

- **Эволюционная биология
развития**

Роль процессов развития в эволюции.

Новый синтез идей в понимании процессов микро- и макроэволюции -EvoDevo.

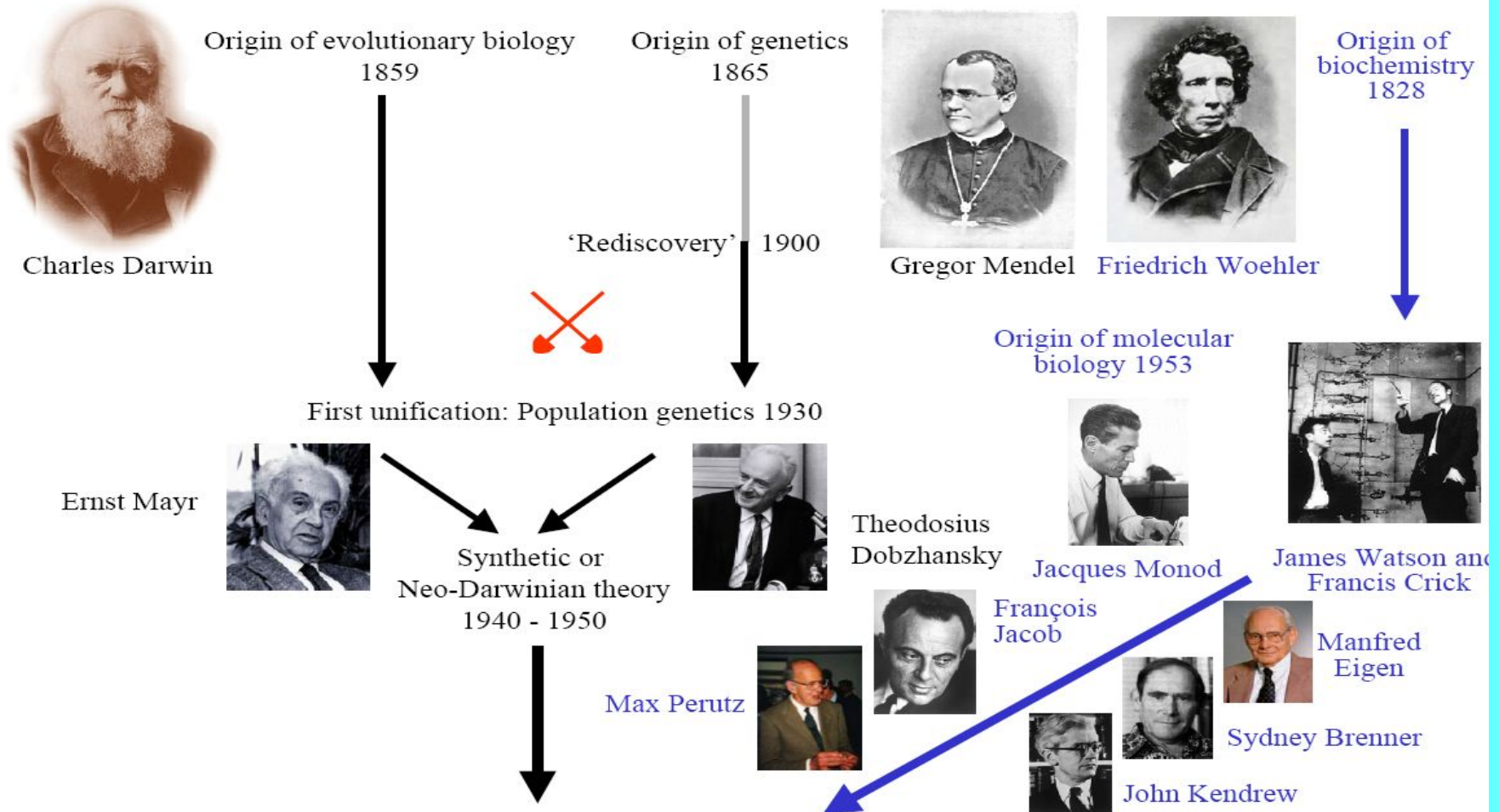
- (автор курса –проф. А. П. Перевозчиков)

- Лекторы: А.П. Перевозчиков, М.А. Кулакова, Д. А. Могиленко, Е. Б. Малашичев, Р. П. Костюченко

-

В этом курсе (там где особо не указано) используются материалы из учебного пособия S. Gilbert “Developmental Biology” 2003, “Sinauer”

From W. Gehring' Lecture



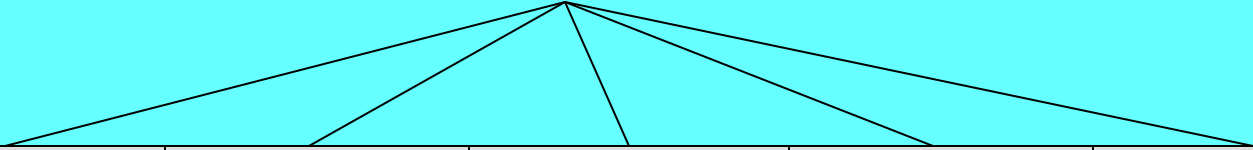
Biology of the 21st century

Biomathematics, bioinformatics, ... , biophysics, biochemistry, ... , molecular genetics, ... , systems biology, biomedicine, macroscopic biology, **evolutionary biology**, sociobiology, anthropology, ...

- Эволюция и рост
биоразнообразия –
связанные понятия

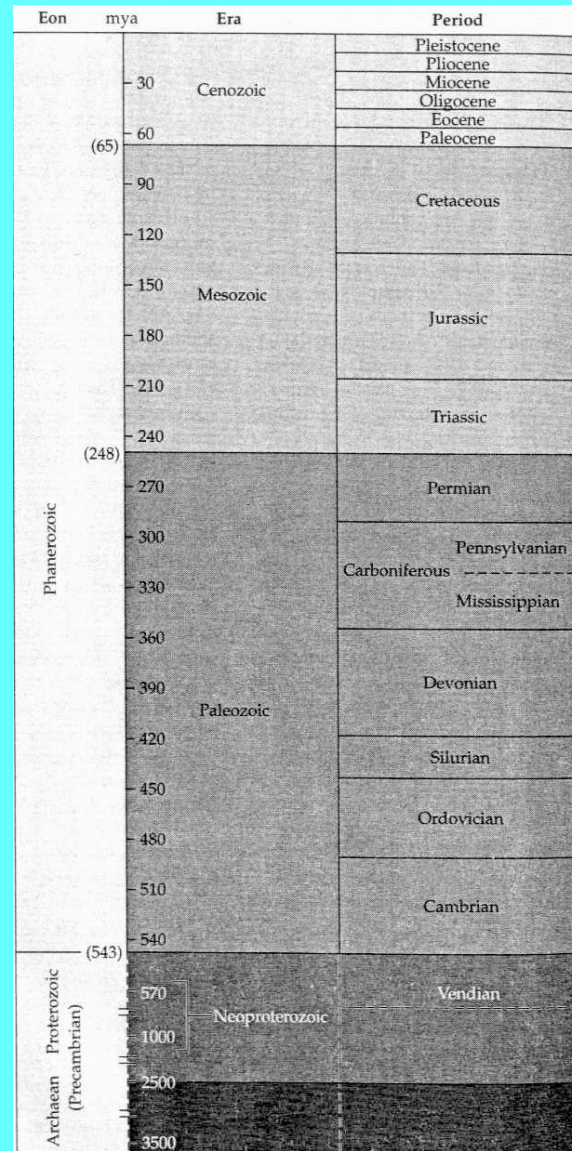
Царства живых организмов

5 Kingdom Classification



| Monera | Protista | Plantae | Fungi | Animalia |
|--------------|-----------------------------------|--|---|----------------|
| -prokaryotes | -unicellular eukaryotes and algae | -multicellular photosynthetic cell walls | -multicellular filamentous heterotrophic cell walls | ? |
| 5,000 sp. | 60,000 sp. | 250,000 sp. | 5,000 sp. | 1,000,000+ sp. |

Многие типы современных многоклеточных животных зародились в раннем кембрии



Существует примерно 35 архетипов организации животных (в, основном, соответствующих числу типов животных). Они отражают главные планы строения всех многоклеточных животных организмов, образовавшихся в раннем кембрии. Вероятно, это максимальное число всех способных к возникновению путём эволюции вариантов (bauplan) организмов.

Эволюционная теория
должна помочь
объяснению явления
биоразнообразия

- В девятнадцатом веке существовали два диаметрально противоположных взгляда на происхождение видов. Один из них, наиболее ярко выраженный Жоржем Кювье и Чарльзом Беллом, фокусировался на *различиях* между видами, позволяющими каждому из них адаптироваться к тому окружению, в котором он живет. В свете этих представлений рука человека, плавник тюленя, крылья птицы и летучей мыши представляли замечательными изобретениями Творца, дающими этим животным возможность приспособиться к "условиям существования." В соответствии с другим взглядом, наиболее энергичными сторонниками которого были Этьен Жоффруа Сент-Илер и Ричард Оуэн, ключевое значение принадлежало "единству типа" (чертам *сходства* между организмами, которые Оуэн называл "гомологиями"). Рука человека, плавник тюленя, крылья птицы и летучей мыши представлялись ими как модификации одного и того же основного плана. Поиски этого плана могли привести к форме, по которой Творец создал этих животных. Адаптациям они отводили второстепенную роль.

- «Позвоночное – это омар, перевернутый на спину» -
Этьен Жоффруа Сент-Илер

- Дарвин отдал должное этим дебатам, когда в 1859 году написал: ”Общепринято, что строение всех органических существ подчинено двум великим законам – Единства Типа и Единства Условий Существования”. Далее Дарвин пишет, что его теория могла бы объяснить единство типа происхождением от общего предка. Изменения, создающие замечательные адаптации к условиям существования, может объяснить теория естественного отбора. Свою концепцию Дарвин назвал ”происхождением с модификацией”.

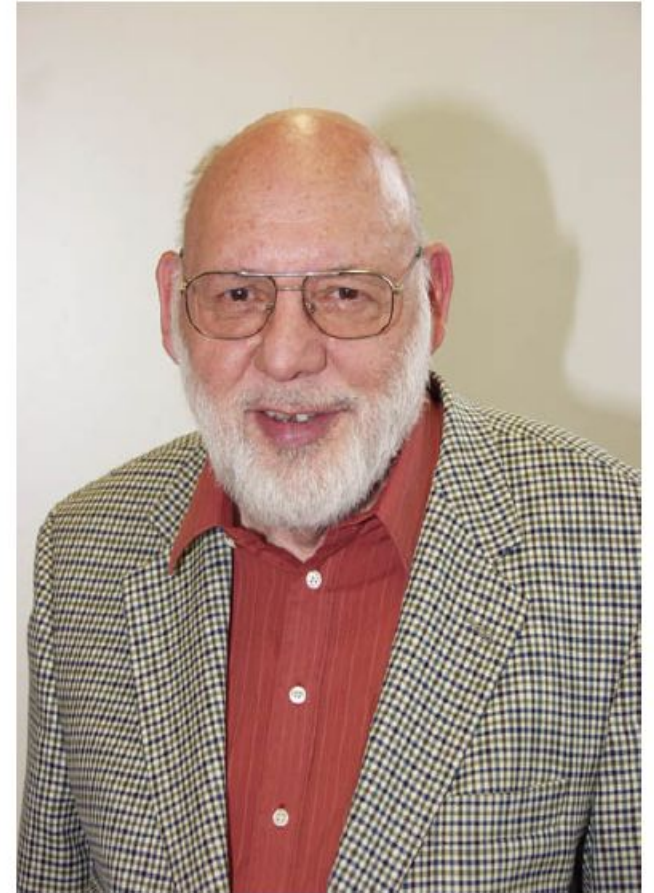
Теория эволюции («современный синтез»), созданная к середине 20-го века (Добжанский, Симпсон, Майр и др.) базировалась в основном на достижениях популяционной генетики, учитывающей мутации единичных генов, тестируемые у взрослых особей. Она могла объяснить лишь процессы микроэволюции, ведущие к видообразованию, но не смогла найти механизмов макроэволюции, ведущих к крупным перестройкам и к появлению крупных таксонов - классов и типов.

