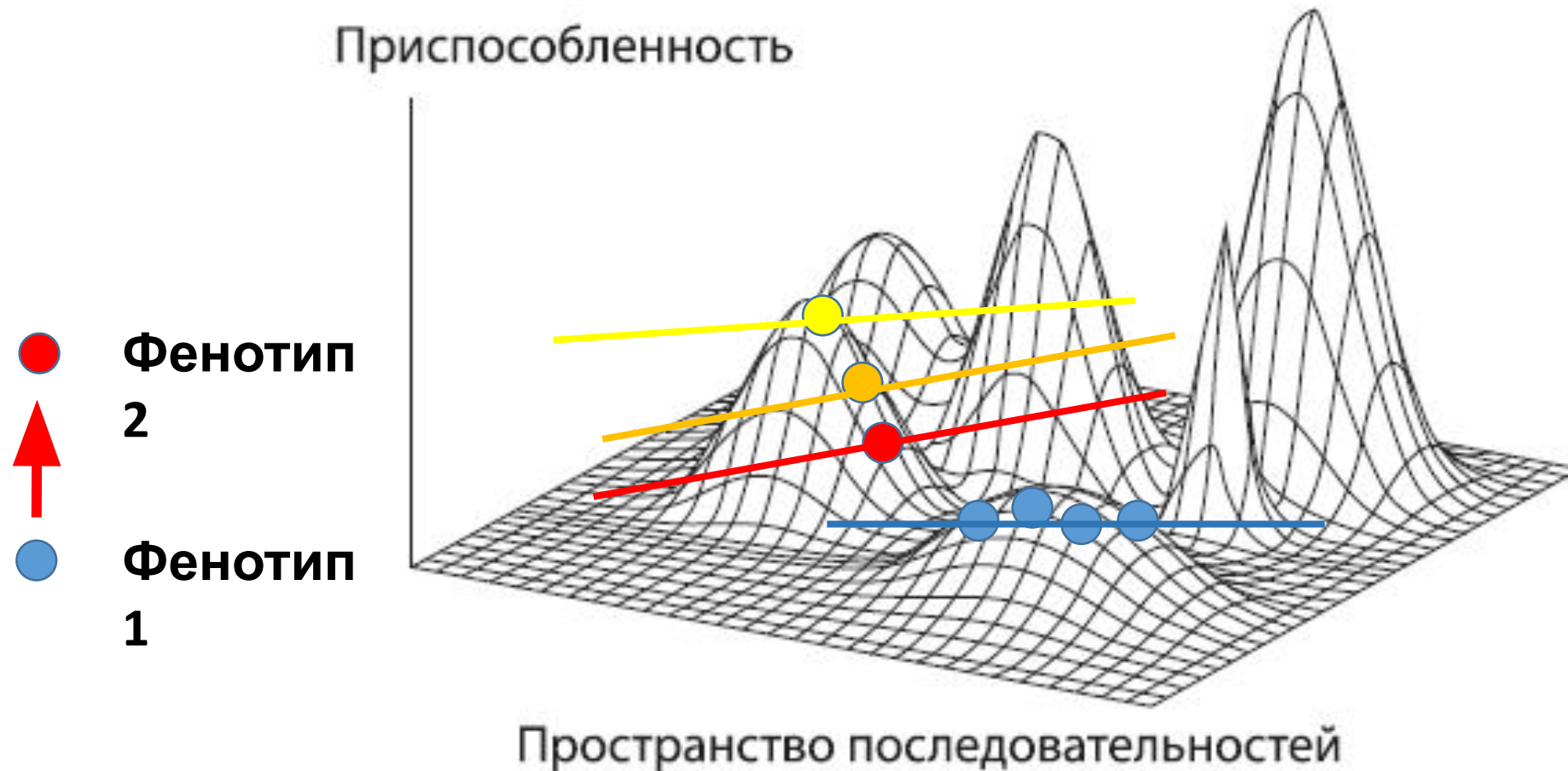


**Максимум – 8
фенотипов**



**Максимум – 13
фенотипов**

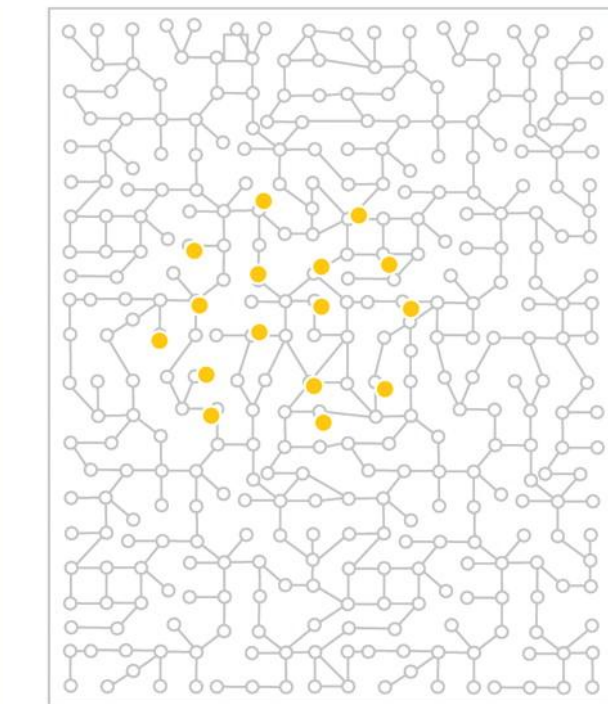
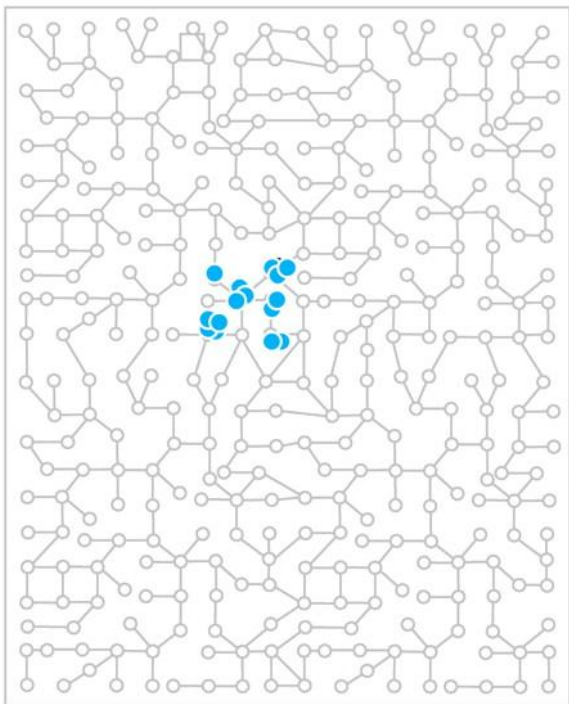
- Нейтральные генотипы более разнообразны, т.к. у находящихся выше на ландшафте «полезных» генотипов меньше возможностей для эволюции.



Скрытая вариация (cryptic variation)

2 популяции рибозимов: в случае 1) скрытая вариация меньше чем в 2).

(a)

