

Δραστικό μέγεθος πληθυσμού

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

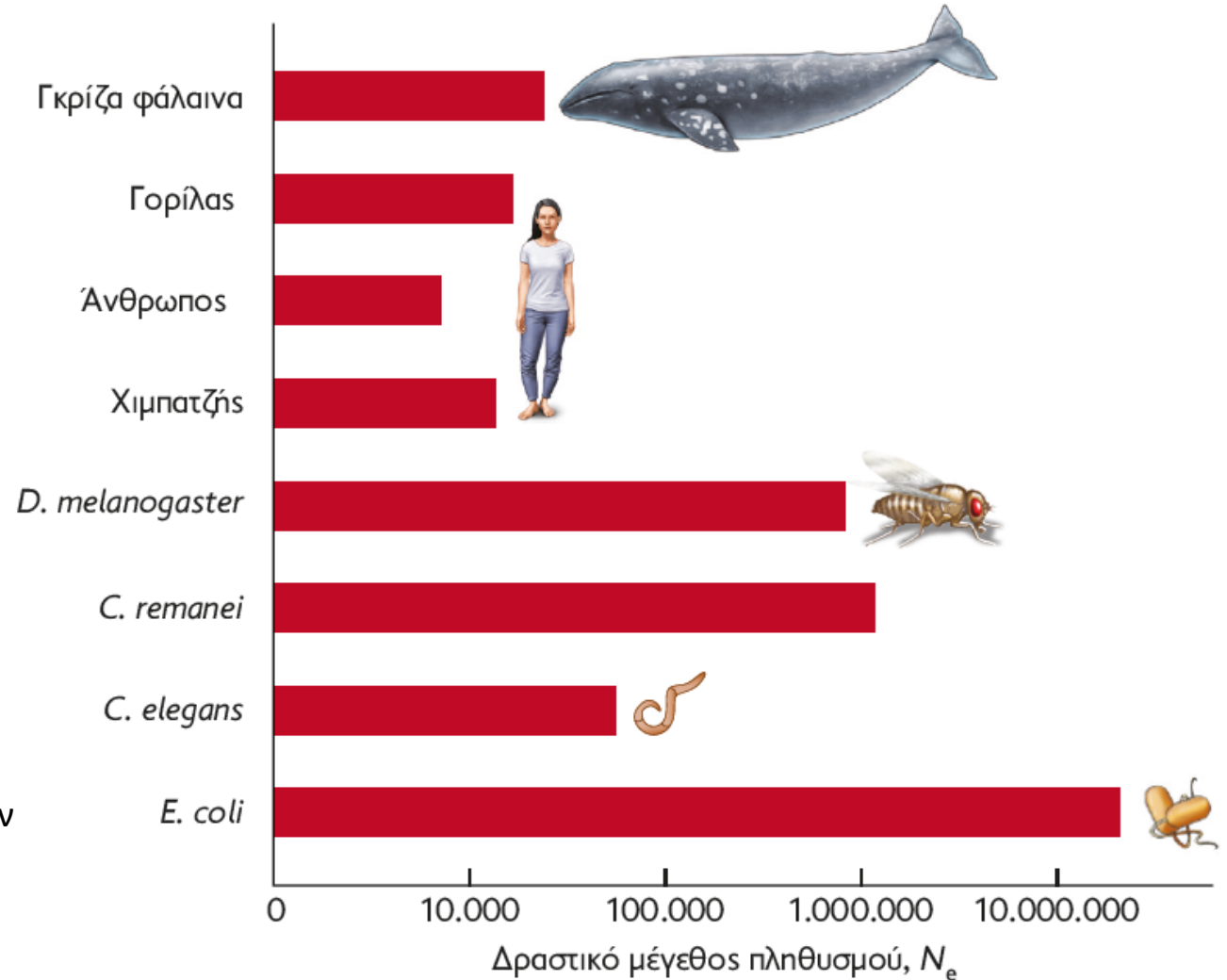
$$\pi \approx 4 N_e \mu_n$$

Υπολογίζοντας το π 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 (μ)**, που ισούται με το μ_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.

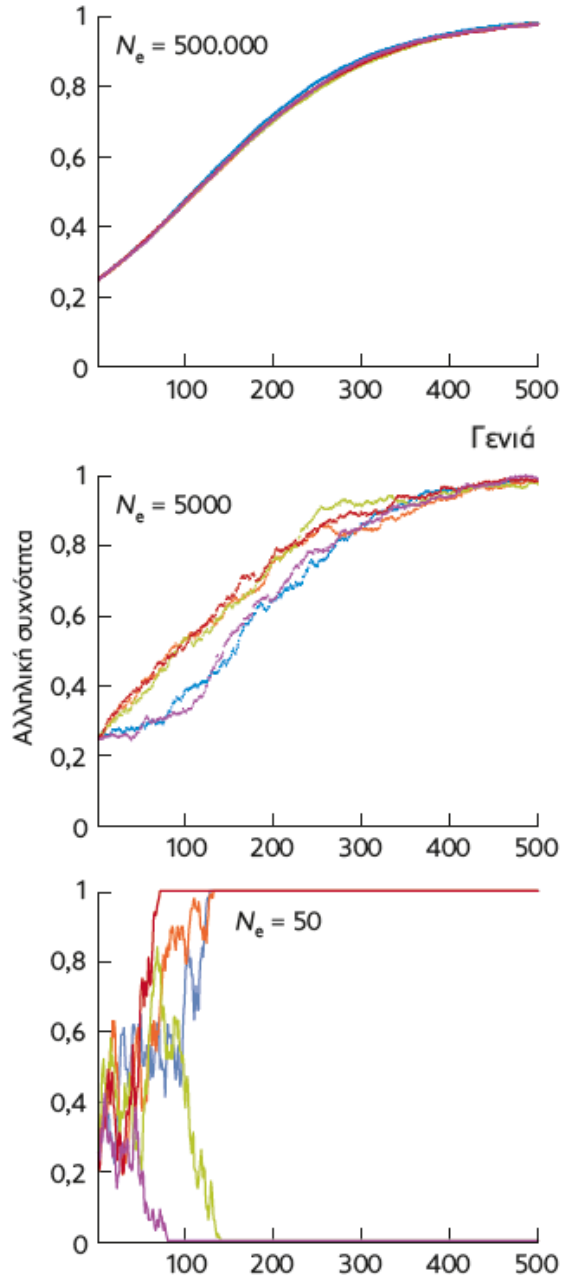
Δραστικά πληθυσμιακά μεγέθη (N_e), εκτιμημένα από τα επίπεδα πολυμορφισμού του DNA.