Эмбриологические результаты были вычеркнуты из цепочки доказательств

Walter Gehring, Biozentrum, Universität Basel

Molecular genetics shows that the development of all different forms of eyes have the same evolutionary origin, which can be traced back to a simple form of light-sensitivity found already in primitive bacteria.

W. J. Gehring. The genetic control of eye development and its implications for the evolution of the various eye-types. *Zoology* **104** (2001):171-183



Э. Геккель (1843-1919) и его значение в создании EVO/DEVO

- Тройной подход к созданию эволюционной биологии (палеонтологические, анатомические и эмбриологические доказательства)
- Теория происхождения многоклеточных (гастррея)
- Биогенетический закон
- Справедливая критика закона, вместе с тем, ведет к отрицанию единообразия (морфологических) форм и путей развития
- Что же лежит в основе эволюционной идеи (что её консолидирует)?

Вопросы макроэволюции с точки зрения теории «нового синтеза» не могли быть решены

Вероятно, к крупным изменениям в структуре и физиологии, совместимым с жизнью организм может приспособиться лишь в процессе раннего развития.

Генетические основы:

значительные перестройки могут вызываться хромосомными перестройками, мутациями генов-селекторов, высокой активностью транспозонов и мутациями генов системного уровня организации (гормональной, иммунной, нервной и др. систем)

Вероятно, к крупным изменениям в структуре и физиологии, совместимым с жизнью, организм может приспособиться лишь в процессе раннего развития. Значительные перестройки вызываются мутациями генов-селекторов, высокой активностью транспозонов и мутациями генов системного уровня организации (гормональной, иммунной, нервной и т.п.)

- **НАЗРЕЛА НЕОБХОДИМОСТЬ НОВОГО «НОВОГО СИНТЕЗА» ИДЕЙ ЭВОЛЮЦИИ,** то есть теперь уже новых подходов к эволюции с использованием данных геномики и протеомики, эмбриогенетики, молекулярной биологии развития и палеонтологии, биоинформатики и других подходов.
- Часть идей нового синтеза отражена в формирующейся новой науке : Evolution and Development (Evo/Devo).
- Она может объяснить быстрое возникновение **макро-инноваций**

- **Гомологичные гены отвечают за образование функционально сходных (аналогичных), но не обязательно гомологичных структур**

- **Гомологичные (ортологичные) гены по ходу эволюции могут расширять (менять) функцию за счёт явления коопции, и приобретать тем самым новые функции**



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

| Организм | Размер генома, Мб=10 ⁶ | Предположительное число генов | |
|------------------|---|-------------------------------|-------------|
| Эукариоты | <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 |
| Бактерии | <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 гомологию с известными генами

Решение парадокса эволюции форм лежит на уровне молекулярной биологии развития

- Кроме ортологичных генов, сохраняются целые цепочки (звенья) биохимических реакций, включая каскады путей сигналинга.
- Регуляторные гены также как и структурные могут быть ортологичны
- Каскады регуляций генетических программ, каскады сигнальных цепочек проявляют удивительный консерватизм и являются основой эволюционных преобразований

Число генов в геномах многоклеточных организмов хотя и увеличивается в эволюционном ряду от низших к высшим, но всё же не настолько, чтобы объяснить все эволюционные усложнения организации.

Вероятнее, что многие гены высших животных гомологичны генам низших и могут контролировать сходные функции, приобретая одновременно и новые. Такие гены называются ортологичными. Гомологичные гены в геноме животных одного и того же вида называются паралогичными.

Главный путь усложнения геномов - усложнение регуляторных механизмов экспрессии генов

Консерватизм сигнальной цепочки, передающей сигнал через тирозинкиназый рецептор

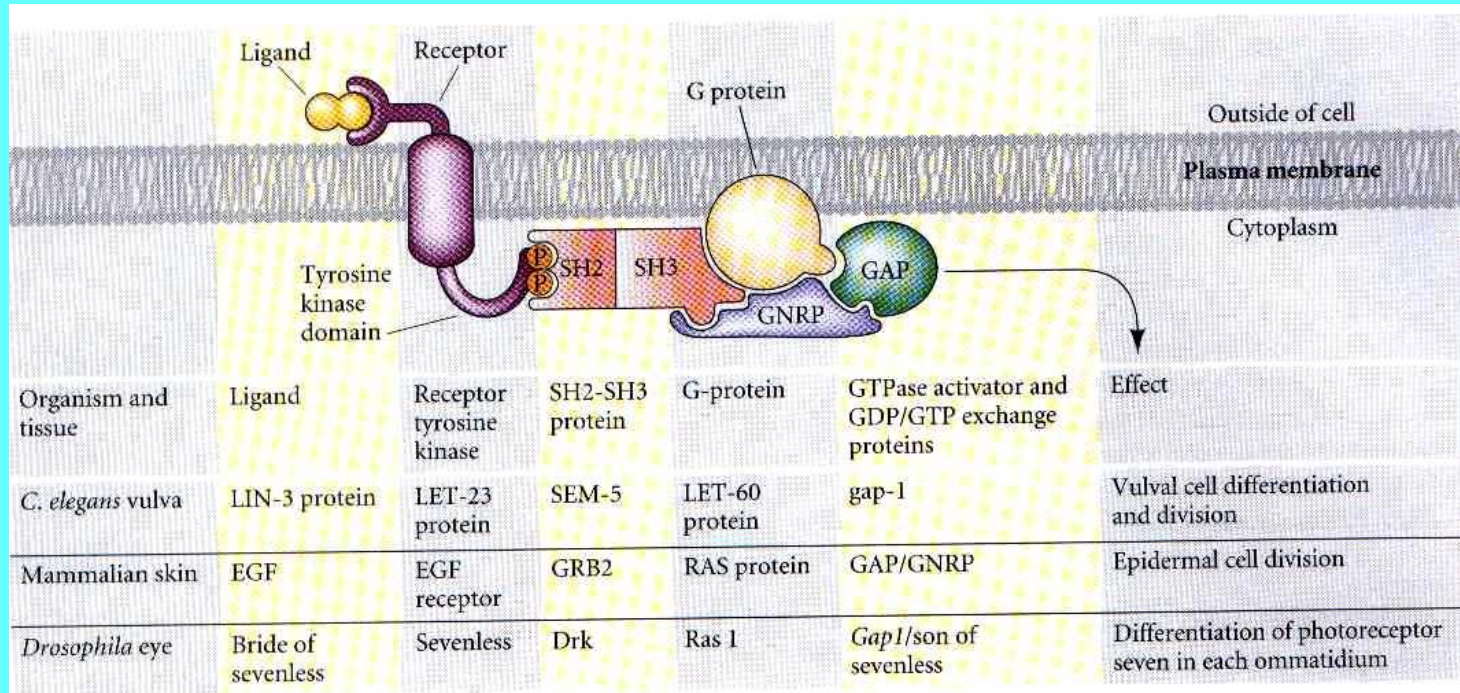


Figure 22.12

The widely used RTK pathway. The outline of the pathway is shown below the diagram, along with the names of its elements in different species. The ligand can be a soluble protein (as in EGF) or a membrane-bound protein on another cell (as in the Bride of sevenless protein presented to the Sevenless RTK). The cytoplasmic domains of the RTKs are autophosphorylated once they are dimerized, and this allows them to bind the adaptor protein and to stimulate the Ras G protein. The activity of the Ras G protein can be enhanced by GTPase activation or inhibited by the GAP proteins. The activated G protein initiates a cascade of phosphorylation that ends in a phosphorylated (activated) transcription factor entering into the nucleus and effecting RNA transcription.

