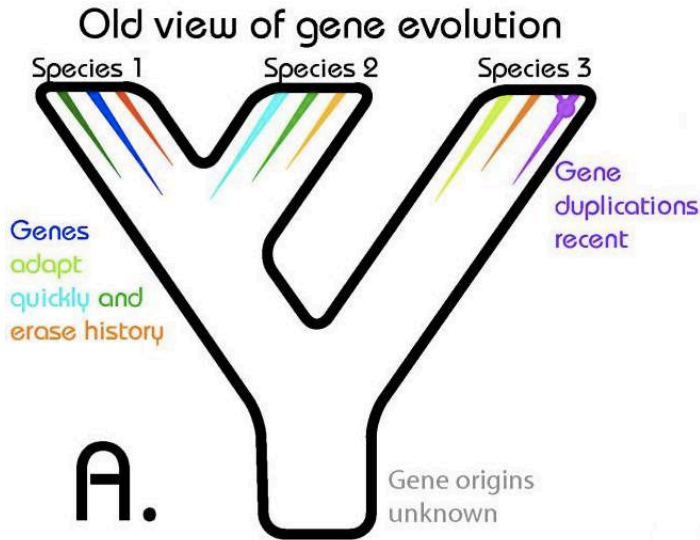


# Metazoa és eukarióta evolúció genomikai szemszögből



Varga Máté  
([mvarga@ttk.elte.hu](mailto:mvarga@ttk.elte.hu))

# A homológ gének változó paradigmája

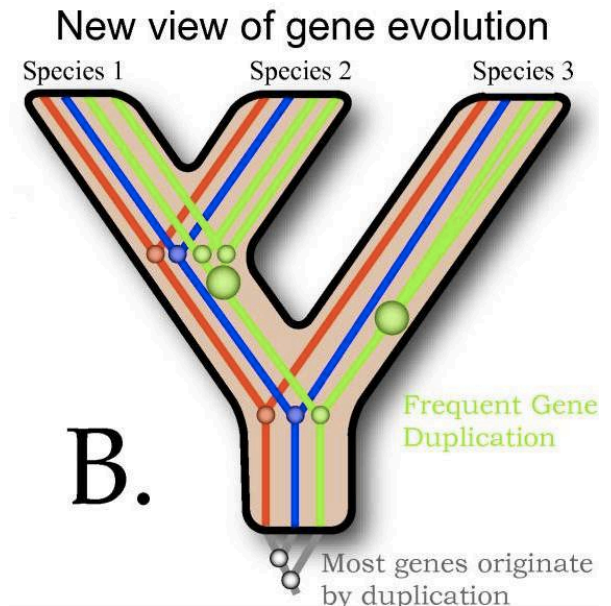


-a Modern Szintézis klasszikus nézete szerint a gének a fajok adaptív jellegei, amelyek gyorsan változnak.

*"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*)

# Az első indirekt genom-összehasonlítások



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.

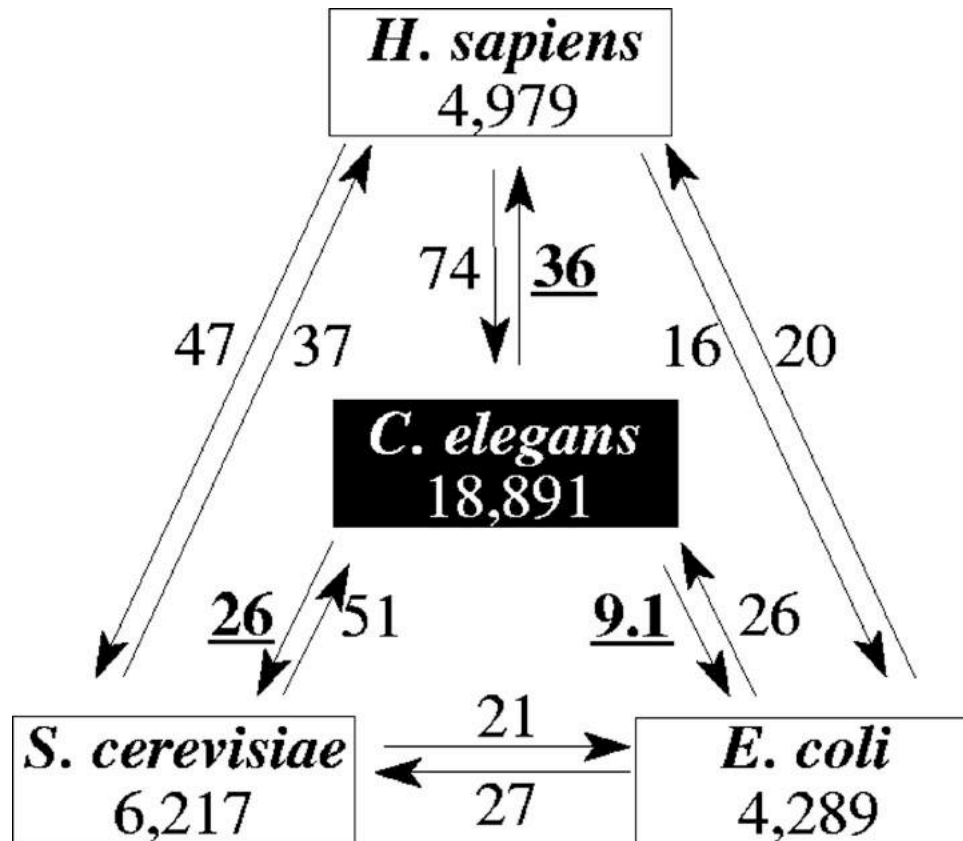
| Protein                      | Amino acid differences | Amino acid sites |
|------------------------------|------------------------|------------------|
| Fibrinopeptides A and B (3)  | 0                      | 30               |
| Cytochrome c (4)             | 0                      | 104              |
| Lysozyme (13)                | ~0                     | 130              |
| Hemoglobin $\alpha$ (4)      | 0                      | 141              |
| Hemoglobin $\beta$ (4)       | 0                      | 146              |
| Hemoglobin $^A\gamma$ (5, 6) | 0                      | 146              |
| Hemoglobin $^G\gamma$ (5, 6) | 0                      | 146              |
| Hemoglobin $\delta$ (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*)

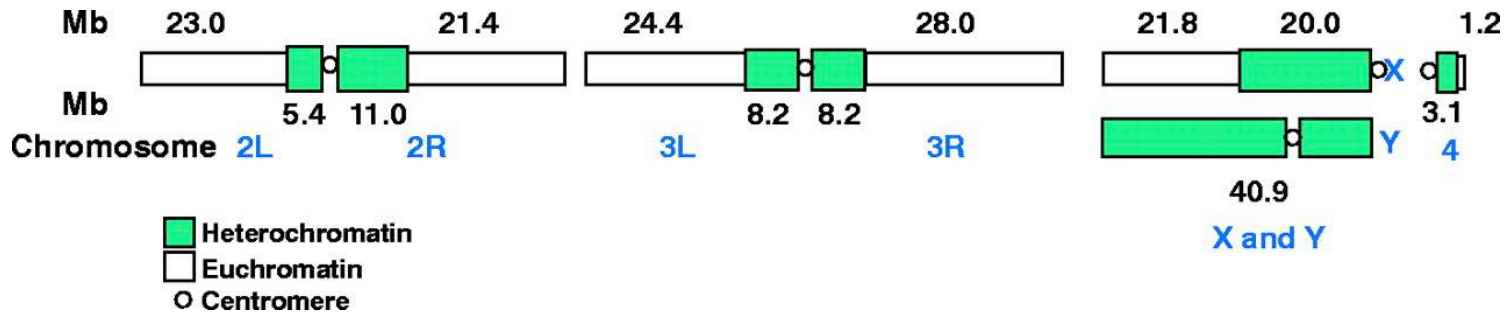
# *Caenorhabditis elegans*

- hat pár kromoszómán 97 Mb, 20,100 prediktált fehérje-kódoló gén (plusz kb 16,000 RNS-kódoló gén, de ezekre csak az utóbbi években derült fény)



( The *C. elegans* Sequencing Consortium (1998) *Science*)

# *Drosophila melanogaster*



-~180Mb, kb. 13,600 (fehérje kódoló) gén

- a rövidebb *C. elegans* genom több gént tartalmaz => szervezeti komplexitás és génszám közt nincs közvetlen összefüggés

(*Drosophila* esetében nagyon sok alternatív transzkriptum létezik)

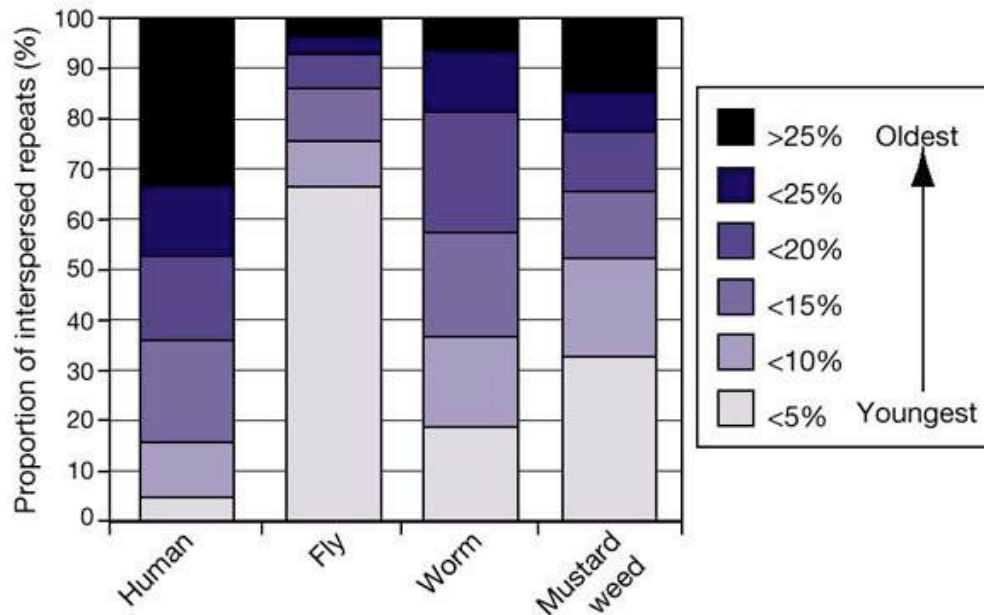
# Az emberi genom rengeteg, régi ugráló elemet tartalmaz



**Table 12** Number and nature of interspersed repeats in eukaryotic genomes

|           | Human               |                                | Fly                 |                                | Worm                |                                | Mustard weed        |                                |
|-----------|---------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|
|           | Percentage of bases | Approximate number of families | Percentage of bases | Approximate number of families | Percentage of bases | Approximate number of families | Percentage of bases | Approximate number of families |
| LINE/SINE | 33.40%              | 6                              | 0.70%               | 20                             | 0.40%               | 10                             | 0.50%               | 10                             |
| LTR       | 8.10%               | 100                            | 1.50%               | 50                             | 0.00%               | 4                              | 4.80%               | 70                             |
| DNA       | 2.80%               | 60                             | 0.70%               | 20                             | 5.30%               | 80                             | 5.10%               | 80                             |
| Total     | 44.40%              | 170                            | 3.10%               | 90                             | 6.50%               | 90                             | 10.50%              | 160                            |

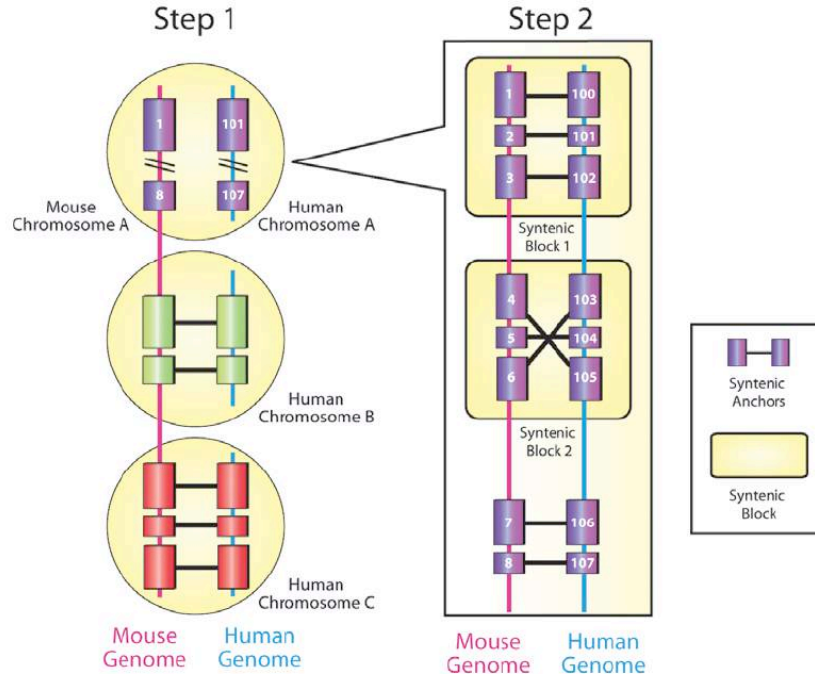
The complete genomes of fly, worm, and chromosomes 2 and 4 of mustard weed (as deposited at [ncbi.nlm.nih.gov/genbank/genomes](http://ncbi.nlm.nih.gov/genbank/genomes)) were screened against the repeats in RepBase Update 5.02 (September 2000) with RepeatMasker at sensitive settings.



(Lander et al. (2001) *Nature*)

# Az egér genom

- az egér genom kb 2.5 GB (vagyis 14%-al kisebb a humán genomnál) - a különbség az egér magasabb deléciós rátájának köszönhető
- mind a humán, mind az egér genom kb azonos mennyiségű gént tartalmaz (kb. 20,000 fehérjét/peptidet kódoló gén), és ezek 80%-a megfeleltethető egymásnak
- a genomok közel 90%-a szintenikus blokkokba állítható!



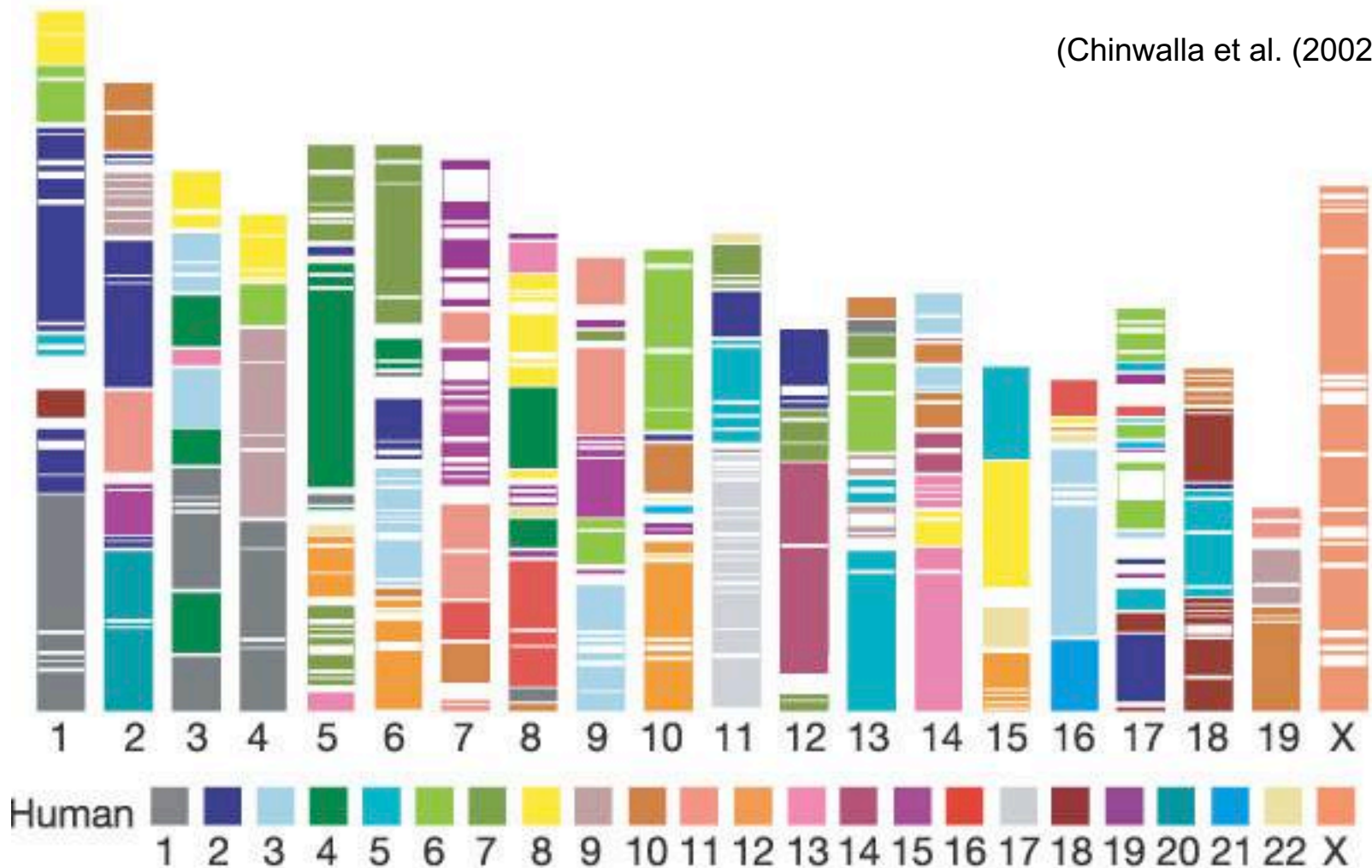
(Chinwalla et al. (2002) *Nature*)



# Az egér és humán genomok nagyfokú hasonlósága



(Chinwalla et al. (2002) *Nature*)



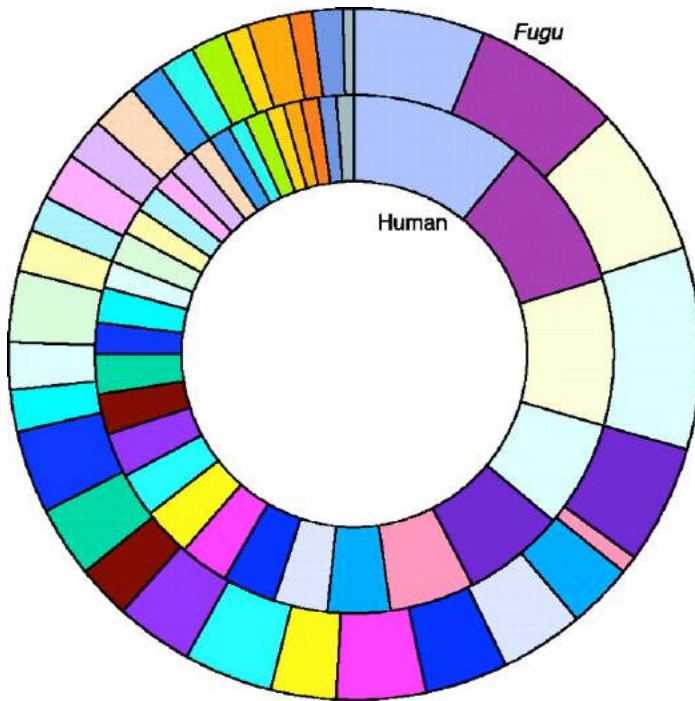
- Minden egyes csík egy >300 kb nagyságú szintenikus bloknak felel meg



# A gömbhal (*Takifugu rubripres*)



- a 393.3 Mb hosszú genom kb 19,000 gént kódol
- utóbbi elég jól megegyezik az emberi genomban feltételezett gének számával, de azok majdnem 9x nagyobb helyen helyezkednek el, 2.9 GB-on

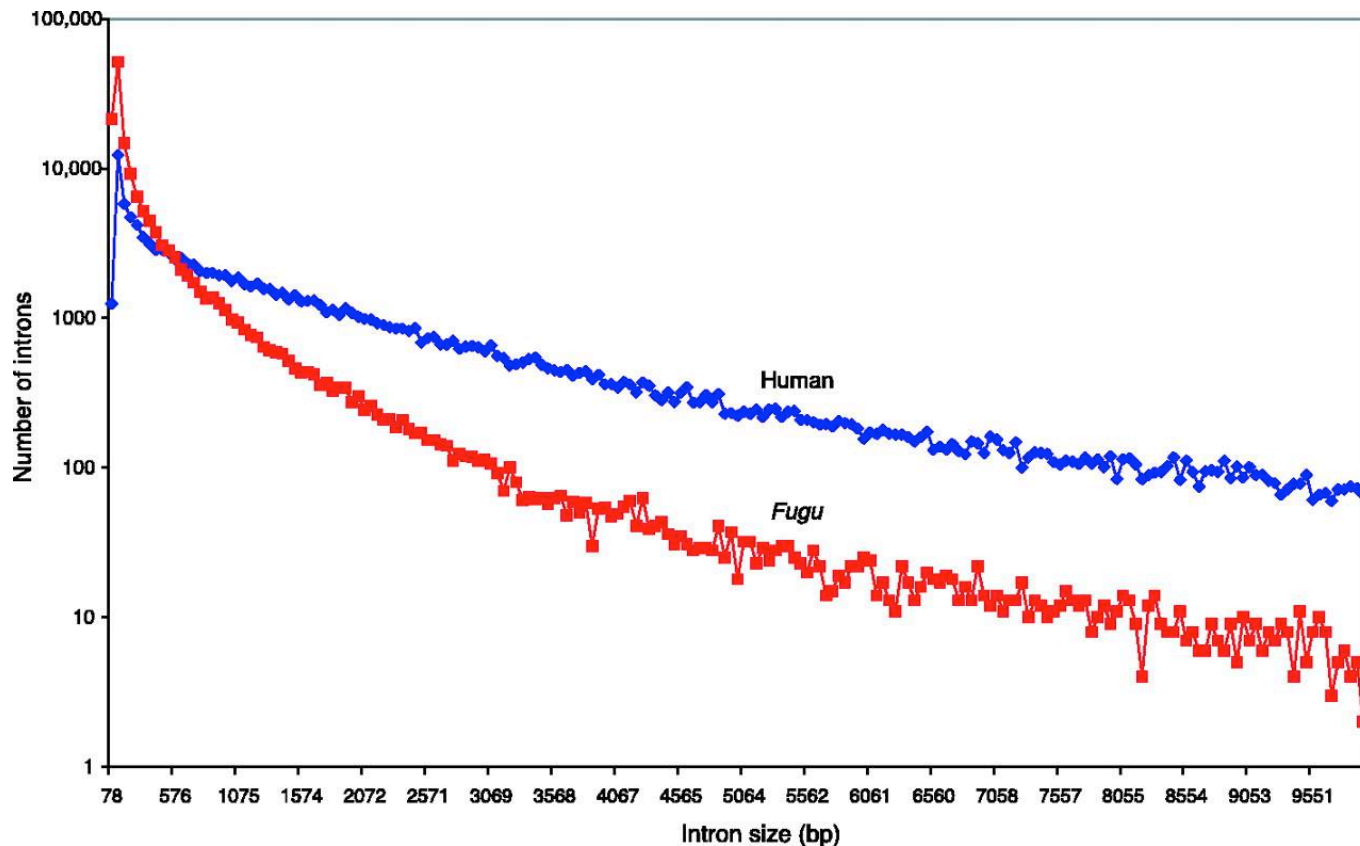


- az egyes fehérje családok is kb. azonos nagyságúak, kivétel a kálium-csatorna alegységek és a Zn-finger típusú transzkripciós faktorok képeznek. Előbbiek a *Fugu* genomban vannak többen, utóbbiak pedig az emberiben.

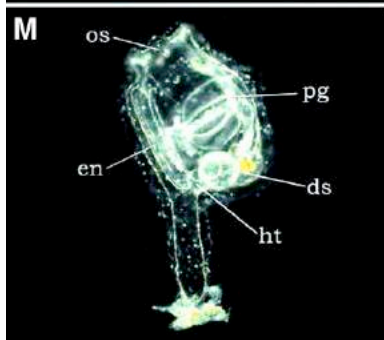
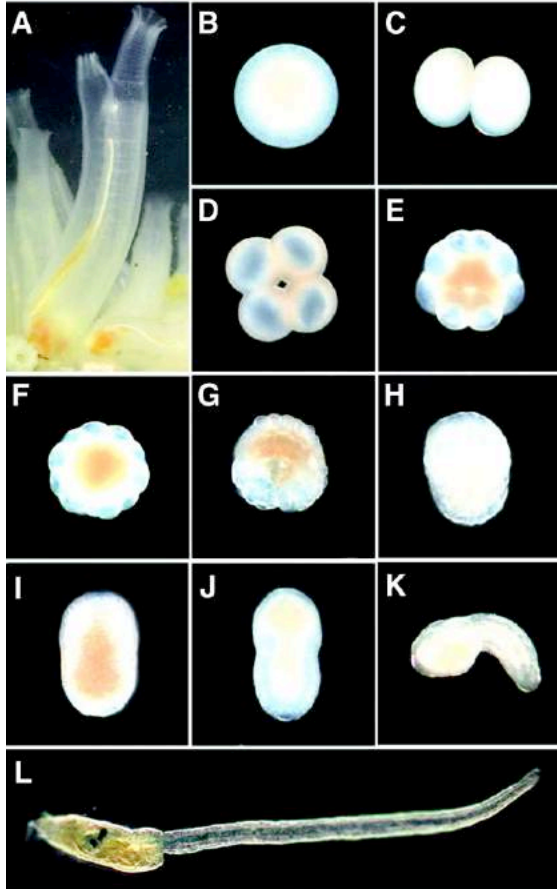
# Egy kompakt gerinces genom: kevesebb repetitív szekvencia, rövidebb intronok



- a genom mindössze 2.7%-a repetitív szekvencia, ami *lényegesen* alacsonyabb az emlősöknél talált: 35 - 45%-nál



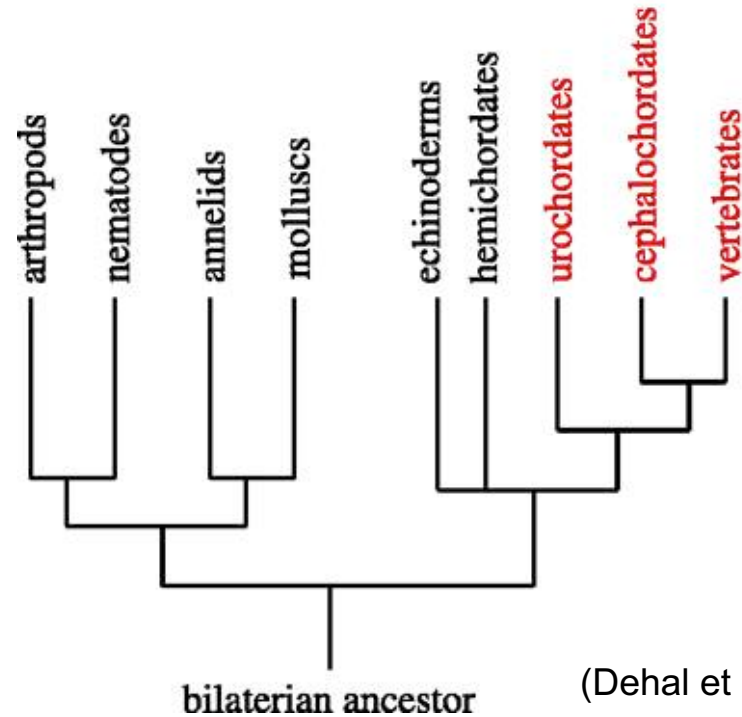
# A zsákállat (*Ciona intestinalis*)



Protostomes

Deuterostomes

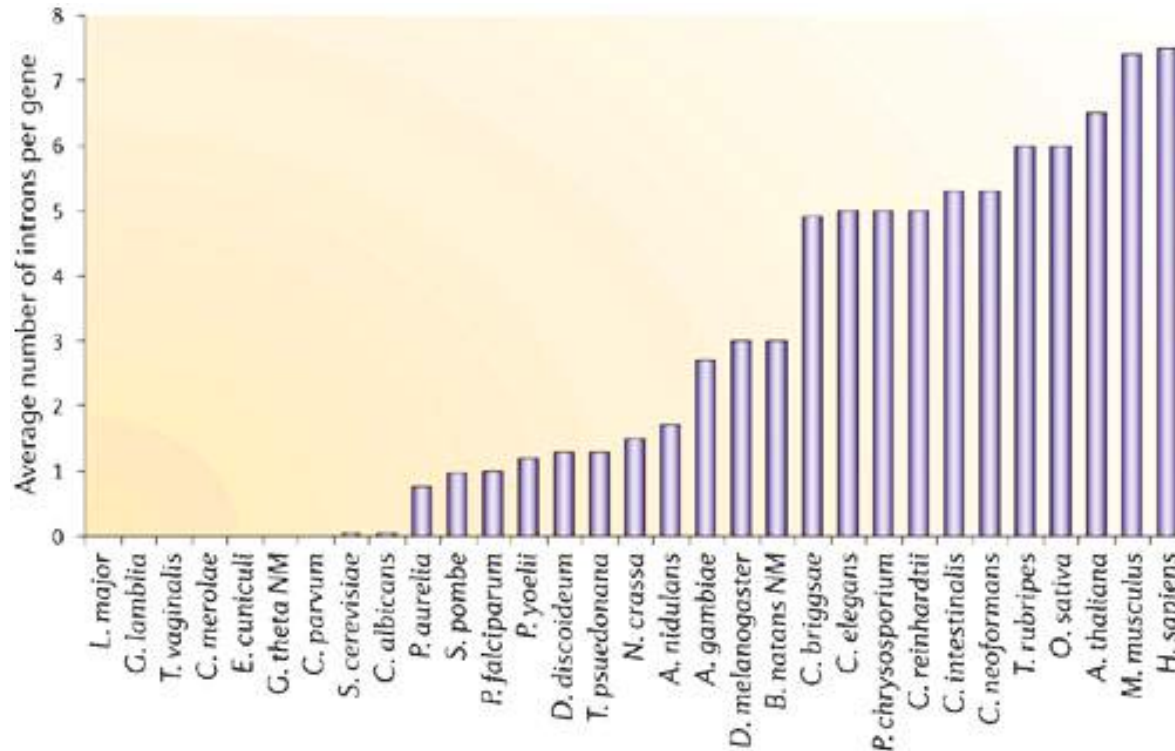
**Chordates**



(Dehal et al. (2002) *Science*)