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.



Γενετική παρέκκλιση και φυσική επιλογή



Η φυσική επιλογή δεν είναι η μοναδική διαδικασία που καθορίζει την τύχη μιας ευνοϊκής μεταλλαγής που εξαπλώνεται σε έναν πληθυσμό.

Η γενετική παρέκκλιση προσθέτει μια επιπλέον τυχαία συνιστώσα στην πορεία εξάπλωσης ενός ευνοϊκού αλληλομόρφου, με αποτέλεσμα η μεταλλαγή να εξαπλώνεται γρηγορότερα ή πιο αργά ή ακόμα και να οδηγείται σε εξαφάνιση.

Θεωρίστε ένα πείραμα προσομοίωσης της εξάπλωσης ευνοϊκών μεταλλαγών σε πληθυσμούς με διαφορετικά δραστικά μεγέθη. Οι μεταλλαγές αρχίζουν με συχνότητα $p = 0,25$ και έχουν ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα αρμοστικότητας $s = 0,01$. Σε κάθε γράφημα εμφανίζονται πέντε επαναλήψεις πληθυσμών.

Σε πληθυσμό μεγέθους $N_e = 500.000$, οι αλληλικές συχνότητες ακολουθούν πορείες όμοιες με αυτές που παρατηρούνται σε έναν άπειρο μέγεθος, αλλά με μικρές τυχαίες διακυμάνσεις που προκαλούνται από τη γενετική παρέκκλιση.

Όταν το μέγεθος του πληθυσμού είναι $N_e = 5000$ οι διακυμάνσεις γίνονται πιο προφανείς.

Με μέγεθος πληθυσμού $N_e = 50$ τα αποτελέσματα της παρέκκλισης είναι τόσο ισχυρά ώστε το ευνοϊκό αλληλόμορφο έχει εξαφανιστεί εντελώς σε δύο από τις πέντε προσομοιώσεις.

Πώς εξελίσσονται τα γονίδια όταν δρουν τόσο η επιλογή όσο και η παρέκκλιση;

Ένα φυσικό μέτρο της ισχύος της επιλογής είναι ο συντελεστής επιλογής s , ενώ ένα φυσικό μέτρο για την ισχύ της γενετικής παρέκκλισης είναι το $1/N_e$, αφού η παρέκκλιση είναι ασθενέστερη σε μεγάλους πληθυσμούς.

Όταν $s \gg 1/N_e$, η επιλογή είναι τόσο ισχυρότερη από την παρέκκλιση, ώστε οι επιδράσεις της τελευταίας μπορούν ουσιαστικά να αγνοηθούν.

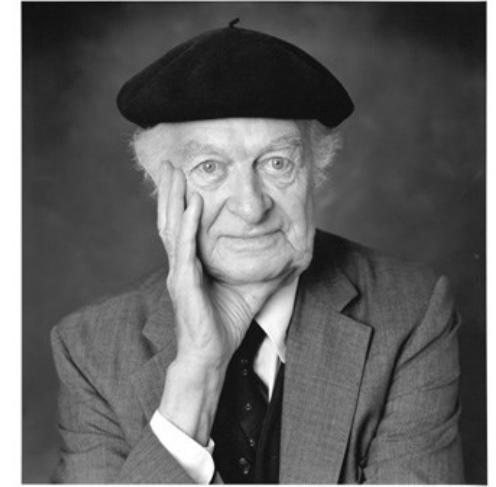
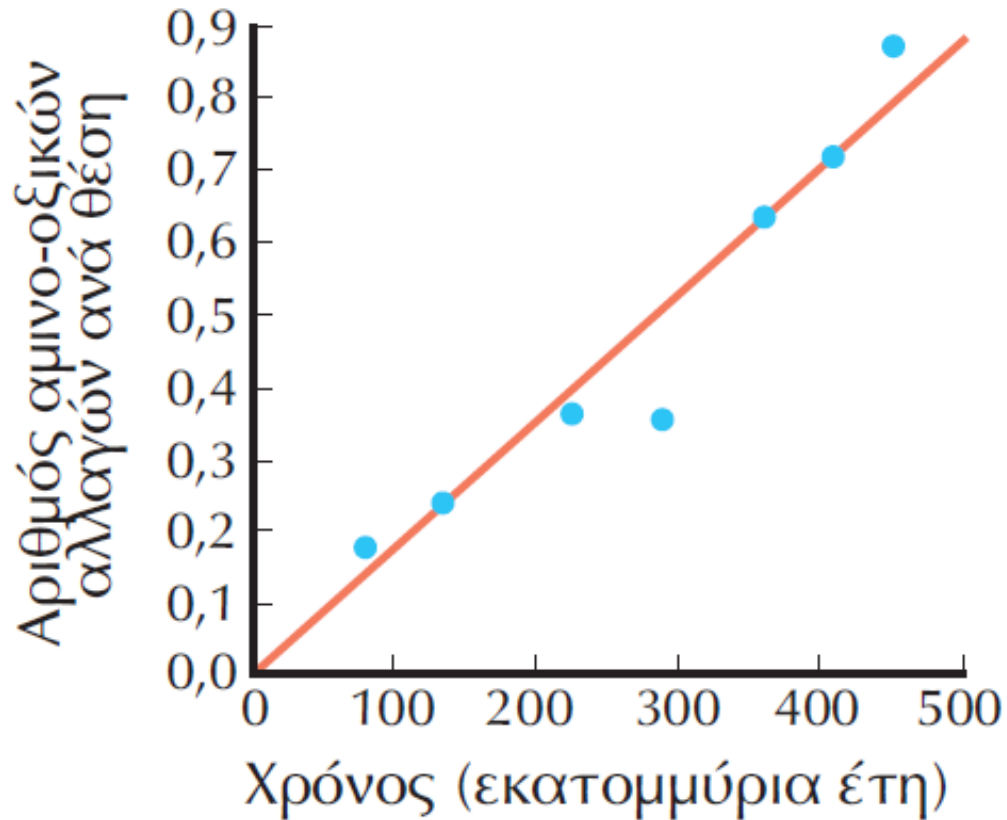
Όταν $s \ll 1/N_e$, η παρέκκλιση κυριαρχεί της επιλογής.

