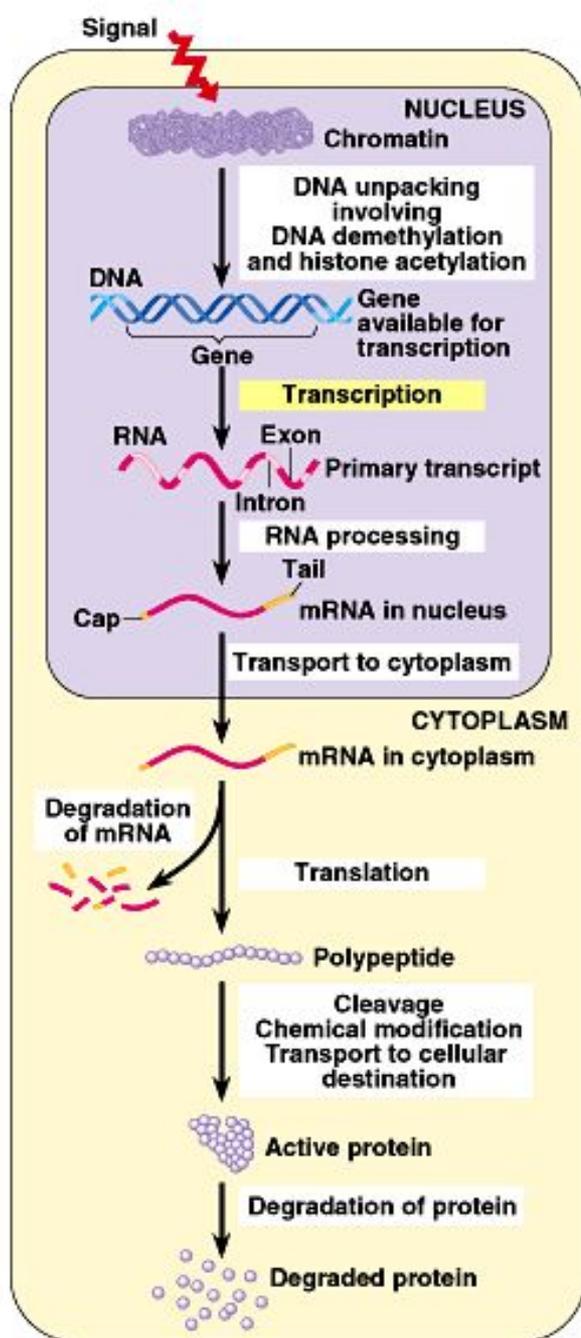
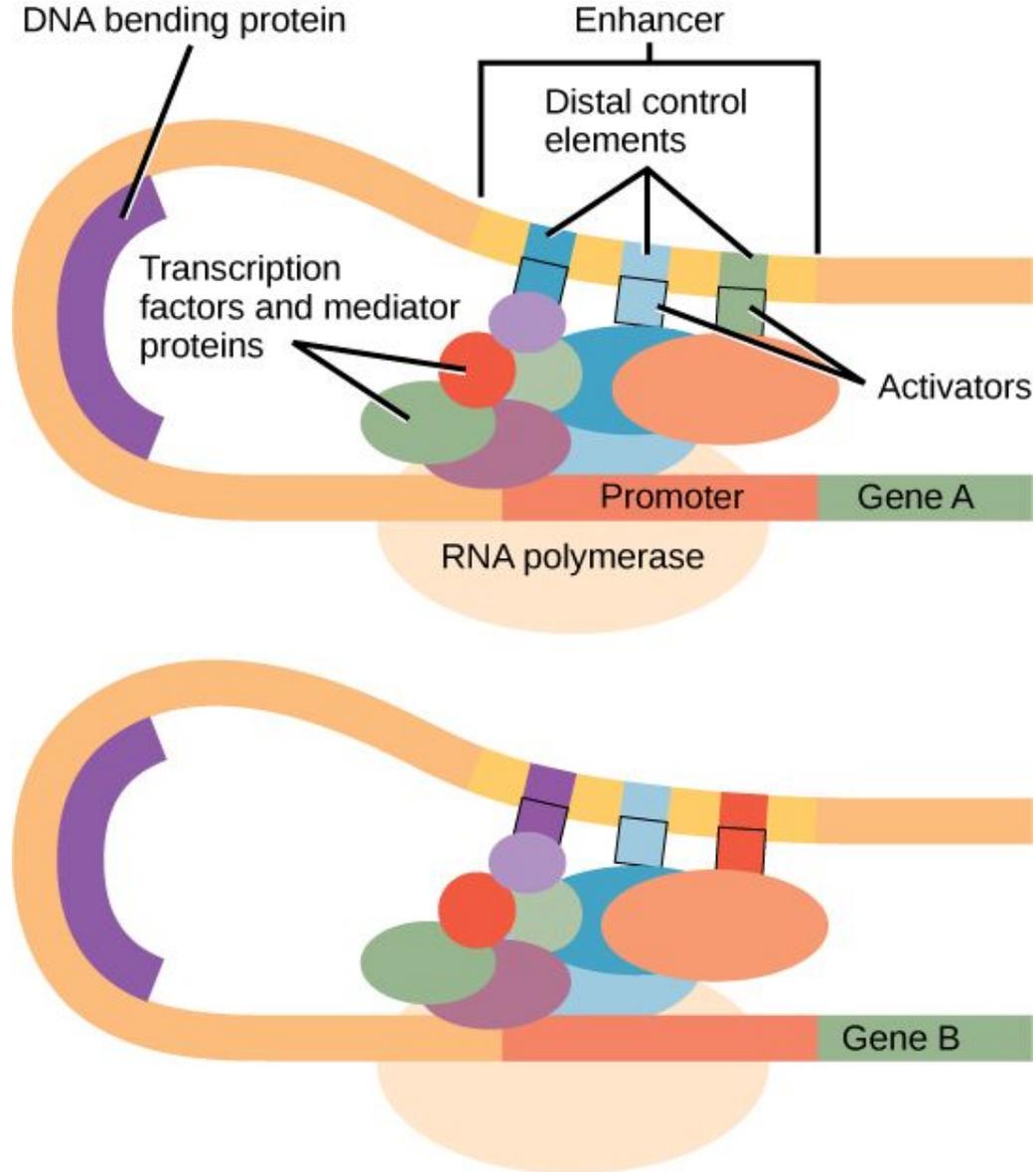


# Регуляция активности генов

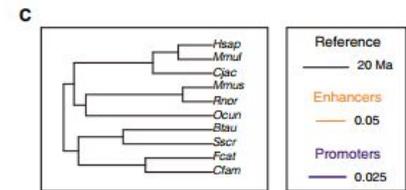
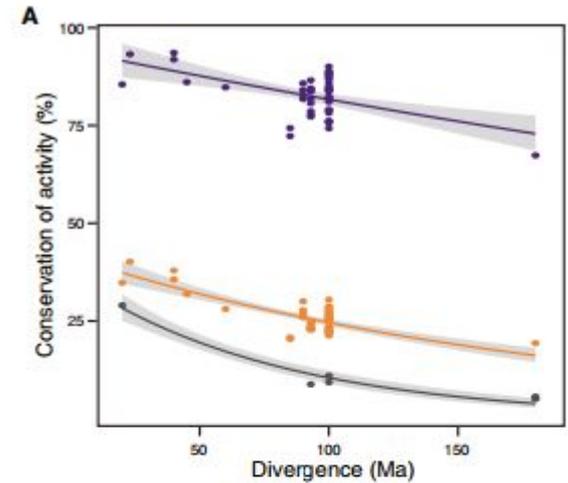
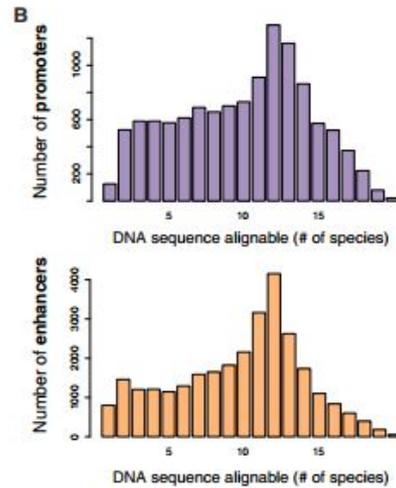
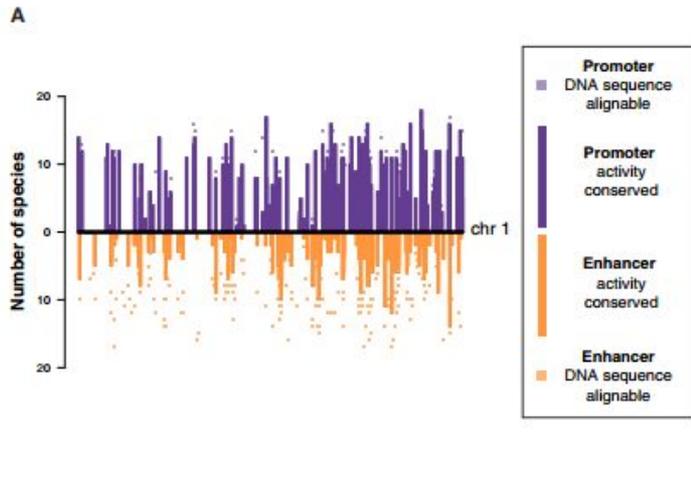


- Доступность ДНК
- Регуляция транскрипции
- Процессинг РНК
- Деградация мРНК
- Регуляция трансляции
- Модификация белков

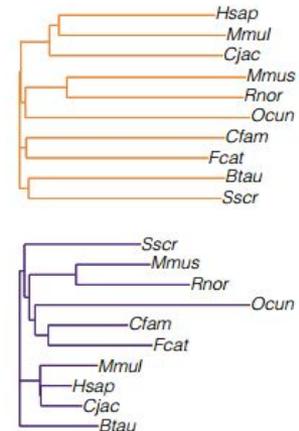
# Энхансеры и промоторы



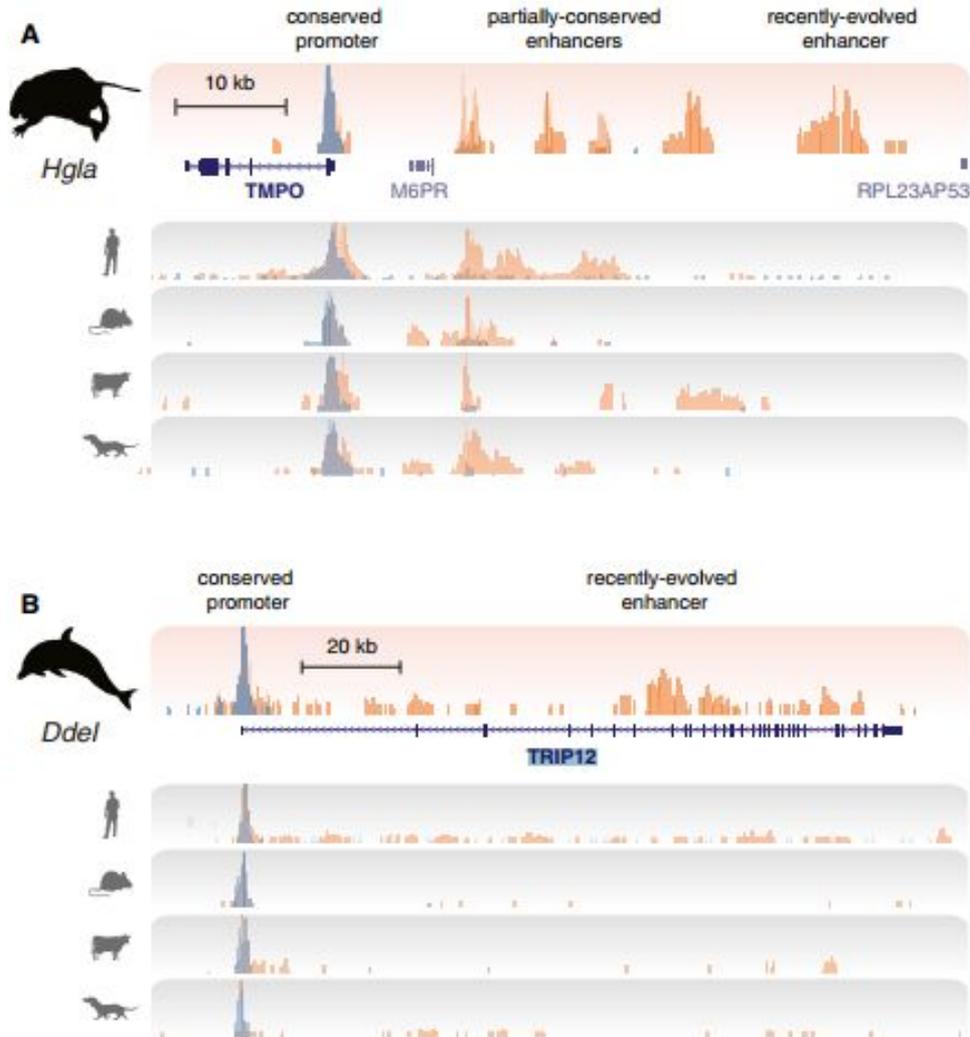
# Энхансеры и промоторы



Последовательности промоторов млекопитающих более консервативны, чем энхансеры тех же самых генов

