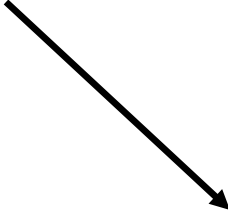
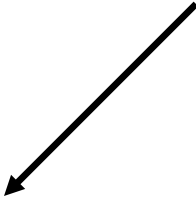


Bevezetés a fejlődési programok evolúciós változásaiba (EvoDevo)



Varga Máté
Genetikai Tanszék

Miről szól a fejlődésbiológia és az EvoDevo?



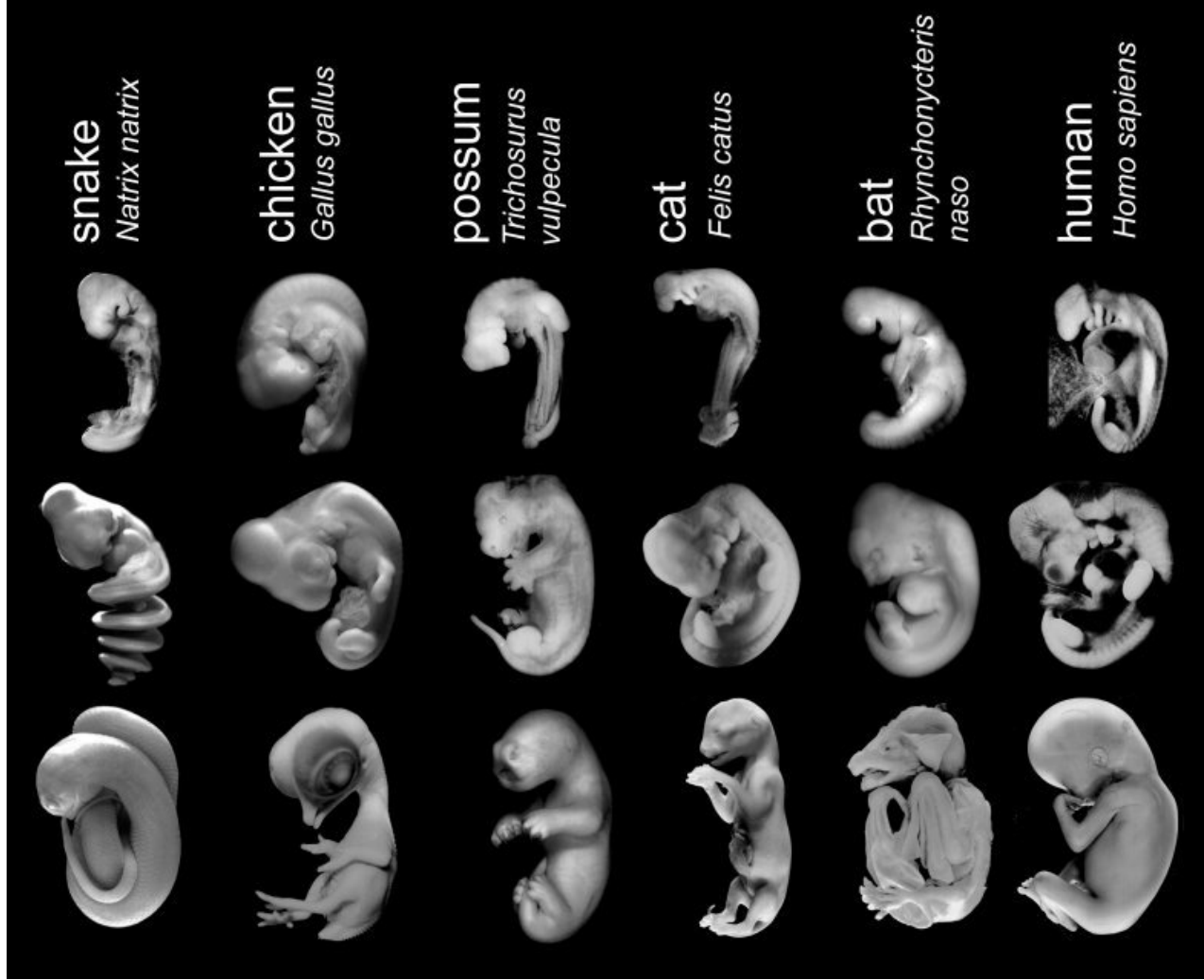
Karl Ernst von Baer embriológiai törvénye



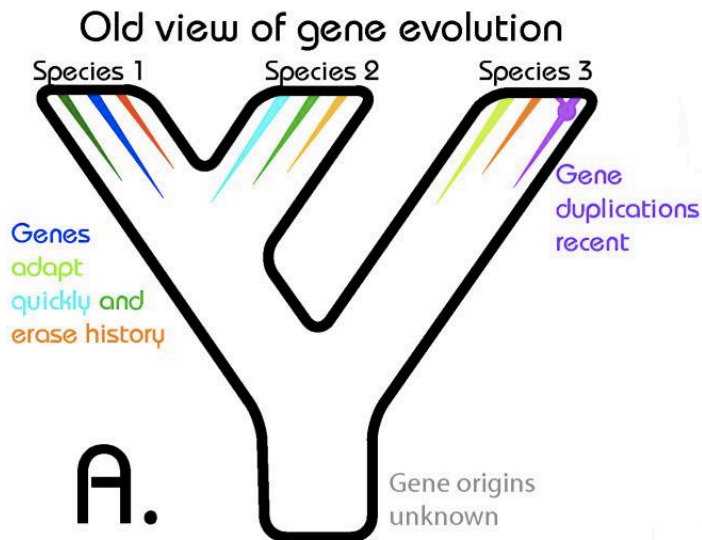
“Az állatok nagyobb csoportjainak általános jellegei hamarabb jelennek meg az embrióban, mint a speciális jellegek.”

Karl Ernst von Baer (1792 - 1876)

Von Baer törvényének szemléltetése



A genetikai homológia változó paradigmája

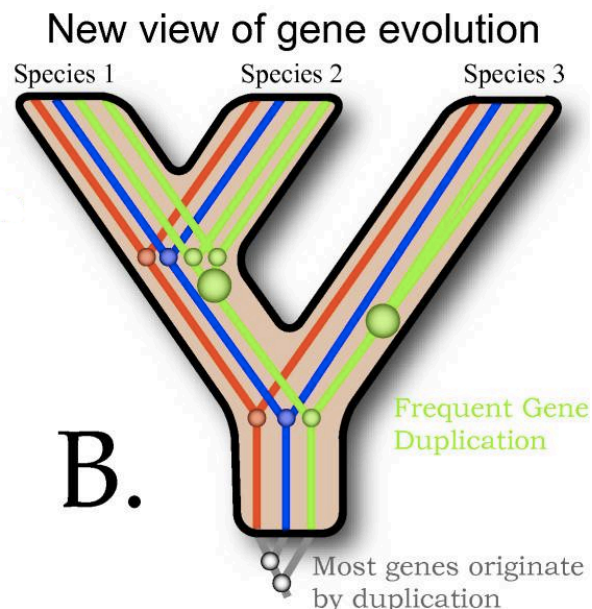


-a Modern Szintézis klasszikus nézete szerint a gének a fajok adaptív jellegei, amelyek gyorsan változnak.

"Much that has been learned about gene physiology makes it evident that the search for homologous genes is quite futile except in very close relatives". – Ernst Mayr

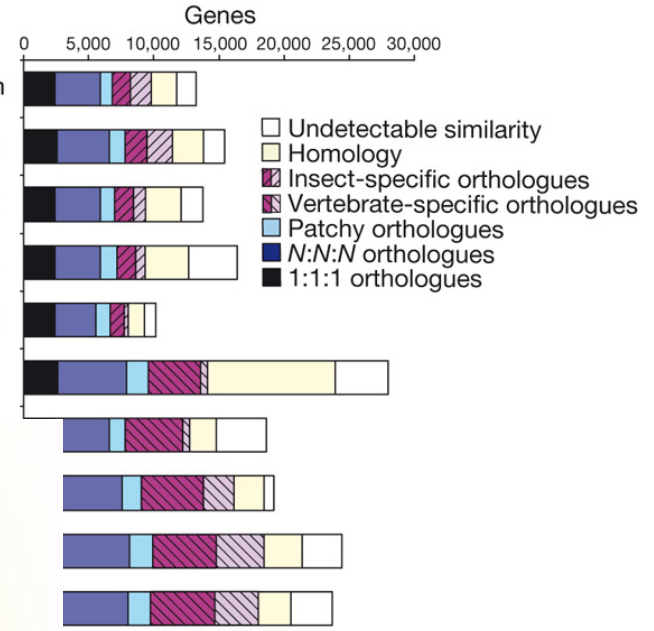
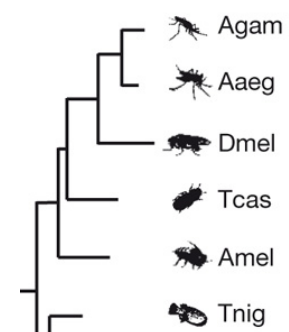
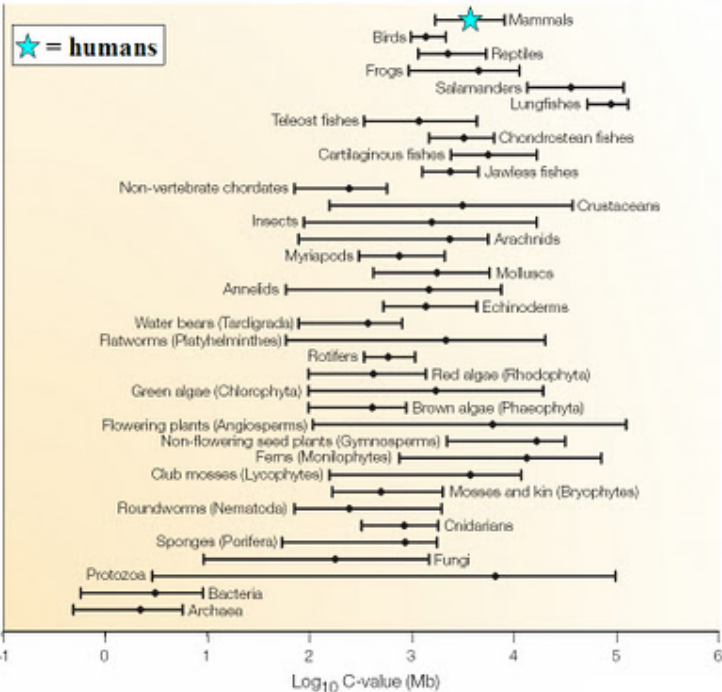
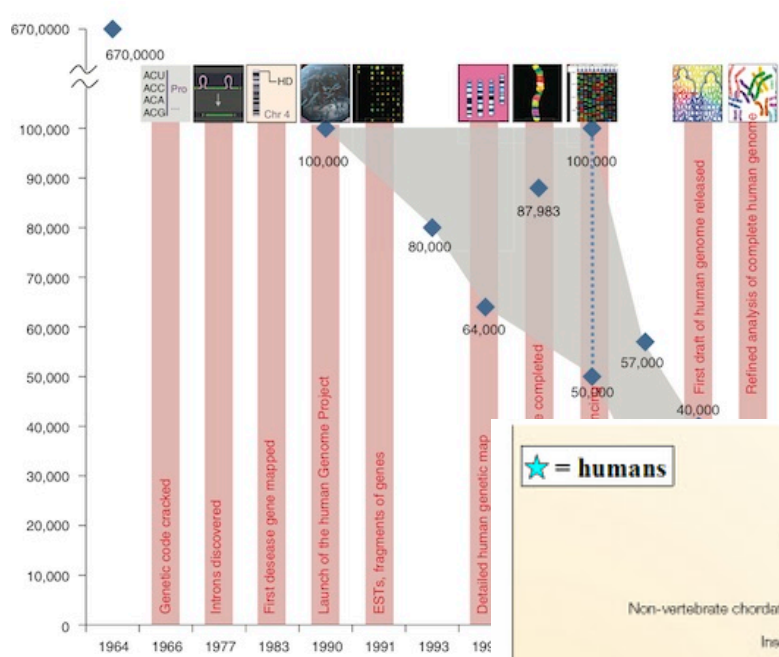
-a hatvanas évektől aztán fokozatosan kiderült, hogy ez nem így van, számos gén közös egészen távoli fajok közt is (hemoglobin, cyt c).

-nyolcvanas-kilencvenes években arra is fény derült, hogy a legkülönbözőbb állatok homológ szerveinek fejlődéséért is homológ gének felelnek! (*eya, Hox, tinman/nkx2.5*)



(Rose and Oakley (2007) *Biol Direct*)

A szervezeti összetettség genetikai alapja nem a gének számában rejlik



Az igazán fontos evolúciós változások a szabályozó régiókban keresendők

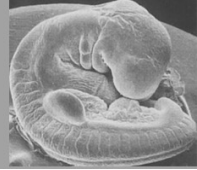


Table 1. Differences in amino acid sequences of human and chimpanzee polypeptides. Lysozyme, carbonic anhydrase, albumin, and transferrin have been compared immunologically by the microcomplement fixation technique. Amino acid sequences have been determined for the other proteins. Numbers in parentheses indicate references for each protein.

Protein	Amino acid differences	Amino acid sites
Fibrinopeptides A and B (3)	0	30
Cytochrome c (4)	0	104
Lysozyme (13)	~0	130
Hemoglobin α (4)	0	141
Hemoglobin β (4)	0	146
Hemoglobin $^A\gamma$ (5, 6)	0	146
Hemoglobin $^G\gamma$ (5, 6)	0	146
Hemoglobin δ (5, 8)	1	146
Myoglobin (7)	1	153
Carbonic anhydrase (4, 12)	~3	264
Serum albumin (10)	~6	580
Transferrin (11)	~8	647
Total	~19	2633

“A relatively small number of genetic changes in systems controlling the expression of genes may account for the major organismal differences between humans and chimpanzees.”