Για παράδειγμα, στη *Drosophila melanogaster* που έχει δραστικό μέγεθος πληθυσμού περίπου 1 εκατομμύριο άτομα η επιλογή είναι πολύ πιο ισχυρή από την παρέκκλιση για αλληλόμορφα που έχουν μικρή επίδραση στην αρμοστικότητα ($s = 10^{-5}$), ενώ στις γκρίζες φάλαινες που έχουν δραστικό μέγεθος πληθυσμού της τάξης των δεκάδων χιλιάδων ατόμων, οι μεταλλαγές με επίδραση στην αρμοστικότητα $s = 10^{-5}$ εξελίσσονται σα να ήταν επιλεκτικά ουδέτερες.

- ✓ Σε μύγες και βακτήρια που έχουν πολύ μεγάλο N_e , περίπου οι μισές από τις αμινοξικές διαφορές στις πρωτεΐνες στενά συγγενικών ειδών εξελίχθηκαν με **θετική επιλογή (positive selection)**, δηλαδή με τη σταθεροποίηση ευνοϊκών μεταλλαγών. Το άλλο μισό των διαφορών σταθεροποιήθηκε από την παρέκκλιση.
- ✓ Η εικόνα είναι πολύ διαφορετική για το δικό μας είδος· μόνο 15% (ίσως και λιγότερες) των διαφορών μεταξύ των πρωτεϊνών των ανθρώπων και των μακάκων προκύπτουν από προσαρμοστική εξέλιξη, ενώ οι υπόλοιπες συσσωρεύονται από την παρέκκλιση.

Μοριακό ρολόι

Παρατήρησαν ότι ο αριθμός των διαφορών των αμινοξέων στην αιμοσφαιρίνη μεταξύ διαφορετικών σπονδυλωτών μεταβάλλεται περίπου γραμμικά με το χρόνο (περίπου $1,2 \times 10^{-9}$ αμινοξικές αλλαγές ανά έτος), όπως υπολογίζεται από τα απολιθώματα.

