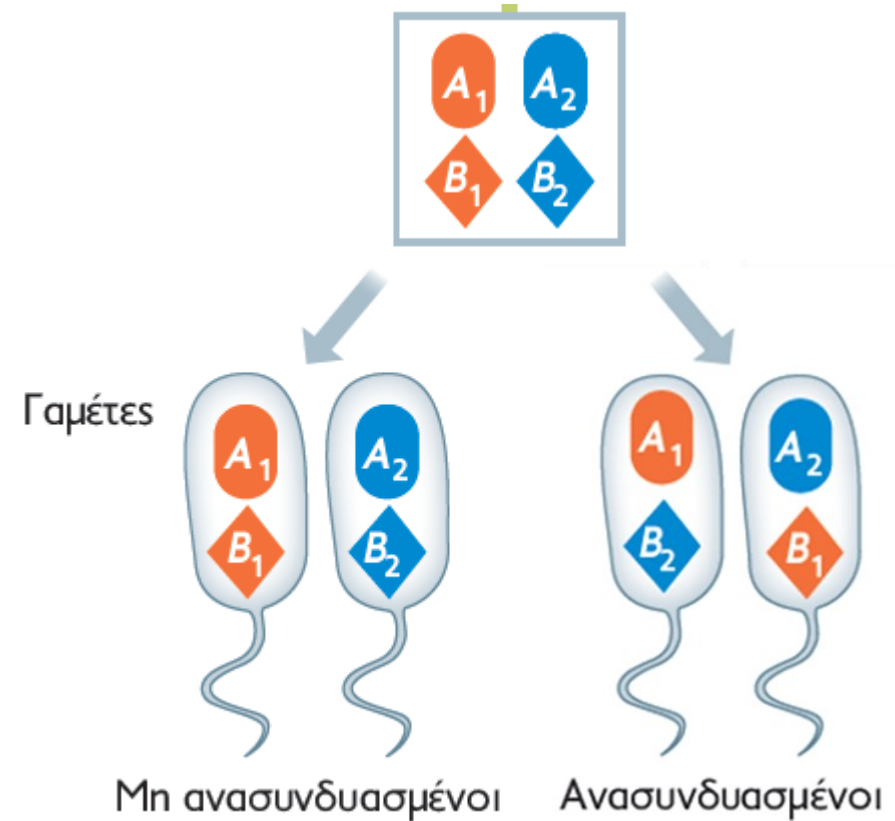


# Η κληρονόμηση της ποικιλομορφίας

- Γενετική ποικιλομορφία στα φυλετικά ελιδη παράγεται όταν τα γονίδια των δύο γονέων αναμιγνύονται κατά τη σεξουαλική αναπαραγωγή με **διαχωρισμό** και **ανασυνδυασμό**.
- Στα αφυλετικά είδη (οργανισμοί χωρίς μείωση, όπως τα βακτηρίδια και οι ιοί), τα γονίδια αναμιγνύονται μόνο με τον **ανασυνδυασμό** και σπανιότερα από ό,τι σε σεξουαλικά είδη.

Ο **διαχωρισμός (segregation)** είναι η τυχαία επιλογή του ενός από τα δύο αντίγραφα μιας γενετικής θέσης όταν ένας γαμέτης δημιουργείται κατά τη διάρκεια της μείωσης.

Ο **ανασυνδυασμός** τυχαιοποιεί τον συνδυασμό των αλληλομόρφων σε δύο γενετικούς τόπους που μπορεί να βρίσκονται στο ίδιο ή σε διαφορετικά χρωμοσώματα.

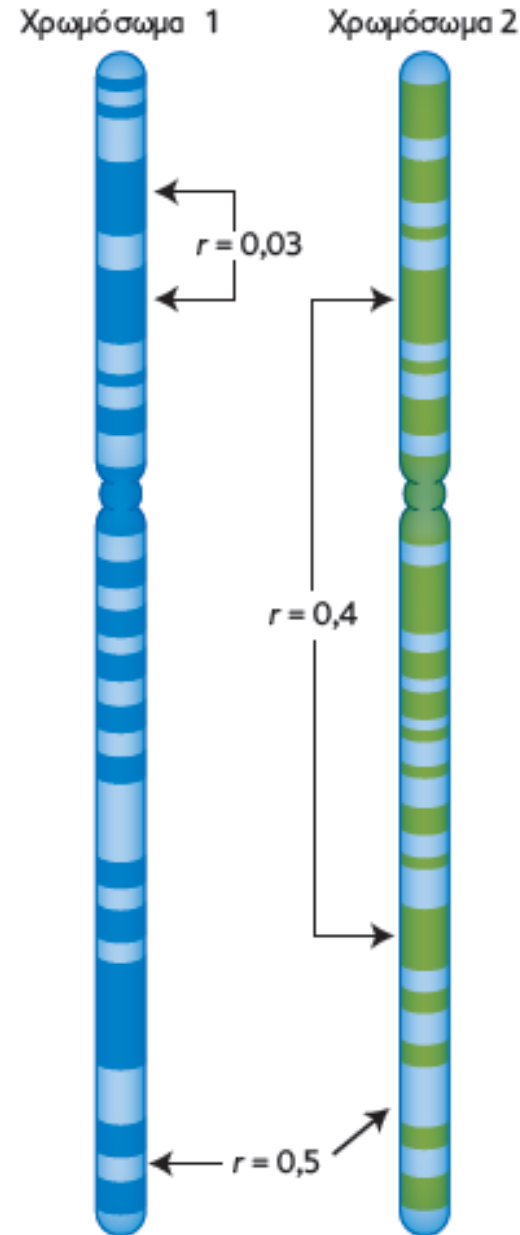


# Ρυθμός ανασυνδιασμού

Συμβολίζεται με  $r$  και εκφράζει την πιθανότητα να συμβεί ανασυνδυασμός μεταξύ ενός δεδομένου ζεύγους γενετικών τόπων.

Εάν οι δύο τόποι είναι σε διαφορετικά χρωμοσώματα, όταν ένα άτομο δημιουργεί γαμέτη, υπάρχει πιθανότητα  $1/2$  ότι ένα από τα χρωμοσώματα που μεταφέρει θα είναι από τη μητέρα και το άλλο από τον πατέρα. Εδώ  $r = 1/2$ , η οποία είναι η μέγιστη δυνατή τιμή για τον ρυθμό ανασυνδυασμού.

Στο άλλο άκρο, οι βάσεις DNA που είναι γειτονικές σε ένα χρωμόσωμα έχουν εξαιρετικά χαμηλές πιθανότητες ανασυνδυασμού. Η μικρότερη δυνατή τιμή για τον ρυθμό ανασυνδυασμού είναι  $r = 0$ .



Ένα ζευγάρι γενετικών τόπων που βρίσκονται κοντά στο ίδιο χρωμόσωμα έχουν χαμηλό ρυθμό ανασυνδυασμού (εδώ,  $r = 0,03$ ).

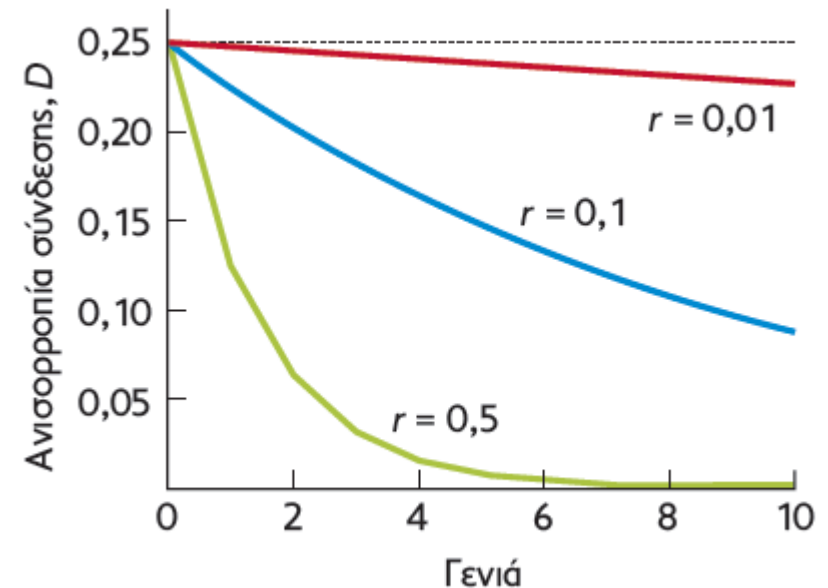
Ένα ζευγάρι που απέχει πολύ στο ίδιο χρωμόσωμα έχει έναν υψηλό ρυθμό ανασυνδυασμού που προσεγγίζει το 0,5 (εδώ,  $r = 0,4$ ).

Ένα ζευγάρι γενετικών τόπων σε διαφορετικά χρωμοσώματα έχει τον μέγιστο δυνατό ρυθμό ανασυνδυασμού,  $r = 0,5$ .

# Ανισορροπία σύνδεσης (linkage disequilibrium)

Όταν ένα αλληλόμορφο σε έναν τόπο συναντάται σε έναν πληθυσμό συχνότερα από ό,τι αναμενόταν τυχαία με ένα αλληλόμορφο σε μία δεύτερη θέση, λέμε ότι οι τόποι είναι σε ανισορροπία σύνδεσης.

- Ο ανασυνδυασμός μετακινεί τον πληθυσμό προς μια κατάσταση όπου δεν υπάρχει στατιστική συσχέτιση μεταξύ των αλληλομόρφων στους δύο τόπους, μια κατάσταση που ονομάζεται **ισορροπία σύνδεσης** (*linkage equilibrium*), που είναι το ανάλογο με την ισορροπία Hardy-Weinberg σε έναν μόνο τόπο, όπου δύο αλληλόμορφα στον ίδιο τόπο δεν συνδέονται μεταξύ τους.
- Σε αντίθεση με την ισορροπία Hardy-Weinberg, προκειμένου να επέλθει η ισορροπία σύνδεσης απαιτούνται περισσότερες από μία γενιές.
- Ο χρόνος που απαιτείται εξαρτάται από τον ρυθμό ανασυνδυασμού μεταξύ των τόπων. Λιγότερος ανασυνδυασμός (μικρότερο  $r$ ) σημαίνει ότι τα γονίδια σε ένα ζευγάρι γενετικών τόπων αναμιγνύονται πιο αργά, οπότε η ισορροπία σύνδεσης μεταξύ τους απαιτεί περισσότερο χρόνο για να επέλθει.



Ο ανασυνδυασμός προκαλεί μείωση της ανισορροπίας σύνδεσης. Η τιμή του  $D$  μειώνεται γρήγορα προς το 0 όταν ο ρυθμός ανασυνδυασμού είναι μεγάλος ( $r = 0,5$ ) και αργά όταν είναι μικρός ( $r = 0,01$ ).

