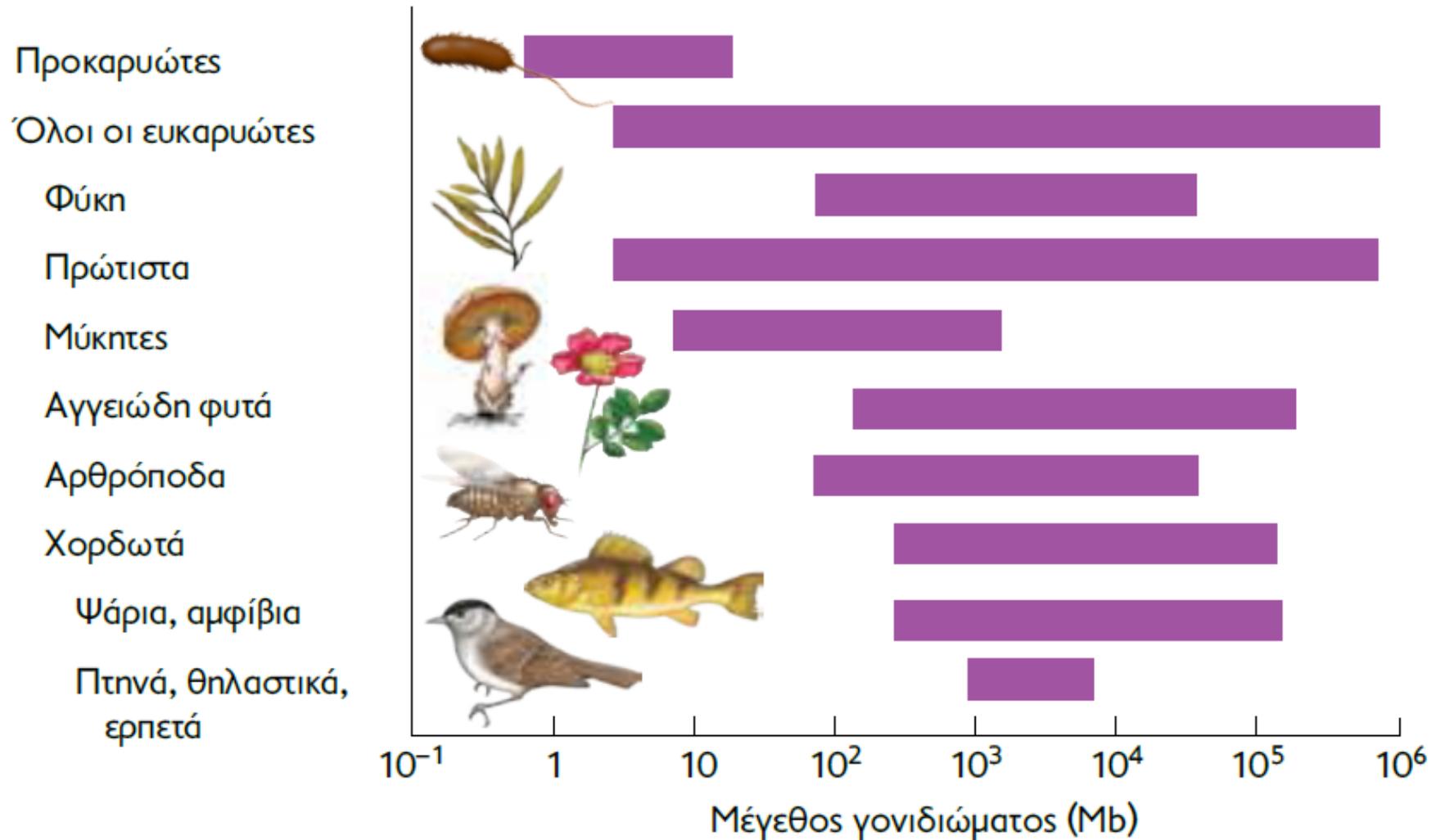


Η εξέλιξη των γονιδίων και των γονιδιωμάτων



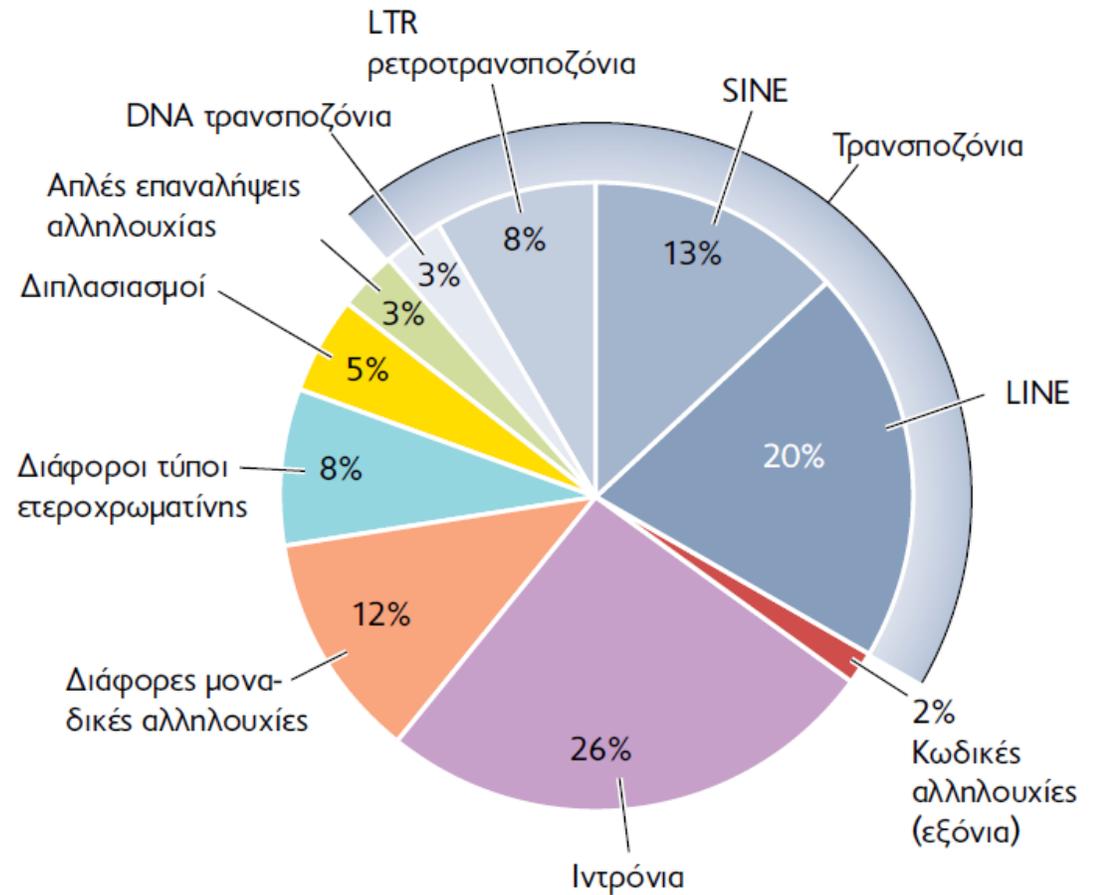
Διακύμανση του μεγέθους των γονιδιωμάτων



Ορισμένα πρώτιστα (μονοκύτταροι ευκαρυωτικοί οργανισμοί) έχουν γονιδιώματα που είναι εκατοντάδες φορές μεγαλύτερα από εκείνα οποιουδήποτε θηλαστικού.

ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ

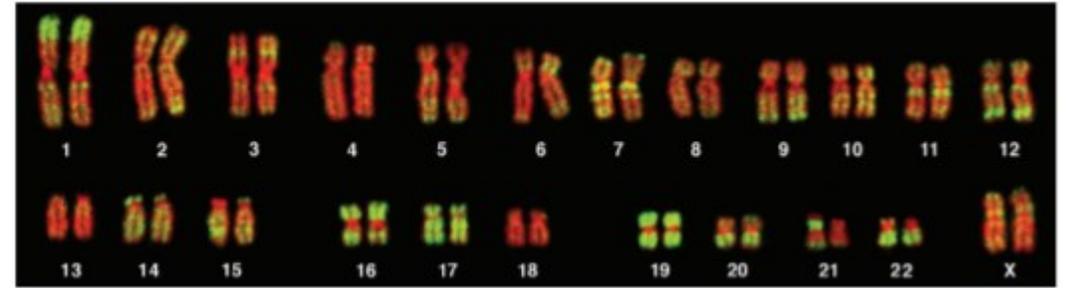
- Στα ευκαρυωτικά, σχεδόν όλα τα γονίδια έχουν εσώνια. Αυτά επιτρέπουν στο mRNA να συναρμολογηθεί με διαφορετικούς τρόπους (**εναλλακτική συρραφή**) για να δημιουργηθεί μια ποικιλία πρωτεϊνών.
- Οι χρωμοσωμικές μεταλλαγές που φέρνουν σε επαφή εξώνια από διαφορετικά γονίδια δημιούργησαν νέα γονίδια με νέες λειτουργίες. Για παράδειγμα, το φυτό *Arabidopsis* συρράπτει μερικά από τα γονίδια του με διαφορετικούς τρόπους ανάλογα με το περιβάλλον στο οποίο αναπτύσσεται.
- Ένα άλλο εκπληκτικό χαρακτηριστικό του γονιδιώματος είναι ότι μερικές φορές **γονίδια αλληλεπικαλύπτονται**, έτσι ώστε ένα τμήμα του χρωμοσώματος να κωδικοποιεί δύο διαφορετικές πρωτεΐνες.



- Στο ανθρώπινο γονιδίωμα λιγότερο από το 2% του DNA αντιστοιχεί στις αλληλουχίες που κωδικοποιούν πρωτεΐνες.
- Διαφορετικά είδη μεταθετών στοιχείων (SINEs, LINEs, LTR retrotransposons, και DNA transposons) μαζί αποτελούν σχεδόν το ήμισυ του γονιδιώματος,
- ενώ τα εσώνια αποτελούν περισσότερο από το ένα τέταρτο.

Μεταθετά στοιχεία (transposable elements, TE), ή τρανσποζόνια.

- Αποτελούν σχεδόν το μισό του γονιδιώματός μας.
- Είναι μικρού μήκους αλληλουχίες DNA ικανές να εισάγουν επιπλέον αντίγραφα του εαυτού τους στο γονιδίωμα.



Σε αυτή τη φωτογραφία των χρωμοσωμάτων που απαρτίζουν το ανθρώπινο γονιδίωμα, περιοχές που είναι πλούσιες στο τρανσποζόνιο *Alu* φθορίζουν σε πράσινο χρώμα.

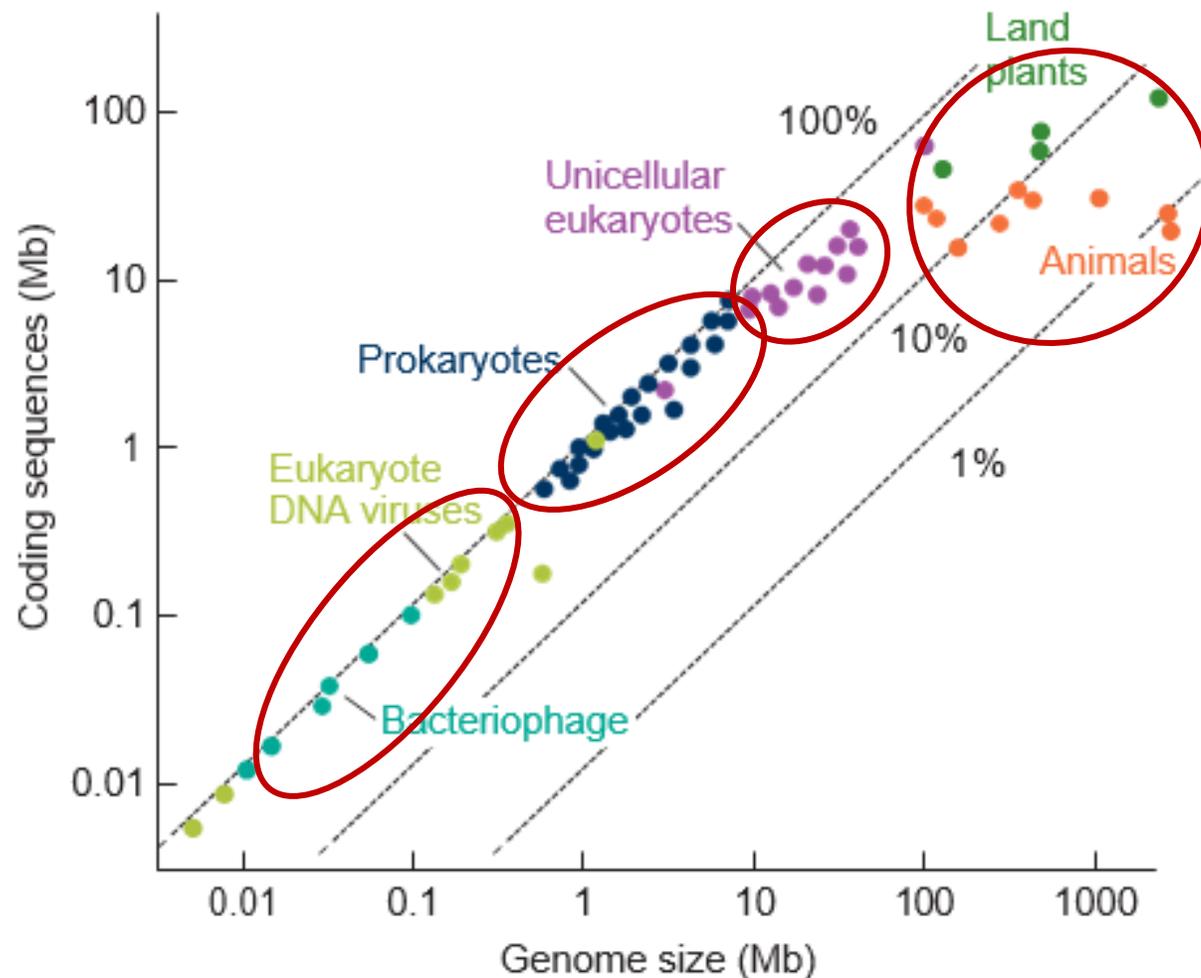
Το πιο άφθονο TE στο ανθρώπινο γονιδίωμα, το οποίο ονομάζεται *Alu*, έχει μήκος περίπου 300 bp. Καθένας από εμάς διαθέτει περισσότερα από ένα εκατομμύριο αντίγραφα *Alu* που συνολικά συνιστούν ποσοστό μεγαλύτερο του 10% του γονιδιώματός μας.

Το *Alu* πολλαπλασιάζεται δημιουργώντας αντίγραφα του εαυτού του: η αλληλουχία DNA μεταγράφεται σε RNA, το οποίο στη συνέχεια μεταγράφεται αντίστροφα σε DNA και εισάγεται σε κάποια άλλη θέση του γονιδιώματος.

Μολονότι τα μεταθετά στοιχεία είναι σε μεγάλο βαθμό επιβλαβή για τους ξενιστές τους, κάποιες φορές παράγουν μια ωφέλιμη μεταλλαγή. Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα TE ενδεχομένως να ευθύνονται για την εξελικτική προέλευση των ιντρονίων, τα οποία είναι σήμερα τόσο σημαντικά για τη γονιδιακή ρύθμιση.

