

# **ЭВОЛЮЦИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

***Н. А. Колчанов***

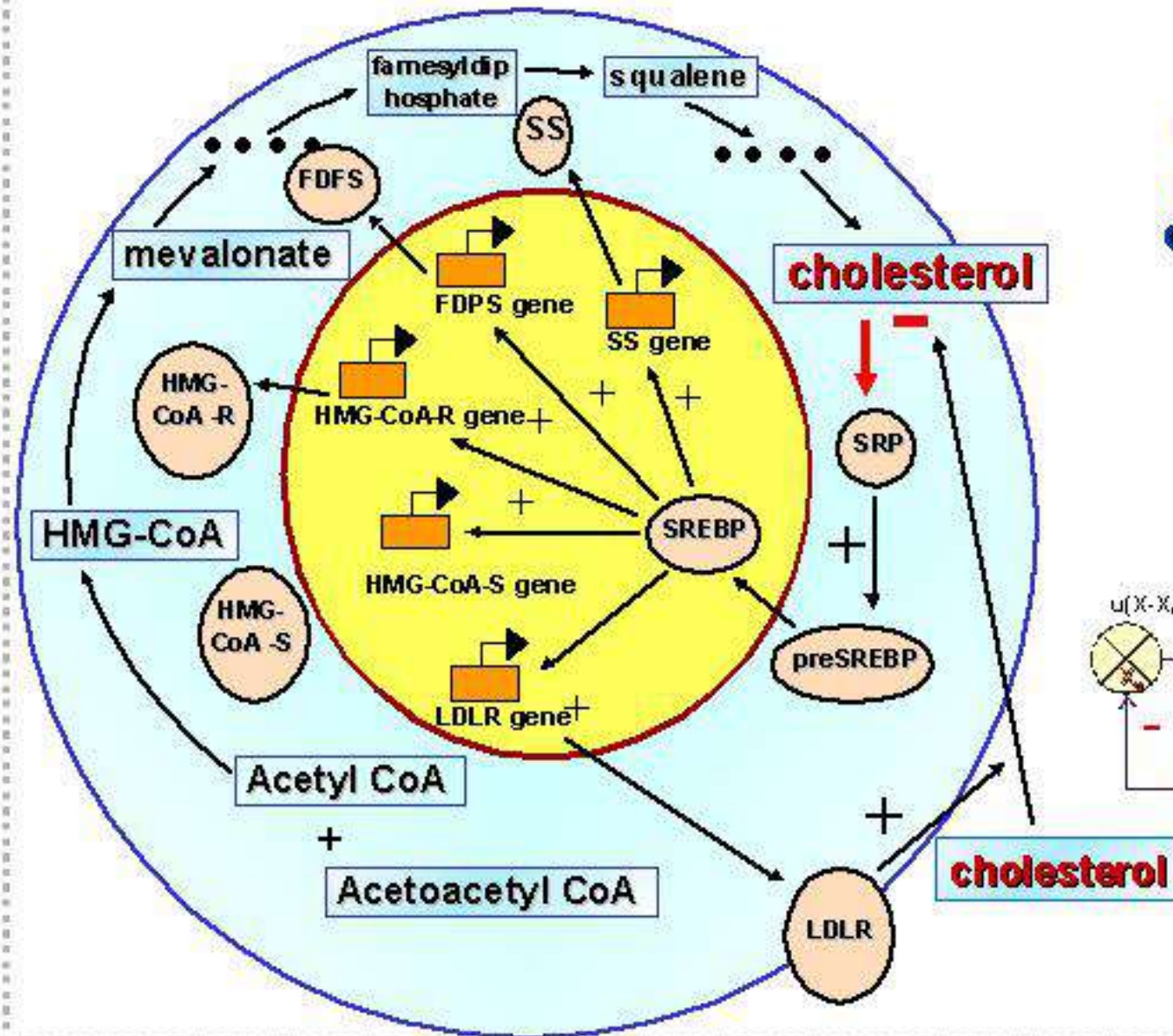
**Институт цитологии и генетики СО РАН**

**[kol@bionet.nsc.ru](mailto:kol@bionet.nsc.ru)**

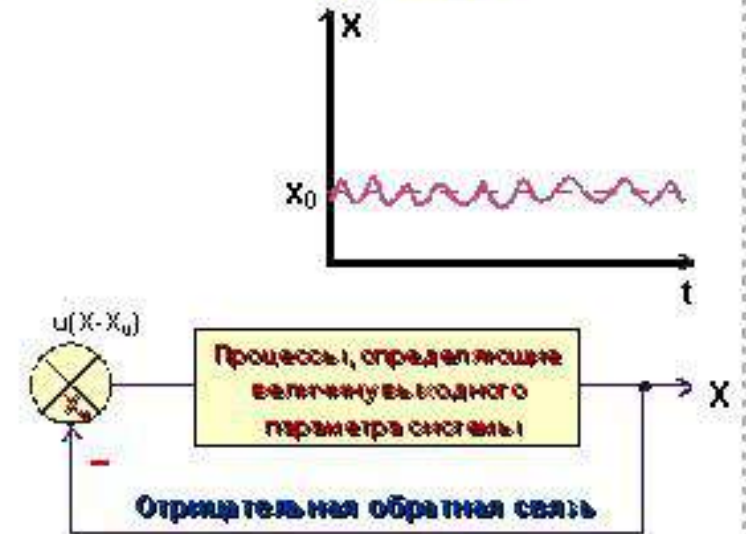
Доклад прочитан на рабочем совещании "Происхождение и эволюция живых систем",  
15 – 19 августа 2003г.,  
Научный стационар "Денисова пещера"

Института археологии и этнографии СО РАН, Шебалинский район, Алтайский край.

# БАЗА ДАННЫХ GENENET: ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ ГЕННОЙ СЕТИ БИОСИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА В КЛЕТКЕ (РЕГУЛЯЦИЯ ПО МЕХАНИЗМУ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ)



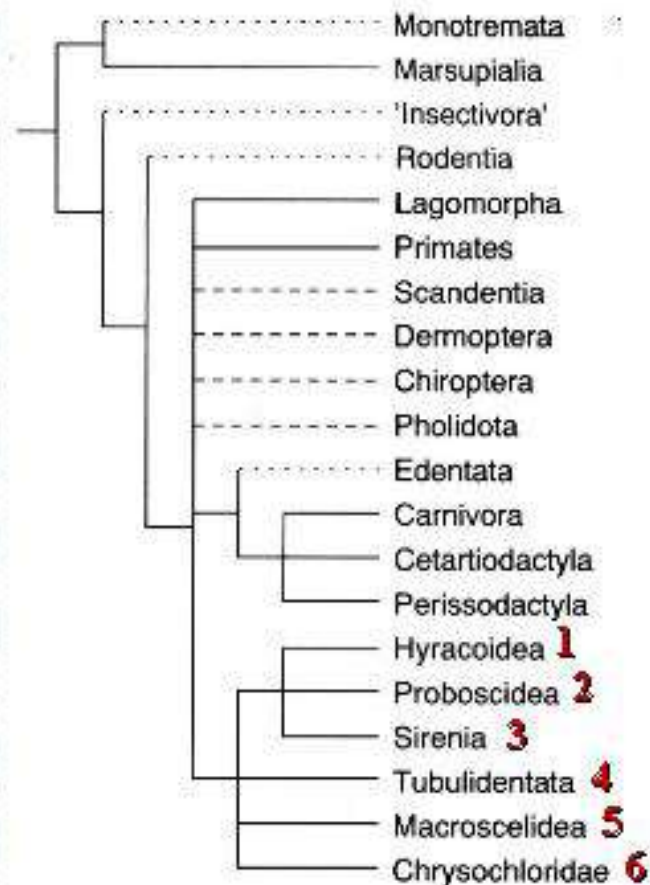
Принципиальная схема регуляторного контура с отрицательной обратной связью





**Филогенетическое дерево, описывающее взаимоотношения между некоторыми таксонами млекопитающих: близкое эволюционное родство при огромных различиях в морфологии и среде обитания**

(Tree, v 13, n7, 270–275)





## **ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ЭВОЛЮЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

**Какие типы мутаций могут  
приводить к выраженному  
изменению регуляторных  
функций?**



## **ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ЭВОЛЮЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

### **ДВА ТИПА РЕГУЛЯТОРНЫХ МУТАЦИЙ**



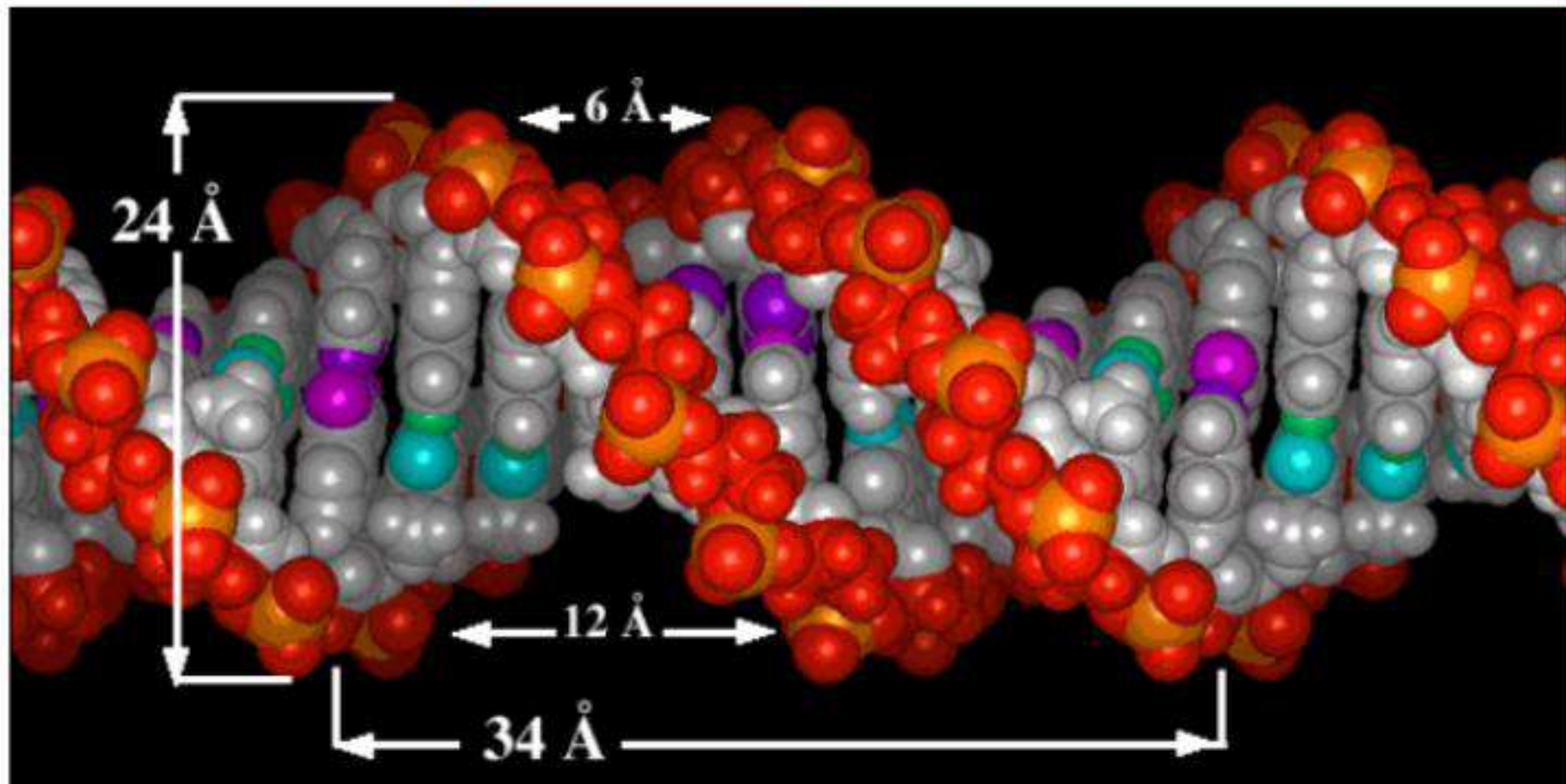
**Затрагивающи  
е  
регуляторные  
районы генов**



**Затрагивающие  
взаимодействи  
я между  
генами**



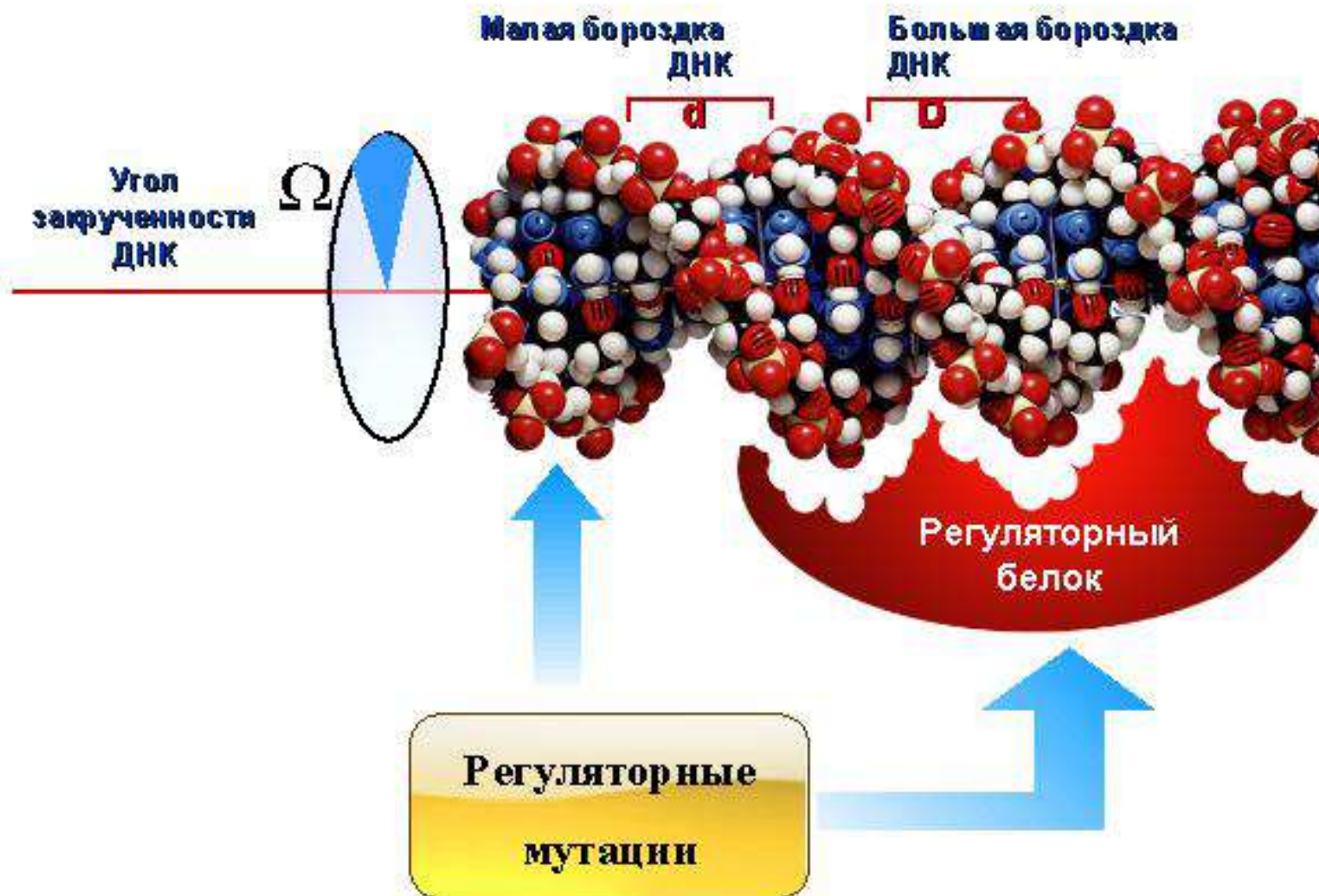
## Напоминание: структура ДНК



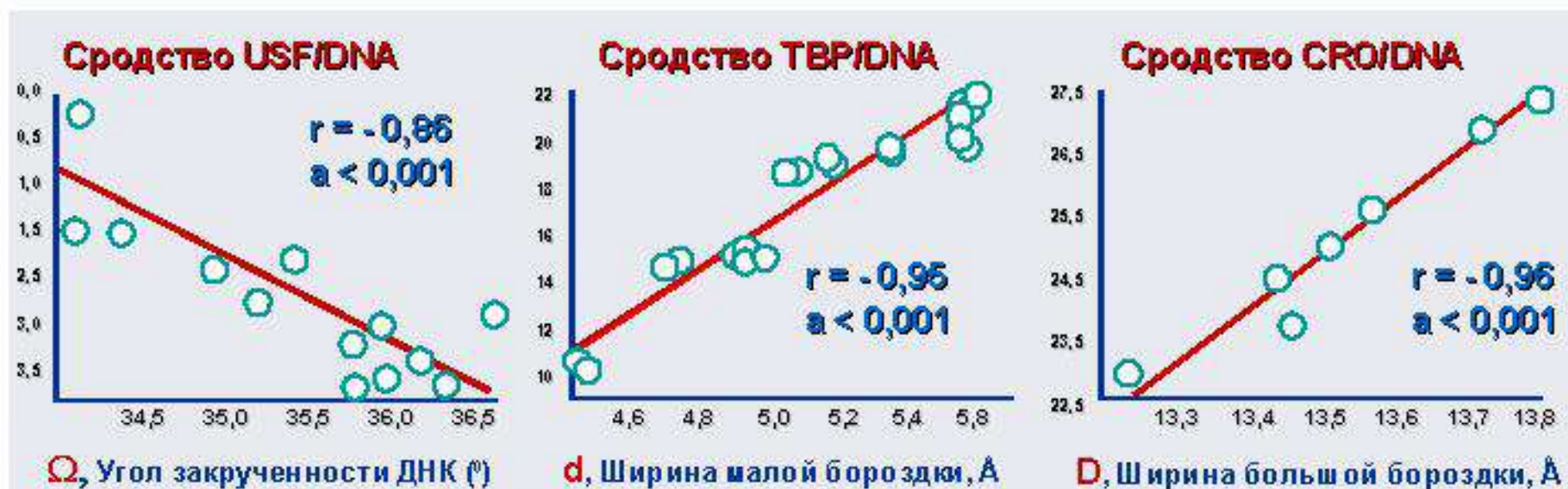
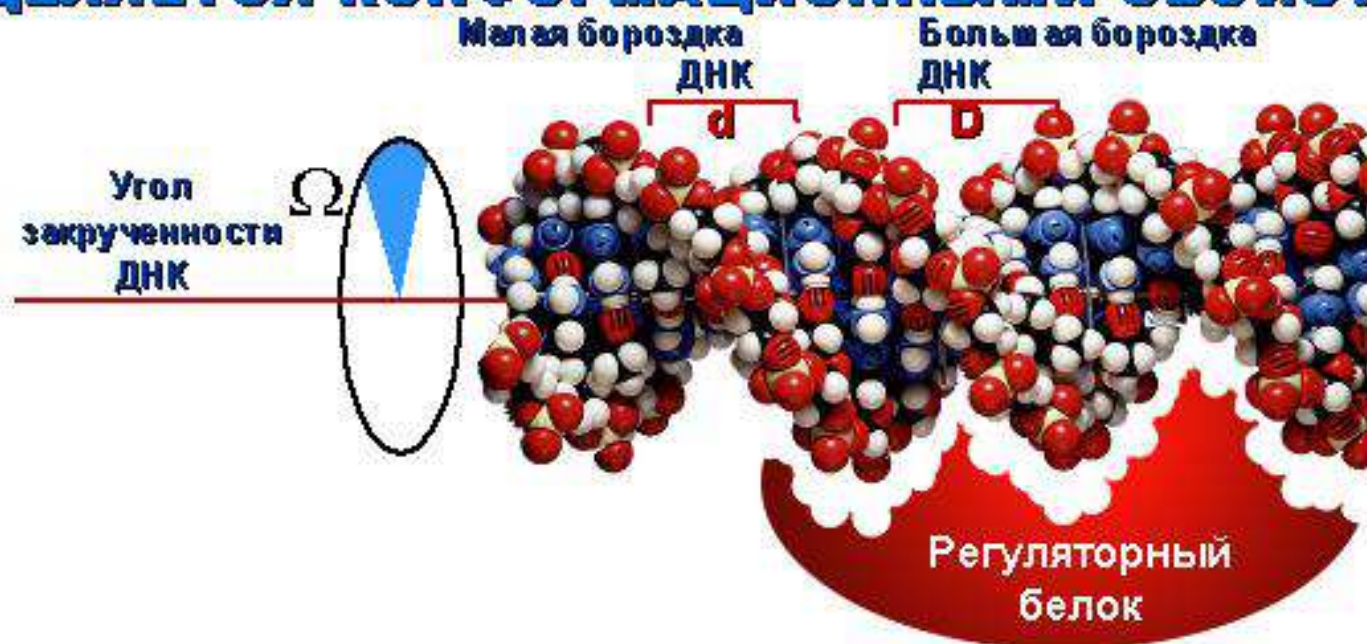
Watson, J.D., Crick, F.H.C., A structure of deoxyribose nucleic acid, *Nature*, 171, 737-738 (1953)