Η ανισορροπία σύνδεσης μπορεί να προκύψει με φυσική επιλογή.

Για παράδειγμα, το άνθος στην *Primula vulgaris* φέρει συνήθως το αλληλόμορφο A, το οποίο παράγει τους ανθήρες ψηλά, μαζί με το αλληλόμορφο G, το οποίο παράγει χαμηλό στίγμα.

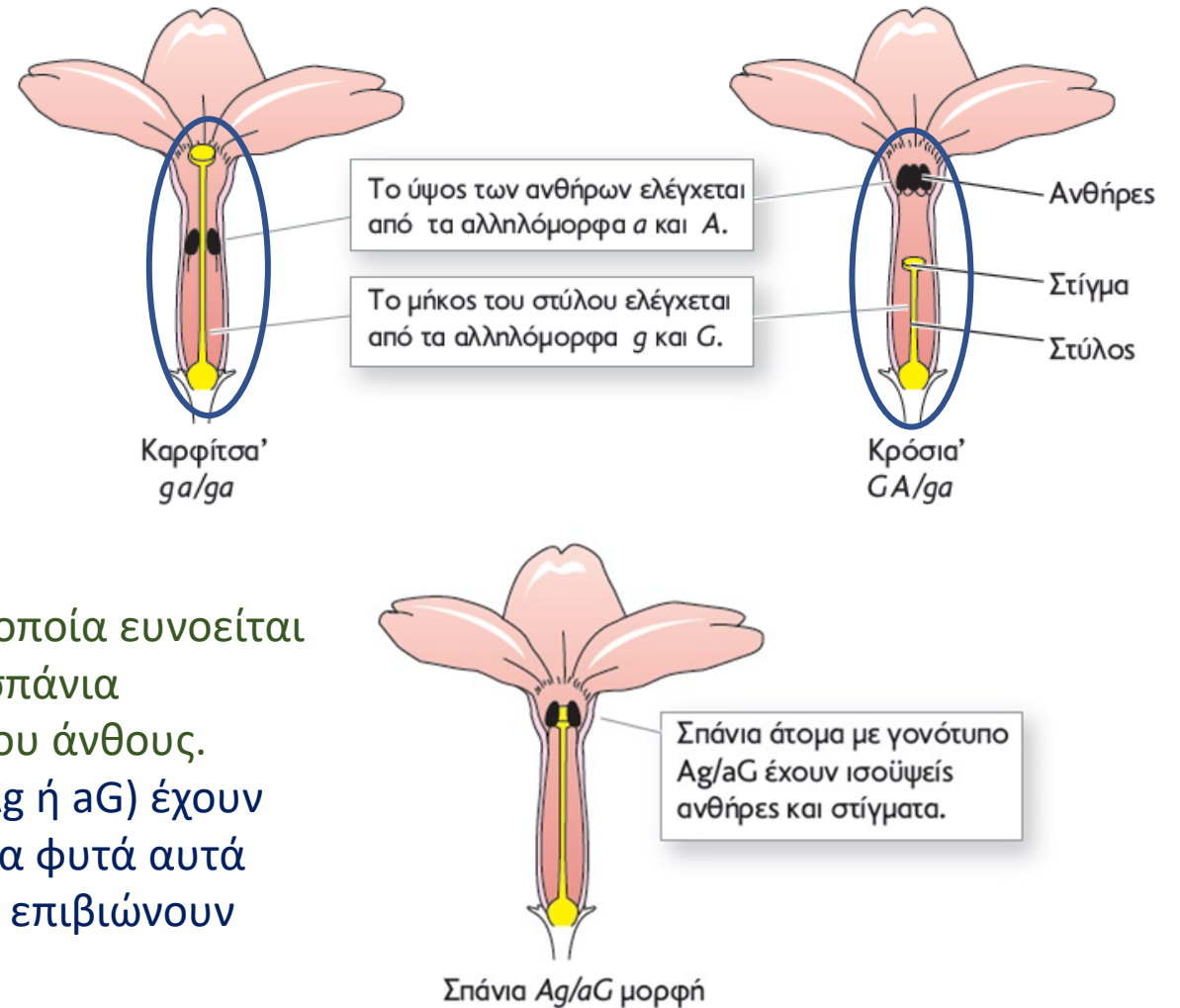
Επίσης το αλληλόμορφο a, το οποίο παράγει χαμηλούς ανθήρες, και το αλληλόμορφο g, το οποίο παράγει ψηλό στίγμα, εμφανίζονται στον πληθυσμό με σε μεγάλη συχνότητα.

Αυτοί οι δύο τόποι βρίσκονται σε ανισορροπία σύνδεσης, η οποία ευνοείται από τη φυσική επιλογή γιατί και στους δύο τύπους, η γύρη σπάνια μεταφέρεται μεταξύ των ανθέρων και του στίγματος του ίδιου άνθους.

Τα φυτά με τον 'λανθασμένο' συνδυασμό αλληλομόρφων (Ag ή aG) έχουν στίγμα και ανθήρες, στο ίδιο ύψος, κοντά το ένα στο άλλο. Τα φυτά αυτά αυτογονιμοποιούνται, γεγονός που παράγει απογόνους που επιβιώνουν δύσκολα.

Μία δεύτερη σημαντική αιτία της ανισορροπίας σύνδεσης είναι η ανάμιξη πληθυσμών που έχουν διαφορετικές συχνότητες αλληλομόρφων.

Για παράδειγμα, το σχήμα των ματιών και η 'σγουρότητα' των μαλλιών καθορίζονται από διαφορετικούς γενετικούς τόπους. Σε μέρη που έχουν ανθρώπους τόσο ασιατικής όσο και αφρικανικής καταγωγής, βλέποντας την μορφή των μαλλιών ενός ατόμου μπορούμε πολλές φορές να καταλάβουμε ποιο είναι πιθανά και το σχήμα των ματιών τους.



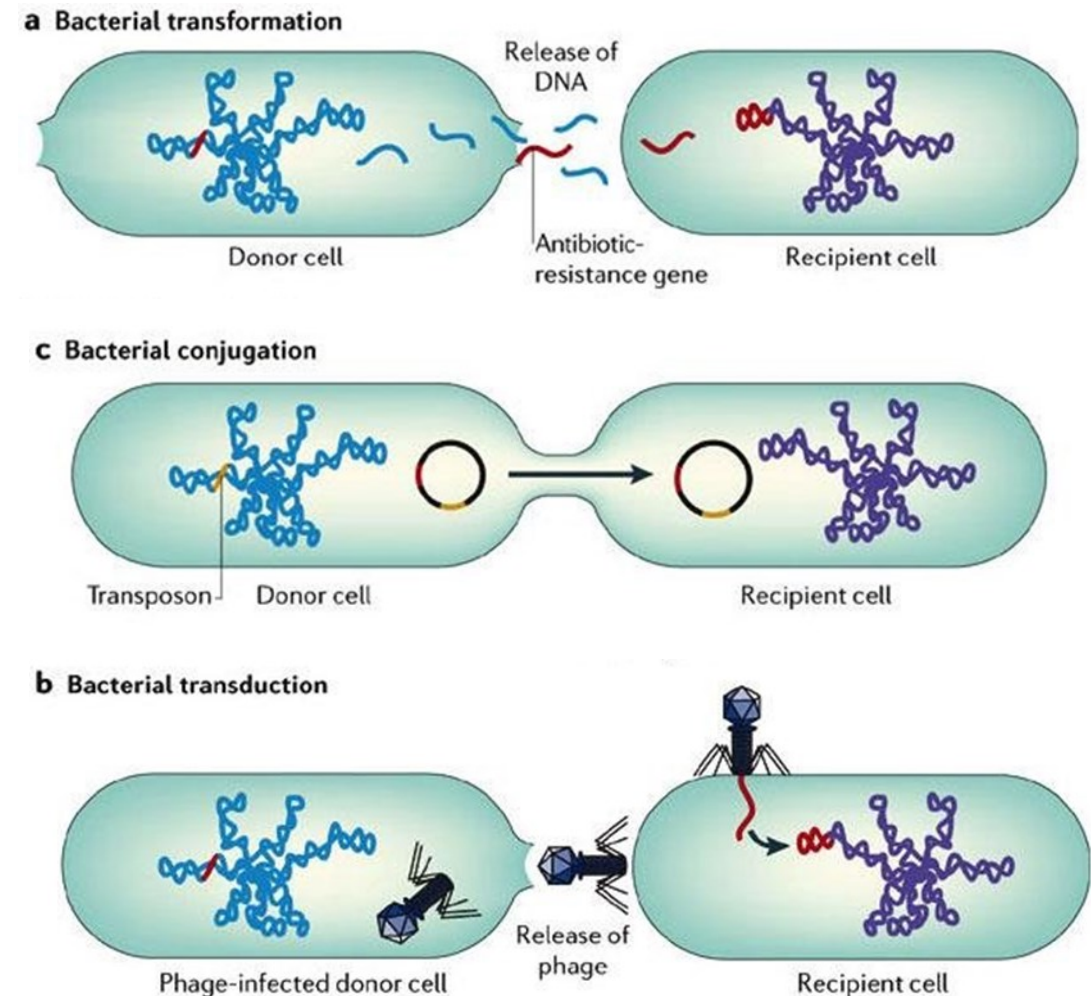


# Ανάμιξη γονιδίων με αφυλετική κληρονομικότητα

Ακόμα και οι οργανισμοί που αναπαράγονται αφυλετικά (χωρίς μείωση) -ένα μικρό κλάσμα των ευκαρυωτικών, όλοι οι προκαρυωτικοί και όλοι οι ιοί- έχουν μηχανισμούς που αναμιγνύουν τα γονιδιά τους.

**Η οριζόντια μεταφορά γονιδίων ( horizontal gene transfer - HGT)** είναι η μετακίνηση του DNA μεταξύ διαφορετικών ατόμων χωρίς τη βοήθεια της σεξουαλικής αναπαραγωγής και είναι ιδιαίτερα συνηθισμένη στους προκαρυωτικούς οργανισμούς.

- Η HGT μπορεί να μετακινεί γονίδια μεταξύ ατόμων του ίδιου είδους και μερικές φορές ακόμη και μεταξύ διαφορετικών ειδών.
- Ορισμένα βακτήρια ανταλλάσσουν DNA με σύζευξη, όπου δύο κύτταρα ανταλλάσσουν DNA ενώ βρίσκονται σε άμεση επαφή.
- Όταν ένας ιός αναπαράγεται μέσα σε ένα βακτήριο, οι ιοί απόγονοί του ενσωματώνουν μερικές φορές ένα κομμάτι του γονιδιώματος του ξενιστή στο δικό τους. Όταν οι ιοί αυτοί μολύνουν έπειτα ένα άλλο βακτήριο (ή λιγότερο συχνά, έναν ευκαρυωτικό οργανισμό), ο ιός μπορεί να εισάγει το γονίδιο από τον προηγούμενο ξενιστή στο DNA του νέου ξενιστή.



