

Magdalena Karolina Biesiadecka

Eksperymentalny test hipotez wyjaśniających zależność między tempem ewolucji molekularnej i poziomem ekspresji genów

Streszczenie:

Tempo ewolucji molekularnej, czyli tempo utrwalania się zmian w sekwencji DNA, różni się o kilka rzędów wielkości między genami. Od kilkunastu lat wiadomo, że najmniejszym zmianom ulegają nie geny istotne, czyli niezbędne do funkcjonowania organizmu, ale te, których poziom ekspresji jest najwyższy. Dla wyjaśnienia tego nieoczekiwanego odkrycia wysunięto szereg hipotez, które można podzielić na dwie grupy. W jednej z nich, w centrum zainteresowania są koszty ekspresji, czyli metabolizmu RNA a zwłaszcza białek. Zakłada się, że dobór naturalny będzie szczególnie silnie chronił przed niekorzystnymi zmianami białka najobficiej produkowane, bo ich nieefektywne działanie powodowałyby największe marnotrawstwo zasobów. W drugiej grupie hipotez szczególną uwagę zwraca się na niebezpieczeństwo toksyczności białek, która pojawia się gdy polipeptydy przyjmą nieprawidłową strukturę. W tym wypadku, dobór chroniłby przed zmianami białka najobficiej występujące dlatego, że to one mogłyby się stać najobfitszymi toksynami. Zaproponowano, że dla rozróżnienia obu możliwych efektów należy porównywać geny paralogiczne, bo jako ogólnie podobne mają one podobne koszty metaboliczne, ale istniejące już między nimi różnice mogą znacznie zróżnicować niebezpieczeństwo przekształcenia się w toksynę.

Niniejsza rozprawa opisuje pierwszy eksperyment, który bezpośrednio testuje te hipotezy poprzez porównanie kosztów ekspresji genów paralogicznych. Badano ponad trzysta par genów paralogicznych *Saccharomyces cerevisiae* umieszczonych na plazmidach umożliwiających indukowanie silnej nadekspresji. Miało to zapewnić, że poziom ekspresji będzie równy dla porównywanych genów, a to, że będzie on wysoki, miało wzmocnić

ewentualne różnice dostosowania między szczepami zawierającymi porównywane geny. Eksperymentalnie potwierdzono, że te założenia zostały spełnione: nadekspresyjowane białka osiągały poziom kilku procent całego proteomu, a przy tym poziom tej sztucznej nadekspresji był taki sam dla białek wolno i szybko ewoluujących. Nie stwierdzono jednak, by koszt nadekspresji paralogów szybko ewoluujących był wyższy niż koszt nadekspresji paralogów wolno ewoluujących. Taki wynik osiągnięto zarówno gdy mierzono tempo wzrostu pojedynczych szczepów jak i wtedy gdy przeprowadzano konkurencję w parach genów paralogicznych. Spodziewane różnice nie pojawiły się też gdy badania przeprowadzono w warunkach zmniejszających ogólną stabilność białek. Tym samym nie potwierdzono hipotezy, że dobór mniej strzeże geny o niskiej natywnej ekspresji, bo cząsteczki białek z nich uzyskiwanych są nieliczne a tym samym mniej groźne gdy przyjmą formy toksyczne.

Zastosowane geny i białka były podobne jeśli porównuje się je wewnątrz par paralogów, ale różniły się bardzo gdy porównań dokonuje się pomiędzy wszystkimi genami, bo wtedy wchodzi w grę różnica między parami paralogów. Dlatego, dla próby wszystkich badanych genów wykonano analizy badające wpływ cech mRNA i białek na obserwowany spadek dostosowania. Nie wykryto takiego efektu w przypadku cech mogących wpływać na tempo translacji. Nie wykryto też efektu cech potencjalnie wpływających na niebezpieczeństwo destabilizacji struktury trzeciorzędowej. Na dostosowanie nie miała wpływu liczba znanych interakcji genetycznych lub fizycznych, ani też przynależność do kategorii funkcjonalnych według klasyfikacji Gene Ontology. Jedyną cechą mającą niewątpliwy wpływ zarówno na osiągnięty poziom nadekspresji jak i na obserwowany efekt dostosowania była wielkość białka. Nie jest to efekt zaskakujący, ale wskazuje, że podstawowy koszt dostosowania wynika wprost z długości polipeptydu, a nie jego specyficznych cech.

Otrzymane wyniki porównano z wynikami niedawno opublikowanych prac. Ich łączna ocena zdaje się wskazywać, że hipotezy tłumaczące tempo ewolucji przez odwołanie się do niebezpieczeństwa toksyczności po destabilizacji polipeptydu znajdują najmniejsze wsparcie empiryczne. Zarówno wyniki tej pracy jak i innych niedawnych badań potwierdzają, że ważność funkcjonalna genu może tylko w niewielkim stopniu determinować tempo jego ewolucji. Ten eksperyment wykazał niewątpliwy udział kosztów metabolicznych ekspresji w determinowaniu całkowitego kosztu dostosowania, ale taki wniosek nie znajduje jednoznacznego wsparcia w innych pracach. Trzeba zatem przyznać, że obserwowana antykorelacja tempa ewolucji i poziomu ekspresji genów wciąż czeka na satysfakcjonujące wyjaśnienie.