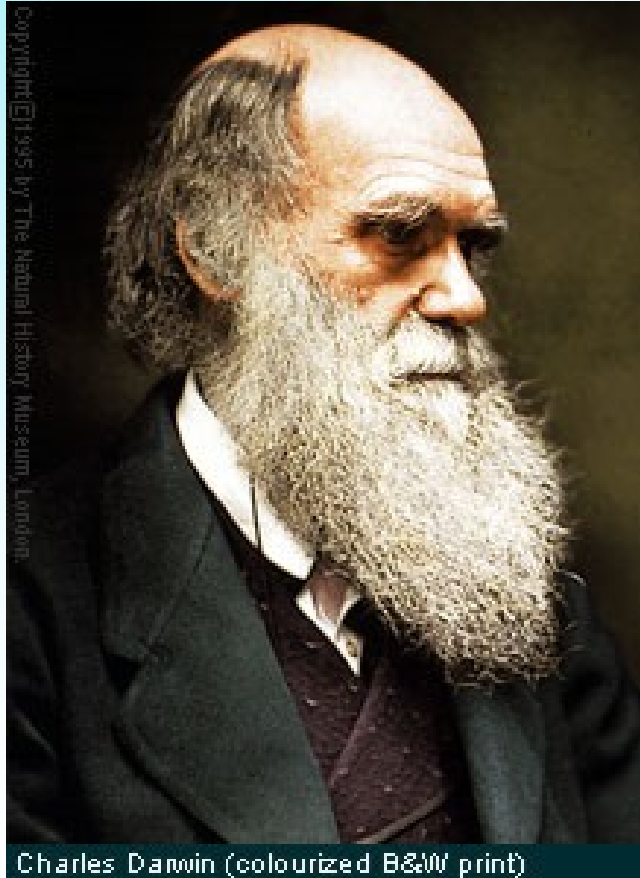


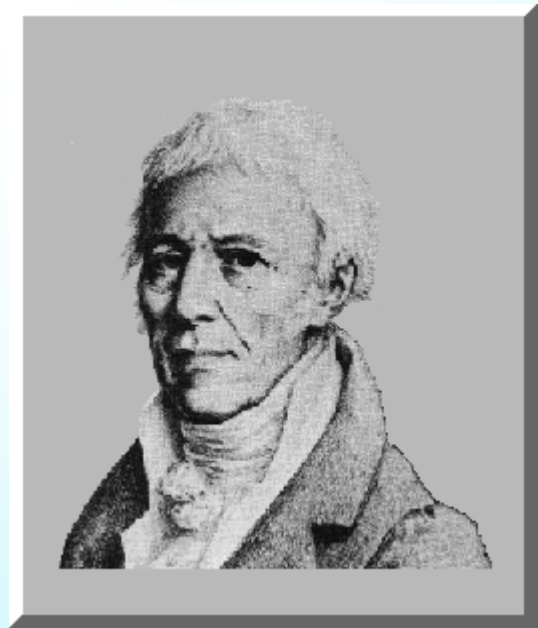
Na rozdrożach ewolucji – próby genetycznej interpretacji lamarckizmu

Łukasz Kozłowski

Teoria ewolucji - dawno zapomniany spór czyli kto miał racje?



Charles Darwin (1809-1882)



Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829)

Darwin swą teorię oparł na obserwacjach przeprowadzonych w czasie swojej 5-letniej podróży dookoła świata na okręcie Beagle (1831-1835). Ostatecznie po wielu latach pracy swoje wnioski opublikował w 1859 roku w książce pt.

O powstawaniu gatunków drogą doboru naturalnego.

Podstawowe założenia darwinizmu:

- mechanizm ewolucji polega na naturalnej selekcji najlepiej przystosowanych (?)
- główną siłą kształtującą ten proces jest **dobór naturalny**
- czynnikiem sprawczym jest **środowisko** w którym żyją organizmy

W wielkim skrócie: organizmy rozmnażają się w nadmiarze, a ich potomstwo choć podobne do rodziców wykazuje pewien stopień zmienności. W wyniku tzw. walki o byt (bezpośrednie i pośrednie współzawodnictwo organizmów) i działania doboru naturalnego przeżywają i rozmnażają się tylko te osobniki, które posiadają najkorzystniejsze cechy

Teoria Darwina nie była bez wad !!!

1. Walka o byt nie jest tak ostra jak zakładał to Darwin. Populacje organizmów wykazują szereg mechanizmów (ekologicznych), które obniżają poziom napięć konkurencyjnych
2. Darwin założył, że ewolucja ma charakter filetyczny tzn., że nowe gatunki powstają po długim czasie na skutek kumulowania się drobnych zmian
czyli z cechy* A powstaje cecha B

Podejście takie wymaga obecności ogromnej liczby ogniów pośrednich, których nawet dziś nie jesteśmy w stanie odnaleźć. Obecnie przyjmujemy, że ewolucja często ma charakter skokowy (tzw. teoria naruszonej równowagi genetycznej).

Co więcej sam Darwin dopuszczał działanie innych mechanizmów ewolucji, a przede wszystkim możliwość dziedziczenia cech nabytych przez organizmy w trakcie ich życia osobniczego (lamarkizm)².

Lamarck stworzył pierwszą spójną teorię ewolucji („Filozofia zoologii” 1809, wyd. pol. 1960)

Podstawowe założenia lamarkizmu:

I prawo Lamarcka – rozwój i sprawność narządu są proporcjonalnie zależne od stopnia jego używania

Wniosek: aktywność danego organu prowadzi do jego rozbudowy, a jego nieużywanie powoduje stopniowy zanik (w okresie życia pojedynczych organizmów)

II prawo Lamarcka – wszelkie zmiany nabyte w czasie rozwoju osobniczego są przekazywane potomstwu i w ten sposób są utrwalane

Wniosek: cechy nabyte („wyuczone”) są odziedziczalne

Ponadto Lamarck zakładał bezustanne powstawanie najprymitywniejszych form życia z materii nieożywionej ciągłą ewolucję ich potomstwa ku coraz większej doskonałości i coraz lepszemu przystosowaniu do środowiska. Innym rażącym błędem było przeświadczenie o pozytywnej korelacji między wielkością organizmu a jego złożonością ewolucyjną.

Syntetyczna teoria ewolucji (neodarwinizm)

Wiek XX obfitował w coraz liczniejsze odkrycia w zakresie nauk biologicznych.

To właśnie wtedy wykazano genetyczne podstawy ewolucji: udowodniono, że informacja decydująca o budowie organizmów zakodowana jest w DNA, przedstawiono model samego DNA, sposób jego zmian (mutacji).

Sukcesy te pozwoliły wyjaśnić molekularne podłoże ewolucji. Oczywiście do tego celu nadawała się lepiej teoria Darwina. W efekcie lamarkizm został zepchnięty w odchłań zapomnienia. Czy jednak słusznie?

Wszelkie wyniki doświadczeń próbowano wyjaśnić na podłożu genetycznych zmian DNA (mutacji*). W ten uproszczony (mechanistyczny, a dziś można się pokusić o stwierdzenie redukcjonistyczny) sposób ewolucję utożsamiano ze **zmianą frekwencji poszczególnych alleli w obrębie populacji**.

