



Феноменология эволюции генных сетей онтогенеза многоклеточных организмов

Константин Владимирович Гунбин, асп. ЛТГ ИЦиГ



“Парадокс самообращения” фон Неймана

Для того чтобы воспроизвести себя система должна знать о собственном устройстве, но для того чтобы это узнать система должна себя воспроизвести.



В структуре не должно содержаться информации о том как она устроена.

Если изменчив не только сам фенотип, но и способ его воспроизведения, то границу отбора по приспособленности и точностью воспроизведения можно провести лишь условно.



Разнообразие графов гипотетических генных сетей стремительно растет при увеличении количества генетических элементов

Количество генетических элементов в генной сети	Количество различных графов
5	9 390
6	1 531 336
7	880 492 496
8	1 792 477 159 408



Каскадное нарастание морфологической сложности в ходе эволюции многоклеточных организмов

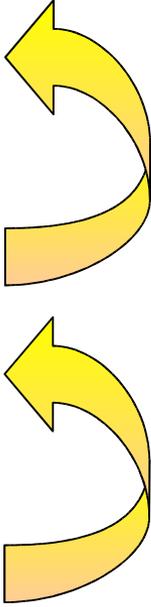


Все особенности (морфологические, физиологические) структур многоклеточного организма определяются набором специфических типов клеток, их количеством, активностью.

Принцип минимизации энергетических затрат – рациональность морфологического и физиологического устройства.

Обратная сторона – сложность управления, концепция мегагенама.

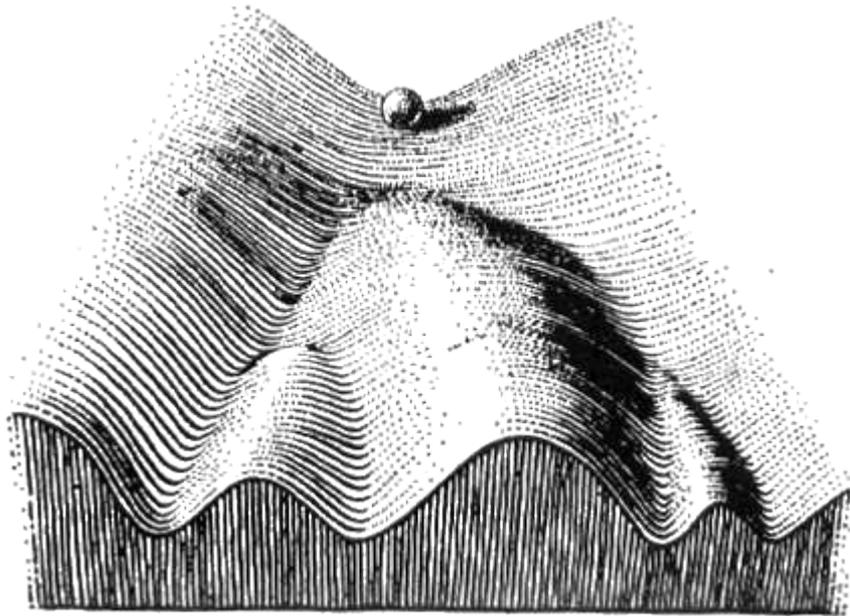
Чем больше различных групп функции закодированных в геноме, тем выше вероятность специализации клетки или группы клеток в многоклеточном организме на выполнении определенной функции.





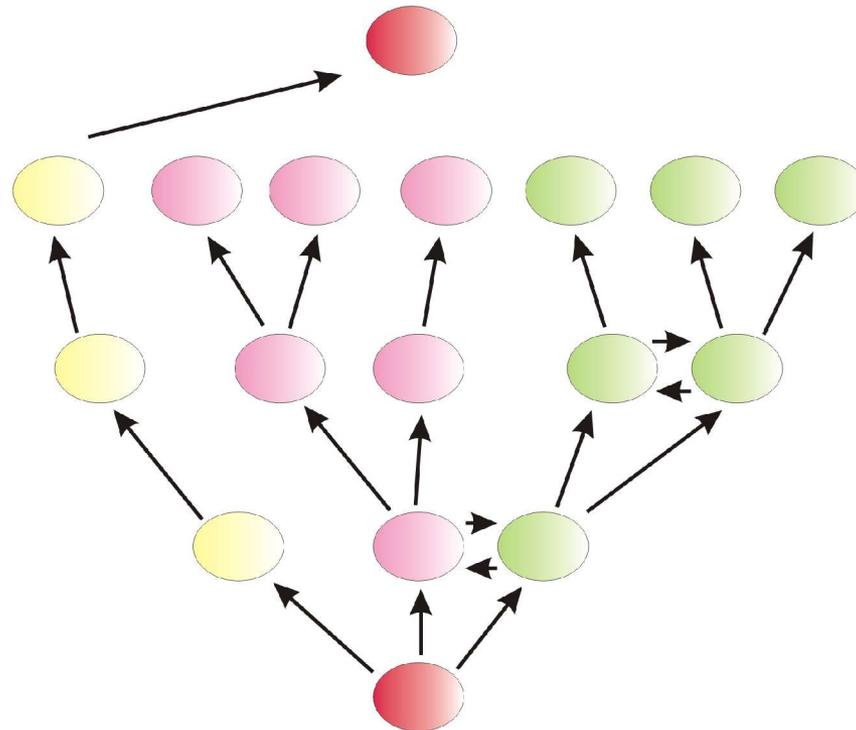
“Канализирование” онтогенеза

- **Морфология, физиология, биохимия, генетика организма обязательно ограничивает (канализирует) диапазон мутационных изменений не разрушающих функциональной целостности организма, т.е. совместимых с жизнедеятельностью.**
- **Развитие организма канализировано если продукт развития адаптивен в конкретных условиях среды и наоборот - процесс развития дестабилизирован если продукт развития неадаптивен.**



**Эпигенетический ландшафт.
Шарик обозначает ход
дифференцировки клеток.
Долины – различные состояния
дифференцировки в которые
клетка может попасть.**

Вероятность фиксации мутации и принципиальная схема онтогенеза



Чем больше взаимосвязей в развитии отдельной морфологической структуры с иными структурами тем меньше вероятность фиксации мутации затрагивающей развитие этой структуры.

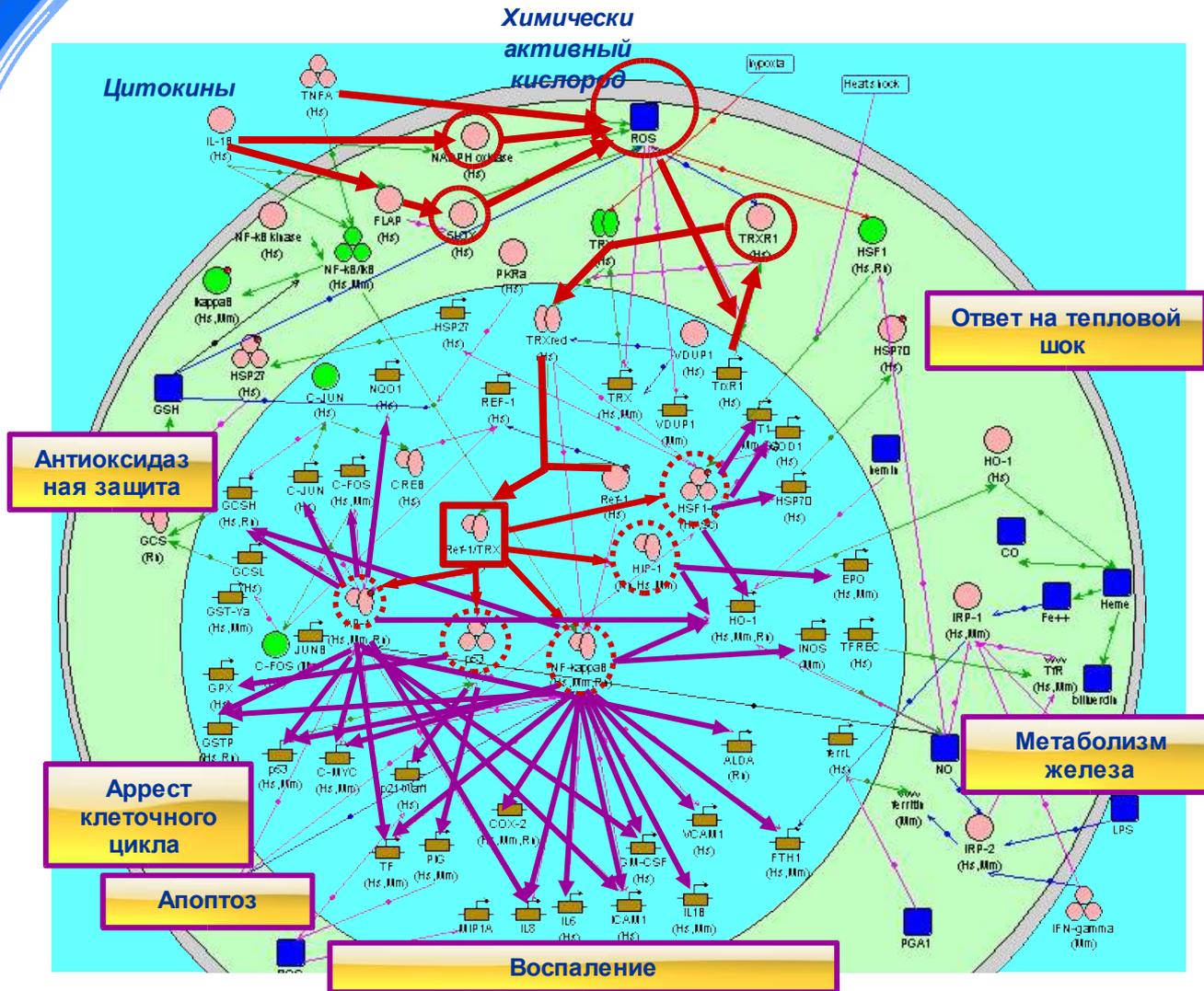


Характеристики, связанные с морфофизиологическим прогрессом

Рост:

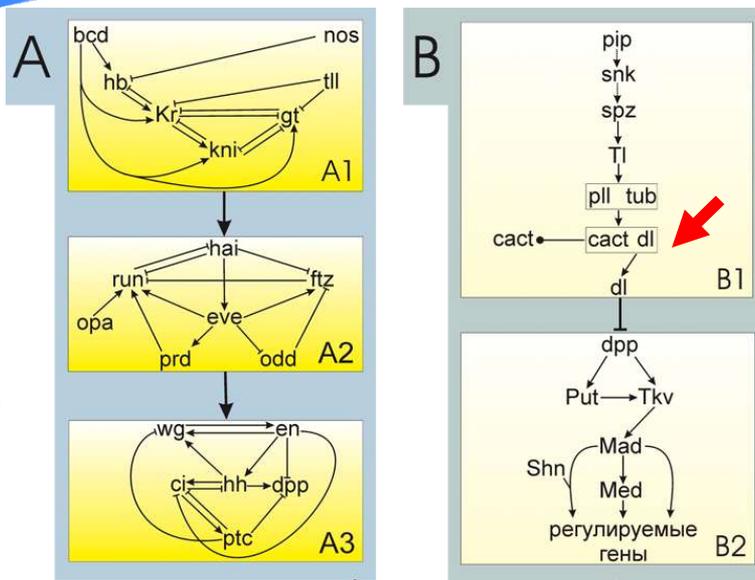
- **Количества элементов системы;**
- **Количества связей между ними;**
- **Числа уровней иерархии;**
- **Количества элементов и связей, работающих в единицу времени и/или в единице объема;**
- **Разнообразия режимов поведения.**

Генные сети – интеграторы

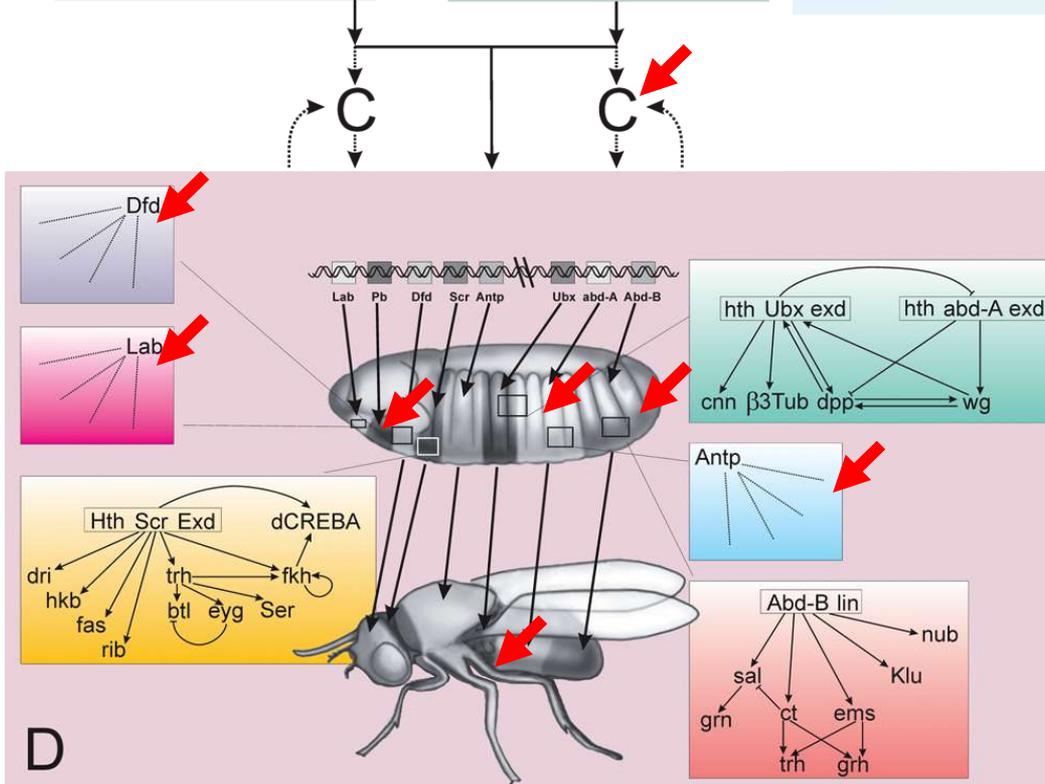


В зависимости от функционального состояния организма одна и та же генная сеть обеспечивает комбинаторную активацию различных каскадов генных сетей.

Общая схема генной сети эмбриогенеза *Drosophila melanogaster*



Ген	Роль гена в индивидуальном развитии
<i>dl</i>	определение дорзовентральной оси тела, развитие эктодермы, миграция клеток зародышевого пути, развитие эмбрионального сердца, развитие мезодермы, развитие центральной нервной системы
<i>Kr</i>	ранний эмбриогенез, развитие Мальпигиевых трубок, развитие эмбриональной мышечной системы, развитие центральной нервной системы, развитие амниосерозы, развитие глаза
<i>sgg</i>	детерминация сегментной полярности, морфогенез щетинок, развитие сердца, морфогенез крыла



A - подсеть установления антерио-постериорной оси тела и ее спецификации.

B - подсеть установления и спецификации дорсо-вентральной оси.

C - группа подсетей, контролирующей миграцию клеток.

D - группа подсетей морфофункциональной спецификации сегментов тела.

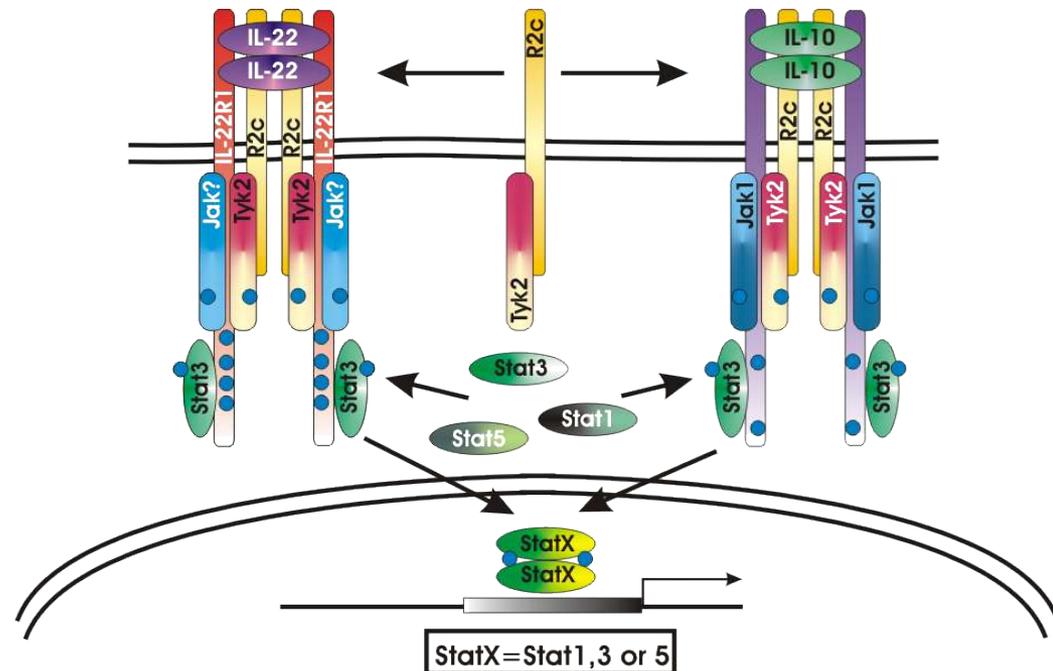
Пунктирными стрелками обозначены влияния, опосредованные промежуточными факторами.

Пунктиром без стрелки обозначены влияния Нох-генов на генные сети локальных

процессов дифференцировки и морфогенеза.

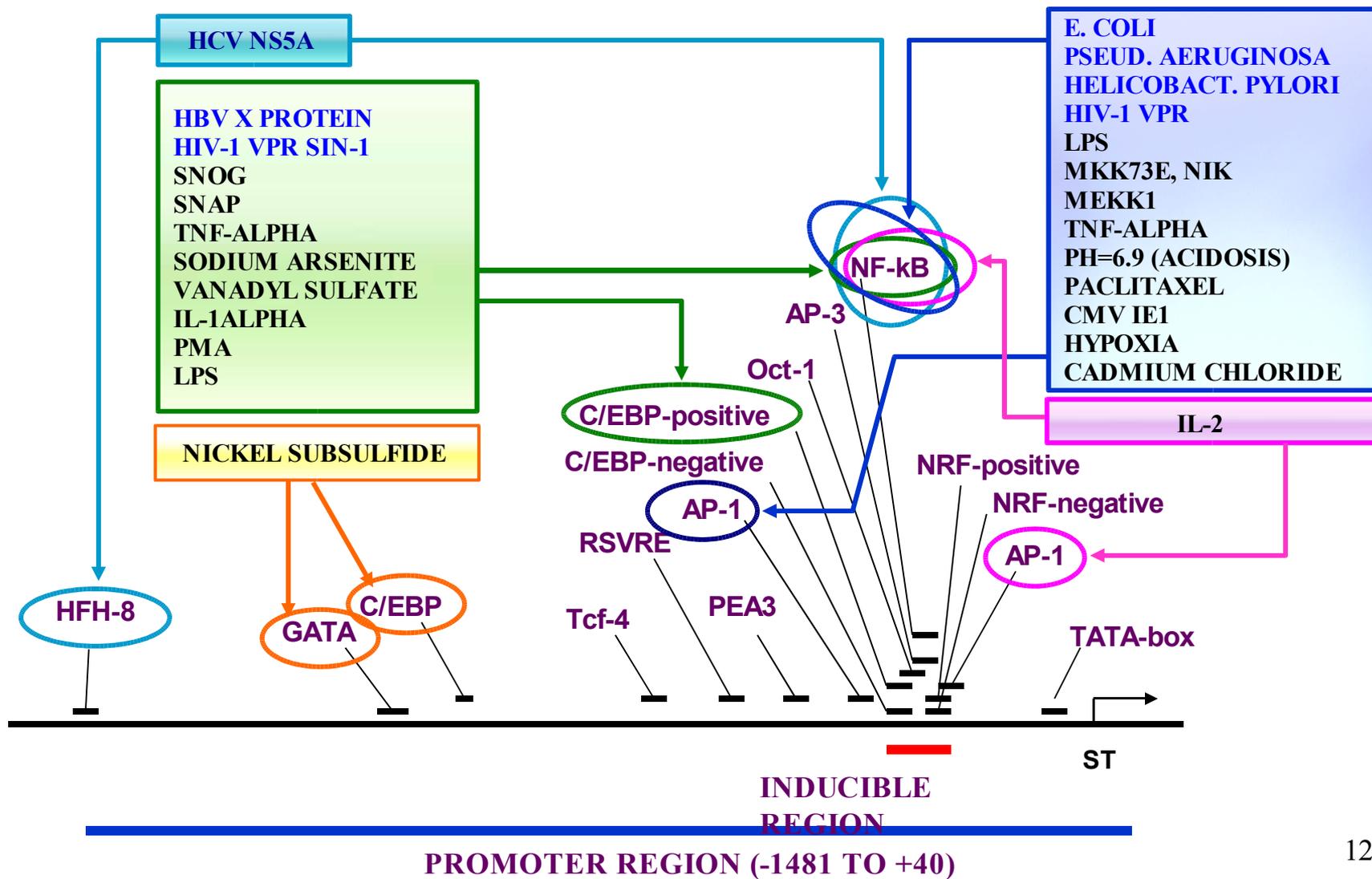
Комбинаторика мембранных рецепторов и лигандов

