

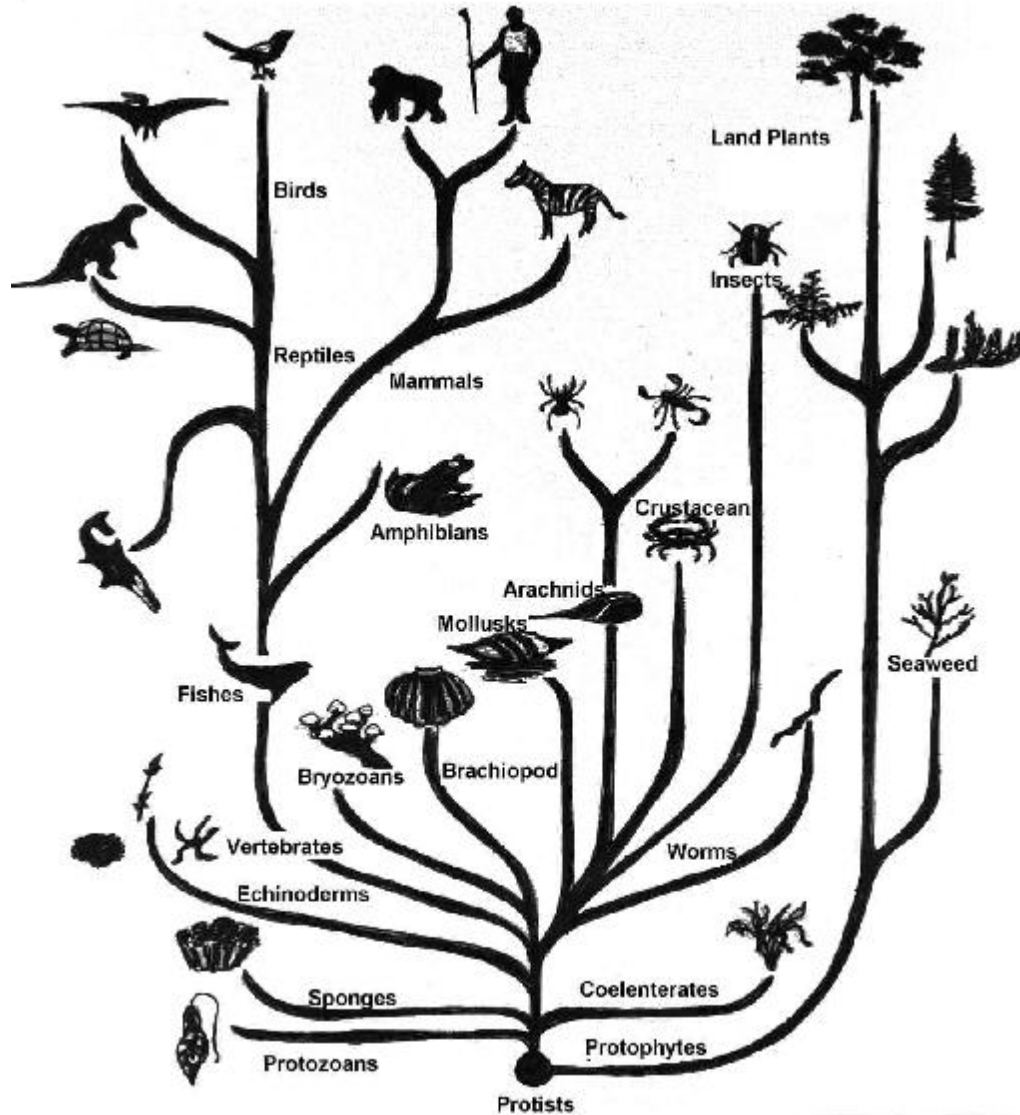
# Кто больше похож на человека, мышь или слон?

Сергей Александрович Спирин

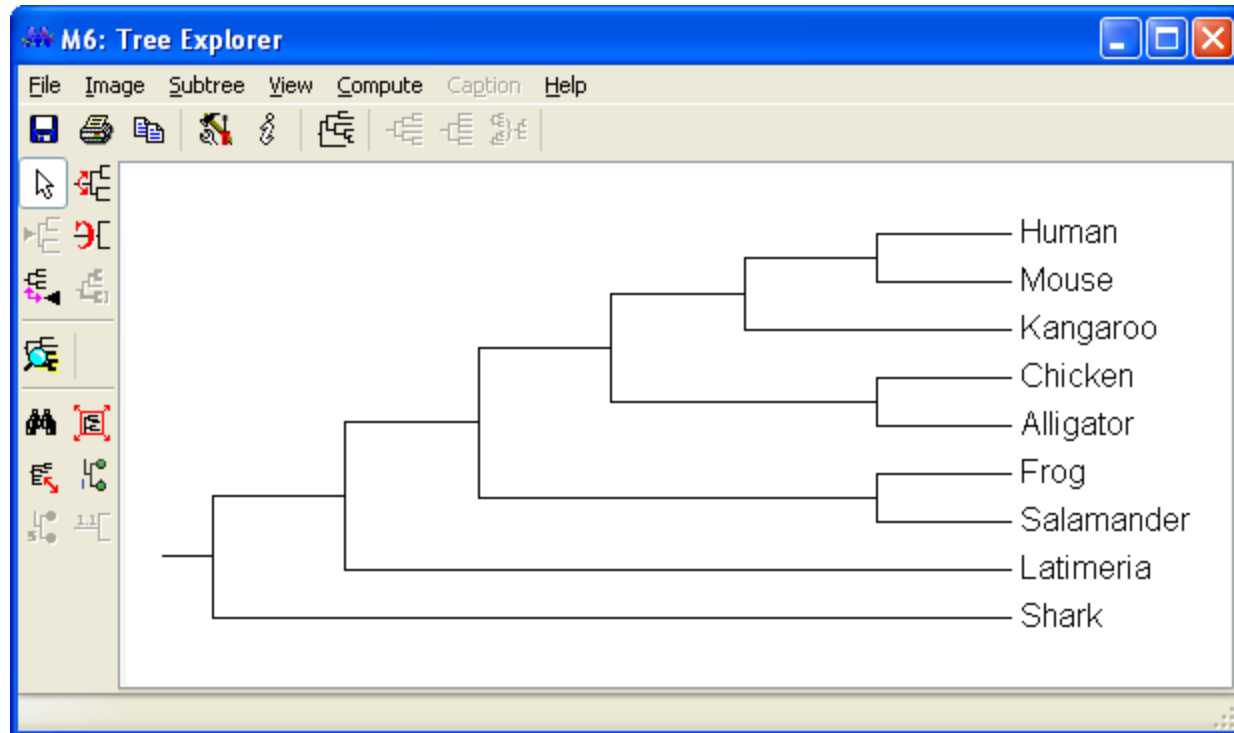
Институт физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского МГУ, Москва