(King and Wilson (1975) *Science*)



Toolkit gének: távoli rokon fajok homológ szerveinek fejlődéséért felelős homológ gének

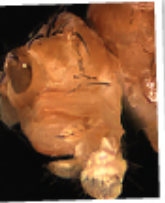
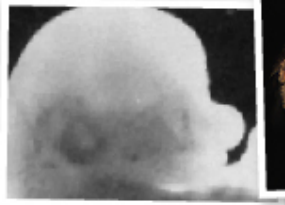
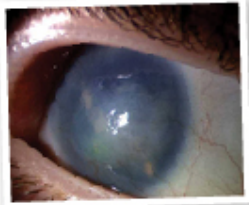
Human

Mouse

Fruit fly



Functional Pax6 gene



Non-functional Pax6 gene

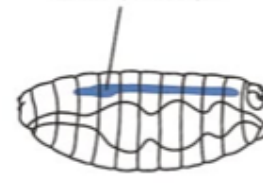
(One non-functional copy)

(Two non-functional copies)

Nkx2.5 expression in the fetal heart



Tinman expression in the fly embryo



mutation

abnormal heart morphogenesis

mutation

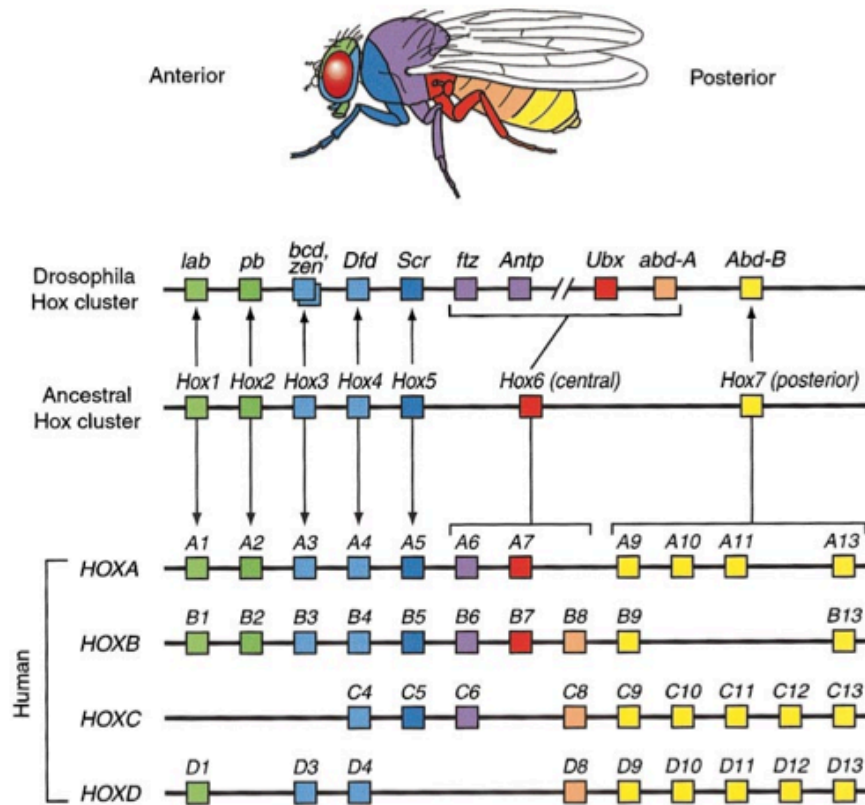
loss of dorsal vessel and visceral mesoderm

NK-type homeodomain

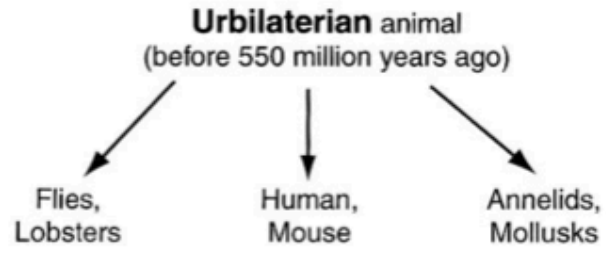
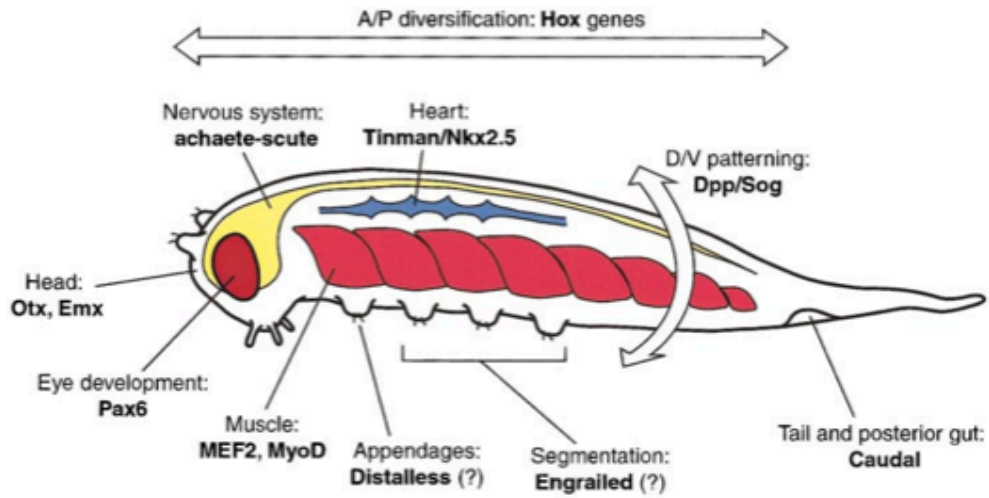


Nkx2.5/Tinman proteins: ancestral determinants of heart and lateral mesoderm?

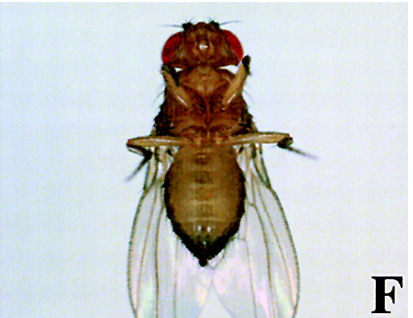
A Hox-gének az állatok AP tengelyének általános szabályozói



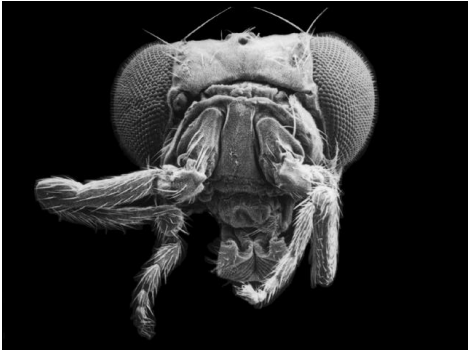
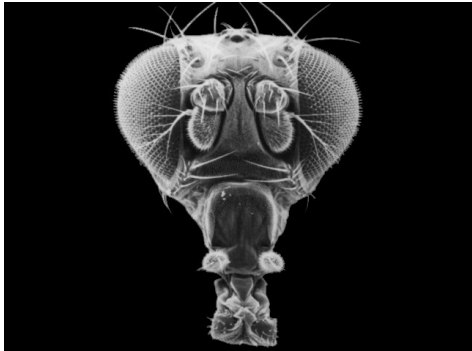
Urbilateria: a kétoldali szimmetriájú állatok közös őse



Homeotikus mutánsok ecetmuslicában

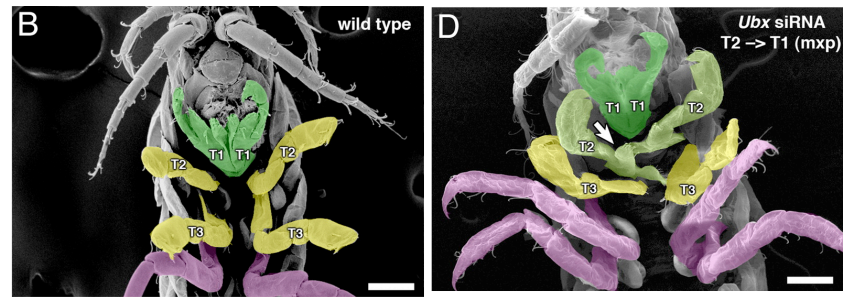
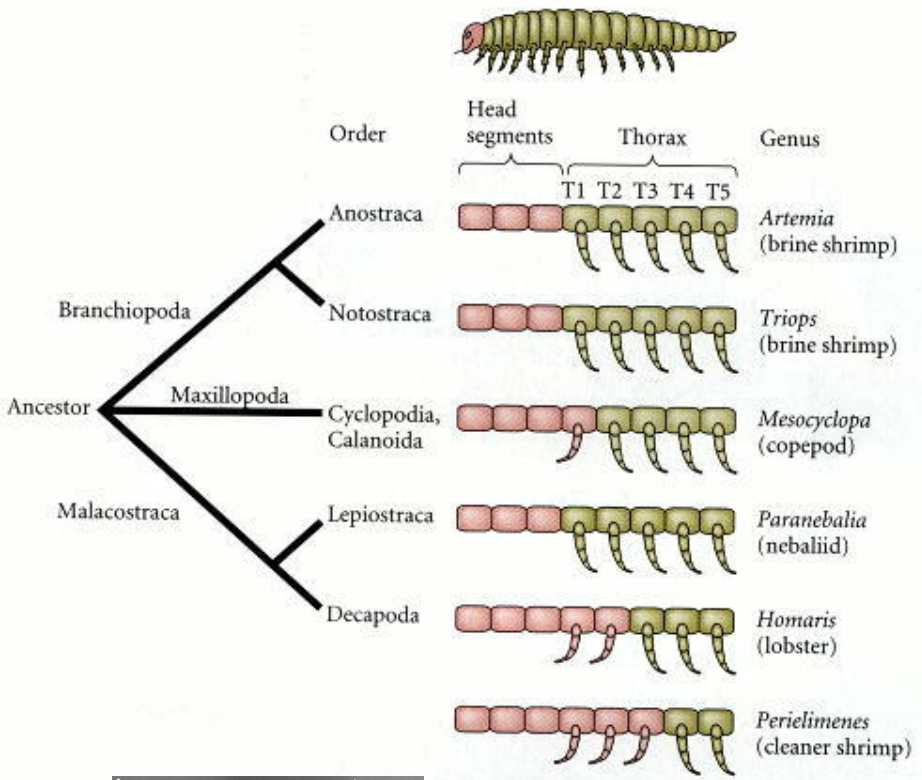


(Duncan and Montgomery (2002a) *Genetics*)

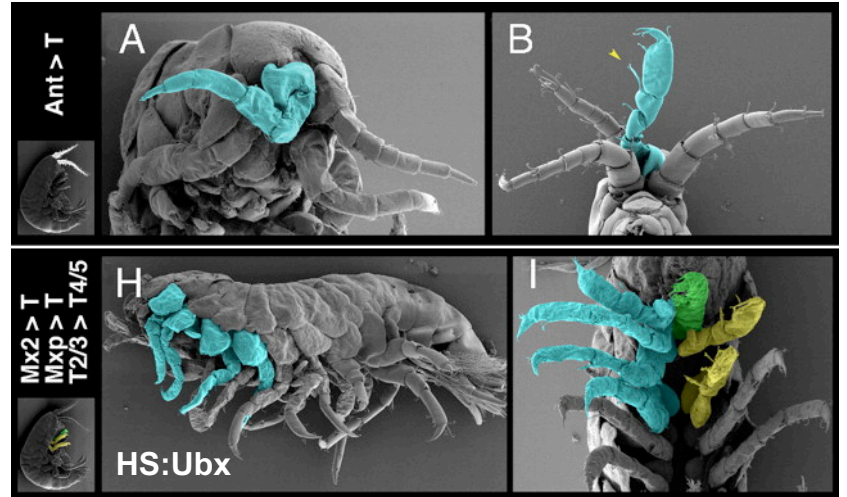




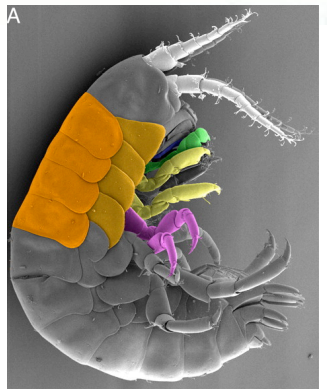
Hox gének és ízeltlábú evolúció: szájszervek



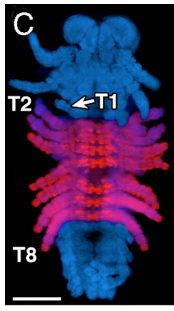
(Liubicich et al. (2009) *PNAS*)



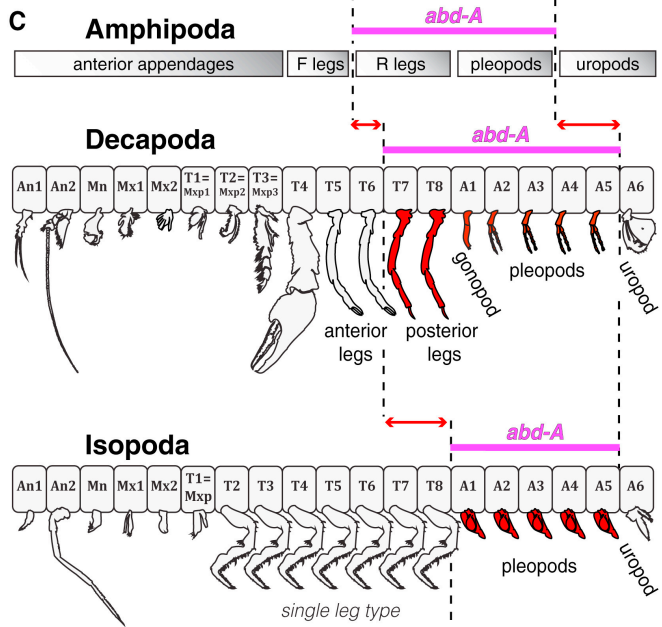
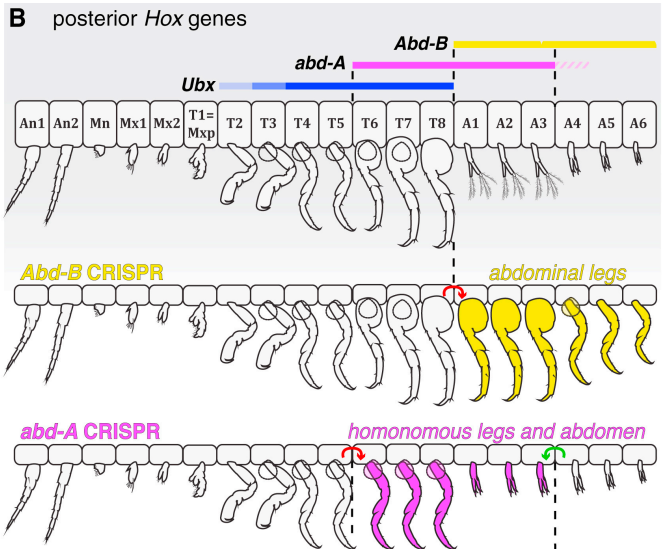
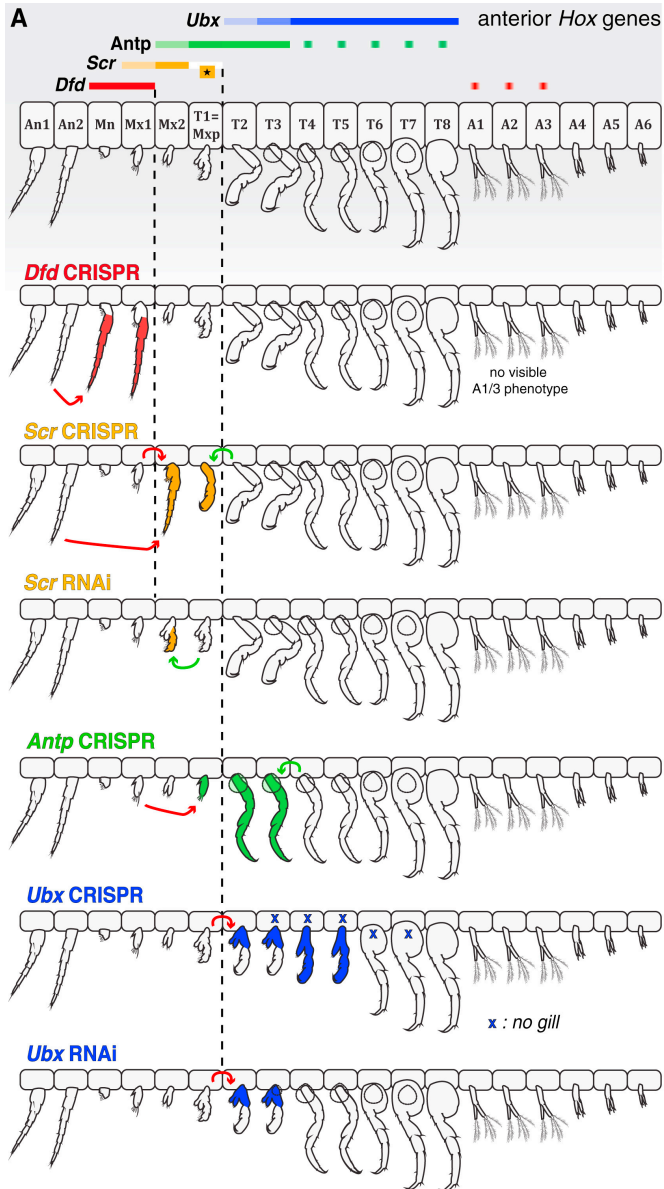
(Pavlopoulos et al. (2009) *PNAS*)