## Сродство регуляторных белков к сайтам их связывания определяется конформационными свойствами ДНК



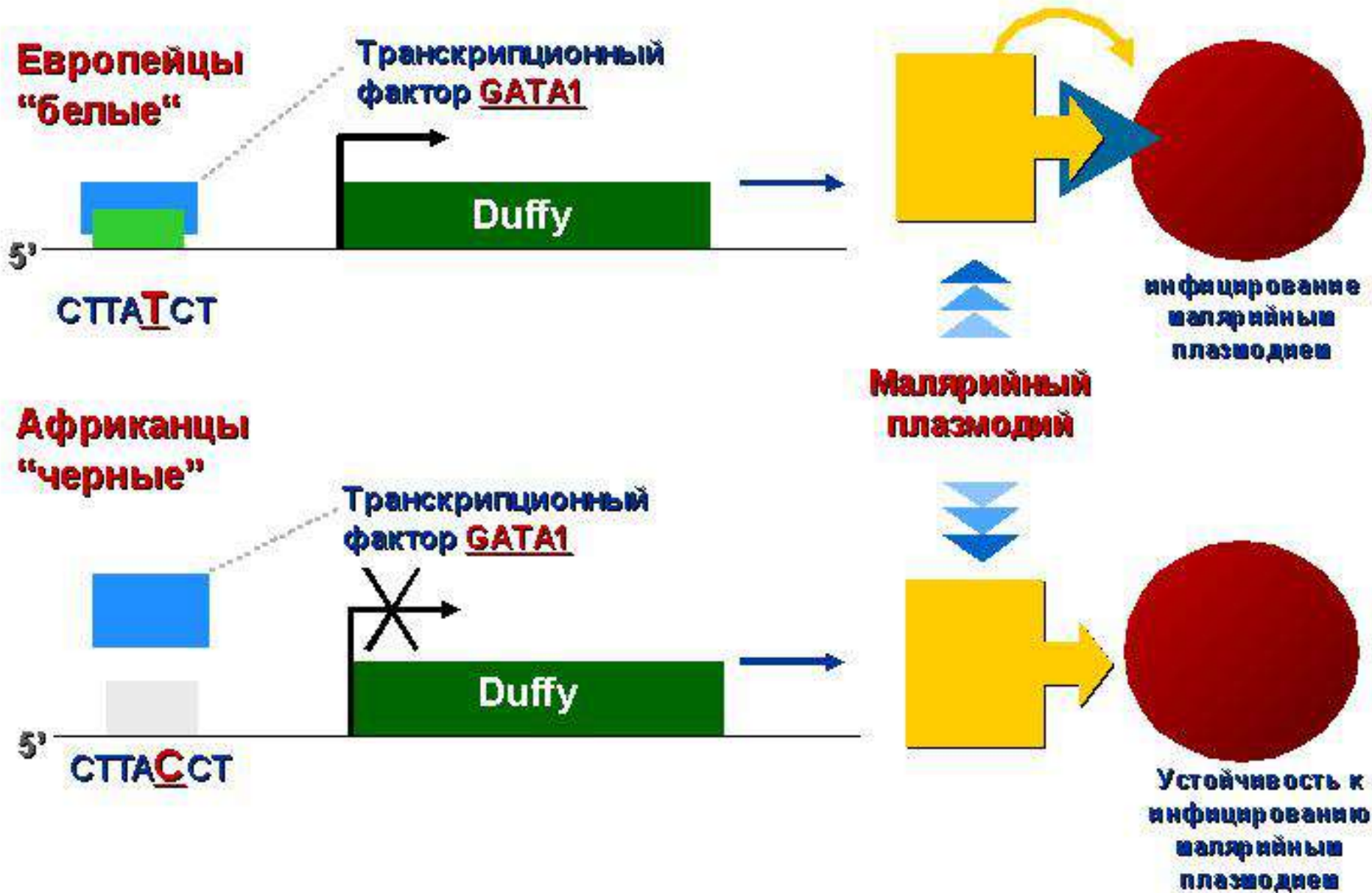
# МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МУТАЦИЙ: СРОДСТВО РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ К САЙТАМ ИХ СВЯЗЫВАНИЯ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ КОНФОРМАЦИОННЫМИ СВОЙСТВАМИ ДНК





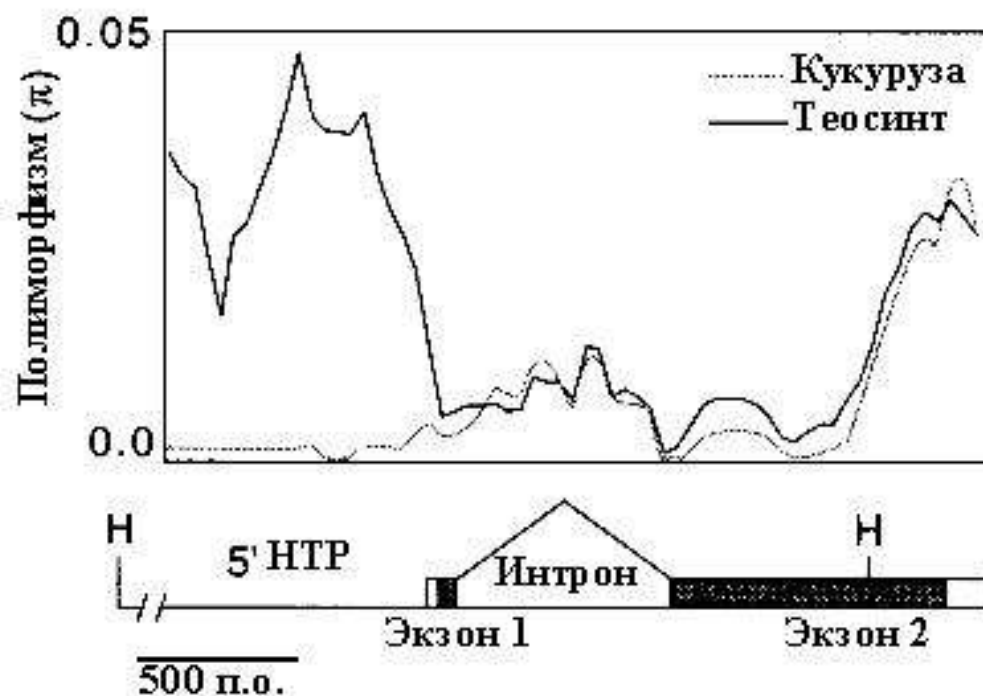
# ПОЛИМОРФИЗМ ПО РЕГУЛЯТОРНОМУ РАЙОНУ ГЕНА DUFFY

Замена  $T \rightarrow C$  разрушает сайт связывания транскрипционного фактора GATA1, обеспечивая устойчивость организма к малярийному плазмодию



**Кукуруза возникла из предковой формы – теосинта в результате селекции около 7 тысяч лет назад в Центральной Америке.**

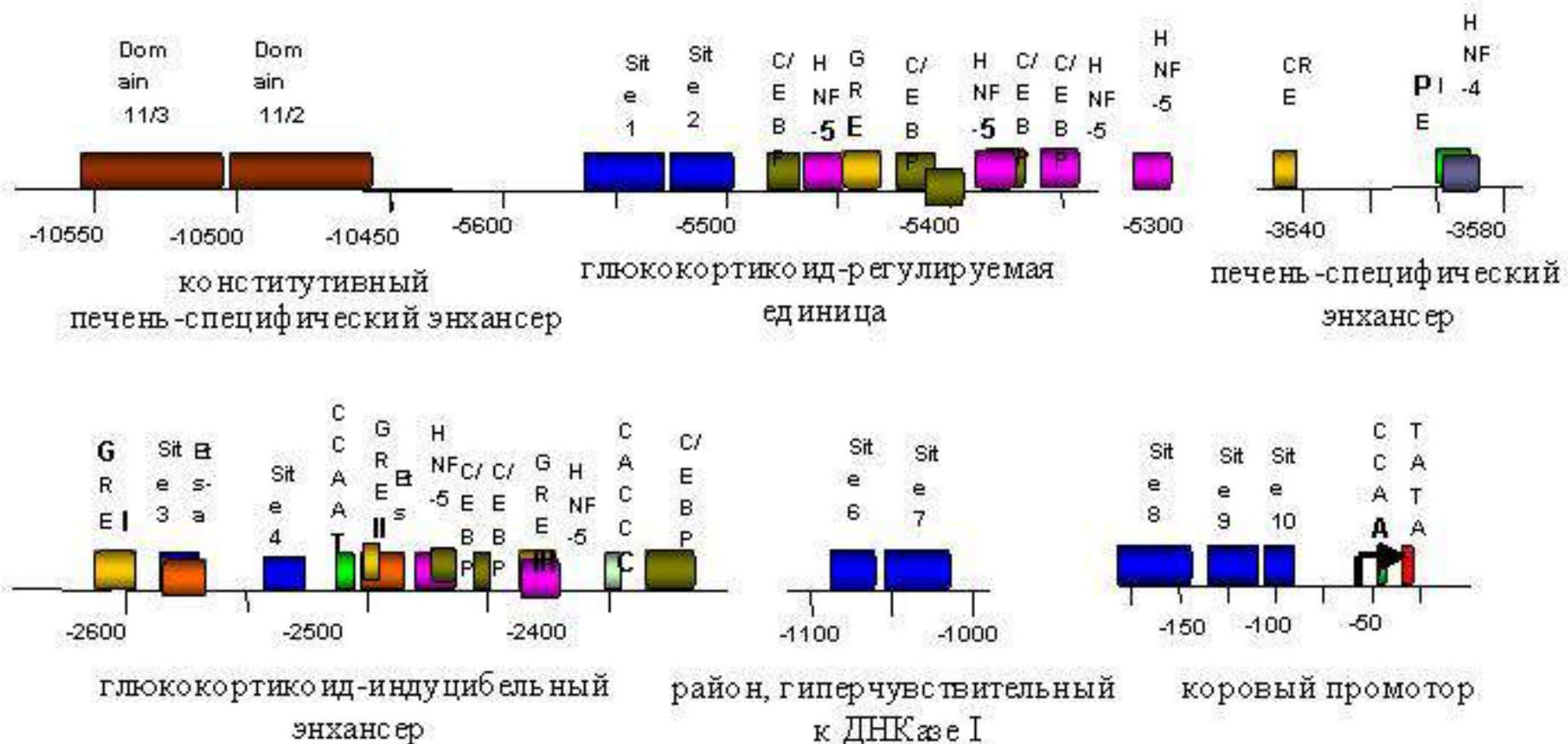
**Селекция привела к изменению свойств регуляторного района гена *tb1*, участвующего в формировании початка.**





## 5'-регуляторные районы, контролирующие транскрипцию, имеют большую длину и содержат большое количество регуляторных элементов

### 5'-регуляторный район гена тирозинаминотрансферазы крысы





## **ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ЭВОЛЮЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

**Элементарная единица существования и эволюции видов  
- популяция.**

**Для возникновения популяции – основателя нового вида  
необходимо (Goldschmidt):**

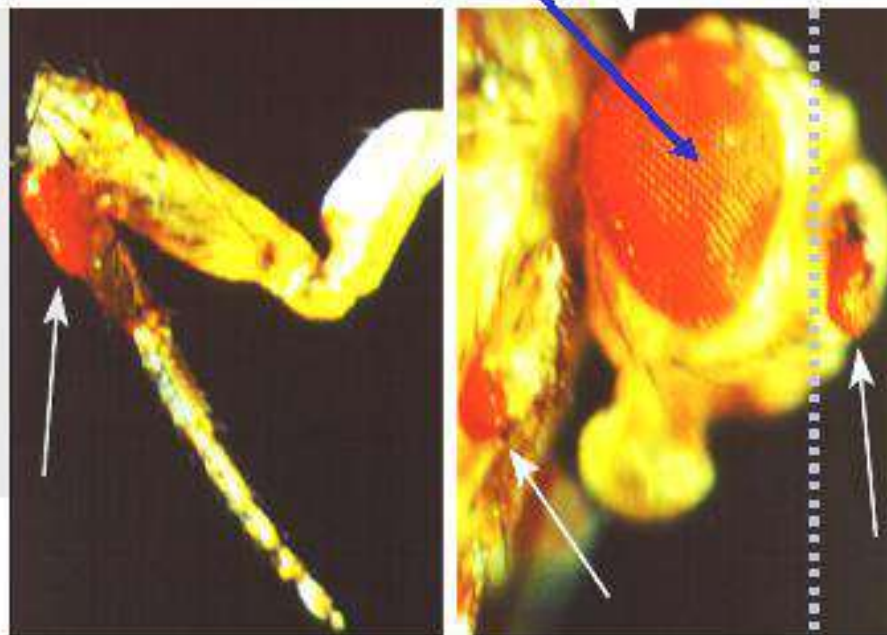
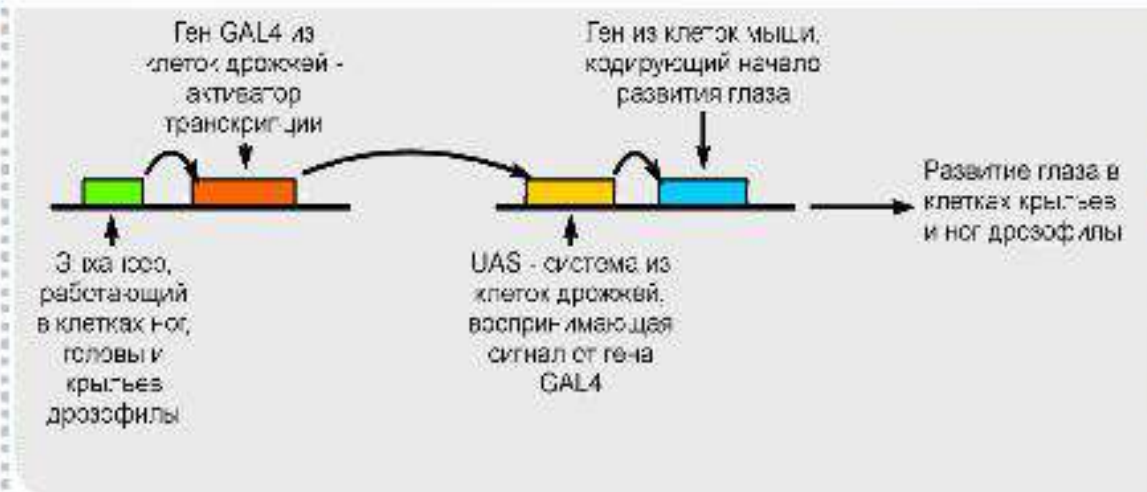
*возникновение комплекса мутаций, обеспечивающих  
формирование качественно новых фенотипических  
признаков, позволяющих осваивать новую экологическую  
нишу;*

*минимально необходимое количество особей, несущих  
такие мутации, что обеспечивает устойчивое  
воспроизведение подобной популяции в ряду поколений.*



# ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЯМИ КРИТИЧЕСКИХ СТАДИЙ ОНТОГЕНЕЗА, МОГУТ МОДЕЛИРОВАТЬСЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНЖЕНЕРИИ И ТРАНСГЕНЕЗА

## Нормальный глаз

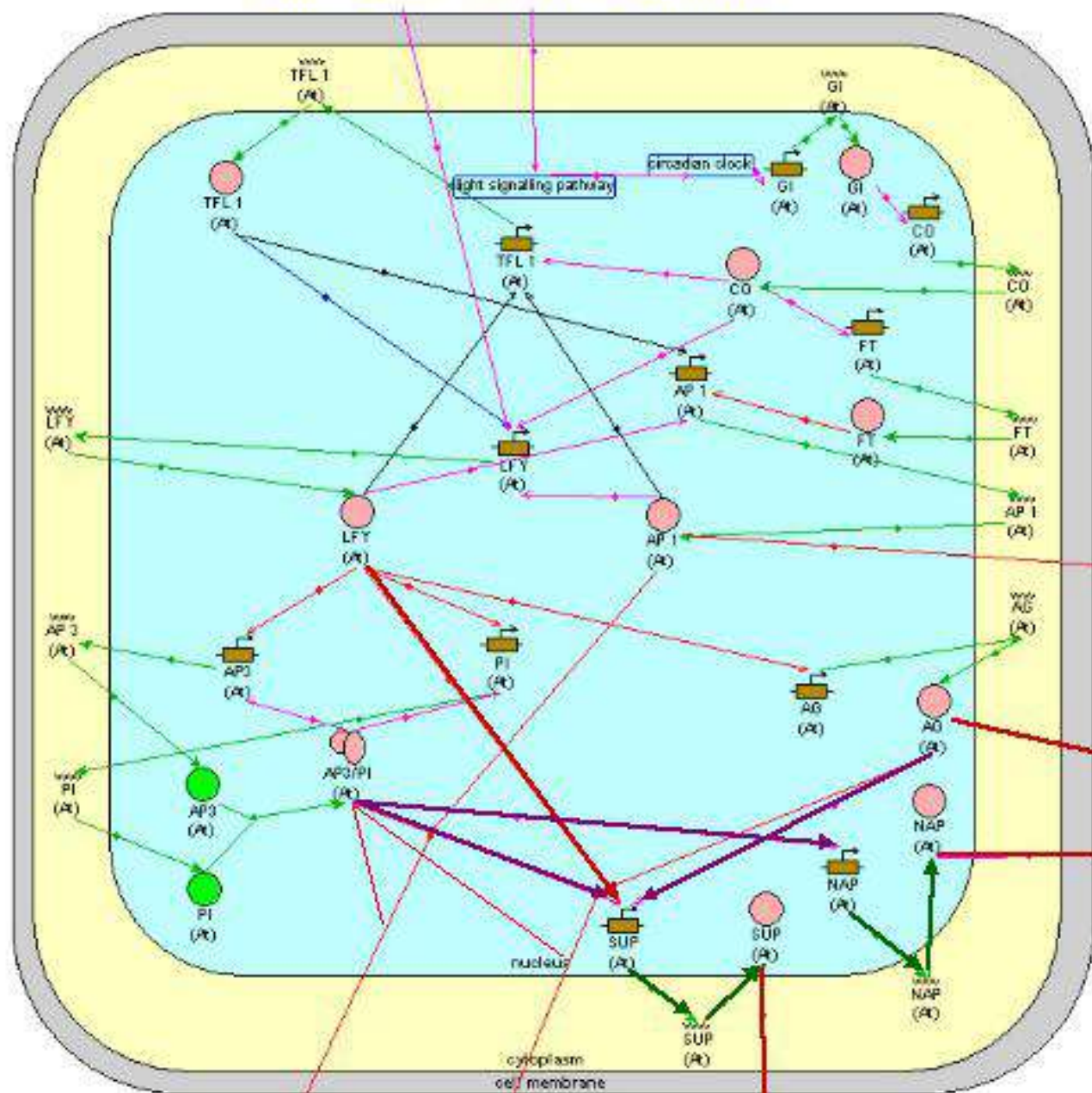


**Генно-инженерная конструкция, вызывающая формирование дополнительных глаз в различных частях тела плодовой мушки дрозофилы**

Стрелками указаны дополнительные глаза

**Предполагается, что в природе подобного рода мутации могут возникать, например, в результате горизонтального переноса информации (ретровирусные пандемии и т.д.)**