Takie podejście pozwalało wytłumaczyć około 95% obserwacji.

Ostatecznie podejście takie doprowadziło do teorii Dawkinsa mówiącej o „**samolubnym DNA**”. Według tej teorii organizmy są jedynie biernym „opakowaniem” dla genów, których jedynym zadaniem jest jak najwydajniejsze powielanie się. Wszelkie zmiany (adaptacje) widoczne na poziomie organizmów przebiegają tyle o ile sprzyjają zwiększeniu reproduktywności genów.

Powrót Lamarcka ...

I prawo Lamarcka – rozwój i sprawność narządu są proporcjonalnie zależne od stopnia jego używania

Prawo to powstało w oparciu o bezpośrednie obserwacje (np. wielkość wyrostka robaczkowego) i choć tłumaczone przez autora dosyć naiwnie można z powodzeniem wyjaśnić na gruncie klasycznej darwinowskiej ewolucji



Żyrafa – ulubione zwierze Lamarcka (krytyków)

Długa szyja żyrafy jest bezpośrednim następstwem sięgania po liście wysokich drzew. *

Czy brak drzew (lub hodowla w zoo) skutkuje powstaniem żyraf o krótkich szyjach?

Powrót Lamarcka ...

II prawo Lamarcka – **wszelkie** zmiany nabyte w czasie rozwoju osobniczego są przekazywane potomstwu i w ten sposób są utrwalane

Przez wiele lat uważano że z tym prawem definitywnie rozprawił się August Weismann za pomocą prostego eksperymentu.

Obcinał on myszom ogony, a następnie obserwował potomstwo.

Wynik: pomimo procedury trwającej wiele pokoleń nowonarodzone myszy niezmiennie posiadały ogon.

Wniosek: nie ma czegoś takiego jak dziedziczenie cech nabytych

Istnieją pewne obserwacje, które sugerują, że musi istnieć możliwość interakcji między środowiskiem, organizmem a jego materiałem genetycznym.

Elastyczność częstości mutacji

Tempo mutacji choć jest zmienne dla różnych organizmów jest parametrem względnie stałym (co nie znaczy że nie da się go zmienić)

Dla *Drosophila melanogaster* i *Escherichia coli*
tempo mutacji wynosi 10^{-10}

Czy jednak istnieje możliwość regulacji częstości mutacji w odpowiedzi na środowisko w którym znajduje się organizm?

Odpowiedź: **TAK**

Elastyczność częstości mutacji cd.

Dowód nr 1: bakteria *E. coli* wystawiona na warunki stresu (zmiana warunków środowiska) wykazuje ekspresję specjalnego rodzaju polimerazy DNA o wyjątkowo dużym poziomie błędów (polimeraza SOS).

Mówiąc wprost organizm postawiony wobec nowych wyzwań zwiększa szybkość swojej ewolucji tak aby wytworzyć jak największą liczbę mutacji. W ten sposób mimo, że większość komórek ginie część może na drodze przypadku nabyć korzystne mutacje i w ten sposób znacznie szybciej przystosować się nowych warunków.

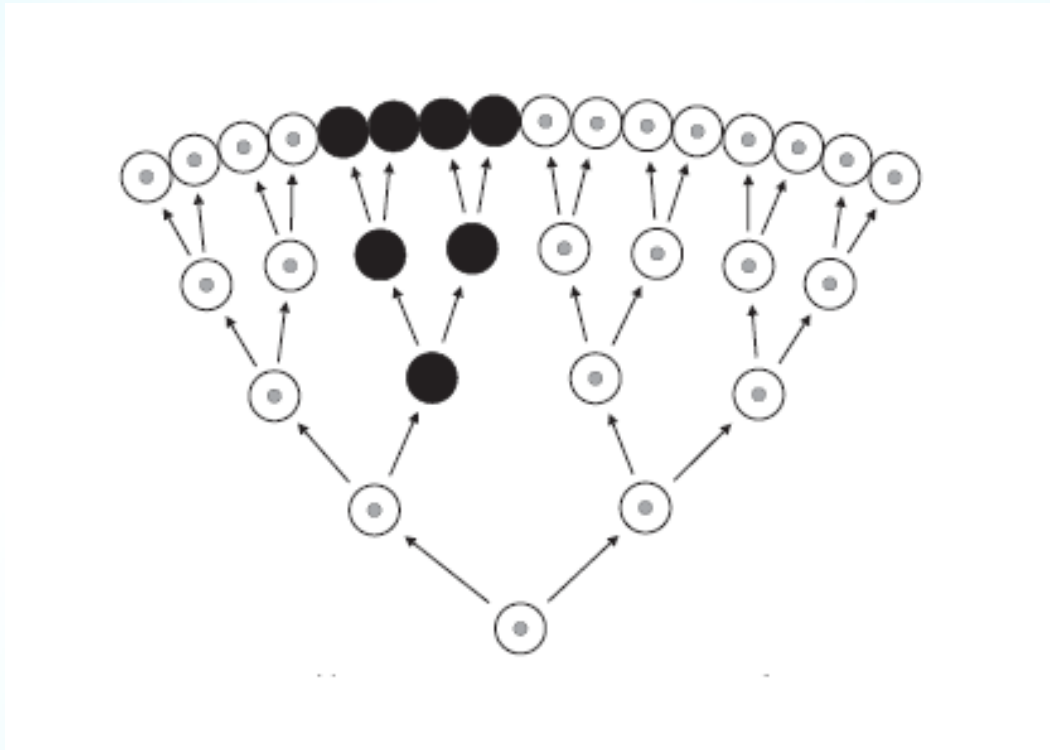
Dowód nr 2: za somatyczną hipermutację genów immunoglobulinowych u człowieka odpowiada inna polimeraza (homolog białka drożdżowego RAD30). Również ona cechuje się wysoką niedokładnością

Hipermutacja somatyczna jest adaptacją organizmu wyższego (o długim okresie życia) do walki z patogenami (krótki okres życia).

EPIGENETYKA

sekwencja DNA nie jest jedynym nośnikiem informacji dziedzicznej

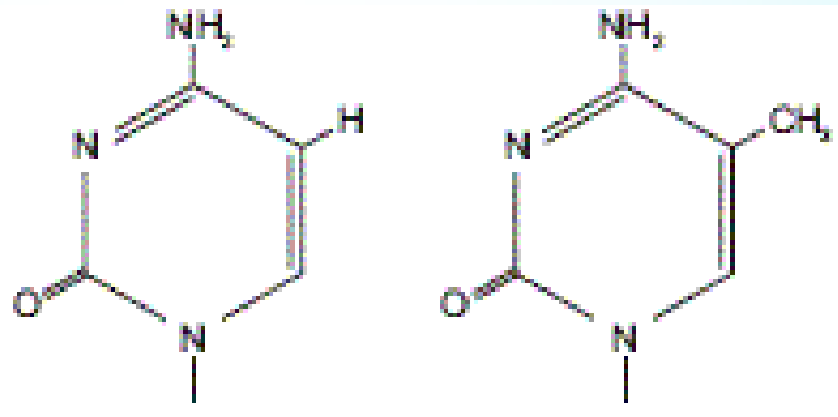
Pierwszym zaobserwowanym zjawiskiem o podłożu epigenetycznym była obserwacja HJ Mullera z 1930r. Dotyczyła ona spontanicznego pojawiania się oczu o kolorze mozaikowym u *Drosophila*. Fenotyp ten jest odziedziczalny, mimo braku zmian w sekwencji DNA genu kodującego pigment.