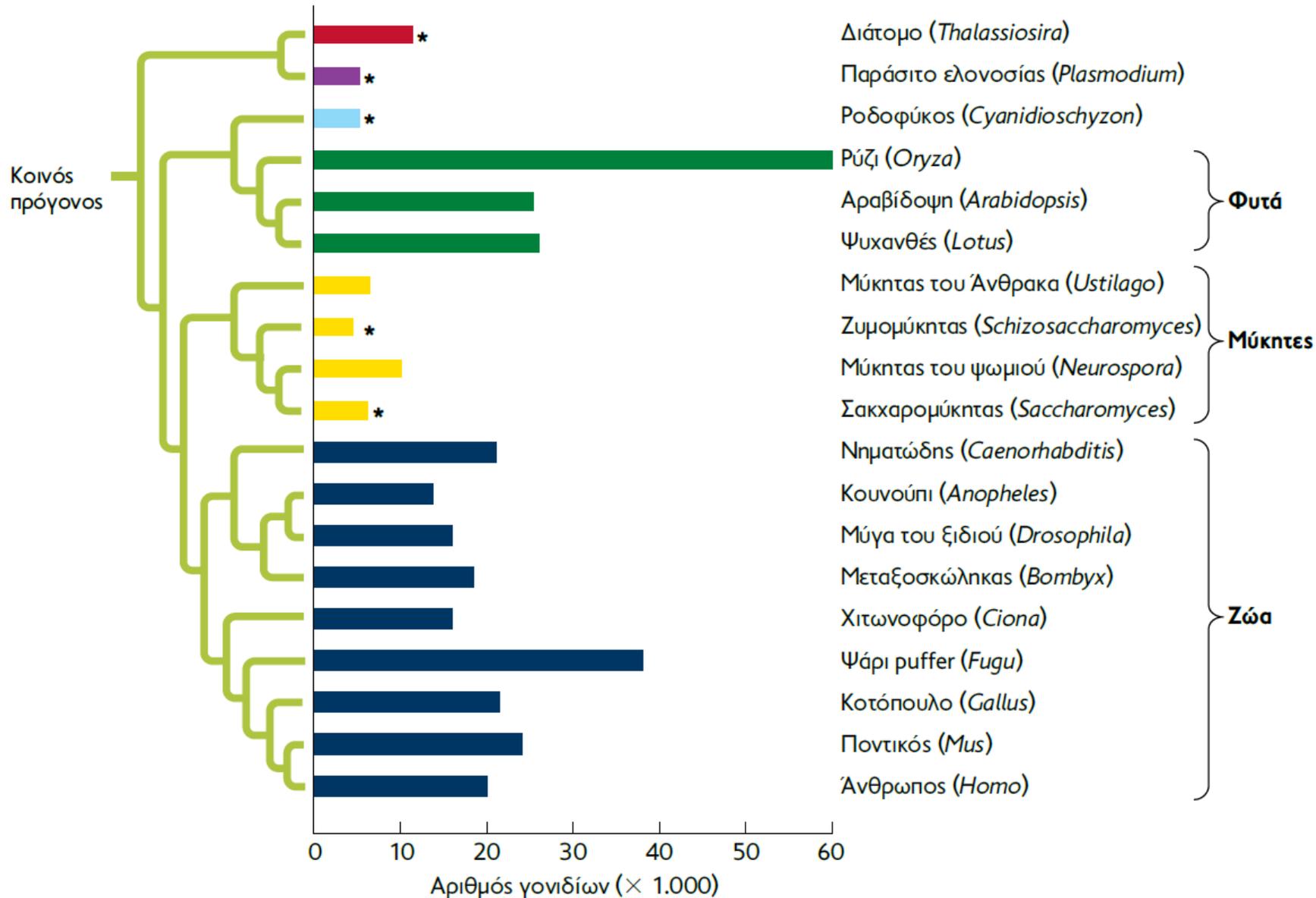
ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟΥ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΩΝ

- Οι ιοί και οι προκαρυωτικοί οργανισμοί έχουν ελάχιστο ή καθόλου μη κωδικοποιητικό DNA, έτσι ώστε σχεδόν το 100% του γονιδιώματός τους είναι αλληλουχία κωδικοποίησης.
- Αντίθετα, τα γονιδιώματα των περισσότερων ζώων και φυτών αποτελούνται κυρίως από μη κωδικοποιητικό DNA, το οποίο ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό σε ποσότητα. Σε ορισμένα είδη, λιγότερο από 1 % του γονιδιώματος είναι αλληλουχία κωδικοποίησης.
- Οι μονοκύτταροι ευκαρυώτες δείχνουν ένα ενδιάμεσο πρότυπο.



Η σχέση του δέντρου της ζωής μεταξύ του συνολικού περιεχομένου DNA του γονιδιώματος και της ποσότητας της αλληλουχίας του που κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες. Οι τρεις διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν το ποσοστό του γονιδιώματος που αντιστοιχεί στις ακολουθίες κωδικοποίησης.

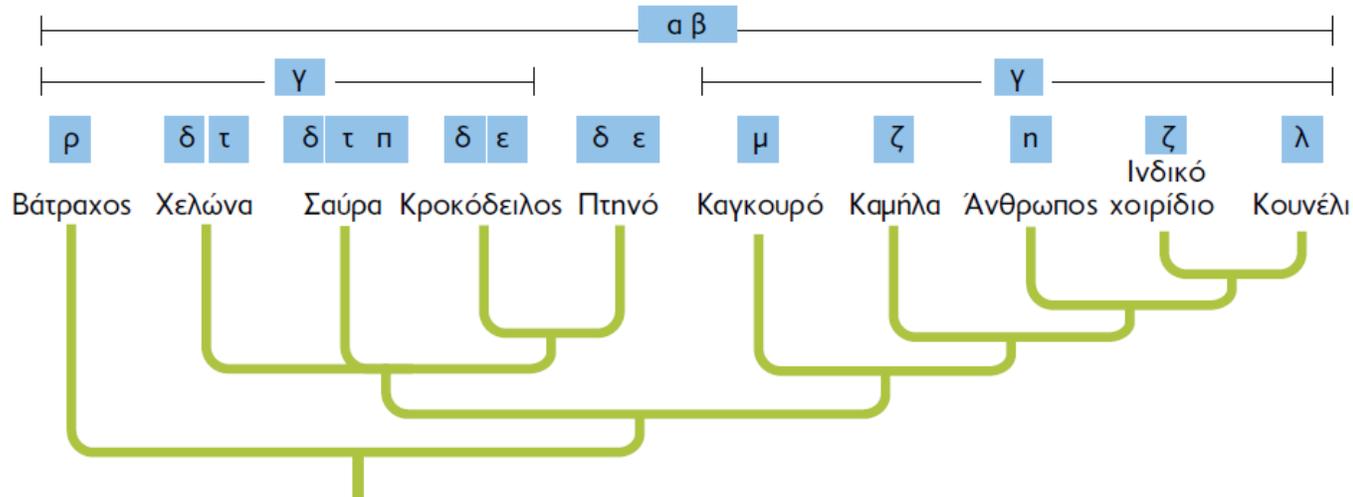
Φυλογενετική διάταξη του αριθμού των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες σε ευκαρυώτες



- Οι πολυκύτταροι ευκαρυώτες με οργάνωση ιστών (φυτά και ζώα) έχουν περισσότερα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες σε σχέση με τους περισσότερους μονοκύτταρους ευκαρυωτικούς, αλλά και πολυκύτταρους ευκαρυωτικούς οργανισμούς χωρίς διακριτούς ιστούς (που υποδεικνύονται με αστερίσκους).
- Το ρύζι έχει περισσότερο από διπλάσιο αριθμό γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες σε σύγκριση με άλλα φυτά που αναπτύσσουν άνθη.
- Το ψάρι ruffer έχει σχεδόν διπλάσιο αριθμό γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες από τον άνθρωπο.

Η γέννηση ενός γονιδίου

- Ένα από τα πιο θεμελιώδη ερωτήματα της εξέλιξης είναι: **Από πού προέρχεται η βιολογική καινοτομία;**



Η απάντηση έγκειται εν μέρει στην προέλευση των γονιδίων που έχουν νέες λειτουργίες.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

Ο φακός του ματιού αποτελείται κυρίως από πρωτεΐνες που ονομάζονται κρυσταλλίνες.

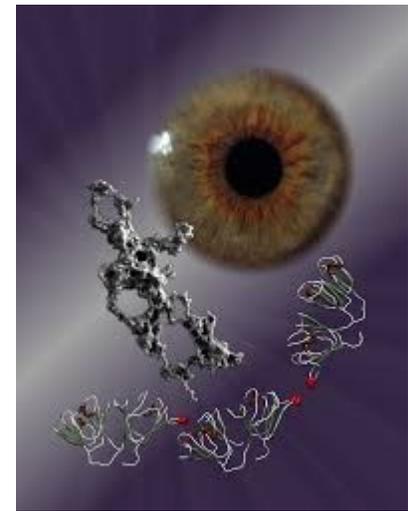
Από πού προέρχονται;

- Οι κρυσταλλίνες στον φακό των σπονδυλωτών προέρχονται από μια μεγάλη ποικιλία πρωτεϊνών με άλλες λειτουργίες, για παράδειγμα μια μικρή πρωτεΐνη θερμικού σοκ που προστατεύει πολλούς ιστούς από διαφορετικούς τύπους στρες.
- Οι κρυσταλλίνες σε άλλα ζώα προέρχονται από διαφορετικές πρωτεΐνες με άλλες λειτουργίες.
- Σε μερικές περιπτώσεις, οι κρυσταλλίνες συνεχίζουν να λειτουργούν στους αρχικούς τους ρόλους ενώ εξυπηρετούν επίσης τον φακό.

Κρυσταλλίνη	Λειτουργία προγονικής πρωτεΐνης
α	Μικρές πρωτεΐνες θερμικού σοκ
β/γ	Σχετιζόμενη με τη βακτηριακή πρωτεΐνη καταπόνησης
ρ	NADPH-εξαρτώμενη αναγωγή
δ	Λυάση του αργινοπλεκτρικού
τ	α-Ενολάση
π	Αφυδρογονάση της φωσφορικής γλυκεραλδεϋδης
ε	Αφυδρογονάση του γαλακτικού
μ	Παρόμοια με τη βακτηριακή απαμινάση της ορνιθίνης
η	Αλδεϋδική αφυδρογονάση
ζ	Αλκοολική αφυδρογονάση
λ	Αφυδρογονάση του υδροξυάκυλο-CoA

Οι κρυσταλλίνες δείχνουν πως οι νέες βιοχημικές λειτουργίες μπορούν να προέρχονται από μια κεντρική διαδικασία στη θεωρία του Δαρβίνου: «κοινή καταγωγή με τροποποίηση».

Ορισμένες κρυσταλλίνες προέρχονται με **διπλασιασμό γονιδίων**, μια διαδικασία που αποτελεί τον συνηθέστερο τρόπο με τον οποίο προκύπτουν νέα γονίδια σε ευκαρυώτες.



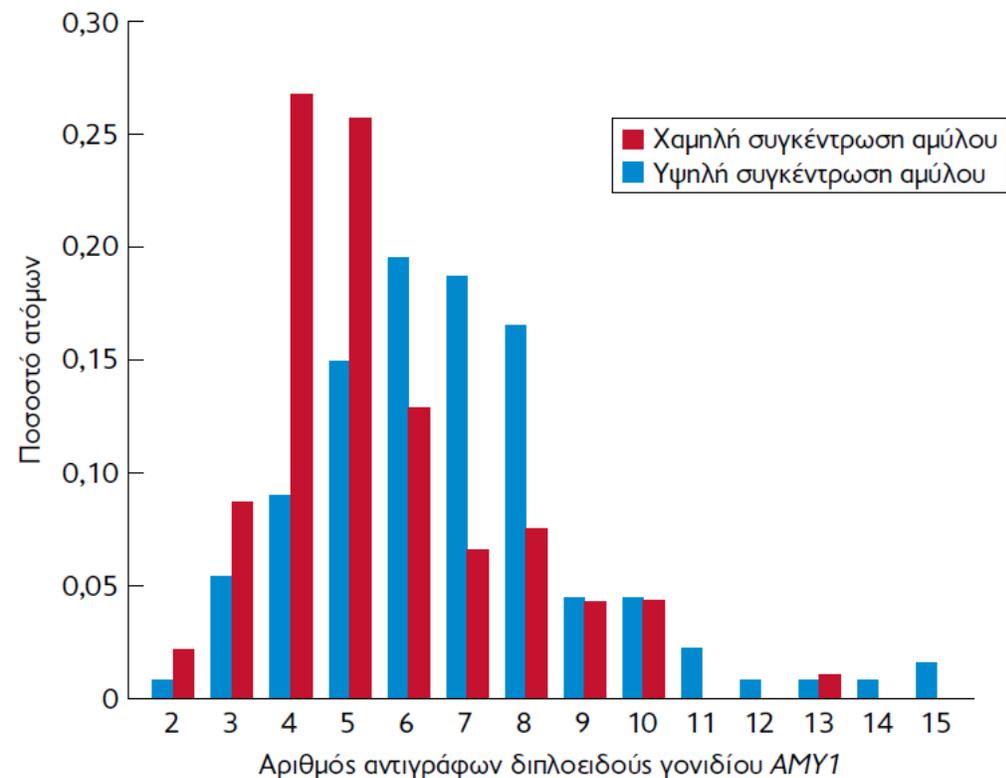
Σε μοριακό επίπεδο, οι διπλασιασμοί προκαλούνται με διάφορους μηχανισμούς:

- **Άνισος επιχιασμός**, στον οποίο ο ανασυνδυασμός συμβαίνει μεταξύ διαφορετικών θέσεων σε χρωμοσώματα που δεν είναι ευθυγραμμισμένα κατά τη διάρκεια της μείωσης.
- **Οπισθοδρόμηση αντιγραφής**, στην οποία η DNA πολυμεράση χάνει τη θέση της και αντιγράφει ένα τμήμα του χρωμοσώματος δύο φορές.
- **Μετατόπιση**. Εδώ το αγγελιαφόρο RNA από ένα γονίδιο μεταγράφεται αντίστροφα σε DNA, το οποίο στη συνέχεια ενσωματώνεται στο γονιδίωμα. Το αποτέλεσμα είναι ένα διπλό γονίδιο που απέχει πολύ από το γονικό αντίγραφο, συχνά σε διαφορετικό χρωμόσωμα. (Τα αντίγραφα που προέρχονται με αυτόν τον τρόπο μπορούν να διακριθούν από τα γονικά γονίδια τους επειδή δεν διαθέτουν εσώνια, τα οποία αποσπάστηκαν από το mRNA πριν μεταγραφούν αντίστροφα.)

Ποικιλία αριθμών αντιγράφων

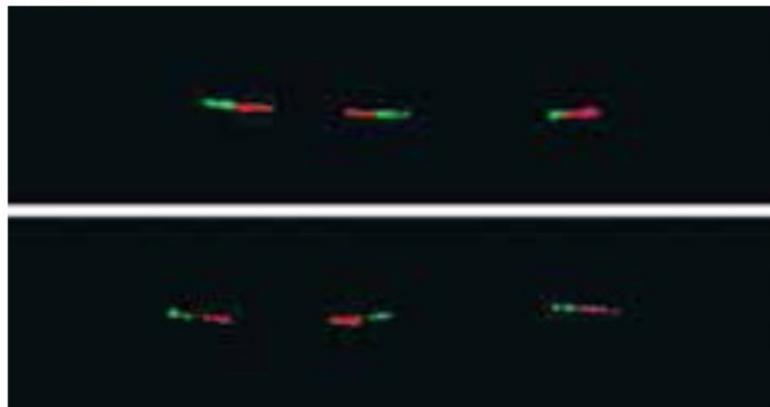
Καθώς ένα χρωμόσωμα με ένα νέο διπλασιασμένο γονιδιακό αντίγραφο εξαπλώνεται σε έναν πληθυσμό, δημιουργείται πολυμορφισμός στον αριθμό των αντιγράφων του γονιδίου που φέρουν τα άτομα.

Παράδειγμα, το γονίδιο *AMY1* στους ανθρώπους που κωδικοποιεί την αμυλάση, ένα ένζυμο στο σάλιο που διασπά το άμυλο. Τα άτομα με περισσότερα αντίγραφα του *AMY1* παράγουν περισσότερη αμυλάση στο σάλιο και διασπούν ευκολότερα το άμυλο.

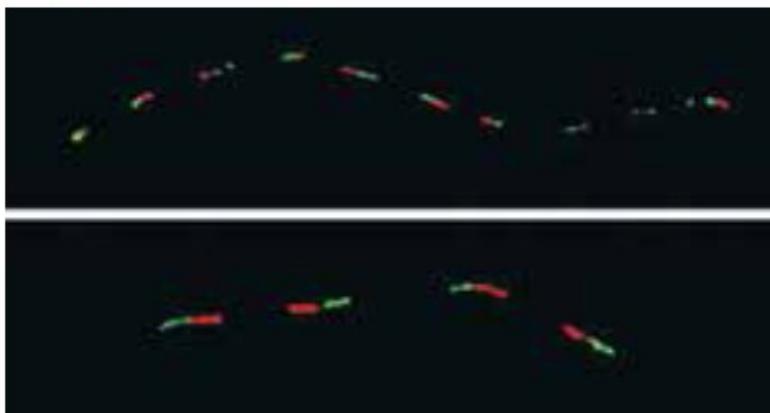


Κατανομή του αριθμού αντιγράφων σε πληθυσμούς με δίαιτες χαμηλής και υψηλής περιεκτικότητας σε άμυλο.