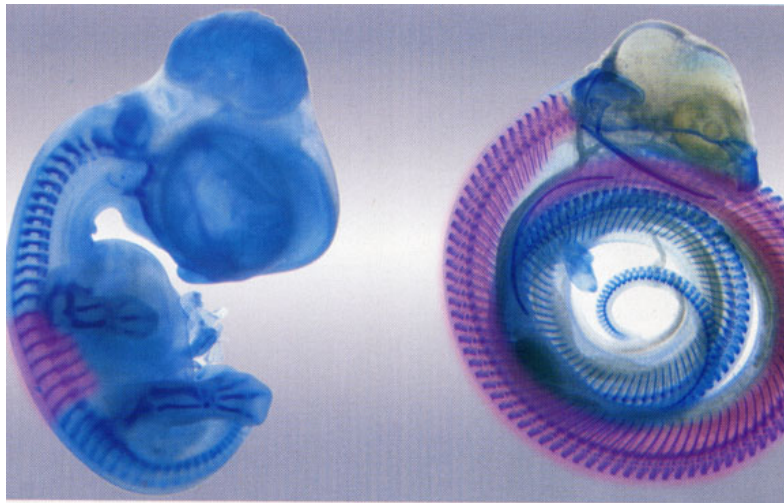
Parhyale hawaiiensis



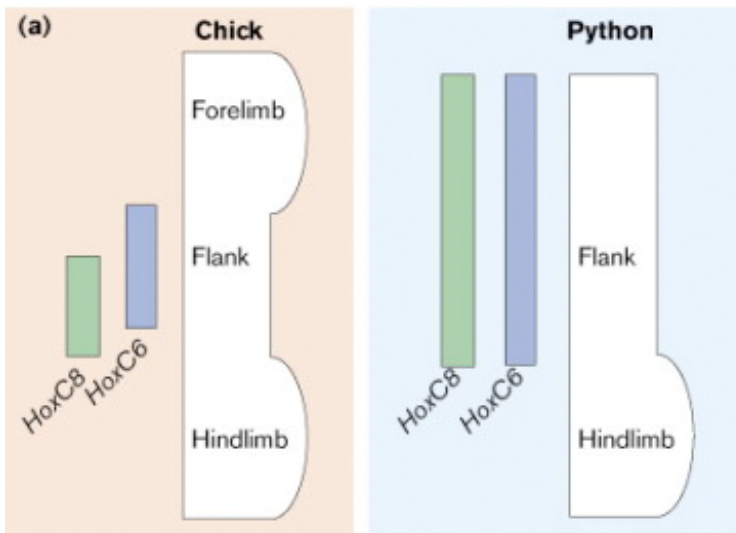
Hox gének és ízeltlábú evolúció: uropodiumok



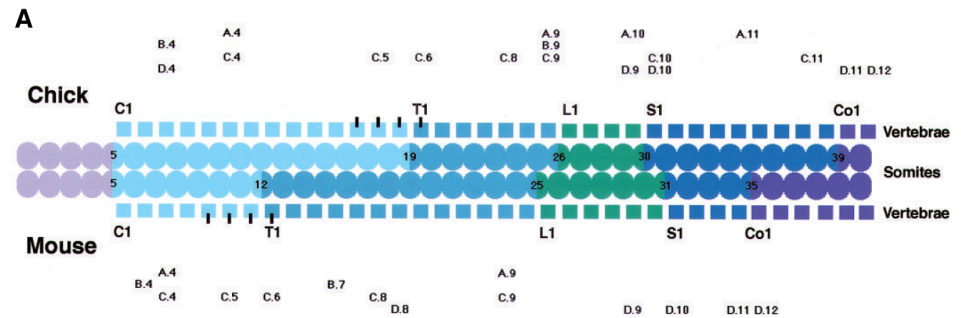
Hox gének és gerinces evolúció



hoxc6 expressziós mintázat



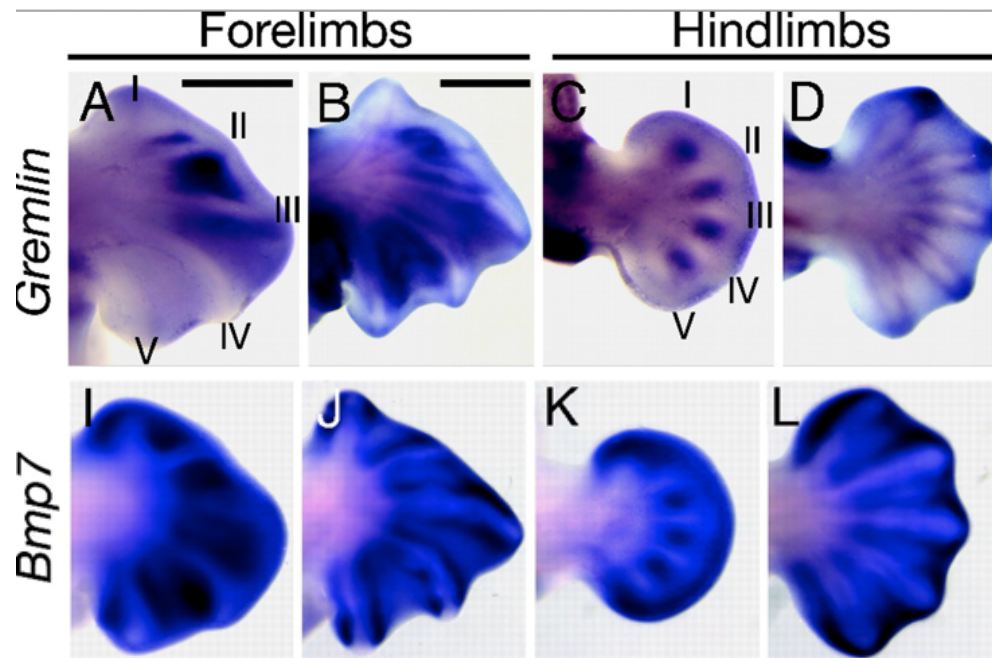
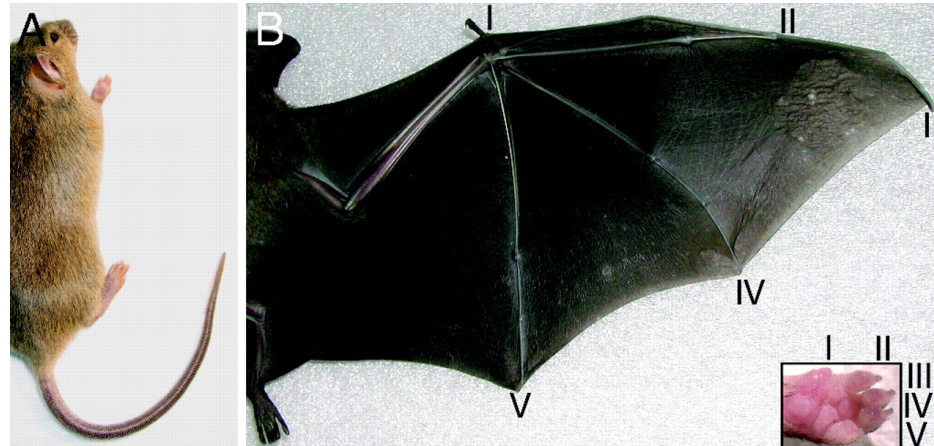
(Cohn és Tickle (1999) *Nature* alapján)



(Burke et al. (1995) *Development*)

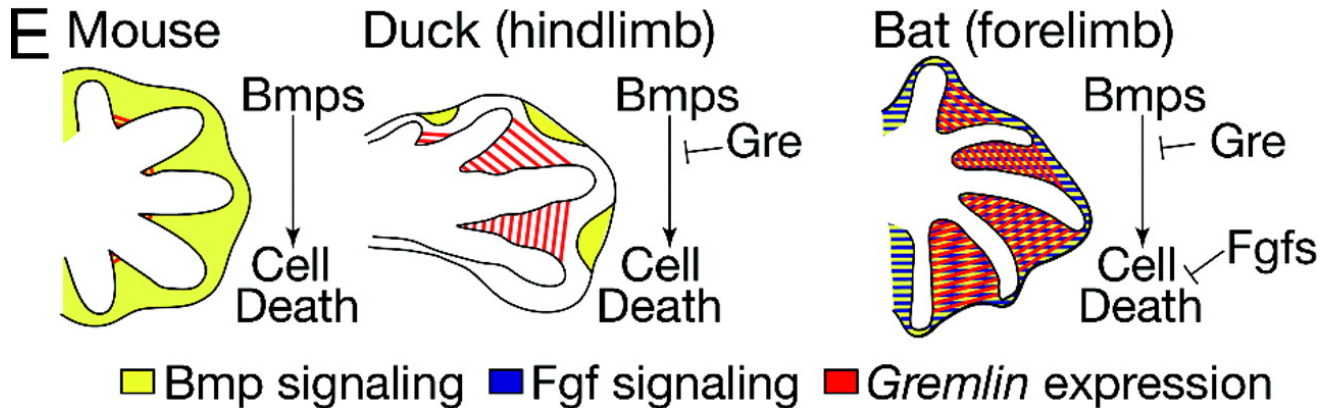
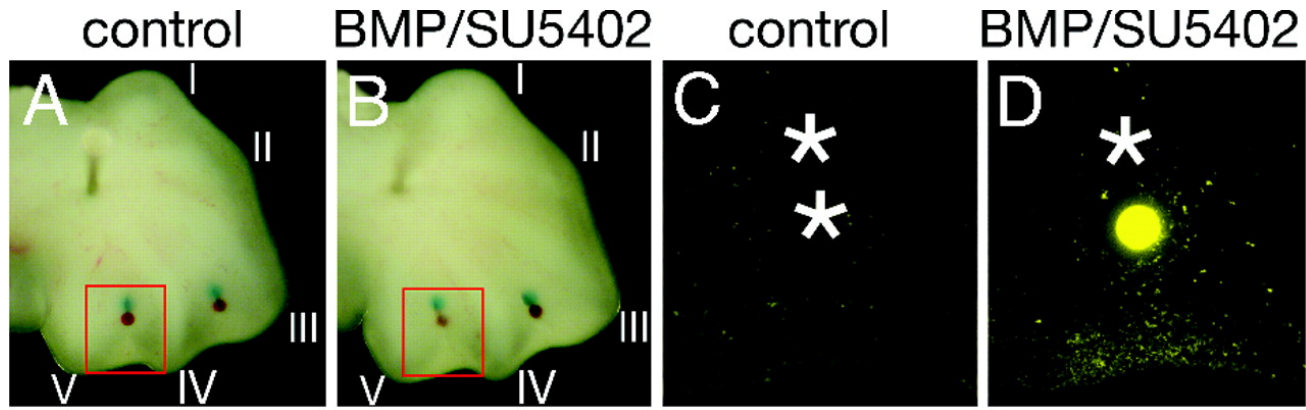


A BMP jelátviteli útvonal szerepe a denevérszárny kialakulásában





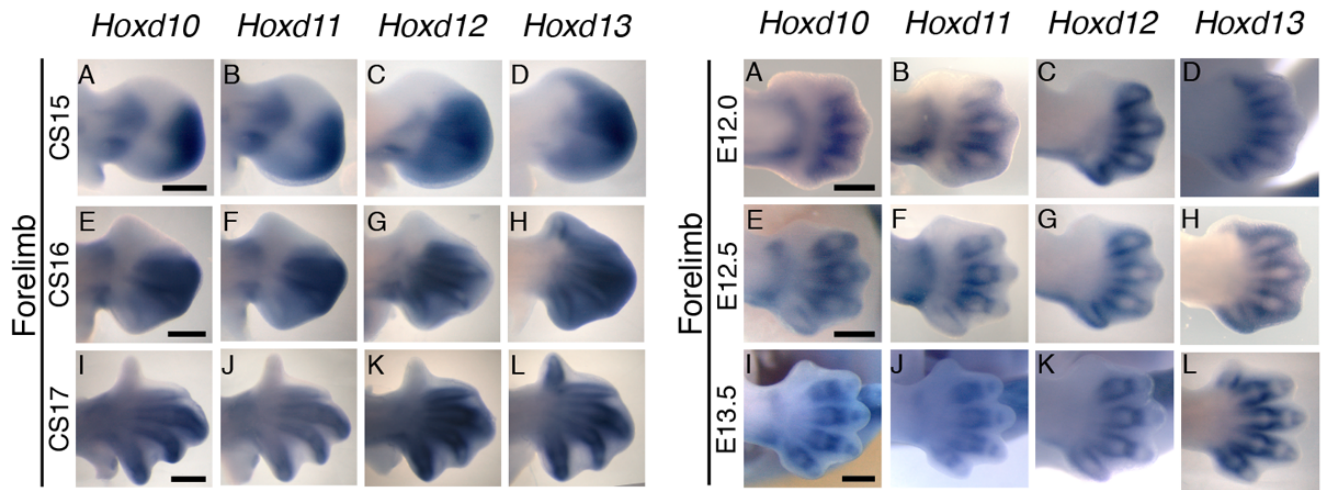
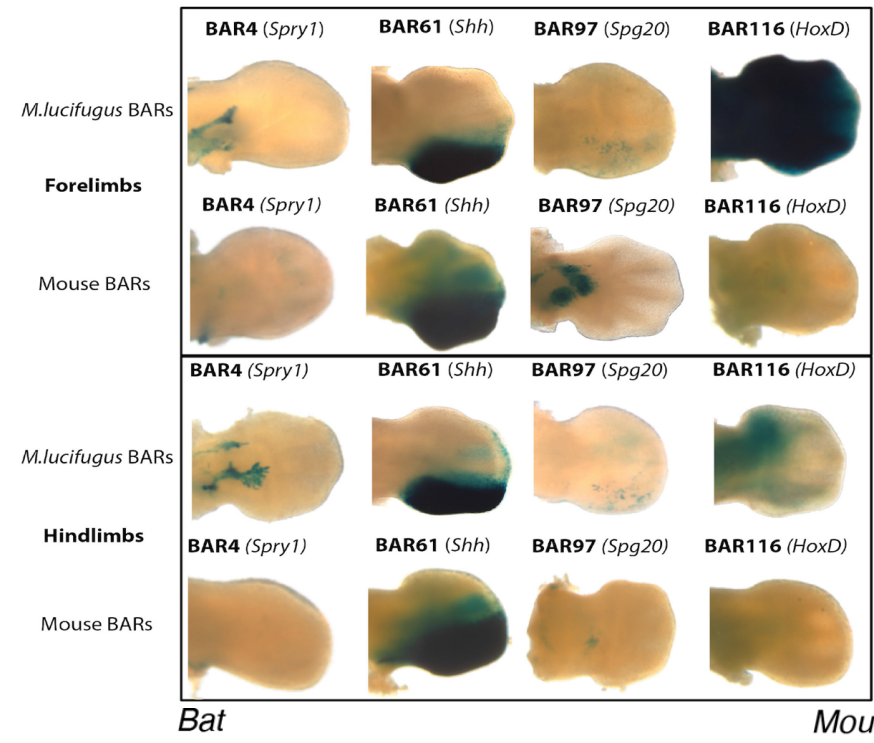
A BMP jelátviteli útvonal szerepe a denevérszárny kialakulásában