EPIGENETYKA

Mechanizm działania:

- modyfikacje białek histonowych (dołączenie do nich specyficznych grup chemicznych):
 - fosforylacja
 - metylacja
 - acetylacja
 - ubikwitynacja
- metylacja DNA
- oddziaływania za pomocą miRNA



EPIGENETYKA - podsumowanie

Zmiany epigenetyczne są w pełni odziedziczalne.

Wzór znaczników epigenetycznych podlega silnym zmianom w odpowiedzi na bodźce pochodzące z zewnątrz (stress, substancje chemiczne)

Przykładem epigenetycznej zmiany wywołanej przez czynnik chemiczny a następnie przekazywanej z pokolenia na pokolenie jest powstawanie rzadkich typów nowotworów i wywoływanie zaburzeń rozwojowych w obrębie układu rozrodczego pod wpływem **dietylostilbestrolu – DES** (niesteroidowy związek syntet. o działaniu estrogenym, podobnym do estradiolu; stosowany w zaburzeniach okresu przekwitania, niedorozwoju żeńskich narządów płciowych, zapaleniu błony śluzowej macicy, także w gruczolaku i raku gruczołu krokowego).

Quasi-lamarckism

Chodzi tu o doświadczenia mające z pozoru dostarczyć dowodów potwierdzających **II prawo Lamarcka – dziedziczenie cech nabytych**.



CH Waddington

Swoje doświadczenie przeprowadził na *Drosophila* (1943). Muszki po poddaniu na działanie podwyższonej temperatury w czasie przeobrażania wykazywały fenotyp odznaczający się brakiem poprzecznej żyłki na skrzydłach (crossveinless phenotype). Cecha ta została nabyta więc w czasie życia organizmów i co ciekawe była przekazywana potomstwu. Dalsza selekcja względem cechy powodowała, że już po kilku pokoleniach fenotyp ten stawał się niezależny od występowania podwyższonej temperatury.

Mechanizm tego procesu pozostał niewyjaśniony aż do roku 1998. Od tego momentu aż do dziś trwają intensywne badania molekularnych podstaw obserwacji Waddingtona i jego następców.

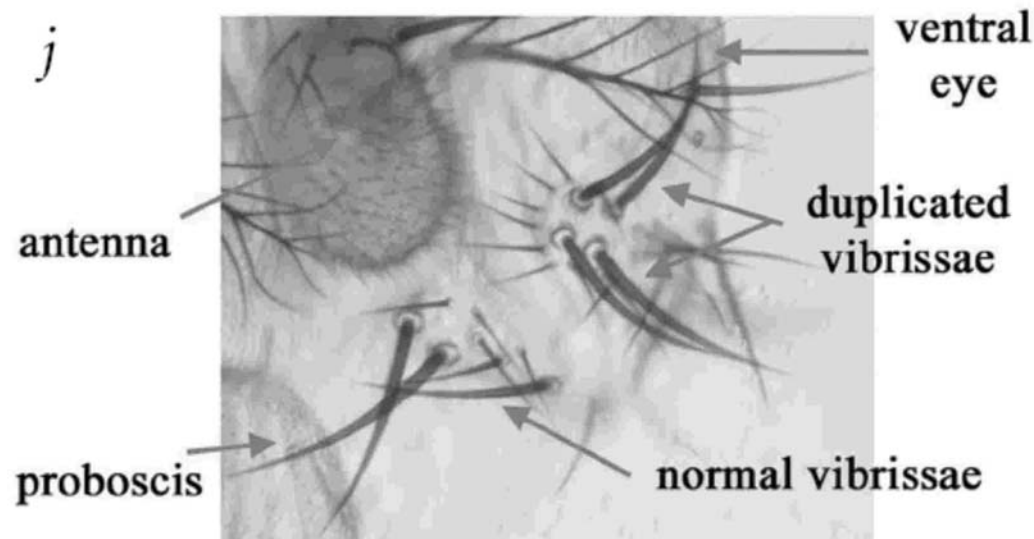
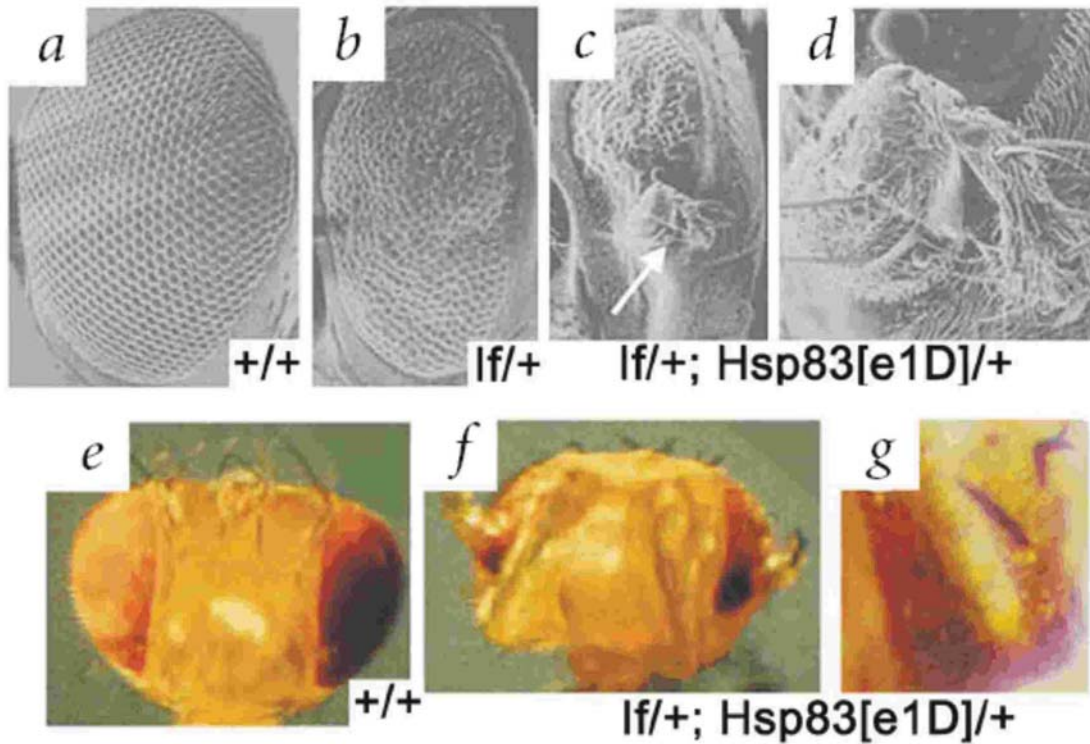
Rok 1998

Mutacje uszkodzające białko szoku cieplnego (heat shock protein) Hsp90 lub wystawienie organizmu (tutaj była to znów *D. melanogaster*) na działanie szoku cieplnego powodowało wystąpienie odziedziczalnych cech w sposób analogiczny jak w doświadczeniu Waddingtona. Obserwowano co prawda występowanie innych fenotypów jednak były one specyficzne dla określonych szczepu muszki. Podobnie po kilku pokoleniach stawały się one niezależne od mutacji genu czy podwyższenia temperatury.