Wnt-сигнальный каскад у различных организмов

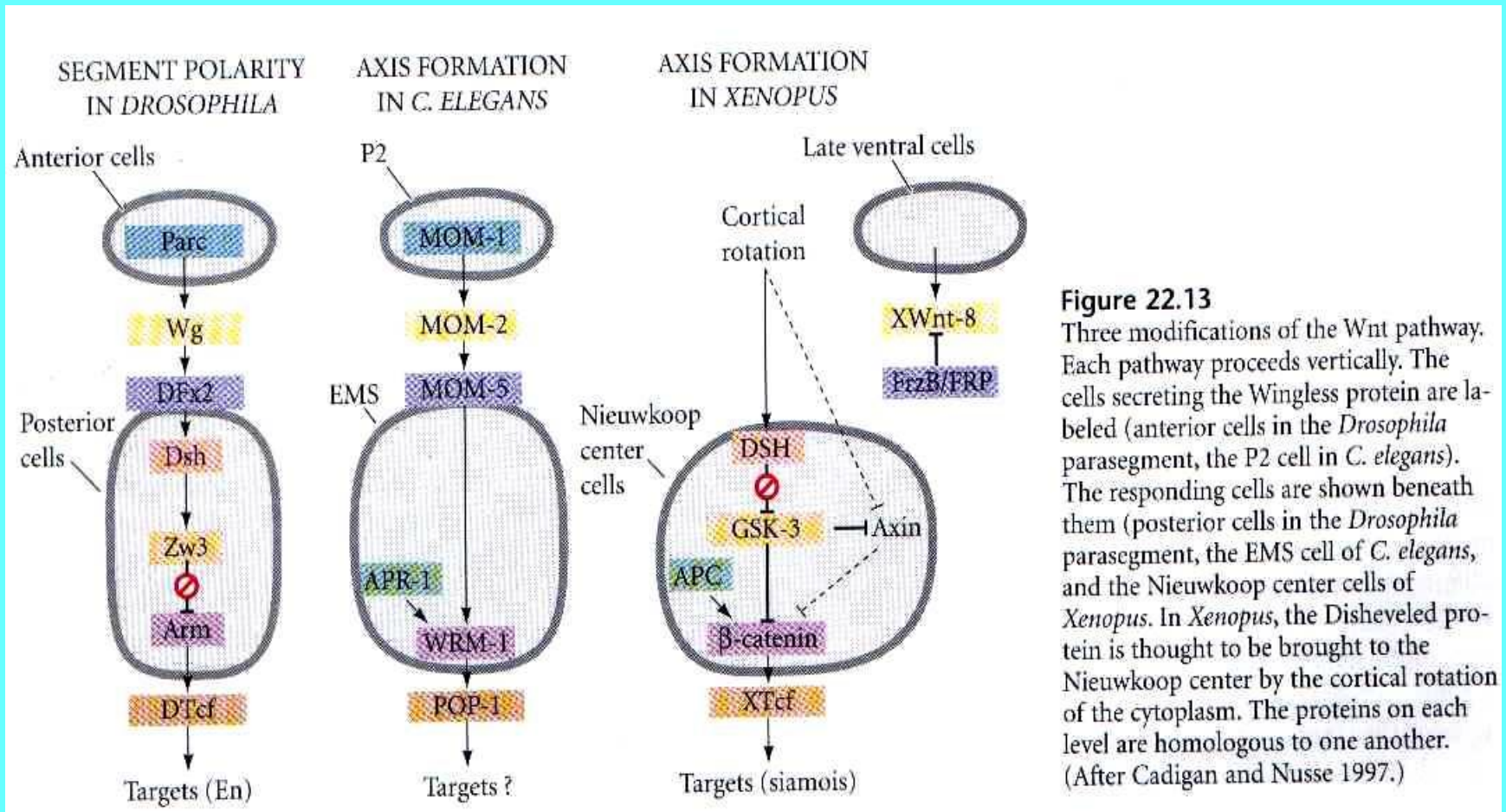
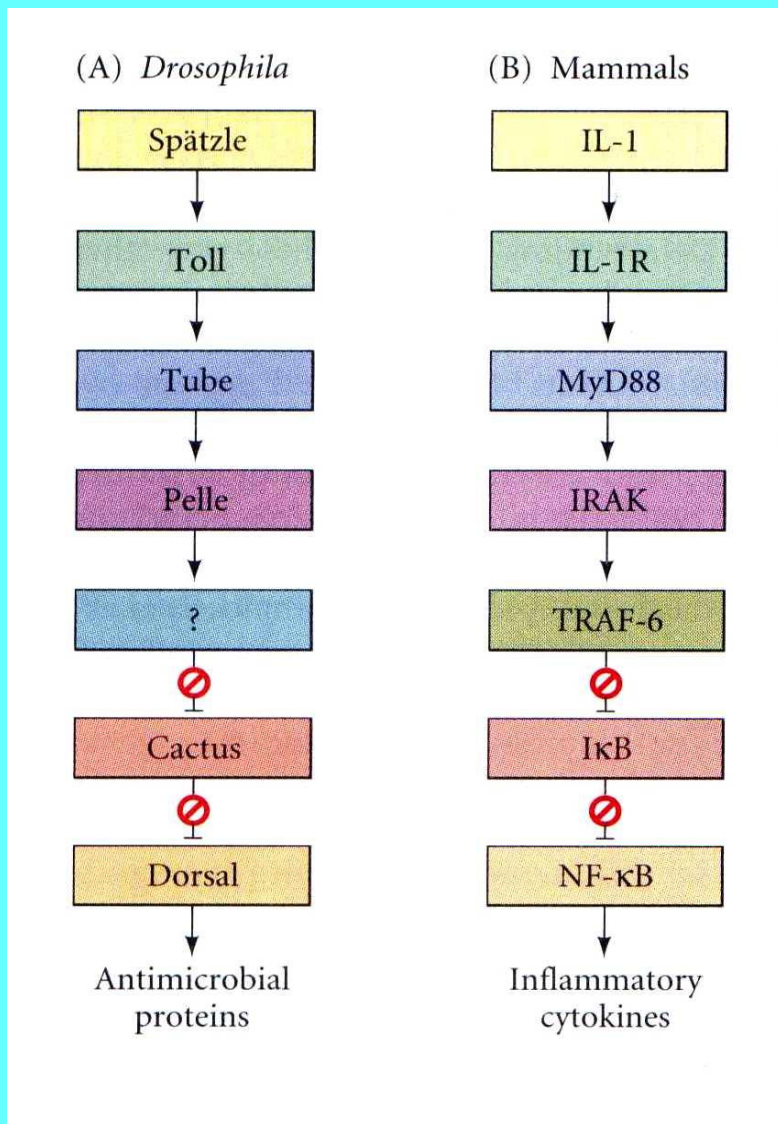


Figure 22.13
 Three modifications of the Wnt pathway. Each pathway proceeds vertically. The cells secreting the Wingless protein are labeled (anterior cells in the *Drosophila* parasegment, the P2 cell in *C. elegans*). The responding cells are shown beneath them (posterior cells in the *Drosophila* parasegment, the EMS cell of *C. elegans*, and the Nieuwkoop center cells of *Xenopus*). In *Xenopus*, the Dishevelled protein is thought to be brought to the Nieuwkoop center by the cortical rotation of the cytoplasm. The proteins on each level are homologous to one another. (After Cadigan and Nusse 1997.)

Консерватизм сигнальной цепочки, действующей через Toll- рецепторы у *Drosophila* и млекопитающих. Сигнальная цепочка, действующая через Toll-рецептор, используется для запуска воспалительного ответа у млекопитающих и для активации антифунгального действия у взрослых мух. Гомологичные белки отмечены одинаковым цветом



Использование гомологичных компонентов сигнальной цепочки, включая ТФ: гомологичные Dorsal/Dif /Relish, в иммунных реакциях у дрозофилы (антифунгальный и антибактериальный ответы) и у человека (NF-κараВ).

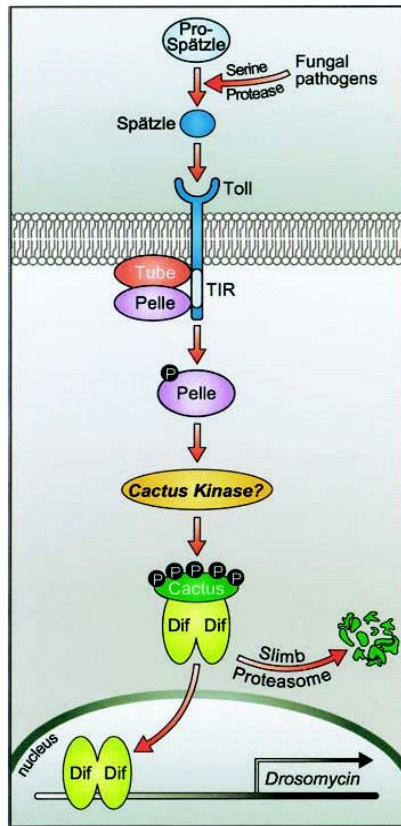


Figure 1. The *Drosophila* Toll/antifungal signaling pathway. This model highlights current understanding of the Toll signaling pathway as it functions during the immune response. The pattern recognition receptors that recognize fungal pathogens are unknown, but they are believed to activate a serine protease cascade, culminating in the cleavage of the Toll ligand Spätzle. Ligand binding to Toll leads to the recruitment of two proteins, the adaptor Tube and the kinase Pelle. Recruitment of Pelle is thought to cause its activation and disassociation from Toll. Activated Pelle may then activate, directly or indirectly, a Cactus kinase that is responsible for signaling the proteasome-mediated degradation of Cactus. Currently, the biochemical steps between Pelle and Cactus degradation remain undetermined, and the Cactus kinase has not yet been identified.

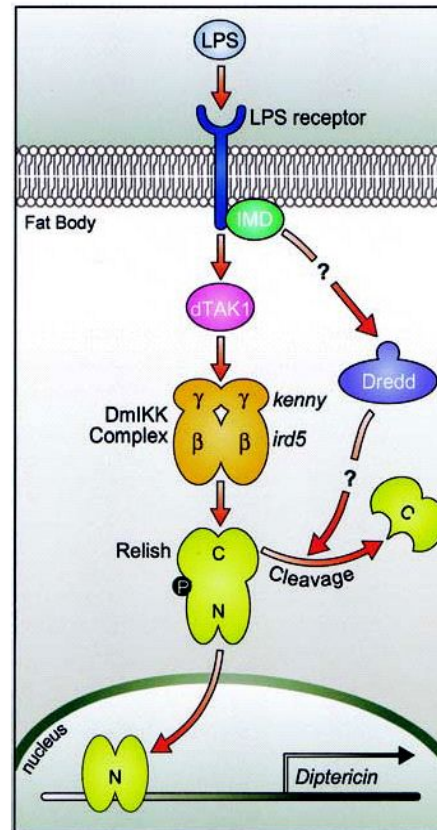


Figure 2. The *Drosophila* antibacterial signaling pathway. In this model the signaling pathway is activated by LPS through unidentified receptor(s) and leads to Relish cleavage. Downstream of the receptors, this signaling pathway bifurcates. One part leads to activation of the *Drosophila* IKK complex, which then phosphorylates Relish. The other part functions through the caspase Dredd and leads to the cleavage of phosphorylated Relish. At present it is not known whether Dredd acts directly or indirectly to cleave Relish. The IMD protein may function in one or both of these pathways. (N) Amino-terminal domain; (C) carboxy-terminal domain.

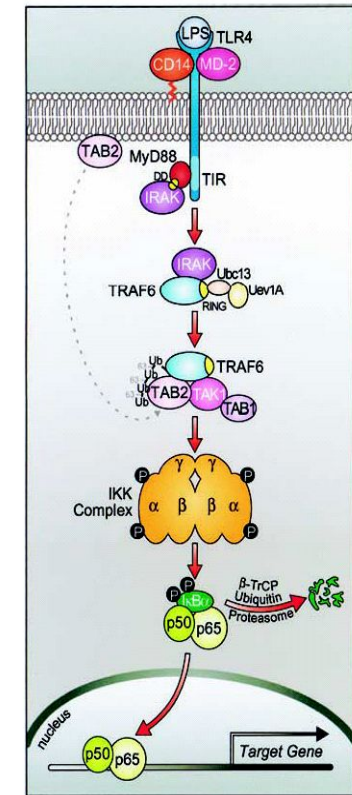


Figure 3. The LPS signaling pathway in mammals. In this model LPS is recognized by a complex of three proteins, CD14, MD-2, and TLR4. TLR4 activates the intracellular signaling cascade by recruiting MyD88 and IRAK to the membrane. IRAK associates with the receptor complex transiently, once released IRAK can associate with and activate TRAF6. The TRAF6 RING finger, in combination with Ubc13 and Uev1A, mediates the K63-extended polyubiquitination of TRAF6 itself. The TAK1/TAB1/TAB2 complex is activated by its association with ubiquitinated TRAF6. Interestingly, the TAK1-associated protein TAB2 translocates from the membrane fraction to the cytoplasmic fraction upon treatment with IL-1. Once activated, the TAK1 complex phosphorylates and activates the IKK complex. The activated IKK complex then phosphorylates IκBα, leading to its ubiquitination and degradation by the proteasome.