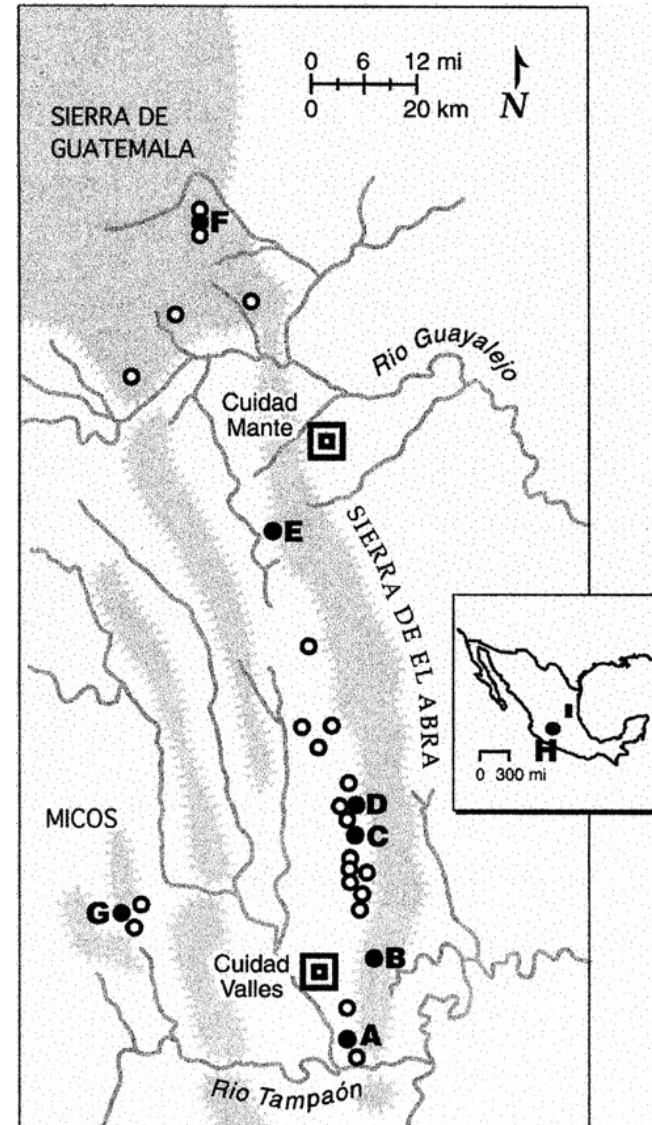
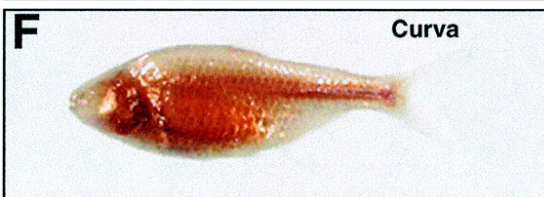
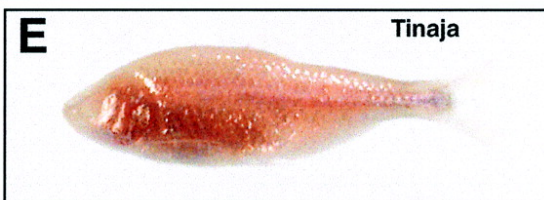
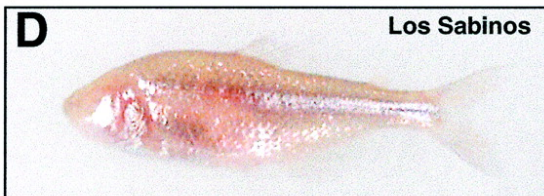
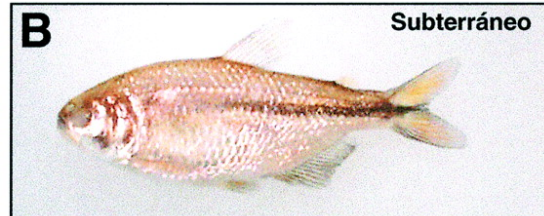
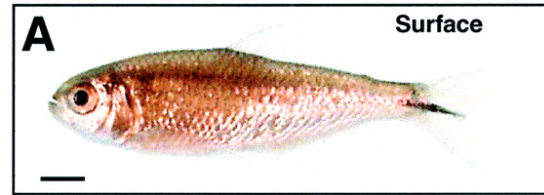
A HoxD expresszió szerepe a denevérvégtag evolúciójában



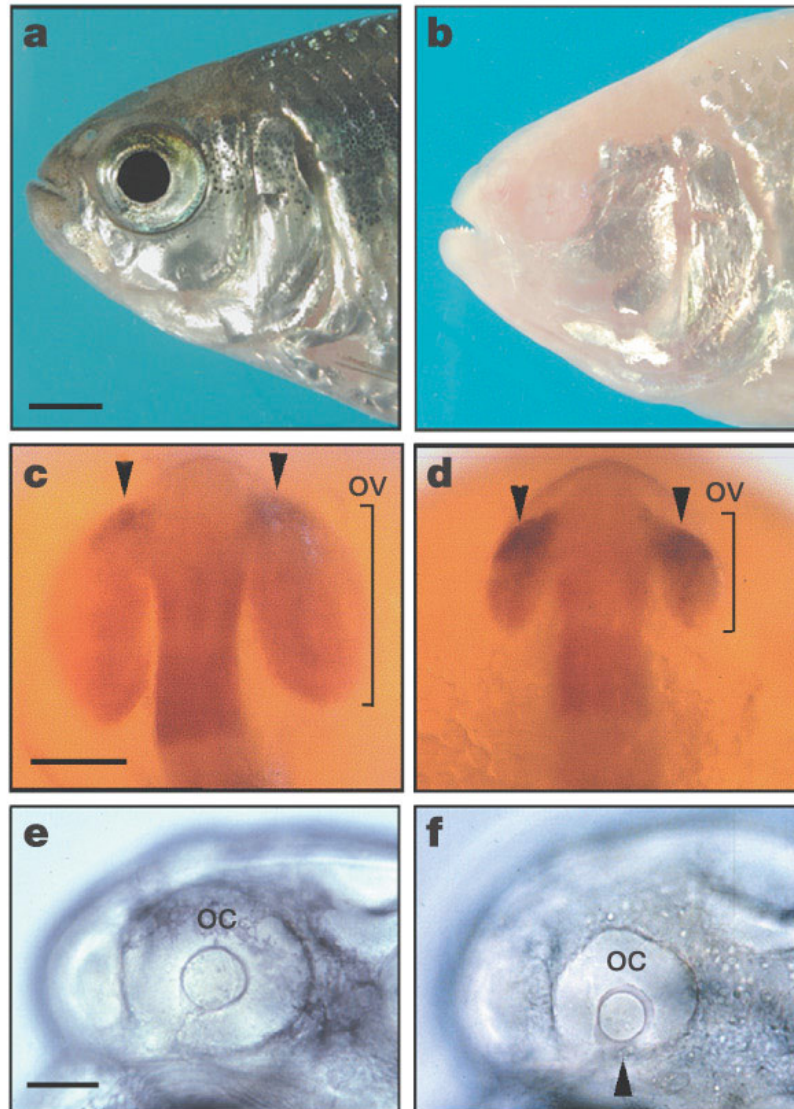
(Booker et al., 2016 *PLOS Genet*)



A mexikói vaklazac különböző formáinak elterjedése

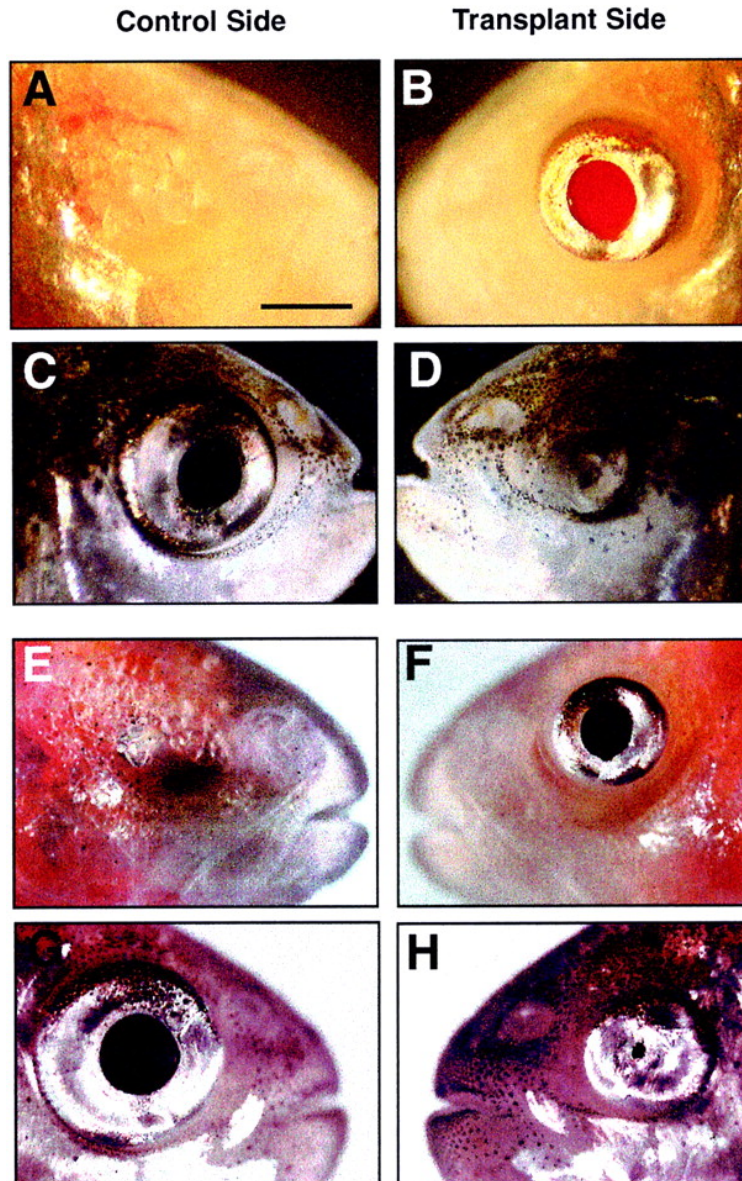


Az *Astyanax* aberráns szemfejlődése

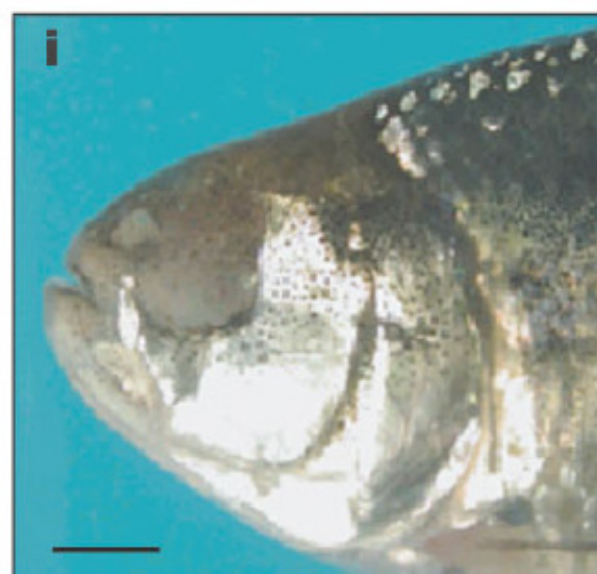
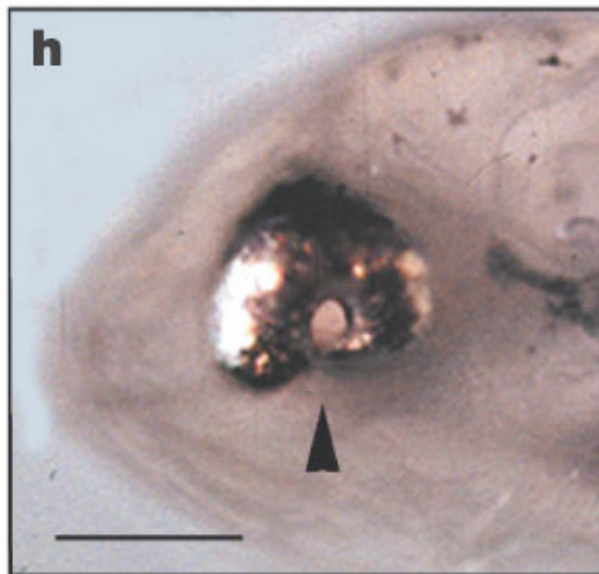
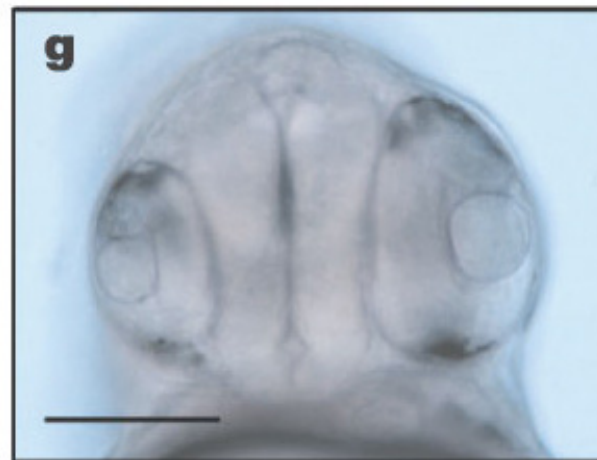


(Yamamoto et al. (2004) *Nature*)