- igen kompakt: ~115 Mb, kb. 17,000 gén
- a gének kb 60%-nak létezik Protostom homológja, 20%-nak azonban semelyik más nagyobb csoportban nincs megfelelője
- a *Ciona* gének átlagosan 6.8 exonból állnak (vs. 5 a *Drosophila*-ban és 8.8 emberekben) => intronszegény

# Korai intronok, vagy késői intronok?

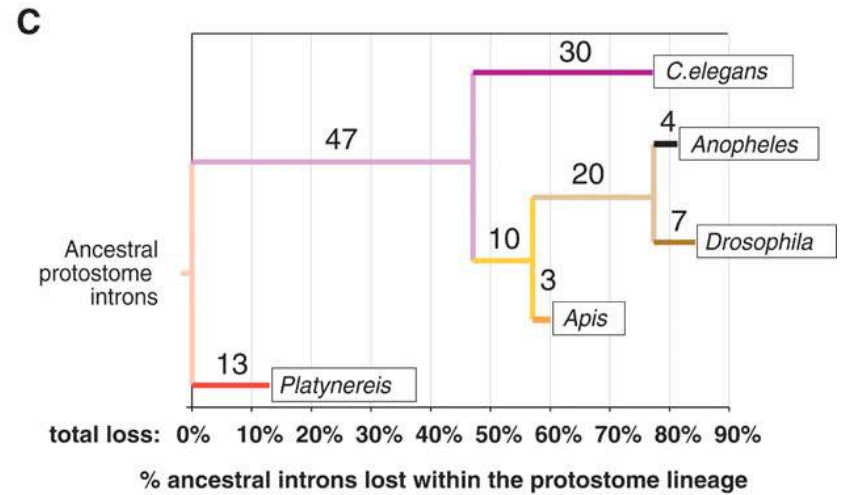
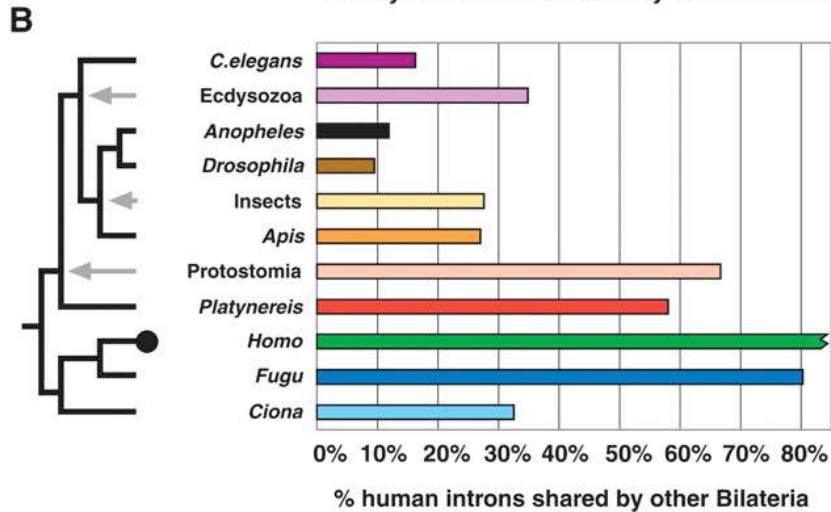
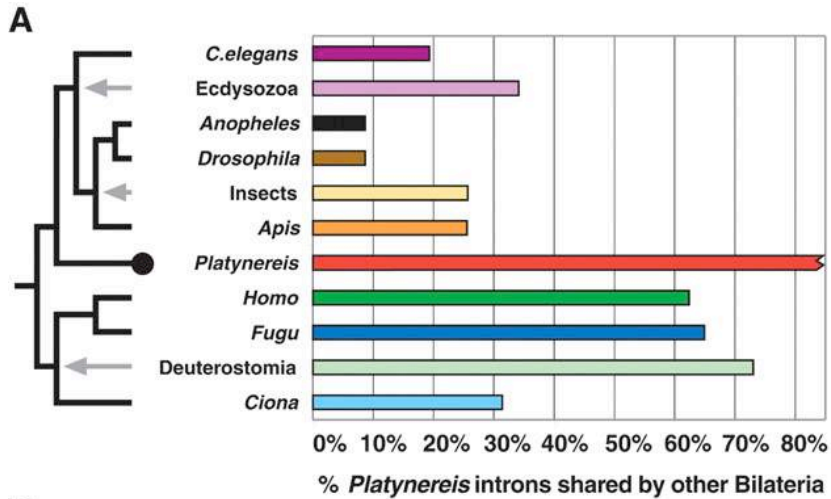


(Roy and Gilbert (2006) *Nat Rev Gen*)

Copyright © 2006 Nature Publishing Group  
Nature Reviews | Genetics

- az első genomszekvenciók alapján, az tűnne logikusnak, hogy az Eumetazoa ill. Urbilateria ősök viszonylag kevés intronnal rendelkeztek, és ezek később az Újszájúak (Deuterostomia) vonalán terjedtek el igazán, főleg az emlősökben

# Betekintés a *Platynereis* genomba: az intronok ősi eredete



(Raible et al. (2005) *Science*)

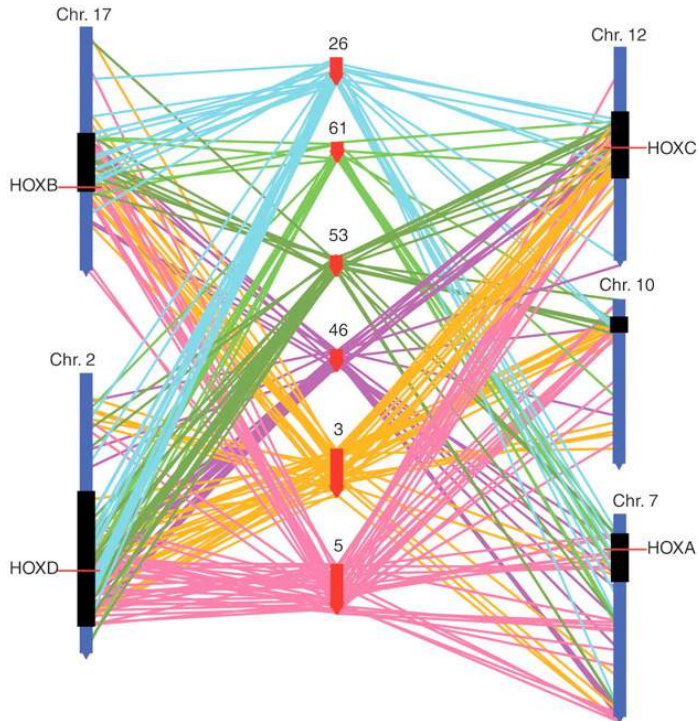


# A tengeri rózsa (*Nematostella vectensis*)

-a 450Mb nagyságú genom kb 18,000 fehérje kódoló gént tartalmaz

-a genom negyede repetitív szekvencia

-2x annyi közös gén van egy tengeri rózsa és egy ember közt, mint muslincák/férgek és ember közt

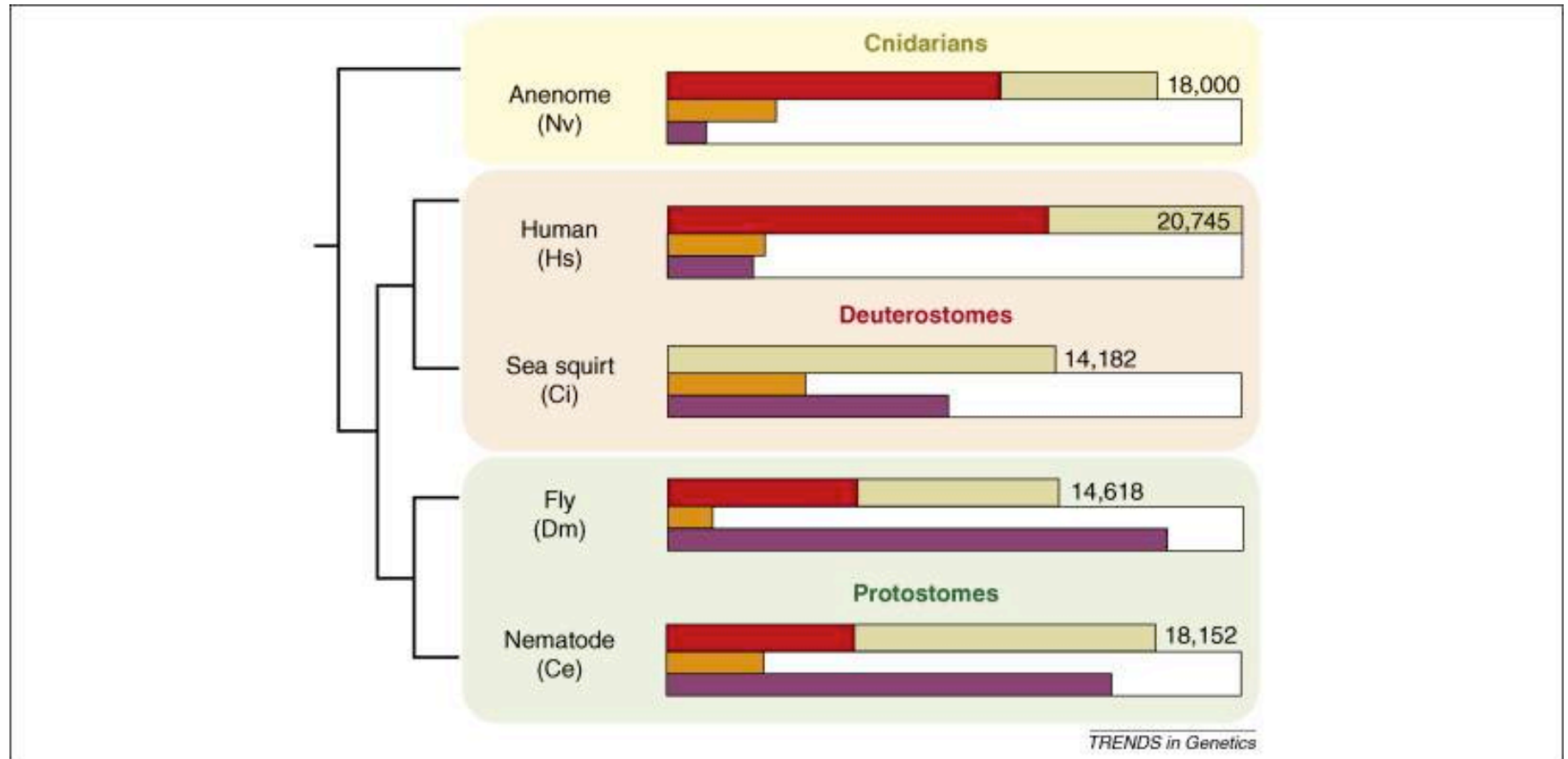


- a 700 millió éves szétválás ellenére még ma is fellelhetők szinténikus blokkok az emberi és a *Nematostella* genom között

(Putnam et al (2007) *Science*)

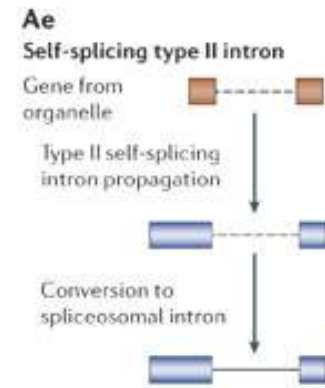
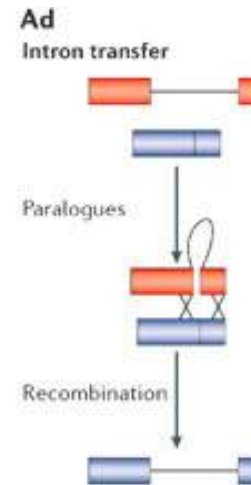
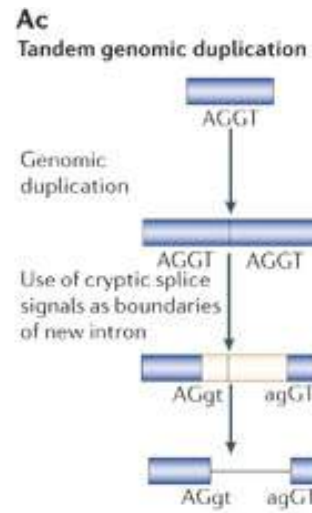
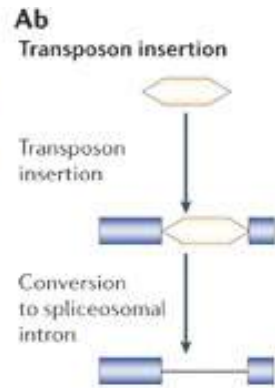
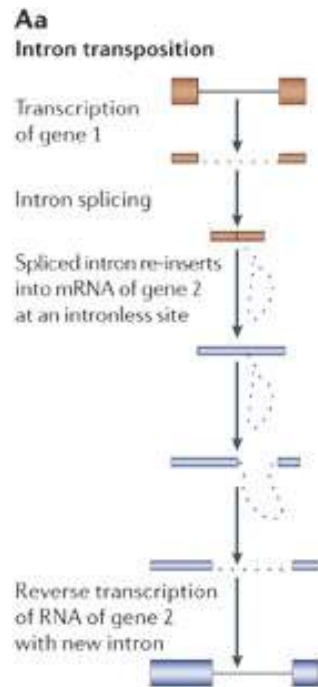
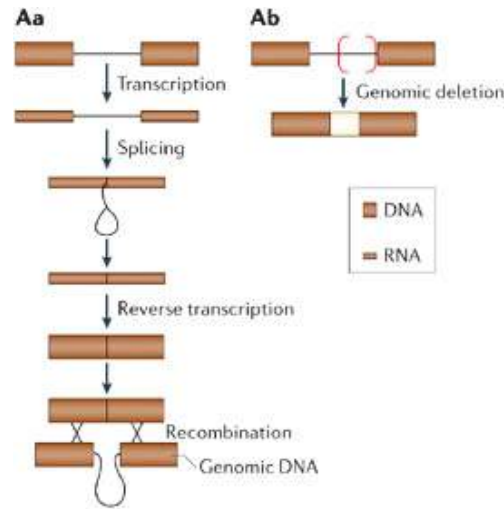


# Az emberi intronok többsége már a csalánozók és a kétoldali szimmetriájú állatok közös ősében létezett

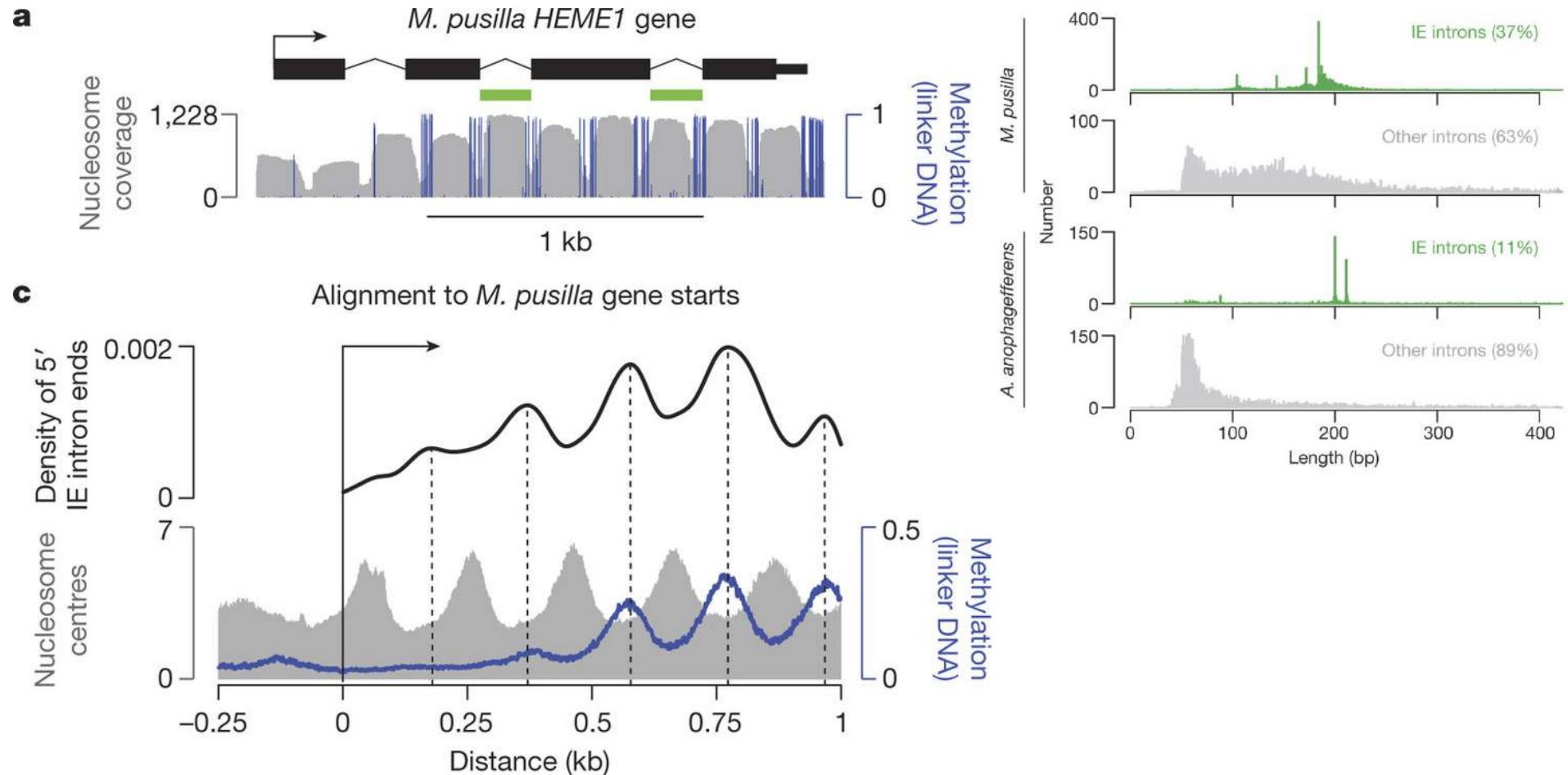


- felső oszlop: gének száma, pirossal jelölve, hogy hány származik a közös őstől
- narancs oszlop: új intronok aránya az összes intronokhoz képest
- lila oszlop: az ősi intronok milyen mennyisége veszett el

# Az intronvesztés és intron születés feltételezett mechanizmusai

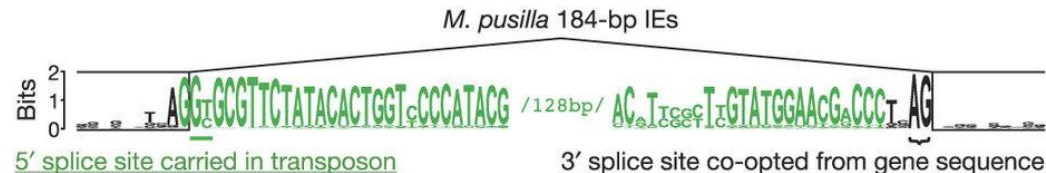
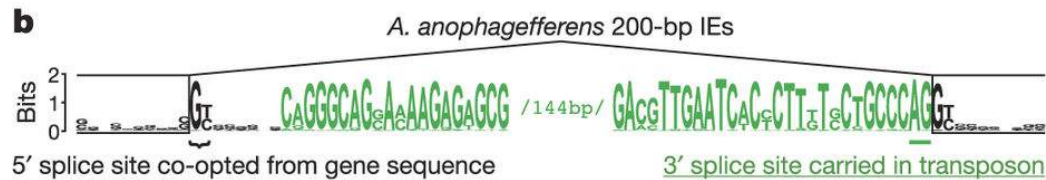
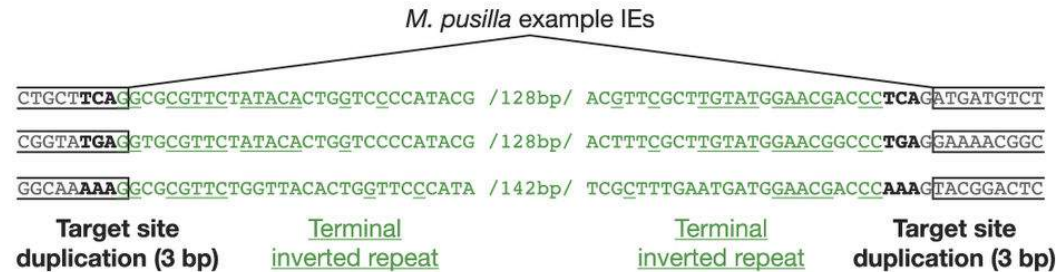
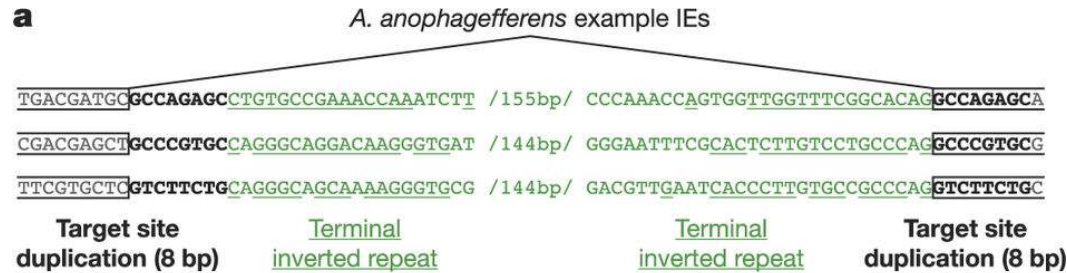


# Transzpozon-eredetű intronok algákban



- az introner elem (IE) nevű transzpozonok helyzete alapján valószínű, hogy az aktív transzpozon a nukleoszómák közé ugrik be (ebben a fajban a nukleoszómák közti régiót metiláció jelöli)

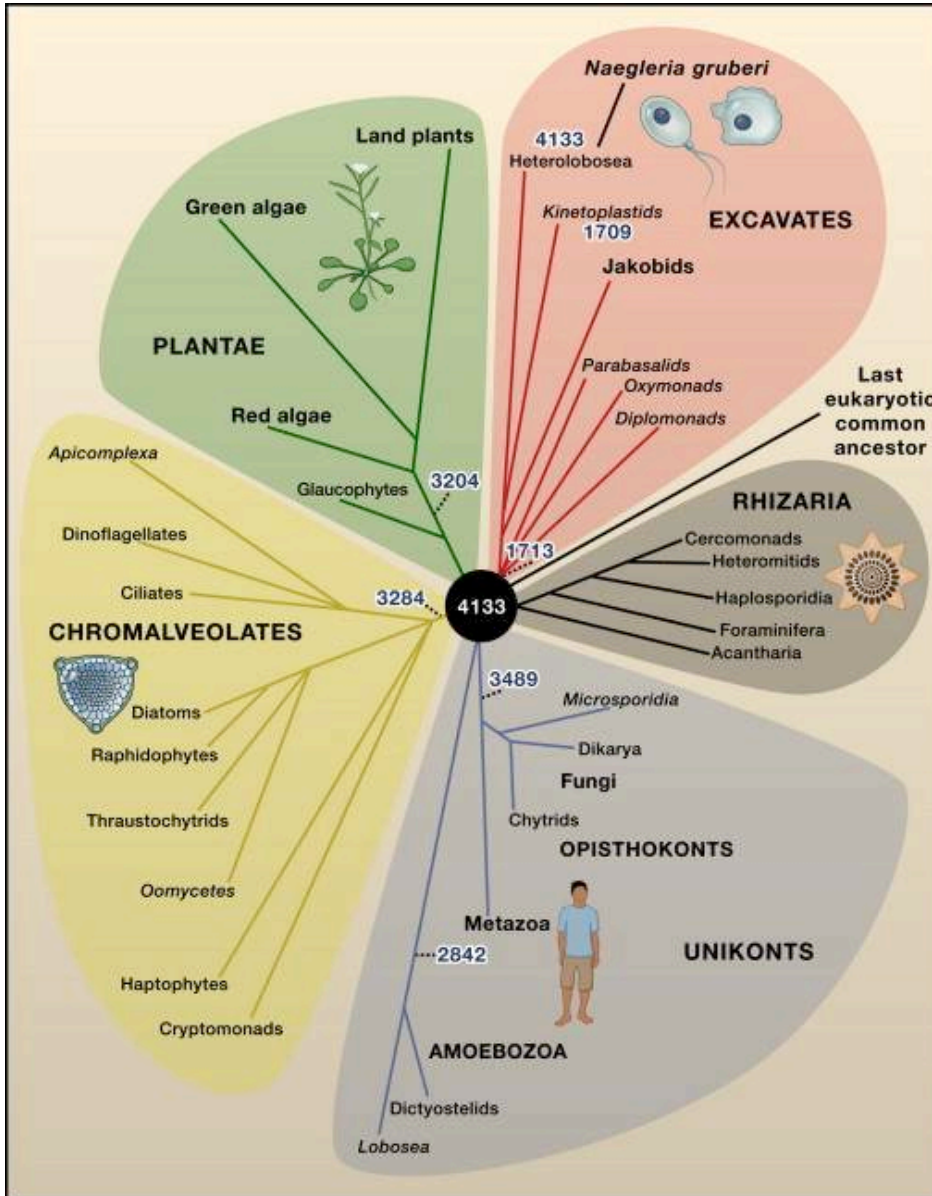
# Transzpozon-eredetű intronok algákban



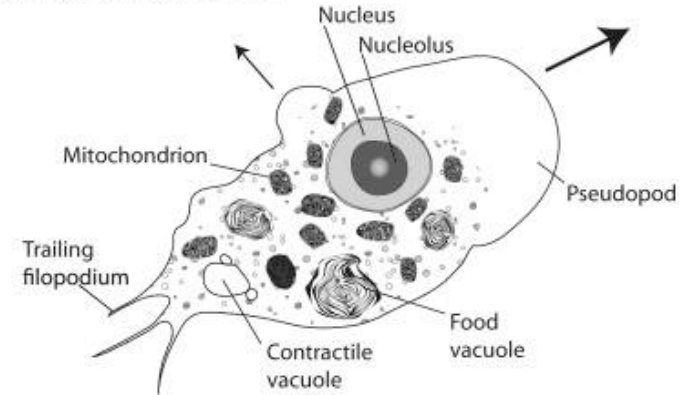
- az egyik splice-hely ezekben az esetekben az IE terminális régióiból alakul ki, a másik pedig a target hely duplikációja nyomán



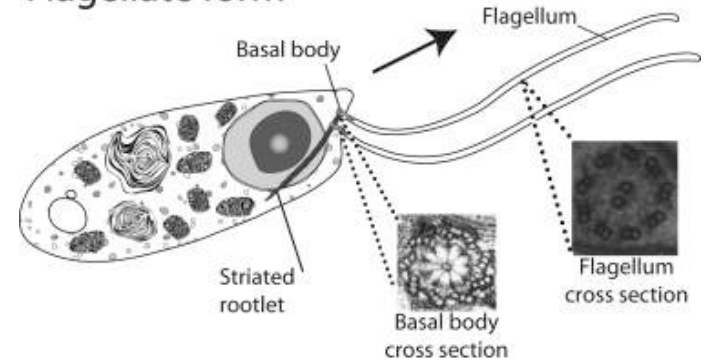
# Az ősi eukarióta sejt, egy különnc protistán keresztül (*Naegleria gruberi*)



Amoeboid form



Flagellate form



(Fritz-Laylin et al. (2010) *Cell*)

