



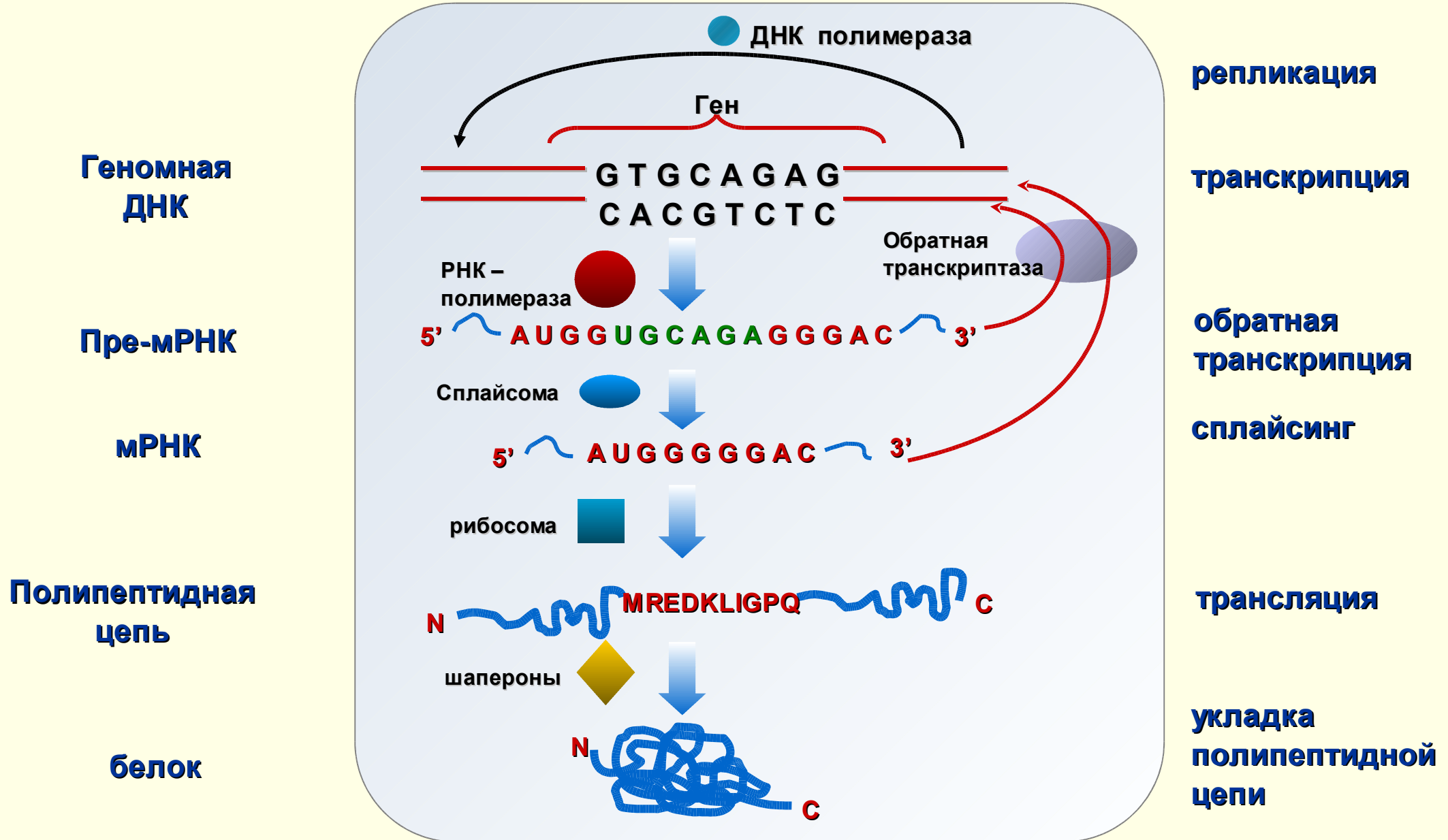
# **Молекулярная эволюция генетических систем: концепции и задачи**

*Проф. Колчанов Н.А.*

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia



# Генетические макромолекулы и фундаментальные генетические процессы, создающие основы функционирования генетических самовоспроизводящихся систем





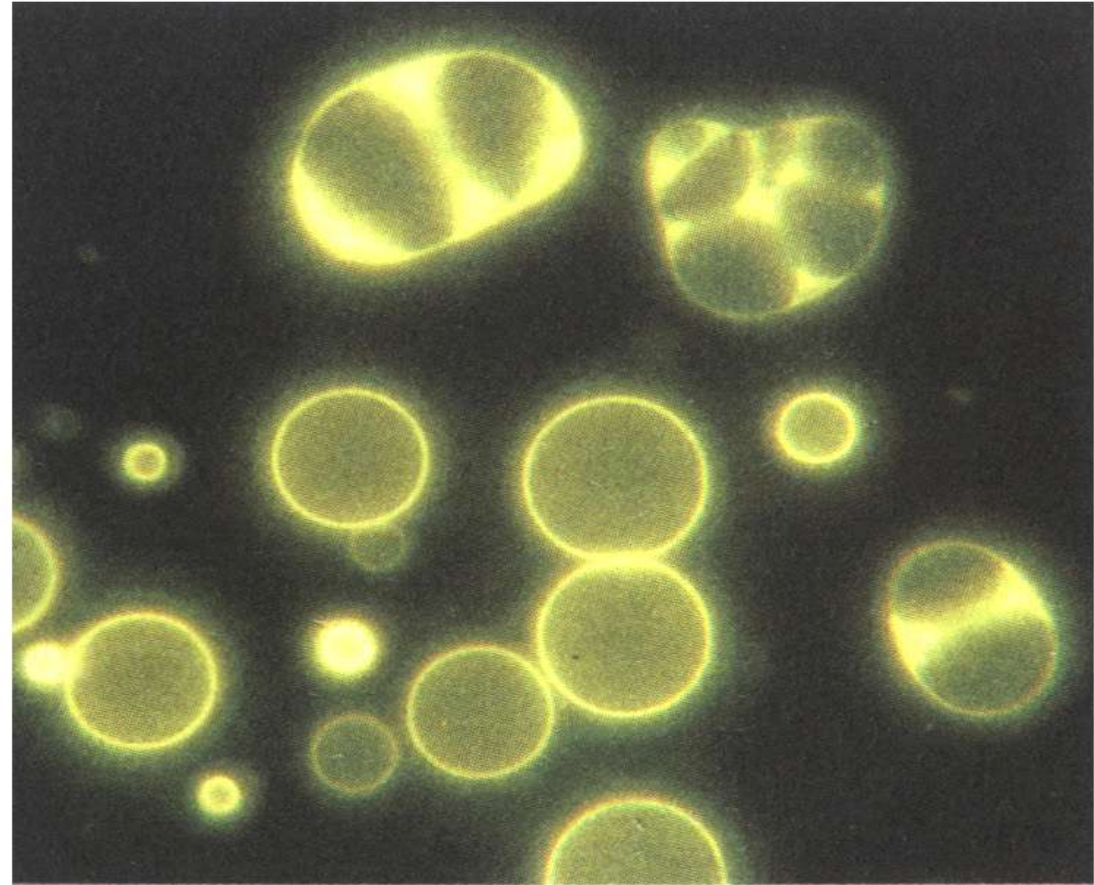
## **Два альтернативных взгляда современной науки на возникновение жизни на земле**



**1. Панспермия – метеоритно-пылевой занос на Землю примитивных или одноклеточных форм жизни из окружающего космического пространства.**



## Органическое вещество метеоритов способно формировать структуры, внешне похожие на живые клетки



МЕМБРАННЫЕ ВЕЗИКУЛЫ (*справа*) — окруженные мембраной пузырьки, внешне похожие на живые клетки, были получены из органических соединений, входивших в состав метеорита, упавшего на западе Австралии в 1969 г.





## **Два альтернативных взгляда современной науки на возникновение жизни на земле**



**2. Самозарождение жизни на Земле на основе комплекса благоприятных физико-химических условий, способствовавших возникновению самореплицирующихся матриц с их последующей дарвиновской эволюцией.**



## Стэнли миллер – один из пионеров экспериментального исследования проблем возникновения жизни



СТАНЛИ Л. МИЛЛЕР рядом с копией прибора, которым он пользовался в 1953 г. в своих экспериментанх, показавших возможность небиологического синтеза аминокислот в условиях, возможно, существовавших на древней Земле.



## Возникновение органических соединений в условиях предбиологического синтеза



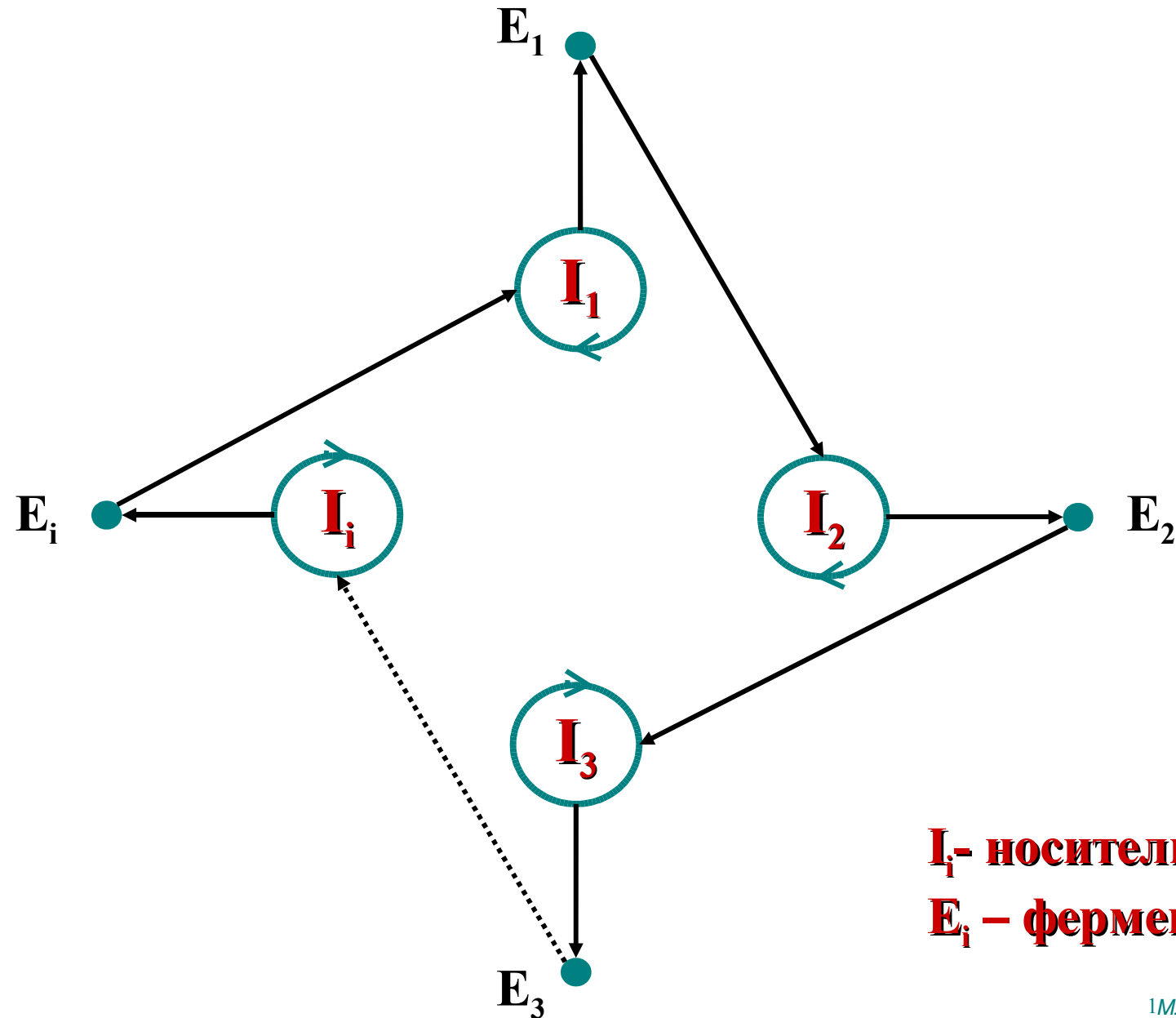
Показано, что при определенных условиях (температура, рН и т.д.) из простых молекул ( $\text{CH}_4$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$  и  $\text{H}_2\text{O}$ ) возможен синтез большого спектра органических соединений - аминокислот, сахаров и азотистых оснований - мономеры белков, ДНК и РНК.

Возможен синтез аналогов примитивных биологических макромолекул - коротких олигонуклеотидов, полипептидов, а также протеиноидов – разветвленных белков, обладающих зачатками ферментативной активности и способностью к формированию микросфер.