# Μεταλλαγή: Η τελική πηγή γενετικής ποικιλομορφίας σε όλους τους οργανισμούς

Οι μεταλλαγές (mutations) που γίνονται από λάθη κατά την εξαιρετικά ακριβή πορεία της αντιγραφής του DNA, είναι η τελική πηγή γενετικής ποικιλομορφίας σε όλους τους οργανισμούς.

Χωρίς τα λάθη της αντιγραφής, δεν θα υπήρχε μεταλλαγή, καμία εξέλιξη και καμία ζωή.

Διακρίνονται σε σημειακές και δομικές μεταλλαγές.

**Σημειακές μεταλλαγές** (point mutations) συμβαίνουν όταν μία μοναδική βάση DNA μεταβάλλεται από την μία στην άλλη από τις τέσσερις πιθανές καταστάσεις της (A, G, C ή T).

- Οι σημειακές μεταλλαγές σε ορισμένα κωδικόνια είναι **συνώνυμες** (δεν μεταβάλλουν ένα αμινοξύ σε μία πρωτεΐνη), ενώ άλλες είναι **μη συνώνυμες** (αλλάζουν ένα αμινοξύ).
- Οι σημειακές μεταλλαγές συμβαίνουν και σε μη κωδικοποιητικές περιοχές του DNA και μπορούν να επηρεάσουν έναν οργανισμό μεταβάλλοντας τον τρόπο με τον οποίο εκφράζονται τα γονίδια.

# Δομικές μεταλλάξεις

Οι **δομικές μεταλλάξεις (structural mutations)** συμβαίνουν ως σφάλματα όταν αντιγράφονται τα χρωμοσώματα και μπορεί να είναι μικρές (λίγες βάσεις) ή μεγάλες (δισεκατομμύρια βάσεων).

Οι **εξαλείψεις (deletions)** είναι ένας κοινός τύπος δομικής μεταλλάξης που συμβαίνει όταν ένα τμήμα ενός χρωμοσώματος αποκλείεται κατά τη διάρκεια της αντιγραφής.

Μία εξαλείψη μόνο τριών ζευγών βάσεων σε ένα γονίδιο διαύλου νατρίου προκαλεί κυστική ίνωση. Οι περισσότερες (αλλά όχι όλες) οι εξαλείψεις γονιδίων είναι επιβλαβείς.

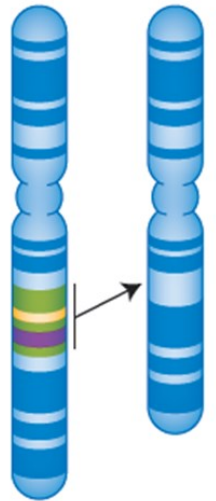
Οι **ενθέσεις (insertions)** είναι η αντίθετη κατάσταση, στην οποία ένα τμήμα DNA προστίθεται σε ένα χρωμόσωμα.

Ορισμένες ενθέσεις προκαλούν γενετικές ασθένειες, π.χ. η νόσος του Huntington είναι μια νευρολογική διαταραχή που οφείλεται σε πολλαπλές ενθέσεις τριών βάσεων (CAG) DNA εντός του γονιδίου *huntingtin*. Άλλες ενθέσεις έχουν παίξει σημαντικό ρόλο στην προσαρμογή.

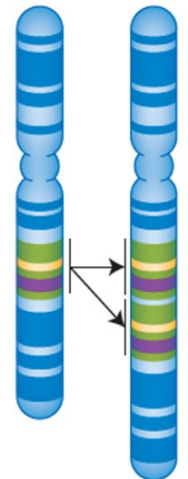
Ο **διπλασιασμός (duplication)** είναι μία μεταλλαγή στην οποία ένα δεύτερο αντίγραφο ενός γονιδίου εισάγεται στο γονιδίωμα. Αυτή η διαδικασία μπορεί να επαναληφθεί, δημιουργώντας μία **οικογένεια γονιδίων (gene family)** με πολλά αντίγραφα του αρχικού γενετικού τόπου.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι αλληλουχίες DNA των διπλασιασμένων γενετικών τόπων αποκλίνουν και οδηγούν στην εξέλιξη νέων βιολογικών λειτουργιών.

Εξαλείψη



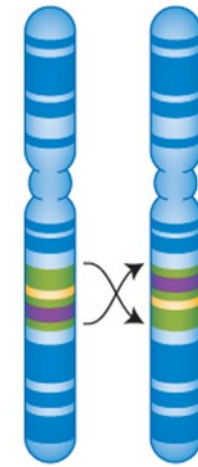
Διπλασιασμός



Οι **αναστροφές (inversions)** είναι δομικές μεταλλαγές που συμβαίνουν όταν ένα χρωμόσωμα σπάσει σε δύο θέσεις και το μεσαίο τμήμα επανεισαχθεί με αντίστροφο προσανατολισμό. Είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό στην εξέλιξη πολλών ειδών.

Τα γονιδιώματα των ανθρώπων και των χιμπατζήδων διαφέρουν σε περίπου 1.500 χρωμοσωματικές αναστροφές που σταθεροποιήθηκαν στη μία γενεαλογική σειρά ή την άλλη από τον τελευταίο κοινό μας πρόγονο πριν από περίπου 7 εκατομμύρια χρόνια (Μγα).

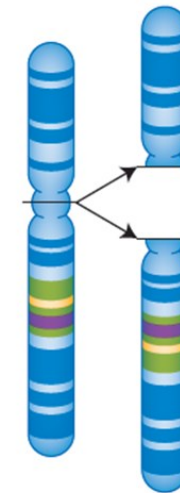
Αναστροφή



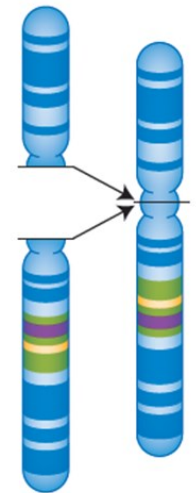
Οι **συντήξεις (fusions)** είναι δομικές αλλαγές κατά τις οποίες δύο μη ομόλογα χρωμοσώματα συνδέονται, ενώ οι **σχάσεις (fissions)** είναι ο αντίθετος τύπος δομικής μεταλλαγής, όπου ένα χρωμόσωμα σπάει σε δύο.

Η διακύμανση στον αριθμό των χρωμοσωμάτων προκύπτει από διαφορετικές ιστορίες σχάσεων και συντήξεων. Ένα εξαιρετικά δηλητηριώδες μυρμήγκι από την Αυστραλία (*Myrmecia pilosula*) έχει μόνο ένα χρωμόσωμα. Στο αντίθετο άκρο, μία φτέρη (*Ophioglossum reticulatum*) έχει 630 ζεύγη χρωμοσωμάτων, ενώ το βλεφαριδοφόρο πρωτόζωο *Oxytricha trifallax* έχει περίπου 16.000 ζεύγη πολύ μικρών χρωμοσωμάτων!

Σχάση



Σύντηξη



Ο τελικός και ακραίος τύπος μεταλλαγής είναι ο **διπλασιασμός ολόκληρου γονιδιώματος (whole genome duplication)**. Περιστασιακά, από τη γονιμοποίηση δύο γαμετών που φέρουν ολόκληρο το διπλοειδές γονιδίωμα, παρά ένα απλοειδές, παράγεται ένας απόγονος που έχει τέσσερα αντίγραφα από κάθε χρωμόσωμα. Αυτό το γενετικό αποτέλεσμα, το οποίο ονομάζεται **τετραπλοειδία (tetraploidy)**, συμβαίνει πολύ πιο συχνά στα φυτά παρά στα ζώα.



# Ρυθμός μεταλλαγής

Ο αριθμός που εκφράζει την πιθανότητα ένας απόγονος να φέρει μία νέα μεταλλαγή ονομάζεται **ρυθμός μεταλλαγής (mutation rate)**, και συμβολίζεται με  $\mu$ .

Οι ρυθμοί μεταλλαγής ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των ειδών. Ο ρυθμός μεταλλαγής σε μία μόνο βάση στην *E. coli* είναι  $\mu = 1 / (2 \times 10^{10})$ , ενώ σ' ένα ωάριο ή σ' ένα σπέρμα  $\mu = 10^{-8}$  ανά bp.

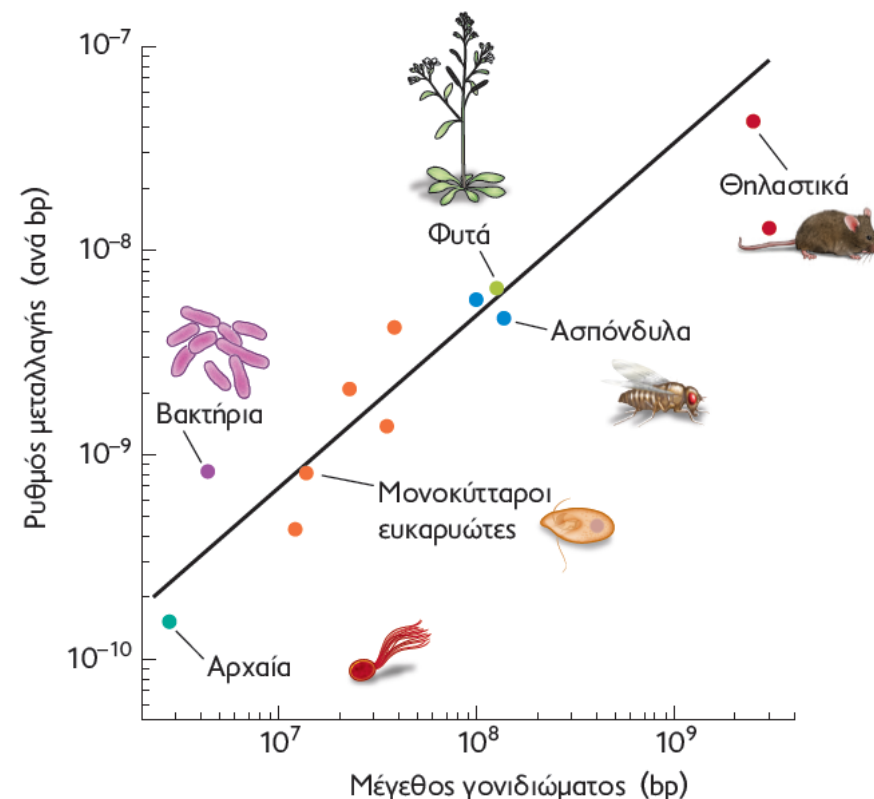
**Οι οργανισμοί με μεγαλύτερα γονιδιώματα τείνουν να έχουν υψηλότερους ρυθμούς μεταλλαγής ανά ζεύγος βάσεων ανά γενιά.**

Το μοτίβο αυτό δεν ισχύει για τους RNA ιούς, οι οποίοι έχουν εξαιρετικά υψηλούς ρυθμούς μεταλλαγής ( $\mu = 10^{-3}$  έως  $10^{-5}$  ανά bp). Αυτοί μπορεί να προκύψουν εν μέρει από τη φυσική επιλογή που ευνοεί την ταχεία εξέλιξη των ιών για να αποφύγει την άμυνα του ξενιστή.