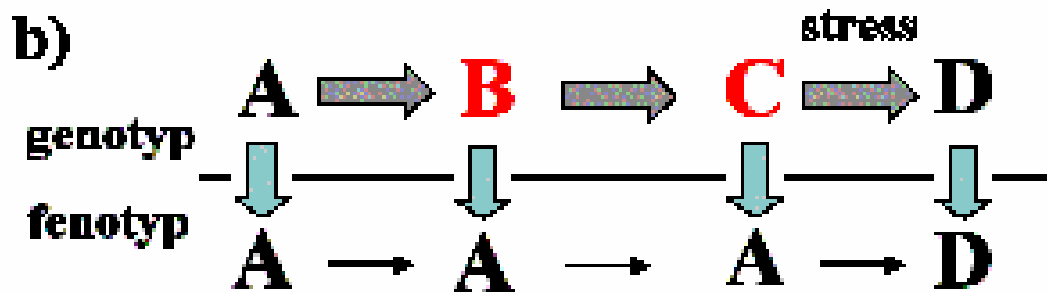
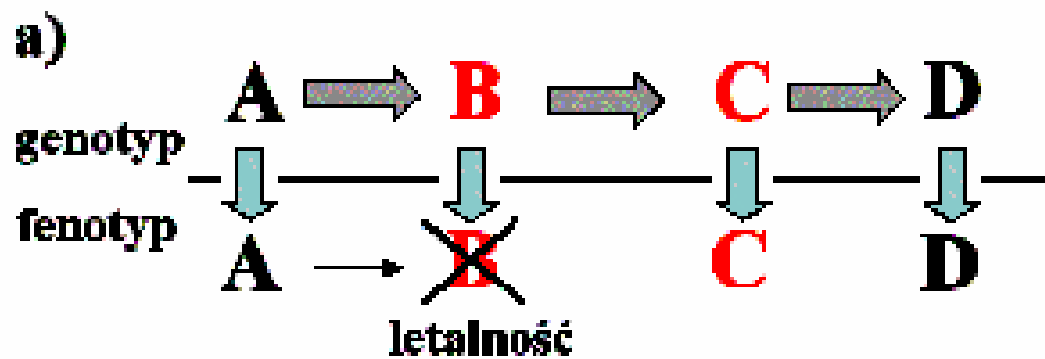


Rok 2003

Przynajmniej część obserwowanych fenotypów powstałych w skutek zaburzenia działania Hsp90 ma podłoże epigenetyczne



Wniosek: Organizmy żywe posiadają system buforujący zmiany genetyczne, które następnie mogą się ujawnić w warunkach stresu



Mechanizm działania białka HSP90 jako układu buforującego zmiany genetyczne. a) sytuacja w której mutacja cechy A w cechę B powoduje letalność organizmu, cecha D nie zostaje osiągnięta. Brak układu buforującego. b) HSP90 uniemożliwia ekspresję fenotypu B i C, w obecności HSP90 białka warunkujące fenotyp B i C działają podobnie jak w fenotypie A. W wyniku działania czynnika stresowego ochronna funkcja HSP90 zostaje zaburzona, w efekcie organizm zaczyna przejawiać cechę D. Cechy A, B, C, D mogą być uwarunkowane przez jeden gen, ale nic nie stoi na przeszkodzie aby były to cech poligeniczne (wykazano, że obserwowane zmiany u *D. melanogaster* były warunkowane przez wiele genów). Kolorem czerwonym zaznaczono cechy niekorzystne

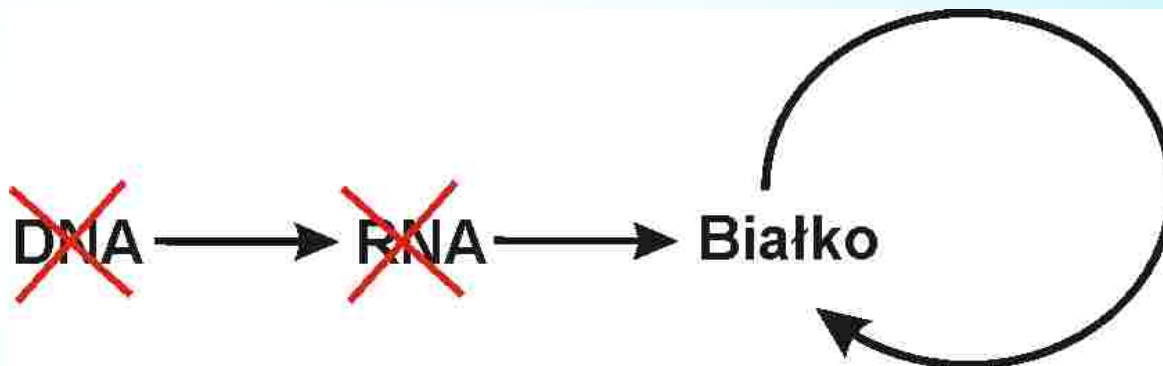
PRIONY

DNA → RNA → Białko

Centralny dogmat biologii molekularnej – przepływ informacji genetycznej

Priony – białkowe cząsteczki zakaźne odpowiadające za cały szereg chorób neurodegeneracyjnych (u człowieka choroba kur, Creutzfeldta i Jacoba, zespół Gerstmann, Ttrausselera i Schenkera; u owiec i kóz choroba scrapie; u bydła choroba szalonych krów).

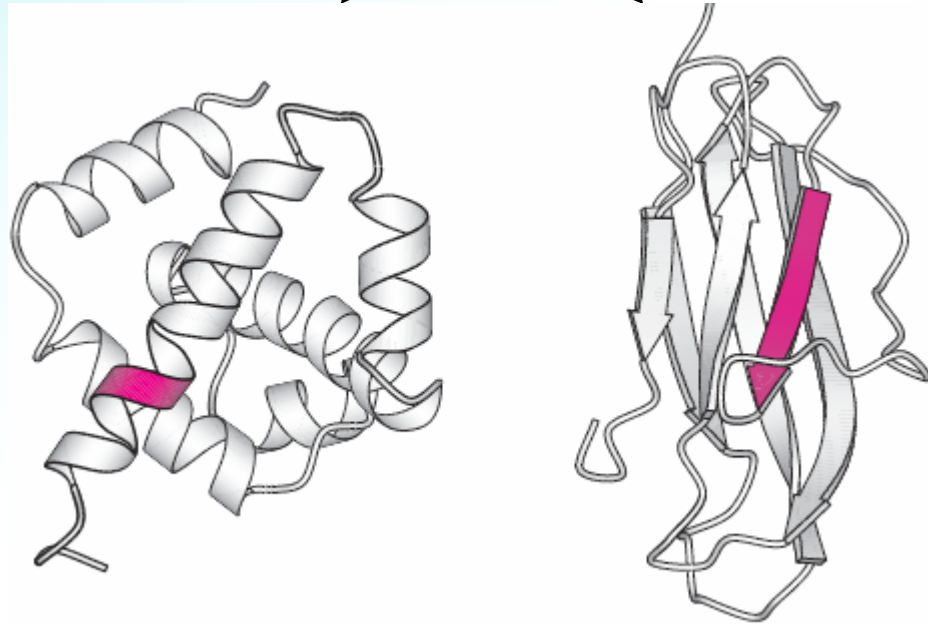
Priony (definicja genetyczna) - zakaźna, **nietypowa** forma konformacyjna białka produkowanego przez dany organizm, która jest powielana wymuszając zmianę białka własnego typu o normalnej konformacji do przyjęcia struktury typu prionu.