# Az ősi eukarióta sejt, egy különnc protistán keresztül (*Naegleria gruberi*)



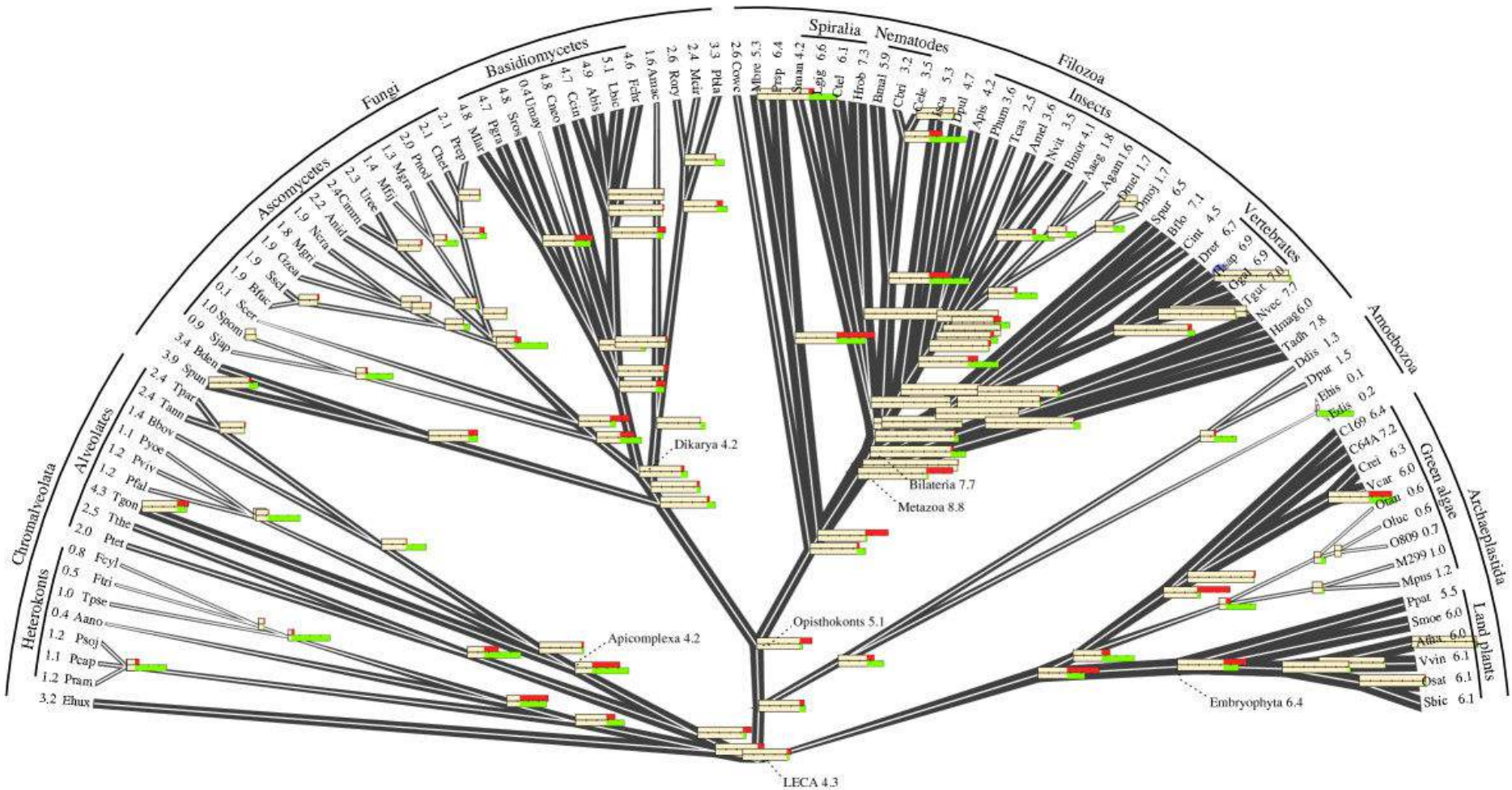
- a *Naegleria* képes aerob és anaerob metabolizmusra is
- ostoros és amöboid formája közt mindössze másfél óra alatt képes váltani

| Species              | Genome Size (Mbp) | No. Chromosomes | %GC | Protein-Coding Loci | % Coding | % Genes w/ Introns | Introns per Gene | Median Intron Length (bp) |
|----------------------|-------------------|-----------------|-----|---------------------|----------|--------------------|------------------|---------------------------|
| <i>Naegleria</i>     | 41                | > = 12          | 33  | 15, 727             | 57.8     | 36                 | 0.7              | 60                        |
| Human                | 2851              | 23              | 41  | 23, 328             | 1.2      | 83                 | 7.8              | 20, 383                   |
| <i>Neurospora</i>    | 40                | 7               | 54  | 10, 107             | 36.4     | 80                 | 1.7              | 72                        |
| <i>Dictyostelium</i> | 34                | 6               | 22  | 13, 574             | 62.2     | 68                 | 1.3              | 236                       |
| <i>Arabidopsis</i>   | 140.1             | 5               | 36  | 26, 541             | 23.7     | 80                 | 4.4              | 55                        |
| <i>Chlamydomonas</i> | 121               | 17              | 64  | 14, 516             | 16.3     | 91                 | 7.4              | 174                       |
| <i>T. brucei</i>     | 26.1              | >100            | 46  | 9152                | 52.6     | ~0 (1 total)       | ND               | ND                        |
| <i>Giardia</i>       | 11.7              | 5               | 49  | 6480                | 71.4     | ~0 (4 total)       | ND               | ND                        |

- a *Naegleria* intronok közül számos ortológ pozícióban van más eukarióták intronjaival!!
- a genom mindössze 5.1%-a repetitív szekvencia

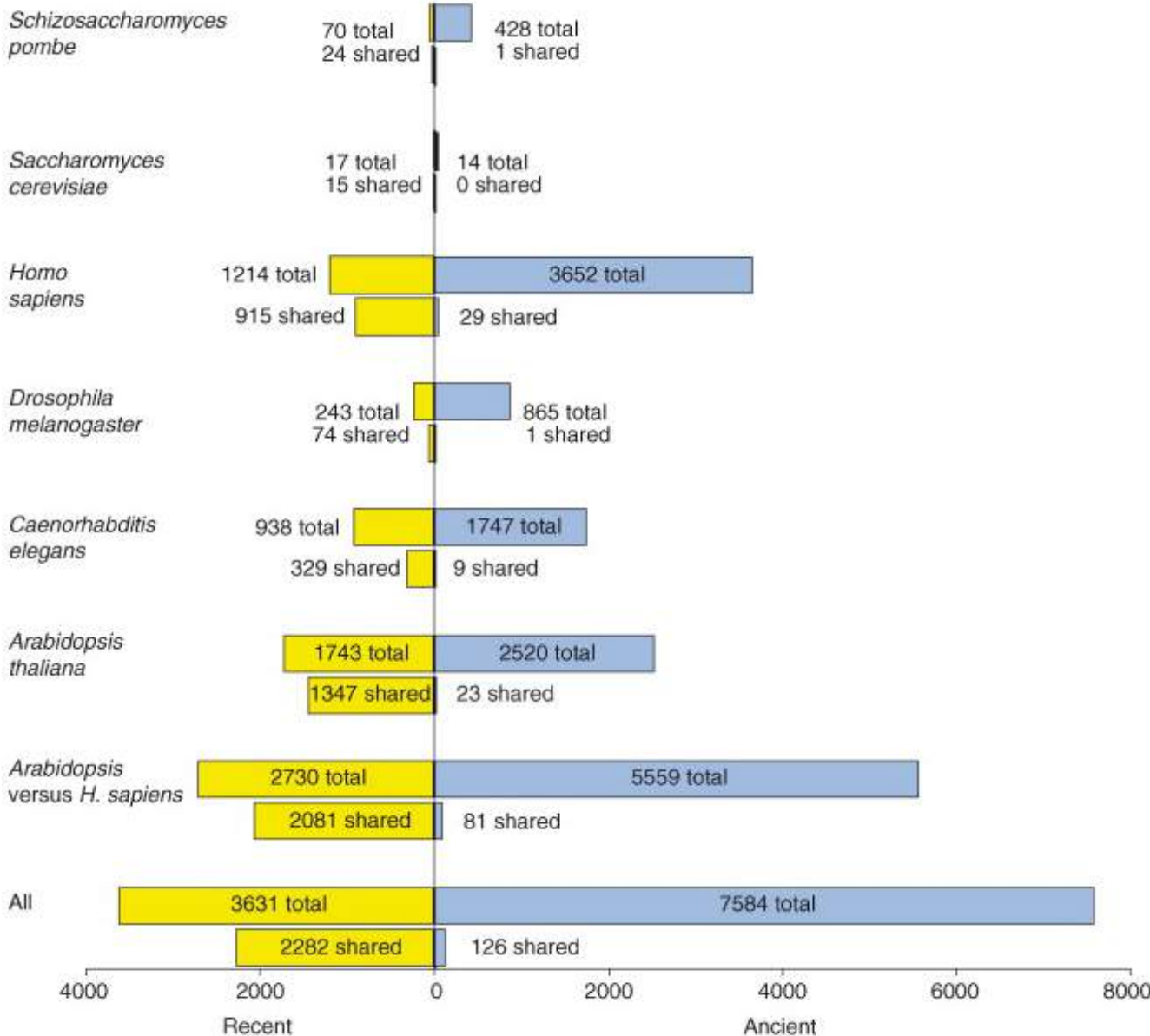


# Intron-evolúció eukariótákban



- a vonalak vastagsága arányos az intronok mennyiségével

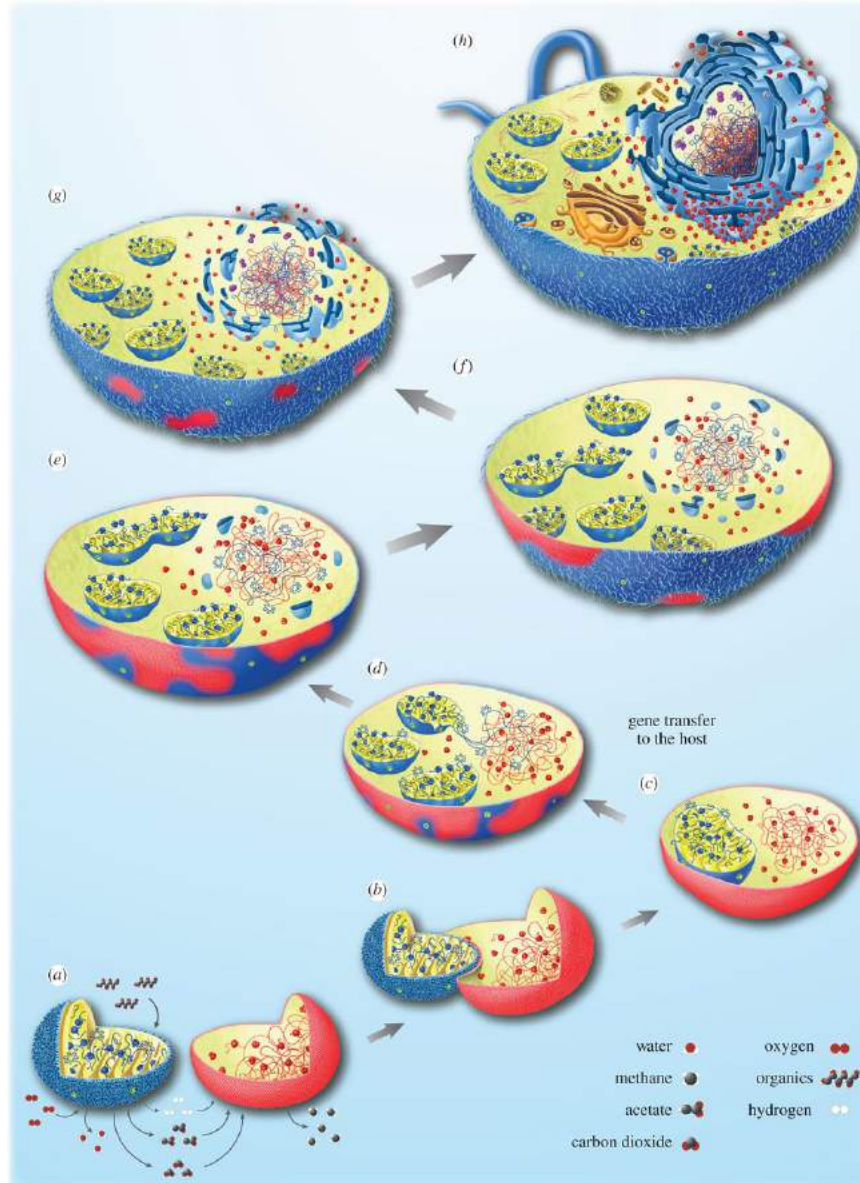
# Az intronok általában konzerváltak, de a legősibb eukarióta génekben egyáltalán nem azok...



- “ősi paralógok” – olyan (háztartási) gének, amelyek minden eukariótában megduplázódva találhatóak

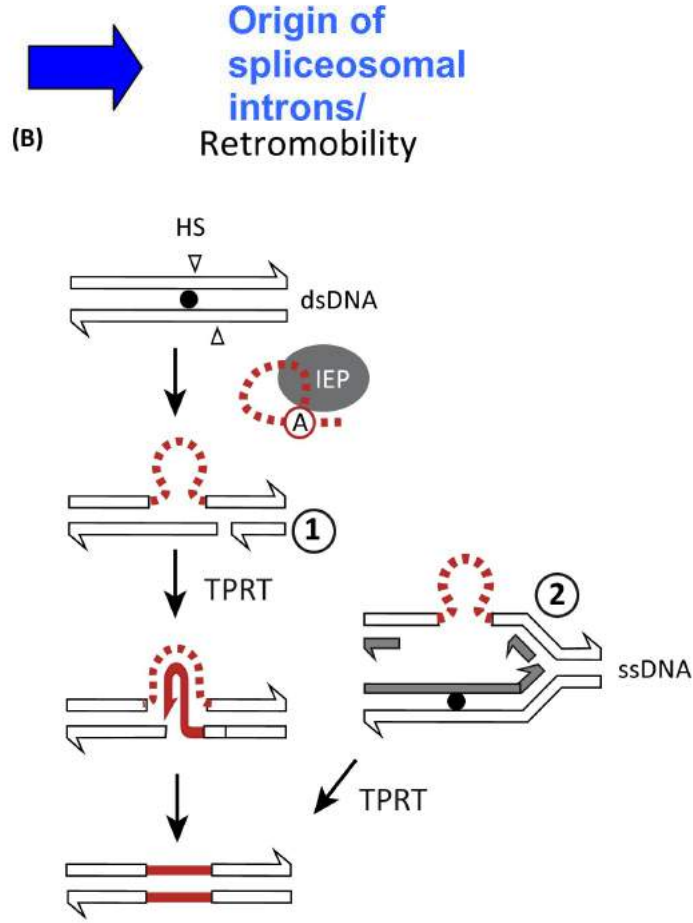
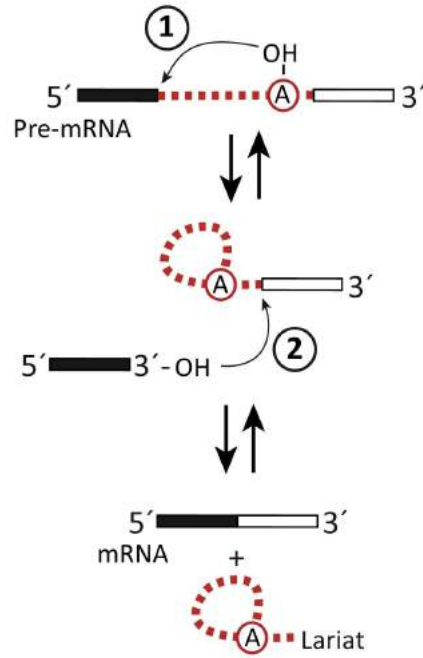
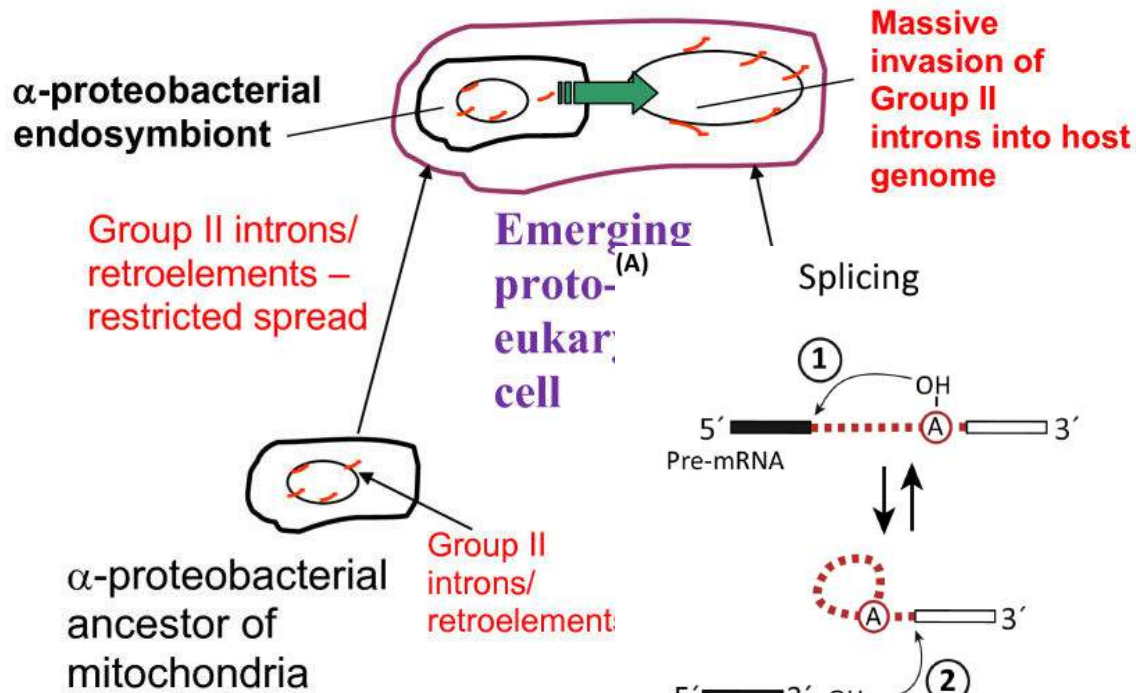
- ezek az eukarióták kialakulásának hajnalán jelentek meg, és mivel köztük az intronok nem konzerváltak, arról tanúskodnak, hogy ebben az időben alakulnak ki az intronok

# Az eukarióta sejtek endoszimbionta eredete

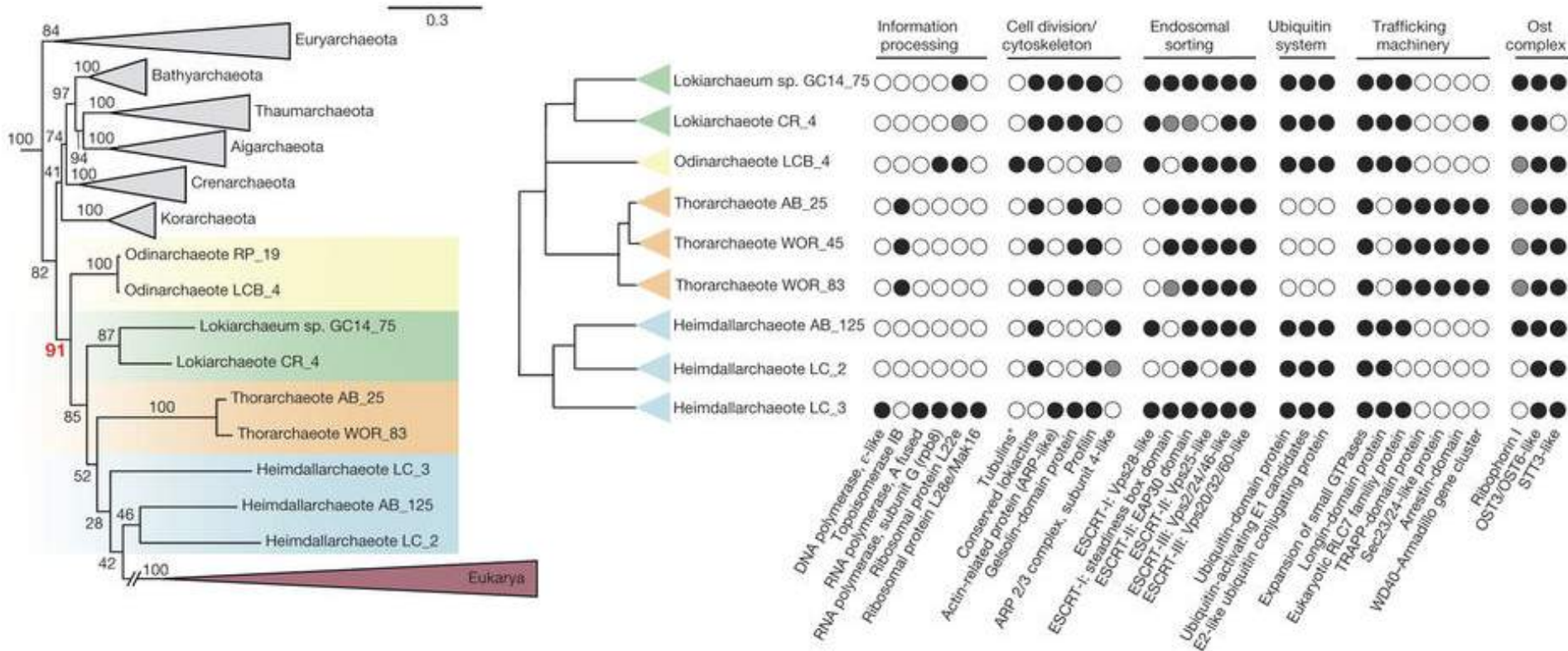




# Az eukarióta sejtek endoszimbionta eredete



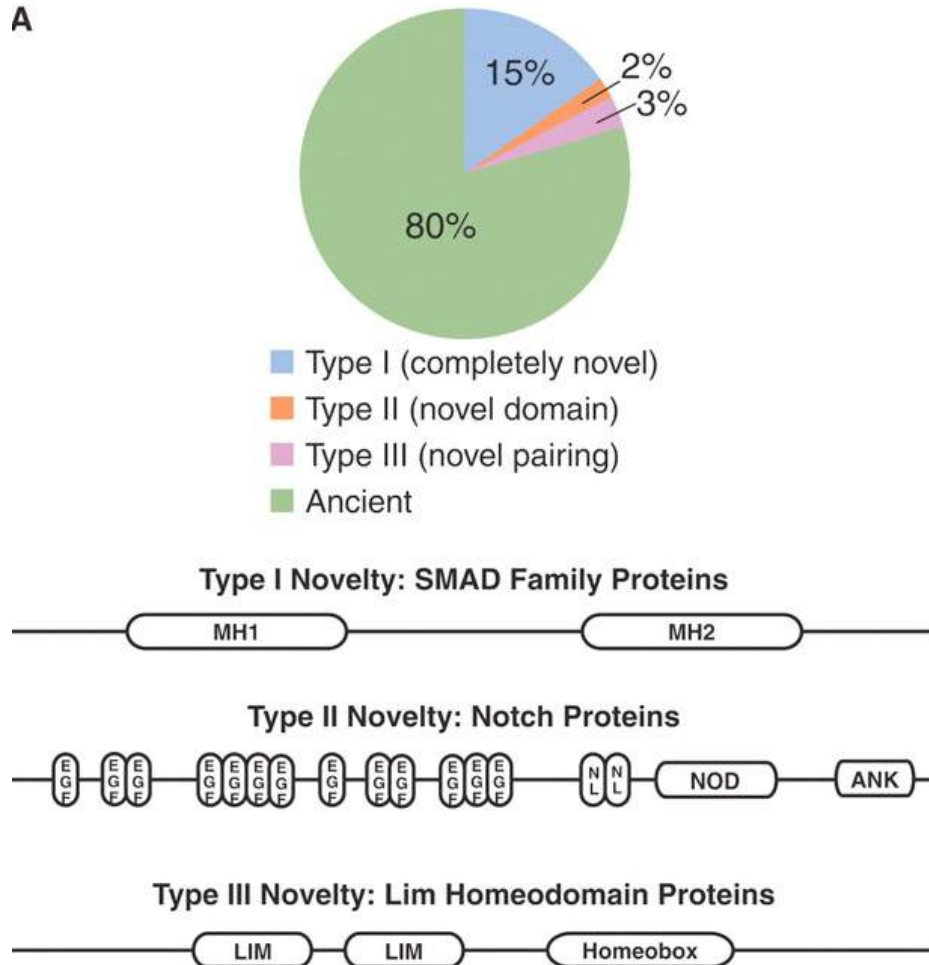
# Archeaákban már a legfontosabb eukarióta gének többsége jelen volt



- az ún Asgard archeáknak már szofisztikált citoszkeletonja volt (aktin és tubulin, valamint az ARP komplex tagjai is jelen vannak)

- bonyolult membrán-dinamika jellemezhetette őket (ESCRT komplex)

# Az Eumetazoa gének eredete



- az ősi Eumetazoa génkészlet kb 80%-a rendelkezik egyértelmű rokonokkal az állatokon kívül

- a maradék 20% Eumetazoa “felfedezés”:

- 15% teljesen új (nem lehető fel szekvencia hasonlóság nem állat csoportokkal (Type I)

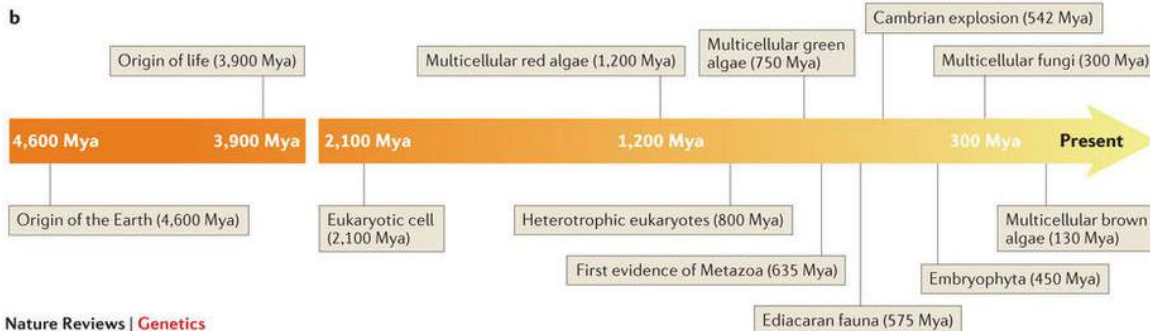
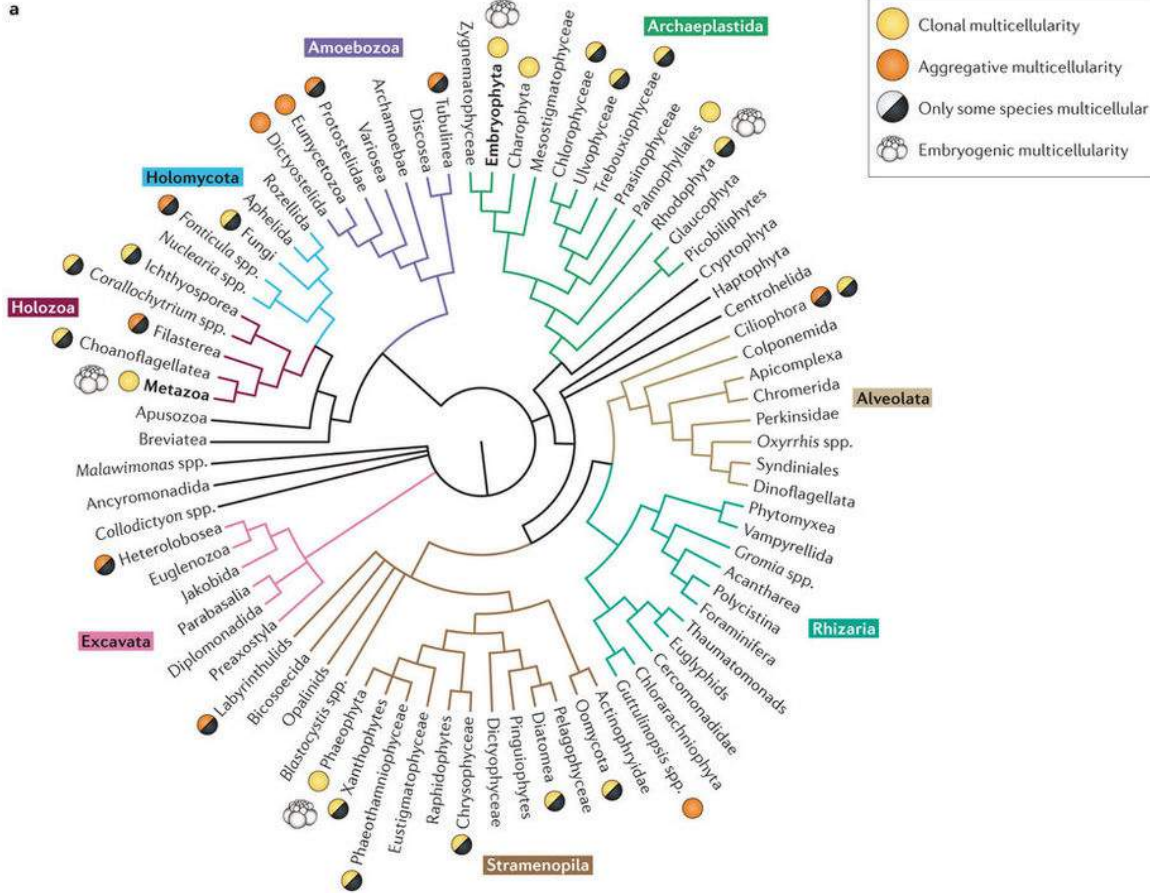
- 2% olyan gének, amelyek egyes doménjei már léteznek más csoportokban is, mások azonban újak (Type II)

- 3% olyan gének, amelyek minden doménje létezett korábban, de nem ebben a kombinációban (Type III)

(Putnam et al. (2007) *Science*)



# A többsejtűség többszöri eredete



(Sebé-Pedros et al. 2017 *Nat Rev Gen*)