*Р. Фокс. Энергия и эволюция жизни на Земле, 1992, Москва, Мир, 216 с.*



# ГИПЕРЦИКЛ - самовоспроизводящийся ансамбль полинуклеотидов и полипептидов



**$I_i$  - носители информации**  
 **$E_i$  - ферменты**

М. Эйген и П. Шустер. Гиперцикл. 1982. М., Мир. 270 с.





## Предбиологическая эволюция: простейшая система, описывающая динамику отбора популяции самореплицирующихся матриц



$$\dot{x}_i = (A_i Q_i - D_i)x_i + \sum_{k \neq i} \varpi_{ik} x_k + \Phi_i$$

$i$ - индекс, которым помечены все различные самовоспроизводящиеся молекулярные единицы.

$X_i$  – популяционная переменная.

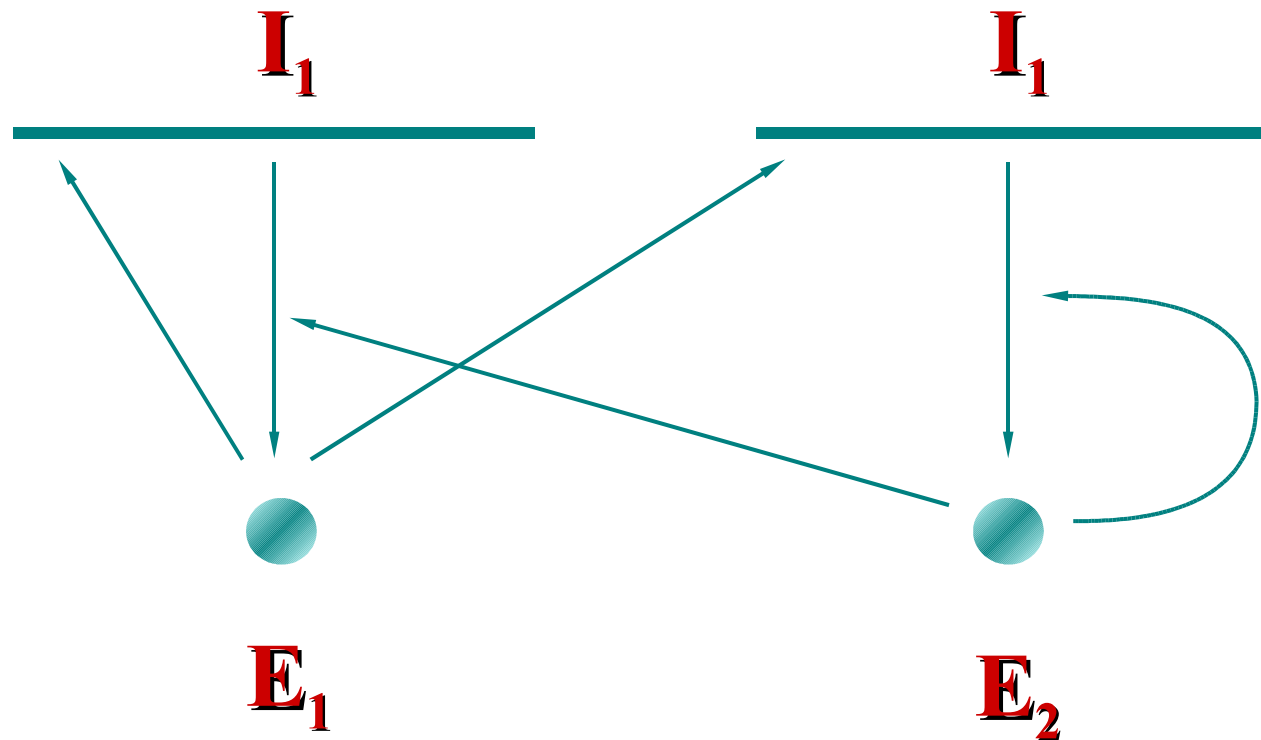
$D_i$  – константа деградации,  $A_i Q_i$  – константа самовоспроизведения матрицы  $x_i$ .

$\varpi_{ik}$  – параметр индивидуального темпа мутаций

$\Phi_i$  – индивидуальный поток или транспорт, описывает добавление или удаление вида любым способом, кроме химической реакции.



# Минимальная самовоспроизводящаяся генетическая система - сайзер



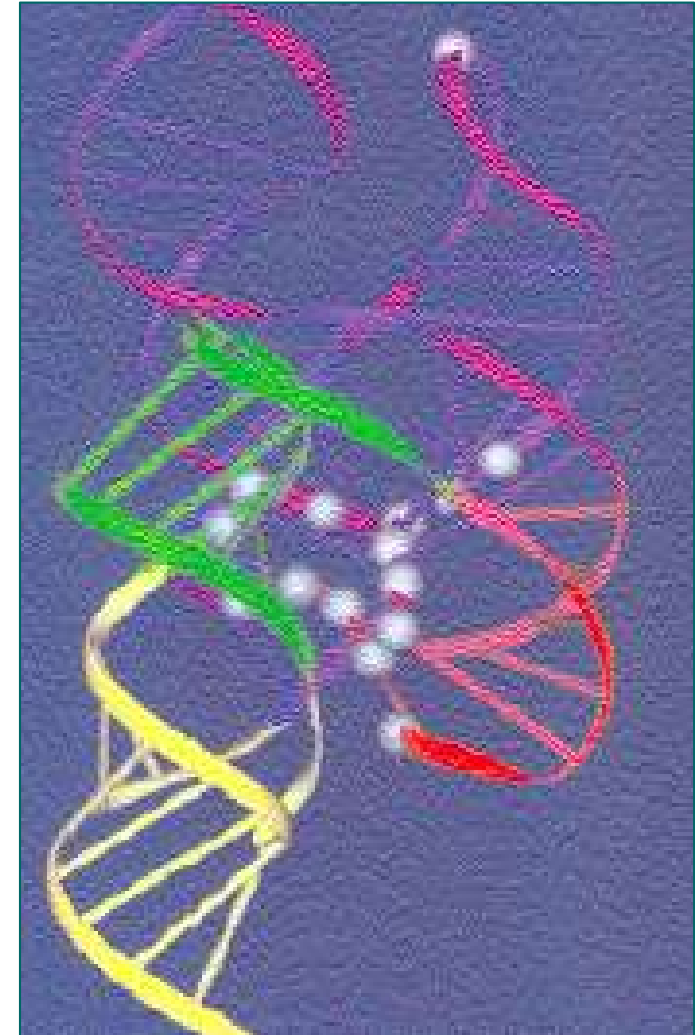
$I_1-E_1$  – система репликации,  
 $I_2-E_2$  – система трансляции



# **МИР РНК: возникновение жизни на основе самореплицирующихся РНК-матриц**

**Молекулярная структура рибозима, обладающего способностью расщеплять РНК.**

**Открытие ферментативной активности у молекул РНК – рибозимов и синтез искусственных рибозимов, обладающих способностью к матричному синтезу РНК дают убедительные доказательства состоятельности РНК как предбиологической самореплицирующейся информационной генетической матрицы.**





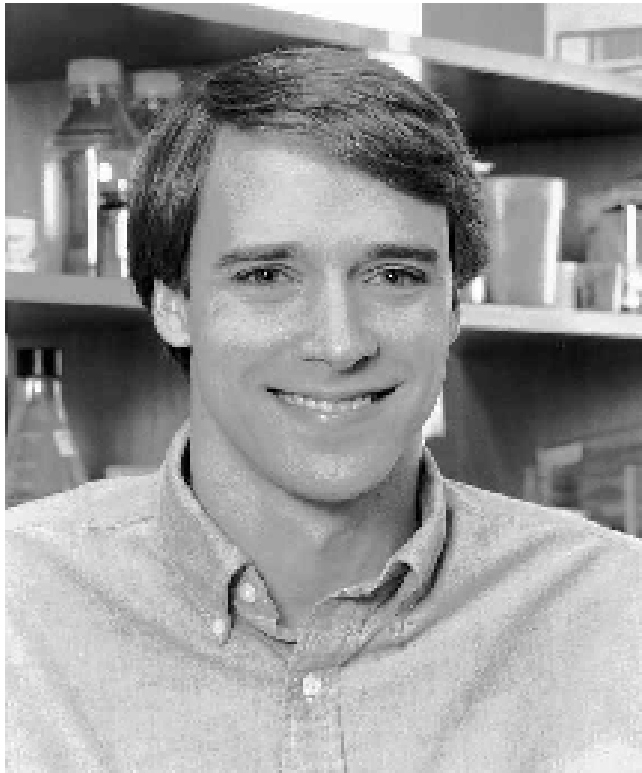
# **SELEX-технологии - экспериментальное моделирование эволюции генетических макромолекул**







# Пионер исследования предбиологической эволюции с использованием селекс-технологий



## **David P. Bartel, PhD**

Member, Whitehead Institute

Assistant Professor of Biology, MIT

David Bartel creates molecular interactions that mimic some of the very first events of life on earth. His studies of ribozymes—enzymes composed of RNA—provide support for the view that modern-day life descended from an "RNA world." Bartel's ribozymes also offer a potential new source of catalysts for medical science.



# Экспериментальное исследование сценариев предбиологической эволюции



С ПОМОЩЬЮ SELEX-ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНЫ РИБОЗИМЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ СПОСОБНОСТЬЮ РЕПЛИКАЦИИ РНК-МАТРИЦ



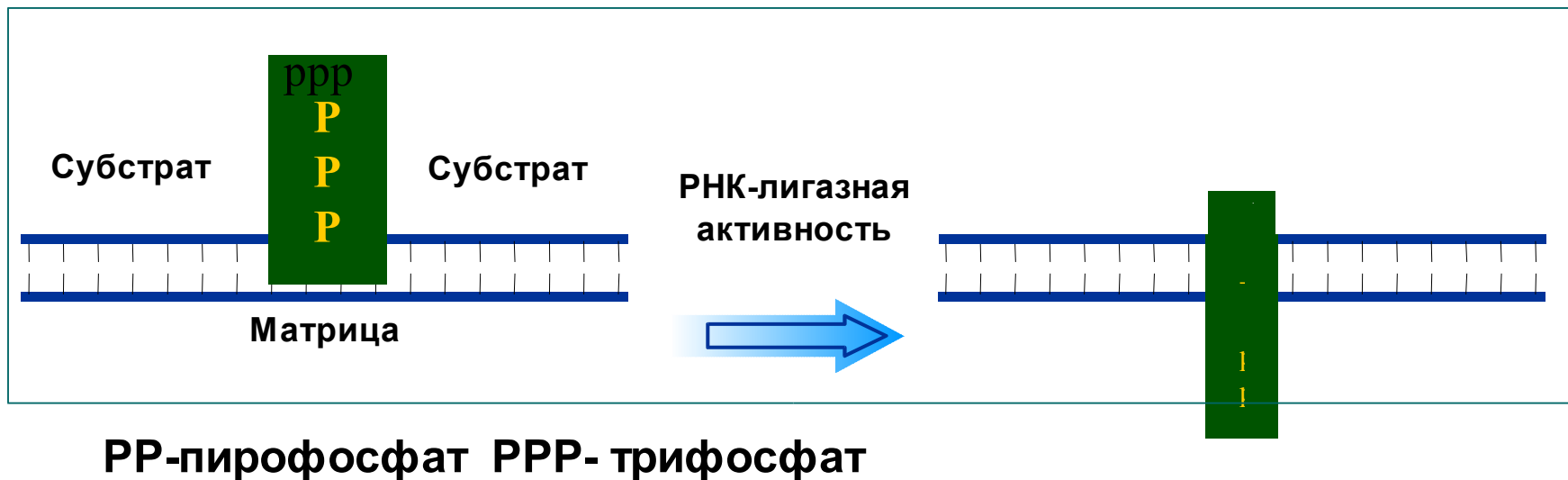
PP-пирофосфат PPP- трифосфат



# Экспериментальное исследование сценариев предбиологической эволюции

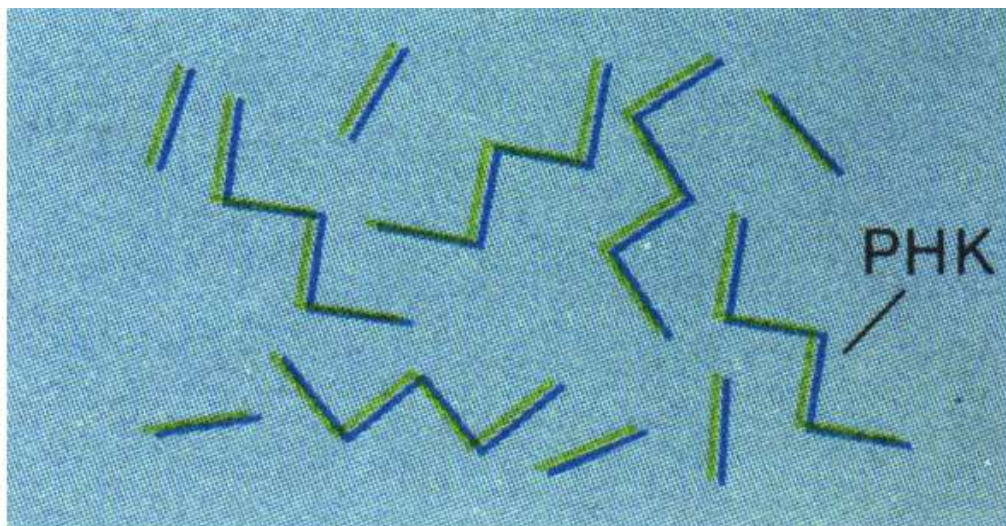


С ПОМОЩЬЮ SELEX-ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНЫ РИБОЗИМЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ СПОСОБНОСТЬЮ РЕПАРАЦИИ РАЗРЫВОВ В ДВУХНИТЕВОЙ РНК