**Гиббереллины Увеличение длины дня**



**Чашелистики**

**Пестик**

**Развитие лепестков и тычинок**

**Лепестки**

**Тычинки**

**Граница между тычинками и пестиком**





# Влияние трансгенных *MADS*-белков на морфологию цветка арабидопсиса



**SEP3;**  
карлик, с ранним цветением, извитыми листьями и терминальным цветком

**PI, AP3;**  
цветок из двух рядов лепестков и тычинок (чашелистики замещаются лепестками и пестик тычиноками)

**PI, AP3, SEP3;**  
первые истинные листья превращены в лепестки

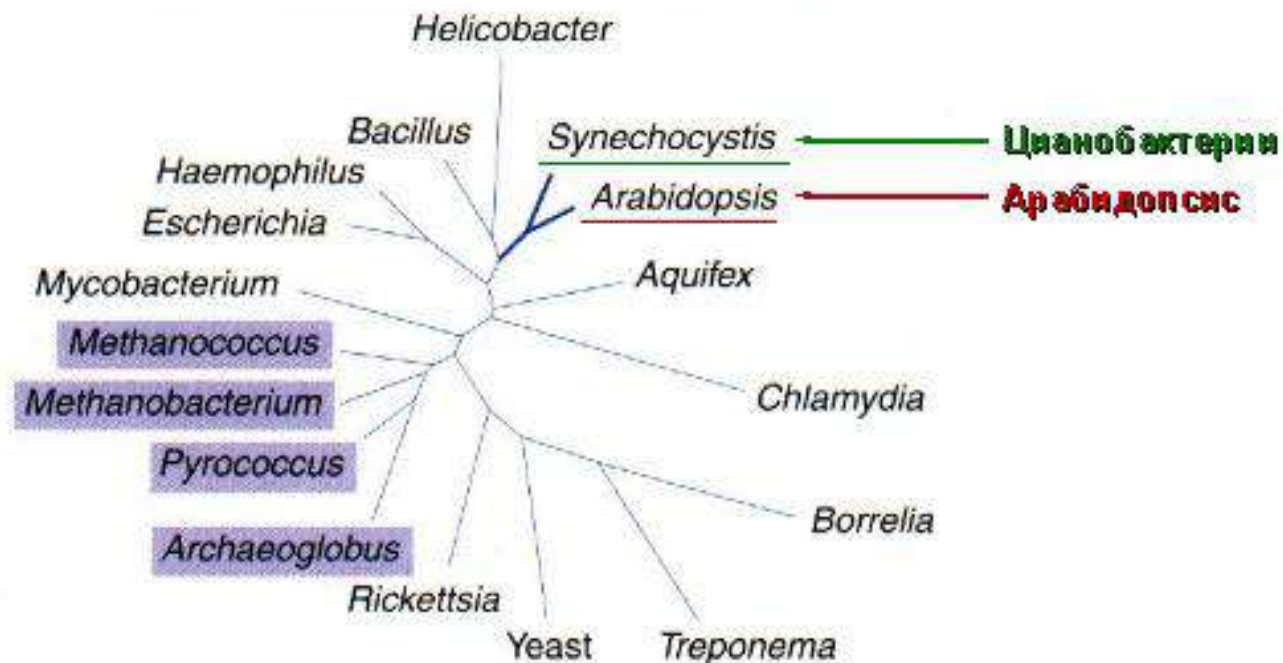
**PI, AP3, AP1;**  
стеблевые листочки превращены в лепестки

**PI, AP3, SEP3, SAG**  
стеблевые листочки превращены в подобие тычинок, все органы цветка в тычинко-подобные структуры



**Горизонтальный перенос генетической информации от цианобактерий (эволюционных предшественников пластид) в геном арабидопсиса: филогенетические деревья генов арабидопсиса и прокариот**

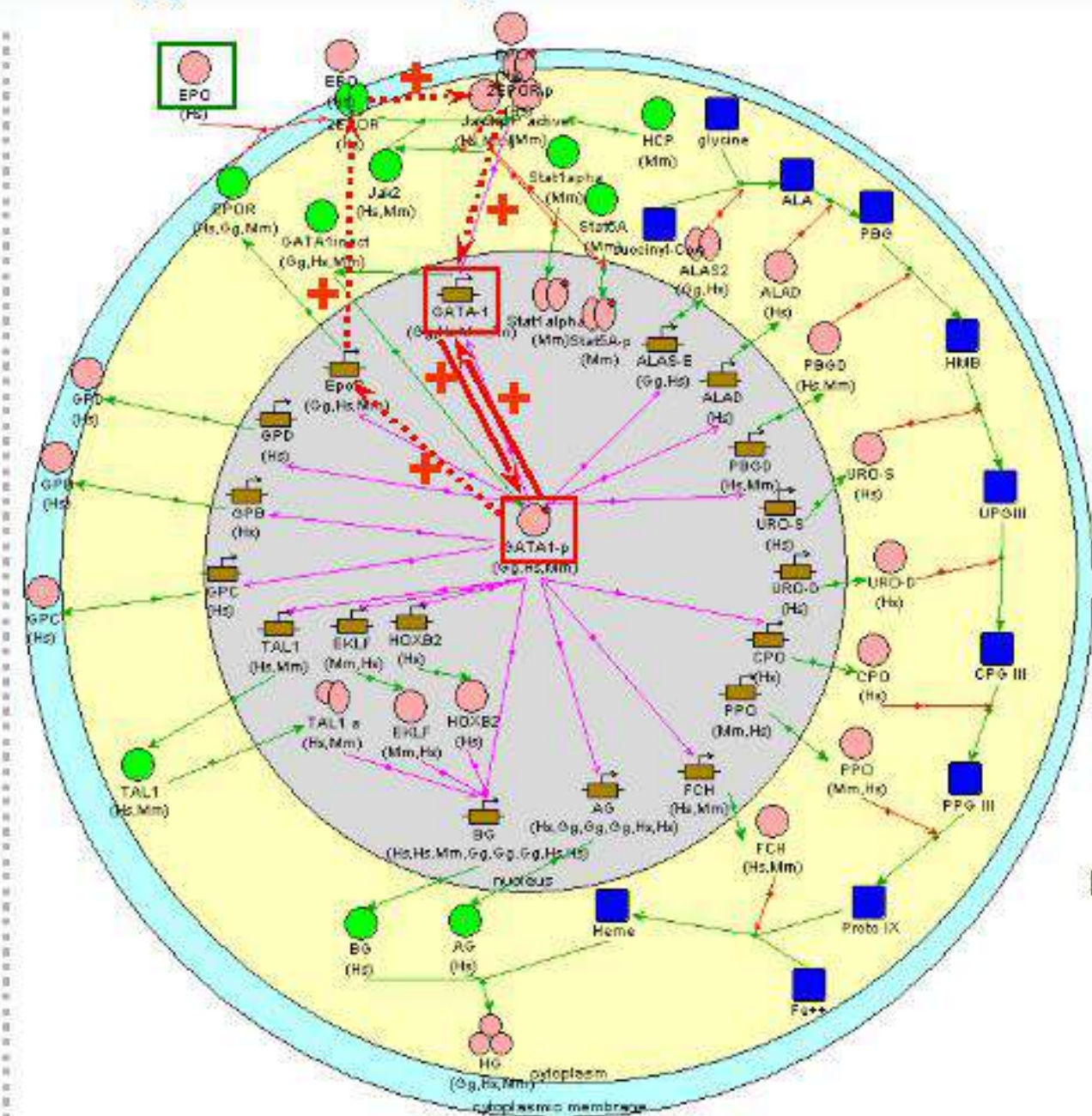
**Geranylgeranyl pyrophosphate synthase (CrtE)**



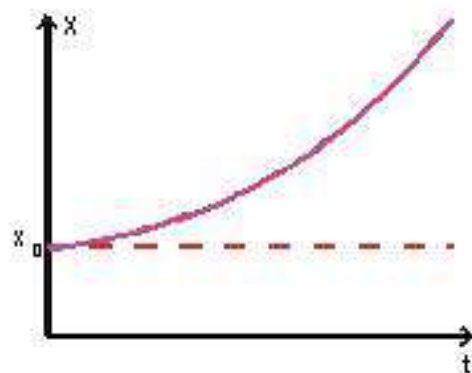
Полученные оценки показывают, что в геном арабидопсиса было перенесено от 400 до 2200 генов из генома предковой формы сине-зеленых водорослей - эволюционного предшественника пластид



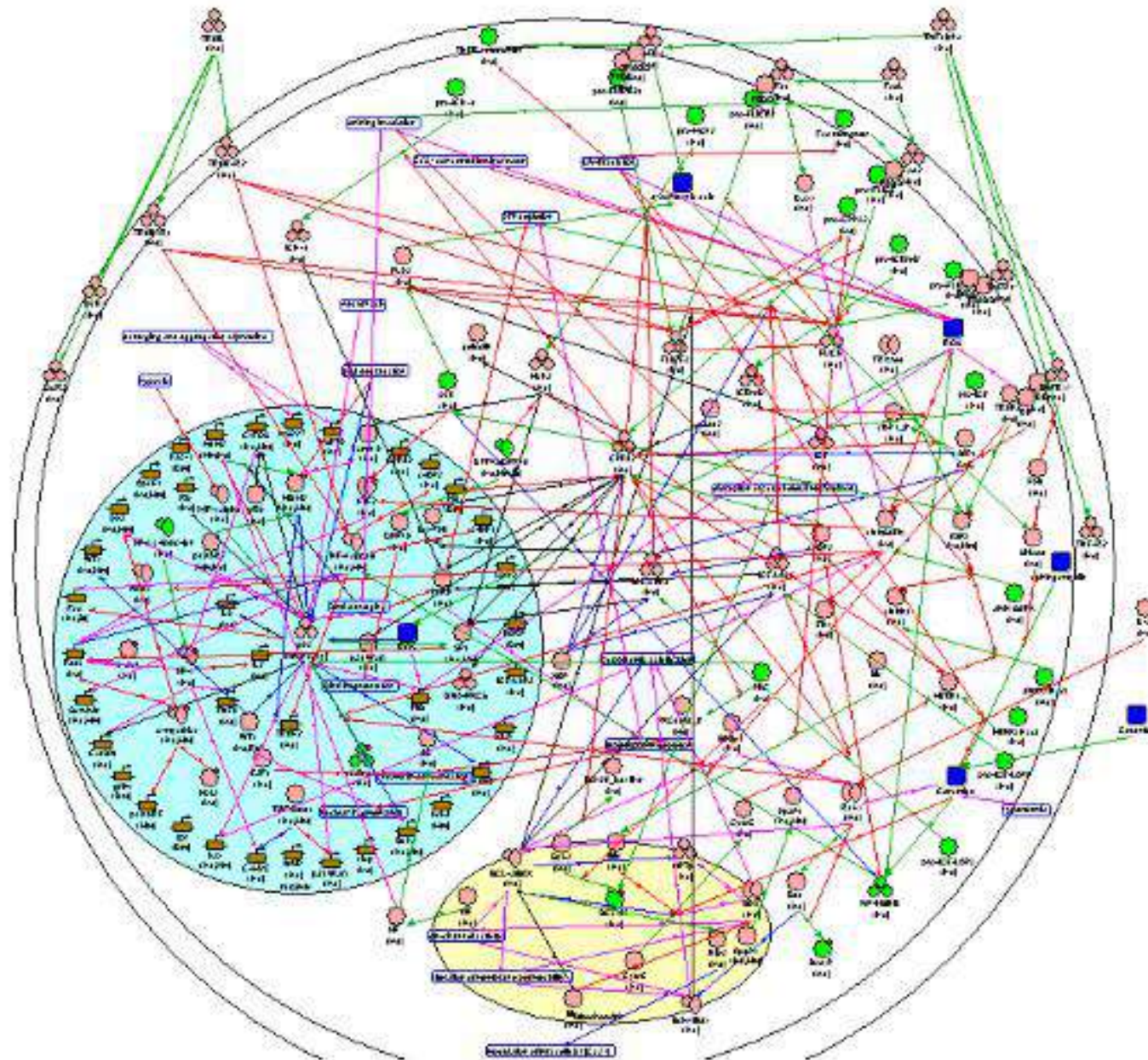
# БАЗА ДАННЫХ GENENET: ФРАГМЕНТ ГЕННОЙ СЕТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И СОЗРЕВАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ



**Принципиальная схема регуляторного контура с отрицательной обратной связью**



# БАЗА ДАННЫХ GENENET: ФРАГМЕНТ ГЕННОЙ СЕТИ, КОНТРОЛИРУЮЩЕЙ ПРОЦЕСС КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ - АПОПТОЗА









## **Мутации с гиперманифестацией количественного признака**

**Незначительные изменения в функции контуров с положительными обратными связями могут приводить к выраженному количественному изменению фенотипа организма.**





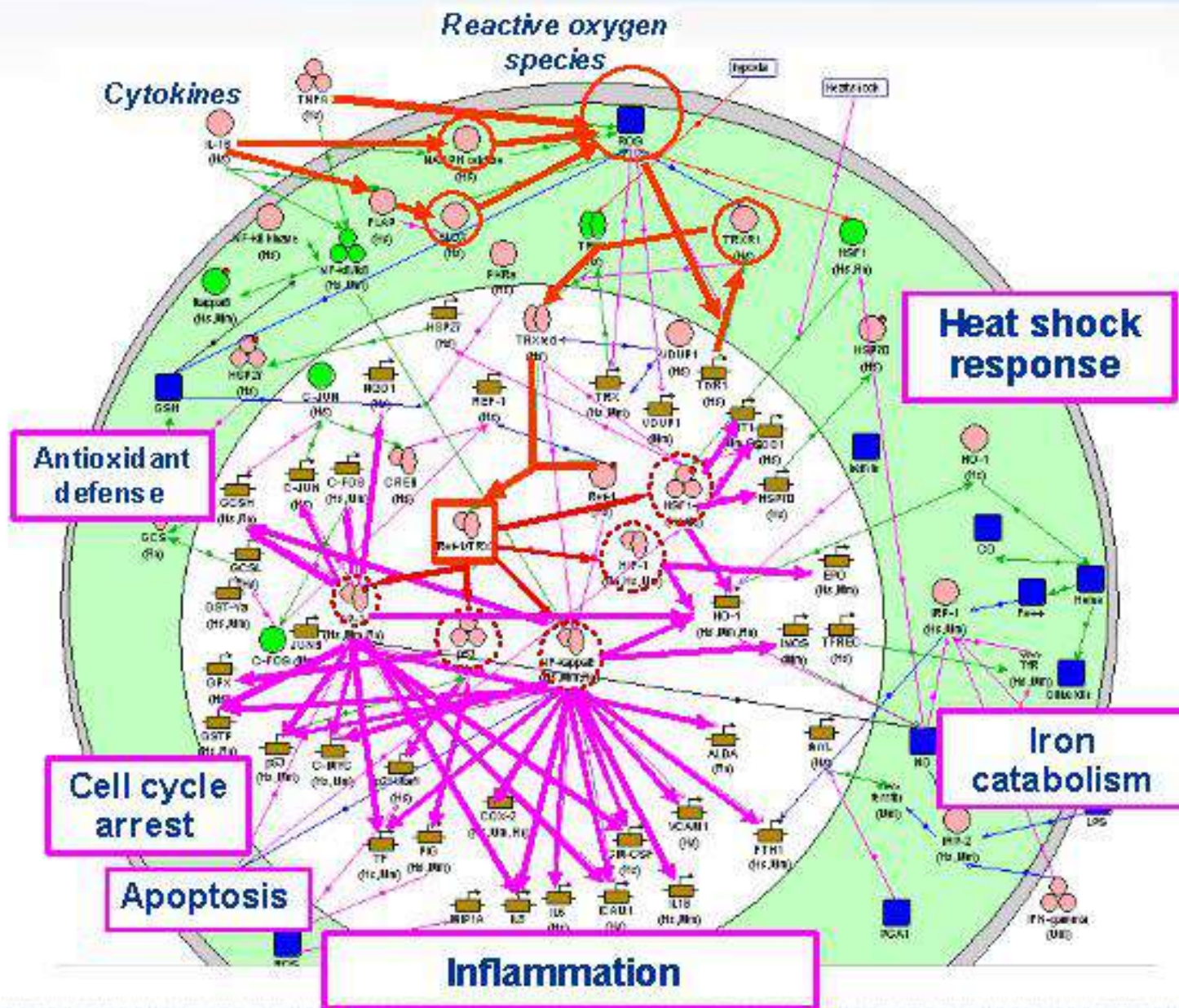
## **СИСТЕМНЫЕ МУТАЦИИ С МНОЖЕСТВЕННЫМ ФЕНОТИПИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЕМ**



**Мутационное изменение функции центрального регулятора генной сети может приводить к координированному изменению функций множества генов одновременно и, как следствие, изменению множества определяемых ими фенотипических признаков.**



# Генная сеть регуляции уровня свободных радикалов и ее функционирование в ходе противовоспалительного ответа организма

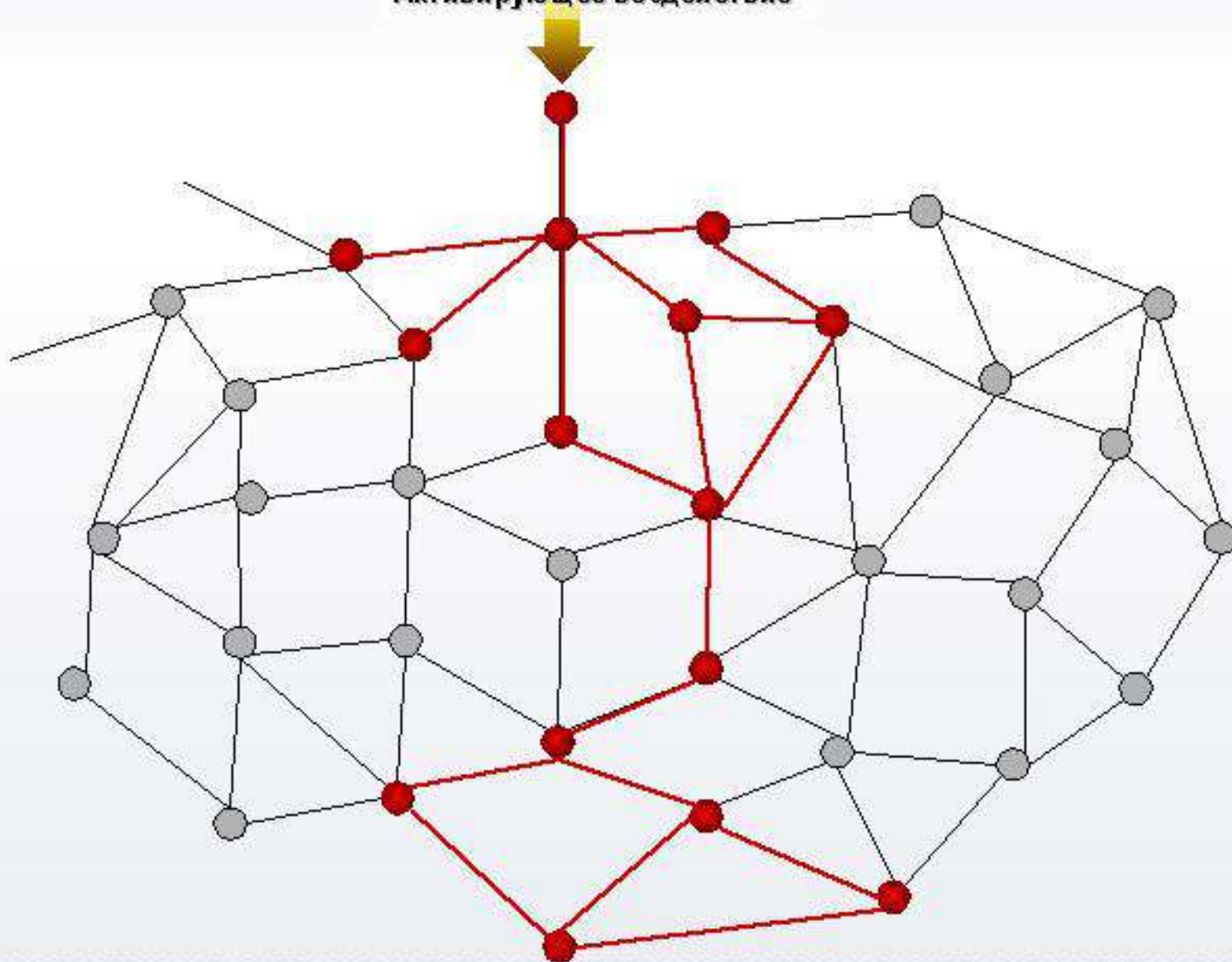






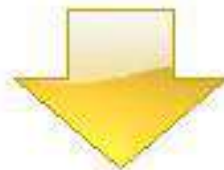
## **Взаимодействие генных сетей и распространение возбуждения по глобальной генной сети организма**