Сигнальные молекулы	Виды организмов			
	H. sapiens	D. melanogaster	C. elegans	S. cerevisiae
Лиганды				
RTK	48	3	4	0
TGF-	29	6	4	0
Wnt	18	7	5	0
Notch	3	2	2	0
STAT	7	1	1	0
Рецепторы				
RTK	25	6	1	0
Wnt	12	6	5	0
NHR	59	25	270	1



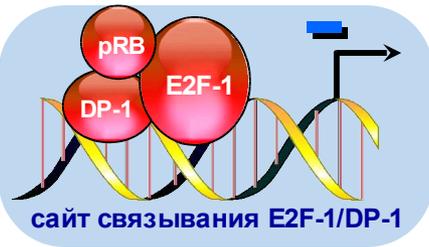
Комбинаторное кодирование паттернов экспрессии генов

Индукция экспрессии гена гена IL-8 через пути передачи сигналов, ведущие к парам сайтов связывания транскрипционных факторов

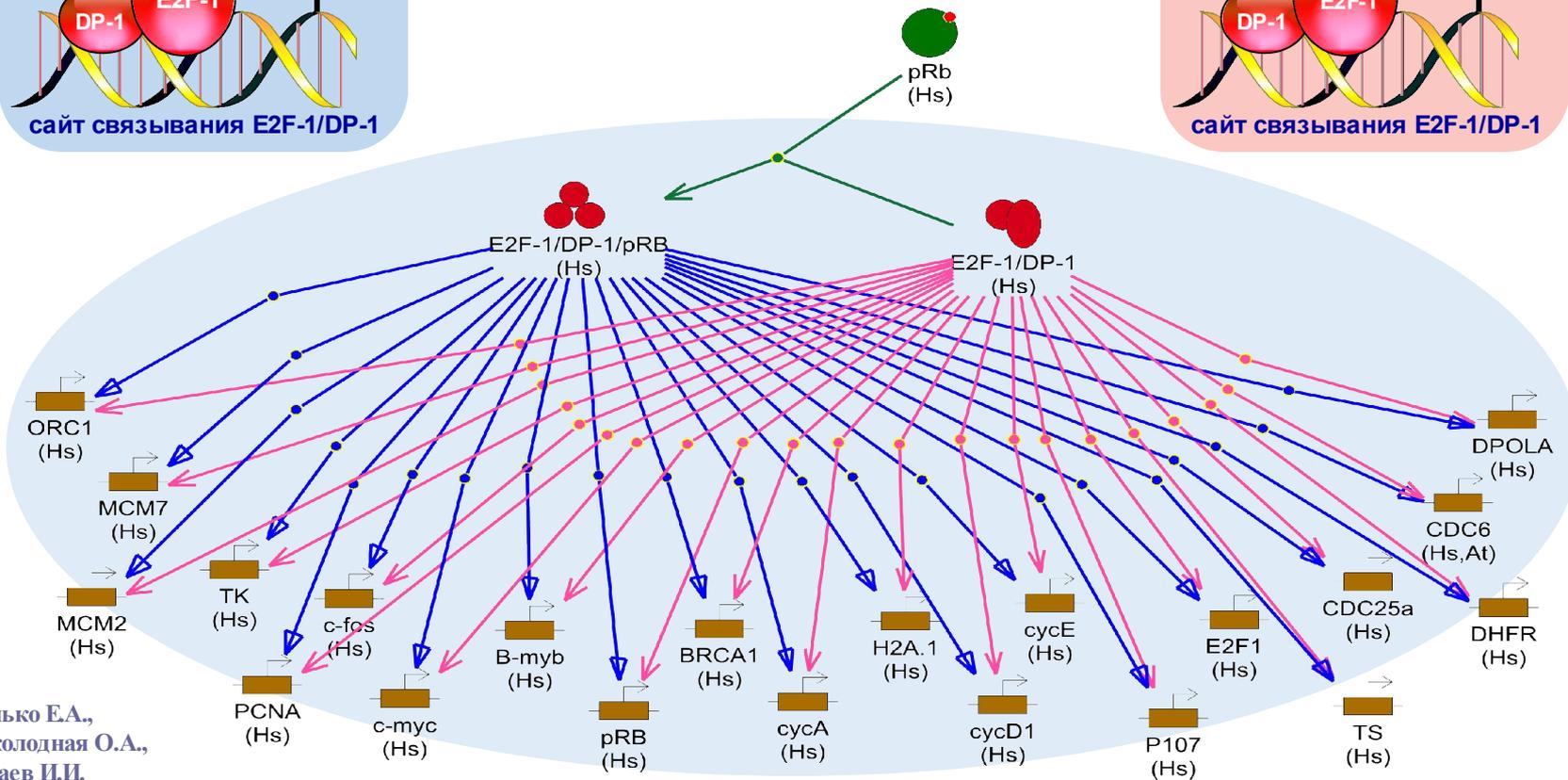
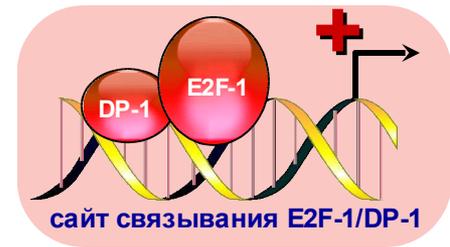


Кассеты регуляции экспрессии генов

Подавление транскрипции

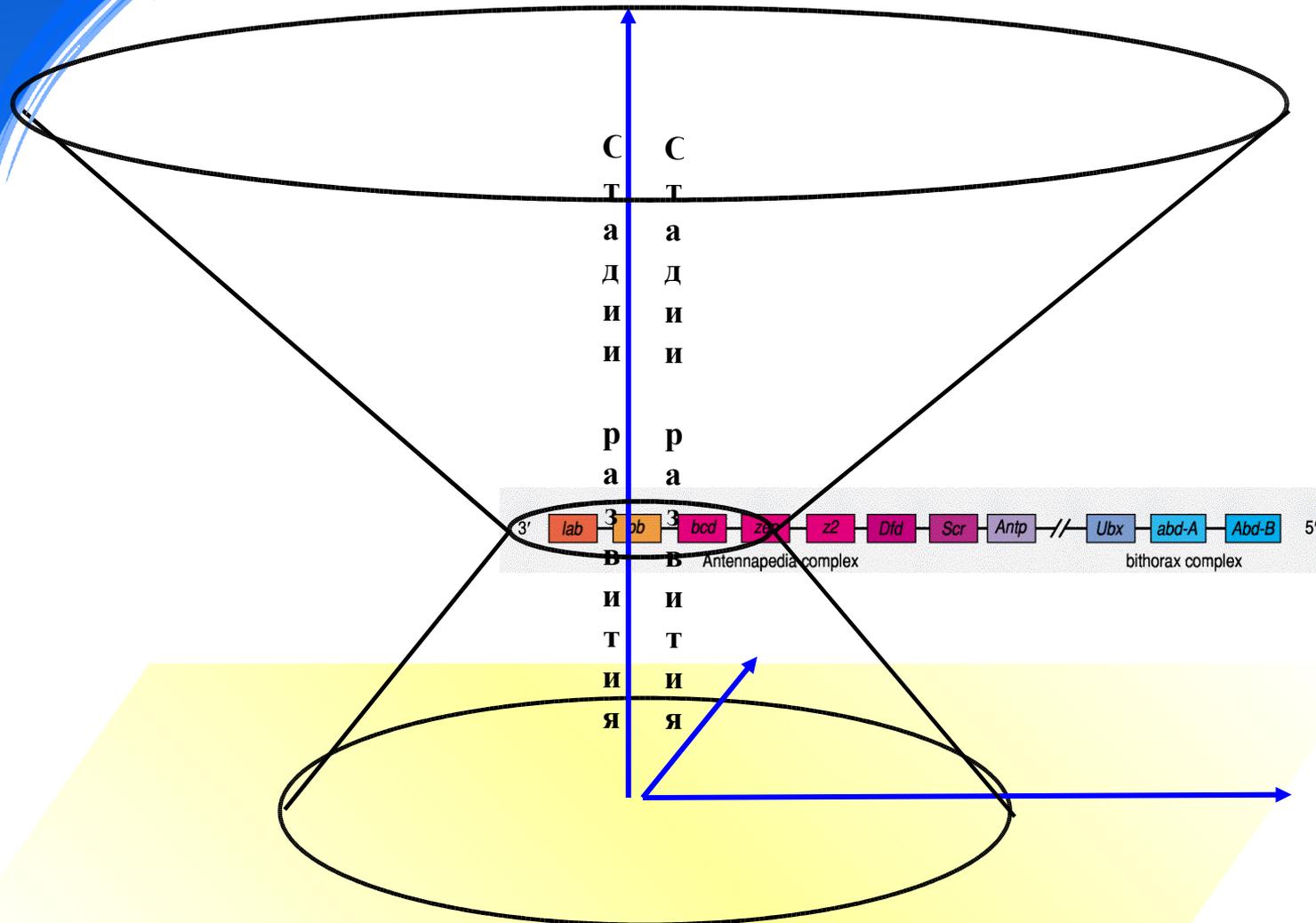


Усиление транскрипции





Различия стадий развития многоклеточных организмов напоминают фигуру песочных часов: наиболее консервативными оказываются средние стадии эмбриогенеза



Пространство различий (биохимические, морфологические ...)