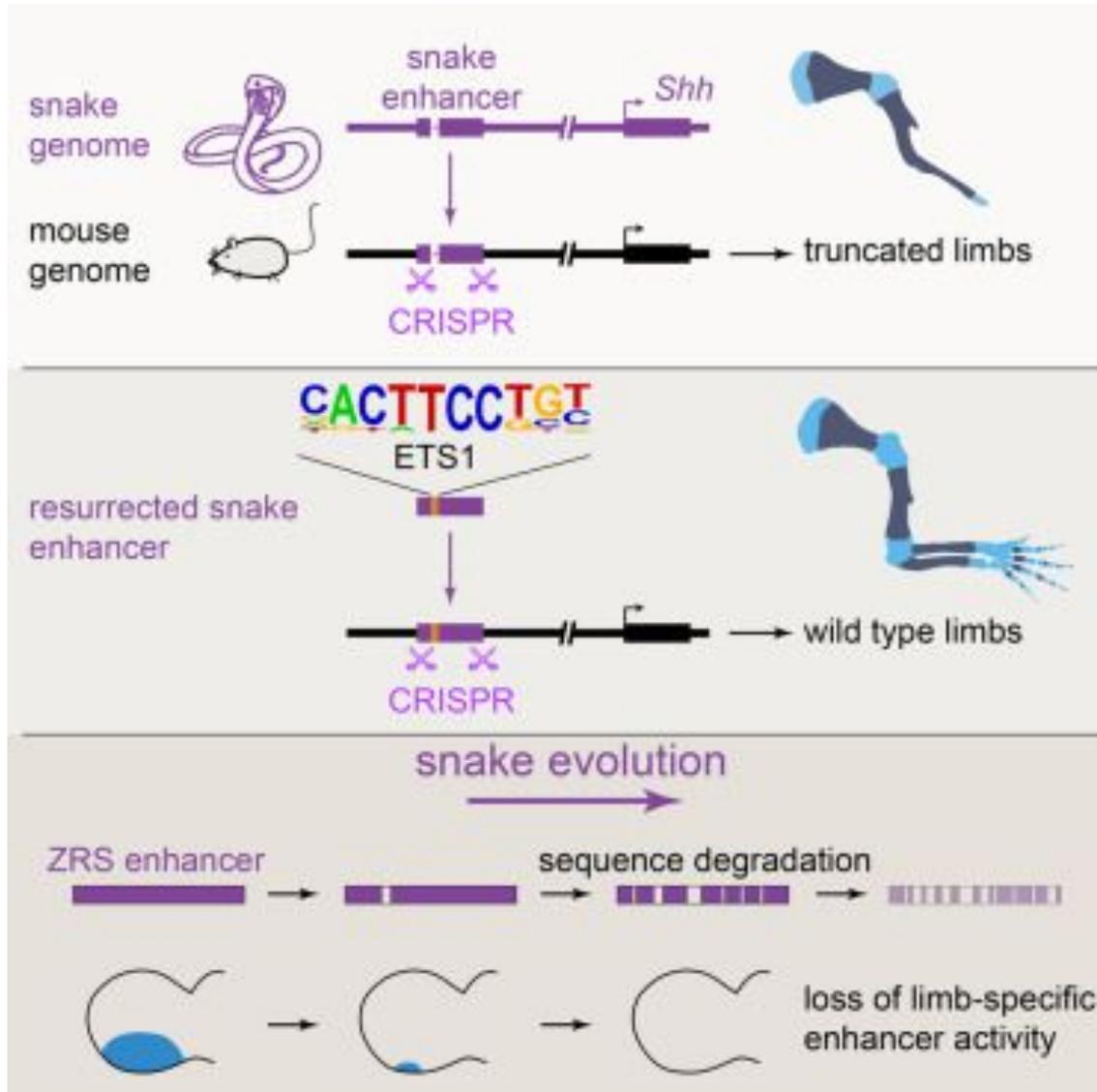


# Возникновение энхансеров de novo



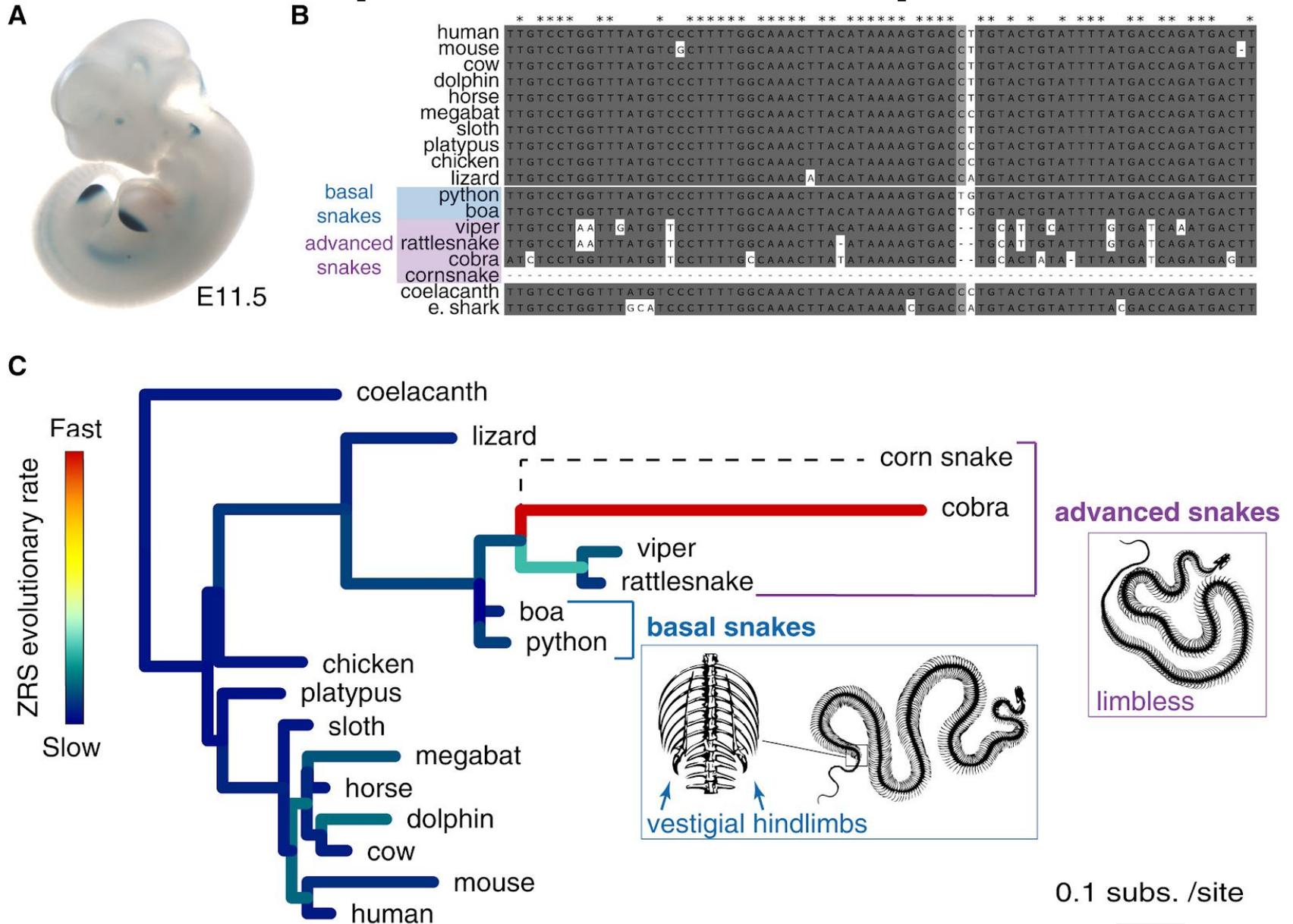
Большинство энхансеров млекопитающих их апоморфны