Активирующее воздействие





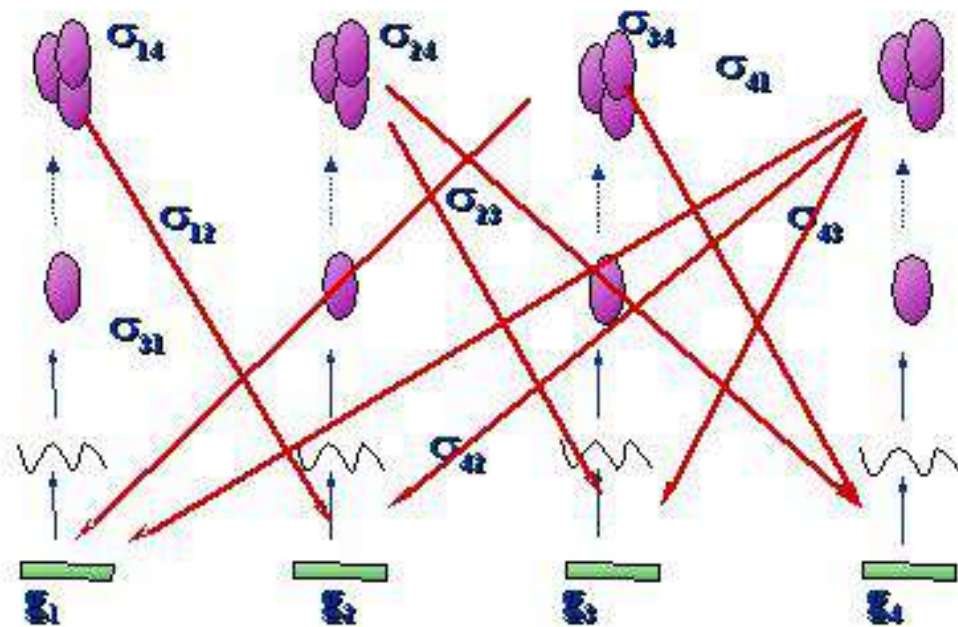
## **МАКРОСИСТЕМНЫЕ МУТАЦИИ**



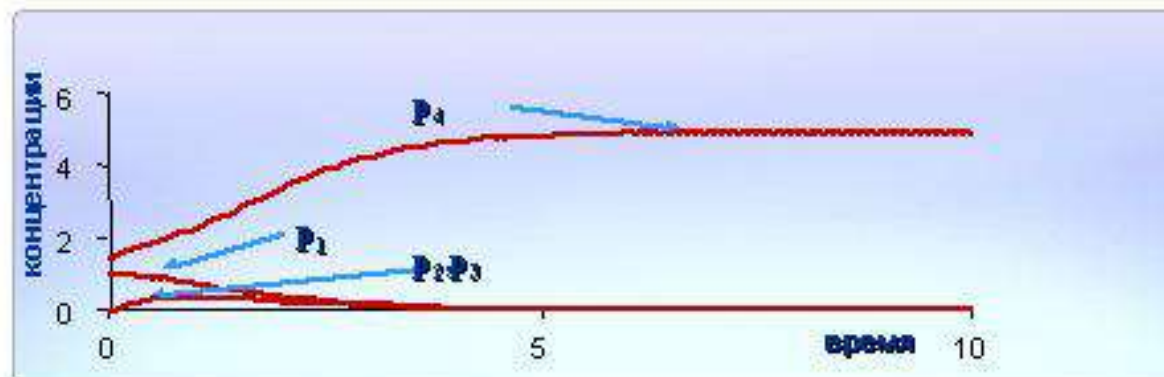
**Мутационное изменение функции генной сети – интегратора может приводить к одновременному изменению функций множества связанных с ней генных сетей и, как следствие, координированного изменения определяемых ими фенотипических признаков.**



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



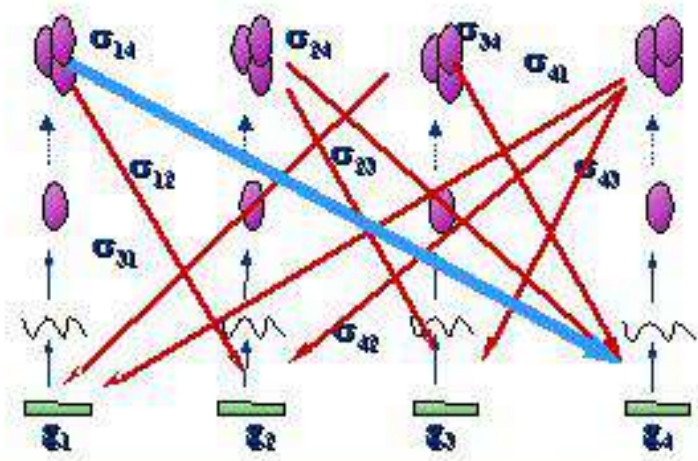
**Режимы функционирования исходной генной сети**



**Единственное устойчивое стационарное состояние**

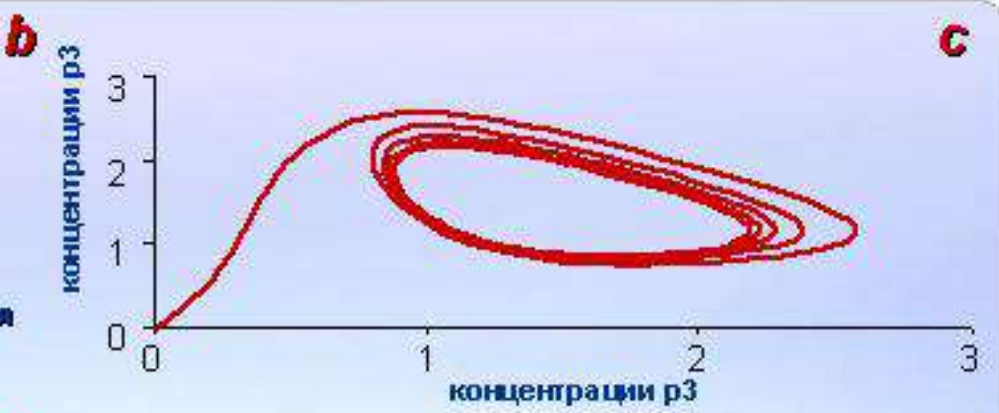
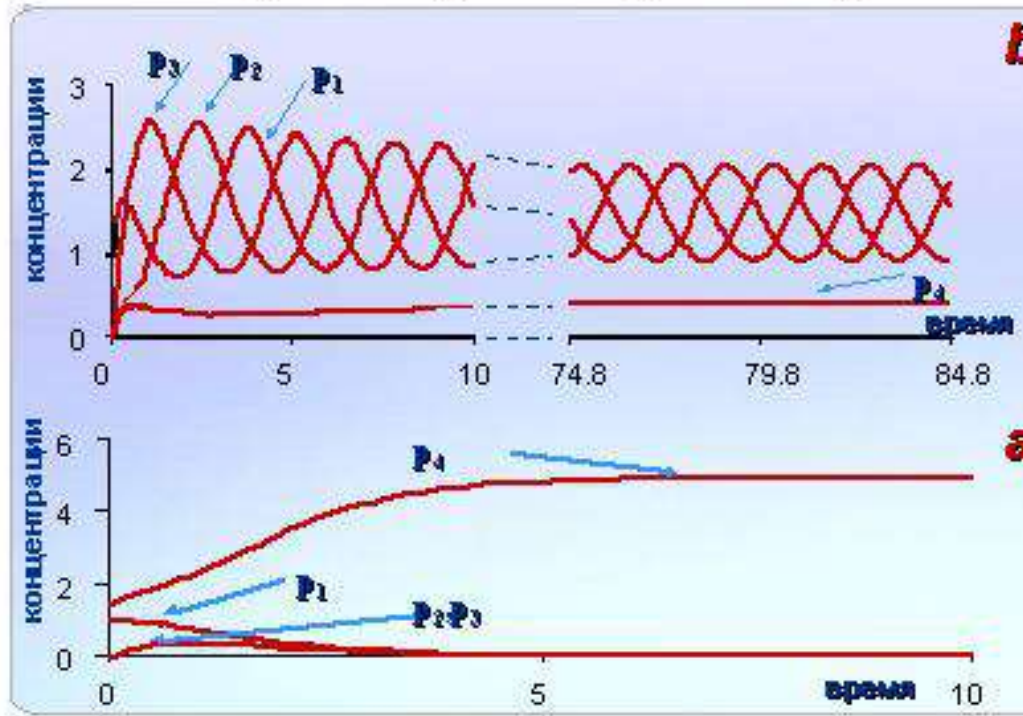


# Динамические системные мутации: появление новой регуляторной связи может приводить к качественному усложнению динамики генной сети



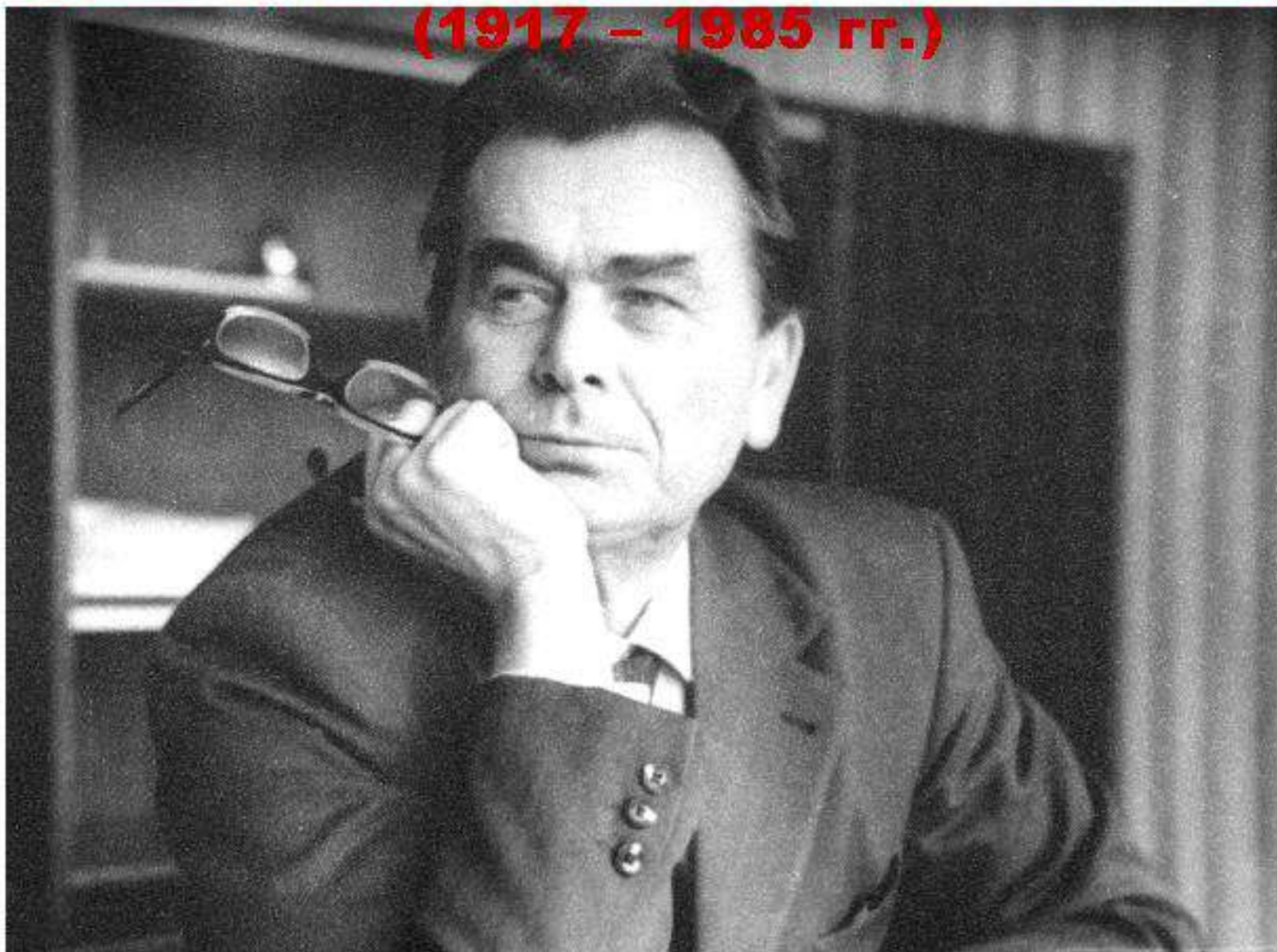
Режимы функционирования исходной генной сети

При начальных условиях  $p_1=1, p_2=p_3=p_4=0$  и ограничениях  $m \geq 3$  and  $\alpha \geq 5$  для генной сети характерен циклический режим функционирования



При начальных условиях  $p_1=1, p_2=p_3=0, p_4=1,5$  для генной сети характерно стабильное стационарное состояние (постоянство всех переменных)

**Создатель теории дестабилизирующего  
отбора  
академик Дмитрий Константинович Беляев  
(1917 – 1985 гг.)**





## Дестабилизирующий отбор (Д.К. Беляев)

Дикие лисицы  
характеризуются  
агрессивным по  
отношению к человеку  
поведением





## Дестабилизирующий отбор: дружественное поведение одомашненных лисиц по отношению к человеку





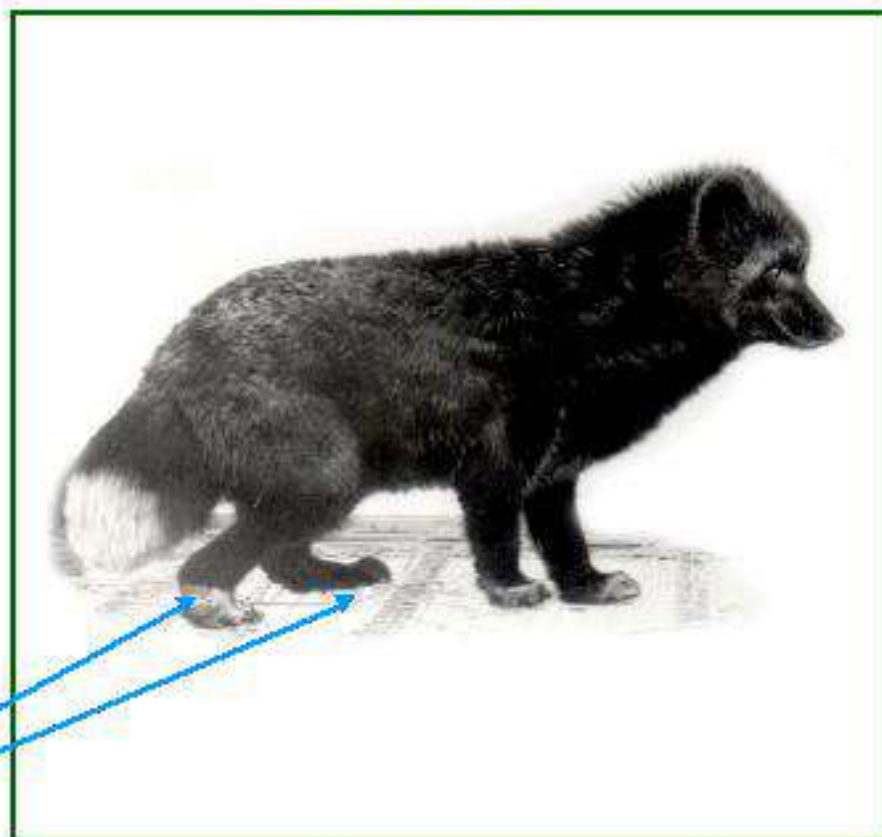
## Дестабилизирующий отбор (Д.К. Беляев)

Фенотипические  
характеристики  
лисиц с  
дружественным по  
отношению к  
человеку поведением





**ВЫРАЖЕННЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
ОТКЛОНЕНИЯ ОТ НОРМЫ, ВОЗНИКШИЕ У  
ЛИСИЦ В РЕЗУЛЬТАТЕ ДЕСТАБИЛИЗИРУЮЩЕГО  
ОТБОРА**



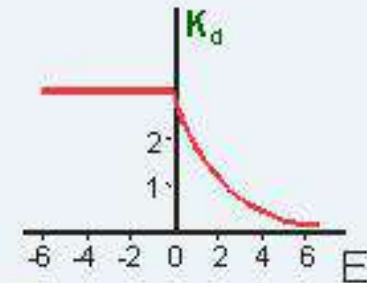
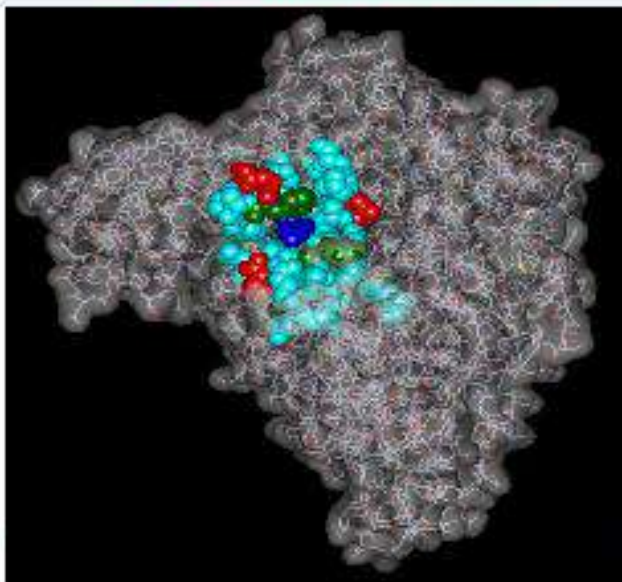
**Удлиненные  
задние лапы**

# ИЕРАРХИЧЕСКАЯ ИНТЕГРАЦИЯ ЛОКАЛЬНЫХ ГЕННЫХ СЕТЕЙ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ ОТДЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ, В ГЛОБАЛЬНУЮ ГЕННУЮ СЕТЬ ОРГАНИЗМА

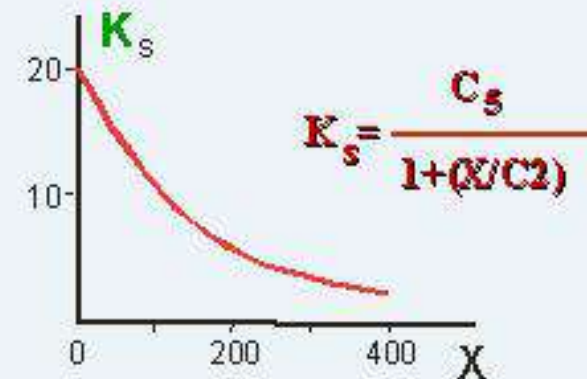




## Простейший регуляторный контур с отрицательной обратной связью, контролирующей концентрацию белка в клетке



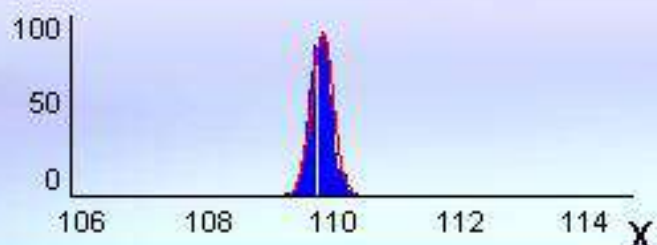
Зависимость скорости деградации белка  $K_d$  от его конформационной стабильности  $E$



Зависимость скорости биосинтеза белка  $K_s$  от его концентрации  $X$  в системе с отрицательной обратной связью.