Нох-гены

В – предок билатерий;

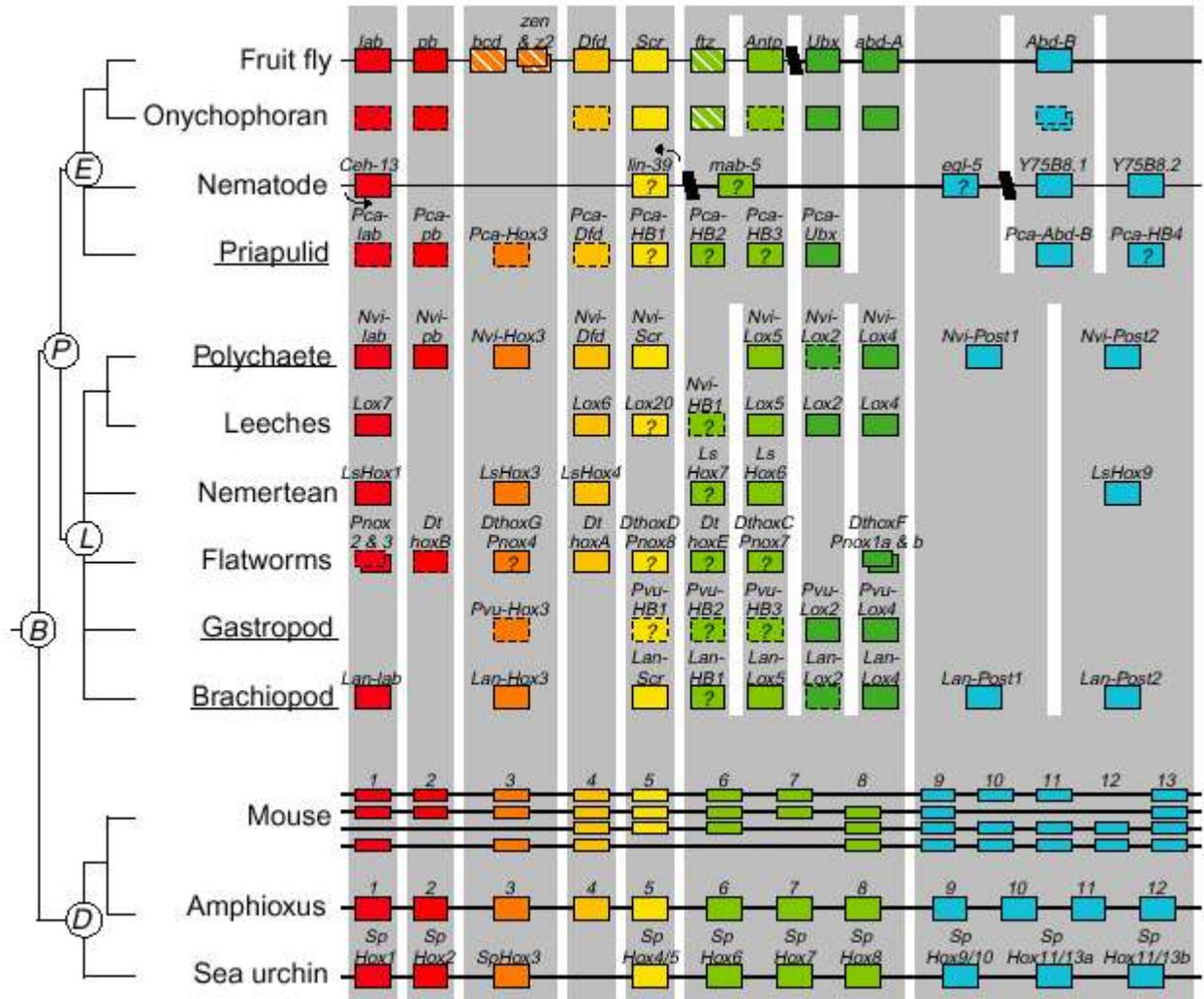
D – предок вторичноротых;

E - ветвь Ecdysozoa;

L - ветвь Lophotrochozoa;

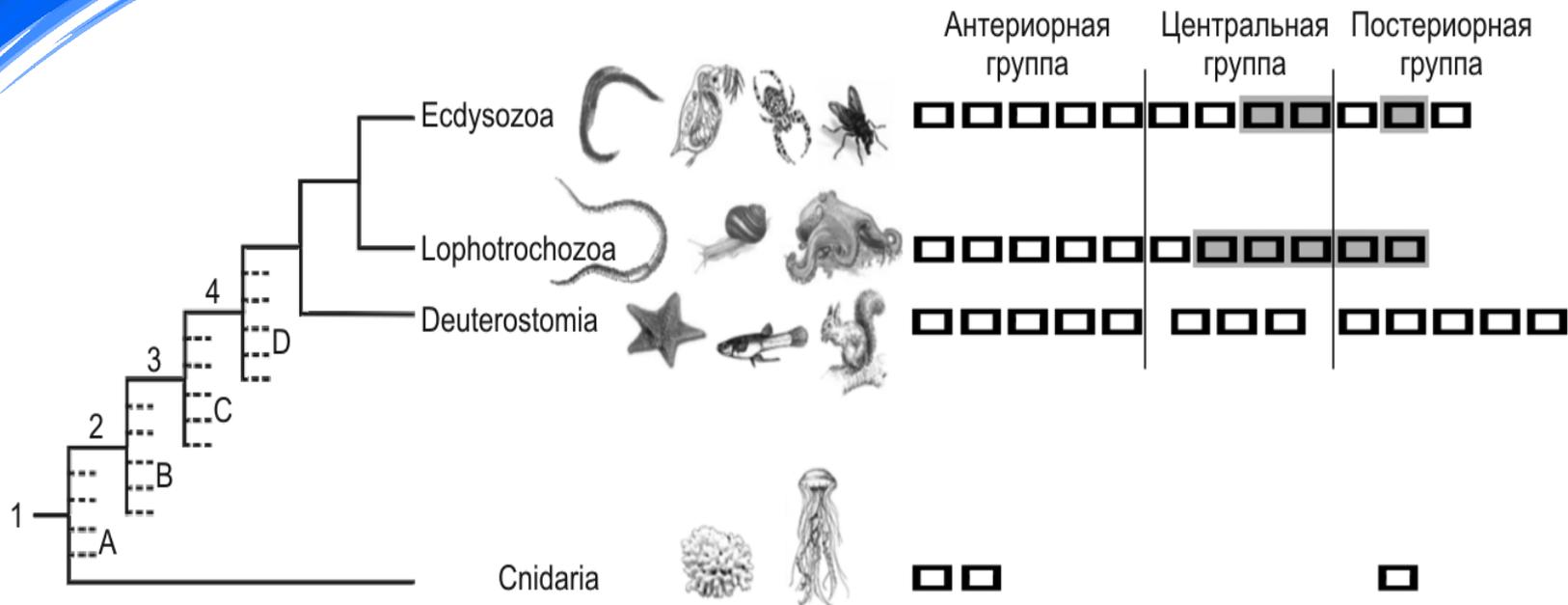
P – предок первичноротых.

Вертикальные белые линии ограничивают ортологичные группы генов (проблематичная ортология обозначена знаками вопроса).





Генетическая основа эволюции механизмов развития высших животных



Цифрами обозначены основные ароморфозы, буквами - основные адаптивные радиации, следовавшие за ароморфозами:

1 - возникновение генной сети клеточной дифференцировки;

2 - возникновение генной сети эмбриогенеза с детерминацией бластомеров сразу после оплодотворения (примитивный эмбриогенез);

3 - интеграция генных сетей пролиферации и дифференцировки, появление клеток, способных к дифференциации в ткани после завершения примитивного эмбриогенеза;

4 - появление генных сетей-интеграторов морфогенеза - единого молекулярного механизма специализации таких клеток (например, Нох-гены).

А - радиация молекулярных механизмов клеточной дифференцировки;

В - радиация молекулярных механизмов эмбриогенеза;

С - радиация механизмов взаимодействия генных сетей дифференцировки и регуляции клеточного цикла;

Д - радиация механизмов детерминации структур взрослой формы.

Справа от древа - распределение Нох-генов (прямоугольники) у кишечнополостных и трех основных групп билатерий. Lophotrochozoa и Ecdysozoa имеют 5 и 3 уникальных Нох-гена, соответственно (выделены тенью).

Эволюционные возможности морфодинамических и морфостатических процессов эмбриогенеза

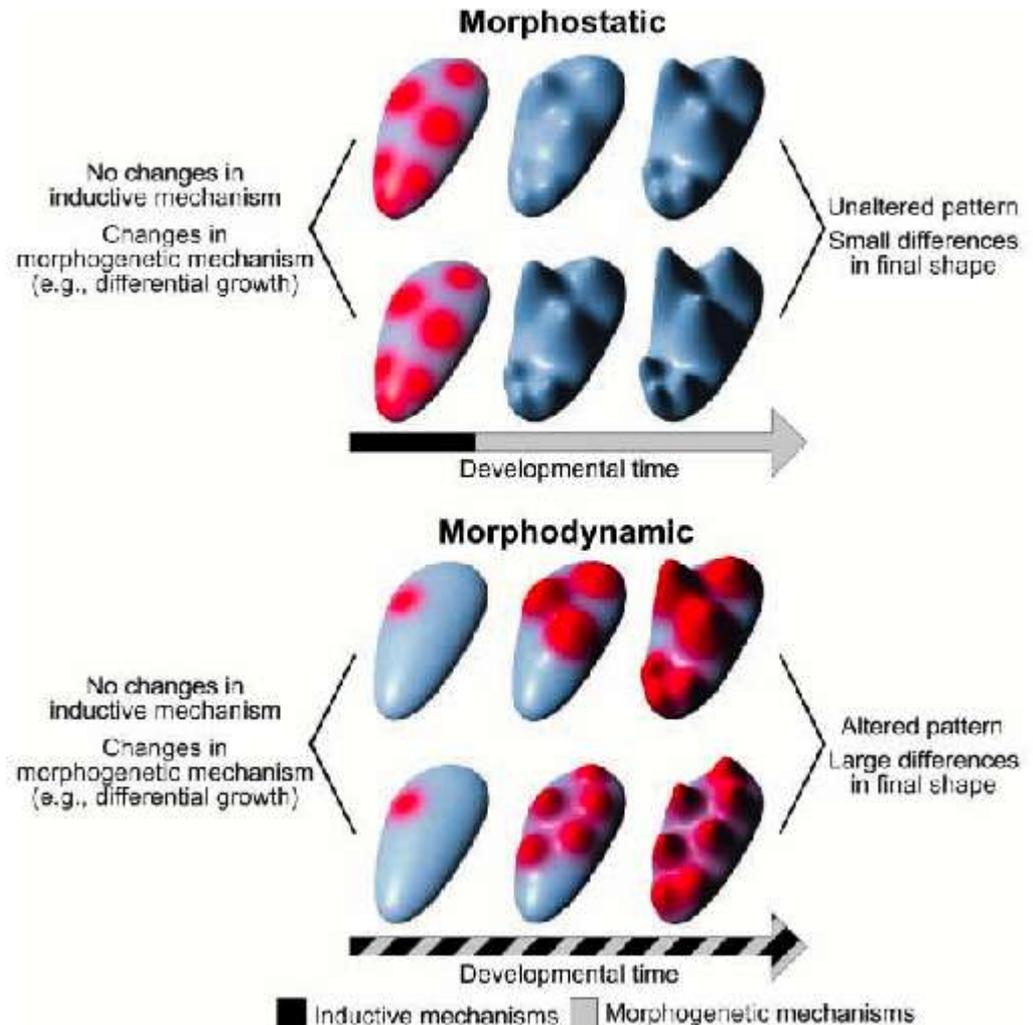
В эмбриональном развитии процессы индукции могут предшествовать процессам морфогенеза.

