



Πανεπιστήμιο
Αιγαίου

Ανοικτά
Ακαδημαϊκά
Μαθήματα



Γενετική Ποικιλότητα και Ουδέτερη Θεωρία: το Μοριακό Ρολόι

Κώστας Θεοδώρου, Επίκουρος Καθηγητής
Τμήμα Περιβάλλοντος, Πανεπιστήμιο Αιγαίου



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
ανάπτυξη στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΣΠΑ
2007-2013
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Άδειες Χρήσης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, διαγράμματα, κείμενα, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.



Χρηματοδότηση

Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα. Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αιγαίου**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.



Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Ο Πολυμορφισμός

Γενετικός πολυμορφισμός:

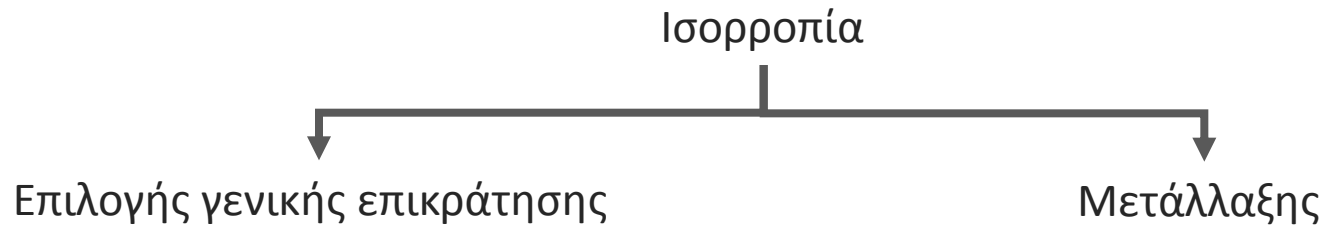
η συνύπαρξη δύο ή περισσότερων αλληλόμορφων σε ένα γενετικό τόπο

Κριτήριο: το πιο διαδεδομένο αλληλόμορφο, $p < 0.95$

Πως προκύπτει ο πολυμορφισμός;

- Επιλεγμένος πολυμορφισμός
- Ουδέτερος πολυμορφισμός

Ο κρυπτοπολυμορφισμός



$$q_{eq} = \frac{u}{hs}$$

Παράδειγμα:

$$u = 10^{-5}, h = 0.3, s = 0.02$$



$$q_{eq} = 0.00167 \ll 0.05$$



Η ισορροπία επιλογής – μετάλλαξης
δεν μπορεί να εξηγήσει τον πολυμορφισμό

Ο εξισορροπημένος πολυμορφισμός

Υπερεπικράτηση

AA	Aa	αα
$1 - s_1$	1	$1 - s_2$

Στην ισορροπία:

$$q_{eq} = \frac{s_1}{s_1 + s_2}$$



Η υπερεπικράτηση παράγει πολυμορφισμό

Όμως

1. Αν εξασκείται σε πολλούς γενετικούς τόπους, $W = 0$
2. Εξηγεί τον πολυμορφισμό μόνο διπλοειδών οργανισμών



Δεν μπορεί να είναι γενικευμένη στη φύση

Ο παροδικός πολυμορφισμός

Σενάριο 1

Μια επωφελής μετάλλαξη εμφανίζεται και αυξάνει σε συχνότητα

Κατά το χρόνο αύξησης της συχνότητας της μετάλλαξης
παρατηρούμε πολυμορφισμό

Σενάριο 2

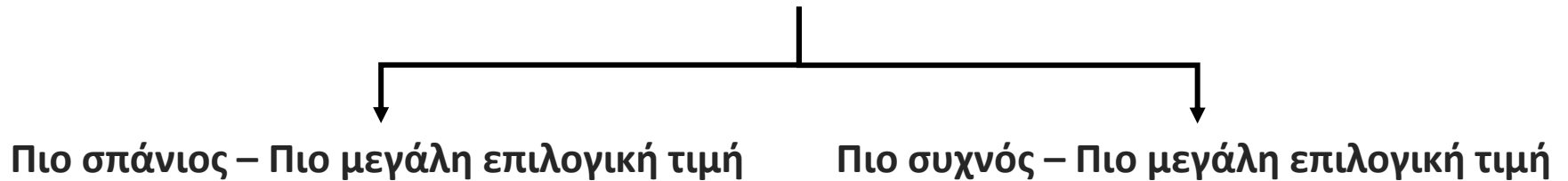
Αλλαγή του περιβάλλοντος

Μια επιβλαβής μετάλλαξη που ήταν σε κατάσταση κρυπτοπολυμορφισμού
γίνεται επωφελής και αυξάνεται η συχνότητά της