Βιακά



Ιάπωνες



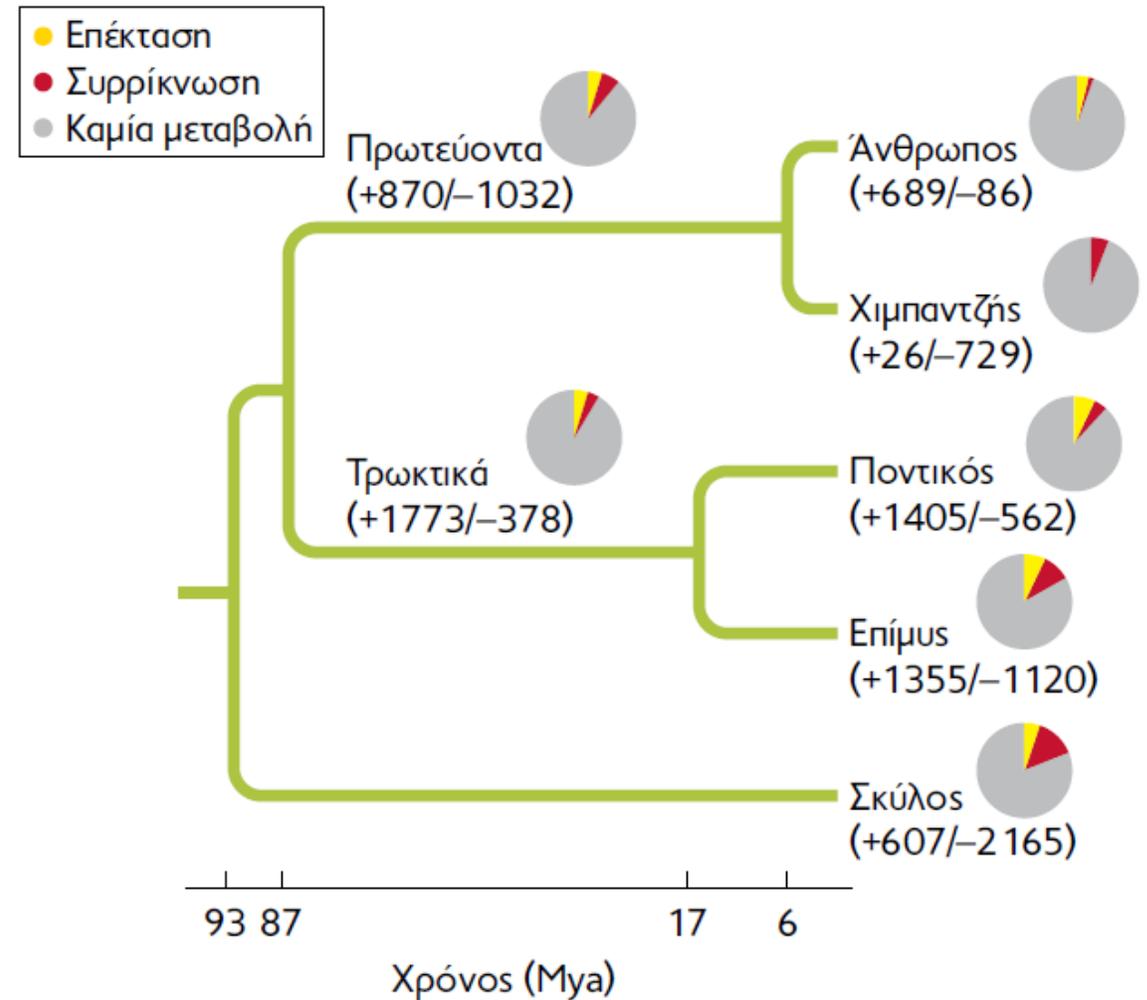
Φωτογραφίες ανοσοφθορισμού περιοχών που φέρουν αντίγραφα του τόπου *AMY1*. Κάθε αντίγραφο του γονιδίου είναι επισημασμένο με κόκκινη και πράσινη βαφή.

Τα άτομα της αφρικανικής φυλής Βιακά που είναι κυνηγοί και έχουν μια διατροφή που είναι πλούσια σε πρωτεΐνες, αλλά χαμηλή σε άμυλο, έχουν έξι αντίγραφα του γονιδίου,

ενώ οι Ιάπωνες, των οποίων η διατροφή περιλαμβάνει μεγάλες ποσότητες ρυζιού (έχει άφθονο άμυλο), εμφανίζουν εδώ 8 έως και 20 αντίτυπα του *AMY1*

Ο διπλασιασμός γονιδίων έχει παίξει σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη των γονιδιωμάτων των διαφόρων ειδών.

- Στο πρόσφατο εξελικτικό παρελθόν των ανθρώπων, το 1% των γονιδίων μας έχει διπλασιαστεί κάθε ένα εκατομμύριο χρόνια.
- Περίπου 1400 αντίγραφα γονιδίων έχουν ενσωματωθεί στους ανθρώπους ή τους χιμπατζήδες από τότε που μοιραζόμαστε έναν κοινό πρόγονο (πριν από περίπου 7 εκατομμύρια χρόνια).
- Οι περισσότερες από τις διαφορές ζεύγους βάσεων μεταξύ ανθρώπων και χιμπατζήδων έχουν προκύψει από τον διπλασιασμό γονιδίων παρά από τις αλλαγές μεμονωμένων νουκλεοτιδίων.



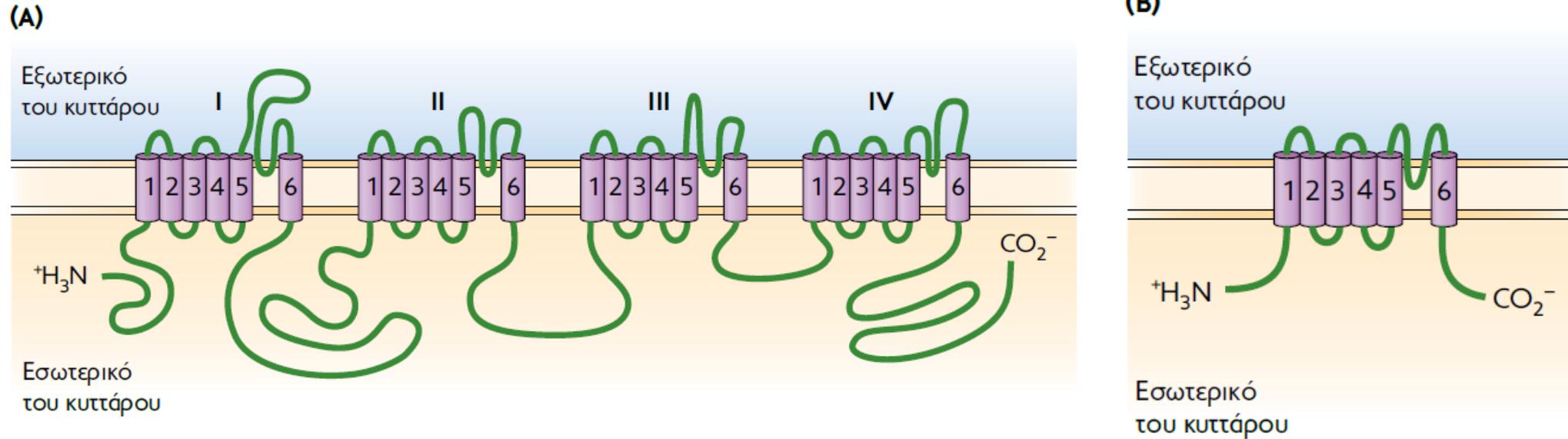
Κέρδη και απώλειες γονιδίων σε διάφορα θηλαστικά.

Οι αριθμοί κάτω από κάθε κλάδο δείχνουν τον αριθμό των γονιδίων που αποκτήθηκαν ή χάθηκαν.

Τα διαγράμματα πίτας δείχνουν το κλάσμα γονιδιακών οικογενειών που έχουν επεκταθεί, έχουν συρρικνωθεί, ή έμειναν αναλλοίωτες.

Ορισμένες πρωτεΐνες έχουν επαναλαμβανόμενες αυτοτελείς δομικές περιοχές που καθορίζουν μερικώς την λειτουργία τους.

Οι διαύλοι νατρίου των σπονδυλωτών, οι οποίοι είναι κρίσιμοι για την λειτουργία των νευρώνων, εξελίχθηκαν με γονιδιακό διπλασιασμό.



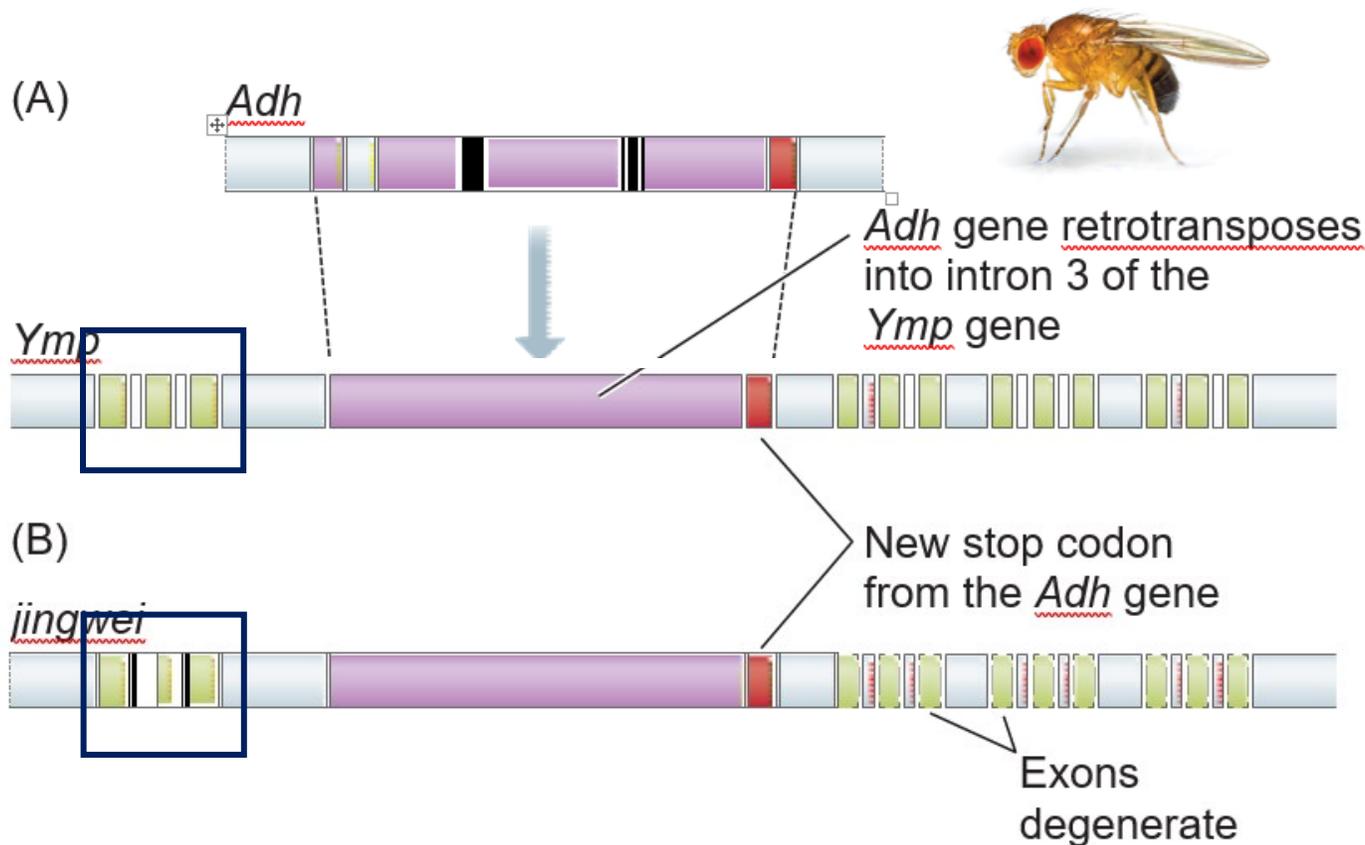
(A) Η α -υπομονάδα της πρωτεΐνης διαύλου νατρίου έχει τέσσερις αυτοτελείς δομικές περιοχές (domains I-IV). Κάθε μία από αυτές έχει έξι διαμεμβρανικά τμήματα (αριθμημένα σε κάθε τομέα). Τα αντίστοιχα τμήματα σε κάθε μία από τις τέσσερις αυτοτελείς περιοχές έχουν πολύ παρόμοιες αλληλουχίες πρωτεϊνών.

(B) Ο πρόγονος του καναλιού νατρίου των σπονδυλωτών είχε δομή παρόμοια με αυτή του βακτηριακού διαύλου νατρίου.

Συνεπώς, η πρωτεΐνη διαύλου νατρίου των σπονδυλωτών εξελίχθηκε με δύο κύκλους διπλασιασμού ενός γενετικού τόπου που κωδικοποιεί μία μόνο αυτοτελή δομική περιοχή.

«Ανακατάταξη εξωνίων»

Διπλασιασμένα εξώνια από γονίδια μιας λειτουργίας, μπορούν να δημιουργήσουν νέα γονίδια με νέες λειτουργίες.



Η επανάληψη και η ανάμειξη εξωνίων έπαιξαν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη πολλών ευκαρυωτικών γονιδίων.

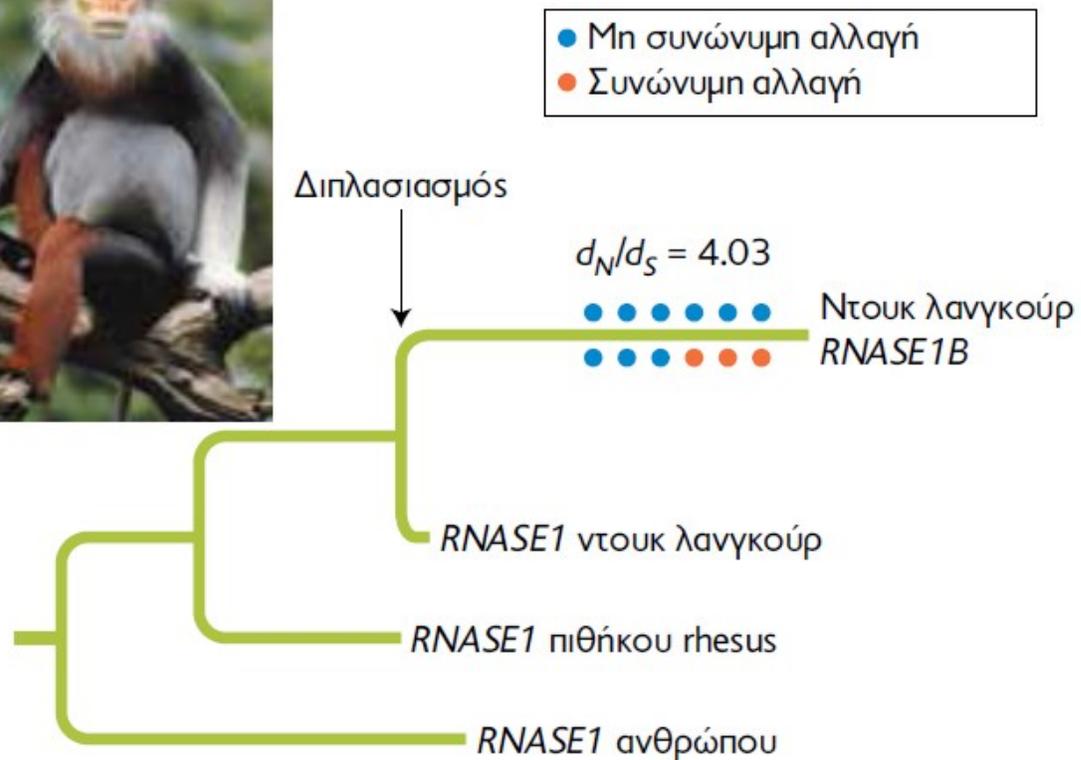
Ένα παράδειγμα είναι ο τόπος *jingwei*, ο οποίος βρίσκεται μόνο στις μύγες των φρούτων *Drosophila teissieri* και *D. yakuba*.

Τα πρώτα τρία εξώνια (πράσινο χρώμα) αυτού του γονιδίου είναι διπλότυπα εξωνίων στο γονίδιο *Ymp* που βρίσκεται σε πολλά είδη *Drosophila*.

Το τέταρτο εξόνιο (μωβ χρώμα), ωστόσο, είναι ένα αντίγραφο ολόκληρου του γονιδίου της αλκοολικής αφυδρογονάσης (*Adh*) το οποίο εισήχθη με ρετρομεταφορά σε ένα ιντρόνιο του *Ymp* περίπου πριν 2 Μγα.

Μετά το γεγονός της ρετρομεταφοράς, τα εξώνια καθοδικά του νέου εξωνίου εκφυλίστηκαν λόγω της προσθήκης του νέου κωδικόνιου λήξης στο τέλος της αλληλουχίας του *Adh* (κόκκινη ράβδος).

Από το διπλασιασμό γονιδίων μπορεί να προκύψουν σημαντικές οικολογικές προσαρμογές.