Консерватизм BMP/Chordin -сигналинга и использование его в различных формообразовательных процессах

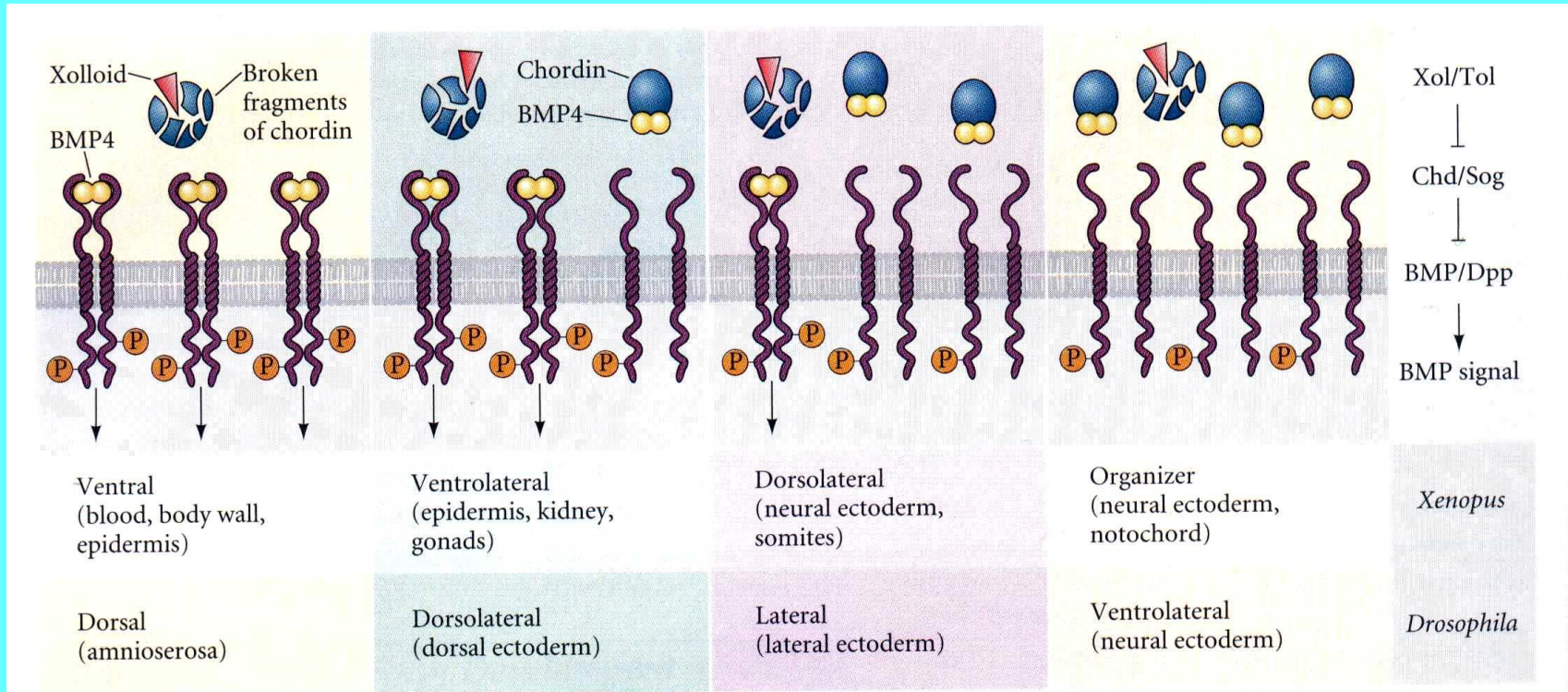


Figure 22.14

Homologous pathways specifying neural ectoderm in protostomes (*Drosophila*) and deuterostomes (*Xenopus*). Both pathways involve a source of chordin/Sog (the organizer in *Xenopus*, the presumptive neural ectoderm in *Drosophila*) and a source of BMP4/Dpp (the ventral mesoderm in frogs, the presumptive amnioserosa in flies). In both instances, the gradient is shaped by a constant supply of Tolloid/Xolloid, which degrades Sog/chordin. In both cases, the neural ectoderm forms where BMP signaling is prevented. (After Dale and Wardle 1999.)

Гомология путей спецификации нейральной эктодермы у дрозофилы и позвоночных (*Xenopus*). Желтым и коричневым цветом попарно отмечены ортологичные факторы. Пронейральные гены: Achaete-Scute/ Mash1,2. Гомеотические гены - Hom/Нох, гомеобокс-содержащие гены Lim1,3, Isl/Lim1,3, Isl1,2

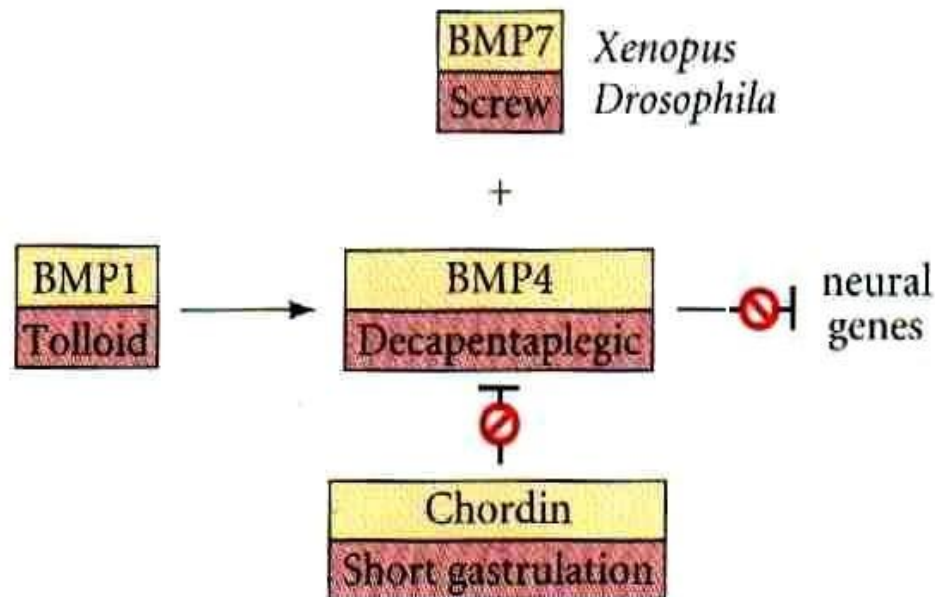


Figure 10.33

Homologous developmental pathways in the formation of the central nervous systems of a vertebrate (*Xenopus*) and an invertebrate (*Drosophila*). The *Xenopus* factor is on the top (yellow boxes), the homologous *Drosophila* protein is underneath (red boxes). (After De Robertis and Sasai 1996; Sasai et al. 1996.)

Кости конечности позвоночного. Расположение костей в скелете куриного крыла (стилоподий, зигоподий, аутоподий), направления осей роста конечности (передне-задняя, дорсо-вентральная, проксимо-дистальная)

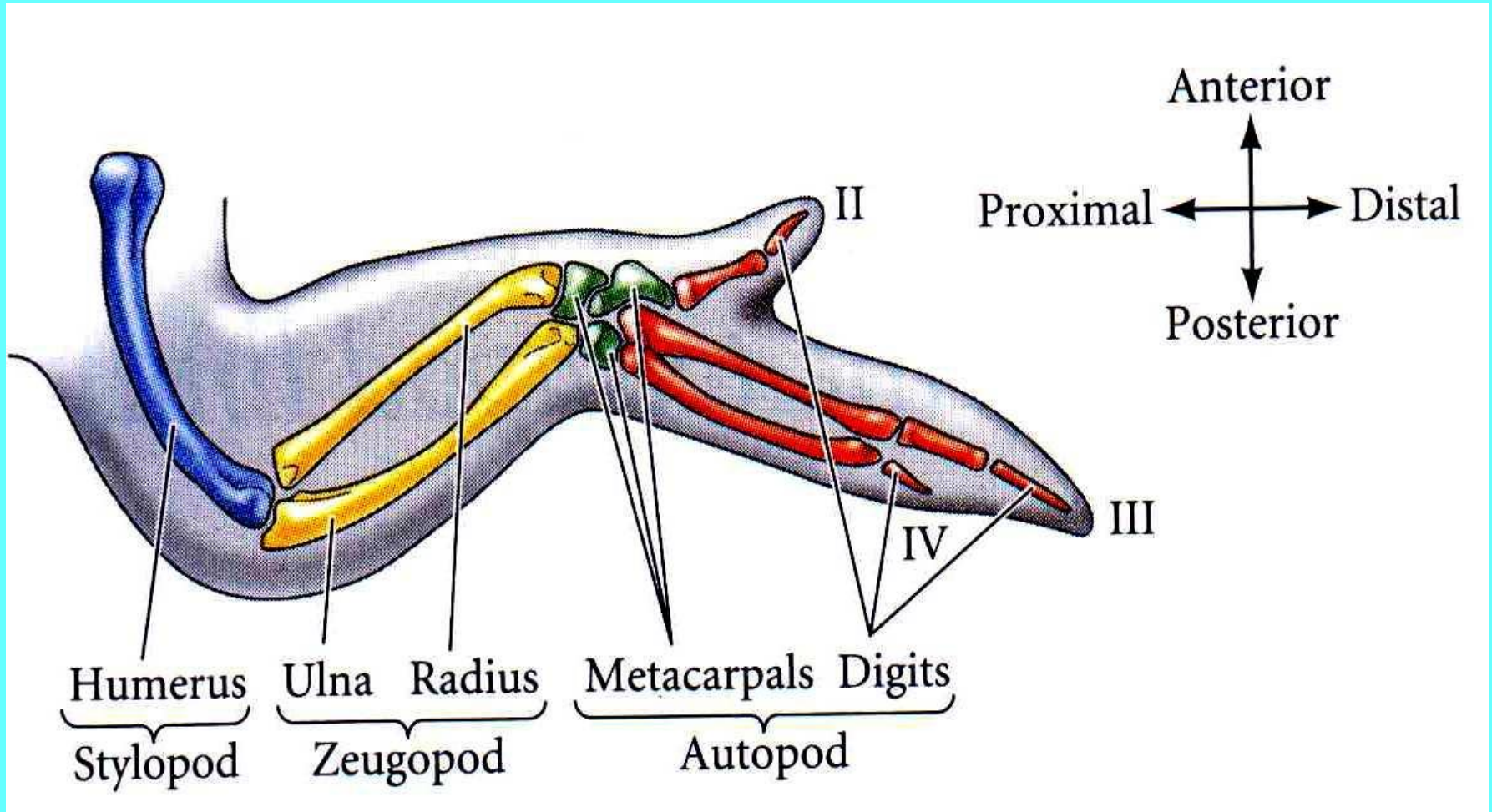


Figure 16.1

Skeletal pattern of the chick wing. According to convention, the digits are numbered II, III, and IV. (Digits I and V are not found in chick wings.)