➤ Και τα δύο σενάρια σπάνια στη φύση

Επιλογή εξαρτώμενη από τη συχνότητα

Η επιλογική τιμή ενός γενότυπου εξαρτάται από τη συχνότητα του γενότυπου στον πληθυσμό



Αρνητική εξάρτηση από τη συχνότητα

π.χ. σπάνια θηράματα

Θετική εξάρτηση από τη συχνότητα

π.χ. δηλητηριώδεις πεταλούδες



Η **αρνητικά** εξαρτώμενη από τη συχνότητα επιλογή συγκρατεί τον πολυμορφισμό

Χωρικά ετερογενές περιβάλλον

Λεπτόκοκκο :

Οι διακυμάνσεις του περιβάλλοντος πιο μικρής κλίμακας από τις μετακινήσεις των ατόμων



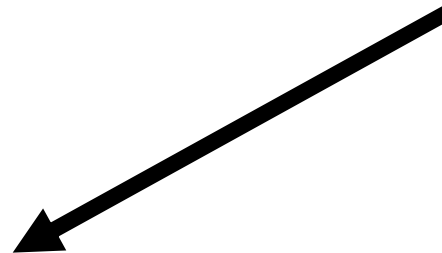
Επιλέγεται ο γενότυπος που έχει τη μεγαλύτερη επιλογική τιμή στο σύνολο του πληθυσμού

Χοντρόκοκκο :

Κάθε άτομο ζει σε ένα συγκεκριμένο μικροβιότοπο



Επιλέγονται οι εξειδικευμένοι σε κάθε μικροβιότοπο γενότυποι



Πολυμορφισμός

Χρονικά ετερογενές περιβάλλον

Οι αλλαγές του περιβάλλοντος
πιο **γρήγορες** από τη διάρκεια ζωής
των ατόμων

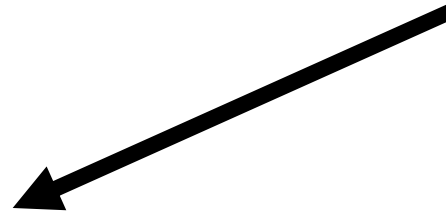


Επιλέγεται ο γενότυπος που
έχει τη μεγαλύτερη επιλογική τιμή
στο σύνολο του χρόνου

Οι αλλαγές του περιβάλλοντος
πιο **αργές** από τη διάρκεια ζωής
των ατόμων



Επιλέγονται οι εξειδικευμένοι σε κάθε
χρονική περίοδο γενότυποι



Πολυμορφισμός

Σημείωση:

Οι συνθήκες για πολυμορφισμό σε χρονικά ετερογενές περιβάλλον < χωρικά ετερογενές περιβάλλον

Ουδέτερος πολυμορφισμός

Ορισμός: Ο πολυμορφισμός δεν έχει επίδραση στην επιλογική τιμή

Νέες μεταλλάξεις εμφανίζονται σε κάθε γενιά

Αλλά

**Η μεγάλη πλειοψηφία των μεταλλάξεων δεν είναι
ούτε επωφελείς ούτε επιβλαβείς**



Η τύχη των μεταλλάξεων καθορίζεται από τη γενετική παρέκκλιση

Ουδέτερος πολυμορφισμός

Πληθυσμός N ατόμων ($2N$ αλληλόμορφα)