15 февраля 2017

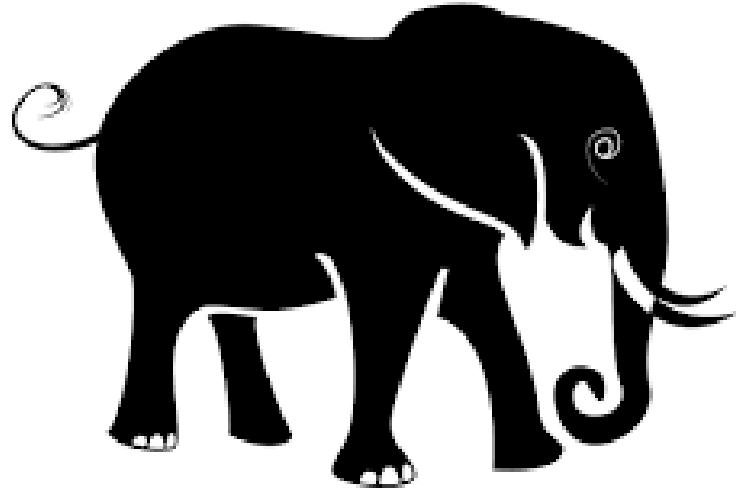
# «Древо жизни»



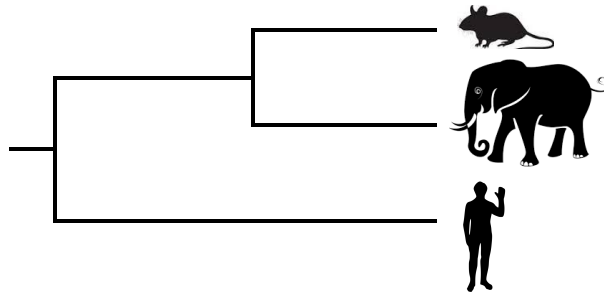
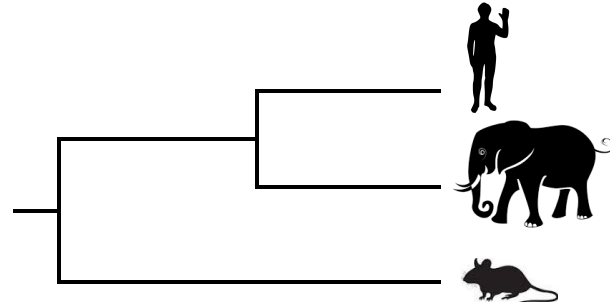
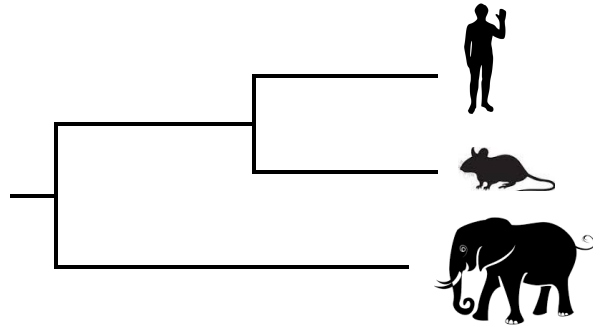
# Сейчас чаще рисуют так



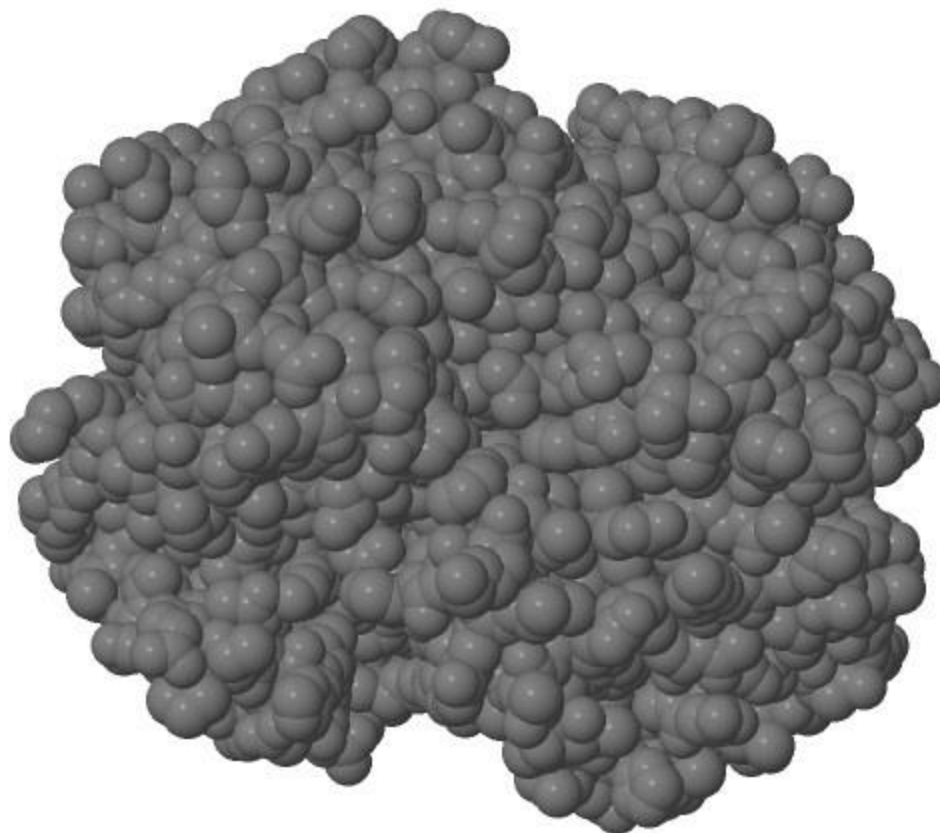
Все родственники, но кто  
ближайший?