Гомология процессов образования передне-задней оси негомологичных конечностей (крыльев) курицы и дрозофилы

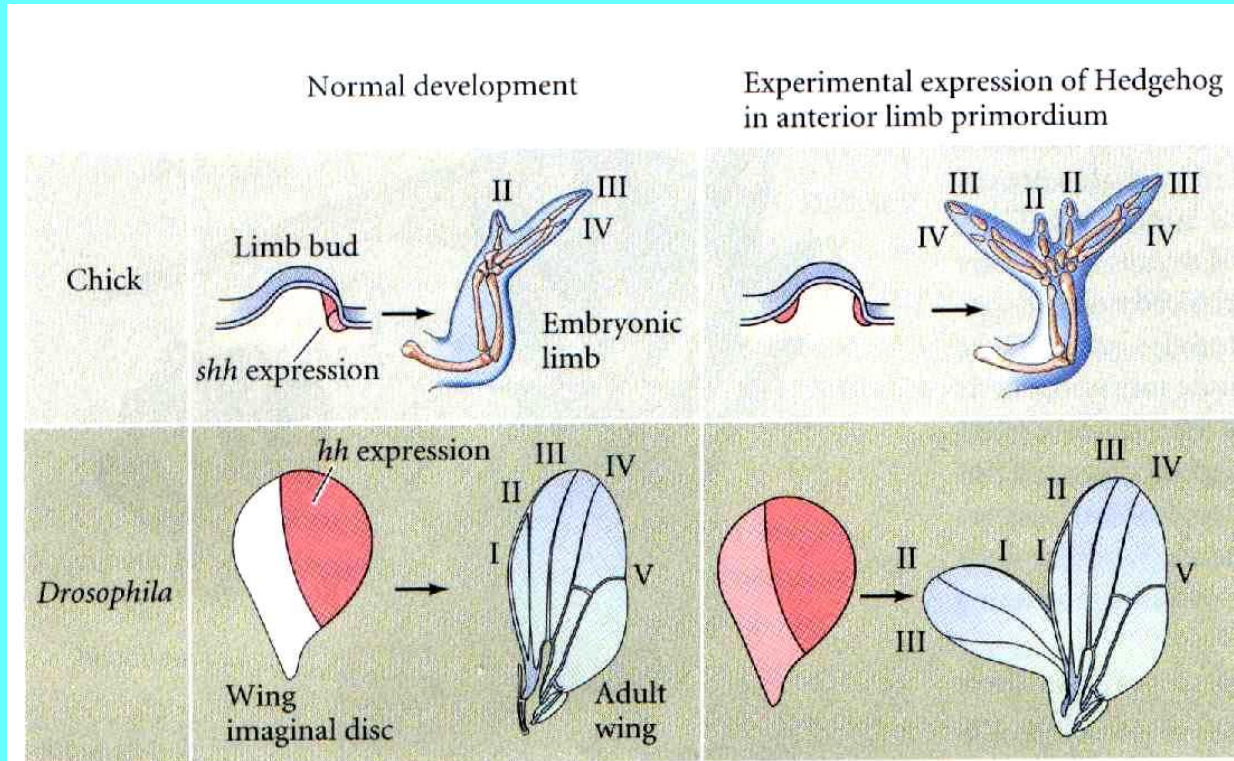


Figure 22.15

Homology of process in the formation of the anterior-posterior axes in *Drosophila* and chick appendages. A chick limb bud expresses Sonic hedgehog in its posterior region. If Sonic hedgehog is also expressed in an anterior region, the limb develops a mirror-image duplication of the anterior-posterior axis. A *Drosophila* wing disc expresses Hedgehog in its posterior compartment. If Hedgehog is expressed in the anterior compartment as well, the wing develops a mirror-image duplication of the anterior-posterior axis. (After Ingham 1994.)

Высокая гомология регуляторов, контролирующих формирование крыла курицы и дрозофилы

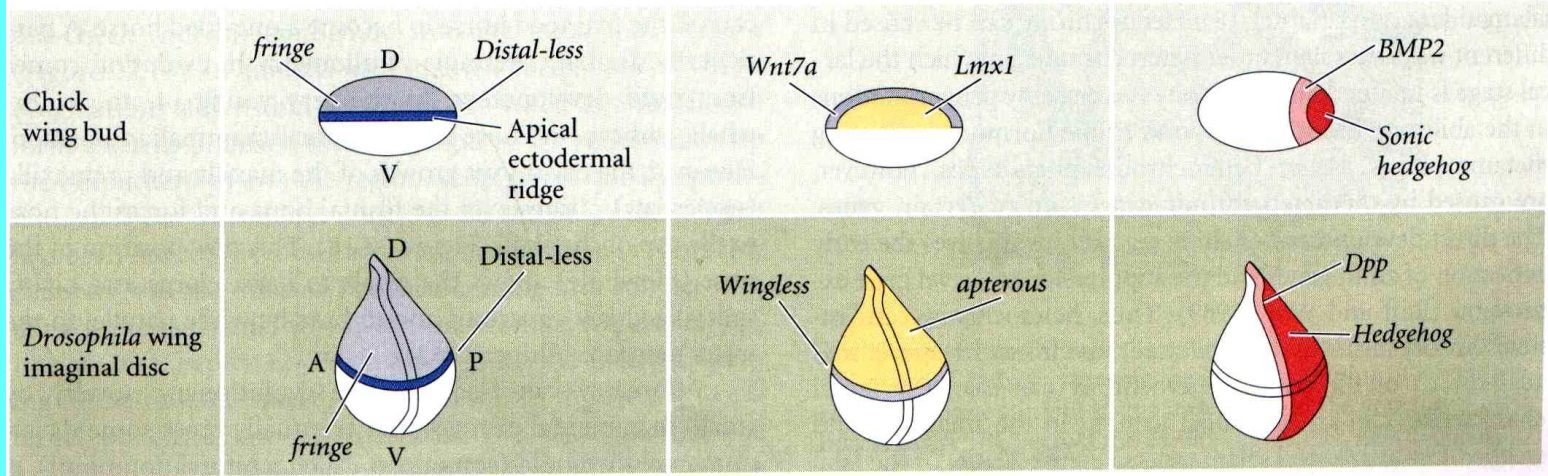
Figure 22.16

Deep homology of the limbs. The same set of proteins is used to establish the polarity of limbs in both deuterostomes (chick) and protostomes (*Drosophila*). The top panels represent chick limb buds with the dorsal region on top and the apical ectodermal ridge facing the viewer. The bottom panels represent the *Drosophila* wing disc with its dorsal region upward and its anterior side to the left. (A) Proximal-distal axes are specified by the Distal-less protein in the most distal region of the limb bud or disk. This protein forms at the junction where the Fringe-containing dorsal cells meet the ventral cells. (B) Dorsal-ventral patterning is specified by the expression of a LIM protein, either Apterous (*Drosophila*) or Lmx1 (chick), in the dorsal portion of the disk or bud. A Wnt protein (Wingless in *Drosophila*, Wnt7A in the chick) induces this expression. (C) Anterior-posterior patterning is accomplished by the expression of Hedgehog in the posterior of the disk or bud. Hedgehog, in turn, activates a BMP that can relay a signal to other cells.

(A) Proximal-distal patterning:
Distal-less in most distal region

(B) Dorsal-ventral patterning:
Lim protein in dorsal region
specified by Wnt protein

(C) Anterior-posterior patterning:
Hedgehog in posterior induces
BMP to signal



Роль гомеозисных генов в спецификации нервной системы вдоль передне-задней оси. Градиент ретиноевой кислоты в передне-заднем направлении модифицирует активность Нох-генов.