cząsteczka samopowielająca się

Priony

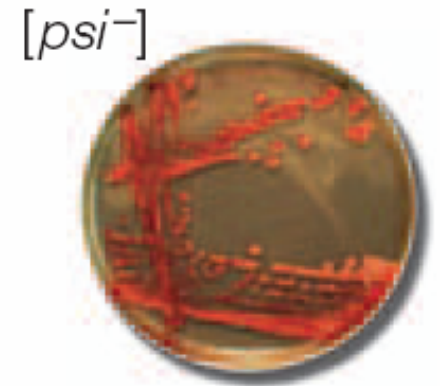
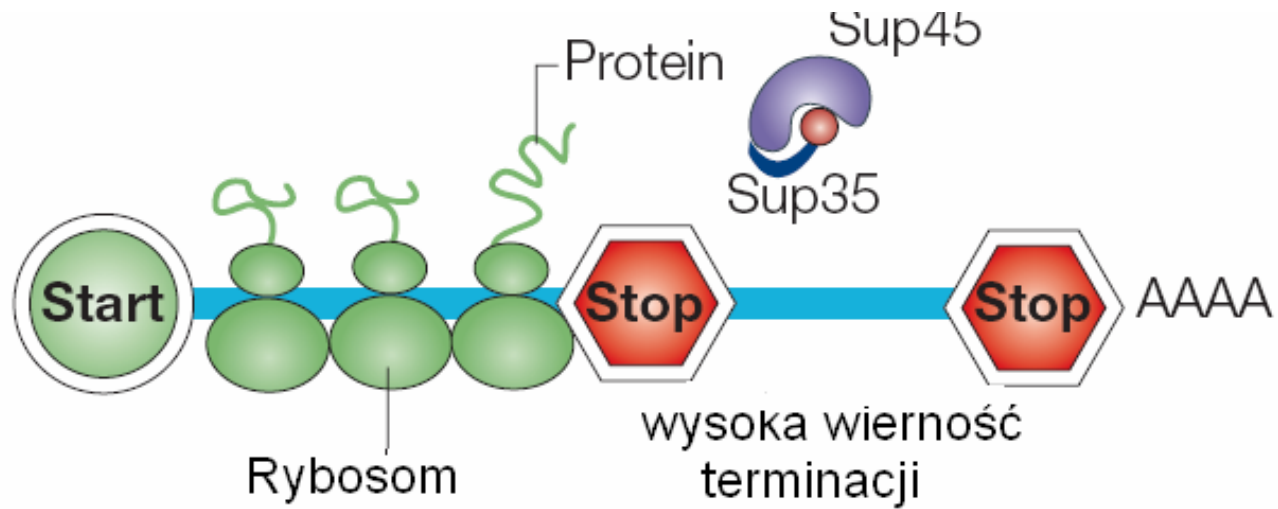
Ta sama sekwencja aminokwasów



**Konformacja alfa helisy
(PrP^C)**

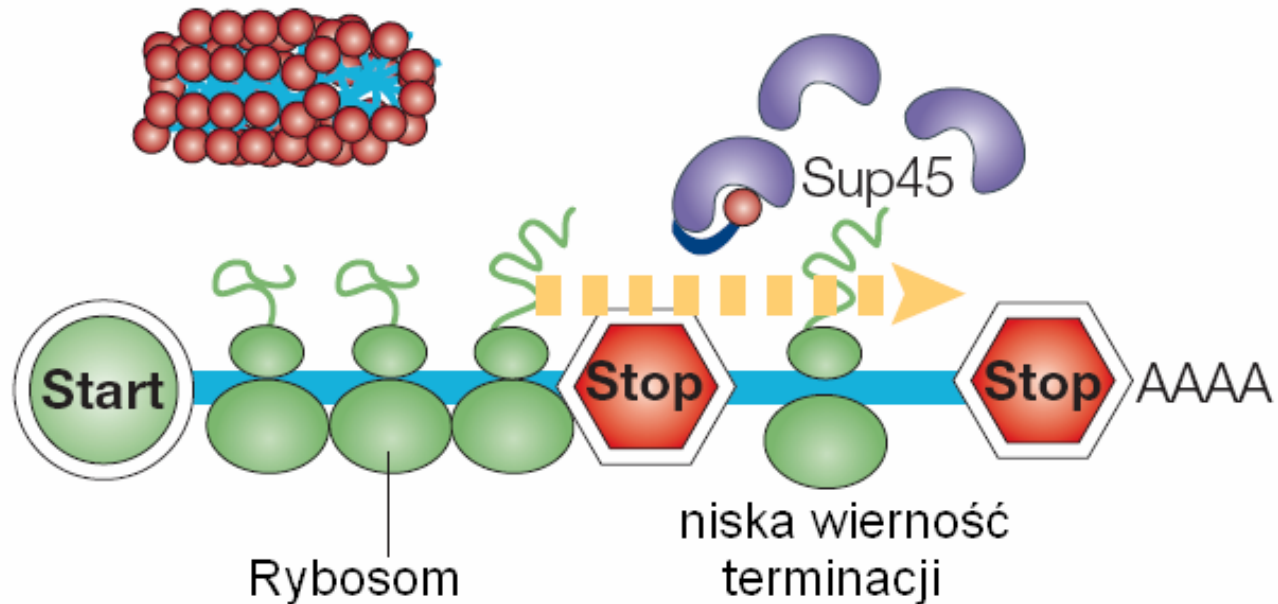
**Konformacja beta kartki
(PrP^{Sc})**

Priony



Genotyp: *ade1-14*
Fenotyp: ade⁻

skupiska prionów Sup35



Genotyp: *ade1-14*
Fenotyp: ADE⁺

Priony

Priony mogą nieść korzystne cechy dla organizmu (około 25% fenotypów wywołanych białkami prionowymi u drożdży jest korzystna)

Przejście ze stanu białka natywnego do stanu prionowego i vice versa jest spontaniczne i zachodzi z częstością 10^{-5} – 10^{-7}

Jeśli cecha warunkowana prionami jest korzystna ewolucja będzie miała wystarczająco dużo czasu aby utrwalić daną cechę na drodze mutacji co samoistnie spowoduje powrót białek prionowych do natywnej formy (stan prionowy nie będzie dłużej faworyzowany przez ewolucję)

Geny nie podlegające opóźnionej terminacji mogą szybciej ewoluować w kierunku nowych właściwości ponieważ przynajmniej na część białka (jeśli nie na całe) przestaje działać selekcja.