# Три варианта



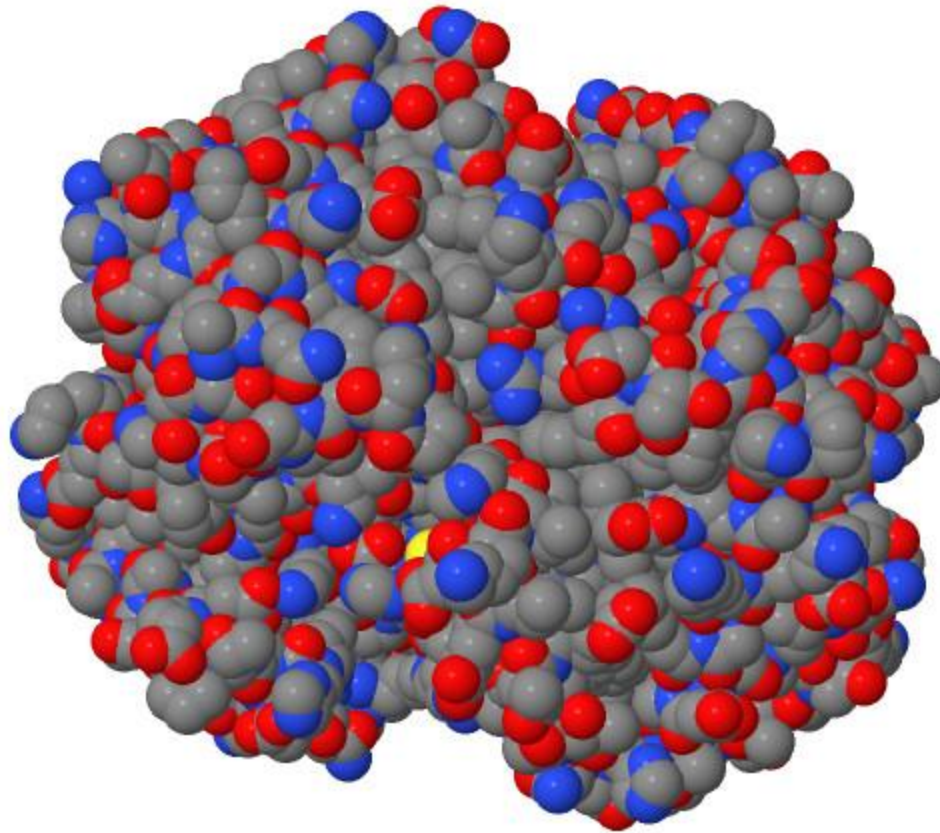
# Молекула гемоглобина



Jmol

# Молекула гемоглобина

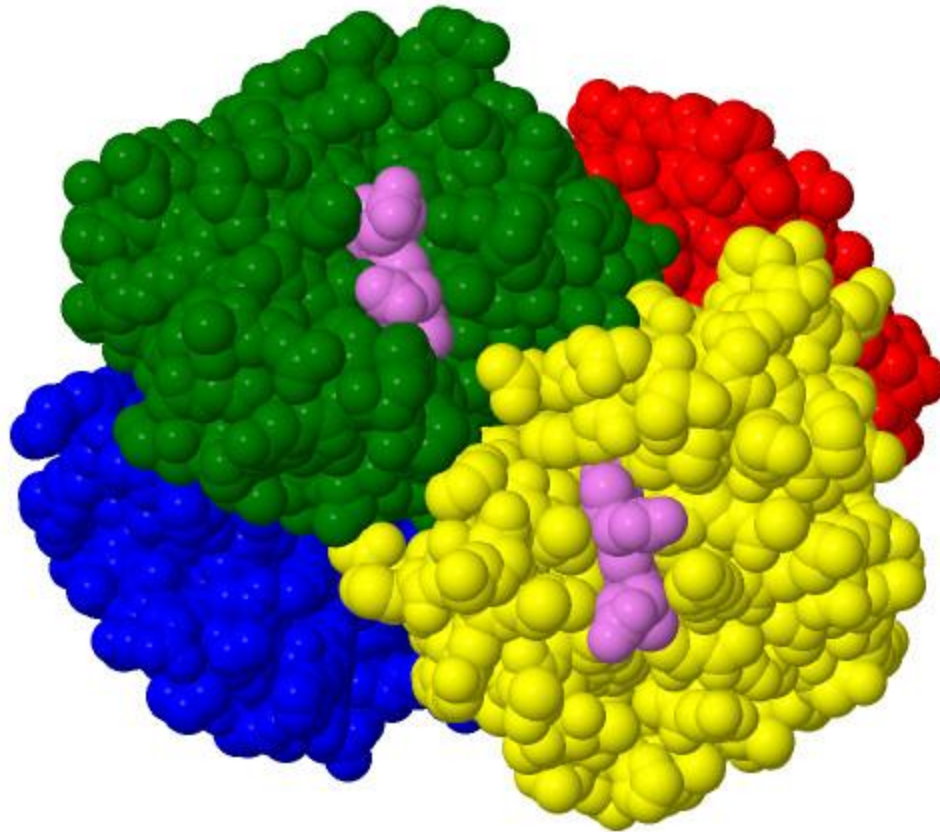
Раскраска атомов по химическим элементам



Jmol

# Молекула гемоглобина

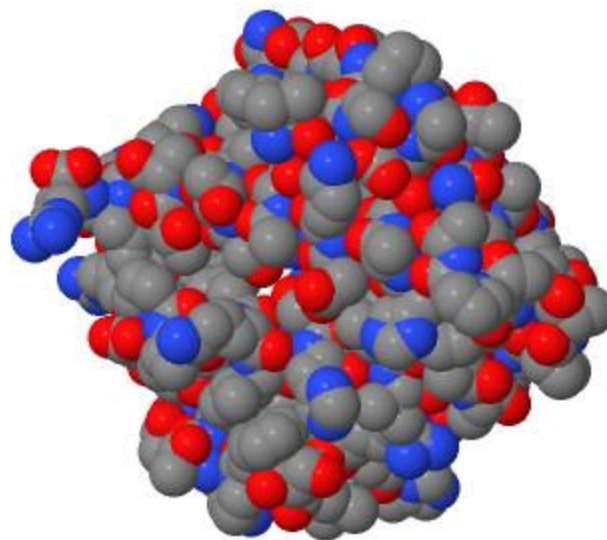
– это, строго говоря , комплекс из нескольких молекул