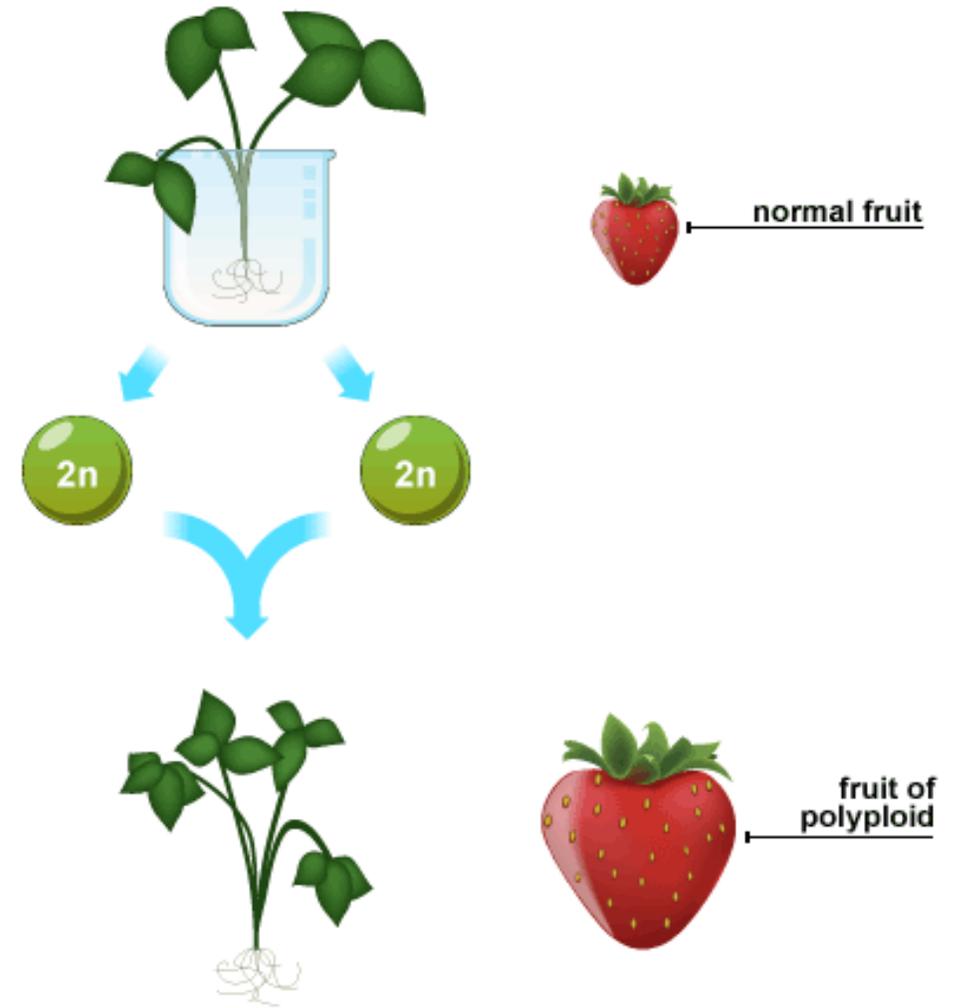


Οι πίθηκοι του είδους *Pygathrix nemaeus* τρέφονται με φύλλα. Τα φύλλα ζυμώνονται στο έντερο από συμβιωτικά βακτήρια, όπως και στις αγελάδες, και οι πίθηκοι κερδίζουν διατροφικά από την πέψη των βακτηρίων. Ένα από τα ένζυμα που διασπά τα βακτήρια κωδικοποιείται από τον τόπο *RNASE1B*, ο οποίος προέρχεται από γονιδιακό διπλασιασμό περίπου 4 Mγα.

Το νέο αυτό ένζυμο εξελίχθηκε ταχέως με εννέα αμινοξικές αντικαταστάσεις που επιτρέπουν στο ένζυμο να είναι ενεργό στο περιβάλλον χαμηλού pH του εντέρου του πιθήκου που απαιτείται για την ζύμωση των φύλλων.

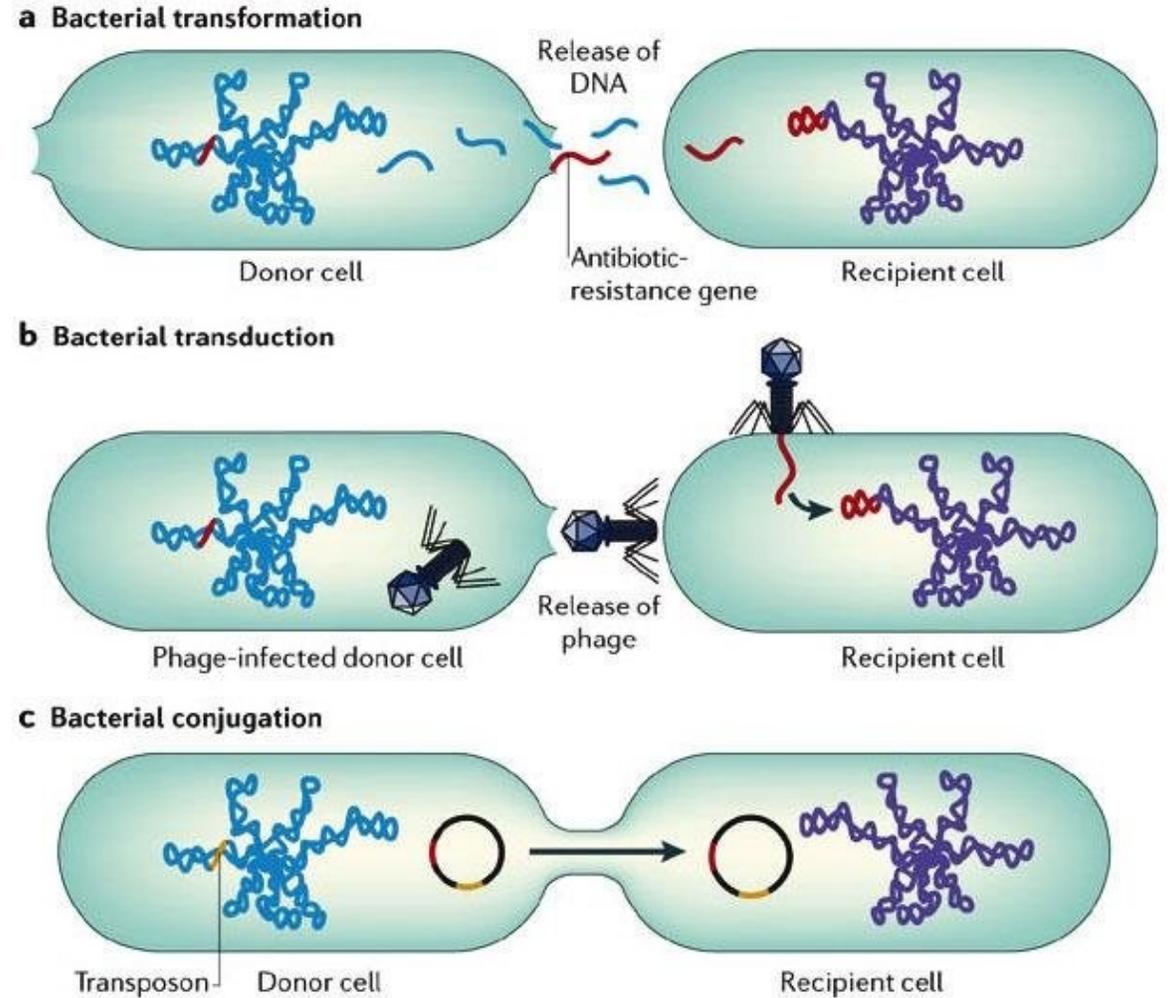
Αναπαραγωγή ολόκληρου του γονιδιώματος

- Το γονιδίωμα ενός μοναδικού είδους διπλασιάζεται (το γεγονός αυτό οδηγεί σε **αυτο-πολυπλοειδία**).
- Η αναπαραγωγή ολόκληρου του γονιδιώματος μπορεί επίσης να συμβεί όταν υβριδοποιούνται δύο είδη και οι γαμέτες τους οδηγούν στη δημιουργία μη αναγωγικών διπλοειδικών γονοτύπων (**αλλο-πολυπλοειδία**).
- Περαιτέρω κύκλοι υβριδισμού μπορούν να δώσουν τη μορφή ειδών με έξι, οκτώ, και ακόμη περισσότερα αντίγραφα από κάθε χρωμόσωμα.
- Η αναπαραγωγή ολόκληρου του γονιδιώματος είναι πολύ συχνότερη στα φυτά παρά στα ζώα. Συνέβη δύο φορές στους απομακρυσμένους προγόνους μας, μεταξύ 650 και 550 Μγα.
- Πρόσφατα γεγονότα πολυπλοειδίας εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της εξημέρωσης αρκετών σημαντικών καλλιεργούμενων φυτών (συμπεριλαμβανομένου του σιταριού, του καφέ και του βαμβακιού) και αποτέλεσαν το κλειδί για τη βελτίωση μερικών από τα οικονομικά πολύτιμα χαρακτηριστικά τους.



Γενετική ανταλλαγή

- Ενώ ο ανασυνδυασμός συνήθως περιλαμβάνει την ανάμιξη γονιδίων του ίδιου είδους, μερικές φορές γονίδια από άλλα είδη μεταφέρονται και αναμειγνύονται δημιουργώντας μια νέα δεξαμενή γονιδίων. Στα ευκαρυωτικά, αυτό συμβαίνει συνήθως μέσω υβριδισμού μεταξύ στενά συγγενών ειδών.
- Η γενετική ανταλλαγή συμβαίνει επίσης μεταξύ απομακρυσμένων συγγενών οργανισμών με οριζόντια γονιδιακή μεταφορά ή HGT (Horizontal Gene Transfer).
- Η οριζόντια γονιδιακή μεταφορά είναι ιδιαίτερα σημαντική για τα προκαρυωτικά και αποτελεί τον πιο συνηθισμένο τρόπο με τον οποίο αποκτούν νέα γονίδια, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προσδίδουν αντίσταση στα αντιβιοτικά.
- Με τον τρόπο αυτό επιταχύνεται σε μεγάλο βαθμό η προσαρμογή, καθώς ένα νέο λειτουργικό γονίδιο αποκτάται μονομιάς, αντί να εξελίσσεται μέσω πολλών μεταλλαγών.
- Η οριζόντια γονιδιακή μεταφορά αποτέλεσε σημαντικό βήμα στην εξέλιξη των νηματωδών που είναι παράσιτα σε φυτά. Τα σκουλήκια εισβάλλουν στις ρίζες με τη βοήθεια ενζύμων που διασπούν τα κυτταρικά τοιχώματα του φυτού. Αυτά τα ένζυμα αποκτήθηκαν στους νηματώδεις από βακτήρια και μύκητες και τους έδωσαν έτσι τη δυνατότητα να αποτελέσουν σημαντικό παράσιτο καλλιεργειών σε όλο τον κόσμο.

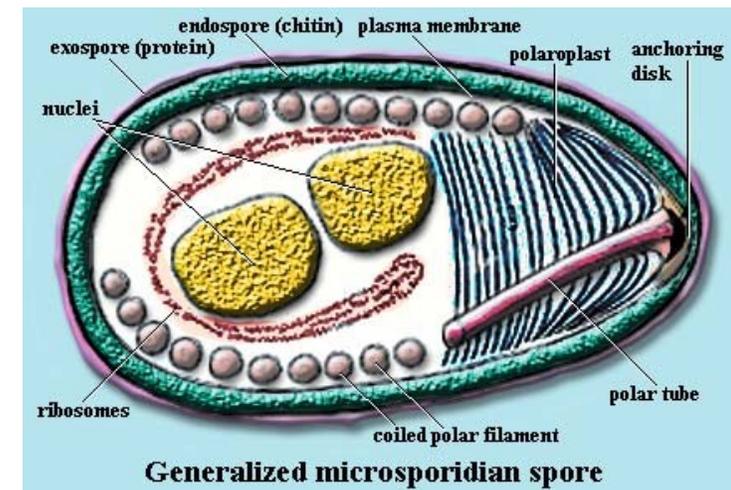
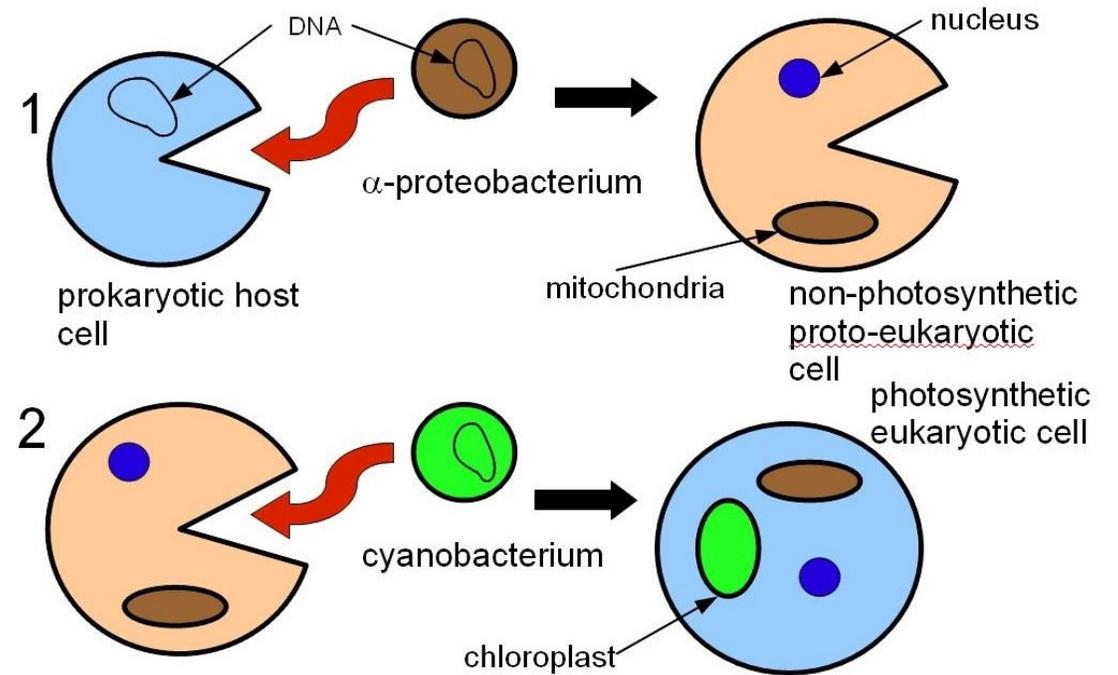


➤ Δεδομένης της στενής σχέσης μεταξύ των γονιδιωμάτων των μιτοχονδρίων και του πυρήνα μέσα σε ένα κύτταρο, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός της εκτεταμένης **οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων ή HGT (Horizontal Gene Transfer)** που έχει συμβεί μεταξύ τους.

➤ Η συντριπτική πλειονότητα μεταφοράς γονιδιακού υλικού προέρχεται από τα μιτοχόνδρια προς τον πυρήνα και έχει οδηγήσει σε μεγάλες μειώσεις στο μέγεθος του μιτοχονδριακού γονιδιώματος.

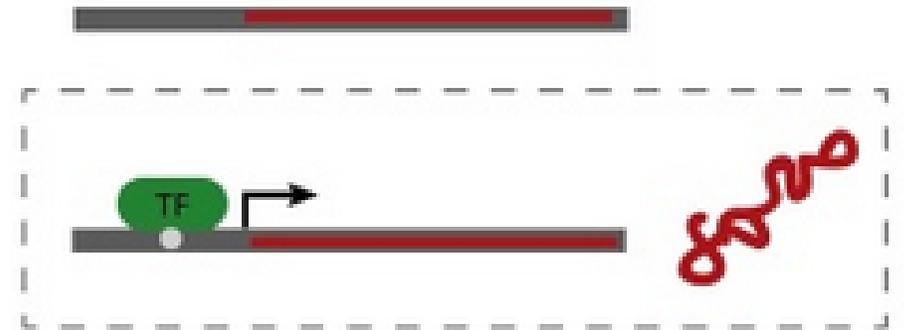
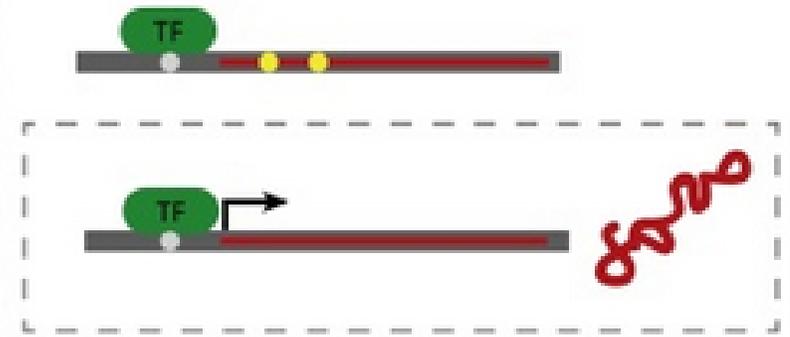
➤ Στις πιο ακραίες περιπτώσεις, όλα τα μιτοχονδριακά γονίδια έχουν μετακινηθεί στον πυρήνα. Τα μιτοχόνδρια έχουν χάσει ολόκληρα τα γονιδιώματά τους σε αρκετούς μονοκύτταρους ευκαρυώτες (όπως τα microsporidia, μια ομάδα ενδοκυτταρικών παρασίτων).