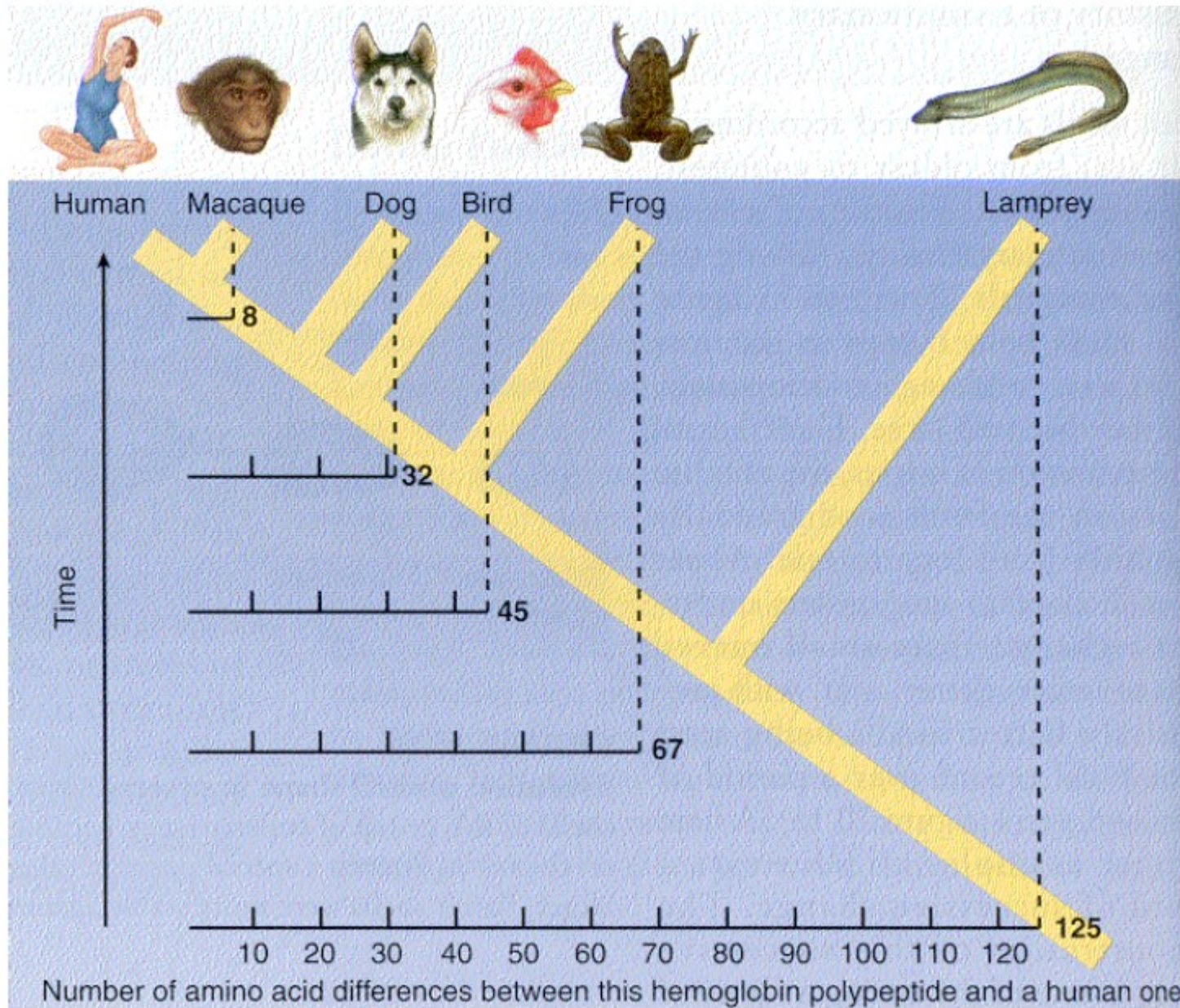


Οι E. Zuckerkandl και L. Pauling, (1962)

Διατύπωσαν την άποψη ότι ο ρυθμός εξέλιξης ενός συγκεκριμένου γονιδίου και της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί παραμένει σταθερός μέσα στο χρόνο, ακόμα και αν εξελίσσεται εντός πολύ διαφορετικών οργανισμών.

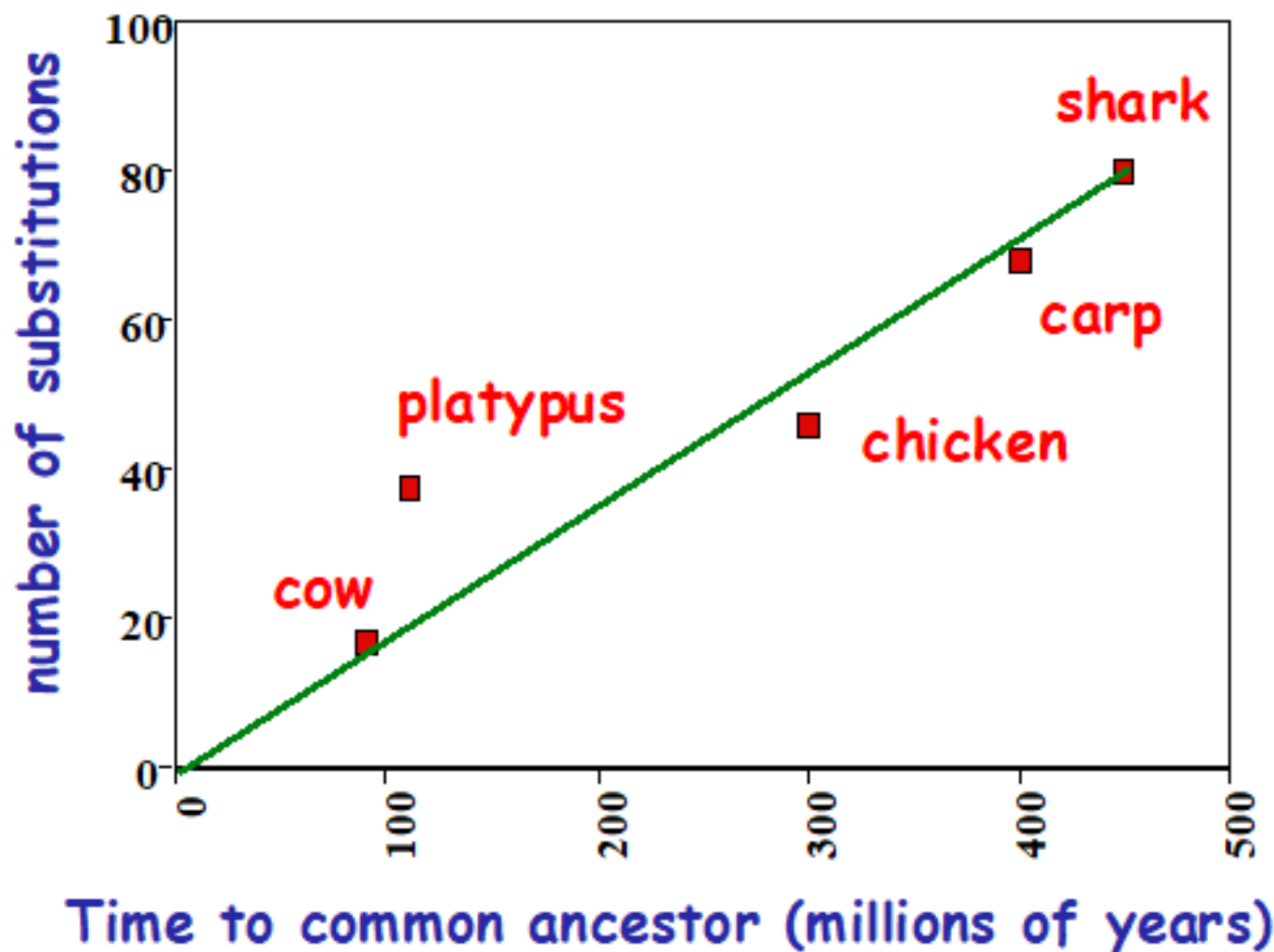
Επομένως, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μοριακό ρολόι (molecular clock) προκειμένου να υπολογιστούν οι χρόνοι εξελικτικής απόκλισης (evolutionary divergence) ανάμεσα στα είδη.