Jmol

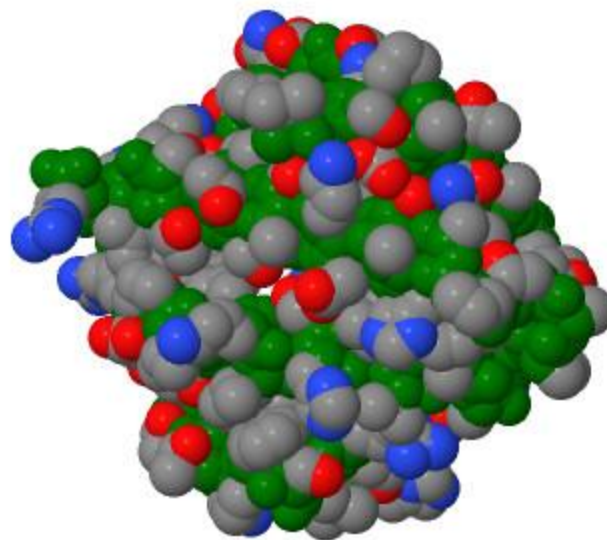


# Альфа-цепь гемоглобина



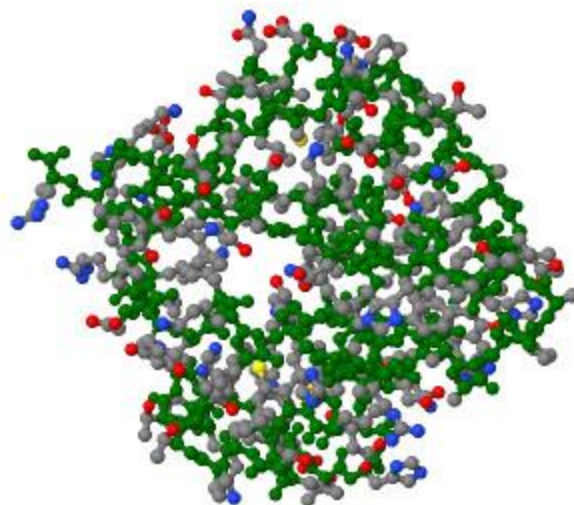
Jmol

# Альфа-цепь гемоглобина



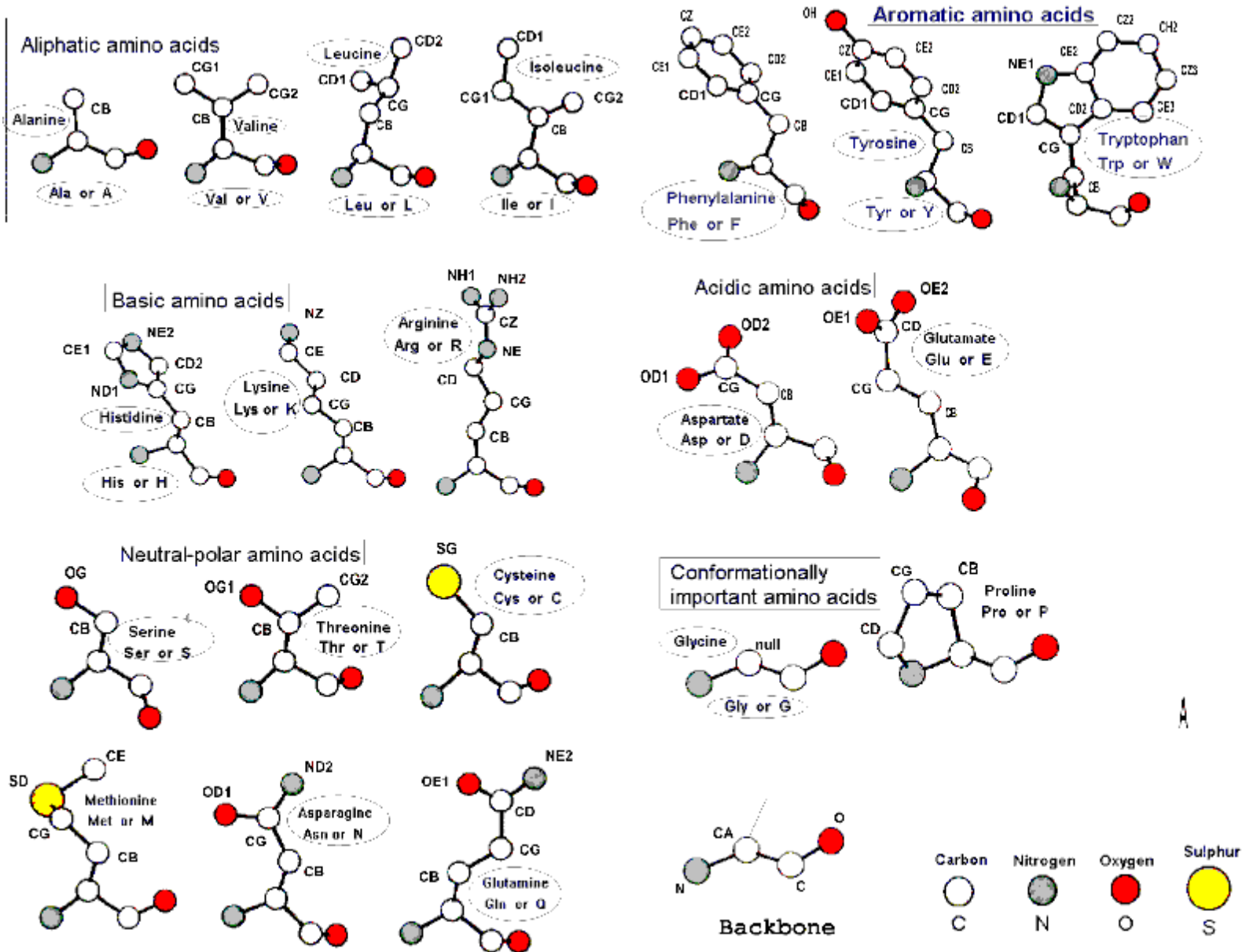
Jmol

# Альфа-цепь гемоглобина

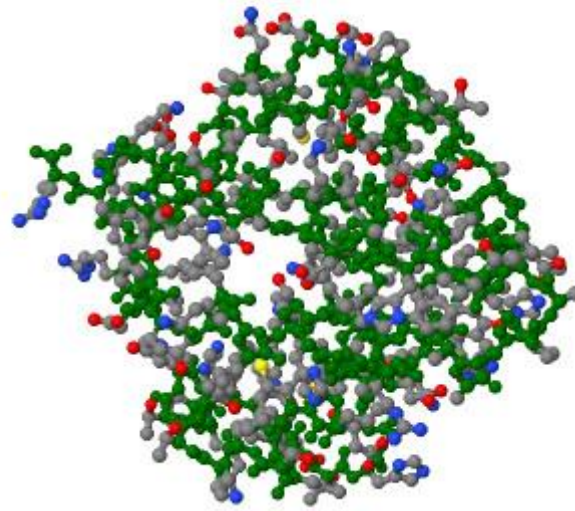


Jmol

# Аминокислотные остатки



# Альфа-цепь гемоглобина



Третичная структура (3D-структура)