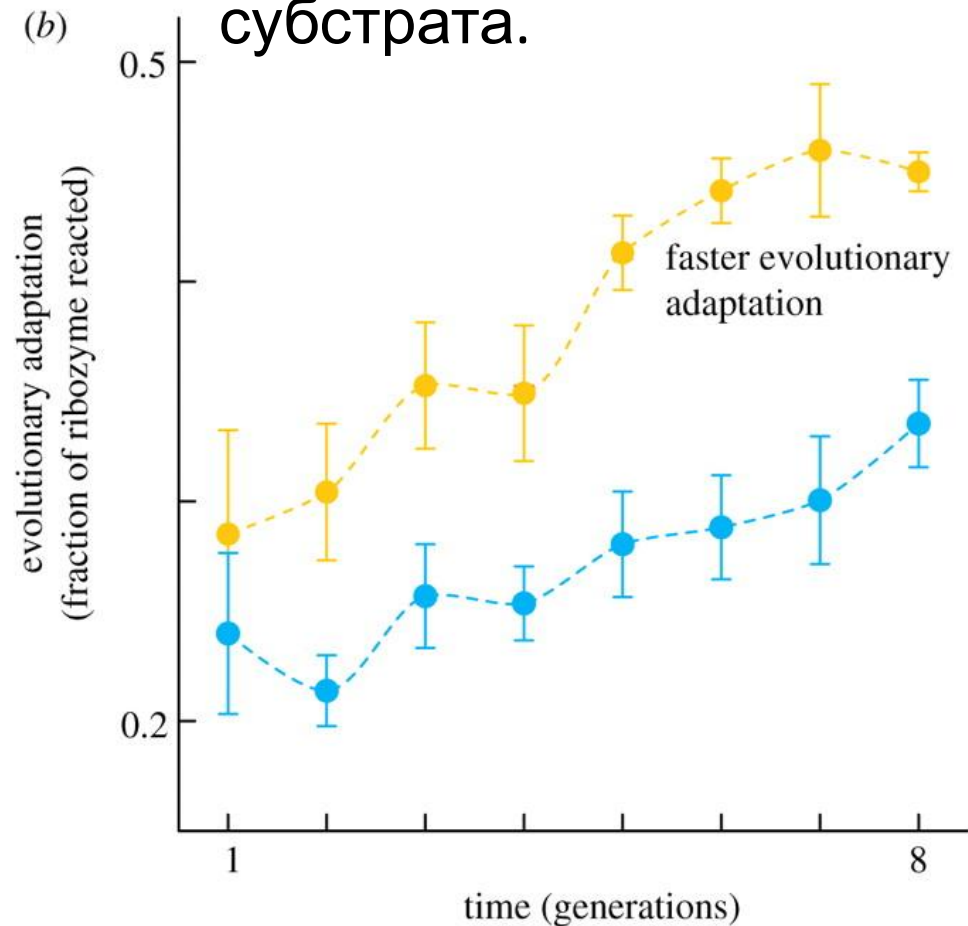


1)

2)

Адаптация этих популяций к изменению РНК-субстрата.

(b)

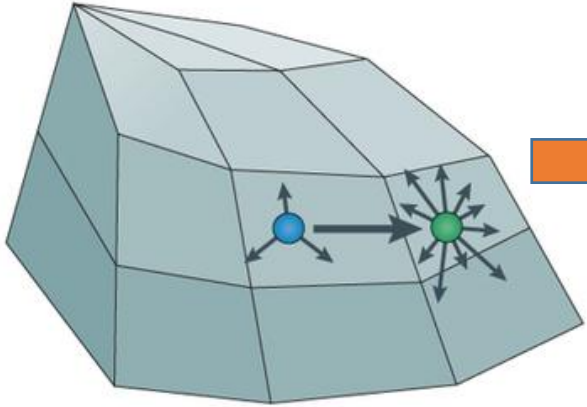


Способы ускорения поиска нужного генотипа среди скрытых

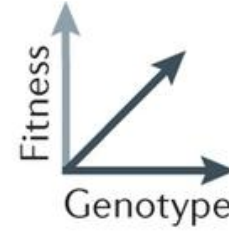
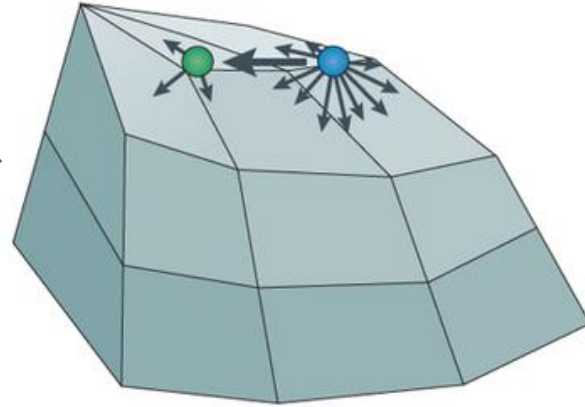
- В стрессовой ситуации (например, изменение среды) преимущество получают организмы, которым раньше всех удалось найти полезный генотип среди скрытых. Робустность становится ненужной.
- Молекулярные механизмы, способствующие ускорению «пролистывания» скрытой вариации называются evolutionary saracitors. Они способствуют переходам через «долины» в ландшафте приспособленности.
- Наиболее распространены среди прокариот и редких еукариот.

Mutation rates

a Hypermulator



b Antimutator

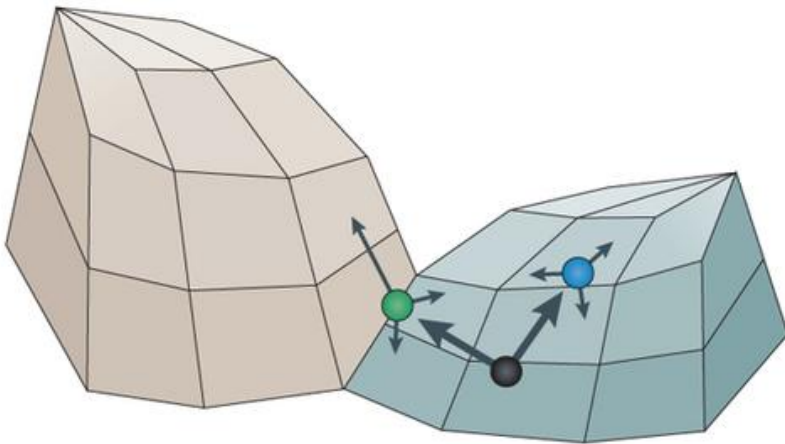


Мутаторы

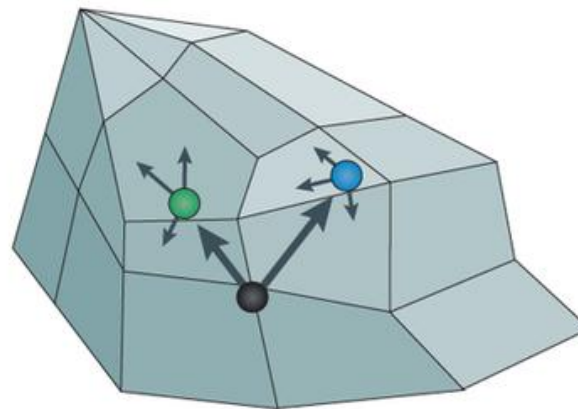
- Сначала гипермутатор способствует поднятию по ландшафту, затем, при приближении к пику выгоднее становится антимутатор.