# A soksejtűség eredete egy galléros ostoros genomján át (*Monosiga brevicollis*)

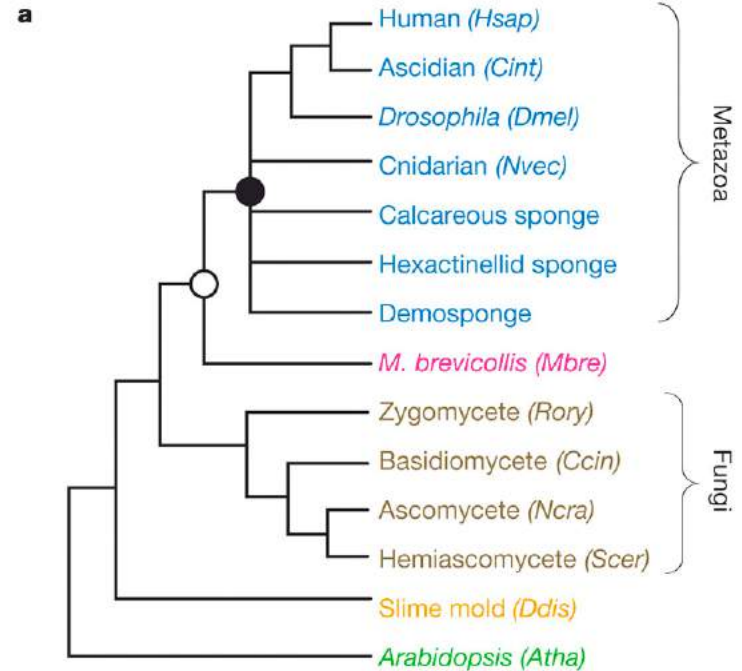
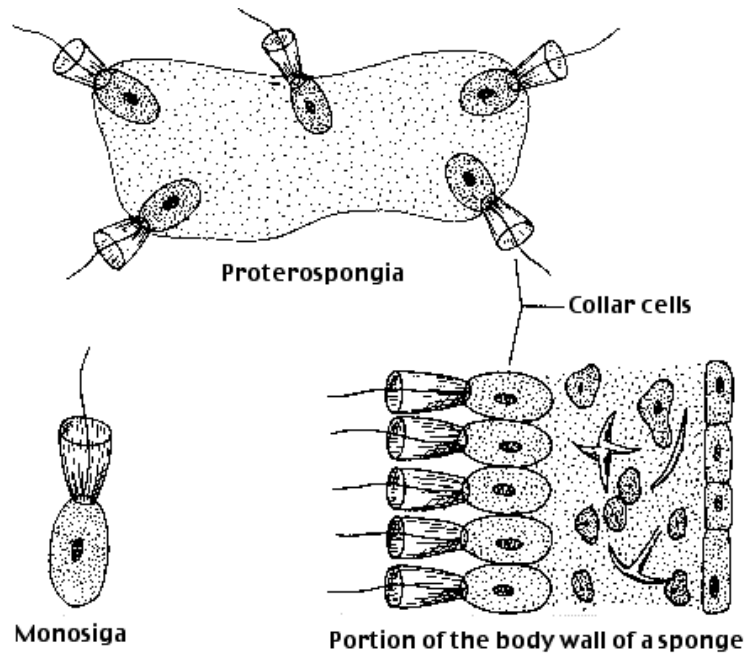
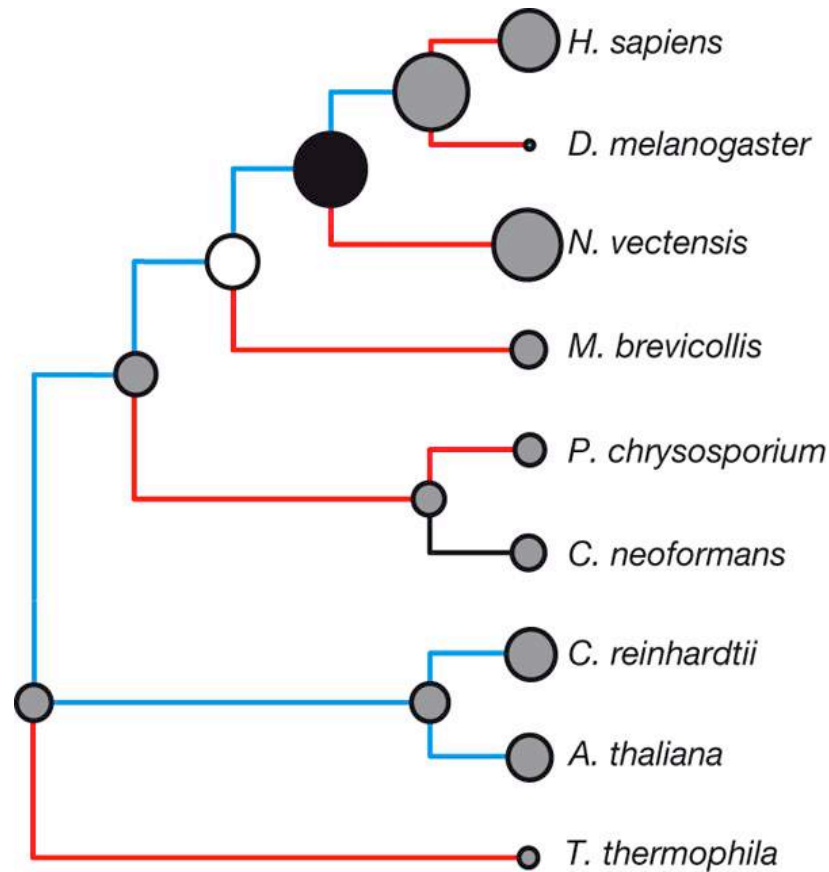


Table 1 | *M. brevicollis* genome properties in a phylogenetic context

|  | Metazoa     |             |             |             | Choanoflagellates | Fungi       |             | Dictyostelium | Plants      |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------------|-------------|-------------|---------------|-------------|
|  | <i>Hsap</i> | <i>Cint</i> | <i>Dmel</i> | <i>Nvec</i> | <i>Mbre</i>       | <i>Ccin</i> | <i>Ncra</i> | <i>Ddis</i>   | <i>Atha</i> |
| Genome size (Mb)                       | 2,900       | 160         | 180         | 357         | 42                | 38          | 39          | 34            | 125         |
| Total number of genes                  | 23,224      | 14,182      | 14,601      | 18,000      | 9,196             | 13,544      | 9,826       | 13,607        | 27,273      |
| Mean gene size (bp)                    | 27,000      | 4,585       | 5,247       | 6,264       | 3,004             | 1,679       | 1,528       | 1,756         | 2,287       |
| Mean intron density (introns per gene) | 7.7         | 6.8         | 4.9         | 5.8         | 6.6               | 4.4         | 1.8         | 1.9           | 4.4         |
| Mean intron length (bp)                | 3,365       | 477         | 1,192       | 903         | 174               | 75          | 136         | 146           | 164         |
| Gene density (kb per gene)             | 127.9       | 11.9        | 13.2        | 19.8        | 4.5               | 2.7         | 4.0         | 2.5           | 4.5         |

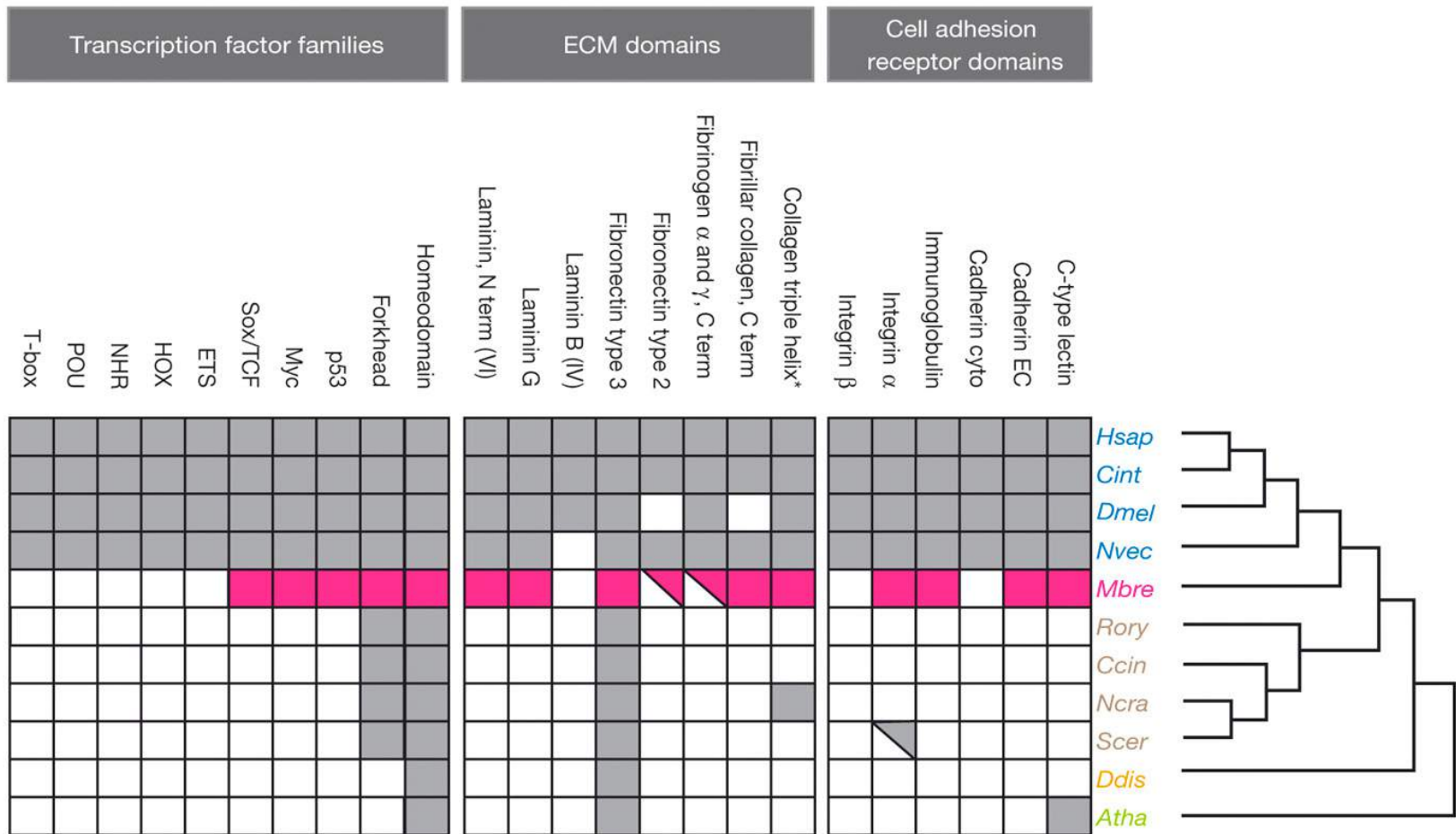
Species names follow the four-letter convention from Fig. 1.

# Intron-evolúció



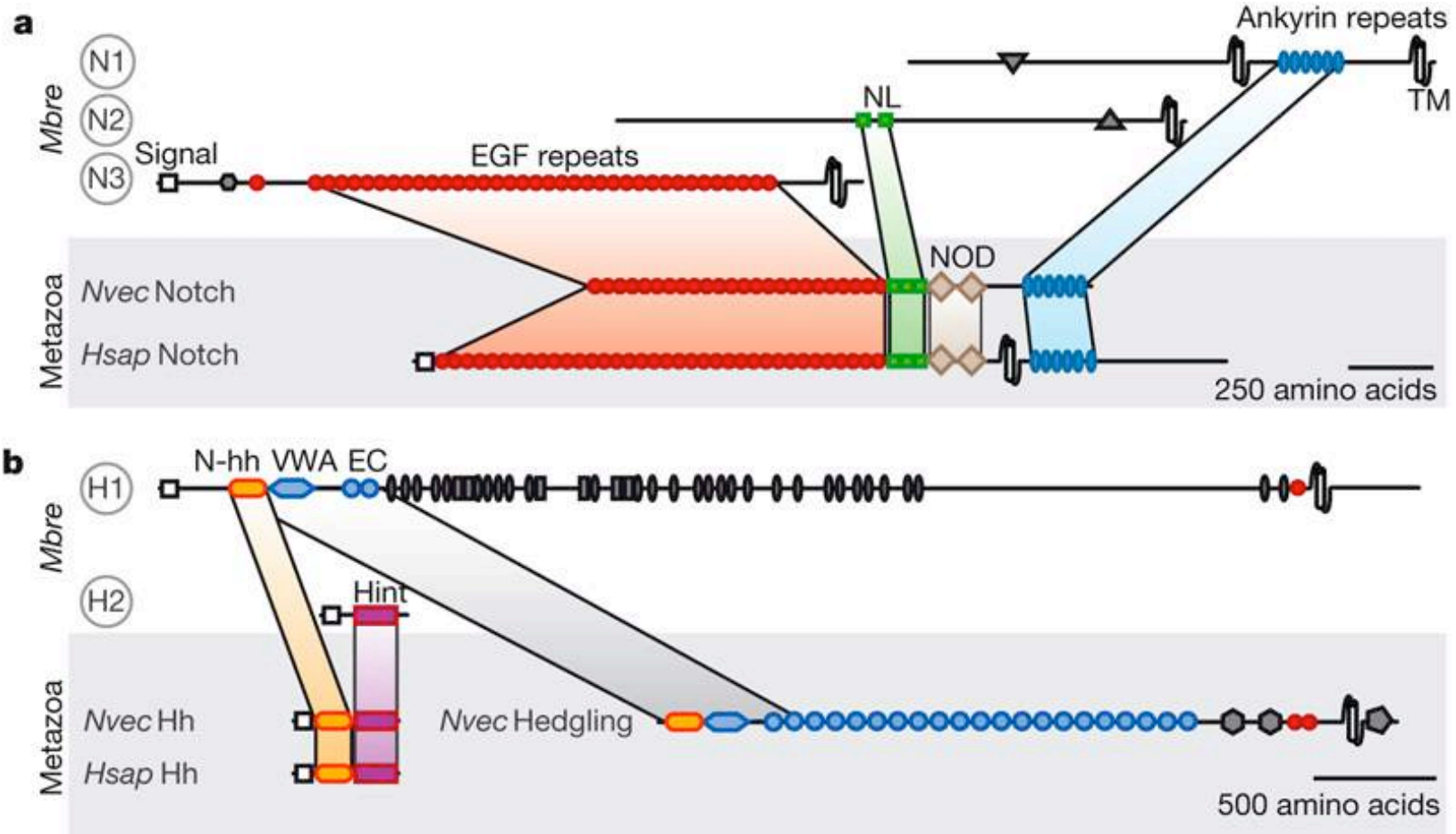
- a körök mérete az intronok számával arányos
- **kék** jelöli azokat a vonalakat, ahol összességében intronok keletkeztek, **piros** azokat ahol elvesződtek, és **fekete** azokat, ahol kb. ua. intron maradt

# A többsejtűség / sejt-adhézió alapjai már ez egysejtű közös ősből jelen voltak



- igaz, az egyes sejtadhéziós és ECM domének sajátos elrendezésben jelennek meg a *Monosiga* genomban, igazi ortológokat csak ritkán találni

# A többsejtű jelátviteli útvonalak eredete: domén-shuffling



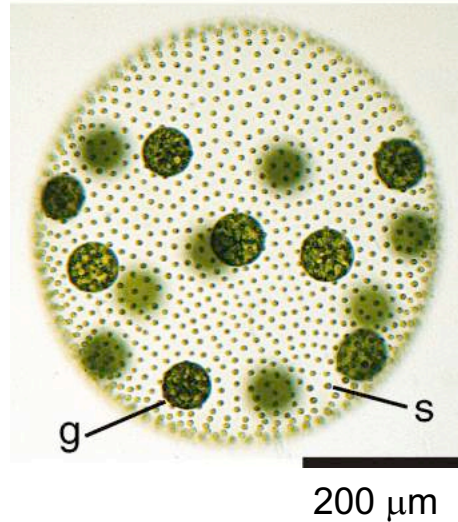
- a WNT, TGF $\beta$ , JAK/STAT útvonalaknak ugyanakkor gyakorlatilag nincs nyoma



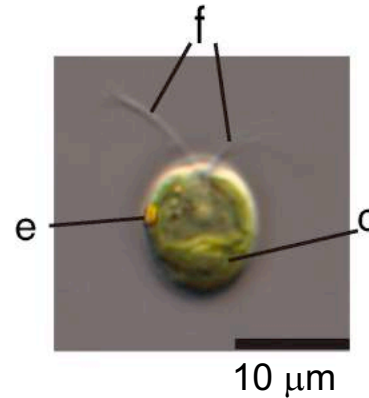
# A többsejtűség eredete 2. – a *Volvox* genom



**A**



**B**



| Species               | Genome size (Mbp) | Number of chromosomes | % G and C | Protein-coding loci | % coding | % of genes with introns | Introns per gene | Median intron length (bp) |
|-----------------------|-------------------|-----------------------|-----------|---------------------|----------|-------------------------|------------------|---------------------------|
| <i>V. carteri</i>     | 138               | 14*                   | 56        | 14,520              | 18.0     | 92                      | 7.05             | 358                       |
| <i>C. reinhardtii</i> | 118               | 17                    | 64        | 14,516              | 16.3     | 91                      | 7.4              | 174                       |

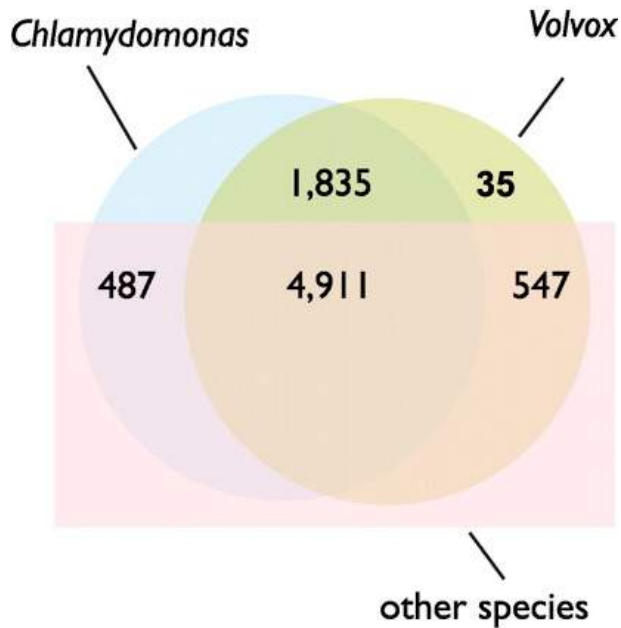
- a 17%-os genom növekedés nagy része a repetitív szekvenciák felszaporodásának köszönhető



# A többsejtűség eredete 2. – a *Volvox* genom

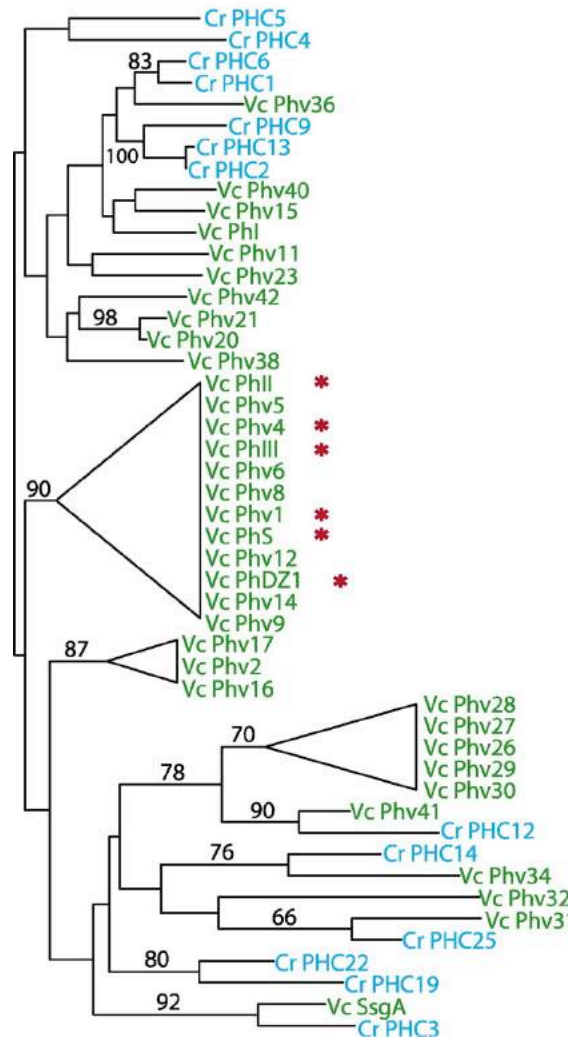


- fehérje családok

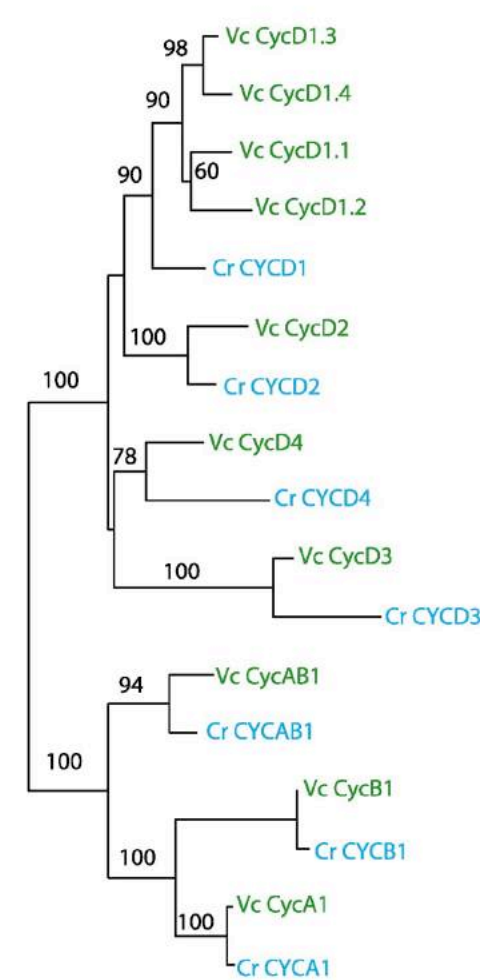


=> Az igazán fontos változások feltehetőleg itt is a szabályozó szekvenciákban következtek be!

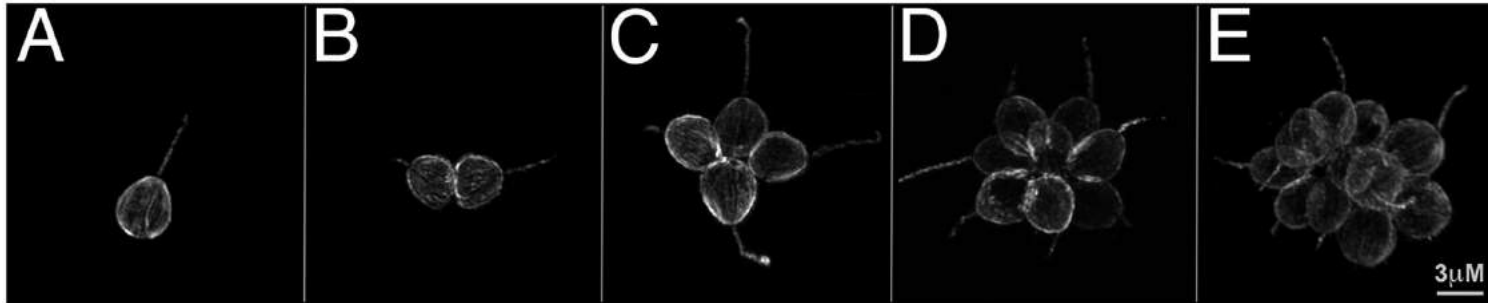
**A** ECM (perophorins)



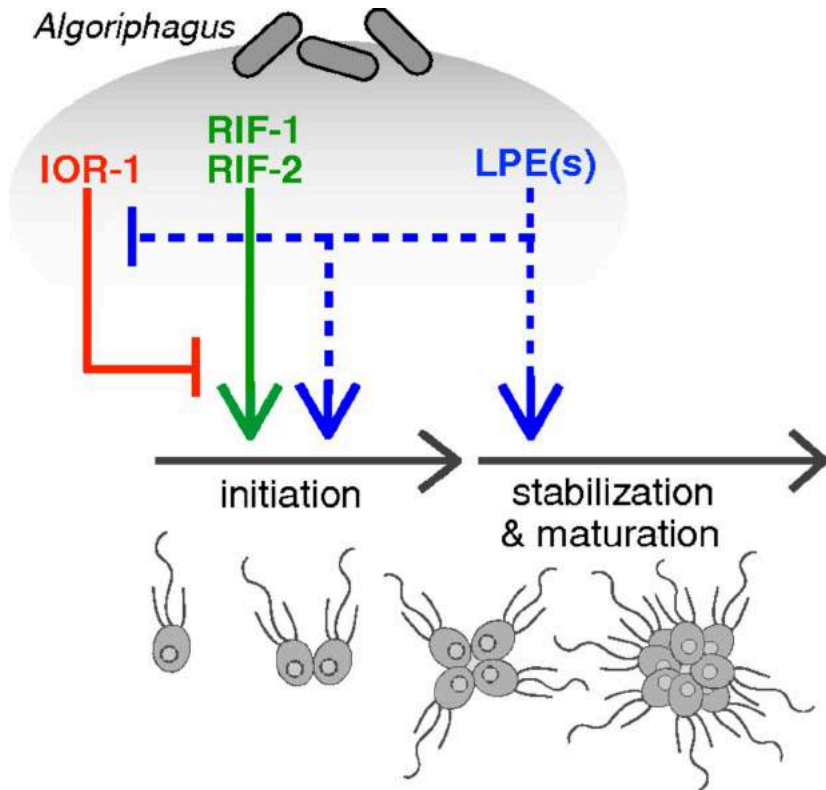
**B** sejtciklus



# A többsejtűség eredete – a mikrobióta szerepe?

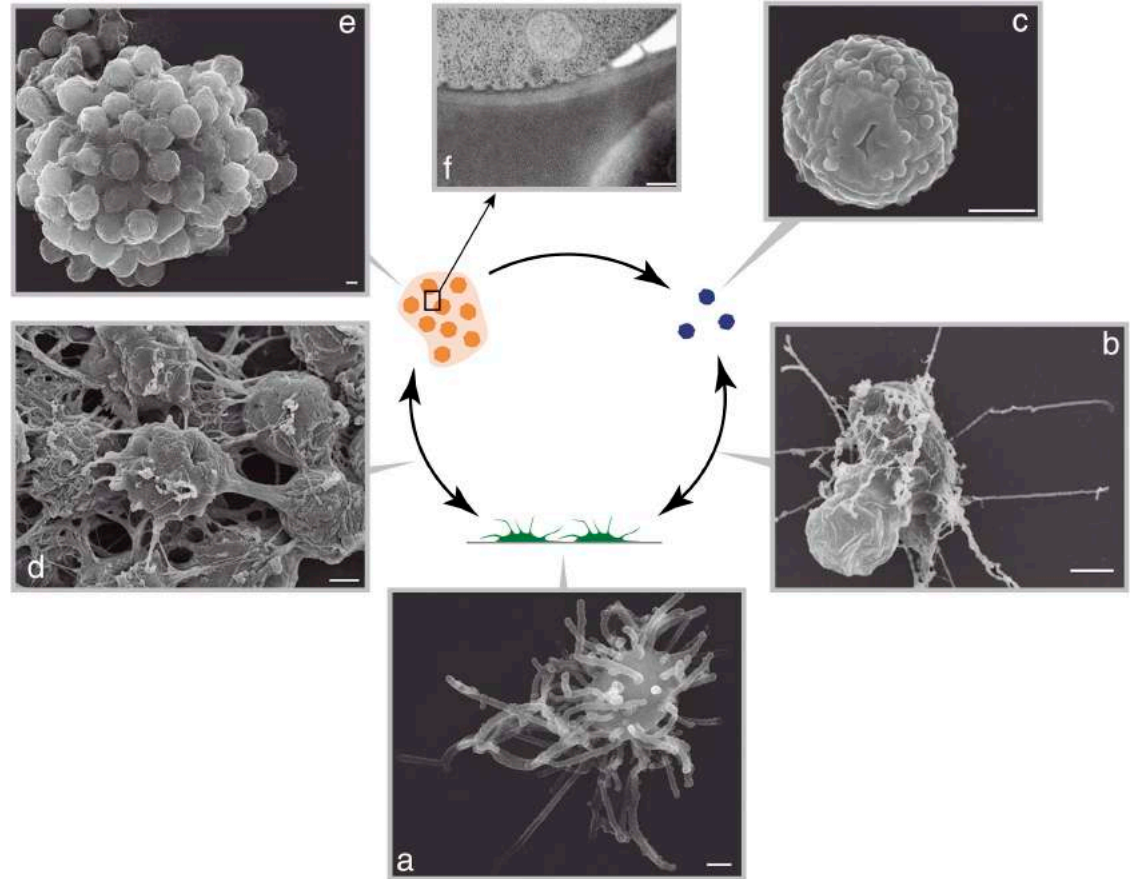
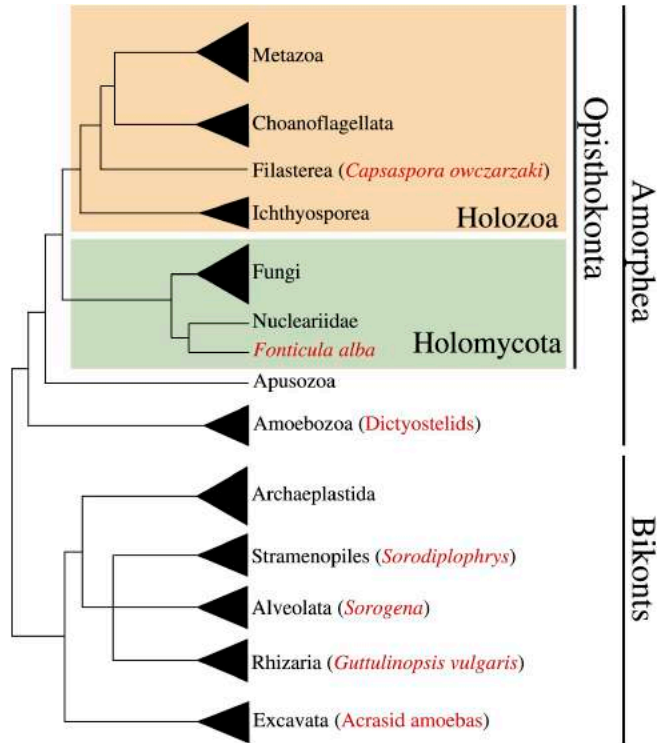


- egyes choanoflagelláták esetében bizonyos esetekben az utódsejtek nem távolodnak el hanem rozettákat hoznak létre.