## ЭТАП 1: СИНТЕЗ РНК ИЗ МОНОМЕРОВ

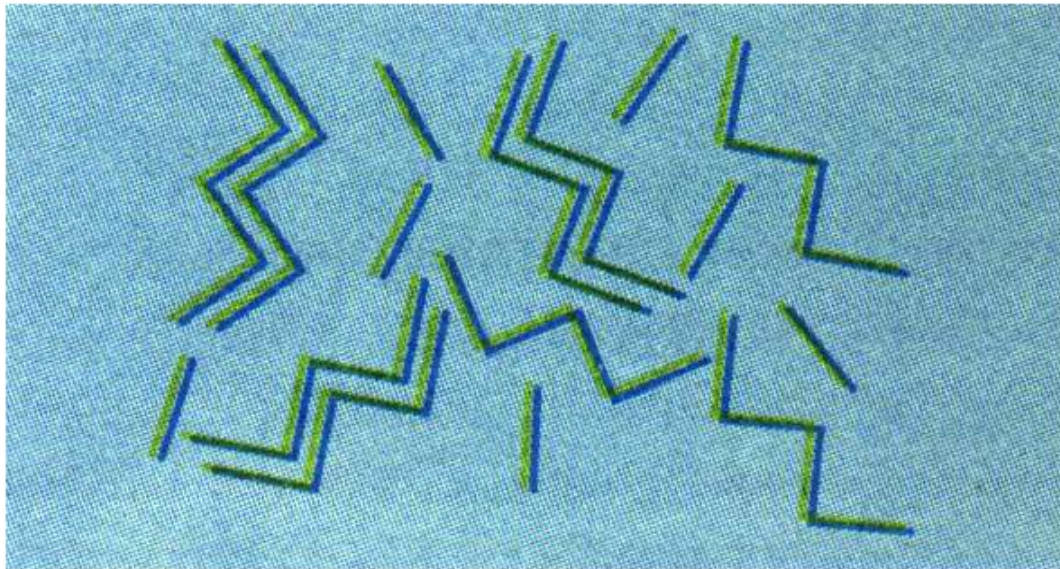


Молекулы РНК образуются из рибозы и других низкомолекулярных органических соединений.





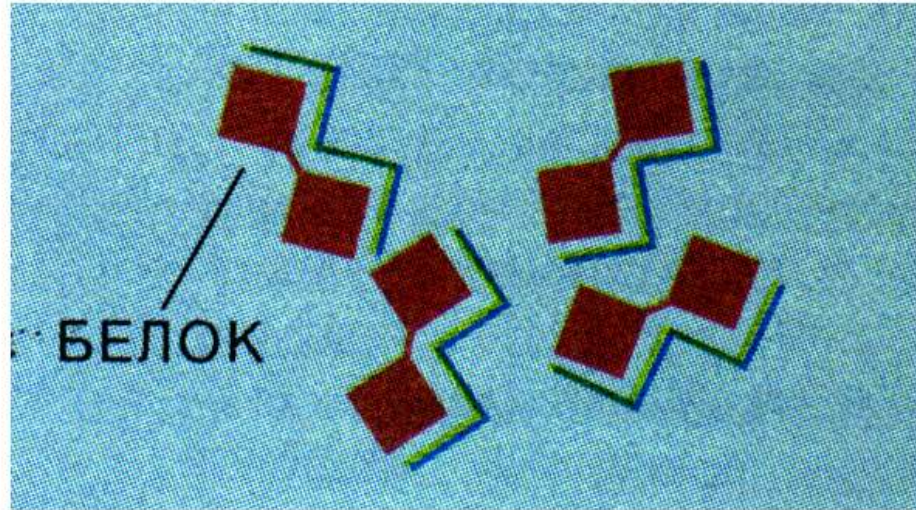
## МИР РНК. этап 2: рнк приобретают способность к ауторепликации – синтезу копий самих себя.



В ходе эволюции РНК развивается способность молекул к ауторепликации — синтезу копий самих себя.



## МИР РНК. этап 3: молекулы рнк – матрицы для синтеза белков - катализаторов

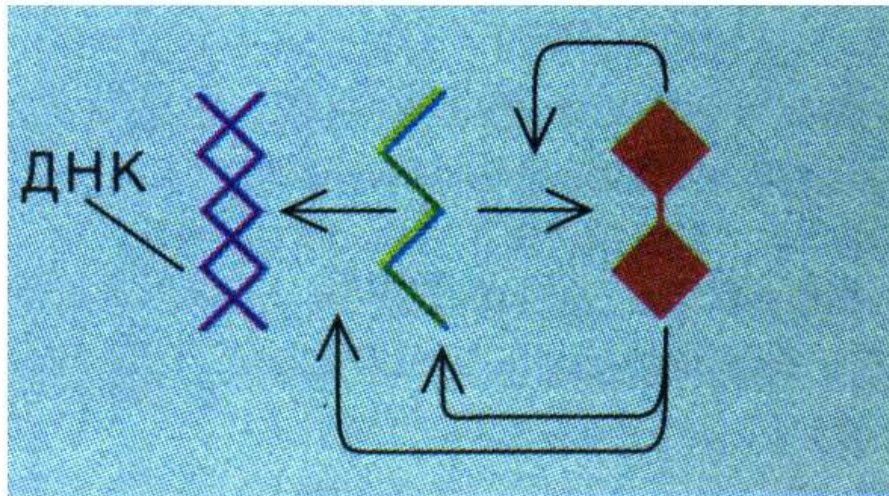


Молекулы РНК выступают в роли матриц, синтезируя белки, которые могут служить катализаторами.





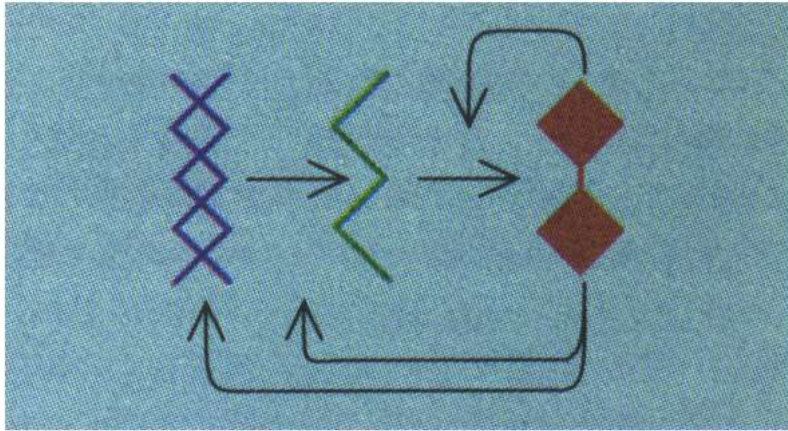
## МИР РНК. этап 4: молекулы рнк – матрицы для синтеза двухцепочечных днк



С помощью белковых молекул репликация РНК и синтез белков происходят более эффективно. Молекулы РНК служат матрицами для синтеза — также при участии белков — двухцепочечных молекул ДНК.



## МИР РНК. этап 5: днк - доминирующий носитель информации

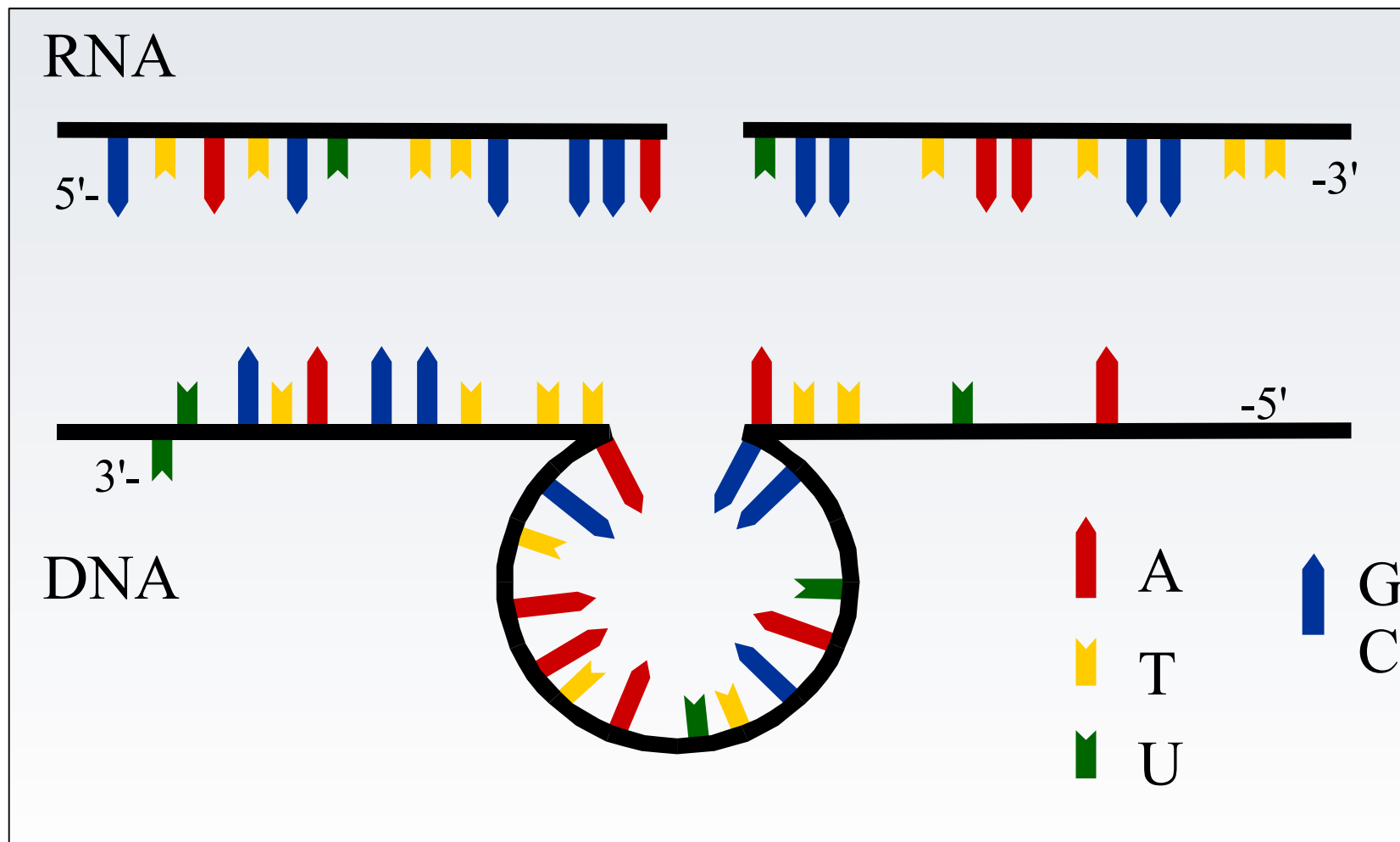


ДНК становится доминирующим носителем информации. Она направляет синтез белков на РНК-матрицах, белки в свою очередь способствуют репликации ДНК и ее транскрипции, т.е. синтезу РНК-копий; перенос информации происходит в направлении ДНК → РНК → белок





# МИР ДНК: ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЖИЗНИ НА ОСНОВЕ самореплицирующихся ДНК-матриц



С использованием SELEX-технологий созданы искусственные ДНК-ферменты, обладающие ферментативной активностью

*Finkel E. 2001. DNA cuts its teeth – as an enzyme. Science. V. 286. P. 2441-2442.*