Οι αμινοξικές διαφορές της αιμοσφαιρίνης σε διάφορους οργανισμούς

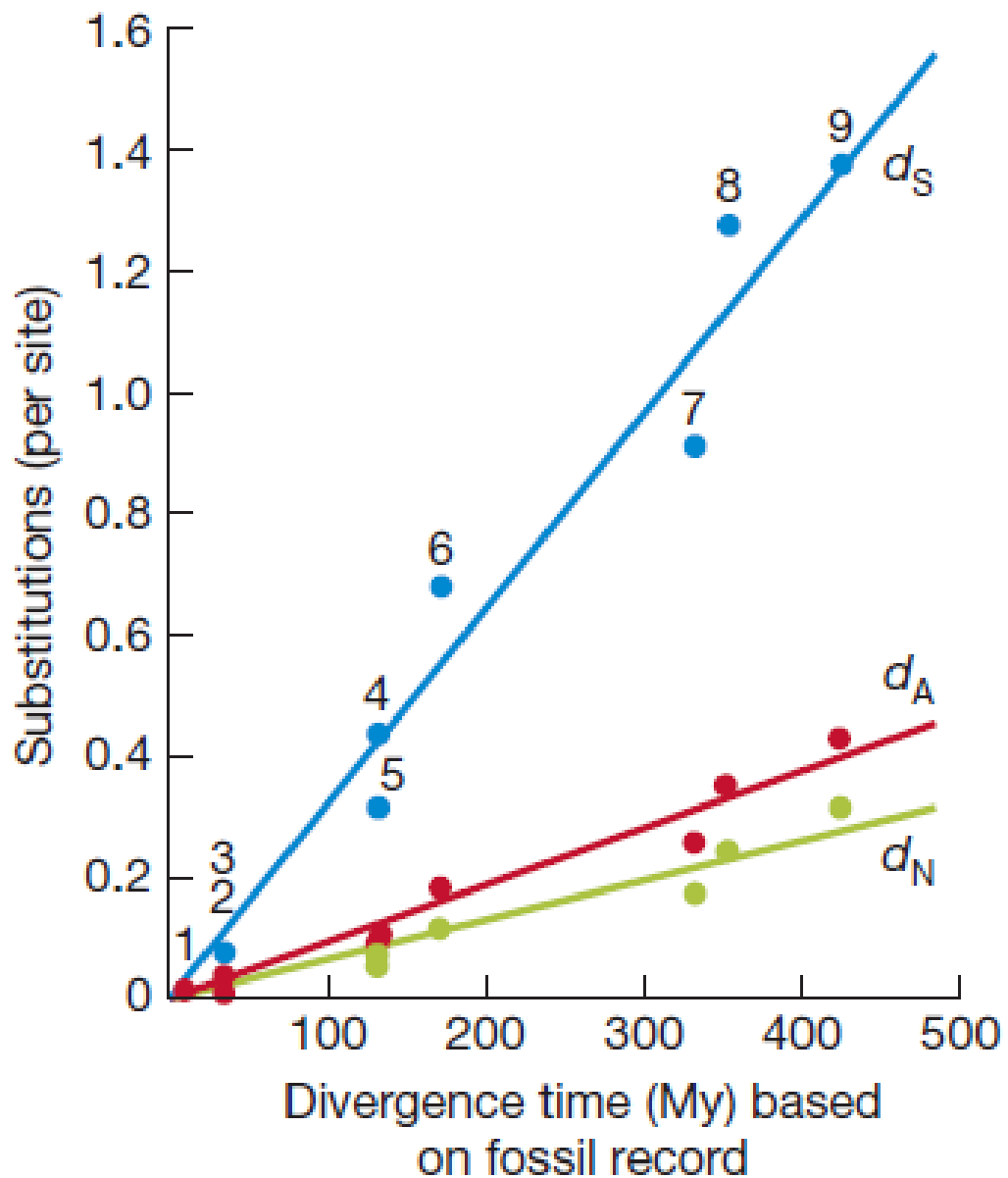


The molecular clock for alpha-globin:

Each point represents the number of substitutions separating each animal from humans



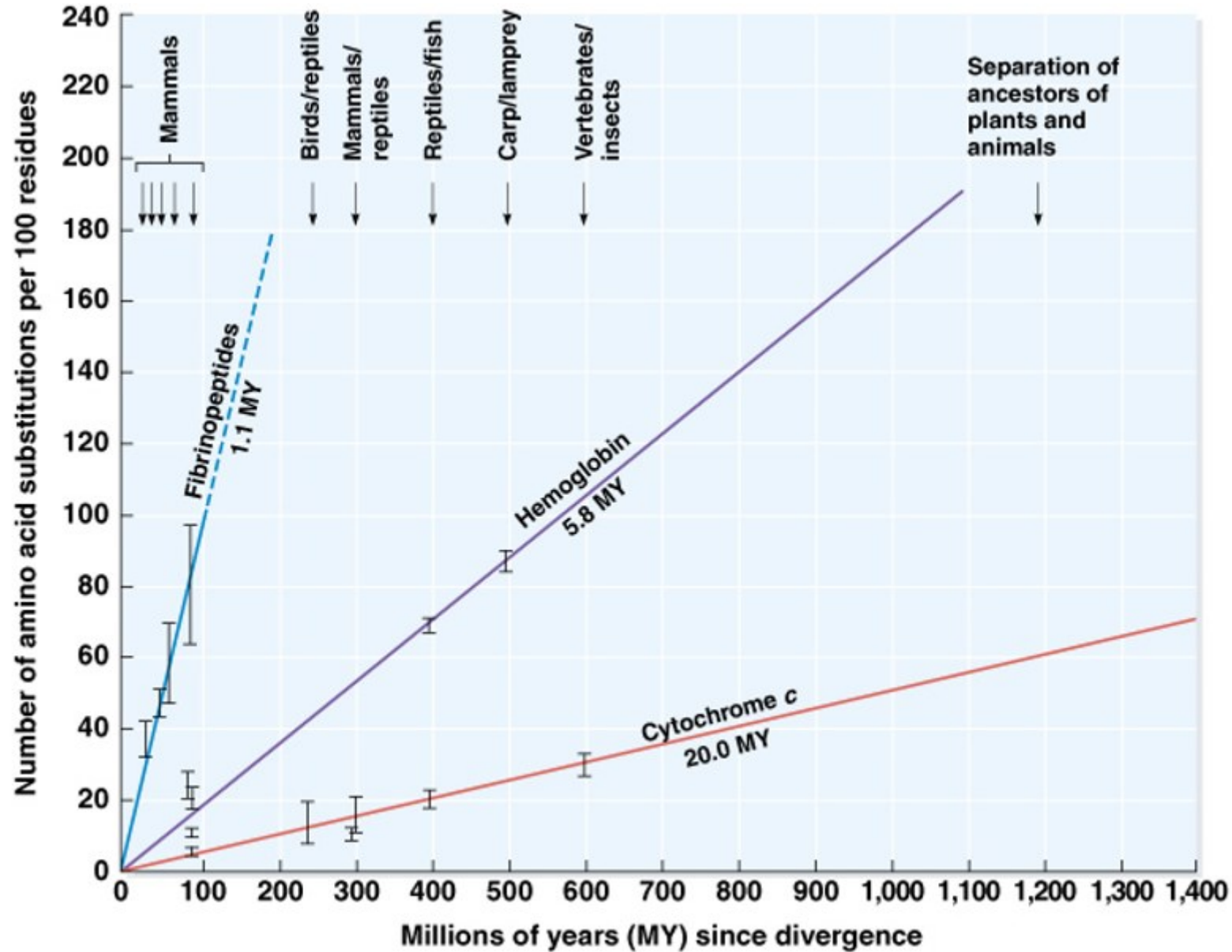
Τα μοριακά ρολόγια που βασίζονται σε διαφορετικά είδη δεδομένων «κτυπούν» με διαφορετικούς ρυθμούς.