MVLS PADKTNVKA AWGKVG AHAGEYGA EALERMFLSFPTTKTYFPHFDLSHGSAQVKGHG  
KKVADALTNVAHVDDMPNALSALSDLHANKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAEFTP  
AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR

Первичная структура (последовательность)

# Последовательности альфа-цепей гемоглобина

HBA_HUMAN	MVLSPADKTNVKAAWGKVGGAHAGEYGAEALERMFLSFPTTKTYFPHFDSLHGSAQVKGHG
HBA_MOUSE	MVLSGEDKSNIKAAWGKIGGHGAEYGAEALERMFASFPTTKTYFPHFVSHGSAQVKGHG
HBA_ELEMA	MVLSDKDKTNVKATWSKVGDDHASDYVAEALERMFFSFPTTKTYFPHFDSLHGSGQVKGHG

HBA_HUMAN	KKVADALTNVAHVDDMPNALSALSDDLHAKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAEFTP
HBA_MOUSE	KKVADALASAAGHLDDLPGALSALSDDLHAKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLASHHPADFTP
HBA_ELEMA	KKVGEALTQAVGHLDDLPSALSALSDDLHAKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLSSHQPTEFTP

HBA_HUMAN	AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR
HBA_MOUSE	AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR
HBA_ELEMA	EVHASLDKFLSNVSTVLTSKYR

Названия последовательностей – из общедоступного банка Uniprot  
<http://www.uniprot.org/>

# Последовательности альфа-цепей гемоглобина

HBA\_HUMAN MVLSPADKTNVKAAWGKVGAAHAGEYGAELERMFLSFPTTKTYFPHFDLSHGSAQVKGHG  
HBA\_MOUSE MVLSGEDKSNIKAAWGKIGGHGAEYGAELERMFA SFPTTKTYFPHFDVSHGSAQVKGHG  
HBA\_ELEMA MVLSDKDKTNVKA TWSKVG D HASDYVAEALERMFFSFPTTKTYFPHFDLSHGSGQVKGHG

HBA\_HUMAN KKVADALTNVAHVDDMPNALSALSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAEFTP  
HBA\_MOUSE KKVADALASAAGHLDDLPGALSALSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLASHHPADFTP  
HBA\_ELEMA KKVGEALTQAVGHLDDLPSALSALSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLSSHQPTFTPTP

HBA\_HUMAN AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR  
HBA\_MOUSE AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR  
HBA\_ELEMA EVHASLDKFLSNVSTVLTSKYR

Итого 8 позиций в пользу мнения «ближе слон»  
12 позиций в пользу мнения «ближе мышь»  
4 позиции в пользу мнения «одинаково далеко»

# Последовательности альфа-цепей гемоглобина

HBA\_HUMAN MVLSPADKTNVKAAWGKVGAAHAGEYGAEALERMFLSFPTTKTYFPHFDSLHGSAQVKGHG  
HBA\_MOUSE MVLSGEDKSNIKAAWGKIGGHGAEYGAEALERMFASFPTTKTYFPHFVSHGSAQVKGHG  
HBA\_ELEMA MVLSDKDKTNVKA~~T~~WSKVG~~D~~HASDYVAEALERMF~~F~~SFPTTKTYFPHFDSLHGSGQVKGHG

HBA\_HUMAN KKVADAL~~T~~NAV~~A~~HVDD~~M~~PNALSALS~~S~~DLHAH~~K~~LRVDPVNF~~K~~LLSHCLLVTLA~~A~~HLPAEFTP  
HBA\_MOUSE KKVADAL~~A~~SA~~A~~AGHLDDLPGALSALS~~S~~DLHAH~~K~~LRVDPVNF~~K~~LLSHCLLVTLASH~~H~~PADFTP  
HBA\_ELEMA KKV~~G~~EALTQAVGHLDDL~~P~~SALSALS~~S~~DLHAH~~K~~LRVDPVNF~~K~~LLSHCLLVTLSSHQ~~P~~TEFTP

HBA\_HUMAN AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR  
HBA\_MOUSE AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR  
HBA\_ELEMA EVHASLDKFLSNVSTVLTSKYR

Добавим родственников для достоверности



# Последовательности альфа-цепей гемоглобина

HBA_MACMU	MVLSPADKSNVKAAWGKVGGAHAGEYCAEALERMFLSFPTTKTYFPHFDL	SHGSAQVKGHG
HBA_HUMAN	MVLSPADKTNVKAAWGKVGGAHAGEYCAEALERMFLSFPTTKTYFPHFDL	SHGSAQVKGHG
HBA_MOUSE	MVLSGEDKSNVKAAWGKIIGGHGAEYCAEALERMFASFPTTKTYFPHFDV	SHGSAQVKGHG
HBA_RAT	MVLSADDKTNVKNCWGKIIGGHGGEYGEALQRMFAAFPTTKTYFSHIDV	SPGSAQVKAHG
HBA_ELEMA	MVLSDKDKTNVKATWSKVGDHASDYVAEALERMFFSFPTTKTYFPHFDL	SHGSGQVKGHG
HBA_LOXAF	MVLSDNDKTNVKATWSKVGDHASDYVAEALERMFFSFPTTKTYFPHFDL	LGHGSGQVKAHG

HBA_MACMU	KKVADALTLAVGHVDDMPNALSALSSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTL	AAHLPAEFTP
HBA_HUMAN	KKVADALTNVAHAVDDMPNALSALSSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTL	AAHLPAEFTP
HBA_MOUSE	KKVADALASAAGHLDDLPGALSALSSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTL	ASHHPADFTP
HBA_RAT	KKVADALAKAADHVEDLPGALSTLSDLHAHKLRVDPVNFKFLSHCLLVTL	ACHHPGDFTP
HBA_ELEMA	KKVGEALTQAVGHLDDLPSALSALSSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTL	SSHQPTEFTP
HBA_LOXAF	KKVGEALTQAVGHLDDLPSALSALSSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTL	SSHQPTEFTP

HBA_MACMU	AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR
HBA_HUMAN	AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR
HBA_MOUSE	AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR
HBA_RAT	AMHASLDKFLASVSTVLTSKYR
HBA_ELEMA	EVHASLDKFLSNVSTVLTSKYR
HBA_LOXAF	EVHASLDKFLSNVSTVLTSKYR

MACMU = *Macaca mulatta*

ELEMA = *Elephas maximus* (индийский слон)

LOXAF = *Loxodonta africana* (африканский слон)