Η έννοια του ρυθμού μεταλλαγής δεν ισχύει μόνο για μία βάση του DNA αλλά και για ένα ολόκληρο γονίδιο ή και για ολόκληρο το γονιδίωμα.

Ο ρυθμός μεταλλαγής για τους γενετικούς τόπους που κωδικοποιούν πρωτεΐνες είναι υψηλότερος από ό,τι για τις μεμονωμένες βάσεις, απλώς και μόνο επειδή ο γενετικός τόπος μεταφέρει μία μεταλλαγή αν μεταλλαχθεί οποιοδήποτε από τα πολλά ζευγάρια βάσης του.

Οι ρυθμοί μεταλλαγής ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό, τόσο μεταξύ των γενετικών τόπων ενός είδους όσο και μεταξύ των ειδών. Σε ευκαρυωτικούς οργανισμούς όπως οι άνθρωποι και οι μύγες είναι τυπικά στην περιοχή από  $\mu = 10^{-5}$  έως  $10^{-7}$ .



# Οι συνέπειες των μεταλλαγών

Δεδομένου ότι υπάρχουν τόσα είδη μεταλλαγών, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι τα ποσοστά και τα αποτελέσματά τους ποικίλλουν εξαιρετικά. Παρά την τεράστια ποικιλία συνεπειών που έχουν οι μεταλλαγές, παρουσιάζουν δύο γενικά χαρακτηριστικά:

Το πρώτο είναι η **πλειοτροπία (pleiotropy)**, η οποία συμβαίνει όταν μια μεμονωμένη μεταλλαγή επηρεάζει πολλαπλά χαρακτηριστικά. Σχεδόν όλες οι μεταλλαγές που έχουν φαινοτυπικές επιπτώσεις εμφανίζουν πλειοτροπία.

Συχνά οι επιπτώσεις αφορούν φαινομενικά άσχετα χαρακτηριστικά. Επομένως, **η πλειοτροπία παίζει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη: οι γενετικές αλλαγές που μεταβάλλουν μία πτυχή ενός οργανισμού έχουν πάντοτε παρενέργειες σε άλλες πτυχές.**

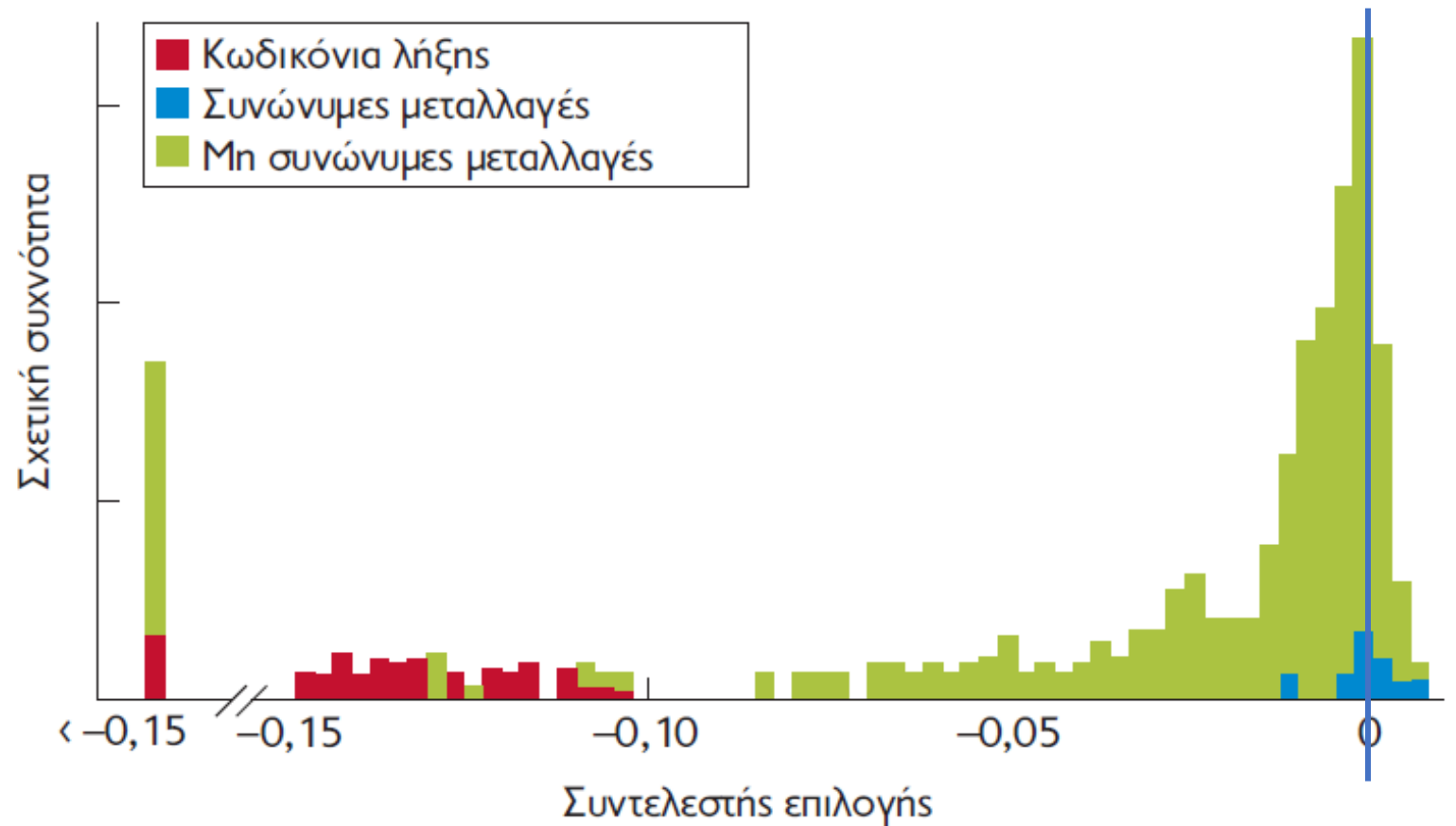
Ένα ακραίο παράδειγμα είναι ένας τύπος νανισμού που ονομάζεται αχονδροπλασία (achondroplasia), που προκύπτει από μια μεταλλαγή στο γονίδιο για την πρωτεΐνη υποδοχέα FGFR3, η οποία παρεμποδίζει τον σχηματισμό οστού κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Όλες οι φυσικές διαστάσεις του σώματος επηρεάζονται και ιδιαίτερα τα μακρά οστά των χεριών και των ποδιών.



Το δεύτερο γενικό χαρακτηριστικό των συνεπειών των μεταλλαγών αναφέρεται στην **αρμοστικότητα (fitness)** του οργανισμού, δηλαδή τον αριθμό των απογόνων που αφήνει στην επόμενη γενιά.

Αν και πολλές μεταλλαγές δεν έχουν ανιχνεύσιμη επίδραση στην επιβίωση ή την αναπαραγωγή, οι περισσότερες από αυτές που έχουν είναι **επιβλαβείς (deleterious)** (δηλαδή, βλαπτικές για την επιβίωση ή την αναπαραγωγή). Επειδή οι περισσότερες μεταλλαγές είναι επιβλαβείς, η φυσική επιλογή ευνοεί χαμηλότερους ρυθμούς μεταλλαγής, τουλάχιστον σε οργανισμούς με σεξουαλική αναπαραγωγή.

Πολύ σπανιότερα, οι μεταλλαγές είναι **ευεργετικές (beneficial)**, που σημαίνει ότι αυξάνουν την αρμοστικότητα. Αυτές είναι οι μεταλλαγές που εξαπλώνονται με φυσική επιλογή και επιτρέπουν στους οργανισμούς να προσαρμοστούν.



Τα αποτελέσματα 560 μεταλλαγών σε ένα μικρό τμήμα του γονιδίου για την πρωτεΐνη θερμικού σοκ Hsp90 στη ζύμη. Ένας “συντελεστής επιλογής”  $-0,1$  για παράδειγμα, σημαίνει ότι η μεταλλαγή μειώνει την επιβίωση κατά 10%.

Η μεγάλη πλειονότητα των μεταλλαγών έχει αρνητικές επιπτώσεις, υποδεικνύοντας ότι είναι επιβλαβείς. Μεταλλαγές που δημιουργούν ένα κωδικόνιο λήξης καταστρέφουν τη λειτουργία της πρωτεΐνης και είναι ιδιαίτερα επιβλαβείς. Οι συνώνυμες μεταλλαγές δεν έχουν σχεδόν καμία επίδραση στην αρμοστικότητα.

Πολύ λίγες μεταλλαγές είναι ευεργετικές (με συντελεστές θετικής επιλογής).

# Είναι οι μεταλλαγές τυχαίες ή «κατευθυνόμενες» από το περιβάλλον;

Οι μεταλλαγές είναι τυχαίες σε σχέση με το τι θα βελτιώσει την επιβίωση και την αναπαραγωγή. Οι νέες συνθήκες δεν αυξάνουν τη συχνότητα των μεταλλαγών που είναι ευεργετικές σε αυτές τις συνθήκες.