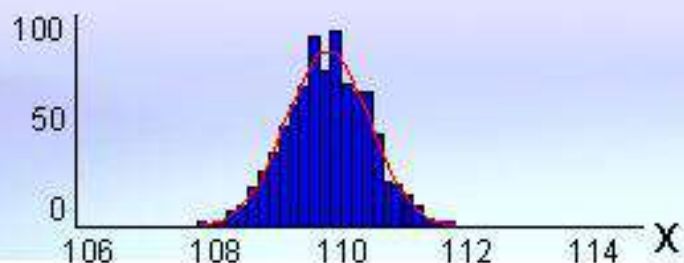
## «НЕЙТРАЛИЗАЦИЯ» мутационного спектра под действием отрицательной обратной связи



$$kf=1$$

Очень сильная  
отрицательная  
обратная связь

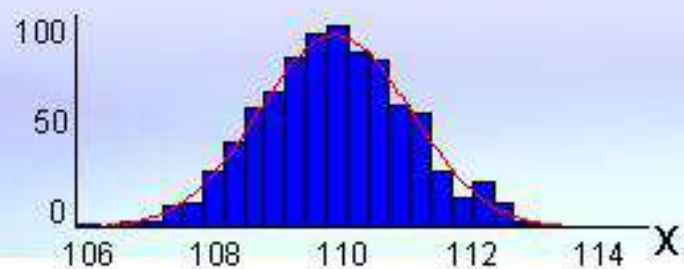
$$W(X_i) = \sqrt{1/2\pi} e^{-\frac{1}{2} \left( \frac{X_i - X_0}{\sigma_i} \right)^2}$$



$$kf=0.1$$

Отрицательная  
обратная связь  
умеренной силы

$$X_i = -\frac{C_2}{2} + \sqrt{\frac{C_2^2}{4} + \frac{C_5 C_2}{C_3} (E_i + C_4)}$$



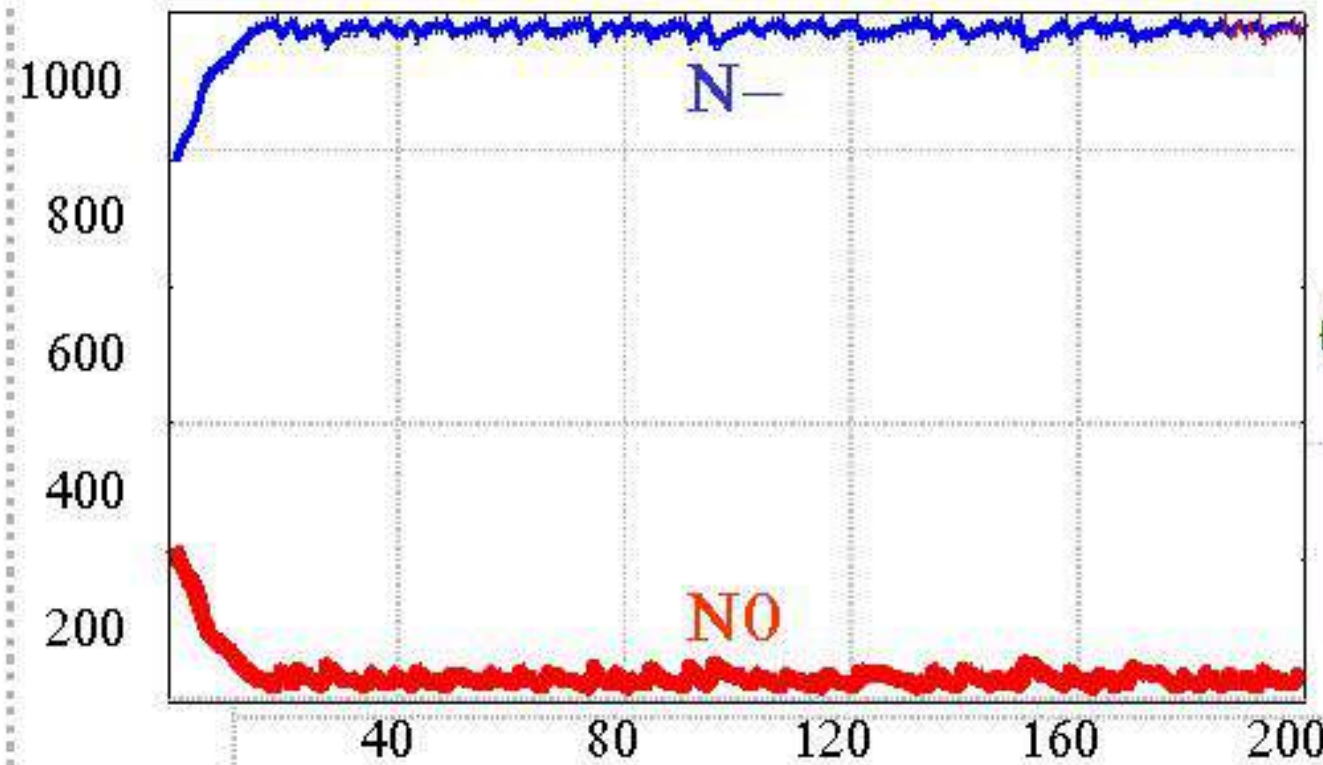
$$kf=0.03$$

Очень слабая  
отрицательная  
обратная связь

$$P(E_i) = \sqrt{1/2\pi} e^{-\frac{1}{2} \left( \frac{E_i - E_0}{\sigma_E} \right)^2}$$

$$kf = 1/C_2$$

Competition of individuals with negative feedback (N-) and without it (NO) during the evolution under stabilizing selection



Population size  
N=const

Initial conditions:

50% individuals have negative feedback  
50% individuals have no negative feedback

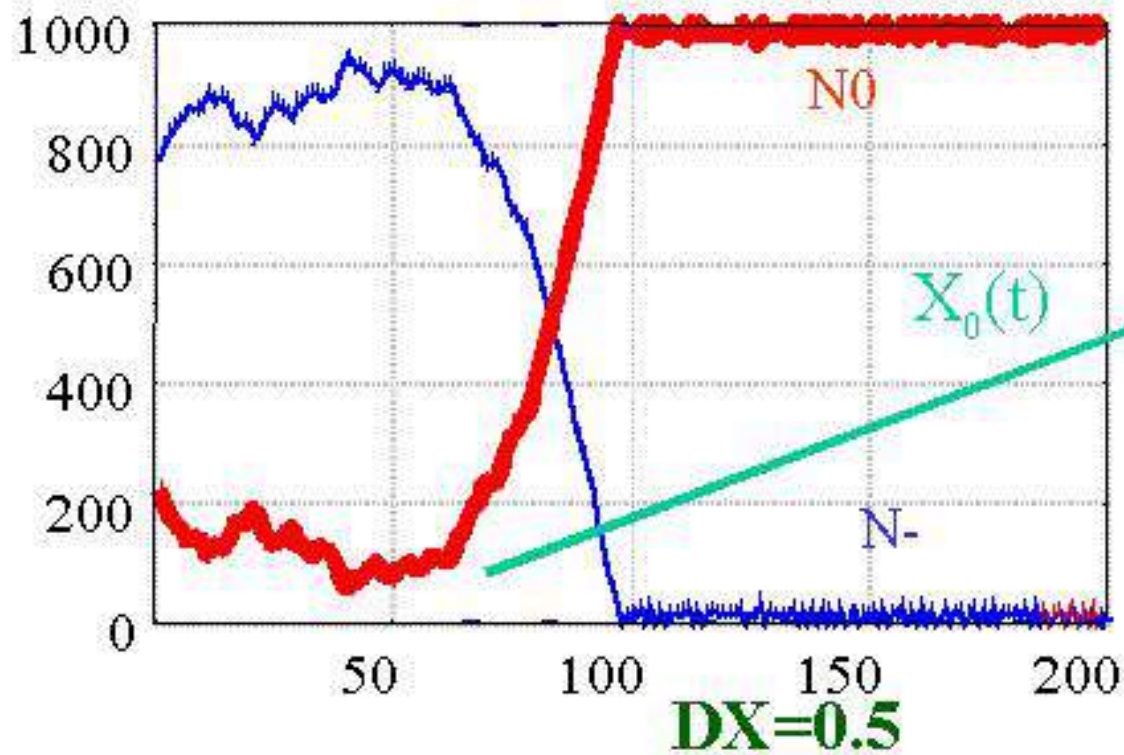
Stabilizing selection,  
 $X_0$  - optimal protein concentration = const

$$P(E_i) = \sqrt{1/2\pi} e^{-\frac{1}{2} \left( \frac{E_i - E_0}{\sigma_E} \right)^2}$$

$X_i$  - protein concentration with modified *DE* stability  $i$

$$W(X_i) = \sqrt{1/2\pi} e^{-\frac{1}{2} \left( \frac{X_i - X_0}{\sigma_X} \right)^2}$$

COMPETITION OF INDIVIDUALS WITH NEGATIVE FEEDBACK (N-) AND WITHOUT IT (N0) UNDER EVOLUTION WITH DIRECTIONAL SELECTION



$$P(\Delta E) = \sqrt{1/2\pi} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{\Delta E}{\sigma E}\right)^2}$$

$$W(X) = \sqrt{1/2\pi} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{X-X_0}{\sigma X}\right)^2}$$

$$X_0(t_{k+1}) = X(t_k) + \Delta X$$

Population size  
N=const

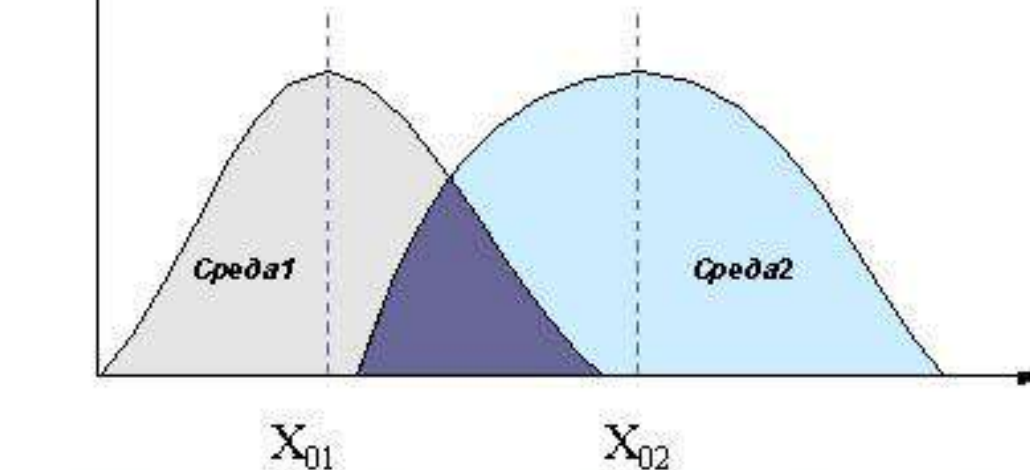
Optimal  $X_0$  concentration of protein at each modelling stage is changed by the value  $DX$ ;  $X_{i+1} = X_i + DX$



## СТРАТЕГИИ НЕВЫРОЖДЕНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ В ИЗМЕНЯЮЩИХСЯ УСЛОВИЯХ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ:

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

$$W_i = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2} \left( \frac{X_i - X_0}{\sigma^x} \right)^2}$$



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

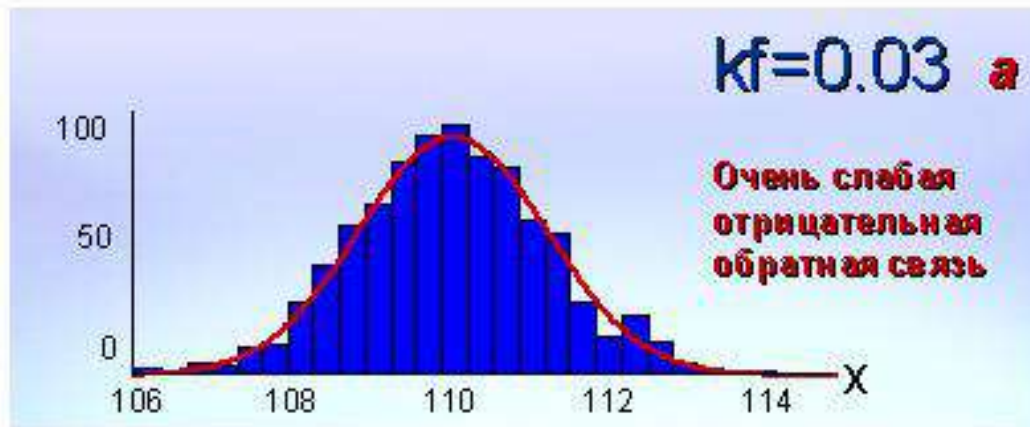
$X_0$  - критический параметр организма, определяющий его приспособленность

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

X критический параметр

**В условиях стабилизирующего отбора (постоянная среда)  
происходит увеличение силы отрицательной обратной связи и  
нейтрализация мутационной изменчивости**

**(И. И. Шмальгаузен):**

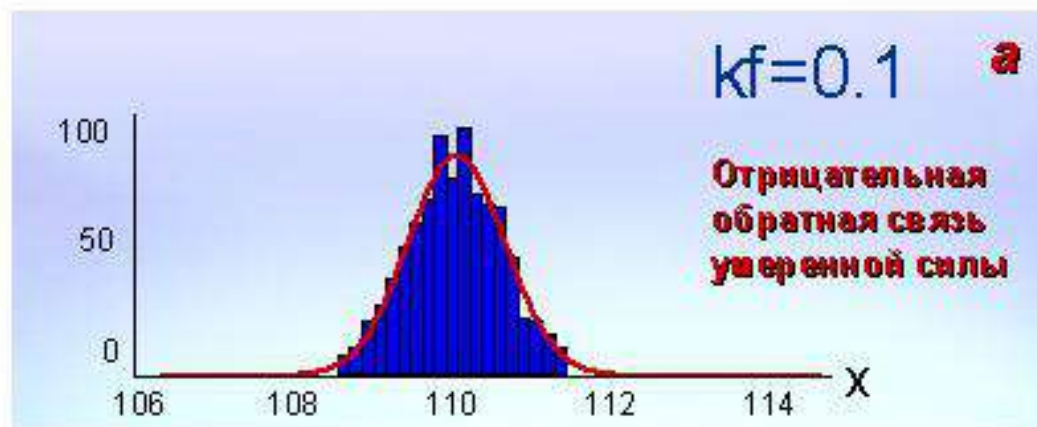






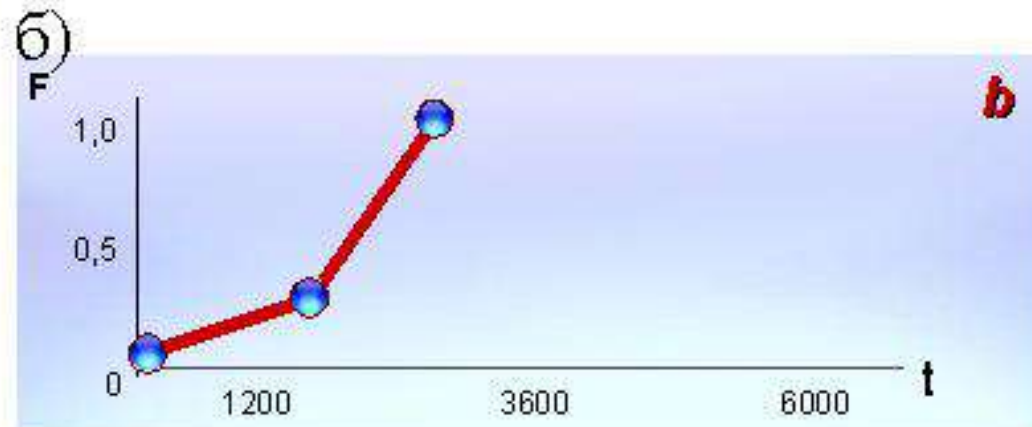
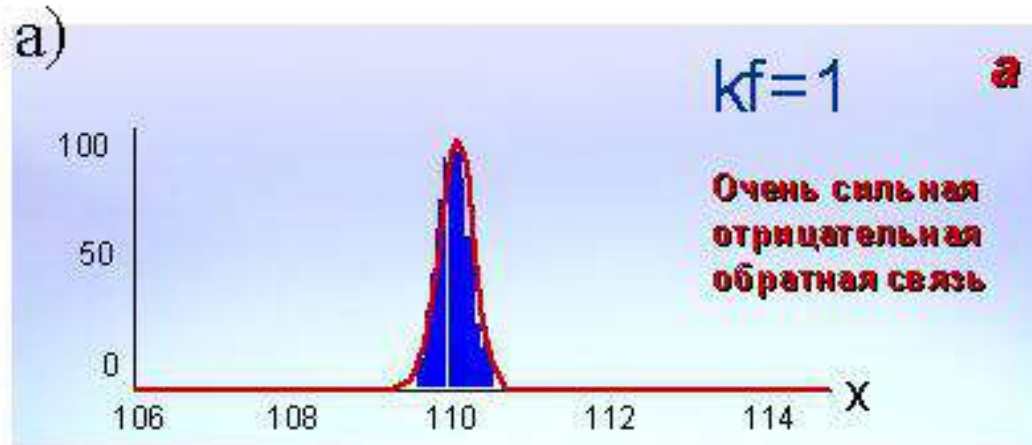
**В условиях стабилизирующего отбора (постоянная среда)  
происходит увеличение силы отрицательной обратной связи  
и нейтрализация мутационной изменчивости**

**(И. И. Шмальгаузен):**



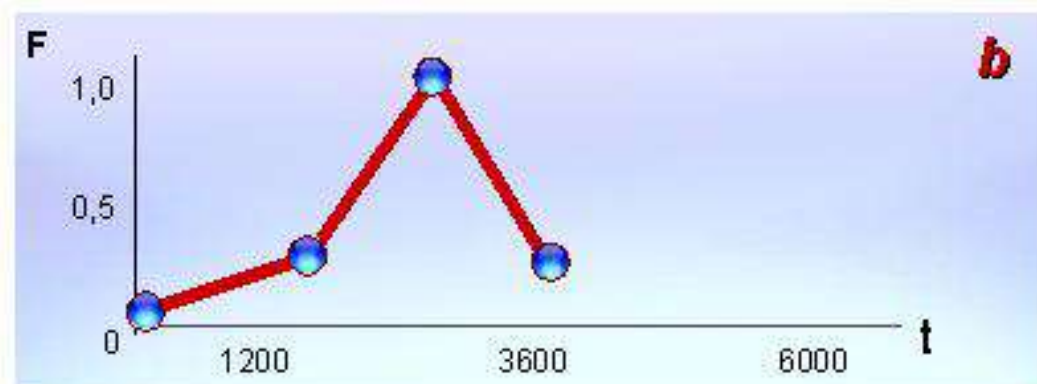
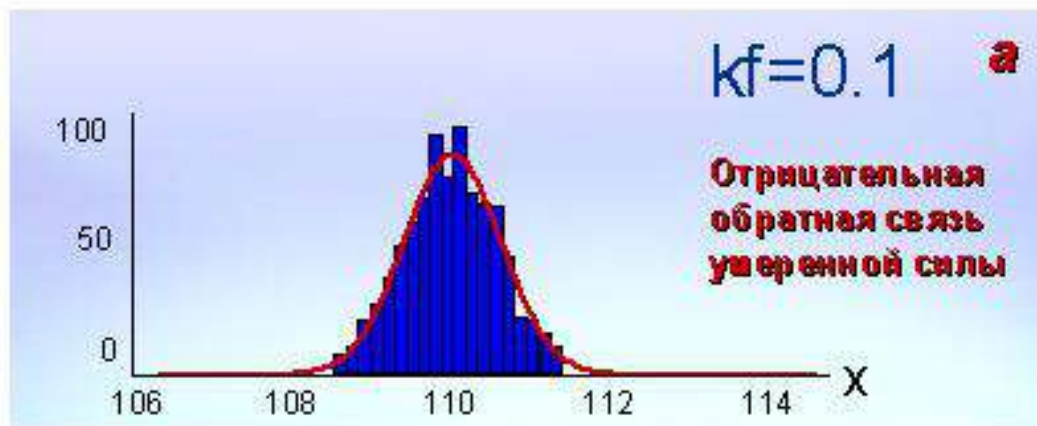


**В условиях стабилизирующего отбора (постоянная среда)  
происходит увеличение силы отрицательной обратной связи и  
нейтрализация мутационной изменчивости  
(И. И. Шмальгаузен):**



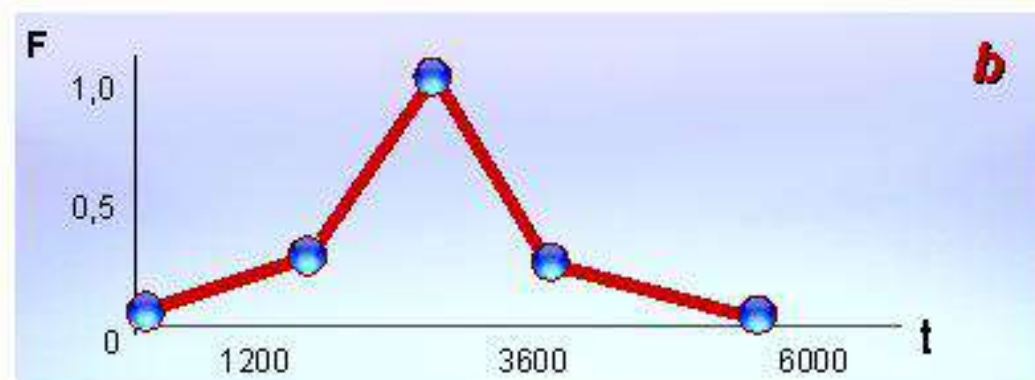
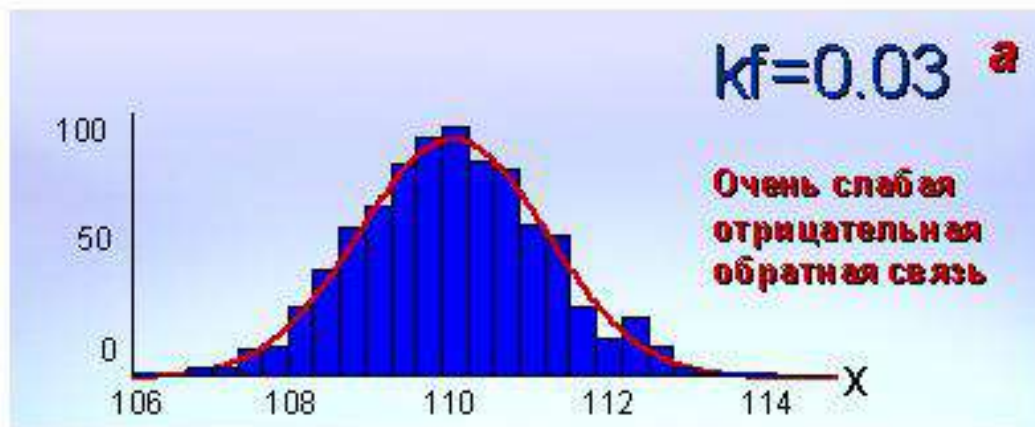


**В условиях движущего отбора (монотонное  
однонаправленное изменение состояния окружающей  
среды) происходит ослабление отрицательной обратной  
связи и выявление скрытой мутационной изменчивости**





**В условиях движущего отбора (монотонное однонаправленное изменение состояния окружающей среды) происходит ослабление отрицательной обратной связи и выявление скрытой мутационной изменчивости**





## **ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ЭВОЛЮЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

**При разрушении регуляторных контуров с отрицательными обратными связями, происходит вскрытие замаскированной генотипической изменчивости и появление в популяции особей с существенными фенотипическими отличиями от «нормы».**