# Утрата энхансеров



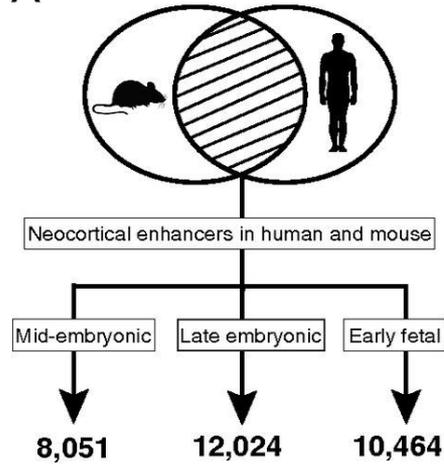


# Утрата ЭНХансеров

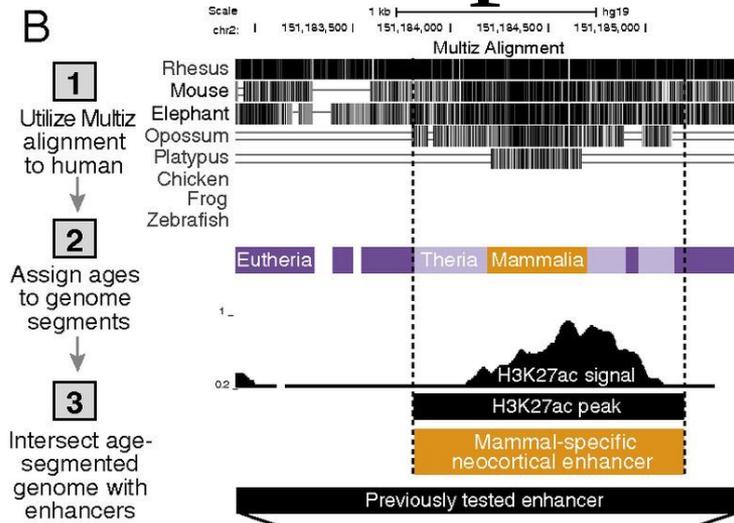


# Утрата ЭНХансеров

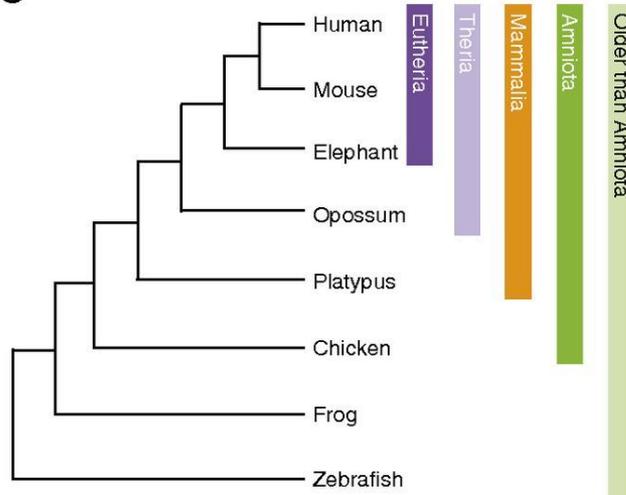
A



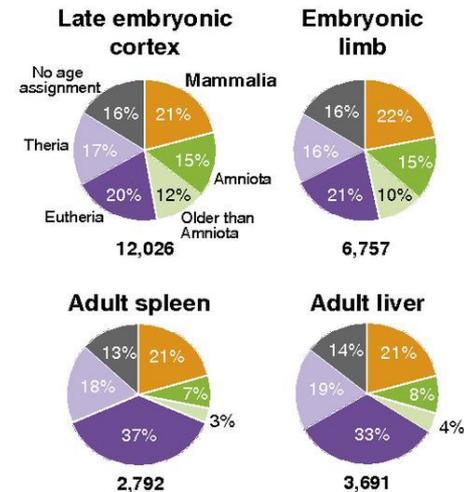
B



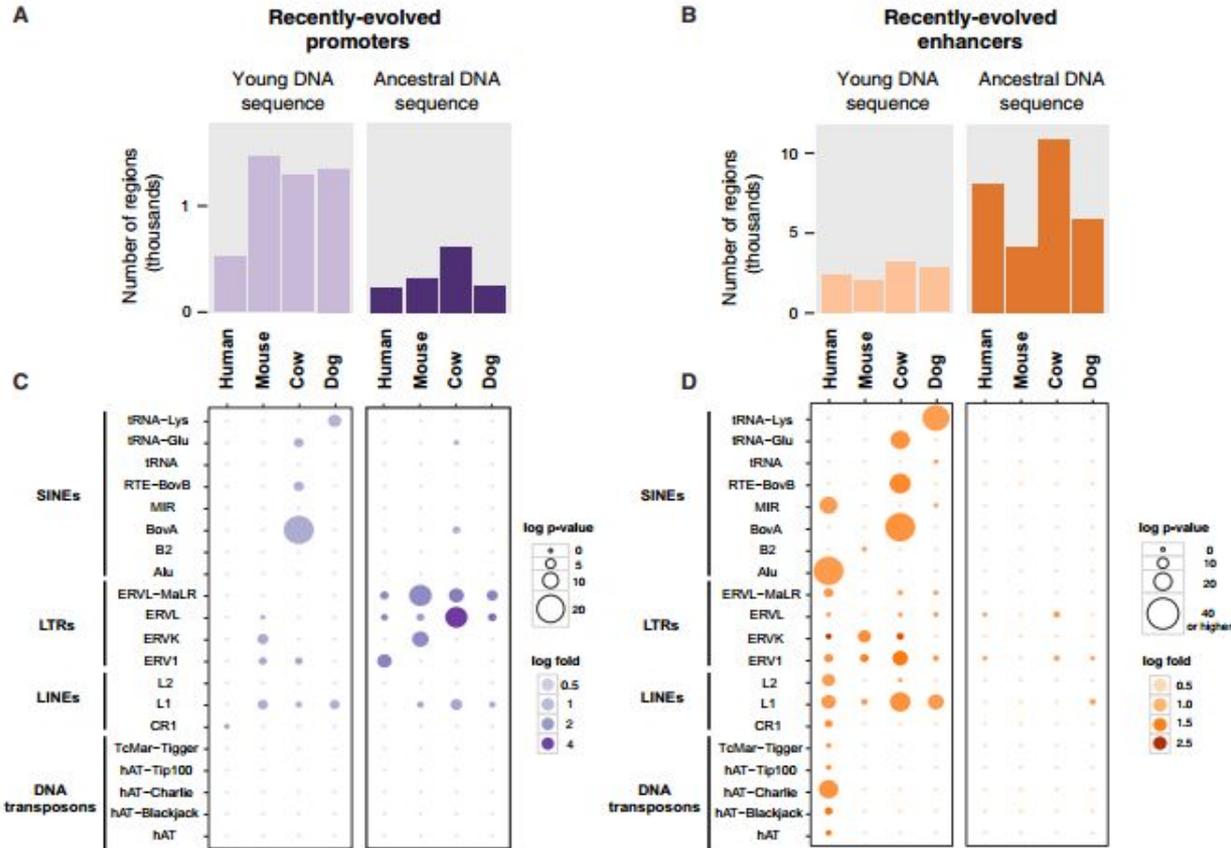
C



D

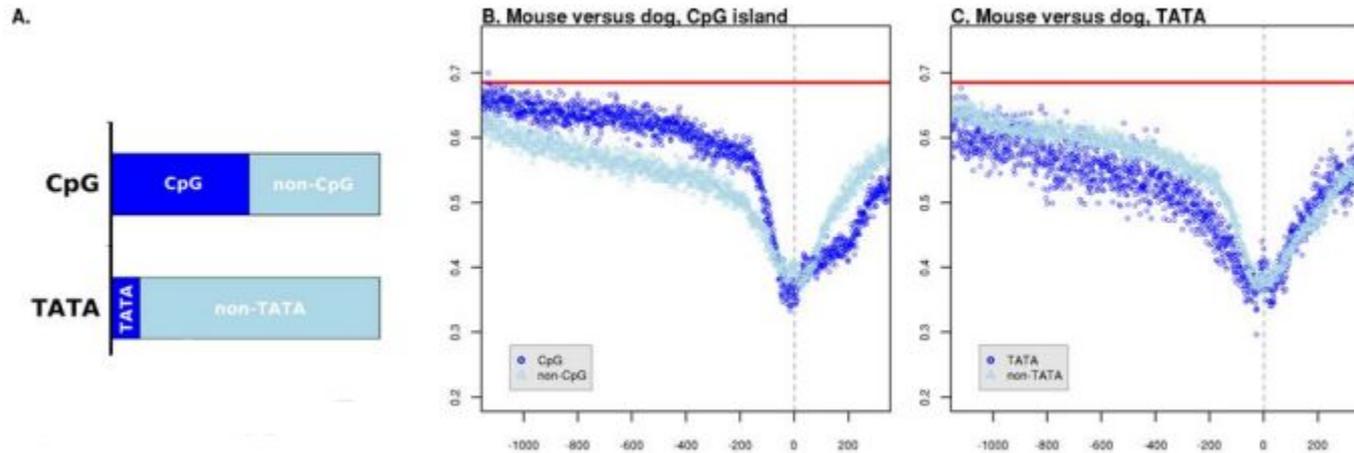
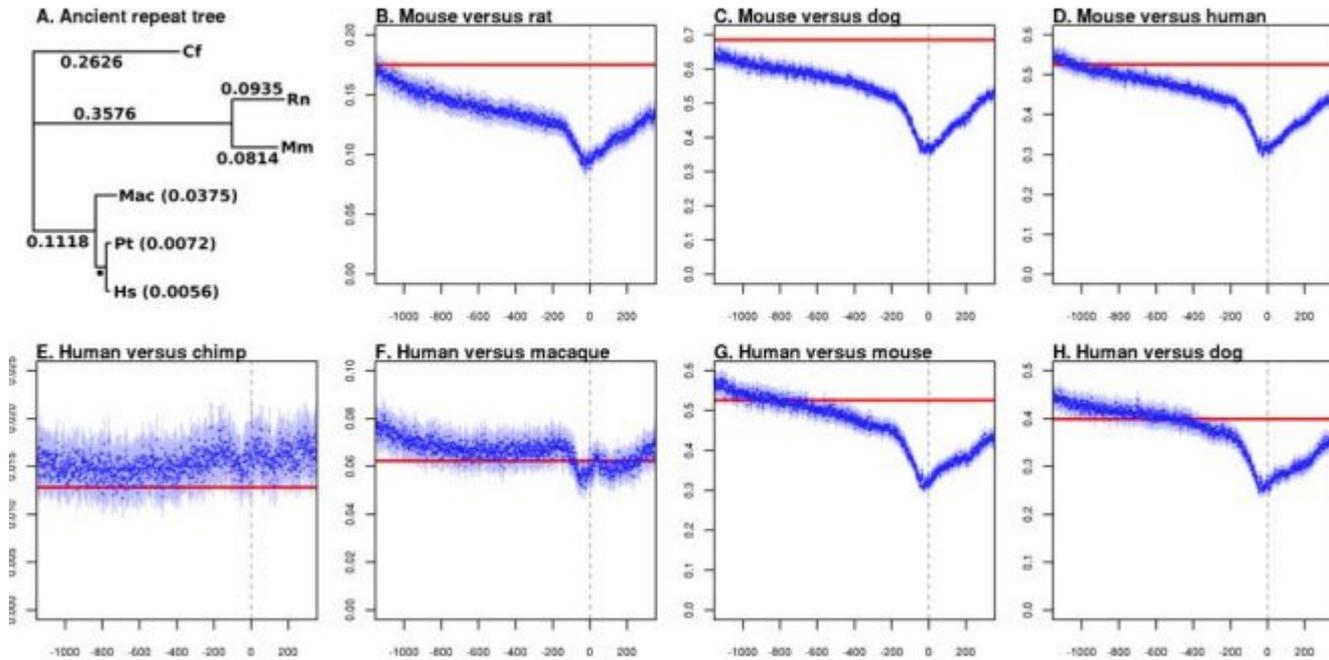


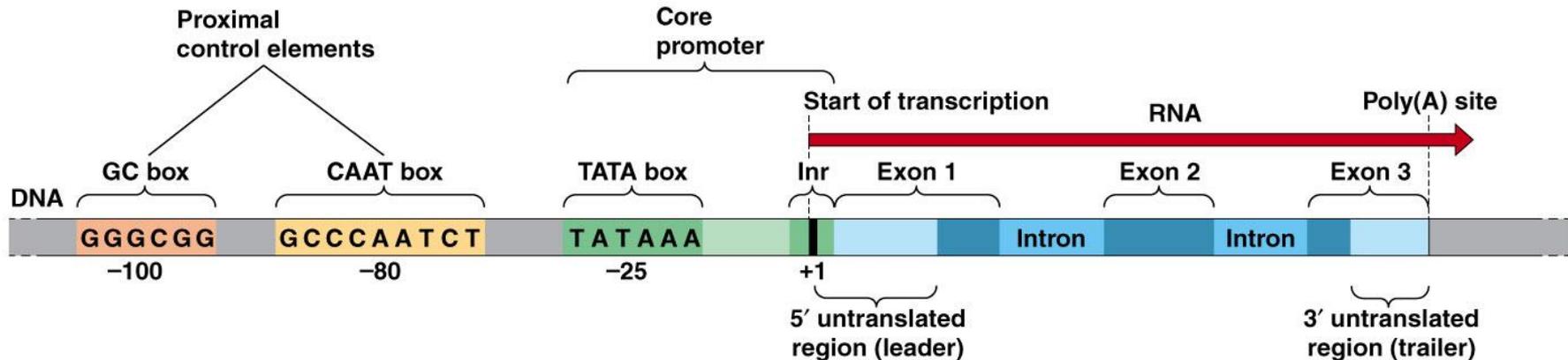
# Энхансеры и промоторы



При этом, недавно изменившиеся последовательности промоторов млекопитающих большей частью являются «молодой ДНК», занесённой в проксимальную часть гена мобильными элементами, а энхансеры, наоборот, в большем числе случаев происходят в результате

# Промоторы млекопитающих





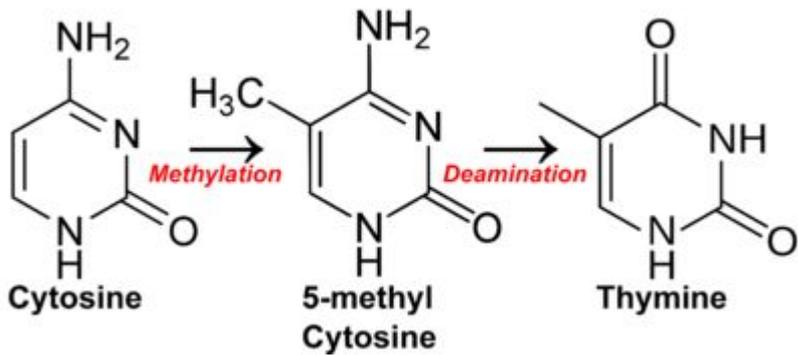
© 2012 Pearson Education, Inc.

**Table 1.** Substitution Rate Estimates for Mouse Promoters

Type (Number)	Region	Mm versus Rn	Mm versus Hs	Mm versus Cf
MU (1,698)	Core	0.1271 (0.0059)	0.4613 (0.0146)	0.4970 (0.0180)
	Upstream	0.1625 (0.0056)	0.5614 (0.0087)	0.6386 (0.0100)
BR (2,702)	Core	0.1388 (0.0047)	0.5108 (0.0112)	0.5579 (0.0143)
	Upstream	0.1674 (0.0041)	0.5993 (0.0071)	0.6737 (0.0080)
PB (1,879)	Core	0.1332 (0.0054)	0.4898 (0.0137)	0.5362 (0.0170)
	Upstream	0.1632 (0.0046)	0.5838 (0.0086)	0.6622 (0.0096)
SP (1,872)	Core	0.1476 (0.0083)	0.4602 (0.0140)	0.4885 (0.0170)
	Upstream	0.1824 (0.0066)	0.5720 (0.0087)	0.6398 (0.0095)
CpG (15,814)	Core	0.1209 (0.0020)	0.4549 (0.0050)	0.4946 (0.0063)
	Upstream	0.1507 (0.0016)	0.5462 (0.0030)	0.6227 (0.0035)
Non-CpG (15,063)	Core	0.1466 (0.0024)	0.4296 (0.0044)	0.4658 (0.0051)
	Upstream	0.1783 (0.0022)	0.5165 (0.0031)	0.5766 (0.0035)
TATA (3,207)	Core	0.1346 (0.0050)	0.4003 (0.0096)	0.4248 (0.0110)
	Upstream	0.1733 (0.0048)	0.5064 (0.0071)	0.5612 (0.0080)
Non-TATA (27,670)	Core	0.1359 (0.0017)	0.4462 (0.0035)	0.4848 (0.0042)
	Upstream	0.1632 (0.0014)	0.5348 (0.0023)	0.6041 (0.0026)
High (8,228)	Core	0.1380 (0.0031)	0.4837 (0.0066)	0.5224 (0.0082)
	Upstream	0.1689 (0.0026)	0.5817 (0.0041)	0.6556 (0.0046)
Low (22,649)	Core	0.1350 (0.0019)	0.4269 (0.0038)	0.4637 (0.0045)
	Upstream	0.1626 (0.0016)	0.5138 (0.0025)	0.5807 (0.0029)
5' end (9,411)	Core	0.1262 (0.0026)	0.4419 (0.0059)	0.4805 (0.0072)
	Upstream	0.1605 (0.0023)	0.5448 (0.0039)	0.6158 (0.0044)
Internal (10,806)	Core	0.1333 (0.0024)	0.4284 (0.0053)	0.4645 (0.0062)
	Upstream	0.1590 (0.0020)	0.5132 (0.0036)	0.5800 (0.0040)
No gene (10,673)	Core	0.1470 (0.0034)	0.4546 (0.0061)	0.4904 (0.0074)
	Upstream	0.1730 (0.0026)	0.5403 (0.0039)	0.6069 (0.0044)
All (30,969)	Core	0.1358 (0.0016)	0.4408 (0.0033)	0.4771 (0.0040)
	Upstream	0.1643 (0.0014)	0.5320 (0.0022)	0.5997 (0.0025)
ARs		0.1750 (0.0003)	0.5257 (0.0012)	0.6851 (0.0013)

Substitution rate estimates (95% confidence intervals in parentheses) based upon mouse-based alignments for core promoter regions (200 bp immediately upstream of the TSS) and the entire 1.1-kb upstream regions flanking mouse TSSs and ARs. Estimates are given for all promoters considered together ("all") and various categories of promoters (with numbers analysed in parentheses): the promoter classes discovered in the CAGE data (MU, BR, PB, and SP), promoters possessing or not possessing CpG islands or TATA boxes, promoters with TSSs supported by 100 or more tags ("high") or fewer than 100 tags ("low"), and promoters at 5' ends of genes, internal to genes, or not mapped to genes ("no gene"). Comparisons are between the mouse sequence and those from rat (Rn), human (Hs), and dog (Cf). Green indicates that the promoters' evolution has been significantly slower than that of AR (last row), while red indicates significantly more rapid evolution than AR.