# Последовательности альфа-цепей гемоглобина

HBA_MACMU	MVLSPADKSNVKAAWGKVGGAAGEYCAEALERMFLSFPTTKTYFPHFDLSHGSAQVKGHG
HBA_HUMAN	MVLSPADKTNVKAAWGKVGGAAGEYCAEALERMFLSFPTTKTYFPHFDLSHGSAQVKGHG
HBA_MOUSE	MVLSGEDKSNVKAAWGKIIGGHGAEYCAEALERMFASFPTTKTYFPHFDVSHGSAQVKGHG
HBA_RAT	MVLSADDKTNVKNCWGKIIGGHGGEYGEALQRMFAAFPTTKTYFSHIDVSPGSAQVKAHG
HBA_ELEMA	MVLSDKDKTNVKATWSKVGDHASDYVAEALERMFFSFPTTKTYFPHFDLSHGSGQVKGHG
HBA_LOXAF	MVLSDNDKTNVKATWSKVGDHASDYVAEALERMFFSFPTTKTYFPHFDLGHGSGQVKAHG

HBA_MACMU	KKVADALTLAVGHVDDMPNALSALSSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAAEFTP
HBA_HUMAN	KKVADALTNVAHAVDDMPNALSALSSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAAEFTP
HBA_MOUSE	KKVADALASAAGHLDDLPGALSALSSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLASHHPADFTP
HBA_RAT	KKVADALAKAADHVEDLPGALSTLSDLHAHKLRVDPVNFKFLSHCLLVTLACHHPGDFTP
HBA_ELEMA	KKVGEALTQAVGHLLDLPALSALSALSSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLSSHQPTAFTP
HBA_LOXAF	KKVGEALTQAVGHLLDLPALSALSALSSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLSSHQPTAFTP

HBA_MACMU	AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR
HBA_HUMAN	AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR
HBA_MOUSE	AVHASLDKFLASVSTVLTSKYR
HBA_RAT	AMHASLDKFLASVSTVLTSKYR
HBA_ELEMA	EVHASLDKFLSNVSTVLTSKYR
HBA_LOXAF	EVHASLDKFLSNVSTVLTSKYR

Итого 10:7 в пользу предположения, что мышь ближе к человеку!

*Это не очень много (могло получиться случайно)*

# Бета-цепи гемоглобина

HBB_HUMAN	MVHLTP <b>E</b> EKS <b>A</b> VTALWGKVN <b>V</b> DE <b>V</b> GG <b>E</b> AL <b>G</b> RLLVVYPWT <b>Q</b> RF <b>F</b> ES <b>F</b> FGDLST <b>P</b> DA <b>V</b> MG <b>N</b> PK
HBB_MACMU	MVHLTP <b>E</b> EKN <b>A</b> VTTLWGKVN <b>V</b> DE <b>V</b> GG <b>E</b> AL <b>G</b> RLLLVPYPWT <b>Q</b> RF <b>F</b> ES <b>F</b> FGDLSS <b>P</b> DA <b>V</b> MG <b>N</b> PK
HBB1_RAT	MVHLTDAEK <b>A</b> AVNGLWGKVN <b>P</b> DD <b>V</b> GG <b>E</b> AL <b>G</b> RLLVVYPWT <b>Q</b> RY <b>F</b> DS <b>F</b> FGDLSS <b>S</b> AS <b>A</b> IM <b>G</b> NPK
HBB1_MOUSE	MVHLTDAEK <b>A</b> AVSCLWGKVN <b>S</b> DE <b>V</b> GG <b>E</b> AL <b>G</b> RLLVVYPWT <b>Q</b> RY <b>F</b> DS <b>F</b> FGDLSS <b>S</b> AS <b>A</b> IM <b>G</b> NAK
HBB_LOXAF	MVNLTA <b>A</b> E <b>K</b> T <b>O</b> VTNLWGKVN <b>V</b> KE <b>L</b> GG <b>E</b> AL <b>S</b> RLLVVYPWT <b>R</b> RF <b>F</b> EH <b>F</b> FGDLST <b>A</b> E <b>A</b> VL <b>H</b> NAK
HBB_ELEMA	MVNLTA <b>A</b> E <b>K</b> T <b>O</b> VTNLWGKVN <b>V</b> KE <b>L</b> GG <b>E</b> AL <b>S</b> RLLVVYPWT <b>R</b> RF <b>F</b> EH <b>F</b> FGDLST <b>A</b> DA <b>V</b> L <b>H</b> NAK

HBB_HUMAN	VKAHGK <b>K</b> V <b>L</b> GA <b>F</b> SD <b>G</b> LAHLDNLKGT <b>F</b> ATLSELHCDKLHVDPEN <b>F</b> RL <b>L</b> GN <b>V</b> L <b>V</b> CVLAH <b>H</b> FG
HBB_MACMU	VKAHGK <b>K</b> V <b>L</b> GA <b>F</b> SD <b>G</b> LNHLDNLKGT <b>F</b> AQLSELHCDKLHVDPEN <b>F</b> K <b>L</b> LGN <b>V</b> L <b>V</b> CVLAH <b>H</b> FG
HBB1_RAT	VKAHGK <b>K</b> V <b>I</b> NA <b>F</b> ND <b>G</b> LKHL <b>D</b> NLKG <b>T</b> FAHLSELHCDKLHVDPEN <b>F</b> RL <b>L</b> GN <b>M</b> I <b>V</b> I <b>V</b> LGH <b>H</b> LG
HBB1_MOUSE	VKAHGK <b>K</b> V <b>I</b> T <b>A</b> F <b>N</b> D <b>G</b> LNHL <b>D</b> SLKG <b>T</b> FASLSELHCDKLHVDPEN <b>F</b> RL <b>L</b> GN <b>M</b> I <b>V</b> I <b>V</b> LGH <b>H</b> LG
HBB_LOXAF	VLAHGE <b>K</b> V <b>L</b> T <b>S</b> FG <b>E</b> GLKHL <b>D</b> NLKG <b>T</b> FADLSELHCDKLHVDPEN <b>F</b> RL <b>L</b> GN <b>V</b> L <b>V</b> I <b>V</b> LAR <b>H</b> FG
HBB_ELEMA	VLAHGE <b>K</b> V <b>L</b> T <b>S</b> FG <b>E</b> GLKHL <b>D</b> NLKG <b>T</b> FADLSELHCDKLHVDPEN <b>F</b> RL <b>L</b> GN <b>V</b> L <b>V</b> I <b>V</b> LAR <b>H</b> FG