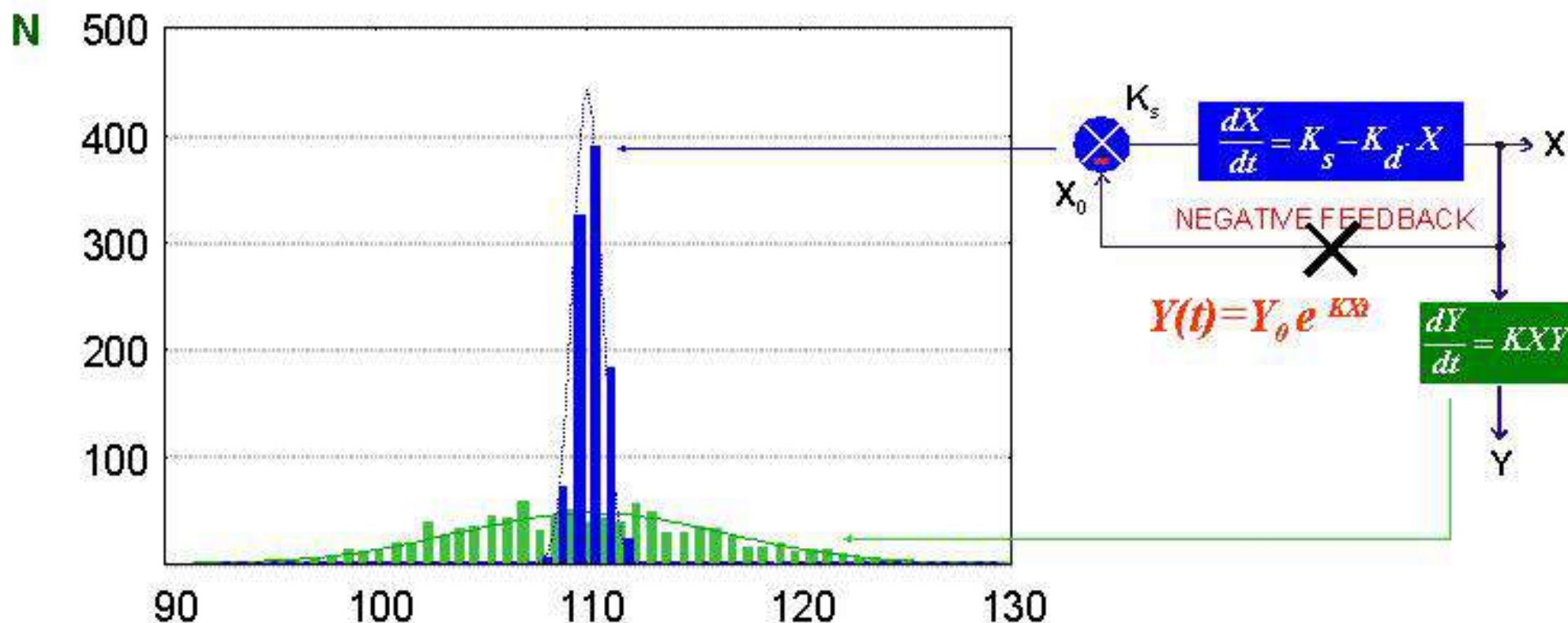


**Гиперманifestация мутационного спектра по признаку  $Y$ , при разрушении регуляторного контура, контролирующего иерархически высокий признак  $X$ .**



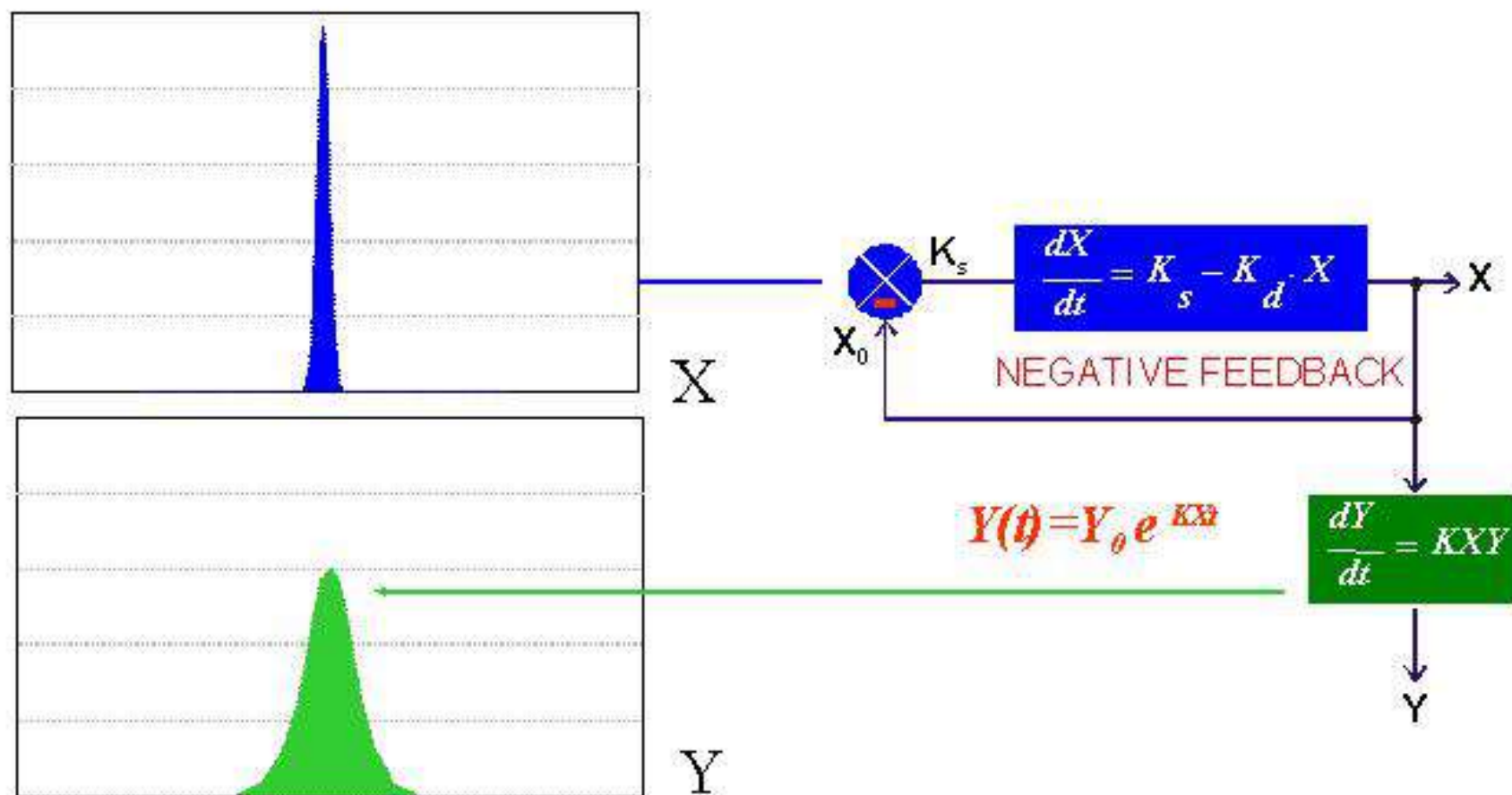
**Простейшая модель иерархически организованной регуляторной системы.** Фенотипический признак  $Y$  зависит от величины признака  $X$ , контролируемого отрицательной обратной связью. Например,  $X$  может соответствовать концентрации ростового фактора, а  $Y$  - скорости роста органа.

**Гиперманифестация мутационного спектра по фенотипической характеристике нижележащего уровня Y при мутационной изменчивости по фенотипическому признаку X иерархически высокого уровня.**



**ВНИМАНИЕ !!! На иерархически всоком уровне убрать отрицательную обратную связь.**

Нейтрализация мутационного спектра по признаку  $Y$  регуляторным контуром с отрицательной обратной связью, контролирующим признак  $X$  иерархически более высокого уровня.







## **Эволюционные качели: чередование стабилизирующего и движущего отбора**

### **СТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ ОТБОР**

**ОСЛАБЛЕНИЕ** или полное **РАЗРУШЕНИЕ** некоторых регуляторных контуров с отрицательными обратными связями. **ВСКРЫТИЕ** ранее замаскированной фенотипической изменчивости.

Ослабление или полное разрушение некоторых отрицательных обратных связей иерархически высокого уровня, обеспечивающее гиперманифестацию фенотипической изменчивости на иерархически подчиненных уровнях молекулярно-генетических систем организмов.



**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**

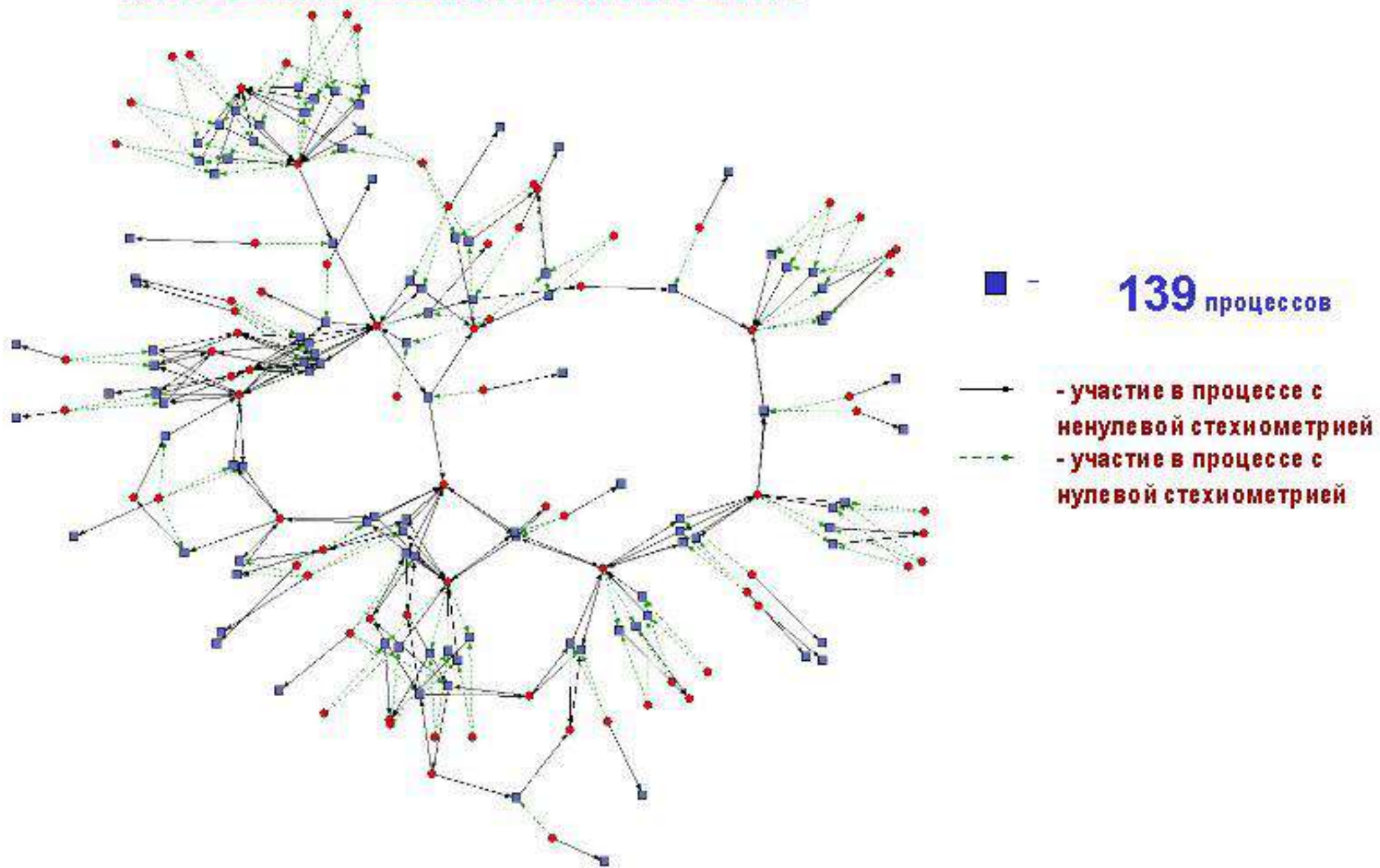
## Схематическое представление альтернативных траекторий развития в зависимости от регуляторного параметра $\lambda$



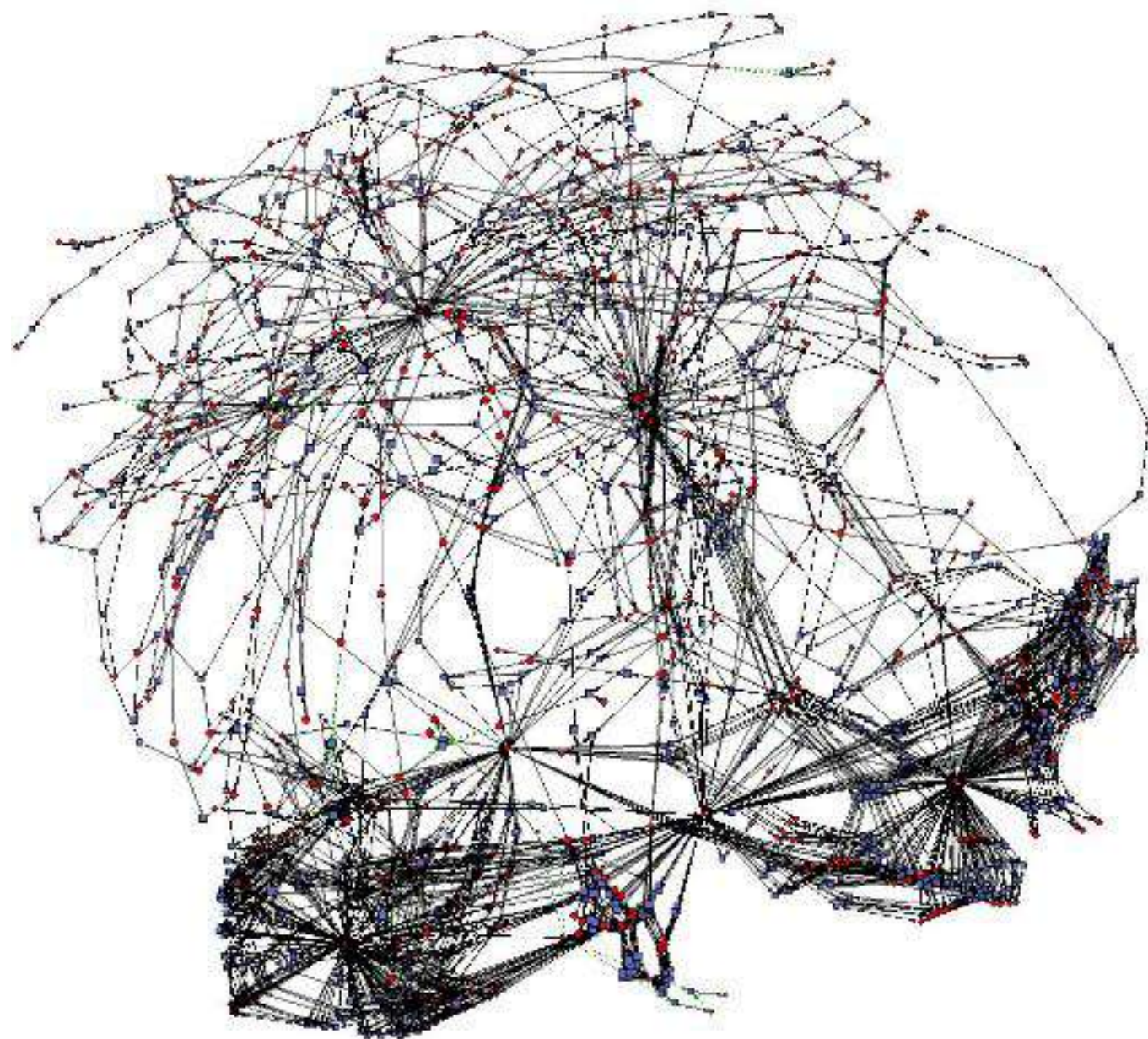
$S_1$  – нормальная траектория;  $S_2$  и  $S_3$  – альтернативные траектории

ненормального развития, реализующиеся при больших значениях

# ДВУДОЛЬНЫЙ ГРАФ КОМПЬЮТЕРНОЙ МОДЕЛИ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ *ESCHERICHIA COLI* K-12: МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОМПОНЕНТА



**ДВУДОЛЬНЫЙ ГРАФ КОМПЬЮТЕРНОЙ МОДЕЛИ ЦИКЛА  
ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ESCHERICHIA COLI K-12:  
РЕГУЛЯТОРНАЯ КОМПОНЕНТА**



■ - **1882** процесса

- - участие в процессе с ненулевой стехиометрией
- - - участие в процессе с нулевой стехиометрией



**Морфологическая, физиологическая, поведенческая сложность эукариот не коррелирует с размером генома и количеством содержащихся в нем генов**

Организм	Размер генома, Мб=10 <sup>6</sup>	Предположительное число генов	
<b>Эукариоты</b>	<i>Homo sapiens</i> (человек) [6, 7]	2900	30-40000
	<i>Mus musculus</i> (мышь) [8]	2500	Около 30000
	<i>Fugu rubripes</i> (рыба) [9]	365	30-40000
	<i>Arabidopsis thaliana</i> (растение) [10]	125	25498
	<i>Drosophila melanogaster</i> (насекомое) [11]	120	13600
	<i>Caenorhabditis elegans</i> (червь)	97	19000
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (дрожжи)	12.1	6034
<b>Бактерии</b>	<i>Escherichia coli</i> (бактерия)	4.6	4288
	<i>Bacillus subtilis</i>	4.4	3924
	<i>Synechocystis sp.</i>	4.2	4000
	<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	3.6	3168
	<i>Haemophilus influenzae</i>	2.2	2471
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0.8	677
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	0.6	470

Примечание: Идентификация включает в себя гомологии с известными генами.

# *Соотношение между количеством облигатных и факультативных генов*

*Escherichia coli*: количество генов ~ 4288;

*Минимальная бактериальная клетка, живущая в постоянных и оптимальных условиях среды (постоянство параметров внешней среды, наличие большинства необходимых метаболитов): количество генов ~ 360;*

*К минимальной бактериальной клетке близка Mycoplasma genitalium: количество генов ~ 470;*

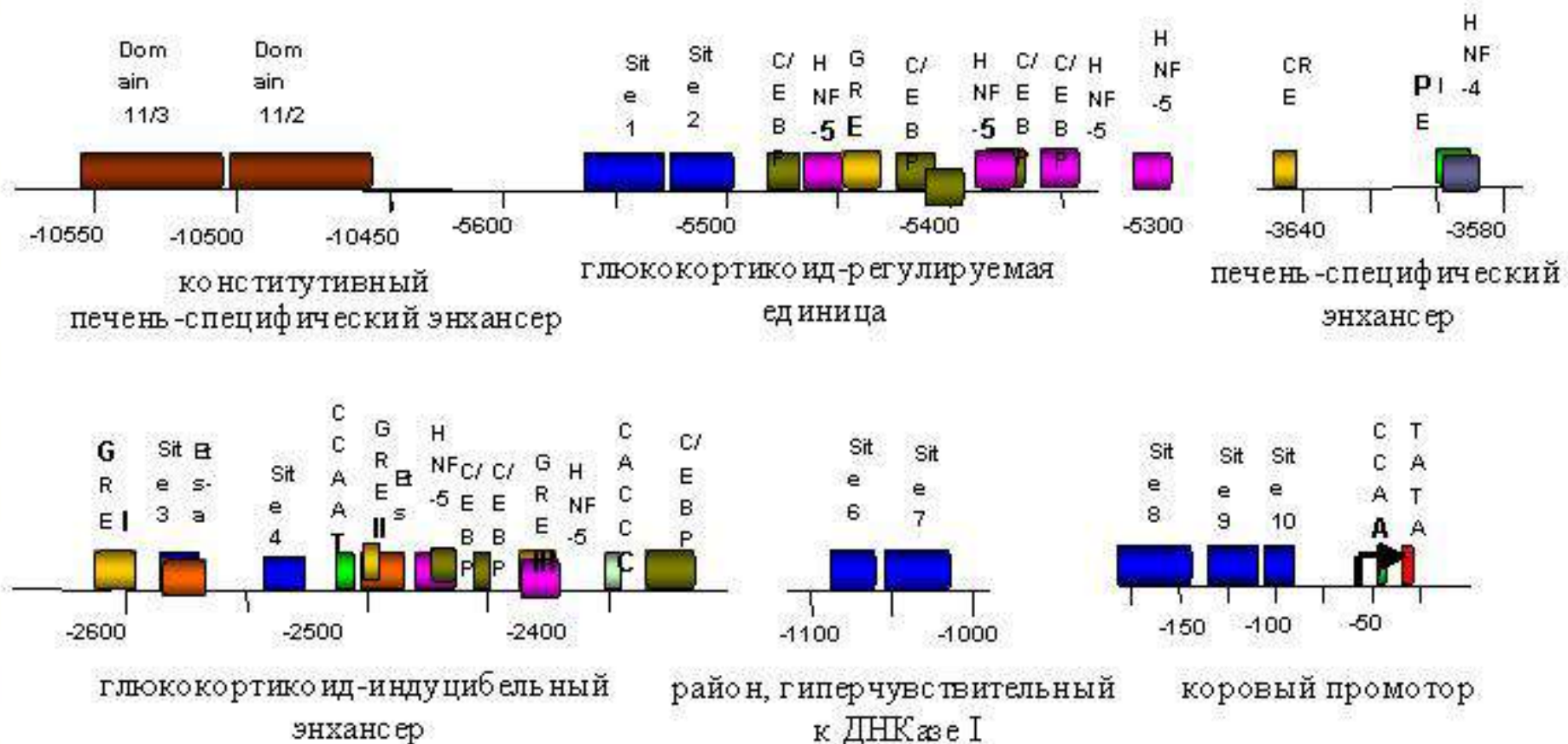
*Для чего нужны остальные гены? Для того, чтобы обеспечить существование и адекватные реакции бактерии в неблагоприятных условиях внешней среды.*