Genetic architecture

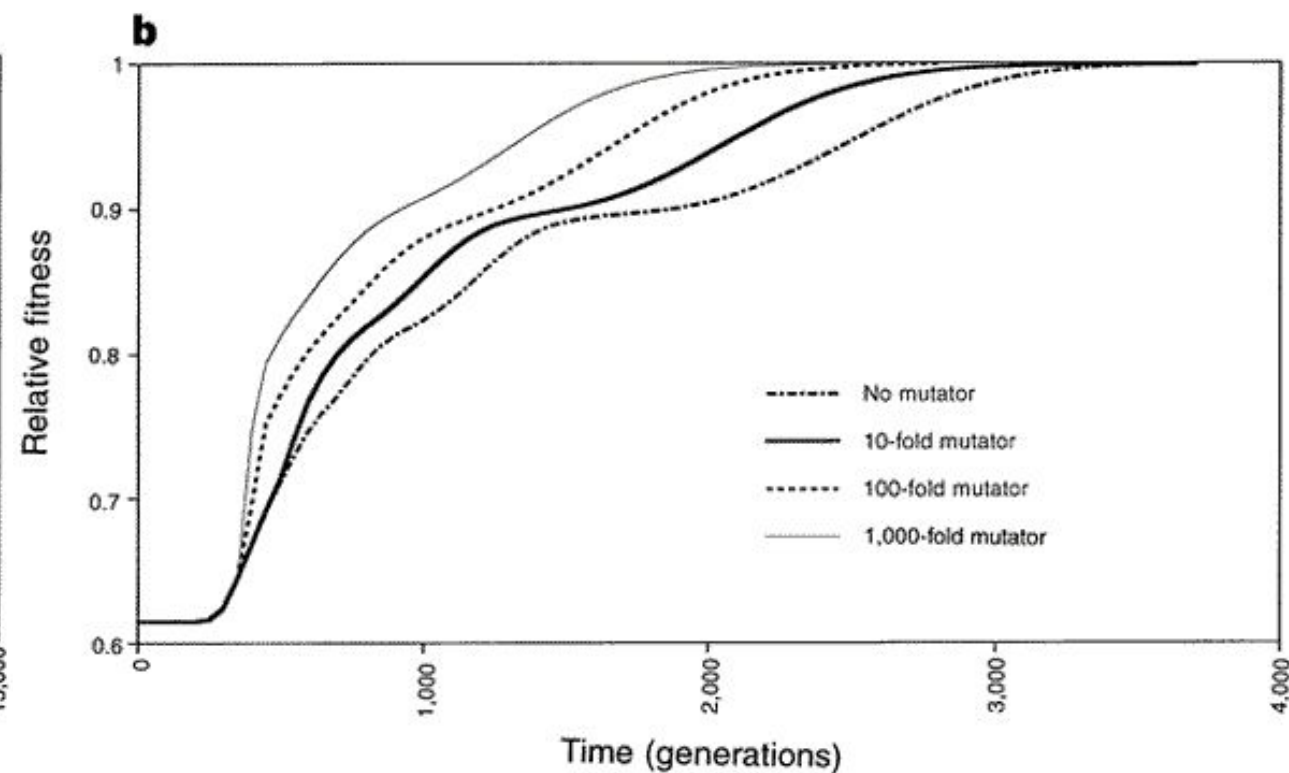
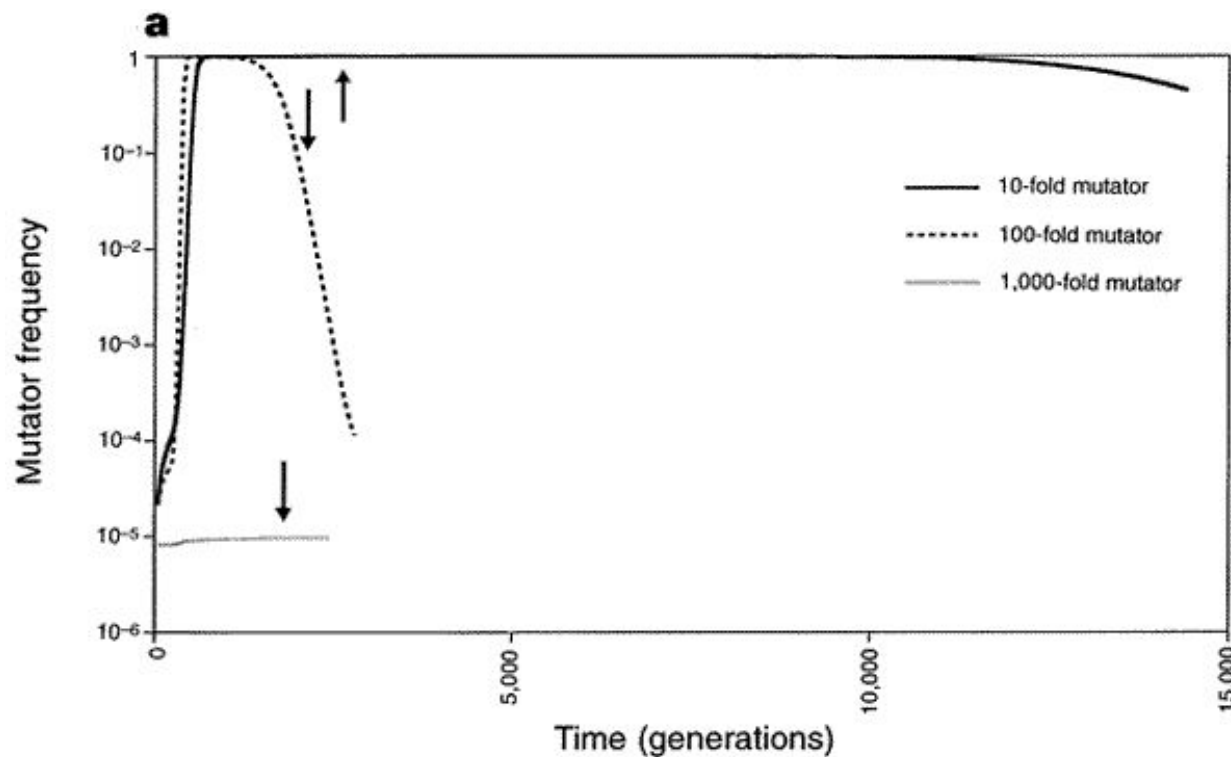
c Accessible innovation



d Antagonistic epistasis



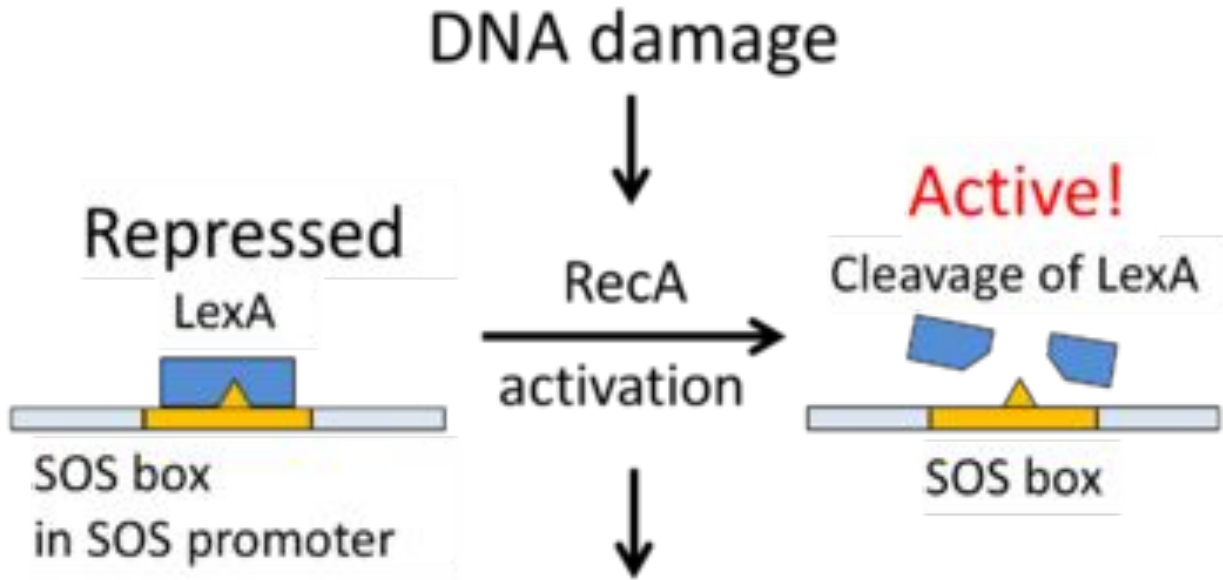
Мутаторы нужны только короткий период времени



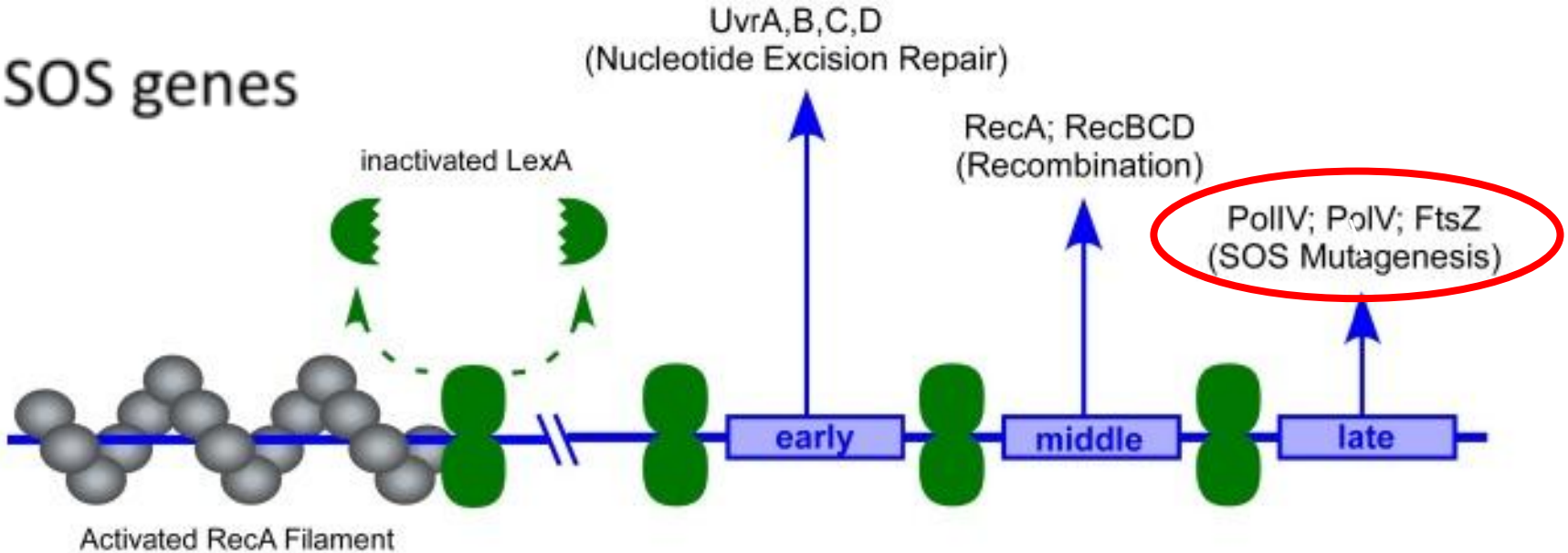
- a. Работа мутаторов различной частоты после изменения условий среды.
b. Относительная приспособленность к новым условиям при работе мутаторов разной частоты.