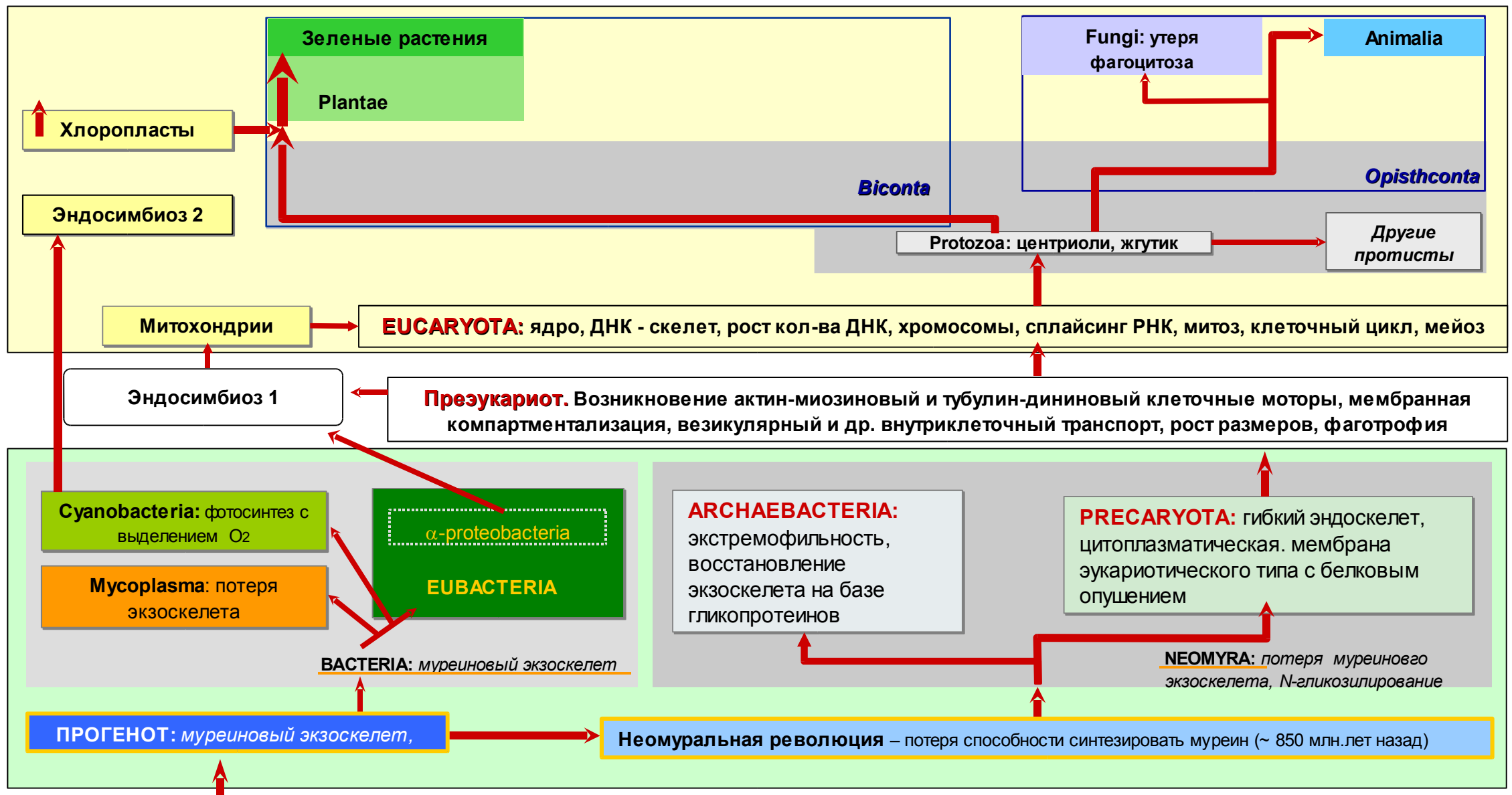
# ЗАДАЧИ



**Теоретическое исследование и  
компьютерное моделирование сценариев  
возникновения самовоспроизводящихся  
биологических систем**



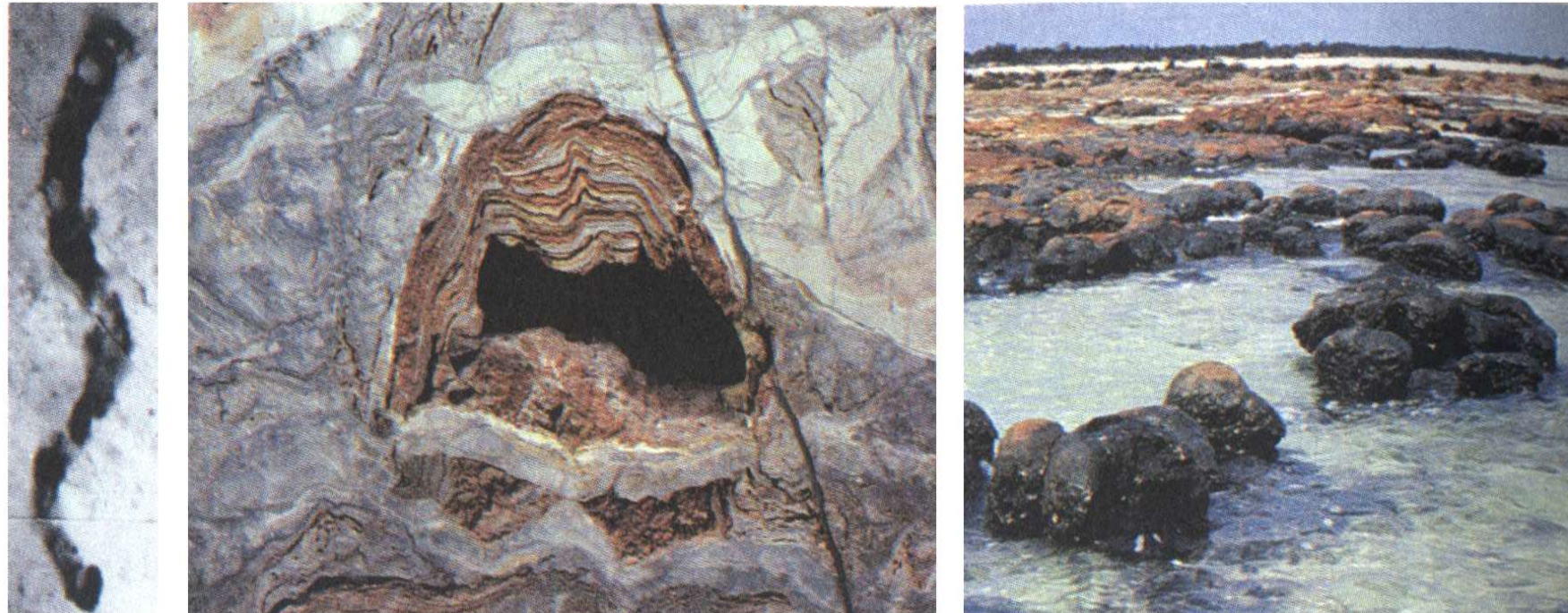
# Ключевые события ранней биологической эволюции и формирование глобальных таксонов (Cavalier-Smith, 2002)



Возникновение жизни – около 3850 млн.лет назад



## Ископаемые остатки древних организмов возрастом 3,5 млрд. лет



Ископаемые остатки древних организмов возрастом 3,5 млрд. лет: цепочки, напоминающие клетки цианобактерий (*слева*) и строматолиты (*справа* – *общий вид*, *в середине* – *разрез*), найденные на западе Австралии. Строматолиты имеются и в других районах земного шара.





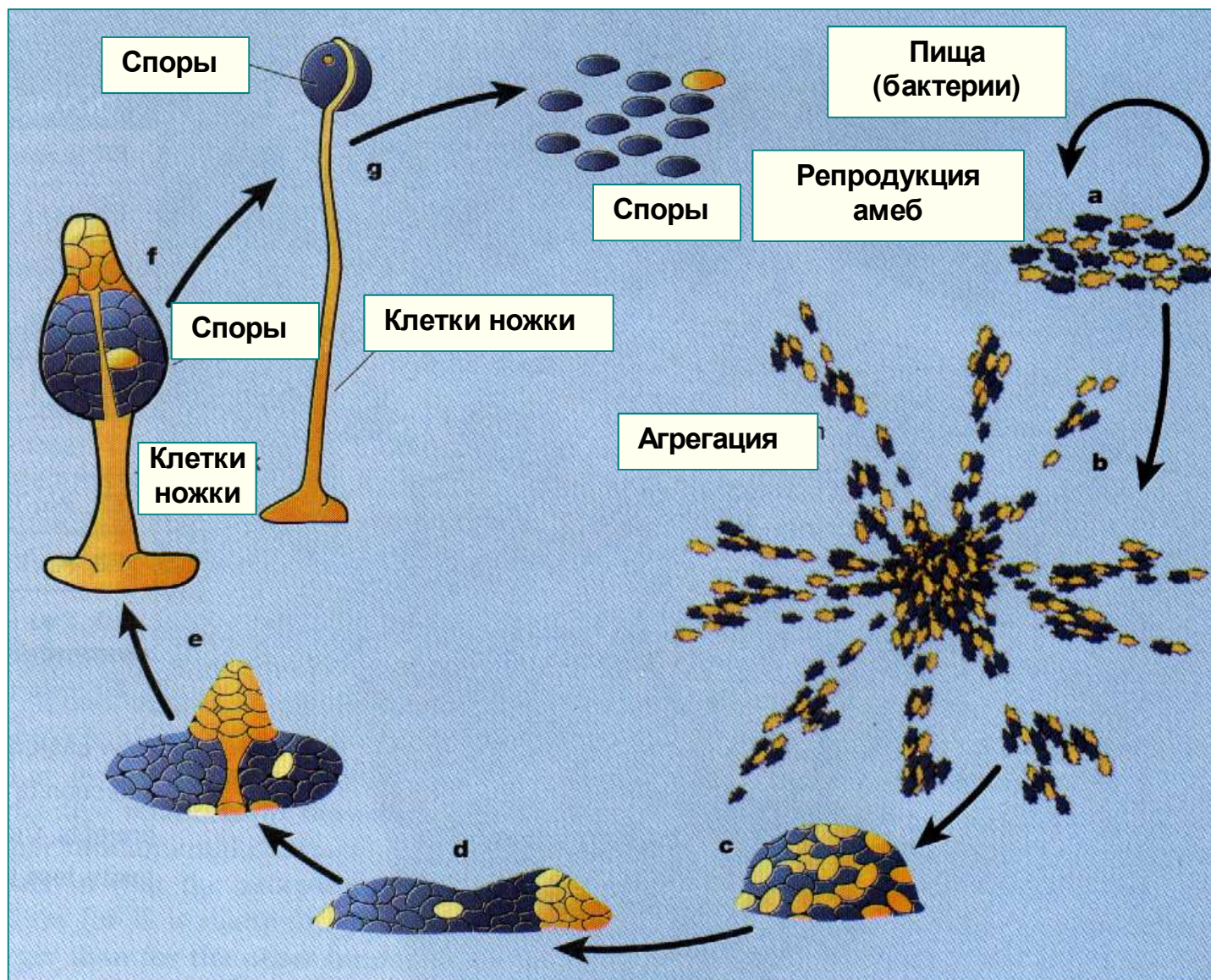
# ЗАДАЧИ



**Компьютерная  
молекулярная филогения:  
реконструкция ключевых событий ранней  
биологической эволюции и формирования  
глобальных таксонов**