Ο άξονας x δείχνει το χρόνο από τον πιο πρόσφατο κοινό πρόγονο ανθρώπων και εννέα άλλων σπονδυλωτών, (1 = χιμπατζή, 2 = οραγγουτάνιο, 3 = μακάκα, 4 = ποντίκι, 5 = αγελάδα, 6 = οβός, 7 = κοτόπουλο, 8 = δυτικός κοκκινωπός βάτραχος, 9 = ζέβρα), όπως καθορίστηκε από απολιθώματα.

Ο άξονας γ καταγράφει τον αριθμό των αμινοξικών υποκαταστάσεων (d_A), τον αριθμό των συνώνυμων υποκαταστάσεων (d_S) και τον αριθμό των μη συνωνυμικών υποκαταστάσεων DNA (d_N) ανά θέση μεταξύ ανθρώπων και των υπολοίπων ειδών, με βάση 4198 τόπους.

Το μοριακό ρολόι χτυπά με διαφορετικούς ρυθμούς για διάφορες πρωτεΐνες.



ΠΙΝΑΚΑΣ 13.2. Ρυθμοί απόκλισης διαφορετικών πρωτεϊνών

Πρωτεΐνη	Αμινοξικές υποκαταστάσεις ανά θέση ανά δισεκατομμύριο έτη
Ινωδοπεπτίδια	8,3
Πανγκρεατική ριβονουκλεάση	2,1
Λυσοζύμη	2,0
α-σφαιρίνη	1,2
Μυοσφαιρίνη	0,89
Ινσουλίνη	0,44
Κυτόχρωμα C	0,3
Ιστόνη H4	0,01

Δεδομένα από Kimura M. 1983. *The neutral theory of molecular evolution*, Cambridge University Press, Cambridge, Πίνακας 4.1, and Li. W.-H. 1997. *Molecular evolution*. Sinauer, Sunderland, Massachusetts, Πίνακας 7.1.

Οι υπολογισμοί βασίζονται σε πρωτεϊνικές αλληλουχίες από ένα ευρύ φάσμα πολυκύτταρων ευκαρυωτών.

Οι ιστόνες είναι υπεύθυνες για τη συσκευασία του ευκαρυωτικού DNA και έχουν διατηρήσει την ίδια βασική λειτουργία. Από την άλλη μεριά, τα ινωδοπεπτίδια απομακρύνονται από τα το μόριο του ινωδογόνου κατά την πήξη του αίματος και η λεπτομερής τους αλληλουχία μοιάζει άσχετη.

Για παράδειγμα, η ιστόνη H4 είναι πολύ συντηρημένη σε όλους τους ευκαρυώτες και ανάμεσα στα μπιζέλια και τον άνθρωπο διαφέρει μόνο σε 2 από τα 100 αμινοξέα.

Αντίθετα, τα ινωδοπεπτίδια αποκλίνουν εκατοντάδες φορές ταχύτερα.

Αυτά τα πρότυπα ερμηνεύονται πρωταρχικά από τις διαφορές στο βαθμό περιορισμού της λειτουργία τους.