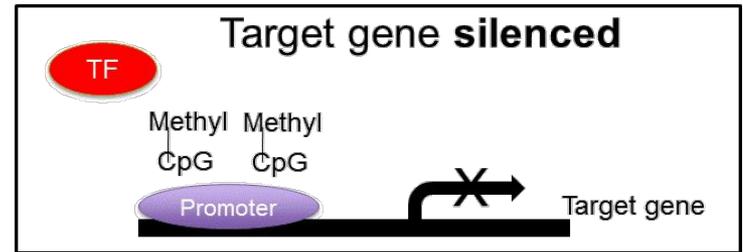
DOI: 10.1371/journal.pgen.0020030.t001



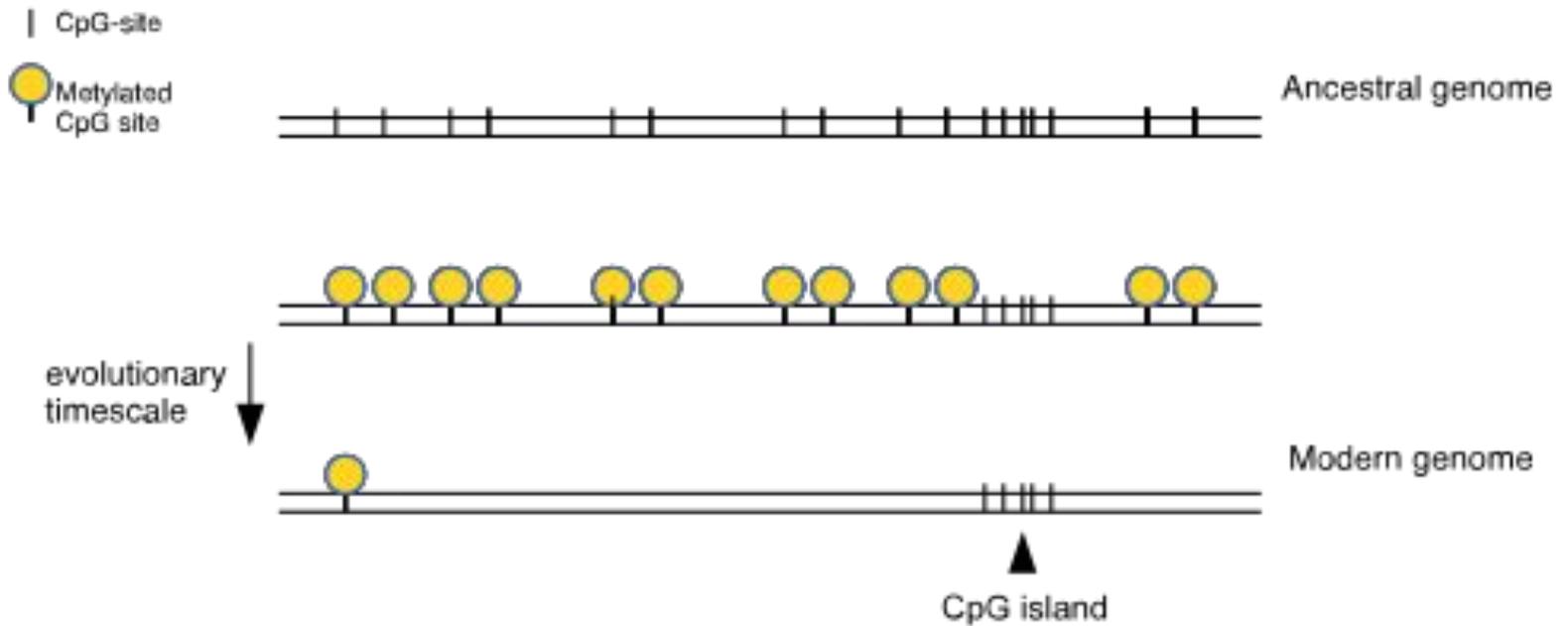
Target gene expressed



Target gene silenced



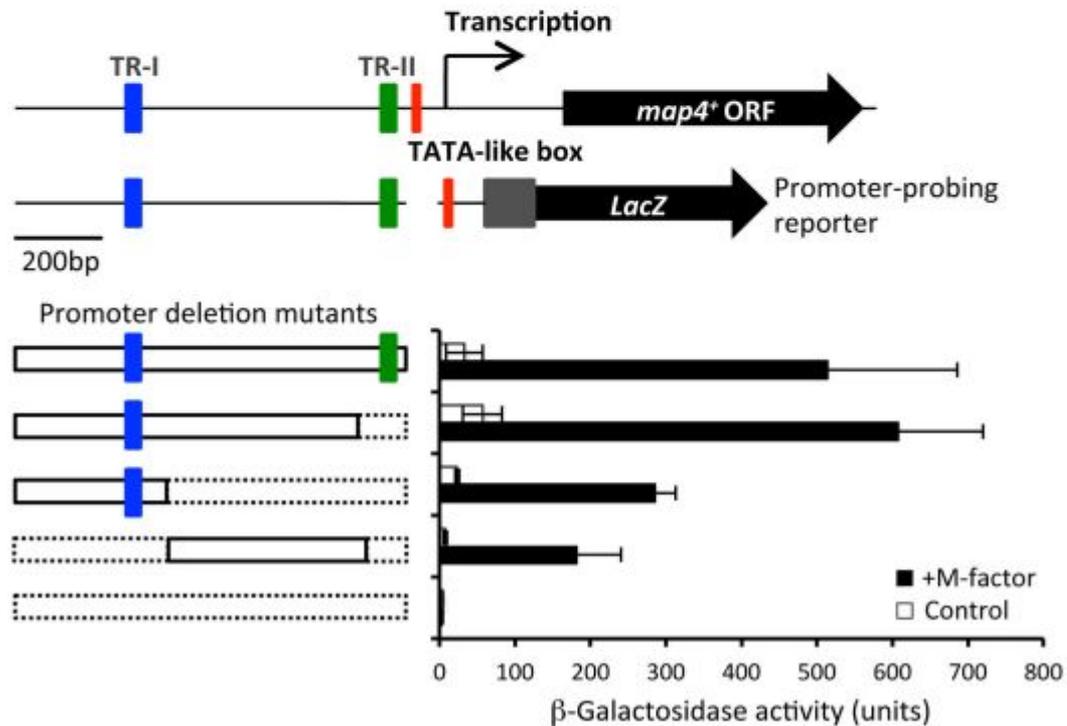
(Fry, 2011)



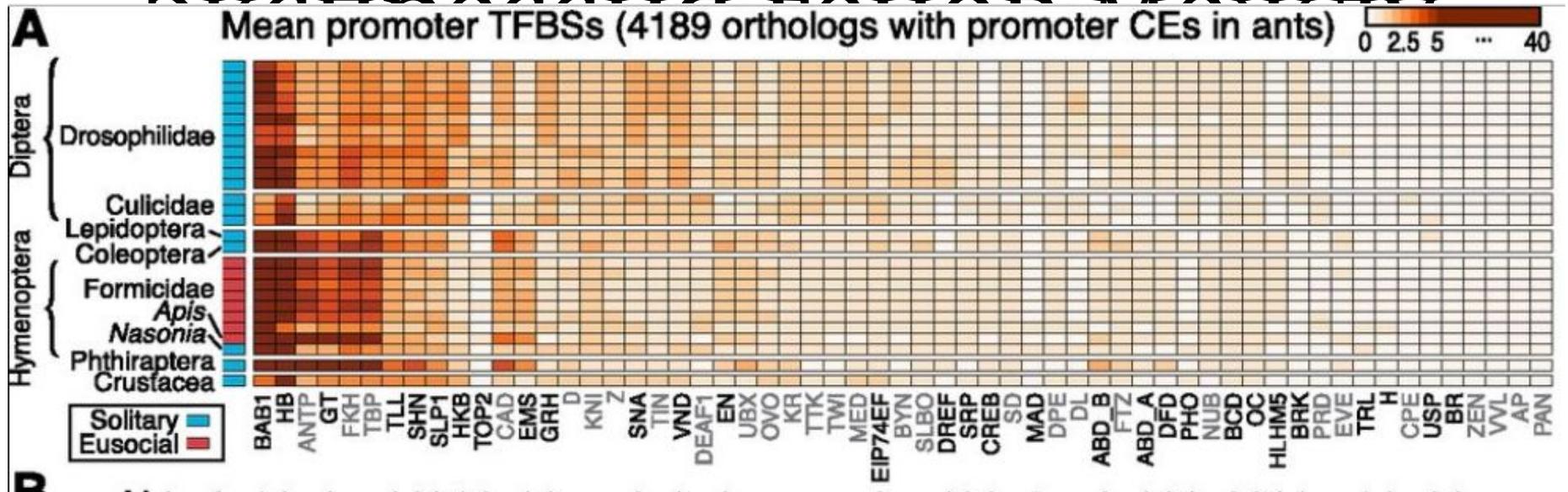
**A**

1 AAATGAGCTTATGTGTTTAGTTCATTCGTGTTAAAGCACAAAAGAAGTATAATCTATAAA 60  
 61 AAAATATGTCGTATCATTGATCGGCTTTCGTCGCAATGATCATCATATTTGCTTGCTAAT 120  
 121 GTCCATTGTTTTATATTTTTTCTACGATATACATACCTATTTTTGAATAATACGTCGATT 180  
 181 TTAGGTTATGTCAGTTTGTTTTTCTTCTTTTTGGTATAATAAGCAGTCTTTTTTCTTT 240  
 241 GTGATTGGA**AAACAAAGCA**CTTACATCTGCTACCAAAAATGGATGCTTATGAAGTTTAGA 300  
 301 CGTGTGTCCACCAAAGTATTAAGGAAAAGCCTCAAAGTGCTTAATTTTCTTCATATTTAA 360  
 361 AGAAAAAGCATCTTTACTAATTATATATTATTATTATTTTCTCAGCAGCTTTATTTT 420  
 421 CTTTGGGCTATATGCTGTTGATATTGCCGCCTTTTCTTTATGTTTTTCATCTGAATGTTA 480  
 481 CTTAGCCAACTGCTAAACGTCCACCACCGTTTTTGAGCTGTCTATGCTTCTGGTATTTCAA 540  
 541 AATGGATGAGTATGCATTTGTGAAATTCCTTCGACTCAATG**TTCTTTGTTG**CTGAATTTA 600  
 601 **TATATAA**TGTCTAGGATTTTAGACAATAGAGC**ATTGTTCCAAACAAGGCAACTCAAGCCA** 660

  
 Transcriptional start site

**B**

# Дифференциальная



One gene, multiple enhancers, one tissue

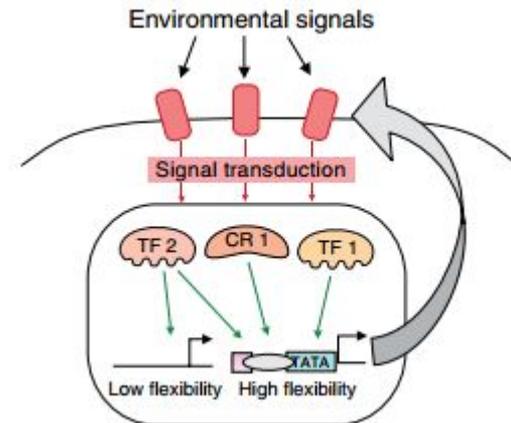
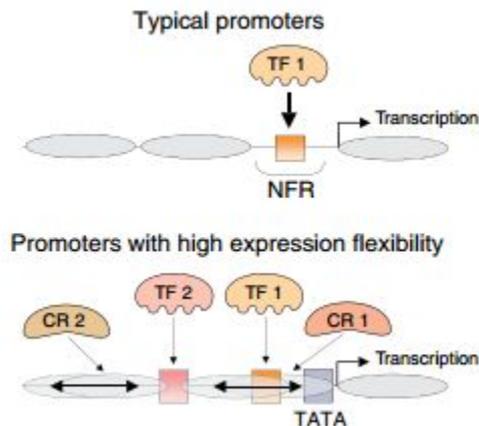
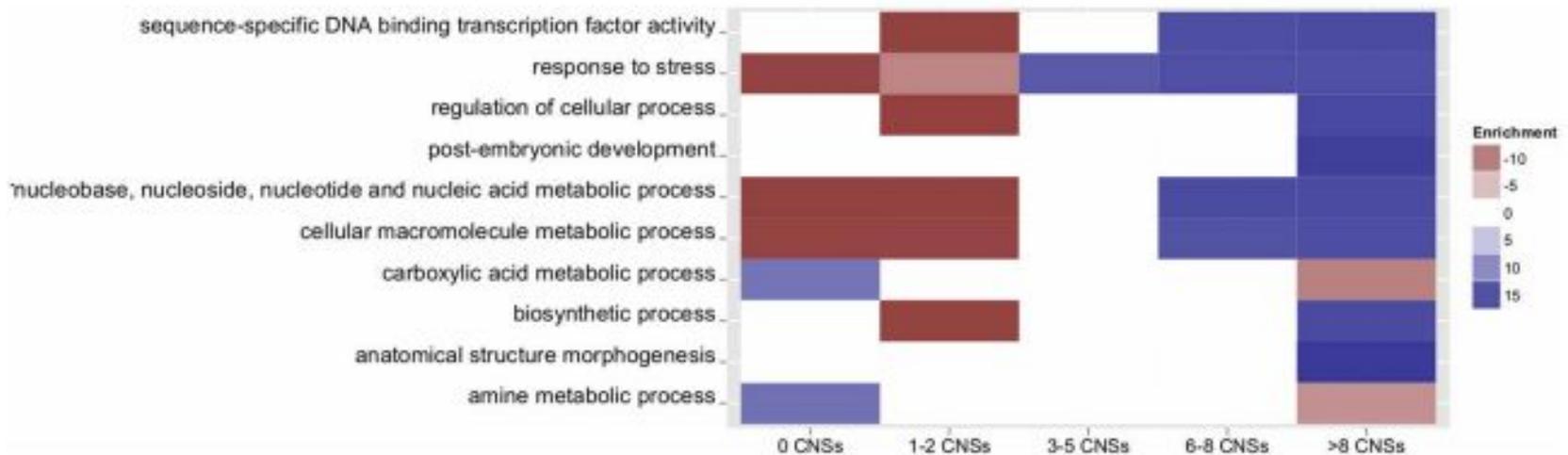


One gene, multiple enhancers, more tissues



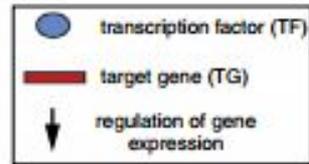
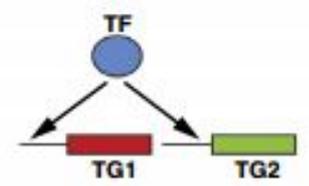
Схема сверху из  
Simola et al.,  
2013

Гены, участвующих в развитии, ответе на стресс, регуляции клеточных процессов, обладают большим числом регуляторных элементов, чем гены домашнего хозяйства и некоторых метаболических процессов