A szemlencse hatása a szemfejlődésre

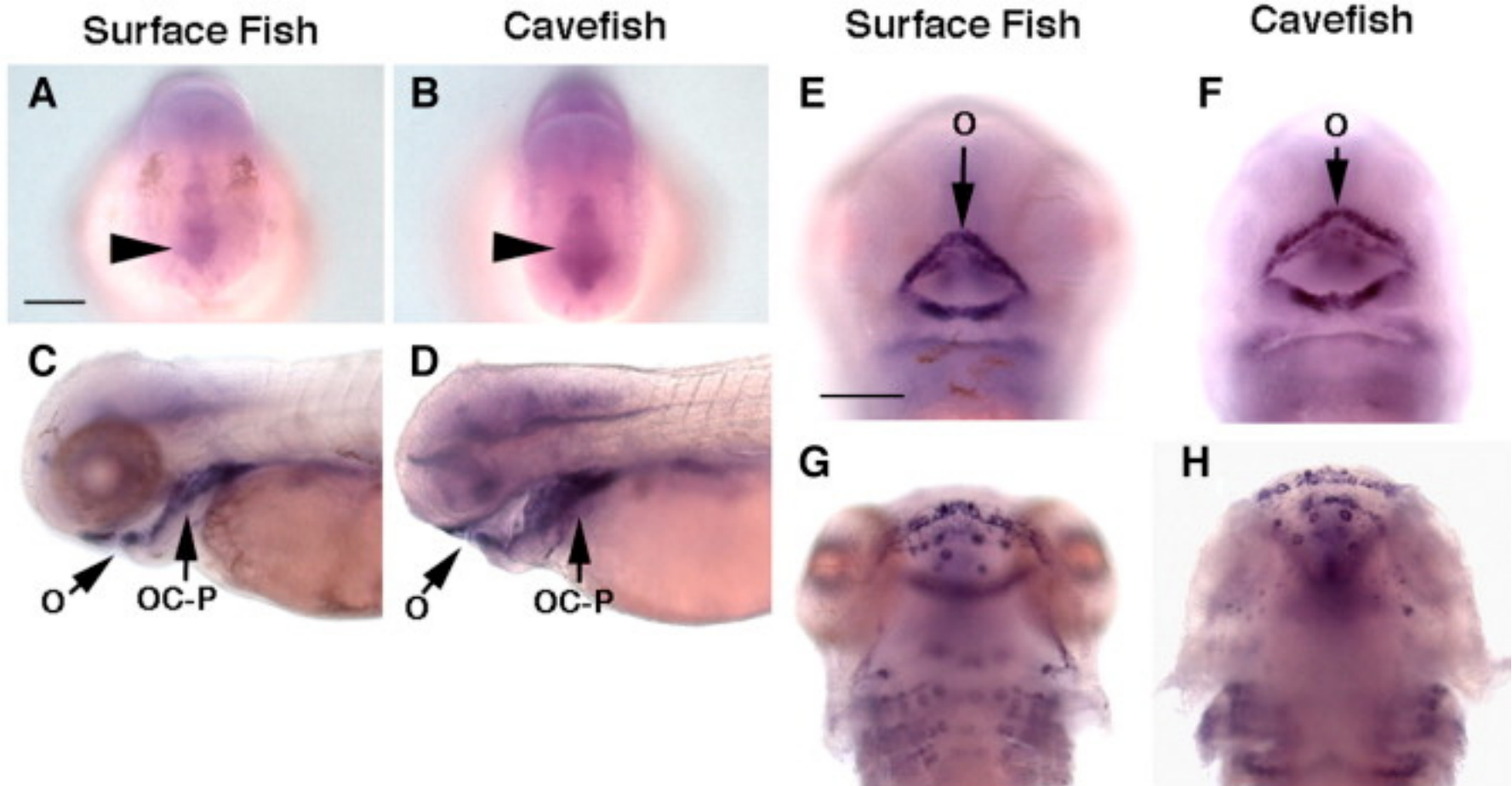


Ektopikus *shh* hatására elsorvad a felszíni halak szeme is



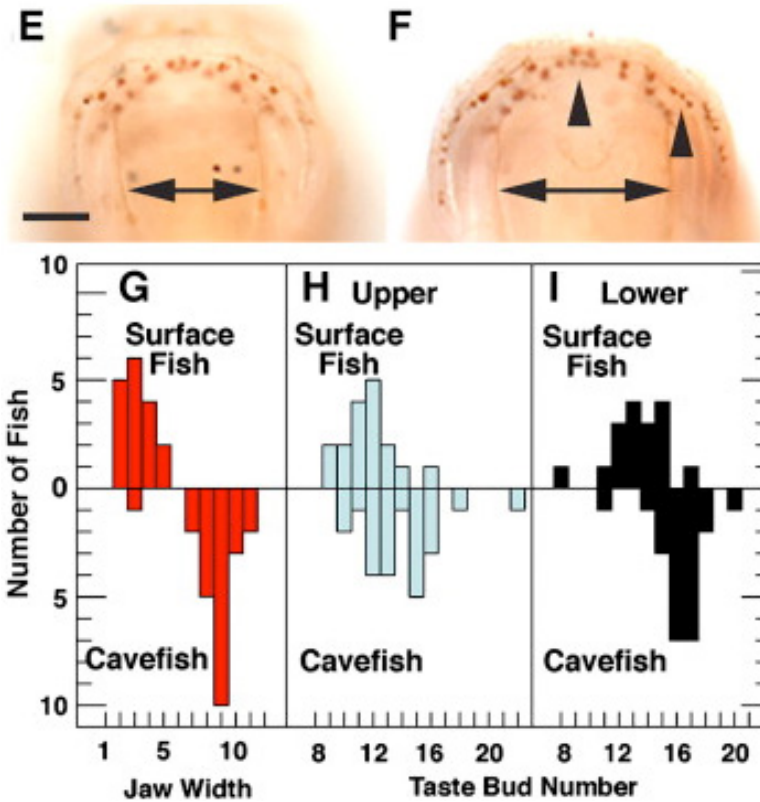
(Yamamoto et al. (2004) *Nature*)

A megnövekedett *shh* expresszió a fejlődés során más szövetekben is megfigyelhető



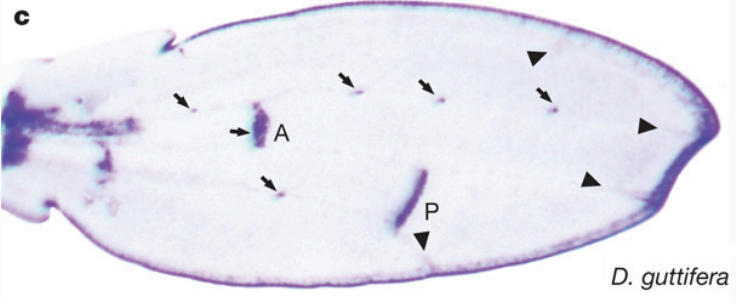
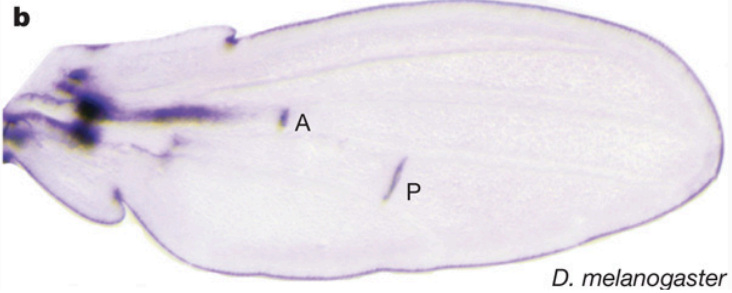
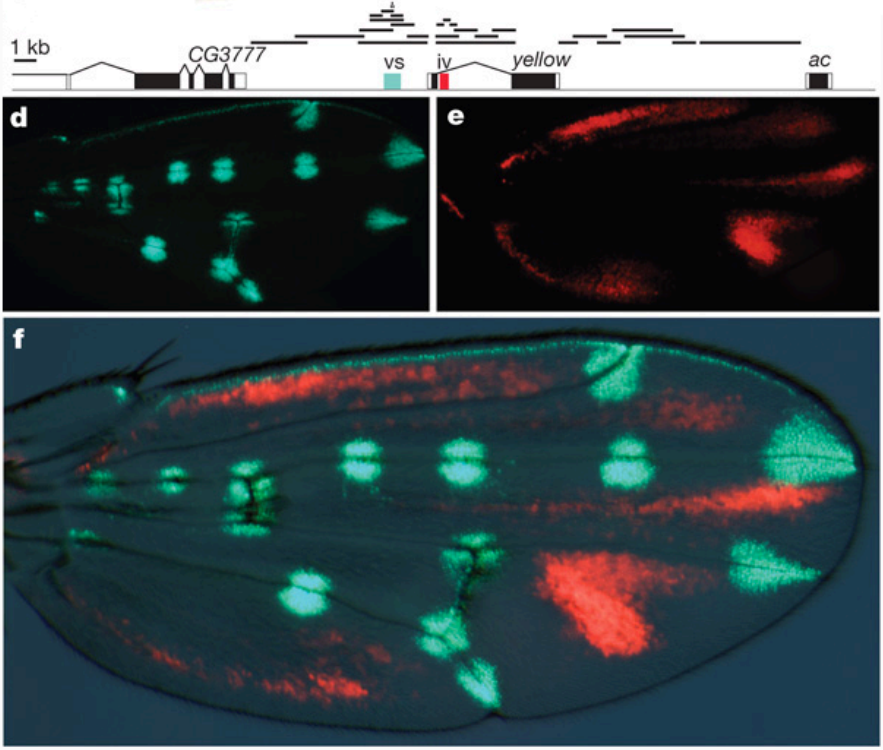
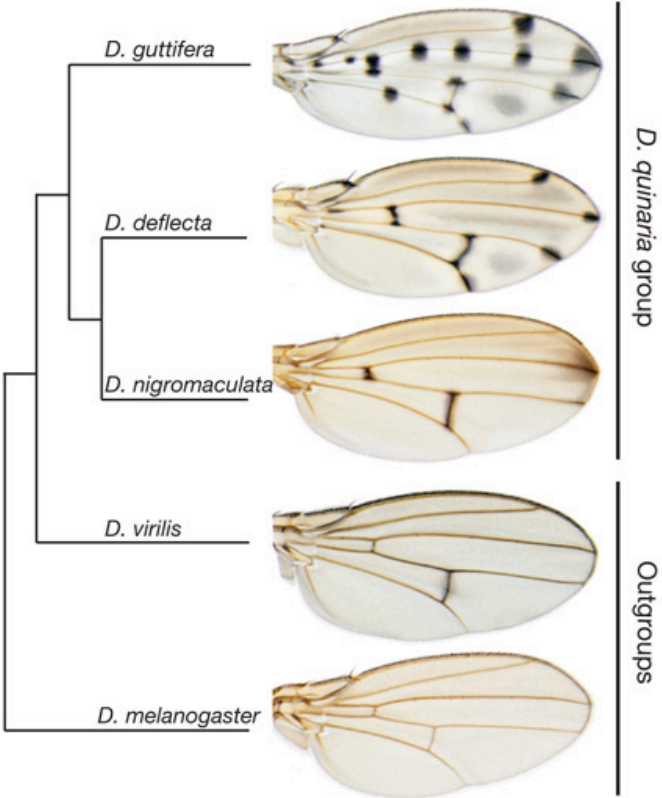
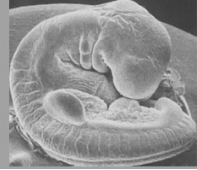
(Yamamoto et al. (2009) *Dev Bio*)

A vaklazacoknak szélesebb állkapcsa és több ízlelőbimbója van



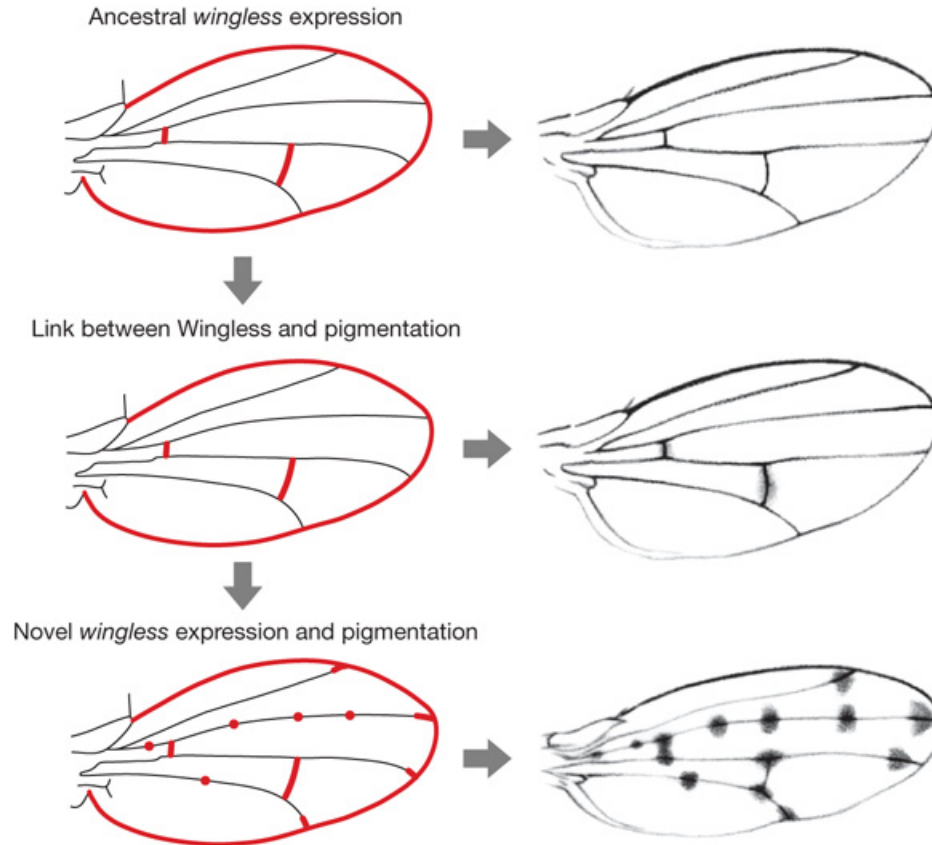
- a szemsorvadás feltehetőleg csak neutrális mellékhatása az adaptív ízlelőbimbó-szám növekedést okozó megnövekedett *shh* expresszióknak

Egy evolúciós újítás eredete

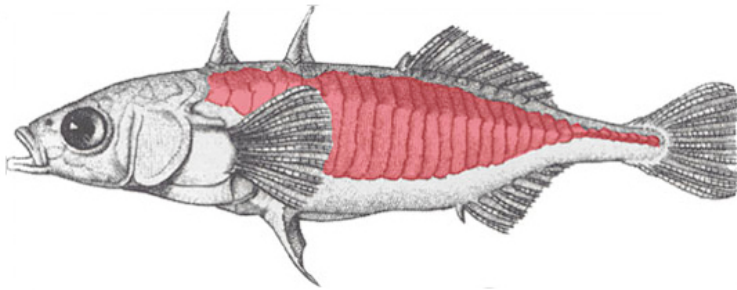


(Werner et al., 2010)