SOS-ответ

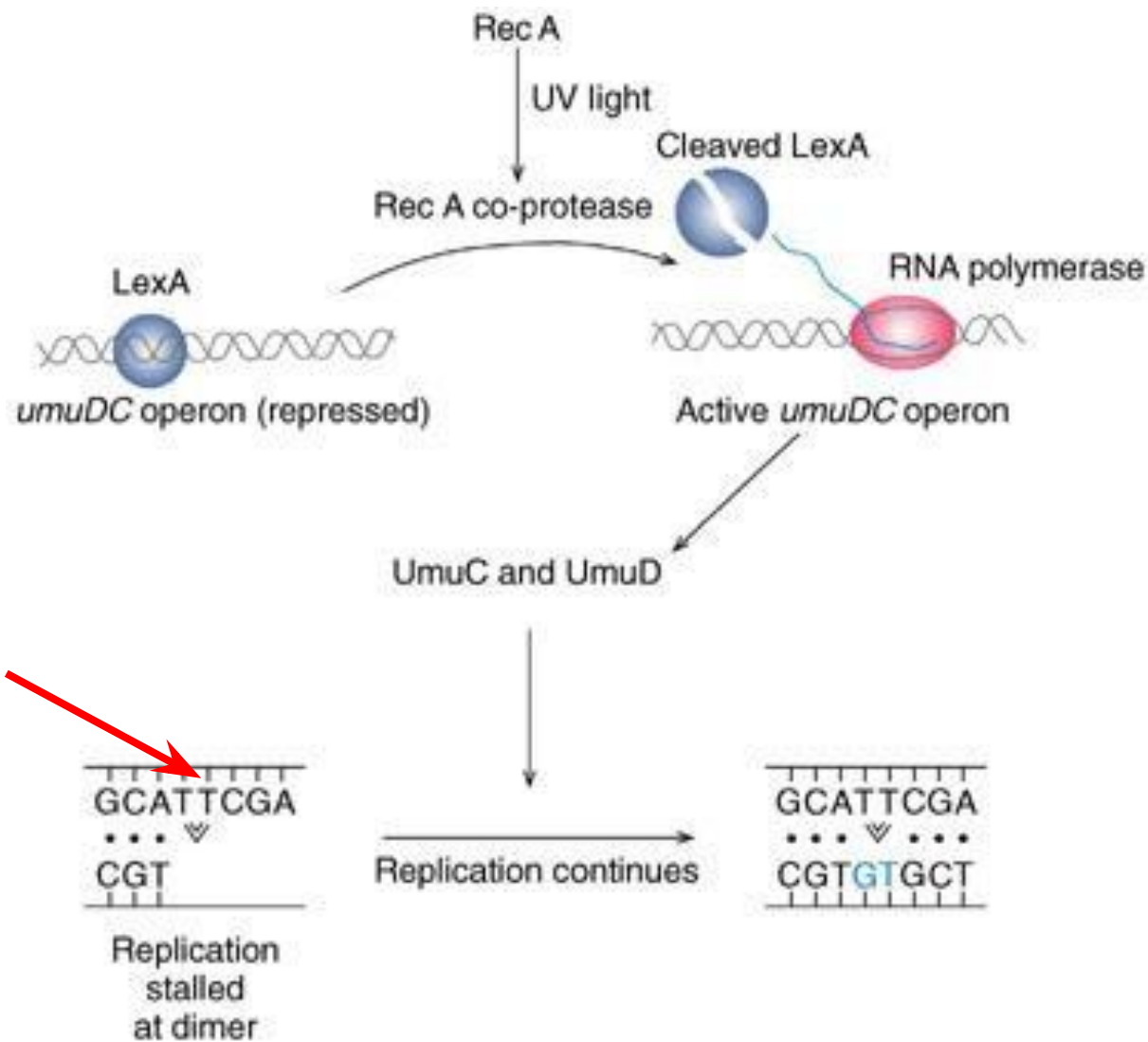
- SOS-ответ – бактериальная система, приводящая к активации неточной системы репарации при стрессовых условиях.



Активация SOS-ответа



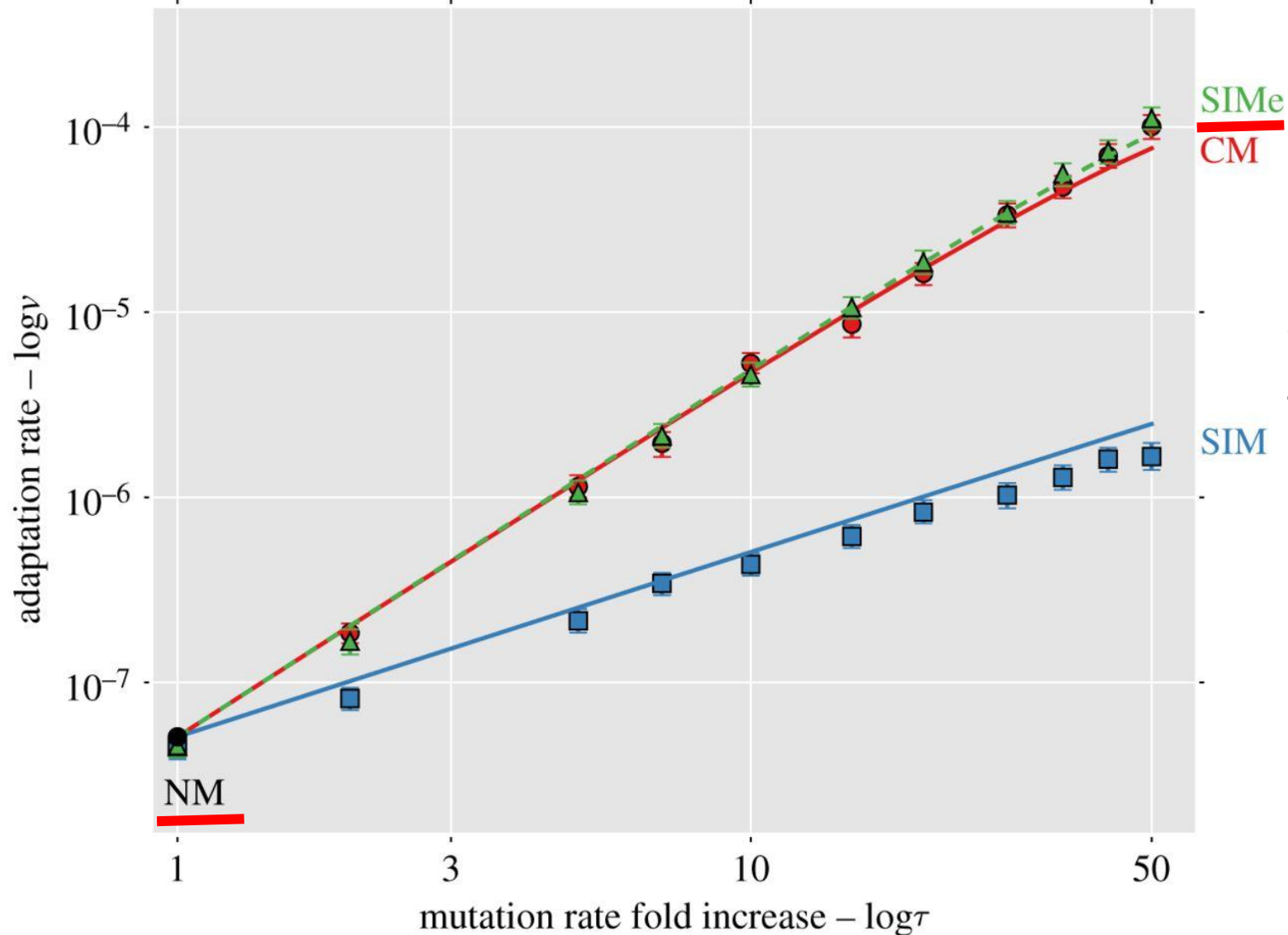
Результаты SOS-



Тиминовый димер

Белки UmuC и UmuD позволяют ДНК полимеразе III пропускать многие ошибки в ДНК, в том числе тиминовые димеры, таким образом снижая ее точность. Это ускоряет мутагенез.