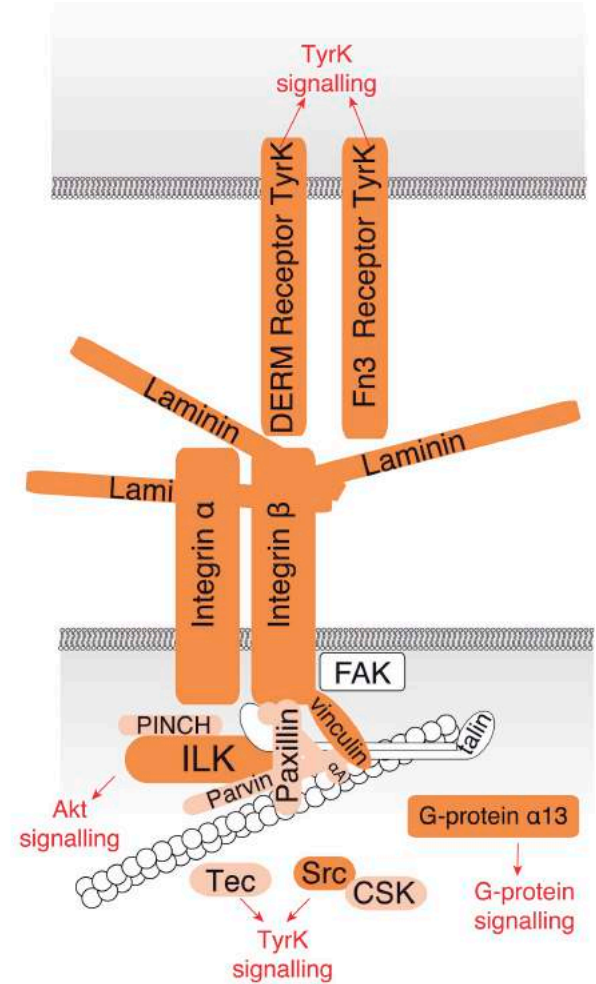
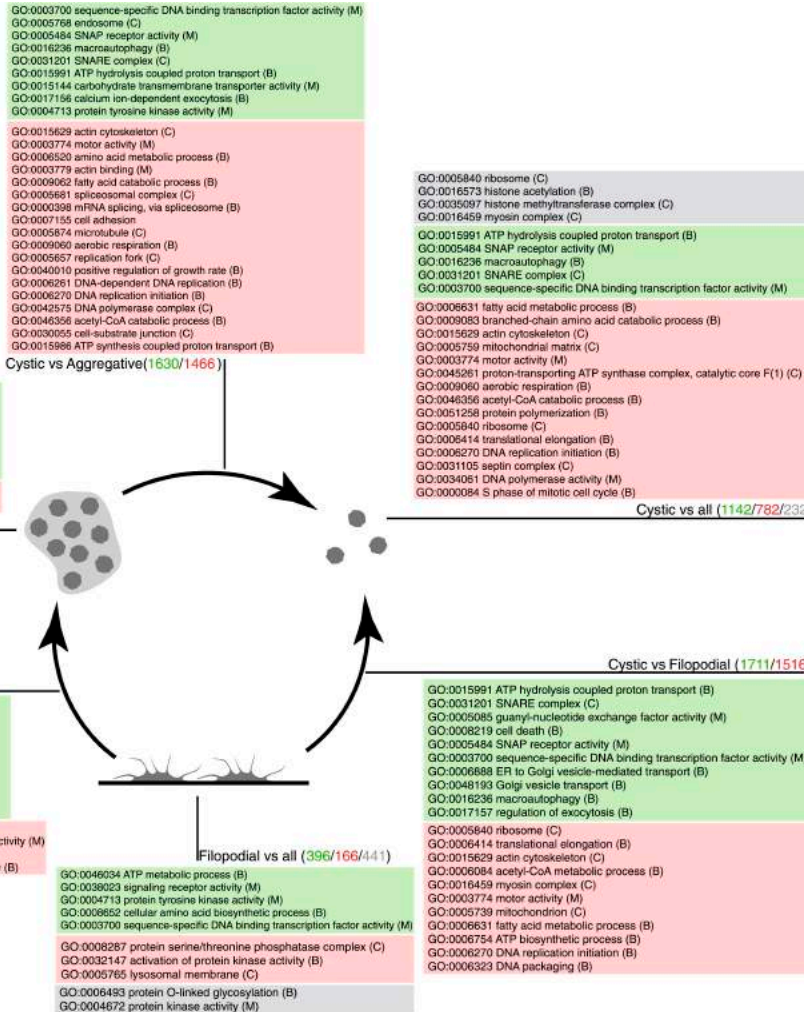
- a rozetták kialakulásában nagyon fontosak a környezetben jelen levő baktériumok bioaktív lipideket termelnek, amelyek indukálják ezt a pseudo-soksejtű állapot létrejöttét.

# A többsejtűség eredete 3. – a *Capsaspora* genom



- a *Capsaspora* egy transzkripciós faktorokban különösen gazdag amoeboid egysejtű
- a filopodiális vándorló forma gyakran direkt növekvő cisztákká alakul, de nem ritkán egy jellegzetes, extracelluláris mátrix által összetartott aggregátum-fázison keresztül történik ez.

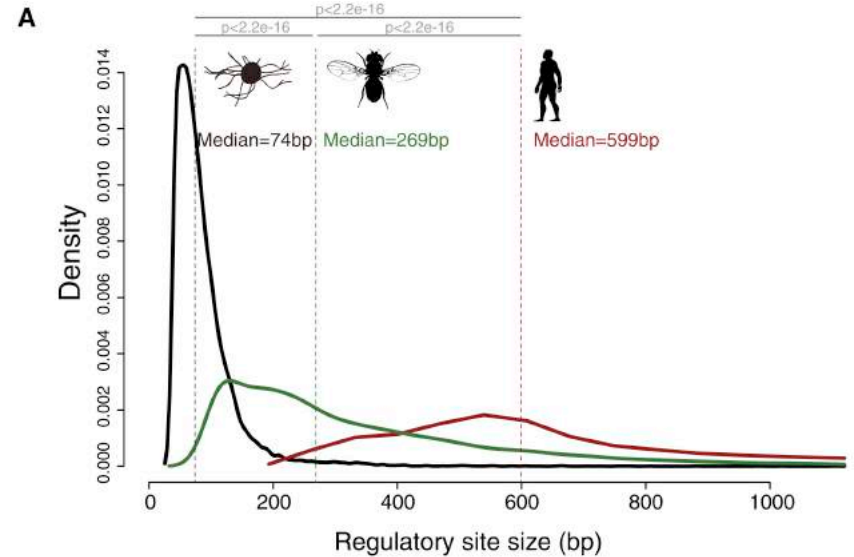
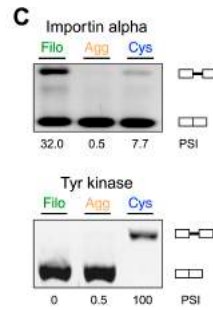
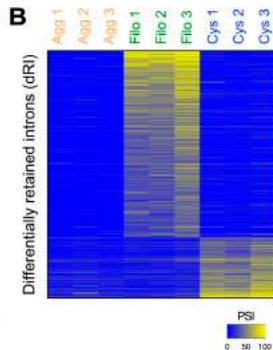
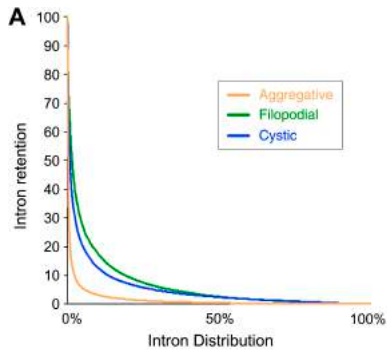
# A többsejtűség eredete 3. – a *Capsaspora* genom



- a különböző életfázisok eltérő transzkriptómábanis megnyilvánulnak

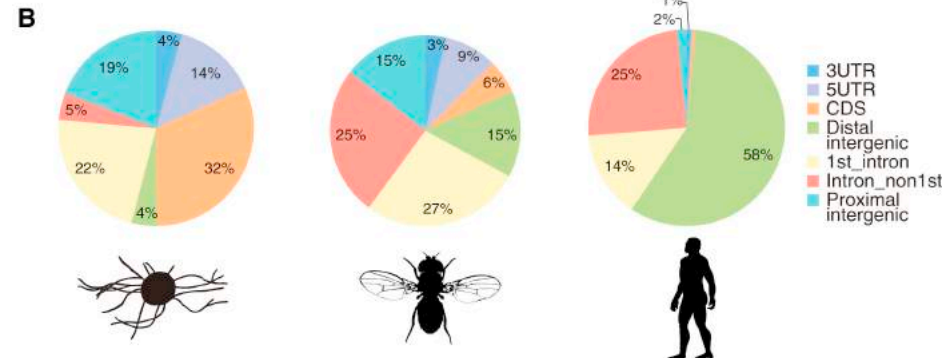


# A többsejtűség eredete 3. – a *Capsaspora* genom



(Sebé-Pedros et al. (2013) *eLife*)

- a transzkriptóma-bővülés egy jellegzetes módja *Capsaspora* esetében az alternatív-splicing (intron-retenció)

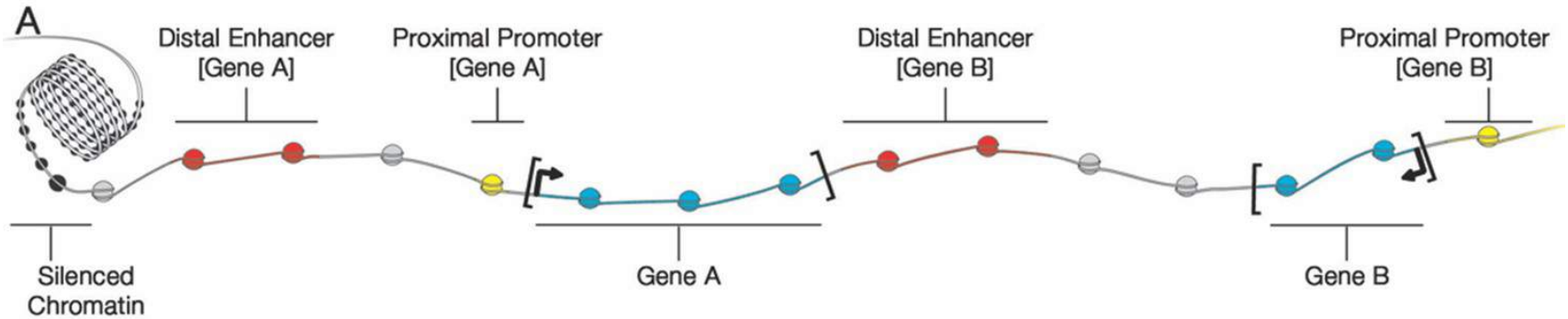


(Sebé-Pedros et al. (2016) *Cell*)

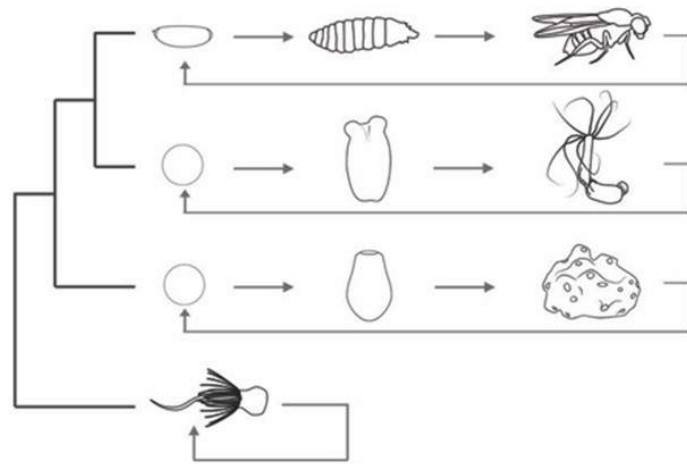
- Metazoákkal összevetve jól látható, hogy a szabályozó helyek kicsik (kevesebb TF tud bele kötődni), illetve mind proximálisak (a disztális, nagyobb komplexitást biztosító enhancerek csak később jelentek meg az evolúció során).



# A többsejtűség komplexebb szabályozással járt

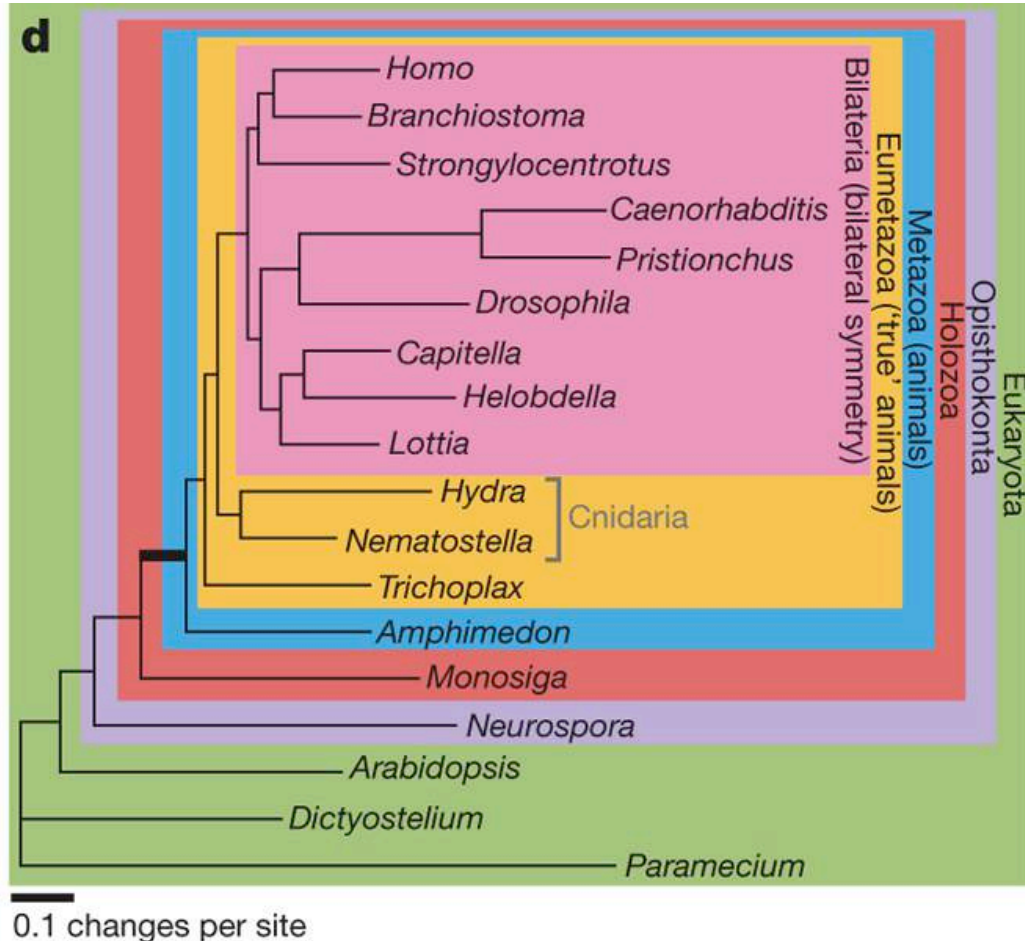
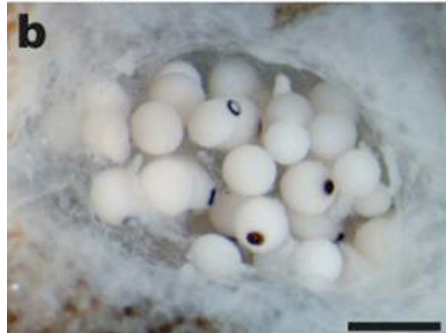
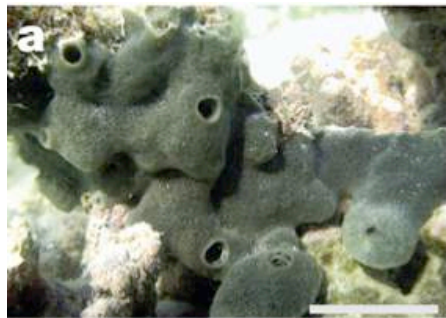


**B**



|                  |                                       | Regulatory Features |   |   |   |   |
|------------------|---------------------------------------|---------------------|---|---|---|---|
| Bilateria        | Developmental TF                      | ■                   | ■ | ■ | ■ | ■ |
|                  | Proximal cis-regulation               | ■                   | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Eumetazoa        | Distal cis-regulation                 | ■                   | ■ | ■ | ■ | ■ |
|                  | Polycomb repressive complex silencing | ■                   | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Metazoa          | Higher-order chromatin structure      | ■                   | ■ | ■ | ■ | ■ |
|                  | Distal cis-regulation                 | ■                   | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Choanoflagellate | Developmental TF                      | ■                   | ■ | ■ | ■ | ■ |
|                  | Proximal cis-regulation               | ■                   | ■ | ■ | ■ | ■ |
|                  | Distal cis-regulation                 | ■                   | ■ | ■ | ■ | ■ |
|                  | Polycomb repressive complex silencing | ■                   | ■ | ■ | ■ | ■ |
|                  | Higher-order chromatin structure      | ■                   | ■ | ■ | ■ | ■ |

# A szivacs genom (*Amphimedon queenslandica*)

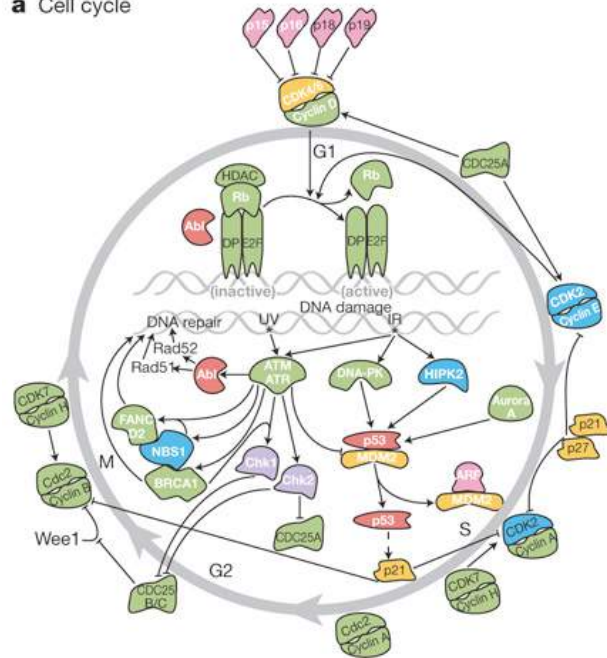


- kb. 30,000 fehérje kódoló génje van, amelyek 63%-ának létezik más állatban megfelelője
- a valószínűsített ősi metazoa intronok 84%-a megtalálható

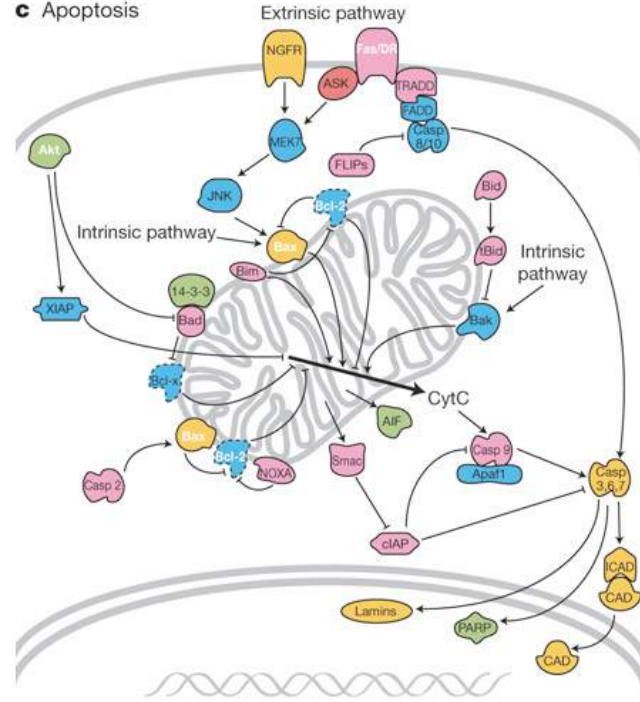
(Srivastava et al. (2010) *Nature*)

# A sejtciklus gének ősisége vs az apoptózis gének fiatalsága

**a** Cell cycle



**c** Apoptosis



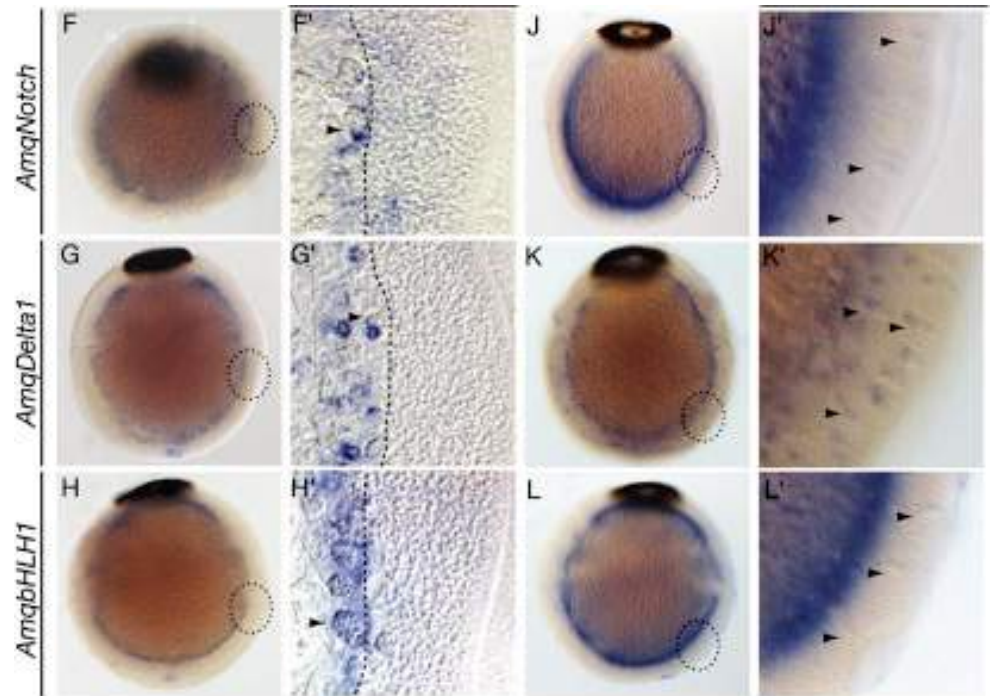
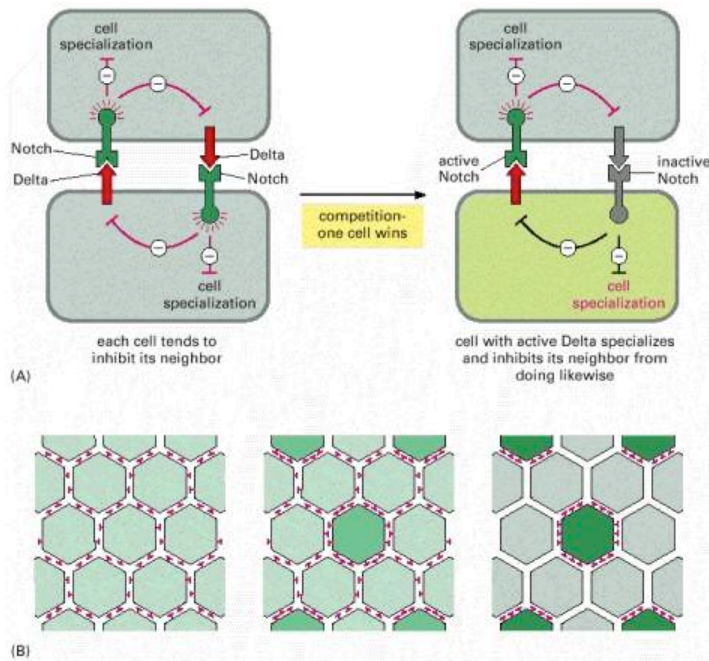
- |  |  |  |
|--|--|--|
| <span style="color: green;">■</span> Ancient eukaryotic  | <span style="color: red;">■</span> Holozoan origin | <span style="color: orange;">■</span> Eumetazoan origin          |
| <span style="color: purple;">■</span> Opisthokont origin | <span style="color: blue;">■</span> Animal origin  | <span style="color: pink;">■</span> Bilaterian/vertebrate origin |

- míg a sejtciklus gének többsége ősi eukariótáktól származtatható, a programozott sejthalál állati “találmány”

# Az idegrendszer kezdetei

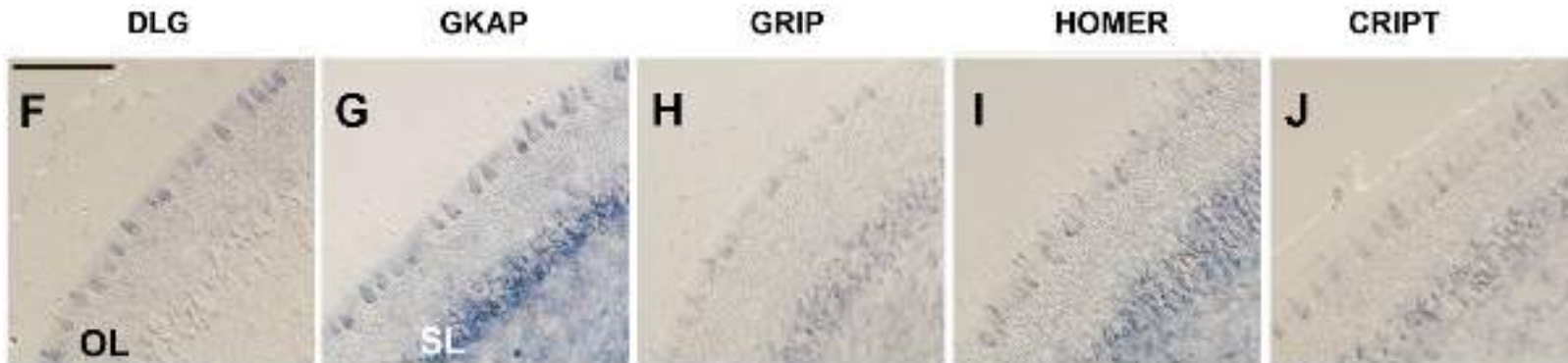
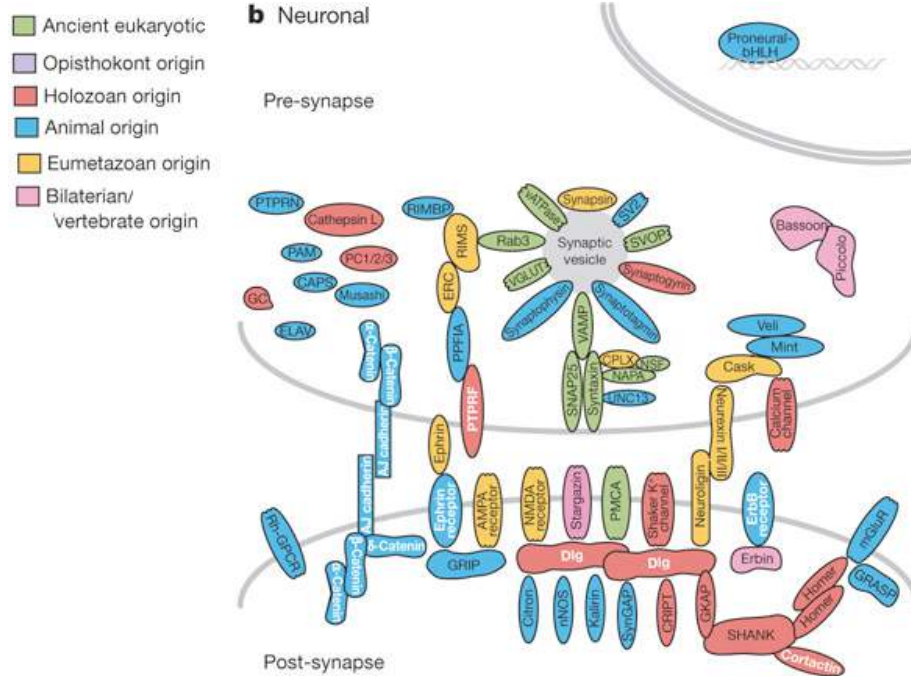


- az idegrendszer differenciációjáért felelős Notch-Delta jelátviteli útvonal elemei a szivacsokban jelennek meg és egy lárvális sejtípusban fejeződnek ki





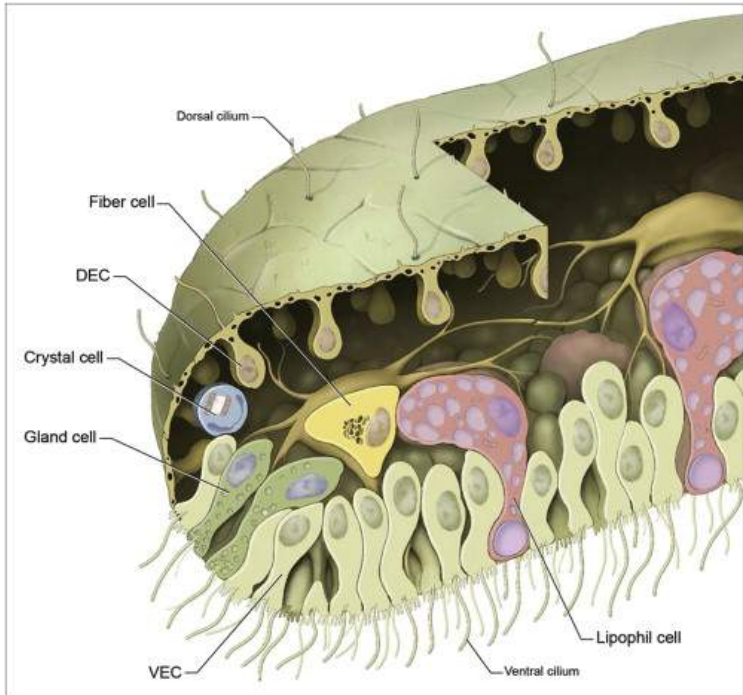
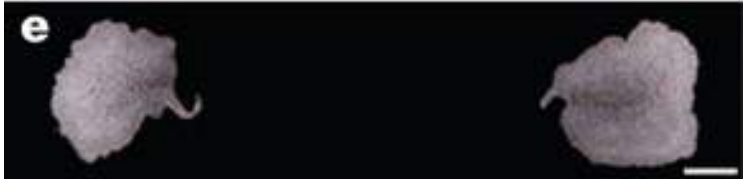
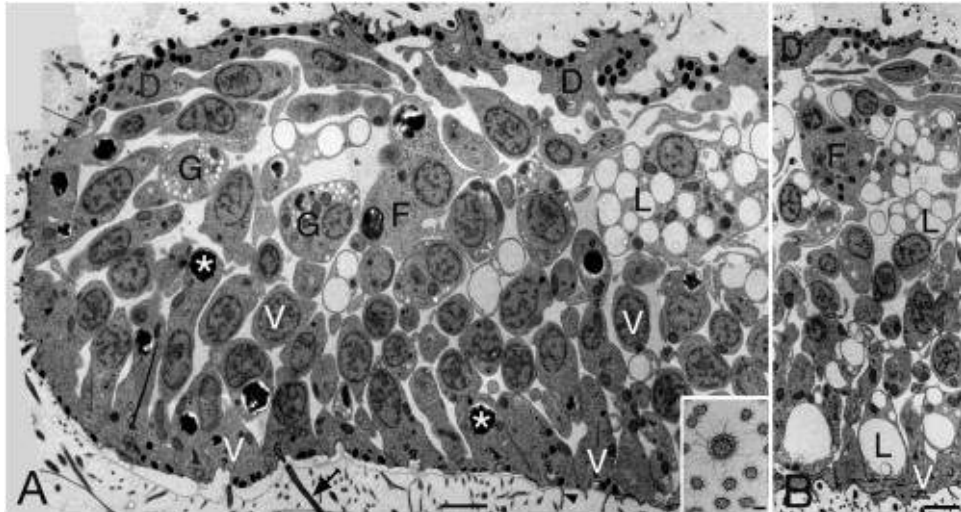
# Az idegrendszer kezdetei: a posztszinaptikus komplex elemei már jelen vannak a szivacsokban