# Происхождение многоклеточности. Жизненный цикл амебы *Dictyostelium*.





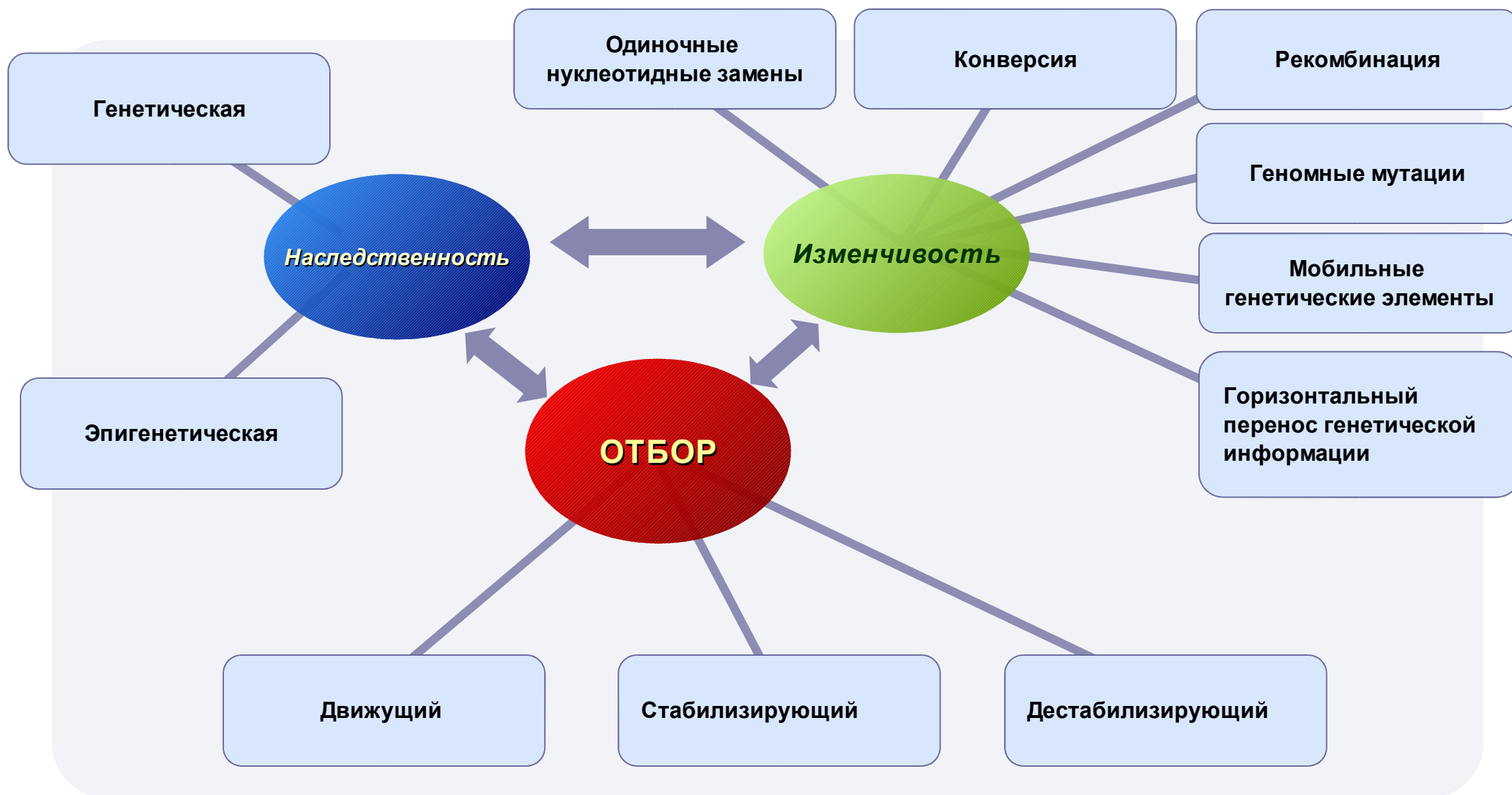
# ЗАДАЧИ



**Теоретическое исследование и  
компьютерное моделирование  
эволюционных сценариев возникновения  
многокомпонентных  
самовоспроизводящихся биологических  
систем**



# Факторы и механизмы эволюции генетических систем







# Процессы генерации генетической изменчивости: одиночные нуклеотидные замены



Норма : 5' -cagtTGCCAAATAATG**G**CAGATAAGAATAGGGAG-3'

Мутация : 5' -cagtTGCCAAATAATG**A**CAGATAAGAATAGGGAG-3'

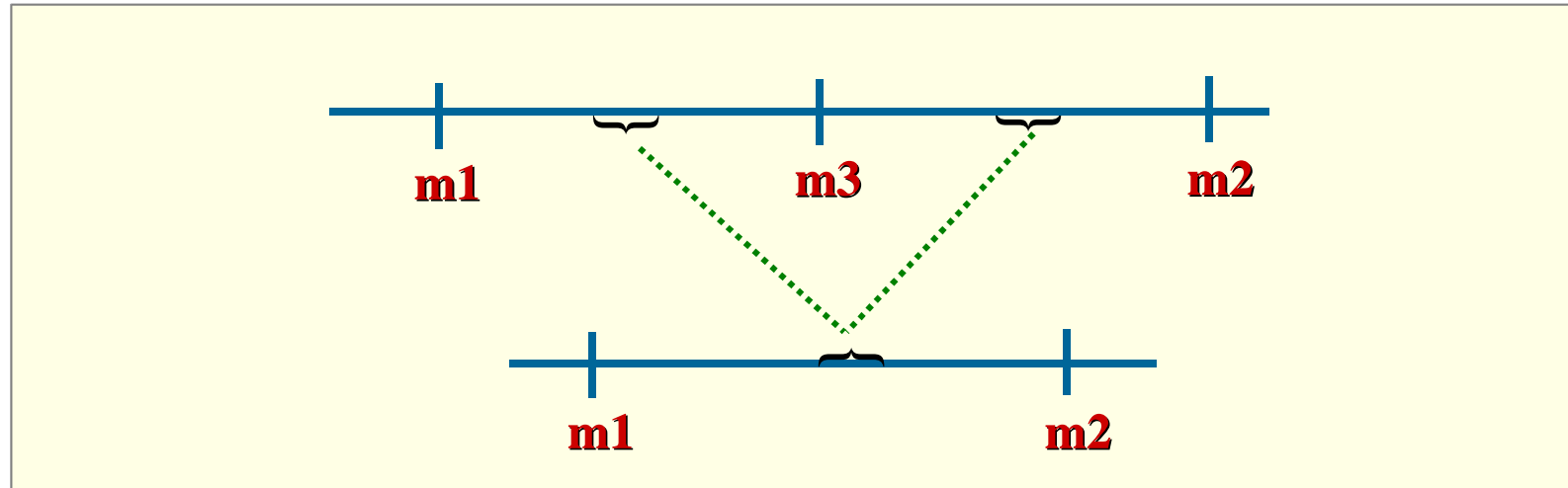
**G** --> **A**



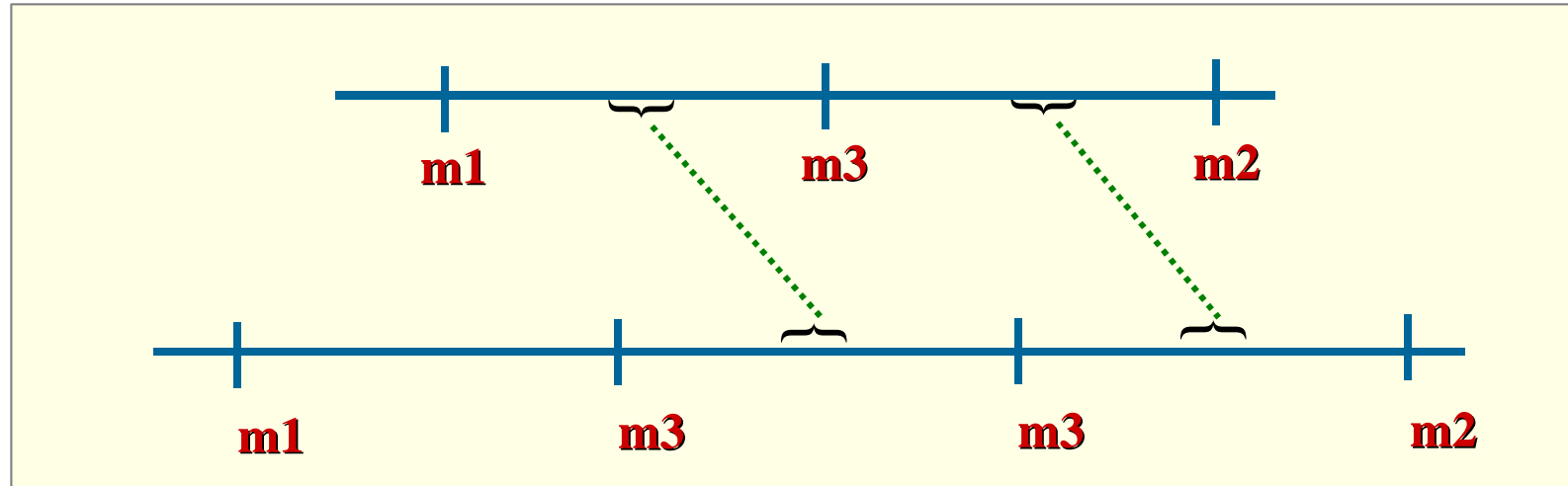
# Процессы генерации генетической изменчивости: (I) делеции и (II) дупликации



(I)

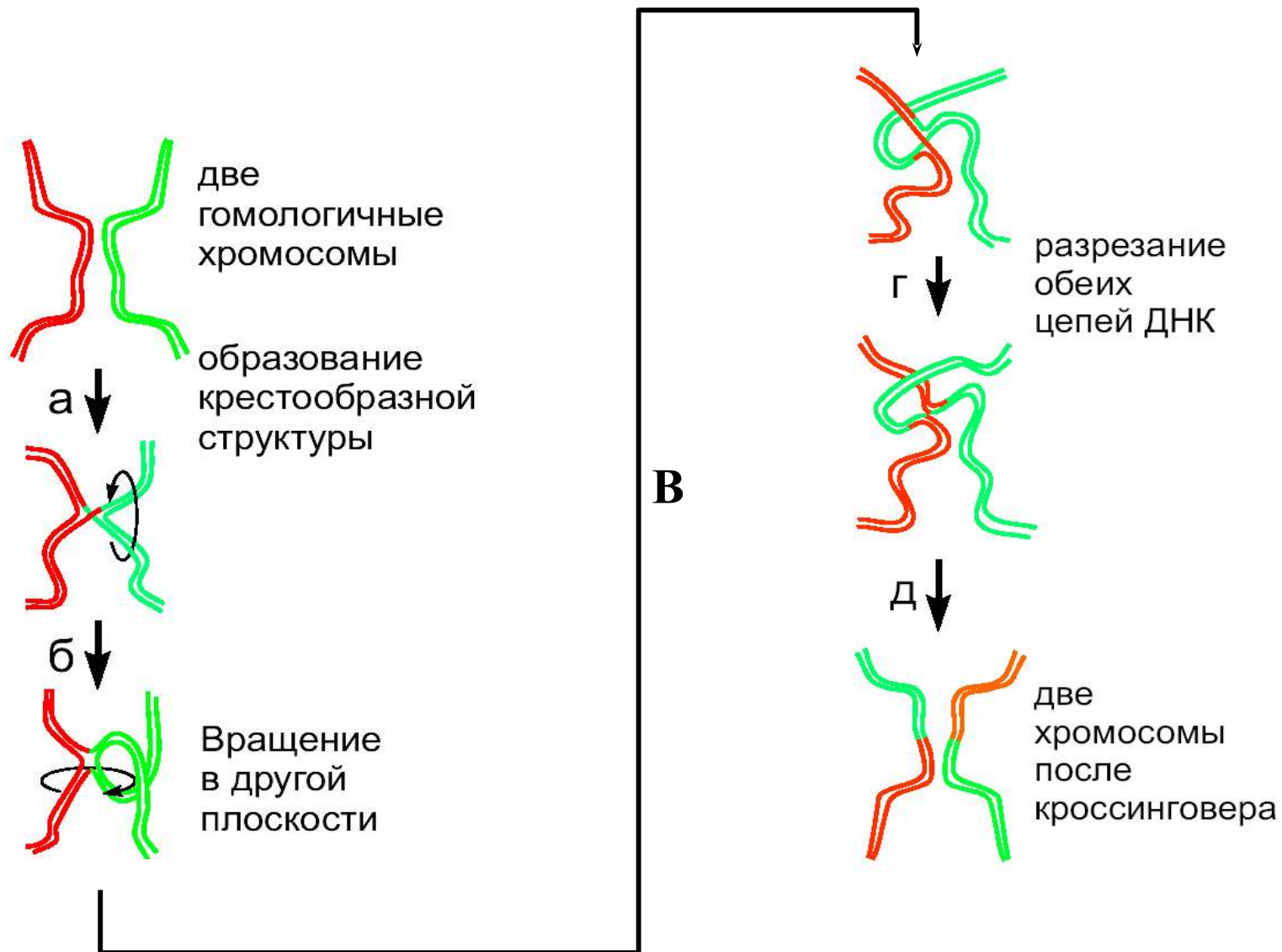


(II)