Напротив, морфодинамические процессы развития образованы сложно переплетающейся сетью процессов эмбриональной индукции и дифференцировки.

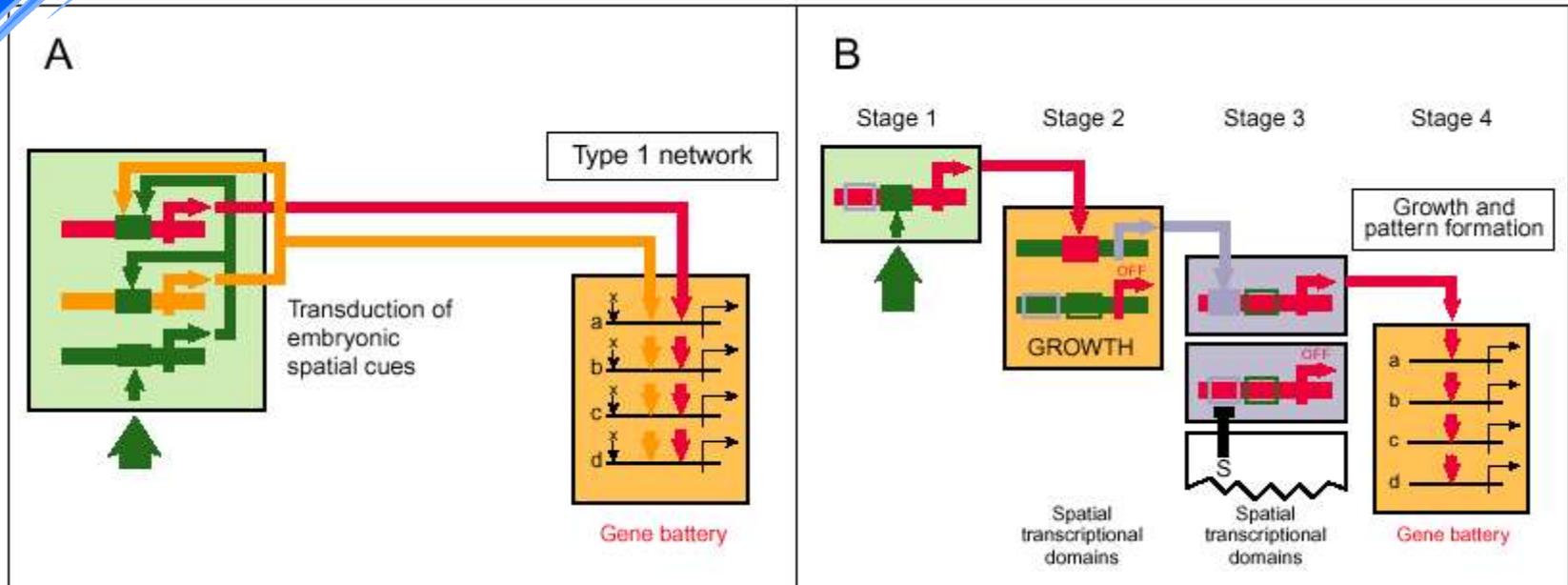
Простое изменение параметров роста ткани при морфостатическом процессе практически не влияет на процессы индукции и формирования паттернов морфогенов.

В морфодинамическом процессе малые изменения параметров роста могут приводить к индукции роста новых территорий и полному изменению паттернов морфогенов (гиперманифестации признаков).

Эволюционно морфодинамические процессы развития способны к генерации значительно большего разнообразия форм.



Качественный скачок в эволюции генных сетей развития в период возникновения билатерий.

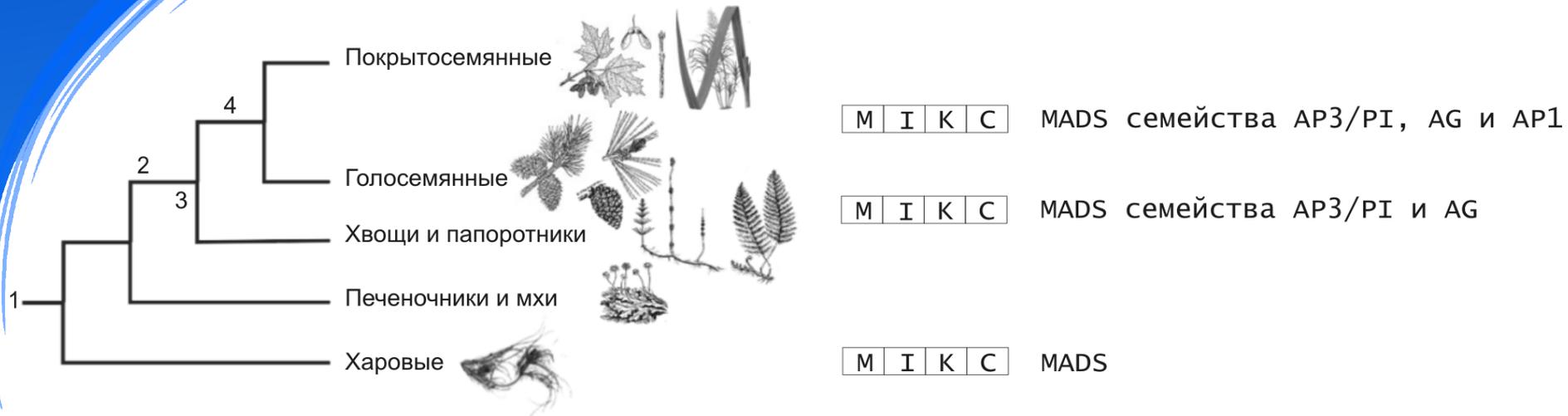


Цветные прямоугольники – энхансеры; состояние транскрипции гена зависит от наличия ТФ (регуляция экспрессии гена через определенный энхансер показана цветом)

- (B) Начальный паттерн морфогенов предполагается качественно схожим с паттерном морфогенов обуславливающим примитивный эмбриогенез. Продукты генов обозначенных зеленым в клетке слева отвечают на пространственный градиент морфогенов активируя в свою очередь другие гены кодирующие транскрипционные факторы (обозначены красным и оранжевым). Гены регулируемые вторичными транскрипционными факторами образуют кассеты (показаны в прямоугольнике справа).
- (C) Кассета клеточных дифференцировок. Множество прямоугольников (стадия 3) указывают на наличие пространственных доменов экспрессии. Появляются новые регуляторные связи: межклеточные индукционные взаимодействия на поздних стадиях развития; контуры контролирующие рост и клеточную пролиферацию.



Генетическая основа эволюции механизмов развития высших растений



Цифрами обозначены основные ароморфозы:

1 - образование особого типа клеток, специфической генной сети клеточной дифференцировки и связанной с ней генной сети развития меристемы;

2 - формирование регуляции морфогенеза вегетативных тел предков сосудистых растений градиентом ауксиновых гормонов;

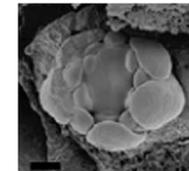
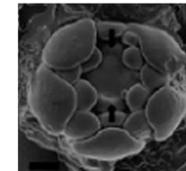
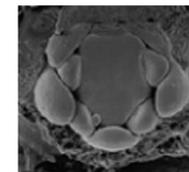
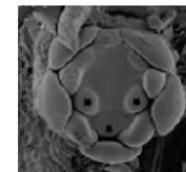
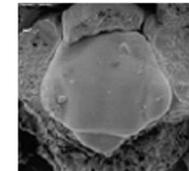
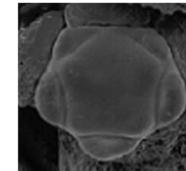
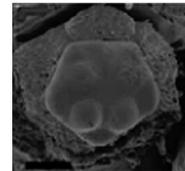
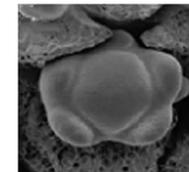
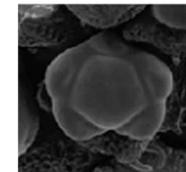
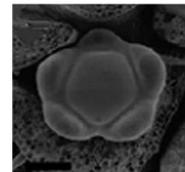
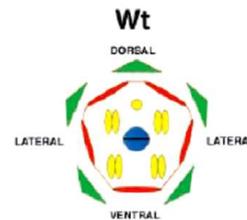
3 - появление генных сетей формообразования спорофита и генных сетей эмбриогенеза (за счет рекрутирования генов участвующих в морфогенезе специфических структур гаметофита - MADS-гены типа II);

4 - появление генных сетей развития стробила и цветка: гены разделение репродуктивной и вегетативной дифференцировки клеток (AG - подобные гены), формирования органов размножения (AP1 - подобные гены) и их разделение на мужские и женские (AP3/PI - подобные гены).

Справа от древа - наличие определенных семейств MADS-генов типа II у трех основных групп высших растений.