Κυτόχρωμα c, ένα εξελικτικά συντηρημένο ένζυμο

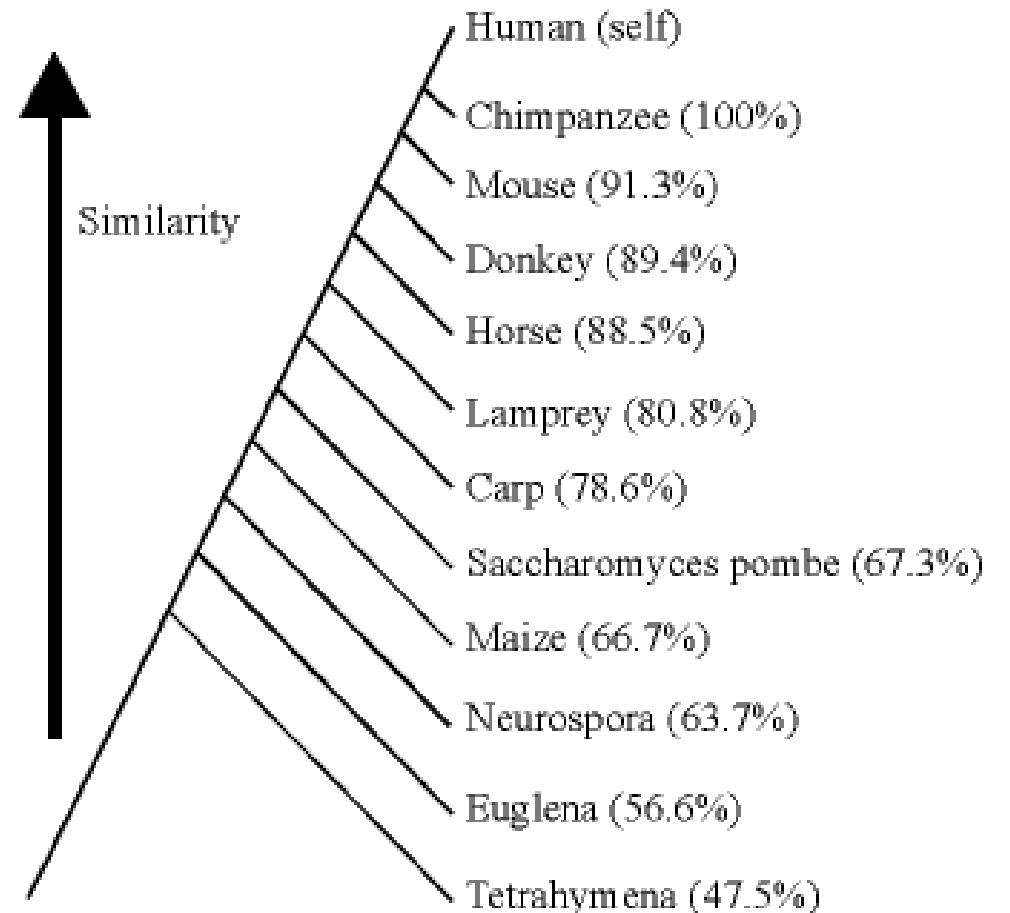
Αλληλουχία αμινοξέων γνωστή για περισσότερα από 100 είδη

- Ορισμένες περιοχές συσσωρεύουν αλλαγές σχετικά γρήγορα
- Ορισμένα αμινοξικά κατάλοιπα είναι αμετάβλητα (π.χ. εκείνα που αλληλεπιδρούν με την ομάδα της αίμης και είναι απαραίτητα για τη λειτουργία της πρωτεΐνης)

Οι παρατηρούμενες μεταβολές μπορεί:

- να έχουν ουδέτερο αποτέλεσμα
- να αντιπροσωπεύουν δευτερεύουσες προσαρμοστικές τροποποιήσεις μεταξύ των ειδών
- να υποδεικνύουν μείζονες μεταβολές στο ένζυμο (π.χ., πολική → μη πολική υποκατάσταση)

Cytochrome C Protein Sequences Compared to Humans
(Percent Homology)

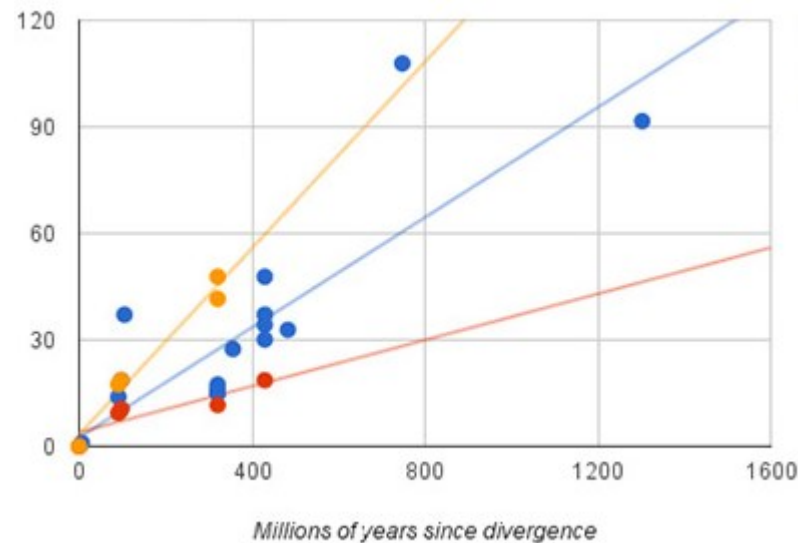
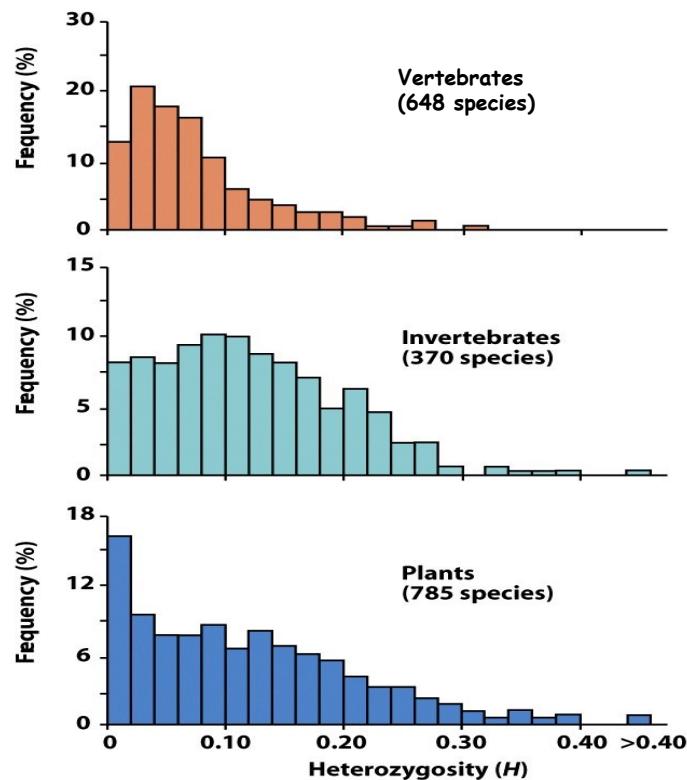


Συνολικά, εξελικτικά συντηρητικό ένζυμο υποδηλώνει ότι μόνο οι ελάχιστονες τροποποιήσεις είναι ανεκτές.