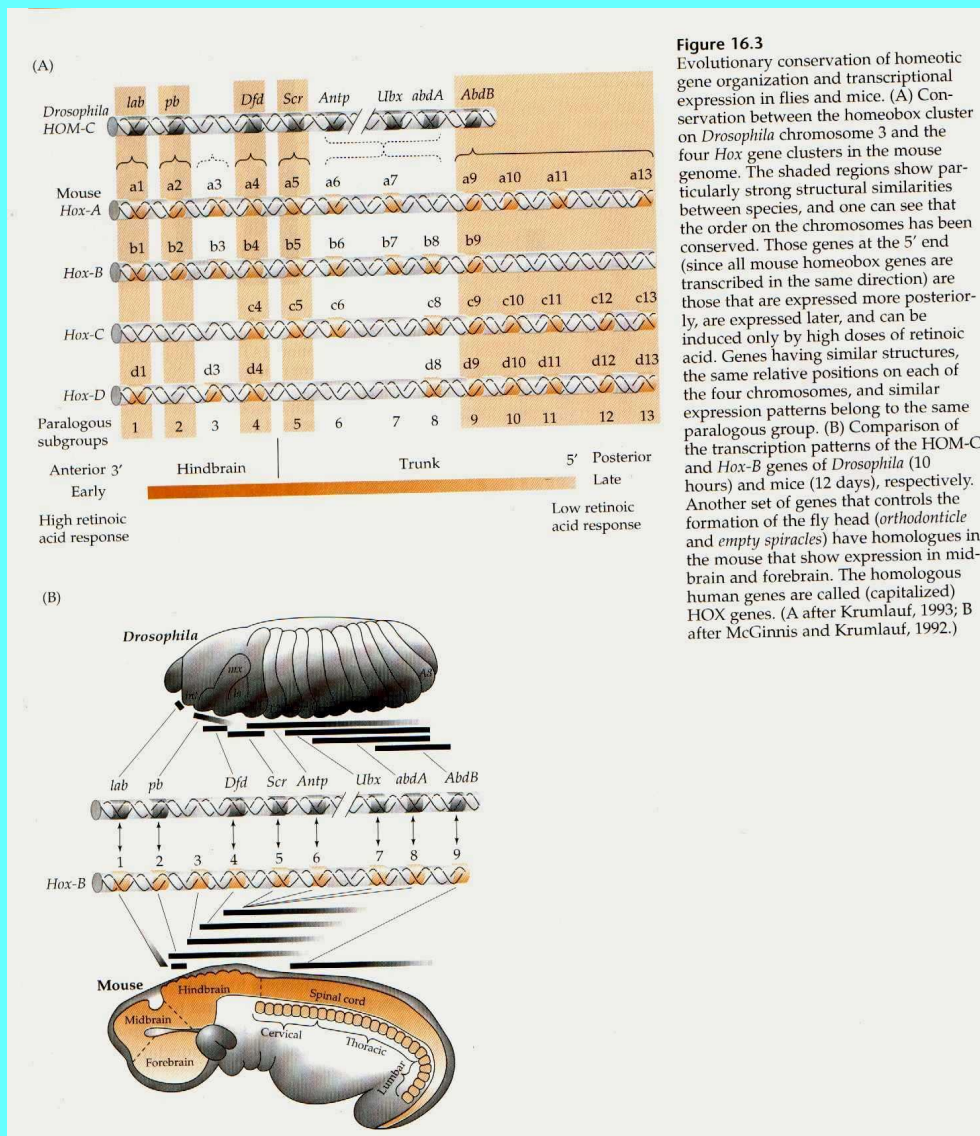
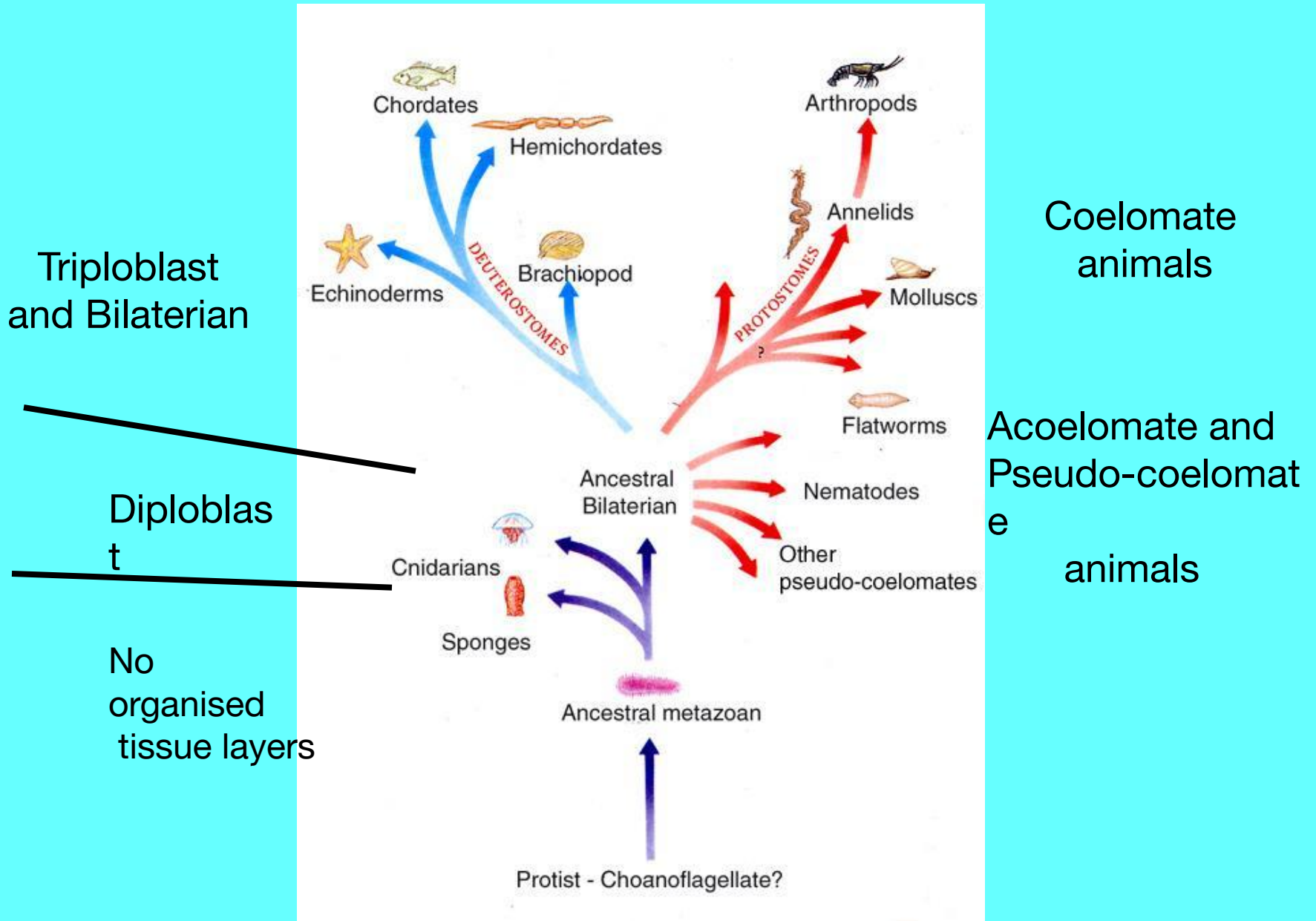
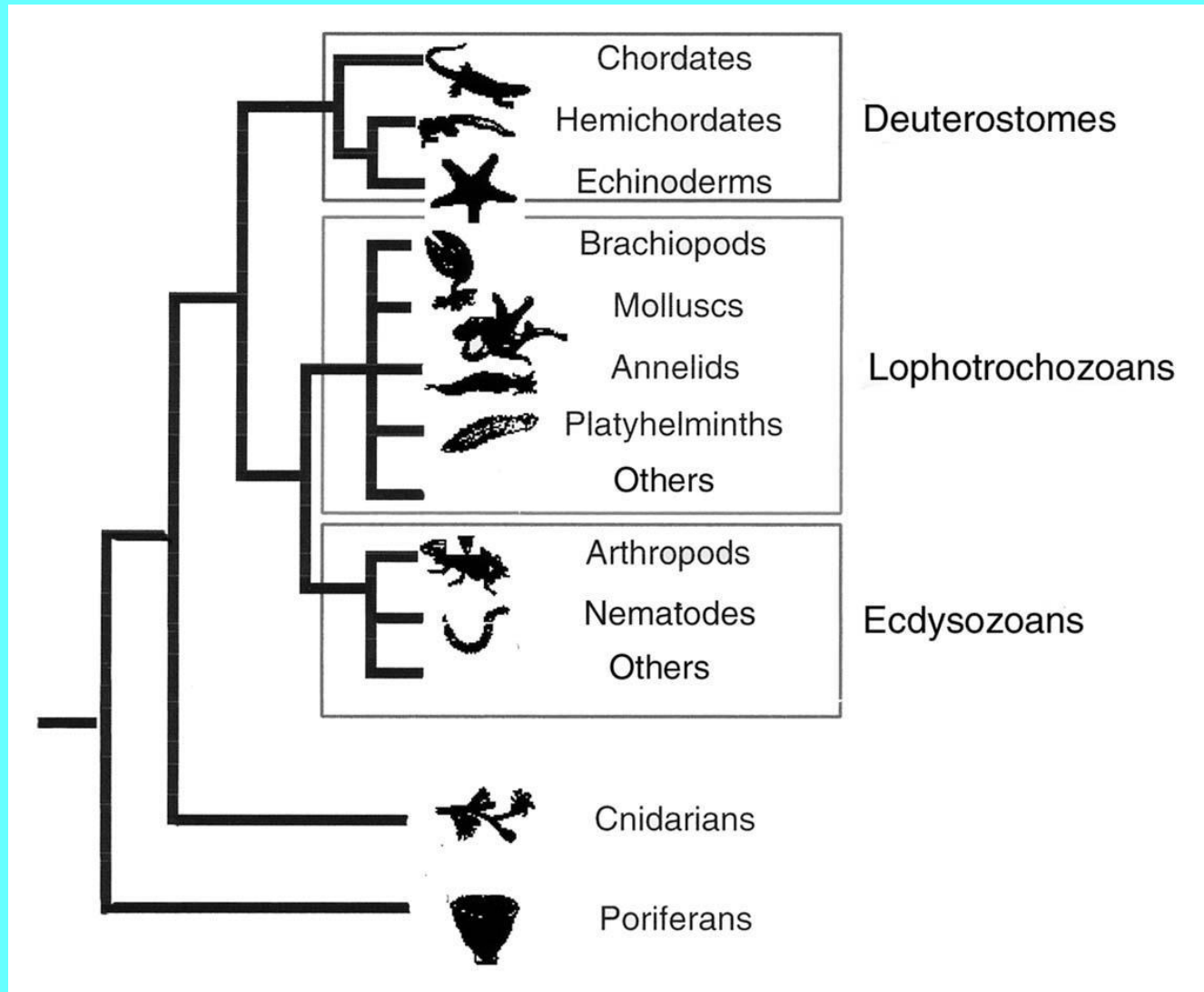


Figure 16.3
Evolutionary conservation of homeotic gene organization and transcriptional expression in flies and mice. (A) Conservation between the homeobox cluster on *Drosophila* chromosome 3 and the four *Hox* gene clusters in the mouse genome. The shaded regions show particularly strong structural similarities between species, and one can see that the order on the chromosomes has been conserved. Those genes at the 5' end (since all mouse homeobox genes are transcribed in the same direction) are those that are expressed more posteriorly, are expressed later, and can be induced only by high doses of retinoic acid. Genes having similar structures, the same relative positions on each of the four chromosomes, and similar expression patterns belong to the same paralogous group. (B) Comparison of the transcription patterns of the HOM-C and *Hox-B* genes of *Drosophila* (10 hours) and mice (12 days), respectively. Another set of genes that controls the formation of the fly head (*orthodenticle* and *empty spiracles*) have homologues in the mouse that show expression in mid-brain and forebrain. The homologous human genes are called (capitalized) HOX genes. (A after Krumlauf, 1993; B after McGinnis and Krumlauf, 1992.)

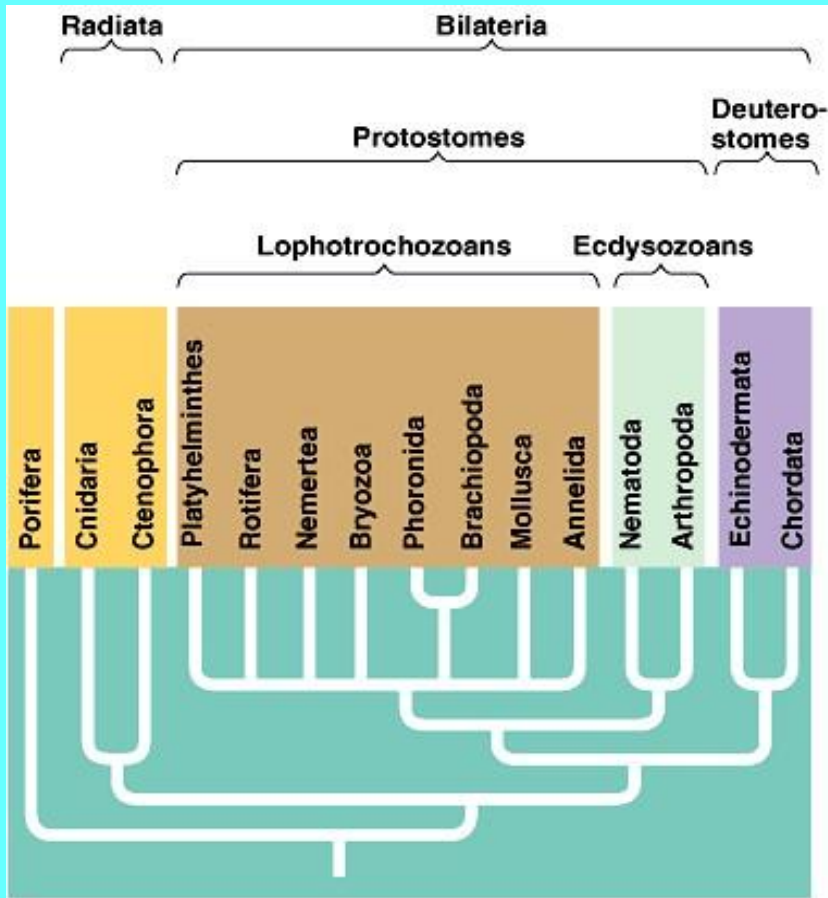
Классическое представление филогении животных