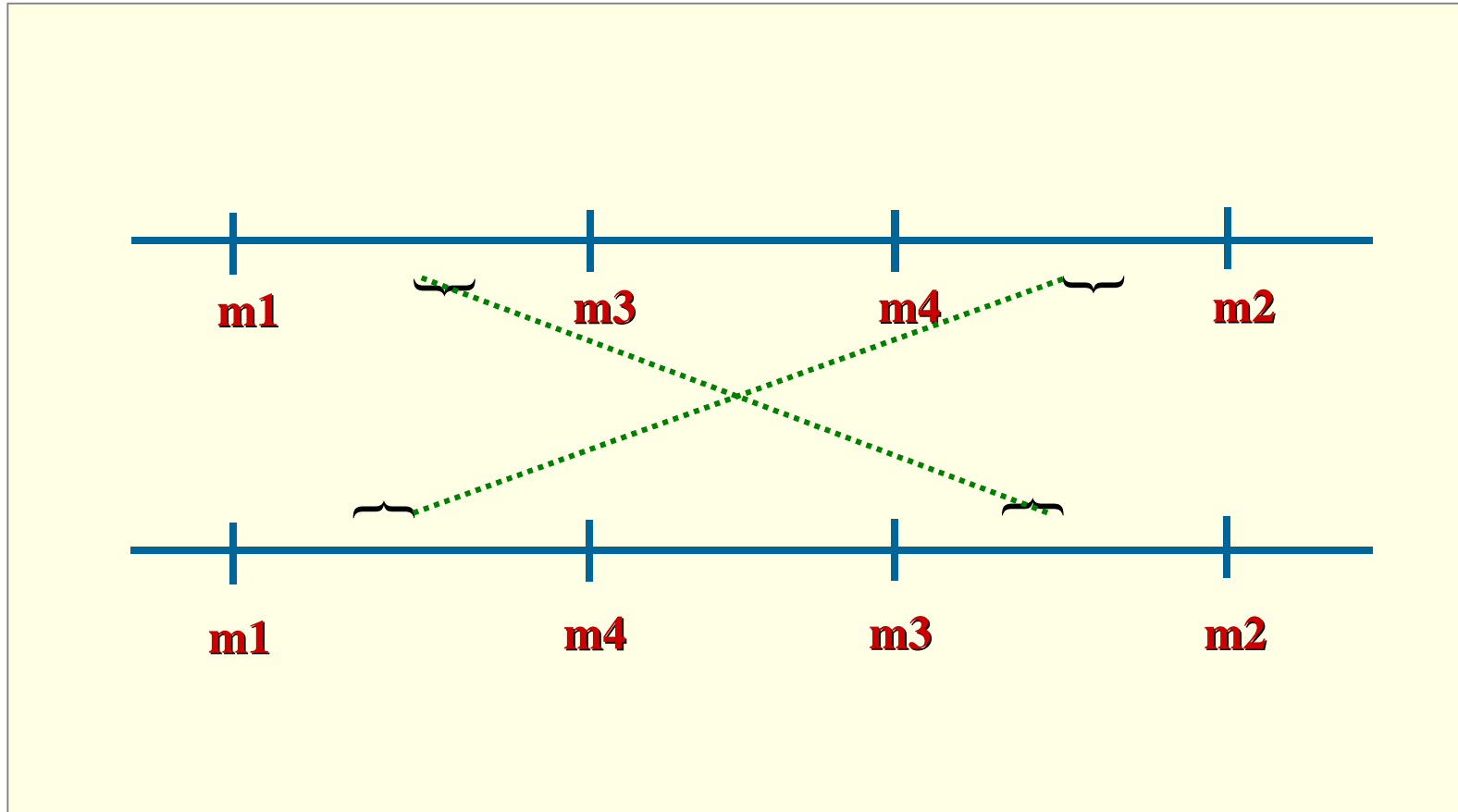


# Процессы генерации генетической изменчивости: гомологичная рекомбинация ДНК





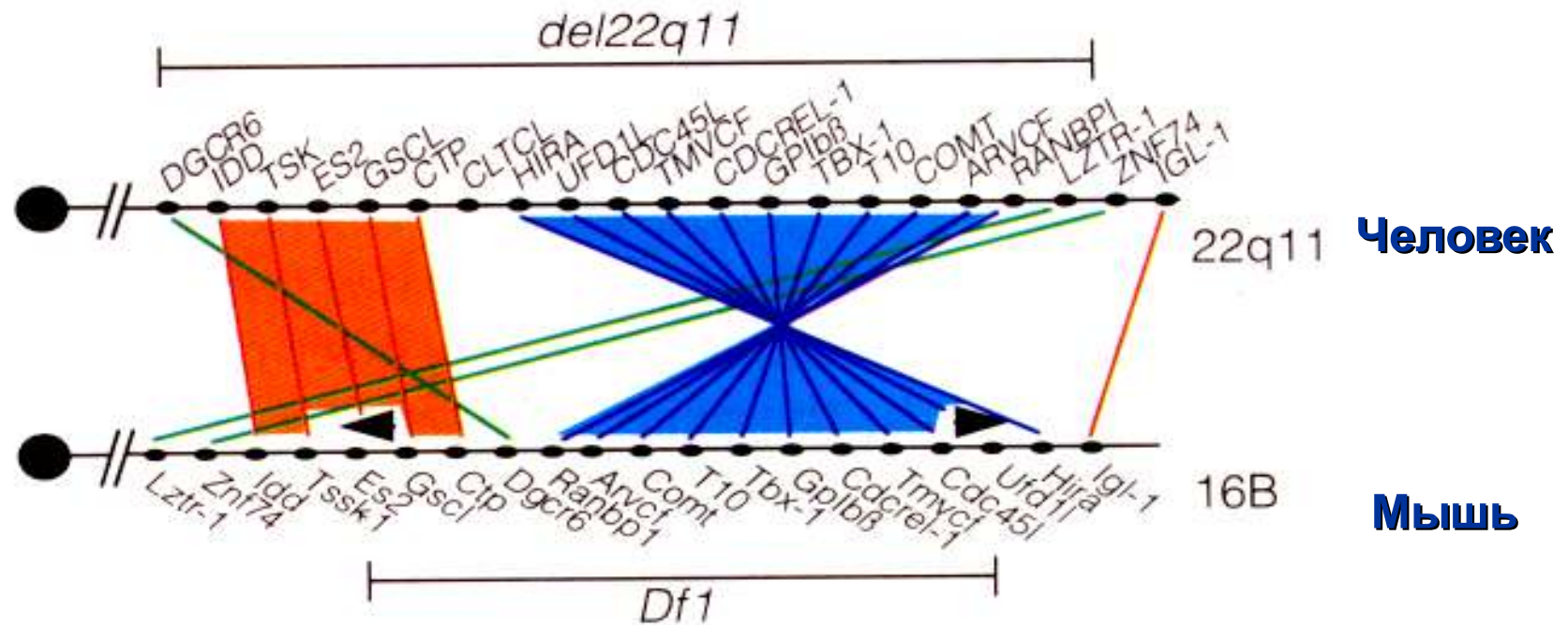
# Процессы генерации генетической изменчивости: инверсии







# Сравнительный анализ района 22-й хромосомы человека и 16-й хромосомы мыши



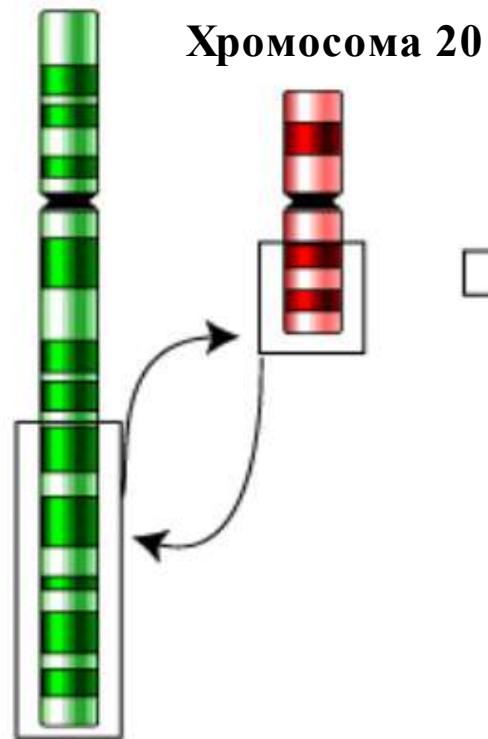
Фрагмент геномной ДНК, содержащий группу генов, контролирующую некоторые процессы развития сердца, находится у мыши (16-я хромосома) и человека (22-я хромосома) в инвертированном положении друг относительно друга.



# Процессы генерации генетической изменчивости: транслокации

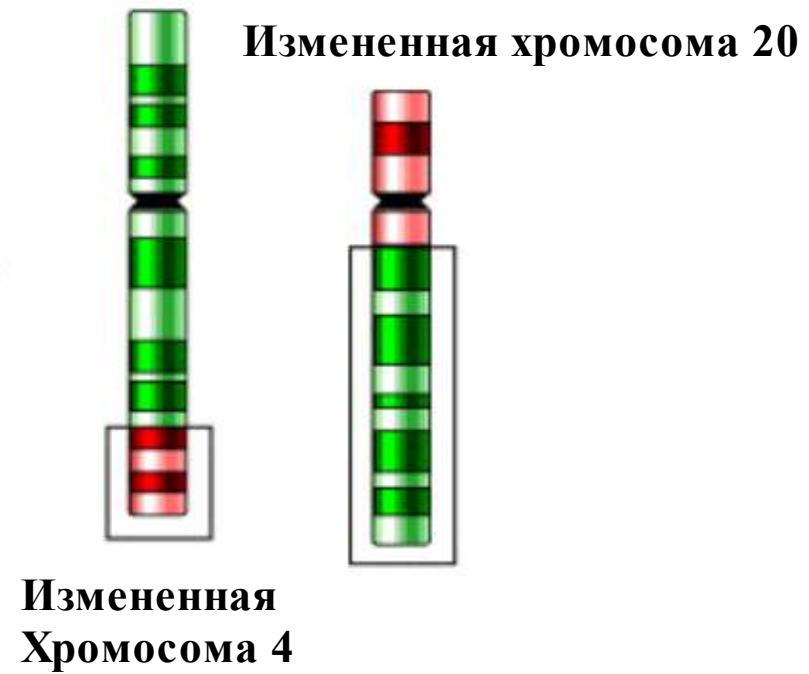


До транслокации



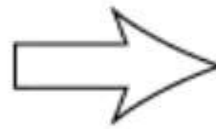
Хромосома 4

После транслокации



Измененная  
Хромосома 4

Измененная хромосома 20





# Процессы генерации генетической изменчивости: транспозиции мобильных генетических элементов

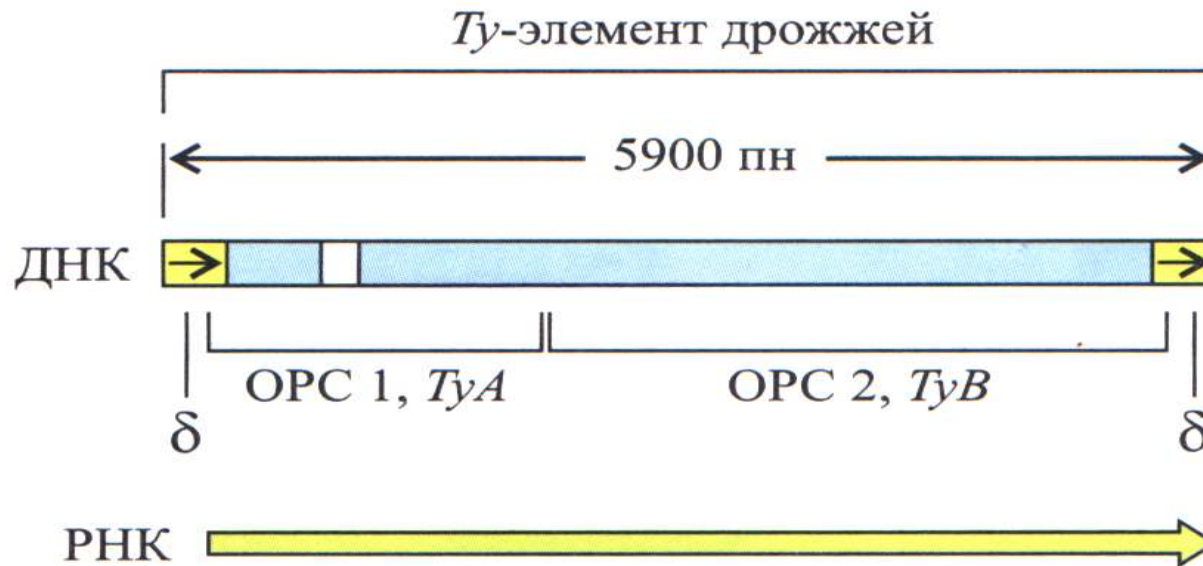


Схема организации Ty-элемента у дрожжей  
[Russell, 1998. P. 671].