Δύο ενδοσυμβιωτικά γεγονότα πριν 2,7 Bya

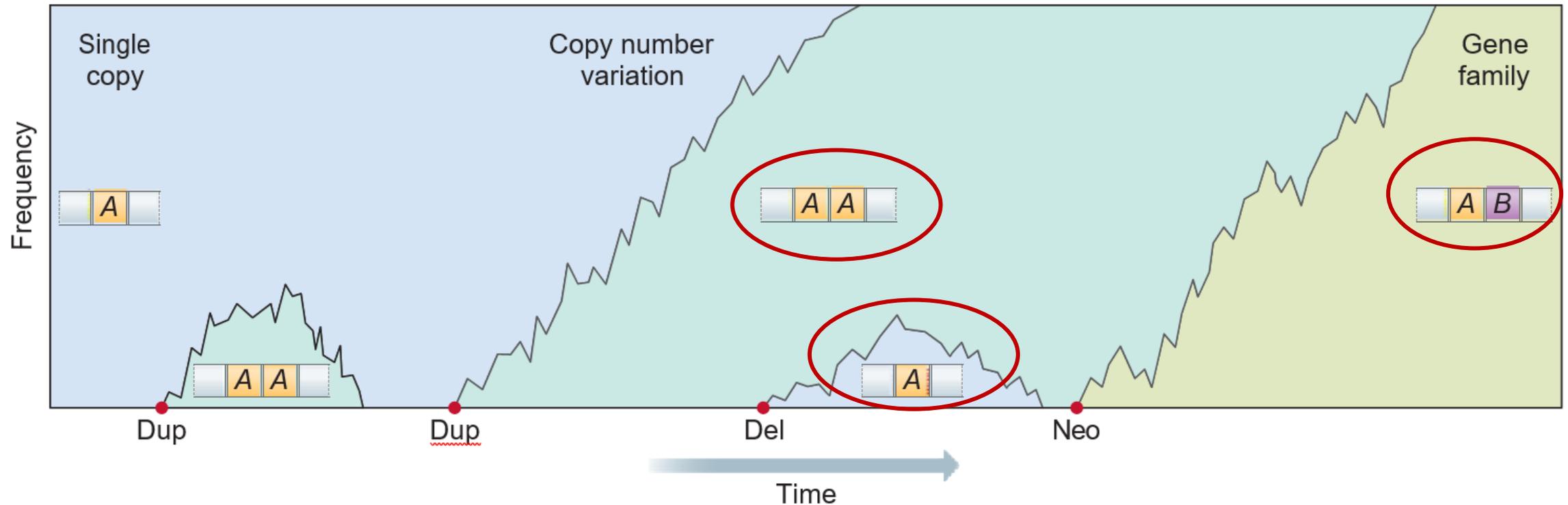


de novo γονίδια

- Πρόσφατες έρευνες έχουν αποκαλύψει νέα γονίδια σε οργανισμούς (από τη μαγιά έως τον άνθρωπο) που προέρχονται από μεσογονιδιακές αλληλουχίες (noncoding DNA).
- Αυτά ονομάζονται **de novo γονίδια**, για να διακρίνονται από γονίδια που δημιουργούνται από τις πολύ πιο κοινές οδούς δημιουργίας γονιδίων (γονιδιακός διπλασιασμός και HGT).
- Η προέλευση των de novo γονιδίων μπορεί να είναι τόσο απλή όσο μια μεταλλαγή σε μία μόνο βάση,
 - που μπορεί να αντικαταστήσει πρόωρα κωδικόνια λήξης τα οποία εμποδίζουν τη μετάφραση του εκφραζόμενου mRNA ή
 - που οδηγεί σε ενεργοποίηση της μεταγραφής μιας καθοδικής αλυσίδας του DNA συνθέτοντας ένα μετάγραφο που τυχαία κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που βελτιώνει την αρμοστικότητα (fitness).



Η «τύχη» των γονιδιακών διπλασιασμών.



Μέσω των γονιδιακών διπλασιασμών ("Dup") παράγονται χρωμοσώματα που φέρουν ένα επιπλέον αντίγραφο του γενετικού τόπου A, με αποτέλεσμα να υπάρχουν χρωμοσώματα με διαφορετικό αριθμό αντιγράφων του τόπου A στον πληθυσμό.

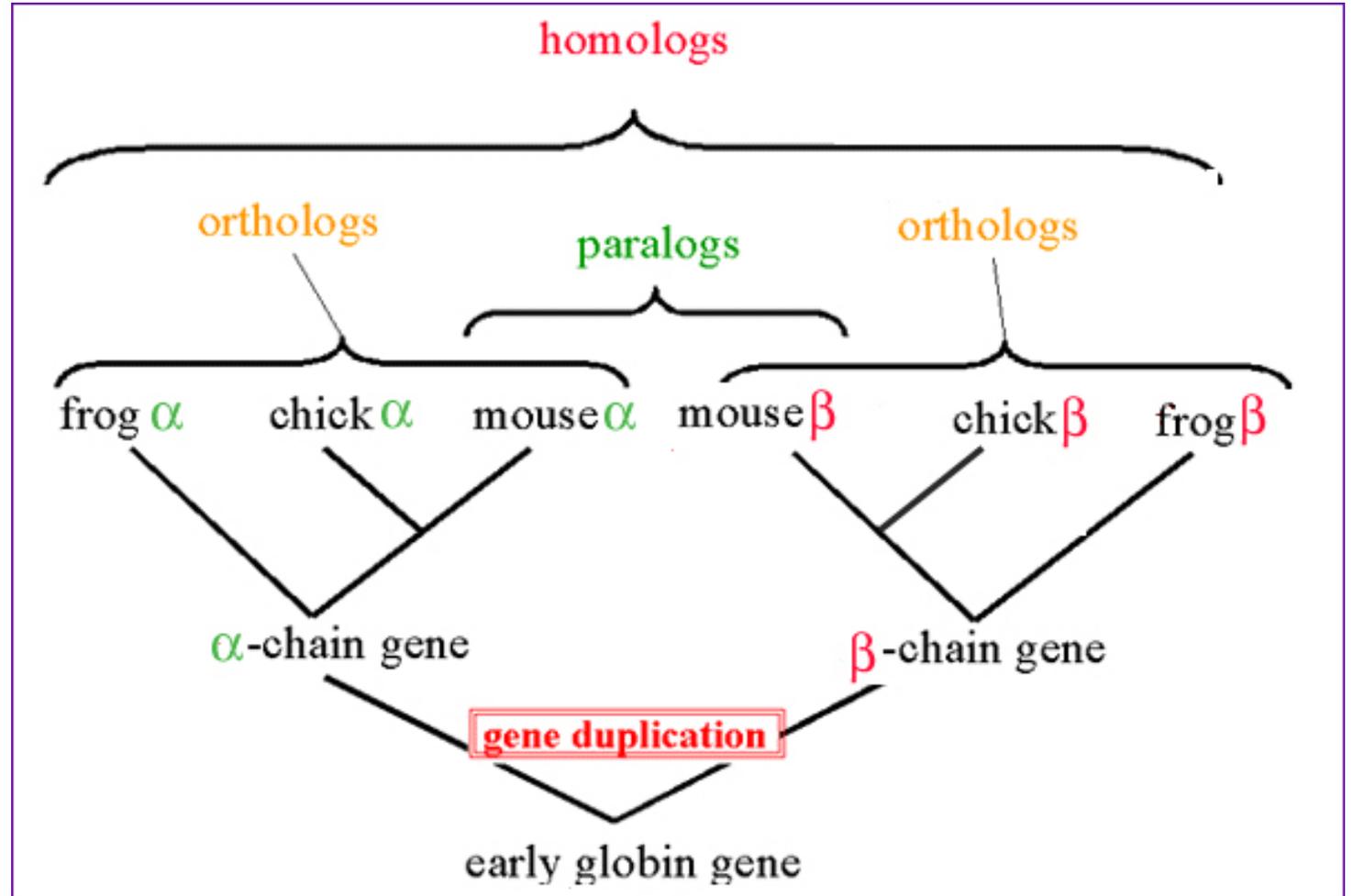
Ορισμένα αντίγραφα που σταθεροποιούνται στο γονιδίωμα διατηρούν την αρχική τους λειτουργία και χρησιμεύουν για την υπερέκφραση της συνολικής ποσότητας του γονιδιακού προϊόντος.

Ένα λειτουργικό αντίγραφο που έχει σταθεροποιηθεί μπορεί αργότερα να απαλειφθεί με μια μετάλλαξη που το διαγράφει ή που το καθιστά ψευδογονίδιο ("Del").

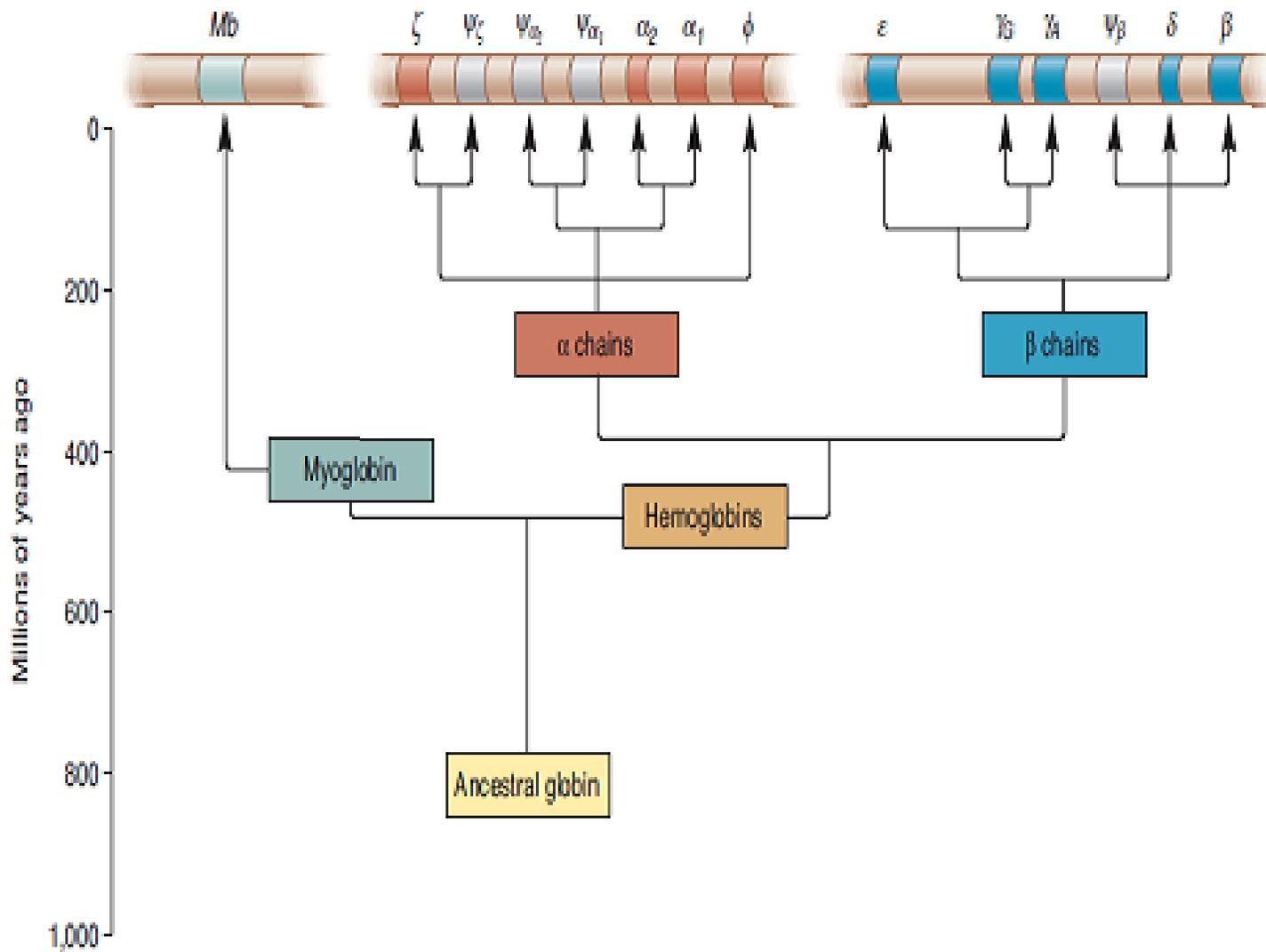
Ένα αντίγραφο μπορεί επίσης να αποκτήσει μια μετάλλαξη που το οδηγεί σε νεα-λειτουργικότητα ή διαφοροποιημένη λειτουργικότητα ("Neo"). Εάν αυτή η μετάλλαξη σταθεροποιηθεί, προκύπτει μια γονιδιακή οικογένεια.

Γονιδιακές οικογένειες

- Δύο ή περισσότερα γονίδια που προέκυψαν από διπλασιασμό ενός προγονικού γονιδίου εντός του είδους ονομάζονται **παράλογα** και δημιουργούν οικογένειες γονιδίων.
- Ορισμένες οικογένειες γονιδίων, όπως οι αιμογλοβίνες, περιλαμβάνουν πολλά παράλογα γονίδια που δημιουργήθηκαν από διάφορα γεγονότα διπλασιασμού που διαχωρίστηκαν ευρέως στο χρόνο.



Η εξέλιξη των γονιδίων της οικογένειας των σφαιρινών στον άνθρωπο.



Η οικογένεια αυτή δημιουργήθηκε από ένα προγονικό γονίδιο σφαιρίνης, το οποίο με γονιδιακό διπλασιασμό δημιούργησε δύο γονίδια, τα οποία συσσωρεύοντας μεταλλάγες οδήγησαν στην δημιουργία των γονιδίων της μυοσφαιρίνης (χρωμόσωμα 22) και της αρχέγονης αιμοσφαιρίνης.

Το γονίδιο της αρχέγονης αιμοσφαιρίνης στη συνέχεια υπέστη εκ νέου διπλασιασμό οδηγώντας στη δημιουργία των γονιδίων της α- και β-αλυσίδας, που βρίσκονται στα χρωμοσώματα 16 και 11 αντίστοιχα.

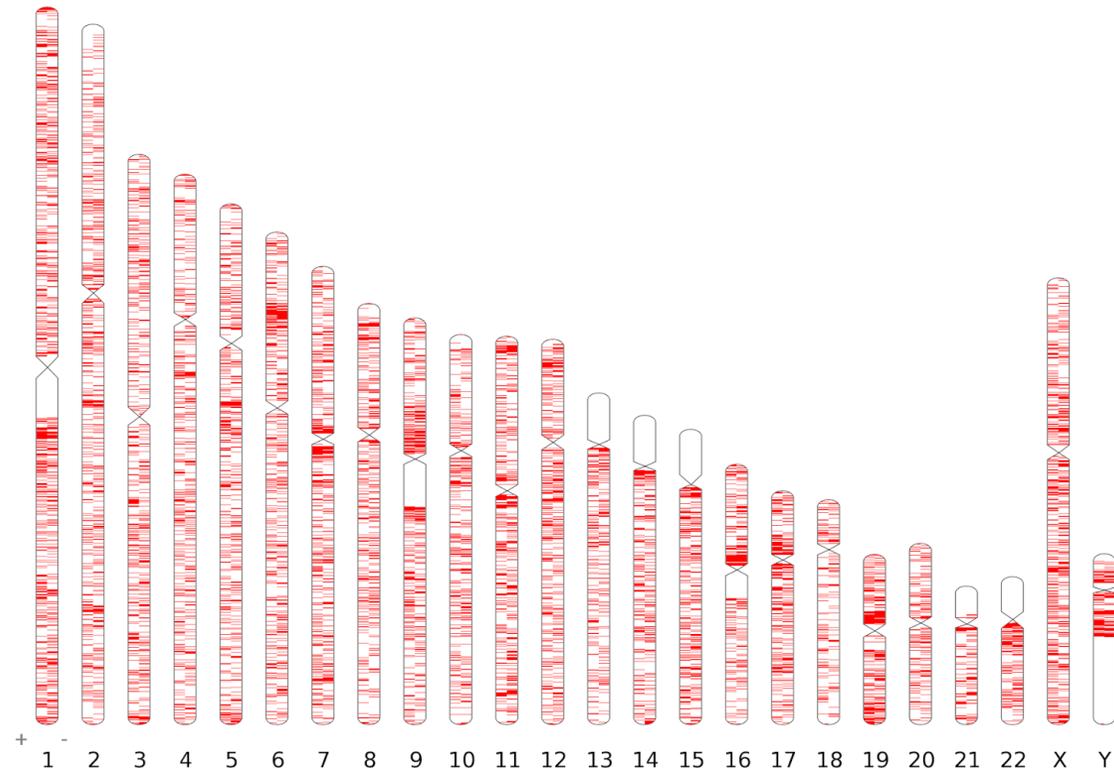
Από αυτά με το φαινόμενο του γονιδιακού διπλασιασμού προέκυψαν τα γονίδια που κωδικοποιούν τις αλυσίδες ζ, ψζ, ψα₂, ... που συναντάμε στις διάφορες μορφές αιμοσφαιρινών που εκφράζονται σήμερα στον άνθρωπο.

Τα τέσσερα γονίδια που παρουσιάζονται με γκρι χρώμα είναι μη λειτουργικά ψευδογονίδια.

Ο «θάνατος» των γονιδίων

- Υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους ένα γονίδιο μπορεί να πεθάνει.
- Όταν ένα γονίδιο διπλασιάζεται, το νέο αντίγραφο είναι συχνά μη λειτουργικό καθώς συχνά δεν περιλαμβάνει ολόκληρη την αλληλουχία του αρχικού γονιδίου ή, και όταν την περιλαμβάνει, δεν διαθέτει τα απαιτούμενα ρυθμιστικά στοιχεία για να εκφραστεί στην κατάλληλη στιγμή και στις σωστές θέσεις.
- Τα αντίγραφα που παράγονται από ρετρομετάθεση αντιμετωπίζουν μια πρόσθετη πρόκληση. Δεδομένου ότι δεν περιέχουν εσώνια, δεν έχουν την δυνατότητα για μετα-μεταγραφική ρύθμιση μέσω της διαδικασίας συρραφής.