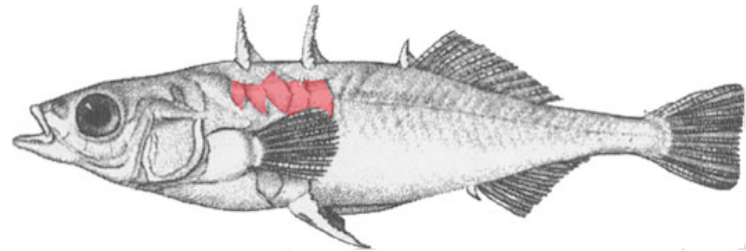
Egy evolúciós újítás eredete



A tüskés pikók egyes populációi fenotipikus kulcsjegyekben különböznek



Tengeri forma

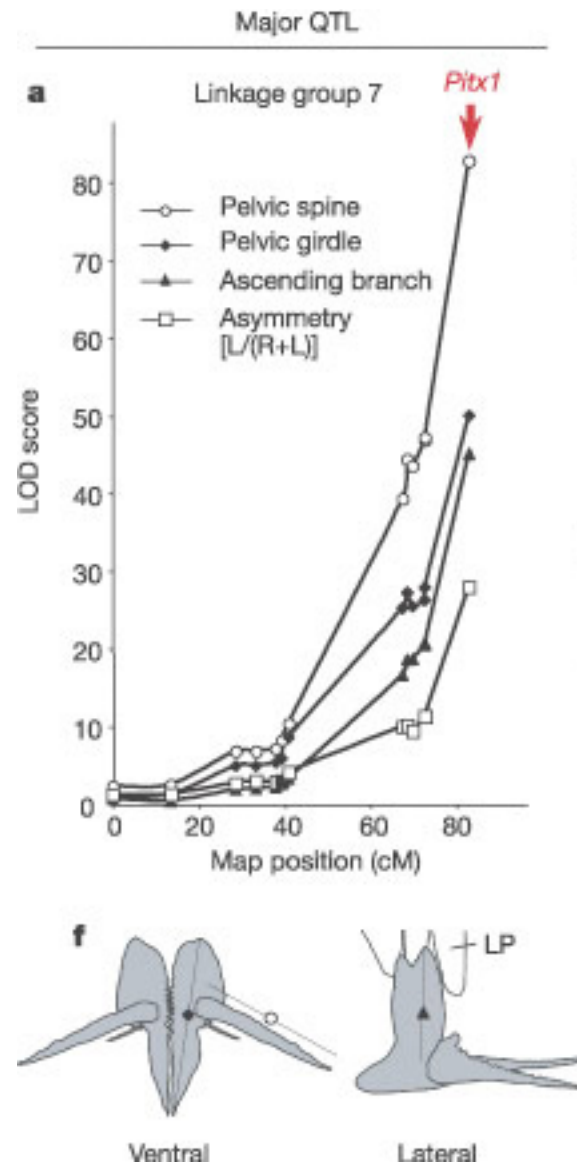


Édesvízi forma



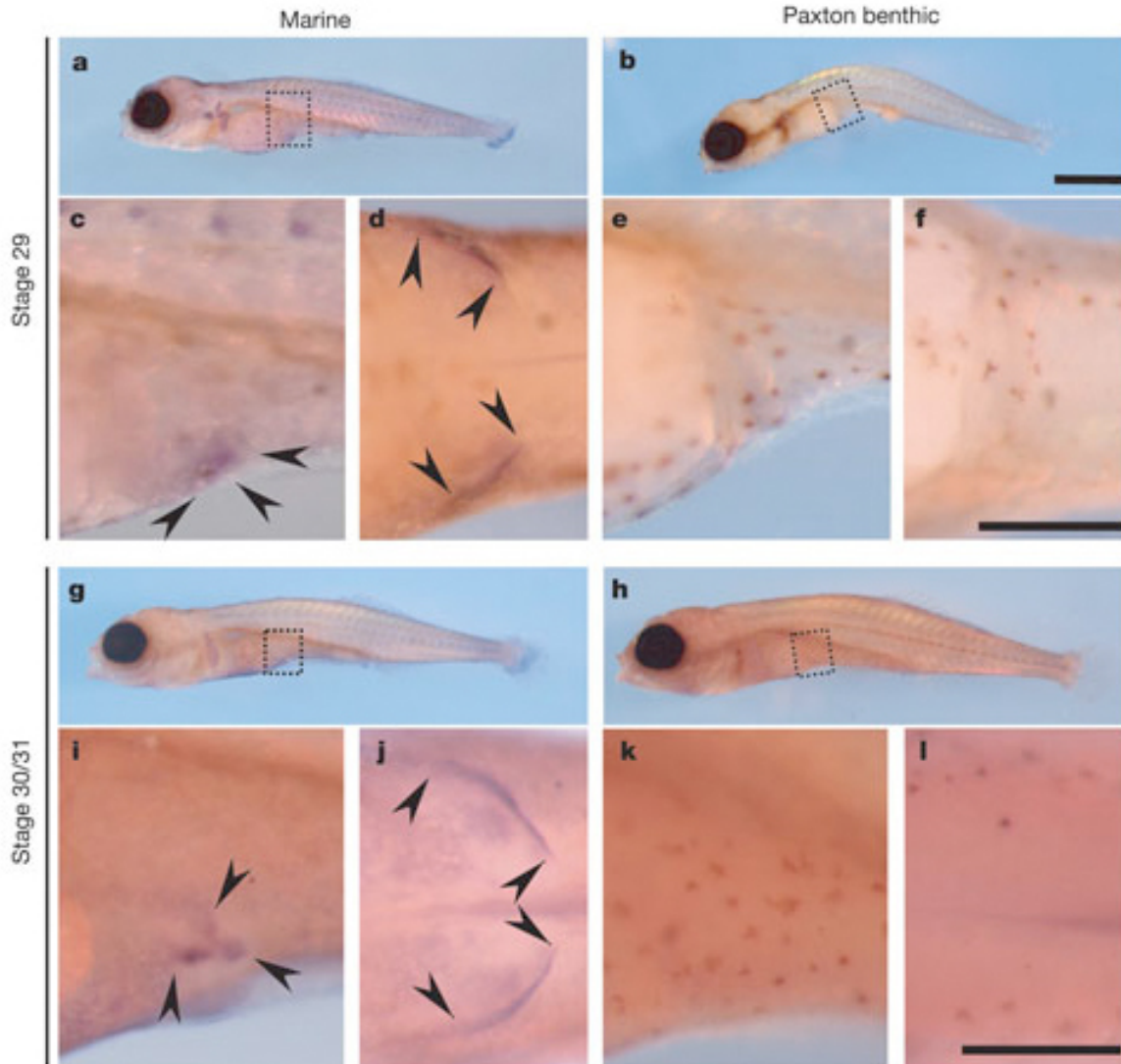


A csípőtüske méretét a *Pitx1* mutációja szabályozza



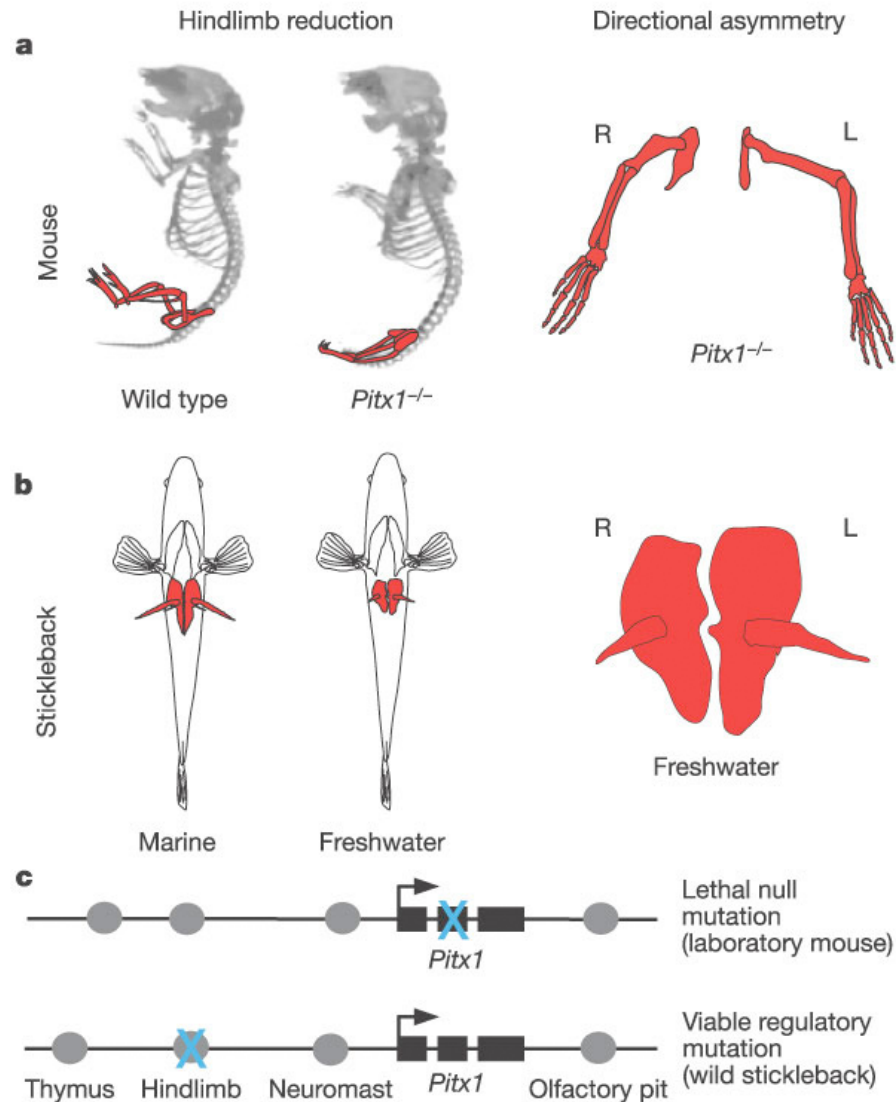
(Shapiro et al. (2004) *Nature*)

Az édesvízi populációkban a *Pitx1* csípő-expressziója nem észlelhető



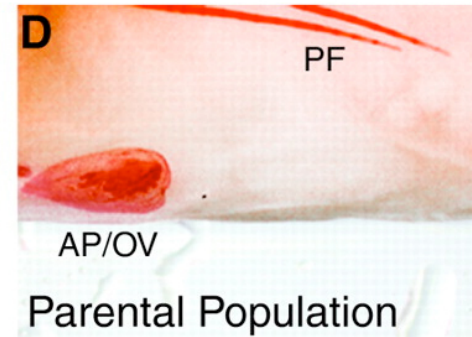
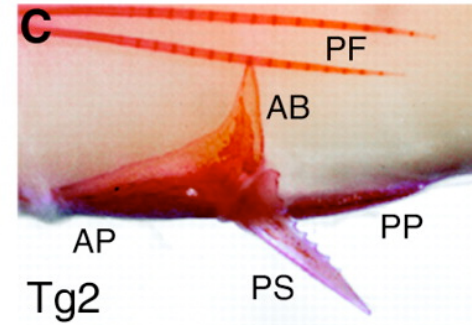
(Shapiro et al. (2004) *Nature*)

A *Pitx1* egyik szabályozóelemének mutációja okozza a változást



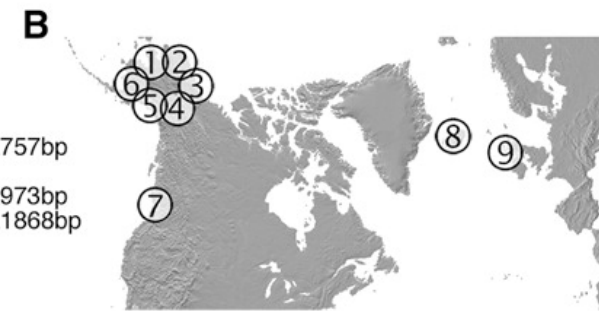
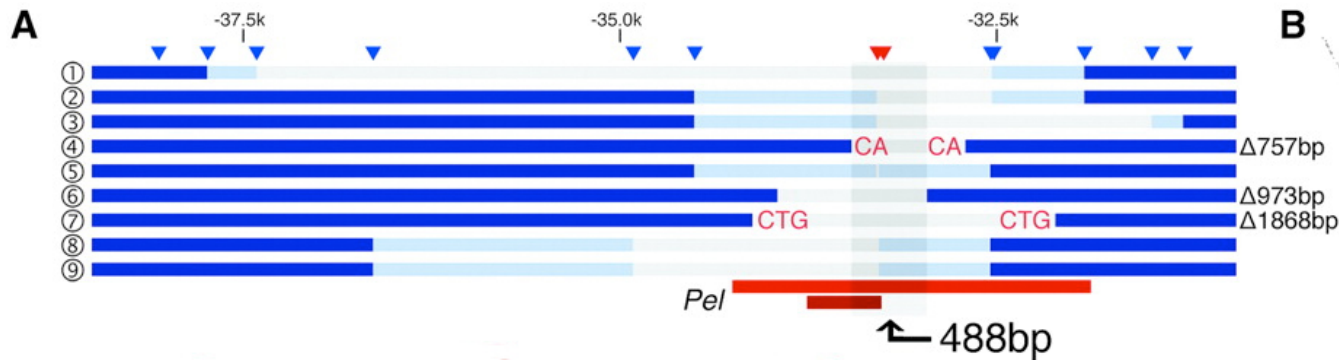
(Shapiro et al. (2004) *Nature*)

A megfelelő szabályozóelem transzgenikus beviteli a fenotípust



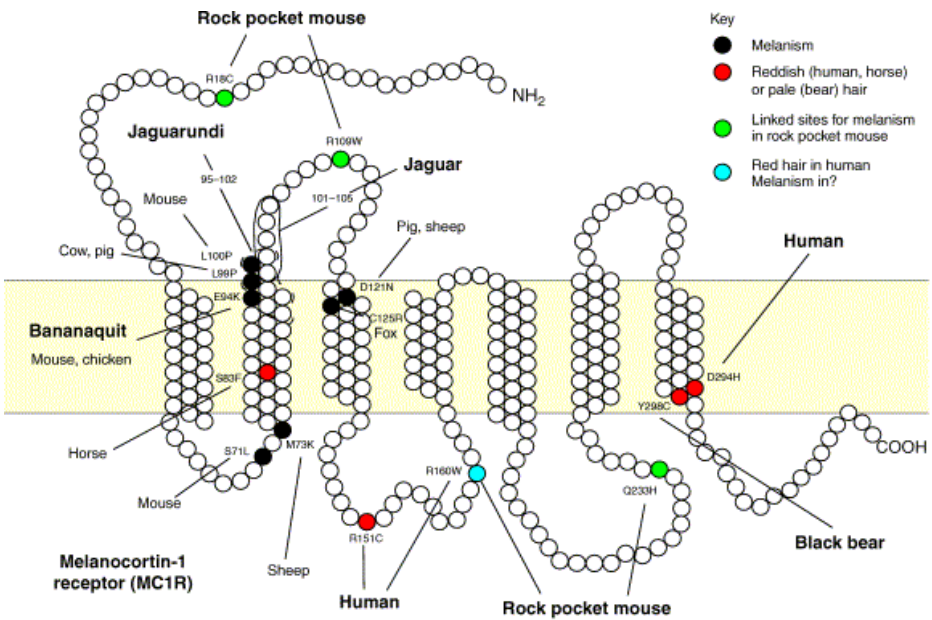
(Chan et al. (2010) *Science*)

Több édesvízi populáció egyaránt a *Pitx1* szabályozórégiójában hordoz mutációt

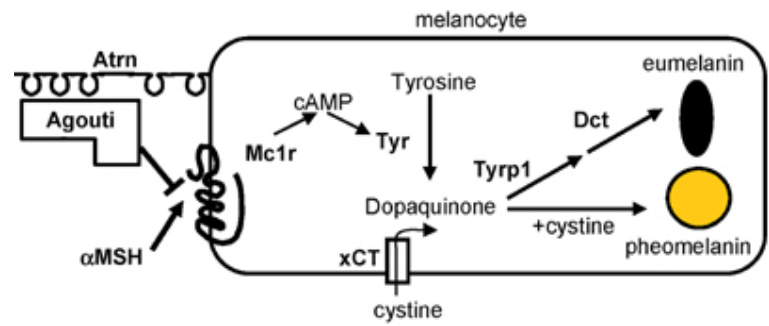


(Chan et al. (2010) *Science*)

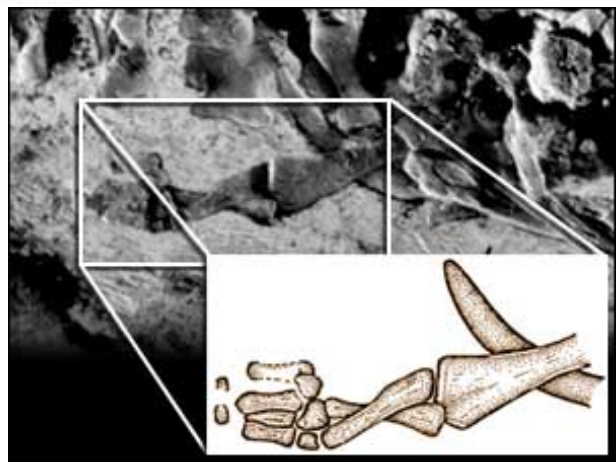
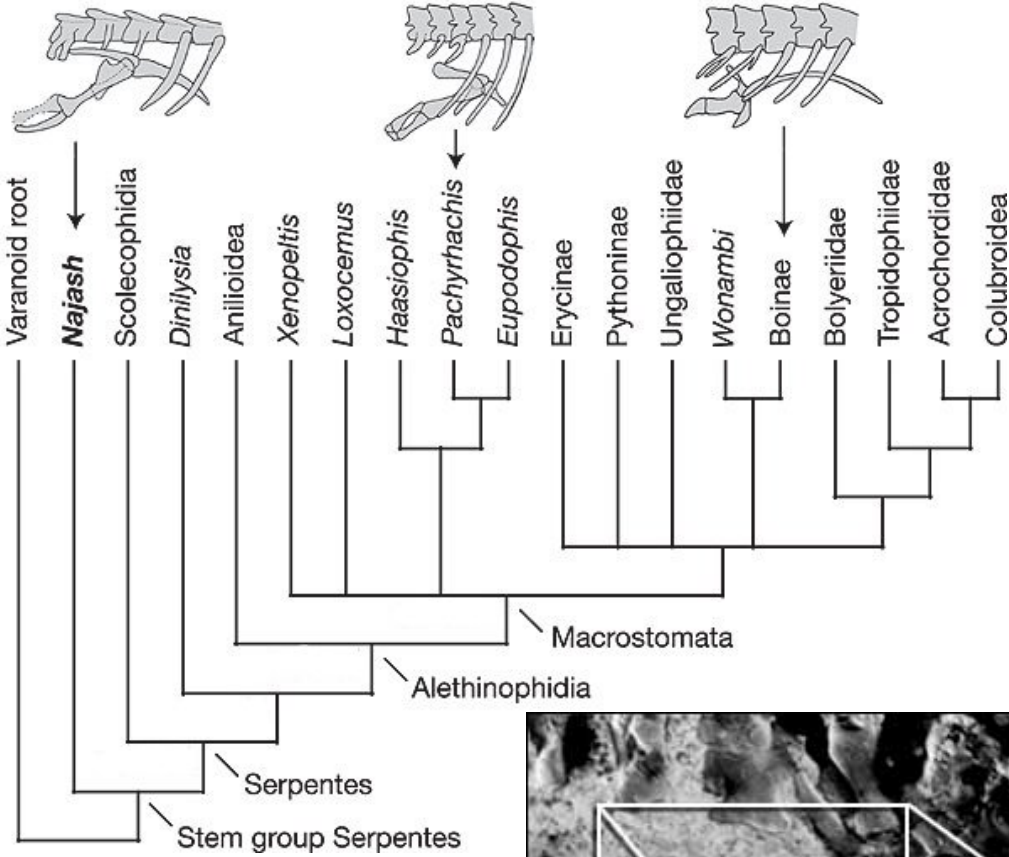
Melanizmusok