Помогает ли стресс-индуцированный мутагенез адаптироваться?



Зависимость скорости адаптации от скорости мутагенеза.

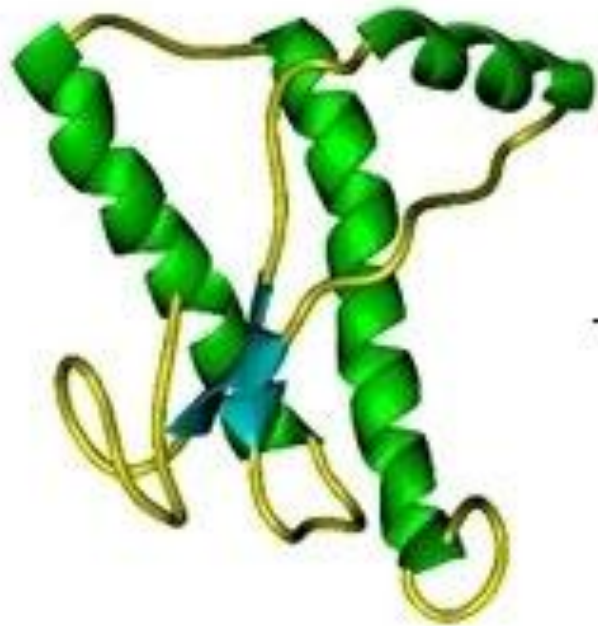
SIme – фенотип, способствующий стресс-индуцированному мутагенезу.
NM – фенотип с нормальным мутагенезом

Повтор-индуцированный мутагенез (RIP; repeat-induced point mutation)

- RIP – способ защиты грибов отделов Ascomycota и Basidiomycota от мобильных генетических элементов, которые часто содержат повторы.
- Результат большинства RIP – замена С на Т, при этом С находится в специфичном для вида контексте. Например, у *Microbotryum violaceum* мутирует тринуклеотид TCG.
- Точный механизм еще неизвестен, однако данная система скорее всего может допускать ошибки, т.к. повторы присутствуют не только в транспозонах.

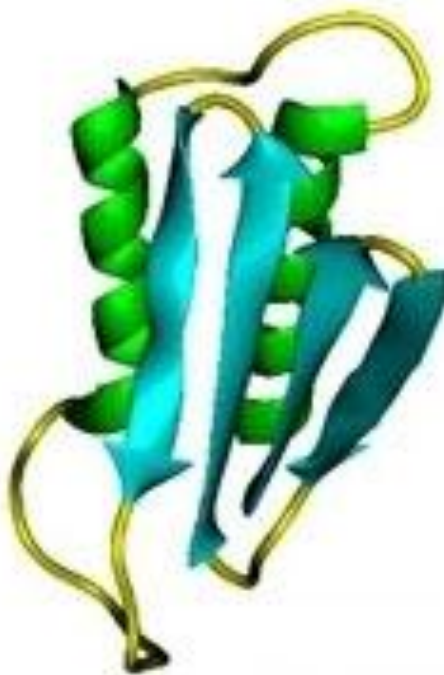
Прионы и эволюция

- Прион – это белок, который имеет несколько стабильных конформаций, как минимум одна из которых способна инициировать изменение конформации других таких же белков с нативной на прионную.

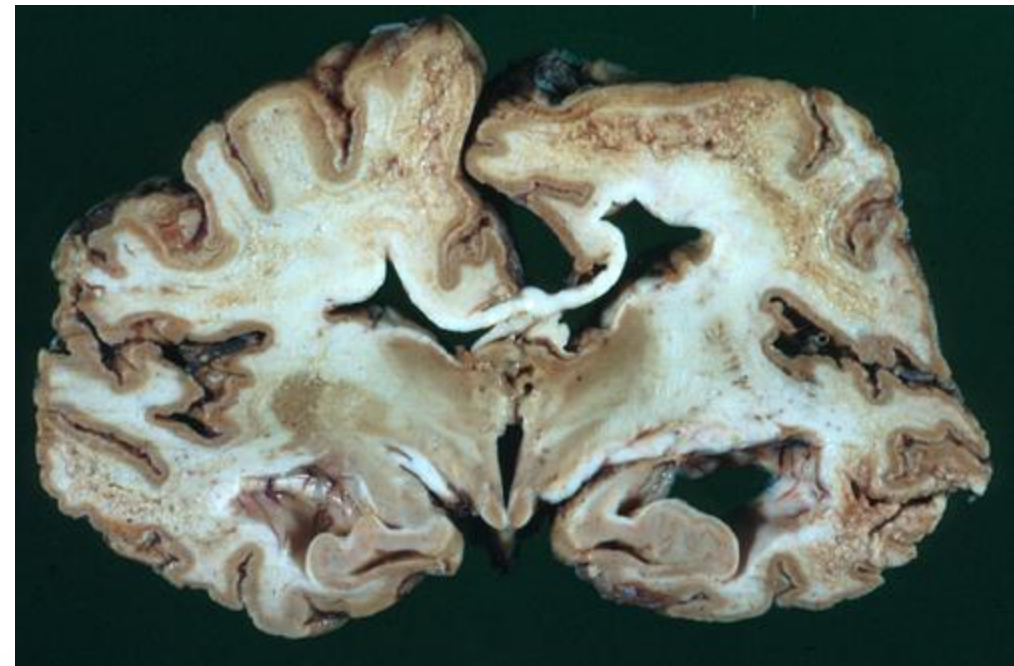


Normal Folding Pattern
of PrP Protein

→
Protein X



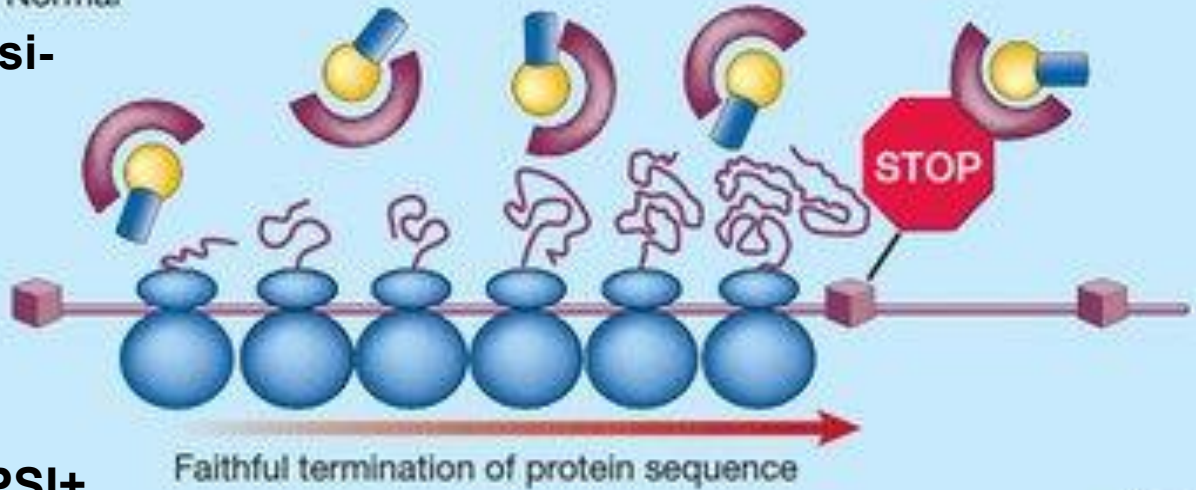
Alternative Folding Pattern
of PrPSc Prion Protein