Мутации, изменяющие паттерн экспрессии гена *Plena* - центрального регулятора генной сети развития цветка *Antirrhinum majus* (львиный зев), приводят к выраженным изменениям его морфотипа

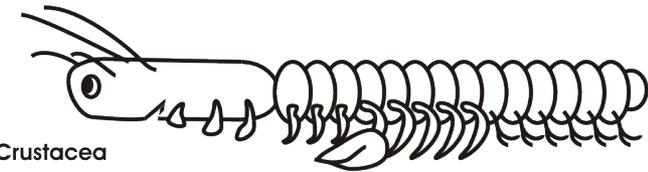
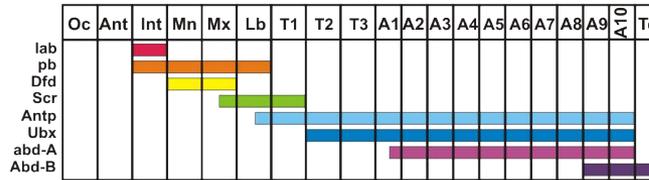
1. Мутация *polypetala* изменяет паттерн экспрессии гена *Plena* (гомолога гена *Agamous* у *Arabidopsis thaliana*).
2. В результате формируется цветок с несколькими рядами лепестков.
3. В верхнем ряду показаны цветы *Antirrhinum* (слева – направо: дикий тип, *Poly+ / poly*, *poly / poly*).
4. Ниже даны схемы строения цветов и стадии их развития (Development. 1998. 125:2359-2369).



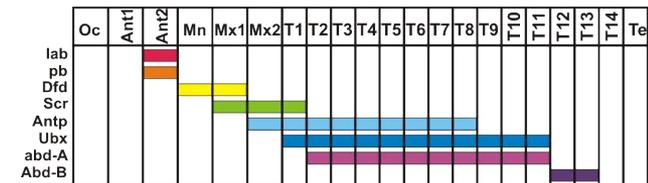
Паттерны экспрессии *Нох*-генов отвечающих за дифференцировку сегментов тела варьируют у разных групп артропод. Наблюдается тренд сужения паттернов экспрессии генов *lab*, *pb*, *Dfd* и *Scr* в головных сегментах тела от паукообразных к ракообразным и насекомым и корреляции перекрывания экспрессии генов *Antp*, *Ubx*, *AbdA* с образованием специфических тагм. Кроме того, разделение ролей *Нох*-генов в развитии определенных тканей внутри сегмента также возрастает по мере эволюции.



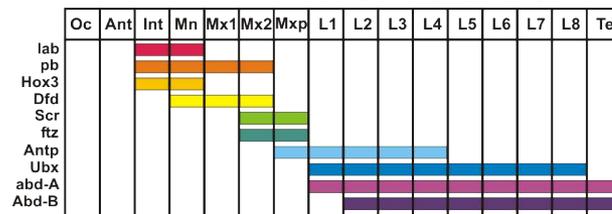
Insecta



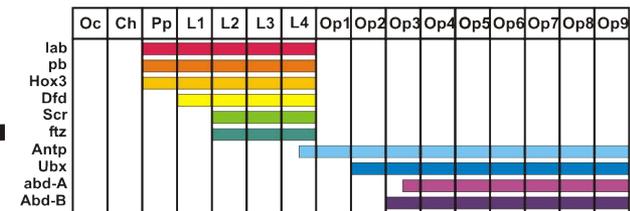
Crustacea



Myriapoda

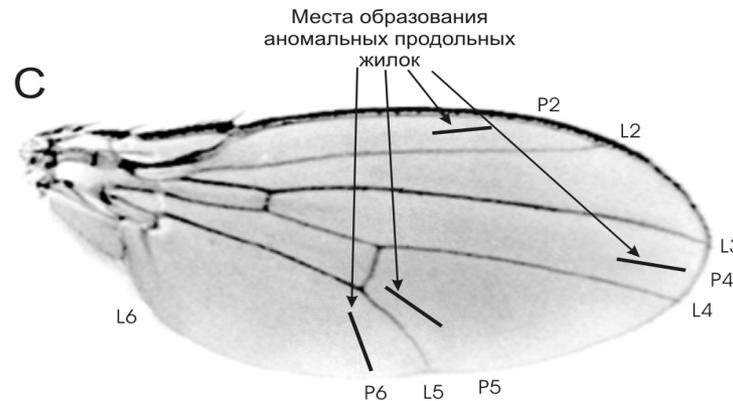
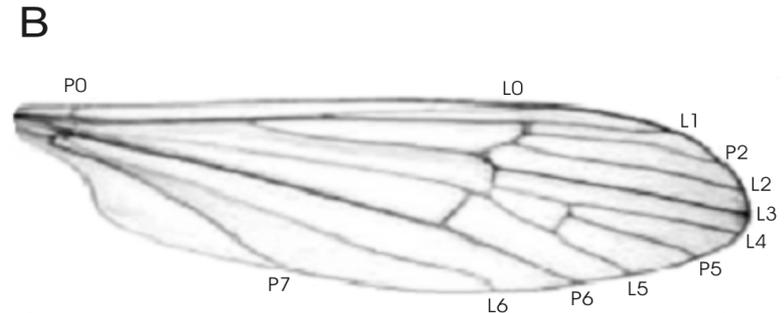
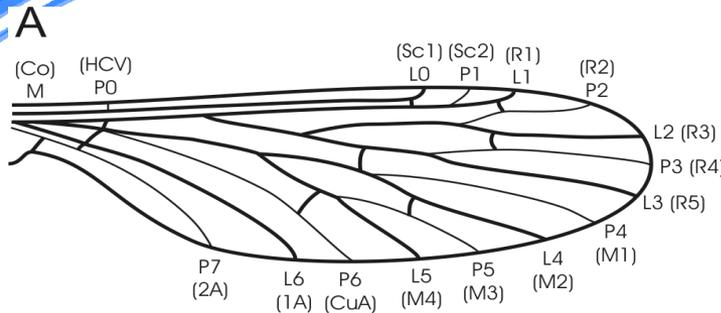


Chelicerata





???????????? ?????? ??? ??? ????? *Diptera.*



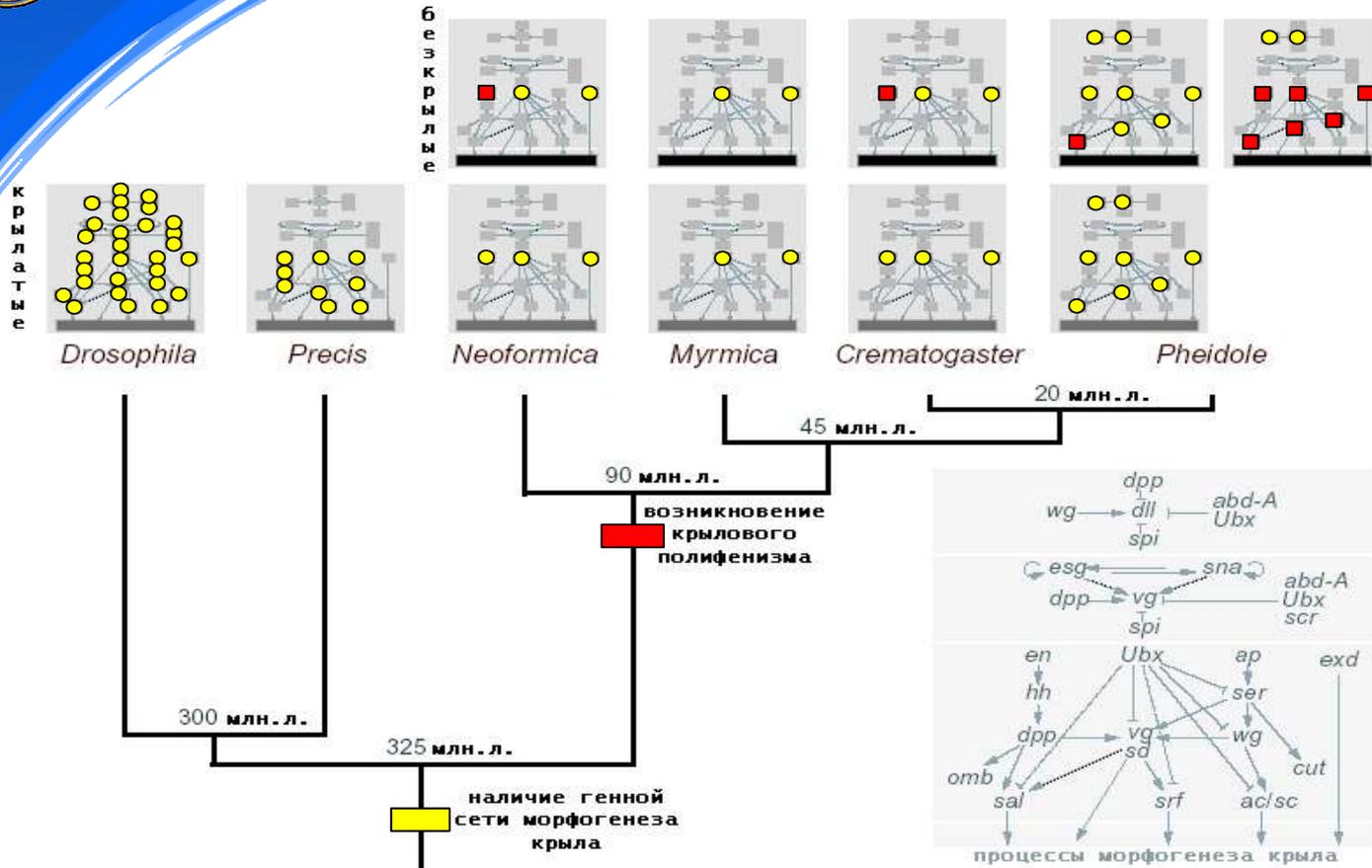
Sturtevant M. A., Bier E. Analysis of the genetic hierarchy guiding wing vein formation in *Drosophila*. *Development*. 1995. Vol. 121. P. 785-801.

Biehs B., Sturtevant M.A., Bier E. Boundaries in the *Drosophila* wing imaginal disc organize vein-specific genetic programs. *Development*. 1998. Vol. 125. P. 4245-4257.