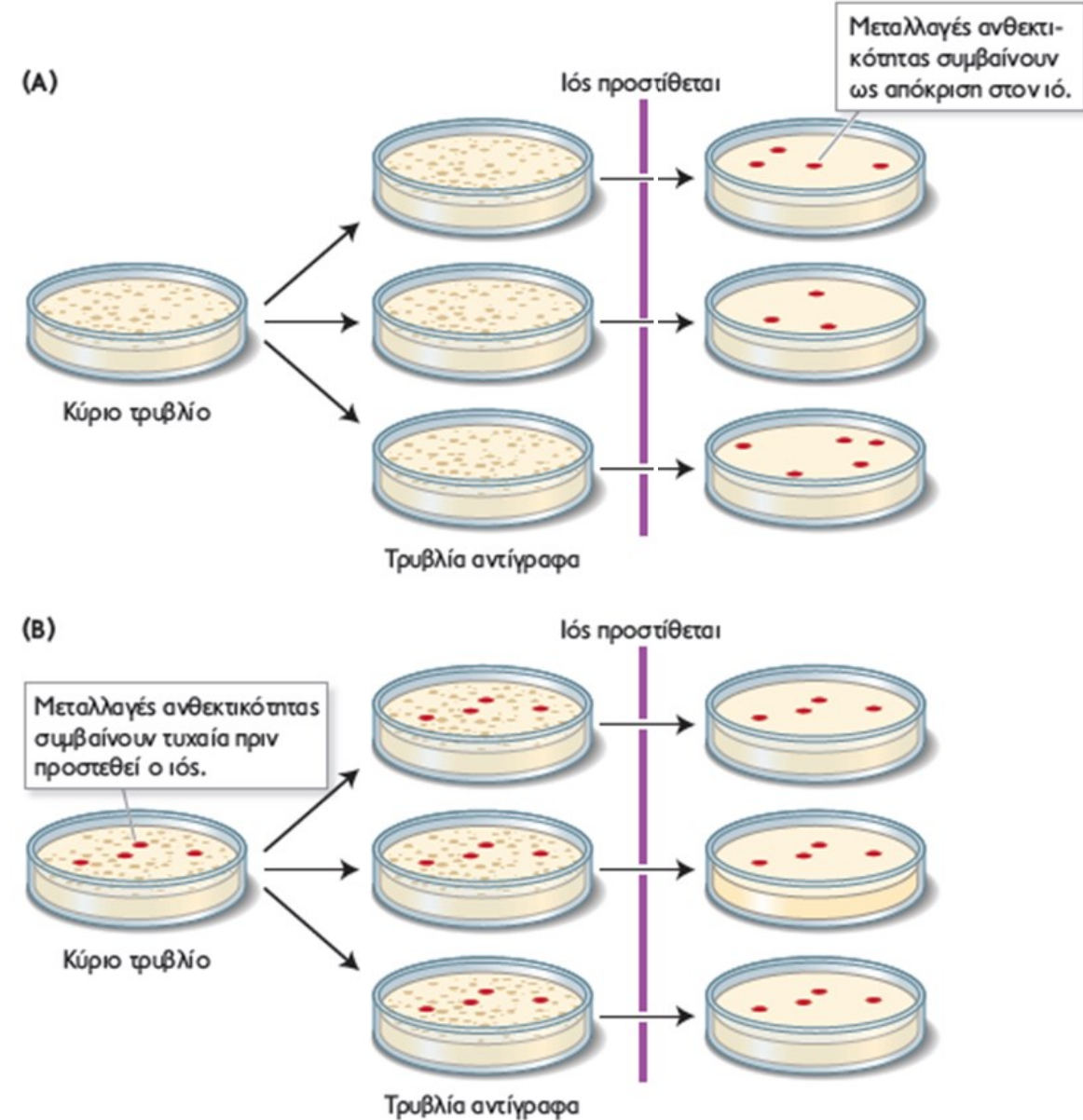
Οι γενετιστές επιβεβαίωσαν το γεγονός αυτό με το πείραμα του αντιγραφόμενου τρυβλίου που δείχνει ότι μεταλλαγές σε *E. coli* για αντοχή στους ιούς T1 συμβαίνουν πριν από την έκθεση στον ιό, αντί να προκαλούνται από αυτή την έκθεση.

Το πείραμα αρχίζει με ένα κύριο τρυβλίο άγαρ που έχει πολυάριθμες αποικίες *E. coli* που προέρχονται από ένα μόνο κύτταρο. Κατασκευάζονται αντίγραφα τρυβλία και στη συνέχεια προστίθεται καλλιέργεια των ιών T1.

(A) Υπό την υπόθεση της κατευθυνόμενης μεταλλαγής, η έκθεση στον ιό προκαλεί τα βακτήρια να παράγουν μεταλλαγές ανθεκτικότητας και συνεπώς προβλέπεται ότι οι ανθεκτικές αποικίες θα εμφανιστούν σε διαφορετικά μέρη στα αντίγραφα τρυβλία.

(B) Η εναλλακτική υπόθεση είναι ότι οι μεταλλαγές ανθεκτικότητας εμφανίζονται αυθόρμητα πριν προστεθεί ο ιός. Σε αυτή την περίπτωση, όταν προστεθεί ο ιός, οι αποικίες που έχουν ήδη μεταλλαγές ανθεκτικότητας θα εμφανιστούν στα ίδια σημεία στα αντίγραφα τρυβλία.

Το πείραμα επιβεβαιώνει τη δεύτερη υπόθεση: οι μεταλλαγές εμφανίζονται τυχαία σε σχέση με το τι ευνοεί το περιβάλλον.





# Γενετική παρέκκλιση: Εξέλιξη με τυχειότητα

Οι γενετικές αλλαγές μεταξύ των γενεών - δηλαδή, η εξέλιξη - συμβαίνουν ακόμη και όταν δεν λειτουργεί η φυσική επιλογή.

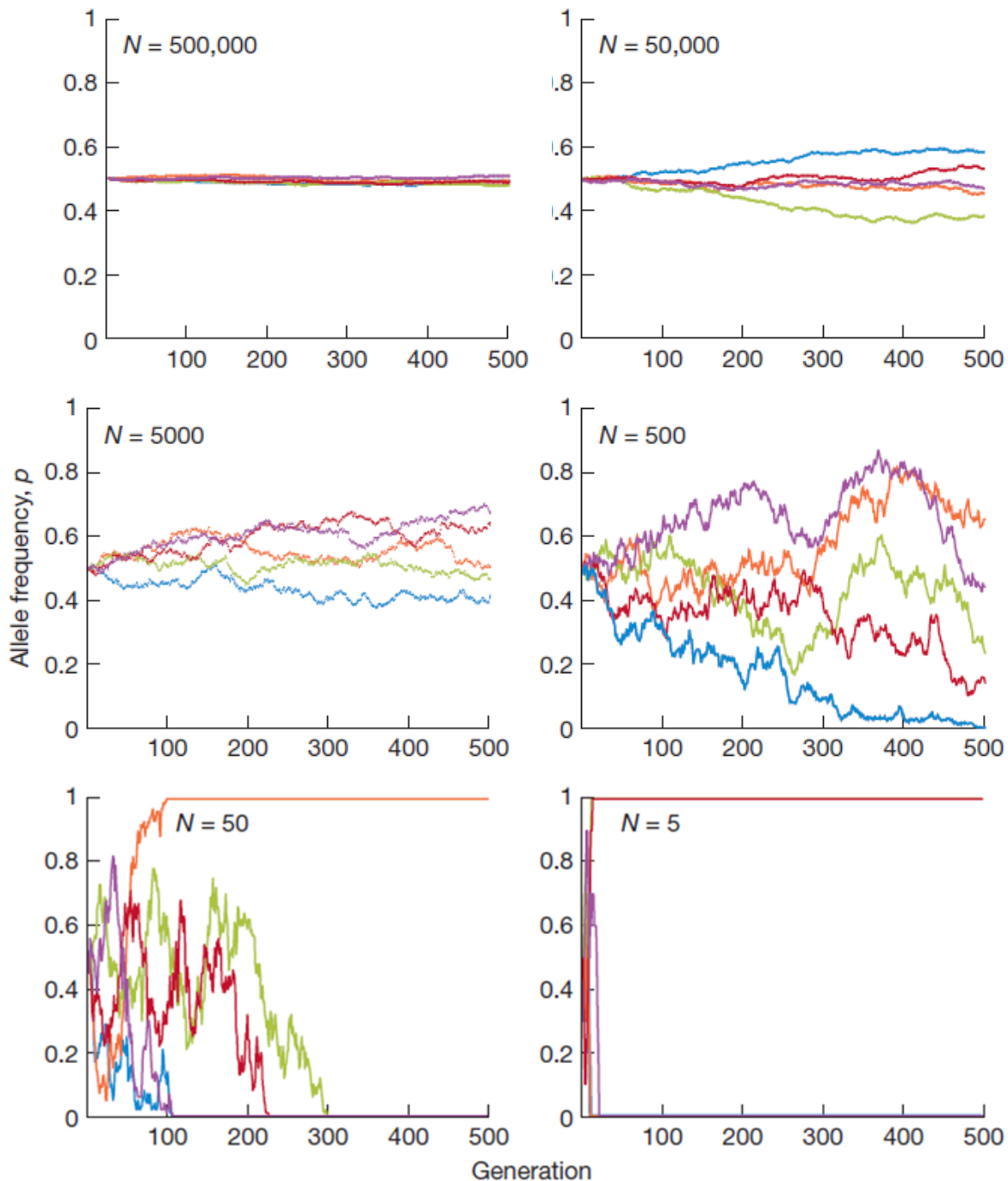
Εκτός των αλλαγών των συχνοτήτων των αλληλομόρφων εξαιτίας των μεταλλαγών, η εξέλιξη προκύπτει επίσης από τυχαία γεγονότα επιβίωσης, αναπαραγωγής και κληρονομικότητας. Η εξελικτική διαδικασία που προκύπτει ονομάζεται **τυχαία γενετική παρέκκλιση (Random Genetic Drift)**.

Π.χ. το σαλιγκάρι *Cerata nemoralis* ζει σε βοσκότοπους, που μοιράζεται με αγελάδες και πρόβατα. Όμως χιλιάδες σαλιγκάρια πεθαίνουν κάθε μέρα κάτω από τις σπλές των ζώων. Αυτοί οι τυχαίοι θάνατοι προκαλούν αλλαγές στις συχνότητες των αλληλόμορφων που καθορίζουν τα χρώματα του κελύφους στον πληθυσμό. Συνεπώς, ο γονότυπος και ο φαινότυπος ενός ατόμου δεν είναι οι μόνοι παράγοντες που καθορίζουν αν αφήνει γονίδια στην επόμενη γενιά. **Η τυχειότητα παίζει επίσης ρόλο.**

Ένας άλλος τυχαίος παράγοντας που μεταβάλλει τις συχνότητες των αλληλομόρφων, ακόμη και αν όλα τα άτομα επιβιώνουν, είναι η **μείωση**. Όταν ένα άτομο είναι ετερόζυγο σε έναν τόπο, μόνο ένα από τα δύο αλληλόμορφα μεταβιβάζεται τυχαία σε κάθε γαμέτη που σχηματίζει.







Οι αλλαγές στις συχνότητες εμφάνισης των αλληλομόρφων με τυχαία γενετική παρέκκλιση στις επόμενες γενεές συνδέονται με το μέγεθος του πληθυσμού.

Υπολογιστικές προσομοιώσεις τυχαίας γενετικής παρέκκλισης.

Σε κάθε γράφημα, πέντε ταυτόσημοι πληθυσμοί (διαφορικά χρώματα) ξεκινήσαν με δύο αλληλόμορφα σε ίσες συχνότητες ( $p = 0,5$ ) που παρακολουθήθηκαν για 500 γενεές.