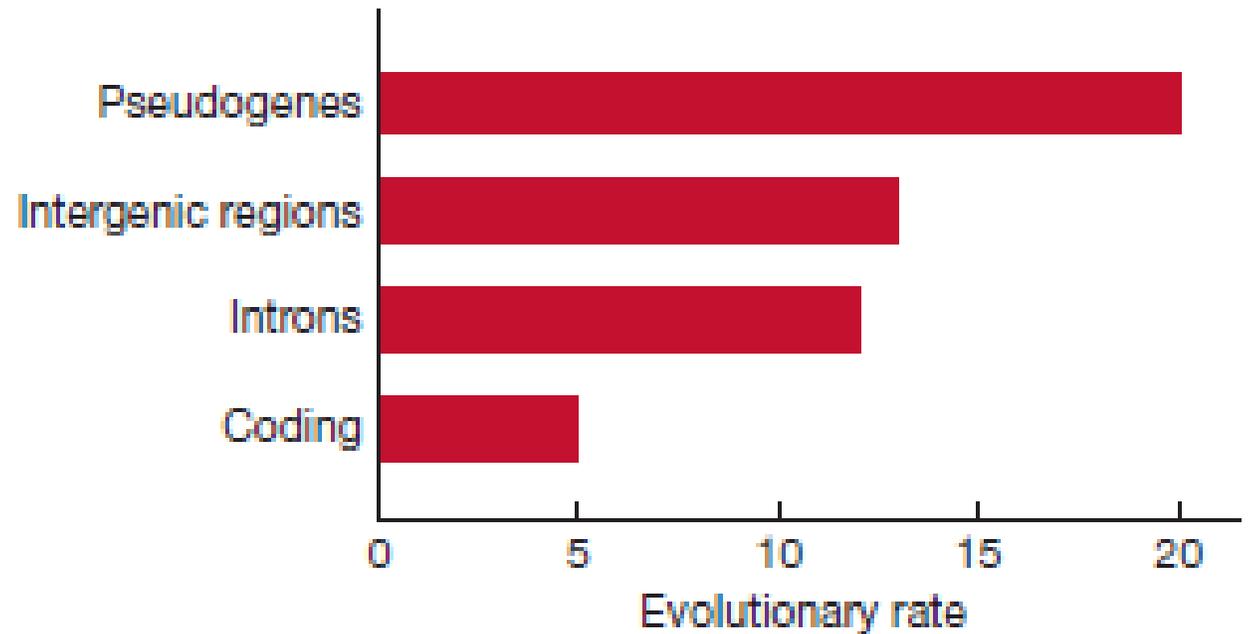
- Όταν ένα μη λειτουργικό αντίγραφο σταθεροποιηθεί στον πληθυσμό, ή ένα λειτουργικό γονίδιο καταστεί μη λειτουργικό, το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία **ψευδογονιδίου**.
- Τα γονιδιώματα πολλών ειδών περιέχουν ψευδογονίδια με το δικό μας να έχει **σχεδόν τόσα ψευδογονίδια όσα και τα λειτουργικά γονίδια**.



Κατανομή ψευδογονιδίων στα ανθρώπινα χρωμοσώματα

Αν και τα ψευδογονίδια δεν παράγουν λειτουργικά προϊόντα, συνεχίζουν να εξελίσσονται υπό τις δυνάμεις της επιλογής.

- Η σύγκριση των αλληλουχιών των ψευδογονιδίων με εκείνα των λειτουργικών γονιδίων, αποκαλύπτει ότι τα ψευδογονίδια εξελίσσονται πολύ πιο γρήγορα.
- Αυτό συμβαίνει επειδή οι συσσωρευόμενες μεταλλάξεις είναι **επιλεκτικά ουδέτερες** και έτσι οδηγούνται προς τη σταθεροποίηση.
- Αντίθετα, οι περισσότερες μεταλλάξεις στα λειτουργικά γονίδια μειώνουν την αρμοστικότητα και απομακρύνονται από τον πληθυσμό με **εκκαθαριστική επιλογή** [(purifying selection): κατευθυνόμενη επιλογή έναντι επιβλαβών μεταλλαγών].



Οι σχετικοί ρυθμοί εξέλιξης για διαφορετικά είδη DNA, που υπολογίζονται από τις διαφορές μεταξύ των ανθρώπων και χιμπατζήδων.

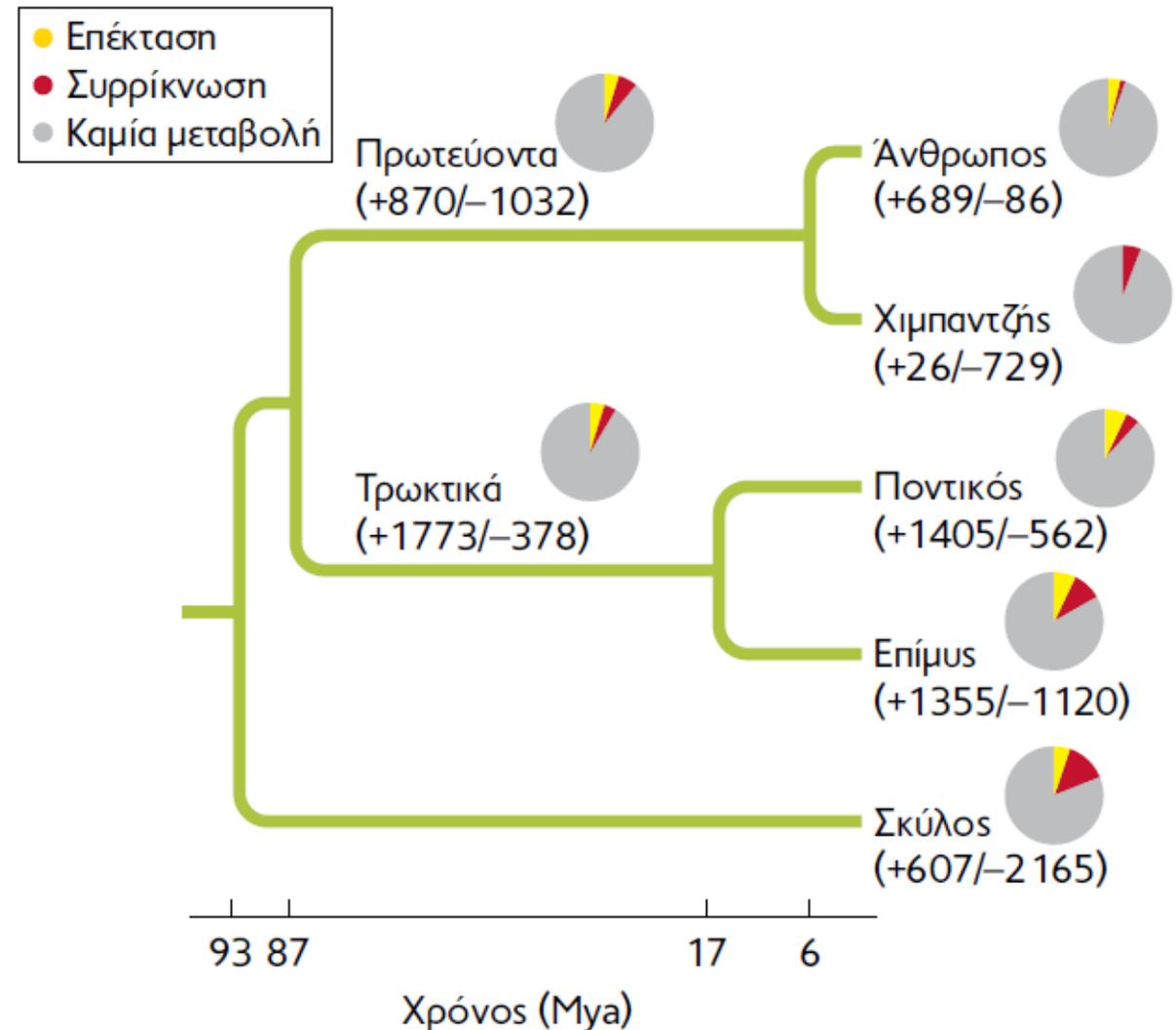
Τα ποσοστά μετρούνται ως ο αριθμός των διαφορών ανά νουκλεοτιδική θέση, πολλαπλασιασμένες επί 10^3 .

Οι εξαλείψεις (deletions) είναι σημαντικές στη διαμόρφωση του γονιδιώματος.

Οι εξαλείψεις δεν διακρίνουν:

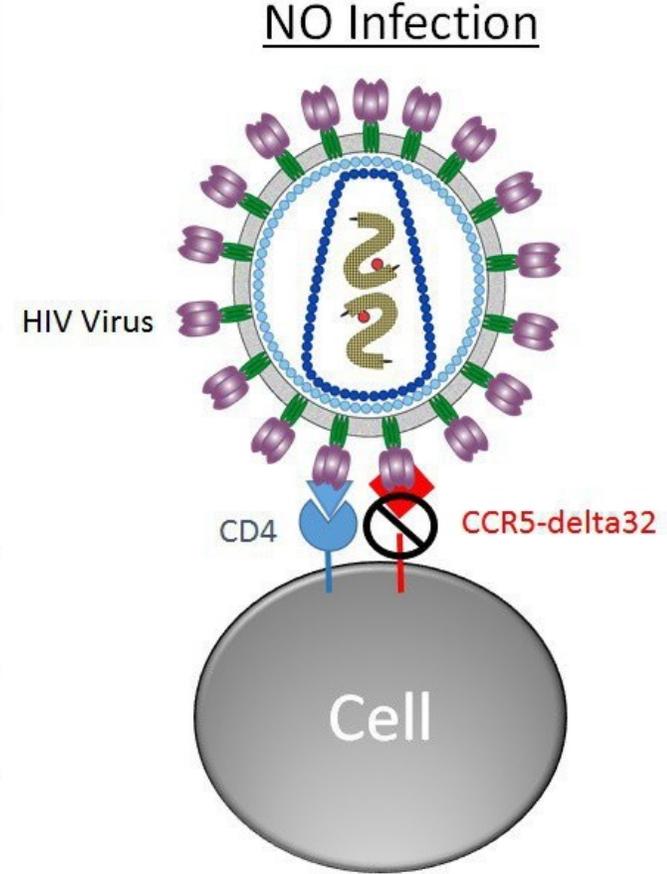
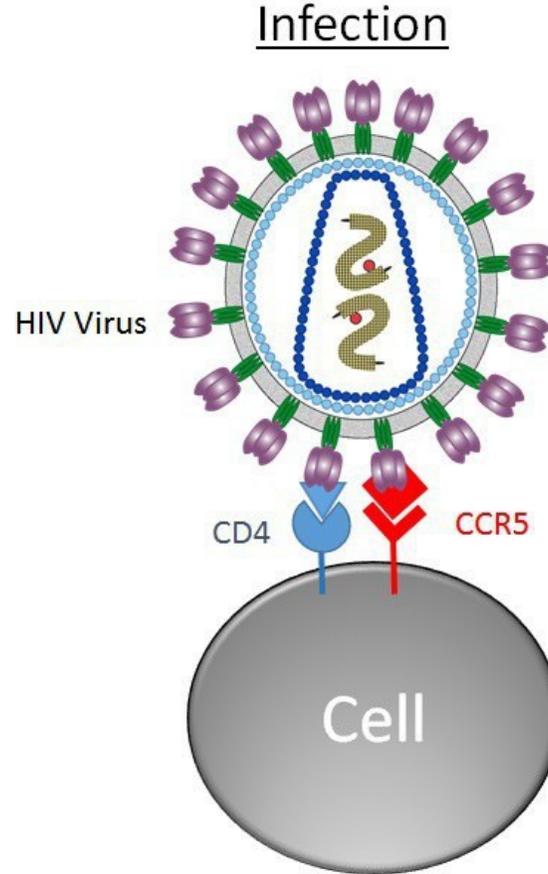
- μερικές φορές θα απαλείψουν μέρος ενός γονιδίου
- ή ολόκληρο το γονιδίο
- ή ακόμα και ένα μεγάλο κομμάτι χρωμοσώματος που φέρει πολλά γονίδια.

Η απώλεια γονιδίων με εξάλειψη και η δημιουργία ψευδογονιδίων με διπλασιασμό συμβάλλουν ουσιαστικά στην απόκλιση του γενετικού περιεχομένου του γονιδίων ακόμα και μεταξύ συγγενών ειδών.



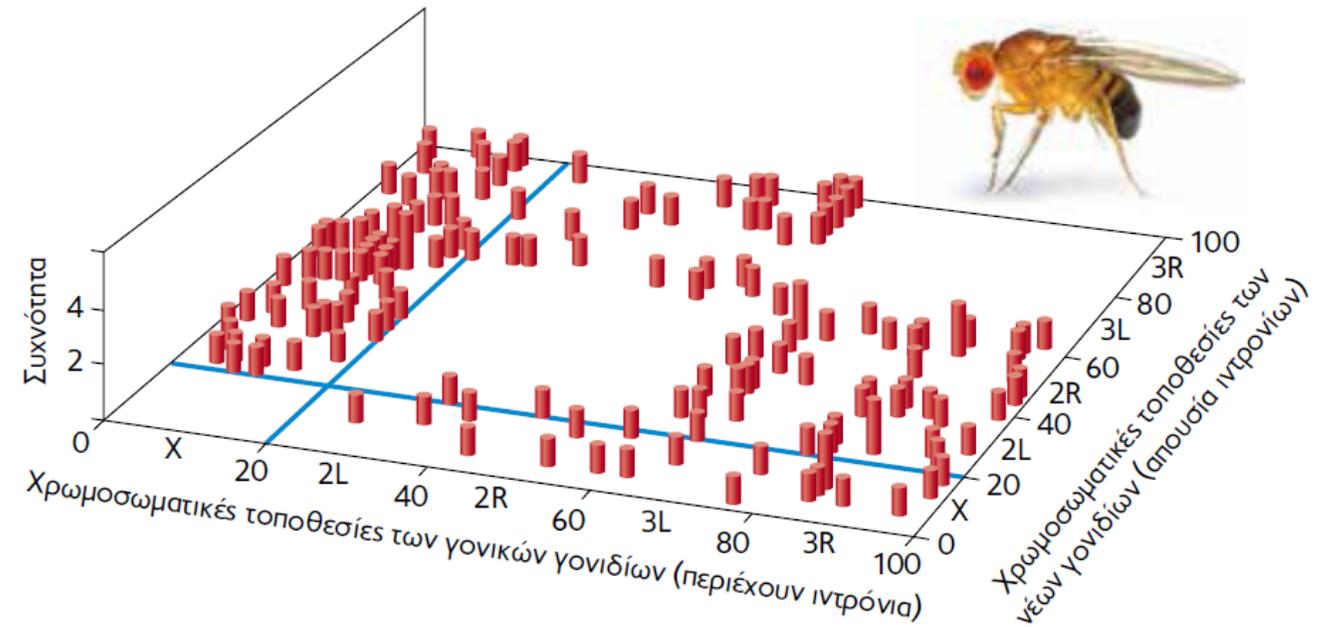
Μια εξάλειψη μπορεί μερικές φορές να είναι επωφελής.

- Στην επιφάνεια των ανθρώπινων λευκών αιμοσφαιρίων βρίσκεται μια πρωτεΐνη που ονομάζεται CCR5 και παίζει ρόλο στη φλεγμονώδη απόκριση. Δυστυχώς, αυτή η πρωτεΐνη είναι επίσης κλειδί για τη μόλυνση από τον ιό HIV. Ο ιός συνδέεται με έναν βρόχο της πρωτεΐνης και μετά εισέρχεται στο κύτταρο.
- Ορισμένοι άνθρωποι έχουν ένα αλληλόμορφο που ονομάζεται Δ32 στον τόπο CCR5 στον οποίο απαλείφονται 32 bp. Το κομμάτι που λείπει από το γονίδιο κωδικοποιεί τον βρόχο της πρωτεΐνης όπου συνδέεται ο ιός.
- Οι άνθρωποι που είναι ομόζυγοι για την εξάλειψη αυτή είναι εξαιρετικά ανθεκτικοί στον ιό HIV, ενώ οι ετερόζυγοι είναι εν μέρει ανθεκτικοί.
- Το αλληλόμορφο CCR5-Δ32 έχει εξαπλωθεί σε ορισμένους πληθυσμούς με *θετική επιλογή* που συνέβη πολύ πριν την εμφάνιση των πρώτων μολυσμένων με τον ιό ανθρώπων, πιθανώς λόγω της αντίστασης που προσδίδει και σε άλλες ασθένειες.



Η εξάλειψη παίζει σημαντικό ρόλο στη "διακίνηση γονιδίων" (gene trafficking)

- Όταν δημιουργείται ένα λειτουργικό αντίγραφο γονιδίου σε μια νέα θέση, το αρχικό γονίδιο μερικές φορές απαλείφεται με εξάλειψη, με αποτέλεσμα την μετακίνηση του γονιδίου σε μια νέα θέση στο γονιδίωμα.
- Παρόλο που η πιθανότητα να μετακινηθεί ένα γονίδιο μέσω gene trafficking είναι πολύ χαμηλή, μέσα στον εξελικτικό χρόνο των πολλών εκατομμυρίων ετών η διακίνηση γονιδίων μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση ορισμένων γονιδίων σε ορισμένα χρωμοσώματα.
- Για παράδειγμα, στη *Drosophila* υπήρξε μετακίνηση γονιδίων από το χρωμόσωμα X στα αυτοσωματικά χρωμοσώματα.