Ρυθμός ουδέτερων μεταλλάξεων: u



Αριθμός μεταλλάξεων σε κάθε γενιά : $2Nu$

Πιθανότητα καθενός από τα $2N$ αλληλόμορφα να σταθεροποιηθεί: $1 / 2N$

Ένα από τα αλληλόμορφα σταθεροποιείται με πιθανότητα:

$$(2Nu) \times (1 / 2N) = u$$

(πιθ. εμφάνισης) \times (πιθ. σταθεροποίησης)

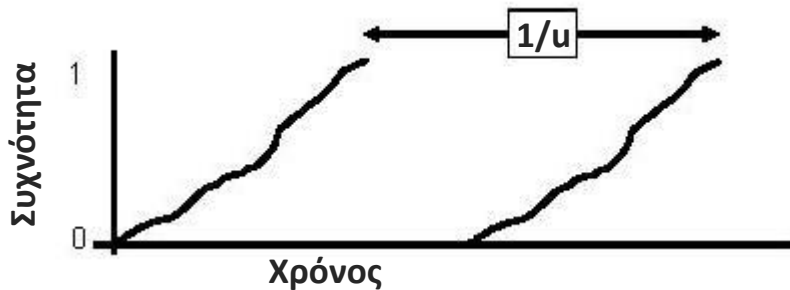
Η μετάλλαξη που προορίζεται για σταθεροποίηση
εμφανίζεται κάθε $(1 / u)$ γενιές

Ουδέτερος πολυμορφισμός

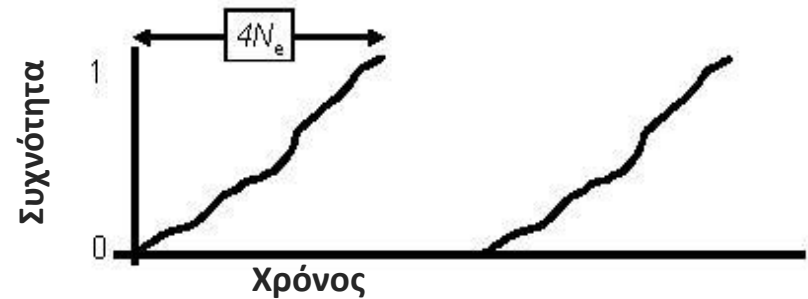
Ρυθμός αντικατάστασης ενός αλληλομόρφου από ένα άλλο: $1/u$



- Ο ρυθμός αντικατάστασης σταθερός και ανεξάρτητος από το μέγεθος του πληθυσμού
- Γνωρίζουμε ότι ο χρόνος από την εμφάνιση μέχρι τη σταθεροποίηση: $4N_e$



Ο χρόνος μεταξύ δύο διαδοχικών σταθεροποιήσεων



Μέσος χρόνος μέχρι τη σταθεροποίηση



Πολυμορφισμός όταν: $4N_e > 1/u$

Ενδείξεις

Ο ρυθμός αντικατάστασης αμινοξέων στις πρωτεΐνες είναι σταθερός

Παράδειγμα:

Αιμογλοβίνη α: Στα σπονδυλωτά, 1 αντικατάσταση κάθε 600.000 χρόνια

Μοριακό ρολόι: ο σταθερός ρυθμός εξέλιξης των πρωτεϊνών και του DNA

Αλλά

Ο ρυθμός εξέλιξης ανάμεσα σε διαφορετικές πρωτεΐνες είναι διαφορετικός

Ουδέτερος πολυμορφισμός

Ο ρυθμός εξέλιξης ανάμεσα σε διαφορετικές πρωτεΐνες είναι διαφορετικός

Παράδειγμα:

Ιστώνη H₄ (δομή του ευκαρυωτικού χρωμοσώματος):

ρυθμός αντικατάστασης 0.01 αμινοξέα ανά 10⁹ χρόνια

Ινώδες πεπτίδιο (τμήμα της πολυπεπτιδικής αλυσίδας για το πήξιμο του αίματος):

ρυθμός αντικατάστασης 8.3 αμινοξέα ανά 10⁹ χρόνια

Δεν σημαίνει ότι ο αριθμός μεταλλάξεων είναι διαφορετικός

Αλλά ότι

Ο αριθμός των ουδέτερων μεταλλάξεων είναι διαφορετικός

(Οι αλλαγές στη σύσταση της H₄ είναι επιβλαβείς και εξαφανίζονται)