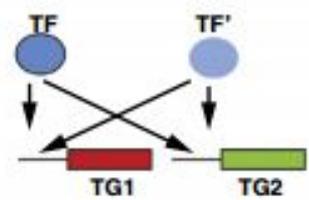


# Эволюция системы транскрипционного фактора и гена-мишени

Pre-duplication

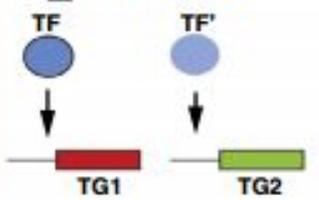


Duplication of the TF: initial redundancy



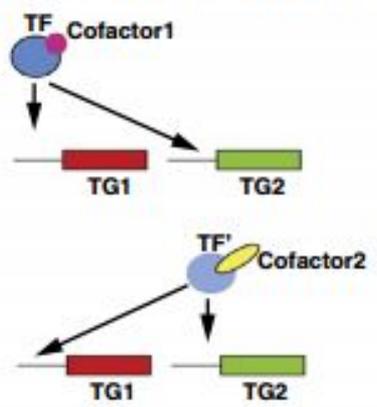
SUBFUNCTIONALIZATION

1 Division of labour

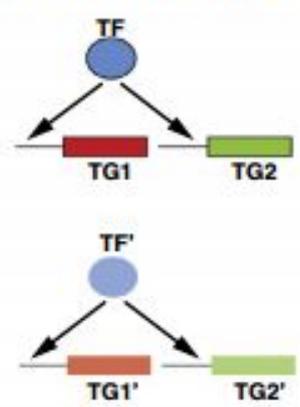


NEOFUNCTIONALIZATION

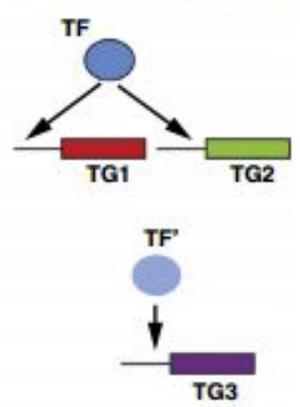
2 Divergence of a cofactor or a signal



3 Emergence of a novel circuit



4 Acquisition of a novel target



Duplication of the TF: diversification

Baker et al, 2013

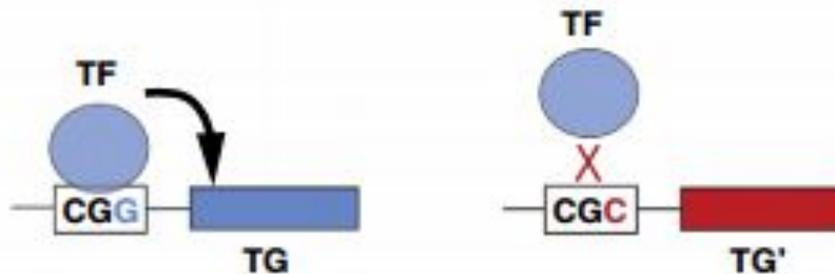
Bridgham et al, 2006

Pougach et al, 2014

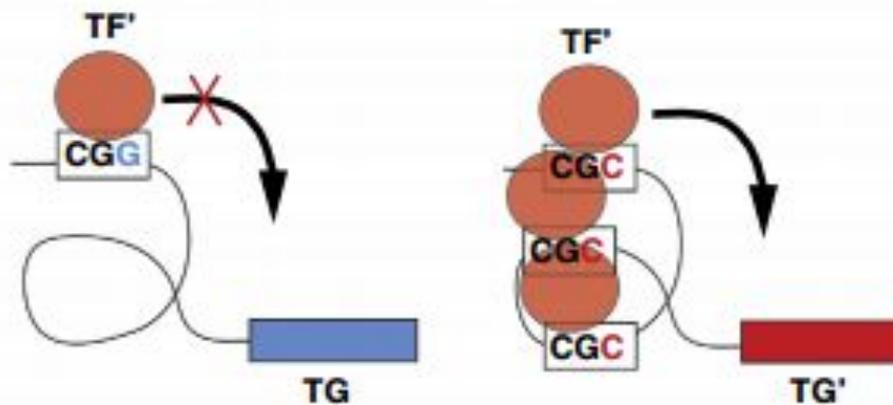
Perez et al, 2014

# Эволюция системы транскрипционного фактора и гена-мишени

(b)



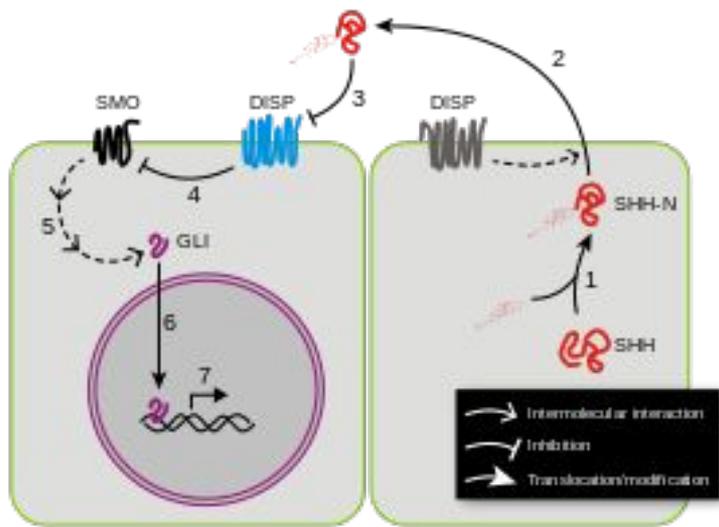
(c)



# Мозаичная плеiotропия

Многие гены, регулирующие развитие (toolkit genes), участвуют во многих независимых процессах разметки и формирования морфологически несопоставимых структур тела. Например, sonic hedgehog участвует в:

- развитии конечностей
- дифференциации нервной ткани
- морфогенезе лица
- развитии волос и перьев
- развитии кишки
- и в др. процессах

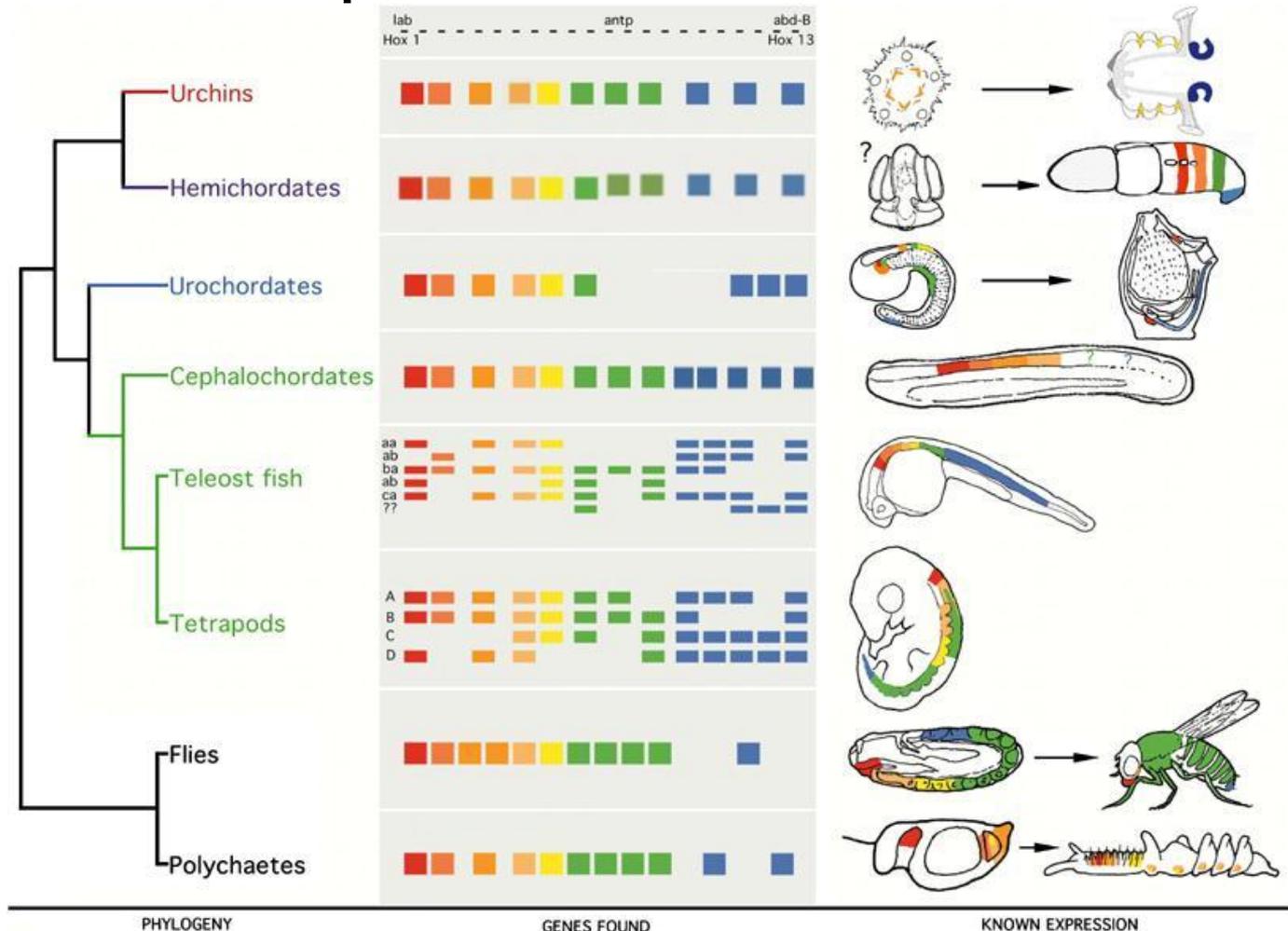


# Мозаичная плейотропия

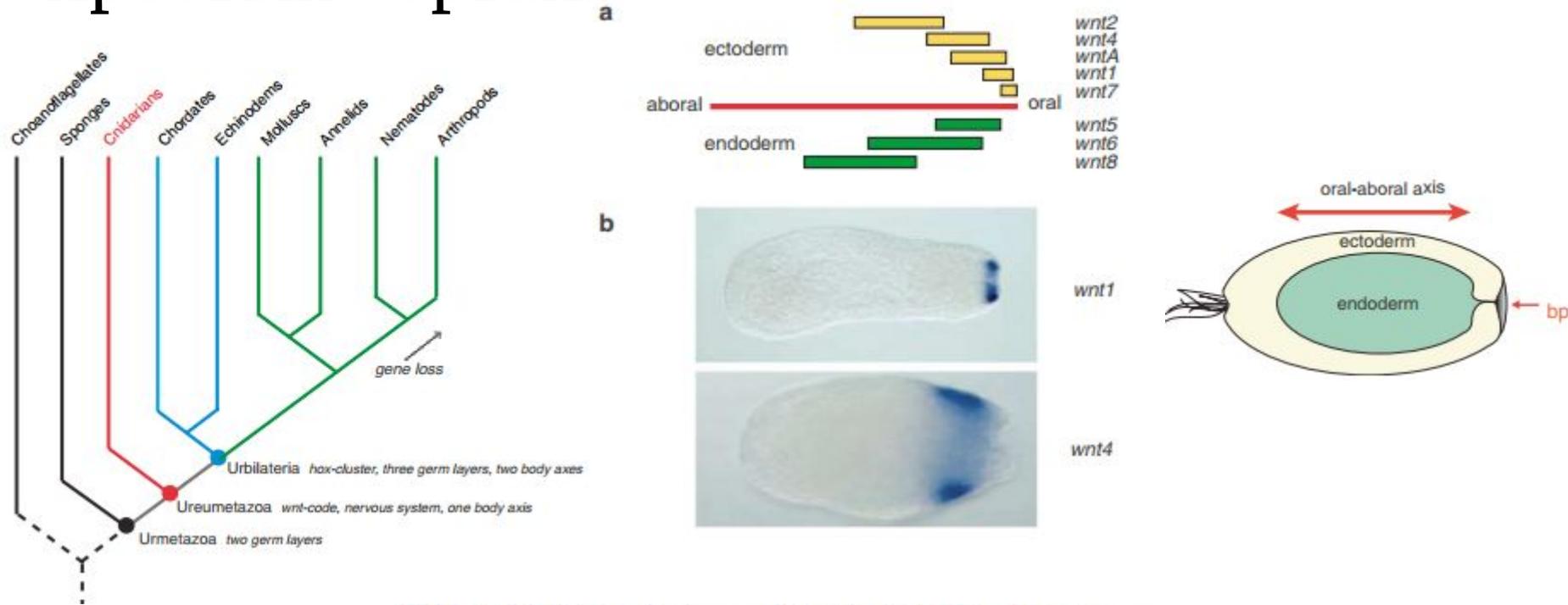
1. Поскольку изменения в таких генах вызовут множественный эффект, который с большой вероятностью скажется на приспособленности, то сильно ограничиваются возможности изменений в кодирующих последовательностях этих генов
2. Поскольку один и тот же ген может влиять на развитие разных частей тела, можно предположить, что один и тот же ген может влиять определять небольшие различия в анатомии у разных видов.
3. Так как один и тот же ген влияет на множество не связанных между собой признаков, то должен быть способ

# Высокая консервативность

Морфологически непохожие и давно разошедшиеся организмы обладают схожими наборами toolkit-генов