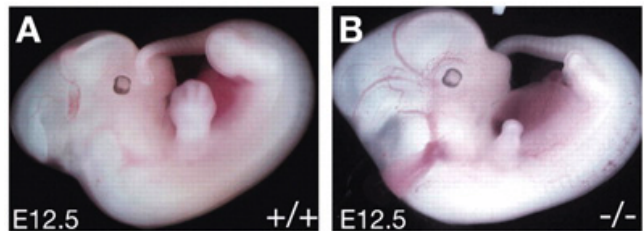
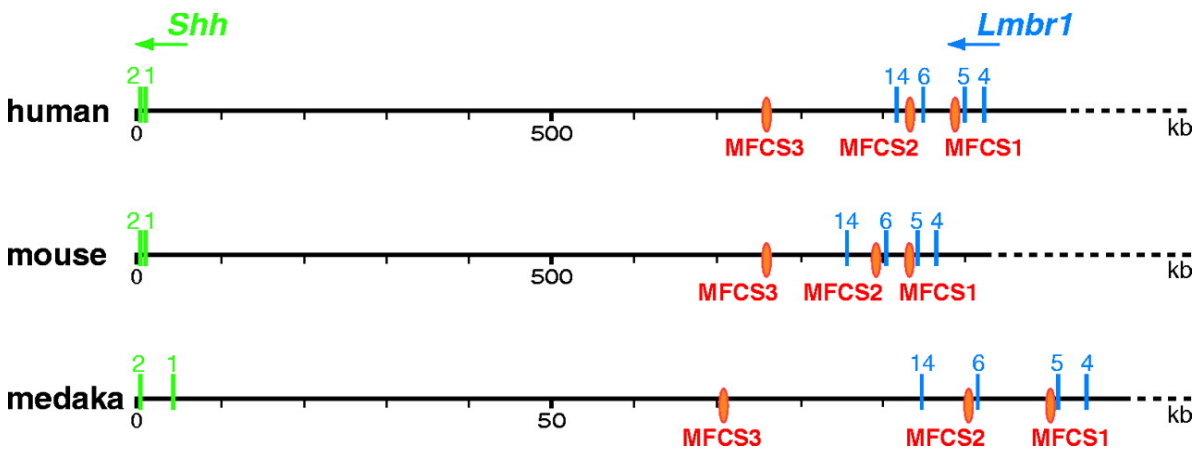
TRENDS in Genetics



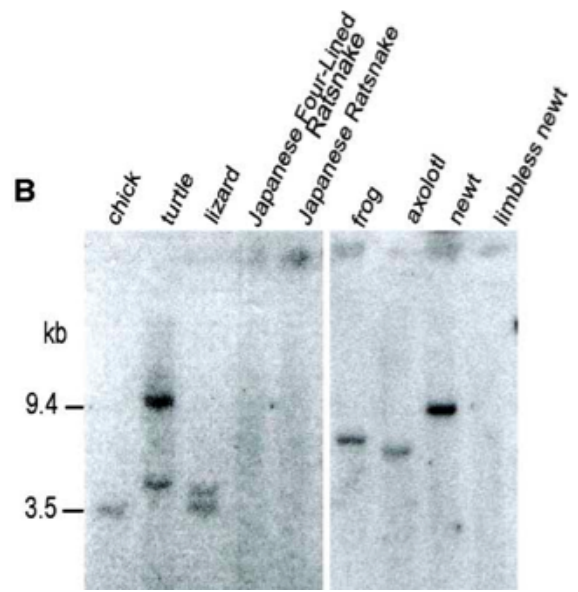
Kígyók: négylábúak láb nélkül



Szabályozószekvenciák csökevényesedése



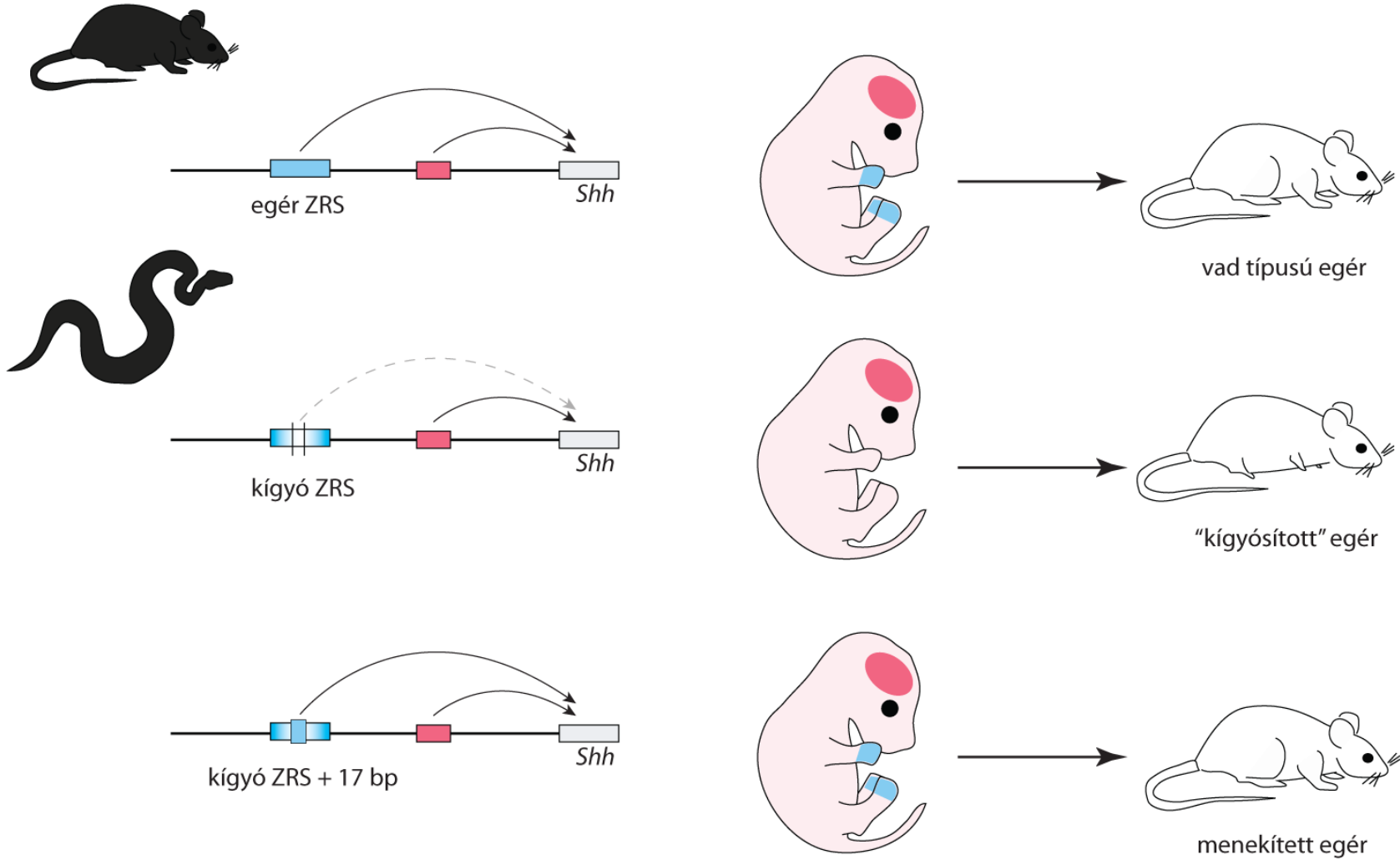
(Sagai et al., (2005) *Development*)



(Sagai et al., (2004) *Mammalian Genome*)



Az elváltozott szabályozóelem visszaállítható!



ZRS – a *Shh* végtagspecifikus szabályozó eleme

(Kvon et al., (2016) *Cell*)

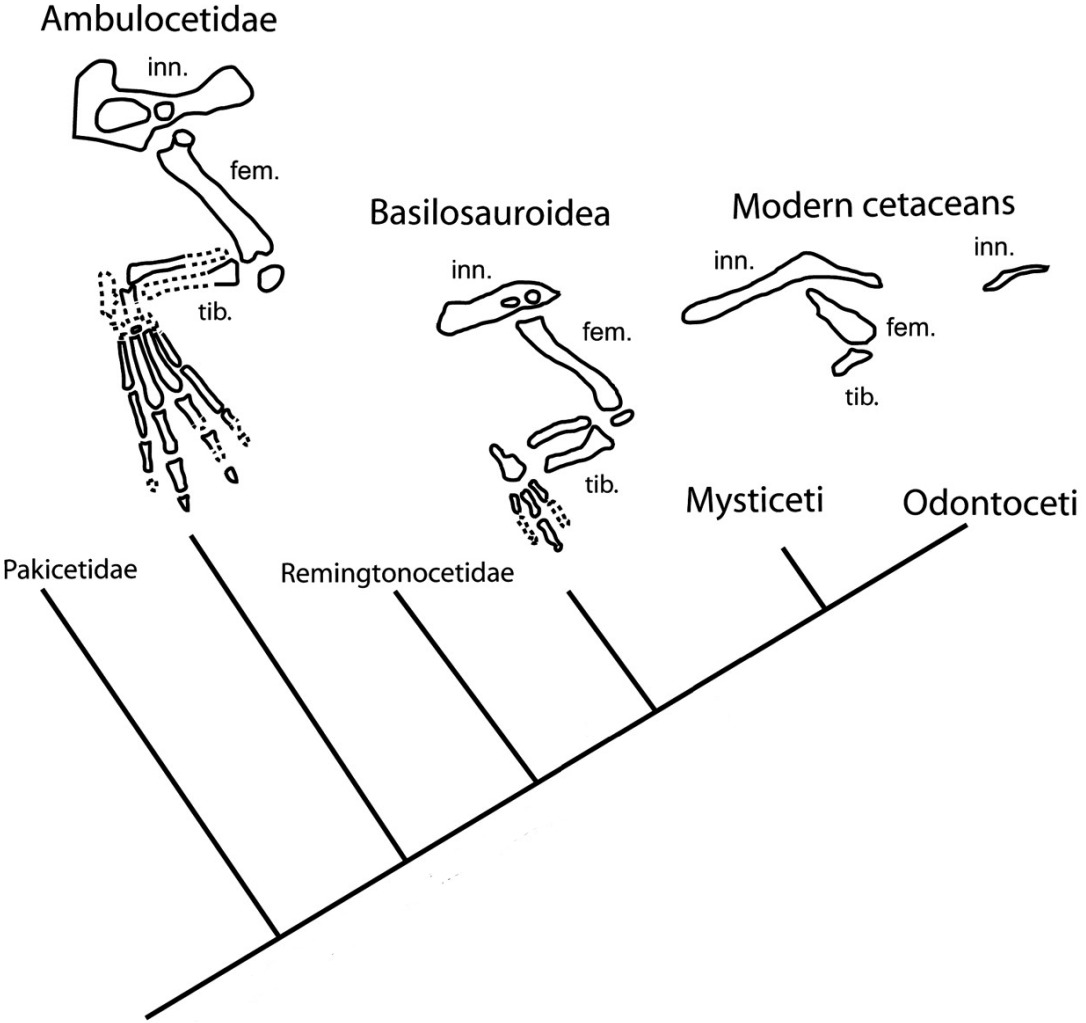
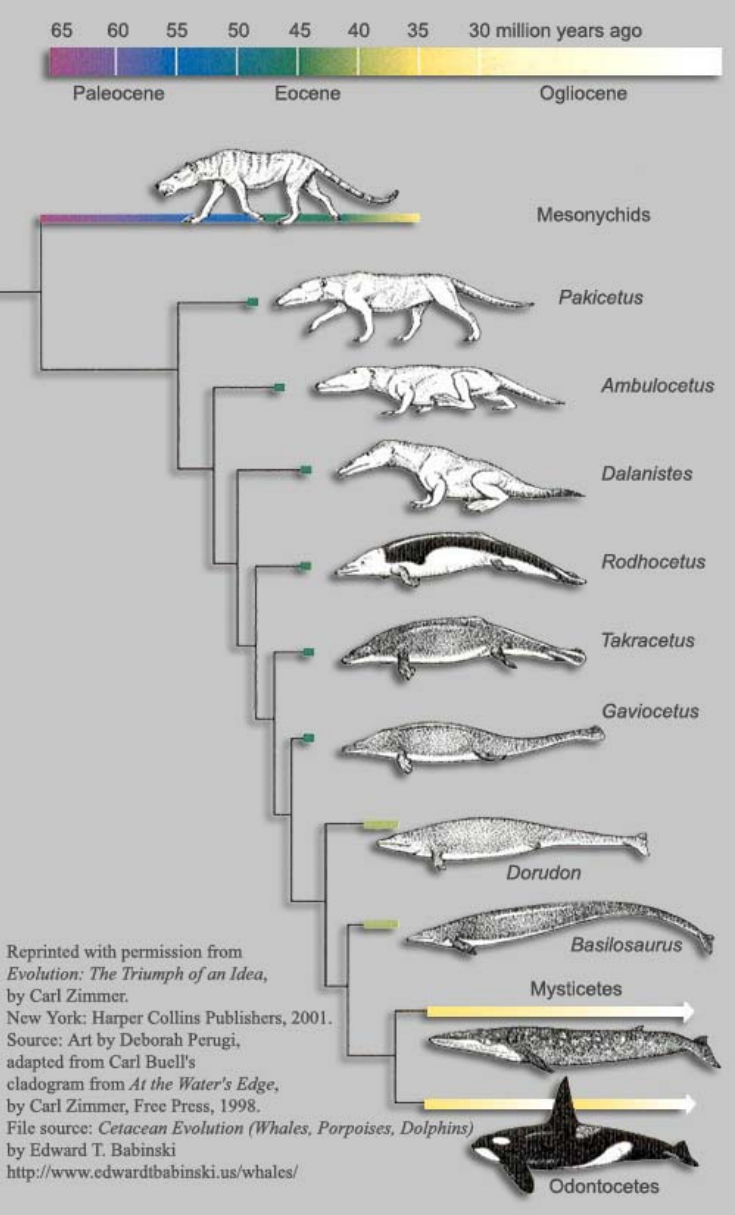
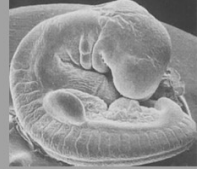
Kígyók: atavizmusok