**У млекопитающих
вызывают
нейродегенеративные
заболевания**

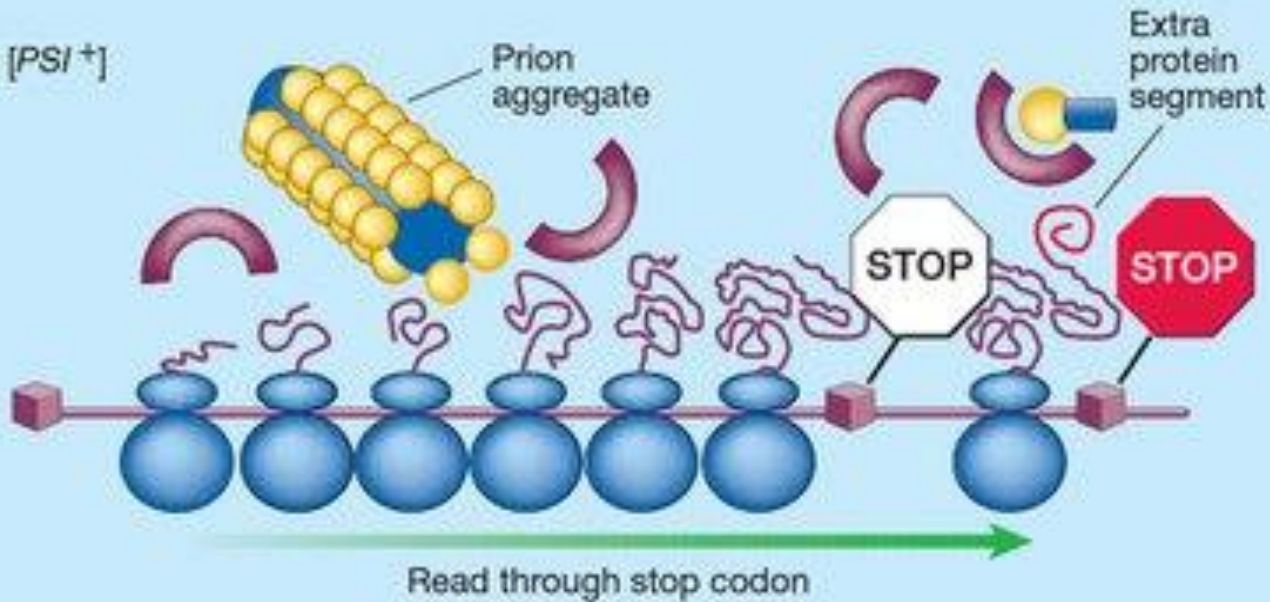
Прион дрожжей PSI+

**a Normal
Psi-**



PSI+

b [PSI⁺]



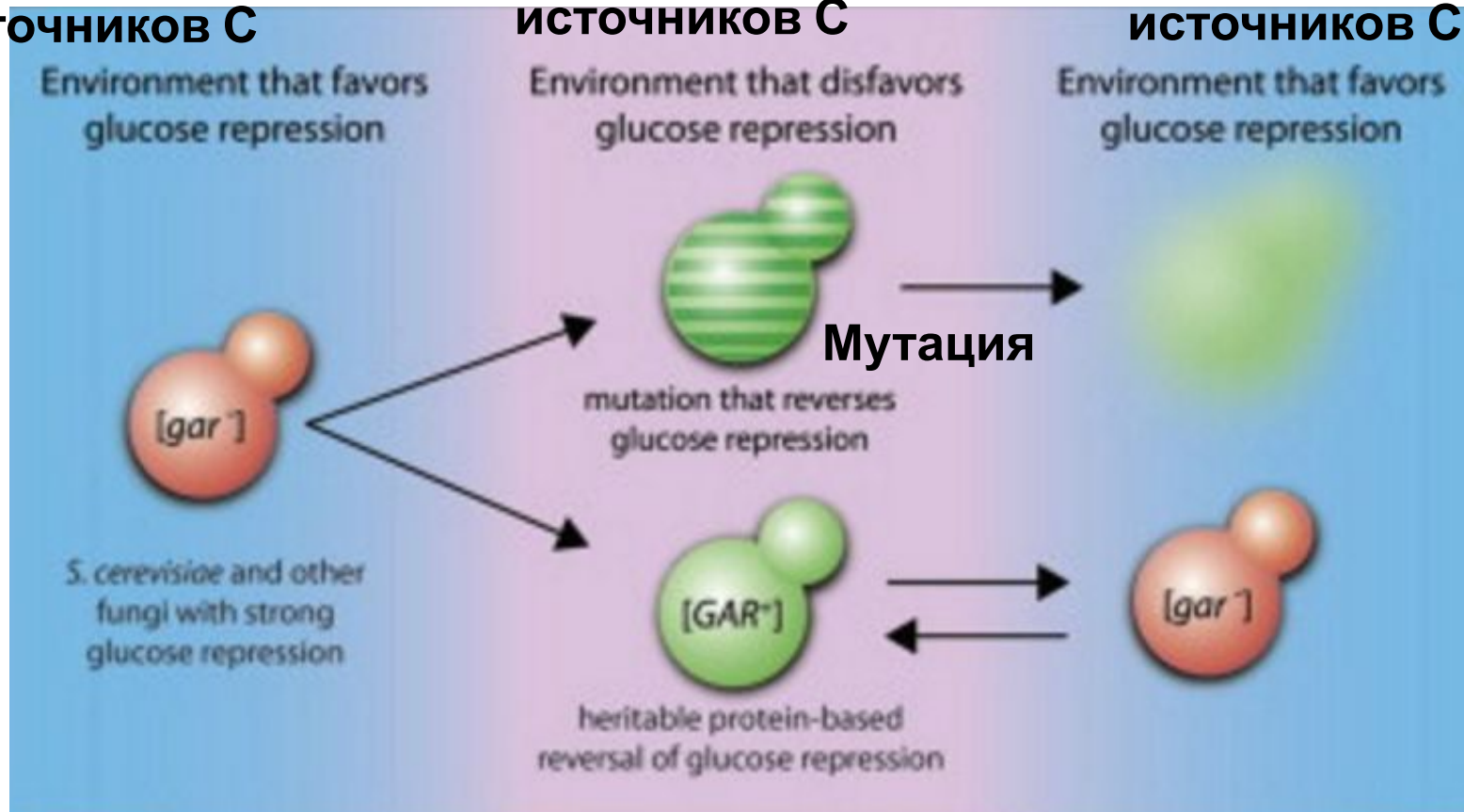
- При трансформации белка-регулятора терминации трансляции Sup35 в прионную форму PSI+ происходит пропуск стоп-кодона, что приводит к возникновению удлиненной формы белка.