ОРС1 и ОРС2 — открытые рамки считывания;  
светлый промежуток в ОРС1 — энхансерный элемент



# ЗАДАЧИ



**Теоретическое исследование  
и компьютерное моделирование  
молекулярных механизмов возникновения  
генетической изменчивости**





# Возникновение мутаций и их фиксация в популяции

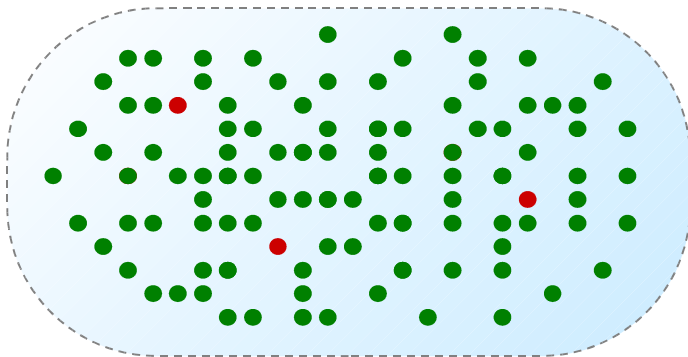


## МЕХАНИЗМЫ ФИКСАЦИИ:

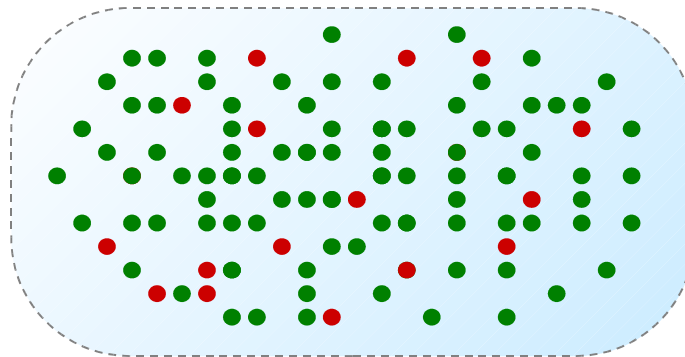
**Нейтральный** – фиксация мутаций, не повышающих приспособленность особей;  
Происходит в результате стохастического дрейфа;

**Адаптивный** – фиксация в результате того, что особи, несущие мутацию, имеют повышенную приспособленность.

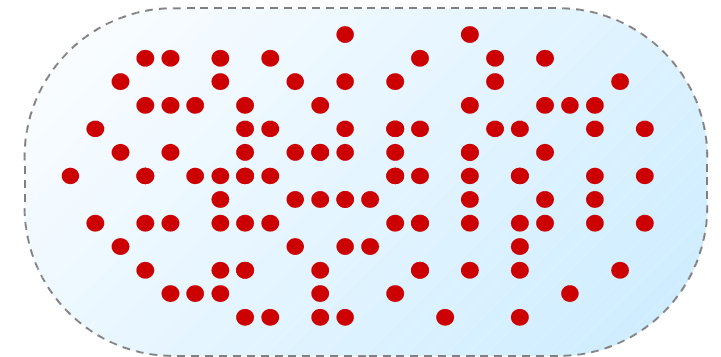
3%



30%



100%





# Элиминация возникших мутаций из популяции

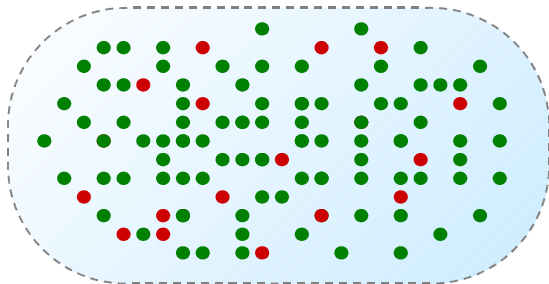


## МЕХАНИЗМЫ ЭЛИМИНАЦИИ:

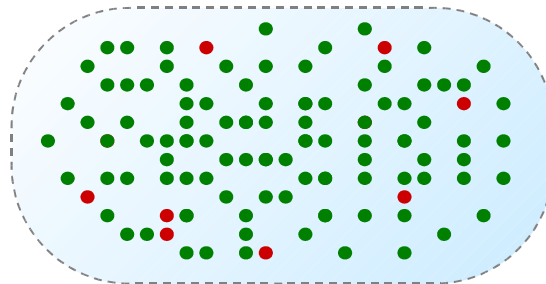
**Нейтральный** – потеря мутации, не повышающей приспособленность особей; происходит в результате стохастического дрейфа;

**Негативный отбор:** элиминация в результате того, что особи, несущие мутацию, имеют сниженную приспособленность.

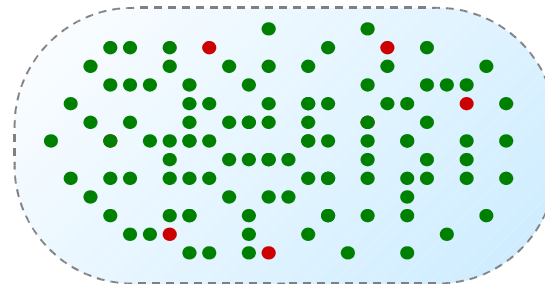
30%



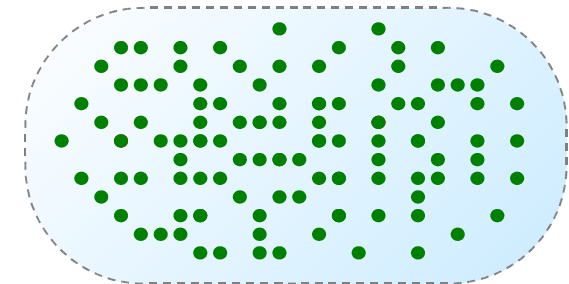
20%



5%



0%





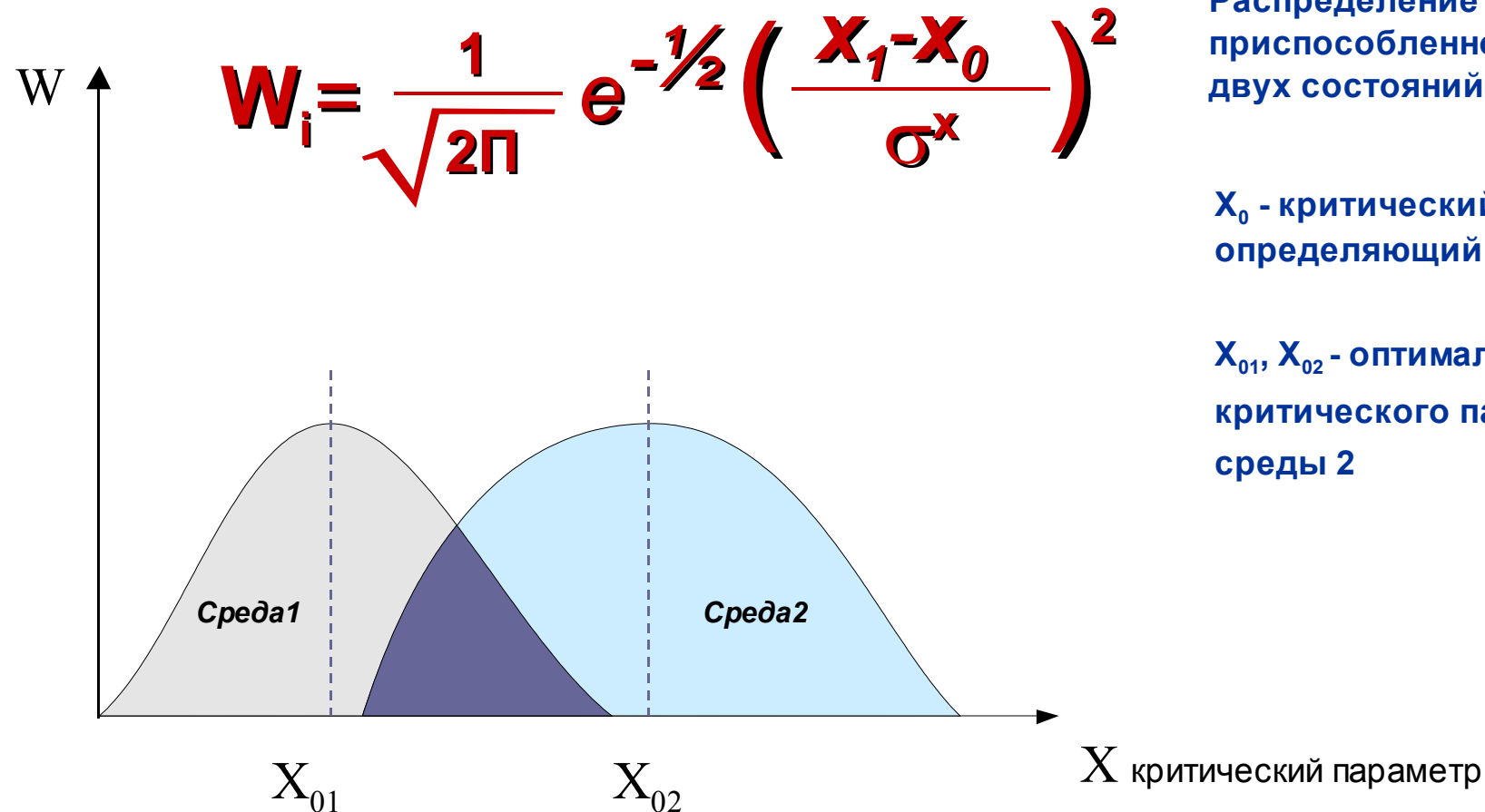
## Теоретическое исследование и компьютерное моделирование процессов микроэволюции: изменения частот аллелей в популяции



# Стратегии невырождения популяций в изменяющихся условиях внешней среды



**Пассивное ожидание: в популяции имеется резерв генетической изменчивости, обеспечивающей ее выживание в новых условиях среды.**



Распределение особей по приспособленности  $W_i$  для двух состояний внешней среды.

$X_0$  - критический параметр организма, определяющий его приспособленность

$X_{01}$ ,  $X_{02}$  - оптимальные значения критического параметра для среды 1 и среды 2

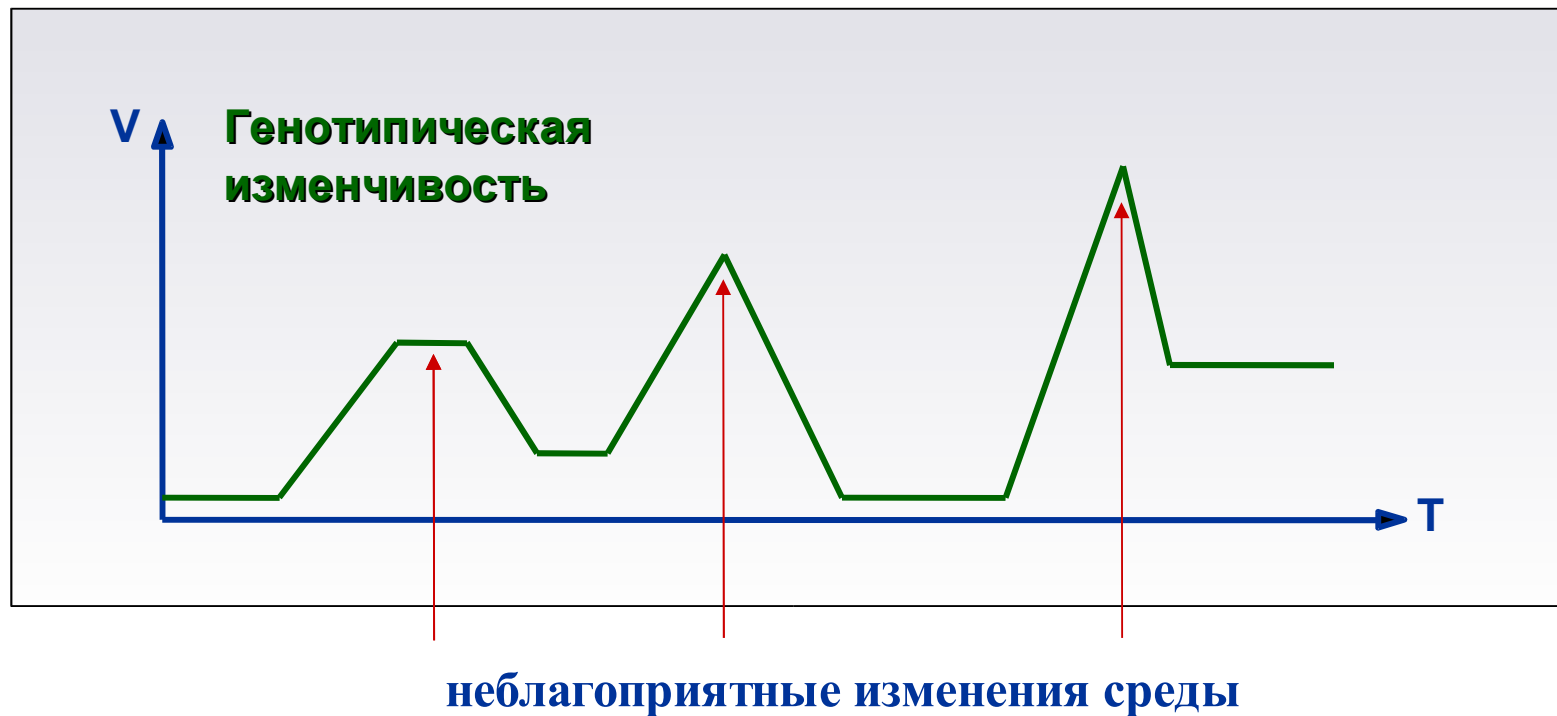


# Стратегии невырождения популяций в изменяющихся условиях внешней среды



## АКТИВНОЕ РЕАГИРОВАНИЕ:

повышение уровня генотипической изменчивости в популяции при действии неблагоприятных факторов внешней среды