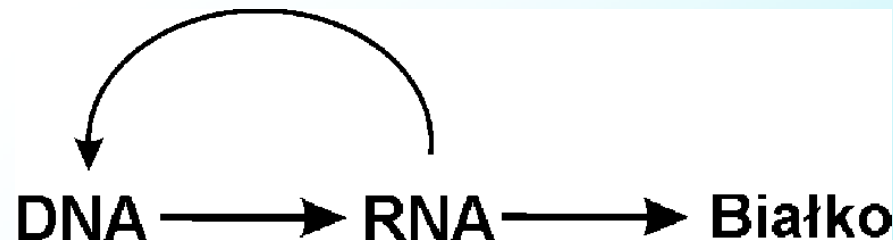
Molekularny mechanizm lamarkizmu

Jeśli założymy możliwość dziedziczenia cech nabytych to jak niby miałyby przebiegać ten proces na poziomie molekularnym?

Sceptyk: Przecież to nie możliwe

A może jednak?

W 1959 roku odkryto specyficzny enzym zwany **odwrotną transkryptazą**, występuje on dość pospolicie w przyrodzie (posiada go cała klasa retrowirusów np. wirus HIV). Enzym ten przeprowadza syntezę DNA w oparciu o matrycę RNA (a to zmienia centralny dogmat przepływu informacji genetycznej)



Molekularny mechanizm Lamakarkizmu

Ale co to ma wspólnego z dziedziczeniem cech nabytych?

Scenariusz działania:

- wyobraź sobie silnie wyspecjalizowaną komórkę (jednocześnie nie będącą komórką rozrodczą) produkującą pewien określony rodzaj białka (powiedzmy, że białko to stanowi 90% białek przez nią produkowanych)**
- w komórce takiej większość RNA będzie więc kodowało owe białko**
- w czasie życia komórki będą zachodzić liczne mutacje (założmy, że będzie to wynikiem m.in. specyficznej polimerazy)**
- część z nich może się okazać korzystna, mimo to zostają one utracone (przecież nasza komórka nie odróżnicuje się)**
- na (nie)szczęście komórka ulega infekcji przez retrowirusa**

A co dalej to już łatwo sobie wyobrazić....

Molekularny mechanizm Lamakarkizmu

Nasza komórka posiada w większości RNA kodujące masowo produkowane białko, to mRNA zostaje włączone do kapsydu i ulega rozprzestrzenieniu na inne komórki (np. prekursorowe komórki rozrodcze,) tam wirus dążąc do reprodukcji materiału genetycznego przepisuje RNA na cDNA za pomocą odwrotnej transkryptazy.

Teraz dochodzi do rekombinacji homologicznej na zasadzie podobieństwa genomowego DNA kodującego nasze białko a cDNA dostarczonym przez wirusa.

Korzystna cecha nabyta za życia dziedziczy się na dalsze pokolenia.

Brzmi nieprawdopodobnie, za dużo mało prawdopodobnych zdarzeń.
Brak przykładów?

No cóż, niektórzy badacze twierdzą, że tak właśnie wygląda ewolucja genów immunoglobulinowych. Wystarczy, że nasza komórka będzie limfocytym B stymulowanym do produkcji określonego antygenu. Efekt hipermutacji somatycznej zostaje (czasem) przekazany na następne pokolenie.

Zupełnie nowy poziom ewolucji

Na czym polega istota ewolucji? Istota teorii Darwina polegającej na dziedziczeniu cech korzystnych w celu coraz większego doskonalenia się organizmów?

Zapomnijmy na moment o DNA , Darwinie i Lamarcku.

Istotą ewolucji jest przekazanie potomstwu cech korzystnych tak, aby było lepiej dostosowane do życia w otaczającym go środowisku niż jego przodkowie.

W takim razie czy nie jest dziedziczeniem:

- uczestnictwo młodych zwierząt w początkowym okresie życia, gdy u boku matki uczą się zdobywać pokarm, lokalizować niebezpieczeństwo i go unikać**
- przekazywanie wiedzy w formie przekazów kulturowych jak również w formie pisanej**

Takie działanie jest już w prostej linii dziedziczeniem według koncepcji Lamarcka - dziedziczą się cechy nabyte, powstałe w zamierzonym celu.

Zupełnie nowy poziom ewolucji

Richard Dawkins nazwał przekazy kulturowe **memami**

Istnieje tutaj pewna analogia między genami a memami. Możemy mówić o allele i puli genów oraz memie i puli memów. Zarówno jedno jak i drugie bezustannie się zmieniają dążąc do doskonałości.

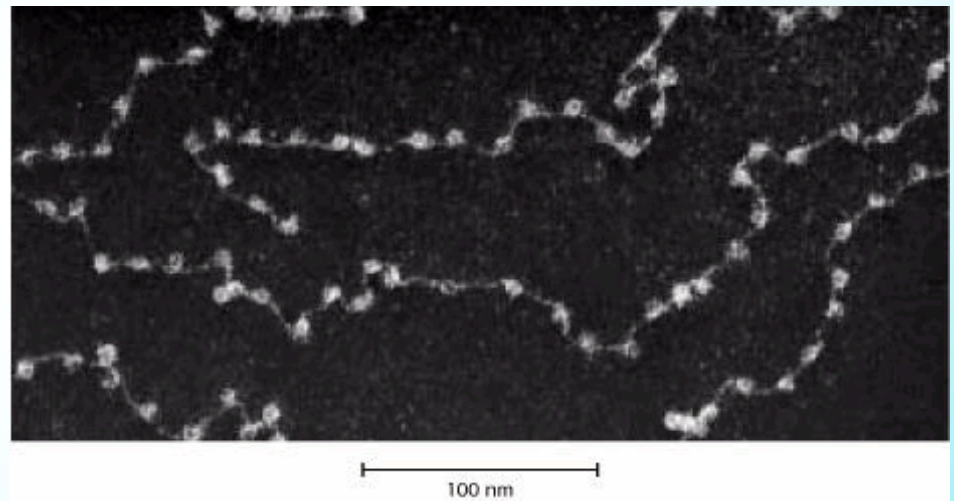
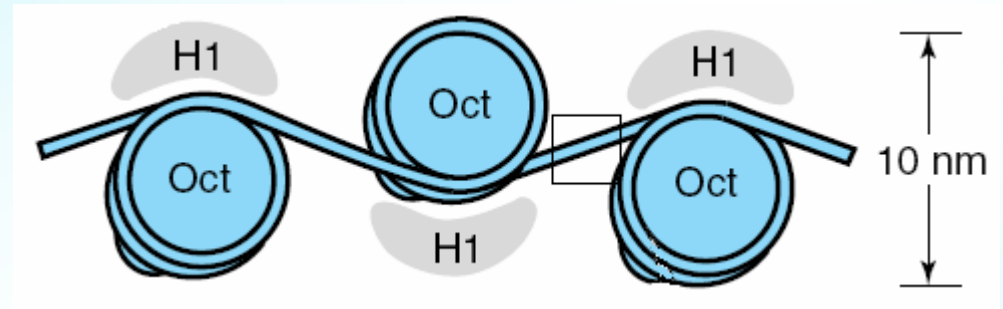
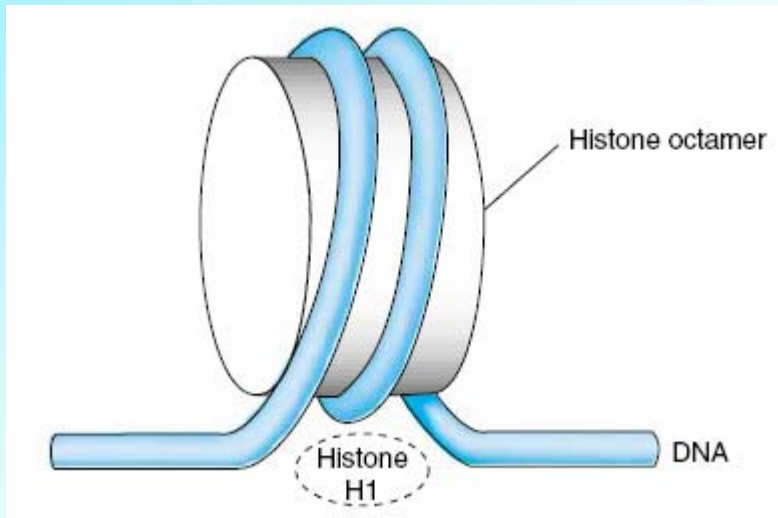
Tak więc w trakcie dzisiejszego wykładu nabyliście pewne cechy (wiadomości) i istnieje duża szansa, że jeśli okażą się one korzystne (użyteczne) zostaną one zapamiętane i przekazane dalej na następne pokolenia. W ten sposób chcąc nie chcąc przyznacie przynajmniej częściowo rację Lamarckowi.