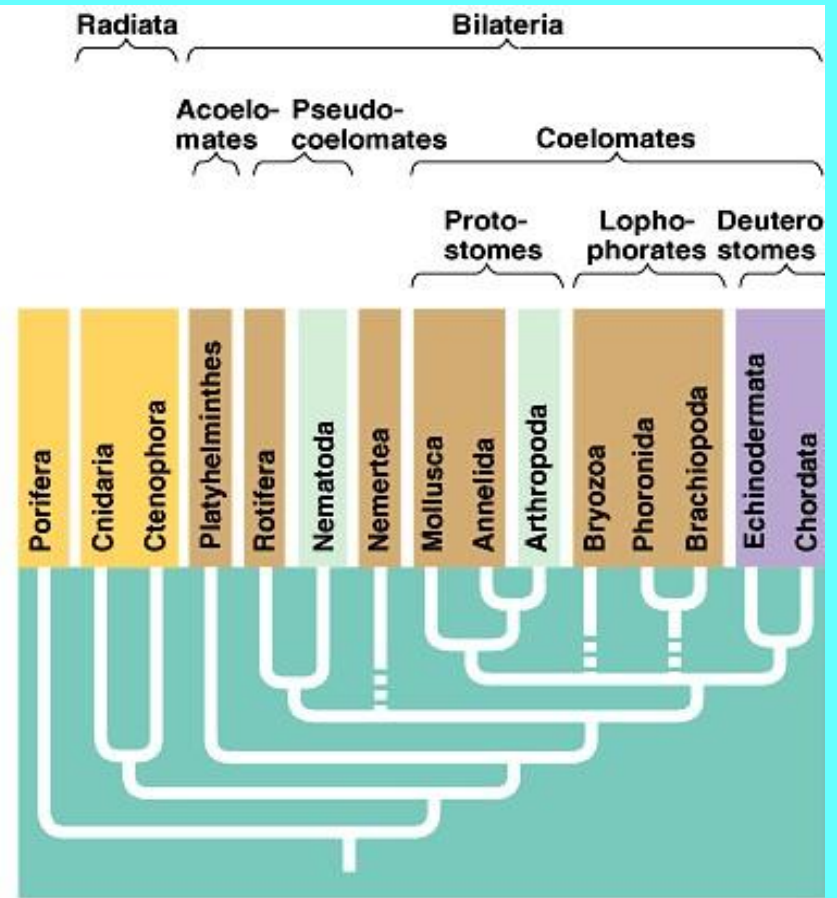
Филогения на основании анализа генетической последовательности 18S рибосомной РНК



Эволюционные древа животных, построенные на основании молекулярно-генетических (слева) и морфологических (справа) критериев

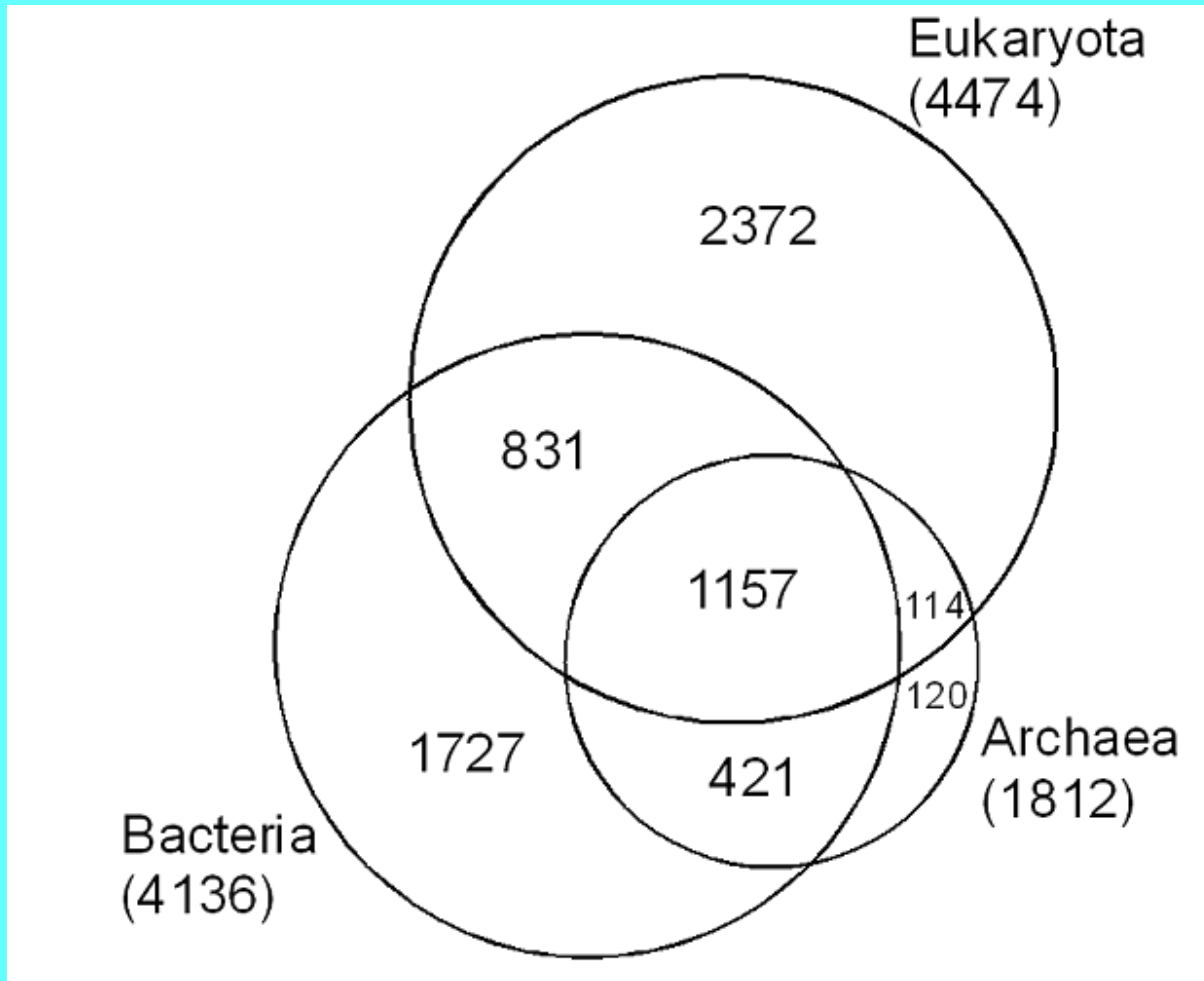


(a) Tree based on molecular comparisons



(b) Tree based on body-plan grades

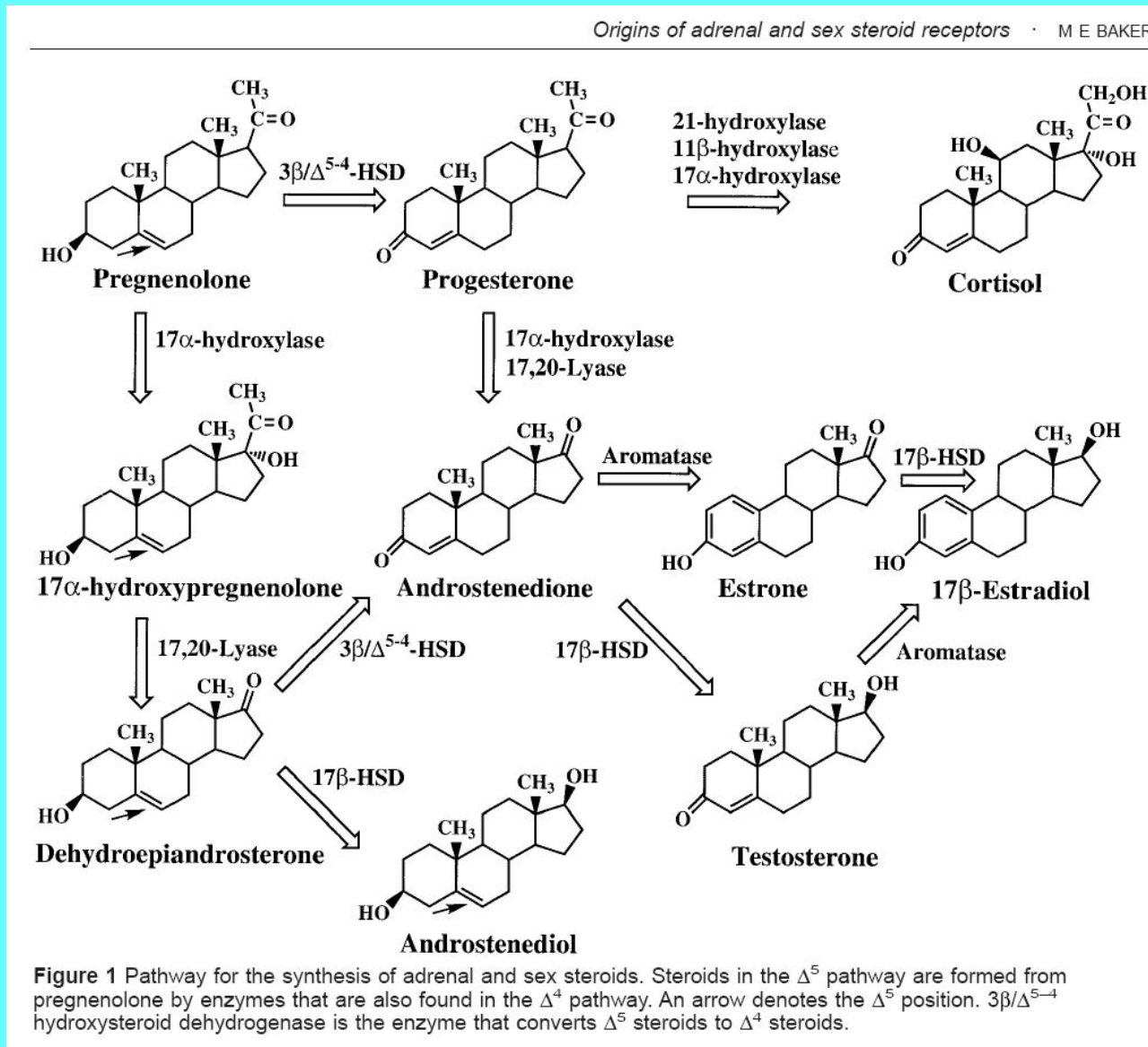
Генетическая перекрываемость между различными царствами животных



Предосторожности от расширенного толкования термина «гомологичные гены»

- Существованием гомологичных генов не всегда можно объяснить преемственность функций, которые контролируются этими генами у различных животных

Биосинтез кортикальных и половых стероидов



Эволюционное родство хордовых животных

3552 Endocrinology, August 2007, 148(8):3551-3553

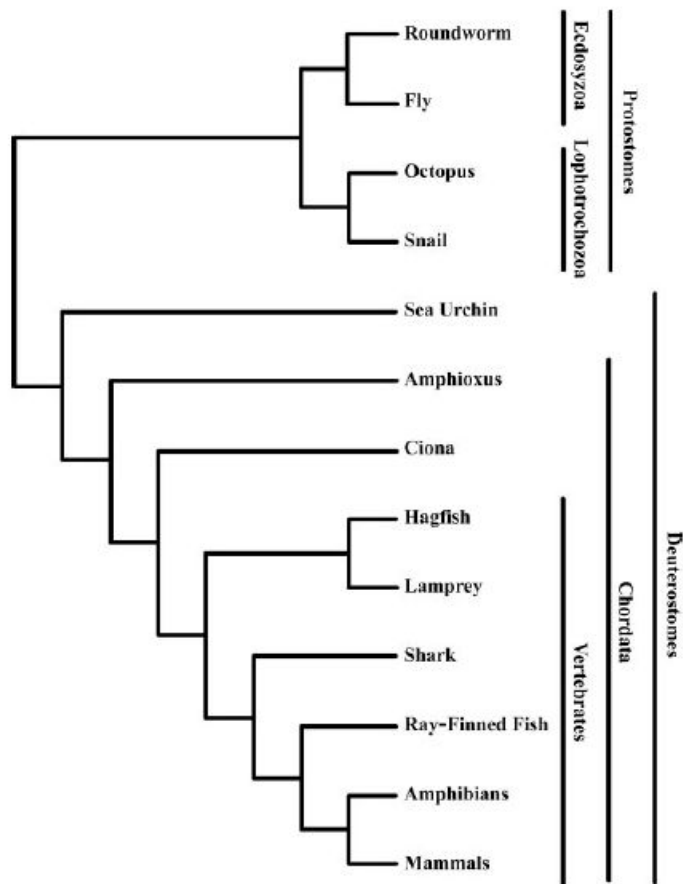


FIG. 1. Amphioxus in an evolutionary context. Amphioxus and *Ciona* are close relatives to vertebrates. Hagfish and lamprey contain steroid receptors; and *Ciona* and sea urchin do not contain steroid receptors.