Σε μικρότερο μέγεθος πληθυσμού οι τυχαίες αλλαγές στις συχνότητες των αλληλομόρφων κάθε γενιάς μπορεί να οδηγήσουν σε πλήρη εξαφάνιση ή επικράτηση ( $p = 0$  ή  $p = 1$ ) του ενός ή του άλλου αλληλόμορφου μέσα σ' ένα σχετικά μικρό αριθμό γενεών.

# Χαρακτηριστικά της γενετικής παρέκκλισης

---

- Η γενετική παρέκκλιση είναι *αμερόληπτη*: μια συχνότητα αλληλομόρφων είναι το ίδιο πιθανό να ανέβει προς τα πάνω ή να πέσει προς τα κάτω, σε αντίθεση με τη φυσική επιλογή που μπορεί να ευνοήσει ένα αλληλόμορφο έναντι κάποιου άλλου.
- Οι τυχαίες διακυμάνσεις της συχνότητας των αλληλομόρφων είναι μεγαλύτερες σε μικρότερους πληθυσμούς.
- Η γενετική παρέκκλιση από μόνη της μπορεί να προκαλέσει την απώλεια της γενετικής ποικιλότητας κάποιου αλληλομόρφου. Η απώλεια αυτή είναι ταχύτερη μέσα σε μικρότερους πληθυσμούς επειδή έχουν μεγαλύτερες διακυμάνσεις της συχνότητας των αλληλομόρφων .
- Η γενετική παρέκκλιση μπορεί να ωθήσει πληθυσμούς που αρχικά είναι πανομοιότυποι ώστε να γίνουν διαφορετικοί. Η ποικιλομορφία μεταξύ των πληθυσμών που προωθείται μέσω της παρέκκλισης αυξάνεται πιο αργά σε μεγάλους πληθυσμούς από ό, τι σε μικρούς.
- Ένα αλληλόμορφο μπορεί να σταθεροποιηθεί στον πληθυσμό χωρίς το φυσικό πλεονέκτημα της επιλογής.

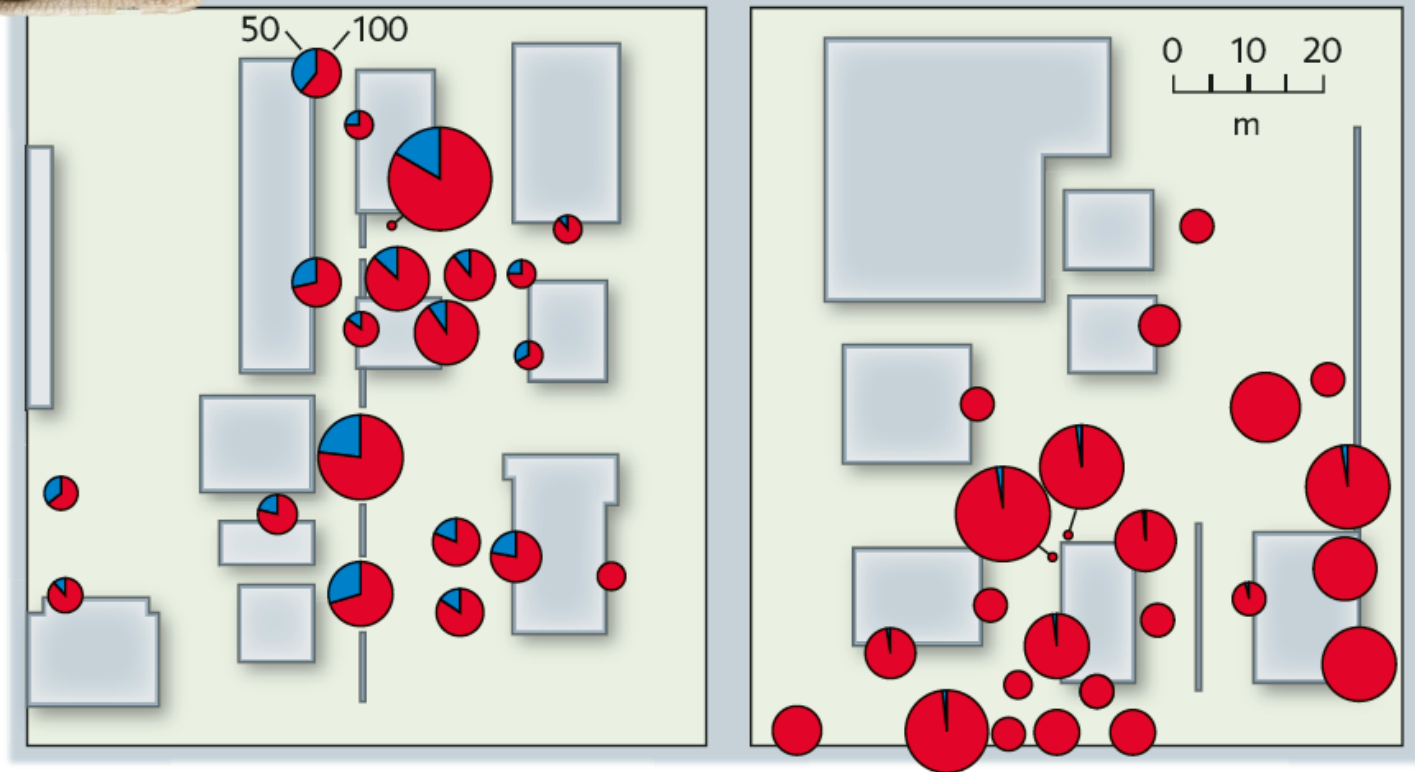
# Αποτελέσματα της παρέκκλισης σε φυσικούς πληθυσμούς

Μια ομάδα ερευνητών γονοτύπησε αρκετούς γενετικούς τους τόπους σε 2218 άτομα από οικογένειες σαλιγκαριού, τα οποία ζούσαν σε δύο γειτονικά αστικά συγκροτήματα που διαχωρίζονταν μεταξύ τους με έναν δρόμο.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αλληλικές συχνότητες διαφέρουν στις δύο πλευρές του δρόμου.

Τα διαγράμματα δείχνουν τις συχνότητες των δύο αλληλομόρφων στον γενετικό τόπο GOT-1 σε ομάδες σαλιγκαριών των δύο αστικών συγκροτημάτων. Τα μεγέθη των κύκλων είναι ανάλογα με τον αριθμό των ατόμων σε κάθε ομάδα.

Το αλληλόμορφο “50” (εμφανίζεται με μπλε χρώμα) είναι αρκετά κοινό στο αριστερό τετράγωνο, αλλά σχεδόν απουσιάζει από το δεξί τετράγωνο.



Ο δρόμος δρα ως ισχυρός φραγμός διασποράς μεταξύ των δύο συγκροτημάτων, και συνεπώς οι διαφορές στις αλληλικές συχνότητες μεταξύ των σαλιγκαριών που μελετήθηκαν σχεδόν σίγουρα συσσωρεύθηκαν μέσω γενετικής παρέκκλισης.

Αν είχατε τα γονιδιώματα παλαιότερων προγόνων σας θα μπορούσατε να εντοπίσετε την εξελικτική ιστορία κάθε γονιδίου στο γονιδιώμα σας.

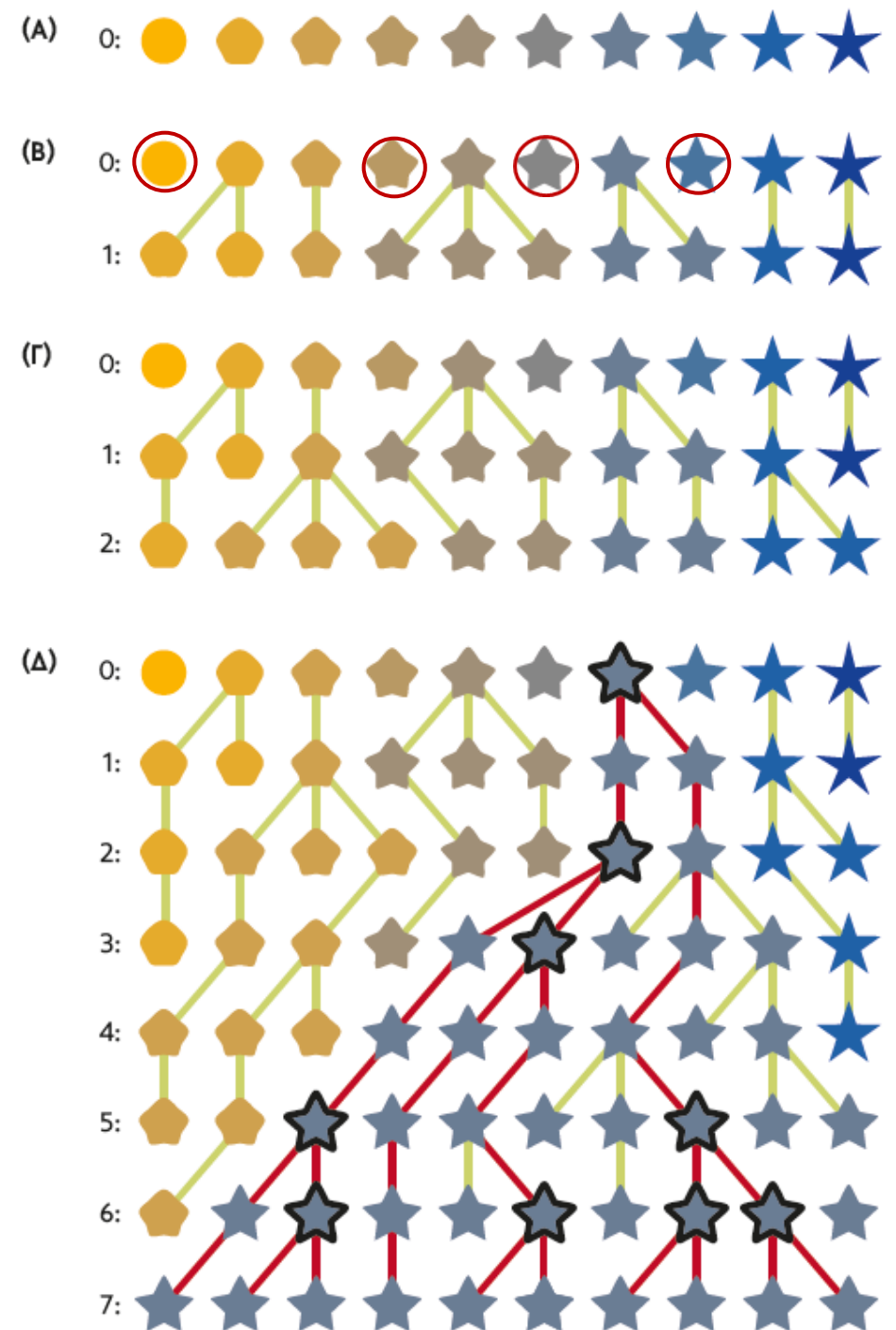
Η εξέλιξη ενός γονιδιακού δένδρου σε ένα παράδειγμα προσομοίωσης όπου δεν υπάρχει επιλογή και οι διαφορές στον αριθμό των απογόνων που προκύπτουν από διαφορετικά γονιδιακά αντίγραφα είναι εξ ολοκλήρου αποτέλεσμα τυχαίας γενετικής παρέκκλισης.