**Благодарю за  
внимание**



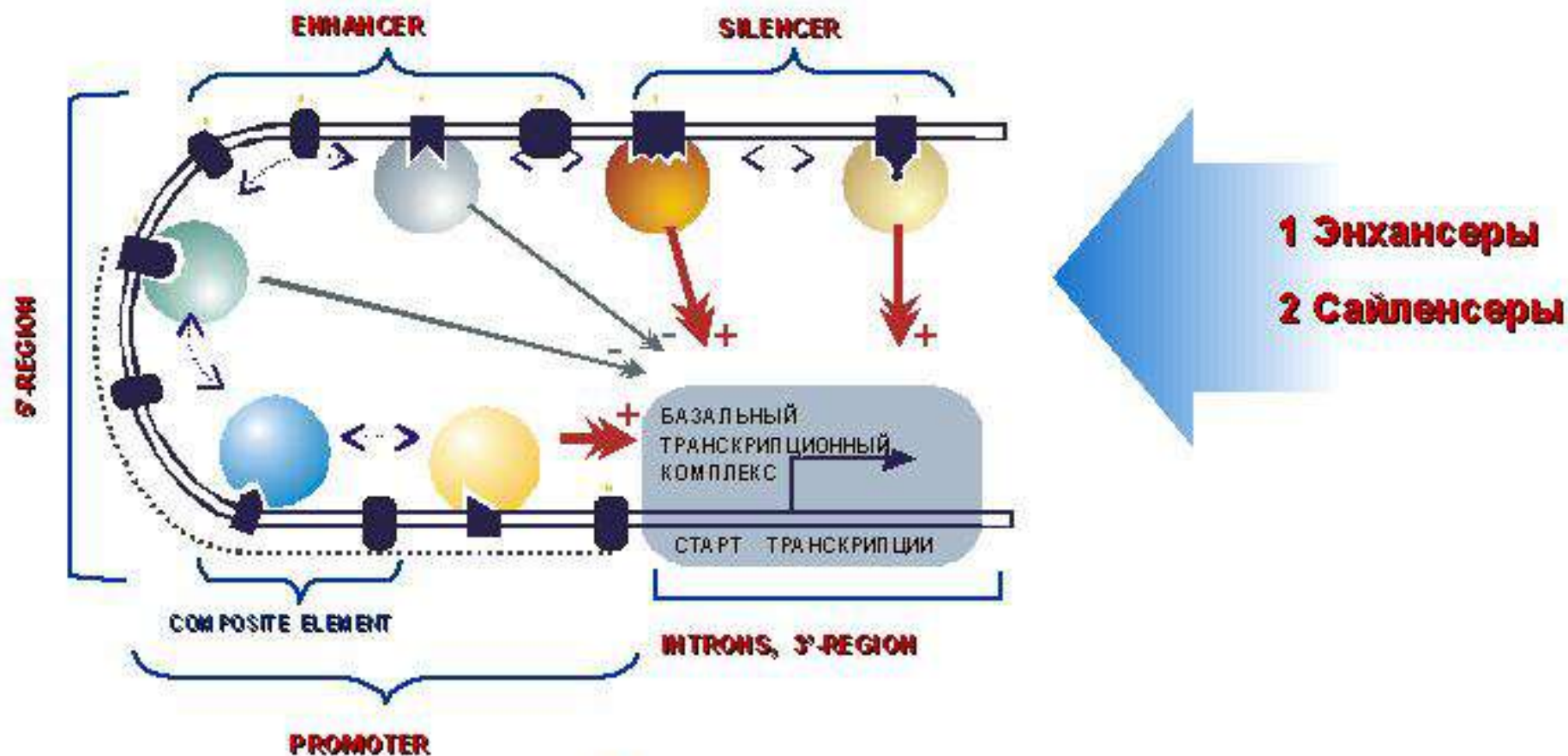
## 5'-регуляторные районы, контролирующие транскрипцию, имеют большую длину и содержат большое количество регуляторных элементов

### 5'-регуляторный район гена тирозинаминотрансферазы крысы





# РЕГУЛЯТОРНЫЕ РАЙОНЫ ГЕНОВ ЭУКАРИОТ: ФОРМИРОВАНИЕ ТРАНСКРИПЦИОННОГО КОМПЛЕКСА



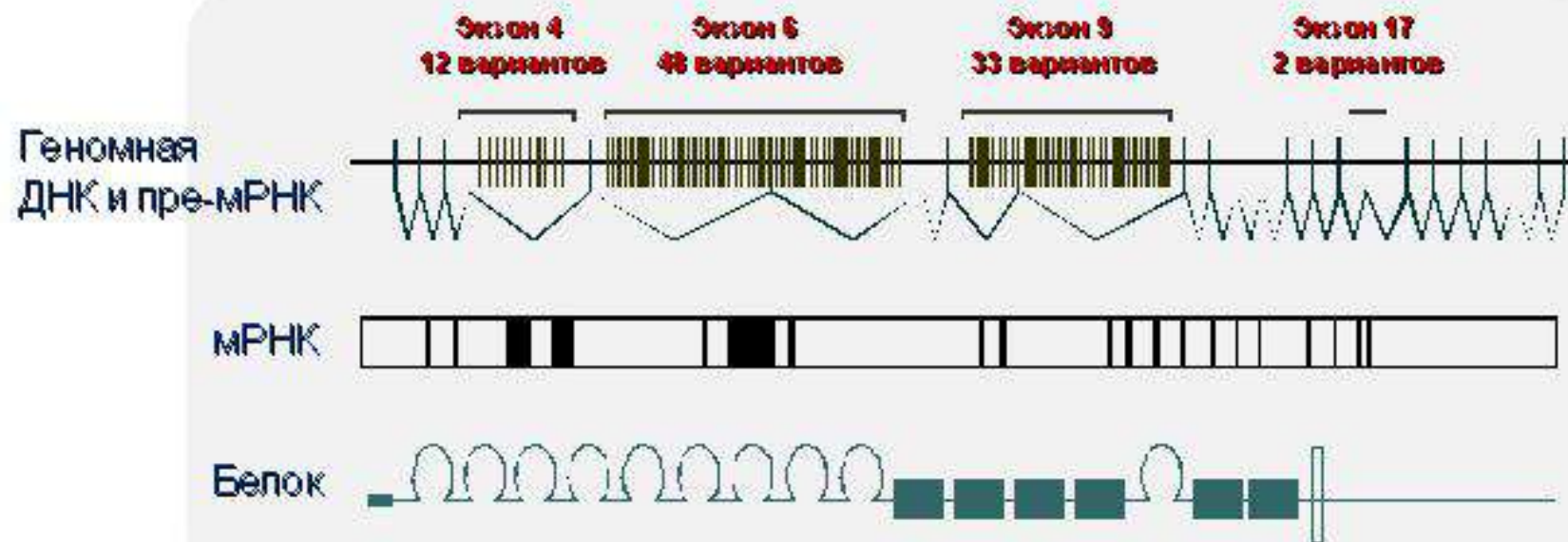
$W \sim 2^N$ , где  $N$  - количество сайтов связывания транскрипционных факторов. При  $N = 10$ ,  $W \sim 1000$ .



## **Экзон-интронная структура и альтернативный альтернативный сплайсинг обеспечивают огромную емкость кодирования генетической информации**

Альтернативный сплайсинг обеспечивает продукцию огромного количества вариантов белка DSCAM, участвующего в формировании тонкой нервной системы дрозофилы:

**$N = 12 \times 48 \times 33 \times 2 \dots$**



**Видеопрезентация,  
описывающая  
морфологию  
эмбрионального развития  
*Drosophila melanogaster*:  
вид с дорзальной (спинной)  
стороны**

**Видеопрезентация ключевых  
событий (стадии 2 - 17)  
эмбрионального  
развития *Drosophila  
melanogaster* :  
дорзо-вентральный (спинно-  
брюшной) срез**

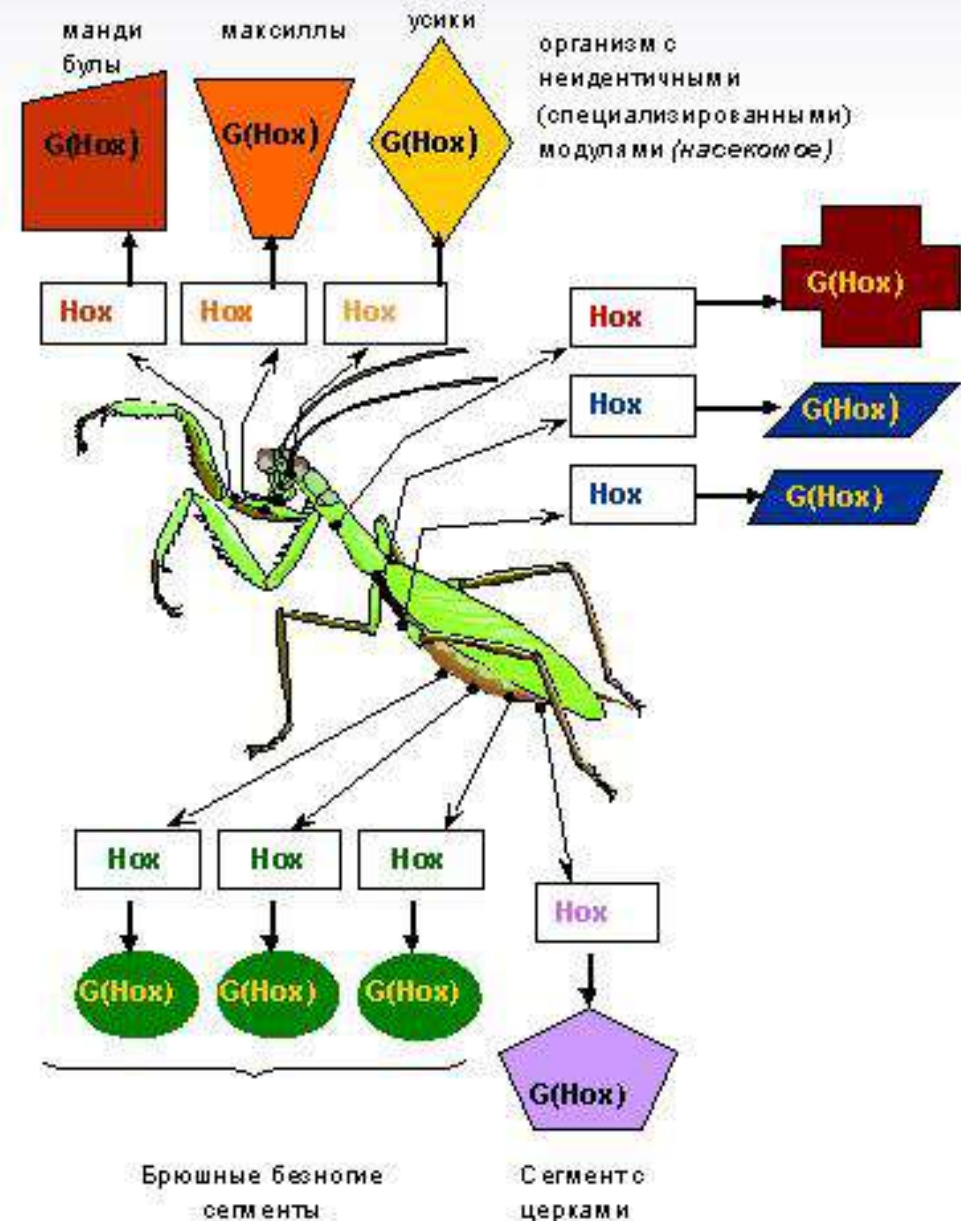


**Разнообразие модульного плана строения и типов конечностей у артропод обусловлено разнообразием регуляторных генетических систем развития, работающих под контролем НОХ-генов и определяющих региональную и сегментную идентичность у артропод.**

НОХ-гены с различными паттернами экспрессии обозначены шрифтом разного цвета

G (НОХ) - группа генов в пределах данного сегмента, контролируемая НОХ-генами

Разными геометрическими фигурами обозначены различные паттерны экспрессии генов G (НОХ)



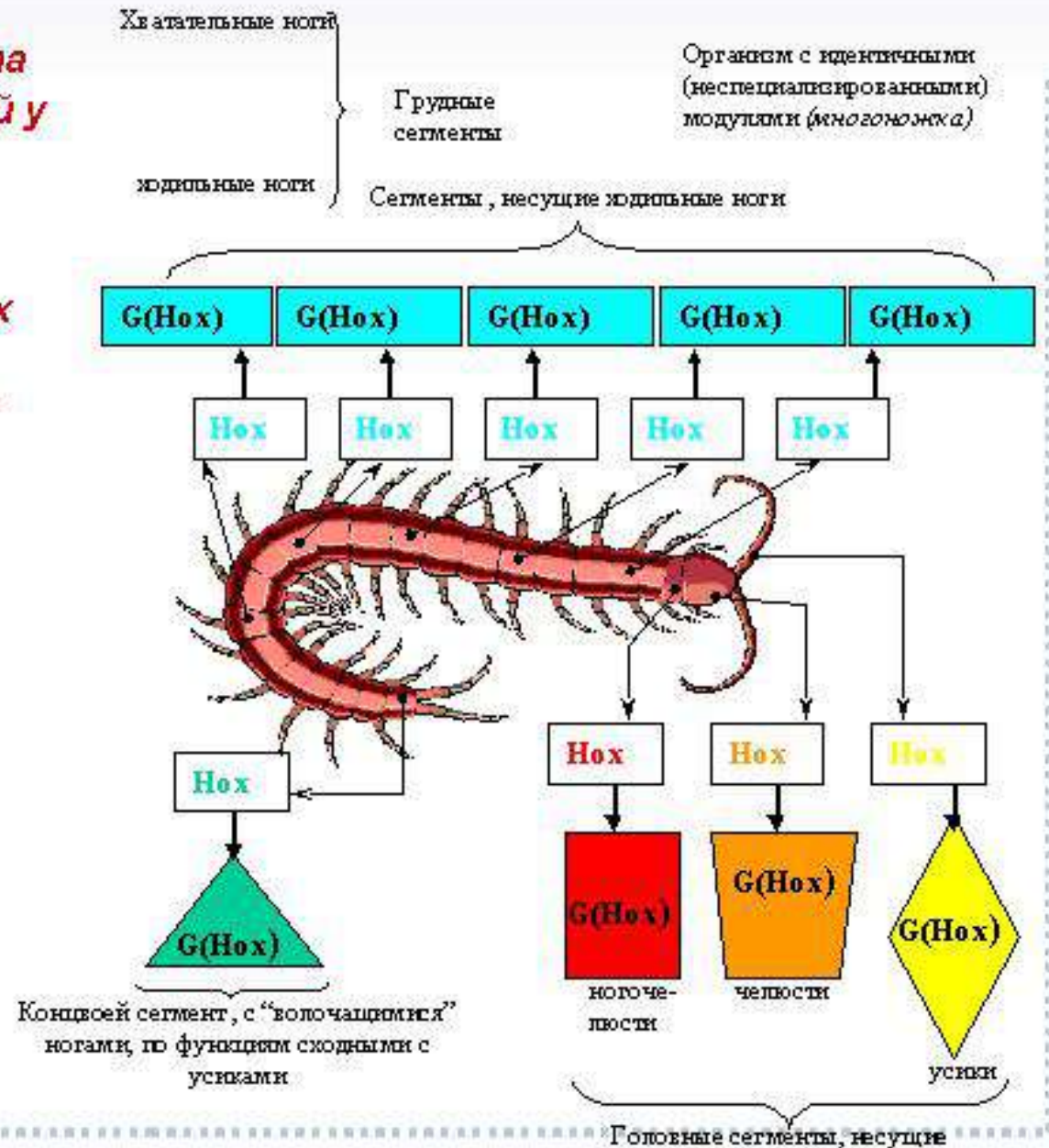


**Разнообразие модульного плана строения и типов конечностей у артропод обусловлено разнообразием регуляторных генетических систем развития, работающих под контролем НОХ-генов и определяющих региональную и сегментную идентичность у артропод.**

НОХ-гены с различными паттернами экспрессии обозначены шрифтом разного цвета

G (НОХ) - группа генов в пределах данного сегмента, контролируемая НОХ-генами

Разными геометрическими фигурами обозначены различные паттерны экспрессии генов G (НОХ)