Literatura:

1. **Darwin, Ch. R (1859) On The Origin Of Species**
2. Encyklopedia PWN 2003
3. Dawkins R (1982). *The Extended Phenotype*. Freeman, SanFrancisco
4. Wierzbicki AT (2004) Dziedziczenie epigenetyczne. Kosmos 53, 271-280
5. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (2003) Harper's Illustrated Biochemistry (26th edition). The McGraw-Hill Companies
6. Faili A (2002) Induction of somatic hypermutation in immunoglobulin genes is dependent on DNA polymerase λ . Nature 419, 944–947
7. McKenzie GJ, Lee PL, Hastings PJ, Rosenberg SM (2001) SOS mutator DNA polymerase IV functions in adaptive mutation and not adaptive amplification. Mol. Cell. 7, 571–5
8. Dov Por F (2006) The actuality of Lamarck: towards the bicentenary of his Philosophie Zoologique. Integrative Zoology 1, 48-52
9. Slack JMW (2002) Conrad Hal Waddington: the last Renaissance biologists? Nat. Rev. Genet. 3, 889-895
10. Rutherford SL, Lindquist S (1998) Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. Nature 396, 336-342
11. Rutherford SL (2003) Between genotype and phenotype protein chaperones and evolvability. Nat Rev Genet 4, 263-274
12. Sollars V, Lu X, Xiao L, Wang X, Garfinkel MD, Ruden DM (2003) Evidence for an epigenetic mechanism by which Hsp90 acts as a capacitor for morphological evolution. Nat Genet 33, 70-74

Literatura cd.

13. Hoenigsberg H (2003) Cell biology, molecular embryology, Lamarckian and Darwinian selection as evolvability. *Genet. Mol. Res.* 2(1), 7-28
14. Sangster TA, Queitsch C (2005) The HSP90 chaperone complex, an emerging force in plant development and phenotypic plasticity. *Curr. Opin. Plant Biol.* 8, 86-92
15. Shorter J, Lindquist S (2005) Prions as adaptive conduits of memory and inheritance. *Nat. Rev. Genet.* 6, 435-450



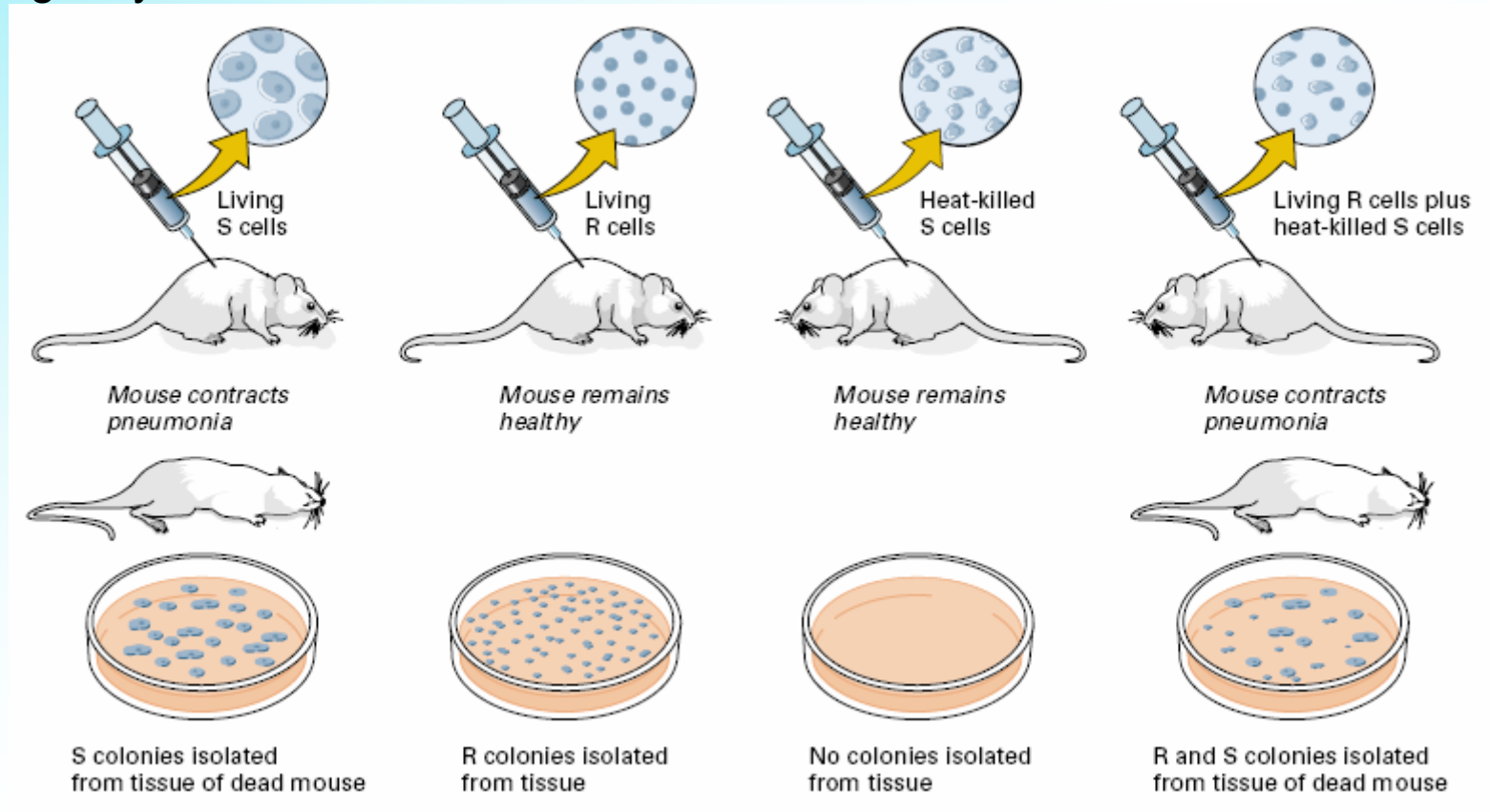
Mikrofotografia elektronowa chromatyny ukazująca strukturę „koralików na sznurku” (Fot. A. Olins i D. Olins).