# Более того, некоторые сигнальные пути лучше представлены (больше генов) у более «простых» организмов



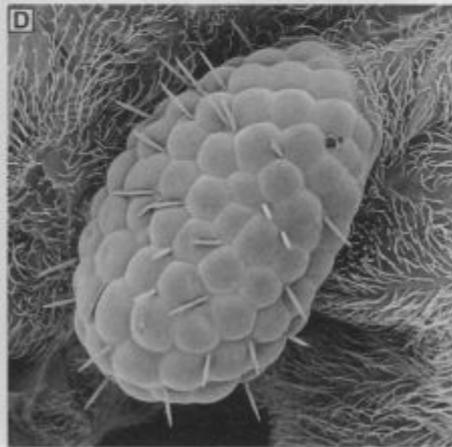
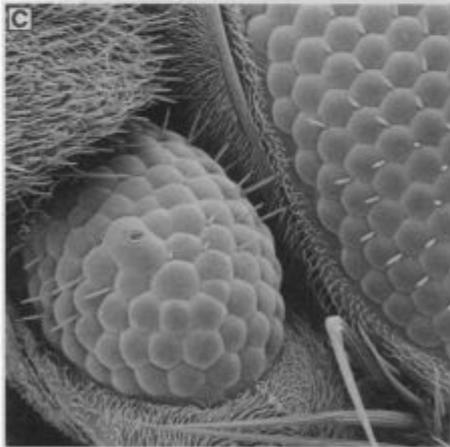
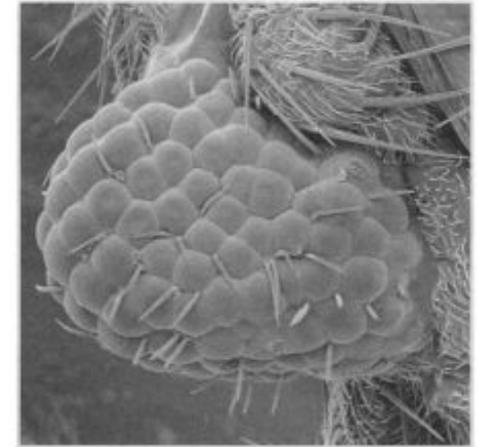
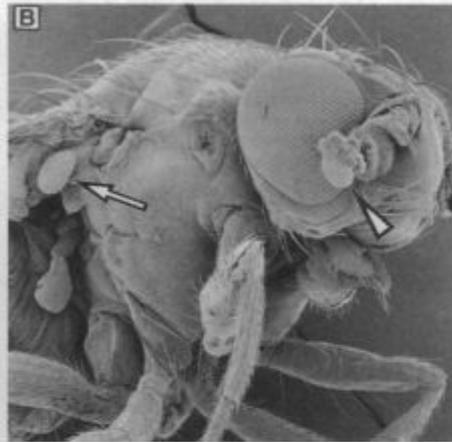
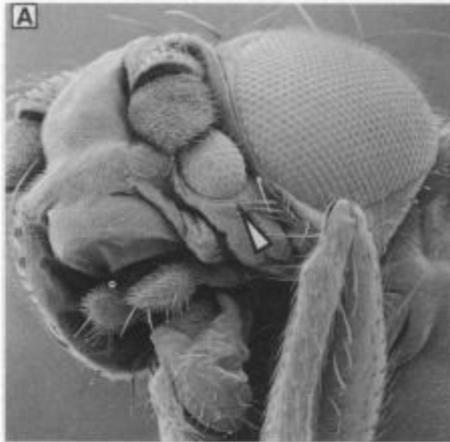
**Table 1** Distribution of *wnt* gene subfamilies in the animal kingdom

	wntA	wnt1	wnt2	wnt3	wnt4	wnt5	wnt6	wnt7	wnt8	wnt9	wnt10	wnt11	wnt16	wnt genes orphan
Cnidarians	1	1	1	1	1	1	1	2	2		1	1	1	
Insects	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1
Nematode	0	1	0	0	0	1	?	?	0	?	0	0	0	3
Annelids	1	1	1		1			1		1	1			
Molluscs	1	1	1					1			1			
Chordates														
Amphioxus		1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	1		
Human	0	1	2	2	1	2	1	2	2	2	2	1	1	
Ur-Eumetazoa	1	1	1	1	1	1	1	1	1	?	1	1	1	

# Функциональная

## взаимозаменяемость

Многие белки, кодируемые toolkit-генами, функционально эквивалентны, несмотря на миллиард лет независимой эволюции.



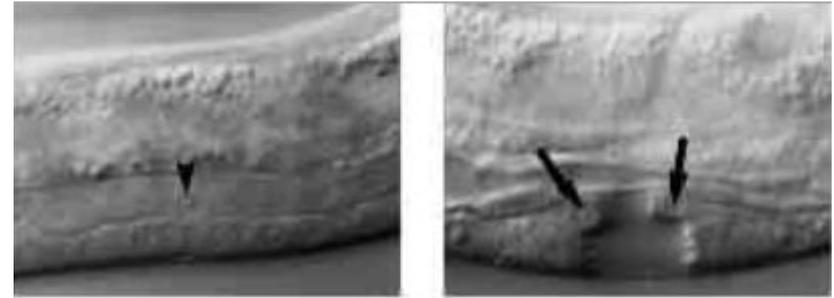
Белок Рах-6 мышцы может, как и его продукт ортологичного гена Eyeless дрозофилы индуцировать

# Функциональная

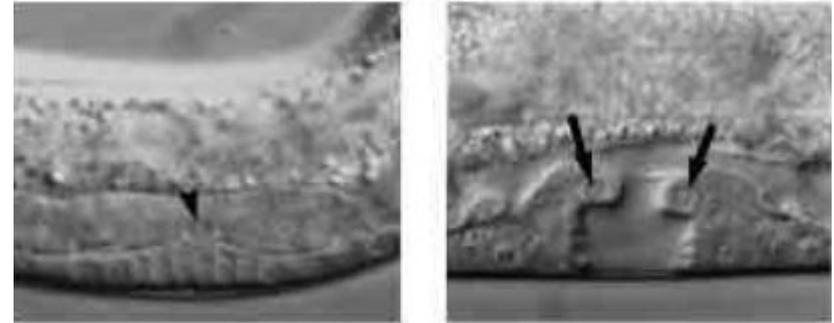
## взаимозаменяемость

Замена гена *lin-12* его паралогом *glp-1* не отразилась на развитии вульвы у *C. elegans*, несмотря на отличия в последовательности.

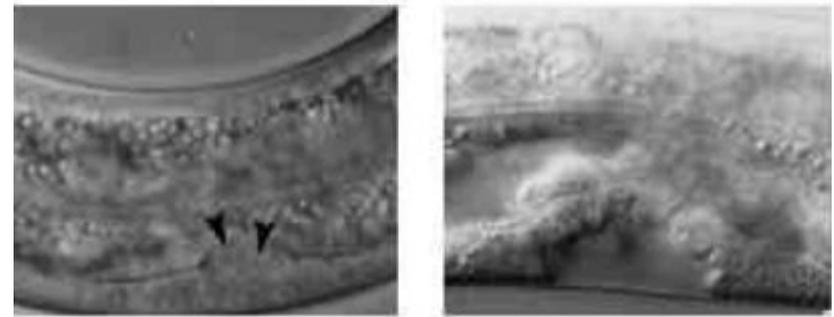
Таким образом, функцию toolkit-генов в большей степени определяет не последовательность, а коактиваторы, и корепрессоры и транскрипционные



*lin-12(0); Ex[lin-12(+)]*



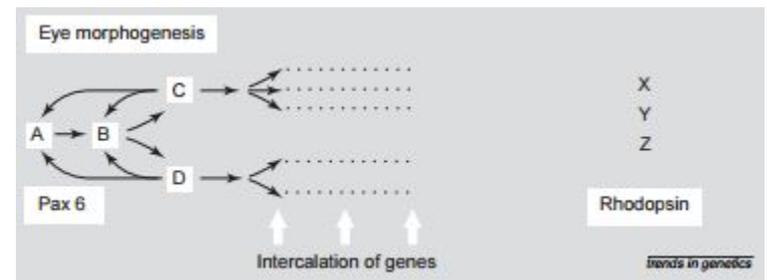
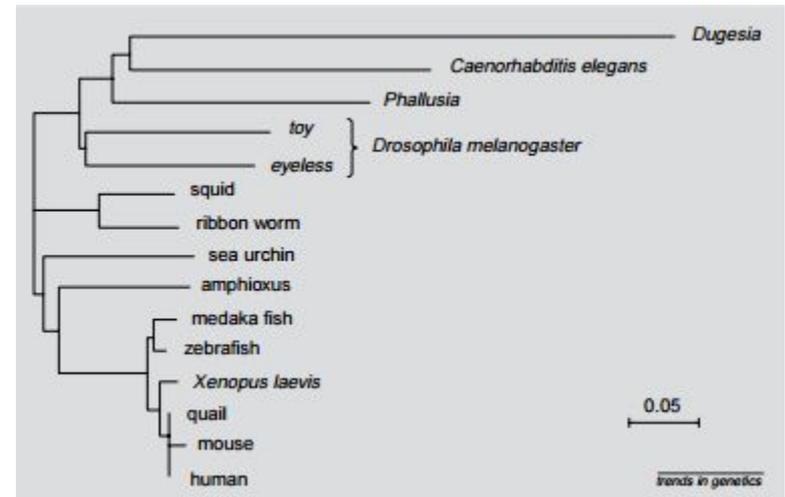
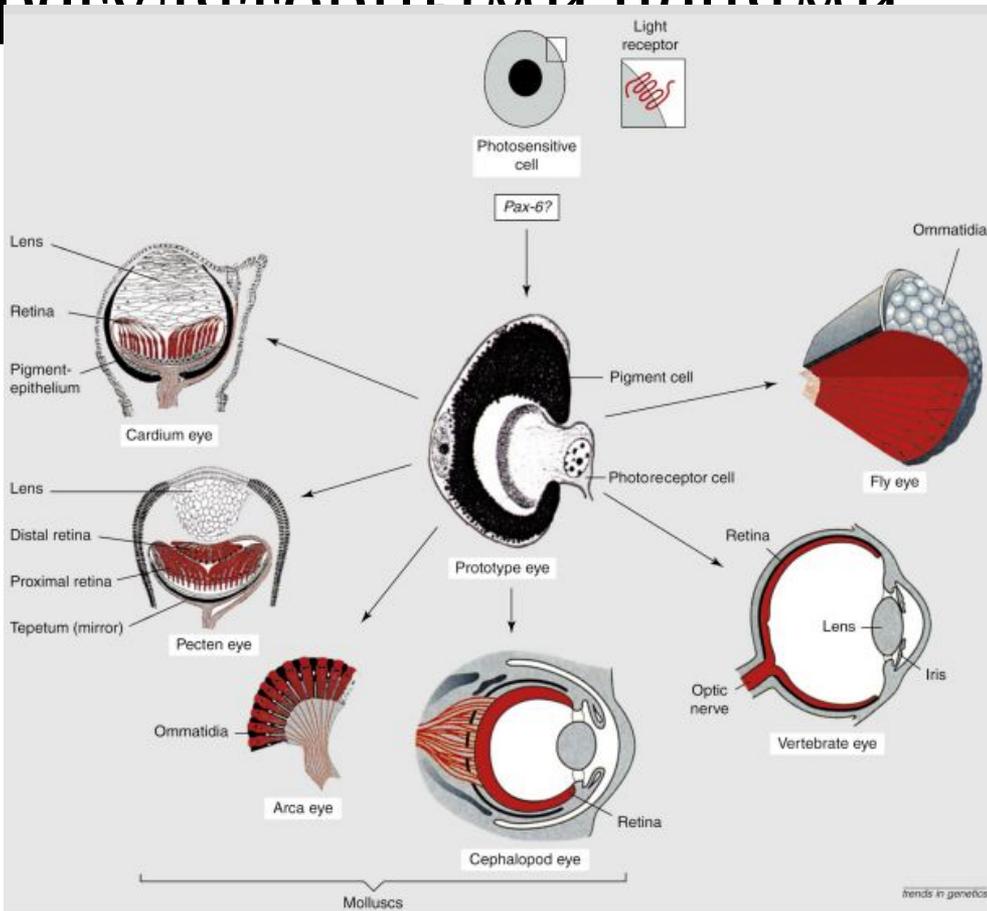
*lin-12(0); Ex[glp-1(+)]*



*lin-12(0)*

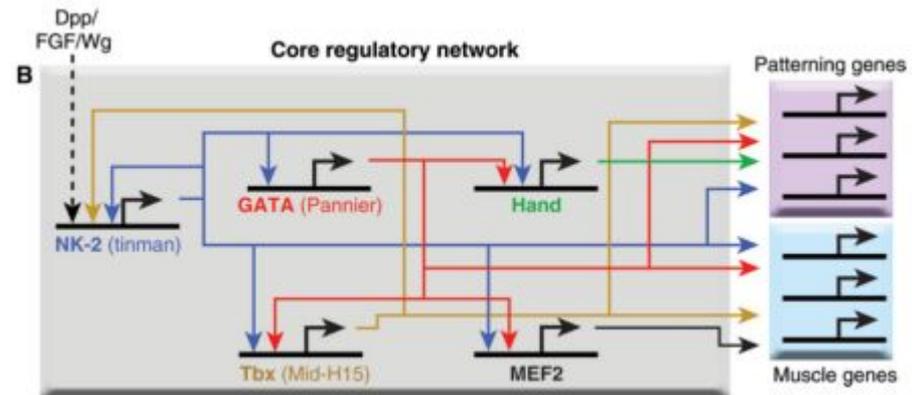
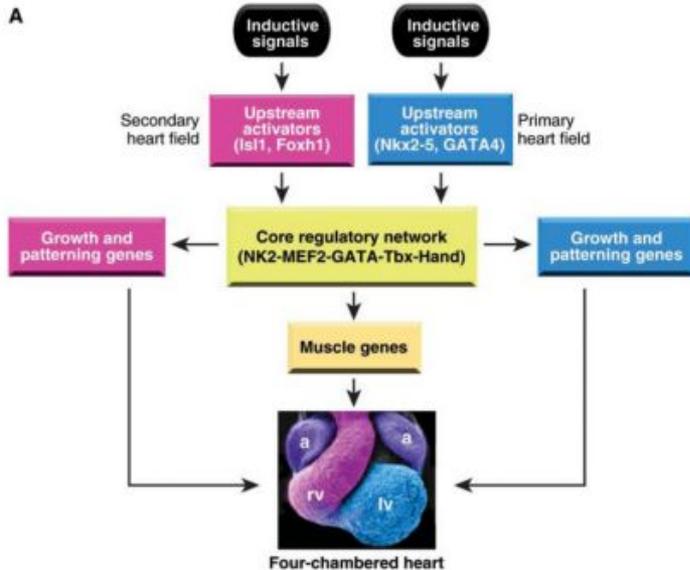
# Глубокая гомология