(Α) Θεωρείστε ότι ο πληθυσμός αρχίζει από τη γενιά 0 με πέντε διπλοειδή άτομα, συνεπώς υπάρχουν συνολικά δέκα γονιδιακά αντίγραφα (σχήματα), τα οποία μπορεί να διαφέρουν ή να μη διαφέρουν στις αλληλουχίες του DNA τους.

(Β) Στην πρώτη γενιά της προσομοίωσης, κάποια γονιδιακά αντίγραφα χάνονται όταν τα άτομα που τα μεταφέρουν πεθαίνουν από τυχαία γεγονότα, ενώ άλλα χάνονται όταν τυχαία αποτυγχάνουν να περάσουν σε ένα γαμέτη κατά τη διάρκεια της μείωσης (δηλ. από τύχη και μόνο, τέσσερα γονιδιακά αντίγραφα που υπάρχουν στη γενιά 0 δεν θα εμφανιστούν ποτέ στις μελλοντικές).

(Δ) Στη γενιά 7, όλα τα γονιδιακά αντίγραφα είναι απόγονοι ενός μόνο αντιγράφου της γενιάς 0.

Βλέποντας από τη γενιά 7 προς τα πίσω στον χρόνο, μπορούμε να εντοπίσουμε την καταγωγή όλων των γονιδιακών αντιγράφων. Αυτή η γενεαλογία, η οποία φαίνεται στις κόκκινες γραμμές, ονομάζεται **γονιδιακό δένδρο (gene tree)**.



## Πόσο ισχυρή είναι η γενετική παρέκκλιση;

Η ισχύς της τυχαίας γενετικής παρέκκλισης σε έναν πληθυσμό μετριέται με το **δραστικό πληθυσμιακό μέγεθος (effective population size)**, που συμβολίζεται με  $N_e$ .

Αυτό το μέγεθος παρέχει έναν τρόπο σύγκρισης της ισχύος της παρέκκλισης σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

Εκτός από το μέγεθος του πληθυσμού πολλοί άλλοι παράγοντες επηρεάζουν επίσης την παρέκκλιση. Αν τα περισσότερα άτομα σε έναν πληθυσμό είναι πολύ νεαρά ή πολύ ηλικιωμένα για να αναπαραχθούν, τότε η παρέκκλιση είναι ισχυρότερη από ό,τι θα ήταν εάν αναπαράγονταν όλα. Η παρέκκλιση επηρεάζεται επίσης και από τον άνισο αριθμό αναπαραγωγικών αρσενικών και θηλυκών. Για να ληφθούν υπόψη όλοι αυτοί οι παράγοντες, φανταστείτε έναν ιδεατό ερμαφρόδιτο πληθυσμό σταθερού μεγέθους, στον οποίο όλα τα άτομα έχουν ίσες πιθανότητες να αφήσουν απογόνους.

Το **δραστικό πληθυσμιακό μέγεθος** είναι ο αριθμός των ατόμων που θα έδιναν σε αυτόν τον ιδεατό πληθυσμό την ίδια ισχύ τυχαίας παρέκκλισης με τον πραγματικό πληθυσμό. Μικρή τιμή του  $N_e$  σημαίνει ότι η παρέκκλιση είναι ισχυρή, ενώ μεγάλη τιμή σημαίνει ότι η παρέκκλιση είναι ασθενής.

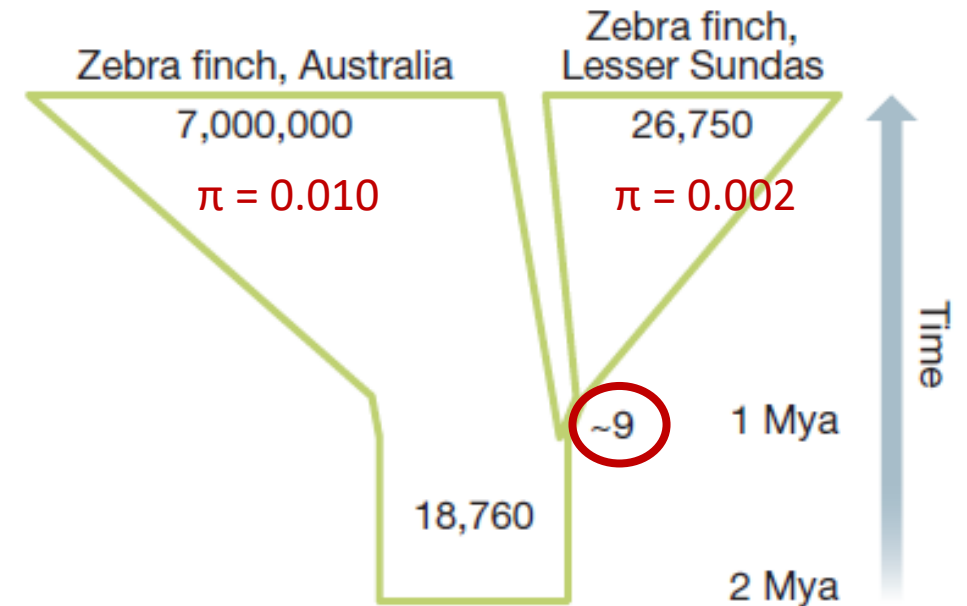


## Πληθυσμοί με μεταβαλλόμενο μέγεθος

Όταν ένας πληθυσμός μειώνεται δραματικά σε μέγεθος για ένα μικρό αριθμό γενεών (π.χ. λόγω εξολόθρευσης ή κατά τη διάρκεια ενός ιδρυτικού μεταναστευτικού γεγονότος) παρατηρείται **έντονη γενετική παρέκκλιση, με αποτέλεσμα τη μείωση της γενετικής ποικιλομορφίας.**

Τα πουλιά ζεβρόσιζες (*Taeniopygia guttata*) ζουν στην Αυστραλία και τα κοντινά νησιά Μικρές Σούνδες, τα οποία αποίκισαν από την Αυστραλία πριν περίπου 1 Mya.

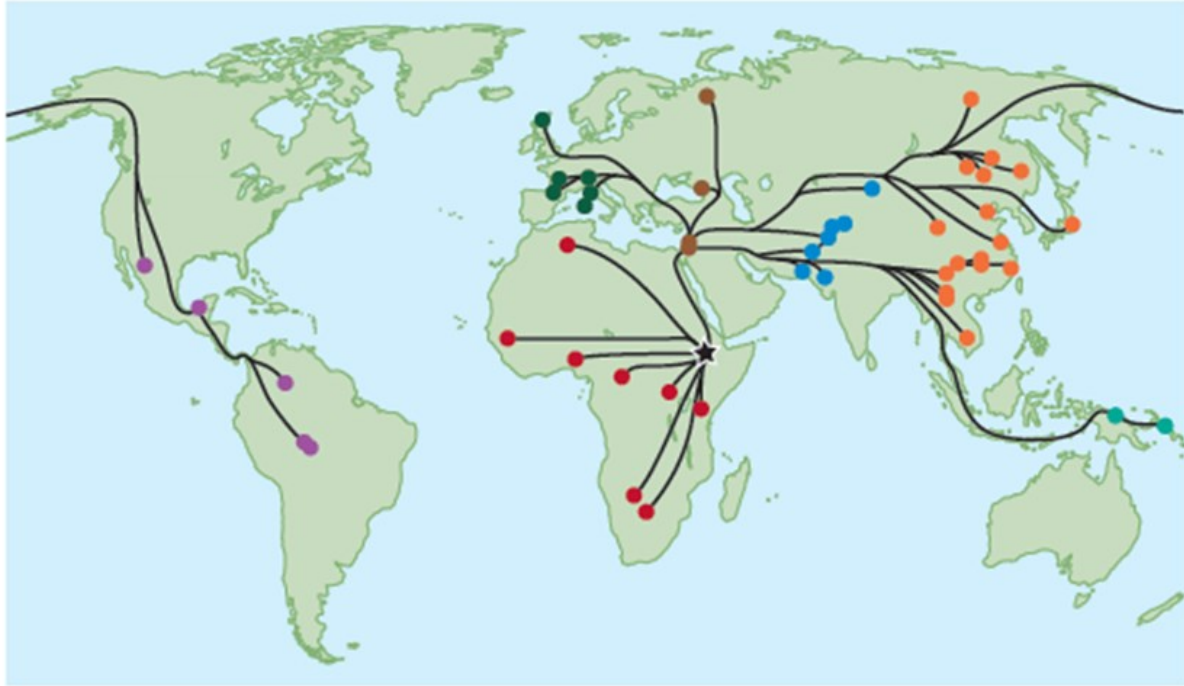
Η νουκλεοτιδική ποικιλομορφία,  $\pi$ , των πτηνών που ζουν σήμερα στα νησιά Lesser Sundas είναι μόλις το 1/5 της ποικιλομορφίας που παρατηρείται στα πουλιά της Αυστραλίας.



Η μειωμένη νουκλεοτιδική ποικιλομορφία για τα πουλιά που ζουν στα νησιά Μικρές Σούνδες υποδηλώνει (μετά από κατάλληλους μαθηματικούς υπολογισμούς) ότι ο πληθυσμός ιδρύθηκε από μόλις 9 πουλιά.