A – Диаграмма предкового жилкования (в скобках даны сокращенные названия жилок принятые в энтомологии)

B – Крыло взрослой долгоножки (P- псевдожилки, L – нормальные продольные жилки)

C - На крыле *Drosophila melanogaster* можно наблюдать четыре "горячих точки" образования псевдожилок (P2, P4, P5 и P6). P4 располагается между жилками L3 и L4 и имеет место у fused-мутантов. У net-мутантов псевдожилка P2 обнаруживается между краем крыла и L2, между L5 и L6 - P6. P5 располагается между L4 и L5 на постериорной границе экспрессии гена *spalt*.



Abouheif E., Wray G. A. Evolution of the gene network underlying wing polyphenism in ants. *Science*. 2002. Vol. 297. P. 249-252.

Крыловой полифенизм образовался предположительно один раз примерно 125 млн.л. назад (красная полоса на эволюционном древе). Генная сеть морфогенеза крыла консервативна среди насекомых с полным превращением в течение 325 млн.л. (желтая полоса).

Генные сети морфогенеза крыльев рабочих и репродуктивных каст различных родов муравьев показаны соответственно в верхнем и нижнем ряду диаграмм (изученные гены выделены желтыми кружками, красными квадратиками показаны гены экспрессия которых у рабочих каст отсутствует в редуцированных крыловых имагинальных дисках).



Эволюционные стратегии выживания популяций в изменяющихся условиях среды

- 1. Стратегия пассивного ожидания (огромный объем популяции, чем выше скорость мутирования, тем ниже предельный размер генома).**
- 2. Стратегия активного реагирования (малый объем популяции, повышение темпов изменчивости при неблагоприятных условиях).**
- 3. Автономизация жизнедеятельности организма от повреждающих источников окружающей среды (возникновение механизмов гомеостаза в ходе стабилизирующего отбора).**



Эмбриогенез и смена эволюционных стратегий

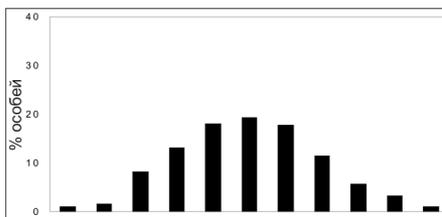
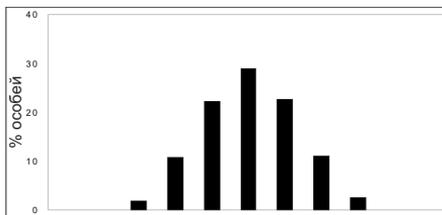
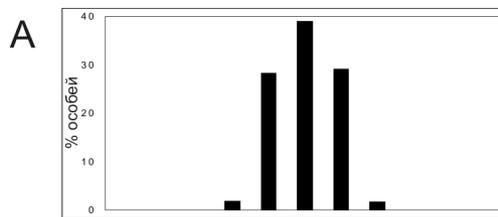
- 1. Морфологическая сложность многоклеточных организмов вызвала появление эмбриогенеза - сжатого во времени этапа онтогенеза, отмеченного резкими изменениями в организации тела – от одной клетки (зиготы) до тела личинки или взрослой особи.**
- 3. Платой за сложный морфогенез явилось уменьшение репродуктивного потенциала популяции, которое компенсировалось новыми эволюционными стратегиями - автономизацией репродукции и жизнедеятельности организмов от повреждающего влияния внешней среды и стратегия активного реагирования .**



Роль отрицательных и положительных обратных связей в эволюции

А – Качественная картина "обнейтрализации" мутационного спектра под действием отрицательной обратной связи (по оси x – спектр фенотипической изменчивости, по оси y – частота особей определенного фенотипического класса).

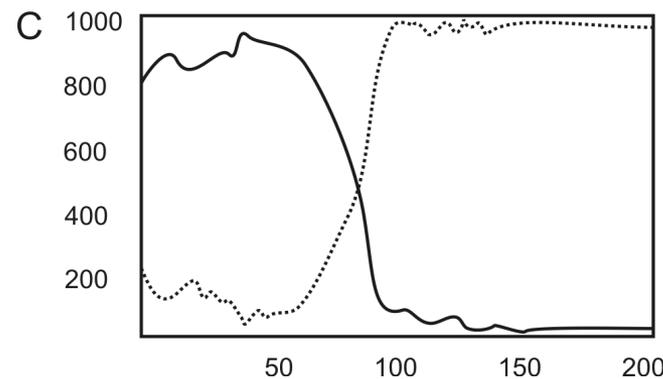
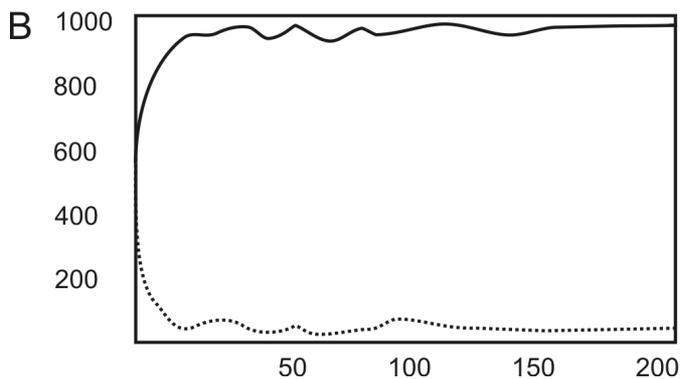
В, С – конкуренция особей с отрицательной обратной связью (N-) и без нее (N0) в ходе эволюции популяции под действием стабилизирующего отбора (**В**) и под действием движущего отбора (**С**). По оси x отложено количество эволюционных шагов, по оси y – число особей (численность популяции постоянна – 1000 особей). В начальный момент 50% особей имеют контур с



Очень сильная отрицательная обратная связь

Отрицательная обратная связь умеренной силы

Очень слабая отрицательная обратная связь





Эволюционные качели: чередование стабилизирующего и движущего отбора

СТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ ОТБОР

ВСКРЫТИЕ ранее замаскированной фенотипической изменчивости.

ОСЛАБЛЕНИЕ или полное **РАЗРУШЕНИЕ** отрицательных обратных связей иерархически высокого уровня, обеспечивающее гиперманифестацию фенотипической изменчивости.



Регуляторные механизмы



ВОЗНИКНОВЕНИЕ (или **УСИЛЕНИЕ** ранее существовавших) регуляторных контуров с отрицательными обратными связями. **НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ** мутационных спектров и минимизация размаха фенотипической изменчивости

Формирование отрицательных обратных связей иерархически высокого уровня/обеспечивающее снижение эффекта гиперманифестации фенотипической изменчивости на иерархически подчиненных уровнях молекулярно-генетических систем организмов.

ДВИЖУЩИЙ И ДЕСТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ ОТБОР



Экогенетический сценарий кембрийского взрыва

1. Потепление климата привело к разбалансировке вендской биоты: появлению эффективных организмов-фильтраторов (планктонных, сидячих (губки, археоциаты)); появлению хищников.
2. Появление теплых эпиконтинентальных морей, их очистка от взвеси фильтраторами.
3. Расширение зоны активного фотосинтеза океана и формирование детрита современного типа.

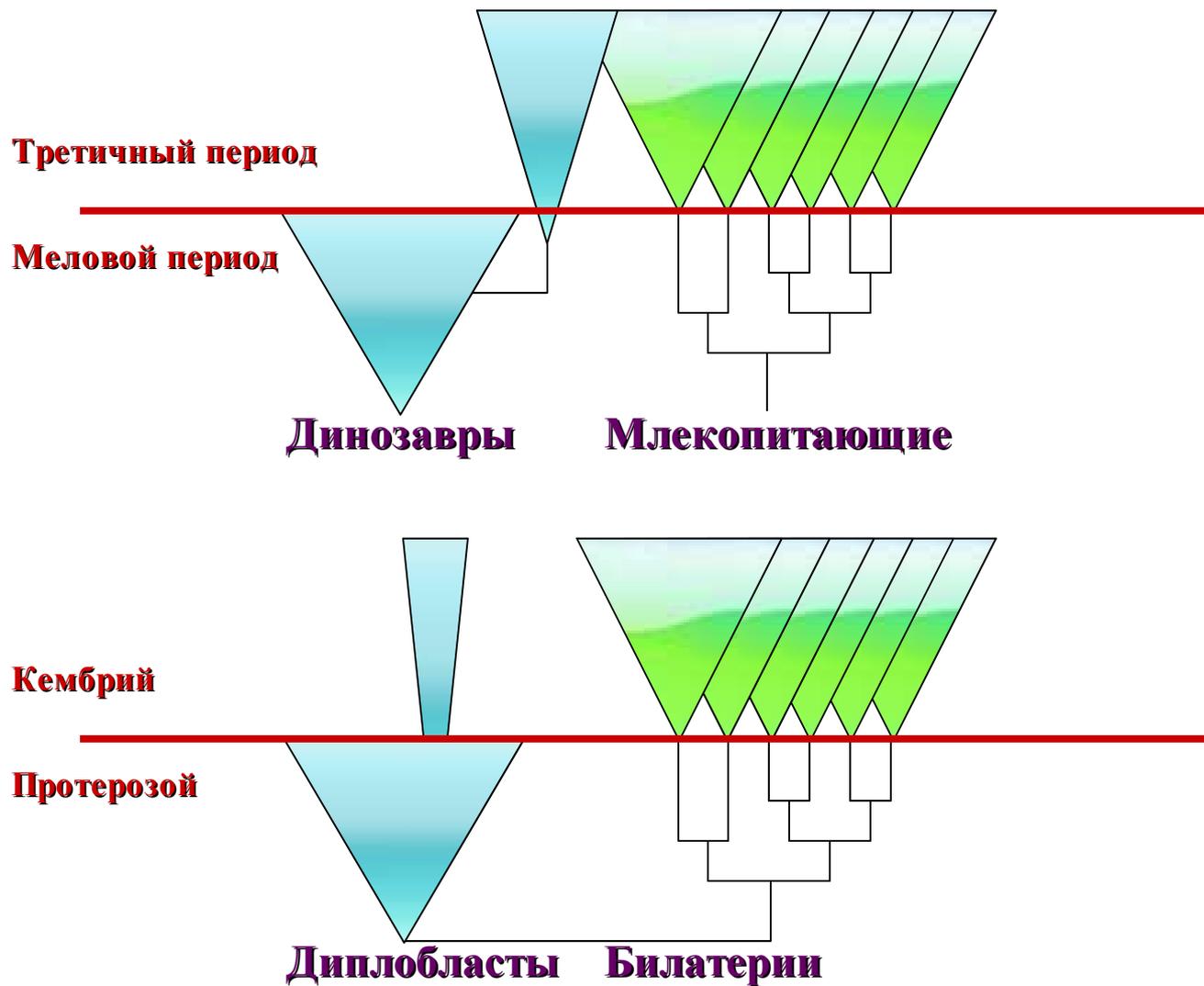


Результат

- 1) На границе венда и кембрия наблюдается снижение как абиотического (потепление), и биотического (вымирание вендобийонтов) пресса отбора при наличии незанятого пространства (эпиконтинентальные моря) и пищевых ресурсов;
- 2) Смена стабилизирующего отбора движущим.