- Стероидные гормоны, родственные кортикальным и половым гормонам позвоночных найдены у некоторых беспозвоночных, но не являются у них облигатными формами: они могут обнаружены у некоторых ракообразных и моллюсков. Возможно, синтезируются у ланцетника!
- Гомологи их ядерных рецепторов обнаружены у моллюска *Aplysia californica*, отсутствуют у асцидии и морского ежа и обнаружены у миксины и миноги. Есть ли они у ланцетника – вопрос!

- Эволюционное исследование стероидных рецепторов хордовых показало, что эстрогеновые рецепторы наиболее древние по сравнению со всеми другими (ближе всего к ретиноидным рецепторам) и наименее специфичные в отношении лигандов

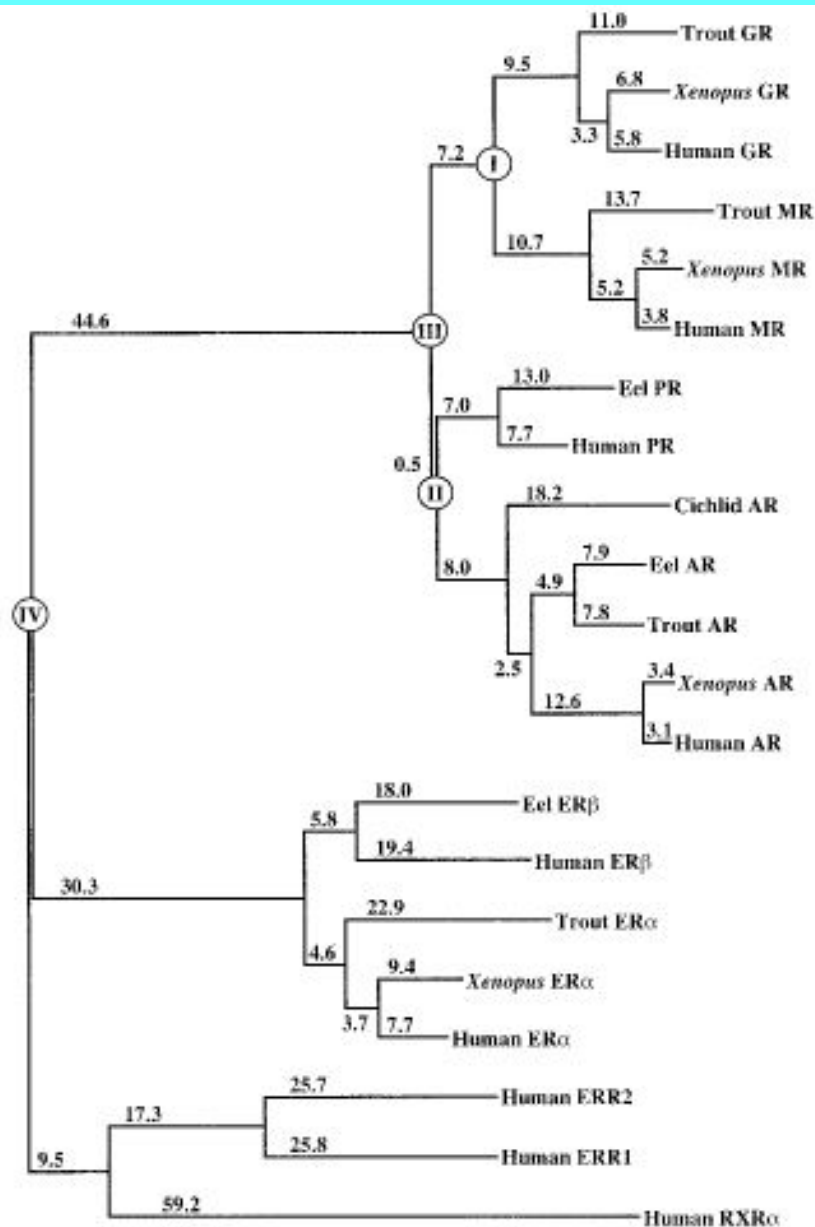


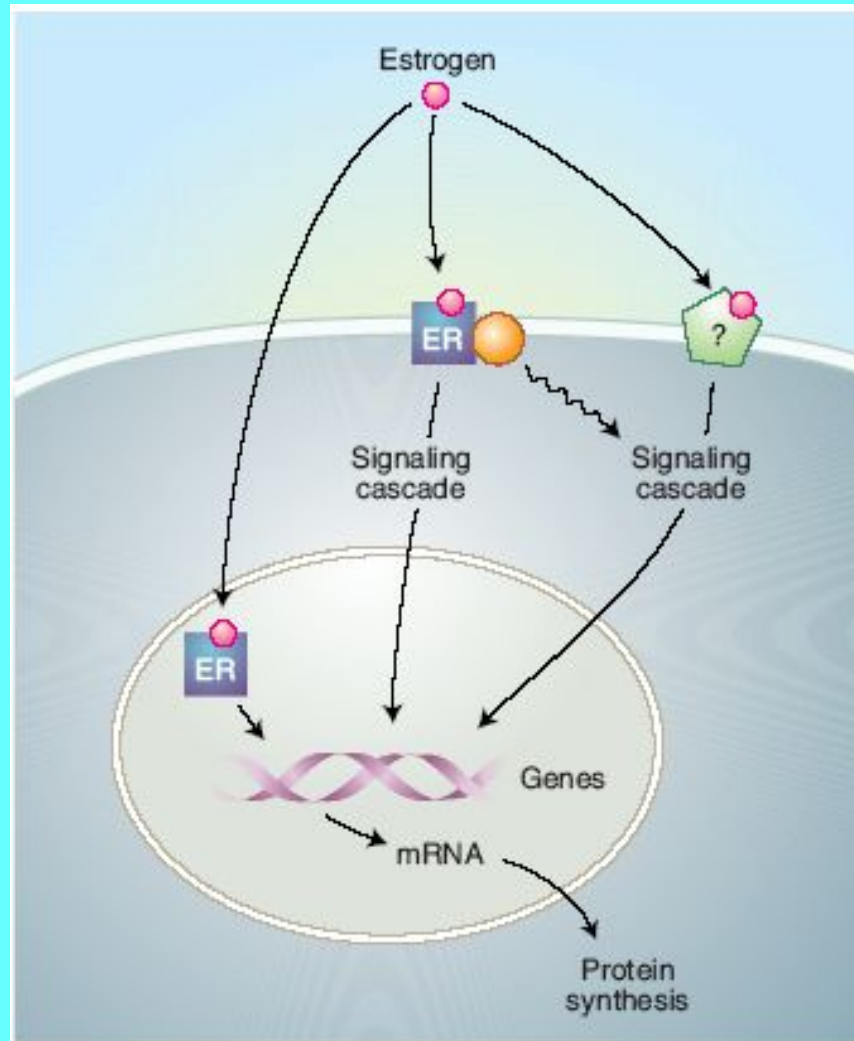
FIGURE 1. Phylogenetic analysis of adrenal and sex steroid receptors, ERRs and RXR. The Feng &

(no: Baker, 2003,

Самым удивительным выводом из анализа представленной филогении оказалось то, что эстрогеновый рецептор следует отнести к наиболее древним из всех анализируемых рецепторов стероидов, близким к ядерным рецепторам линейных изопреноидов, например ретиноидному рецептору RXR, хотя синтез эстрогена в цепочке биохимических превращений стероидных гормонов позвоночных стоит на последнем месте. Для объяснения такого результата приводятся данные о том, что из всех стероидных рецепторов он наименее специфичный (более примитивный) и может взаимодействовать с целым спектром лигандов (Baker, 2001)

По-видимому, эволюция стероидных рецепторов осуществлялась вслед за сложившейся цепочкой биохимических реакций последовательного синтеза стероидов и как бы наоборот, от конечного звена цепочки – к начальному. Эволюционное закрепление биохимической цепочки синтеза стероидов могло стать движущей силой в появлении генов новых рецепторов, последовательно соответствующих (вверх по цепочке) стероидным предшественникам эстрадиола.

Две модели действия эстрогена: классическая и «быстрого ответа»



"Classical" and "rapid response" models of estrogen action. In the classical pathway of estrogen action, estrogen binds to the estrogen receptor (ER), a ligand-activated transcription factor in the nucleus that regulates gene transcription by binding to DNA regulatory sequences. Rapid effects of estrogen also may occur through at least two possible mechanisms: The ER located at the plasma membrane may act coordinately with other membrane proteins, leading to initiation of signaling cascades. Alternatively, non-ER membrane-associated proteins (green) that bind to estrogen, such as GPR30, may also trigger a rapid intracellular response (2, 6). Both mechanisms lead to alterations in gene transcription.

Предосторожности от расширенного толкования термина «гомологичные гены»

- Существованием гомологичных генов не всегда можно объяснить преемственность функций, которые контролируются этими генами у различных животных

Функция гена означает биологическое свойство (функцию) белка, которого ген кодирует

- Функция белка – понятие отражающее эволюционный аспект его свойств и, следовательно, имеет меняющееся со временем значение.
- Нельзя также не учитывать и субъективизм понятия функции гена, зависящий от исследователя
- Далее примеры:

- У гена эстрогенового рецептора млекопитающих есть родственники, которые можно рассматривать как паралоги, хотя они имеют всего лишь 35% идентичности и 60% положительных совпадений по нуклеотидным последовательностям (цит. по Baker, 2008). В отличие от генов эстрогенового рецептора ER (estrogen receptor)- ERa и ERb, их гены называются ERR (estrogen-receptor-related)- ERRa и ERRg соответственно; кодируемые ими белки не способны связываться со стероидами и по сути являются орфановыми ядерными рецепторами. Функции их не известны, по-видимому, они играют роль в остеогенезе. Благодаря секвенированию геномов многих позвоночных и беспозвоночных животных удалось проследить родственные связи между генами ER и ERR позвоночных и беспозвоночных животных. Гены, аналогичные генам ERR позвоночных идентифицируются в геномах, практически, всех крупных таксонов беспозвоночных и найдены даже у весьма примитивного животного организма *Trichoplax*
- Можно утверждать, что эволюционно гены ER/ERR имели общего предкового предшественника, который появился у эволюционно древних беспозвоночных (по меньшей мере, у *Bilateria*). Кодируемые этими генами белки не выполняли функции связывания стероидов, а выполняли какие-то другие функции.