Формирование и дифференциация многих структур, таких как глаза, конечности и сердце, управляется одним и тем же набором генов и сильно консервативными регуляторными цепями



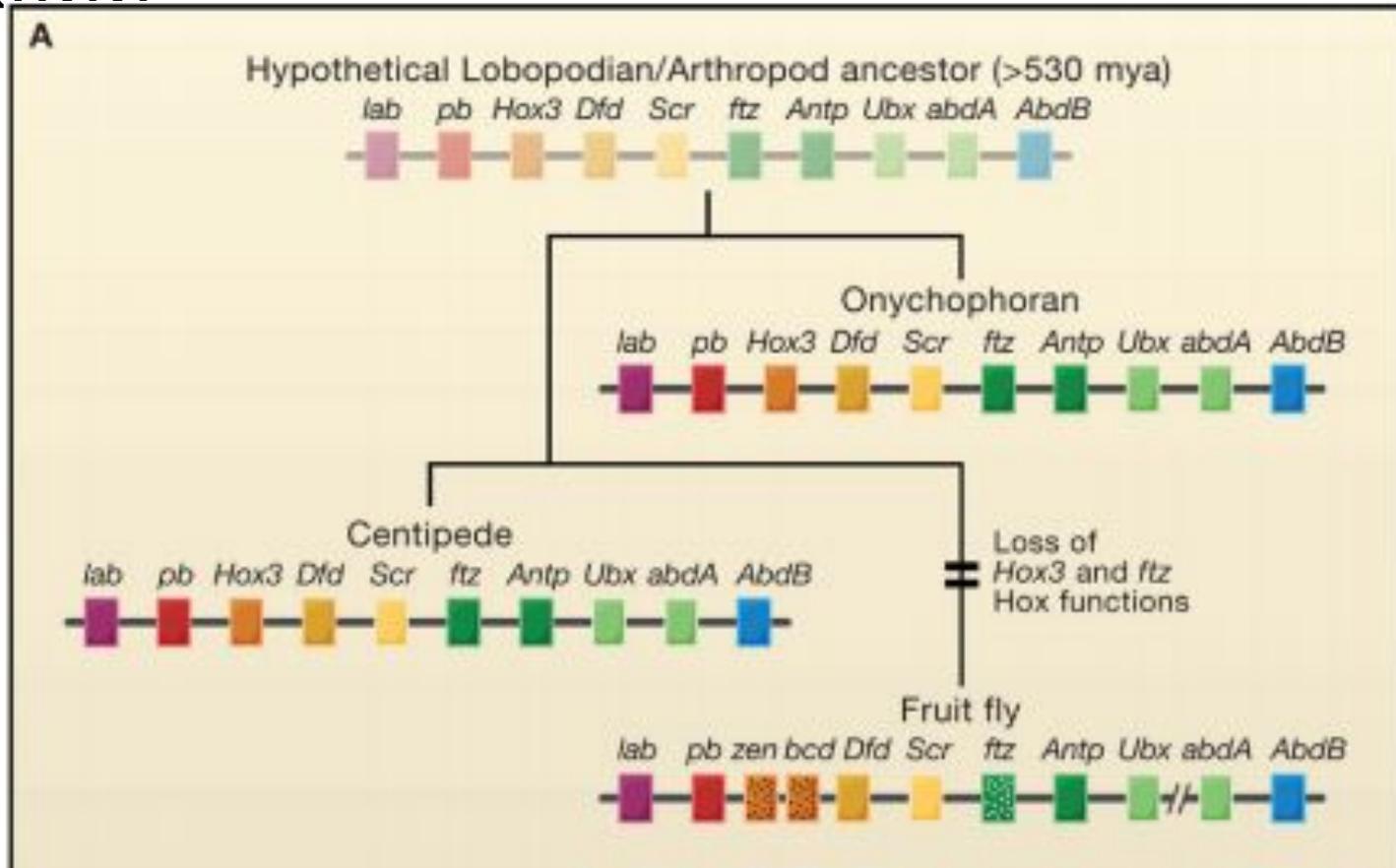
# Глубокая гомология

	Phylum	Representative	Cardiac Structures	Cardiac Expression of Network Genes				
				NK2	MEF2	GATA	Tbx	Hand
Pre-bilateria diploblastic	Cnidaria	Hydra, jellyfish	Striated muscle cells associated with gastrodermis	1	1	?	1	0
Bilateria triploblastic	Nematodes	<i>C. elegans</i>	Contractile pharynx	1	1	2	1	0
	Anthropods	<i>Drosophila</i>	Tubular heart Open circulatory system	1	1	2	3	1
	Urochordates or tunicates	Ascidians	Tubular heart, striated Open circulatory system Bidirectional pumping	1	1	2	≥3	1
	Cephalochordates	Amphioxus	Tubular heart, non-striated Closed circulatory system Unidirectional pumping	1	1	2	?	1
	Fish		Single atrium and ventricle	≥3	4	3	≥4	1
	Amphibians		Two atria and one ventricle Pulmonary circulation	≥3	4	3	≥5	1
	Amniotes	Reptiles, birds, mammals	Four-chambered heart	≥2	4	3	≥7	2

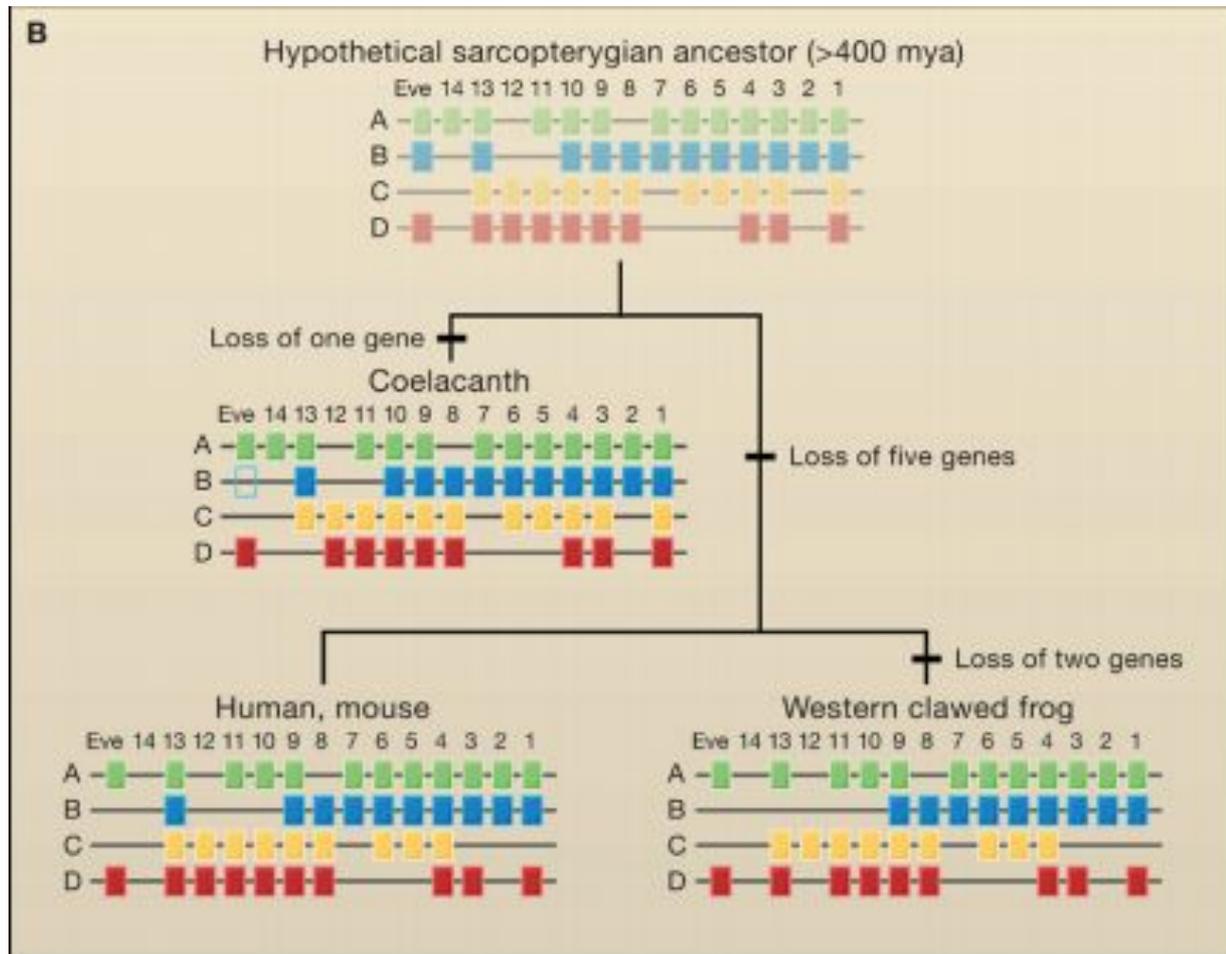




Оно (1970) и вслед за ним Кимура и Ота (1974) предполагали, что дубликации — основной источник генов с новой функцией. Тем не менее, для морфологической эволюции, дубликации не являются необходимыми для возникновения новой функции



Дупликации toolkit-генов возникали в ходе эволюции животных, но они не были настолько частыми, чтобы объяснить различия в анатомии внутри больших групп.



# Гетеротопия

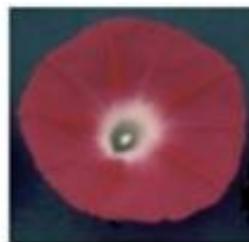
Изменения в пространственном распределении экспрессии toolkit-генов ассоциированы с различиями в морфологии



*I. cordatotriloba*



*I. ochracea*



*I. purpurea*



*I. alba*



*I. lobata*



*I. saintronanensis*



*I. purpurea (ww)*



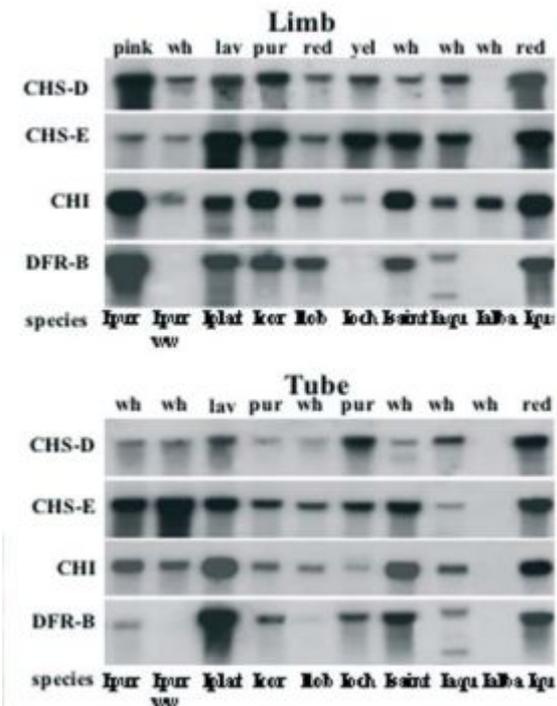
*I. quamoclit*



*I. aquatica*



*I. platensis*

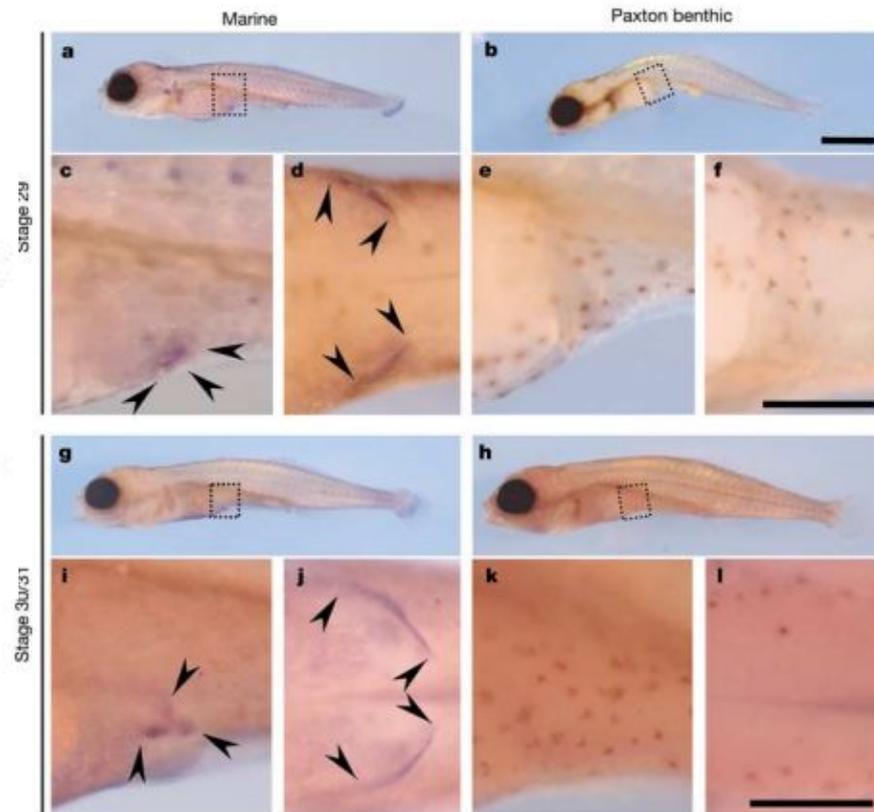
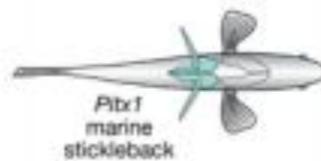


Цвет цветка разных видов *Ipomoea* отличается из-за дифференциальной экспрессии генов пути синтеза флавоноидов в частях

# Гетеротопия

Таким образом, причины отличий в анатомии и морфологии нужно искать в генетических и молекулярных механизмах, которые обеспечивают дифференциальную пространственную экспрессию

В природной популяции колюшки нет различий в кодирующей последовательности *Ptx1*, но есть различия в 5' UTR, в области, регулирующей экспрессию данного гена в тазовом поясе.