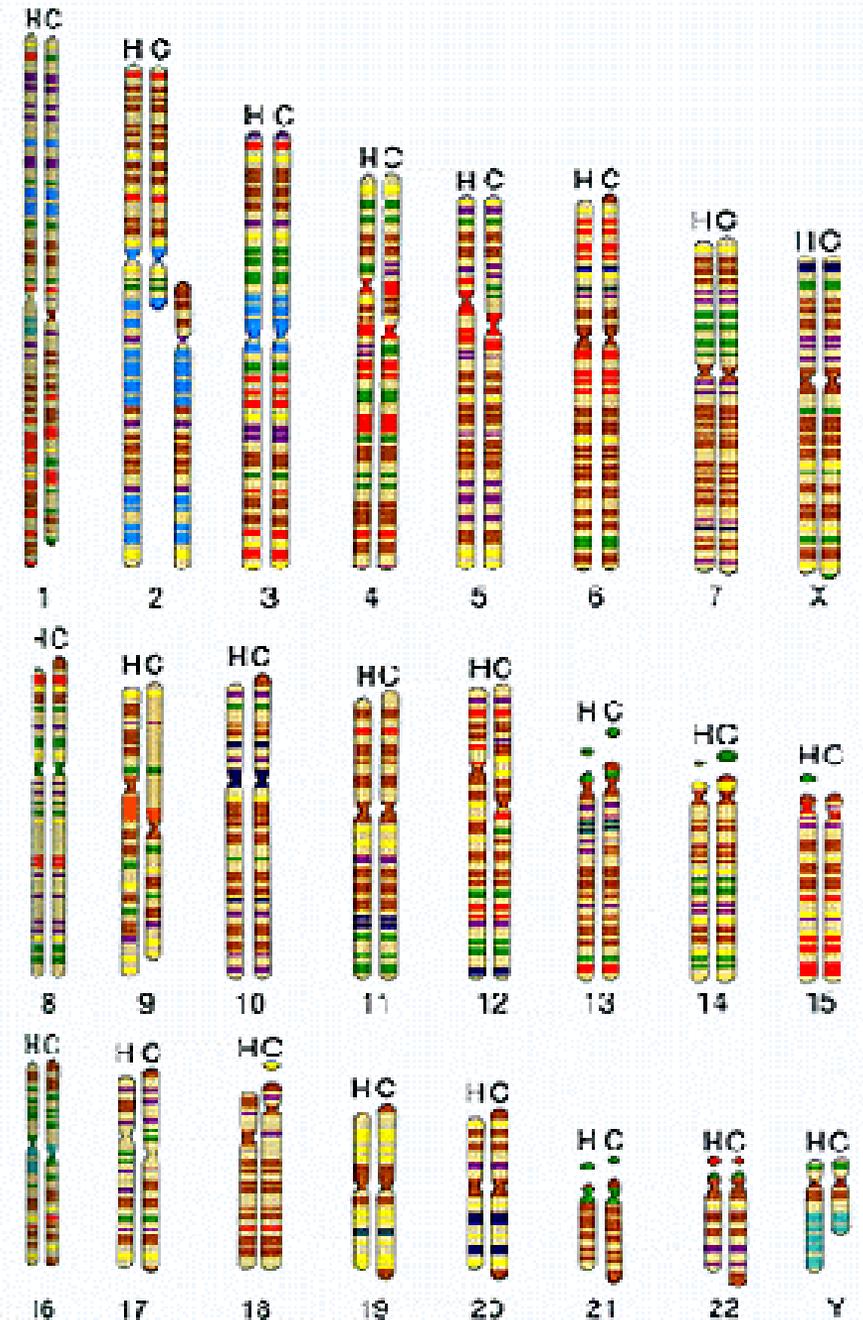
Το ύψος κάθε ράβδου δείχνει πόσο συχνά μετακινούνται τα γονίδια με ρετρομετάθεση από μία θέση του γονιδιώματος (που φαίνεται στον άξονα x) σε μια άλλη (φαίνεται στον άξονα y). Οι μπλε γραμμές διαχωρίζουν τα αυτοσωματικά χρωμοσώματα από το X χρωμόσωμα.

Εξέλιξη του αριθμού των χρωμοσωμάτων

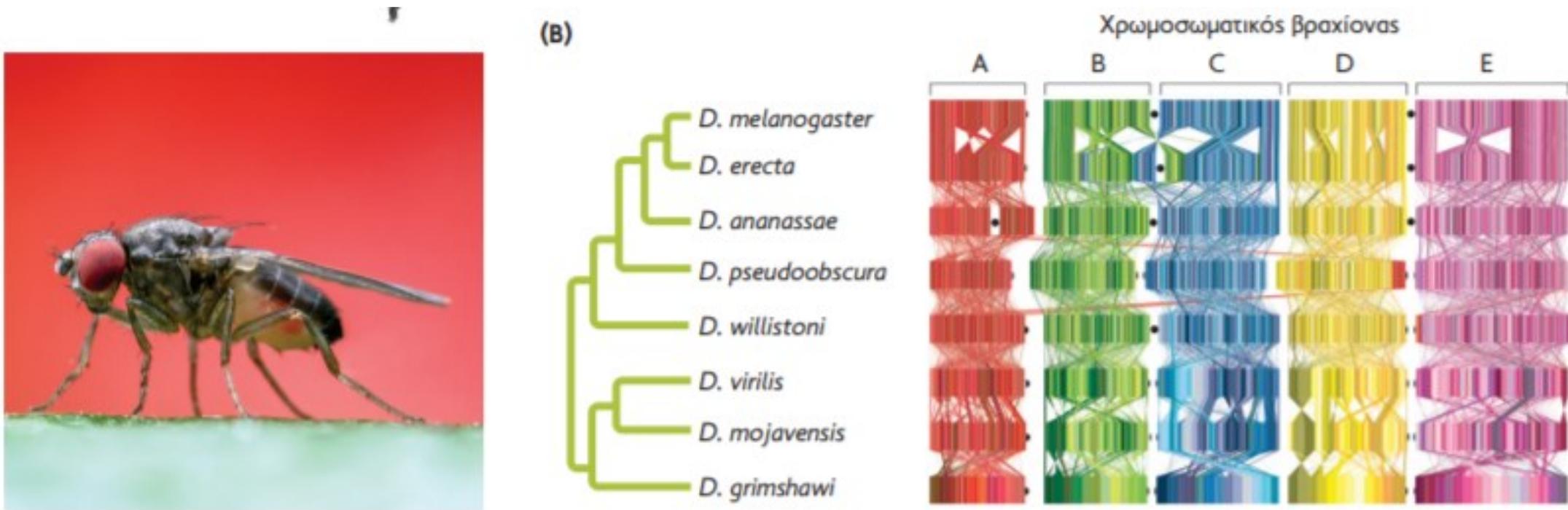
Ο πιο συνηθισμένος τρόπος για την αλλαγή του αριθμού των χρωμοσωμάτων είναι η **σύντηξη** δύο χρωμοσωμάτων, που μειώνει τον αριθμό των απλοειδών χρωμοσωμάτων κατά ένα, ή η **διάσπαση** των χρωμοσωμάτων, που αυξάνει τον αριθμό κατά ένα.

Ο άνθρωπος διαθέτει 23 ζεύγη χρωμοσωμάτων, αλλά όλοι οι άλλοι μεγάλοι πίθηκοι έχουν 24 ζεύγη. Σε κάποιο σημείο μετά τον διαχωρισμό της γενεαλογικής μας σειράς από εκείνη των χιμπαντζήδων, δύο χρωμοσώματα συντήχθηκαν. Αυτό το «μεταλλαγμένο χρωμόσωμα» εξαπλώθηκε σε ολόκληρο το είδος μας, οδηγώντας στο δεύτερο μεγαλύτερο χρωμόσωμα του ανθρώπινου καρυότυπου.

Δεν γνωρίζουμε ακόμη τι προκάλεσε την εξάπλωσή του: ίσως να ενισχύθηκε από τη θετική επιλογή ή ίσως απλώς να σταθεροποιήθηκε μέσω παρέκκλισης.



Αναδιατάξεις γενετικών τόπων εντός του ίδιου χρωμοσώματος μεταξύ των ειδών.



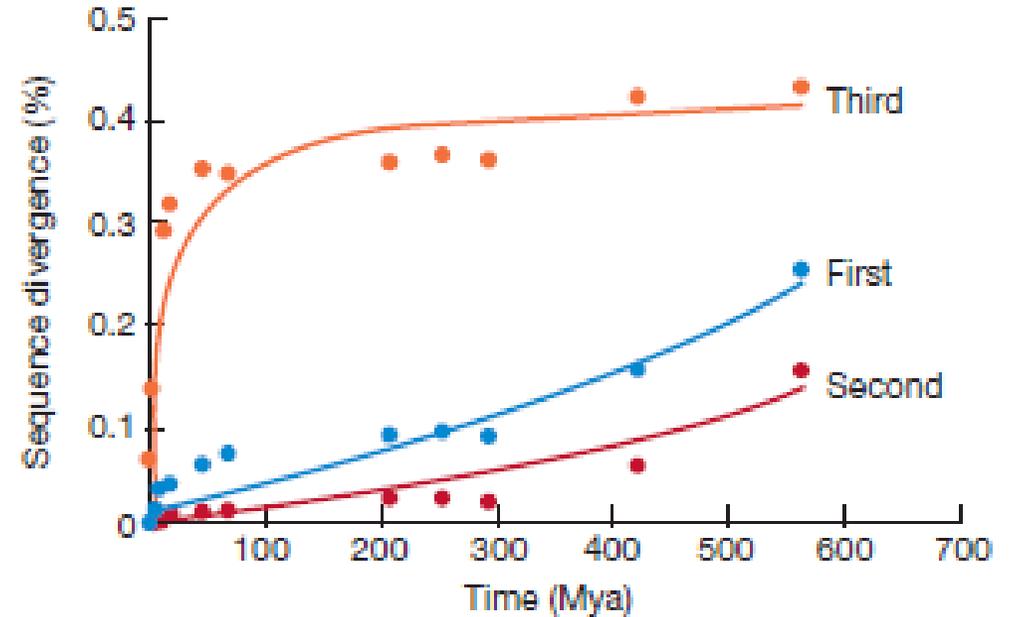
Προκύπτουν από χρωμοσωμικές **αναστροφές** (ένα χρωμόσωμα σπάσει σε δύο θέσεις και το μεσαίο τμήμα επανεισάγεται στη συνέχεια ανεστραμμένο). Ένα χρωμόσωμα με αναστροφή διαθέτει τα ίδια γονίδια με ένα χρωμόσωμα χωρίς αναστροφή, με τη διαφορά ότι αυτά βρίσκονται σε διαφορετική σειρά.

Συνεπώς, τι θα μπορούσε να προκαλέσει την εξάπλωση μιας αναστροφής σε ένα είδος;

Τα σημεία θραύσης μπορούν να διακόψουν ένα γονίδιο ή να μεταβάλλουν την έκφρασή του. Περιστασιακά αυτό δημιουργεί μια ωφέλιμη μεταλλαγή που προκαλεί την εξάπλωση της αναστροφής μέσω θετικής επιλογής.

Εξέλιξη των περιοχών κωδικοποίησης πρωτεϊνών με γενετική παρέκκλιση.

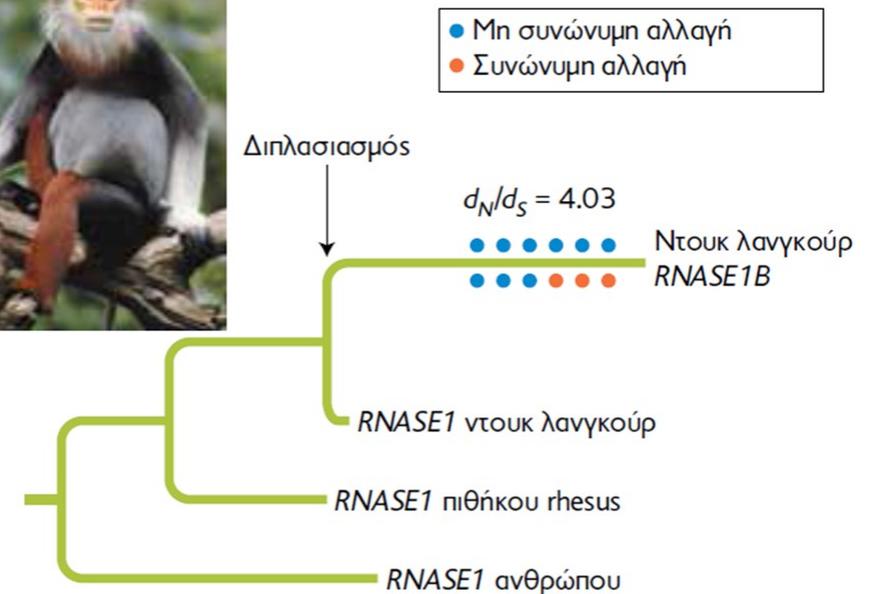
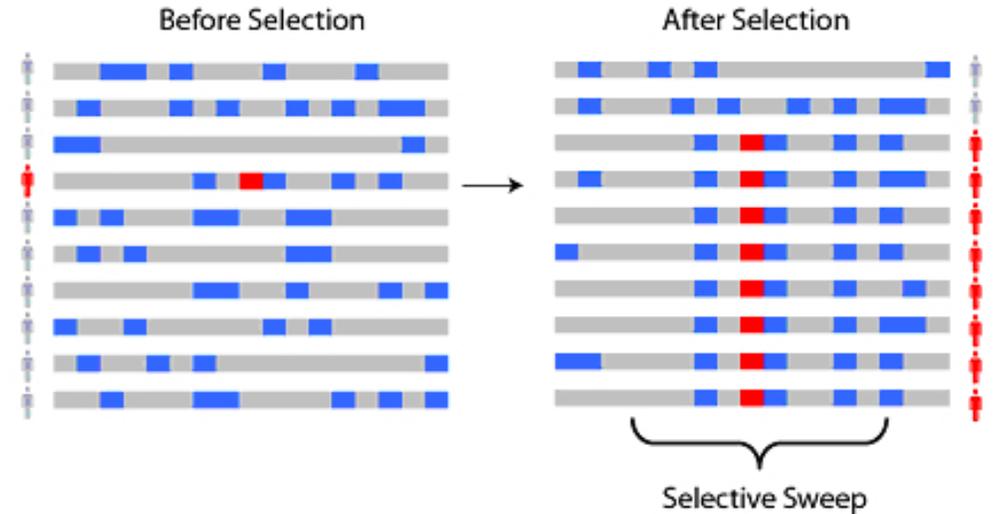
- Σε όλα τα γονίδια κωδικοποίησης πρωτεϊνών παρατηρείται ένα ισχυρό εξελικτικό πρότυπο.
- Οι βάσεις του DNA που εμφανίζονται στην πρώτη και τη δεύτερη θέση των κωδικονίων τείνουν να εξελίσσονται αργά, ενώ οι βάσεις στις τρίτες θέσεις τείνουν να εξελίσσονται πολύ πιο γρήγορα. Γιατί;
- Με βάση το γενετικό κώδικα οι αλλαγές στην πρώτη και τη δεύτερη θέση είναι κατά κανόνα μη-συνώνυμες, δηλαδή αλλάζουν την πρωτεΐνη, ενώ οι αλλαγές στις τρίτες θέσεις είναι πιθανόν να είναι συνώνυμες, δηλαδή να μην έχουν επίδραση στην πρωτεΐνη.



- Εάν οι περισσότερες γενετικές αλλαγές προκλήθηκαν από φυσική επιλογή, τότε θα περίμενε ακριβώς το αντίθετο πρότυπο. Οι αλλαγές που μεταβάλλουν μια πρωτεΐνη έχουν πιθανότητα να βελτιώσουν την αρμοστικότητα και συνεπώς οι μη-συνώνυμες αλλαγές θα πρέπει να παρουσιάζουν την μεγαλύτερη συχνότητα.
- Το παρατηρούμενο πρότυπο ερμηνεύεται εάν **οι περισσότερες αλλαγές στις αλληλουχίες του DNA εξελίσσονται με τυχαία γενετική παρέκκλιση** παρά με προσαρμογή.
Το 70-97% των μη συνώνυμων μεταλλαγών είναι έντονα επιβλαβείς, ανάλογα με τον οργανισμό και οι περισσότερες από αυτές εξαλείφονται με καθαριστική επιλογή (purifying selection). Αντίθετα, οι συνώνυμες μεταλλαγές δεν αλλάζουν το προϊόν του γονιδίου και έτσι αναμένεται να έχουν πολύ μικρότερη επίδραση στην αρμοστικότητα και συνεπώς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εξαπλωθούν μεταξύ των ειδών μέσω της τυχαίας γενετικής παρέκκλισης.

Εξέλιξη των περιοχών κωδικοποίησης πρωτεϊνών με θετική επιλογή.