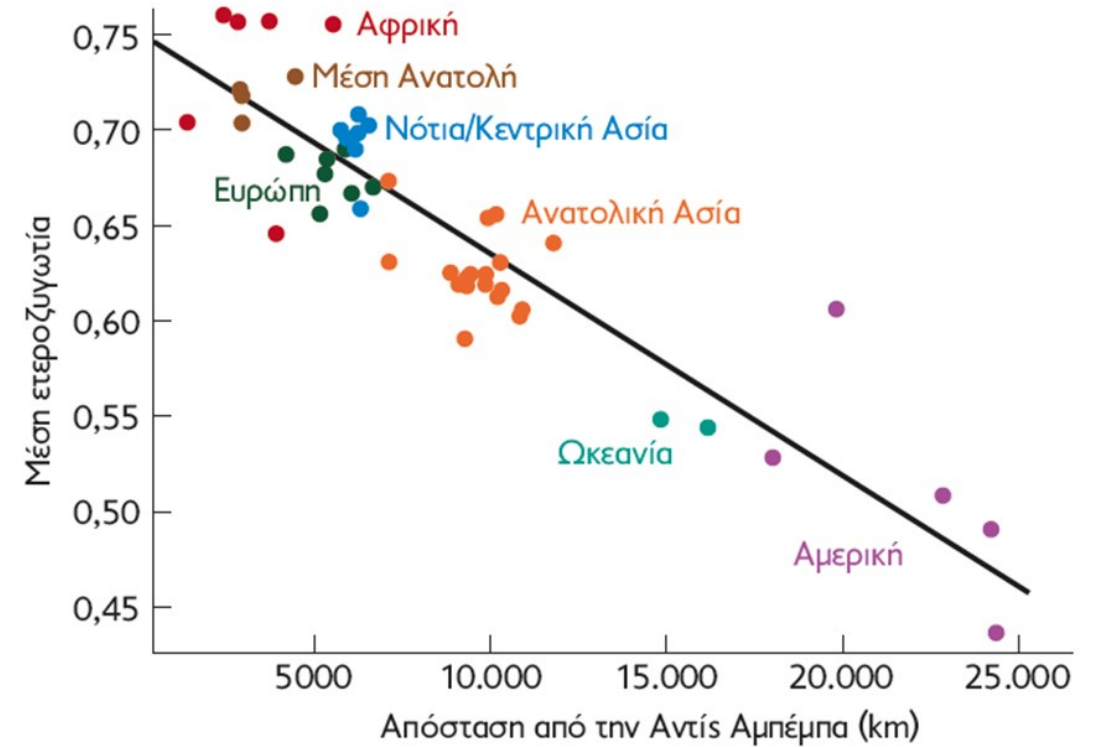
Η γενετική ποικιλομορφία στους σύγχρονους ανθρώπους μειώνεται σε συνάρτηση με την απόσταση από την Ανατολική Αφρική, όπου έζησαν οι πρόγονοι μας πριν μεταναστεύσουν από την Αφρική, δηλ. πριν από περίπου 60.000 χρόνια.

(A)



(A) Οι διαδρομές που χρησιμοποιήθηκαν από τους ανθρώπους για να αποικίσουν τη Γη.

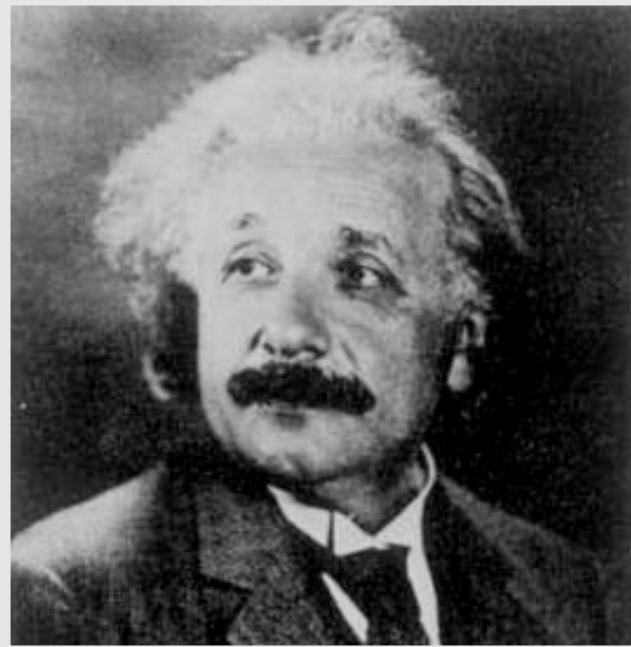
(B)



(B) Η ετεροζυγωτία (νουκλεοτιδική ποικιλομορφία) στους σύγχρονους πληθυσμούς μετρημένη σε απλότυπους, για περιοχές του DNA με πολλά SNPs, με βάση την απόσταση από την Αντίς Αμπέμπα, της Αιθιοπίας (φαίνεται με το αστέρι στο [A]) κατά μήκος των οδών αποίκησης.

# Παρέκκλιση και γενετική ποικιλομορφία μέσα στα είδη

Από γενετική άποψη, είστε εξαιρετικά όμοιοι τον διπλανό σας. Από τις 3,2 δισεκατομμύρια βάσεις DNA στο ανθρώπινο γονιδίωμα, το 99,9% είναι ταυτόσημες μεταξύ δύο τυχαία επιλεγμένων ατόμων. Αλλά ενώ μόνο 1 στις 1000 βάσεις DNA είναι διαφορετική, το γονιδίωμα είναι τόσο μεγάλο που διαφέρετε από τον διπλανό σας σε περίπου 3 εκατομμύρια βάσεις.



Ο πολυμορφισμός είναι συνήθως υψηλός στις περιοχές μεταξύ γονιδίων και μέσα στα ιντρόνια, ενώ οι κωδικοποιούμενες περιοχές (εξόνια) είναι λιγότερο μεταβλητές, ιδιαίτερα η πρώτη και η δεύτερη βάση κάθε κωδικονίου.

Η εξήγηση είναι ότι μεγάλο μέρος των πολυμορφισμών του DNA μέσα στο είδος προέρχεται από **την τυχαία γενετική παρέκκλιση**, η οποία δρα σε επιλεκτικά ουδέτερες μεταλλάξεις.

Η νουκλεοτιδική ποικιλομορφία ή ετεροζυγωτία ( $\pi$ ) που προκύπτει από ουδέτερες μεταλλαγές μέσω παρέκκλισης σε ένα διπλοειδές είδος εκτιμάται προσεγγιστικά από τη σχέση:

$$\pi \approx 4 N_e \mu_n$$

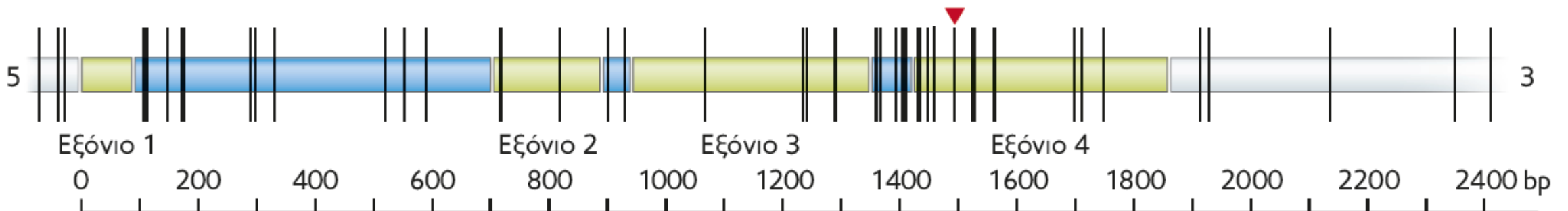
όπου  $\mu_n$  είναι ο ρυθμός ουδέτερης μεταλλαγής και  $N_e$  το δραστικό μέγεθος του πληθυσμού.

Συνεπώς, ο πολυμορφισμός αυξάνεται ανάλογα με το δραστικό μέγεθος πληθυσμού ( $N_e$ ) και με τον ρυθμό ουδέτερης μεταλλαγής ( $\mu_n$ ).

$$\pi \approx 4 N_e \mu_n$$

Οι περισσότερες μεταλλαγές που εμφανίζονται σε κωδικοποιητικές περιοχές του γονιδιώματος είναι μη συνώνυμες (αλλάζουν κάποιο αμινοξύ στην πρωτεΐνη) και οι περισσότερες αλλαγές σε μία πρωτεΐνη είναι επιβλαβείς (μειώνουν την επιβίωση ή την αναπαραγωγή). Αυτές οι μεταλλαγές εξαλείφονται από τον πληθυσμό με μια διαδικασία που ονομάζεται **εκκαθαριστική επιλογή (purifying selection)** και δεν συμβάλλουν στην παρατηρούμενη ετεροζυγωτία. Οι τόποι που υφίστανται εκκαθαριστική επιλογή λέμε ότι βρίσκονται κάτω από **επιλεκτικό περιορισμό (selective constraint)**. Ο ρυθμός ουδέτερης μεταλλαγής για αυτούς τους τόπους ( $\mu_n$ ) είναι μικρότερος από τον ολικό ρυθμό ( $\mu$ ).

Αντίθετα, σε πολλές μη κωδικοποιητικές περιοχές, οι μεταλλαγές δεν επηρεάζουν την αρμοστικότητα, οπότε σε αυτές τις περιοχές ο ρυθμός ουδέτερης μεταλλαγής είναι ίσος με τον ολικό. Συνεπώς, οι μη κωδικοποιητικές περιοχές έχουν συνήθως μεγαλύτερη ετεροζυγωτία, όπως προβλέπεται από την εξίσωση.



Η νουκλεοτιδική ποικιλομορφία στον τόπο *Adh* στη *Drosophila melanogaster*. Τέσσερα εξόνια (πράσινα) διαχωρίζονται από ιντρόνια (μπλε). Οι κατακόρυφες γραμμές δείχνουν τις θέσεις 43 πολυμορφισμών DNA (SNP) που βρέθηκαν σε δείγμα 11 χρωμοσωμάτων. 17 από τα SNP είναι σε εξόνια, αλλά μόνο 1 από αυτά (που φαίνεται από το τρίγωνο) προκαλεί αμινοξική αλλαγή στο ένζυμο της αλκοολικής αφυδρογονάσης.

# Εκτιμώντας το πληθυσμιακό μέγεθος

Η σχέση μεταξύ ετεροζυγωτίας και πληθυσμιακού μεγέθους δίνει μια στρατηγική για την εκτίμηση του δραστικού μεγέθους του πληθυσμού ενός είδους.

$$\pi \approx 4 N_e \mu_n$$

**Υπολογίζοντας το  $\pi$**  με την αλληλούχηση αρκετών ατόμων σε θέσεις του γονιδιώματος που εξελίσσονται ουδέτερα (συντά χρησιμοποιούμε τα ιντρόνια για τον σκοπό αυτό) **και υπολογίζοντας τον ολικό ρυθμό μεταλλαγής ( $\mu$ )**, που ισούται με το  $\mu_n$  στην περίπτωση μας επειδή εστιάζουμε σε θέσεις επιλεκτικά ουδέτερες, **μπορούμε να βρούμε την τιμή του  $N_e$**  λύνοντας την εξίσωση για κάθε θέση DNA, και στη συνέχεια να υπολογίσουμε τον μέσο όρο αυτών των τιμών.

Δραστικά πληθυσμιακά μεγέθη ( $N_e$ ), εκτιμημένα από τα επίπεδα πολυμορφισμού του DNA.

Παρατηρήστε ότι οι μεγαλύτεροι οργανισμοί τείνουν να έχουν μικρότερο δραστικό μέγεθος πληθυσμού.

Οι άνθρωποι έχουν πολύ μικρό  $N_e$ , παρόλο που σήμερα υπάρχουν περισσότερα από 7 δισεκατομμύρια άνθρωποι, προήλθαμε από μόλις 10.000 άτομα που έζησαν πριν από 100.000 έτη.