[wstecz](#)

Griffith F (1928)

Avery O.T., MacLeod C.M. McCarty M. (1944)

DNA nośnikiem informacji genetycznej – transformacja niepatogennych dwoinek zapalenia płuc z wykorzystaniem DNA wyizolowanego ze szczepów patogennych.

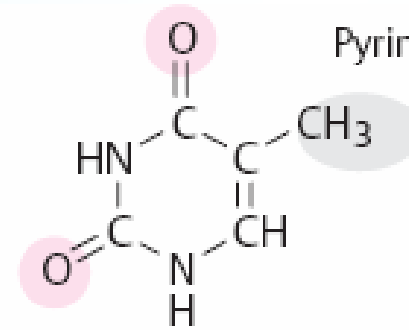
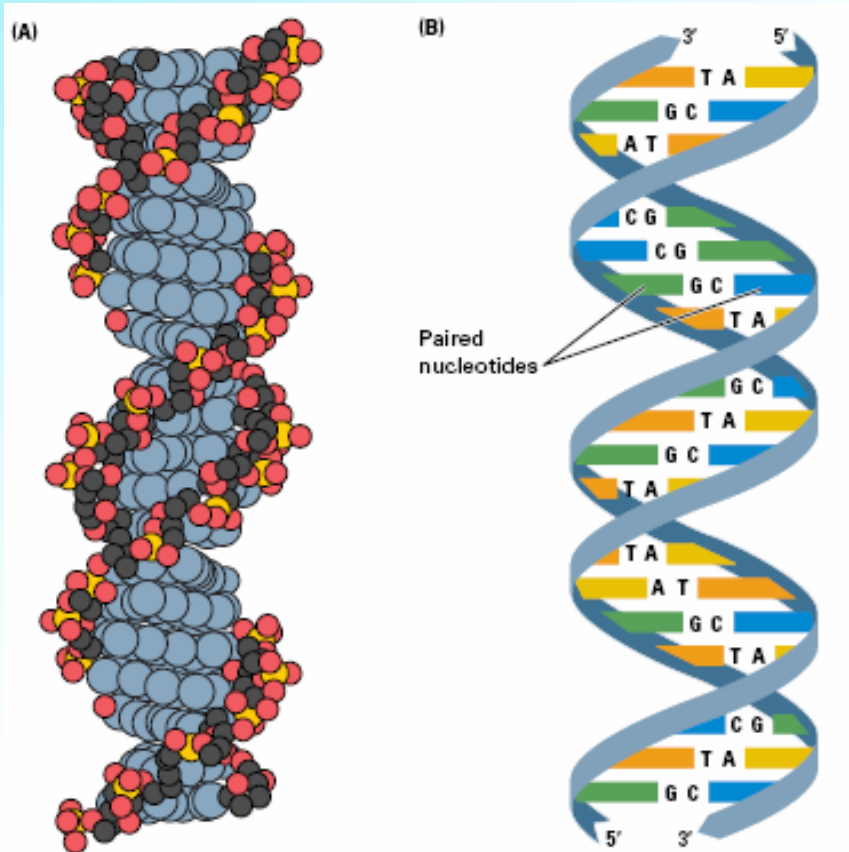
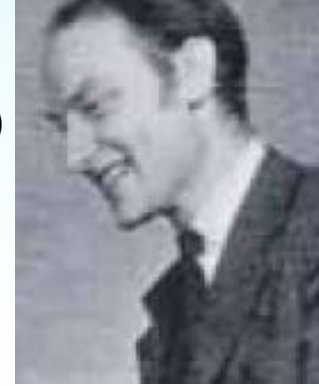


Efekt: niektóre bakterie niepatogenne nabyły cechy zjadliwości (1928)

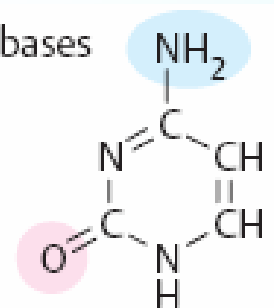
Przyczyna: włączenie egzogenego DNA do genomu (1944)



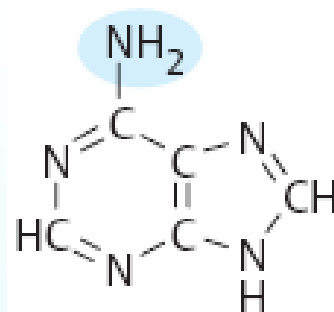
Watson J.D. Crick F. (1953)



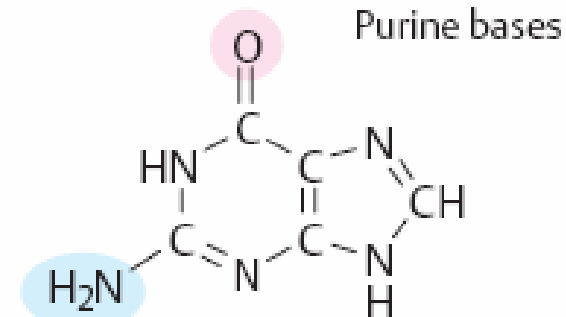
Thymine (Thy)



Cytosine (Cyt)



Adenine (Ade)



Guanine (Gua)



Muller H.J. (1927)



Dzięki działaniu **promieniami rentgenowskimi** na muszki owocowe *Drosophila melanogaster* w ciągu tygodnia otrzymał więcej mutantów tego gatunku niż poznano przez ostatnie 20 lat.

[wstecz](#)

Jak powszechnie wiadomo ojcem genetyki jest:

Grzegorz Mendel („*Badania nad mieszańcami roślin...*” 1866, wyd. pol. 1915).

Jednak...

W 1842 Darwin zamieszkał w swej posiadłości Down pod Londynem, gdzie przebywał do końca życia; zajmował się m.in. pnączami, ruchami roślin i roślinami owadożernymi; badał polimorfizm kwiatów, owadopylność storczyków, skutki samozapylania i zapylania krzyżowego; zaobserwował prawidłowości dziedziczenia w doświadczeniach z wyżlinem i pierwiosnkami; swą teorię dziedziczności nazwał pangenezą (dopuszczał w niej dziedziczenie cech nabytych)²

Wstecz

Obecnie coraz więcej specjalistów przychyliła się do stwierdzenia, że głównym czynnikiem warunkującym powstanie wyjątkowo okazałej szyi żyrafy była potrzeba wcześniejszego wypatrzenia niebezpieczeństwa, a nie sięganie po pokarm.

MUTACJE – przypadkowe błędy, które czasem wychodzą na dobre