Регуляция метаболизма – еще один дрожжевой прион GAR

Условия, способствующие репрессии других источников С

Условия, не способствующие репрессии других источников С

Условия, способствующие репрессии других источников С



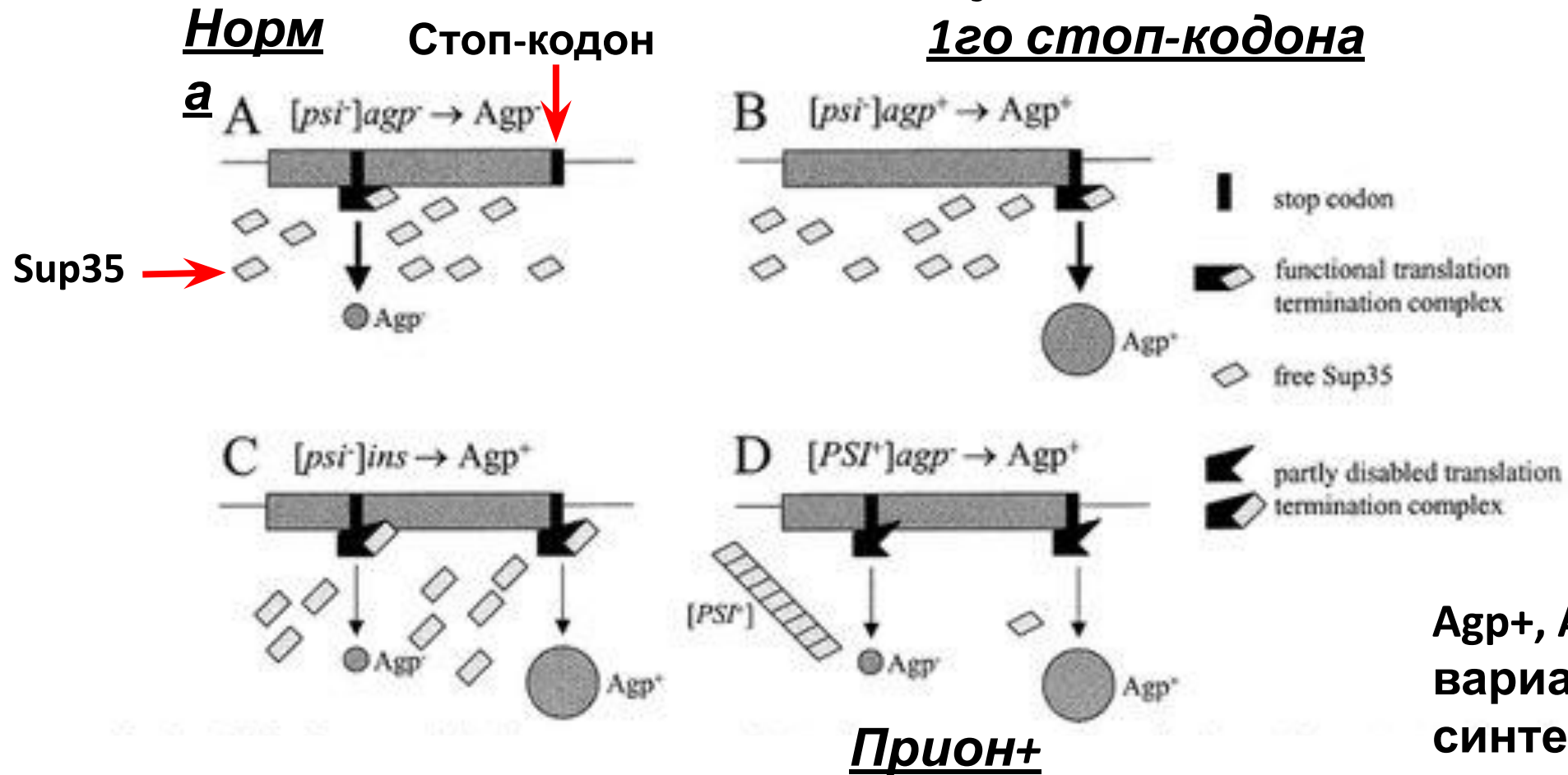
При обратном изменении условий мутанты вымирают, а прион+ клетки переключаются

gar-

GAR+ клетки

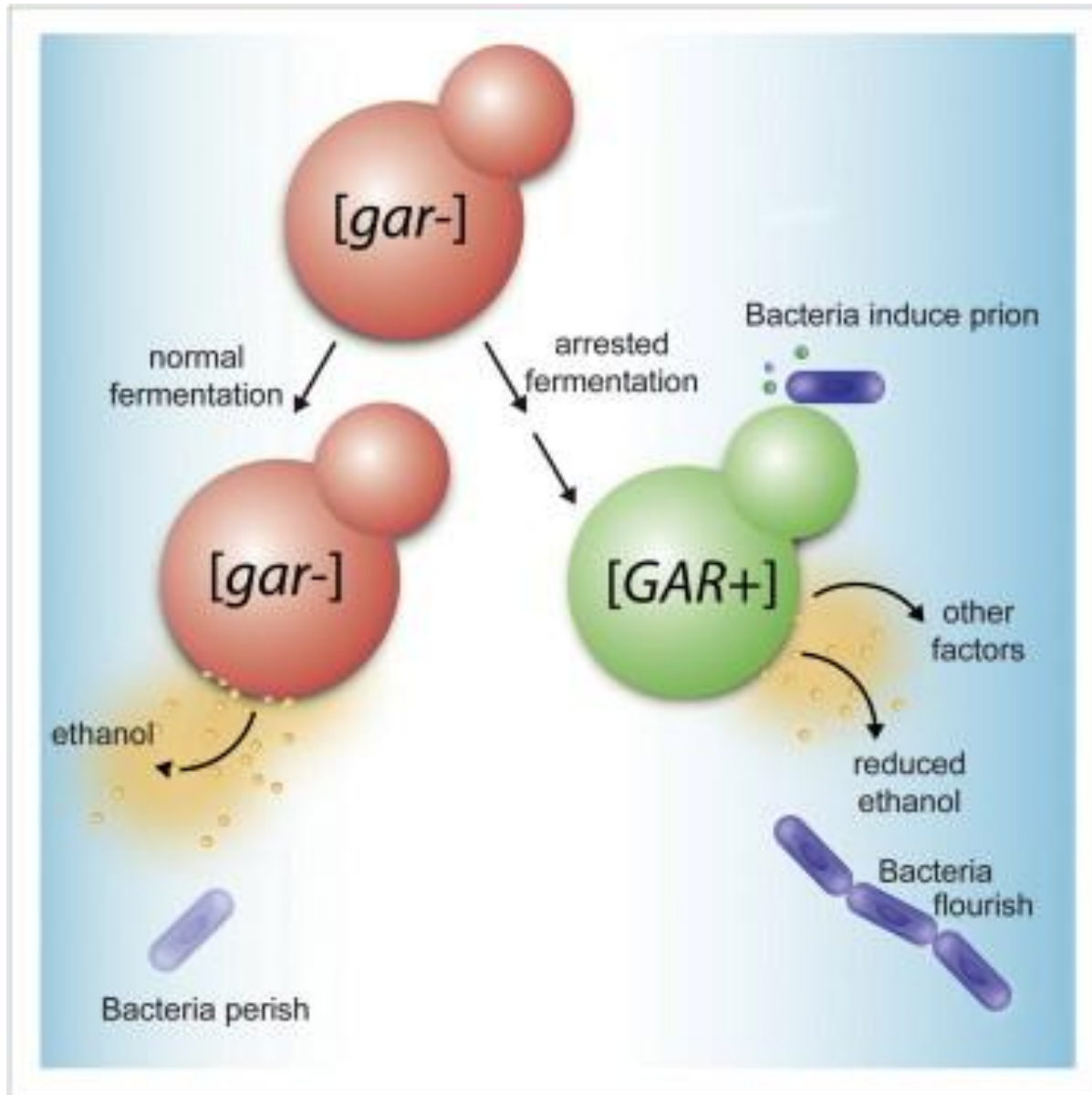
Прионы выгоднее мутаций из-за большей гибкости