(Sakarya et al., (2007) *PLoS One*; Srivastava et al. (2010) *Nature*)



# Egy placozoa (*Trichoplax*) genom



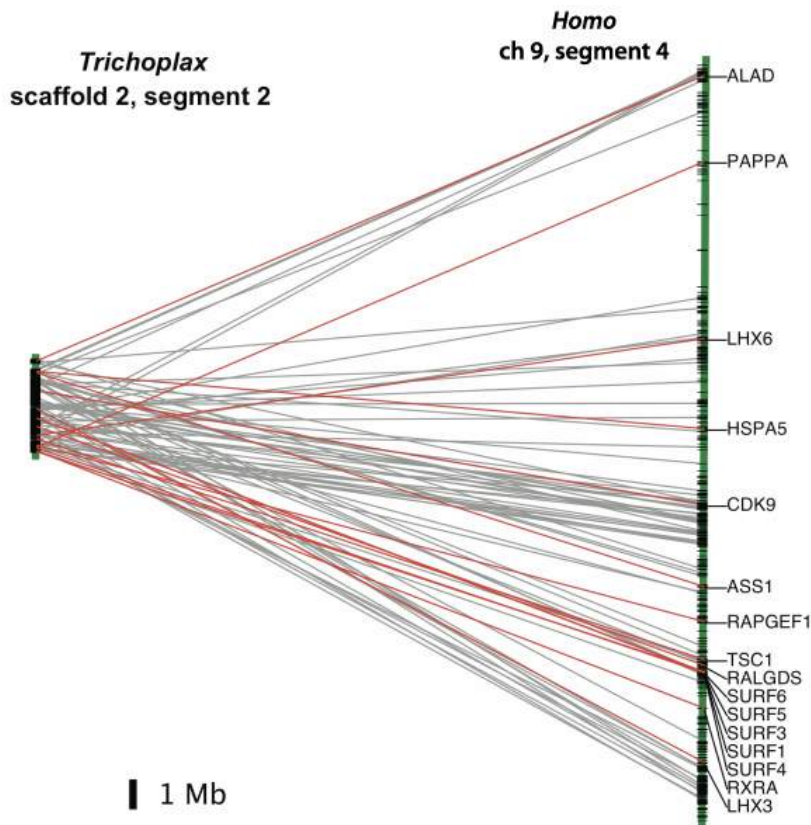
(Srivastava et al. (2008) *Nature*)

(Smith et al., (2014) *Curr Bio*)

# Egy placozoa (*Trichoplax*) genom

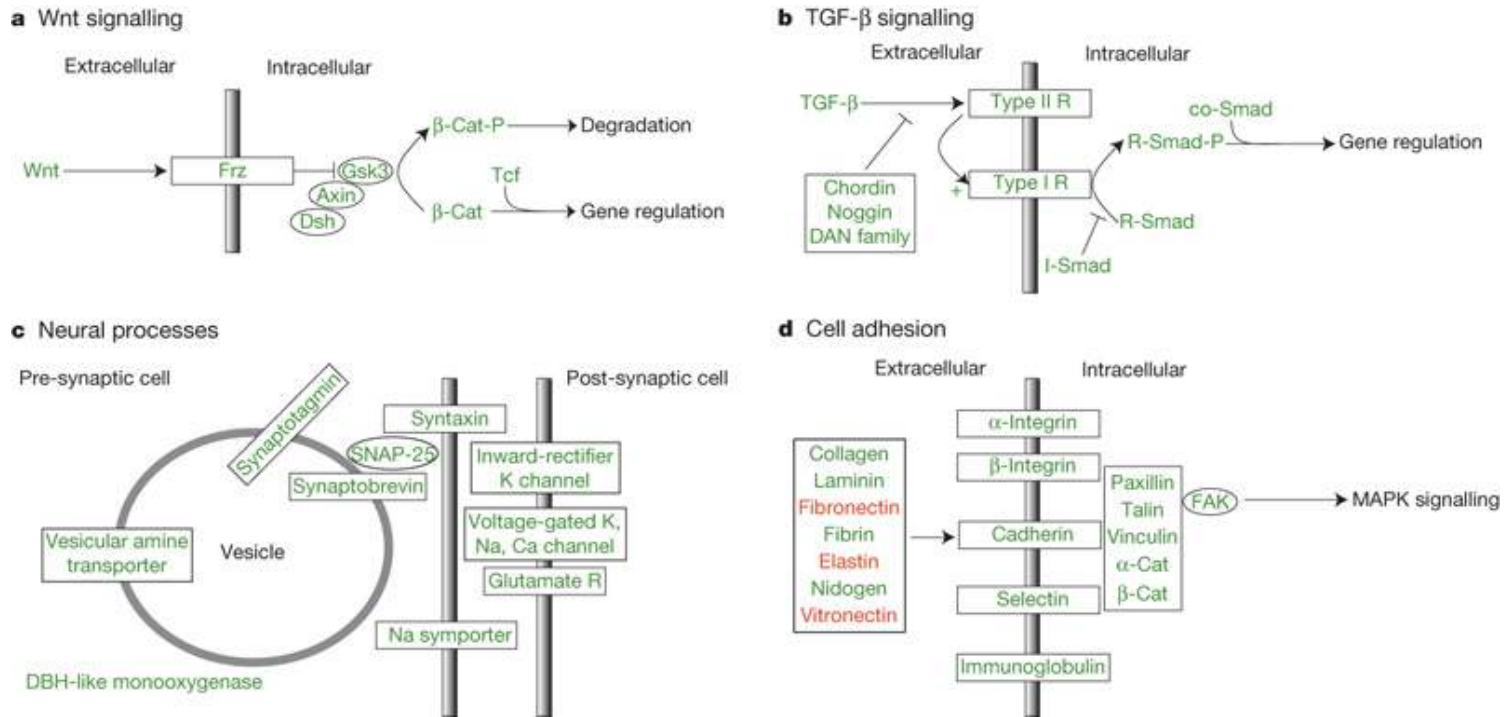
|                     | <b>Trichoplax</b> | <b>Nematostella</b> | <b>Drosophila</b> | <b>C. elegans</b> | <b>H. sapiens</b> |
|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Trichoplax</b>   | 11511             | 5798                | 4319              | 3692              | 5500              |
| <b>Nematostella</b> |                   | 27273               | 6144              | 4537              | 6977              |
| <b>Drosophila</b>   |                   |                     | 14039             | 4523              | 5757              |
| <b>C. elegans</b>   |                   |                     |                   | 20074             | 4814              |
| <b>H. sapiens</b>   |                   |                     |                   |                   | 22842             |

There are 1,127 trichoplax genes with MBH to a human genes but neither to a fly nor a worm gene. On the other hand, trichoplax has 417 genes with a MBH to either fly or worm, but not human.



- a 11 511 gén 87%-a homológ más állatokban levő génekkel
- a konzervált régiókban az emberi intronok 82%-nak léteznek a *Trichoplax* megfelelője
- nagyfokú szinténia (nagyobb, mint muslica és *C.elegans* esetében)

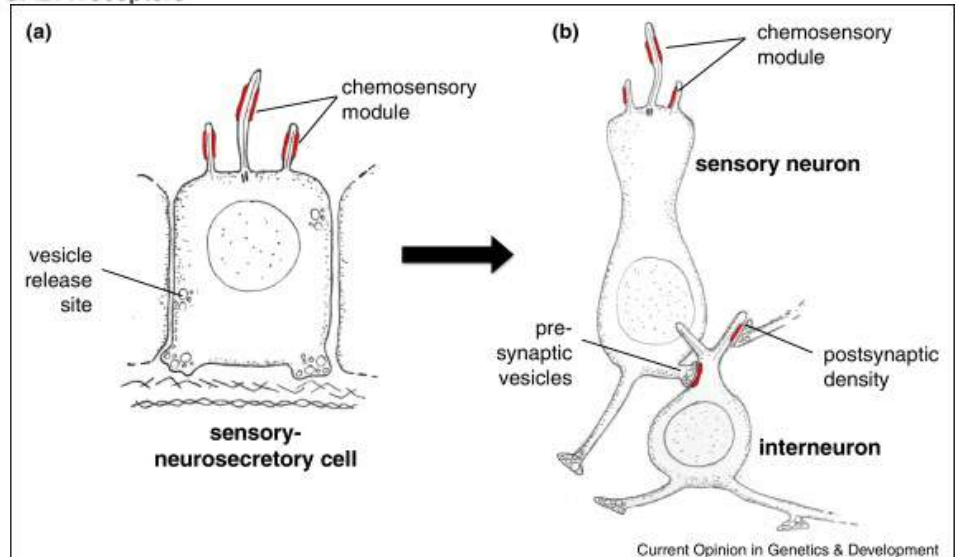
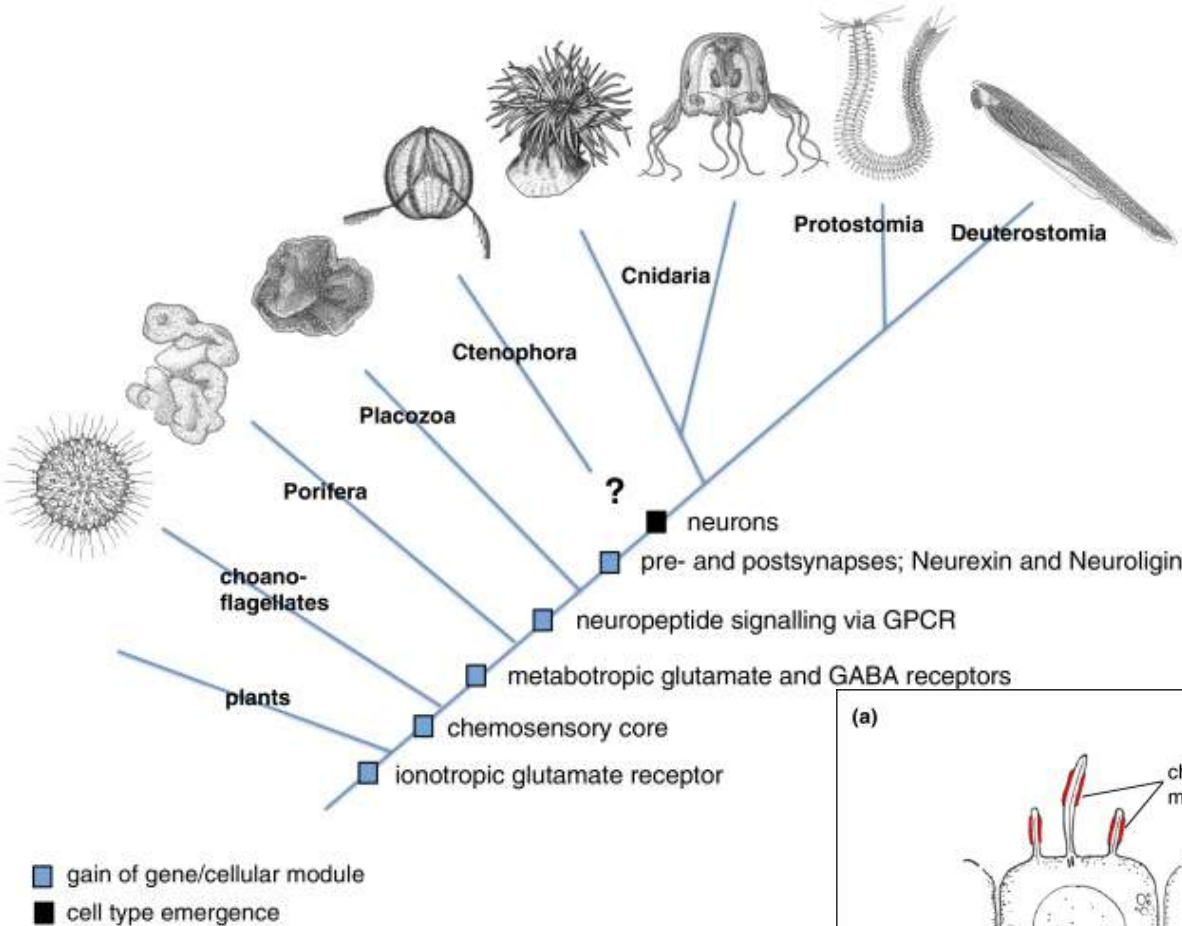
# Egy placozoa (*Trichoplax*) genom



“Transmembrane proteins important in nerve conduction (multiple candidate ionotropic glutamate receptors) and in neurotransmitter release and uptake (for example, sodium neurotransmitter symporter) are encoded by the genome.”

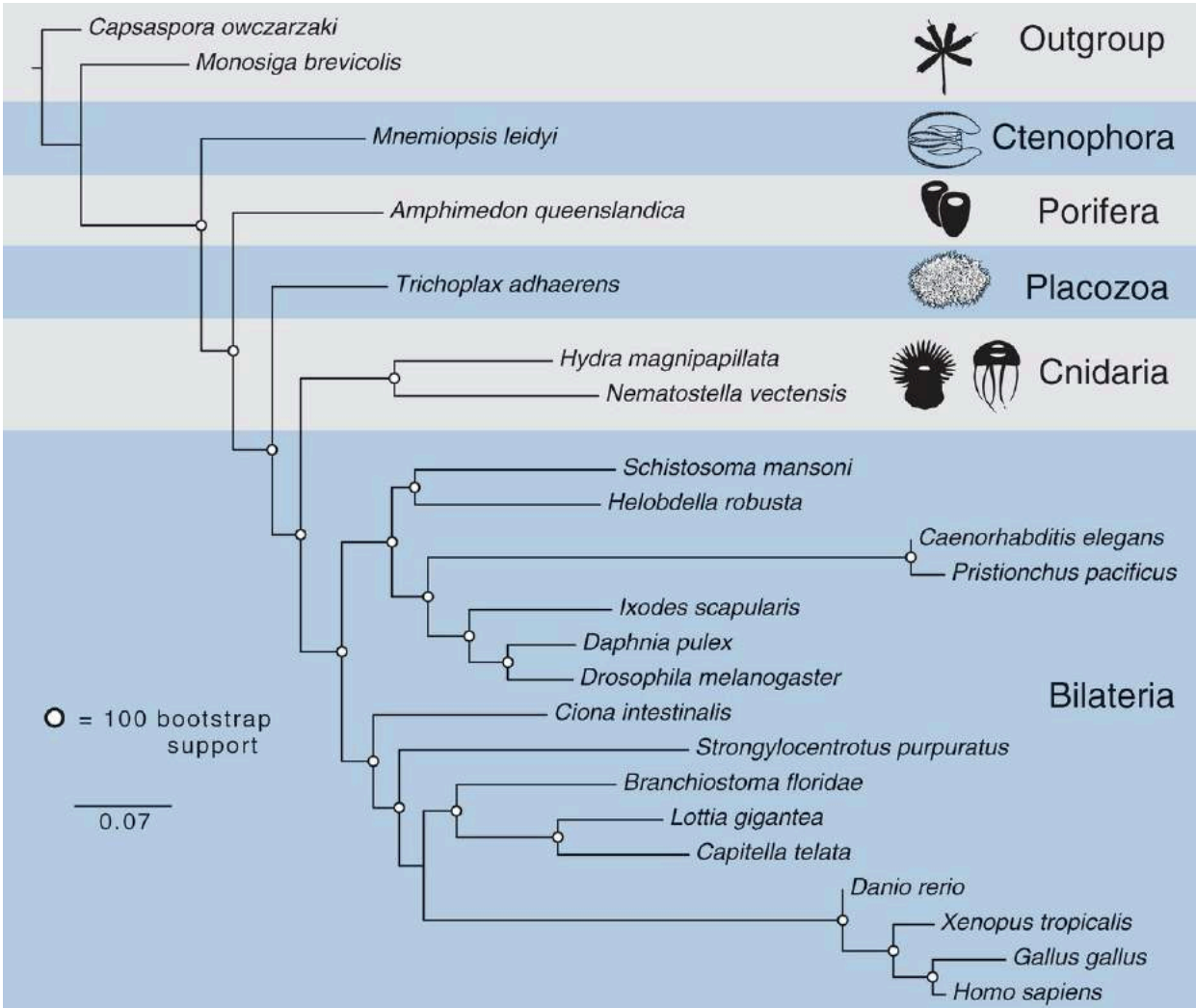
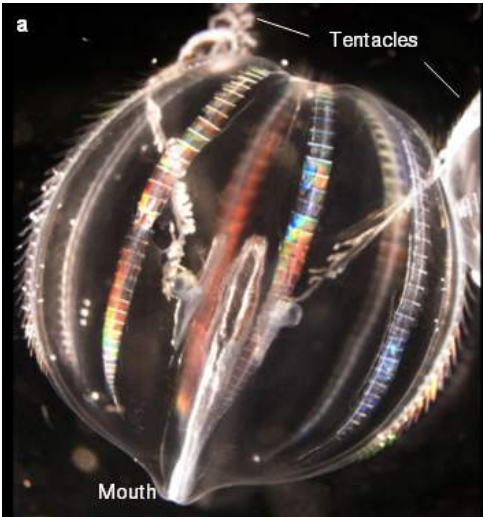


# Az idegrendszer eredete és evolúciója



(Achim and Arendt (2014) *Curr Op Gen&Dev*)

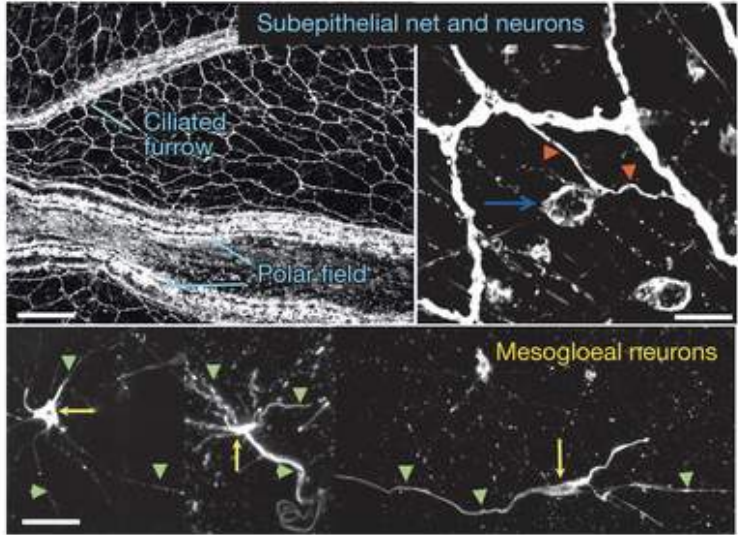
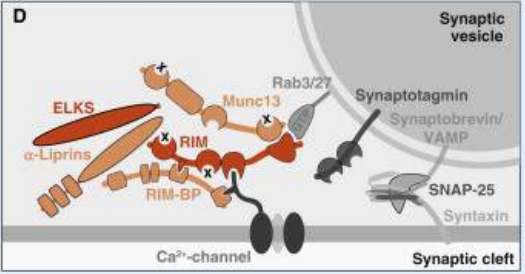
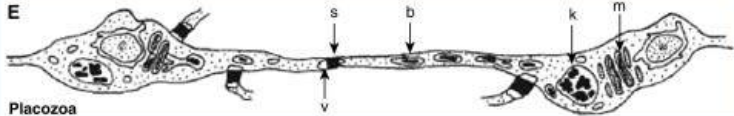
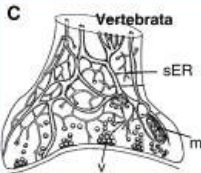
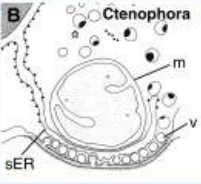
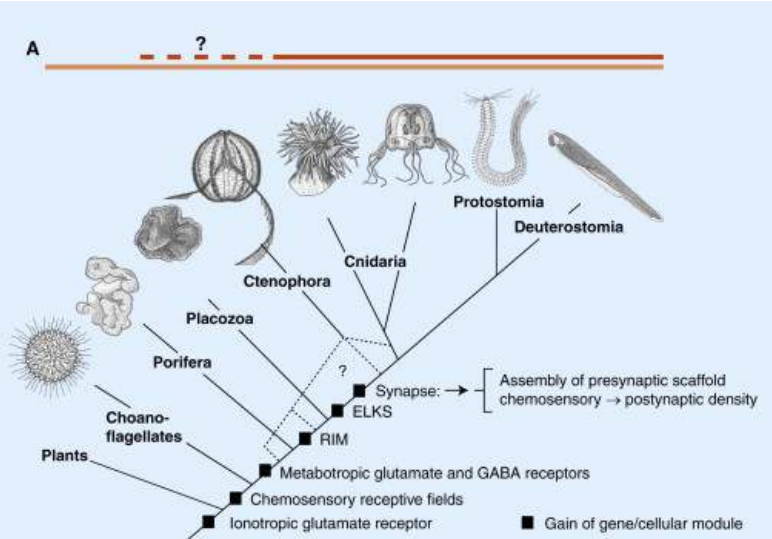
# Bordásmedúza genom



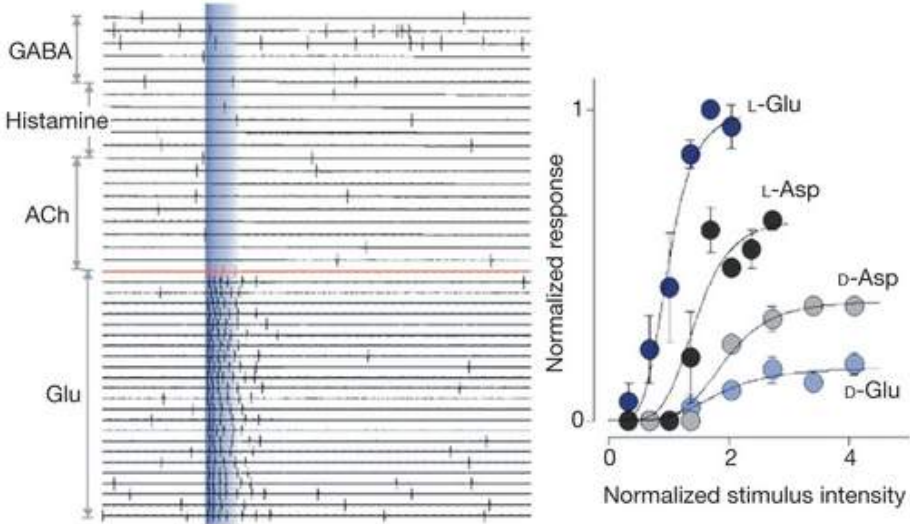
(Moroz et al. (2014) *Nature*)



# Bordásmedúza genom



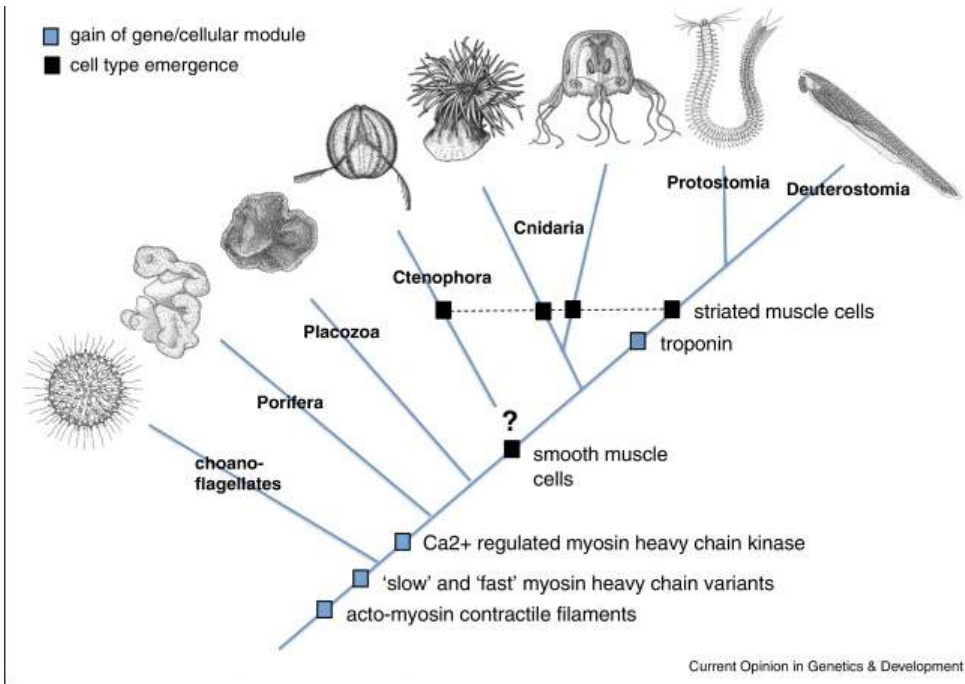
**b** Glu as neuromuscular transmitter in *Pleurobrachia*



(Marlow and Arendt (2014) *Curr Bio*)

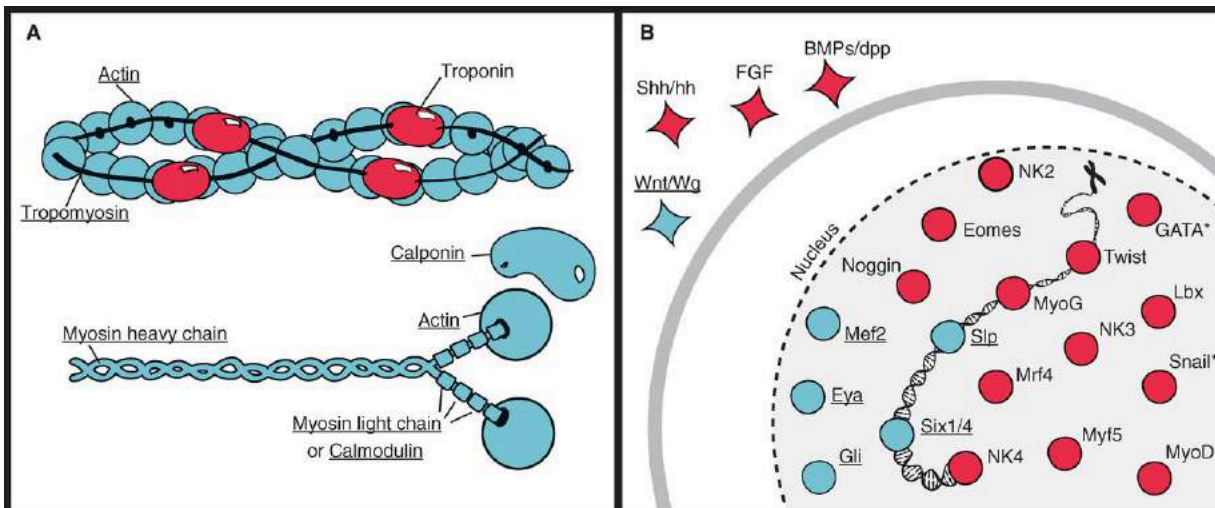
(Moroz et al. (2014) *Nature*)

# Bordásmedúza genom



- bár az izomrostok összeszereléséhez szükséges fehérjék megvannak, azokat más jelátviteli útvonalak aktiválhatják, mint a Bilateriában
- a harántcsíkolt izom 2-3-szor is kialakulhatott az evolúció során!