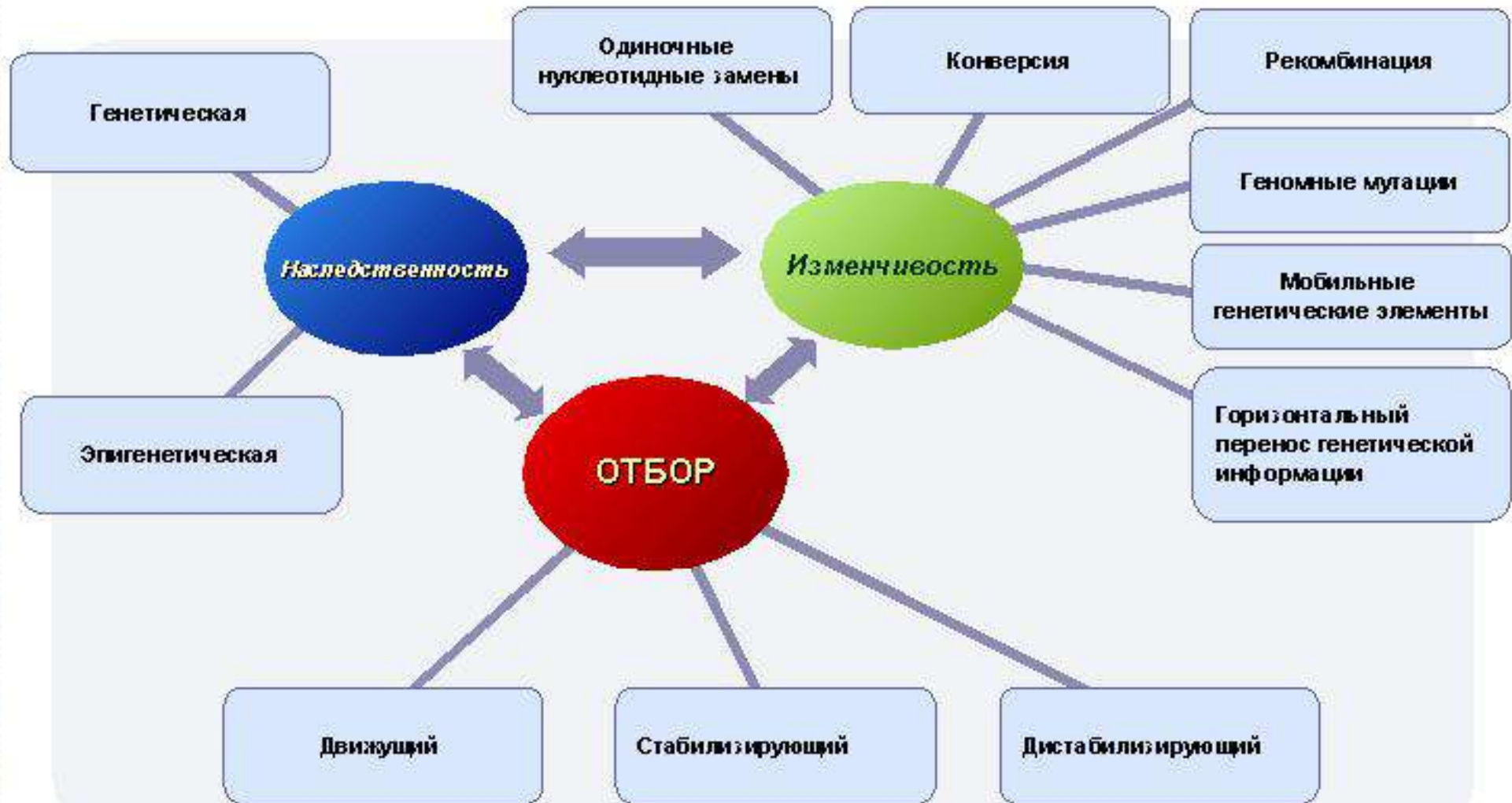
# Центральная догма генетики

## Наследование в ряду поколений





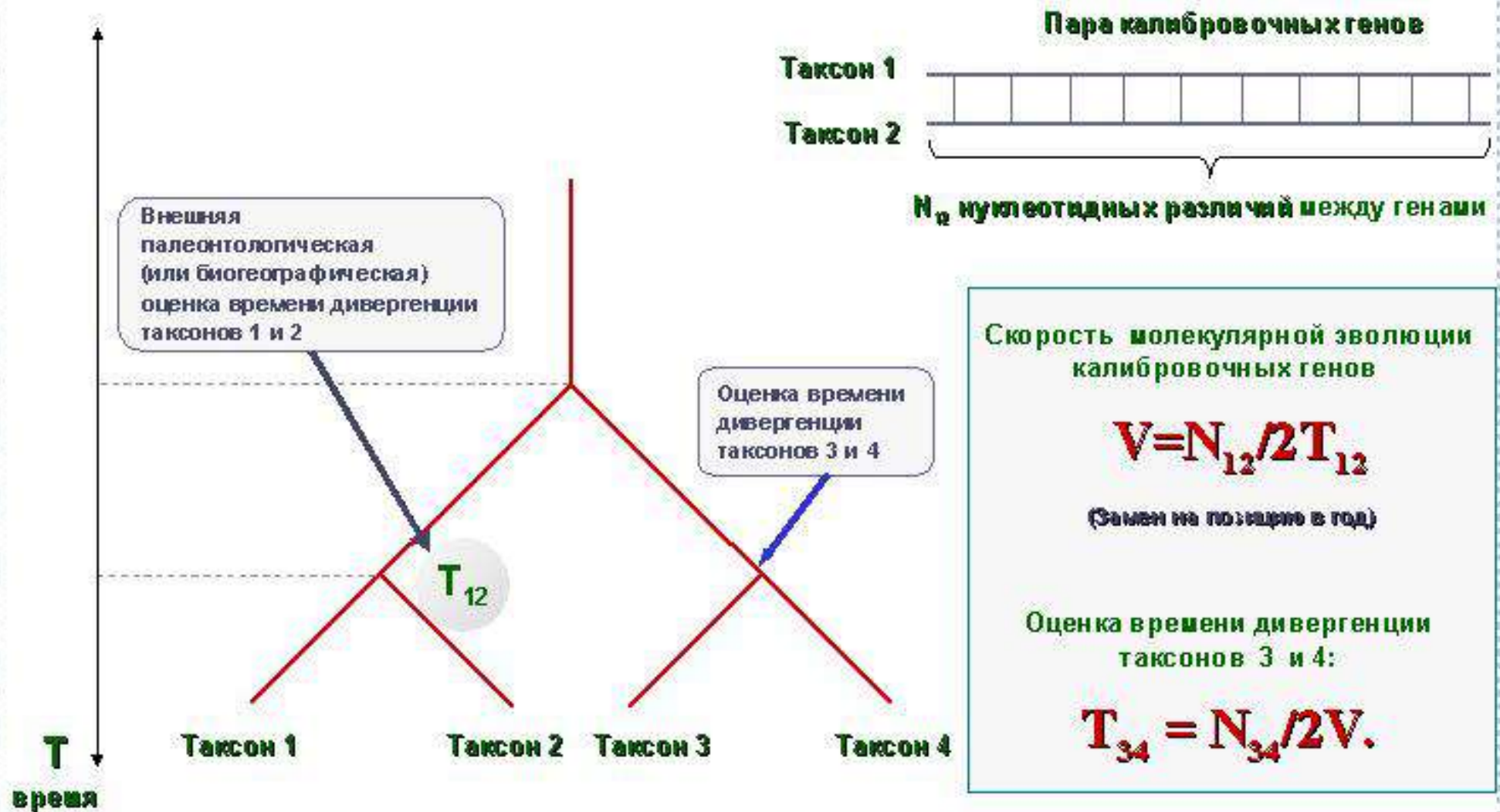
## ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ЭВОЛЮЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ





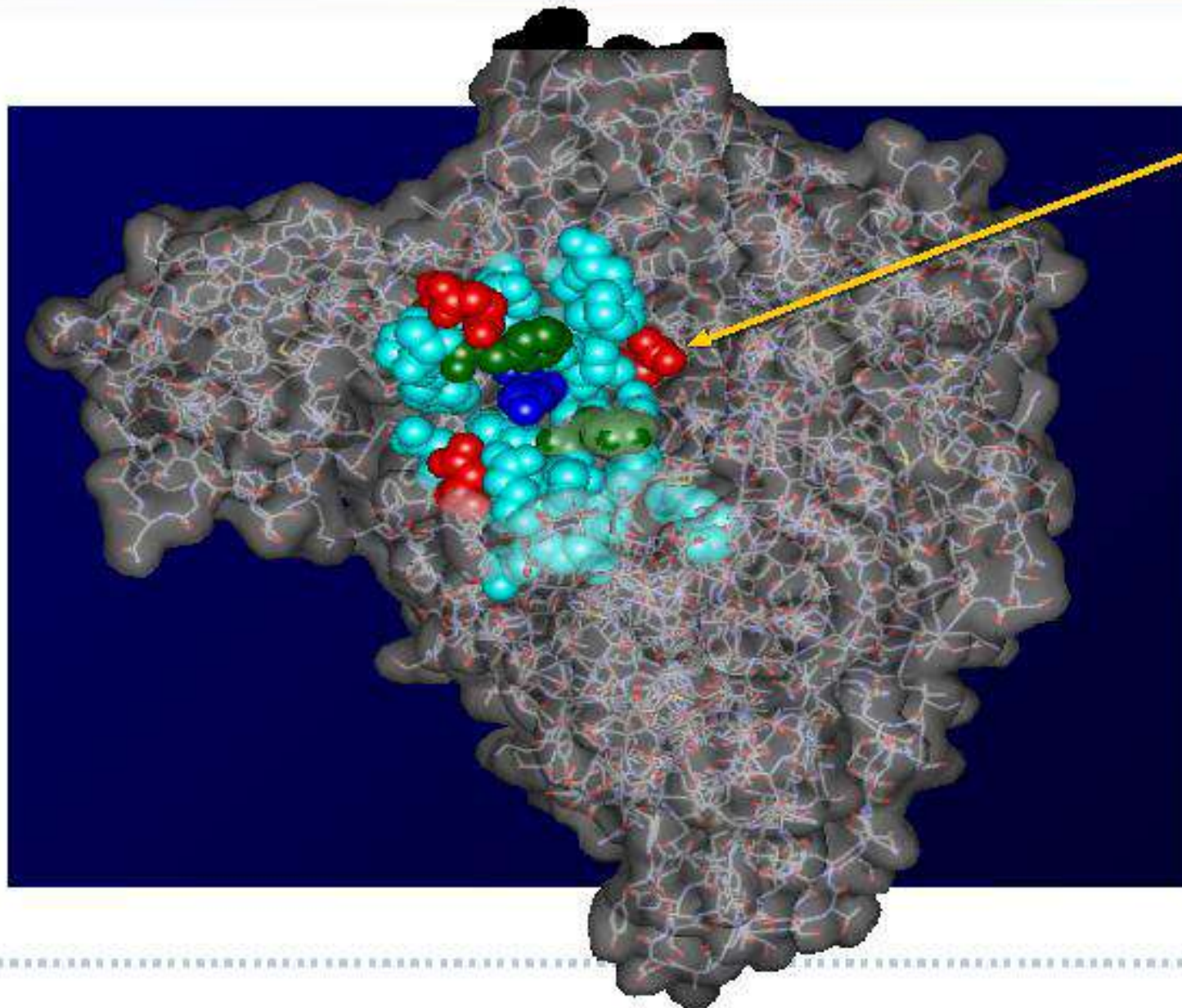


## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЧАСЫ: оценка скоростей молекулярной эволюции и времени дивергенции видов





## Белок гликозидаза: пространственная структура

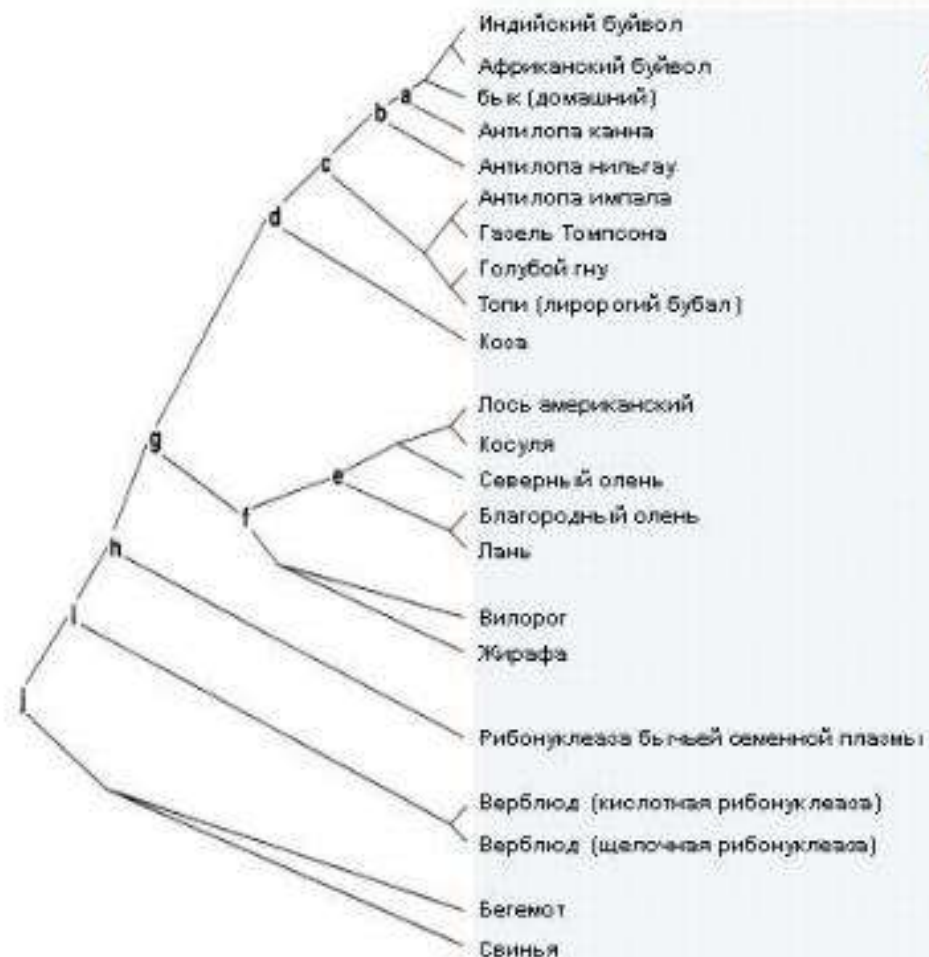


Сайт  
связывания  
сахара

# Молекулярно-генетическая археология.



## Филогенетический анализ: компьютерно-экспериментальная реконструкция предковых форм рибонуклеаз



Схематическое изображение рибонуклеазы

### Реконструированные предковые рибонуклеазы:

- имеют высокий уровень каталитической активности при переваривании однонитевой РНК.
- обладали более высокой термальной стабильностью чем современные рибонуклеазы

Наиболее ранние предковые формы рибонуклеаз имеют существенно более высокую каталитическую активность переваривания двухнитевых РНК по сравнению с современными белками.

Recreating ancestral proteins, TREE, v 15, N3, 109 – 114

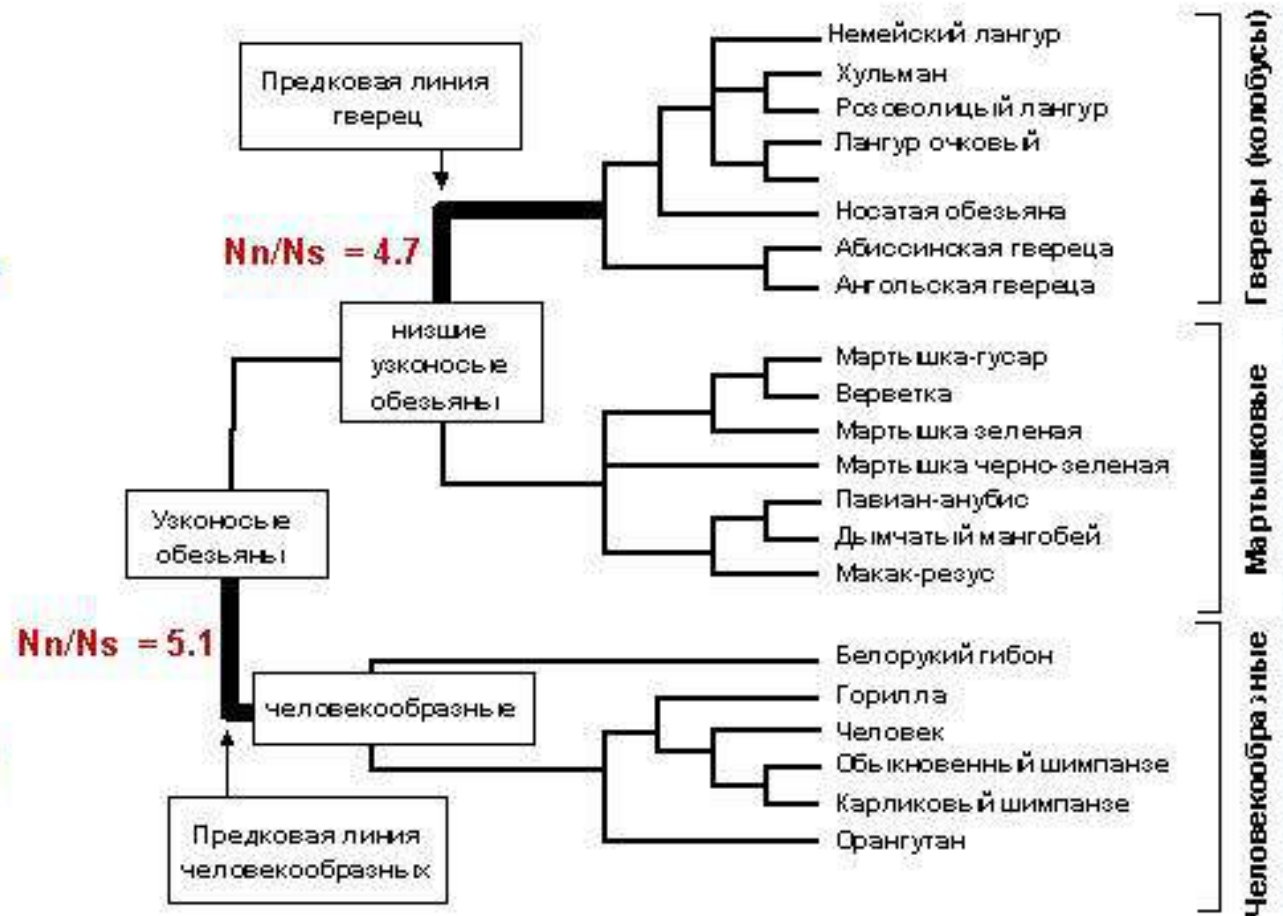
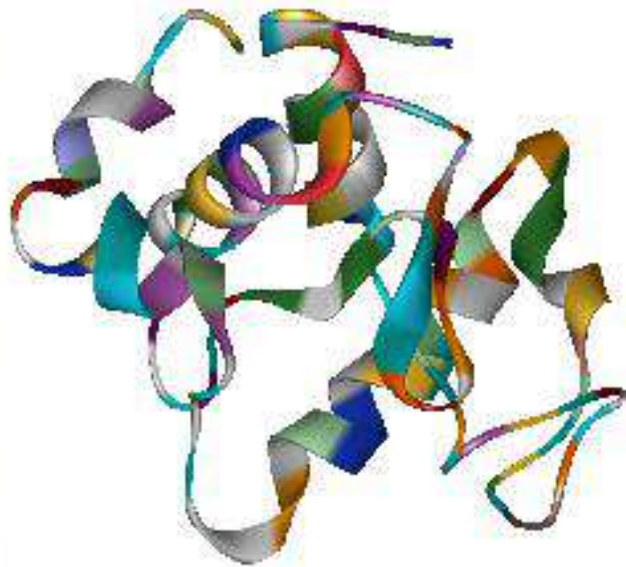


## Молекулярный филогенетический анализ: адаптивная эволюция генов, кодирующих лизоцимы обезьян

Критерий адаптивной эволюции  
(Кишура, 1984):

$$Nn/Ns > 1$$

Здесь  $Nn$  и  $Ns$  - количество несинонимических замен, фиксировавшихся в исследуемом эволюционном маршруте





## **ЭВОЛЮЦИОННАЯ ДИВЕРГЕНЦИЯ ПРИМАТОВ СОПРОВОЖДАЛАСЬ МНОГОКРАТНЫМИ ДУПЛИКАЦИЯМИ ГЕНА MORPHEUS И АДАПТИВНОЙ ЭВОЛЮЦИЕЙ ЕГО ВТОРОГО ЭКЗОНА**

**Критерий адаптивной эволюции (Кимура, 1984):  $Nn/Ns > 1$**

Отношение  $Nn/Ns$  количества несинонимических ( $Nn$ ) и синонимических ( $Ns$ ) замен, фиксировавшихся в ходе эволюционной дивергенции последовательностей 2-го экзона гена MORPHEUS приматов.

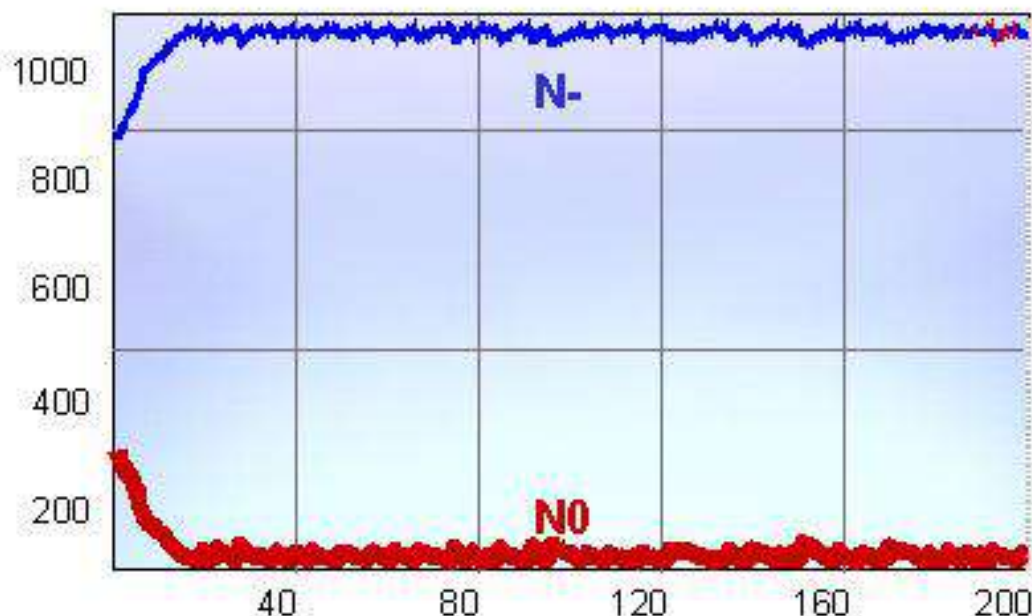
Сравниваемая пара последовательностей	$Nn/Ns$	Значимость отклонения от 1
HSA PRT	4.5	<0.0001
HSA GGO	2.67	<0.01
HSA PPY	3.61	<0.0005
HSA HKL	3.52	<0.0005
HSA OW	13.00	<0.00001
PTR GGO	2.64	<0.01
PTR OW	11.75	<0.0001
PTR OW	7.78	<0.0001
PTR PTR	3.93	<0.01
HSA HSA	4.75	<0.001

HSA –Homo sapiens, PTR –Pan troglodytes, GGO –Gorilla gorilla, PPY –Pongo pygmaeus, HKL –Hylobates klossi, OW –Old World monkeys.



## СТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ ОТБОР (И. И. Шмальгаузен):

**в условиях постоянной среды в популяции происходит фиксация особей с отрицательной обратной связью, в то время как особи без этого регуляторного контура элиминируются из популяции**



Начальные условия:  
Размер популяции  
постоянен  $N = \text{const}$

**50% особей имеют  
отрицательную  
обратную связь.**

**50% не имеют  
регуляторного  
контура**

Стабилизирующий отбор на оптимальное для данной среды значение признака  $X_0 = \text{const}$

$X_i$  — значение признака у  $i$ -й особи

$$P(E_i) = \sqrt{1/2\pi} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{E_i - E_0}{\sigma_E}\right)^2}$$

$$W(X_i) = \sqrt{1/2\pi} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{X_i - X_0}{\sigma_X}\right)^2}$$



## **ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ЭВОЛЮЦИИ РЕГУЛЯТОРНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ**



**Мутации, влияющие на структуру или функцию белков, как правило, приводят к количественному изменению величины фенотипической характеристики организмов.**