ΘΕΩΡΙΑ ΤΗΣ ΟΥΔΕΤΕΡΗΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ

Οι παρατηρήσεις:

1. της ύπαρξης εκτεταμένης ποικιλομορφίας πρωτεϊνικών μορίων στη φύση (αλλοένζυμα) και
2. Η υπόθεση του μοριακού ρολογιού (molecular clock) που διατυπώθηκε το 1962 (Zuckerkandl and Pauling).



Οδήγησαν

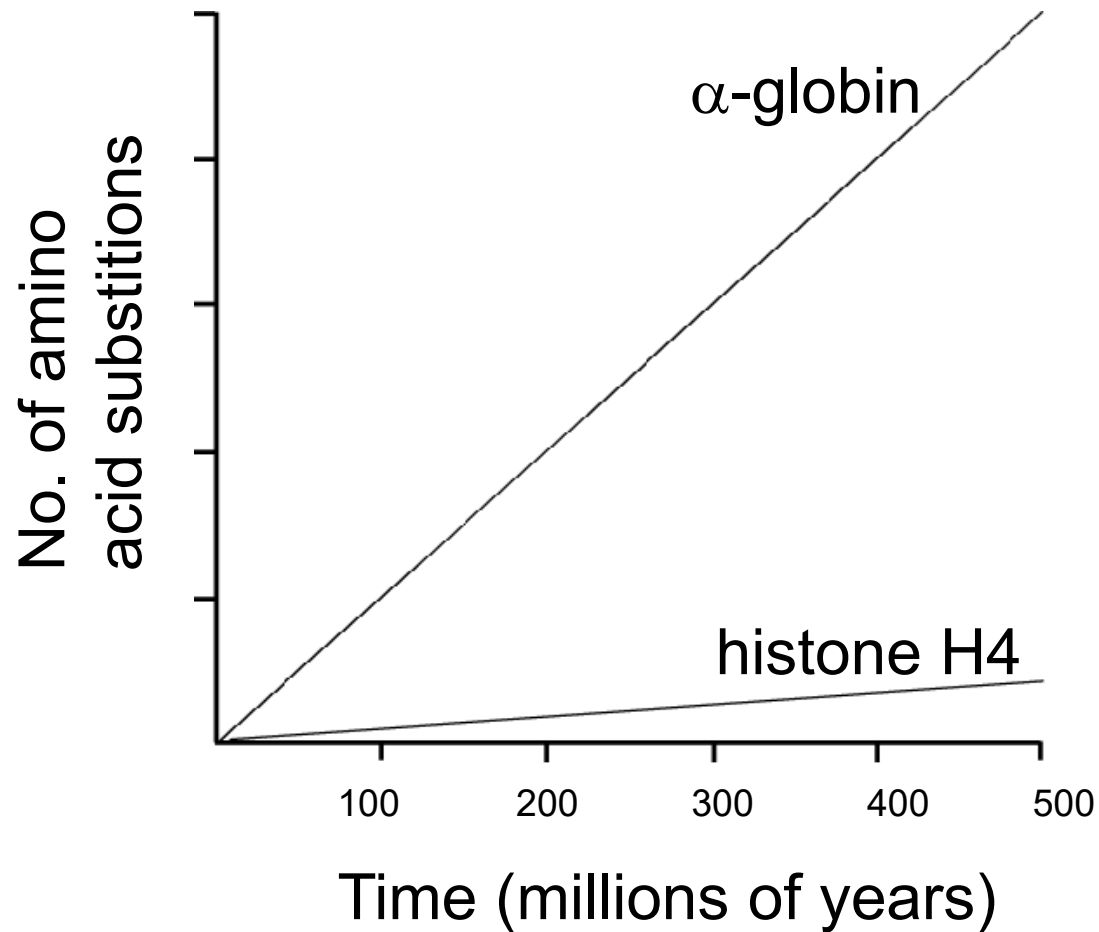
Τον Motoo Kimura το 1968 στη διατύπωση της **θεωρίας της ουδέτερης μοριακής εξέλιξης** (The neutral theory of molecular evolution)



Τα βασικά σημεία της ουδέτερης Θεωρίας εξέλιξης

1. Ο ρυθμός (rate) εξέλιξης μιας πρωτεΐνης είναι γενικά σταθερός για κάθε της σημείο/θέση, ανά έτος. (Αυτή είναι η θεωρία του μοριακού ρολογιού)
2. Ο ρυθμός της ουδέτερης απόκλισης (αντικαταστάσεις ουδέτερων αλληλομόρφων) είναι ίσος με το μεταλλακτικό ρυθμό.
Ο ρυθμός αυτός δεν επηρεάζεται από το μέγεθος του πληθυσμού το οποίο εξετάζεται.
3. Οι ρυθμοί της πρωτεϊνικής εξέλιξης ποικίλλουν ανάλογα με το βαθμό επιλεκτικών περιορισμών (constraints).
 - «Επιλεκτικός περιορισμός» είναι η ικανότητα της πρωτεΐνης, ή μη, να «ανέχεται» τυχαίες μεταλλαγές.
 - Για πολύ «περιοριζόμενα» μόρια, οι περισσότερες μεταλλαγές είναι θνησιγόνες και λίγες είναι ουδέτερες.
 - Για ασθενώς «περιοριζόμενα» μόρια, οι περισσότερες μεταλλαγές είναι ουδέτερες και λίγες είναι θνησιγόνες.

Ο βαθμός περιορισμού καθορίζει το ρυθμό της εξέλιξης



Χαμηλός περιορισμός →
ταχύτερος ρυθμός εξέλιξης

Υψηλός περιορισμός →
χαμηλότερος ρυθμός εξέλιξης