(Achim and Arendt (2014) *Curr Op Gen&Dev*)

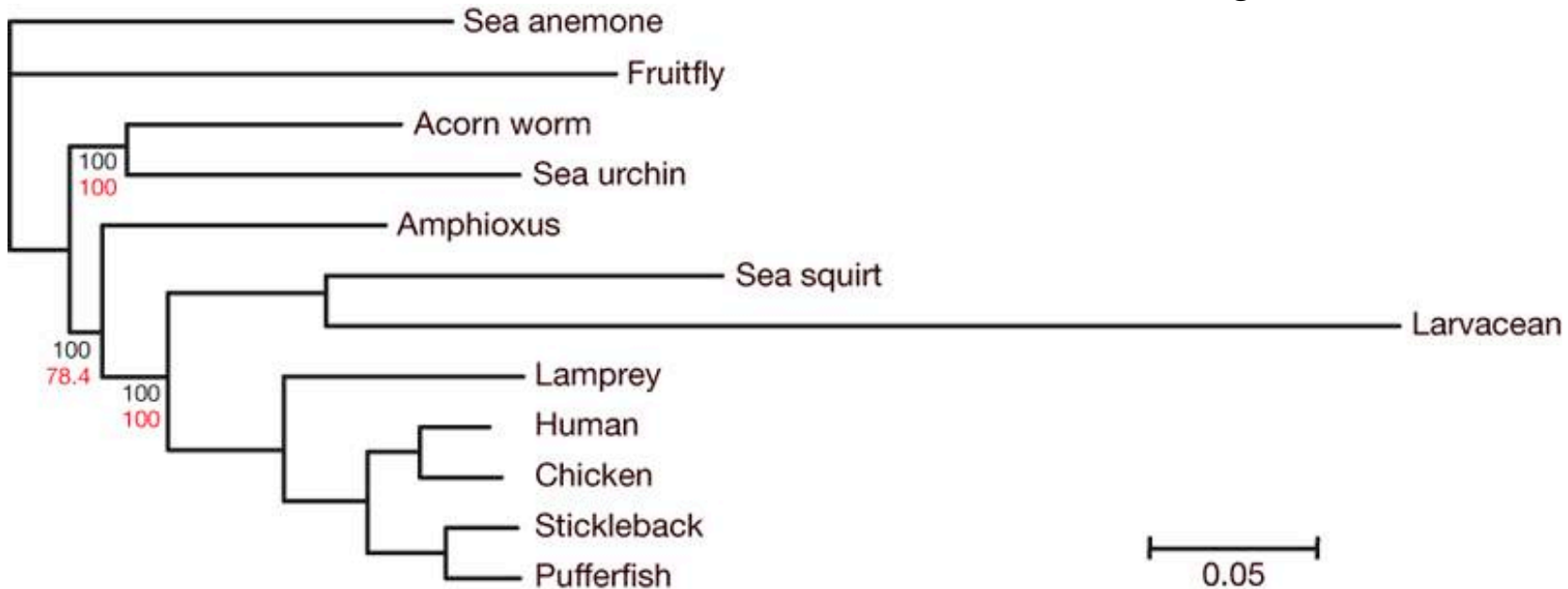


(Ryan et al. (2013) *Science*)

# Az *Amphioxus* genom és a gerinces genom eredete

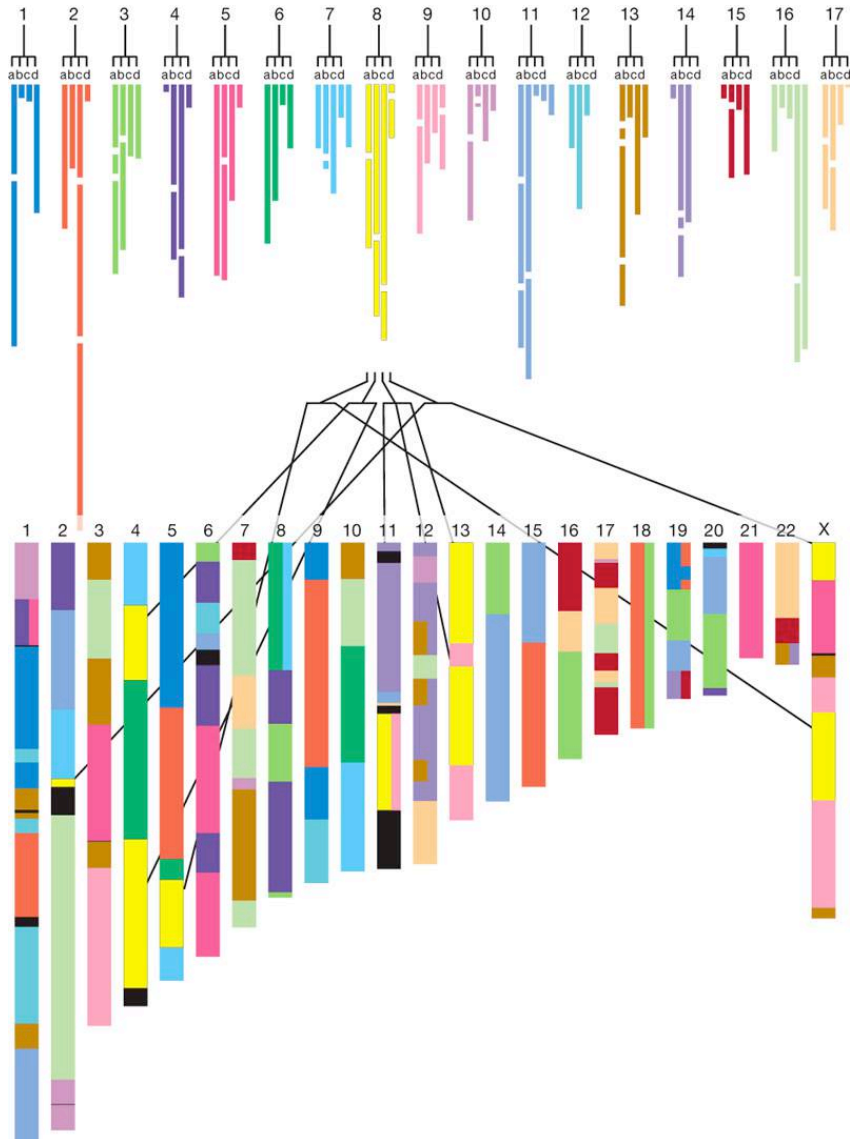


- a közös ős 550 millió éve élt
- ~520 Mb, 19 kromoszómán (de csak 17 fizikai scaffold összeszerelése sikerült)
- durván 20,000 fehérje kódoló lókus
- a genom 30%-a transzpozon eredetű
- az intronok 85%-a homológ humán intronokkal



(Nicholas et al. (2008) *Nature*)

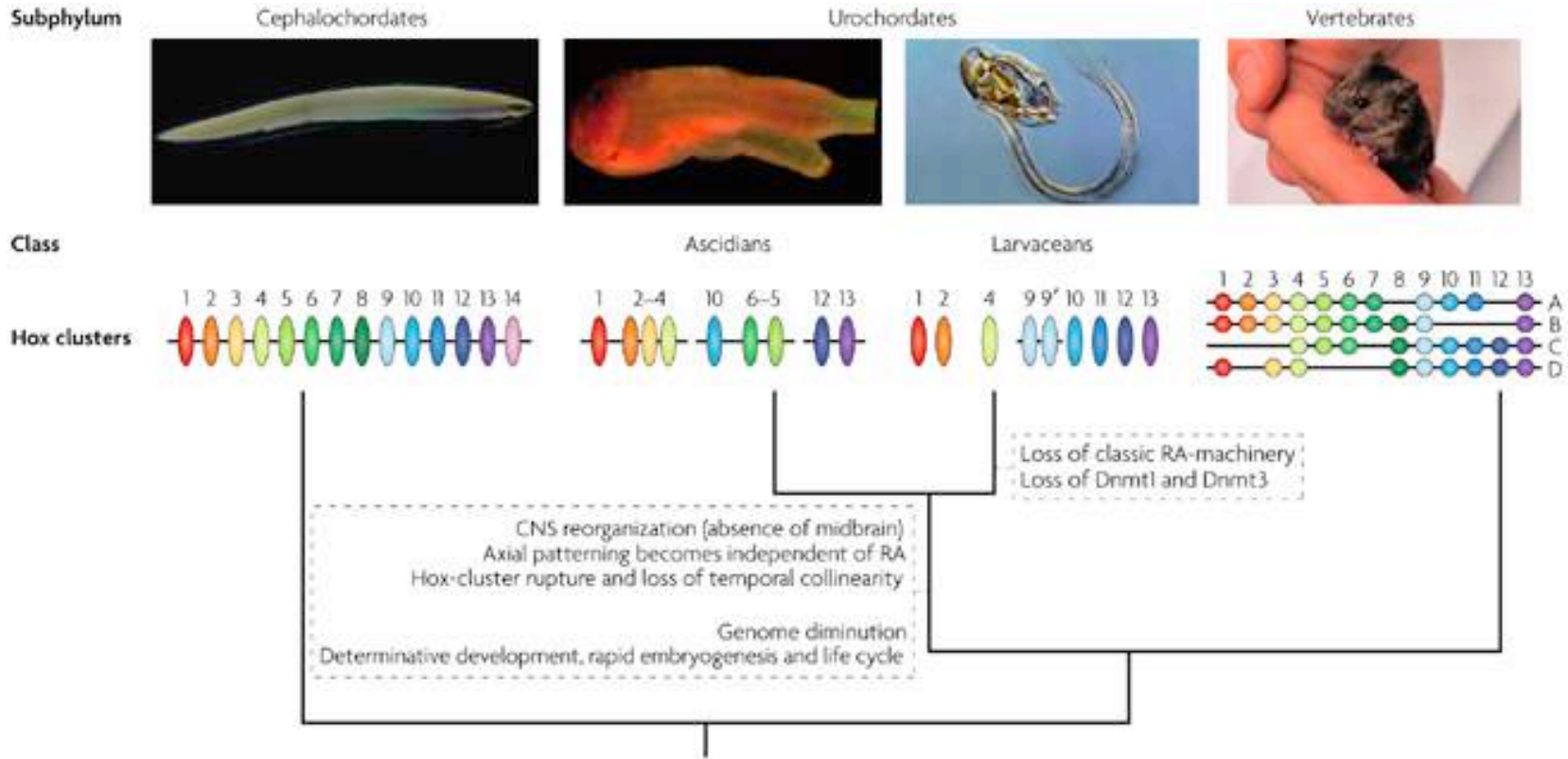
# Korai genom duplikációk a gerincesek evolúciója során



- a nagyfokú szinténia lehetővé teszi, hogy jól szemléltethessük a gerincesek evolúciójának kezdetén történt genomi duplikációkat: a legtöbb *Amphioxus* genomi régiónak négy gerinces megfelelője van



# Korai genom duplikációk a gerincesek evolúciója során: a Hox-klaszter eredete



Nature Reviews | Genetics

- a korai genom duplikációk egyik legjobb példája a Hox-klaszter esete
- az *Amphioxus* genomban egyetlen, de teljes klaszter van jelen
- az előgerinchúrosok esetében a specializált életmód a klaszter fragmentációjával járt

(Cañestro et al. (2007) *Nat Rev Gen*; Holland et al. (2008) *Genome Res*)

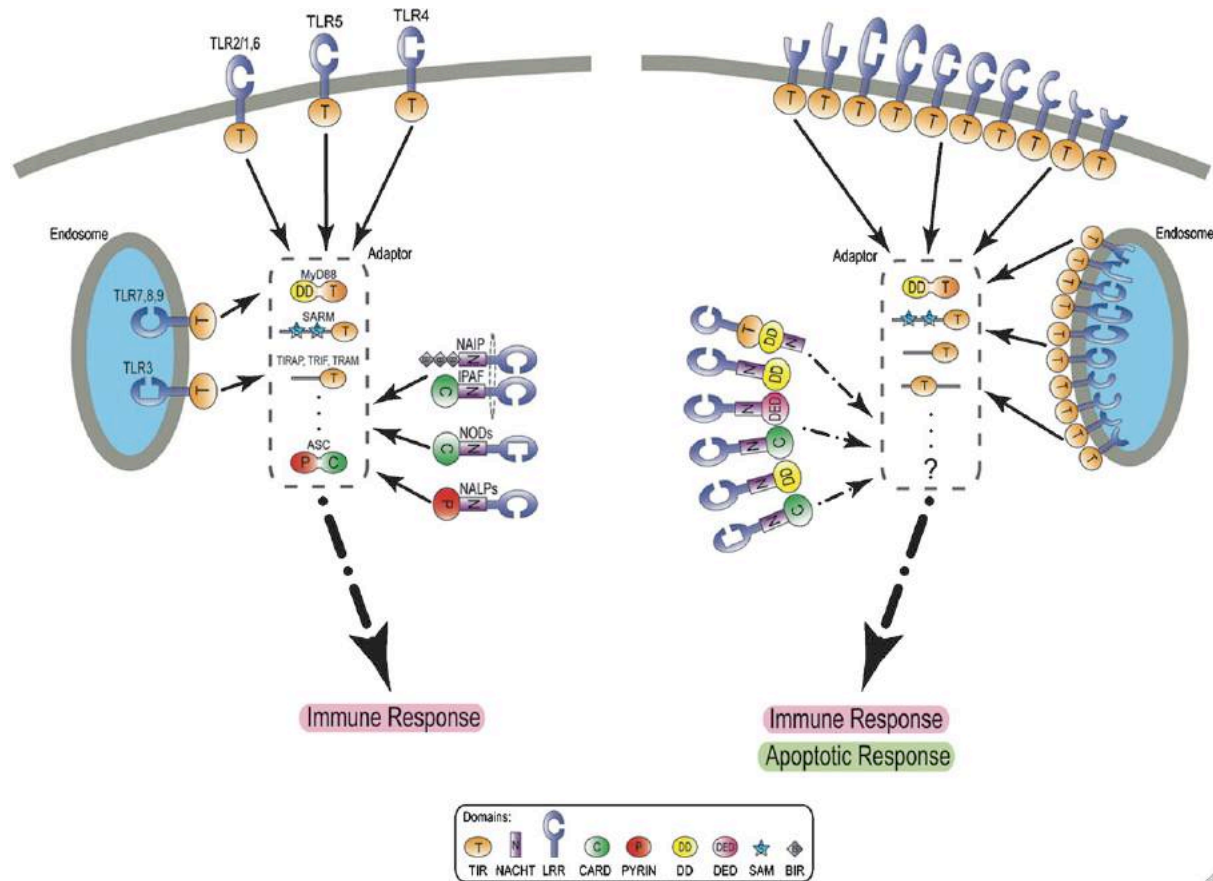


# A természetes immunitás evolúciója *Amphioxus*-ban



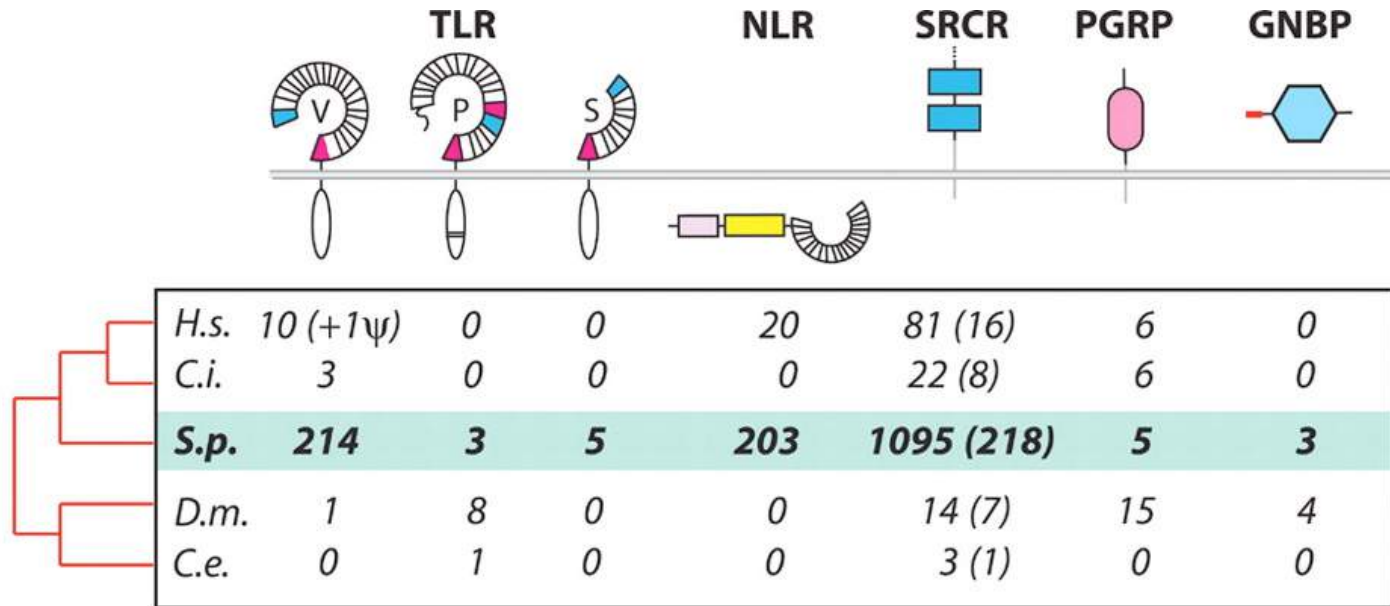
|                                     | Innate immunity  | Adaptive immunity   |
|-------------------------------------|--|---|
| Specificity                         | <p>For structures shared by classes of microbes ("molecular patterns")</p> <p>Different microbes</p> <p>Identical mannose receptors</p>                | <p>For structural detail of microbial molecules (antigens); may recognize non-microbial antigens</p> <p>Different microbes</p> <p>Distinct antibody molecules</p> |
| Receptors                           | <p>Encoded in germline; limited diversity</p> <p>LPS receptor</p> <p>N-formyl methionyl receptor</p> <p>Mannose receptor</p> <p>Scavenger receptor</p> | <p>Encoded by genes produced by somatic recombination of gene segments; greater diversity</p> <p>TCR</p> <p>Ig</p>  |
| Distribution of receptors           | <p>Non-clonal: identical receptors on all cells of the same lineage</p>  | <p>Clonal: clones of lymphocytes with distinct specificities express different receptors</p>  |
| Discrimination of self and non-self | <p>Yes; host cells are not recognized or they may express molecules that prevent innate immune reactions</p>   | <p>Yes; based on selection against self-reactive lymphocytes; may be imperfect (giving rise to autoimmunity)</p>  |

# A természetes immunitás evolúciója *Amphioxus*-ban



- két-háromszor annyi *Toll-receptor* gén, mint gerincesekben
- apoptózisban részt vevő fehérje-családok hasonló szintű expanziója is valószínűleg az immunitással függ össze.

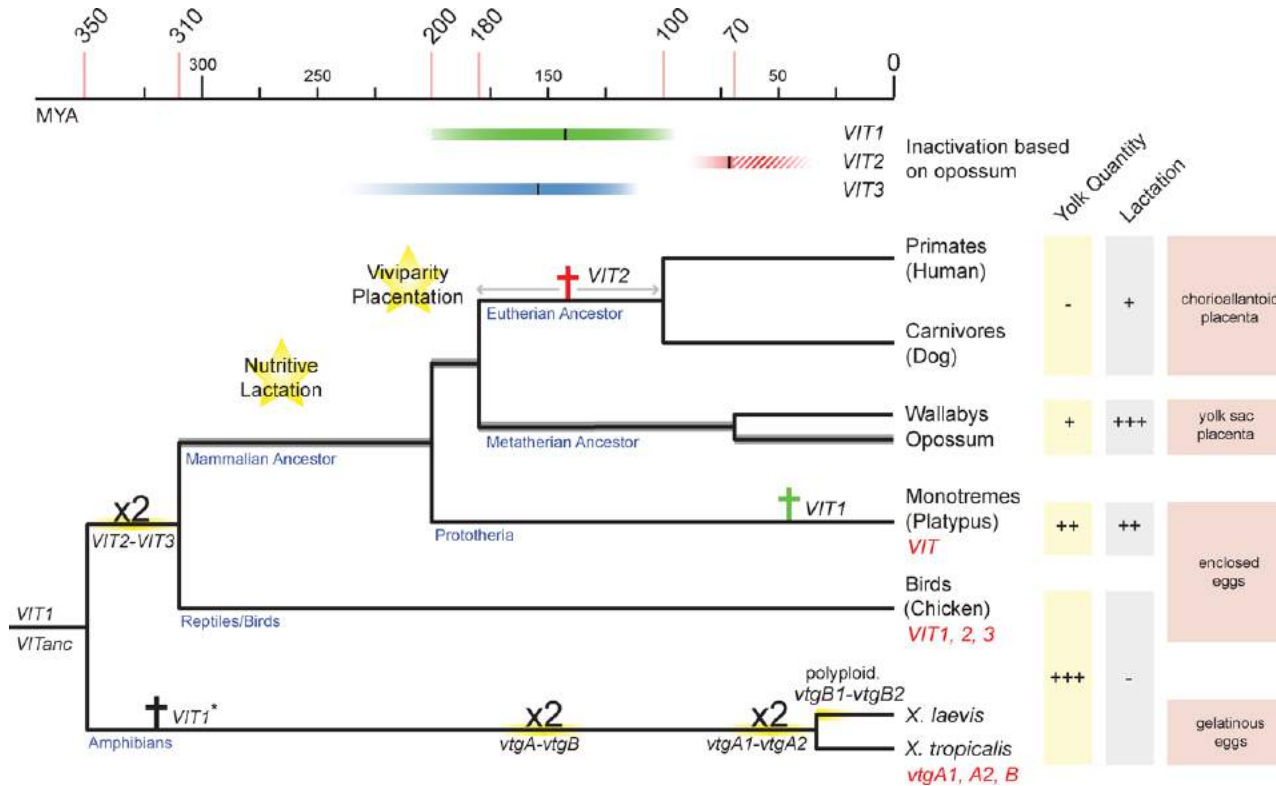
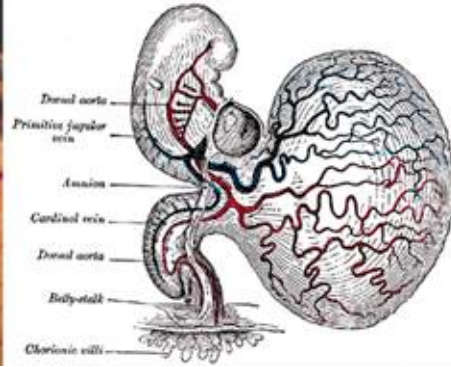
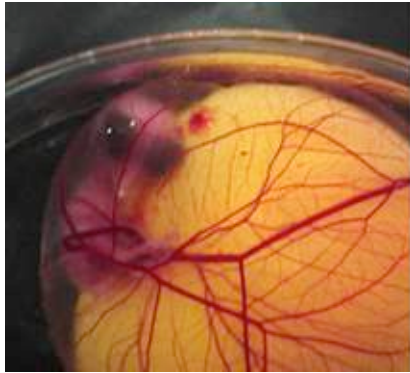
# A természetes immunitás (konvergens) evolúciója tengeri sünökben (*S. purpuratus*)



- a tengeri sünök genomjában levő gének 4-5%-a az immunitásban játszik szerepet

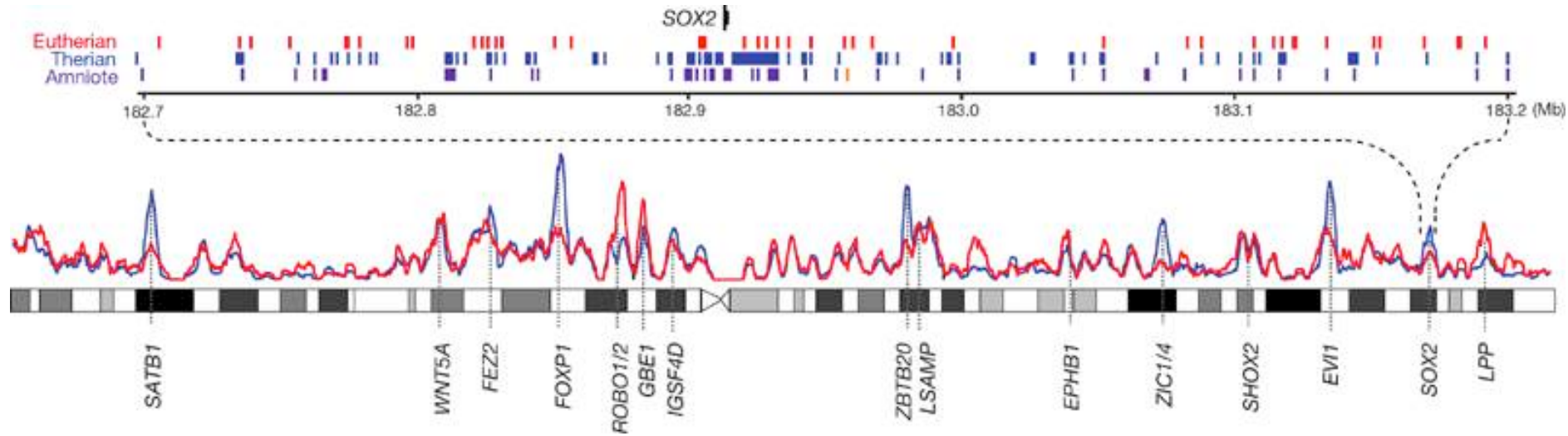


# A laktációra való áttérés a szikanyagot kódoló gének elsorvadásával jár



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

# Emlős szabályozó szekvenciák eredete – az oposszum genom (*Monodelphis domestica*)

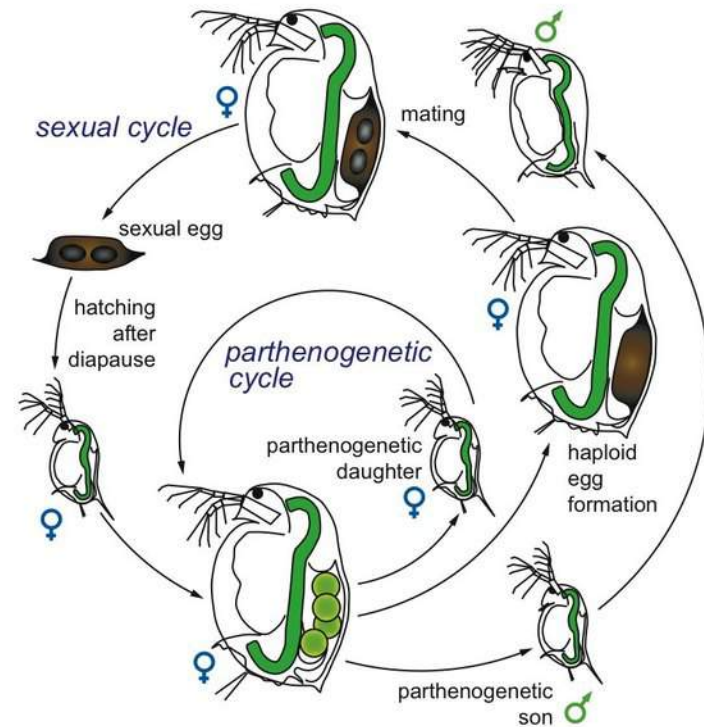


-a magzatburkos állatokban (Amniota) található CNE-k fele, a méhlepényes emlősökben levők 35%-a 204 nagy clusterben van

- ezek kb 240, lassan változó, fejlődésben kulcsfontosságú gént vesznek körül  
=> pleiotróp gének szabályozásának finomhangolása fontos evolúciós változásokkal járhat



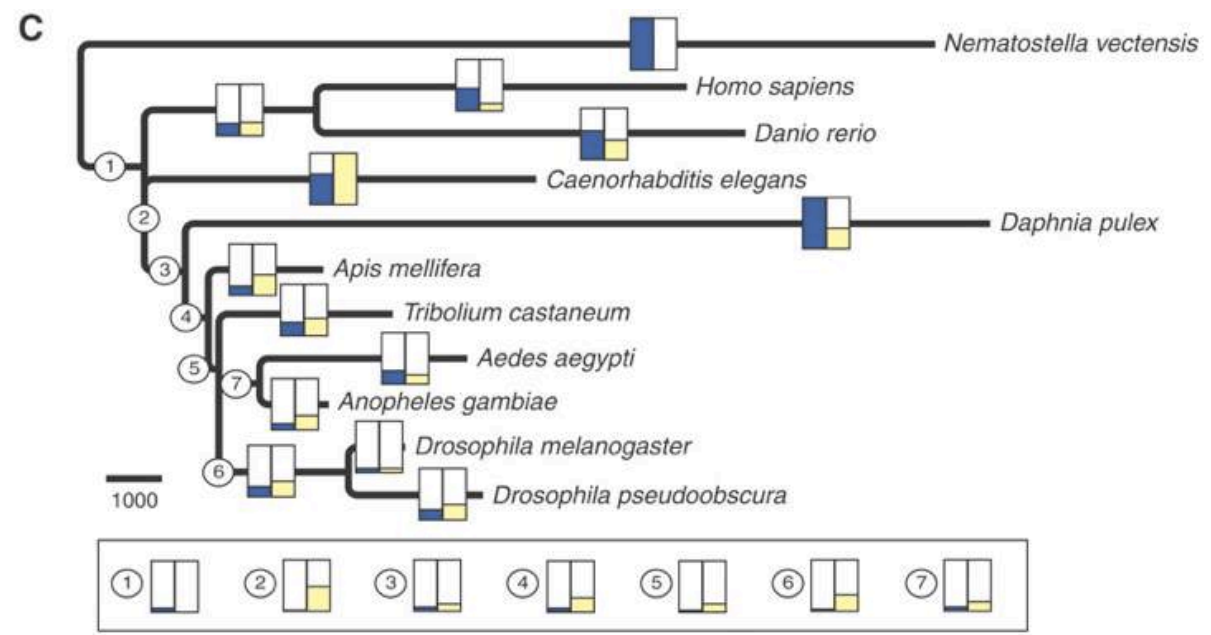
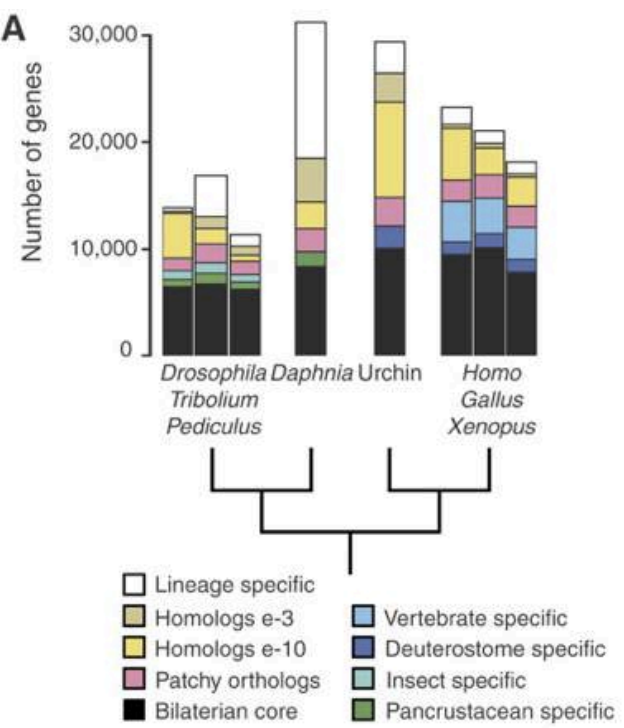
# A *Daphnia* genom, mint az adaptív genom iskolapéldája