- Η τυχαία γενετική παρέκκλιση είναι υπεύθυνη για μεγάλο μέρος της εξέλιξης των περισσότερων αλληλουχιών DNA, αλλά ασφαλώς όχι για όλες.
- Η φυσική επιλογή περιστασιακά ευνοεί τις αλλαγές σε μια πρωτεΐνη, για παράδειγμα, όταν ένα είδος συναντά ένα νέο περιβάλλον. Στη συνέχεια, το τυπικό πρότυπο μπορεί να αντιστραφεί και οι μεταλλαγές του DNA που αλλάζουν μια πρωτεΐνη εξαπλώνονται συχνότερα από εκείνες που δεν το κάνουν.
- Στα 4 εκατομμύρια χρόνια μετά την προέλευση του γονιδίου RNASE1B στους πιθήκους του είδους *Pygathrix nemaeus*, σταθεροποιήθηκαν εννέα μη συνώνυμες μεταλλαγές έναντι μόνο τριών συνώνυμων μεταλλαγών.
- Αρκετές σειρές αποδεικτικών στοιχείων δείχνουν ότι οι περισσότερες ή όλες οι αλλαγές στην πρωτεΐνη που παράγεται από το γονίδιο RNASE1B προήλθαν από **θετική επιλογή** που βελτιώνει τον νέο ρόλο της ριβονουκλεάσης αυτής στην πέψη.



Ο λόγος d_N/d_S

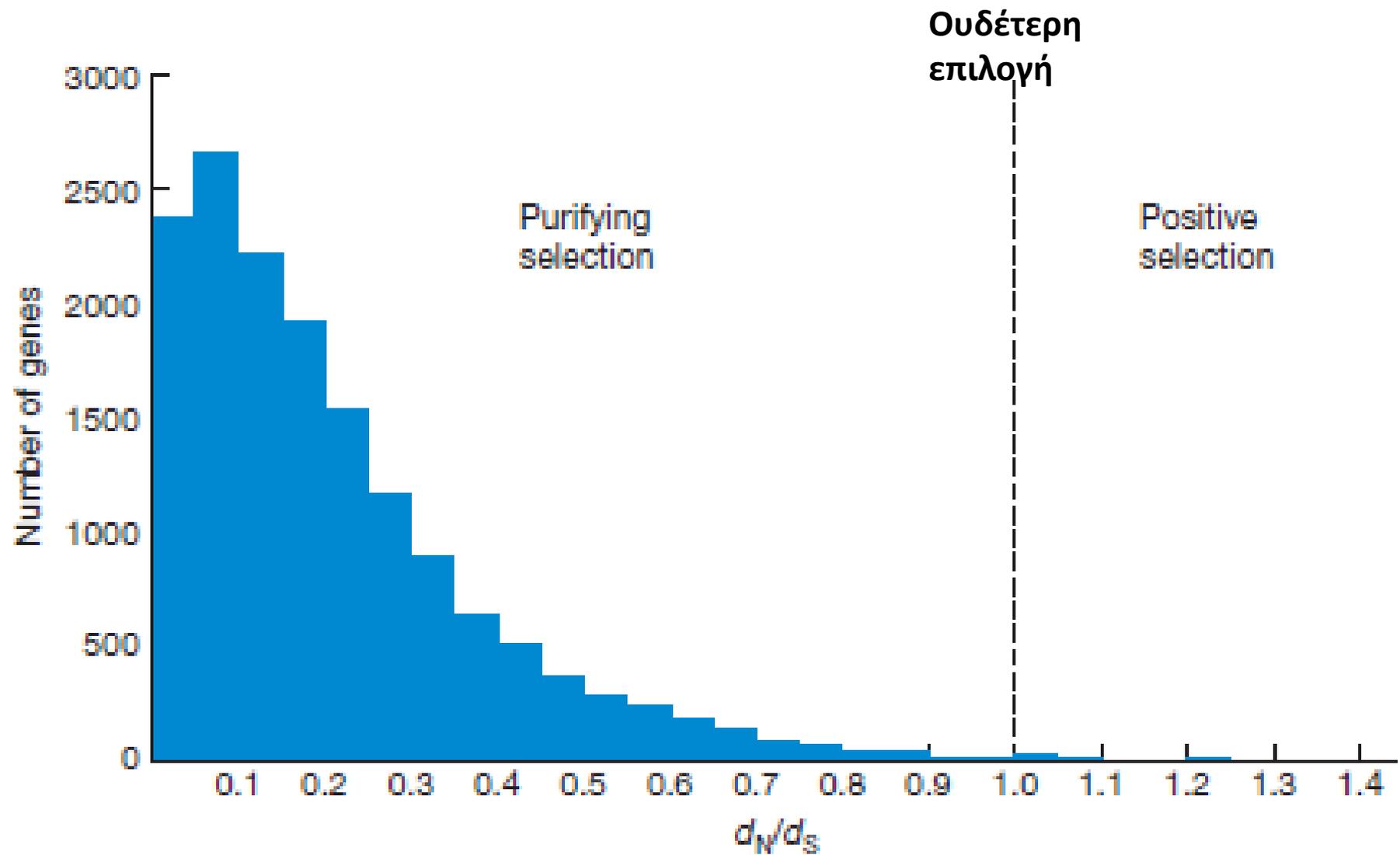
Χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της εκκαθαριστικής επιλογής, της παρέκκλισης, και της θετικής επιλογής και βασίζεται σε μια σύγκριση των αλληλουχιών DNA του ίδιου γονιδίου από δύο είδη.

Υπολογίζεται ως ο λόγος του αριθμού των μη συνώνυμων αντικαταστάσεων ανά μη συνώνυμη θέση (d_N), σε δεδομένη χρονική περίοδο, προς τον αριθμό των συνώνυμων αντικαταστάσεων ανά συνώνυμο θέση (d_S), στην ίδια περίοδο.

Εάν οι συνώνυμες και μη συνώνυμες μεταλλαγές έχουν πολύ μικρό αντίκτυπο στην αρμοστικότητα, τότε και οι δύο τύποι μεταλλάξεων θα έχουν την ίδια πιθανότητα να σταθεροποιηθούν στον πληθυσμό και συνεπώς ο λόγος d_N/d_S θα είναι περίπου 1. **(Ουδέτερη επιλογή)**

Εάν οι περισσότερες μη συνώνυμες μεταλλαγές είναι επιβλαβείς θα αφαιρεθούν με **εκκαθαριστική επιλογή**, και ο λόγος d_N/d_S θα είναι πολύ λιγότερο από 1. (Αυτό είναι αυτό που βλέπουμε στη μεγάλη πλειοψηφία των γονιδίων).

Εάν οι μη συνώνυμες μεταλλαγές έχουν θετική επίδραση στην αρμοστικότητα θα υιοθετηθούν έναντι των συνώνυμων που είναι ουδέτερες και συνεπώς ο λόγος d_N/d_S είναι μεγαλύτερος από 1. **(Θετική επιλογή)**

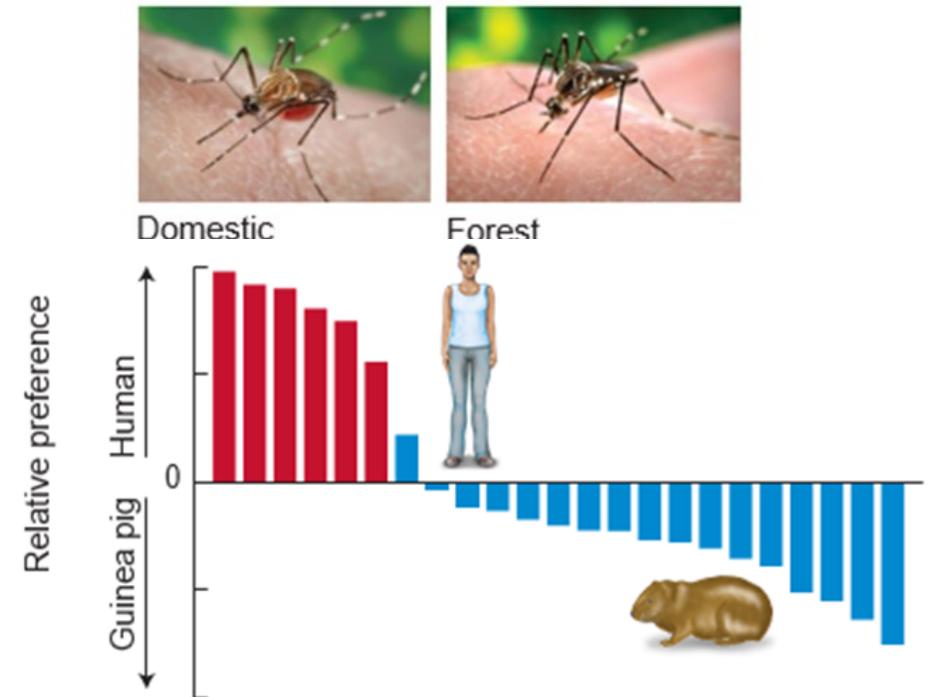


Η κατανομή των αναλογιών d_N/d_S σε σύγκριση 15.350 γονιδίων μεταξύ των ανθρώπων και των ποντικών δείχνει ότι ο λόγος είναι συνήθως πολύ μικρότερος από 1. Αυτό δείχνει ότι οι μη συνώνυμες μεταλλάξεις τυπικά υιοθετούνται πολύ σπανιότερα από τις συνώνυμες.

Εξέλιξη της γονιδιακής έκφρασης

- Το κουνούπι *Aedes aegypti* είναι φορέας αρκετών ιών (Zika, δάγκειου πυρετού, κίτρινου πυρετού κ.α) που μαζί σκοτώνουν περίπου 50.000 ανθρώπους κάθε χρόνο.
- Στην Ανατολική Αφρική υπάρχουν δύο γενετικά διακριτοί τύποι. Ο «οικοτραφής τύπος» ειδικεύεται στο δάγκωμα των ανθρώπων ενώ ο «δασικός τύπος» μολύνει άλλα ζώα.
- **Μια βασική προσαρμογή που έχει εξελιχθεί πρόσφατα με δύο τρόπους επιτρέπει στον «οικοτραφή τύπο» να ανιχνεύει τις ανθρώπινες οσμές και έτσι να επιτίθεται στους ανθρώπους.**
- Τα κουνούπια αυτά φέρουν αλληλόμορφα του υποδοχέα οσμής Or4 που εκφράζουν στις κεραίες τους, τα οποία επιτρέπουν την ανίχνευση της σουλκατόνης, μια χημικής ουσίας που είναι χαρακτηριστική της οσμής του ανθρώπινου σώματος, με αποτέλεσμα να επιτίθενται στους ανθρώπους.
- Μια δεύτερη αλλαγή είναι ότι τα οικοτραφή κουνούπια εκφράζουν κατά προσέγγιση διπλάσια ποσότητα του υποδοχέα Or4 στις κεραίες τους.

Η εξέλιξη του γονιδίου Or4 απεικονίζει μια δεύτερη οδό προσαρμογής: αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση.



Το γράφημα παρουσιάζει τα αποτελέσματα από ένα πείραμα στο οποίο τα κουνούπια μπορούσαν να αποκρίνονται στην οσμή είτε των ανθρώπων είτε των ινδικών χοιριδίων.

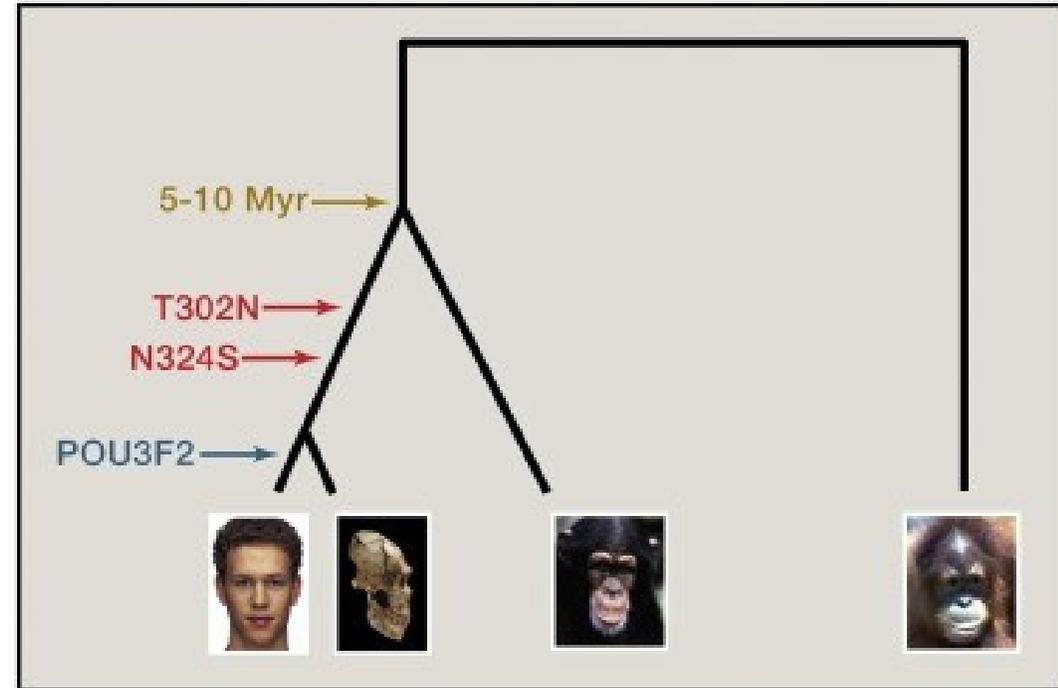
Εξέλιξη της γονιδιακής έκφρασης

- Μέσω της επιλογής μπορεί να τροποποιηθούν
 - το πόσο συχνά, πότε, και πού μεταγράφεται ένα γονίδιο,
 - πώς το αρχικό μετάγραφο ωριμάζει,
 - εάν και πώς μεταφράζεται σε πρωτεΐνη και πώς η πρωτεΐνη αναπτύσσεται
- Πολλές εξελικτικές αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων προέρχονται από αλλαγές σε θέσεις του DNA που δεν κωδικοποιούν για πρωτεΐνες και στις οποίες συνδέονται μεταγραφικοί παράγοντες.
- Η γονιδιακή έκφραση μπορεί επίσης να εξελιχθεί μέσω αλλαγών σε εναλλακτικά πρότυπα συρραφής καθώς και μέσω επιγενετικών αλλαγών στο DNA και τις ιστόνες που είναι συνδεδεμένες με αυτό.

Στην πρόσφατη ανθρώπινη εξέλιξη, φαίνεται ότι η προσαρμοστική εξέλιξη του νευρικού συστήματος προέκυψε σε μεγάλο βαθμό από αλλαγές στη ρύθμιση των γονιδίων.

Για παράδειγμα, αφού οι σύγχρονοι άνθρωποι διαχωρίστηκαν από τους Νεάντερταλ πριν 600.000 χρόνια, μια μεταλλαγή που σταθεροποιήθηκε σε ένα εσώνιο του γονιδίου FOXP2 που επηρεάζει μια συντηρημένη θέση πρόσδεσης για τον μεταγραφικό παράγοντα POU3F2 άλλαξε την έκφρασή του.

Αυτή η ανακάλυψη είναι ενδιαφέρουσα επειδή το FOXP2 είναι πολύ πιθανόν να εμπλέκεται στην εξέλιξη της ομιλίας.



Οι δύο αντικαταστάσεις αμινοξέων (κόκκινο) και η αλλαγή σε μια θέση σύνδεσης POU3F2 (μπλε) που έχουν επηρεάσει το γονίδιο FOXP2 κατά την εξέλιξη του ανθρώπου.

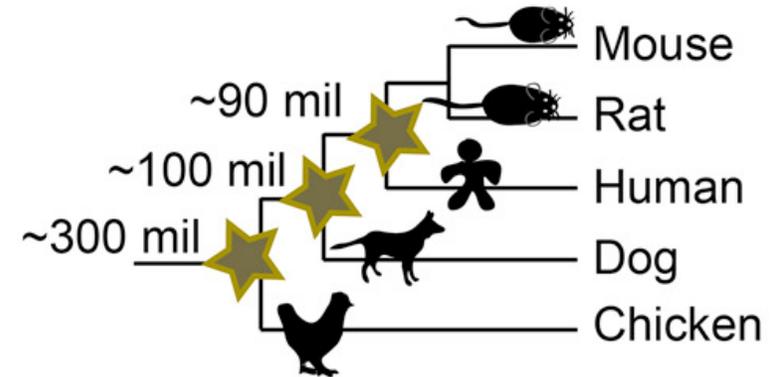
Υπερσυντηρημένα στοιχεία (Ultraconserved elements)

Οι συγκρίσεις μεταξύ των γονιδιωμάτων απομακρυσμένων συγγενών ειδών αποκαλύπτουν μικρές περιοχές μη κωδικοποιητικού DNA που είναι πολύ πιο συντηρημένες από το υπόλοιπο γονιδίωμα.

Αυτά τα υπερσυντηρημένα στοιχεία πιστεύεται ότι βρίσκονται κάτω από **ισχυρή εκκαθαριστική επιλογή που δεν τους επιτρέπει την παρέκκλιση**.

Τέτοια στοιχεία έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση χιλιάδων μη κωδικοποιητικών περιοχών σε γονιδιώματα θηλαστικών που μπορεί να είναι ρυθμιστικά στοιχεία.

Ultraconserved elements (UCEs)



UCE Example

Mouse:	ATTAGCGATAT
Rat:	ATTAGCGATAT
Human:	ATTAGCGATAT

100% identical