Viable regulatory mutation (wild stickleback)

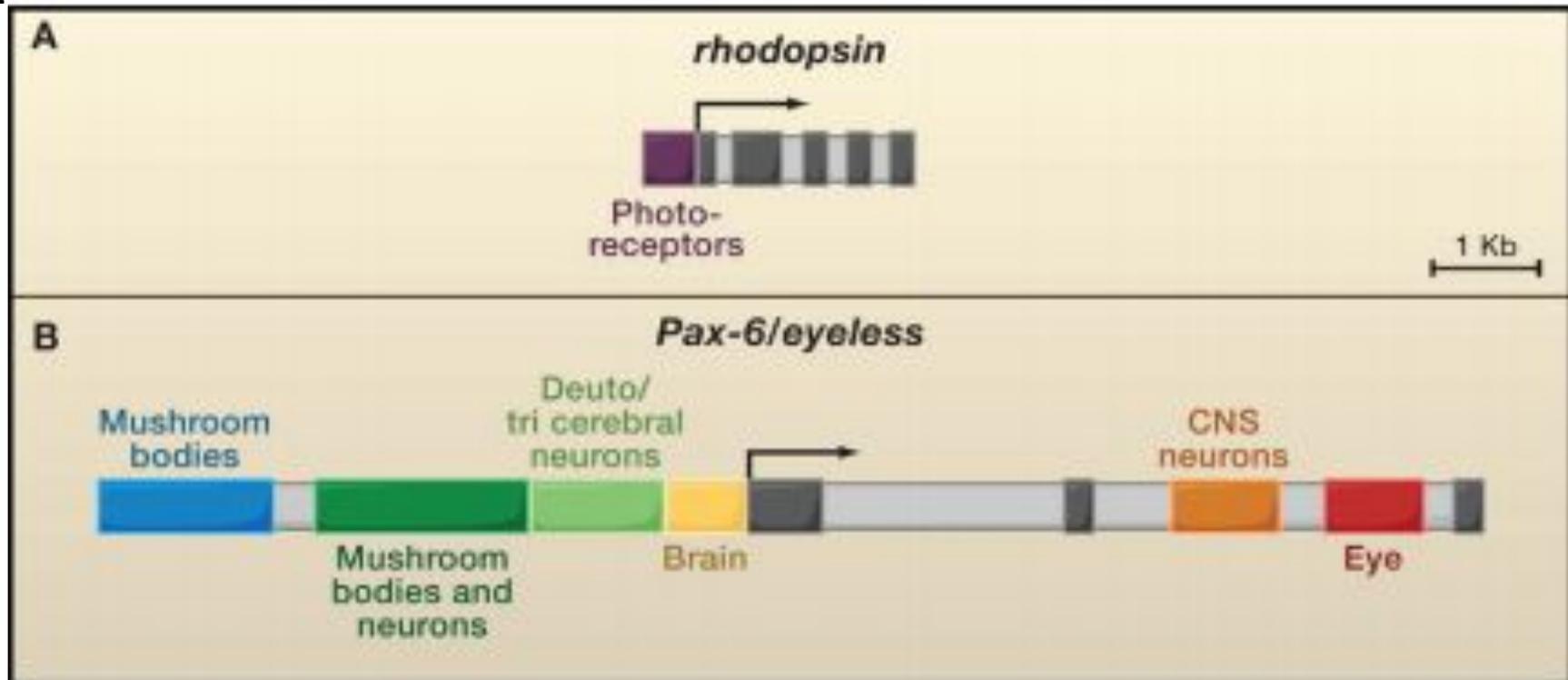
5' UTR

*Ptx1*

Olfactory pit

# Модульность цис-регуляторных элементов

Отдельная черта toolkit-генов — большие и сложные модульные цис-регуляторные регионы.



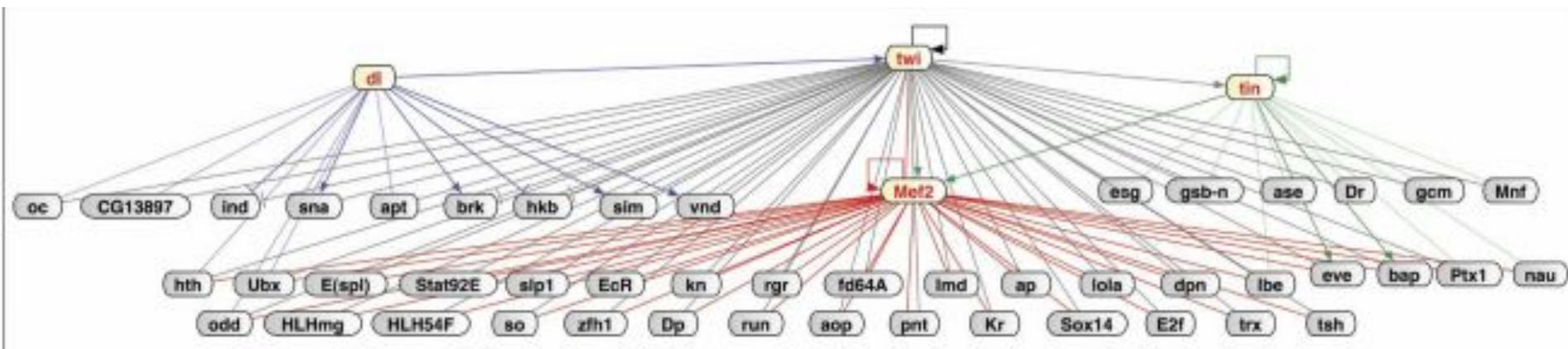
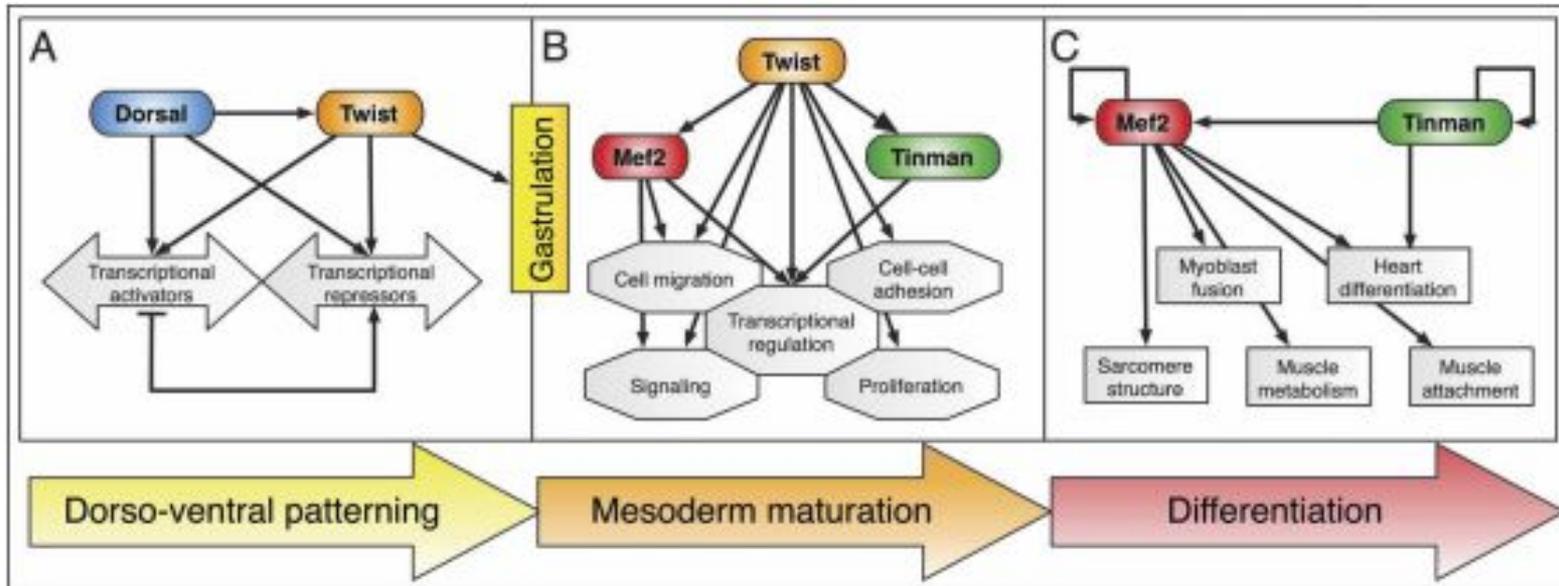
# Модульность цис-регуляторных элементов

Наличие большого числа цис-регуляторных элементов у toolkit-генов открывает несколько важных для эволюции формы аспектов:

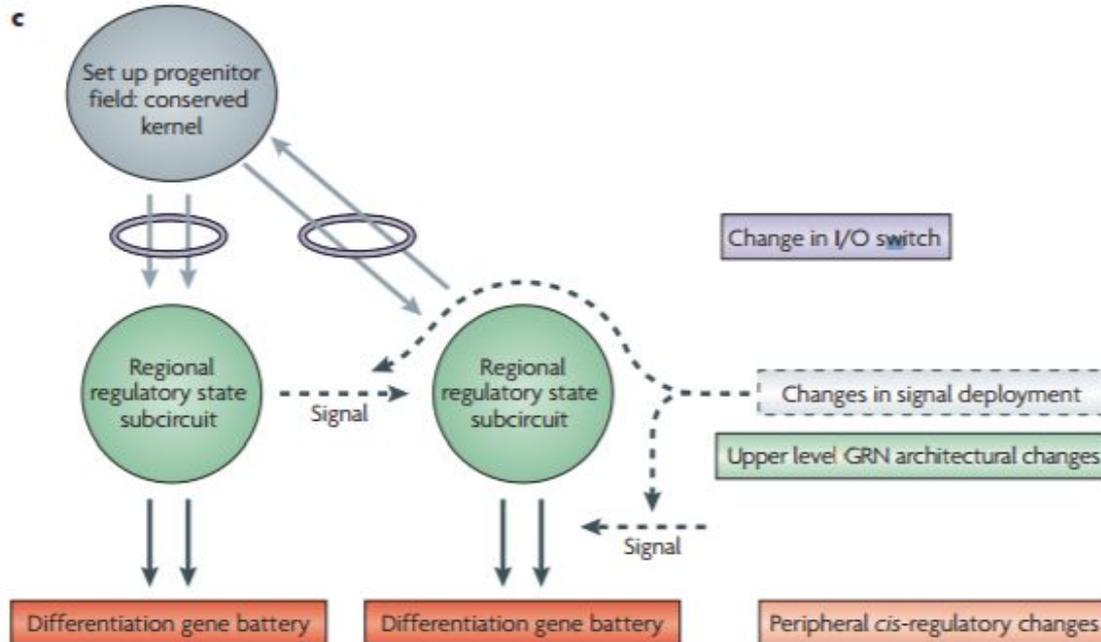
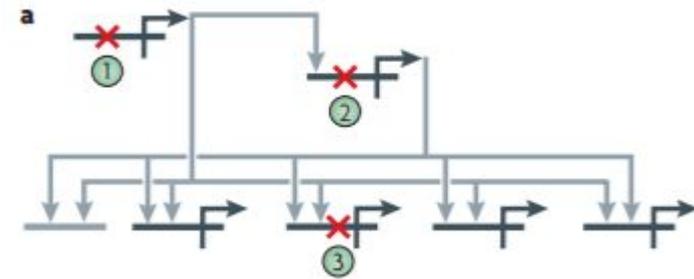
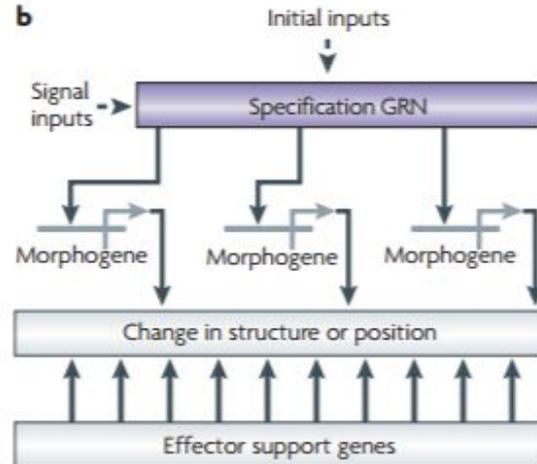
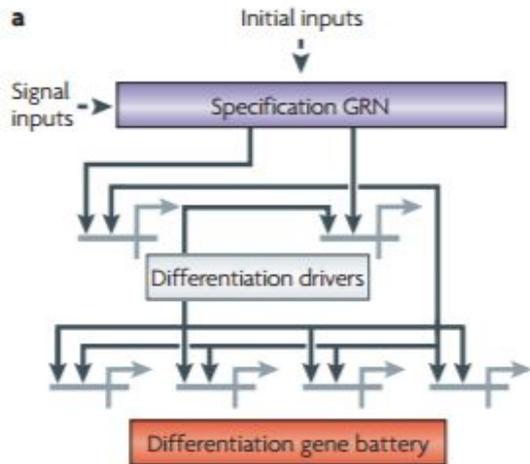
1. Множественные цис-регуляторные элементы — путь к увеличению числа функций без увеличения числа генов
2. Мутации в одном из ЦРЭ не затронут функции самого белка и функции других ЦРЭ, т. е. не будут иметь плейотропного эффекта
3. Мутации в гене с множеством ЦРЭ будут всегда иметь плейотропный эффект.

# Большие генные сети

Каждые регуляторные белки могут влиять на многие сотни ЦРЭ белков-мишеней



# Большие генные сети



## Cis-regulatory module loss

- ① Lose expression of whole battery
- ② Lose expression of whole battery
- ③ Lose expression of differentiation gene

## Cis-regulatory module redeployment

- ① Battery expressed in a new developmental domain
- ② Lose expression of whole battery
- ③ Redeploy gene