# Невырождение популяций в изменяющихся условиях внешней среды. прокариоты.



## Стратегия активного реагирования на основе гена “эволюции” HSP70





# Граница мутационной катастрофы ошибок (эйген, 1973):

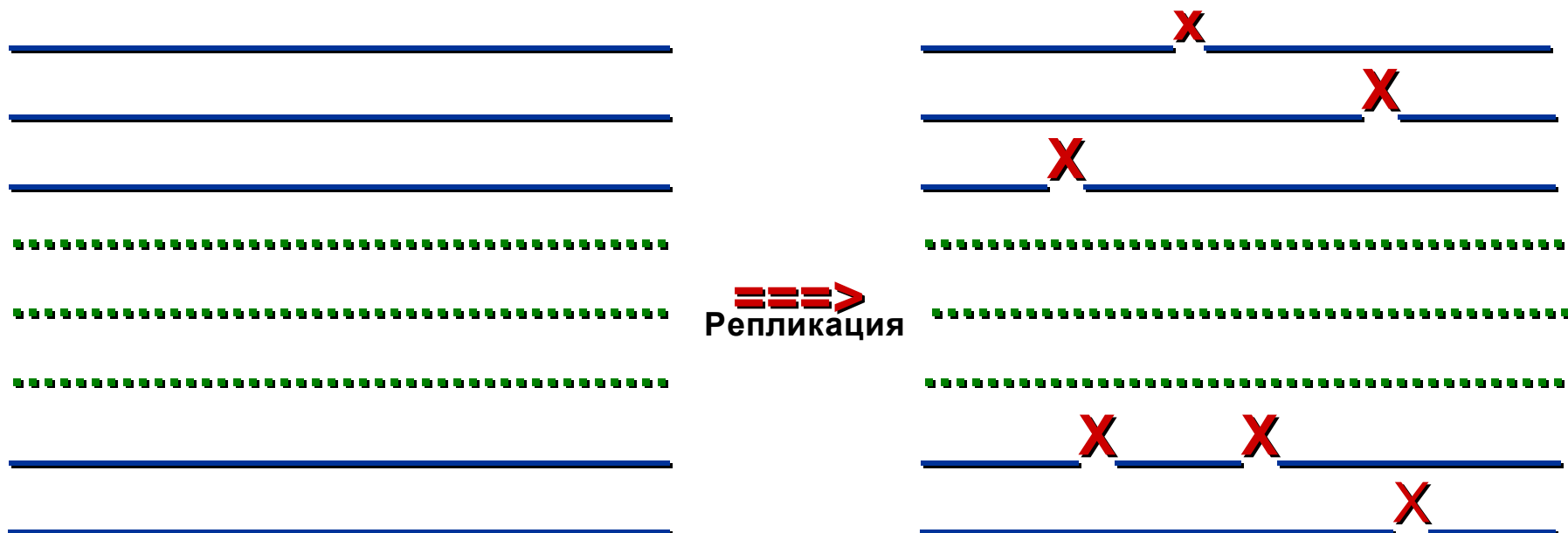


верхний предел темпов мутационной изменчивости, совместимый с самовоспроизведением популяции.

Граница мутационной катастрофы ошибок достигается при таких темпах мутационного процесса  $V$  (замен на позицию генома на цикл репликации), которые обеспечивают при репликации возникновение как минимум одной летальной мутации на геном.

Связь предельного размера  $L$  гаплоидного генома с максимально допустимой скоростью его мутирования:

$$L < 1/V$$



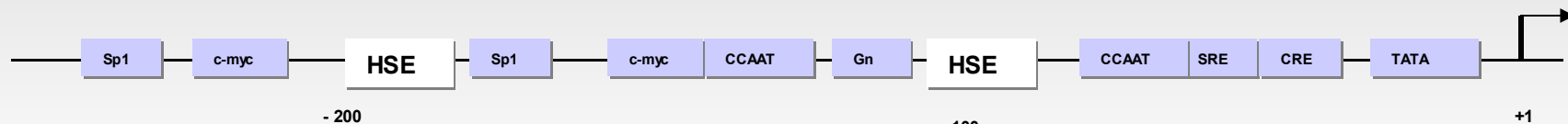


# Невырождение популяций в изменяющихся условиях внешней среды. беспозвоночные.



## СТРАТЕГИЯ АКТИВНОГО РЕАГИРОВАНИЯ НА ОСНОВЕ ГЕННОЙ СЕТИ ТЕПЛОВОГО ШОКА

КРИТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ: тепловой шок, аналоги аминокислот, кислород, ингибиторы, тяжелые металлы, нарушения клеточного цикла, нарушения развития и дифференцировки, вирусные и бактериальные инфекции, нарушения энергетического метаболизма



5'-регуляторный район гена hsp70 высших эукариот

Активация транскрипции

Повышение частоты транспозиции МГЭ

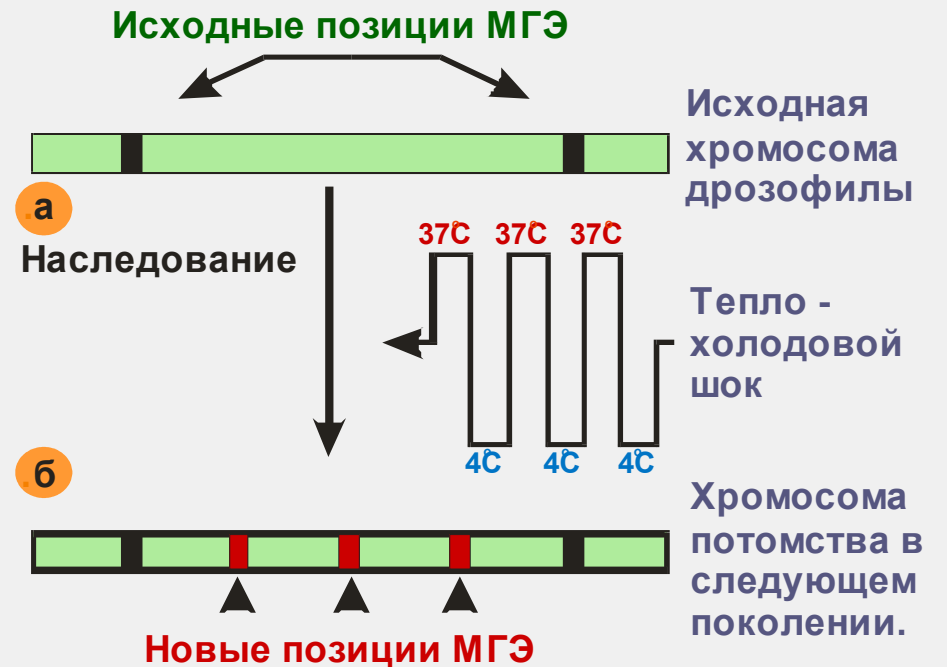


# Повышение частоты транспозиции МГЭ у дрозофилы под действием тепло-холодового шока



Распределение сайтов встраивания МГЭ по сегментам цитологической карты дрозофилы

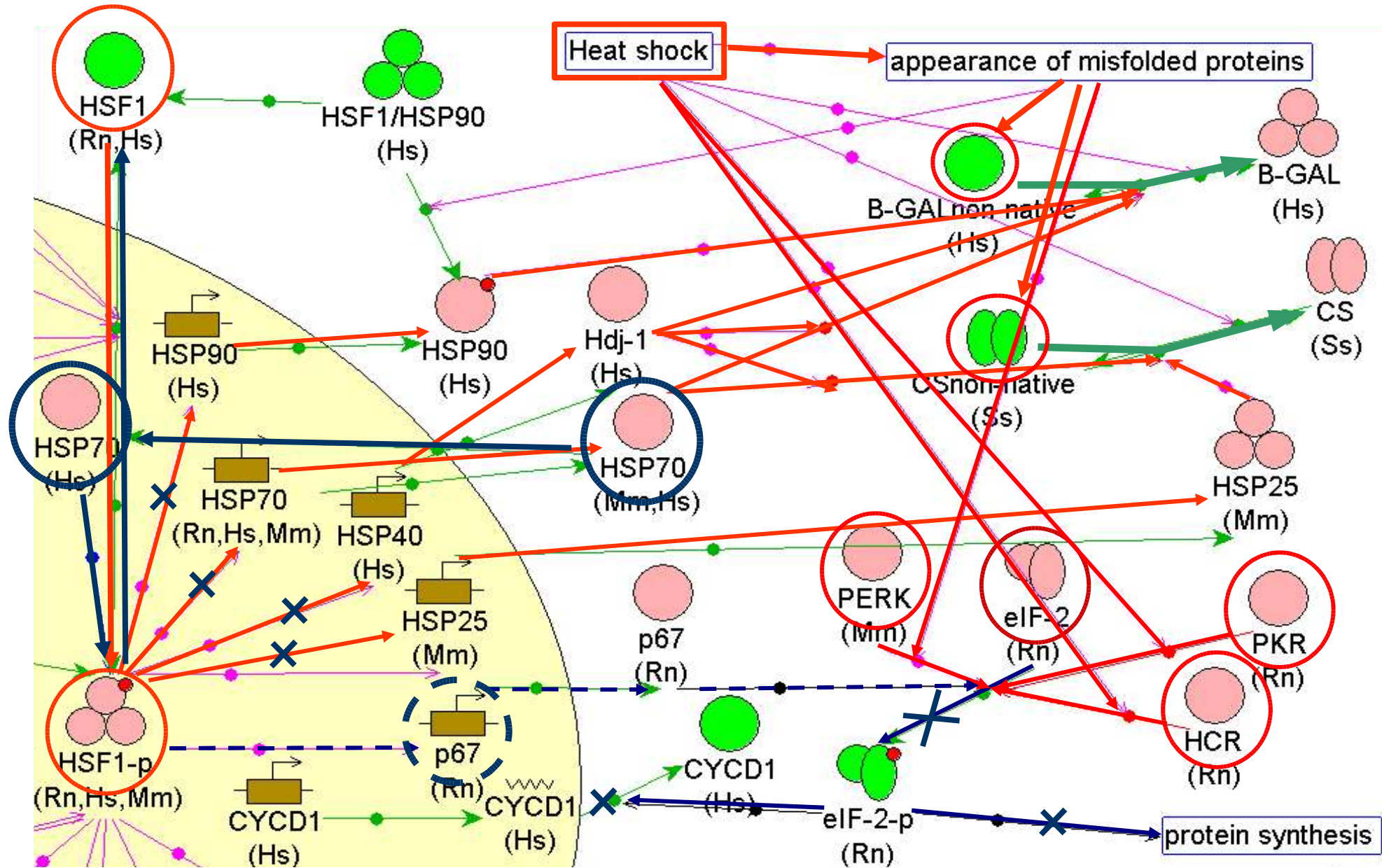
## Схема индукции транспозиций МГЭ 412 тепло-холодовым шоком



Л.А. Васильева, В.А. Ратнер, ИЦиГ СО РАН



# Генная сеть ответа на тепловой шок: интерференция с генной сетью апоптоза и генной сетью клеточного цикла







## **Эволюционное невырождение популяций в изменяющихся условиях внешней среды: стратегия прогрессивной эволюции**

**Согласно И.И. ШМАЛЬГАУЗЕНУ, прогрессивная эволюция направлена на автономизацию воспроизведения и жизнедеятельности организмов от повреждающего влияния внешней среды (повышение надежности процессов передачи и реализации генетической информации, гомеостатирование физиологических параметров, теплокровность, длительный пренатальный онтогенез, и т.д. )**



# ЗАДАЧИ



**Теоретическое исследование и компьютерное  
моделирование стратегий эволюционного  
невыврождения популяций в изменяющихся  
условиях внешней среды**