Мутация исчезновения 1го стоп-кодона



Agp+, Agp- два варианта белка, синтезированного с данной мРНК

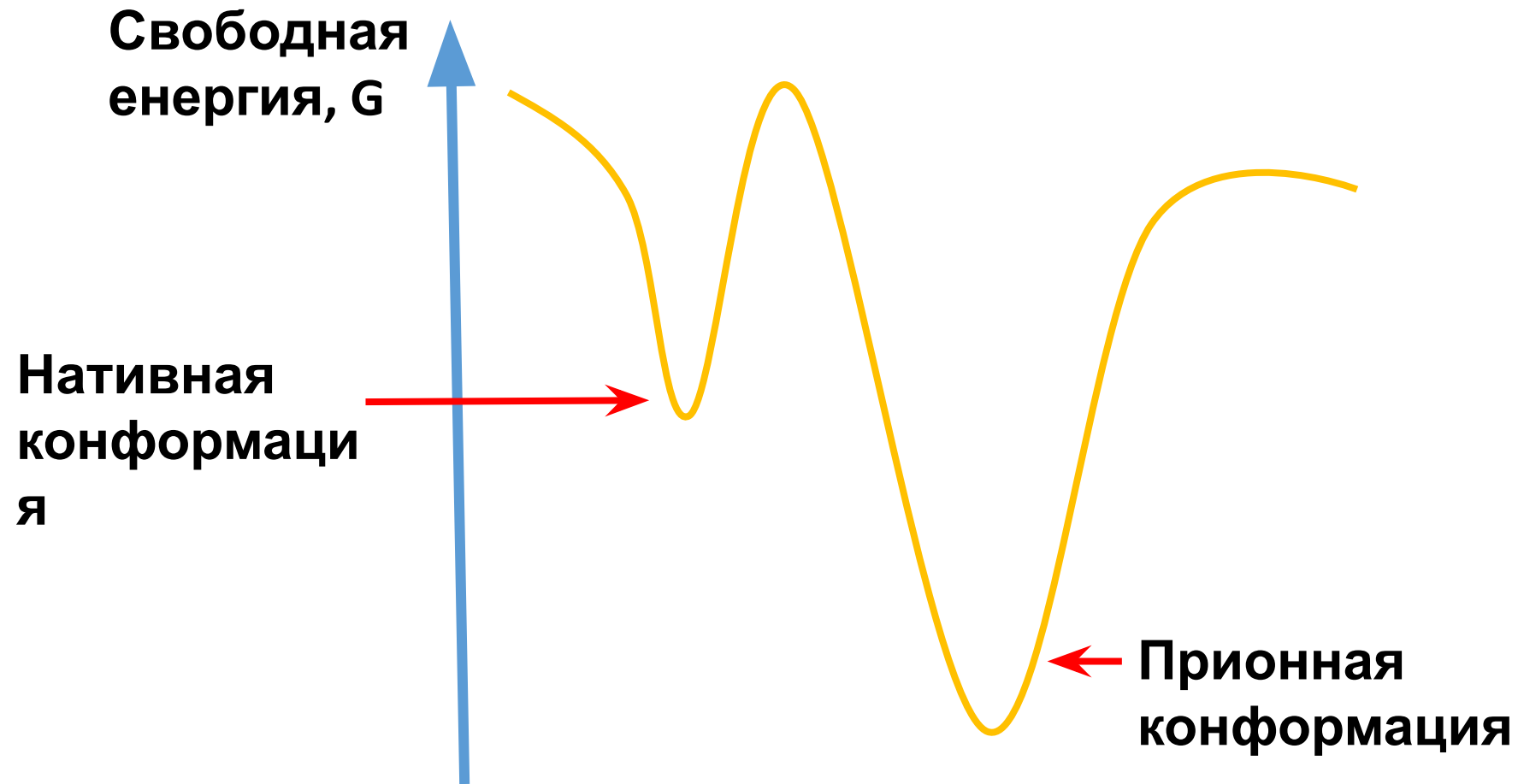
Взаимоотношения бактерий и дрожжей



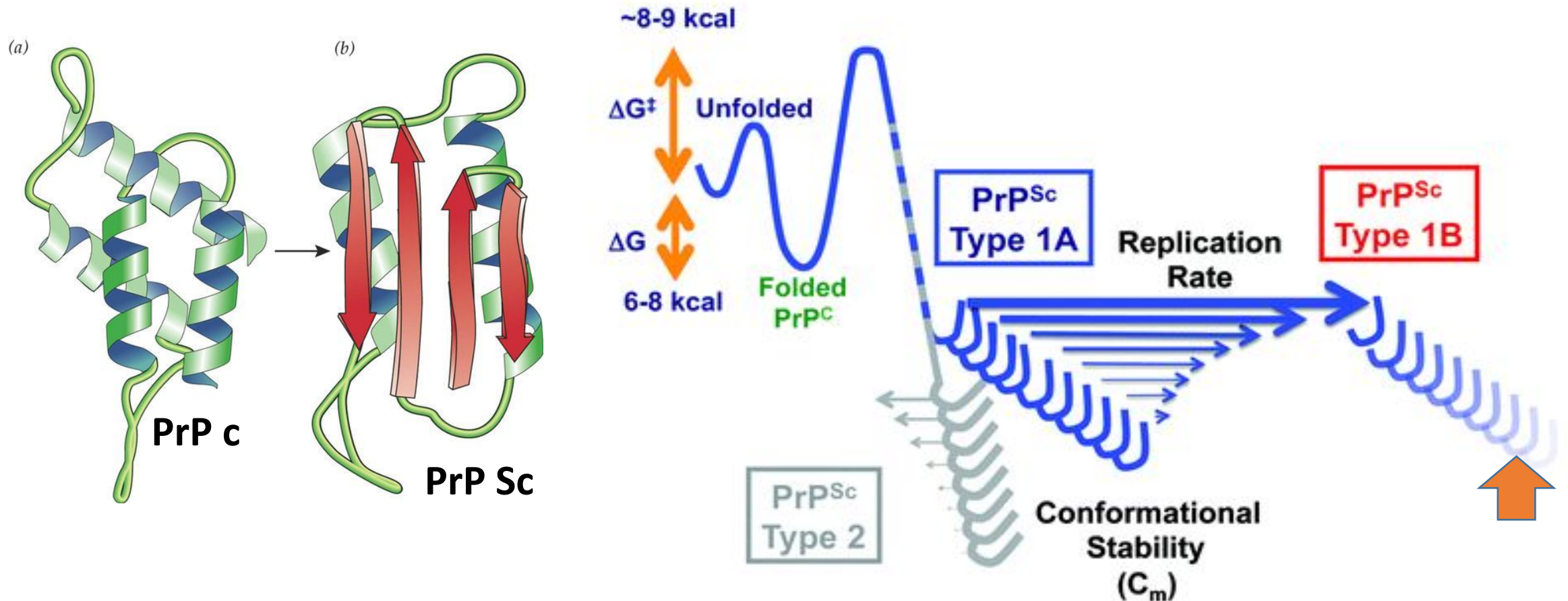
- Бактерии способны активировать дрожжевой прион GAR, уменьшая таким образом синтез токсичного для них этанола.

Прионы эволюционируют

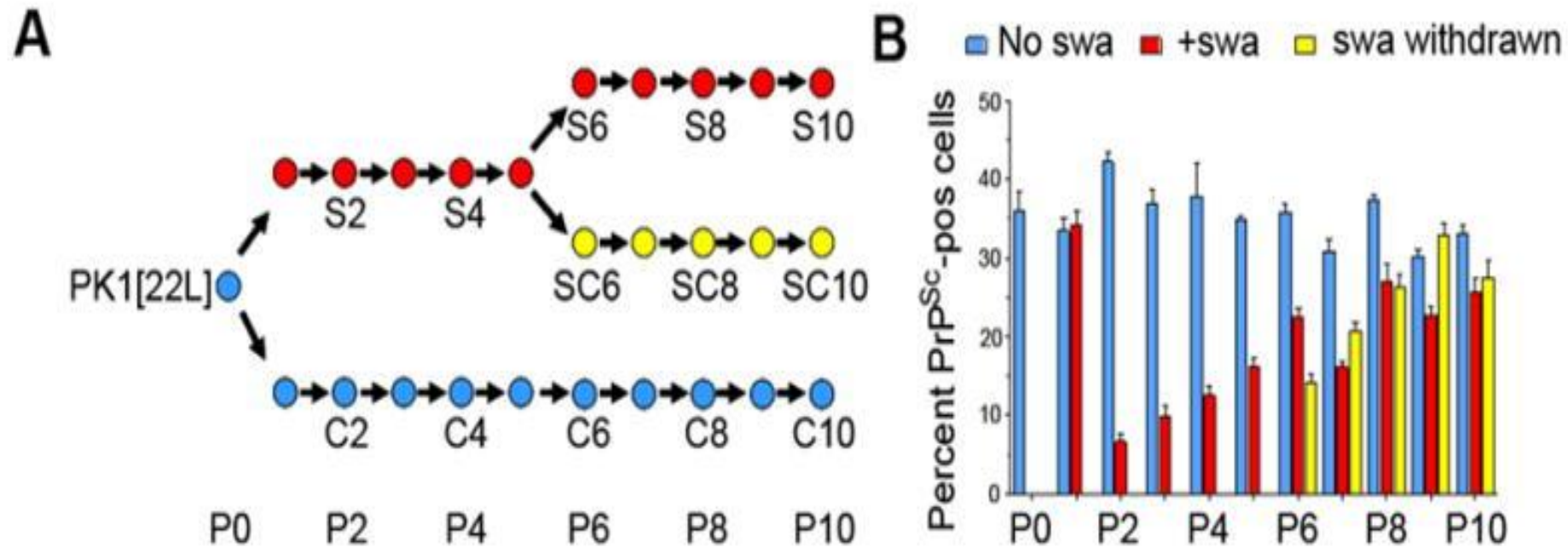
- Прионы – глобальные минимумы свободной энергии для данной аминокислотной последовательности.



- Как минимум для приона млекопитающих PrP была показана конформационная гетерогенность популяции прионов.
- Отбор среди этих разных прионных конформаций идет на скорость «размножения» и стабильность конформации.



- Было показано, что прионы могут вырабатывать устойчивость к препаратам (сваинзонин). В результате эксперимента также возникли прионы, репликация которых зависит от данного препарата.



Спасибо за внимание!