- a *Daphnia* életciklusa során, először egy gyors szaporodást lehetővé tevő parthenogenetikus szakasz figyelhető meg, majd ezt követi egy rövidebb szexuális, amikor a kitartóképletként működő spórákat helyezik el
- az állat genomja “ökoreszponzív”, azaz olyan adaptációkat tartalmaz, amelyek lehetővé teszik a gyors adaptációt a különböző környezeti változásokhoz



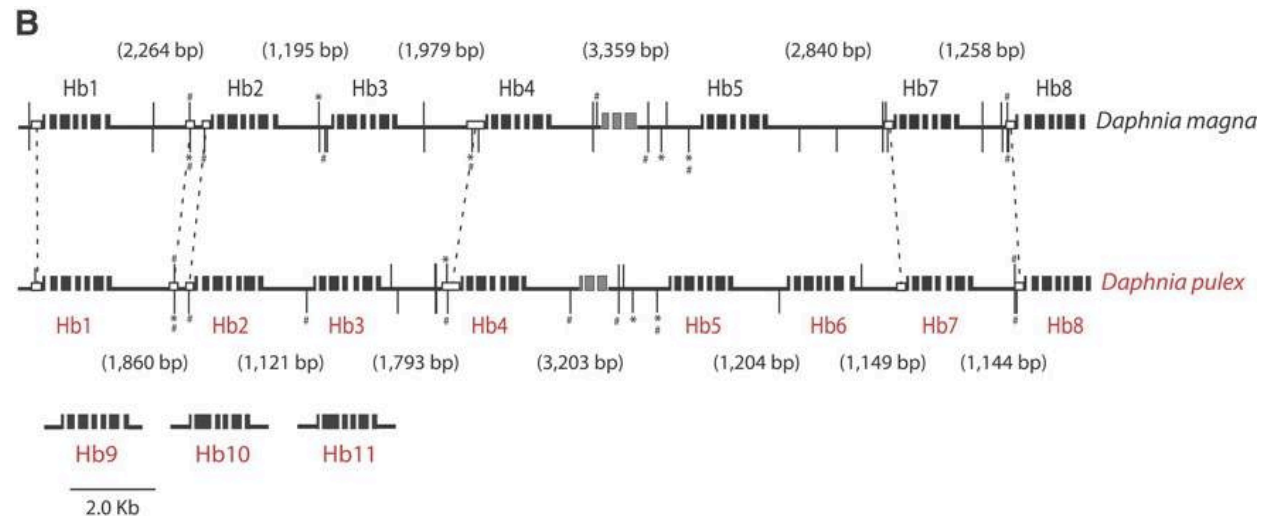
# A *Daphnia* genom, mint az adaptív genom iskolapéldája



- a *Daphnia* genom 200 Mb-on 31,000 fehérjét kódol (szemben az ember ~19,000 fehérjéjével 3,000 Mb-on)
- a kompaktságot kevesebb transzpozon és rövidebb intronok révén érte el
- a genom nagyon-nagy része vonal-specifikus gén, ami feltehetőleg az állat életmódjával van összefüggésben (ezek többsége nem új gén, hanem már meglévő géncsaládok kibővülésével jön létre, pl. opszinok vagy hemoglobin)



# A *Daphnia* genom, mint az adaptív genom iskolapéldája

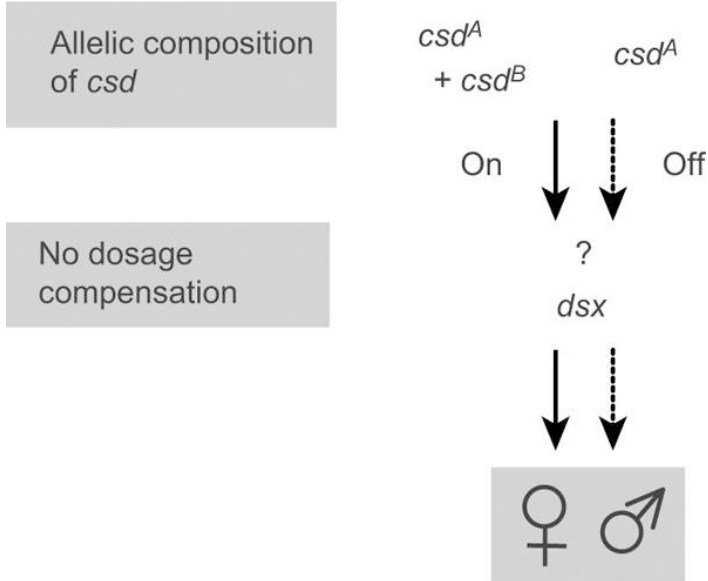


- jó példa az adaptivitásra az oxigén-hiányra adott válasz: oxigén-szegény környezetben az állat “bepirosodik”
- ez az extra hemoglobin-szintézisnek köszönhető, ami egy génduplikációkkal létrejött hemoglobin-klaszter bekapcsolásával függ össze: ebben több hypoxia-válasz elem van (függőleges vonalak)

# A fejlődés epigenetikai szabályozása: a méh (*Apis mellifera*) genom



*Apis mellifera*



- a haploid/hemizigóta állatok hímek lesznek, a diploidok nőstények
- a királynő és a dolgozók genotípusa azonban azonos, az *egyetlen* különbség közöttük a korai táplálékukban rejlik: a méhpempővel (royal jelly) táplált nőstényekből királynő lesz
- hogyan alakulhat ki azonos genotípusból ennyire eltérő fenotípus?

(Weinstock et al. (2006) *Nature*))



# Metiláció és kaszt-alapú társadalom

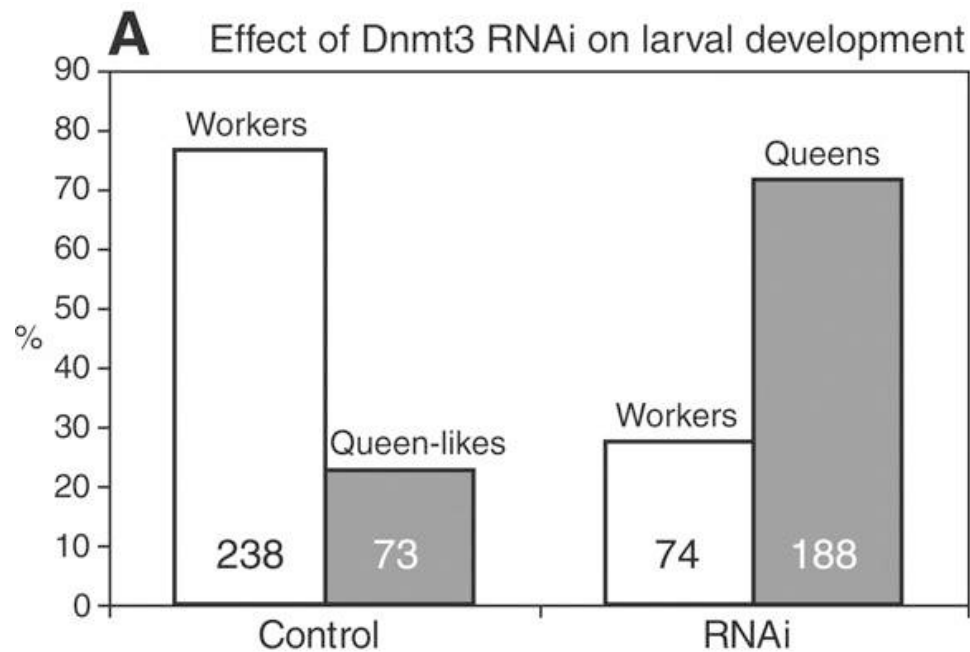


|     | Total      | Methylated in Queens | Methylated in Workers | Methylated in Both Castes |
|-----|------------|----------------------|-----------------------|---------------------------|
| CG  | 10,030,209 | 69,064               | 68,222                | 54,312                    |
| CHG | 8,673,113  | 14                   | 130                   | 0                         |
| CHH | 45,072,611 | 561                  | 3,019 <sup>a</sup>    | 0                         |

The thresholds used for methylation calls are detailed in the Methylation Assessment section.

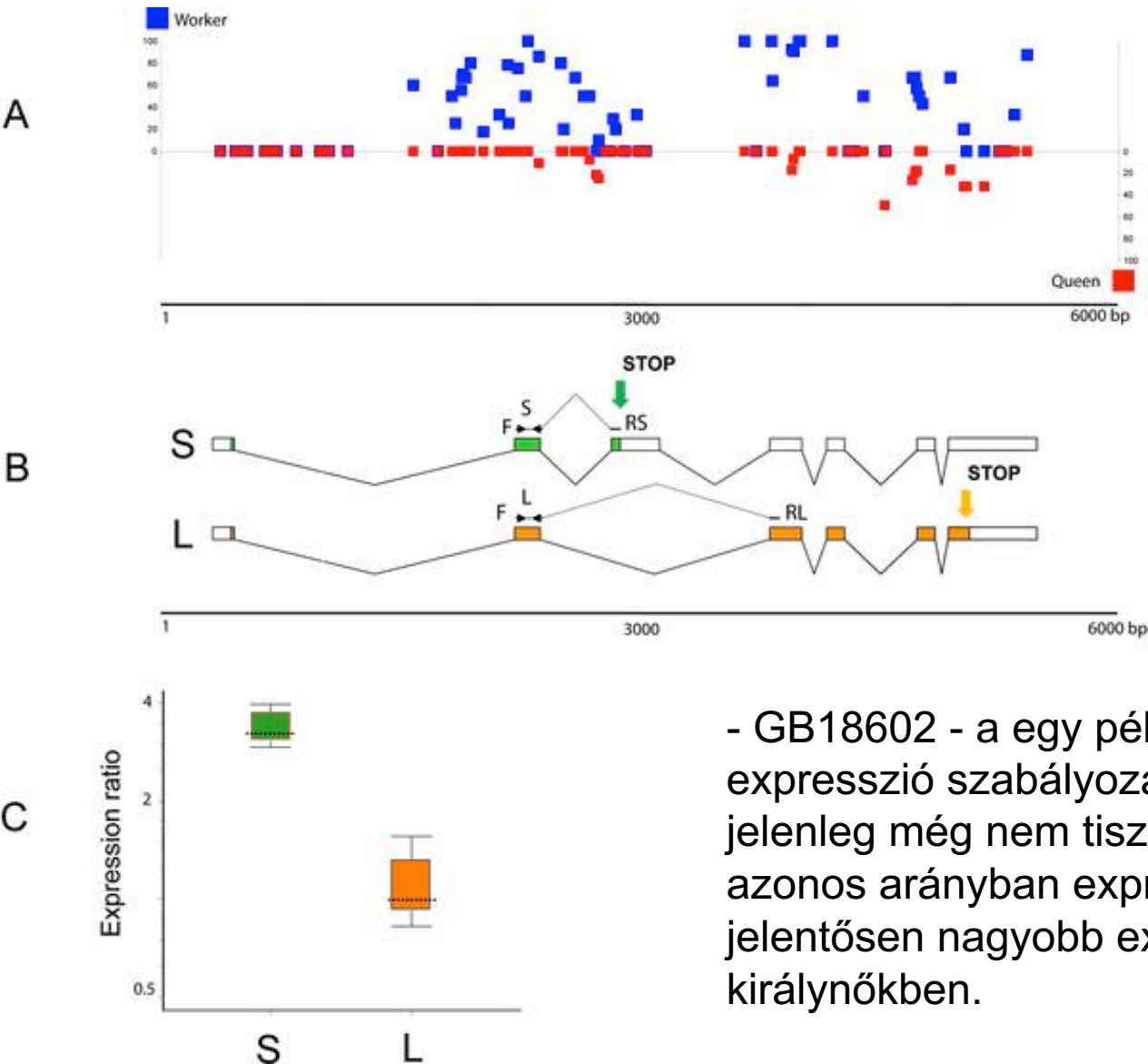
<sup>a</sup>Nearly all of the 3,019 CHH that were inferred to be methylated in worker brains on the basis of Solexa reads were found to be not methylated by an additional sequencing of selected amplicons using the 454 technology.

doi:10.1371/journal.pbio.1000506.t001



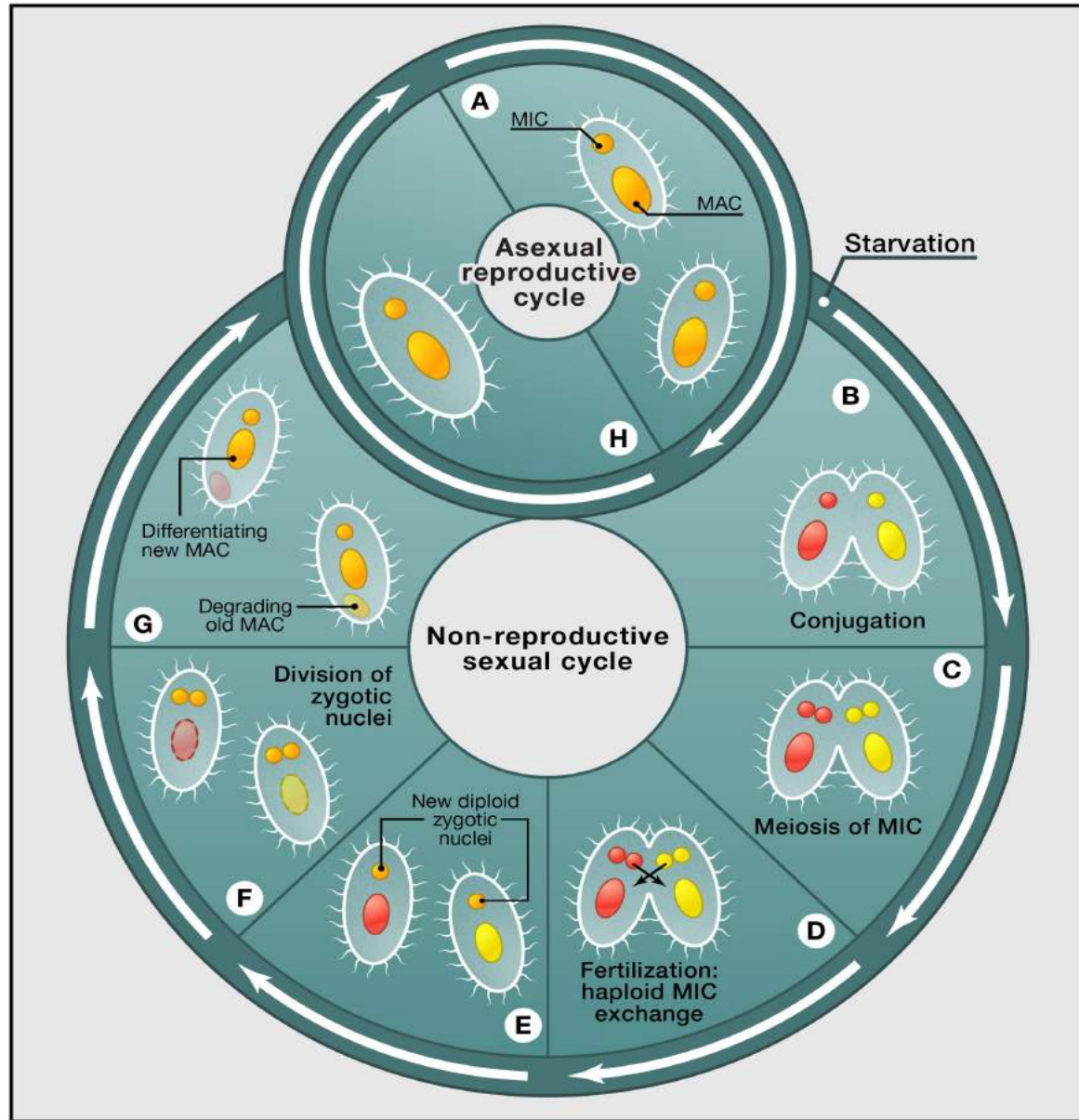
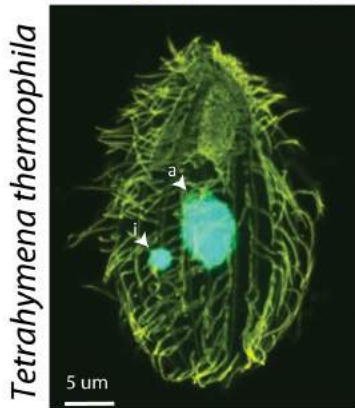
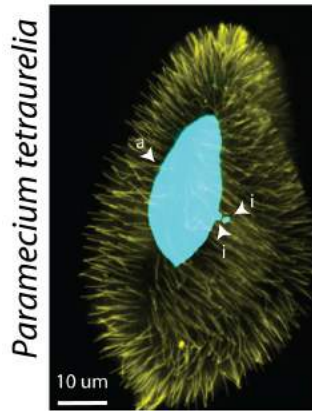
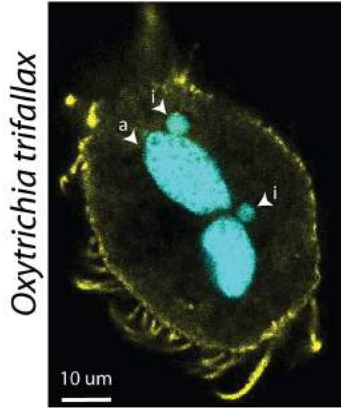
(Kucharski et al. (2008) *Science*; Lyko et al. (2010) *PLoS Biol*)

# Metiláció és kaszt-alapú társadalom



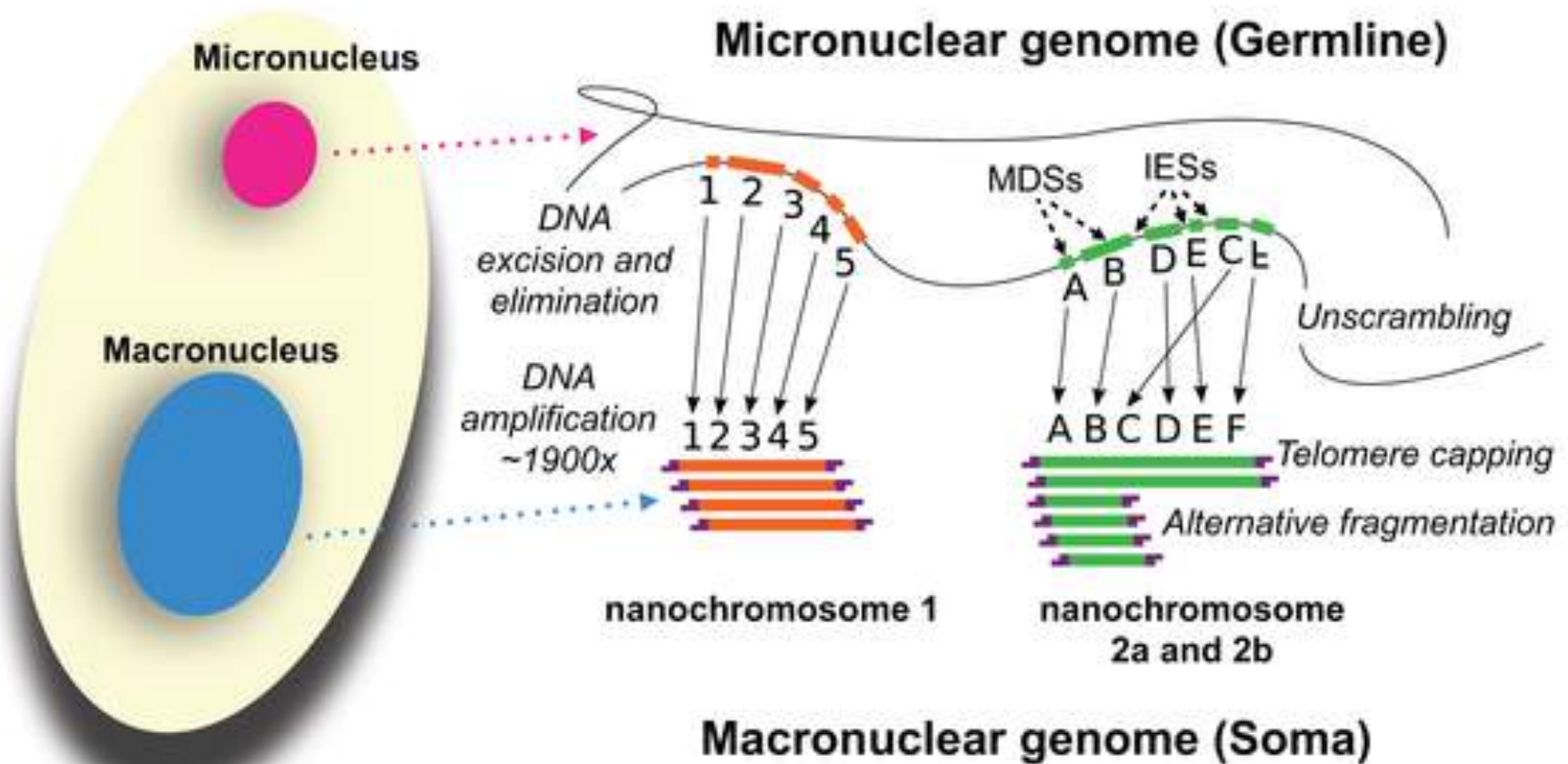
- GB18602 - a egy példa a metiláció vezérelt gén-expresszió szabályozásra (bár a gén feladata jelenleg még nem tisztázott): a hosszú izoforma kb azonos arányban expresszált, de a rövid izoforma jelentősen nagyobb expressziót mutat a királynőkben.

# A csillósok különleges sejtmagjai



(Bracht et al. (2013) Cell)

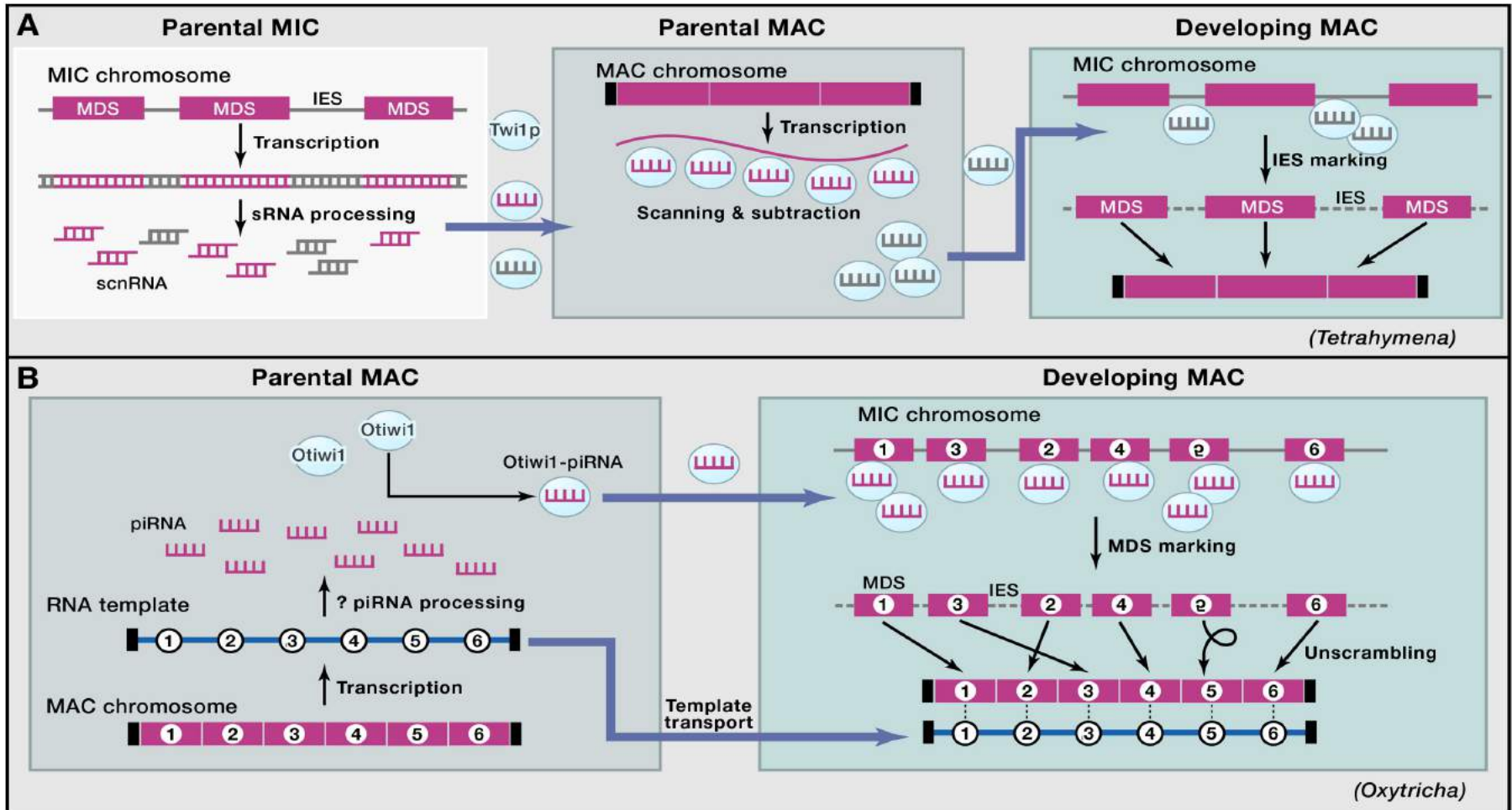
# Oxytrichia: az extrém genom-átrendeződés iskolapéldája



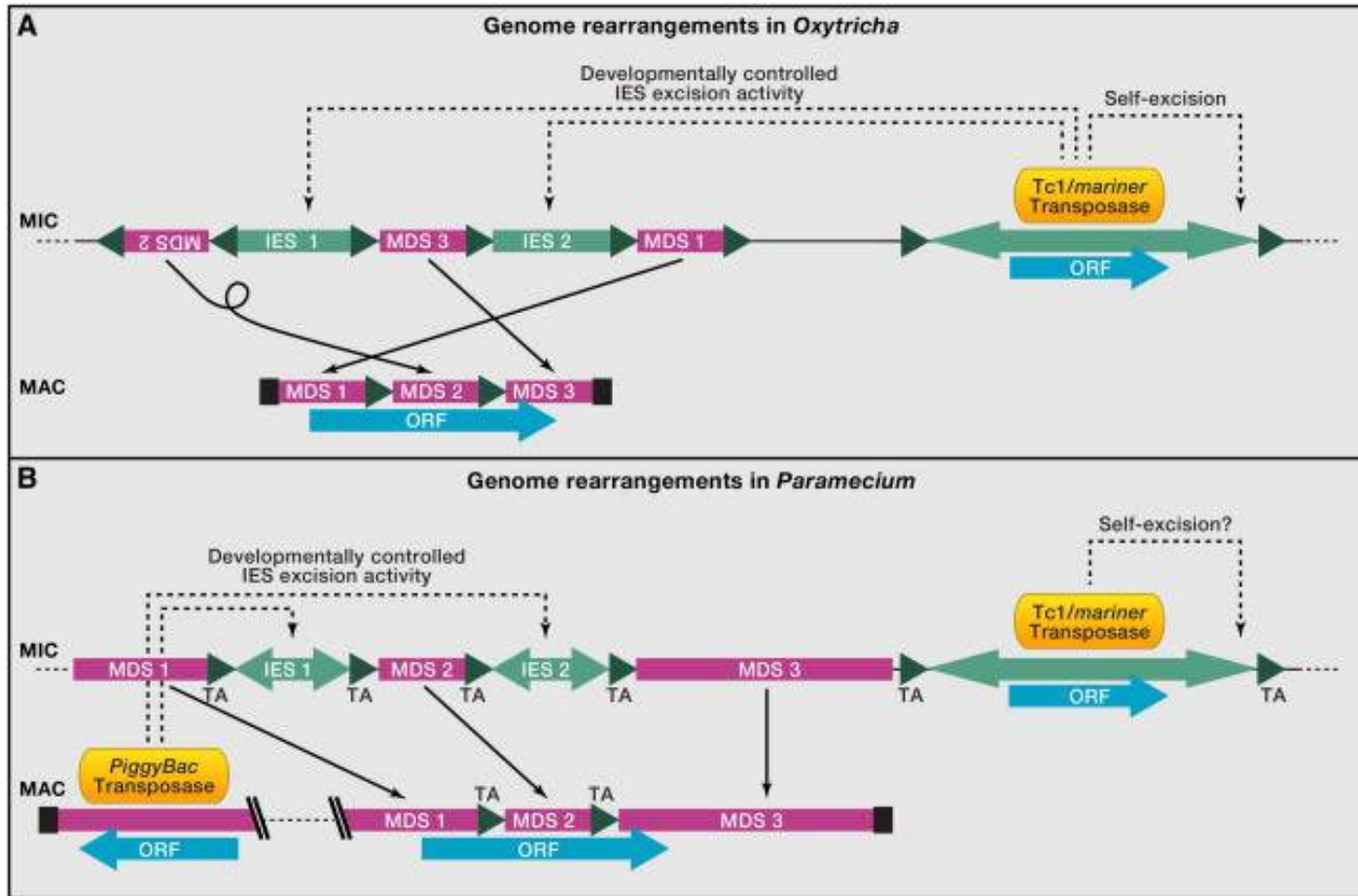
- a makronukleáris genomot 16 000 intronmentes minikromoszóma alkotja



# A csillósok RNS-mediált genomátrendeződésének két modellje



# Domesztikált transzpozonok szerepe a csillós genomok átrendezésében



- *Oxytricha* esetében több ezer Tc1/mariner transzpozon játszik szerepet
- *Paramecium* esetében egy domesztikált PiggyBac transzpozon az editálás irányítója