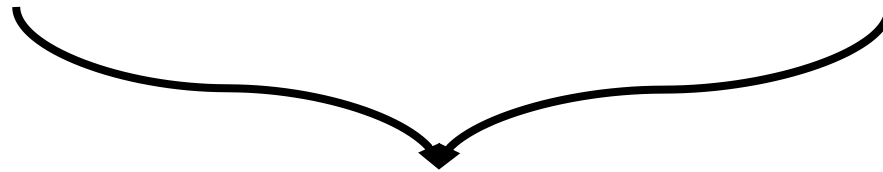
Συμπεράσματα

- Η επιλογή σημαντική στο επίπεδο του οργανισμού
- Το ίδιο σημαντική και στο μοριακό επίπεδο;;;

Μετάφραση: ο ενζυματικός πολυμορφισμός είναι αποτέλεσμα της επιλογής;

Επιλεγμένος πολυμορφισμός

Ουδέτερος πολυμορφισμός



Ποιο ποσοστό των πολυμορφισμών υπόκειται σε επιλογή;

Μοριακό ρολόι και φυλογενετικά δέντρα

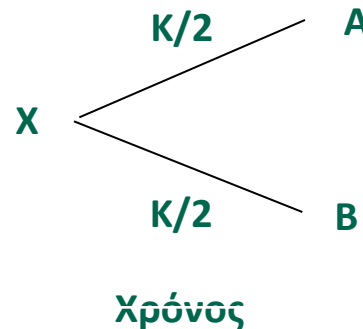
Σε μια ακολουθία DNA, οι μεταλλάξεις συσσωρεύονται με σταθερό ρυθμό



Ο βαθμός διαφοροποίησης ενός τμήματος του DNA (ή μιας πρωτεΐνης) ανάμεσα σε δύο είδη είναι ανάλογος του χρόνου που τα δύο είδη διαφοροποιήθηκαν από τον κοινό τους πρόγονο

Παράδειγμα:

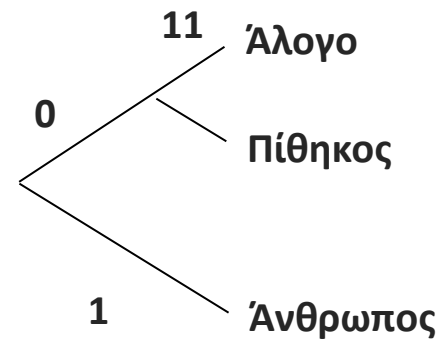
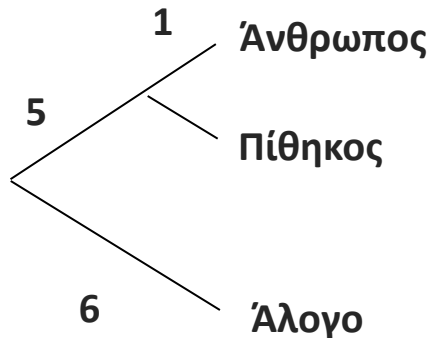
- Τα είδη A και B έχουν εξελιχθεί από το είδος X (σήμερα εξαφανισμένο)
- Τα A και B διαφέρουν κατά K αμινοξέα σε μια πρωτεΐνη



Μοριακό ρολόι και φυλογενετικά δέντρα

Παράδειγμα:

- Το κυτόχρωμα c είναι μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 104 αμινοξέα
- Ανάμεσα στον άνθρωπο και τον πίθηκο μακάκο (rhesus monkey) υπάρχει ένα αμινοξύ διαφορετικό (103 ίδια)
- Ανάμεσα στον άνθρωπο και το άλογο υπάρχουν 12 αμινοξέα διαφορετικά
- Ανάμεσα στον πίθηκο και το άλογο υπάρχουν 11 αμινοξέα διαφορετικά



Φυλογενετικό δέντρο των σπονδυλωτών