HBB_HUMAN	KEFTPP <b>V</b> QA <b>A</b> Y <b>Q</b> KVVAGVANALAHKYH
HBB_MACMU	KEFTP <b>Q</b> VQA <b>A</b> Y <b>Q</b> KVVAGVANALAHKYH
HBB1_RAT	KEFT <b>P</b> CA <b>Q</b> AA <b>F</b> Q <b>K</b> VVAGVASALAHKYH
HBB1_MOUSE	KDF <b>T</b> PA <b>A</b> QA <b>A</b> F <b>Q</b> KVVAGVATALAHKYH
HBB_LOXAF	KEFT <b>P</b> D <b>V</b> QA <b>A</b> Y <b>E</b> KVVAGVANALAHKYH
HBB_ELEMA	KEFT <b>P</b> D <b>V</b> QA <b>A</b> Y <b>E</b> KVVAGVANALAHKYH

Ещё один слабый аргумент (15:10)

*Но вместе уже немного убедительнее.*

# Белков – десятки тысяч

Всего последовательностей белков у каждого млекопитающего около 20 000  
Около 5 000 пригодны для реконструкции филогении всех млекопитающих

На основании большого материала установлено почти наверняка, что общий предок слона и человека жил существенно раньше, чем общий предок мыши и человека.

# Человек, шимпанзе, горилла, орангутан

HBA_HUMAN	MVLSPADKTNVKAAWGKVG AHAGEYGA EALERMFLSFPTTKTYFP HFDLSHGSAQVKGHG
HBA_PANTR	MVLSPADKTNVKAAWGKVG AHAGEYGA EALERMFLSFPTTKTYFP HFDLSHGSAQVKGHG
HBA_PANPA	MVLSPADKTNVKAAWGKVG AHAGEYGA EALERMFLSFPTTKTYFP HFDLSHGSAQVKGHG
HBA_GORGO	MVLSPADKTNVKAAWGKVG AHAGDYGA EALERMFLSFPTTKTYFP HFDLSHGSAQVKGHG
HBA_PONPY	MVLSPADKTNVKTAWGKVG AHAGDYGA EALERMFLSFPTTKTYFP HFDLSHGSAQVKDHG

HBA_HUMAN	KKVADALTNVAHVDDMPNALSALSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLP AEFTP
HBA_PANTR	KKVADALTNVAHVDDMPNALSALSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLP AEFTP
HBA_PANPA	KKVADALTNVAHVDDMPNALSALSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLP AEFTP
HBA_GORGO	KKVADALTNVAHVDDMPNALSALSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLP AEFTP
HBA_PONPY	KKVADALTNVAHVDDMPNALSALSDLHAHKLRVDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLP AEFTP

HBA_HUMAN	AVHASLDKFLASVSTVLT SKYR
HBA_PANTR	AVHASLDKFLASVSTVLT SKYR
HBA_PANPA	AVHASLDKFLASVSTVLT SKYR
HBA_GORGO	AVHASLDKFLASVSTVLT SKYR
HBA_PONPY	AVHASLDKFLASVSTVLT SKYR

PANTR = *Pan troglodytes*

PANPA = *Pan paniscus*

GORGO = *Gorilla gorilla*

PONPY = *Pongo pygmaeus*

У орангутана два отличия, у гориллы – одно, у шимпанзе нет. Вывода сделать нельзя!

Почему белки разные, но похожие?

# Гены и белки

содержит

кодируют

Геном

3·10<sup>9</sup> букв у человека,  
~ 10<sup>6</sup> букв у бактерий

Гены

<2% генома у человека,  
~ 90% у бактерий

Белки

~ 25 000 у человека,  
600 – 6000 у бактерий

## Генетический код

	T(U)	C	A	G
T(U)	TTT Phe TTC Phe TTA Leu TTG Leu	TCT Ser TCC Ser TCA Ser TCG Ser	TAT Tyr TAC Tyr TAA <b>stop</b> TAG <b>stop</b>	TGT Cys TGC Cys TGA <b>stop</b> TGG Trp
C	CTT Leu CTC Leu CTA Leu CTG Leu	CCT Pro CCC Pro CCA Pro CCG Pro	CAT His CAC His CAA Gln CAG Gln	CGT Arg CGC Arg CGA Arg CGG Arg
A	ATT Ile ATC Ile ATA Ile ATG Met	ACT Thr ACC Thr ACA Thr ACG Thr	AAT Asn AAC Asn AAA Lys AAG Lys	AGT Ser AGC Ser AGA Arg AGG Arg
G	GTT Val GTC Val GTA Val GTG Val	GCT Ala GCC Ala GCA Ala GCG Ala	GAT Asp GAC Asp GAA Glu GAG Glu	GGT Gly GGC Gly GGA Gly GGG Gly

### Аминокислоты

A Ala Alanine Аланин  
 R Arg Arginine Аргинин  
 N Asn Asparagine Аспарагин  
 D Asp Aspartic Acid Аспарагиновая кислота  
 C Cys Cysteine Цистеин  
 Q Gln Glutamine Глютамин  
 E Glu Glutamic Acid Глутаминовая кислота  
 G Gly Glycine Глицин  
 H His Histidine Гистидин  
 I Ile Isoleucine Изолейцин  
 L Leu Leucine Лейцин  
 K Lys Lysine Лизин  
 M Met Methionine Метионин  
 F Phe Phenylalanine Фенилаланин  
 P Pro Proline Пролин  
 S Ser Serine Серин  
 T Thr Threonine Треонин  
 W Trp Thryptophan Триптофан  
 Y Tyr Tyrosine Тирозин  
 V Val Valine Валин

"**stop**" в таблице кода означает  
 стоп-кодон – сигнал окончания трансляции.

# Мутации

gatcaacactacttgacttcaagacttaccataaagaaaac



gatcaacactacttgacttcaaaacttaccataaagaaaac

точечная замена

gatcaacactacttgacttcaagacttaccataaagaaaac



gatcaacactacttgacttcaacttaccataaagaaaac

делеция

gatcaacactacttgacttcaagacttaccataaagaaaac



gatcaacactacttgacttcaagataacttaccataaagaaaac

инсерция  
(вставка)



# Точечные замены в гене

... ААТССГТСААГТСТА...

... Asn Pro Ser Ser Leu ...

1) “молчащая”(синонимическая)мутация

... ААТССГТС**G**АГТСТА...

... Asn Pro Ser Ser Leu ...

2) замена остатка на близкий по свойствам

... ААТССГ**A**СААГТСТА...

... Asn Pro **Thr** Ser Leu ...

3) замена остатка на остаток с иными свойствами

... ААТССГТСААГ**A**СТА...