Идеальная ситуация для гиперманифестации изменчивости, накопленной организмами за предыдущей эволюции. Образование новых морфотипов, планов строения тела.



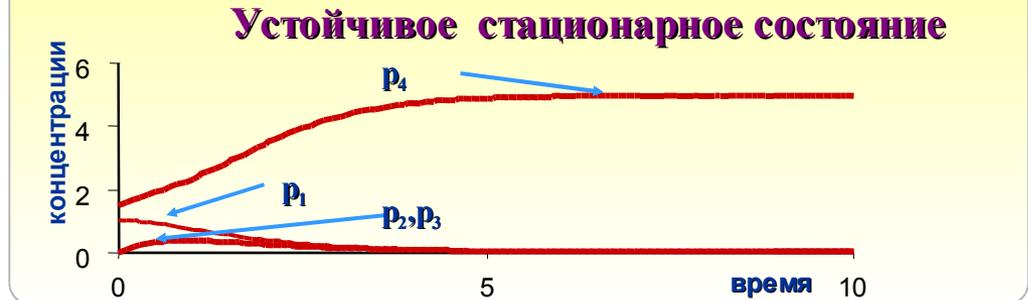
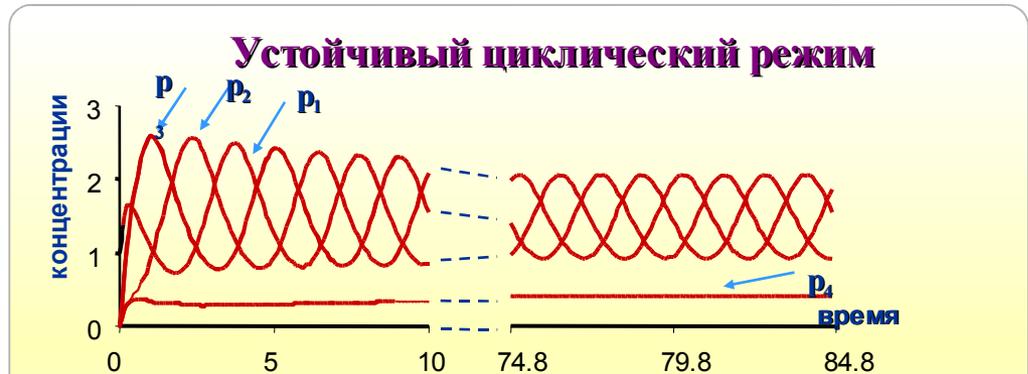
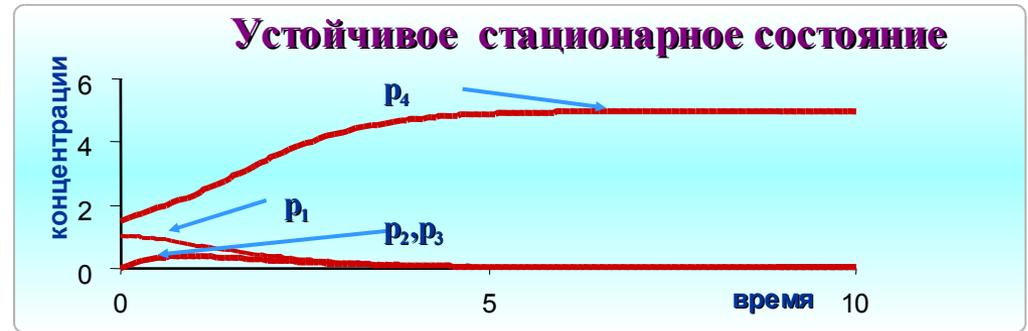
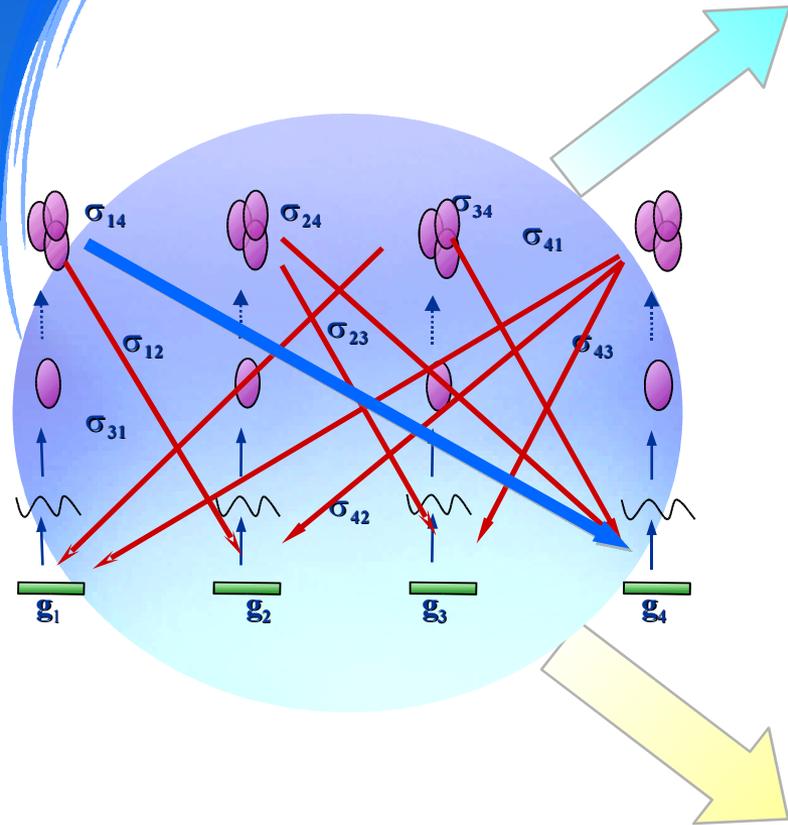




Системная концепция эволюции

- **Эволюция – преобразование организации живых систем целиком, а не отдельных генов или признаков.**
- **Взаимосвязанность компонентов в живой системе приводит к необходимости скоординированных преобразований различных подсистем организма (морфофункциональные переадаптации).**
- **Темпы эволюционных преобразований интегрированных систем гораздо выше за счет комбинирования различных вариантов отдельных функций и/или компонентов (комплексные преобразования).**

Динамические системные мутации: появление новой регуляторной связи может приводить к качественному усложнению динамики генной сети





Онтогенез и эволюция

- Генные сети морфогенеза и дифференцировки, обеспечивающие возникновение различных типов клеток и тканей и, таким образом, разнообразие состояний клеток многоклеточного организма.
- Генные сети морфогенеза и дифференцировки обеспечивают необходимое разнообразие генных сетей контролируемых и других физиологических процессов, функционирование которых разнесено во времени и пространстве.
- Это является важной причиной исчезновения у многоклеточных организмов связи между количеством генов в гаплоидном геноме и сложностью закодированных в нем программ функционирования организма.



Принцип компенсации функции

В природе нет:

Двух видов приспособленных к одинаковым условиям среды с одинаковым комплексом специализаций органов системы.

Двух видов с одинаковым уровнем специализации разных органов.

Органы (функции) организма находятся на совершенно различных уровнях специализации.

Адаптивные ряды построенные на основании изучения одного органа (функции) не соответствуют рядам построенным на основании иного органа.

Разный уровень специализации компонентов системы имеет универсальный характер в эволюции.

Принцип компенсации функции – специализация одних органов (функций) в связи с новыми требованиями среды компенсирует длительное отставание темпов эволюции других органов (функций)



Принцип компенсации функции и мозаичная эволюция

Неравномерность темпов эволюционного преобразования признаков одной системы и ПКФ обеспечивает:

- (1) быструю и экономичную приспособляемость;
- (2) пути для деспециализации вида.

Чем важнее признак (функция) для выживания организма в конкретной среде тем меньше изменчивость этой функции (органа).

Степень адаптивности признака (функции) может изменяться в зависимости от функциональной нагрузки признака.



E.Zholnerovskaya, M.Vorontsova, N.Vorontsov,
Novosibirsk, Akademgorodok, RUSSIA, 1972



Заключение



Морфологическая, физиологическая, поведенческая сложность эукариот не коррелирует с размером геномов и количеством содержащихся в них генов

(Genome Biology 5:P1; Nucleic Acids Research 27(15): 3219-3228)

<i>Организм</i>	<i>Размер генома, млн.п.н.</i>	<i>Доля некодирующей белок ДНК (в %)</i>	<i>Предположительное число генов</i>	<i>Минимальное/максимальное и (среднее) число интронов в гене</i>
Homo sapiens (человек)	3000	98,3	30000	1/22 (4,0)
Fugu rubripes (рыба)	365	88,5	31000	-
Mus musculus (мышь)	2500	~95	~37000	1/21 (3,1)
Arabidopsis thaliana (растение)	125	71,2	26000	1/28 (4,8)
Drosophila melanogaster (насекомое)	120	81	13600	1/14 (2,5)
Caenorhabditis elagans (червь)	97	74,2	19000	1/18 (4,2)
Schizosaccharomyces pombe (дрожжи)	13.8	42,5	4824	1/15 (2,2)
Escherichia coli	4.6	12,2	4288	0/1 (0)
Bacillus subtilis	4.2	13	4100	0/1 (0)
Archaeoglobus fulgidus	2.2	7,8	2436	-
Haemophilus influenzae	4.5	15	4553	-
Mycoplasma pulmonis	0.9	8,6	782	-
Mycoplasma genitalium	0.6	12	470	-



Подходы к оценке сложности молекулярно-генетических систем

Следуя Колмогорову, сложность молекулярно-генетической системы можно определить как минимальное количество элементарных эволюционных событий, необходимых для ее формирования.

Следуя Кауфману, сложность молекулярно-генетической системы можно определить как количество альтернативных режимов ее функционирования.