Cetek: emlősök láb nélkül







Cetek: lábás fosszíliák



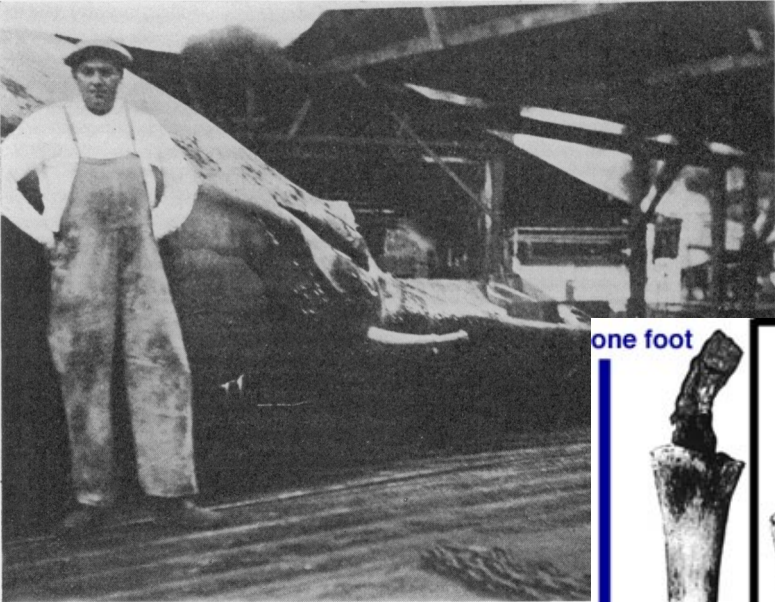
(Thewissen et al., (2006) *PNAS*)

Cetek: hátsó végtag a delfinek egyedfejlődése során



Carnegie Stage 12	Carnegie Stage 13	Carnegie Stage 16	Carnegie Stage 17
			
94657 CRL: 6.0 mm	94701 CRL: 8.5 mm	94651 CRL: 11.0 mm	94670 CRL: 17.5 mm

Cetek: atavizmusok



one foot



Emberek: gerinchúrosok farok “nélkül”



gerinchúrosok = olyan élőlények, amelyek életük valamely szakaszában rendelkeznek a következő jellegekkel:

- notochord (gerinchúr);
- dorzális idegcső;
- kopoltyúívek
- **izmos, posztanális farok**



Emberek: az embrionális farok



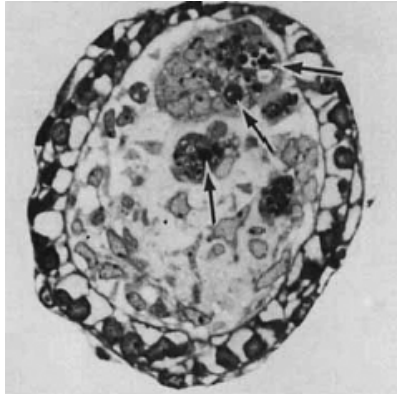
oposszum



házimacska



ember



Emberi farok: atavizmusok

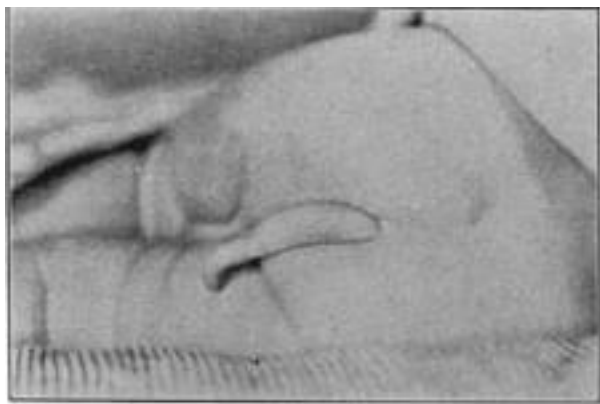
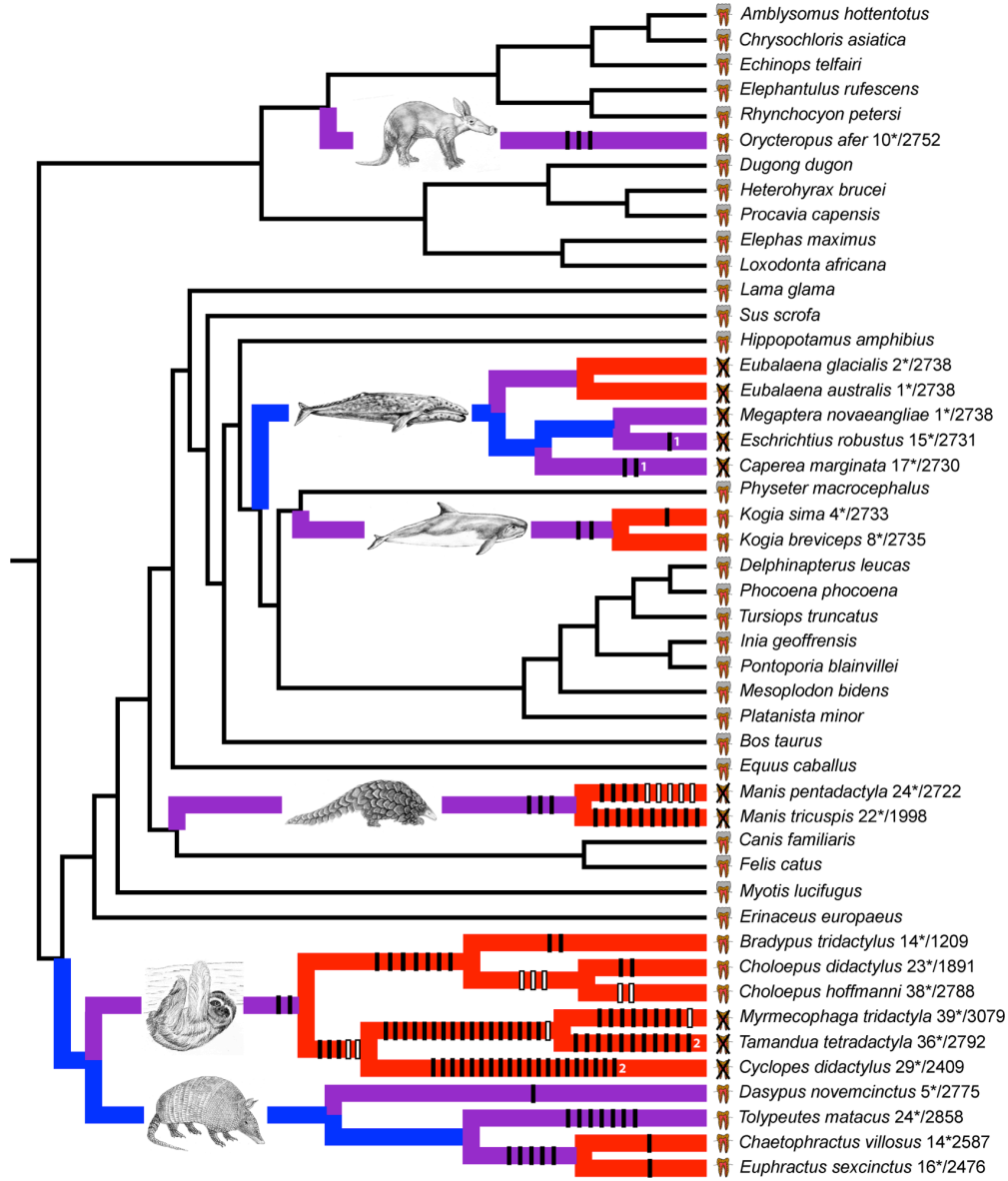


Fig.1 - Photograph showing tail in extended condition. Fig. 2. - Photograph showing tail in state of contraction.

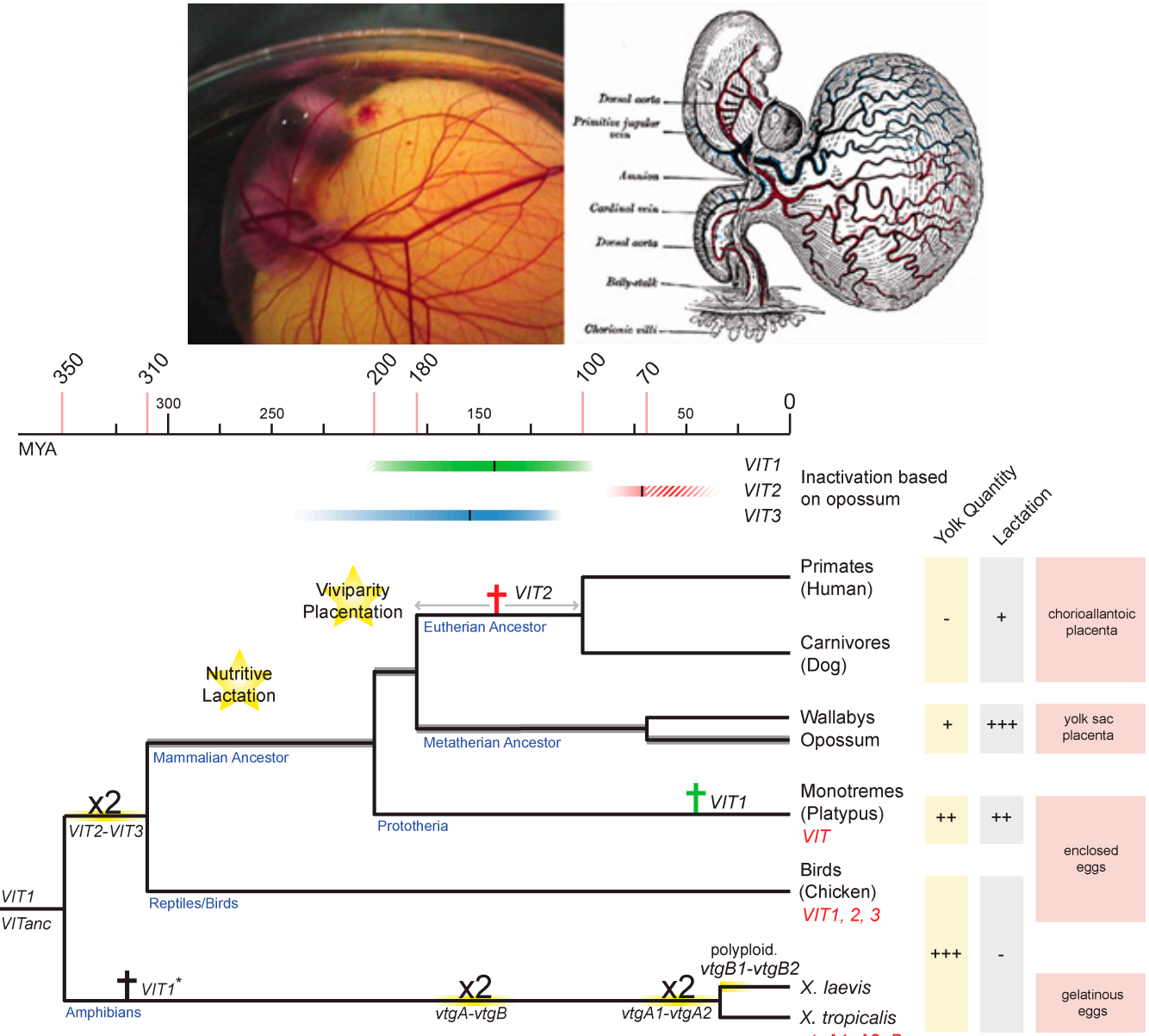


“Fosszilis” gének: fogzománc



(Meredith et al., (2009) PLoS Genet)

“Fosszilis” gének: a fölősleges szikanyagtermelők

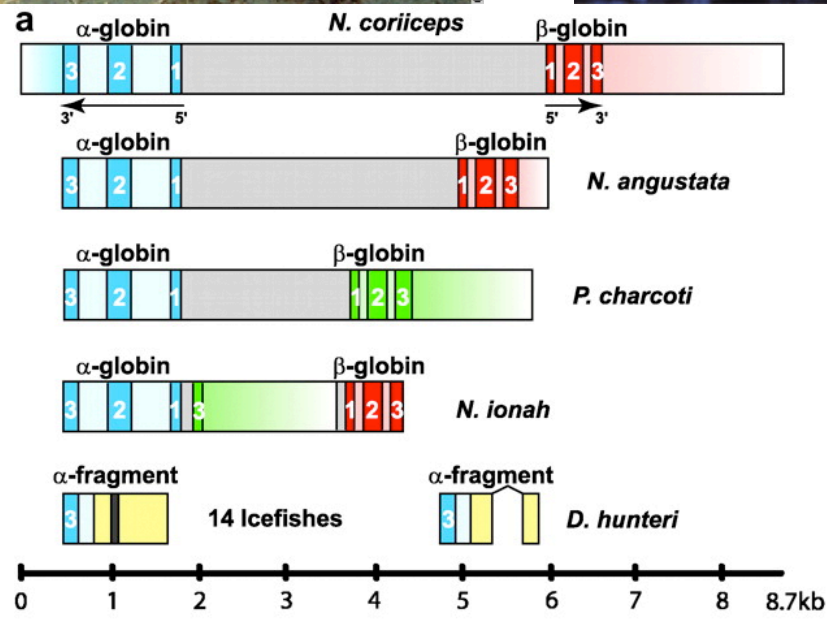


(Brawand et al., (2008) PLoS Biol)

“Fosszilis” gének: a jégshalak fehérvérűsége



COURTESY JULIAN GUTZALFRED WEGENER INSTITUTE



(Near et al., (2006) *Mol Bio Evol*)

Az OB fenotípus: hogyan oldhatja fel a szexuális konfliktust a szex kromoszómák evolúciója



- A “narancs foltos” (“orange blotch”) fenotípus előnyös a nőstényeknek, mert növeli a túlélési esélyeiket, de a hímek számára hátrányos, mert a nászruházatukat tönkreteszi

Az OB allél és a szex determinációs gén együtt öröklődik



- az elmélet azt diktálná, hogy az antagonisztikus szelekcióból eredő genetikai konfliktust a jelleg nem-függő expressziója oldhatja fel.

A jelek szerint ez történt:

- az OB allél nem választható el a szex determinációs (W) faktortól - ebben a fajban ZW alapú determinációs rendszer működik -, mindketten az LG5-ön vannak.

- nagyon kevés OB hím létezik, és ezek is genetikailag nőstények a W lókuszon, csak valami más hatás miatt revertáltak.

Összefoglalás



1. a szervezeti komplexitás nem függ össze szorosan a genom mérettel és a gének számával
2. a kétoldali szimmetriájú állatok fejlődése során egész távoli rokon fajok is homológ géneket használnak bizonyos (de nem minden) homológ szervek kialakításához
3. az evolúciós szempontból fontos változások gyakran pleiotróp gének szabályozó szekvenciáját érintik (így új helyeken kapcsolhatnak be/modulálhatnak jelátviteli útvonalakat)
4. nem pleiotróp gének maguk is célpontjai lehetnek evolúciós változásoknak
5. a használaton kívüli szervek elcsökevényesednek, de az őket kialakító genetikai program különleges esetekben újra aktiválható (atavizmusok)
6. az elsatnyult szervek specifikus tulajdonságaiért felelős gének maguk is elcsökevényesednek (pseudogének)
7. a csak az egyik nem számára hasznos tulajdonságot kódoló allélok a szex-determinációs alléllal kapcsolatosan öröklődnek