... Asn Pro Ser **Arg** Leu ...

# Судьба мутации

Бактерия разделилась, и у одного из потомков произошла мутация.  
(ошибка репликации, или повреждение ДНК и ошибка репарации).

Что будет с потомством мутанта? Увидим ли мы эту мутацию, если отсеквенируем 1 000 000 бактерий этого штамма через 10 лет?

# Потомство бактерии

В благоприятных условиях бактерия может делиться каждый час.

Сколько будет бактерий через 24 часа? А через год????

# Потомство бактерии

В благоприятных условиях бактерия может делиться каждый час.

Сколько будет бактерий через 24 часа? А через год????

Ответ: примерно столько же, сколько сейчас.

# Потомство бактерии

В благоприятных условиях бактерия может делиться каждый час.

Сколько будет бактерий через 24 часа? А через год????

Ответ: примерно столько же, сколько сейчас.

Численность подавляющего большинства популяций **постоянна** (по крайней мере на отрезках времени порядка лет) – погибает примерно столько же, сколько рождается.

*Современная популяция человека – исключение!*

Если члены популяции генетически идентичны, то вероятность оставить потомство для всех **одинакова** (точнее, зависит от только от внешних факторов).

***Следствие: математическое ожидание числа потомков одной бактерии через достаточно большой промежуток времени равно 1.***

# Судьба нейтральной мутации

Предположим, что мутация **нейтральна** = никак не влияет на матожидание числа потомков (таких мутаций довольно много).

Мутация произошла и передаётся потомкам мутанта. Значит, в популяции появился новый **полиморфизм**. У данного варианта кода есть **частота** (сначала очень маленькая).

# Судьба нейтральной мутации

Предположим, что мутация **нейтральна** = никак не влияет на матожидание числа потомков (таких мутаций довольно много).

Мутация произошла и передаётся потомкам мутанта. Значит, в популяции появился новый **полиморфизм**. У данного варианта генома есть **частота** (сначала очень маленькая).

Что произойдёт с частотой через пару суток?

# Судьба нейтральной мутации

Предположим, что мутация **нейтральна** = никак не влияет на матожидание числа потомков (таких мутаций довольно много).

Мутация произошла и передаётся потомкам мутанта. Значит, в популяции появился новый **полиморфизм**. У данного варианта генома есть **частота** (сначала очень маленькая).

Что произойдёт с частотой через пару суток?

Ответ: частота либо немного возрастёт, либо немного упадёт. То и другое примерно равновероятно.



# Случайное блуждание

Частота любого нейтрального полиморфизма постоянно колеблется случайным образом.

Математическая модель такого процесса называется «случайное блуждание».

*На тротуаре стоит пьяный и каждые 10 сек. делает шаг либо направо, либо налево, случайно выбирая направление. Как далеко он уйдёт за время  $T$ ?*

*Ответ: в среднем на расстояние, пропорциональное  $\sqrt{T}$ .*

# Случайное блуждание с поглощением

*По длинной дамбе идёт пьяный и с каждым шагом отклоняется либо на полметра вправо, либо на полметра влево. Как скоро он свалится с дамбы?*

**Ответ:** скоро...

Когда частота генетического варианта достигает 100% или 0%, процесс её изменения прекращается.

**За исторически короткое время любой нейтральный вариант либо исчезает из популяции, либо закрепляется в ней!**

Процесс закрепления новых нейтральных (или почти нейтральных) вариантов называется «генетический дрейф».

# Генетический дрейф

Вероятность закрепиться для новой нейтральной мутации очень мала, но не 0.

Организмов в популяции много, мутаций в них происходит тоже много (примерно  $10^{-8}$  на п.н. на поколение – каждая сотая новорождённая бактерия несёт новую мутацию). Значительная доля мутаций нейтральна.

Итог: геномы независимых популяций начинают различаться, чем дальше, тем больше – в них независимо накапливаются нейтральные мутации.

# А если мутация не нейтральна?

Каждому варианту генома можно сопоставить его «приспособленность»  $f$  = матожидание числа потомков организма с таким геномом (через какой-то фиксированный промежуток времени).

В подавляющем большинстве случаев новая мутация порождает либо нейтральный вариант ( $f = 1$ ) либо вредный ( $f < 1$ ).

Вредный вариант тоже начинает «блуждать», но вероятность «шага вверх» оказывается меньше вероятности «шага вниз». Это очень сильно уменьшает вероятность закрепления – тем сильнее, чем меньше  $f$ , и тем сильнее, чем больше популяция.

Явление невозможности закрепления вредной мутации называется **стабилизирующий отбор** или же **отрицательный отбор**.

# Положительный отбор

Если вдруг  $f > 1$  , то вероятность закрепления мутации вырастает во много раз. Процесс закрепления полезных мутаций называется **положительным отбором**.

Собственно, полезных мутаций так мало именно потому, что большинство возможных полезных мутаций уже закрепились.

Обычно полезные мутации начинают появляться в заметном количестве только при изменении условий жизни организмов – например при появлении нового источника пищи или новой опасности или попадании части популяции в другой климат...

# Эволюция белков

Мутации возникают случайно.

Конкретная мутация может быть:

- летальной;
- вредной;
- слабовредной;
- нейтральной;
- полезной.

Мутация порождает **полиморфизм данного белка в популяции**.

Доля каждого варианта подвержена случайным изменением (модель: «случайное блуждание с поглощением»).

За исторически короткое время один из вариантов (старый или новый) исчезает.

Во втором случае говорят, что мутация **закрепилась**.

# Задания на дом

Зайдите на сайт банка Uniprot <http://www.uniprot.org/>

Попробуйте, пользуясь поиском, ответить на вопросы:

- сколько альфа-цепей и сколько бета-цепей гемоглобинов млекопитающих описано в базе?
- есть ли среди них цепи гемоглобинов представителей отряда броненосцев (*Cingulata*)? Если да, подравняйте их к соответствующим цепям из данной презентации.
- сколько описано цепей гемоглобинов человека (есть ли ещё субъединицы гемоглобина, помимо альфа и бета, и как они называются?) Попробуйте выяснить что-нибудь о роли какого-нибудь из них в организме.

См. [подсказки](#).

Ответы и материалы (последовательности) присылайте на адрес [sas@belozersky.msu.ru](mailto:sas@belozersky.msu.ru)

**Важно:** в ответах скриншоты страниц и copy-paste английского текста не принимаются, напишите **своими словами** то, что удалось понять. Скриншоты можно включать в ответ, но они не заменяют связного текста, а могут лишь иллюстрировать его